

視床下部神経ペプチドによる行動発現調節

自然科学研究機構 生理学研究所 細胞生理研究部門

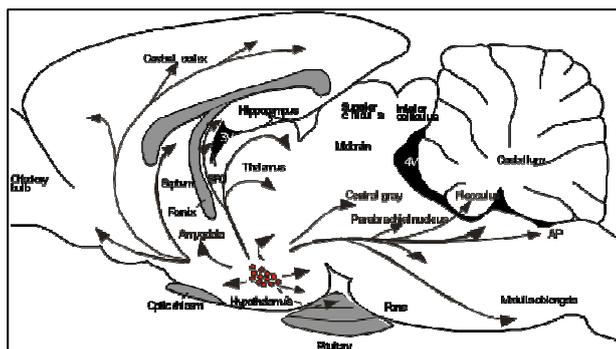
准教授 山中 章弘

はじめに

視床下部は自律神経系や内分泌系、摂食・飲水や体温中枢などの様々な中枢が存在し、恒常性維持に重要な脳部位である。視床下部神経の中には、神経伝達物質としてペプチドを用いるものが多く存在し、それぞれのペプチドが様々な生理機能の調節に重要な役割を担っていることが分かってきた。これらのペプチドを産生する神経細胞の神経回路網やその動作機構を明らかにすることによって、恒常性維持に関わる神経メカニズムが明らかになりつつある。

視床下部神経ペプチド「オレキシン」

「オレキシン」はオーファン受容体に対する内因性リガンドとして1998年に同定された神経ペプチドである¹⁾。オレキシンには、オレキシンAとオレキシンBが存在し、Gタンパク質共役型受容体であるオレキシン1受容体とオレキシン2受容体を介して作用する。オレキシンを産生する神経細胞、すなわち「オレキシン神経細胞」は、

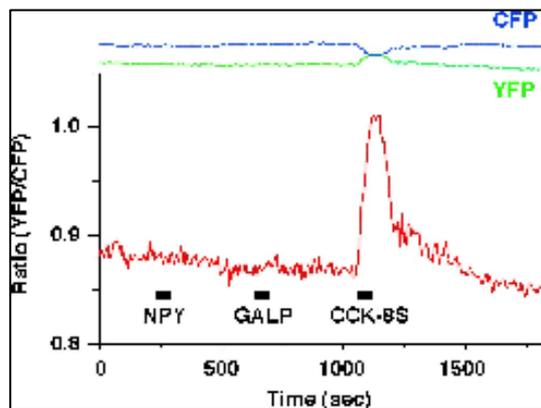


視床下部外側野に少数が局在し、そこから小脳を除く脳内のほとんどの領域に軸索を投射している²⁾ (図)。特に、摂食行動に重要とされる弓状核(ニューロペプチドY神経起始核)や、睡眠覚醒に重要とされる縫線核(セロトニン神経起始核)、青斑核(ノルアドレナリン神経起始核)および、結節乳頭体核(ヒスタミン神経起始核)などに密な投射が認められる。これらの神経核の神経細胞は、オレキシン受容体1 and/or 2を発現しており、いずれもオレキシンによって強く活性化される。オレキシン神経細胞の局在する視床下部外側野は、古くから摂食中枢として知られており、オレキシンの脳室内投与によって、摂食行動が惹起された。そのため、当初オレキシンは、摂食調節因子として注目された。その後、オレキシンおよび、オレキシン神経細胞を欠損させた動物の行動解析によって、これらの動物が、いずれも覚醒を維持することが出来ず、睡眠と覚醒を短時間で繰り返す「睡眠覚醒の分断化」や、夜間の活動期において突然行動が停止し数分間脱力する発作「カタプレキシー発作」を起こすことが明らかとなった^{3,4)}。これらの症状は、ヒトにおける睡眠障害である「ナルコレプシー」の症状に非常に良く外挿できた。また、

ナルコレプシー患者では、オレキシン神経細胞だけが特異的に脱落し、脳脊髄液中のオレキシンAの濃度が検出限界以下に低下していることが報告されたため、オレキシン神経系は、摂食行動だけでなく睡眠覚醒調節において、特に「覚醒の維持に重要な役割を担っている」と考えられるようになってきた。

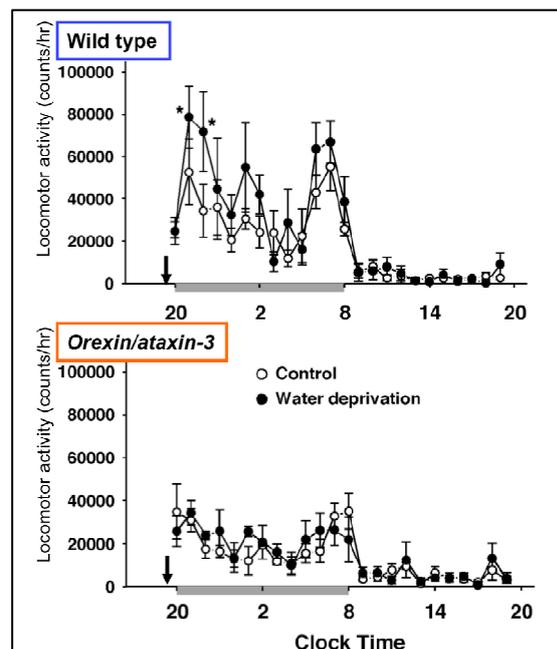
オレキシン神経を調節する因子の同定

オレキシン神経系は、これまでに知られている摂食行動や睡眠覚醒調節に関わる神経系と機能的に関連していることが推測された。そこで、オレキシン神経細胞の入出力経路を明らかにすることによって、摂食行動や睡眠覚醒調節に関わる神経機構を明らかに出来ると考えられた。しかし、オレキシン神経細胞体は、まばらに少数が存在するうえ、形態的特徴などから他の神経細胞と区別できないことから、従来の手法のみでは解析が難しかった。そこで、オレキシン神経活動に影響を与える因子を同定するために、オレキシン神経特異的にカルシウム感受性タンパク質を発現する遺伝子改変マウス(*orexin/YC2.1* マウス)を作成し、カルシウムイメージングによりその同定を試みた。特に睡眠覚醒調節や摂食行動の調節に関わることが知られている神経ペプチド25種類を投与したところ、それらのうち、コレシストキニン、バソプレシン、オキシトシン、ニューロテンシンがオレキシン神経を活性化することを見いだした⁵⁾ (図)。



バソプレシンによるオレキシン神経活動調節と自発行動調節

これらのオレキシン神経を活性化するペプチドのうち、最も作用が強く持続的であったバソプレシンについて、電気生理学的、行動薬理学的手法を用いて詳細に検討した。受容体特異的拮抗薬を用いた解析から、バソプレシンの反応は V1a 受容体選択的拮抗薬 SR49059 存在下において、有意に抑制された。また、V1a 受容体を欠損したマウスのオレキシン神経では、バソプレシンやオキシトシン



に対する反応が完全に消失したため、両者は V1a 受容体を介して作用していることが明らかとなった。次にバソプレシンによるオレキシン神経活性化の生理的役割について行動薬理学的手法を用いて明らかにした。バソプレシンは、体液恒常性維持に重要な働きを持っており、絶水などの血漿浸透圧上昇に伴い血中濃度や脳脊髄液中における濃度が上昇することが知られている。そこで、絶水に対する反応への関与について検討した。野生型マウスでは絶水後にバソプレシンが遊離され、自発行動量が増加する反応が見られるが、オレキシン神経を特異的に脱落させた遺伝子改変マウスや、V1a 受容体欠損マウスでは、絶水に伴う自発行動量の増加が観察されなかった⁶⁾ (図)。

おわりに

絶水時にバソプレシンは末梢に遊離され、腎臓において水の再吸収を促進すると共に、中枢ではオレキシン神経を活性化させ自発行動量を増加させる作用を持つことが明らかとなった。同様の行動量増加は絶食などの危機においても観察される。動物はこのような危機的状況下において、オレキシン神経を活性化させ、その行動範囲を広げることによって、新たな餌や水源の発見による生存確率の増加にも寄与しているものと考えられる。



謝辞

本研究は、金沢大学大学院医学系研究科 櫻井 武 教授との共同研究であり、主に筑波大学にて研究を行いました。筑波大学大学院 人間総合科学研究科 分子薬理学の皆様および、自然科学研究機構 生理学研究所 細胞生理研究部門の富永 真琴教授をはじめとする研究室の皆様にお礼申し上げます。

文献

- 1) 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* 92:573-585, 1998.
- 2) Nambu T, Sakurai T, Mizukami K et al., Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 827: 243-260, 1999.
- 3) Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM et al., Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98: 437-451, 1999.
- 4) Hara J, Beuckmann CT, Nambu T et al., Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 30: 345-354, 2001.
- 5) Tsujino N, Yamanaka A, Ichiki K, et al., Cholecystokinin activates orexin/hypocretin neurons through the cholecystokinin A receptor. *J Neurosci* 25: 7459-7469, 2005.
- 6) Tsunemasu, T., Fu, L.Y., Yamanaka, A., et al., Vasopressin increases locomotion through a V1a receptor in orexin/hypocretin neurons: implications for water homeostasis. *J Neurosci*, 28:228-238, 2008.

略 歴

山中 章弘 (やまなか あきひろ)

E-mail: yamank@nips.ac.jp

1994年 静岡県立大学薬学部製薬学科卒業
同年 同大学大学院 薬学研究科 修士課程入学
1996年 同大学院 修了
同年 筑波大学大学院 医学研究科 博士課程入学
2000年 同大学院 修了 博士(医学)取得
同年～2002年 筑波大学 基礎医学系 助手
2002～2006年 科学技術振興機構 ERATO 柳沢オーファン受容体研究員 (兼任)
2002～2004年 同大学 基礎医学系 講師
2004～2008年 同大学大学院 人間総合科学研究科 講師
2006～2008年 日本学術振興会 海外特別研究員 (兼任)
2008年2月～現在に至る
自然科学研究機構 生理学研究所 細胞生理研究部門 准教授

研究分野

恒常性維持機能を司る視床下部神経の解析による、摂食行動や睡眠覚醒調節に関わる神経機構の解明

所属学会

日本薬理学会

日本生理学会

日本神経科学会

Society for Neuroscience