

**関連総説 環境分科会シンポジウム****視床下部と脳室周囲器官の生理機能と制御破綻：  
視床下部症候群（脳室周囲器官制御破綻症候群）の提唱**黒岩 義之<sup>1)2)</sup> 平井 利明<sup>2)</sup> 北條 祥子<sup>3)4)</sup>

1) 財務省診療所

2) 帝京大学医学部附属溝口病院脳神経内科・脳卒中センター

3) 尚絅学院大学

4) 東北大学大学院歯学研究科

**Physiological functions and dysregulation of  
hypothalamus and circumventricular organs:  
Proposal of hypothalamic syndrome  
(circumventricular organ dysregulation syndrome)**Yoshiyuki Kuroiwa<sup>1)2)</sup>, Toshiaki Hirai<sup>2)</sup>,  
Sachiko Hojo<sup>3)4)</sup>

1) Medical Office, Ministry of Finance

2) Department of Neurology and Stroke Center, University Hospital Mizonokuchi,  
Teikyo University School of Medicine

3) Shokei Gakuin University

4) Tohoku University Graduate School of Dentistry

**抄録**

視床下部と脳室周囲器官は恒常性維持器官であり、概日リズム、自律神経、神経代謝・神経免疫（熱エネルギー代謝、老廃物排出、自然・腫瘍免疫）、神経内分泌（ストレス反応）、情動・記憶・認知、感覚閾値・疼痛抑制、歩行・運動を制御する。血液脳関門を欠く有窓性毛細血管が密集する感覚性脳室周囲器官が感知した信号（光、匂い、音、電磁波、レプチン、グレリン）は視索前野、背内側視床下部を経て、休息型視床下部（摂食行動抑制中枢）と活動型視床下部（摂食行動促進中枢）に伝達される。心理ストレス情報は扁桃体から、概日リズム情報は視交叉上核から視床下部に入り、視床下部からオレキシン、バゾプレシン、オキシトシンが分泌される。視床下部症候群（脳室周囲器官制御破綻症候群）を呈する疾患、症候群

受付：2019年9月6日 採用：2019年10月16日

別刷請求宛先：黒岩義之

帝京大学医学部附属溝口病院脳神経内科・脳卒中センター

〒213-8507 神奈川県川崎市高津区二子5-1-1

には、ヒトパピローマウイルスワクチン接種関連神経免疫症候群、慢性疲労症候群、脳脊髄液減少症、メトロニダゾール脳症、環境過敏症などがある。(臨床環境 28 : 22 - 44, 2019)

《キーワード》 視床下部、脳室周囲器官、恒常性、自律神経系、環境過敏症

## Abstract

The biological origin of hypothalamus and circumventricular organs (CVOs) evolutionally goes back to invertebrates and even to plants. There are resting and action types of hypothalamus. The resting hypothalamus (ventromedial hypothalamus and arcuate nucleus inhibiting eating behavior) facilitates vagal and pelvic parasympathetic nerves, and sympathetic nerves innervating the liver and spleen. The action hypothalamus (lateral hypothalamus and arcuate nucleus facilitating eating behavior) facilitates cardiac sympathetic nerve and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. There are sensory CVOs (subfornical organ, organum vasculosum of lamina terminalis, and area postrema) and secretory CVOs (neurohypophysis, pineal gland, subcommissural organ, and median eminence). Physiological mechanisms of life-saving homeostasis arising from hypothalamus and CVOs consist of seven axes; circadian rhythm axis, autonomic nervous system axis, neurometabolism and neuroimmunity axis (eating and drinking behavior, heat energy metabolism, waste clearance, innate immunity), neuroendocrine axis, emotion and memory axis, pain and sensation axis, and gait and motion axis. Thus, hypothalamus and CVOs contribute to a wide spectrum of regulation axes, whose impairments result in the complex symptoms being composed of sleep-related, cardiovascular, gastrointestinal, menstrual, emotional, cognitive, sensory, and motor symptoms. I propose the new clinical concept, "hypothalamic syndrome", and "circumventricular organs dysregulation syndrome". They are known to be related to human papilloma virus vaccination-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS), von Economo's encephalitis lethargica, craniopharyngioma, interferon encephalopathy, metronidazole induced encephalopathy, Wernicke encephalopathy, schizophrenia with water intoxication, Alzheimer's disease with overeating, neuromyelitis optica, stiff-person syndrome, cerebrospinal fluid hypovolemia, heat stroke, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis, menopausal syndrome, frailty syndrome (sarco-penia syndrome), and environmental hypersensitivity. (Jpn J Clin Ecol 28 : 22 - 44, 2019)

《Key words》 hypothalamus, circumventricular organs, homeostasis, autonomic nervous system, environmental hypersensitivity

## 1. 緒言

脊椎動物脳の正中腹側部にある視床下部は根本的な生命維持にかかわる生命脳 (vital brain) である。視床下部は第3脳室側壁に接する視床の直下であり、第3脳室の腹壁と側腹壁を占める。視床下部・下垂体を介する神経内分泌反応の制御軸が3つある (①視床下部・下垂体・副腎軸 [hypothalamic-pituitary-adrenal axis、HPA 軸]、②視床下部・下垂体・生殖腺軸 [hypothalamic-pituitary-gonadal axis、HPG 軸]、③視床下部・下垂体・甲状腺軸 [hypothalamic-pituitary-thy-

roid axis、HPT 軸])。脳室周囲器官 (circumventricular organs、CVOs) は血液脳関門を欠き、血中の様々な生体物質の変化や侵入に直接暴露されている。CVOs には長い突起を伸ばした特殊な上皮細胞がある。CVOs は「脳の窓」(a window of the brain) または「脳の最前線」(a front line of the brain) と呼ばれ、脳実質・外部環境間のハブとして、脳実質を脅かす外界の危険から脳機能を防衛している。CVOs は環境ストレス情報を感知するニューロンをもつ感覚性 CVOs と分泌腺機能をもつ分泌性 CVOs に二分される。

シームレスな神経ネットワークを介する視床下部と CVOs は多様な機能的スペクトラムからなる特殊器官であり、多様な生命機能の恒常性（ホメオスタシス、homeostasis）を制御する。たとえば体内に取り込むエネルギー量と運動や代謝で消費するエネルギー量が等しくなることをエネルギー（カロリー）の恒常性という。脊椎動物が栄養的に適正な食物を選択し、エネルギーの適正な生理的バランスを維持するのに必要なのが、摂食行動の本能的な制御機構である。摂食行動の結果がエネルギーの恒常性を維持できるように、視床下部（弓状核）には摂食行動抑制ニューロン群と摂食行動促進ニューロン群が存在する。この他にも多次元的な制御中枢が存在し、①概日リズム（circadian rhythms）制御、②自律神経制御、③神経代謝・神経免疫制御（摂食行動制御、飲水行動制御、深部体温制御、熱エネルギー代謝制御、神経免疫制御、老廃物排出制御）、④神経内分泌反応制御（ストレス反応）、⑤情動・記憶・認知制御、⑥感覚閾値・疼痛抑制制御、⑦歩行・運動制御の7大制御軸をカバーする（表1）。視床下部機能を理解するには、視床下部を介する複雑な

求心性ならびに遠心性ネットワーク（図1）の存在を知ることが重要である<sup>1)</sup>。

本総説はヘルシンキ宣言及びこれに準拠した倫理規定に即して記述した。本稿では最初に視床下部と CVOs が果たす解剖学的構造について、次いで生命の恒常性維持にかかわる視床下部と CVOs の生理学的機能を7大制御軸の分類に即して記述した。最後には視床下部と CVOs の制御破綻によっておこる病態を視床下部症候群（hypothalamic syndrome）と脳室周囲器官制御破綻症候群（circumventricular organ dysregulation syndrome、CODS）と定義して、臨床的観点から解説した。

## 2. 視床下部と脳室周囲器官の解剖学的特徴

### 2.1. 視床下部の解剖学的特徴

#### 2.1.1. 休息型（植物型）視床下部

主に“rest, digest, & heating”のモードを担う休息型（植物型）視床下部（resting type or vegetative type of hypothalamus）には①代謝・免疫型交感神経（肝・脾交感神経）を促進する腹内側視床下部（ventromedial hypothalamus）、②

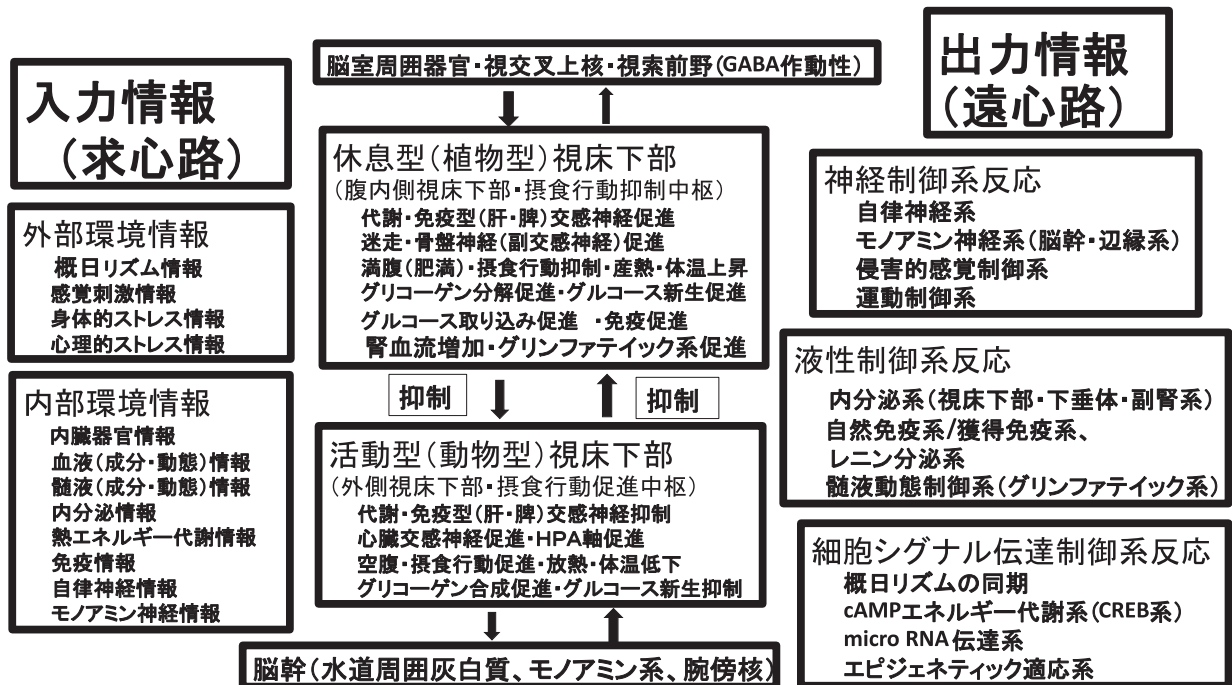


図1 視床下部の入力情報、情報処理中枢、出力情報

表1 視床下部の2極体制：休息型視床下部（植物型視床下部）と活動型視床下部（動物型視床下部）

7 制御軸	休息型（植物型）視床下部制御系 (Rest, Digest & Heating System)	活動型（動物型）視床下部制御系 (Fight, Flight & Eating System)
1. 概日リズム制御	GABA 作動性ニューロン	オレキシン、ヒスタミン作動性ニューロン
2. 自律神経制御	迷走・骨盤神経（副交感神経）促進系 心臓交感神経抑制系 代謝免疫型（肝・脾）交感神経促進系 腹外側視索前野（睡眠促進系） 内側視索前野・HPG 軸（estrogen 系） 腹内側視床下部（養育行動抑制系） 弓状核（POMC/CART、摂食抑制系） 正中視索前野（GABA、飲水抑制系） 腹内側視床下部（熱代謝促進系） 老廃物排出促進系、自然免疫促進系	迷走・骨盤神経（副交感神経）抑制系 心臓交感神経促進系 代謝免疫型（肝・脾）交感神経抑制系 外側視床下部・結節乳頭核（覚醒促進系） 室傍核・HPA 軸、HPG 軸（testosterone 系） 内側視索前野（養育行動促進系） 弓状核（NPY/AgRP/GABA、摂食促進系） 正中視索前野（グルタミン酸、飲水促進系） 記憶可塑性促進系、疼痛抑制系、歩行促進系 老廃物排出抑制系、自然免疫抑制系
3. 代謝・免疫制御 (3.1) 摂食行動制御 (3.2) 飲水行動制御 (3.3) 深部体温制御  (3.4) 熱エネルギー代謝制御  (3.5) 免疫制御 (3.6) 老廃物排出制御	満腹感が駆動、摂食行動抑制 浸透圧減少が駆動、飲水行動抑制 視索前野 GABA 作動性ニューロン抑制 寒冷が駆動、代謝型交感神経促進 産熱系、深部体温上昇、皮膚血流減少 腹内側視床下部（満腹・肥満が駆動） 肝交感神経促進、グルコース新生促進 レプチン・インスリンが駆動 エネルギー消費（代謝）促進 グリコーゲン分解促進、体重増加抑制 グルコース取込み促進、細胞周期抑制 脾交感神経促進、感染・腫瘍免疫促進 脳間質・脳脊髄液クリアランス促進 グリッファティック機能促進、神経血管 カップリング反応促進、脳血管平滑筋 トーン低下・脳血管拡張（estrogen）	空腹感が駆動、摂食行動促進（咀嚼促進） 浸透圧増加が駆動、飲水行動促進 視索前野 GABA 作動性ニューロン促進 温暖が駆動、代謝型交感神経抑制 放熱系、深部体温低下、皮膚血流増加 外側視床下部（空腹・飢餓が駆動） 肝交感神経抑制、グルコース新生抑制 グレリンが駆動 エネルギー消費（代謝）抑制 グリコーゲン合成促進、体重増加促進 グルコース取込み抑制、細胞周期促進 脾交感神経抑制、感染・腫瘍免疫抑制、発癌 脳間質・脳脊髄液クリアランス抑制 グリッファティック機能抑制、神経血管 カップリング反応抑制、脳血管平滑筋 トーン増加・脳血管収縮（testosterone）
4. 内分泌制御	HPG 軸促進（estrogen）、繁殖行動促進、 養育行動抑制	HPA 軸促進、HPG 軸促進（testosterone） 養育行動促進
5. 情動・認知制御		長期記憶可塑性促進
6. 侵害の感覚制御		感覚閾値上昇、疼痛抑制
7. 運動制御		歩行促進（外側視床下部・脚橋被蓋核回路）

弓状核（arcuate nucleus）の摂食行動抑制ニューロン群 [Pro-opiomelanocortin/cocaine- and amphetamin-regulated transcript ニューロン (POMC/CART ニューロン)]、③ノンレム睡眠を促進する腹外側視索前野（ventrolateral preoptic area）、④飲水行動を抑制する正中視索前野（median preoptic area）のガンマ・アミノ酪

酸（gamma-aminobutyric acid、GABA）受容体がある。

### 2.1.2. 活動型（動物型）視床下部の解剖学的構造

主に“fight, flight, & eating”のモードを担う活動型（動物型）視床下部（action type or animal

type of hypothalamus) には、①覚醒中枢であり、代謝・免疫型交感神経を抑制する外側視床下部 (lateral hypothalamus)、②もう一つの覚醒中枢である結節乳頭核 (tuberomammillary nucleus)、③弓状核の摂食行動促進アグーチ関連ペプチドニューロン群 [neuropeptide Y/agouti-related peptide/GABA ニューロン (NPY/AgRP/GABA ニューロン)]、④ストレス反応を駆動する室傍核 (paraventricular hypothalamic nucleus) と HPA 軸、⑤飲水行動を促進する正中視索前野のグルタミン酸受容体がある。

## 2.2. 脳室周囲器官の解剖学的構造

### 2.2.1. 感覚性脳室周囲器官の解剖学的構造

感覚性 CVOs には脳弓下器官 (subfornical organ)、終板器官 (organum vasculosum of the lamina terminalis)、最後野 (area postrema) がある。脳弓下器官は第3脳室と側脳室の周囲にあり、Na センサーと浸透圧センサー (TRPV 4 チャネル) を介して、angiotensin II による水飲み行動を制御する。終板器官は第3脳室腹側壁に接しており、第4脳室背側壁に接する最後野は化学的有害物質を感知する (chemical trigger zone)。感覚性 CVOs には生命維持に必要なセンサー蛋白が沢山ある (Ca, angiotensin II, mineral corticoid, estrogen, 甲状腺ホルモン, leptin, insulin, ghrelin, prolactin, adiponectin, calcitonin, endothelin, endocannabinoids, amylin, apelin, natriuretic peptide に対するセンサー蛋白)。感覚性 CVOs は環境ストレスシグナルを感知し、その情報は視索前野や室傍核に神経伝達される。視索前野や室傍核は身体的侵害ストレス (低酸素、有毒ガス、低血糖、高熱、強い光線など) を受けて立つ「脳の最前線」である。

### 2.2.2. 分泌性脳室周囲器官の解剖学的構造

分泌性 CVOs には神経下垂体 (neurohypophysis)、松果体 (pineal gland)、交連下器官 (subcommissural organ)、正中隆起 (median eminence) がある。神経下垂体は第3脳室腹側壁に

接して、バゾプレッシン (vasopressin) やオキシトシン (oxytocin) を分泌し、松果体はメラトニン (melatonin) を分泌する。交連下器官は第3脳室背尾側と中脳水道入口部に接しており、その上衣細胞は高分子の糖蛋白であるライスナー糸 (spondin in Reissner's fiber) を脳室内に分泌する。正中隆起はマスト細胞 (mast cells) が豊富にある唯一の脳部位であり、ここから炎症惹起物質が分泌される。

### 2.2.3. その他の脳室周囲器官

第3脳室側壁には視床室傍核 (paraventricular thalamic nucleus) と傍脳室器官 (paraventricular organ) が、第3脳室背壁には背囊 (dorsal sac) がある。第3脳室腹壁には血管囊 (saccus vasculosus) がある。側脳室周囲、第3脳室周囲、第4脳室背壁にかけて、脳脊髄液を脳室内に分泌する脈絡叢 (choroid plexus) があるが、CVOs には通常、含まれない。網膜は発生学的に CVOs の一部である。

## 2.3. 視床下部の求心性入力と遠心性出力

### 2.3.1. 視床下部の求心性入力

感覚性 CVOs に入った環境情報シグナル (光、匂い、音、レプチン、インスリン、グレリン、浸透圧、Na 濃度、アンジオテンシン II) は、前頭前野・扁桃核からの心理的ストレス情報シグナル (不安・恐怖情報)、視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) と脈絡叢からの概日リズム情報信号と一緒に視床下部の視索前野と背内側視床下部 (dorsomedial hypothalamus) に伝達される<sup>2)</sup>。全信号情報は休息型視床下部 (睡眠・満腹・摂食抑制・産熱中枢) と活動型視床下部 (覚醒・空腹・摂食促進・放熱中枢) に入力され、生命活動の恒常性が維持される。GABA 作動性ニューロンは休息型視床下部の活動 (睡眠誘導など)、感覚性 CVOs による外部・内部環境情報の感知 (体内 Na 感知、浸透圧感知など)、視床下部ホルモンの分泌調節に関わる。休息型視床下部は GABA 作動性ニューロンを介して活動型視床下部を抑制する。休息型視床下部ならびに活動型視

床下部にする主たる求心性情報は、①概日リズム、②身体的環境ストレス、③心理的ストレス、④内臓器官、⑤髄液動態、⑥脳幹・辺縁系のモノアミン・ニューロン (アセチルコリン、ヒスタミン、ノルアドレナリン、セロトニン、ドパミン) に関する6系統の情報からなる (図2)。

休息型視床下部ならびに活動型視床下部から出力する主たる遠心性情報としては図3に示した①心臓交感神経系 (C1ニューロン→交感神経節前ニューロン→交感神経節後ニューロン)、②迷走神経系および骨盤神経系 (迷走神経背側核・仙髄自律神経核→副交感神経節前ニューロン→副交感神経節後ニューロン)、③視床下部ホルモン系 (HPA軸、HPG軸、HPT軸)、④脳幹・辺縁系モノアミン・ニューロン系 (アセチルコリン、ヒスタミン、ノルアドレナリン、セロトニン、ドバ

### 2.3.2. 視床下部の遠心性出力

休息型視床下部ならびに活動型視床下部から出力する主たる遠心路を図3に示した。

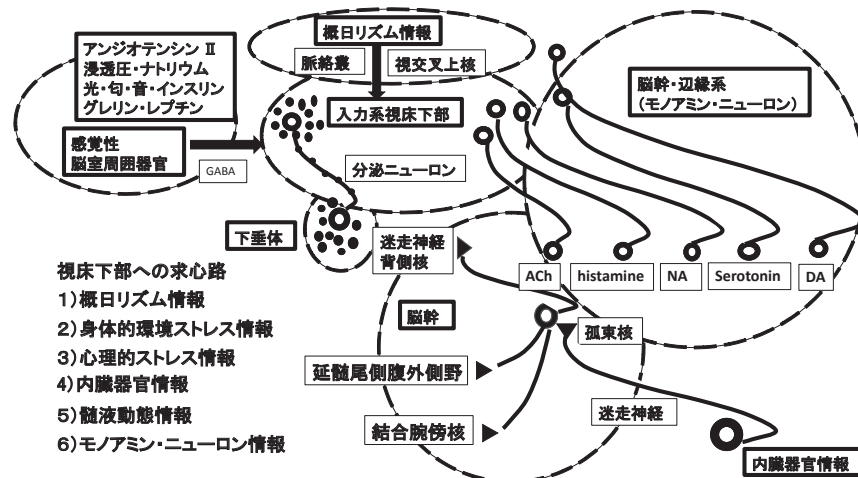


図2 入力系視床下部への6系統の入力回路

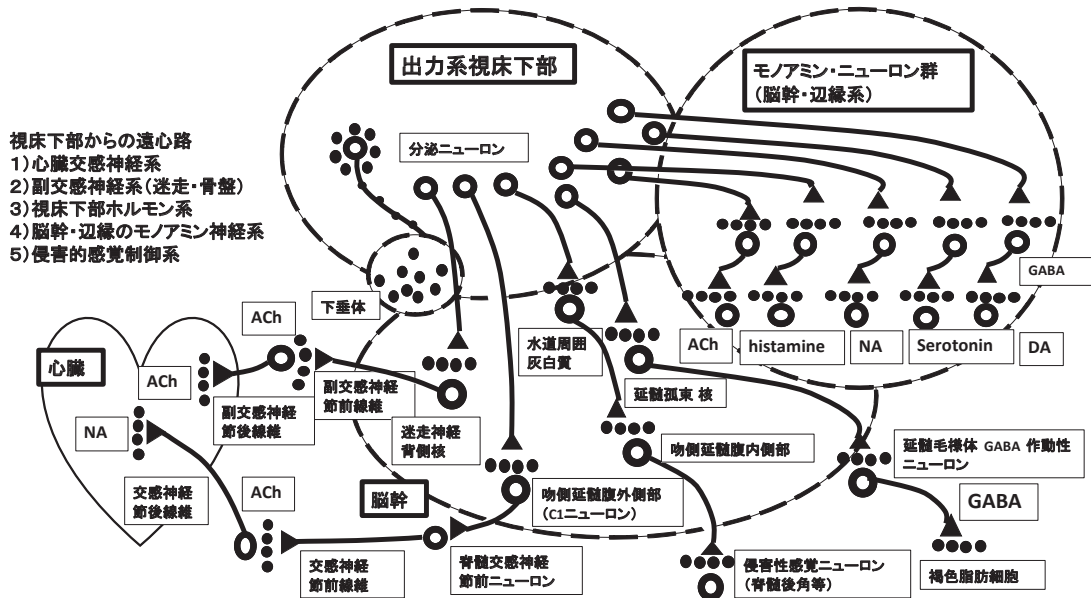


図3 出力系視床下部からの5系統の出力回路

ミン)、⑤侵害的感覚制御系(島皮質・前帯状回・脊髄後角のGABAニューロン)に加えて、⑥レニン分泌系、老廃物排出系(グリンファティック系)があり、計6系統ある。視床下部からはバゾプレシン、オキシトシン、オレキシン(orexin)、メラニン凝集ホルモン(melanin-concentration hormone)、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(corticotropin-releasing hormone、CRH)、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(thyrotropin-releasing hormone、TRH)が分泌される。視床下部を外部環境・内部環境ストレスに対するストレス制御中枢として眺めると、その遠心性制御パターンは神経制御系、液性制御系、細胞シグナル伝達系の3種類に分けることができる(図4)。

3. 視床下部と脳室周囲器官の生理学的機能: 7 大制御軸 (7 major axes of physiological regulations of hypothalamus & CVOs)

3.1. 概日リズム制御軸 (circadian rhythm regulation axis)

3.1.1. 概日リズムのマスター時計 (視交叉上核と脈絡叢)

概日リズムは動物界、植物界に共通して存在し、微生物にもみられる生命現象である。脊椎動物では睡眠覚醒、ホルモン分泌、体温、エネルギー代謝、摂食行動などに関わる。概日リズムを駆動する主なキュー・シグナルは太陽光である。概日リズムの時計あるいはペースメーカーの本体は特殊な蛋白質であり、その分子構造を制御する遺伝子のスイッチが太陽光によってオン・オフされる。明暗周期を変化させることによって概日リズム時計を加速したり、減速したり、リセットすることができる。細胞間情報伝達ネットワークをもつ概日リズム時計は全臓器に備わっている。

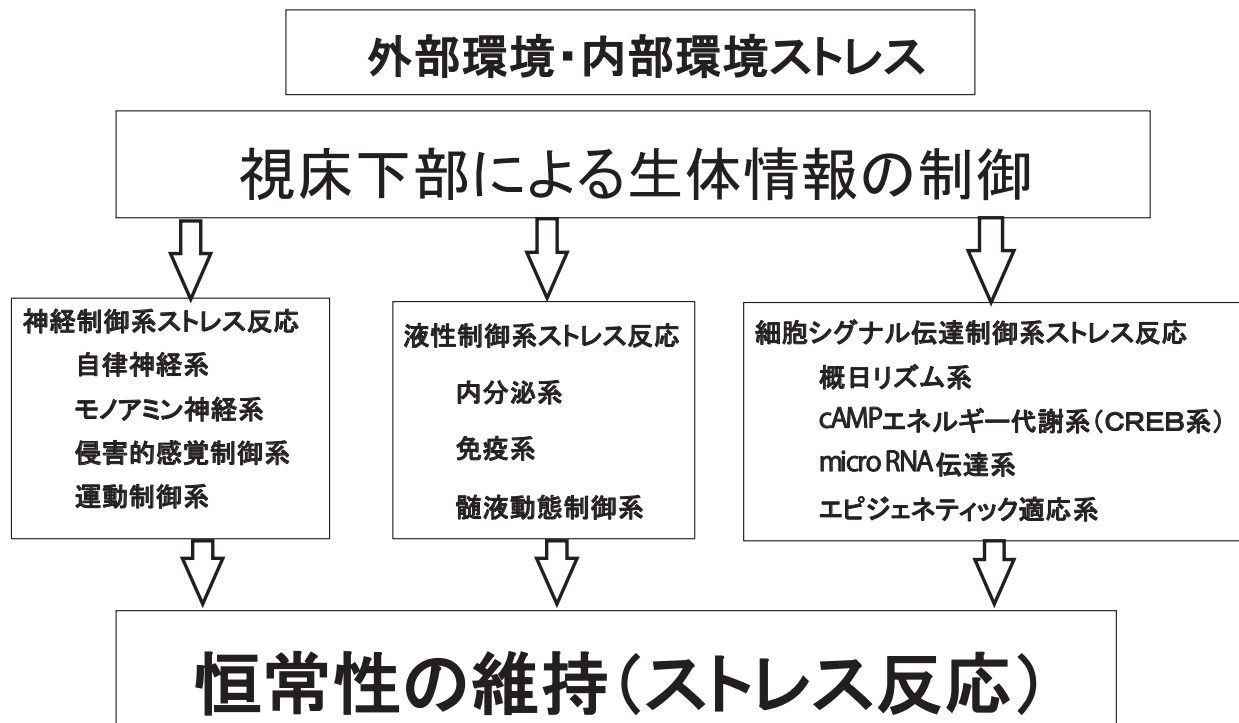


図4 ストレス中枢としての視床下部の生体情報制御

これらの時計群には階層性があり、視交叉上核と脈絡叢にあるマスター時計によって制御され、かつ同期性を維持している<sup>3,4)</sup>。視交叉上核のマスター時計は太陽光のシグナルを直接、網膜から受ける約20,000個のニューロン群からなる。脈絡叢のマスター時計がSCNのそれより階層的に上位かどうかについては議論がある<sup>5)</sup>。

### 3.1.2. ノンレム睡眠促進中枢：腹外側視索前野 (GABA 作動性ニューロン)

休息型視床下部 (睡眠促進領域) と活動型視床下部 (覚醒促進領域) の2極構造に最初に気づいたのは von Economo 教授 (ウィーン大学) である。20世紀初頭に流行した脳炎にかかると、ある患者は重度の不眠症になり、ある患者は逆に過眠症になった。剖検脳で不眠症タイプの脳炎患者では視床下部前方に神経脱落病変があり、逆に過眠症タイプの脳炎患者では視床下部後方に神経脱落病変があるという病理学的観察がなされた。視床下部前方には睡眠促進領域があり、視床下部後方には覚醒促進領域があるという世界初の重大な発見につながるのである。この睡眠機構仮説は1929年、ニューヨークのコロンビア大学で発表され、翌年に論文化された<sup>6)</sup>。

ノンレム睡眠の促進領域 (腹外側視索前野) の GABA 作動性ニューロンは睡眠中に活発に活動する<sup>7,8)</sup>。この GABA 作動性ニューロンを刺激するとノンレム睡眠が誘導され、抑制すると覚醒が誘導される<sup>9)</sup>。睡眠誘導 GABA 作動性ニューロンが発現する神経ペプチド (睡眠誘導のメディエーター) にはコルチコトロピン遊離ホルモン、コレシストキニン、タキキニン、麻薬様ペプチドがある。ノンレム睡眠の促進領域は延髄背側 (parafacial zone) の GABA 作動性ニューロン群にもある<sup>10)</sup>。

### 3.1.3. 覚醒促進中枢：外側視床下部 (オレキシン作動性ニューロン) と結節乳頭核 (ヒスタミン作動性ニューロン)

覚醒促進中枢は外側視床下部 (オレキシン作動性ニューロン) と視床下部後方の結節乳頭核 (tu-

beromammillary nucleus、TMN；ヒスタミン作動性ニューロン) にある。外側視床下部は摂食行動促進領域でもあり、そのオレキシン作動性ニューロン軸索は大脳皮質・脳幹領域に広く投射する<sup>9,11)</sup>。GABA<sub>B</sub> 受容体遺伝子ノックアウトマウスの実験から、オレキシン作動性ニューロンの GABA 作動性調節は睡眠・覚醒の安定化に貢献していることが分かった。睡眠促進領域と覚醒促進領域は互いに抑えあうシーソー関係にある。腹外側視索前野 (GABA 作動性ニューロン) は覚醒促進領域へ密に投射し、その活動を抑制する<sup>12)</sup>。一方、結節乳頭核 (ヒスタミン作動性ニューロン) は睡眠促進領域へ密に投射し、その活動を抑制する<sup>8)</sup>。覚醒を促進する結合腕傍核 (parabrachial nucleus) は、ノンレム睡眠を促進する延髄背側から GABA 作動性投射を受ける。

### 3.1.4. レム睡眠促進中枢：外側視床下部 (メラニン凝集ホルモン作動性ニューロン)

ノンレム睡眠 (眼球運動が見られない深い眠り) と異なり、レム睡眠は眼球が急速にピクピクと動く浅い眠りであり、夢の多くはレム睡眠中に見る。外側視床下部のメラニン凝集ホルモン作動性ニューロンを光遺伝学的手段で活性化させると、レム睡眠が増加する<sup>13,14)</sup>。レム睡眠促進領域は延髄腹側領域 (ventral medulla) にもあり、その GABA 作動性ニューロンはレム睡眠とそれに伴う筋弛緩を誘導する<sup>15)</sup>。中脳深部核背側部 (deep mesencephalic nucleus) や中脳水道灰白質腹外側部 (ventrolateral periaqueductal gray) の GABA 作動性ニューロンはレム睡眠促進領域 (延髄腹側) から GABA 作動性投射を受け、ノンレム睡眠とレム睡眠の切り替えを行う<sup>16)</sup>。

## 3.2. 自律神経制御軸 (autonomic nervous system regulation axis)

### 3.2.1. 休息型 (植物型) 視床下部の自律神経制御

休息型視床下部である腹内側視床下部と摂食行動抑制中枢 (POMC/CART ニューロン群) が活

性化すると、“rest, digest, & heating”のモードとなる。その活性化に關与する自律神経活動として、①消化管平滑筋や膀胱排尿筋の副交感神経機能（迷走神経、骨盤神経）の促進、②心臓交感神経機能の抑制、③代謝・免疫型交感神経（肝・脾交感神経）の促進が起こる。具体的には、摂食行動抑制、消化管平滑筋収縮促進、膀胱排尿筋収縮促進、心筋収縮抑制、自然免疫・腫瘍免疫促進、エネルギー消費促進（グリコーゲン分解促進、グルコース新生促進、グルコース取り込み促進、体重増加抑制、産熱）が一連の反応として誘導される。

### 3.2.2. 活動型（動物型）視床下部の自律神経制御

活動型視床下部である外側視床下部と摂食行動促進中枢（NPY/AgRP/GABAニューロン群）が活性化すると、“fight, flight, & eating”のモードとなる。その活性化に關与する自律神経活動として、①心臓交感神経機能の促進、②消化管平滑筋や膀胱排尿筋の副交感神経機能（迷走神経、骨盤神経）の抑制、③代謝・免疫型交感神経（肝・脾交感神経）の抑制が起こる。具体的には、摂食行動促進、心筋収縮促進、消化管平滑筋収縮抑制、膀胱排尿筋収縮抑制、感染免疫・腫瘍免疫抑制、エネルギー消費抑制（グリコーゲン合成促進、グルコース新生抑制、グルコース取り込み抑制、体重増加促進、放熱）が一連の反応として誘導される。

## 3.3. 代謝・免疫制御軸（metabolism & immunity regulation axis）

### 3.3.1. 摂食行動制御軸（eating behavior regulation axis）

#### 3.3.1.1. 弓状核（POMC/CARTニューロン群）を介する摂食行動抑制

視床下部の摂食行動抑制中枢は正中隆起の直上にある POMC/CARTニューロン群であり、ここから  $\alpha$ メラニン細胞刺激ホルモン（melanocyte-stimulating hormone）が放出される。レプチン受容体（サイトカイン受容体ファミリー）やイン

スリン受容体が高密度に分布している弓状核は、血中化学物質の濃度変化に鋭敏に反応する。弓状核が接している第3脳室壁にはタニサイトがあり、レプチンやインスリンの輸送体としての役割を果たす。摂食行動抑制トリガー因子は化学的な満腹因子（脂肪組織から分泌されるレプチンと膵臓ランゲルハンス島のB細胞から分泌されるインスリンの増加）である。弓状核が満腹因子を感知し、その情報を受けた POMC/CARTニューロン群が摂食行動を抑制し、脂質・糖のエネルギー消費（代謝）を促進する。

#### 3.3.1.2. 脳幹（縫線核・孤束核・結合腕傍核）を介する摂食行動抑制

脳幹の摂食行動抑制中枢は縫線核・孤束核・結合腕傍核回路であり、これを駆動するトリガー因子は内臓感覚的な満腹因子（迷走神経を介して孤束核ニューロンに入力する内臓感覚情報や味覚情報）である。NMDA型グルタミン酸受容体（結合腕傍核）に興奮性信号を送るグルタミン酸作動性ニューロン（孤束核）と5-HT<sub>3</sub>受容体（孤束核）に興奮性信号を送るセロトニン作動性ニューロン（大縫線核と上確縫線核）が結合腕傍核ニューロンの興奮性を制御して、摂食行動を抑制する<sup>17)</sup>。NMDA型グルタミン酸受容体（結合腕傍核）のシグナル伝達を遮断する実験、あるいは5-HT<sub>3</sub>受容体（孤束核）のシグナル伝達を遮断する実験を行うと、摂食行動抑制が起こらなくなり、体重増加が促進される<sup>17)</sup>。

#### 3.3.1.3. 弓状核（NPY/AgRP/GABAニューロン群）を介する摂食行動促進

視床下部の摂食行動促進中枢は神経ペプチドY（NPY）、アグーチ関連ペプチド（AgRP）、GABAニューロンの3つを同時発現する。摂食行動促進トリガー因子は化学的な空腹因子（胃から分泌されるグレリンの増加）である。弓状核が空腹因子を感知し、その情報を受けた NPY/AgRP/GABAニューロン群が摂食行動を促進し、脂質・糖のエネルギー消費（代謝）を抑制する。同ニューロン群には様々な栄養シグナル、ホルモ

ンシグナル、神経シグナルが入力し、室傍核、背内側視床下部（摂食に伴う概日リズムに関わる）、外側視床下部（覚醒促進領域）が主たる出力先である。

### 3.3.1.4. GABA 作動性ニューロン（アグーチ関連ペプチドニューロン群、延髄網様体）を介する飢餓の克服

強い空腹時には飢餓を克服するために、アグーチ関連ペプチドニューロン群から放出される GABA が GABA 受容体を介して、摂食行動抑制中枢（POMC/CART ニューロン群、縫線核・孤束核・結合腕傍核回路）を抑制する。アグーチ関連ペプチドニューロン群が破壊されると、脳幹の摂食行動抑制中枢の活性化が歯止めなく起こり、飢餓に至る。飢餓に暴露されると視床下部が司令塔となって、熱産生抑制（エネルギー消費抑制）、摂食行動促進、咀嚼運動促進を特徴とする飢餓を克服して生き延びるための防衛反応が惹起される<sup>18)</sup>。この本能的防衛反応は飢餓ストレスに対する視床下部の生体制御機能である。視床下部が感知した飢餓信号を受けて延髄網様体の GABA 作動性ニューロンが活性化され、一連の本能的防衛反応を惹起する。マウスで延髄網様体の GABA 作動性ニューロンを破壊すると、飢餓信号があっても一連の本能的防衛反応が起こらない。

### 3.3.2. 脳弓下器官、正中視索前野を介する飲水行動制御軸（drinking behavior regulation axis）

血液や脳脊髄液の電解質組成や浸透圧を一定に保つことは生命維持に不可欠である。感覚性 CVOs（脳弓下器官・終板器官）は脳内 Na レベルセンサー（電位依存性 Na チャネルと相動性のある分子）を発現、アンジオテンシン II 受容体を介して本能的飲水行動を制御する。脳弓下器官はその投射ニューロン（グルタミン酸作動性、GABA 作動性、アンジオテンシン作動性）を正中視索前野に出力する。正中視索前野の GABA 作動性受容体は飲水行動抑制に関与し、そのグルタミン酸作動性受容体は飲水行動促進・維持に関与する。

### 3.3.3. 深部体温制御軸（body temperature regulation axis）

#### 3.3.3.1. 視索前野の GABA 作動性ニューロンによる体温調節

深部温度が影響する生命現象は分子・細胞レベルからシステム・個体レベルまで多岐にわたる。深部体温感知センサーは視索前野（視床下部の最吻側にある体温調節中枢）にある。視索前野からの持続的な体温調節信号（交感神経シグナル）は褐色脂肪組織における熱産生や皮膚血管平滑筋の収縮といった自律性体温調節反応を誘導する。視索前野から下降する GABA 作動性の抑制性神経伝達が体温の設定温度（セットポイント）を制御する<sup>19)</sup>。感染が生じた場合に発熱メディエーター（プロスタグランジン E<sub>2</sub>）を感知できるセンサーが視索前野の GABA 作動性ニューロンにある。この GABA 作動性ニューロンは代謝・免疫型の交感神経駆動領域（視床下部背内側部と延髄縫線核）を制御し、自律性体温調節反応を行う。視床下部背内側部から延髄縫線核に至る交感神経路はグルタミン酸作動性（興奮性）の神経連絡である。

視索前野は深部体温の変動を感知し、その変動に拮抗して深部体温を一定に保つためのネガティブ・フィードバック機構を起こす司令塔となる。一方、環境温度感知センサーとしては皮膚の冷受容器（TRPM8）の存在が知られているが、皮膚の温受容器が何かはまだ不明である。環境温度情報（皮膚の冷覚と温覚）が脊髄後角の二次感覚ニューロンと視床で中継され、大脳皮質一次体性感覚野へ伝達されると、意識の上で寒さと熱さを感じる。環境温度情報が脊髄後角の二次感覚ニューロンと外側腕傍核で中継され、視索前野へ伝達されると、素早い体温調節反応（フィードフォワード機構）が無意識下に惹起される<sup>20)</sup>。

#### 3.3.3.2. 温暖環境下と寒冷環境下での熱産生制御

熱産生が必要な寒冷環境下では、視索前野から発する GABA 作動性の抑制性神経伝達が抑制され、代謝・免疫型交感神経（肝・脾交感神経）の出力が促進される。その結果、褐色脂肪組織にお

ける熱産生は促進され、放熱が抑制される（皮膚血管平滑筋の収縮促進）。恒温動物は寒冷環境下でも積極的に代謝型熱エネルギー産生を亢進させることで、地球上での繁栄をもたらす一因となった。一方、熱産生の必要がない温暖環境下では、視索前野から発する GABA 作動性の抑制性神経伝達が促進され、代謝・免疫型交感神経（肝・脾交感神経）の出力が抑制される。その結果、褐色脂肪組織における熱産生は抑制され、放熱が促進される（皮膚血管平滑筋の拡張促進）。

### 3.3.4. エネルギー代謝制御軸 (energy metabolism regulation axis)

#### 3.3.4.1. 肝交感神経を介する臓器エネルギー代謝制御

##### 3.3.4.1.1. 満腹時の肝交感神経促進

満腹時（肥満時）には弓状核がレプチン・インスリン上昇を感知、腹内側視床下部と POMC/CART ニューロン群が活性化して、代謝・免疫型交感神経（肝交感神経）の促進と摂食行動抑制が起こる。エネルギー消費（代謝）促進、グリコーゲン分解促進、グルコース新生促進、グルコース取り込み促進、体重増加抑制、産熱（褐色脂肪組織）が一連の反応として起きる。

##### 3.3.4.1.2. 空腹時の肝交感神経抑制

空腹時（飢餓時）には弓状核がグレリン上昇を感知、外側視床下部と NPY/AgRP/GABA ニューロン群が活性化して、代謝・免疫型交感神経（肝交感神経）の抑制と摂食行動の促進が起こる。その結果、エネルギー消費（代謝）抑制、グリコーゲン合成促進、グルコース新生抑制、グルコース取り込み抑制、体重増加促進、放熱が一連の反応として起きる。

#### 3.3.4.2. CREB (cAMP 応答配列結合蛋白質) を介する細胞エネルギー代謝制御

##### 3.3.4.2.1. G 蛋白共役受容体 (G protein-coupled receptor, GPCR) の役割

細胞外にはホルモン・シグナル（ステロイド、カテコールアミン、グルカゴン、レプチン）、成

長因子シグナル、浸透圧ストレスシグナル、紫外線照射シグナルなど、様々な細胞外リガンドがある。細胞外のリガンドが細胞膜の G 蛋白共役受容体と結合すると、G $\alpha$  蛋白質を介してアデニル酸シクラーゼが活性化され、細胞のサイクリック AMP (cAMP) が活性化される。

G 蛋白共役受容体の生理学的な特徴として、視床下部の主たる蛋白質ファミリーであること、代謝内分泌系のバイオタイマーであること、細胞レベルの情報伝達の鍵を握っていること、光、臭い、炎症、外傷、浸透圧変化などのストレス情報の伝達に欠かせないこと、寿命の制御に関与すること等を強調したい。

##### 3.3.4.2.2. cAMP (cGMP)-protein kinase A (protein kinase G)-CREB カスケード

環状ヌクレオチドの一種、cAMP は、多様な細胞外リガンドに応じた細胞の生理的反応を媒介する細胞内情報伝達物質（セカンドメッセンジャー）である。地球上の全生物に共通する「生体のエネルギー通貨」と形容されるアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate, ATP) からアデニル酸シクラーゼ (adenyl cyclase) を介して cAMP は合成され、phosphodiesterase を介して cAMP の活性化は抑制される。また protein kinase A (PKA) が細胞質内から核内に移動し、核内 CREB (cAMP response element binding protein) をリン酸化する。CREB は cAMP 応答配列 (CRE) を介した転写活性化に関わる中心的な核蛋白質である。リン酸化 CREB は脱リン酸化された CREB コアクチベータ (cAMP-Regulated Transcriptional Co-activators, CRTC) と結合して、CREB-CRTC 複合体ができる（図 5）。これが mRNA (伝令 RNA) の転写を活性化させて、遺伝子プログラムが誘導される。

cAMP-protein kinase A-CREB カスケードは神経細胞、免疫細胞、肝細胞、筋細胞、血管内皮細胞における細胞の増殖、分化、生存に関わることが知られている。核内 CREB をリン酸化する酵素として、前述の protein kinase A (PKA) の他に、protein kinase G (PKG) がある。NO-

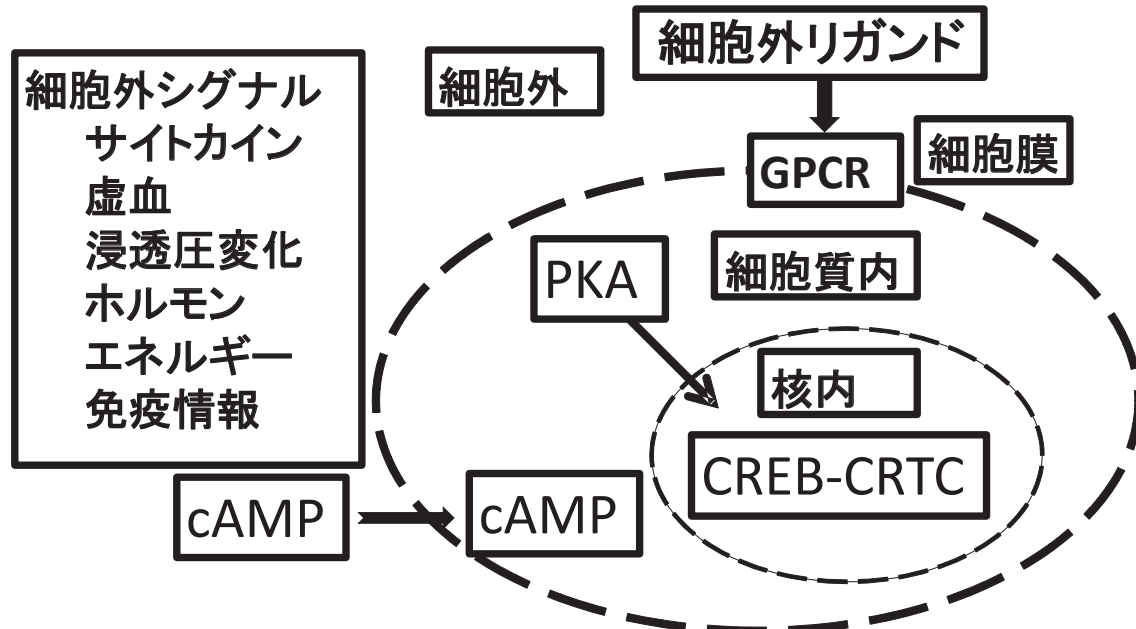


図5 細胞エネルギー情報伝達系のシエーマ

cGMP-protein kinase G-CREB カスケードは、網膜の神経保護や抗アポトーシスに関わることが知られている。

### 3.3.4.2.3. CREB-CRTC 複合体：生理的な役割と障害による疾病

CREB-CRTC 1 複合体（視床下部）は細胞のエネルギーバランス（恒常性）を制御する。CREB-CRTC 1 複合体（テロメア）は細胞の寿命を制御する。CREB-CRTC 2 複合体（肝臓）は飢餓時の糖新生を制御する。CREB-CRTC 2 複合体（膵臓）は高血糖時のインスリン産生を制御する。CREB-CRTC 3 複合体（脂肪組織）は肥満時の脂肪燃焼を制御する。

CREB-CRTCs 複合体（骨格筋）はミトコンドリア酸化ストレスからの細胞保護機能を制御する。

CREB 伝達系の down regulation または up regulation は、急性あるいは慢性の障害として現れ、様々な疾病が誘導される。肝臓の CREB 障害は生活習慣病、メタボリック症候群（adipose tissue inflammation）を、骨格筋の CREB 障害は酸化ストレス障害によるサルコペニアを、視床

下部の CREB 障害は慢性疲労症候群やフレイル症候群（CREB 脳筋症；CREB encephalomyopathy）を、テロメアの CREB 障害は老化の促進や発癌をそれぞれ生じる。

### 3.3.5. 免疫制御軸（immunity regulation axis）

#### 3.3.5.1. 視床下部を介する自然免疫反応：マスト細胞や免疫学的パターン認識受容体の役割

視床下部は自然免疫系の宿主防衛反応の司令塔である。正中隆起や隆起葉（pars tuberalis）の血管周囲にはマスト細胞が豊富にあり<sup>21)</sup>、HPA 軸を介して宿主防衛反応を惹起し、免疫系の恒常性を制御する。微生物特有のパターン分子（pathogen-associated molecular patterns）や自己細胞由来の起炎症因子（damage-associated molecular patterns）を認識するトル様受容体（Toll-like receptor）に代表される免疫学的パターン認識受容体が視床下部にある。この受容体は生殖細胞系列で符号化された免疫学的パターン認識受容体<sup>22)</sup>であり、細菌感染や外傷が起こると、自然免疫系を賦活し、その恒常性を制御する。視床下部の免疫学的パターン認識受容体はポリモーダル細胞感知器<sup>22)</sup>である陽イオン透過性の一

過性受容器電位チャネル (transient receptor potential channels, TRP チャネル)<sup>22)</sup>に作用し、自然免疫反応シグナルはイオンチャネルの活動に変換される。

### 3.3.5.2. 代謝・免疫型交感神経系を介する免疫反応

腹内側視床下部が活性化すると、代謝・免疫型交感神経 (肝・脾交感神経) の機能促進が起こる。その結果、エネルギー代謝促進と平行して、自然免疫や腫瘍免疫が促進される。逆に外側視床下部が活性化すると、代謝・免疫型交感神経 (肝・脾交感神経) の機能抑制が起こる。その結果、HPA 軸を介するストレス反応発現と平行して、自然免疫や腫瘍免疫が抑制される。

### 3.3.5.3. サイトカインを介する血行動態の制御

感覚性 CVOs の一部を構成する脳弓下器官は全身の炎症を促進するサイトカイン (pro-inflammatory cytokines) による炎症反応を介して、交感神経系の血行動態機能を制御する役割を果たす<sup>23)</sup>。

### 3.3.6. 老廃物排出制御軸 (waste clearance regulation axis) : グリンファティック系

脳脊髄液動態の制御機構の鍵を握っているのがグリンファティック系 (glymphatic system) とアクアポリンチャネル (aquaporin channel) である。グリンファティック系は脊椎動物脳から老廃物を排出する役割をもつ (functional waste clearance pathway)<sup>24)</sup>。グリンファティック系は脳実質内に脳脊髄液が流入する動脈周囲ルート (para-arterial influx route) と脳実質から間質液 (interstitial fluid, ISF) と細胞外液 (extracellular solutes) が排出されるルートからなる。グリンファティック系は視床下部と CVOs にある aquaporin 4 チャネルと TRPV 4 チャネル (polymodal sensor channel) を介して、脳脊髄液動態の恒常性を制御している (glymphatic regulation of cerebrospinal fluid dynamics via aquaporin and TRPV 4 channels)。間質液の対

流の中に蛋白質、老廃物、過剰な細胞外液が排出される過程を制御しているのが aquaporin 4 チャネルである。マスター時計<sup>5)</sup>である脈絡叢は脳脊髄液を産生するだけでなく、グリンファティック系機能 (脳脊髄液動態) と脳実質の細胞外腔スペース (brain extracellular space) の概日リズムを制御している。グリンファティック系の概日リズムは休息型視床下部の概日リズムと同期しており、グリンファティック系のクリアランス機能、すなわち脳脊髄液と間質液 (ISF) に含まれる溶質の交換は活動時 (昼) よりも休息時 (夜) に活発である。グリンファティック系による脳脊髄液動態の制御障害によって低髄液圧症候群 (intracranial hypotension syndrome) が生じる。

### 3.4. 内分泌制御軸 (endocrine regulation axis)

#### 3.4.1. 視床下部・下垂体・副腎軸 (HPA 軸)

##### 3.4.1.1. HPA 軸とストレス反応 (ストレス・ホルモン放出)

捕食者との遭遇、飢餓、寒冷、外傷などの生命を深刻に脅かすストレスから生体を守るのに必要なのがストレス・ホルモン放出機構である。このストレス反応の主役を演じるのが HPA 軸である<sup>25)</sup>。HPA 軸を介して副腎皮質から抗ストレス作用をもつステロイドホルモンである糖質コルチコイド (cortisol) が分泌されて、生体をストレスから守る。cortisol の分泌はネガティブ・フィードバック機構で調節される。室傍核から分泌される CRH は CRH 受容体 (脳下垂体前葉) と結合、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) の分泌 (脳下垂体前葉) を促進する。ACTH は ACTH 受容体 (副腎皮質) と結合、cortisol の分泌 (副腎皮質) を促進する。ストレス時に速やかに HPA 軸を活性化させることによって、血糖値や血圧の上昇、免疫機能抑制などを介して、生体の緊急事態に備える (Fight-or-flight response)。ストレス反応は本来、合目的な生命現象であるが、過大なストレス反応 (例、本態性高血圧、パニック発作) が生じると返って生体に不利益を与えるという点で、諸刃の剣の特徴をもつ (図6)。

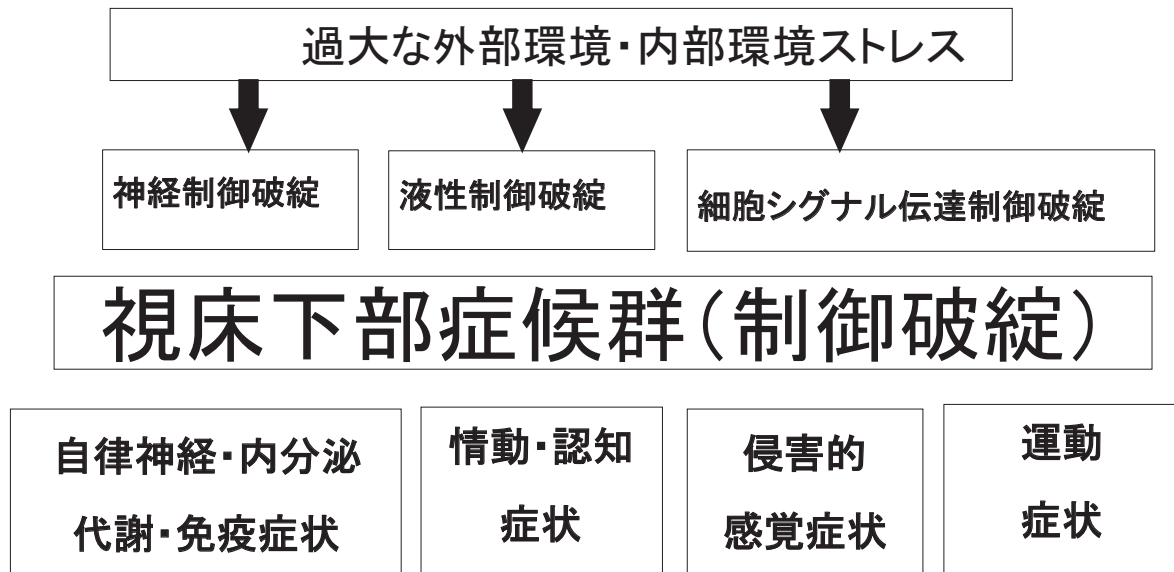


図6 視床下部症候群の4大症候

#### 3.4.1.2. HPA 軸と GABA 作動性ニューロン (弓状核)

HPA 軸の最上位にあるのが NPY/AgRP/GABA ニューロンである。CRH 分泌細胞 (室傍核) では塩素イオンを細胞外に汲出す KCC2 蛋白が発現する。通常、GABA 作動性ニューロン (弓状核) は CRH 分泌細胞を抑制して、CRH 分泌を減少させる。しかし生体がストレスに曝されると、KCC2 蛋白が働かなくなるため、CRH 分泌細胞内の塩素イオン濃度が上昇し、塩素イオンの流れが逆転する。そのために GABA 作動性ニューロン (弓状核) の働きが抑制性から興奮性に逆転して、CRH 分泌 (室傍核) を促進することになる<sup>26)</sup>。同ニューロンはレプチンやインスリンにより抑制され、グレリンや血糖低下によって興奮する。HPA 軸の最上位に位置する弓状核は常に内部環境をモニターしており、食欲や栄養状態などの内部環境情報がストレス反応のフィードバックループに関与している。生活習慣病の病態がストレスホルモン放出機構に関連する生物学的背景でここにある。

一方、もう一つの CRH 分泌細胞 (正中隆起) の神経終末では、GABA 作動性ニューロン (弓状核) が入力する GABA 受容体とともに、細胞

内に塩素イオンを取り込む NKCC1 という蛋白が発現するが、室傍核とは異なり KCC2 蛋白は発現しない。CRH 分泌細胞 (正中隆起) 内の塩素濃度は細胞体では低く、神経終末で高いので、正中隆起の GABA 作用が細胞体では抑制なのに対し、神経終末で興奮に働く。弓状核から正中隆起へ投射する GABA 作動性ニューロンは興奮性に作用して、正中隆起の軸索終末からは定常的な CRH 分泌が持続する。ストレス反応のメカニズムに関する新しい知見である<sup>26)</sup>。

#### 3.4.2. 視床下部・下垂体・生殖腺軸 (HPG 軸)

生殖行動中枢は内側視索前野 (medial preoptic area) である。HPG 軸は性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH) を分泌する内側視索前野 (medial preoptic area) のニューロンから始まる。HPG 軸は生殖系、免疫系の発達と制御に重要な役割を果たす。内部環境情報が HPG 軸のフィードバックループに関与していて、HPG 軸は常に内部環境をモニターしている。GnRH 分泌はレプチンやインスリンにより促進され、グレリンによって抑制される。従って活動型視床下部が駆動する HPA 軸とは対照的に、HPG 軸は休息型視床下部

によって駆動される。GnRHはGnRH受容体(脳下垂体前葉)と結合、そこからの卵胞刺激ホルモン(follicle-stimulating hormone、FSH)と黄体形成ホルモン(luteinizing hormone、LH)の分泌を促進する。脳下垂体から分泌されるFSHとLHは血中に入り、性腺のestrogenとtestosteroneの分泌を促進する。estrogenとtestosteroneは神経血管カップリング系(neurovascular coupling system)の反射を制御する。GABAはGnRH分泌の主要制御因子であり、内側視索前野内のGnRH分泌ニューロンのほとんどがGABAの影響下にある。内側視索前野のGABAニューロンはGABAA受容体を介してGnRHの分泌を抑制し、HPG軸の成熟や性差に関与、性成熟後は生殖機能調節に関与する<sup>27)</sup>。

### 3.4.3. 視床下部・下垂体・甲状腺軸(HPT軸)

HPT軸は甲状腺ホルモン(triiodothyronine、T3; thyroxine、T4)を介するフィードバックループに関与する。内分泌代謝系の制御機構の一翼を担い、成長、分化、生殖、知性の正常な働きに欠かせない。血中の甲状腺ホルモンが減少すると、これを感覚性CVOsが感知して、続いてHPT軸が反応して、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)が視床下部ニューロンから分泌される。TRHはTRH受容体(脳下垂体前葉)と結合、血中の甲状腺ホルモンが正常値になるまで脳下垂体前葉からの甲状腺刺激ホルモン(thyroid-stimulating hormone、TSH)の分泌を促す。

### 3.4.4. 弓状核(GABA作動性ニューロン)によるプロラクチン分泌抑制

視床下部(弓状核)のGABA作動性ニューロンはプロラクチン分泌を抑制する。延髄・橋にはノルアドレナリン神経核(延髄のA1~A3ならびに橋のA4~A7)があり、中脳・間脳・視床下部にはドパミン神経核(中脳のA8~A10ならびに間脳・視床下部のA11~A15)がある。このうちA12のドパミン神経核は視床下部の弓状核に局在し、A12の興奮はプロラクチンの分泌を抑制す

る(D2作動薬であるカベルゴリンは高プロラクチン血症の治療薬となる)。逆にA12の抑制はプロラクチンの分泌を促進する(精神病治療薬のD2遮断薬によって高プロラクチン血症が惹起される)。A12が局在する視床下部(弓状核)にはGABA作動性ニューロンが豊富にあり、それが何らかの形でA12のドパミン作動性神経の抑制性シナプス伝達<sup>28)</sup>に関わっていると推定される。

## 3.5. 情動・認知制御軸(emotion, and cognition regulation axis)

### 3.5.1. 感情的長期記憶の想起と保持機構(retrieval and maintenance of long-term emotional memories)

CVOsの一部を構成する視床室傍核は扁桃体(amygdala)に投射し、感情的長期記憶の想起と保持に重要な役割を演じている<sup>29)</sup>。視床室傍核-扁桃体ネットワーク<sup>29)</sup>の障害によって、感情的長期記憶の想起と保持の障害が起きる。

### 3.5.2. 室傍核のGABAシナプス可塑性とストレスの長期記憶

ストレス時に速やかにHPA軸が活動し、副腎から放出されるcortisolは、ストレス暴露後、数時間にわたってその効果が持続する。過去のストレスが強烈であった場合、HPA軸の活動が長期的に続くことがある。室傍核へのシナプス入力にはHPA軸に関わる長期的な記憶形成に重要な役割を果たす。過去のストレス経験がのちのストレス応答を長期的に変化させることは古くから知られている。これは一種の記憶形成であるが、その神経生物学的なメカニズムに関しては不明な点が多い。GABAシナプスの可塑性はHPA軸の適応に重要な役割を果たしている。室傍核からCRHを分泌する小細胞性神経内分泌細胞(parvocellular neuroendocrine cells)へのGABAシナプス入力の可塑性を調べた動物実験研究がある。ストレス内分泌応答を制御する室傍核において、過去のストレス経験の有無はシナプス可塑性の起こりやすさ(メタ可塑性)に影響を及ぼす<sup>30)</sup>。30分間の拘束ストレスを与えたラットではGABAシナプス

の長期増強 (long-term potentiation) が誘導されたのに対して、正常ラットでは GABA シナプスの長期増強は起こらなかった<sup>30)</sup>。慢性的なストレスを受けたラットの室傍核では GABA シナプスの数が増加し、しかもシナプス数の増加と長期増強が平行に起こる。in vivo ストレス経験が室傍核への GABA シナプス入力の可塑性を制御し、このメタ可塑性はストレス時の noradrenalin  $\beta$  受容体からのシグナル伝達を介することが解明されている。

### 3.5.3. 記憶の発達と GABA 作動性神経

大脳の記憶現象の基盤にはシナプスの細胞運動があり、興奮性と抑制性の伝達物質がこれを巧妙に調整している。脳の発達、たとえば言語の発達においては臨界期という感受性の高い時期がある。動物実験ではこの臨界期にシナプスの整理が促進し、これに GABA 作動性神経の関与が必須である。睡眠の後で記憶が整理されるのは、睡眠時に GABA 活動が優位になり、シナプス除去が起きやすいためと考えられる。

### 3.5.4. Aquaporin 4 と認知機能

Aquaporin 4 は血管周囲のアストロサイト神経突起に存在して、認知機能の維持にも貢献している<sup>31)</sup>。

## 3.6. 侵害的感覚制御軸 (noxious sensation regulation axis)

### 3.6.1. 視床下部と前部帯状回・島皮質のネットワークによる感覚受容の制御

末梢の感覚受容器が G 蛋白共役受容体 (GPCR)、ポリモーダル細胞感知器 (polymodal cellular sensors)、TRP チャネル<sup>22)</sup>を介して、侵害的な感覚刺激 (眩しい光、うるさい音、きつい匂い、辛い食物、痛み、熱、有毒ガスなど) を感知すると、その感覚シグナルは視床下部と前部帯状回・島皮質のネットワークで情報が処理されて、脳が「侵害的 (危険)」と判断すると、その結果として光過敏 (photophobia)、音過敏 (phonophobia) などの感覚過敏症<sup>32-34)</sup>や頭痛<sup>34)</sup>が生

じ、生体の本能的防衛行動が惹起される。

### 3.6.2. 視床下部、脳幹・脊髄のネットワークによる疼痛抑制機構

視床下部の外側視床下部は疼痛の制御回路を支配している<sup>35,36)</sup>。これらが活性化すると、HPA 軸を介するストレス反応の発現と平行して、疼痛抑制機構が促進される<sup>3)</sup>。視床下部の疼痛抑制機構が破綻すると、慢性疼痛障害が起きる。

### 3.7. 運動制御軸 (motor regulation axis)

視床下部はロコモーションの一次駆動中枢 (locomotive driving center) としての機能を持つ。ロコモーションのステップ (locomotor stepping) に外側視床下部・脚橋被蓋野回路、脳弓周囲野 (perifornical area) が関与し<sup>37-39)</sup>。内側視床下部 (medial hypothalamus) は逃走ジャンプ (Flight-directed locomotion and escaped jumps) に関与していると考えられている<sup>40)</sup>。

### 3.8. GABA 作動性制御軸 (GABAergic regulation axis)

脳のニューロンのうち約30%は GABA 作動性ニューロンであり、シナプスの結合と活動電位発火の頻度とタイミングを抑制的に調節する。神経回路は興奮性のグルタミン酸入力だけだと爆発的に活動するだけなので、抑制性の GABA 入力がこの活動に拮抗することが脳の安定的な活動に必要である<sup>41)</sup>。神経終末から放出された GABA は、迅速に作用するイオンチャネル型受容体 (GABA<sub>A</sub> 受容体) または比較的ゆっくり作用する代謝型 G 蛋白共役受容体 (GABA<sub>B</sub> 受容体) の活性化によりシグナル信号を伝達する。視床下部と脳室周囲器官の生理学的役割について、7大制御軸について述べてきたが、それらに共通した鍵となるのが、GABA による制御機構である。GABA 作動性ニューロンの主たる解剖学的起点は視床下部では視索前野、弓状核、室傍核であり、いずれも感覚性 CVOs から環境情報を受けつつ、ホメオスタシス中枢としての役割を演じている。視索前野の GABA 作動性ニューロンは睡眠の誘導、生殖

機能や発達、飲水行動の抑制に関与する。弓状核のGABA作動性ニューロンは摂食行動の抑制やホルモン分泌調節、特にCRHの定常的分泌、プロラクチン分泌抑制に関与する。室傍核のGABAシナプス可塑性はストレスの長期記憶に関与する。抑制性神経伝達物質受容体の障害によって破傷風(tetanus)の痙攣発作や全身硬直症候群(stiff-person syndrome)<sup>42)</sup>でみられるような興奮性機能障害が起きる。

#### 4. 視床下部症候群(脳室周囲器官制御破綻症候群)の提唱: Proposal of hypothalamic syndrome (circumventricular organ dysregulation syndrome, CODS)

##### 4.1. 視床下部症候群(脳室周囲器官制御破綻症候群)の定義

視床下部と脳室周囲器官は自らが分泌するホルモンなどの物質を全身に運ぶ必要があるため、脳内への選択的物質輸送を担う有窓性毛細血管が密集するとともに、脳実質と脳に接する環境(外部環境、内部環境)との間の情報伝達の役割を担っている。視床下部と脳室周囲器官は血液脳関門が発達していないことから、そのバリアが外部からの強い攻撃(環境ストレス)によって突破されたら、宿主の生命維持という観点から由々しき事態となる。著者は、このようなプロセスを介して起こる視床下部症候群または脳室周囲器官制御破綻症候群と定義する<sup>2)</sup>。

##### 4.2. 視床下部症候群(脳室周囲器官制御破綻症候群)の症候

生命脳としての役割を演じる視床下部には自律神経中枢があり、この自律神経中枢と免疫系・内分泌系・辺縁系との間には広範かつ緊密なネットワークがある<sup>43,44)</sup>。視床下部と脳室周囲器官は広範な機能的スペクトラムの恒常性に関与しており、具体的には自律神経、内分泌、免疫、記憶、侵害的感覚のゲーティング、歩行運動の駆動などの生体機能に関わっているため、それらの破綻で起きる視床下部症候群または脳室周囲器官制御破綻症候群の臨床的特徴は広範なスペクトラムにわ

たる多彩な症候を示す点にある(図6)。本症候群の臨床症状は広範なスペクトラムにわたり、睡眠覚醒リズム異常(過眠症、悪夢、突発性睡眠)、心血管系症状(起立耐性失調、動悸)、消化器症状(吐気、嘔吐、腹痛、便秘、下痢)、体温異常(発熱、低体温)、食欲異常、月経異常(月経痛、月経周期異常)、情動障害(疲労、易怒性)、記憶・注意・学習障害、内分泌障害、免疫学的症状(図7)、侵害的感覚症状(頭痛、光過敏、音過敏、関節痛)、運動障害(歩行障害、筋力低下、痙攣)(図8)など、複雑な症状群の組み合わせからなる。図8の侵害的感覚症状に化学物質過敏症や電磁波過敏症とされる症状が含まれる可能性がある。

##### 4.3. 視床下部症候群(脳室周囲器官制御破綻症候群)の臨床スペクトラム

視床下部症候群または脳室周囲器官制御破綻症候群を呈する病因は多彩である。身体表現性障害(somatoform disorders)や心因性ヒステリーと本稿で提唱する視床下部症候群(脳室周囲器官制御破綻症候群)とは一線を隔して論ずるべきである。

##### 4.3.1. ワクチン接種後の脳症(encephalopathy after vaccination)

視床下部症候群を呈するとされる病因にはワクチン接種後の脳症があるとされ、インフルエンザワクチン接種後ナルコレプシー(narcolepsy after influenza vaccination)、ヒトパピローマウイルスワクチン接種関連神経免疫症候群(human papilloma virus vaccination associated neuro-immunopathic syndrome, HANS)も関連するとされる<sup>43-52)</sup>。HANSが心因性障害でない医学的証拠として、HANSにおける客観的な脳画像異常(single photon emission computed tomographic images)、脳波異常、内分泌学的マーカー異常(サーカディアンリズムの消失)、脳脊髄液における免疫学的マーカー異常がある<sup>51)</sup>。HANSの脳障害に関する動物実験モデルが2つ報告されている<sup>48-50)</sup>。我々は近年、ヒトパピローマウイル

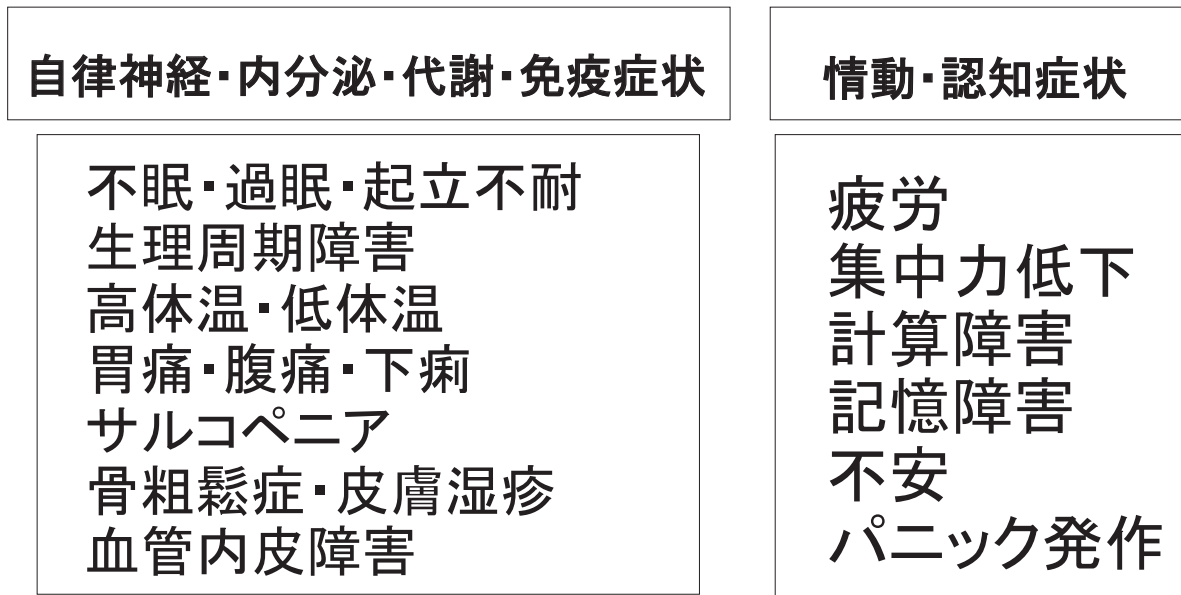


図7 視床下部症候群の症状（自律神経・内分泌・代謝・免疫症状、情動・認知症状）

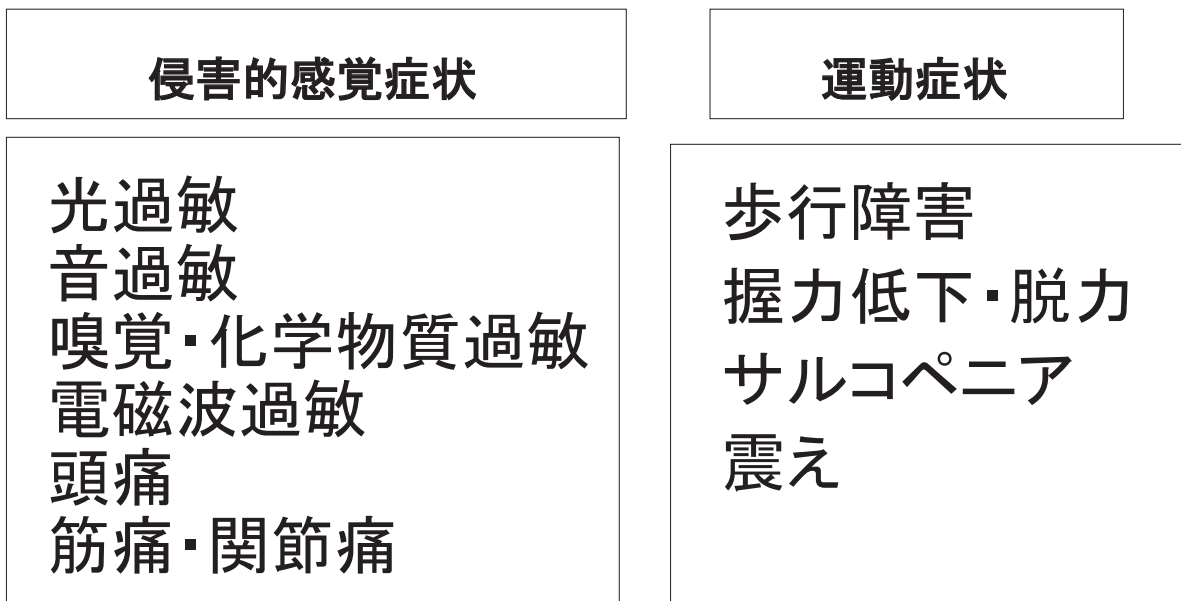


図8 視床下部症候群の症状（侵害的感觉症状、運動症状）

スワクチンと百日咳毒素（pertussis toxin）を同時投与したマウスの脳病理学的検索で著明な視床下部障害を認めた<sup>48, 49)</sup>。具体的には、視床下部室傍核、視交叉上核、背内側視床下部の破壊、第3脳室の閉鎖、視床下部における血管内皮細胞のアポトーシスを認めた<sup>48, 49)</sup>。

#### 4.3.2. 感染性脳炎（encephalitis）

視床下部症候群を呈するとされる病因には感染性脳炎もあるとされ、インフルエンザ脳炎（influenza virus encephalitis）、破傷風脳炎（tetanus encephalitis）、von Economo 脳炎（von Economo's encephalitis lethargica）<sup>53, 54)</sup> が関連する。視床下部症候群を呈する医学史的疾患として忘れ

てはならないのは、100年近く前に睡眠と覚醒の制御機構について重要な科学的言及を行った von Economo の功績である。

#### 4.3.3. 脳腫瘍 (brain tumor)

脳腫瘍では頭蓋咽頭腫 (craniopharyngioma)、下垂体腺腫 (pituitary adenoma) が関連する。

#### 4.3.4. 代謝性・中毒性脳症 (metabolic/ toxic encephalopathy)

代謝性・中毒性脳症ではインターフェロン脳症 (interferon encephalopathy)、ウェルニッケ脳症 (Wernicke's encephalopathy)、メトロニダゾール脳症 (metronidazol induced encephalopathy)<sup>55-60</sup>が関連する。近年、急増している医原性疾患であるメトロニダゾール脳症は脳 MRI で脳室周囲器官の画像所見が特徴的である。メトロニダゾール脳症と早期に診断してメトロニダゾールを速やかに中止すれば後遺症なく回復するが、一方、診断が遅れば、不可逆的な植物状態に至るという点で、注意喚起が必要な疾患である。

#### 4.3.5. 神経変性疾患 (neurodegenerative disorders)

神経変性疾患では統合失調症患者の水中毒 (water intoxication in schizophrenia)、アルツハイマー病患者の過食 (overeating in Alzheimer's disease)、パーキンソン病の体重減少 (weight loss in Parkinson's disease) が関連する。エネルギーの適正な生理的バランスを維持するのに必要なのが、視床下部のエネルギー代謝制御機構である。パーキンソン病患者がどんなに食べても体重がどんどん減っていくのは、エネルギー (カロリー) の恒常性障害と解釈され、パーキンソン病患者の視床下部機能に何らかの異常があることを示唆する。

#### 4.3.6. 発作性疾患 (paroxysmal disorders)

発作性疾患では片頭痛発作に視床下部機能異常が関連し、てんかん重積患者では脳室周囲器官の破壊 (内側視床壊死) が生じる。

#### 4.3.7. 自己免疫疾患 (autoimmune disorders)

脳の自己免疫疾患では抗 NMDA 受容体脳炎 (anti-NMDA receptor encephalitis)、抗 VGKC 受容体脳炎 (anti-VGKC complex receptor encephalitis)、抗グルタミン酸受容体脳炎 (anti-GluR encephalitis)、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica)<sup>61</sup>、stiff-person 症候群 (抗 GABA 受容体脳炎、抗 glycine 受容体脳炎)<sup>62</sup>が関連する。

#### 4.3.8. その他の疾患 (other diseases)

視床下部症候群を呈するとされる病因は上記の他にもあり、体位性頻脈症候群 (postural orthostatic tachycardia syndrome、POTS)<sup>52</sup>、複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome、CRPS)、脳脊髄液症候群または低髄液圧症候群 (cerebrospinal fluid hypovolemia, or intracranial hypotension syndrome)、熱中症 (heat stroke)、線維筋痛症 (fibromyalgia)、慢性疲労症候群・筋痛性脳脊髄炎 (chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis、CFS / ME)<sup>63</sup>、神経性食思不振症 (anorexia nervosa)、化学物質過敏症 (chemical hypersensitivity)、更年期障害 (menopausal syndrome)、フレイル症候群 (frailty syndrome)、サルコペニア (sarcopenia syndrome) も関連する。

## 5. 結語

視床下部は臨床神経学の歴史において、他の脳の部分に比べて、注目度が低かったと著者は考える。本稿が視床下部に関する啓蒙の一助になれば幸いである。最後に著者が作成した視床下部ネットワークの回路図を示す (図9)。このような多次的かつ複雑な構造・機能的特性にもかかわらず、恒常性司令塔としての視床下部の機能的原理は意外にシンプルである。休息型 (植物型) 視床下部と活動型 (動物型) 視床下部の2極体制 (dual hypothalamic system) からなる視床下部は植物界と動物界からなる地球生命系の小宇宙 (microcosm of earth life) である。「知情意の精神作用はすべて大脳皮質でおこるものと一般に信じられていたが、その一部が間脳の視床核や視床

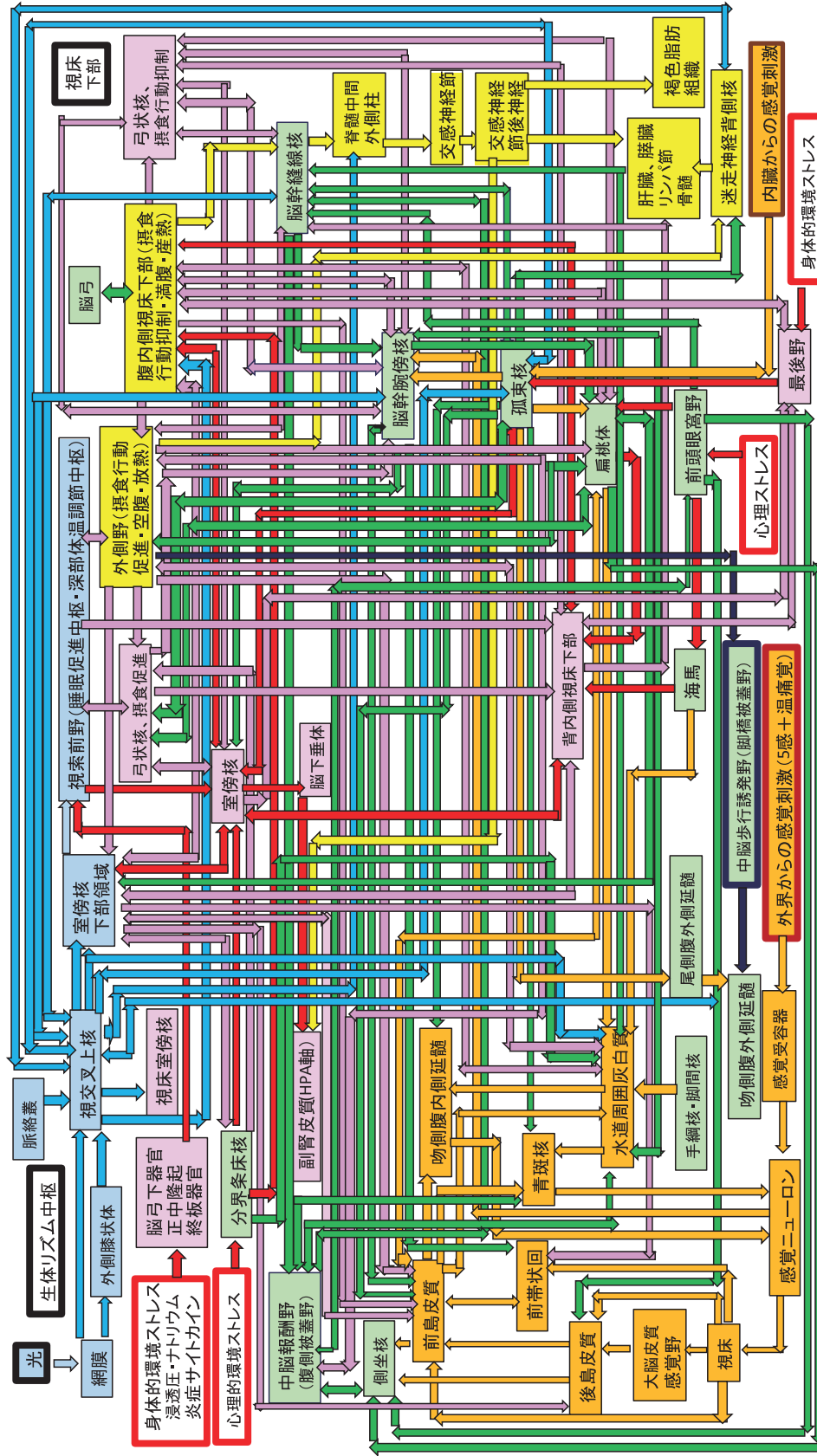


図9 視床下部ネットワーク一覧

- ① 概日リズム制御回路 (水色線)
- ② 自律神経制御回路 (黄色線)
- ③ 内分泌制御回路 (赤色線)
- ④ 代謝・免疫制御回路 (桃色線)
- ⑤ 情動・認知制御回路 (緑色線)
- ⑥ 有害的感覚制御回路 (橙色線)
- ⑦ 運動制御回路 (濃紺色線)

下部でおこるということがだんだん多く考えられるようになった。視床下部もまた、精神機能と深い連関をもっている。以前に視床核のそれとされた感情の座の問題が近ごろはますます視床下部にうつされてくる傾向がある。」と小川鼎三先生は約70年前に記述している<sup>64)</sup>。小川鼎三先生の慧眼に敬服する。

## 6. 利益相反 (Conflict of interest)

著者は本論文に関して助成金を受けていない (The authors declare no conflict of interest in the preparation of this article)。

## 引用文献

- 1) 黒岩義之, 平井利明, 他. 自律神経科学からみた視床下部の生理学的役割と制御破綻 (視床下部症候群). 神経内科 88: 142-146, 2018
- 2) 黒岩義之, 平井利明, 他. 脳室周囲器官の臨床的意義. 脳室周囲器官制御破綻症候群 (CODS) の提唱. 神経内科 87: 284-292, 2017
- 3) Hirai T, Kuroiwa Y, et al. Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system. Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. *Auton Nerv Syst (Tokyo)* 53: 49-64, 2016
- 4) Chen CL, Chou HH, et al. Post-infectious opsoclonus and reversible magnetic resonance imaging changes. A case report and review of the literatures. *Acta Neurol Taiwan* 21: 79-83, 2012
- 5) Myung J, Schmal C, et al. The choroid plexus is an important circadian clock component. *Nat Commun* 9: 1062, 2018
- 6) Von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 71: 1-5, 1930
- 7) Sherin JE, Shiromani PJ, et al. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 271: 216-219, 1996
- 8) Saper CB, Fuller PM, et al. Sleep state switching. *Neuron* 68: 1023-1042, 2010.
- 9) Zhang Z, Ferretti V, et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of  $\alpha 2$  adrenergic agonists. *Nat Neurosci* 18: 553-561, 2015
- 10) Anaclet C, Ferrari L, et al. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nat Neurosci* 17: 1217-1224, 2014
- 11) Sakrai T, Amemiya A, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92: 573-585, 1998.
- 12) 柏木光昭, 高木真莉奈, 他. レム・ノンレム睡眠と覚醒の制御機構. *時間生物学* 22: 61-64, 2016
- 13) Jago S, Glasgow SD, et al. Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nat Neurosci* 16: 1637-1643, 2013.
- 14) Tsunematsu T, Ueno T, et al. Optogenetic manipulation of activity and temporally controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. *J Neurosci* 34: 6896-6909, 2014
- 15) Weber F, Chung S, Beier KT, et al. Control of REM sleep by ventral medulla GABAergic neurons. *Nature* 526: 435-438, 2015.
- 16) Hayashi Y, Kashiwagi M, et al. Cells of a common developmental origin regulate REM/non-REM sleep and wakefulness in mice. *Science* 350: 957, 2015.
- 17) Wu Q, Clark MS, et al. Deciphering a neuronal circuit that mediates appetite. *Nature* 483: 594-597, 2012
- 18) Nakamura Y, Yanagawa Y, et al. Medullary reticular neurons mediate neuropeptide Y-induced metabolic inhibition and mastication. *Cell Metab* 25: 322-334, 2017
- 19) 大坂寿雅. 視床下部視索前野の GABAA 受容体と体温調節. *生体の科学* 60: 388-389, 2009
- 20) 中村和弘. 体温・代謝調節システムの研究から温度生物学への展開. *生物物理* 56: 149-153, 2016
- 21) Matsumoto I, Inoue Y, et al. Brain mast cells act as an immune gate to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dogs. *J Exp Med* 194: 71-78, 2001
- 22) Han H, Yi F. New insights into TRP channels. *Channels* 8: 13-19, 2014
- 23) Wei SG, Zhang ZH, et al. Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne pro-inflammatory cytokines. *Hypertension* 62: 118-125, 2013
- 24) Bacynski A, Xu M, et al. The paravascular pathway for brain waste clearance; Current understanding, significance and controversy. *Front Neuroanat* 11: 101, 2017
- 25) Bains JS, Wamsteeker CJI, et al. Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus. *Nat Rev Neurosci* 16: 377-388, 2015
- 26) Kakizawa K, Watanabe M, et al. A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence. *Sci Adv* 2:

- 1e1501723, 2016
- 27) Terasawa E. Role of GABA in the mechanism of the onset of puberty in non-human primates. *Internat Rev Neurobiol* 71: 113-129, 2005
  - 28) 法山吉信. 興奮性・抑制性シナプス伝達に対するドパミンの効果. *脳と精神の科学* 20: 339-346, 2009
  - 29) Penzo MA, Robert V, et al. The paraventricular thalamus controls a central amygdala fear circuit. *Nature* 519: 455-459, 2015
  - 30) Inoue W, Baimoukhametova DV, et al. Noradrenaline is a stress-associated metaplastic signal at GABA synapses. *Nat Neurosci* 16: 605-612, 2013
  - 31) Zhao ZA, Li P, et al. Perivascular AQP dysregulation in the astrocytic end feet in the hippocampal CA1 area after traumatic brain injury is alleviated by adenosine A<sub>2A</sub> receptor inactivation. *Sci Rep* 7: 2254, 2017
  - 32) Kagan R, Kainz V, et al. Hypothalamic and basal ganglia projections to the posterior thalamus: possible role in modulation of migraine headache and photophobia. *Neurosci* 48: 359-368, 2013
  - 33) Okamoto K, Tashiro A, et al. Bright light activates a trigeminal nociceptive pathway. *Pain* 149: 235-242, 2010
  - 34) Robert C, Bourgeois L, et al. Paraventricular hypothalamus regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches. *J Neurosci* 33: 8827-8840, 2013
  - 35) Dafny N, Dong WQ, et al. Lateral hypothalamus: site involved in pain modulation. *Neurosci* 70: 449-460, 1996
  - 36) Jeong Y, Holden JE. The role of spinal orexin-1 receptors in posterior hypothalamic modulation of neuropathic pain. *Neurosci* 159: 1414-1421, 2009
  - 37) Eldridge FL, Millhorn DE, et al. Exercise hyperpnea and locomotion: parallel activation from the hypothalamus. *Science* 211: 844-846, 1981
  - 38) Hinsey JC, Ranson SW. A note on the significance of the hypothalamus for locomotion. *J Comp Neurol* 46: 461-463, 1928
  - 39) Sinnamon HM. Preoptic and hypothalamic neurons and the initiation of locomotion in the anesthetized rat. *Prog Neurobiol* 41: 323-344, 1993
  - 40) Lammers JH, Kruk MR, et al. Hypothalamus substrates for brain stimulation-induced patterns of locomotion and escape jumps in the rat. *Brain Res* 449: 294-310, 1988
  - 41) Rives ML, Vol C, et al. Crosstalk between GABA(B) and mGlu1a receptors reveals new insight into GPCR signal integration. *EMBO J* 28: 2195-2208, 2009
  - 42) Baizabal-Carvallo FJ, Jankovic J. Stiff-person syndrome, insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 4386: 840-848, 2015
  - 43) Kuroiwa Y, Nishioka K, et al. Subacute autonomic, endocrine, and cognitive disorders in Japanese girls at puberty after human papillomavirus vaccination. *Auton Neurosci* 192: 133, 2015
  - 44) Kuroiwa Y, Yokota S, et al. Pathophysiological discussion for a variety of neurological symptoms and signs occurring after human papillomavirus vaccination: Hypothalamic L1 proteinopathy hypothesis. *Auton Nerv Syst (Tokyo)* 54: 95-107, 2017
  - 45) Kuroiwa Y, Yokota S, et al. Human papilloma virus vaccination (HPVV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): A comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPV. *Auton Nerv Syst (Tokyo)* 55: 21-30, 2018
  - 46) Hirai T, Iguchi Y, et al. Single photon emission computed tomography findings after human papillomavirus (HPV) vaccination in Japan. *Auton Neurosci* 192: 50, 2015
  - 47) Yokota S, Kuroiwa Y, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): A unique symptomatic spectrum and pathological role of hypothalamus. *Auton Nerv Syst (Tokyo)* 55: 171-178, 2018
  - 48) Aratani S, Fujita H, et al. Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin. *Sci Rep* 6: 36943, 2016
  - 49) Aratani S, Kuroiwa Y, et al. What occurs in human papilloma virus vaccination-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS)? : Implications of previous animal model studies. *Auton Nerv Syst (Tokyo)* 55: 165-170, 2018
  - 50) Inbar R, Weiss R, et al. Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Immunol Res* 65: 136-149, 2017
  - 51) Takahashi Y, Matsudaira T, et al. Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination. *J Neuroimmunol* 298: 71-78, 2016
  - 52) Brinth LS, Pors K, et al. Orthostatic intolerance and

- postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine* 33: 2602-2605, 2015
- 53) Reid AH, McCall S, et al. Experimenting on the past: the enigma of von Economo's encephalitis lethargica. *J Neuropathol Exp Neurol* 60: 663-670, 2001
- 54) Berger JR, Vilensky JA. Encephalitis lethargica (von Economo's encephalitis). *Handb Clin Neurol* 123: 745-761, 2014
- 55) Kim E, Na DG, et al. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: Lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *Am J Neuroradiol* 28: 1652-1658, 2007
- 56) Roy U, Panwar A, et al. Clinical and neuroradiological spectrum of metronidazole induced encephalopathy: Our experience and the review of literature. *J Clin Diagn Res* 10: OE01-OE09, 2016
- 57) Farmakiotis D, Zeluff B. Metronidazole-associated encephalopathy. *N Engl J Med* 374: 1465, 2016
- 58) 加藤英明, 宗佐博子, 他. メトロニダゾール誘発性脳症 2 例の症例報告および国内 32 例の文献的考察. *感染症誌* 89: 559-566, 2015
- 59) 音成秀一郎, 金谷雄平, 他. メトロニダゾール誘発性脳症の 1 例. 画像の経時的変化. *臨床神経* 55: 174-177, 2015
- 60) 横山由佳, 浅岡克行, 他. 脳膿瘍治療中に発症したメトロニダゾール脳症の 2 例. *Neurol Surg* 43: 927-932, 2015
- 61) Viegas S, Weir A, et al. Symptomatic, radiological and pathological involvement of the hypothalamus in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 679-682, 2009
- 62) Hildreth CM, Goodchild AK. Role of ionotropic GABA, glutamate and glycine receptors in the tonic and reflex control of cardiac vagal outflow in the rat. *BMC Neurosci* 11: 128, 2010
- 63) Brinith L, Pors K, et al. Is Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis a Relevant Diagnosis in Patients with Suspected Side Effects to Human Papilloma Virus Vaccine? *Int J Vaccines Vaccin* 1: 00003, 2015
- 64) 小川鼎三. 視床下部. 脳の解剖学. 木村書店, 東京, 1955, pp117-120.