

医学博士大村 裕君の「中枢神経系および内在性化学物質による
摂食調節の研究」に対する授賞審査要旨

大村裕君の研究は摂食行動を司る脳内機構、すなわち空腹や満腹状態あるいは摂食行動時に働く脳部位の活動が、互いにどのような機能的連絡をもって摂食行動を調節しているかを世界に先駆けて解明したものである。また血液および脳脊髄液中に存在する既知の体液性成分ならびに新しく発見、同定した物質が空腹感や満腹感をどのようにして発現させるのか、これらの作用機序を明らかにしたことにある。

第一番目の重要な成果は、摂食行動は、視床下部の摂食中枢と満腹中枢に存在するニューロン群が、神経回路を通じて拮抗的に活動することによって調節されていることを一九六四年に初めて証明したことである。ついで一九六九年、多連微小電極法を用いて摂食中枢と満腹中枢にブドウ糖に反応する二種類のニューロン群を発見している。すなわち摂食中枢にあるブドウ糖感受性ニューロンはブドウ糖を取り込むことにより細胞膜の Na^+ ポンプを活性化させて、その結果膜電位の過分極が起こりニューロン活動が低下する（一九七四年）。一方満腹中枢にあるブドウ糖受容ニューロンはブドウ糖が受容部位に結合すると細胞膜の K^+ チャネルが閉じて脱分極が生じ、その結果ニューロン活動が上昇する。その上、これら二種類のブドウ糖反応性ニューロンは形態的にも非反応性のものとは異なっていることも明らかにした（一九八六年）。後に、満腹中枢に注入したイボテン酸により、ここを通過する線維は正常で

あるが、細胞体だけが破壊されること、それによって過食と肥満が発生することを証明している（一九八七年）。摂食中枢にカイン酸を注入して無食・無飲水が起こることは一九八二年アメリカの学者によって証明されている。

第二の重要な成果は、これら二種類のブドウ糖反応性ニューロンが血液や脳脊髄液中の代謝物質（ブドウ糖、遊離脂肪酸、ケトン体など）のみならず、ホルモン（インスリン、グルカゴン、カルチトニン、エストロゲンなど）などに応答する脳内化学センサーとして働き、摂食行動の調節のみならず生体の恒常性維持に重要な役割を果していることを示したことである。

第三の重要な成果は、満腹および摂食中枢の神経回路上の入出力を明らかにしたことである（一九八〇年）。すなわち摂食および満腹中枢で処理された血液と脳脊髄液中の化学情報は前頭連合野および辺縁系へ送られ、空腹および満腹感が知覚される。さらに錐体路、錐体外路および小脳の運動系が摂食および満腹中枢と相互に連絡しているので、円滑な摂食行動が遂行できる。また両中枢を含む視床下部は自律神経系を介して内分泌器官や内臓臓器を調節しており（一九八七年）、生体の恒常性に関与している。

第四の重要な成果は、内臓―延髄―視床下部からなる階層性化学情報処理機構の存在を初めて明らかにしたことである（一九八四年）。内臓内の血液中の代謝産物やホルモンなどの濃度変化に関する情報は求心性の迷走神経を通じて孤束核へ入力した後、視床下部へ送られる。この孤束核にも満腹および摂食中枢にみられたのと同じ二種類のブドウ糖反応性ニューロン群が存在する。すなわち孤束核自身も化学物質の変化を感知しながら、一方では各臓器から送られてくる化学情報も受け取り処理し、それは摂食および満腹両中枢へ伝達される。

第五の重要な成果は、リットヤヒトで空腹および満腹時に変化する血清中の有機酸の中から摂食行動を調節する体液性因子として、3(S), 4-dihydroxybutyric acid γ -lactone(3, 4-DB), 2-buten-4-olide(2-B-4-O) 4-4-O, 2(S), 4(S), 5-trihydroxypentanoic acid γ -lactone (2, 4, 5-TP) を同定したことである。これらは摂食又は満腹中枢内のブドウ糖反応性ニューロンに直接作用し、前二者は満腹物質、後者は空腹物質としてそれぞれ摂食行動を調節している(一九八四年)。空腹物質 2, 4, 5-TP は末梢投与でも量一反応的に摂食を増加させる。満腹物質 3, 4-DB は末梢投与では作用がなく、中枢投与だけが有効であるが、3, 4-DB の炭素3の位置の OH のない 2-B-4-O は、静脈注射および経口投与でも満腹物質の性質を充分に発揮する(一九八六年)。また上記の満腹物質はグルタミン酸から、空腹物質はブドウ糖からの代謝に由来することも明らかにした。

第六の重要な成果は、脳脊髄液中から新しい満腹物質、線維芽細胞成長因子 fibroblast growth factor (FGF) を発見したことである(一九八七・一九八八年)。FGF が摂食直後から約五時間にわたり脊髄液中に一万倍以上も増加することに注目し、酸性型 FGF が摂食および満腹中枢のブドウ糖反応性ニューロンの活動を制御して摂食を抑制することを明らかにした。ところで、FGF は血管平滑筋や毛細血管内皮細胞を増殖させる作用を持ち、血管の硬化をきたす因子として知られているものである。したがって食事をするごとに少しずつ脳の動脈硬化が進行してゆく可能性がある。日本の老人痴呆の八十%は脳の動脈硬化によっておこる事を考えると上記の発見は重大である。また FGF のペプチド一次構造とほとんど等しいインターロイキン 1β ならびに単球内でインターロイキン 1β と共存する腫瘍壊死因子も同様の作用機序で摂食を抑制することを明らかにしている。炎症や腫瘍患者の摂食抑制機構の原因

の一つはこれらの物質に起因する。

以上述べたように大村裕君は摂食行動を調節する神経機構を、単一ニューロンの化学受容器の膜レベルから神経回路網を介し摂食行動発現するまでの生理機能を解明した。さらにその神経機構を作動させる摂食調節因子としての種々の内因性化学物質を発見し、かつそれらの中枢神経系における作用機序を体系的に明らかにした。これらの独創的研究に対し、わが国からは日本医師会賞(昭和四九年)、三越医学賞(昭和五一年)、内藤記念科学振興賞(昭和五二年)、国際的にはソ連から医学アカデミーブノキン賞(昭和五九年)、国際摂食および飲水生理学会賞(昭和六一年)、北アメリカパブロン学会賞(昭和六二年)、ハンガリーサミュエル・ラッツ賞(昭和六三年) およびソ連医学アカデミーセンノフ賞(昭和六三年) が授与され、またブルガリア神経学会名誉会員(昭和六二年) およびハンガリー生理学会名誉会員(昭和六三年) に任命されている。

主要な論文目録

1. Oomura, Y., Kimura, K., Ooyama, H., Maeno, T., Iki, M. & Kuniyoshi, M. (1964). Reciprocal activities of the ventromedial and lateral hypothalamic areas of cats. *Science* **143**, 484-485.
2. Oomura, Y., Ono, T., Ooyama, H. & Wayner, M. J. (1969). Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature (Lond.)* **222**, 282-284.
3. Oomura, Y., Ooyama, H., Naka, F., Yamamoto, T., Ono, T. & Kobayashi, N. (1969). Some stochastic patterns of single unit discharges in the cat hypothalamus under chronic conditions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **157**, 666-689.

4. Oomura, Y., Ono, T. & Ooyama, H. (1970). Inhibitory action of the amygdala on the lateral hypothalamic area in rats. *Nature (Lond.)* **228**, 1108-1110.
5. Oomura, Y., Ooyama, H., Sugimori, M., Nakamura, T. & Yamada, Y. (1974). Glucose inhibition of the glucose-sensitive neuron in the rat lateral hypothalamus. *Nature (Lond.)* **247**, 284-286.
6. Oomura, Y., Nakamura, T., Sugimori, M. & Yamada, Y. (1975). Effect of free fatty acid on the rat lateral hypothalamic neurons. *Physiol. Behav.* **14**, 483-486.
7. Oomura, Y. (1980). Input-output organization in the hypothalamus relating to food intake behavior. *Handbook of the Hypothalamus*, Vol. 2, *Physiology of the Hypothalamus*. Edited by P.J. Morgane & J. Panksepp, Marcel Dekker Inc., New York, 557-620.
8. Kita, H. & Oomura, Y. (1981). Reciprocal connections between the lateral hypothalamus and the frontal cortex in the rat: Electrophysiological and anatomical observations. *Brain Res.* **213**, 1-16.
9. Oomura, Y. & Kita, H. (1981). Insulin acting as a modulator of feeding through the hypothalamus. *Diabetologia* **20**, 290-298.
10. Shimizu, N., Oomura, Y., Novin, D., Grijalva, C.V. & Cooper, P.H. (1983). Functional correlations between lateral hypothalamic glucose-sensitive neurons and hepatic portal glucose-sensitive units in rat. *Brain Res.* **265**, 49-54.
11. Shimizu, N., Oomura, Y. & Sakata, T. (1984). Modulation of feeding by endogenous sugar acids acting as hunger or satiety factors. *Am. J. Physiol.* **246**, R542-R550.
12. Aou, S., Oomura, Y., Lénárd, L., Nishino, H., Inokuchi, A., Minami, T. & Misaki, H. (1984). Behavioral significance of monkey hypothalamic glucose-sensitive neurons. *Brain Res.* **302**, 69-74.

13. Yoshimatsu, H., Niijima, A., Oomura, Y., Yamabe, K. & Katafuchi, T. (1984). Effects of hypothalamic lesion on pancreatic autonomic nerve activity in the rat. *Brain Res.* **303**, 147-152.
14. Mizuno, Y. & Oomura, Y. (1984). Glucose responding neurons in the nucleus tractus solitarius of the rat: *in vitro* study. *Brain Res.* **307**, 109-116.
15. Sikdar, S.K. & Oomura, Y. (1985). Selective inhibition of glucose-sensitive neurons in rat lateral hypothalamus by noxious stimuli and morphine. *J. Neurophysiol.* **53**, 17-31.
16. Pathuraya, K.P., Oomura, Y. & Shimizu, N. (1985). Effects of endogenous sugar acids on the ventromedial hypothalamic nucleus of the rat. *Brain Res.* **332**, 165-168.
17. Yoshimatsu, H., Oomura, Y., Katafuchi, T., Niijima, A. & Sato, A. (1985). Lesions of the ventro-medial hypothalamic nucleus enhance sympatho-adrenal function. *Brain Res.* **339**, 390-392.
18. Katafuchi, T., Oomura, Y. & Yoshimatsu, H. (1985). Single neuron activity in the rat lateral hypothalamus during 2-deoxy-D-glucose induced and natural feeding behavior. *Brain Res.* **359**, 1-9.
19. Inokuchi, A., Oomura, Y., Shimizu, N. & Yamamoto, T. (1986). Central action of glucagon in the rat hypothalamus. *Am. J. Physiol.* **250**, R120-R126.
20. Katafuchi, T., Yoshimatsu, H., Oomura, Y. & Sato, A. (1986). Responses of adrenal catecholamine secretion to lateral hypothalamic stimulation and lesion in rats. *Brain Res.* **363**, 141-144.
21. Oomura, Y., Nishino, H., Aou, S. & Lénaárd, L. (1986). Opiate mechanism in reward related neuronal responses during operant feeding behavior of the monkey. *Brain Res.* **365**, 335-339.
22. Shimizu, N. & Oomura, Y. (1986). Calcitonin-induced anorexia in rats: evidence for its inhibitory action on lateral hypothalamic chemosensitive neurons. *Brain Res.* **367**, 128-140.

23. Nabekura, J., Oomura, Y., Minami, T., Mizuno, Y. & Fukuda, A. (1986). Mechanism of the rapid effect of 17 β -estradiol on medial amygdala neurons. *Science* **233**, 226-228.
24. Plata-Salamán, C.R., Oomura, Y. & Shimizu, N. (1986). Endogenous sugar acid derivative acting as a feeding suppressant. *Physiol. Behav.* **38**, 359-373.
25. Minami, T., Oomura, Y. & Sugimori, M. (1986). Electrophysiological properties and glucose responsiveness of guinea-pig ventromedial hypothalamic neurones *in vitro*. *J. Physiol.* **380**, 127-143.
26. Katafuchi, T., Puthuraya, K.P., Yoshimatsu, H. & Oomura, Y. (1987). Responses of rat lateral hypothalamic neuron activity to vestibular nuclei stimulation. *Brain Res.* **400**, 62-69.
27. Nakano, Y., Lénárd, L., Oomura, Y., Nishino, H., Aou, S. & Yamamoto, T. (1987). Functional involvement of catecholamines in reward related neuronal activity of the monkey amygdala. *J. Neurophysiol.* **57**, 72-91.
28. Nishino, H., Oomura, Y., Aou, S. & Lénárd, L. (1987). Catecholaminergic mechanisms of feeding related lateral hypothalamic activity in the monkey. *Brain Res.* **405**, 56-67.
29. Shimizu, N., Oomura, Y., Plata-Salamán, C.R. & Morimoto, M. (1987). Hyperphagia and obesity in rats with bilateral ibotenic acid-induced lesions of the ventromedial hypothalamic nucleus. *Brain Res.* **416**, 153-156.
30. Fukuda, A., Minami, T., Nabekura, J. & Oomura, Y. (1987). The effects of noradrenaline on neurones in the rat dorsal motor nucleus of the vagus, *in vitro*. *J. Physiol. (Lond.)* **393**, 213-231.
31. Yoshimatsu, H., Oomura, Y., Katafuchi, T. & Nijijima, A. (1987). Effects of hypothalamic stimulation and lesion on adrenal nerve activity. *Ann. J. Physiol.* **253**, R418-R424.

32. Nishimura, H. & Oomura, Y. (1987). Effects of hypothalamic stimulation on activity of dorsomedial medulla neurons that respond to subdiaphragmatic vagal stimulation. *J. Neurophysiol.* 58, 655-675.
33. Plata-Salamán, C.R., Oomura, Y. & Kai, Y. (1988). Tumor necrosis factor and interleukin-1 β : Suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain Res.* in press.
34. Oomura, Y. (1988). Chemical and neuronal control of feeding motivation. *Brain Res.* in press.