

総 説

食欲の調節機構

岸 恭一, 六反一仁, 二川 健, 近藤茂忠

徳島大学医学部栄養生理学講座

(平成15年9月26日受付)

(平成15年9月30日受理)

はじめに

食べることは生きるための基本であり、摂食行動は本能行動の一つである。すなわち、空腹になれば摂食行動を起こし、満腹すれば食べるのを止める。このように、消費エネルギー量に合わせて摂食を調節することにより、体重を維持している。従って、摂食行動の異常により肥満あるいはやせを生じ、いずれも高度な場合は健康を障害する。

体脂肪が過剰に蓄積した状態が肥満であり、合併症を伴うと肥満症と呼ばれる。単純性肥満は摂取エネルギー量が消費エネルギー量よりも多いことによる。人類の歴史はある意味で飢餓との戦いの連続であったが、その過程で、余分に摂取したエネルギーを食物不足のために、脂肪として効率よく貯蔵する代謝機構を備えるに至った。食物が不自由なく入手でき、重労働から解放された現代においても、遺伝的に備わったこのエネルギー代謝適応機構を変えることができず、肥満となってしまう。

タンパク質の場合は、大過剰になると食欲低下を起こしある程度以上の摂取を抑え、また必要量以上に摂取されたタンパク質は分解して捨てられ、体内に余分のタンパク質が蓄積されることはない。エネルギー代謝においては、不足に対する適応は強く働くが、摂取過剰に対する適応は不十分であり、貯蔵側に傾いている。

摂食行動は、食物に対する生理的要求の他、年齢、性、健康状態、食習慣等の個人的要因や精神的要因、社会的要因、環境要因などの多くの因子に影響される(表1)。

摂食行動の異常は、生理的な摂食調節機構の異常というよりも、家族関係や人間関係、種々のストレス、やせ願望、肥満を絶対悪とする社会的風潮などを背景とした精神症状の一つとして現れているに過ぎないことも多い。

1. 摂食障害

摂食障害は大きく神経性食欲不振症(拒食症)と神経性過食症(過食症)に分けられる。拒食症と過食症、やせと肥満は両極端に位置するように思えるが、一人の患者でも病気の経過中の異なる時期に見られたり、程度の差はあるが併存したりして、相互に移行することもまれではない。

米国精神医学会が1994年に発表した精神疾患の診断統計マニュアル(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)第4版¹⁾では、摂食障害を神経性食欲不振症、神経性過食症および特定不能の摂食障害の3つに分類されている(表2)。

1) 神経性食欲不振症

拒食症の患者の大半が若い女性である。摂食障害の原因を摂食生理から解明するには至っておらず、一次的に

表1 食物摂取に影響する因子

嗜好, 学習	薬物
味覚	食欲抑制剤
香り	食欲増進剤
口当たり	
食習慣	疾患
	糖尿病
感情	癌
ストレス	消化器疾患
ムード	精神異常
喜怒哀楽	
代謝因子	環境因子
エネルギー必要量	食物獲得の容易さ
栄養素必要量	環境温度
ホルモン	社会的因子
神経伝達物質	文化
	宗教

心因性の疾患であり、摂食障害は一つの症状に過ぎないかも知れない。その背景に、肥満に対する恐怖ややせ願望があり、自分の体格や体重の誤った認識がある。

厚生省特定疾患・神経性食欲不振症調査研究班による神経性食欲不振症の診断基準を表3に示した。神経性食欲不振症では、肥満に対する強い恐怖があり、正常体重を維持することを拒否する。自分の体型に対する誤った認識があり、低体重であるという病識を欠いている。無月経となり、抑鬱気分、情緒不安定、不眠などの症状を呈する。

制限型では、強い摂食制限を行い、極端にやせている(望ましい体重の85%以下)。規則的なむちゃ喰いや自己誘発性嘔吐を示さず、古典的な神経性食欲不振症に属するタイプである。

むちゃ喰い/排出型では、神経性食欲不振症の経過中に規則的にむちゃ喰いや排出行動を示すものである。極端なやせに、むちゃ喰い/排出行動が共存するタイプである。

2) 神経性過食症

正常の人より明らかに大量に食べ、食べることを自分で止めることができない。そして、体重の増加を防ぐために不適切な代償行動を繰り返す。例えば、自己誘発性嘔吐、下剤や利尿剤などの誤った使用、浣腸などを行い、

表2 摂食障害の分類(DSM)

1. 神経性食欲不振症 (Anorexia nervosa)
 - 1) 制限型 (Restricting type)
 - 2) むちゃ喰い/排出型 (Binge eating/purging type)
2. 神経性過食症 (Bulimia nervosa)
 - 1) 排出型 (Purging type)
 - 2) 非排出型 (Non purging type)
3. 特定不能の摂食障害 (Eating disorder not otherwise specified)

表3 神経性食欲不振症の診断基準

1. 標準体重の20%以上のやせ
2. 食行動の異常(不食、大食、隠れ食いなど)
3. 体重や体型について歪んだ認識(体重増加に対する極端な恐怖など)
4. 発症年齢: 30歳以下
5. (女性ならば)無月経
6. やせの原因と考えられる器質性疾患がない

(厚生省特定疾患・神経性食欲不振症調査研究班による)

また過剰な運動をする。

むちゃ喰いと不適切な代償行動が少なくとも3カ月間にわたり平均週2回起こっていなければならない、神経性食欲不振症の期間中に起こるものは除外される。

排出型は、神経性過食症の期間に、定期的に自己誘発性嘔吐や誤った下剤、利尿剤、浣腸剤の使用をする。

非排出型では、絶食や過剰な運動はするが、定期的な自己誘発性嘔吐や誤った下剤、利尿剤、浣腸剤の使用はない。

神経性過食症の体重は、少しやせていたり、少々肥満している場合もあるが、正常範囲内にあることが多い。望ましい体重の85%以下の極端なやせの見られる者は、神経性食欲不振症のむちゃ喰い/排出型に分類される。

神経性食欲不振症と神経性過食症の間にはいくつかの共通点も見られる。好発年齢は10代後半から20代前半であり、肥満恐怖、身体イメージ認識誤謬、抑鬱症状が共に見られる。

2. 食物摂取の調節機構

健康なヒトでは長期間ほぼ一定の体重を維持している。これは生体が筋肉活動、呼吸・循環、細胞の代謝や熱として失われるエネルギー量に等しいエネルギーを食物として外界から摂取し、エネルギー平衡を保っているからである。過剰にエネルギーを摂取した場合、余分に熱として消費する機構は存在するが(Luxus consumption)、その程度は限られており、エネルギー平衡は主に摂取の調節により保たれている。

摂食の調節は最終的に脳で行われるが、脳は空腹あるいは食物摂取に伴う代謝の変化を末梢情報伝達システムを通して得ている。

1) 末梢性の調節

消化管は、機械的及び化学的受容器により摂取した食物の量及び組成を感知し、その情報を中枢に伝える。実際、食道瘻手術を施した犬においても、通常量の餌を食べ終わるとある程度の満腹感を示すことから、生体は咀嚼時間や嚥下回数等を測定し、摂食量を調節していると考えられている。また古くから、胃内に食物が充満すると胃壁の伸展が迷走神経を介して食欲中枢に伝えられ満腹感を生じるとされている。しかし、胃全摘患者においても正常に空腹感、満腹感を生じることから、咽頭、食道、胃などの上部消化管は食物摂取の調節に必須ではな

い。

肝には化学受容器,浸透圧受容器,温度受容器などが存在すると考えられている。このうち,摂食との関連では,肝のグルコースセンサーが注目される。吸収されたエネルギー量がモニターされ,それが迷走神経,延髄の孤束核を経て視床下部に伝えられる²⁾。

摂食に伴い消化管ホルモンが分泌されるが,その多くは直接的,間接的に摂食量に影響を及ぼす。なかでもコレシストキニン³⁾は,短時間であるが,強い食欲抑制作用を示す。グルカゴンやボンベシンも摂食抑制作用を示す。膵臓から分泌されるエンテロスタチンはとくに脂肪の摂取量を抑制する。多量のインスリン投与は低血糖を誘発し,摂食量を増加させるが,脳内に移行して満腹信号として作用する。逆に,ガラニンの室傍核への投与は摂食促進,とくに脂肪の摂取量を増加させる。

このように消化器系は,栄養素の吸収前あるいは吸収された栄養素が脳に運ばれるまでに,迷走神経や消化管ホルモンを介して摂食量を調節している。

2) 中枢性の調節

食欲中枢は間脳の視床下部に存在し,その外側核に摂食行動を惹起する摂食中枢があり,腹内側核に摂食をとめる満腹中枢がある。この二つの領域はそれぞれ副交感神経系と交感神経系の中核となっており,また視床下部には体温調節,飲水調節,性行動,情動行動等の中枢がある他,内分泌中枢でもある。摂食行動はこれらの機能と直接あるいは間接的に関係しており,相互に影響しあう。

空腹になると摂食中枢が働いて摂食行動を開始し,満腹状態になると満腹中枢が摂食中枢を抑制して摂食を中止させる。これを二重中枢説(dual center hypothesis)という。食欲中枢は吸収されたグルコース,脂肪酸,アミノ酸などの血中濃度に反応して摂食量を調節している³⁾。グルコースは外側核の神経細胞に作用するとその活動を抑制し(グルコース感受性ニューロン),腹内側核に作用すると活動が促進する(グルコース受容性ニューロン)。遊離脂肪酸に対しては逆に反応し,外側核の活動は促進,腹内側核の活動は抑制される。これらの反応は,摂食後に血糖値が上昇,空腹時に遊離脂肪酸濃度が上昇することとよく符号する。

3. 食欲調節物質

肥満原因遺伝子が明らかにされ,それにもとづく食欲調節物質の研究は近年めざましい。1994年にFriedmanらのグループ⁴⁾はob/obマウスのob遺伝子をクローニングし,その遺伝子産物であるレプチンを発見した。ob/obマウスはレプチン欠損に基づく肥満を呈する。1996年にはレプチン受容体がクローニングされている。遺伝性糖尿病マウスのdb/dbマウス,遺伝性肥満Zuckerラット,肥満高血圧自然発症Koletskyラットなどはレプチン受容体の異常により肥満を発症する。徳島で発見されたOLETFラットは多遺伝子変異により,肥満,高インスリン血症を呈し,2型糖尿病を発症する。

先に挙げたインスリン,グルカゴン,コレシストキニンなどの他,食欲調節物質は多数見つかっている(表4)。モノアミンのノルアドレナリンは摂食促進作用を示し,セロトニン,ヒスタミン,ドーパミンは摂食を抑制する。ペプチドホルモンでは,コルチコトロピン放出ホルモン(CRH),レプチン, α メラニン細胞刺激ホルモン(MSH),甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH),カルシトニン,グルカゴン様ペプチド1(GLP1)などは摂食を抑制する。逆に,ニューロペプチドY,オピオイド,ガラニン,メラニン濃縮ホルモン(MCH),agouti蛋白,オレキシン,グレリンなどは摂食量を増加させる。

これらのうち,主な食欲調節物質について次に簡単に述べる。

レプチンleptinはギリシャ語のやせるを意味するleptosからとられたが,食欲抑制とエネルギー消費亢進の両面より体重を低下させる。摂食の調節における脂質定常説は1950年頃に提唱されたが,その機序は長年謎であった。1994年に白色脂肪組織からレプチンが分泌されていることが発見され脂質定常説は証明されたことになる。レプチンは脂肪組織に特異的に発現しており,視床下部の弓状核におけるニューロペプチド遺伝子の発現を抑制して摂食を抑制する。レプチンはまた消費エネルギーを増加させ,エネルギー出納を負に導く。

コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)はストレス時に分泌が増加し,摂食に対しては強い抑制作用を持つ。ストレス時の食欲不振にはCRH,セロトニン,オキシトシンが関与している。ラットにtail-pinchのような軽度のストレスを与えた時には逆に摂食行動が促進されるが,それはオピオイドの作用によると考えられる。

オレキシンorexinは1998年にはテキサス大学の桜井,

表 4 - 1 食欲抑制物質

5 HT
Dopamine
Histamine
CRH
α-MSH
Glucagon-like peptide 1
Agouti-related protein
Neurotensin
Cholecystokinin
Bombesin
Calcitonin-gene related peptide
Amylin
Adrenomedullin
Glucagon
Oxytocin
Anorectin
Thyrotropin-releasing hormone
Cyclo-histidyl proline diketopiperazine
Pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide
Acidic fibroblast growth factor
Interleukin 1
Leptin

表 4 - 2 食欲亢進物質

Neuropeptide Y
Noradrenaline
Agouti-related peptide
GABA
Orexin
Opioids
Galanin
Growth-hormone-releasing factor
Melanin-concentrating hormone
CART
Ghrelin
Nitric oxide

柳沢らにより発見された⁵⁾。オレキシン含有神経は主に視床下部外側核周辺に存在し、摂食促進作用を持つが、ニューロペプチド Y よりも弱い。

グレリン ghrelin は1999年に国立循環器病センターの児島らにより胃から精製された⁶⁾。ヒトのグレリンは胃に最も多いが、腸や膵臓でも産生される。成長ホルモン分泌促進物質の一つであり、摂食に対しては強い促進作用を示す。空腹やレプチン投与により分泌は亢進し、摂食で抑制される。グレリンはレプチン作用に拮抗する。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., APA, Washington DC , 1994
- 2) Oomura, Y., Yoshimatsu, H. : Neural network of glucose monitoring system. J. Auton. Nerv. Syst., 10 : 359 , 1984
- 3) Oomura, Y., Ono, T., Ooyama, Y., Wayner, M. J. : Glucose and osmosensitive neurons of the rat hypothalamus. Nature, 222 : 1108 ,1970
- 4) Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Baroone, M., *et al.* : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 372 : 425 ,1994
- 5) Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., *et al* : Orexins and orexin receptors : a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell, 92 : 573 ,1998
- 6) Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., *et al* : Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature, 402 : 656 ,1999

Control of food intake

Kyoichi Kishi, Kazuhito Rokutan, Takeshi Nikawa and Shigetada Kondo

Department of Nutritional Physiology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Human disorders of food intake and body weight control are very complicated and are difficult to treat. One cause is the disruption of physiology of controlling feeding behavior and the other is the psychological origin.

Hunger center in the lateral hypothalamus initiates feeding and satiety center in the ventromedial hypothalamus stops eating. There are a number of amines, peptides, hormones and drugs which modify feeding behavior. Metabolites of macronutrients such as glucose, fatty acids and amino acids are the signals to the hypothalamus. The liver plays a key role in controlling appetite, sending signals to the brain via vagus nerve.

Recently, there has been important progress in the molecular genetics of animal obesity and leptin was discovered in 1994. More recently orexin and ghrelin have been found. The mechanism of food intake and body weight regulation has been investigated thoroughly but the problem of obesity is not solved yet.

Key words : food intake, feeding center, satiety center, hypothalamus