

## ストレス, 摂食, 性の制御機構に関する中枢神経ネットワーク

小澤 一史

日本医科大学大学院医学研究科生体制御形態科学分野

Neuronal Network for the Regulation System of Stress, Feeding and Sexual Behavior

Hitoshi Ozawa

Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School

## Abstract

The neuroendocrine system of the hypothalamus is involved with the regulation of pituitary hormone secretion and with feeding, sexual behavior, stress response, and circadian rhythm. The neuronal networks for the regulation of feeding, sexual behavior, and stress responses communicate with and influence each other in a complex manner. This paper presents an overview of the interaction of these neuroendocrine systems, particularly from the point of view of the mechanism of the onset of puberty.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 25-31)

**Key words:** feeding, sexual behavior, stress, neuroendocrine regulation, puberty

## 1. はじめに

「ストレス stress」, 「摂食 feeding」, 「性 sex」と並べると, 一見関連性の薄い独立したそれぞれのテーマに感じられることと思われる。しかし, 神経科学的な解析からは, むしろ, これらの機構は密に連絡し, それぞれが影響し合う問題ととらえられつつある。

視床下部領域における神経内分泌機構は, 下垂体後葉を介した制御のみならず, 摂食, 飲水, 体温調節, 生殖行動制御, ストレス応答, 生体リズムの制御など, 様々な機能を有する。近年, 特に摂食制御に関わる新しい neuropeptides が同定され, これらの neuropeptides を含有する神経細胞の同定とその三次元ネットワークの仕組み, すなわち神経幹の相互連絡

網の解析が精力的に進められている。これらの解析結果から, 摂食調節やエネルギー代謝調節に関わる神経ネットワークは, 単純にその機能の範囲内で連絡し合うだけでなく, ストレス応答系や生殖調節系の神経ネットワークとも密接に繋がっている可能性が強く示唆されつつあり, これらを介して高次神経活動調節を構成するものと考えられる。

このような現状をふまえ, 本稿では, これらの神経ネットワーク構築と, 生体制御機構との関係について概説し, このネットワーク構築と機能発現において重要な critical point となる, 思春期発現についても言及する。

## 2. ストレスと中枢神経系

生体は絶えず変化する外的環境に対応するよう、体内の生理的状態を恒常的に保とうとする機構、すなわちホメオスタシス homeostasis を有している。このホメオスタシスにひずみを生じさせる物理的、精神的現象がストレス stress である。興味深いことに、物理的、精神的現象のいずれにしても、ストレスは下垂体前葉からの ACTH (adreno-corticotropic hormone 副腎皮質刺激ホルモン) 分泌を促し、副腎皮質からコルチゾール cortisol を分泌させる。したがって、血中のコルチゾール値を測定することによって、ストレスを受けているかどうかを判断することができる。コルチゾールは全身の細胞においてアミノ酸や脂質を急速に動員し、エネルギーやグルコースを産生する。組織が障害を受けた場合には、タンパク質の喪失が生じるために、生体はこれを補充する上で、アミノ酸を動員すると考えられる。また、コルチゾールには抗炎症作用があり、タンパク融解酵素を含むライソソームの膜を安定化させ、タンパク融解酵素が細胞外に漏出するのを防ぎ、炎症反応を抑制する。さらに、免疫系を抑制し、T細胞の動員を抑える働きをする。

これらの一連のストレス反応には、視床下部—下垂体—副腎皮質系がその中心的な役割を果たす。副腎皮質束状帯からコルチゾールが分泌されるが、これは下垂体からの ACTH の刺激を受け、さらに ACTH は視床下部室傍核の小細胞性領域に分布する CRH (corticotropin releasing hormone) 産生ニューロンによってその分泌が刺激される<sup>1</sup>。

コルチゾールはその化学的性状が脂溶性であることから、血液脳関門において排除されず脳内に直接はいることができ、コルチゾールに対する受容体を有する神経細胞に直接作用する。コルチゾールに対する受容体は、タンパクであり、通常細胞質に分散している。コルチゾールと特異的に結合することによって、受容体は活性化され核内に移行し、DNA のホルモン応答配列 (Hormone response element; HRE) と結合し、その結果転写が進み、特定の遺伝子が発現され、細胞機能の発現、細胞構造の維持などに働くと考えられる。

脳内には二種類の副腎皮質ステロイドホルモン受容体が存在する。一つはミネラルコルチコイド受容体 (Type I) であり、コルチゾールやアルドステロンと高い親和性を有する。ほかはグルココルチコイド受容体 (Type II) であり、コルチゾールとの親和性は Type I に比して低い親和性を示す。血中のコルチゾール値

が低い状態ではミネラルコルチコイド受容体が優位に働くが、コルチゾール値が高い場合、すなわち、ストレス環境下においては、よりグルココルチコイド受容体が重要な意味をなすことになる<sup>1</sup>。

グルココルチコイド受容体は視床下部や下垂体に多数存在する<sup>23</sup>。下垂体においては ACTH, GH (growth hormone 成長ホルモン), TSH (thyroid stimulating hormone 甲状腺刺激ホルモン) 産生細胞において発現し、これらのホルモン分泌調節に関わる。GH 細胞では、ホルモンを含有する分泌果粒の開口分泌に副腎皮質ステロイドホルモンが関与することが、電子顕微鏡的研究からも明らかになっている<sup>4</sup>。脳において、視床下部室傍核の CRH 産生ニューロンには豊富なグルココルチコイド受容体が発現しており、コルチゾールの直接作用を受けることがわかる。このほかに、脳の様々な領域、例えば海馬、扁桃核、大脳皮質といった辺縁系、脳幹、小脳などでもこの受容体は豊富に発現している。海馬は副腎皮質ステロイドホルモンの重要な標的部位であり、電気生理学的にラットの海馬を刺激すると血中のコルチコステロン量の変動が生じることが知られており、また、グルココルチコイド受容体も豊富に発現しており、海馬こそが副腎皮質ステロイドホルモンの調節中枢としてとらえることができる (図 1)。したがって、コルチゾール (ラットではコルチコステロン) 分泌機構は海馬—視床下部—下垂体—副腎皮質の軸によって調整されるといえる (図 2)。血中コルチゾールの変動は海馬の神経細胞に様々な機能形態変化を引き起こすことが多数報告されている。また、長期間の副腎機能障害は記憶障害を引き起こすことがある。実際にラットの副腎を摘出し、コルチコステロン濃度が低下、あるいは欠落した状況を作ると、錐体細胞の樹状突起の棘 spines の形状や密度が大きく変化する。樹状突起の棘の多くは、ほかのニューロンとのシナプスを形成しており、この変化は、神経情報伝達機能の変化を示唆するものである<sup>5</sup>。

ストレスは脳の反応であり、脳によってその現象が構築される。したがって、この脳における副腎皮質ステロイドホルモン受容体の発現機構や機能を解明することは、すなわちストレス現象の解明にも繋がる重要な課題といえる。

## 3. 視床下部における摂食制御神経系

視床下部には摂食やエネルギー代謝活動に関わるニューロンも多種、多数存在する。その中でも弓状核 arcuate nucleus (ARC) には摂食調節に関わるニュー

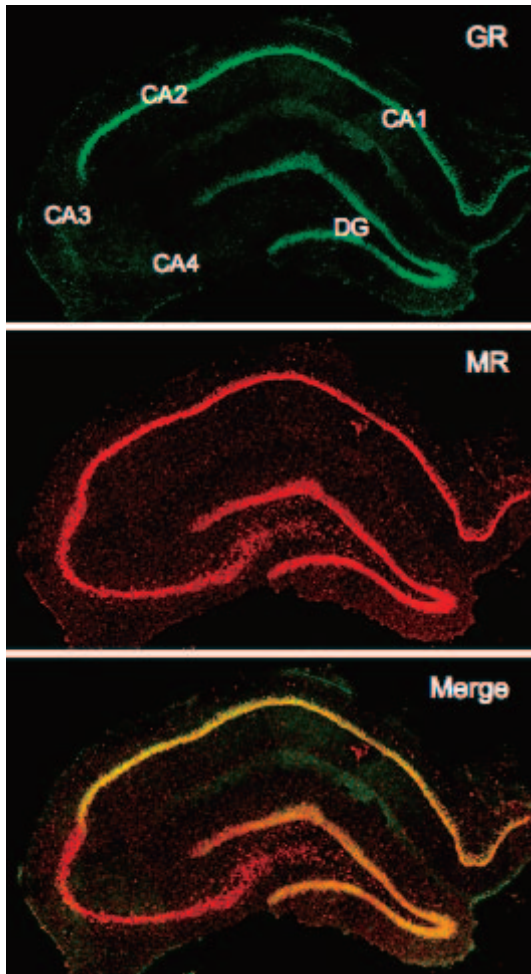


図1 ラット海馬のいけるグルコルチコイド受容体 (GR), ミネラルルチコイド受容体 (MR) の発現と両者の共存の様子を示す。海馬においては錐体細胞, 齒状回顆粒細胞に GR, MR の発現が観察されるが, 錐体細胞では GR は CA1, CA2 領域に発現するのに対し, MR は CA1 ~ CA4 まで発現する。

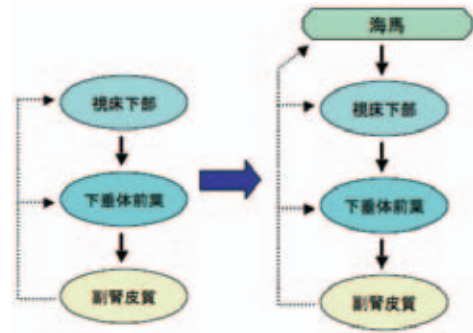


図2 視床下部—下垂体—副腎軸 (HPA axis) には海馬が大きく関与し, むしろ海馬—視床下部—下垂体—副腎軸 (HHPA axis) ととらえることができる。

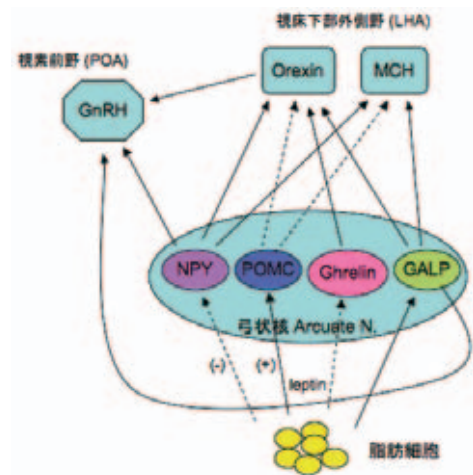


図3 視床下部領域における摂食制御シグナル, 神経ネットワークの模式図. NPY: neuropeptide Y, POMC; proopiomelanocortin, GALP; galanin like peptide, MCH: melanin concentrating peptide, GnRH: gonadotropin releasing hormone.

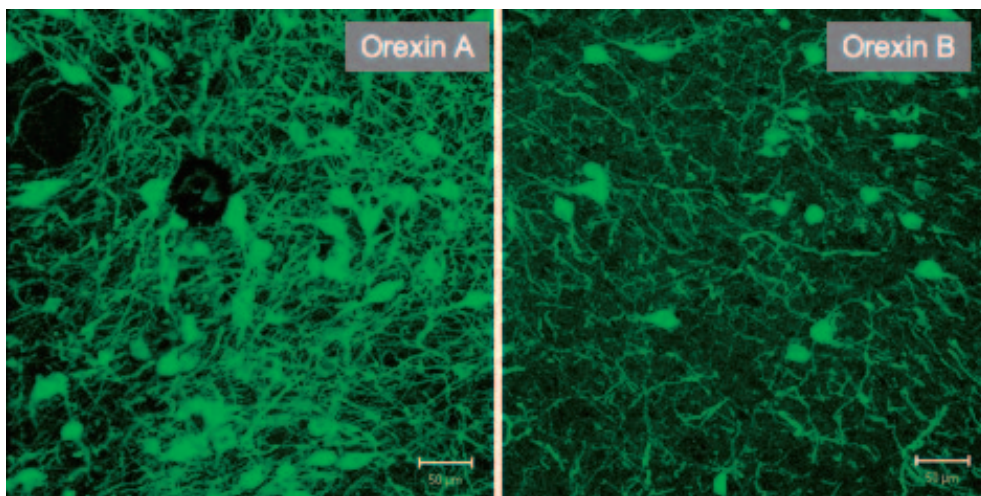


図4 視床下部外側野領域のオレキシン A およびオレキシン B 蛍光免疫陽性ニューロンの共焦点レーザー顕微鏡像。

ロンが豊富に存在し、視床下部外側野 lateral hypothalamic area (LHA) には摂食を促進調節するニューロンが多数存在することが知られている。これらは互いにネットワークを構築し、統合的な調節系を構成すると考えられる(図3)。摂食調節に対するきっかけとなるシグナルとして重要なものに、末梢の脂肪細胞から分泌されるレプチン leptin (ギリシャ語の「痩せ」を意味する leptos にちなんで命名された) があげられる。レプチンは *ob/ob* マウスの病因遺伝子である obese gene の cDNA より単離同定されたホルモンである。*ob/ob* マウスでは、正常なレプチンが産生されないことが原因で異常な肥満が生じる。このマウスにレプチンを補充すると体脂肪の減少が顕著に起こる<sup>6,7</sup>。レプチン受容体 (Ob-R) は IL-6 などのサイトカイン受容体と heterodimer を構築する膜 1 回貫通型の 1 型サイトカイン受容体である。レプチン受容体には selective splicing によって生じる複数の isoform が存在するが、そのうち 1,162 アミノ酸からなるレプチン受容体 b (Ob-Rb) が重要な役割を果たす可能性が示唆されている。この受容体は脳においては、視床下部弓状核、腹内側核、背内側核、室傍核、外側野などで多く発現している<sup>8</sup>。脂肪細胞から分泌されたレプチンは、saturable transport mechanism によって血液脳関門を通過し、脳内に輸送され、主としてこれらの受容体を介して視床下部に働きかけ、摂食抑制、エネルギー消費促進に働く。レプチンが働きかける視床下部領域のニューロンには摂食亢進性の neuropeptides, neurotransmitter を含有するものとして、Neuropeptide Y (NPY) ニューロン、orexin ニューロン、melanin-concentrating hormone (MCH) ニューロン、Galanin 関連ニューロンなどがあり、摂食抑制性の neuropeptides, neurotransmitter を含有するものとしては、proopiomelanocortin (POMC) ニューロン、corticotropin releasing hormone (CRH) ニューロン、neurotensin ニューロンなどがあげられる。

NPY は脳内に豊富に存在する neuropeptide の一つである。特に視床下部弓状核に起始核を有する NPY は摂食・代謝調節に重要な役割を有する可能性が高い。その軸索は、室傍核 (paraventricular nucleus; PVN)、背内側核 (dorsal medial nucleus; DMN)、外側野 (lateral hypothalamic area; LHA) など、摂食調節と関係の深い領域に分布し、これらの領域の神経細胞の機能発現に深く関与している。*ob/ob* マウスへのレプチンの投与が NPY の発現低下を引き起こすことや、NPY ニューロンにおける Ob-Rb の発現から、NPY はレプチンによって抑制的に制御されてい

ることがわかる。NPY の受容体 (NPY-R) は 7 回貫通型 G 蛋白共役受容体であり、5 つのサブタイプがクローニングされていて、このうち、NPY Y1 受容体 (Y1-R)、NPY Y2 受容体 (Y2-R)、NPY Y5 受容体 (Y5-R) が摂食調節やエネルギー代謝調節に深く関わっている<sup>9</sup>。NPY ニューロンは、同じく摂食調節に深く関わる orexin ニューロンや MCH ニューロンに投射しており、NPY は orexin や MCH ニューロンの機能調節に関わっている。これら NPY ニューロンや orexin ニューロンの発現には性差が存在する可能性があり、このことは思春期を境とする摂食障害が女性において優位に発症するという臨床的問題を考察する上で、重要な意味を持つものと考えられる。弓状核の NPY ニューロンは、Agouti-related peptide (AgRP) を共存していることが知られている。AgRP の中枢投与が摂食量を増やす作用を示すこと、レプチン投与により AgRP 遺伝子発現が抑制されることなどから、NPY 同様、AgRP は摂食促進作用を持ち、その作用はレプチンによって抑制される蛋白であることが明らかとなっている<sup>10</sup>。

Orexin は 130 (ラット、マウス)、あるいは 131 残基 (ヒト) からなる共通の前駆体である preproorexin が processing を受け、orexin-A と orexin-B として生成される。Orexin は視床下部外側野とその周辺に起始核を有するニューロンで(図4)、その免疫反応陽性神経線維は弓状核、腹内側核、背内側核、室房核などに密に分布している<sup>11</sup>。Orexin ニューロンには弓状核からの NPY ニューロンの投射があり、またレプチン受容体 (Ob-Rb) も発現しており、レプチンの制御も直接受けることが示唆されている。Orexin は摂食調節のほか、睡眠覚醒機能に深く関わっていることが知られており、特に睡眠障害であるナルコプシーとの関連性が注目を集めている<sup>12</sup>。Orexin ニューロンの投射先には、青斑核、縫線核といったモノアミン作動系ニューロンや外背側被蓋核などのコリン作動性ニューロンが認められることから、これらのニューロンを介して、覚醒、睡眠状態の制御がなされる可能性が示唆されている。

「摂食」と「睡眠・覚醒」といった一見全く別の生理現象の制御に関わっているようであるが、エネルギーバランスの保持のために覚醒を保ち、モチベーションを高めようとする精神活動としてとらえることができ、全身状態に対応して覚醒レベルや情動を調節し、食物探索・摂食を引き起こす機能を有する新しい概念の neuropeptide としてとらえることができるのではないかと考えられている。さらに、orexin ニュー

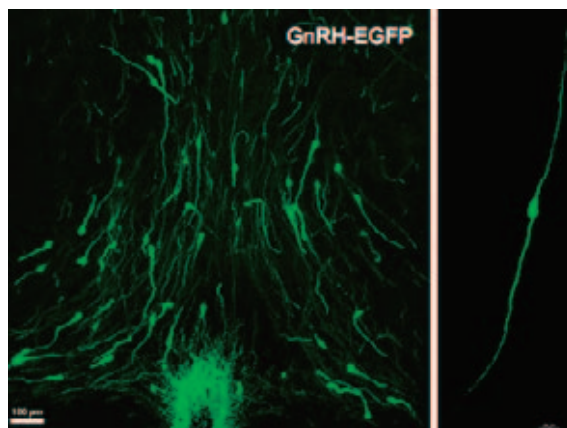


図5 EGFPを遺伝子導入してGnRHニューロンを蛍光発色させたラット視床下部視索前野領域. 多数のGnRH-EGFPニューロンが観察される. 右図は典型的な双極性のGnRHニューロン.

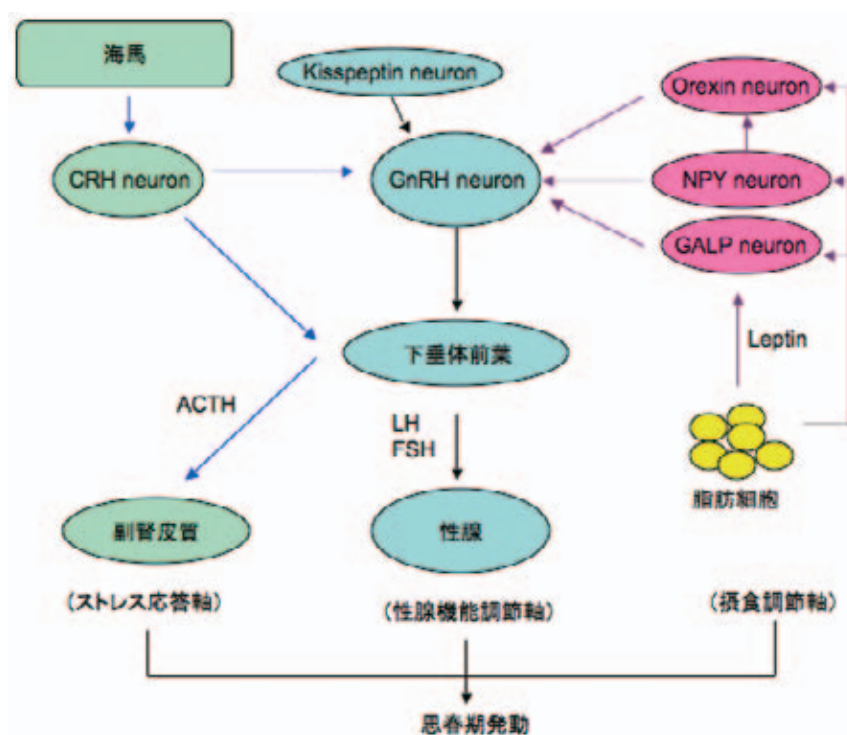


図6 思春期発動に関与すると考えられるストレス応答軸, 性腺機能調節軸, 摂食調節軸の連絡を示す模式図.

ロンにはCRHニューロンの投射も報告されており, このことはストレス応答系の神経ネットワークが orexinニューロン系に連絡し, ストレスと摂食, 覚醒といった事象を結びつけている可能性を示唆するものである.

#### 4. 性成熟, 思春期の発動機構と神経ネットワーク

中枢神経系における性機能調節の中核を担うのは視床下部, 特に視索前野に存在するGonadotropin releasing hormone (GnRH)ニューロンである(図5). GnRHニューロンは下垂体前葉のFSH (follicle-stimulating hormone; 卵胞刺激ホルモン), LH

(Luteinizing hormone; 黄体形成ホルモン)の分泌を促し、性腺に働き、性ホルモンの分泌を促す。いわゆる視床下部—下垂体—性腺軸 (HPG-axis) を構築する中枢をなすわけである<sup>13</sup>。GnRH ニューロンには様々なニューロンからの inputs, 例えば glutamate, GABA, catecholamine, vasopressin, そしてストレス応答系の key peptide でもある CRH もコンタクトしている。また、摂食制御神経系の key ニューロンの一つと考えられる, orexin ニューロンの投射もあり、摂食調節系との直接的なクロストークが示唆される。このように、GnRH ニューロンの活動には、エネルギー代謝の状態、ストレス、社会活動などを含めた様々な高次脳機能情報が集約されている可能性が高い。

この GnRH ニューロンの活性が高まり、定常的な機能状態に安定するための critical point にあたるのが「思春期」puberty である<sup>14</sup>。すなわち、先に述べた視床下部—下垂体—性腺軸が動き出すことが思春期につながり、その一番中核をなすのが GnRH ニューロンの活性化ということが出来る。この GnRH の活性化を誘導する因子には様々なものが考えられる。したがってある一つの因子だけでは説明がつかないと思えるのが自然である。しかし、いくつかの強力な因子の存在もまた確かであり、これらの因子の解析が、思春期発動の機構を解明することにつながる。こういった中で、体重の増加が思春期発動と密に関係するという説がある。これは、ある一定値以上になると GnRH ニューロンの活性が高まるという説である<sup>15</sup>。このことは、体重と言うよりも体脂肪の増加と置き換えて考えられるようになり、体脂肪の増加は、すなわち脂肪細胞からのレプチンの増加を促すことになる。レプチンを欠落する ob/ob マウスでは思春期発動が遅れることや、このマウスにレプチンを投与することによって正常な生殖活動がおこること、先天的にレプチンが欠落している子供に対するレプチン補充治療が GnRH 分泌を起こすなどのデータから、レプチンが思春期発動の trigger であるという提唱もなされている<sup>16,17</sup>。しかし、一方でレプチンは trigger というよりも、思春期への gate であるという主張もある。いずれにせよ、ある程度の栄養状態、エネルギー代謝調節の確率が GnRH の活性に必要なことはたしかであろう。さらに、GnRH ニューロンが多く存在する視床下部吻側領域には、NPY/AgRP, POMC, MCH, orexin といった摂食制御に関わる神経終末が多数投射しており、またこれらのニューロンにはレプチン受容体が発現しているという興味深い現象がある<sup>14</sup>。すなわち、「摂食」と「性」とは密接に関係している可能性が高い。近年、

kisspeptin という新規生理活性ペプチドが同定され、この kisspeptin にもレプチン受容体が発現し、kisspeptin は GnRH に働いて思春期前後における GnRH の機能活性に強く働きかける可能性が示唆されるようになってきた<sup>18,19</sup>。この新規ペプチドも摂食、エネルギー代謝と関連することになり、摂食と性の調整機構が緊密な関係を持つことを示唆している。

一方、GnRH ニューロンには interleukin-1 受容体、CRH 受容体や Vasopressin 受容体といったストレス応答と関連する神経ペプチドの受容体が発現しており、ストレスが生じると何らかの影響を受けることが示唆されている。CRH の局所投与が GnRH の分泌抑制をする結果なども合わせ、ストレスが性機能発現を抑制する可能性が高く示唆される。これは、慢性的なストレス持続が無月経を引き起こす臨床的事象を、脳機能の上で支持するものであり、「性」と「ストレス」もまた神経科学的に密接に連動することが考えられるのである<sup>20</sup>。このことは、例えば思春期前後に特に女性で多い摂食障害と性未成熟、うつを代表とする精神状態の低下などの一連の症状が、脳の神経ネットワークの観点から十分に説明しうることをはじめとして、これらの事象が密接に連動していることを表すと考えられる (図 6)。

## 5. おわりに

以上、「ストレス」、「摂食」、「性」に関わる神経機構とこれらのネットワークによる連動性について、神経解剖学、神経内分泌学の観点から概説してきた。特に思春期という critical point を考えた場合に、これらの神経ネットワークの正常な構築が非常に重要であり、そのためには健全な身体の成長が大切であることがわかる。健やかな思春期を迎えるということは、視床下部を中心とした神経ネットワークの構築が健やかに進むことでもあり、この過程の神経回路解析は「ストレス」、「摂食」、「性」のネットワークを中心に高次脳機能の解析にもつながり、意義深いものと考えられる。

## 文 献

1. Kawata M: Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neurosci Res* 1995; 24: 1-46.
2. Morimoto M, Morita N, Ozawa H, Yokoyama K, Kawata M: Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neurosci Res* 1996; 26: 235-269.
3. Ozawa H, Ito T, Ochiai I, Kawata M: Cellular

- localization and distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and the expression of glucocorticoid receptor messenger RNA in rat pituitary gland. A combined double immunohistochemistry study and in situ hybridization histochemical analysis. *Cell Tissue Res* 1999; 295: 207-214.
4. Ozawa H, Han F, Kawata M: Exocytosis sensitivity to growth hormone-releasing hormone in subsets of GH cells in rats under different corticosterone conditions. Ultrastructural study using microwave irradiation for fixation and immunocytochemistry. *J Endocrinol* 2004; 183: 507-515.
  5. Ozawa H: Steroid Hormones, their receptors and neuroendocrine system. *J Nippon Med Sch* 2005; 72: 316-325.
  6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Freidman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
  7. Friedman JM, Halas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
  8. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG: Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101-1106.
  9. Gerald C, Walker MW, Criscione L, Gustafson EL, Batzl-Hartmann C, Smith KE, Vayssse P, Durkin MM, Laz TM, Linemeyer DL, Schaffhauser AO, Whitebread S, Hofbauer KG, Taber RL, Branckek TA, Weinshank RL: A receptor subtype involved in neuropeptide Y-induced food intake. *Nature* 1996; 382: 168-171.
  10. Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gants I, Barsh GS: Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti related protein. *Science* 1997; 278: 135-138.
  11. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemilli RM, Tanabe H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Yanagisawa M: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
  12. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Roger W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ, Nishino S, Mignot E: The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-376.
  13. Levine JE: Gonadotropin-releasing hormone (GnRH). In *Encyclopaedia of hormones* (Henry H, Norman A, eds), pp 157-165, San Diego Academic.
  14. Ebling FJP: The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005; 129: 675-683.
  15. Frisch RE, McArthur JW: Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; 185: 949-951.
  16. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S: Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *Mew Eng J Med* 1999; 341: 879-884.
  17. Cheung CC, Thornton IE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA: Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997; 138: 855-857.
  18. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA: Minireview: Kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 2006; 147: 1154-1158.
  19. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA: Kiss-1 neurons are direct target for leptin in the *ob/ob* mouse. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 298-303.
  20. Jasoni CL, Todman MG, Han SK, Herbison AE: Expression of mRNAs encoding receptors that mediate stress signals in gonadotropin-releasing hormone neurons of the mouse. *Neuroendocrinology* 2005; 82: 320-328.

(受付 : 2007 年 7 月 12 日)

(受理 : 2007 年 9 月 18 日)