

## 総説特集Ⅱ おいしく味わう脳のしくみ—脳内物質の観点から 4

## 神経ヒスタミンによる食行動およびエネルギー代謝調節\*

吉松 博信・坂田 利家\*\*  
(大分医科大学医学部第一内科教室)

視床下部ヒスタミン神経は摂食行動、飲水行動、体温調節、睡眠覚醒サイクル、神経内分泌など種々の視床下部機能に関与している。なかでも神経ヒスタミンは末梢のグルコース代謝に連動して賦活化され、血糖上昇作用、脳へのグルコース輸送促進作用、脳内グリコーゲン分解作用などにより、生体、特に脳のエネルギー代謝の恒常性維持に寄与している。最近これらの調節系に加え、神経ヒスタミンが肥満遺伝子産物であるレプチンの脳内ターゲットの一つとして機能していることが明らかになった。神経ヒスタミンは摂食調節系として機能しているだけでなく、広く生体のエネルギー代謝の恒常性維持に寄与している。  
キーワード：神経ヒスタミン、視床下部、摂食行動、エネルギー代謝、レプチン

## はじめに

肥満遺伝子産物であるレプチンの発見以来、脂肪組織は単なるエネルギー貯蔵部位ではなく、代謝制御系として活発に機能している分泌臓器であることが認識されるようになった<sup>1)</sup>。脂肪組織から分泌されたレプチンは食欲調節中枢である視床下部に作用し、摂食行動抑制作用を示す。一方で、この脂肪組織由来の情報は視床下部-自律神経系、内分泌系を介して末梢のインスリン分泌、脂肪代謝およびエネルギー消費に影響を与え、エネルギー代謝の恒常性維持に寄与している。すなわち、脳と脂肪組織間における情報交換がエネルギー代謝調節系において重要な役割を担っている。この新たに判明した調節系において、従来より知られている摂食調節物質がどのように位置づけられるか、また新たな調節物質がどのように介在しているのか、現在これらは大きな研究課題となっている。なかでも視床下部に存在する神経ヒスタミンは、レプチンの脳内ターゲットの一つとしてこれらの情報処理過程に関与していることが最近明らかになった<sup>2)</sup>。そこで神経ヒスタミンの生理機能について、食行動調節およびエネルギー代謝調節機能を中心に概説する。

## 1. 神経ヒスタミンの局在と入出力系

ヒスタミンニューロンの細胞体は後部視床下部に位置する結節乳頭核(tuberomammillary nucleus, TMN)に限局して存在する。その神経投射は脳のほぼ全域にわたり、視床下部の諸中枢へは特に密に分布している<sup>3)</sup>。視床下部内では、満腹中枢である視床下部腹内側核(ventromedial hypothalamic nucleus, VMH)や室傍核(paraventricular nucleus, PVN)、体温中枢である視索前野(preoptic area, POA)などへの投射が著明で、それぞれ投射部位の生理機能に密接に関わっている。脳幹においては三叉神経中脳路核(mesencephalic trigeminal nucleus, Me5)への投射が認められ、後述する咀嚼機能への関与が示唆されている。ヒスタミン神経系への入力系としては、中脳から延髄に存在するノルアドレナリンやセロトニン神経系の細胞体からの神経投射があり、これらは神経ヒスタミンの覚醒レベルおよび睡眠調節機能に関係がある。最近、睡眠中枢であることが同定された、腹外側視索前野(ventrolateral preoptic area, VLPO)からもGABAやgalanin含有ニューロンによるヒスタミン神経系への特異的な投射があることが判明し注目を集めている<sup>4)</sup>。視床下部内では摂食行動や自律神経系の調節に関与している視床下部背内側核(dor

\*Received Feb. 28, 2000; Accepted Mar. 6, 2000.

Feeding behavior and energy metabolism regulated by hypothalamic histamine neurons.

\*\*Hironobu Yoshimatsu and Toshiie Sakata: Department of Internal Medicine I, School of Medicine,

Oita Medical University, Idaigaoka, Hasama, Oita 879-5593, Japan; sakata@oita-med.ac.jp, Fax +81-97-549-4480

somedial hypothalamic nucleus, DMH)、その生理機能がまだ不明である腹側前乳頭核(ventral premammillary nucleus, PMV)からの直接入力があることが証明されている。これらの中枢からの入力はレプチンと神経ヒスタミンの機能連絡を考える上で重要である。また摂食調節系として重要なオレキシン受容体やmelanocortin4-receptor(MC4-R)が神経ヒスタミンの起始核であるTMNに存在しているとする報告もあるが詳細は今後の課題である。視床下部外では前述したMe5からのreciprocalな入力があり口腔内感覚受容との関係が示唆される。また内臓皮質として自律神経機能への関与が示唆されている大脳皮質前頭前野からの入力も興味深い、その機能的意義は不明である。

## 2. 神経ヒスタミンの生合成、放出と受容体機構

ヒスタミンはアミノ酸の一つであるヒスチジンを基質として、ヒスタミン神経細胞体およびその神経終末に存在するヒスタミン合成酵素であるhistidine decarboxylase (HDC) によってone step formationで

合成される。 $\alpha$ -fluoromethylhistidine(FMH)はHDCの自殺基質で、FMHの投与により神経ヒスタミンを特異的に約48時間枯渇化させることができるため、各種実験に用いられている。脱分極によって神経終末から放出されたヒスタミンはヒスタミン $H_1$ 受容体あるいは $H_2$ 受容体と結合することによりその機能を発揮する。ヒスタミン神経の神経終末には $H_2$ 受容体がpresynaptic レベルに存在する。これはヒスタミンの合成と放出に関わる自己受容体で、放出されたヒスタミンが結合することにより、ヒスタミン合成と放出を自己抑制的に調節している。したがってこの $H_2$ 受容体のantagonistを用いることにより、内因性にヒスタミンを放出させることが出来る。細胞外に放出されたヒスタミンはhistamine N-methyltransferaseによってtele-methylhistamine(tMH)へと変換され、tMHはさらにmonoamine oxidase(MAO)によって代謝される。MAO阻害薬であるpargylineで前処置することによりヒスタミンの代謝産物であるtMHが蓄積してくる。このtMH蓄積量をヒスタミンの代謝回転、すなわちヒスタミンの合成と放出の指標として用いる。

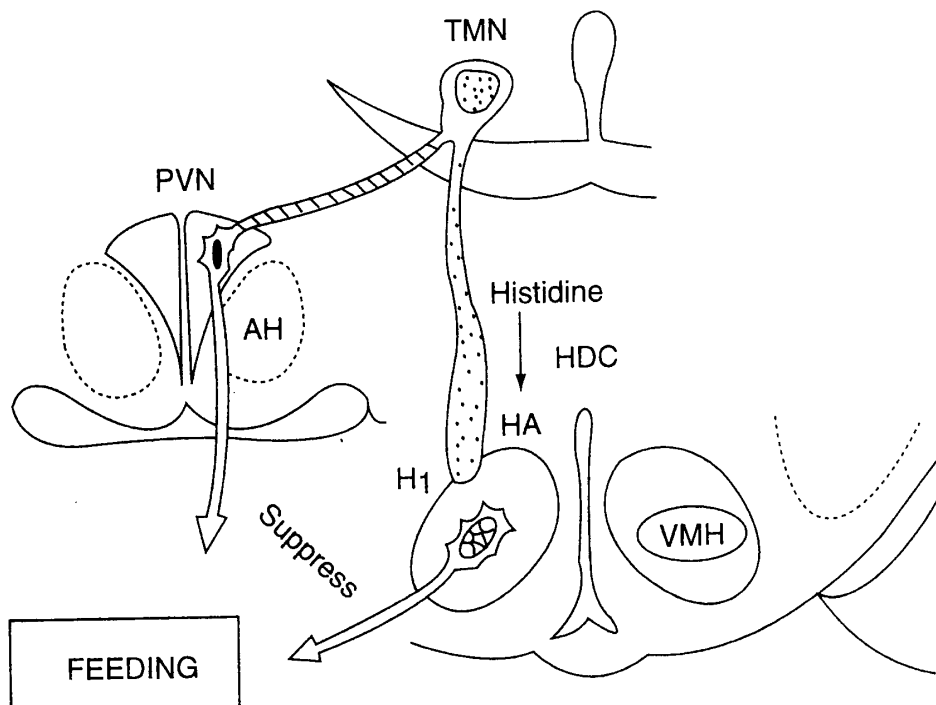


図1. 神経ヒスタミンの摂食調節作用<sup>3)</sup>。

TMN; tuberomammillary nucleus、結節乳頭核、PVN; paraventricular nucleus、室傍核、AH; anterior hypothalamus、前視床下部、VMH; ventromedial hypothalamic nucleus、視床下部腹内側核、HDC; histidine decarboxylase、ヒスチジン脱炭酸酵素、HA;ヒスタミン、H<sub>1</sub>; ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体。  
神経ヒスタミンは満腹中枢であるVMHおよびPVNのH<sub>1</sub>受容体を介して摂食行動を抑制する。

### 3. 食行動調節系における神経ヒスタミン機能

#### 3.1 神経ヒスタミンの摂食調節機能

ヒスタミンをラット第3脳室内に投与すると強い摂食抑制作用を示す。同様にH<sub>1</sub>受容体antagonistであるチオペラミドを投与し、内因性の神経ヒスタミンを放出させることで、摂食抑制反応が観察される<sup>5)</sup>。この神経ヒスタミンの摂食抑制作用はH<sub>1</sub>受容体antagonistの前処置で消失し、H<sub>2</sub>受容体の前処置では効果がないことから、摂食抑制作用がH<sub>1</sub>受容体を介して発揮されることがわかる。視床下部内への微量注入実験、電気生理学の実験結果から、神経ヒスタミンの摂食抑制作用は満腹中枢であるVMHあるいはPVNのH<sub>1</sub>受容体を介していることも明らかになった(図1)<sup>6,7)</sup>。

#### 3.2 咀嚼機能と神経ヒスタミン

摂食行動にともなう神経ヒスタミンの動態変化を視床下部レベルで観察すると、一回の食事の摂食中に上昇し始め、食事終了時に最も高値を示す<sup>8)</sup>。摂食行動を終了させるために、神経ヒスタミンが食事終了時に駆動されることを示唆している。実際、VMHの神経ヒスタミンを、FMHの微量注入によって局所的に枯渇化させると、一回食事の摂食量が増加し、食事時間が延長する(図2B)<sup>9)</sup>。では、この摂食終了時に神経ヒスタミンを駆動するのはどのような情報であろうか。摂食調節に関与する末梢由来の情報として、食事中に増加するグルコースとインスリンは最も重要な液性情報である。これらの液性情報はVMHのグルコース受容ニューロンの活動を変化させることで、満腹信号として機能している<sup>9)</sup>。しかし、これらの液性情報は神経ヒスタミンの活性化物質とは考えにくい。なぜなら、神経ヒスタミンは高血糖ではなく、低血糖状態によって賦活化されるからである。またインスリン誘発性低血糖は神経ヒスタミンの代謝回転を亢進させるが、インスリン自体は神経ヒスタミンに直接的な作用はない<sup>9)</sup>。これらについては後述する。そこで、食物摂取に対応して増加する神経ヒスタミンの活性化因子を明らかにするため、以下のような実験を行った。通常飼料の経口摂取、通常飼料と同カロリーの液体飼料の胃チューブによる投与、同量の水分の投与をラットに行い、3群で視床下部神経ヒスタミン代謝回転の変化を比較検討した。その結果、通常飼料摂取群では神経ヒスタミンの代謝回転が亢進し、他の2群では

変化がなかった<sup>9)</sup>。このことから、神経ヒスタミンの活性化には食物が消化吸収されることではなく、経口摂取されることが必要であることが判明した。すなわち、経口摂取の過程における口腔内感覚情報が神経ヒスタミンの駆動信号として機能していると考えられる。その感覚情報が味覚である可能性は完全には否定できないが、現在のところ咀嚼などによって生じる口腔内の固有感覚である可能性が高い。Me5は、歯根膜や筋紡錘から発する固有感覚を三叉神経を介して受け取る求心性感覚情報の中継路核である。三叉神経運動核(Mo5)に投射することで、咀嚼機能に関する反射経路を形成している。神経ヒスタミンの細胞体が存在する視床下部のTMNにはこのMe5からの神経連絡があり、この系を介して口腔内固有感覚情報を受容している。すなわち、食事による神経ヒスタミンの代謝回転増加は、咀嚼時の口腔内固有感覚情報がMe5を経由してTMNに運ばれることによって生じていると考えられる。結果的に放出された神経ヒスタミンは満腹情報として食事を終了させる機能を果たすことになる。咀嚼が満腹感の形成を促すことは古くから知られており、臨床的にも咀嚼法として肥満症の治療に用いられてきた。これらの実験結果はその臨床的有用性に科学的根拠を与えるものである。

以上、咀嚼によって神経ヒスタミンが駆動され、それが満腹信号として機能することを述べたが、咀嚼機能に関する神経ヒスタミンの役割にはもう一つの重要な機能がある。Me5からTMNへの神経投射があることを前述したが、逆にMe5はTMNからの神経投射を受けている。脳内のヒスタミン神経系の投射はシナプス構造を有しない線維連絡が一般的であるが、Me5においては特異的にヒスタミン神経系のシナプス形成が認められている。食物摂取にともなう神経ヒスタミンの動態変化をみると、VMHを含む視床下部領域では食事終了時に増加するのに対し、このMe5領域では食事の比較的早期に増加する<sup>9)</sup>。さらに、Me5の神経ヒスタミンをFMHを用いて局所的に枯渇化させ、食行動に関する指標を解析するとVMHのそれとは異なった結果が得られる。ヒスタミン枯渇条件下では、一回の食事の食物摂取量には影響がないが、食事持続時間が延長し、食物摂取速度が低下する(図2A)<sup>9)</sup>。すなわちMe5における神経ヒスタミンは、食事摂取速度の規定という運動機能調節に関与していることになる。Me5が三叉神経運動核との間で咀嚼機能の反射経路を形成して

いることから、Me5での神経ヒスタミンの役割は固有感覚情報受容を修飾し、それを運動系へ反映させることにより咀嚼機能の調節を行っていると考えられる。Me5では、食事の最中比較的早期から神経ヒスタミンが増加するのも、この咀嚼機能との関連から考えると理解しやすい。

以上のように食行動における神経ヒスタミン機能は部位特異性を示し、一方は食事の後期に立ち上がりVMHを介して食事終了の信号として機能し、他方は食事の早期からMe5を介して咀嚼機能を調節し、食行動遂行系として機能していることが考えられる。

### 3.3 神経ヒスタミンによる摂食行動概日リズムの調節

咀嚼機能や食事終了に関する神経ヒスタミン機能を短期の摂食行動調節作用とすると、長期的摂食行動調節として神経ヒスタミンのリズム調節機能があげられる。神経ヒスタミンの覚醒-睡眠サイクルの調節機能については、ノルアドレナリン神経系やセロトニン神経系との関連から従来より注目されていた。睡眠中枢であるVLPOとの神経連絡が最近明らかにされるにいたって、本調節系における神経ヒスタミンの役割がますます重要視されるようになった。通常、ラットは夜間に摂食行動を行う。FMHを第3脳室内に持続投与し、神経ヒスタミンを慢性的に枯渇させると、摂食行動の概日リズムが徐々に消失し

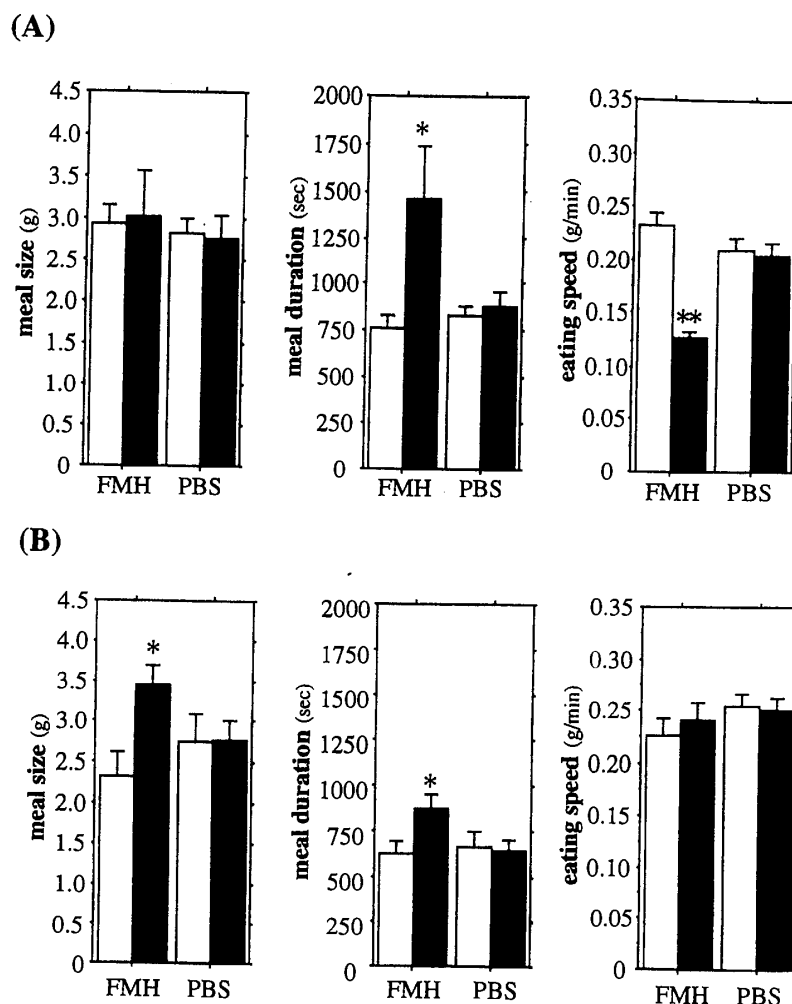


図2. 三叉神経中脳路核(Me5) (A)および視床下部腹内側核(VMH) (B)における神経ヒスタミン枯渇化による摂食行動の変化<sup>9)</sup>.

FMH;  $\alpha$ -fluoromethylhistidine, PBS; phosphate buffered saline.

Me5の神経ヒスタミン枯渇化によって摂食持続時間が延長し、摂食速度が低下する。VMHの神経ヒスタミンの枯渇化によって摂食量が増加し、摂食持続時間が延長する。

てくる<sup>10)</sup>。飲水行動や活動性についても同様である。この時、24時間摂食量には影響がない。摂食抑制物質である神経ヒスタミンの慢性的な枯渇状態が24時間摂食量に影響しないことは、一見矛盾した現象に見える。しかし、これは後述するH<sub>1</sub>受容体欠損マウスにも認められる現象で、神経ヒスタミンの枯渇化や受容体欠損にともない、他の摂食調節物質が一回食事量や食事リズム調節以外のところで代償性に機能していることが考えられる。神経ヒスタミンは睡眠-覚醒サイクルに参与する調節系の入力を受けているだけでなく、それ自体が生体リズムの中核である視交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)に投射している。したがって神経ヒスタミンによる行動の概日リズム調節はSCNを介して発揮されると考えられる。

## 4. レプチンと神経ヒスタミン

### 4.1 レプチンと摂食調節中枢

脳内の数多い摂食調節物質のなかでもneuropeptide Y (NPY)は摂食促進物質として最も注目されている。しかし、その欠損マウスでは表現形としての摂食行動や体重に変化は認められない。これに対し、肥満遺伝子のnonsense-mutationがあるob/obマウス、レプチンレセプター異常動物であるdb/dbマウスやZucker fatty (fa/fa) ラットでは、レプチンそのもの、あるいはレプチン作用が欠如しているために、過食と著明な肥満を生じる<sup>11,12)</sup>。このことは摂食調節系のなかで、レプチンが他の調節物質より強支配にあり、それらの上流に位置することを意味している。

脂肪組織から分泌されるレプチンは視床下部のレプチン受容体に結合し、摂食抑制作用やエネルギー代謝調節作用を示す。脳内のレプチン受容体は、VMH、DMH、PVN、弓状核(arcuate nucleus, ARC)後部視床下部のPMVに認められる<sup>13)</sup>。PMV以外はいずれも摂食調節中枢として、あるいは自律神経系や内分泌系の上位中枢としてその重要性が指摘されてきた部位である。VMHは満腹中枢と呼ばれ、摂食中枢である視床下部外側野(lateral hypothalamic area, LHA)とともに、摂食行動調節の中心的役割を担っている中枢である。VMHを破壊すると、動物は過食し肥満になる。LHAの破壊では、食物がとれなくなり、体重が減少する。これらの食欲中枢には血液や脳脊髄液中に含まれる代謝産物やホルモンなどに応答する化学感受性ニューロンが存在する<sup>3)</sup>。PVNもその破壊によって過食や肥満を発症すること

から、満腹中枢の一つと考えられている。PVNには摂食抑制作用と交感神経活動亢進作用を有するcorticotropine releasing hormone (CRH) 産生ニューロンが存在する。レプチン投与によりCRHmRNA発現が増加することからレプチンの主要ターゲットの一つと考えられる<sup>14)</sup>。DMHを破壊すると、LHA破壊と同様に動物は食物の摂取が出来なくなり、体重も減少する。DMHも直接自律神経系へ神経投射していることから、食欲の調節だけでなく、末梢エネルギー代謝調節系として機能している可能性がある。

ARCには摂食促進物質であるNPYの産生ニューロンがある。レプチンの投与によりNPYmRNA発現が低下する<sup>15)</sup>。したがってレプチン受容体異常が存在するZucker fatty ratではレプチンの脱抑制作用として、NPYが増加しており過食と肥満の主要因となっている。ob遺伝子とNPYのdouble mutant マウスでは、NPYが欠損していることで、レプチン欠損による肥満発症が減弱される<sup>16)</sup>。このこともNPYがレプチンの下流として重要であることを示している。ただし、肥満の是正は部分的現象であり、NPY以外の調節物質の関与も同時に示唆される。ARCにはpro-opiomelanocortin (POMC)やagouti related protein (Agrp)の産生ニューロンも存在しており、摂食行動調節系におけるARCの役割が一層重視されるようになった。ヒスタミン神経系の起始細胞が存在するTMNは、レプチン受容体が存在するPMVをとりかこむように近接して存在し、PMVから神経投射を受けている。脳幹に位置する腕傍核(parabrachial nucleus, PBN)もレプチン情報を受容している。PBNは味覚情報を受容しており、その情報は延髄の孤束核(nucleus of the solitary tract, NTS)を経由する内臓由来の情報と共にVMHやLHAに運ばれ、より高次の食行動調節の情報として処理される<sup>3)</sup>。cholecystokinin (CCK)は摂食抑制系のペプチドであるが、その含有ニューロンの起始細胞がPBNに存在しており、VMHへ神経投射している。つまり、レプチンでPBNの活動が促進されると、CCKニューロンが賦活化されて摂食は抑制されることを示唆している。

レプチンの脳内作用との関連で注目されている食欲調節系に、POMC含有神経系とMC4-Rがある<sup>17,18)</sup>。POMC含有ニューロンの起始細胞はARCに存在し、摂食抑制物質である $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH)などのPOMC-derived peptideを産生している。レプチンが欠如しているob/obマウスでARCのPOMCmRNA発現が低下しており、レプチ

ン投与によってその発現が増強される。レプチン受容体異常が存在するdb/dbマウスでもPOMC mRNA発現量は低下している。すなわちPOMC系はレプチンの下流に存在し、レプチンにより促進性の制御を受けていることになる。POMC-derived peptideはメラノコルチン受容体に結合し、情報伝達を行う。摂食行動調節系として重要な受容体はMC4-Rで、VMH、PVN、LHA、DMHで発現が認められる。MC4-Rノックアウトマウスが肥満してくること、MC4-Rのantagonistの投与で摂食亢進が、agonistの投与で摂食抑制が起こることからその重要性が証明されている。

遺伝性肥満のyellow (AY)マウスはagouti遺伝子の変異によって生じるモデル動物である。異所性に発現したagouti蛋白がMC4-Rに結合し、摂食抑制物質である $\alpha$ -MSHに拮抗作用を示すことが肥満発症要因の一つと考えられる<sup>17,18)</sup>。AYマウスはレプチンないしレプチン受容体異常動物モデルと違って、過食、肥満、高血糖などの発症が晩発性で体長も正常以上に発育する。AYマウスでもMC4-Rノックアウトマウスと同様に血中レプチン濃度は上昇しており、このこともMC4-R機能異常にもとづく肥満がレプチン系の下流で生じていることを示唆している。したがって、レプチン→ARCレプチン受容体→POMCニューロン→ $\alpha$ MSH→MC4-Rをmain streamとする摂食抑制性の信号伝達系が想定される。agouti蛋白がAY

マウスで異所性に脳に発現してくるのに対し、ヒトやマウスからクローニングされたAgrpは内因性に視床下部のARCに存在している。Agrpは脳内のMC3-RやMC4-Rの選択的antagonistとして働いており、POMCペプチドとは競合的に作用している。ob/obマウスやdb/dbマウスの視床下部ではAgrpのmRNA発現が上昇し、AYマウスでは逆に低下しているという。Agrpトランスジェニックマウスでは体重、体長、摂食量のいずれもがAYマウスと同様に増加しており、Agrpの脳機能にたいする生理作用はagouti蛋白のそれに匹敵すると考えられる。前述したレプチンからMC4-Rにいたる摂食抑制系のstreamにおける位置づけでは、レプチン→→ (+)POMCとは別に、レプチン→→ (-)Agrpの系が存在し、 $\alpha$ -MSH→MC4-Rの段階を内因性に調節していることが考えられる。

#### 4.2 肥満動物モデルと神経ヒスタミン

Zucker fatty (fa/fa) ratは遺伝性肥満の代表的動物モデルで、著しい過食と肥満を示す。レプチン受容体異常によるレプチン作用不全が同動物の肥満の原因であることが最近明らかになっている<sup>19)</sup>。我々は、レプチンおよびその受容体が発見される以前に、Zucker fatty ratに神経ヒスタミン機能異常があることを明らかにしていた<sup>19,20)</sup>。Zucker fatty ratは視床下部ヒスタミン含有量がその対照ラットに比し有意

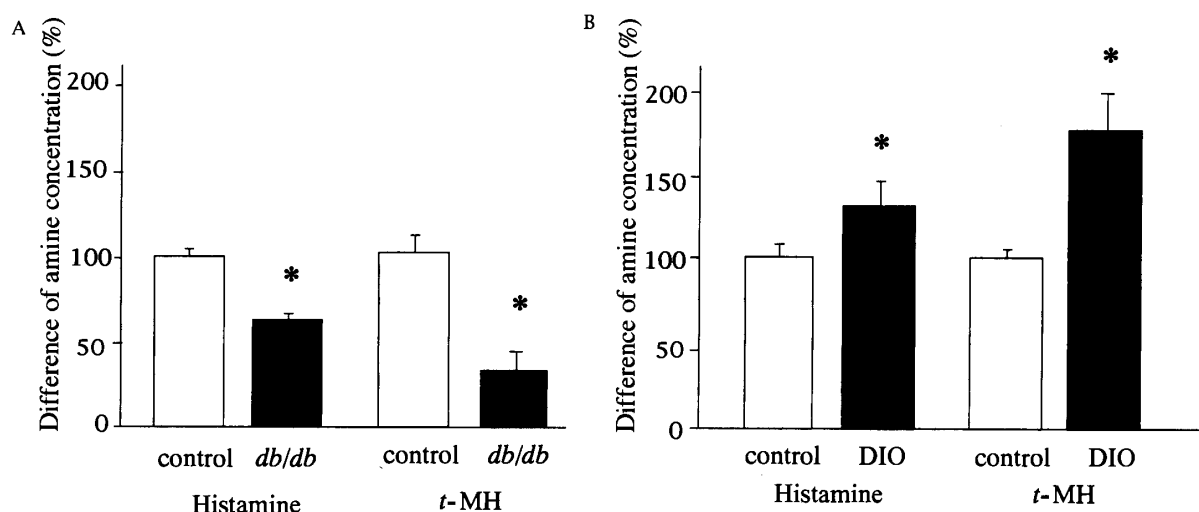


図3. db/dbマウス(A)および食餌誘導性肥満マウス(DIO) (B)における視床下部神経ヒスタミン<sup>2)</sup>。

DIO; diet induced obese mouse、t-MH; telemethylhistamine.

db/dbマウスでは視床下部神経ヒスタミンおよびその代謝産物であるtMHが減少している。食餌誘導性肥満マウスではヒスタミンおよびtMHが増加している。

## 神経ヒスタミンによる食行動およびエネルギー代謝調節

に少なく、その生理機能にも種々の異常が認められたのである。正常動物は環境温の上昇にともない24時間摂食量が大幅に減少する。いわゆる夏バテ、夏やせといわれる現象である。しかし直腸温は環境温が上昇しても正常域に保たれる。環境温度の上昇は視床下部神経ヒスタミンを増加させる<sup>21)</sup>。そこで、FMHを用いて神経ヒスタミンを枯渇させたラットで同様の実験を行うと、この環境温上昇にともなう摂食量減少反応が減弱しており、高温環境下にもかかわらず食べる。さらに一定に保たれるべき直腸温が環境温上昇とともに上昇する。以上の結果から、環境温の上昇にともなう摂食抑制と体温の恒常性維持に神経ヒスタミンが関与していることがわかる。一方、Zucker fatty ratで同様の実験を行うと、同ラットでも環境温上昇にともなう摂食抑制反応が減弱しており、体温の恒常性維持も障害されて直腸温が上昇する。すなわちヒスタミン枯渇化ラットとZucker fatty ratで同様のことが観察されたのである。Zucker fatty ratの神経ヒスタミン含有量が低いことがこれらの現象に結びついていると結論される。このZucker fatty ratの神経ヒスタミン機能異常は摂食行動の概日リズム調節においても観察される。通常ラットは摂食行動に際して、暗期に食べ、明期には食べないという一定のリズムを有している。前述したようにこの概日リズムは神経ヒスタミンの枯渇化で障害され、ラットは明暗を問わず食べるようになる。Zucker fatty ratでもこの概日リズムの消失が認められ、ここでも同ラットの神経ヒスタミン機能異常が

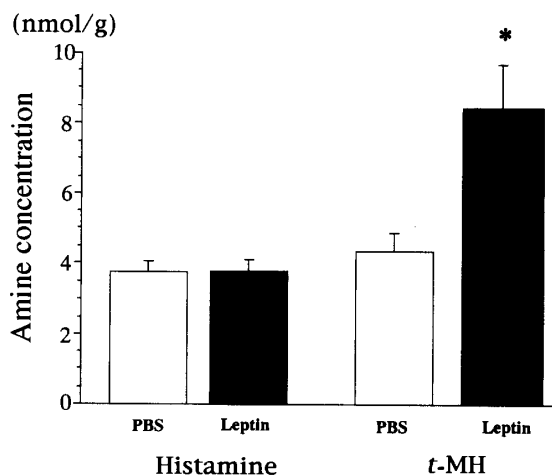


図4. レプチン第3脳室内投与による視床下部神経ヒスタミン代謝回転の変化<sup>2)</sup>。

レプチン投与により神経ヒスタミンの代謝回転が亢進する。

強く示唆される。その後、このZucker fatty ratの肥満および行動異常がレプチン受容体異常にもとずくことが明らかになり、同動物の神経ヒスタミン機能異常もレプチンとの関連で考える必要性がでてきたのである。

そこでZucker fatty rat同様にレプチン受容体異常を有するdb/dbマウスの視床下部におけるヒスタミンとtMHの含有量を調べると、正常対照群に比し両者の著明な低下が認められた(図3A)<sup>2)</sup>。さらにレプチンが欠如しているob/obマウスでも同様であった。一方、これらレプチン作用不全動物に対し、食事誘導性肥満ラットの視床下部ではヒスタミンやtMHは逆に増加していた(図3B)<sup>2)</sup>。以上より遺伝性肥満動物モデルでみられるヒスタミン系の低下は、肥満そのものではなく、レプチンの欠如あるいはレプチン受容体異常によって、レプチン作用が神経ヒスタミンに到達できないために生じていると考えられた。

## 4.3 神経ヒスタミンを介するレプチン作用

レプチンを正常ラットの第3脳室内に投与すると、神経ヒスタミンの代謝回転、すなわちヒスタミンの合成と放出が促進された(図4)<sup>2)</sup>。この時、ヒスタミン合成酵素であるHDCのmRNA発現は変化しないことより、レプチンのヒスタミン系への作用はHDC形成のpost transcriptionalなプロセスあるいは神経終末脱分極による、より直接的なヒスタミンの放出過程に関与していることが示唆された。レプチンの第3脳室内投与は24時間摂食量を大きく減少させる。ヒスタミン合成酵素阻害薬であるFMHの前処置によりヒスタミンを枯渇させると、このレプチンの摂食抑制作用が半減する(図5)<sup>2)</sup>。つまり、レプチンの摂食抑制作用の約50%は、レプチンによって放出された神経ヒスタミンを介して発現してくるのである。以上より、神経ヒスタミンは視床下部におけるレプチンの主要ターゲットの一つとして、その摂食抑制作用に関与していると結論される。前述したように、視床下部にはレプチン受容体を有するいくつかの神経核が存在するが、ヒスタミン神経細胞体が存在するTMNにはレプチン受容体は認められていない。すなわちレプチンの神経ヒスタミンへの作用は、直接ではなく、他のレプチン応答性部位を介して発揮されていることになる。今のところその可能性が高いのは、anterograde tracerを用いた解剖学的実験により、TMNへの直接投射が証明されているDMHと

PMVであると考えられる<sup>21)</sup>。またCRHの脳室内注入がヒスタミンの代謝回転を亢進させることから、CRHを介したPVNからの入力の可能性もある。後述するように、レプチン-神経ヒスタミンの機能連絡の重要性は摂食行動調節だけでなく、広く末梢の脂肪代謝調節まで及んでいることが最近明らかになってきている。

## 5. 神経ヒスタミンと末梢エネルギー代謝

最近、神経ヒスタミンを単なる摂食調節物質としてとらえるだけではなく、生体のエネルギー代謝調節物質としてとらえる必要性が増えてきている。糖代謝や脂肪代謝およびエネルギー消費系との関連は、レプチンとの関係からしても重要である。

### 5.1 神経ヒスタミンと糖代謝調節

神経ヒスタミンの活性化因子としてエネルギー欠乏がある。ラットを飢餓状態におくと絶食2日目から視床下部ヒスタミン含有量が増加し始め、その後も高値を維持する<sup>22)</sup>。インスリン誘発性低血糖によ

ても神経ヒスタミンの代謝回転が亢進する<sup>23)</sup>。グルコースクランプ下でのインスリン投与やインスリンの脳内への直接投与では効果がないので、低血糖が重要であることがわかる。同様の現象は2-deoxy-D-glucoseの脳内投与による神経細胞内糖欠乏状態によっても誘起される<sup>24)</sup>。以上より飢餓状態での神経ヒスタミンの増加も低血糖などエネルギー欠乏によって生じていることが考えられる。摂食抑制物質である神経ヒスタミンがエネルギー欠乏状態で増加するという現象は、摂食によるエネルギー補給という面から考えると生体にとって必ずしも有利なことではない。しかし、それゆえに神経ヒスタミンの摂食調節以外の生理機能に目を向けねばならない。神経ヒスタミンは末梢交感神経系の有力な活性化物質である。神経ヒスタミンは副腎のカテコラミン分泌を介して肝臓のグルコース放出を促進し、血糖値を上昇させる<sup>25)</sup>。これはエネルギー欠乏時の脳などへのエネルギー供給系として働く。神経ヒスタミンによる脳内glucose transporter1(GLUT1)の発現亢進も、グルコースの脳内移行という面からエネルギー供給に

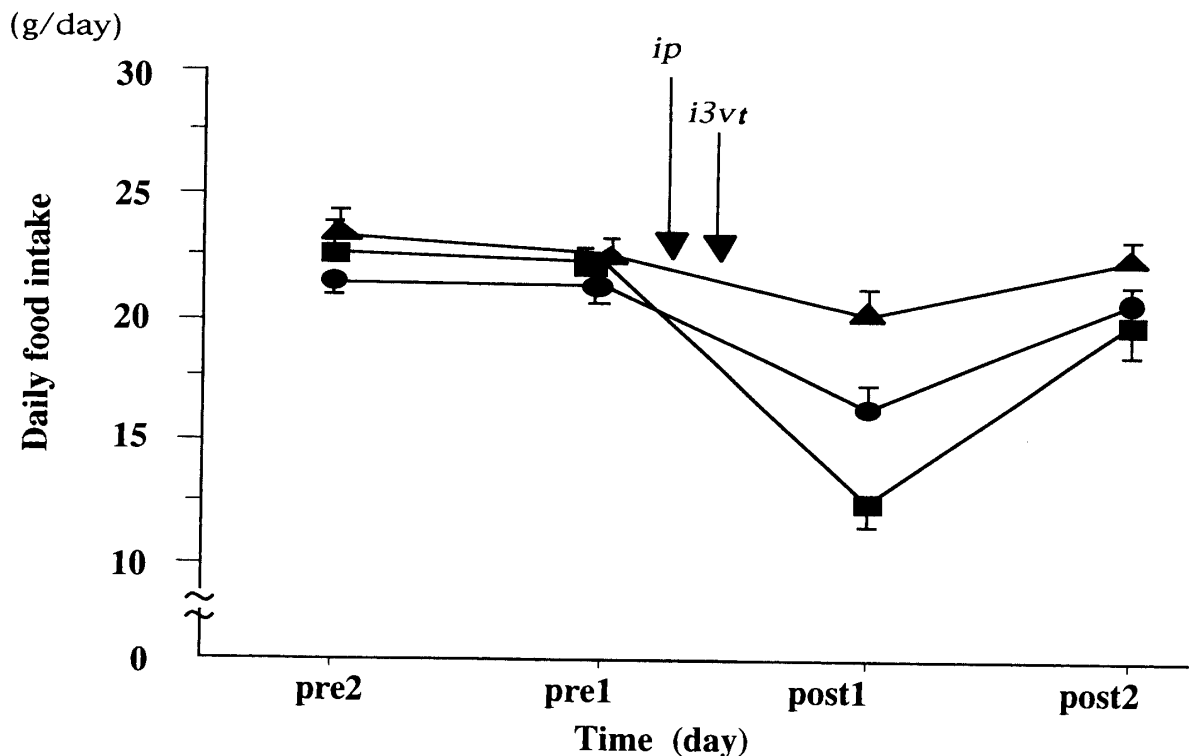


図5. レプチン摂食抑制作用に対する神経ヒスタミン枯渇化の影響<sup>23)</sup>。

i3vt; third cerebroventricle、第3脳室。レプチンの第3脳室内投与により24時間摂食量が減少する(■)。

$\alpha$ -fluoromethylhistidineの前処置(ip)によって、神経ヒスタミンを枯渇化させると、レプチンの摂食抑制作用が減弱される(●)。対照群(▲)。



寄与すると考えられる。脳内局所においては、神経ヒスタミンのグリコーゲン分解作用がある。飢餓条件下では視床下部のグリコーゲン含有量が減少する。グリコーゲンが分解されグルコースとして利用されるからである。この飢餓時の視床下部グリコーゲン減少反応がFMHによる神経ヒスタミンの枯渇化で減弱される<sup>22)</sup>。すなわち、エネルギー欠乏によって放出された神経ヒスタミンがグリコーゲンを分解し、脳局所のエネルギー供給に寄与しているわけである。さらに、エネルギー欠乏下での神経ヒスタミンの活性化は次に述べる脂肪分解作用によってもエネルギー供給に貢献していることが考えられる。

## 5.2 神経ヒスタミンと脂肪代謝調節

神経ヒスタミンは脂肪代謝調節においても重要な役割を果たしている。白色脂肪組織(white adipose tissue, WAT)にprobeを直接挿入し、WATから放出されるグリセロールをin vivo microdialysis法で測定する。これによりWATの脂肪分解能を評価することができる。第3脳室内にヒスタミンあるいはチオペラミドを注入すると、このWATからのグリセロール放出が増加する<sup>23)</sup>。すなわち、神経ヒスタミンがWATの脂肪分解を促進している。神経ヒスタミンによる脂肪分解作用は $\beta$ 受容体antagonistであるプロプラノロールの前処置で消失することから、同反応は交感神経系を介して発揮されることが考えられる。事実、チオペラミドの第3脳室投与によりWATに分枝する交感神経活動が増大することが電気生理学的実験によって確かめられている。神経ヒスタミンが視床下部内のVMHやPVNへの神経投射を介して摂食行動を調節していることを前述したが、この両中枢は交感神経系の上位中枢でもある。PVNからは直接に、VMHからは多シナプス性に脊髄の交感神経節前ニューロンへ投射がある。またretrograde tracerを用いた解剖学的実験によっても両中枢からWATへ神経連絡があることが立証されている。したがって神経ヒスタミンの脂肪分解作用はVMHやPVNからWATに至る交感神経系を介する遠心性の情報伝達系によって行われていると考えられる。神経ヒスタミンの脂肪代謝調節作用は脂肪分解系だけでなく、脂肪合成系にも及んでいる。チオペラミドの脳内投与によってWATのGLUT4およびacyl CoA synthetase (ACS)のmRNA発現が低下する<sup>28)</sup>。GLUT4はグルコースの脂肪細胞内取り込みを介して、またacyl CoA synthetaseは遊離脂肪酸の供給を介してそれぞれ中

性脂肪の合成に寄与している。したがって、神経ヒスタミンによるGLUT4とACSのmRNA発現低下は、神経ヒスタミンが脂肪合成系に抑制的に作用していることを示唆している。

前述したように神経ヒスタミンはレプチンの脳内ターゲットの一つとして肥満発症に抑制的に機能している。神経ヒスタミンによる摂食抑制作用がこの抗肥満作用に寄与しているが、神経ヒスタミンの脂肪分解作用および脂肪合成抑制作用の関与も大きいと考えられる。一方、エネルギー欠乏状態では神経ヒスタミンによる脂肪分解反応は脂肪組織からのエネルギー供給に寄与することになる。

## 5.3 神経ヒスタミンによるエネルギー代謝調節

H<sub>1</sub>受容体欠損マウスの摂食量および体重は定常状態において正常マウスとの間で変化がない。これ自体はFMHによる神経ヒスタミン枯渇化時のそれと同様で、神経ヒスタミンが駆動されない条件下ではそのphenotypeに著変がないことを示している。しかし、高脂肪含有食飼育によって肥満を誘導すると、対照群に比べH<sub>1</sub>受容体欠損マウスに、より大きい体重増加と脂肪の蓄積が認められる<sup>24)</sup>。対照マウスにも肥満を認めるが、H<sub>1</sub>受容体を介した神経ヒスタミン作用により、肥満発症にある程度のブレーキがかかっていたことになる。この際、肥満発症にともなって神経ヒスタミンを駆動するのは脂肪組織から分泌されたレプチンであると考えられる。事実、H<sub>1</sub>受容体欠損マウスではレプチン投与による摂食量および体重の減少が減弱される。FMHで神経ヒスタミンを枯渇化させた場合と同様である。褐色脂肪組織に存在するuncoupling protein1(UCP1)は非ふるえ熱産生やエネルギー消費に関与しており、交感神経系を介して中枢神経系の制御を受けている<sup>24)</sup>。最近、WATをはじめ末梢各臓器に広く存在するUCP、筋肉に特異的に存在するUCPが次々と同定され、エネルギー代謝制御系として注目されている<sup>26,27,28)</sup>。レプチンの投与によってBATのUCP1など末梢組織のUCP mRNA発現が増加するが、H<sub>1</sub>受容体欠損マウスではこの反応も減弱している<sup>23)</sup>。すなわちレプチン-神経ヒスタミン系が中枢性に末梢UCP発現を亢進し、エネルギー消費系に促進的に作用することを示している。また神経ヒスタミンはdb/dbマウスなどレプチン投与が無効である動物の摂食量減少、脂肪蓄積減少にも有効で、H<sub>1</sub>受容体とレプチン受容体のdouble knock-out マウスではそれらの効果はなく

なる<sup>29)</sup>。脂肪蓄積の減少には、神経ヒスタミン作用による摂食抑制作用、前述した脂肪分解作用、エネルギー消費亢進作用などの関与が示唆されるが、pair-fedマウスにおいても同様の脂肪蓄積量の減少が認められることから、後者の2つの末梢作用が大きいことがわかる。以上のように神経ヒスタミンはエネルギー欠乏下だけでなく、肥満というエネルギー過剰条件下でもレプチンによって駆動され、生体のエネルギー代謝の恒常性維持に寄与していると考えられる。

### おわりに

レプチンの登場により、摂食調節系の脳内地図が大きく塗り変えられようとしている。従来、ばらばらに同定されてきた摂食調節物質や調節中枢がレプチンの信号伝達経路の解析が進むなかで、互いに連結し、解離していることが明らかになりつつある。その意味でレプチンはレプチンそのものの生理学的重要性もさることながら、摂食調節系の新たなネットワーク解明の重要なtoolともなっている。その中で、神経ヒスタミンをどう位置づけるか、この課題を解くことがレプチンの生理作用メカニズムを明らかにするのみにとどまらず、神経ヒスタミンそのものの新たな機能解析へと発展しつつある。

### 文 献

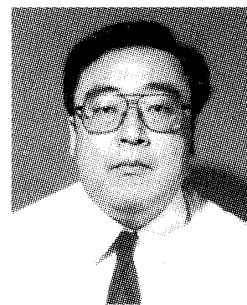
- 1) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L and Friedman JM : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature (Lond)* 372, 425-432 (1994)
- 2) Yoshimatsu H, Itateyama E, Kondou S, Tajima D, Himeno K, Hidaka S, Kurokawa M and Sakata T : Hypothalamic neuronal histamine as a target of leptin in feeding behavior. *Diabetes* 48, 2286-2291 (1999)
- 3) 坂田利家、大村裕 : 脳と食欲. 共立出版社 (1996)
- 4) Sherin JE, Elmquist JK, Torealba F and Saper CB : Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J. Neurosci.* 18, 4705-4721 (1998)
- 5) Ookuma K, Sakata T, Fukagawa K, Yoshimatsu H, Kurokawa M, Machidori H and Fujimoto K : Neuronal histamine in the hypothalamus suppresses food intake in rats. *Brain Res.* 628, 235-242 (1993)
- 6) Sakata T, Ookuma K, Fukagawa K, Fujimoto K, Yoshimatsu H, Shiraiishi T and Wada H : Blockade of histaminergic H<sub>1</sub>-receptor in the rat ventromedial hypothalamus and feeding elicitation. *Brain Res.* 441, 403-407 (1988)
- 7) Sakata T and Yoshimatsu H : Hypothalamic neuronal histamine: Implications of homeostatic maintenance in its control of energy metabolism. *Nutrition* 13, 403-411 (1997)
- 8) Fujise T, Yoshimatsu H, Kurokawa M, Oohara A, Kang M, Nakata M and Sakata T: Satiational and masticatory function modulated by brain histamine in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 228-234 (1998)
- 9) Oohara A, Yoshimatsu H, Kurokawa M, Oishi R, Saeki K and Sakata T : Neuronal glucoprivation enhances hypothalamic histamine turnover in rats. *J. Neurochem.* 63, 677-682 (1994)
- 10) Doi T, Sakata T, Yoshimatsu H, Machidori H, Kurokawa M, Jayasekara LALW and Niki N : Hypothalamic neuronal histamine regulates feeding circadian rhythm in rats. *Brain Res.* 641, 311-318 (1994)
- 11) Chua SC, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Lui SM, Tartaglia L and Leibel RL : Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutation in the Ob (leptin) receptor. *Science* 271, 994-996 (1996)
- 12) Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI and Friedman JM : Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature(Lond)* 397, 632-635 (1996)
- 13) Elmquist JK, Bjorbak C, Ahima RS, Flier JS and Saper CB : Distribution of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J. Comp. Neurol*395, 535-547 (1998)
- 14) Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P and Buskin DG : Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J.Clin. Invest.* 98, 1101-1106 (1996)
- 15) Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Va lleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Halung HM, Kriaucunas A,

- Mackellar W, Rostack PR Jr, Schoner B, Smith D, Tiasley FC, Zhang X and Helman M : The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature (Lond)* 377, 530-532 (1995)
- 16) Erickson JC, Hollopeter G and Palmiter RD : Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. *Science* 294, 1704-1707 (1996)
- 17) Flier JS and Maratos-Flier E : Obesity and the hypothalamus: Novel peptide for new pathways. *Cell* 92, 437-440 (1998)
- 18) 坂田利家:メラノコルチンと脳機能. 肥満研究4, 33-41 (1998)
- 19) Macidori H, Sakata T, Yoshimatsu H, Ookuma K, Fujimoto K, Kurokawa M, Yamatodani A and Wada H : Zucker obese rats: Defect in brain histamine control of feeding. *Brain Res.* 590, 180-186 (1992)
- 20) Yoshimatsu H, Machidori H, Doi T, Kurokawa M, Ookuma K, Kang M and Sakata T : Abnormalities in obese Zuckers: defective control of histaminergic functions. *Physiol Behav* 54, 487-491 (1992)
- 21) Fujimoto K, Sakata T, Ookuma K, Kurokawa M, Yamatodani A and Wada H : Hypothalamic histamine modulates adaptive behavior of rats at high ambient temperature. *Experientia* 46, 283-285 (1990)
- 22) Sakata T, Kurokawa M, Oohara A and Yoshimatsu H : A physiological role of brain histamine during energy deficiency. *Brain. Res. Bull* 35, 135-139 (1994)
- 23) Tsuda K, Yoshimatsu H, Nijima A, Hidaka S, Kurokawa M, Chiba S, Okeda T and Sakata T : Hypothalamic neuronal histamine activates lipolysis in rat adipose tissue. *Diabetes* (submitted).
- 24) Masaki T, Yoshimatsu H, Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Watanabe T and Sakata T : Target disruption of histamine H<sub>1</sub>-receptor attenuates regulatory effect of leptin on feeding, adiposity and UCP family in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (submitted.)
- 25) Yoshimatsu H, Egawa M and Bray GA : Sympathetic nerve activity after discrete hypothalamic injections of L-glutamate. *Brain Res.* 601, 121-128 (1993)
- 26) Masaki T, Yoshimatsu H, Kakuma T, Hidaka S, Kurokawa M and Sakata T : Enhanced expression of uncoupling protein2 gene in rat white adipose tissue and skeletal muscle following chronic treatment with thyroid hormone. *FEBS Lett* 418, 323-326 (1997)
- 27) Hidaka S, Kakuma T, Yoshimatsu H, Yasunaga S, Kurokawa M and Sakata T : Molecular cloning of rat uncoupling protein2 cDNA and its expression in genetically obese Zucker fatty (fa/fa) rats. *Biochem. Biophys. Acta* 1389, 178-186 (1998)
- 28) Hidaka S, Kakuma T, Yoshimatsu H, Sakino H, Fukuchi S and Sakata T : Streptozotocin treatment upregulates uncoupling protein3 expression in the rat heart. *Diabetes* 48, 430-435 (1999)
- 29) Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Watanabe T and Sakata T : Central infusion of histamine reduces fat accumulation and up-regulated UCP family in leptin resistant obese mice. *Diabetes* (submitted).

< 著者紹介 >

吉松 博信氏略歴

- 1977年 九州大学医学部卒業
- 1983年 九州大学大学院医学研究科博士課程修了 医学博士（九州大）
- 1983年 九州大学医学部生理学第一講座助手
- 1986年 九州大学医学部附属病院内科学第一講座助手
- 1987年 米国南カルフォルニア大学医学部臨床栄養学糖尿病学教室へ留学
- 1999年 大分医科大学医学部内科学第一講座助教授



坂田 利家氏略歴

- 1962年 九州大学医学部卒業
- 1967年 九州大学大学院医学研究科（内科系専攻）単位取得修了
- 1967年 米国ピッツバーグ大学医学部臨床科学講座へ留学
- 1971年 九州大学医学部内科学第一講座助手
- 1977年 九州大学医学部附属病院内科学第一講座講師
- 1986年 九州大学医学部内科学第一講座助教授
- 1992年 大分医科大学医学部内科学第一講座教授

