

消化管ホルモンによる食欲調節

上野 浩晶 *Hiroaki Ueno* (宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野)

中里 雅光 *Masamitsu Nakazato* (宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野教授)

● key words 視床下部/迷走神経/グレリン/GLP-1/PYY

はじめに

消化管は食物の消化や栄養素の吸収のみならず、多くの消化管ホルモンを分泌することでブドウ糖代謝、食欲、消化管運動、消化酵素や腸液の分泌調節、循環調節などの生理作用にもきわめて重要な役割を担っている。本稿では、中枢神経系における食欲調節メカニズムを概説した後に、消化管で産生される各種ホルモンによる食欲調節機構について、中枢神経系との機能連関を含めて概説する。

I. 中枢神経系における食欲調節機構 (図)¹⁾

食欲調節機構の中心は視床下部である。視床下部には多数の食欲調節物質が発現しており、複雑かつ巧妙に機能連関しているが、さらに視床下部には消化管や脂肪組織など末梢臓器からの情報が液性または神経性に伝達されるとともに、大脳辺縁系などの上位中枢からの記憶や認識などの情報も入力され、統合されて最終的に食べるか、食べるのを止めるかが決定される。

視床下部弓状核には食欲亢進作用をもつneuropeptide Y (NPY) /agouti-related regulatory peptide (AgRP) ニューロンと食欲抑制作用をもつpro-opiomelanocortin (POMC) ニューロンが存在する。POMCからは α -メラニン細胞刺激ホルモン (α -MSH) が生成され、 α -MSHはメラノコルチン4型受容体 (melanocortin-4-receptor : MC4R) の

アゴニストとして食欲抑制に作用する。NPYとAgRPはそれぞれNPY受容体とMC4Rを介して食欲亢進に作用する。AgRPはMC4Rのインバースアゴニストであり、 α -MSHと拮抗して食欲を亢進する。また、AgRPは内向き整流性カリウムチャンネルKir7.1のアゴニストとしても作用し、視床下部室傍核のMC4R発現ニューロンの過分極をきたすことでも食欲亢進作用を示す。

視床下部室傍核には食欲抑制物質であるコルチコトロピン放出ホルモン、ネスファチン、オキシトシンなどの各ニューロンが存在し、視床下部外側野や弓状核などからの神経入力がある一方、食欲抑制に作用するヒスタミンニューロンなどに神経投射を認める。室傍核の各ニューロンは、発現しているMC4Rを介して弓状核のPOMCニューロンとNPY/AgRPニューロンの作用を発揮する。また、NPY/AgRPニューロンは室傍核のオキシトシンニューロンに発現しているgamma amino butyric acid (GABA) 受容体を介して同ニューロンの活動を抑制して摂食亢進作用を示す。

視床下部外側野には食欲亢進作用をもつオレキシンとメラニン凝集ホルモンの含有ニューロンが存在しており、各ニューロンに発現しているMC4Rを介して弓状核のPOMCニューロンとNPY/AgRPニューロンの作用が発揮される。視床下部腹内側核は古くから満腹中枢と呼ばれ、レプチン受容体やMC4Rが多く発現しており、steroidogenic factor 1 (SF-1) やpituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) 含有ニューロンが存在する。SF-1は転写因子として、特にエネルギー過剰摂取後のエネルギー消