

生理学の基礎と産業医学への応用 6

摂食の生理学① 摂食調節機構

益崎 裕章¹
Masuzaki Hiroaki

1. 脳が担う生理的な摂食調節機構

摂食に伴って一過性に上昇する血糖情報は脾島・門脈・肝臓などの末梢組織のグルコースセンサー分子群によって感知され、種々のホルモンや自律神経系によって脳に二次情報として伝達されるが、脳自体にも血糖値のセンシング機

構が備わっている。一方、直接的に脳に届けられる末梢組織の栄養状態やエネルギーバランスの情報経路は、①ホルモンとして、血液脳関門が比較的まばらな正中隆起から循環血を介して、あるいは上衣細胞であるタニサイトによる選択的能動輸送によって脳に到達して視床下部の摂食調節ネットワークに伝達される経路、お

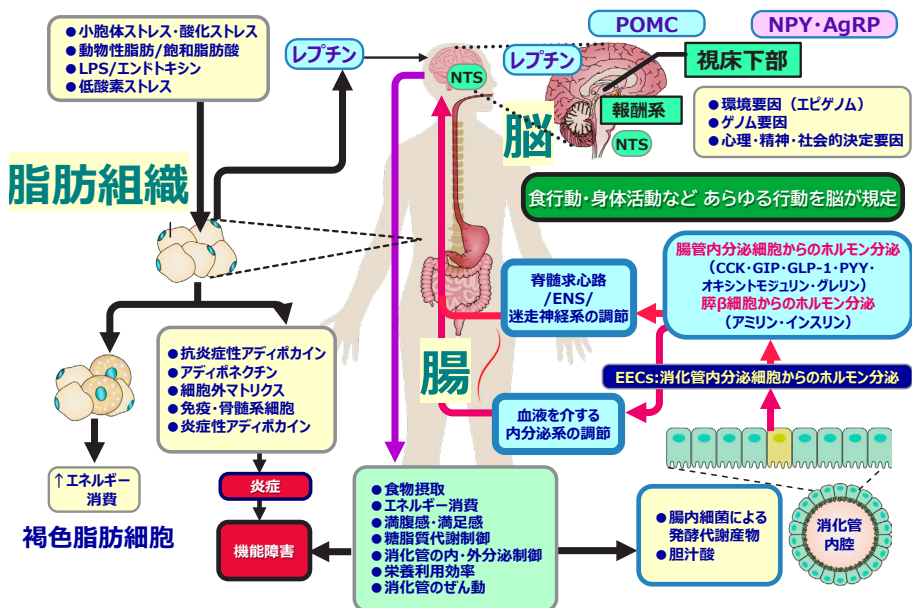


図1 体重・食欲調節に関わる脳と内分泌システムの機能連関

摂食行動・体重の恒常性は脳・腸内フローラを含む広義の消化管組織・脂肪組織の3極による緊密な機能連関によって維持されており、種々のホルモンや自律神経系、発酵代謝産物などによってもたらされる情報が脳で統合される。

1 琉球大学 大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科) 教授
産業医学ジャーナル 49(4): 378-382, 2026. doi: 10.34354/ohpfjrnl.49.4_378

よび、②迷走神経を介するシグナルが延髄孤束核 (NTS) で統合されて脳の各部位に伝達される経路、の2系列が存在する¹⁾。

①のカテゴリーに該当するホルモンには、種々の消化管内分泌細胞から産生されるコレシストキニン (CCK)、ペプチドYY (PYY)、GIP、オキシントモジュリン、および、膵β細胞から分泌されるアミリンやインスリンが含まれる。②の迷走神経系を介する情報伝達の代表例にはGLP-1が挙げられる。GIPは摂食後に明確な血中濃度の上昇が観察され、ホルモンとして作用するが、GLP-1の血中濃度の変化は極めて微小であり、生理的作用機序の本態は神経ペプチドと考えられている²⁾(図1)。

視床下部における摂食調節ネットワークの解明は、1994年の脂肪細胞ホルモン、レプチンの発見を契機に飛躍的に進歩した。レプチンは末梢循環から脳に直接的にアクセスして、視床下部の弓状核に発現するレプチン受容体に結合する。弓状核の中では摂食抑制系ペプチドPOMCを発現するニューロンを活性化し、同時に、摂食亢進系ペプチドのNPY・AgRPを発現するニューロンの活動を抑制し、これらのシグナルが信号伝達系の下流に位置する室傍核のメラノコ

ルチン4型受容体 (MC4R) 発現ニューロンで統合されて食欲を抑制する³⁾。

視床下部における摂食調節系ネットワークは体重・体脂肪量を一定に保つ恒常性維持に関わるが、前頭前野などの高次脳機能からの調節も受けており、報酬系 (ドパミンニューロンが担う快樂過食に関わる調節系) とも相互に影響する。肥満症における摂食調節異常は3極のバランス失調の結果であり、バランス失調のパターンの多様性が個体差を生み出しているといえることができる。

レプチンの信号伝達系に関与する遺伝子異常を持たない一般的な肥満症において、血中レプチン濃度は体脂肪量に応じて上昇し、大部分の肥満では高レプチン血症が個体の肥満を是正できないレプチン作用不全状態にある (レプチン抵抗性)⁴⁾。この現象は2型糖尿病でしばしば観察されるインスリン抵抗性と類似している。

一方、延髄の孤束核は食事情報を統合する感覚ニューロンの束と形容され、孤束核の中にはGLP-1を局所的に産生するプレプログルカゴン (PPG) ニューロンが存在しており、同一神経核内でautocrine、paracrine的にGLP-1受容体シグナルが強化・増幅される仕組みがある⁵⁾。

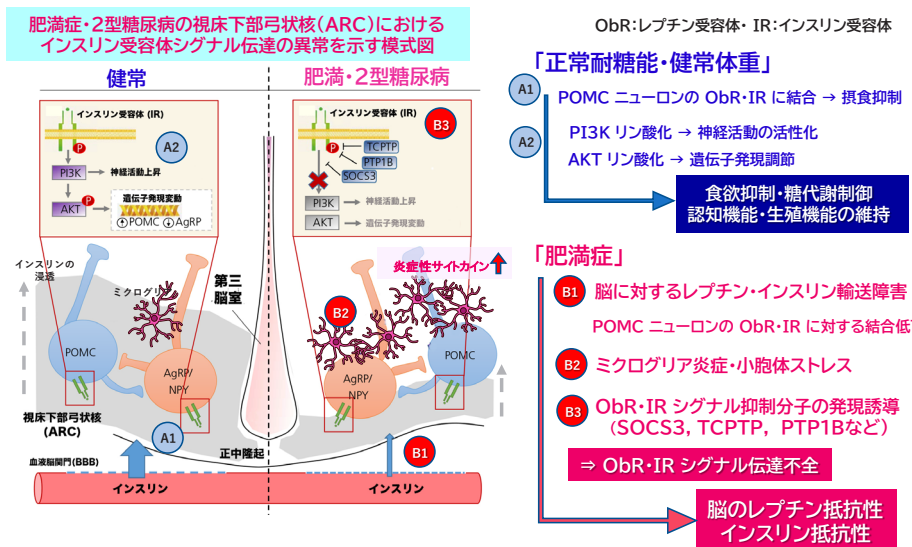


図2 肥満症の脳に生じるレプチン抵抗性とインスリン抵抗性

肥満症の個体では脳におけるレプチン抵抗性とインスリン抵抗性が共存する 경우가少なくなく、両者が互いに他方を悪化させる病態を形成している。抵抗性の基盤にはレプチン・インスリンの末梢循環から脳への移行障害、および、それぞれの受容体シグナルを阻害する分子群の誘導が関与しており、ミクログリア炎症や小胞体ストレス、酸化ストレスなどが複合的に影響を及ぼしている。

GLP-1 受容体作動薬で観察される顕著な食欲抑制効果や減量効果の少なくとも一部には、薬物による神経核局所の受容体シグナルの持続的活性化が関与している⁵⁾。

脳は全身の糖代謝調節の約50%以上に關与しており、インスリンも重要な役割を演じている。インスリンは脳を介して摂食行動や末梢組織のエネルギー代謝をダイナミックに制御しており、視床下部を介して摂食行動を抑制し、末梢組織への交感神経系アウトプットによって肝糖新生の抑制、脂肪細胞の脂肪分解抑制、褐色脂肪細胞化（ベージュ化）の促進に働くが、肥満症・2型糖尿病では脳においてもインスリン抵抗性が生じている場合が少なくない⁶⁾。

肥満症では脳におけるレプチン抵抗性とインスリン抵抗性が共存する 경우가多く、両者が互いに他方を悪化させる悪循環を形成している点も重要である⁷⁾。肥満者や肥満動物においては末梢血を循環しているインスリンの脳移行効率が非肥満健常群に比べて明らかに減弱しており、体脂肪量と脳脊髄液（CSF）のインスリン濃度は有意な負の相関を示す⁸⁾。肥満に伴うインスリン脳移行の減弱には血液脳関門の機能異常やタニサイトの機能障害の関与が想定されて

おり、レプチンや種々の炎症性サイトカインの脳移行に関しても類似の機序が想定されている。脳に対するレプチン・インスリンの輸送障害に加え、特に視床下部や海馬ではミクログリアの活性化と浸潤による慢性炎症が生じており、これと並行して、レプチン受容体・インスリン受容体シグナルを抑制する分子群（SOCS3、TCPTP、PTP1B など）の発現が誘導されている（図2）⁶⁾。

2. レプチン抵抗性の概念と摂食調節異常における病態的意義

1994年のレプチンの発見から30年以上の歳月が経過したが、レプチン抵抗性のメカニズムには依然として多くの謎が残されている。ラットやマウスに動物性脂肪を過剰摂取させると僅か数日で視床下部にミクログリア炎症が惹起され、摂食抑制系ペプチドのPOMCを発現するニューロンが選択的かつ著明に減少する⁹⁾。MRIを用いた脳機能画像解析から、肥満者の視床下部におけるミクログリア炎症の程度がBMIと強い正の相関を示すことも報告されている⁹⁾。私たちは動物性脂肪の過剰摂取が視床下部におけ

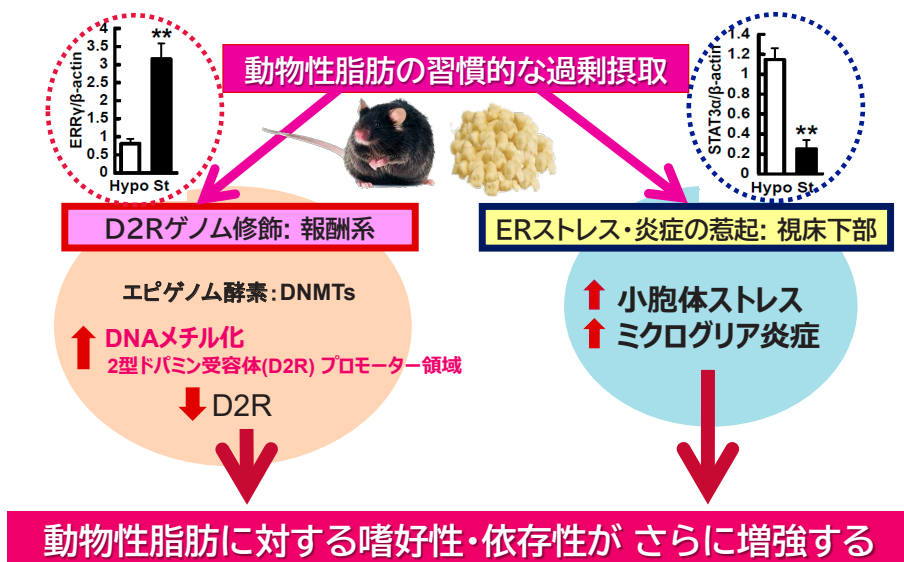


図3 動物性脂肪の習慣的な過剰摂取は視床下部の小胞体ストレス・ミクログリア炎症・報酬系神経核における2型ドパミン受容体遺伝子発現の制御異常を引き起こす

動物性脂肪の過剰摂取は視床下部における小胞体ストレスを亢進させ、神経細胞、神経幹細胞の選択的なアポトーシスを誘導する。また、報酬系を構成する神経核におけるドパミンD2受容体の発現を低下させ、摂食による満足感が伝わりにくい脳に変容させる。

る小胞体ストレスを亢進させ、神経細胞のアポトーシスを誘導することを報告した¹⁰⁾。また、動物性脂肪の過剰摂取が報酬系を構成する神経核におけるドパミンD2受容体の発現を選択的に低下させ、ドパミンニューロンが担う快樂過食系の機能失調を惹起することを明らかにした(図3)¹¹⁾。

しかしながら、レプチン抵抗性を誘導する要因は動物性脂肪の過剰摂取だけに限定されるわけではなく、動物性脂肪の摂取が過剰でない肥満個体においてもレプチン抵抗性が普遍的に認められる。レプチン抵抗性の成立機序に関して明確なエビデンスが得られているのは高レプチン血症に応じて視床下部で誘導されるレプチン受容体シグナル阻害因子、SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3)の関与である¹²⁾。実際、SOCS3のヘテロ型ノックアウトマウスや視床下部のPOMCニューロン特異的なSOCS3ノックアウトマウスでは、動物性脂肪食による肥満が顕著に軽減する¹³⁾。また、高レプチン血症自体がレプチン抵抗性を誘発する裏付けとして、高レプチン血症にもかかわらず肥満が是正されていない高脂肪食肥満マウスに抗レプチン抗体を投与すると肥満が劇的に改善するという研究が挙げられる¹⁴⁾。

私たちは以前、高脂肪食によりレプチン抵抗性を誘導したレプチン過剰発現トランスジェニックマウスに対するMC4Rアゴニストの脳室内投与がレプチン抵抗性を部分的に解除し、肥満症の改善に有効であることを報告した¹⁵⁾。この結果は、高脂肪食が惹起するレプチン抵抗性の首座がMC4Rより上位のシグナル伝達障害である可能性を示唆している。最近、高脂肪食の過剰摂取や加齢により、室傍核の中でMC4Rが局在する一次繊毛が退縮し、レプチン抵抗性を生じる新規メカニズムも報告された¹⁶⁾。従来、有害事象の問題などからMC4Rアゴニスト創薬は難航していたが、近年、後天性の視床下部性肥満に対する臨床応用も始まり、一般的な肥満症に対する展開が期待されている。

3. 摂食調節異常における報酬系の関わり

視床下部における摂食調節系ネットワークは

脳報酬系(ドパミンニューロンが担う快樂過食に関わる調節系)と密接な相互作用を有している。習慣的な動物性脂肪の過剰摂取は両者の調節機能に悪影響を及ぼし、人工甘味料は主として視床下部に、超加工食品や食塩などは主に脳報酬系の機能攪乱に影響することが知られている。

動物性脂肪に対する依存を招くメカニズムのひとつとして、脳報酬系におけるドパミン受容体遺伝子のゲノム修飾が注目されている。食欲やエネルギー代謝に関わる遺伝子の多くがゲノム修飾の標的となっていることに加え、精子や卵子の遺伝子群に生じるゲノム修飾が次世代に継承される可能性も注目を集めている^{17,18)}。マウスを用いた私たちの研究から、動物性脂肪を多く含んだ餌を与えて飼育すると、元来、脳報酬系に高発現している2型ドパミン受容体(D2R)遺伝子の転写調節領域に過剰なDNAメチル化が生じ、エピゲノム機序によってD2Rの発現が低下し、動物性脂肪に対する依存に陥ってしまうメカニズムが明らかになった¹¹⁾。摂食に伴う満足や歓びを感知するドパミン受容体の機能が低下する結果、いくら食べても満足できない脳になってしまう可能性が示唆される。近年の研究から、妊娠ラットに対して実験的に誘導された高脂肪食の好みは次世代にも受け継がれ、ここにもエピゲノムが関与していることが判明している¹⁹⁾。脳エピゲノムの制御は不健康な食の好みを是正するとともに、次世代の肥満・糖尿病を予防するターゲットとしても注目される。

麻薬やアルコール、ニコチンに対する依存の脳メカニズムには動物脂肪に対する依存と多くの共通点が指摘されており、種々の依存症の先には認知機能障害が待ち受けている²⁰⁾。薬物依存における服用量の増加は、薬物摂取に伴って脳報酬系の閾値が上昇し、従来の摂取量では満足が得られなくなること起因するが、コカインやヘロインなどの麻薬依存ラットと同様、動物性脂肪に対する依存に陥ったラットでも摂食に伴う満足感を感じにくくなっており、動物性脂肪を渴望する脳になってしまう²⁰⁾。

文 献

- 1) Alonge KM, et al. Brain control of blood glucose levels: implications for the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2021; 64(1): 5–14. doi: 10.1007/s00125-020-05293-3
- 2) Bailey CJ. Pharmacological therapies for type 2 diabetes: future approaches. *Diabetologia*. 2026; 69(1): 20–35. doi: 10.1007/s00125-025-06581-6
- 3) Andermann ML, et al. Toward a Wiring Diagram Understanding of Appetite Control. *Neuron*. 2017; 95(4): 757–778. doi: 10.1016/j.neuron.2017.06.014
- 4) Frederich RC, et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med*. 1995; 1: 1311–1314. doi: 10.1038/nm1295-1311
- 5) Hammoud R, Drucker DJ. Beyond the pancreas: contrasting cardiometabolic actions of GIP and GLP1. *Nat Rev Endocrinol*. 2023; 19: 201–216. doi: 10.1038/s41574-022-00783-3
- 6) Dodd GT, Tiganis T. Insulin action in the brain: Roles in energy and glucose homeostasis. *J Neuroendocrinol*. 2017; 29(10): e12513. doi: 10.1111/jne.12513
- 7) Arnold SE, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14(3): 168–181. doi: 10.1038/nrneuro.2017.185
- 8) Kern W, et al. Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia*. 2006; 49(11): 2790–2792. doi: 10.1007/s00125-006-0409-y
- 9) Thaler JP, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2012; 122(1): 153–162. doi: 10.1172/JCI59660
- 10) Kozuka C, et al. Brown Rice and Its Component, γ -Oryzanol, Attenuate the Preference for High-Fat Diet by Decreasing Hypothalamic Endoplasmic Reticulum Stress in Mice. *Diabetes*. 2012; 61(12): 3084–3093. doi: 10.2337/db11-1767
- 11) Kozuka C, et al. Impact of brown rice-specific γ -oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptors in brain striatum of high-fat-diet-induced obesity mice. *Diabetologia*. 2017; 60(8):1502–1511. doi: 10.1007/s00125-017-4305-4
- 12) Bjørnbæk C, et al. Identification of SOCS-3 as a Potential Mediator of Central Leptin Resistance. *Mol Cell*. 1998; 1(4): 619–625. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80062-3
- 13) Kievit P, et al. Enhanced leptin sensitivity and improved glucose homeostasis in mice lacking suppressor of cytokine signaling-3 in POMC-expressing cells. *Cell Metab*. 2006; 4(2): 123–132. doi: 10.1016/j.cmet.2006.06.010
- 14) Zhao S, et al. Partial Leptin Reduction as an Insulin Sensitization and Weight Loss Strategy. *Cell Metab*. 2019; 30(4): 706–719. doi: 10.1016/j.cmet.2019.08.005
- 15) Tanaka T, et al. Central Melanocortin Signaling Restores Skeletal Muscle AMP-Activated Protein Kinase Phosphorylation in Mice Fed a High-Fat Diet. *Cell Metab*. 2007; 5(5): 395–402. doi: 10.1016/j.cmet.2007.04.004
- 16) Oya M, et al. Age-related ciliopathy: Obesogenic shortening of melanocortin-4 receptor-bearing neuronal primary cilia. *Cell Metab*. 2024; 36(5): 1044–1058. doi: 10.1016/j.cmet.2024.02.010
- 17) Donkin I, et al. Obesity and Bariatric Surgery Drive Epigenetic Variation of Spermatozoa in Humans. *Cell Metab*. 2016; 23(2): 369–378. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.004
- 18) Stanford KI, et al. Paternal Exercise Improves Glucose Metabolism in Adult Offspring. *Diabetes*. 2018; 67(12): 2530–2540. doi: 10.2337/db18-0667
- 19) Ong ZY, Muhlhauser BS. Maternal “junk-food” feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J*. 2011; 25(7): 2167–2179. doi: 10.1096/fj.10-178392
- 20) DiLeone RJ, et al. The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction. *Nat Neurosci*. 2012; 15(10): 1330–1335. doi: 10.1038/nn.3202