

総 説

側坐核における NPY の働き、特に摂食調節について

田 中 雅 樹*

京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学

**The Role of Neuropeptide Y in the Nucleus Accumbens,
Especially Related to Palatable food Intake**

Masaki Tanaka

*Department of Anatomy and Neurobiology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 錄

ニューロペプチドY(NPY)は摂食亢進や抗不安作用のある神経ペプチドとして知られ、その発現ニューロンは中枢神経系に広く分布している。前脳側坐核は、ヒトやげっ歯類で細胞体や神経線維が多く存在しているが、同核におけるNPYの働きについてはこれまであまり注目されてこなかった。側坐核は大脳辺縁系に属しており、中脳からドバミンの投射を受けて意欲、やる気等の報酬系に関わっている。しかし昂じて薬物・アルコール等への依存行動や中毒のような病的状態を引き起こす神経核としても知られている。最近我々は動物実験で側坐核のNPYが不安軽減などの情動や、ジャンクフードなどの脂肪含有量の多い食事への嗜好性に関わる知見を得たので、その研究成果を概説する。

キーワード：ニューロペプチドY(NPY)、側坐核、高脂肪食。

Abstract

Neuropeptide Y (NPY), widely present in the central nervous system, regulates emotional behaviors and food intake. Although the nucleus accumbens (NAc) contains a high density of NPY neurons and fibers, the specific functions of NPY in this region have not been thoroughly explored. The NAc is a key part of the mesolimbic dopamine reward system of the brain, including pathological conditions such as dependence on drugs and alcohol. In this review article, I describe the neuroanatomical findings of NPY neurons and fibers in the NAc, as well as the functional aspects of NPY in the NAc, particularly those we recently found to be anxiolytic and have a preference for a high-fat diet.

Key Words: Neuropeptide Y (NPY), Nucleus accumbens, High-fat diet.

令和7年11月19日受付 令和7年11月20日受理

*連絡先 田中雅樹 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

mtanaka@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.135.01.1

は じ め に

本稿は京都府立医科大学退任時に総説の執筆依頼を受けて作成された。35年の研究歴のなかで、長く携わってきたテーマがストレス・情動に関わる神経系の研究である。大学院生として1990年代初頭に井端泰彦教授が主宰されていた第二解剖学教室で研究を始めることになった、生体の恒常性を維持する視床下部の機能形態学的研究方法の手ほどきを受けたことが大きい。視床下部は生体のストレス応答の主軸である、視床下部一下垂体一副腎系（HPA axis）の中核であるだけでなく、摂食、生体リズム、生殖等の中核でもあり、ヒトとげっ歯類は概ね同様の機構が働いていると考えられる。2000年代には relaxin-3 と呼ばれる新規のペプチドが、脳幹橋の背側正中部にある Nucleus Incertus (NI) と呼ばれる小さな神経核に限局して発現し、ストレス応答に関与することを世界に先駆けて報告した¹⁾。この relaxin-3 発現ニューロンは HPA axis の視床下部におけるストレス応答ペプチド CRF の 1 型受容体 (CRFR1) を共発現しており、ラットに拘束ストレスを与えると、NI の relaxin-3 遺伝子発現は増加した。この NI の relaxin-3 ニューロンは視床下部に軸索を投射しており、relaxin-3 受容体である RXFP3 は室傍核の小細胞領域に発現していて、実際に relaxin-3 を脳室内に投与すると、血中 ACTH が増加し、脳のレベルで HPA axis を調節することを明らかにした^{2,3)}。NI は前脳に投射するセロトニン (5-HT) ニューロン群が存在する背側縫線核のすぐ後方に位置している。5-HT は受容体を介して抑うつ気分や不安等の情動を調節する神経伝達物質としてよく知られている。2010年代に入ると 5-HT 受容体の情動・報酬に関わる神経系の研究に移行して、特に大脳辺縁系に属する前脳側坐核における 5-HT 受容体の解析を進めてきた。この側坐核は報酬系・依存形成に中心的な役割を果たす神経核として知られていて、背側縫線核から 5-HT ニューロンの投射を受けている。我々は慢性的にアルコールに暴露させたモデルマウスを用いて、ア

ルコールによる依存形成には 14 種類ある 5-HT 受容体のうち 5-HT_{2C} 受容体 (5-HT_{2C}R) が関与する可能性を明らかにした⁴⁾。アルコール慢性暴露マウスはアルコール飲酒量が増加し、側坐核の 5-HT も増加し、5-HT_{2C}R 遺伝子の発現も増加していた。この飲酒量増加は 5-HT_{2C}R 特異的なアンタゴニストを腹腔内投与するとブロックされ、さらに側坐核内に投与しても抑制された。5-HT_{2C}R 遺伝子は exon 内で転写後 mRNA が編集を受ける数少ない遺伝子と知られている。具体的には転写後に exon5 の 5 カ所のアデノシンが編集酵素 ADAR1, 2 により脱アミノ化されてイノシンとなるため、グアノシンのように振舞い、翻訳の際に 3 カ所のアミノ酸残基に置換が起こる可能性がある。RNA 編集を受けると 5-HT の結合能や G タンパク質の共役能に変化が生じる⁵⁾。このため 5-HT_{2C}R の受容体機能に影響することが想定される。我々はアルコール依存形成に側坐核の 5-HT_{2C}R の RNA 編集率の上昇が関与する可能性を、アルコール嗜好性の異なる系統のマウスと RNA 編集が起こらない遺伝子改変マウスを用いた研究で示した^{6,7)}。この研究過程で、RNA 編集が起こらない、すなわち 5-HT_{2C}R の 3 カ所のアミノ酸残基 (イソロイシン-アスパラギン-イソロイシン, INI) の置換が起きない INI マウスはうつ様症状を示すことが見つかった。そして解析を進めていく中で、INI マウスは側坐核のニューロペプチド Y (NPY) 遺伝子の発現が有意に低下していることが分かった。この INI マウスの側坐核に NPY 遺伝子を強制発現させると抑うつ状態が改善されたことから、側坐核の NPY ニューロンが情動制御に関与することが判明した⁸⁾。本総説は側坐核の NPY の働きについて、とりわけ最近我々が明らかにしてきた、抗不安や高脂肪食摂取の働きについて述べる。

NPY と は

NPY は動物種間でよく保存された C 端末がアミド化された 36 アミノ酸残基からなり、ペプチド YY や膵ポリペプチドと同じ構造ファミリーを形成する⁹⁾。NPY は脳の中で豊富に存在

する神経ペプチドの一つで、広く中枢神経系に分布している¹⁰⁾。神経系ではニューロンに発現しており、ヒトやげっ歯類の脳では NPY 陽性の神経細胞体や線維は中隔野、側坐核（図1）、線条体、視床下部弓状核、室傍核、大脳皮質、扁桃体、中心灰白質、青斑核などで、強い発現がみられている¹¹⁾¹²⁾。NPY の生理的、行動学的作用は Go/Gi タンパク質が共役する G タンパク質共役受容体（GPCR）Y1～Y5 受容体を介して表される¹³⁾。その作用は、摂食、不安／恐怖、学習／記憶、うつ、痛み／痒みなど様々な働きについて報告されている。側坐核には Y1、Y2 受容体が主に、Y5 受容体も存在している¹⁴⁾¹⁶⁾。側坐核は中脳辺縁系（mesolimbic system）であるドパミン経路が主役となって脳報酬系に関与し、アルコール依存、薬物中毒等の病的状態形成に関与することが知られているので¹⁷⁾、側坐核の NPY もドパミンの側坐核での放出や D1/D2 受容体発現ニューロンを調節して、側坐核機能を調節している可能性がある。

側坐核 NPY の情動行動における作用について

NPY の不安、ストレス反応のような情動作用についてはこれまで主に扁桃体や視床下部において研究がなされており、他の領域とおなじ

よう側坐核の NPY や Y1 受容体は不安・恐怖を軽減する作用が考えられる。しかし側坐核の NPY による情動作用についての研究は少ない。我々は INI マウスの解析から側坐核の NPY 遺伝子の発現が抗うつ作用を持つことを見つけた⁸⁾。そこで次に側坐核における NPY 産生ニューロンに着目し、NPY-Cre マウスを用いて NPY ニューロンを操作することで、情動行動が変化するかどうかについて調べた。アデノ随伴ウイルス（AAV）を用いてジフテリアトキシンを側坐核の NPY ニューロン特異的に発現させて、NPY ニューロンを死滅させると、高架式十字迷路試験（Elevated Plus Maze, EPM）やオープンフィールド試験（Open Field Test, OFT）で不安様行動を示した。次に DREADD (designer receptor exclusively activated by designer drugs) と呼ばれる手法を用いた解析を行った。この手法は人工的に合成された GPCR を、合成リガンドであるクロザビン N オキシド（CNO）を腹腔内投与して作用を見る方法で、今回は Gq に共役する GPCR (hM3Dq) を側坐核 NPY ニューロンに AAV により発現させ、CNO を投与して側坐核 NPY ニューロンのみを特異的に活性化させた。そうすると行動学試験において、抗不安様行動を示した。これらの実験結果により、側坐核の

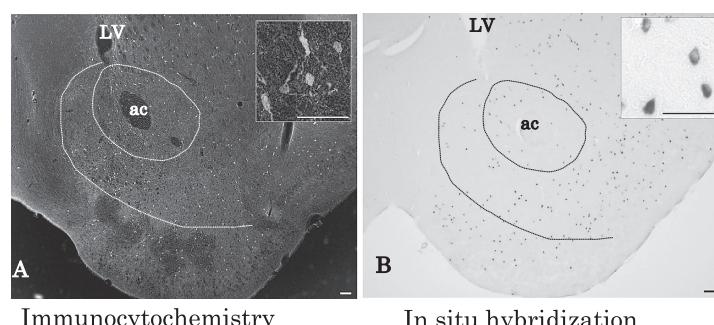


図1 側坐核における NPY ニューロン（冠状断面） A : 免疫組織化学による NPY ニューロンの細胞体と突起。側坐核全体に多くの細胞体が分布している。右上は拡大した数個のニューロンと線維像。B : In situ hybridization による NPY mRNA 発現。Ac 周囲の実線は側坐核 core の領域で、腹外側の実線までが shell の領域を示す。LV; lateral ventricle (側脳室) ac; anterior commissure (前交連) scale bars: 100 μm

NPY ニューロンには不安を軽減させる作用があることが示された¹⁸⁾。

側坐核における摂食作用について

ヒトにおいては摂食障害と薬物乱用が同時に起きることも珍しくないので、2つの疾病はよく似た神経回路、伝達物質等の変化が関与している可能性がある¹⁹⁾。NPYは視床下部において最も早期に発見された摂食を亢進させるペプチドとして知られている²⁰⁾。しかしこれまで、絶食後の食事再開時に視床下部弓状核や外側視床下部の NPY は変化するが、側坐核の NPY は変化しないという報告がある。また、外側視床下部に NPY を投与すると摂食が亢進するが、側坐核に NPY を投与しても起こらないという報告もある。通常のエネルギーバランスの不足による摂食亢進や糖質中心の通常食摂取には側坐核の NPY はあまり関わっていないように見える²¹⁾²²⁾。むしろ食欲を強化させる報酬系を刺激するような、口当たりのよい食事摂取に関わるのかもしれない。実際に、Van den Heuvel らは高脂肪食と通常食を自由に選択できる状況下でラットの側坐核に NPY を注入すると、脂肪食摂取量は増加したが、通常食摂取量は増加せず、脂肪食摂取は Y1 受容体を介していることを報告している²³⁾。これらの既報を踏まえて、我々は側坐核をめぐる NPY ニューロンの解剖学的解析および NPY と高脂肪食摂取との関わりについて研究を進めて来たので、その成果を概説する。

1. 解剖学的解析

側坐核 NPY は核内の局所内在性ニューロンと考えられていた。しかし NPY-Cre マウスの側坐核に AAV (dj)-FLEX-mCherry を投与すると摂食中枢である外側視床下部にも神経終末が観察され、今度は外側視床下部に逆行性トレーサーのコレラトキシン B サブユニット (CTb) を注入すると側坐核の NPY ニューロンの約 10% が CTb と共存しており、側坐核の NPY ニューロンの一部は投射ニューロンであることを明らかになった²⁴⁾。この事実は側坐核の投射性 NPY ニューロンが摂食行動を直接調節する

可能性を示している。側坐核には NPY の神経線維が密に存在している。ラットでの実験では視床下部弓状核の NPY ニューロンからの投射が報告されており²⁵⁾、側坐核の NPY 線維は内在性の核内 NPY ニューロン由来の線維だけでなく核外からの投射線維も考えられるが、これまで詳細な研究はなされていない。そこで、側坐核へ投射する NPY ニューロンを網羅的に検索するために、逆行性にトレースできる AAV (retro)-FLEX-mCherry を NPY-Cre マウスの側坐核に注入して、細胞体が mCherry 抗体で陽性に染まる領域を調べた。その結果細胞体の出現が見られたのは脳内でわずかに 2か所、扁桃体外側基底核 (basolateral amygdala, BLA) と前障のみであった（図 2）。既報で BLA の NPY/GABA ニューロンが側坐核に近い前脳無名質や腹側淡蒼球に投射することが報告されているが²⁵⁾、我々は今回の AAV の注入先の広がりは両者には及んでいないことを確かめている。またラットで報告のあった視床下部弓状核には細胞体が認められず、種差があることが考えられた。扁桃体も恐怖などの情動反応に重要な働きをする大脳辺縁系に属する神経核で、嗅覚や味覚、視覚など様々な感覚情報が入力している。側坐核に投射する NPY ニューロンを BLA 全体で検索すると、前後に約 1 mm に延びる神経核の後半にかけてニューロンが多く存在していた。この扁桃体の mCherry 陽性細胞体が実際に NPY を発現することを免疫染色で確かめた。またこのニューロンは樹状突起に多くの spine (棘) が認められて、扁桃体内の介在ニューロンではなく投射ニューロンであることを示された。さらに BLA の NPY ニューロンの一部が側坐核に投射することを、軸索終末まで染まるタイプのウイルス (AAV (dj)-FLEX-mGFP-t2A-synaptophysin-mRuby) を BLA に感染させて確かめた。この AAV は GFP が脂質修飾 (パルミトイル化) されて膜に移行して軸索終末まで染まるので、側坐核に GFP 陽性の神経終末が明瞭に観察された。以上まとめると、側坐核にみられる NPY 陽性の神経線維の一部は BLA の NPY ニューロンから来ていること

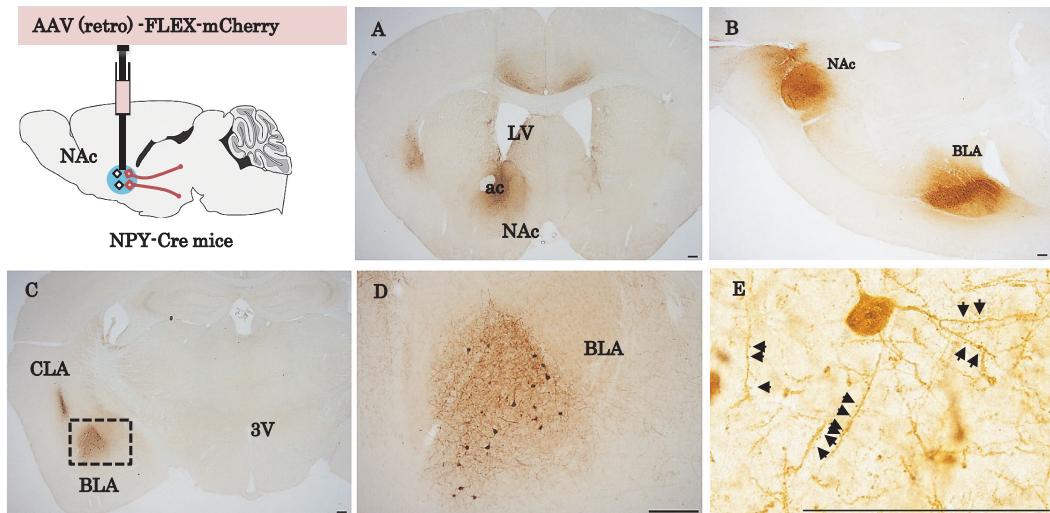


図2 NPY-Cre マウスの一側側坐核に逆行性トレースが可能なAAV (retro)-FLEX-mCherryを、マイクロシリジングを用いて微量(0.2 μ l)注入感染させた。2週間後に脳を灌流固定し、切片作製して抗 mCherry 抗体による免疫組織化学を実施した。A: 側坐核 (NAc) のレベルでの冠状断切片。B: 矢状断切片で NAc から同側 BLA に向かって線維が伸びているのが分かる。これは逆行性に AAV が NAc にある NPY ニューロンの軸索終末から BLA にある細胞体に戻っている、つまり BLA にある NPY ニューロンが NAc に投射していることを示している。C: BLA のレベルでの冠状断像。AAV は同側 CLA にも戻っている。D: C の点線四角の部分の拡大像。E: BLA のニューロンの拡大像。樹状突起棘が染まっている(矢印)。これはこの NPY ニューロンが介在するニューロンではなく投射ニューロンであることを強く示唆している。NAc: 側坐核; LV: 側脳室; ac: 前交連; BLA: basolateral amygdala (扁桃体外側基底核); CLA: claustrum (前障); 3V: third ventricle (第三脳室) scale bars: 200 μ m

が判明した²⁶⁾。

2. 高脂肪食 (High Fat Diet, HFD) 摂取

側坐核に NPY を投与すると HFD (口当たりの良い食事) 摂取が増加することや、BLA から側坐核に投射するニューロンは報酬を求める行動に関わることが報告されている。そこで、この BLA から側坐核に投射する NPY ニューロンが HFD 摂取に関与するという仮説を立て、それを検証した。

マウスを毎日昼間に1時間 HFD に自由にアクセスできる状態を10日続けると、夜行性で、昼間ほとんど食べないにも関わらず大体一定量 HFD を取り続けるようになる²⁷⁾。今回このモデルを使用して実験を進めた。

1) BLA から側坐核 (Nucleus Accumbens, NAc) に投射する (BLA-NAc) NPY ニューロンの抑制または刺激実験

NPY-Cre マウスの両側 BLA に第3世代のハロドプシンである eNpHR3.0 を発現するべ

クターを組み込んだ AAV (dj)-eNpHR3.0-EYFP とコントロールとして AAV (dj)-GFP を感染させたのち、両側側坐核に optic fiber を挿入して 530 nm の光で刺激して、BLA-NAc NPY ニューロンの軸索終末を抑制すると、光照射時 (on) には off 時に対して摂食量が有意に減少した。しかし GFP を感染させたマウスでは変化は見られなかった (図3)。逆にチャネルロードプシン AAV (dj)-DIO-ChR2-EYFP を両側 BLA に感染させて、側坐核の BLA-NAc NPY ニューロン神経終末を 474 nm の青色光で刺激して活性化させるとコントロール群に対して有意に HFD の摂取量が増加した。このように BLA-NAc NPY ニューロンの側坐核における神経終末を抑制または活性化させることにより脂防食の摂取量に変化が見られた。しかし、通常食については、NPY ニューロンの側坐核終末を抑制または活性化しても摂食量は変化しなかった。以上の結果から、BLA の NPY ニューロン

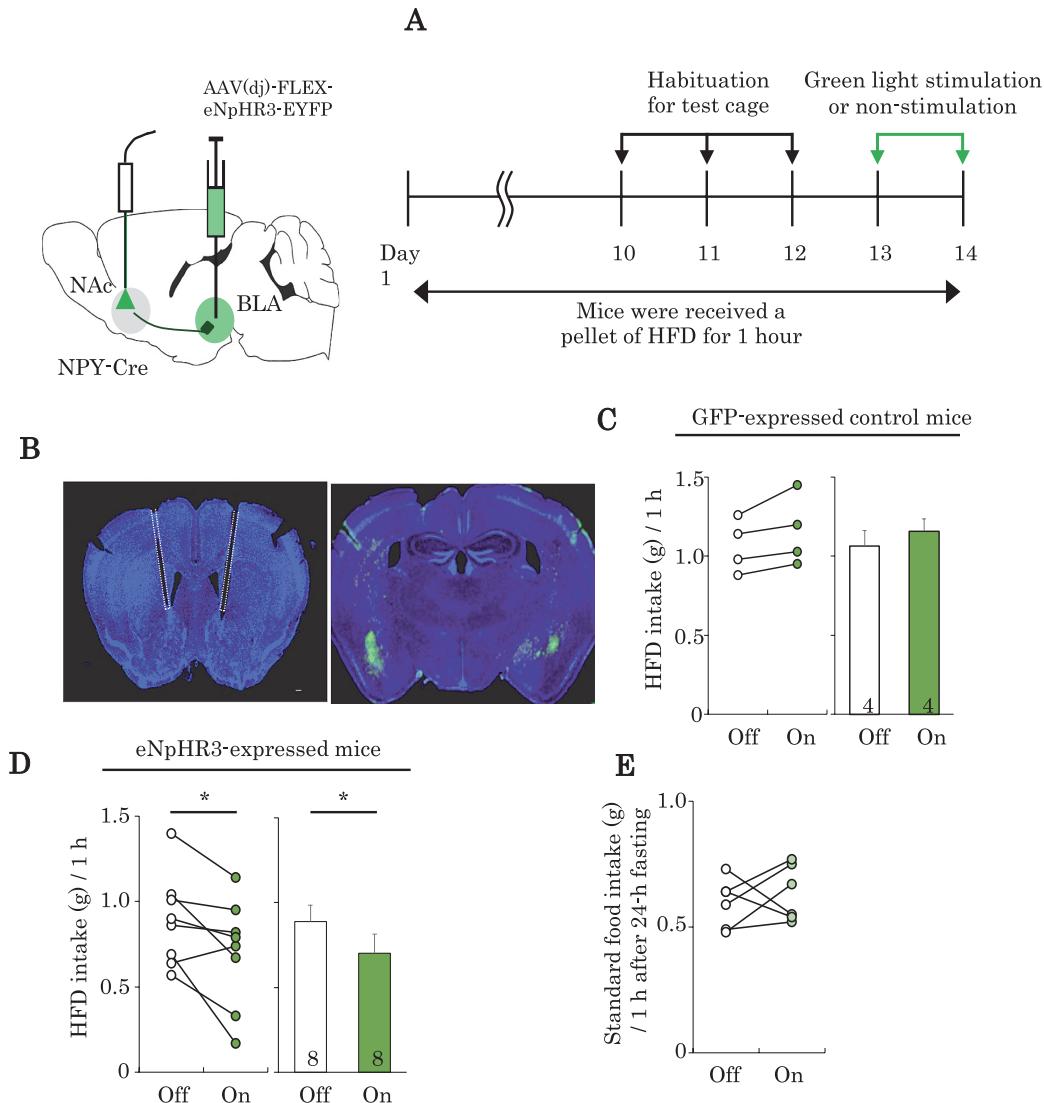


図3 BLA から NAc に投射する NPY ニューロンの軸索終末を抑制する実験。事前に NPY-Cre マウスの両側 BLA に抑制性の光感受性イオンチャネル遺伝子を (eNpHR3) を感染させ、NAc を光刺激して摂食行動を観察する。A：給餌パラダイム。毎日 1 時間毎日の定刻に高脂肪ペレットを 10 日間与えたのち、2 日間 habituation を行い、翌日光ファイバーを用いて両側 NAc の緑色光照射を実施する。B：両側の NAc にガイドカニューレ、両側 BLA に AAV を感染させた像、AAV には EYFP 遺伝子が挿入されている。C：コントロールの eNpHR3 の代わりに GFP を発現させたマウス。光照射前後で高脂肪食 (HFD) の摂食量に変化は見られなかった。D：光照射により、NPY ニューロンの軸索終末を抑制させると、有意に HFD の摂食量が減少した。E：通常食の摂食量については、光照射しても抑制が見られなかった。昼間の時間帯は夜行性のマウスは通常食事をしないので、光照射前 24 時間絶食にして測定している。

ロンは側坐核を介して、高カロリーの脂肪食に限って摂食量を調節することが明らかとなった²⁶⁾。

2) NPY 受容体検索

次に側坐核においていかなる NPY 受容体が HFD の摂食量亢進に働くかについて調べた。側坐核には Y1, Y2 受容体が主に、Y5 受容体も

存在することがこれまで報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。このためまず HFD を摂食させた場合、どの受容体が変化するかをみると、Y1 受容体アゴニストのみ著しい摂食量の増加がみられた（図 4）。そこで Y1 受容体アンタゴニストを事前投与してから、1 時間の HFD 摂食量をみると、有意に減少した。しかし通常食の摂食量は影響を受けなかった（図 4）。以上、これらの実験結果をまとめると、BLA から側坐核に投射する NPY ニューロンは側坐核の Y1 受容体を介

して摂食量を亢進させていることが示された（図 4）。ただ、BLA-NAc NPY ニューロンの活動を抑制しても HFD を全く食べなくなるほど抑制されるわけではなく、側坐核内には介在ニューロンとして NPY ニューロンが存在しているので、BLA-NAc NPY ニューロンは側坐核 Y1 受容体を介して HFD を食べたくなる欲求を調節していると考えられる²⁶⁾。

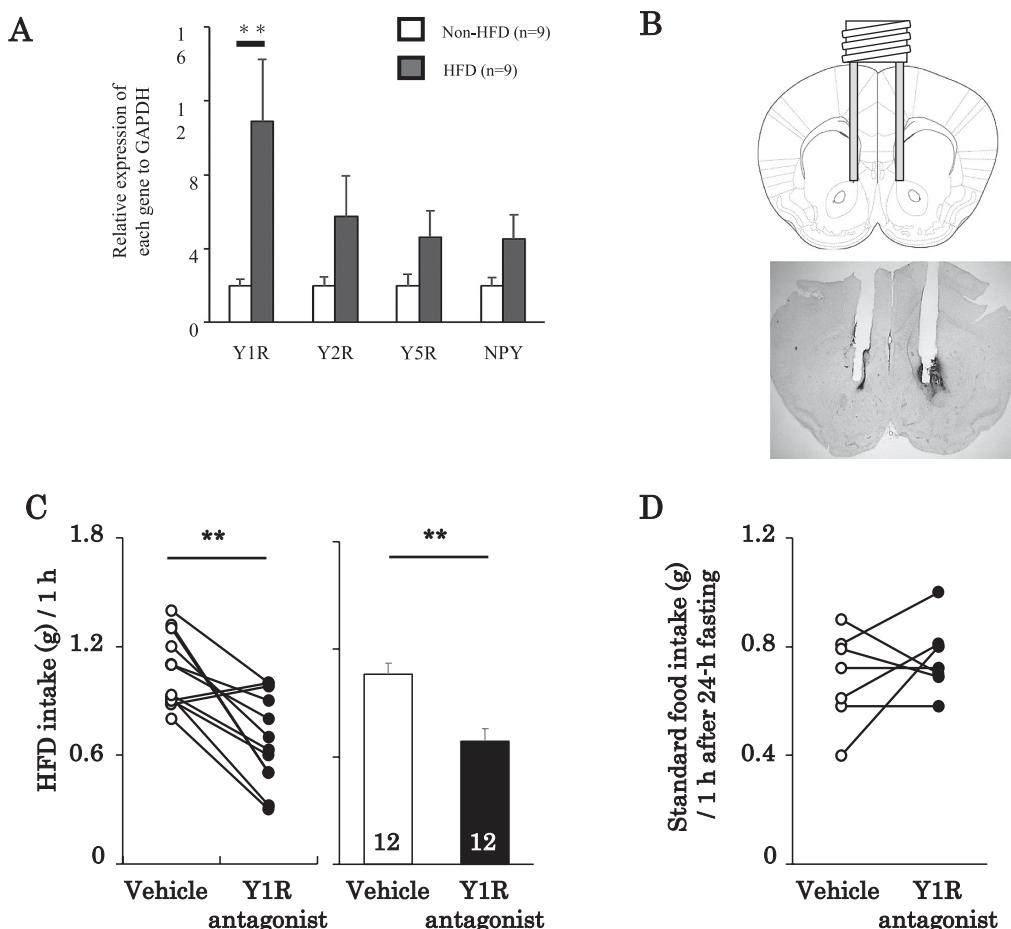


図 4 A: 高脂肪食 HFD を 1 日あたり 1 時間に与えて連続 10 日間摂食させた後の側坐核における NPY および Y1, Y2, Y5 受容体発現量。通常食に比べて Y1 受容体発現のみが、有意に上昇していた。B: 薬理実験のためのカニューレ挿入部位写真。両側側坐核にカニューレ先端が挿入されている。C: A と同様に脂肪食を連日与えたのち、Y1 受容体アンタゴニストを側坐核に投与すると生食投与群に比べて有意に HFD 摂食量が減少した。D: 通常食投与の場合は Y1 受容体アンタゴニストを投与しても、摂食は影響されなかった。

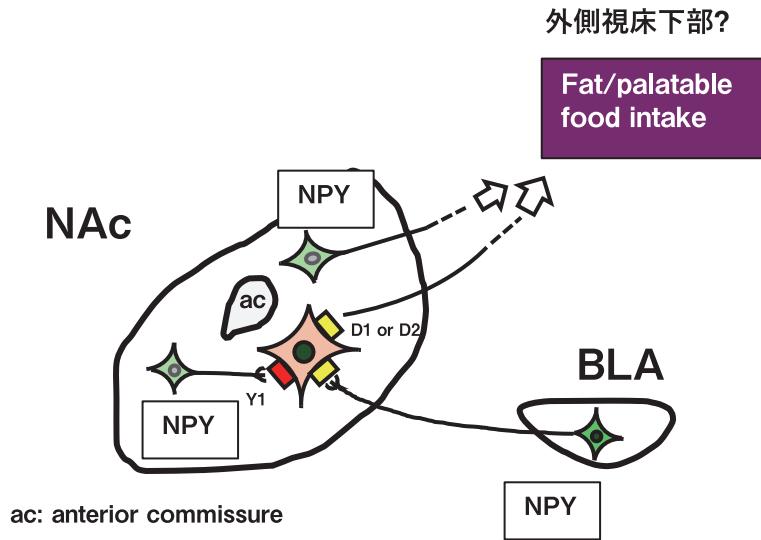


図5 側坐核をめぐる脂肪食の摂食調節機構。これまでの実験結果を踏まえたスキームで、側坐核の NPY ニューロンおよび、BLA から來た NPY 線維は Y1 受容体発現ニューロン（ドパミン受容体も共発見している？）を介して HFD 摂取（口当たりの良い食事）を調節している。これら側坐核の HFD 摂取調節ニューロンは摂食中枢である外側視床下部に投射して摂食行動を制御している。

まとめと今後の展望

側坐核の NPY ニューロンは抗うつ効果、抗不安効果をもつことが示された。また NPY ニューロンの一部は摂食中枢である外側視床下部に投射して、直接摂食を調節する可能性が示唆された。さらに BLA の側坐核に投射する NPY ニューロンは Y1 受容体を介して HFD の摂食量を調節していることを明らかにした（図5）。次の研究としては、いかなる側坐核ニューロンが Y1 受容体を介して脂肪食摂取を促進させているのかを明らかにしたい。そのニューロンは依存に関わるとされる D2 ドパミン受容体等を共発現している可能性があり、この研究により中脳辺縁系との接点が解明される可能性がある。そのためには Y1 受容体を発現する遺伝子改変マウス（Y1R-Cre マウス）を用いて検索を進めることができ大変有用と考えられ、同時に Y1 受容体発現ニューロンの投射先も解明でき

る。今回示したように、側坐核における NPY の作用は抗不安、抗うつ作用という望ましい効果だけでなく、脂肪食嗜好増強の可能性もある。ドパミンの作用も意欲亢進から依存・中毒のように正常／異常の様々な諸相が見られるのと同様に、ことは単純ではない。このような解析を進めて、側坐核における NPY およびその受容体発現ニューロンの動態をより詳細に明らかにすることで、将来情動疾患、摂食障害の治療薬開発に向けた研究が展開することが期待される。

謝 辞

本総説を執筆するにあたり、ご協力頂いた山田俊児先生をはじめ、これまで私の研究に協力して下さった全ての方々に感謝申し上げます。

開示すべき潜在的利害相反状態はない。

文 献

- 1) Tanaka M, Iijima N, Miyamoto Y, Fukusumi S, Itoh Y, Ozawa H, Ibata Y. Neurons expressing relaxin 3/INSL 7 in the nucleus incertus respond to stress. *Eur J Neurosci*, 21: 1659-1670, 2005.
- 2) Tanaka M. Relaxin-3/insulin-like peptide 7, a neuropeptide involved in the stress response and food intake. *FEBS J*, 277: 4990-4997, 2010.
- 3) Watanabe Y, Miyamoto Y, Matsuda T, Tanaka M. Relaxin-3/INSL7 regulates the stress-response system in the rat hypothalamus. *J Mol Neurosci*, 43:169-174, 2011.
- 4) Yoshimoto K, Watanabe Y, Tanaka M, Kimura M. Serotonin2C receptors in the nucleus accumbens are involved in enhanced alcohol-drinking behavior. *Eur J Neurosci*, 35: 1368-1380, 2012.
- 5) Nishikura K. Functions and regulation of RNA editing by ADAR deaminases. *Annu Rev Biochem*, 79: 321-349, 2010.
- 6) Watanabe Y, Yoshimoto K, Tatebe H, Kita M, Nishikura K, Kimura M, Tanaka M. Enhancement of alcohol drinking in mice depends on alterations in RNA editing of serotonin 2C receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17: 739-751, 2014.
- 7) Tanaka M, Watanabe Y. RNA Editing of Serotonin 2C Receptor and Alcohol Intake. *Front Neurosci*, 13: 1390, 2019.
- 8) Aoki M, Watanabe Y, Yoshimoto K, Tsujimura A, Yamamoto T, Kanamura N, Tanaka M. Involvement of serotonin 2C receptor RNA editing in accumbal neuropeptide Y expression and behavioural despair. *Eur J Neurosci*, 43: 1219-1228, 2016.
- 9) Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y-a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*, 296:659-60, 1982.
- 10) Adrian TE, Allen JM, Bloom SR, Ghatei MA, Rossor MN, Roberts GW, Crow TJ, Tatemoto K, Polak JM. Neuropeptide Y distribution in human brain. *Nature*, 306: 584-586, 1983.
- 11) Chronwall BM, DiMaggio DA, Massari VJ, Pickel VM, Ruggiero DA, O'Donohue TL. The anatomy of neuropeptide-Y-containing neurons in rat brain. *Neuroscience*, 15: 1159-1181, 1985.
- 12) Tanaka M, Yamada S, Watanabe Y. The Role of Neuropeptide Y in the Nucleus Accumbens. *Int J Mol Sci*, 22, 2021.
- 13) Brothers SP, Wahlestedt C. Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. *EMBO Mol Med*, 2: 429-439, 2010.
- 14) Widdowson PS. Quantitative receptor autoradiography demonstrates a differential distribution of neuropeptide-Y Y1 and Y2 receptor subtypes in human and rat brain. *Brain Res*, 631: 27-38, 1993.
- 15) Caberlotto L, Fuxé K, Sedvall G, Hurd YL. Localization of neuropeptide Y Y1 mRNA in the human brain: abundant expression in cerebral cortex and striatum. *Eur J Neurosci*, 9: 1212-1225, 1997.
- 16) Quarta D, Leslie CP, Carletti R, Valerio E, Caberlotto L. Central administration of NPY or an NPY-Y5 selective agonist increase *in vivo* extracellular monoamine levels in mesocorticolimbic projecting areas. *Neuropharmacology*, 60: 328-335, 2011.
- 17) Lüscher C. The Emergence of a Circuit Model for Addiction. *Annu Rev Neurosci*, 39: 257-276, 2016.
- 18) Yamada S, Islam MS, van Kooten N, Bovee S, Oh YM, Tsujimura A, Watanabe Y, Tanaka M. Neuropeptide Y neurons in the nucleus accumbens modulate anxiety-like behavior. *Exp Neurol*, 327: 113216, 2020.
- 19) Holderness CC, Brooks-Gunn J, Warren MP. Comorbidity of eating disorders and substance abuse review of the literature. *Int J Eat Disord*, 16: 1-34, 1994.
- 20) Mercer RE, Chee MJ, Colmers WF. The role of NPY in hypothalamic mediated food intake. *Front Neuroendocrinol*, 32: 398-415, 2011.
- 21) Beck B, Jhanwar-Uniyal M, Burlet A, Chapleau-Chateau M, Leibowitz SF, Burlet C. Rapid and localized alterations of neuropeptide Y in discrete hypothalamic nuclei with feeding status. *Brain Res*, 528: 245-249, 1990.
- 22) Brown CM, Coscina DV, Fletcher PJ. The rewarding properties of neuropeptide Y in perifornical hypothalamus vs. nucleus accumbens. *Peptides*, 21: 1279-1287, 2000.
- 23) van den Heuvel JK, Furman K, Gumbus MC, Eggels L, Opland DM, Land BB, Kolk SM, Narayanan NS, Fliers E, Kalsbeek A, DiLeone RJ, la Fleur SE. Neuropeptide Y activity in the nucleus accumbens modulates feeding behavior and neuronal activity. *Biol Psychiatry*, 77: 633-641, 2015.

- 24) Yamada S, van Kooten N, Mori T, Taguchi K, Tsujimura A, Tanaka M. Efferent and Afferent Connections of Neuropeptide Y Neurons in the Nucleus Accumbens of Mice. *Front Neuroanat*, 15: 741868, 2021.
- 25) McDonald AJ, Mascagni F, Zaric V. Subpopulations of somatostatin-immunoreactive non-pyramidal neurons in the amygdala and adjacent external capsule project to the basal forebrain: evidence for the existence of GABAergic projection neurons in the cortical nuclei and basolateral nuclear complex. *Front Neural Circuits*, 6: 46, 2012.
- 26) Yamada S, Kojima K, Tanaka M. Neuropeptide Y neurons in the basolateral amygdala project to the nucleus accumbens and stimulate high-fat intake. *Front Cell Neurosci*, 19: 1565939, 2025.
- 27) Christoffel DJ, Walsh JJ, Heifets BD, Hoerbelt P, Neuner S, Sun G, Ravikumar VK, Wu H, Halpern CH, Malenka RC. Input-specific modulation of murine nucleus accumbens differentially regulates hedonic feeding. *Nat Commun*, 12: 2135, 2021.

著者プロフィール



田中 雅樹 Masaki Tanaka

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学・特任教授

略歴：1985年3月 信州大学医学部卒業

1994年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科修了

1994年4月 京都府立医科大学第二解剖学助手

1996年10月 京都府立医科大学第二解剖学講師

1997年6月 京都府立医科大学第二解剖学助教授

1997年7月～1999年7月

米国 Yale 大学医学部神経学教室 Research Associate

2006年4月 京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター細胞生物学部門准教授

2010年4月 京都府立医科大学大学院基礎老化学 研究教授

2016年2月 京都府立医科大学大学院解剖学・生体構造科学 主任教授

2025年4月 京都府立医科大学名誉教授、特任教授

専門分野：神経解剖学

- 主な業績：
- Yamada S, Kojima K, Tanaka M. Neuropeptide Y neurons in the basolateral amygdala project to the nucleus accumbens and stimulate high-fat intake. *Front Cell Neurosci*, **19**: 1565939, 2025.
 - Taguchi K, Watanabe Y, Tanaka M. SENP2-based N-terminal truncation of α -synuclein in Lewy pathology propagation. *iScience*, **28**: 111935, 2025.
 - Koizumi T, Herchenrath E, Taguchi K, Mizuta I, Mizuno T, Tanaka M. CCL2/CCR2 signaling-mediated microglial migration leads to cerebral small vessel dysfunction in chronic hypertension model rats. *Exp Neurol*, **387**: 115192, 2025.
 - Tanaka M, Yamada S, Watanabe Y. The Role of Neuropeptide Y in the Nucleus Accumbens. *Int J Mol Sci*, **22**: 7287, 2021.
 - Yamada S, Islam MS, van Kooten N, Bovee S, Oh YM, Tsujimura A, Watanabe Y, Tanaka M. Neuropeptide Y neurons in the nucleus accumbens modulate anxiety-like behavior. *Exp Neurol*, **327**: 113216, 2020.
 - Tanida T, Matsuda KI, Tanaka M. Novel metabolic system for lactic acid via LRPGC1/ERRg signaling pathway. *FASEB J*, **34**: 13239-13256, 2020.
 - Shirahase T, Watanabe Y, Tsujimura A, Kwak S, Yamamoto T, Kanamura N, Tanaka M. Ethanol Preference and Drinking Behavior Are Controlled by RNA Editing in the Nucleus Accumbens. *Front Behav Neurosci*, **12**: 331, 2019.
 - Watanabe Y, Tsujimura A, Taguchi K, Tanaka M. HSF1 stress response pathway regulates autophagy receptor SQSTM1/p62-associated proteostasis. *Autophagy*, **13**: 133-148, 2017.
 - Aoki M, Watanabe Y, Yoshimoto K, Tsujimura A, Yamamoto T, Kanamura N, Tanaka M. Involvement of serotonin 2C receptor RNA editing in accumbal neuropeptide Y expression and behavioural despair. *Eur J Neurosci*, **43**: 1219-1228, 2016
 - Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, Tanaka M. Brain region-dependent differential expression of alpha-synuclein. *J Comp Neurol*, **524**: 1236-1258, 2016.
 - Tsujimura A, Taguchi K, Watanabe Y, Tatebe H, Tokuda T, Mizuno T, Tanaka M. Lysosomal enzyme cathepsin B enhances the aggregate forming activity of exogenous alpha-synuclein fibrils. *Neurobiol Dis*, **73**: 244-53, 2015.
 - Watanabe Y, Yoshimoto K, Tatebe H, Kita M, Nishikura K, Kimura M, Tanaka M. Enhancement of alcohol drinking in mice depends on alterations in RNA editing of serotonin 2C receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*, **17**: 739-751, 2014.
 - Watanabe Y, Tanaka M. p62/SQSTM1 in autophagic clearance of a non-ubiquitylated substrate. *J Cell Sci*, **124**: 2692-2701, 2011.
 - Watanabe Y, Miyamoto Y, Matsuda T, Tanaka M. Relaxin-3/INSL7 Regulates the Stress-response System in the Rat Hypothalamus. *J Mol Neurosci*, **43**: 169-174, 2011.
 - Tanaka M. Relaxin-3/insulin-like peptide 7, a neuropeptide involved in the stress response and food intake. *FEBS J*, **277**: 4990-4997, 2010.
 - Tanaka M, Iijima N, Miyamoto Y, Fukusumi S, Itoh Y, Ozawa H, Ibata Y. Neurons expressing relaxin 3/INSL 7 in the nucleus incertus respond to stress. *Eur J Neurosci*, **21**: 1659-1670, 2005.