

Physiological Roles of Novel Neuropeptides in The Limbic System and Hypothalamus

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/2297/17301

【研究紹介】

視床下部・辺縁系における新規神経ペプチドの生理機能

Physiological Roles of Novel Neuropeptides in The Limbic System and Hypothalamus

金沢大学大学院医学系研究科分子神経科学・統合生理学
(生理学第二)

櫻 井 武

はじめに

中枢神経系、特に大脳辺縁系や視床下部には多数の神経ペプチドが存在している。こうした神経ペプチドは特定の生理機能と密接に結びついていることが多く、発生日学的手法をもちいて個体レベルでの機能を詳細に解析することにより、特定の機能を解明できる場合が多い。われわれのグループは新規の神経ペプチドの同定を行い、その生理機能の同定を行うことにより、これまで知られていなかった新たな神経生理機能の解明を果たすことを目指して研究を行っている(図1)。

大脳辺縁系や視床下部には多数の神経ペプチドが働いているが、最近、逆薬理学 (reverse pharmacology) などの手法により、多数の新規神経ペプチドが同定されている。逆薬理学とは、ゲノム解析で見いだされた、リガンドが不明な受容体、いわゆるオーファン受容体の内因性リガンドとして新規生理活性物質を同定する手法であり、筆者らが1998年に発表したオレキシンはこうした手法で初めて同定された神経ペプチドである¹⁾。近年発見される新規神経ペプチドは、情動や摂食行動、睡眠など、解析の難しい複雑な機能に関わっている場合が多いようである。これらは、バイオアッセイ系での検出が困難であったため、近年になって、逆薬理学的手法で同定されているとも考えられる。

大脳辺縁系・視床下部・脳幹のシステムには大きな特徴がある。進化論的に古い部分であるため、多数の神経ペプチドなど、いわゆるslow neurotransmittersが大きな役割を果たしていることである。(大脳皮質は、より進化したシステムであるが、神経伝達物質としては、むしろ単純化し、グルタミン酸やGABAなど、速い神経伝達物質がメインであり、機能の複雑さは神経回路の複雑さによる部分が大きい。) そのため、それぞれの神経伝達物質が特定の機能と密接に結びついている場合が多い。そこで、それらの神経伝達物質を分子生物学的、あるいは、発生日学的手法をもちいて詳細に解析することにより、特定の機能を解明できる可能性が高い。また、特定の役割をもった物質を同定することは、将来的に疾患の治療にダイレクトに結びつく知見を見いだすことにつながる。特定の物質に対する受容体の拮抗薬や刺激薬を開発することにより、その物質の機能を調整することが可能になるからである。

本稿では、近年、筆者らのグループが同定した神経ペプチドのうち、オレキシンと神経ペプチドW、神経ペプチドB (neuropeptide N; NPWとneuropeptide B; NPB)²⁾、QRFPに焦点をあてて、それらと機能の概略を述べる。

オレキシン

オレキシンは、1998年に当時テキサス大学に在籍していた筆者らにより同定された神経ペプチドである¹⁾。オレキシン-Aと-Bの二つのアイソペプチドからなり、これらは共通の前駆体から生成される。オレキシンはOX₁受容体とOX₂受容体という2種の

G蛋白質共役受容体に結合する。オレキシンは摂食中枢に存在し、また、脳室内投与によって摂食量を増加させる作用があること、OX₁受容体拮抗薬が摂食量を減少させること、さらにオレキシン欠損マウスの摂食量が若干減少することなどから、当初、摂食行動を制御する神経ペプチドとして注目を集めた。その後、睡眠障害「ナルコレプシー」とオレキシンの深い関係が明らかになったため、オレキシンの覚醒・睡眠制御における役割が明らかになった^{3,4)}。ナルコレプシーは正常な睡眠・覚醒のパターンを維持出来ず、睡眠・覚醒の各ステージが分断化、つまり頻繁に移り変わることを特徴とする神経疾患であり、オレキシンは正常な睡眠・覚醒パターンの維持・制御、とくに各ステージの安定性や維持に重要な役割をしていると考えられる⁵⁾。

オレキシンは視床下部外側野(LHA)に散在する神経細胞に特異的に発現しているが、これらの神経細胞の軸索は小脳をのぞく中枢神経系全域に投射している。とくに、モノアミン神経系の起始核である青斑核、縫線核、結節乳頭体核やコリン作動性神経の起始核である外背側被蓋核と橋脚被蓋核に密な投射がみられる。オレキシン神経は、これらの核の活性を調節していると考えられる。

また、オレキシン神経は、扁桃核、境界条床核などの大脳辺縁系や視索前野の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うけていることが明らかになっている⁶⁾。こうしたオレキシン神経への入出力系は、睡眠・覚醒の制御に重要な神経系の一部を構築しているが、情動と覚醒という機能をリンクする経路であるともいえる(図2)。

また、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する。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。さらに近年、VTAのドーパミン神経に対し、NMDA受容体の増加を介して、ドーパミン系の機能を増強することが示されている。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いる。事実、オレキシン欠損マウスではヘロインやコカインに対する依存が非常に成立しにくい。また、ナルコレプシー患者では、長年、覚醒剤系の薬物やsodium oxybate (γ -hydroxybutyrate; GHB)など依存を生じやすい薬物による治療を受けていても依存が非常におこりにくい。これらのことから、報酬系の機能や、依存の成立にオレキシンが不可欠な役割をしていることが示されている。オレキシン産生神経は視床下部外側野から視床下部後部にかけて散在しているが、外側野のオレキシン産生神経は特に報酬系の成立に必須であり、後部のオレキシン産生神経は、睡眠・覚醒状態の安定性に寄与していることがあきらかになってきた⁹⁾(図2)。

神経ペプチドB/Wと情動

2003年、われわれのグループはNPWとNPBをオーファン受

容体GPR7のリガンドとして同定した²⁾。NPBのmRNAは、海馬、Edinger-Westphal核、三叉神経運動核、青斑核などに、NPWのmRNAは中脳水道周囲灰白質、腹側被蓋野、背側縫線核など主に脳幹の核に散在している。一方、それらの受容体GPR7は、扁桃体の出力系である中心核の外側部と分界条床核に強く発現している。(ヒトではNPBとNPWの受容体にはGPR7とGPR8のみが存在するが、齧歯類ではGPR7のみが存在する。)扁桃体中心核と分界条床核は連続した構造であり、中心核延長領域と呼ばれている。この部分は視床下部や脳幹に出力がされており、情動反応やストレス応答が引き起こされる。

このことから、NPB/NPW-GPR7の系は、扁桃体機能、とくに出力系に強く関わりをもっていると考えられる。

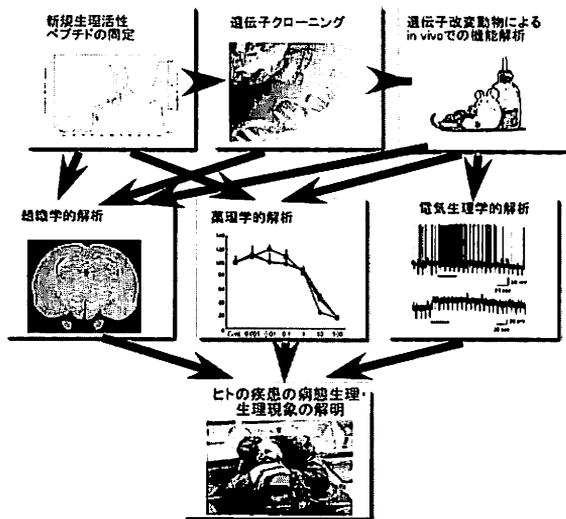


図1. 私たちの研究戦略。新規神経ペプチドの同定を端緒に、遺伝子クローニング、遺伝子改変動物の作成、薬理的解析、組織学的解析、生理学的解析を組み合わせ最終的にヒトにおける病態生理の解明、生理現象のメカニズムの解明を目指す。

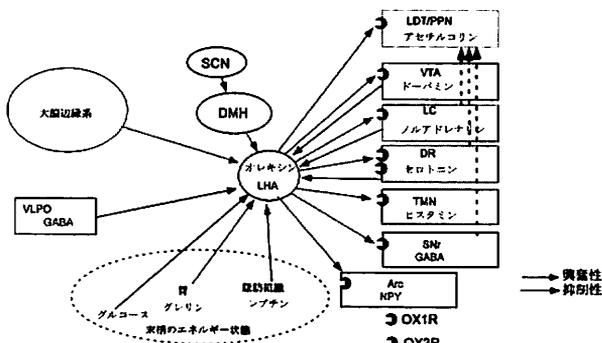


図2. オレキシン神経の入出力系。オレキシン神経は、大脳辺縁系から情動にかかわる情報、DMHを介して脳内時計からの入力、レプチン、グルコース、グレリンなど末梢のエネルギー平衡に関わる情報をうけ、脳幹や視床下部のモノアミン/コリン作動性神経に出力し、睡眠覚醒や報酬系に影響を与えている。大脳辺縁系からの入力、そして脳幹への出力は、情動と覚醒、自律神経系、あるいは行動をリンクする機能を示唆している。実際にオレキシン欠損動物では情動応答における自律神経系の反応が非常に減弱している。VTAのドーパミン作動性神経への出力は報酬系の成立に不可欠である。そのため、オレキシン欠損動物では薬物や食物による動機づけが成立しない。

NPB/NPWの系は、薬理的解析、および受容体であるGPR7欠損マウス、あるいはNPB欠損マウスの解析から、摂食量に関する作用や痛みに関する機能が報告されている。GPR7欠損マウスやNPB欠損マウスにおいては、オスでのみ、軽度な摂食量の上昇と肥満が報告されている。またNPB欠損マウスでは、炎症性疼痛に対する感受性の上昇がみとめられている。われわれのグループはGPR7欠損マウスに明確な行動異常を認め、この系が情動や情動記憶の成立とくに社会的行動において関わっていることは間違いがない。近々、これらの点を報告できると思われる。

QRFP

QRFPは、近年、申請者等のグループを含む複数のグループがGPR103のリガンドとして同定した神経ペプチドである⁷⁾。QRFPは視床下部に局在する。受容体にはGPR103AとGPR103Bが存在することが明らかになっている。これらの受容体は大脳辺縁系に広く分布している。たとえば、GPR103Aは、分界条床核、梨状葉、扁桃体海馬野など、GPR103Bは側核、腹側被蓋野など、情動や報酬系に関与する部分に強く発現している。薬理的解析により、摂食行動の制御に関与している可能性が示唆されているが、受容体の分布から情動に関わることが予想される。筆者らは現在、QRFP欠損マウスを用いて、情動との関連を検討している。

おわりに

国内外の大学や企業などでオーファンGPCRのリガンドの同定がブームになった時期があり、現在も続けられているがリガンドの同定にとどまり、生理的役割の解明につながらない例も多い。オーファンGPCRのリガンド同定は筆者らのオレキシンの研究がきっかけとなったものであるが、これは、十分な生理的役割の検討をともなして初めて意義をなすものであり、個体レベルでの十分な検討が必要である。情動における役割などは遺伝子欠損動物を用いた綿密な検討によってはじめて明らかに出来る場合が多く、今後も新規神経ペプチドの同定とその生理機能の解明に向けて研究を進めていきたい。

- 1) Sakurai, T. 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) Tanaka, H. et al. Characterization of a family of endogenous neuropeptide ligands for the G protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100, 6251-6256 (2003).
- 3) Chemelli, R. M. et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98, 437-451 (1999).
- 4) Hara, J. et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 30, 345-354 (2001).
- 5) Sakurai, T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* 8, 171-181 (2007).
- 6) Sakurai, T. et al. Input of Orexin/Hypocretin Neurons Revealed by a Genetically Encoded Tracer in Mice. *Neuron* 46, 297-308 (2005).
- 7) Takayasu, S. et al. A neuropeptide ligand of the G protein-coupled receptor GPR103 regulates feeding, behavioral arousal, and blood pressure in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103, 7438-7443 (2006).