

トピックス

# エネルギー代謝調節における神経ヒスタミン機能

大分医科大学医学部第一内科

吉松博信, 坂田利家

## はじめに

肥満遺伝子産物であるレプチンの発見以来, 肥満症をとりまく領域で新しい調節物質の発見が相次ぎ, エネルギー代謝や食行動調節にかかわる新たな神経ネットワークが解明されつつある<sup>1)</sup>. その過程で, 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は大きな研究課題である. 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. 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. 視床下部神経ヒスタミン機能

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. 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) への投射が著明で同部のH<sub>1</sub>受容体を介して食行動を抑制的に調節している<sup>1, 2)</sup>. 視索前野 (preoptic area; POA) との相互連絡による体温調節<sup>2, 3)</sup>, 視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus; SCN) へ

の投射による生体リズムの調節にも関与している<sup>4)</sup>. 弓状核 (arcuate nucleus; ARC) への投射もあるが, その機能的意義はまだ不明である. 脳幹部では三叉神経中脳路核 (mesencephalic trigeminal nucleus; Me5) への投射が認められ, 咀嚼機能への関与が認められる<sup>5)</sup>. また孤束核 (nucleus of the solitary tract; NTS) への神経連絡は自律神経調節に関与していると考えられる. 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<sup>6)</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 (dorsomedial 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) からの直接入力証明されている<sup>1)</sup>. 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うえで重要である. また摂食調節系として重要なオレキシン受容体やmelanocortin 4受容体 (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. ヒスタミン神経系は飢餓状態やインスリン誘発性低血糖で活性化されることから, エネルギー代謝動態と密接な関係がある<sup>2, 7, 8)</sup>. 低エネルギー状態で放出された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>3)</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. 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り, これも脳局所のエネルギー供給に寄与する

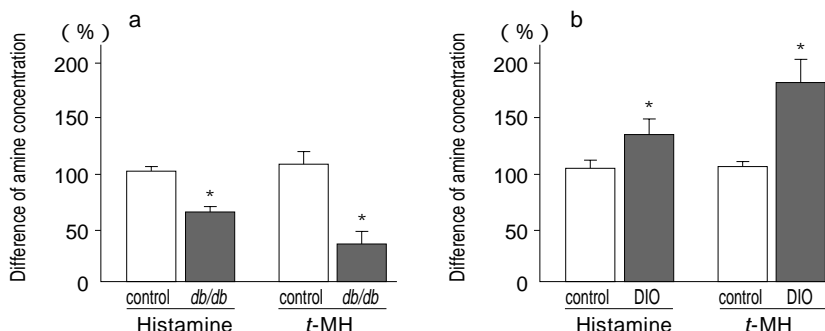
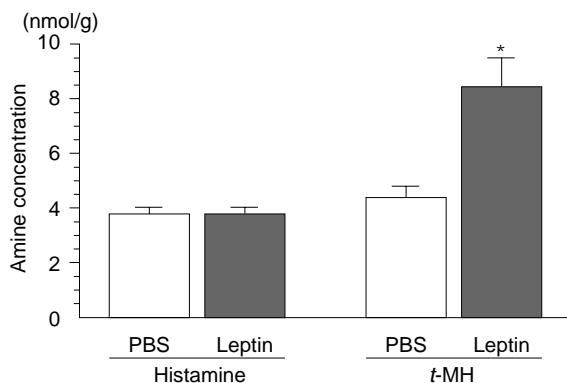


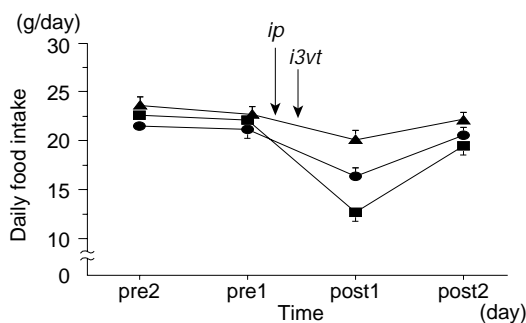
図1 db/dbマウス(a)および食餌誘導性肥満(DIO)ラット(b)における視床下部神経ヒスタミン

DIO: diet-induced obese rat, t-MH: *tele*-methylhistamine.

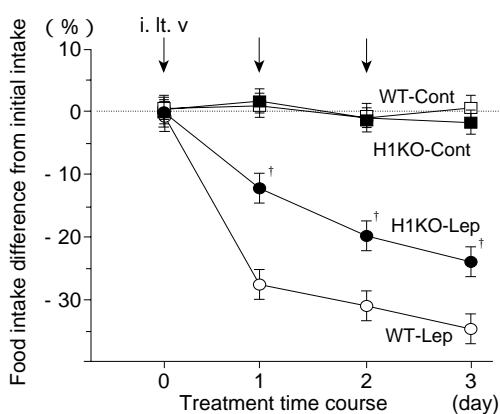
db/dbマウスでは, 視床下部神経ヒスタミンおよびその代謝産物であるt-MHが減少している. 食餌誘導性肥満ラットでは, ヒスタミンおよびt-MHが増加している. (Yoshimatsu Hほか, Diabetes 1999, 48: 2286-2291.)



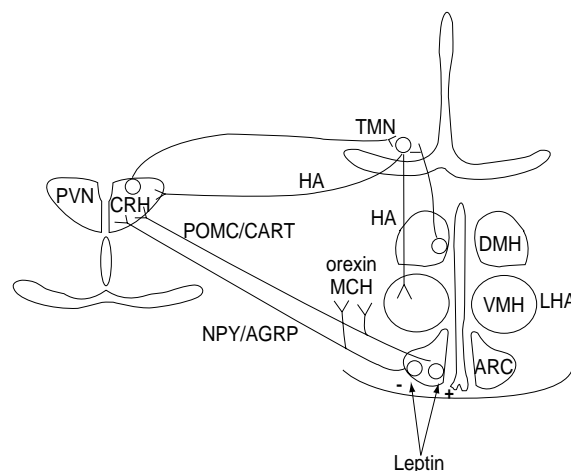
**図2 レプチン第3脳室内投与による視床下部神経ヒスタミン代謝回転の変化**  
レプチン投与により神経ヒスタミンの代謝回転が亢進する。  
(Yoshimatsu Hほか, Diabetes 1999, 48: 2286-2291.)



**図3 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**  
レプチンの第3脳室(i3vt)内投与により24時間摂食量が減少する( )。-fluoromethylhistidineの前処理(腹腔内投与; 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减弱される( )。は対照群。  
(Yoshimatsu Hほか, Diabetes 1999, 48: 2286-2291.)



**図4 レプチン脳室内投与による摂食量変化とH<sub>1</sub>受容体欠損の影響**  
レプチン側脳室(ilvt)投与による摂食抑制作用がH<sub>1</sub>受容体欠損マウスでは减弱される。WT; wild type, H1KO: H<sub>1</sub>受容体欠損マウス  
(Masaki Tほか, Diabetes 2001, 50: 385-391.)



**図5 レプチンおよびヒスタミン神経系による食行動調節**  
VMH: 視床下部腹内側核, LHA: 視床下部外側野, ARC: 弓状核, PVN: 室傍核, TMN: 結節乳頭核, DMH: 視床下部背内側核  
(吉道 剛ほか, Diabetes Frontier 2000, 11: 805-811.)

ことになる<sup>8)</sup>。

## 2. 神経ヒスタミンを介するレプチン作用

Zucker *fa/fa* ratはレプチン受容体異常によるレプチン作用不全によって肥満を発症する。この*fa/fa* ratでは視床下部ヒスタミン含有量が有意に少なく、環境温上昇にともなう適応行動の破綻や摂食行動の概日リズムの消失など、神経ヒスタミン機能低下によって生じる種々の生理機能異常が認められる<sup>3,9)</sup>。*fa/fa* ratと同様にレプチン受容体異常

を有する*db/db*マウスや(図1-a)<sup>10)</sup>、レプチンが欠如している*ob/ob*マウスでも神経ヒスタミンに低下が認められる。しかし、食事誘導性肥満(diet-induced obese; DIO)ラットの視床下部ではヒスタミンの減少を認めない(図1-b)<sup>10)</sup>。すなわち、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る。事実、レプチンを正常

ラットの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る(図2)<sup>9)</sup>。レプチンによる摂食抑制作用はヒスタミン合成酵素阻害薬である-*fluoromethylhistidine*(FMH)の前処置によりヒスタミンを枯渇させることによって减弱される(図3)<sup>10)</sup>。レプチンの摂食抑制作用の約50%が、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いると考えられる。この神経ヒスタミンを介するレプチンの摂食抑制作用はヒスタミンH<sub>1</sub>受容体欠

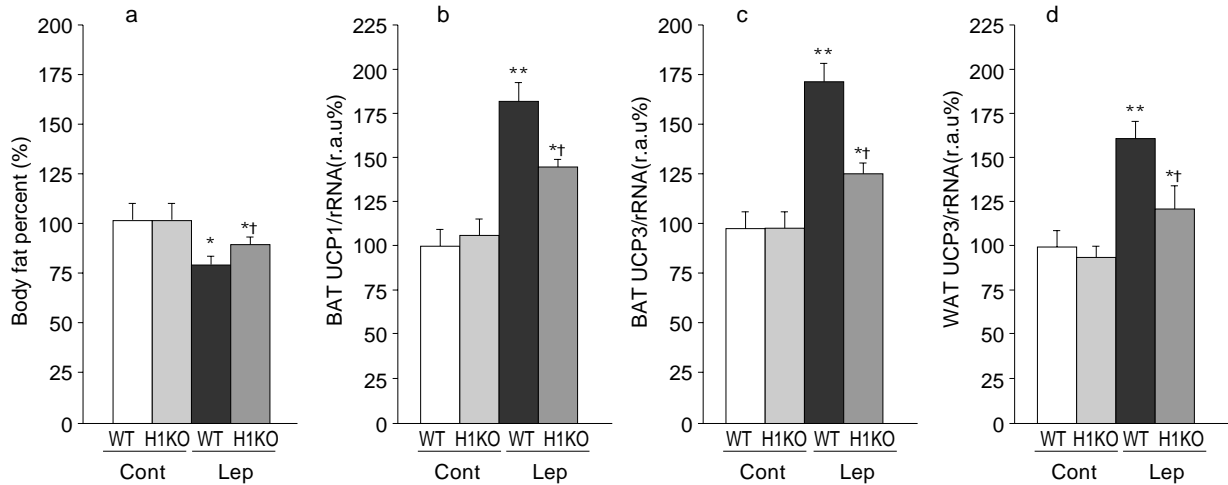


図6 レプチン脳室内投与による脂肪蓄積量, 脂肪組織 UCP family 発現量変化とH<sub>1</sub>受容体欠損の影響

a: 体脂肪率, b: BAT UCP1, c: BAT UCP3, d: WAT UCP3.

WT: wild type, H1KO: H<sub>1</sub>受容体欠損マウス, Lep: レプチン投与群, Cont: 対照群.

\*p < 0.05 vs 対照群, \*\*p < 0.01 vs 対照群, †p < 0.05 vs wild typeレプチン対照群.

レプチン投与により, 脂肪蓄積量が減少し, BAT UCP1, BAT UCP3, WAT UCP3の発現が増加する.

H<sub>1</sub>受容体欠損マウスではそれらの反応が減弱する.

(Masaki Tほか, Diabetes 2001, 50: 385-391.)

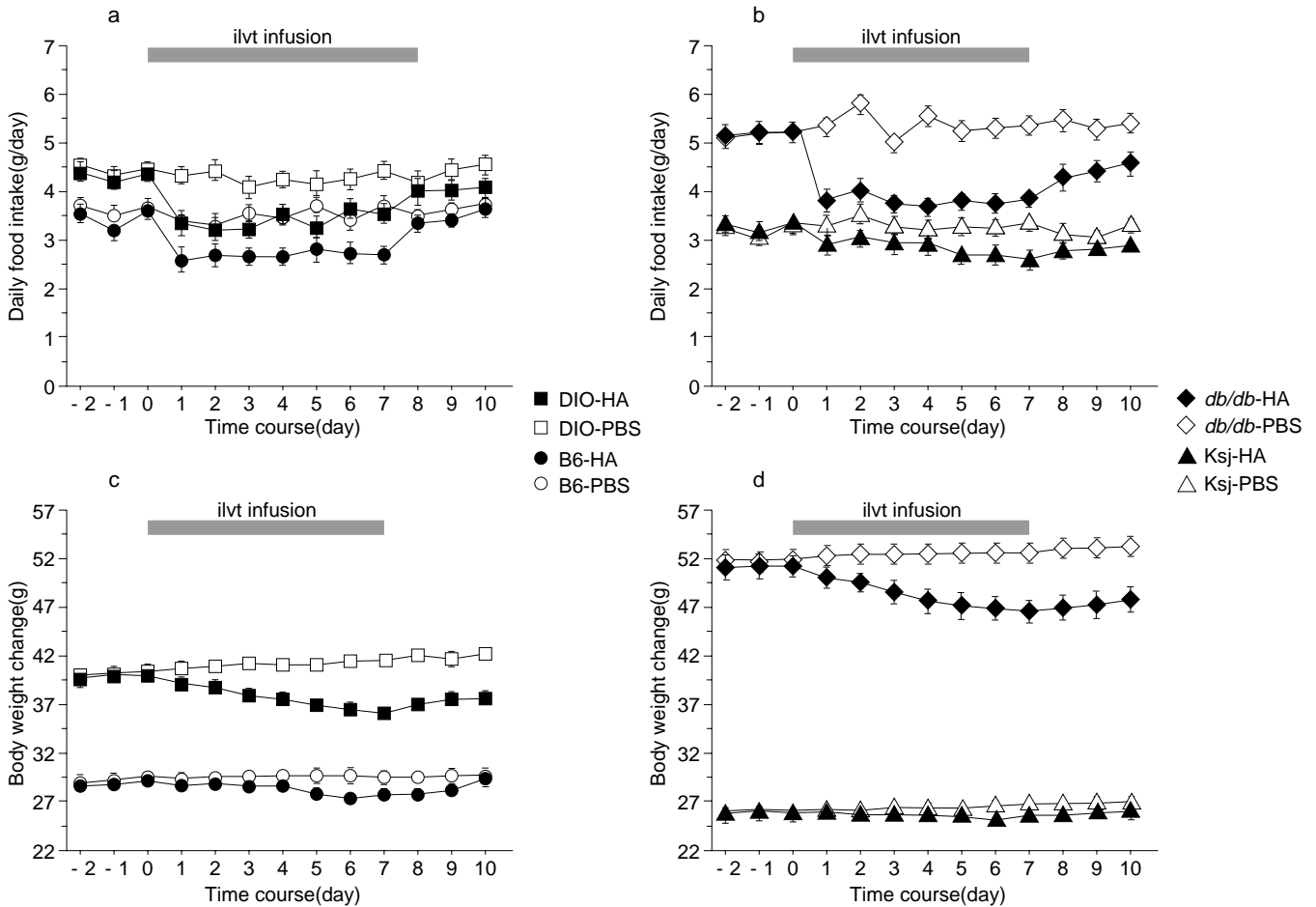


図7 食餌誘導性肥満マウス(DIO: a, c)およびdb/dbマウス(b, d)におけるヒスタミン脳室内投与による摂食量および体重変化

ヒスタミン投与によりDIOおよび, db/dbマウスの摂食量と体重が減少する. ilvt: 側脳室投与, B6: C57BL/6, Ksj: C57Ksj

(Masaki Tほか, Diabetes 2001, 50: 376-384.)

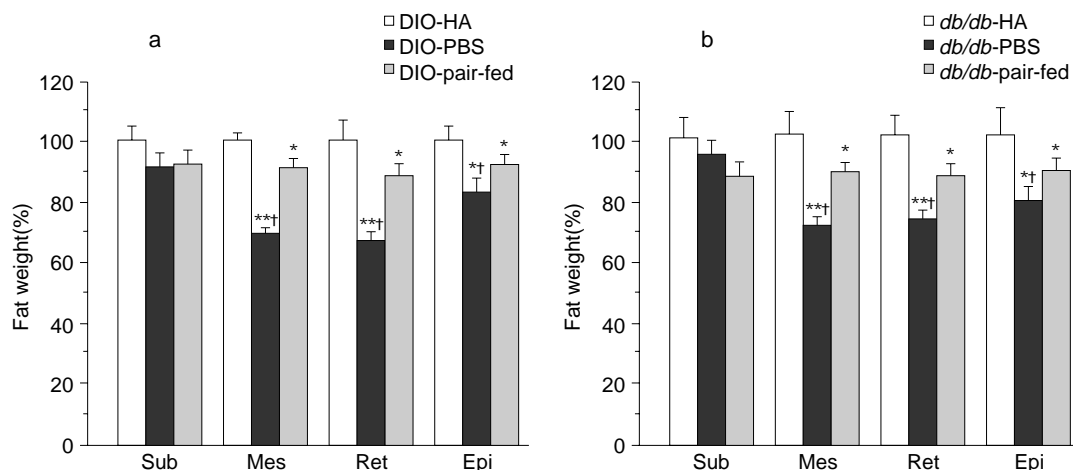


図8 食餌誘導性肥満(DIO)マウス(a)およびdb/dbマウス(b)におけるヒスタミン脳室内投与による脂肪蓄積量の変化

DIO-HA : DIOマウスヒスタミン投与群, DIO-PBS : DIOマウスPBS投与群, DIO-pair-fed : DIO pair-fed群, db/db-HA : db/dbマウスヒスタミン投与群, db/db-PBS : db/dbマウスPBS投与群, db/db-pair-fed : db/db pair-fed群, Sub : subcutaneous fat tissue, Mes : mesenteric fat tissue, Ret : retroperitoneal fat tissue, Epi : epididymal fat tissue, \* p < 0.01 vs 対照群, \* p < 0.05 vs 対照群, † p < 0.05 vs pair fed群. ヒスタミン投与によりDIOおよび, db/dbマウスの内臓脂肪量が減少する. (Masakiほか, Diabetes 50, 376-384.)

損(H1KO)マウスを用いた実験によっても明らかである。レプチンの脳室内投与はマウスの1日摂食量を有意に減少させるが、このレプチンによる摂食抑制作用はH1KOマウスにおいて有意に減弱される(図4)<sup>11)</sup>。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。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ので、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<sup>1)</sup>。今のところその可能性が高いのは、TMNへの直接投射が証明されているDMHとPMVである<sup>1)</sup>。また副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(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(図5)<sup>12)</sup>。

### 3. 神経ヒスタミンによる脂肪代謝およびエネルギー代謝調節

脳室内にヒスタミンあるいはH<sub>3</sub>受容体antagonistであるチオペラミドを注入すると、白色脂肪組織(white adipose tissue; WAT)からのグリセロール放出が促進される<sup>13)</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受容体antagonist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と考えられる。事実、チオペラミドの投与によりWATに分枝する交感神経活動が増大する<sup>13)</sup>。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。レプチンの投与により体重が減少するが、H1KOマウスではこのレプチンの体重減少効果も減弱される<sup>11)</sup>。このレプチン神経ヒスタミン系による体重減少には神経ヒスタミンによる摂食抑制作用以外に、その末

梢エネルギー代謝調節作用が関与している。レプチンの投与によって脂肪蓄積量(図6-a)が減少し、エネルギー消費に関与すると考えられるBATのUCP1およびUCP3 mRNA発現量(図6-b, c), WATのUCP3 mRNA発現量(図6-d)がそれぞれ増加する<sup>11, 14)</sup>。しかし、H1KOマウスではこれらの末梢反応も減弱している<sup>11)</sup>。BATのエネルギー消費は交感神経系を介する視床下部からの制御を受けている<sup>15, 16)</sup>。したがって、レプチン神経ヒスタミン系は交感神経系を介して中枢性に末梢UCP発現を亢進し、エネルギー消費系に促進的に作用すると考えられる。

### 4. 肥満モデル動物におけるヒスタミン作用

以上の研究により、神経ヒスタミンがレプチンの下流として、その摂食抑制作用、体脂肪減少作用、エネルギー消費亢進作用などに関与していることが判明した。そこで、この神経ヒスタミン機能がレプチン抵抗性を示す肥満動物においても有効に作動するかどうかについて解析した。DIOマウスや

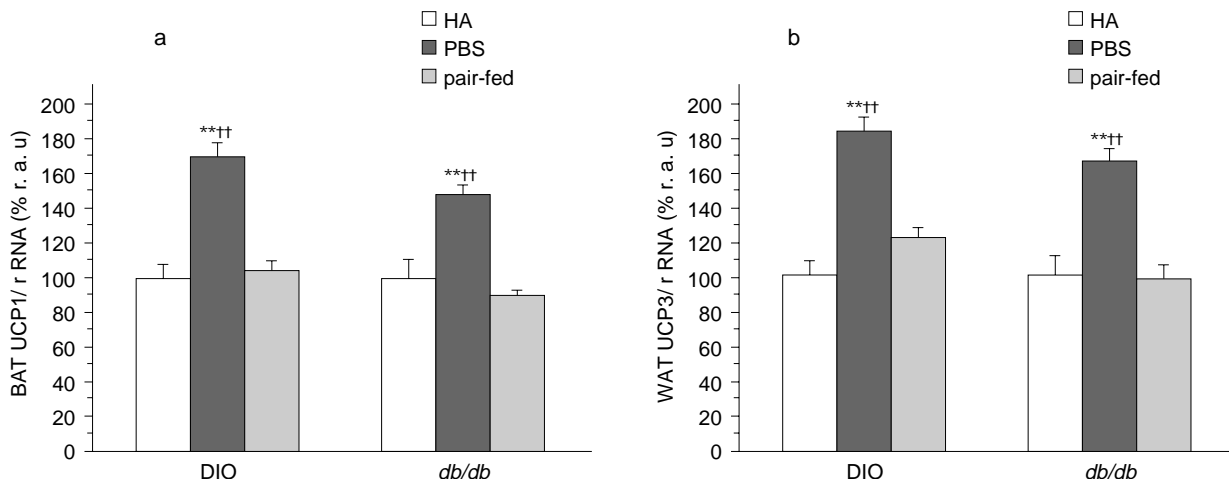


図9 食餌誘導性肥満(DIO)マウスおよび $db/db$ マウスにおけるヒスタミン脳室内投与による脂肪組織UCP familyの発現変化。ヒスタミン投与により、DIOと $db/db$ マウスのBAT UCP1, WAT UCP3発現が増加する。(Masaki Tほか, Diabetes 2001, 50: 376-384.)

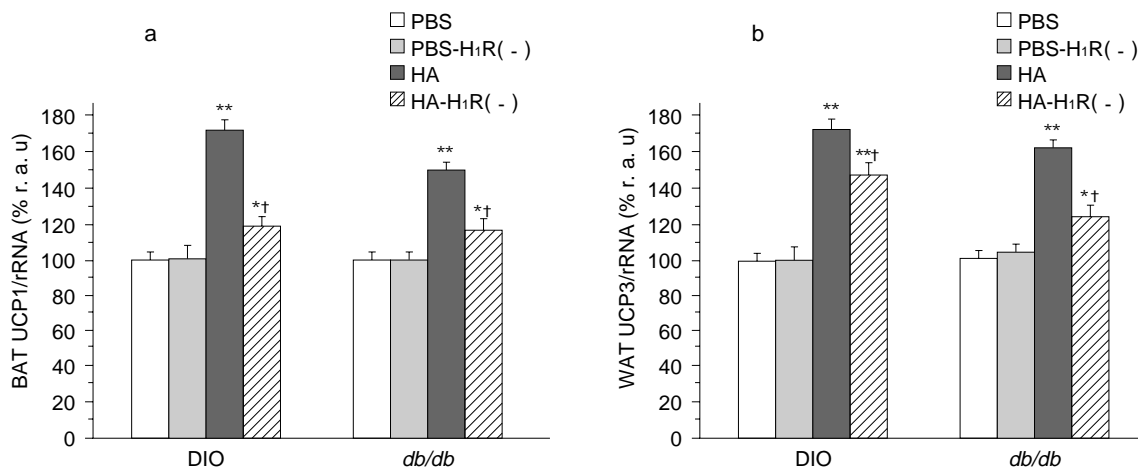


図10 食餌誘導性(DIO)肥満マウスおよび $db/db$ マウスにおけるヒスタミン脳室内投与による脂肪組織UCP family 発現変化とH<sub>1</sub>受容体欠損の影響。ヒスタミン投与によるBAT UCP1とWAT UCP3の発現増加はH<sub>1</sub>受容体欠損では減弱される。(Masaki Tほか, Diabetes 2001, 50: 376-384.)

$db/db$ マウスにおいて、ヒスタミンの脳室内連続投与は摂食量および体重を有意に減少させる(図7-a c)<sup>17)</sup>。正常体重マウスでも、ヒスタミン投与による摂食量減少や体重減少を生じるが、その効果は肥満動物のそれより弱い。DIOマウスおよび $db/db$ マウスともに、ヒスタミン投与によって蓄積脂肪量が減少してくる。特にmesenteric fat, retroperitoneal fat, epididymal fatなど内臓脂肪の蓄積を有意に抑制し、皮下脂肪には影響を与えない(図8)。

またpair-fed群では脂肪量の減少効果はヒスタミン投与群に比べ減弱していることから、ヒスタミンの蓄積脂肪減少作用は摂食抑制作用だけでなく、末梢のエネルギー代謝への直接作用を介して行われていることが示唆される。事実、ヒスタミン投与はDIOマウスおよび $db/db$ マウスのBAT UCP1およびWAT UCP3 mRNAの発現を増加させる(図9-a b)<sup>17)</sup>。このヒスタミンによるUCP発現亢進作用はH<sub>1</sub>受容体を欠損させたDIOマウス、または $db/db$ マウス

とH1KOマウスのdouble mutant miceでは減弱する(図10-a b)<sup>17)</sup>。ヒスタミンの抗肥満作用はDIOマウスや $db/db$ マウスの糖尿病やインスリン抵抗性にも影響を与え、両動物の血糖値や血中インスリン値の改善も認められる<sup>17)</sup>。

### おわりに

以上、述べてきたように、神経ヒスタミンは肥満というエネルギー過剰条件下でレプチンによって駆動され摂食抑制作用、脂肪分解作用、エネルギー

消費亢進作用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。今回実験に用いたDIOマウスは肥満にともなうレプチン抵抗性により、また *db/db* マウスはレプチン受容体異常により、ともにレプチン作用が阻害される肥満動物モデルである。特に *db/db* マウスにおいてはレプチン作用不全の結果、視床下部の神経ヒスタミンレベルが低下していることも明らかになっている。このような動物ではその肥満の是正にレプチンは無効であり、レプチンの下流に存在する神経ヒスタミンやCRHの機能に肥満治療薬としての可能性が求められる。今回の実験結果より、ヒスタミンはこれらレプチン作用不全を有する肥満動物の摂食抑制、内臓脂肪減少、UCP family 発現亢進にいずれも有効であることが判明した。特に脂肪蓄積の減少やUCP発現亢進は摂食抑制作用とは独立して発揮されており、前述した神経ヒスタミンによる交感神経系活動促進作用の関与が示唆される。また、ヒスタミンの体脂肪減少作用が皮下脂肪ではなく、内臓脂肪において著しいことは、ヒスタミンが内臓脂肪蓄積にともなう肥満合併症の防止に有効である可能性を示唆しており、今後の重要な研究課題である。

## 文 献

- 1) 吉松博信, 坂田利家: 解明の進む中枢性エネルギー代謝調節. *The Lipid* 2000, 11: 20-31.
- 2) Sakata T, Yoshimatsu H, Kurokawa M: Hypothalamic neuronal histamine: Implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition* 1997, 13: 403-411.
- 3) Yoshimatsu H, Machidori H, Doi T, et al.: Abnormalities in obese Zucker rats: Defective control of histaminergic functions. *Physiol Behav* 1993, 54: 487-491.
- 4) Doi T, Sakata T, Yoshimatsu H, et al.: Hypothalamic neuronal histamine regulates feeding circadian rhythm in rats. *Brain Res* 1994, 641: 311-318.
- 5) Fujise T, Yoshimatsu H, Kurokawa M, et al.: Satiety and masticatory function modulated by brain histamine in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998, 217: 228-234.
- 6) Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, et al.: Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996, 271: 216-219.
- 7) Oohara A, Yoshimatsu H, Kurokawa M, et al.: Neuronal glucoprivation enhances hypothalamic histamine turnover in rats. *J Neurochem* 1994, 63: 677-682.
- 8) Sakata T, Kurokawa M, Oohara A, et al.: A physiological role of brain histamine during energy deficiency. *Brain Res Bull* 1994, 35: 135-139.
- 9) Machidori H, Sakata T, Yoshimatsu H, et al.: Zucker obese rats: Defect in brain histamine control of feeding. *Brain Res* 1992, 590: 180-186.
- 10) Yoshimatsu H, Itateyama E, Kondou S, et al.: Hypothalamic neuronal histamine as a target of leptin in feeding behavior. *Diabetes* 1999, 48: 2286-2291.
- 11) Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, et al.: Targeted disruption of histamine H1 receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity and UCP family. *Diabetes* 2001, 50: 385-391.
- 12) 吉道 剛, 吉松博信, 坂田利家: 新展開を遂げる食調節機能. *Diabetes Frontier* 2000, 11: 805-811.
- 13) Tsuda K, Yoshimatsu H, Nijjima A, et al.: Hypothalamic histamine neurons activate lipolysis in rat adipose tissue. *Exp Biol Med* (submitted)
- 14) Hidaka S, Kakuma T, Yoshimatsu H, et al.: Streptozotocin treatment upregulates uncoupling protein 3 expression in the rat heart. *Diabetes* 1999, 48: 430-435.
- 15) Yoshimatsu H, Egawa M, Bray GA: Sympathetic nerve activity after discrete hypothalamic injections of L-glutamate. *Brain Res* 1993, 601: 121-128.
- 16) Yoshimatsu H, Egawa M, Bray GA: Effects of cholecystokinin on sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue. *Brain Res* 1992, 597: 298-303.
- 17) Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, et al.: Central infusion of histamine reduces fat accumulation and upregulates UCP family in leptin resistant obese mice. *Diabetes* 2001, 50: 376-384.