

From novel neuropeptides to Integrative Physiology

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/24326

『学会開催報告』

第1回 基礎・臨床交流セミナー
『新規生理活性物質の探索による未知の生理機能の探求～オレキシンと神経ペプチドB/Wを例に～』

From novel neuropeptides to Integrative Physiology
金沢大学医薬保健研究域医学系 分子神経科学・統合生理学分野

櫻井 武

「共同研究を促進し、さらには学内の研究の活性化、外部資金獲得の促進」を目指す戦略の一環として「基礎・臨床交流セミナー」が定期的に開催されることになりました。今後、3ヶ月に1回ほどのペースで各研究分野の主任教員が、各研究室の研究内容や、今後の計画を発表し、上記の目標を目指して開かれることとなります。

2010年1月4日に行われた第1回の基礎・臨床交流セミナーは、私の研究室が担当することになり、分子移植分野の井上正樹教授によって司会がされました。冒頭、本セミナーの趣旨の説明の後、私が30分ほどで私の研究分野の研究内容を紹介し、質疑応答の後、分子神経科学・統合生理学分野の三枝准教授が15分ほどで研究内容を紹介するという形で行われました。

私の発表では、現在当教室で行われている「新規神経ペプチドの探索とその機能解析」というテーマを取り扱い、オレキシンおよびニューロペプチドB/Wの機能解析について主にお話しました。

私たちはオレキシンAとBを摂食行動を制御する神経ペプチドとして見だしました。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ました。私たちは、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を明らかにし、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して来ました。オレキシン産生神経は視床下部外側野(LHA)に局限して存在しており、小脳を除く、中枢神経系全域に投射しています。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、縫線核や結節乳頭体核、腹側被蓋野やコリン作動性神経の起始核、外背側被蓋核や脚橋被蓋核に密な投射が見られます。

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します。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ています。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りました。

近年、われわれは、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、大脳辺縁系や睡眠中枢、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を明らかにしてきました。大脳辺縁系(扁桃体や境界条床核)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ます。

また、飢餓時など、エネルギーバランスが負に傾いたときにはレプチンレベルの低下や、血糖値の低下により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ことを見出しました。

このように本セミナーではオレキシン産生神経が、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ことや、病的状態では不眠症などにも関与していることをお話しました。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他、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、薬物依存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ています。

一方、ニューロペプチドBとWは大脳辺縁系の機能に密接に関わっています。扁桃体の最も重要な働きは、感覚情報の生物学的な価値評価であると考えられています。それらの受容体であるGPR7は扁桃体中心核や境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ます。GPR7ノックアウトマウスを用いた詳細な検討により、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明らかにされたという内容でお話しました。

その後、三枝准教授が、体内時計における食事依存性のリズム形成機構とその出力系におけるオレキシン産生ニューロンの重要性についてお話しました。

第1回にもかかわらず、80名近くの方に集まっただき、大変感謝しております。今後もこのセミナーが本学の研究の推進に寄与することを願っております。

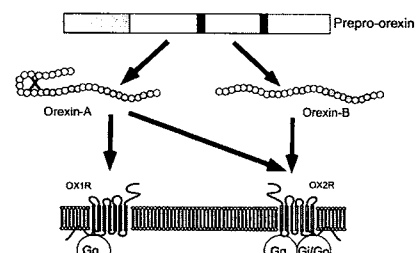


図1. オレキシンとその受容体

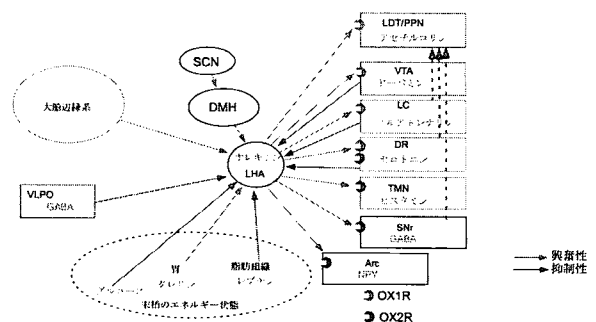


図2. オレキシン産生ニューロンの入出力系