

トピックス

ヒスタミン神経系によるエネルギー代謝調節

大分医科大学第一内科

正木 孝幸, 吉松 博信

はじめに

肥満症, また糖尿病, 高脂血症などの肥満症関連疾患は視床下部領域を中心とした中枢性要因による食行動の異常, それに肝臓, 骨格筋, 脂肪組織などにおける末梢性要因としてのエネルギー代謝異常を契機に発症してくる。このエネルギー代謝に関わる中枢性要因と末梢性要因は互いに独立したものではなく, それぞれ密接な機能連絡を有している。またその情報伝達の過程においてホルモンやサイトカインなどさまざまな液性因子が関与している^{1, 2)}。本稿ではエネルギー代謝調節における中枢性因子として神経ヒスタミン, また末梢性要因としてレプチン, 脱共役蛋白質(uncoupling protein; UCP)に焦点を当て, それらの機能連関について述べる。

1. ヒスタミン神経系の一般機序

ヒスタミン神経系は後部視床下部の結節乳頭核(tuberomammillary nucleus; TMN)に起始細胞があり, 脳内のさまざまな神経核に投射線維を送っている。特に, 満腹中枢の視床下部腹内側核(ventromedial hypothalamic nucleus; VMH)や室傍核(paraventricular nucleus; PVN)には密に線維連絡がある。PVNやVMHなどヒスタミン神経系の投射部位にはヒスタミン

受容体が豊富に存在し, 部位特異的にさまざまな生理機能に関与している³⁾。現在, ヒスタミン受容体は4種類同定されているが, 覚醒睡眠リズム, 摂食行動, エネルギー消費の調節系にはヒスタミンH₁受容体が^{4, 5)}, 胃酸分泌, 免疫炎症反応, 神経内分泌の調節系にはヒスタミンH₂受容体が関与していると考えられている。

2. 神経ヒスタミンとレプチン

脂肪組織より分泌されるレプチンは視床下部に存在するレプチン受容体を介して, 種々の摂食調節物質に影響を与える。神経ヒスタミンもレプチンによる調節を受けており, レプチン投与によって神経ヒスタミンの代謝回転が著明に亢進される。またレプチン欠損動物である*ob/ob*マウス, レプチン受容体異常を有する*db/db*マウスやZucker *fa/fa*ラットでは視床下部ヒスタミン含有量が著明に低下している⁶⁾。これらの肥満動物モデルではレプチンの作用不全が神経ヒスタミンの活性を低下させていることが考えられる。一方で, レプチン抵抗性モデルである食餌誘導性肥満マウスや*db/db*マウスにヒスタミンを慢性的に脳室内投与すると, 摂食行動が有意に抑制される⁷⁾。またヒスタミン投与によって白色脂肪組織(WAT)の著明な減少が認められ, 特に内蔵脂肪において, その効果が著しい。この脂肪蓄積の減少にはヒスタ

ミンによる摂食抑制作用と, 後述するエネルギー消費亢進作用が関与していると考えられる。さらにWATの*ob*遺伝子, 血中レプチン濃度もヒスタミンの中枢性投与によって減少する⁷⁾。すなわちレプチンと神経ヒスタミンの間にはフィードバック機構が存在し, 密接な機能連絡が行われていることがわかる。

3. 褐色脂肪組織(BAT)の中枢性制御

褐色脂肪組織(BAT)は交感神経系の制御を受け, 熱産生やエネルギー消費に関与している⁸⁾。視床下部はBATへ分枝する交感神経系を介してエネルギー消費を中枢性に制御しており, 特に視床下部のPVNや視索前野はBATの中枢性支配に重要な役割を果たしている⁹⁾。視床下部の摂食調節物質の多くがこれらの中枢を介してBATへ影響を与える。レプチン, corticotropin releasing hormoneなどの摂食抑制物質を中枢性に投与すると, BATの交感神経活動は著明に増加する^{10, 11)}。逆に, neuropeptide Yやagouti-related proteinなどの摂食抑制物質を中枢性に投与すると, BATの交感神経活動は低下する^{12, 13)}。このように, 視床下部における摂食行動の調節性の神経ペプチドは, BATのエネルギー消費系をも調節しており, 生体における摂食行動とエネルギー消費系の機能連関に寄与している。

4. 神経ヒスタミンとUCP

末梢性のエネルギー代謝の重要な因子としてUCP familyがある^{8, 14, 15)}。現在までに4種類のUCPが報告されているが, 特にUCP1はBATに多くの発現が認められ, 非ふるえ熱産生やエネルギー消費を調節している⁸⁾。近年神

経ヒスタミンとBAT UCP1の関係も明らかになってきた。ヒスタミンを脳室内へ投与すると、食餌誘導性肥満マウスや*db/db*マウスなどの褐色脂肪のUCP1の発現が増加する⁷⁾。ヒスタミンの摂食抑制作用やBAT UCP1の発現上昇作用は、ヒスタミンH₁受容体欠損マウスでは減弱しており、神経ヒスタミンはヒスタミンH₁受容体を介して摂食行動やエネルギー消費を中枢性に制御していることがわかる。またレプチンを脳室内へ投与すると、BAT UCP1の発現が増加してくるが、H1KOマウスにおいてはこの反応も減弱している¹⁶⁾。このことは、神経ヒスタミンがレプチンの下流としてUCPを介したエネルギー消費系にも関与していることを示している。

おわりに

本稿で述べたヒスタミン、レプチン、UCP以外にも多くのエネルギー調節物質が存在し、また新規の調節物質の発見もある。それぞれの物質の中枢末梢機能連関における役割を明らかにすることが、肥満症や肥満糖尿病の成因解明と治療応用へつながると期待される。

文献

- 1) Vidal H : Gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissues. *Ann Med* 2001, 33 : 547-555.
- 2) Trayhurn P, Beattie JH : Physiological role of adipose tissue : White adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001, 60 : 329-339.
- 3) Sakata T, Ookuma K, Fukagawa K, et al. : Blockade of the histamine H₁-receptor in the rat ventromedial hypothalamus and feeding elicitation. *Brain Res* 1988, 441 : 403-407.
- 4) Sakata T, Kurokawa M, Oohara A, et al. : A physiological role of brain histamine during energy deficiency. *Brain Res Bull* 1994, 35 : 135-139.
- 5) Sakata T, Yoshimatsu H, Kurokawa M : Hypothalamic neuronal histamine : Implication of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition* 1997, 13 : 403-411.
- 6) Yoshimatsu H, Itateyama E, Kondou S, et al. : Hypothalamic neuronal histamine as a target of leptin action on feeding behavior in the central nervous system. *Diabetes* 1999, 48 : 1342-1346.
- 7) Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, et al. : Central infusion of histamine reduced fat accumulation and increased UCP family expression in leptin resistant obese mice. *Diabetes* 2001, 51 : 376-384.
- 8) Nicholls DG, Locke RM : Thermogenic mechanism in brown fat. *Physiol Rev* 1984, 64 : 1-64.
- 9) Yoshimatsu H, Egawa M, Bray GA : Sympathetic nerve activity after discrete hypothalamic injections of L-glutamate. *Brain Res* 1993, 601 : 121-128.
- 10) Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, et al. : Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus : Leptin-induced increase in catecholamine secretion. *Diabetes* 1999, 48 : 1787-1793.
- 11) Egawa M, Yoshimatsu H, Bray GA : Effect of corticotropin releasing hormone and neuropeptide Y on electrophysiological activity of sympathetic nerves to interscapular brown adipose tissue. *Neuroscience* 1990, 34 : 771-775.
- 12) Egawa M, Yoshimatsu H, Bray GA : Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. *Am J Physiol* 1991, 260 : R328-334.
- 13) Small CJ, Kim MS, Stanley SA, et al. : Effects of chronic central nervous system administration of agouti-related protein in pair-fed animals. *Diabetes* 2001, 50 : 248-254.
- 14) Fleury C, Neverova M, Collins S, et al. : Uncoupling protein-2 : A novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997, 15 : 269-272.
- 15) Boss O, Samec S, Paoloni-Giacobino A, et al. : Uncoupling protein-3 : A new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett* 1997, 408 : 39-42.
- 16) Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, et al. : Targeted disruption of histamine H₁ receptor attenuated regulatory effect of leptin in feeding and UCP family expression in mice. *Diabetes* 2001, 51 : 385-391.