

## 新規神経ペプチドの検索とその機能の解析

金沢大学大学院医学系研究科  
分子神経科学・統合生理学

教授 桜井 武

[tsakurai@med.kanazawa-u.ac.jp](mailto:tsakurai@med.kanazawa-u.ac.jp)

われわれの身体は、ホルモン、局所因子、神経伝達物質など、多数の細胞外情報伝達因子によって多細胞生物としての恒常性を維持している。こうした情報伝達分子のうち、私たちのグループでは、生理活性ペプチド、とくに中枢神経系において働く神経ペプチドに興味をもって研究を進めている。特に、新規神経ペプチドを同定し、その機能を個体レベルで解明することにより、これまでに知られていなかった生体の機能を解明することを目指している。この研究会では、近年同定し、機能解明を進めているペプチドの例として、オレキシンおよび、神経ペプチド B/W の機能についてお話ししたい。

オレキシン A と B は摂食行動を制御する神経ペプチドとして見いだされた。その後、オレキシンの欠損が睡眠障害、ナルコレプシーの病因であることが明らかにされ、オレキシンは覚醒・睡眠状態の維持に重要であることが示された。近年、オレキシン産生神経の入出力系の解明により、大脳辺縁系、摂食行動の制御系、覚醒制御システムとの相互の関係が明らかになり、オレキシン産生神経は情動やエネルギーバランスに応じ、睡眠・覚醒を適切に制御し、行動を統合的に制御する機能を担うことが明らかになってきた。レキシンを発現する産生神経（オレキシン産生神経）は視床下部外側野（LHA）に限局して存在しているが、オレキシン産生神経は小脳を除き、中枢神経系全域に投射している。特に、睡眠・覚醒制御に関わるモノアミン作動性産生神経の起始核、青班核（LC）、縫線核（RN）や結節乳頭体核（TMN）、腹側被蓋野（VTA）やコリン作動性神経の起始核、外背側被蓋核（LTD）や脚橋被蓋核（PPT）に密な投射が見られる。オレキシンの受容体、OX1R および OX2R も脳内に広範な部位に分布するが、LC では OX1R のみが発現しているのに対し、TMN では OX2R のみが発現している。VTA には OX1R の強い発現が見られる。

オレキシン遺伝子欠損マウス、また OX2R の遺伝子欠損マウス、OX2R の遺伝子に突然変異が生じたイヌ、あるいはオレキシン産生神経欠損マウスでは、ヒトのナルコレプシーと酷似した病態をしめす。さらにヒトのナルコレプシー患者の死後脳においてオレキシン産生神経が脱落していることが示され、患者の 90% 以上に髄液中のオレキシン濃度の低下がみられることが明らかになっている。このから、オレキシンは「睡眠・覚醒相の安定化」に重要な働きをもっていることが明らかになった。

オレキシン産生神経が投射するモノアミン・コリン神経系の核（LC、RN、TMN）は睡眠・覚醒の制御に深く関与している。これらは、視床および大脳皮質に投射し、覚醒の維持に関わっていると考えられている。一方、正中視索前野（MnPO）、腹外側視索前野（VLPO）に存在する睡眠時のみに高い活性を示す神経細胞が GABA 作動性の抑制性の影響をこれらの覚醒制御領域の神経細胞を抑制することにより、睡眠が惹起される。

近年、われわれは、オレキシン産生神経の電気生理学的解析と組織学的な解析により入力系を明らかにするとともに、オレキシン産生神経に入力する上流の神経細胞群を同定してきた。オレキシン産生神経は、大脳辺縁系やVLPOのGABA作動性神経、縫線核のセロトニン作動性神経からの入力を受けていることが明らかになっている。大脳辺縁系（扁桃体や分界条床核）からオレキシン産生神経への出力は情動にともなう覚醒レベルの上昇にかかわっていると思われる。ナルコレプシー患者が、通常の人では眠気をきたさないような状況、たとえば、緊張をしいられる場面や、興味をひかれる状況でも睡眠に陥ってしまうのは、情動がオレキシン産生神経を刺激することが覚醒を保つ上で重要であることを示唆している。

一方、VLPOは、睡眠中枢であり、睡眠時に活性化され、抑制性の神経伝達物質をもつ神経細胞があり、モノアミン系の神経にGABA作動性の抑制性の投射をすることによって、睡眠を惹起する。オレキシン産生神経も睡眠中枢の産生神経によって抑制される。この系により、睡眠時はオレキシン産生神経の活動は低く維持されていると考えられる。

そのほか、オレキシン産生神経は、セロトニン作動性神経や、ノルアドレナリン神経から抑制の入力を受けている。この経路はネガティブフィードバック経路を形成しており、オレキシン産生神経の活性を一定に保つ役割をしていると考えられる。また、これらの制御系は摂食行動との関連も示唆する。動物を絶食させると覚醒時間が延長し、睡眠時間が短縮することによって、食物を探索するが、オレキシン産生神経を欠損させたマウスでは絶食に伴う覚醒時間の増加が見られない。つまり、飢餓時など、エネルギーバランスが負に傾いたときにオレキシン産生神経が活性化することによって、覚醒レベルが上がり摂食行動を支える。オレキシン産生神経は、レプチンや血糖値による制御を受けており、この機能に関与している。

また、摂食行動は、報酬系との関連でもとらえる必要がある。オレキシンは、腹側被蓋野（VTA）に投射しており、そのドーパミン神経を活性化させる。また、食物や覚醒剤などが報酬系を駆動する際にオレキシン系が活性化されることがしめされている。この機構は、報酬系における特定の刺激に対する強化の成立や、依存性薬物における嗜癖の形成にも関与しており、オレキシン欠損マウスでは覚醒剤に対する依存が非常に成立しにくい。このようにオレキシン産生神経は、生体の内外の環境に応じて適切な覚醒を維持し、行動を支える機能をもっている。病的状態では不眠症などにも関与していると思われる。現在、オレキシン拮抗薬が優れた睡眠導入薬として期待されている。その他にもオレキシン系に作用する薬物（拮抗薬や刺激薬）が不眠症や過眠症、あるいは肥満など各種病態の治療に役立つことが期待される。

一方、神経ペプチドBおよびWは、GPR7および8のリガンドとして同定されたが、これらの受容体は扁桃体中心核や分界条床核に局在するため、扁桃体の出力系を制御する働きがあることが推測できる。GPR7ノックアウトマウスの行動を解析したところ、GPR7はストレス、恐怖、脅威に対して適切な行動をとる、また適切な自律神経系の反応を惹起するという、生存するにあたって大切な反応において重要な役割を担っている事があきらかになってきている。

## 略 歴

ふりがな さくらい たけし

氏 名 桜井 武

生年月日 昭和 39年 5月 17日 生

現 職 金沢大学大学院医学系研究科・分子神経科学・統合生理学教授

TEL 076-265-2173

## 学 歴

- // 1983年 4月 筑波大学医学専門学群 入学
- // 1989年 3月 同上 卒業
- // 1989年 4月 筑波大学・大学院医学研究科生化系専攻 入学
- // 1993年 3月 同上 修了

## 学 位

学 位 名 : 博士 (医学) 授与大学名 : 筑波大学

取得年月日 : 1993年 3月 25日

学位論文 : Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, Masaki T. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. (Published in Nature 1990; 348:732-735.)

## 職 歴

- (西暦) 1993年 4月 1日～1993年 8月 15日 日本学術振興会特別研究員
- // 1993年 8月 16日～1999年 11月 30日 筑波大学基礎医学系講師
- // 1995年 7月 1日～1997年 8月 31日 テキサス大学 HHMI 研究員
- // 1997年 9月 1日～1999年 11月 30日 筑波大学基礎医学系講師
- // 1999年 12月 1日～2004年 3月 31日 筑波大学基礎医学系・助教授
- // 2004年 4月 1日～2007年 3月 31日 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・助教授
- // 2007年 4月 1日～2007年 10月 31日 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・准教授
- // 2007年 11月 1日～現在 現職

## 賞 罰

- // 1998年 10月 第4回国際神経内分泌学会 優秀論文賞受賞受賞
- // 2001年 2月 つくば奨励賞 (若手研究者部門) 受賞