

食欲と種の存続

Appetite and species conservation

粟生 修司・水野 雅晴・井上 貴雄・藤本 哲也

(Shuji Aou) (Masaharu Mizuno) (Takao Inoue) (Tetsuya Fujimoto)

九州工業大学大学院生命体工学研究科脳情報専攻

Key words

視床下部, レプチン, オレキシン, ビスフェノールA

Abstract

視床下部には体内環境の恒常性(ホメオスタシス)を維持するためブドウ糖や性ホルモン受容機構があり、個体および種の保存のために重要な働きをしている。これら調節機構は学習記憶といった高次脳機能にも深く関与している。また、環境化学因子による攪乱作用も報告されはじめています。肥満、糖尿病、摂食障害あるいは少子化や不妊症などの生殖障害は、脳内機序を考えるだけでなく、環境からの影響も考慮する必要があります。



はじめに

近年、肥満、糖尿病、摂食障害の患者数が非常に増えている。少子化や不妊症の問題も深刻である。視床下部は体内環境の恒常性(ホメオスタシス)を維持するうえで最も重要な役目を果たしている脳部位であり、さまざまな健康問題とも深い関係がある¹⁾。生体内の調節は、視床下部のホメオスタシス系が中心的な役割を果たしている。ここには温度、ブドウ糖、エストロゲンに対する受容機構があり、摂食、生殖、体温、睡眠、免疫、飲水の相互依存的制御に重要な役割を果たしている。温度変化や食環境の変化が生殖系や免疫系の変化に関係することもある。われわれを取り巻く

環境が変化するとき、そこに住んでいるわれわれの体内環境も影響を受ける。本稿では、食欲と種の存続の問題について、視床下部機能と環境化学因子の攪乱作用に焦点を当てて論ずる。



視床下部における食欲調節機構と生殖調節機構の共存

視床下部には、個体維持ならびに種族保存に関する種々の行動および生体内調節機構が共存している¹⁾。ここを刺激したり破壊すると、状況に応じて複数の生体反応が誘発されたり消失したりする。発情した雌ザルを目の前に置いて雄ザルの視床下部を刺激すると、雌のほうに手を延ばして腰をたぐり寄せようとするタッチング行動を誘発する。雄のタッチングに応じて雌が臀部を雄に向け

るプレゼンティングという姿勢をとると、雄は雌の足首をつかんで背後から乗りかかるマウンティングを行う。視床下部のかなり広範な領域でタッチング行動が誘発されるが、視索前野を刺激するとマウンティングから陰茎挿入、スラストイングに至る一連の性行動を誘発できる。

視床下部外側野の刺激でも雄の性行動を誘発できるが、ここは摂食行動を最も強く誘発する。目の前にあるランプが点灯したときにレバーを押せば餌が出るというレバー押し摂食課題をサルに訓練しておく、満腹時はランプがついても全くレバーを押さないが、視床下部外側野を刺激すると、満腹でもレバー押し摂食行動が誘発される。レバーを押すまではいかない場合でも、餌を見せるとそれを手で取って食べるという行動を誘発する。つまり、視床下部外側野の刺激は、雌ザルがいると雄の性行動を引き起こし、餌が目の前にあると

摂食行動を誘発することになる。

視床下部外側野のすぐ内側にある視床下部腹内側核は、満腹中枢として摂食行動を抑制する場所であり、雌の性中枢でもある。レバー押し摂食課題を訓練したサルは、空腹時に課題開始の合図のランプをつけるとすぐにレバー押し行動を始める。視床下部腹内側核を刺激すると、レバー押し摂食行動が電流の強さに応じて抑制される(図1 I)。電気刺激だけでなく、神経細胞を興奮させる興奮性伝達物質であるグルタミン酸を微量注入しても、レバー押し摂食行動が用量依存的に抑制される。したがって、視床下部腹内側核の神経細胞が興奮すると確かに摂食行動が抑制されることがわかる。餌の代わりに雄を置いて雌ザルの視床下部腹内側核を刺激すると、雌の性行動であるプレゼンティングが誘発される(図1 II)。あらかじめレバー押しを訓練しておく、雄を身近に引き

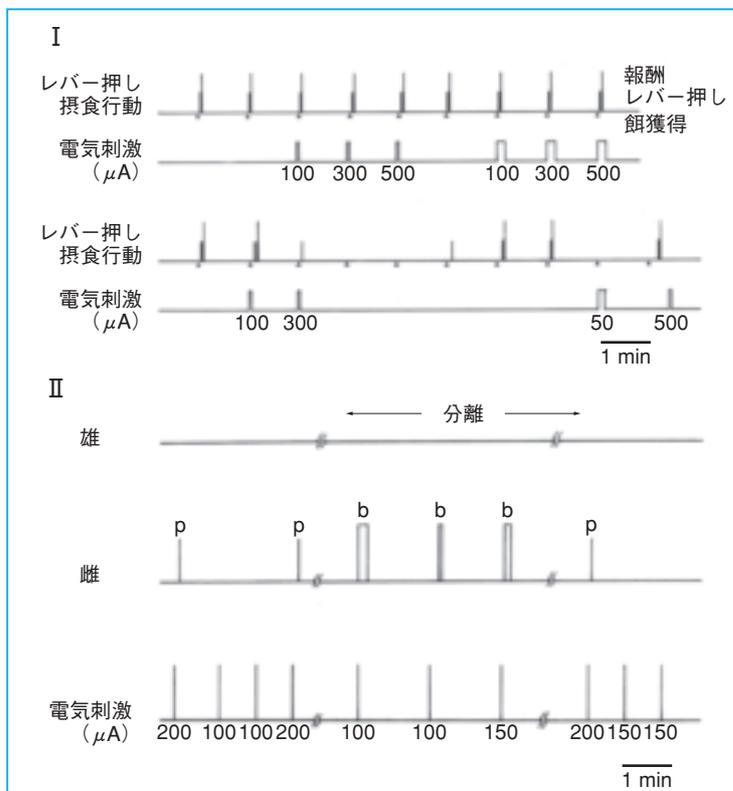


図1. 視床下部腹内側核刺激による摂食行動抑制(I)と性行動誘発(II)
p: presenting, b: bar press

寄せるためのレバー押し行動も引き起こす。つまり性行動だけでなく、雄を近くに引き寄せたいという欲求も引き起こしていることになる。実際の性行動中に雌ザルの視床下部腹内側核の神経活動を記録すると、プレゼンティングに一致して活動が上昇する。しかもプレゼンティングを繰り返すうちに活動が次第に大きくなっていき、ピークに達した後、雄の射精が起きて一連の交尾行動が終わる。

視床下部には本能行動とそれに付随する内臓諸器官の調節機構が存在するが、それぞれが独立しているわけではなく、相互に依存しながら、状況に合わせた適応的な制御が営まれている(図2)。



食欲と高次脳機能

最近、摂食調節物質が学習記憶機能にも深く関与していることが明らかになっている。絶食が長

引くと2-buten-4-olideが血液中に増加し、脳内に移行する。この物質は飢餓感を減弱させると同時に、生殖機能を抑制し、さらに視床下部-下垂体-副腎系を賦活化する。この物質を海馬に作用させると長期増強を促進し、ラットの空間学習記憶機能を促進する²⁾。この内因性摂食抑制物質の学習促進効果はブドウ糖の学習促進効果と同じく線維芽細胞成長因子を介して発現することが明らかになっている。

一方、肥満や糖尿病では、認知機能障害や学習障害が示唆されており、種々の遺伝的肥満モデル動物も学習障害、特に空間学習障害を示す。代表的満腹物質であるコレシストキニンの受容体サブタイプCCK_A受容体遺伝子に異常がある遺伝的肥満動物OLETFラットは空間学習障害および海馬長期増強の障害を示す(図3)³⁾。レプチンの機能異常を示すob/obマウスやレプチン受容体の異常を示すdb/dbマウス、Zuckerラットも空間学習障

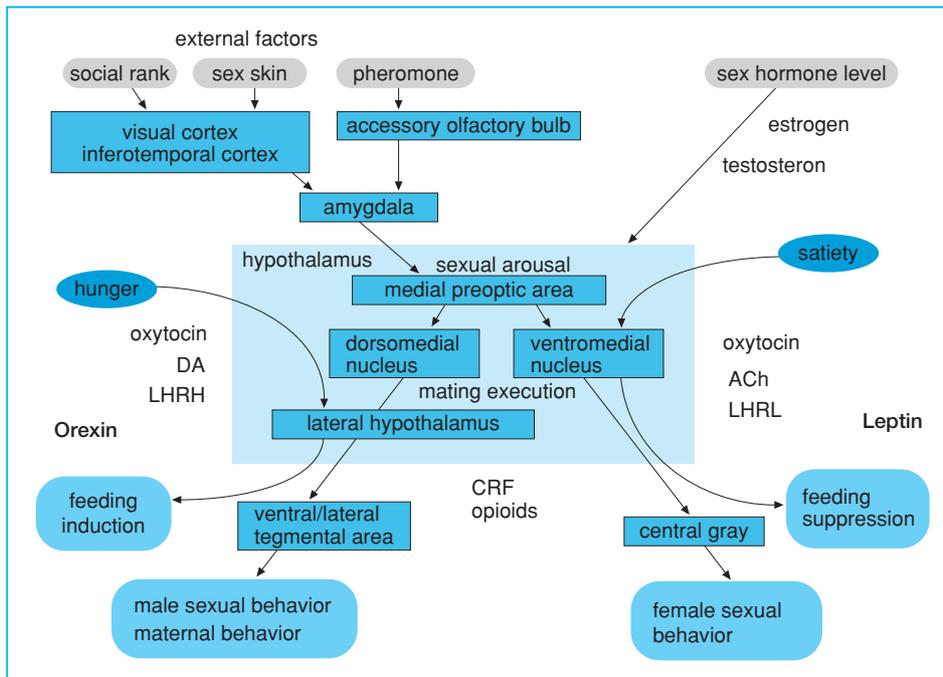


図2. 摂食と生殖の共調節機構

害を示し、海馬の長期増強が阻害される⁴⁾。レプチンは脂肪細胞から分泌され、視床下部に作用して摂食を抑制するとともに、性成熟や性周期の発現を促進する作用をもつが、学習記憶機能にも重要な役割を果たしていることになる。実際、健常動物の脳室内にレプチンを投与すると空間学習課題の遂行が改善し、海馬の長期増強が促進する。

これに対して、摂食中枢である視床下部外側野が産生する摂食促進物質オレキシンは空間学習記憶機能を低下させ、海馬CA1領域の長期増強を減弱する⁵⁾。視床下部外側野が産生し海馬に投射している飲水促進物質アンジオテンシンIIも空間学習を抑制する。このように摂食調節物質は学習記憶機能の調節にも深く関与している。おそらく満腹になった場所の記憶を増強することは生存確率を増加させる意義をもっていると思われる。



内分泌攪乱化学物質 ビスフェノールAの中樞影響

最近、環境化学因子が脳機能にさまざまな影響を及ぼしている可能性があることが明らかになりつつある⁶⁾⁷⁾。ビスフェノールAは代表的な内分泌攪乱化学物質であり、コンパクトディスクの材料として使われるほか、哺乳びん、乳児用食器、エ

ポキシ樹脂や歯科充填剤などに使われていた。1日の許容摂取量はキログラムあたり0.05mg、溶出規格は2.5ppmである。すでに人の胎児で0.8~3 ppbほど検出されている。環境基準以下の0.1ppmあるいは1 ppmのビスフェノールAを含む飲料水を、妊娠1日目から離乳期までラットの母親にのみ自由に摂取させ、その子どもの性成熟や行動を調べると、種々の変化が観察される。オープンフィールド試験という行動課題で調べると、基準以下の濃度でも影響を検出できる。オープンフィールド試験では、囲いの中にラットを10分間置き、自由に動き回らせて、移動距離や立ち上がり回数などを測定する。その行動には雌雄差があり、雌がよく動き回り、活動性が高く、また探索行動も多いことが知られている。ところがビスフェノールAを胎児期および授乳期に投与した群ではこれらの性差が消失する。

0.1ppm投与群では情動反応性も調べられている⁷⁾。強制水泳試験でもがき行動と不動化を調べると、もがき行動の性差が消失すると同時に、うつ反応が雌雄ともに増強する(図4)。ジエチルスチルベストロールの妊娠中の曝露でうつや神経症の発症が増えているという疫学研究と類似の結果である。

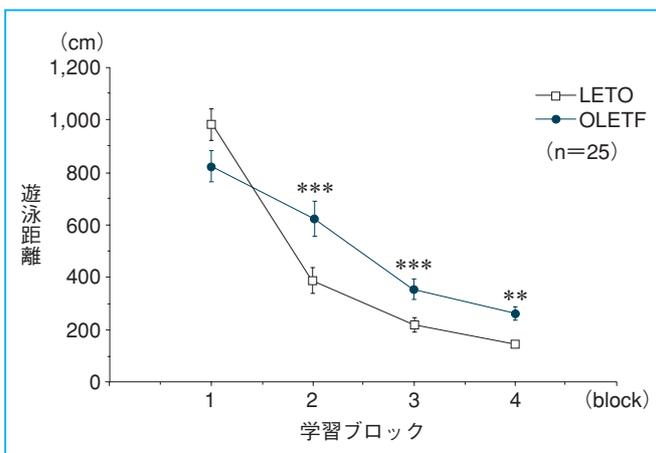


図3. OLETFラットのモリス水迷路試験における空間学習障害
*** < 0.00, ** p < 0.01

(文献3より引用)

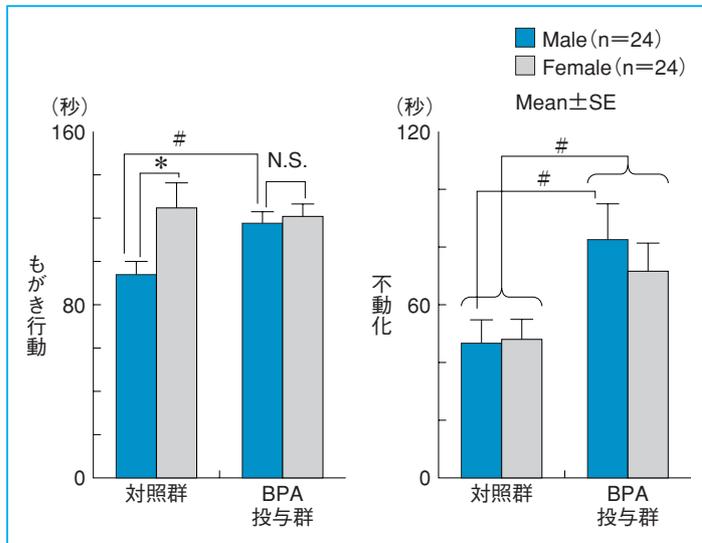


図4. ビスフェノールA胎生期曝露の情動反応に及ぼす影響
 BPA曝露は、ストレス対処行動の性差を消失させ、うつを増強させる。
 BPA：ビスフェノールA，* $p < 0.05$ vs Male，# $p < 0.05$ vs 対照群
 (文献7より引用)

性ホルモンや下垂体ホルモン濃度、ならびに生殖器やその他の臓器重量は対照群とビスフェノールA投与群でほとんど差がない。また性周期や性行動も、はっきりとした影響は認められなかった。生殖機能や性成熟に影響を及ぼさない低濃度の物質が、非生殖的な行動の性分化を障害していることになる。



おわりに

現代社会では、エネルギー利用と化学合成の技術が発展する一方で、生体内外の環境が大きく変化している。それとともに、生体内調節機構の一部に破綻が起きている。内分泌攪乱化学物質がその主な標的であるエストロゲン受容機構を介して生理機能を攪乱していることも考えられている。性行動や生殖機能にほとんど影響を及ぼさない濃度でも非生殖的な行動の性分化を障害したということもあり、標的は視床下部以外のところにもある可能性がある。外界環境の変化が内界環境の調節機構に大きな影響を及ぼし、さまざまな健康問題を起こしている可能性に今後さらに注目してい

く必要がある。

文献

- 1) Aou S, Li XL, Kubo K, et al : Thermoregulation as survival mechanism in individuals and species ; Mutual control of body temperature, ingestion and reproduction in the hypothalamus. *in* *Thermotherapy ; Principles and Practice - Applications in Neoplasia, Inflammation, and Pain*, ed by Kosaka M, Sugihara T, Schmidt KL, et al. Tokyo, Springer-Verlag Tokyo, Inc., 63-67, 2000
- 2) Li XL, Aou S, Li AJ, et al : 2-buten-4-olide, an endogenous feeding suppressant, improves spatial performance through brain acidic fibroblast growth factor in mice. *Brain Res Bull* **56** : 531-536, 2001
- 3) Li XL, Aou S, Hori T, et al : Spatial memory deficit and emotional abnormality in OLETF rats. *Physiol Behav* **75** : 15-23, 2002
- 4) Li XL, Aou S, Oomura Y, et al : Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience* **113** : 607-615, 2002
- 5) Aou S, Li XL, Li AJ, et al : Orexin-A (Hypocretin-1) impairs Morris water maze

- performance and CA1-schaffer collateral long-term potentiation in rats. *Neuroscience* **119** : 1221-1228, 2003
- 6) Kubo K, Arai O, Omura M, et al : Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci Res* **45** : 345-356, 2003
- 7) Fujimoto T, Kubo K, Aou S : Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats. *Brain Res* **1068** : 49-55, 2006