

トピックス

弓状核NPYニューロンにおけるグレリン・オレキシンとレプチンの相互作用

自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門

河野 大輔, 矢田 俊彦

はじめに

視床下部弓状核ニューロペプチドY (NPY)ニューロンは摂食亢進に重要な働きをしており、また、末梢および中枢の種々のエネルギー情報を受容している。NPYニューロンが受容するエネルギー情報として重要なものに、摂食亢進因子のグレリン、オレキシン、抑制因子のレプチンがある。脳室内へのグレリンやオレキシン投与による摂食亢進は、NPY Y1 受容体拮抗薬で抑制される^{1,2)}。一方、レプチンは脳に作用して摂食抑制をし³⁾、弓状核NPYニューロンにはレプチン受容体が豊富に存在している。これらのこと

からグレリン、オレキシン、レプチンは弓状核のNPYニューロンを介して摂食を亢進、抑制していると考えられる。そこで我々は、グレリン、オレキシン、レプチンがNPYニューロンを直接制御しているのか、そして、それらはNPYニューロンにおいて、どのような相互作用を持っているのか調べた⁴⁾。

対象と方法

ラット(5~7週齢)から弓状核を取り出し、酵素処理と振とうにより単離細胞を得た。Ca²⁺感受性蛍光色素Fura-2を用いて細胞内Ca²⁺濃度[Ca²⁺]_iを測定し、[Ca²⁺]_iを細胞の活性状態

の指標とした。測定後、抗NPY抗体を用いて免疫染色し、NPYニューロンを同定した。

結果

グレリン10⁻¹⁰Mによって35%(330個中114個)の弓状核ニューロンの[Ca²⁺]_iが増加し(図1A)、そのうち81%(59個中48個)はNPYニューロンであった。グレリン10⁻¹⁰Mによって[Ca²⁺]_iが増加した弓状核ニューロンの80%(15個中12個)は、オレキシン10⁻¹⁰Mによっても[Ca²⁺]_iが増加した(図2)。

グレリン応答ニューロンの79%(14個中11個)がレプチン10⁻¹⁰Mの添加により抑制された(図3B)。オレキシンによる[Ca²⁺]_i増加もレプチンによって抑制されることを確認している。

考察

グレリンの弓状核における主な標的細胞はNPYニューロンであり、オレキシンの弓状核における標的細胞もグレリンと高い確率で重複している。さらにグレリン、オレキシンによるNPYニューロンの活性化は、レプチ

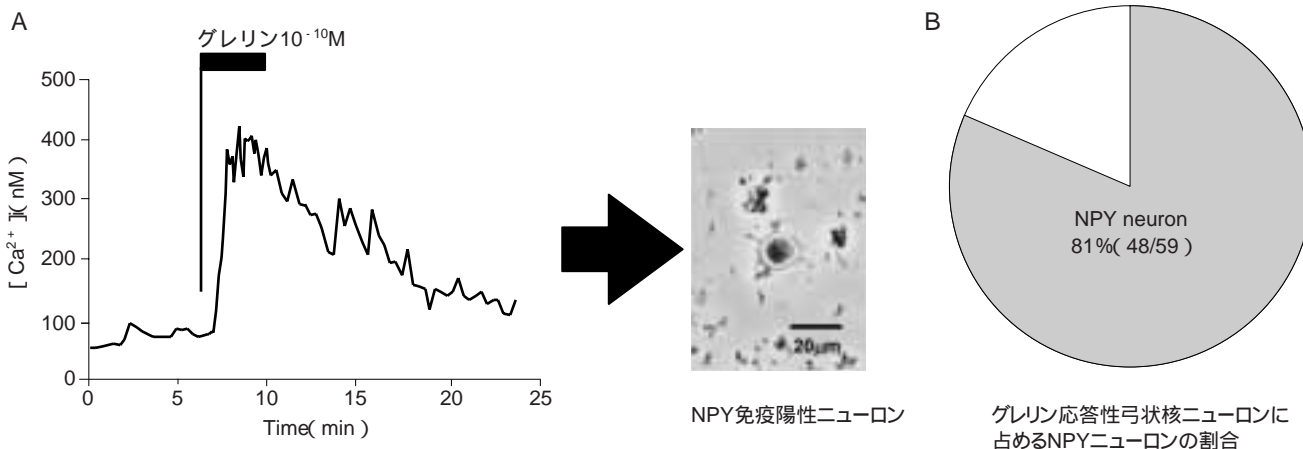


図1 グレリンによる弓状核NPYニューロンの[Ca²⁺]_i増加(文献4より引用)

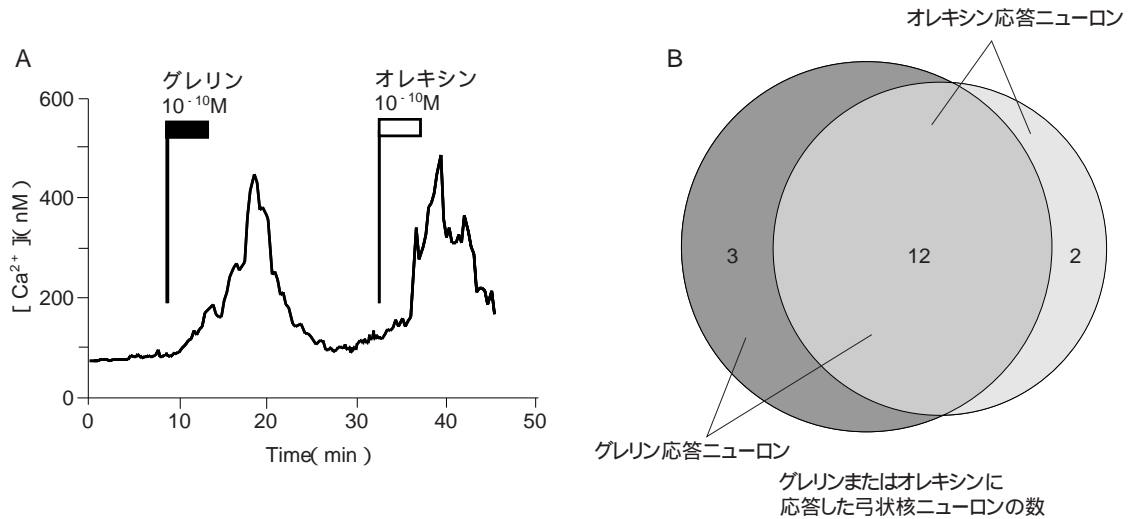


図2 グレリン，オレキシン応答性の弓状核ニューロン(文献4より引用)

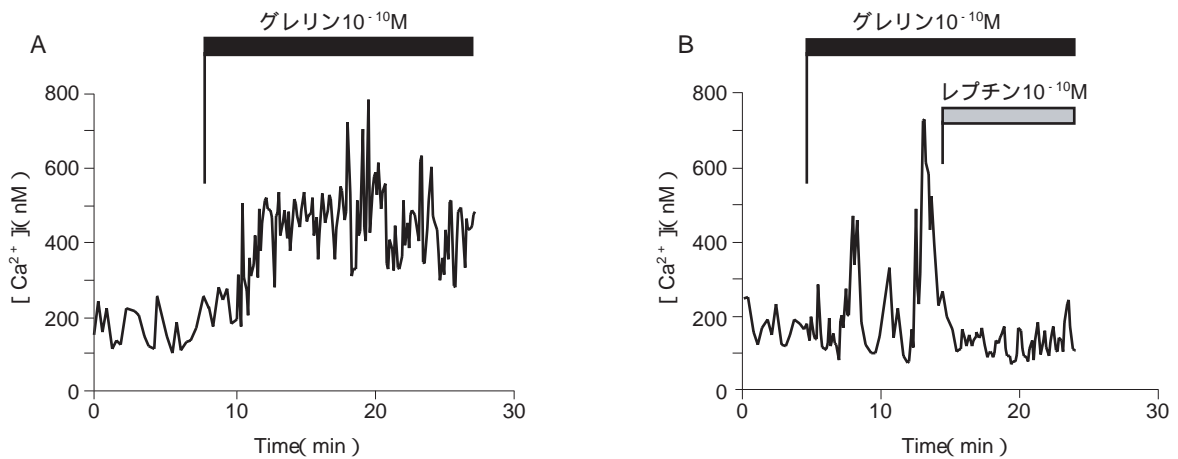


図3 レプチンによるグレリン応答の抑制(文献4より引用)

ンによって抑制を受けている。これらのことから、グレリン、オレキシン、レプチンの情報はNPYニューロンにおいて統合されており、これらの情報がNPYニューロンの調節に重要であることが示唆された。

文献

1) Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. : A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature 2001, 409 : 194-198.

2) Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, et al. : Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. Brain Res 2000, 859 : 404-409.

3) Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al. : Recombinant mouse OB protein : evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 1995, 269 : 546-549.

4) Kohno D, Gao HZ, Muroya S, et al. : Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus : Ca²⁺ signaling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. Diabetes 2003, 52 : 948-956.