

トピックス

# エネルギー代謝調節におけるオレキシン神経の役割とそのメカニズム

筑波大学基礎医学系薬理

桜井 武

## はじめに

オレキシンは発見当初、摂食行動を制御する神経ペプチドとして注目を集めたが、最近では覚醒・睡眠の制御における役割にも注目が集まっている。睡眠障害を主徴とする神経疾患「ナルコレプシー」とオレキシン神経の機能障害との深い関係が明らかになったためである。しかしながら、一方でオレキシンは摂食行動や、エネルギー代謝の制御にもかかわっている。睡眠・覚醒の制御とエネルギー代謝の制御は、密接な関連を持っており、オレキシンは

これらをリンクする物質であると考えられる。本稿では、オレキシンの薬理活性、遺伝子操作マウスからの知見を総括し、オレキシンの生理的役割について概説する。

## 1. オレキシン系の概要

オレキシン(orexin)Aおよび-Bはオーファン受容体のリガンドとしてラット同定された神経ペプチドであり、共通の前駆体(プレプロオレキシン)から生成される<sup>1)</sup>。オレキシン-Aは33アミノ酸残基、オレキシン-Bは28アミノ酸残基からなるペプチドで、オレキシ

ン-Aは分子内に2対のジスルフィド結合を有する(図1)。

ほ乳類において、オレキシン受容体には2種のサブタイプが存在する。ともにG蛋白質共役受容体で、OX1受容体は、オレキシン-Aに対する親和性がオレキシン-Bに対する親和性に比較して50倍程高い。OX2受容体は、オレキシンAとオレキシンBに対する親和性がほぼ同じである<sup>1)</sup>(図1)。

オレキシンは摂食中枢として知られていた視床下部外側野とその周辺領域に散在する特定のニューロンに特異的に発現している。視床下部内全般にオレキシン様免疫活性陽性の神経線維がみられるが、摂食行動に関係の深い弓状核arcuate nucleusと腹内側野ventomedial hypothalamusには密な投射がみられる。

また、オレキシン神経の投射は、視床下部内にとどまらず、小脳を除く中枢神経系全域にわたっている<sup>2,3)</sup>。特に、モノアミン神経系の起始核である

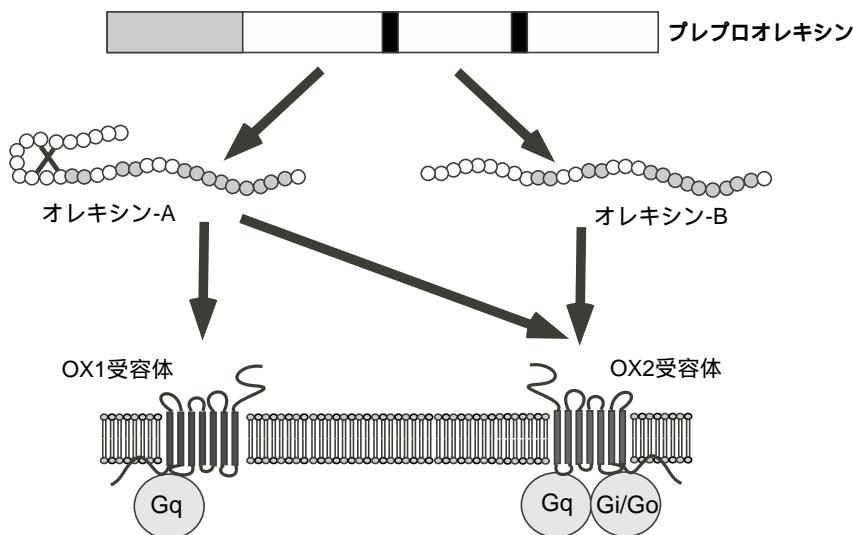


図1 オレキシン系の概要

オレキシン-Aと-Bは共通の前駆体プレプロオレキシンから生成される。オレキシンの受容体には2種のサブタイプが知られており、OX1受容体は、オレキシンAに選択的であるが、OX2受容体はオレキシン-A、-Bの両者を同程度の親和性で受容する。

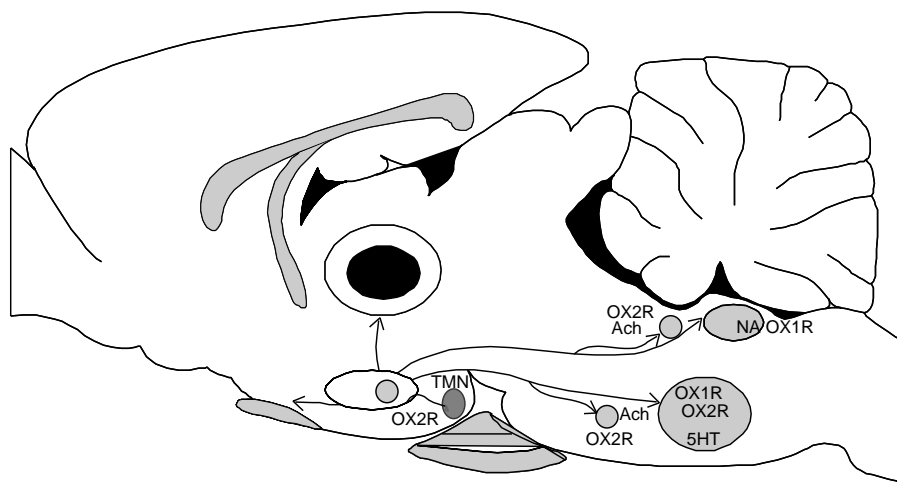


図2 ラット脳内におけるオレキシン神経の投射様式模式図

オレキシン神経の細胞体は視床下部に局限するが、投射先は小脳を除く中枢神経系の全域にわたっている。脳幹のモノアミン作動性神経、コリン作動性神経、視床の室傍核など、覚醒・睡眠機構に関与する部分に顕著な投射がみられる。

TMN：結節乳頭核，Ach：アセチルコリン，5HT：セロトニン，NA：ノルアドレナリン，OX1R：オレキシン1受容体，OX2R：オレキシン2受容体。

青斑核locus coeruleus，縫線核raphe nuclei，結節乳頭体核tuberomammillary nucleusに顕著な投射がみられる(図2)。また、橋のコリン作動性神経の起始核である外背側被蓋核laterodorsal tegmental nucleusと脚傍核pedunculo pontine nucleusにも密な投射がみられる。これらの核は、覚醒レベルの維持、覚醒・睡眠の制御に密接にかかわっていると考えられている。青斑核には、OX1受容体、結節乳頭体核にはOX2受容体、そして縫線核には両方のオレキシン受容体の発現がみられる<sup>4)</sup>。このことから、モノアミン神経系とコリン作動性神経系の上流で覚醒・睡眠の調節にかかわっていると考えられている。

オレキシン受容体も投射先に一致して脳内に広範に存在するが、サブタイプによって組織分布はかなり異なっている。OX1受容体はラット脳において海馬、扁桃核、前頭葉の皮質、視床、

視床下部(前部)、脳幹の青斑核などに広く分布している。OX2受容体は視床下部(外側野、背内側野、弓状核、縫線核、結節乳頭体核、外背側被蓋核、脚傍核などで発現している<sup>4)</sup>。

一方、オレキシン神経への入力系(求心系)については、不明な部分が多いが、オレキシン神経の約半数はレプチン受容体を発現しており、レプチンによる制御を受けている可能性がある。また、オレキシン神経はインスリンの腹腔内投与による低血糖時に活性化される<sup>5)</sup>。一方、組織学的検討により、オレキシン含有神経には、ニューロペプチドY、MSH、AGRPなどのニューロペプチドを持った神経終末が投射している<sup>6)</sup>。これらの結果から、オレキシン神経は摂食行動に関連する神経ペプチドによる神経性入力、血糖値や血中レプチン濃度といった、血液を介する情報を入力として受け取ると考えられる。

最近、われわれは、オレキシン神経に特異的にenhanced-green fluorescent protein(EGFP)を発現させたマウスを作成し、このマウスの視床下部からEGFPの蛍光を指標としてオレキシン産生神経を単離し、パッチクランプ法によりいろいろな生理活性物質がオレキシン神経の活性に与える影響を検討した。その結果、オレキシン神経は低血糖下で活性化され、レプチンによって抑制、グレリンによって活性化されることが明らかになった(Yamanaka, et al. 投稿中)。

## 2. オレキシンの薬理活性

オレキシン神経系の広範な投射経路はオレキシンが複雑な生理作用を持っていることを示している。オレキシンには、当初報告された摂食量の増加のほかにもさまざまな薬理活性があることが報告されている。例えば、動物の脳室内に投与すると、自発運動量の亢

表 ナルコレプシーの動物モデルとヒトナルコレプシーの比較

		表現系の特徴	オレキシシステムの異常
イヌ (自然発症モデル)	家族例	カタプレキシー(+) 睡眠・覚醒状態の分断化	OX2R遺伝子変異 髄液オレキシン濃度正常
	孤発例	カタプレキシー(+) 睡眠・覚醒状態の分断化 (家族例より重症)	髄液オレキシンA濃度 測定限界以下
マウス (genetic engineering)	プレプロオレキシン(-/-)	カタプレキシー(+) 睡眠・覚醒状態の分断化 SOREM	prepro-orexin遺伝子欠損
	OX1R(-/-)	カタプレキシー(-) 軽度の睡眠・覚醒状態分断化	OX1R遺伝子欠損
	OX2R(-/-)	カタプレキシー(+) 睡眠・覚醒状態の分断化 (軽度)	OX2R遺伝子欠損
	orexin/ataxin-3	カタプレキシー(+) 睡眠・覚醒状態の分断化 SOREM	オレキシン神経の変性
ヒト・ナルコレプシー	孤発例	カタプレキシー(+) 睡眠・覚醒状態の分断化 SOREM	髄液オレキシンA濃度 測定限界以下 オレキシン神経の消失(変性?)
	家族例	カタプレキシー(+) 睡眠・覚醒状態の分断化 SOREM	髄液オレキシンA濃度 正常例も存在
	de novo mutant	早期発症(6カ月) カタプレキシー重症	プレプロオレキシン 遺伝子の点変異 髄液オレキシン濃度 測定限界以下

進, 常同行動の顕在化, 飲水量を増加させる作用, 覚醒レベルの増加, 交感神経系の活性化が認められる。血中コルチコステロン濃度の上昇, プララクチン濃度の低下など, 内分泌系への作用も観察される。

### 3. オレキシンとナルコレプシー

近年, オレキシン系の機能障害と, 睡眠障害であるナルコレプシーとの関連に注目が集まっている。ナルコレプシーは 日中の耐え難い眠気 (多くは情動 強い喜びや驚き) に誘発される

脱力発作(カタプレキシー) 入眠時幻覚 入眠時における麻痺, を主徴とする睡眠障害であり, 決して治癒することのない生涯にわたる疾患である。これらの症状は, 覚醒・睡眠の構築が乱れることに起因している, ポリグラフの所見では, 睡眠・覚醒の断片化, 覚醒相から直接REM睡眠に陥る現象 sleep-onset REM現象; SOREM) の出現が特徴的である。

遺伝子操作によるオレキシン欠損マウス, OX2受容体欠損マウスやオレキシン神経欠損マウスがナルコレプシー様のフェノタイプを呈することが示さ

れたほか<sup>7,8)</sup>, ヒトナルコレプシーの患者の死後脳において, オレキシン産生神経の数の著しい減少が相次いで2つのグループから報告されており, ナルコレプシーにおいて, オレキシン産生神経の後天的な脱落がこの疾患の病態に深く関連していることが示された<sup>9,10)</sup> (表)。このことは, オレキシン神経が正常の睡眠・覚醒も制御していることを強く示唆している。

### 4. オレキシンと摂食行動

一方, オレキシン神経は視床下部内で弓状核に密に投射をしており, その

なかでも特に内側部のニューロペプチドY (NPY) 作動性神経に投射している。オレキシンをラットに脳室内投与した際の摂食量の亢進は、NPYの拮抗薬によって、ほぼ50%に低下することから、オレキシンの摂食亢進作用の一部はNPYを介していると考えられる<sup>11)</sup>。オレキシンは、腹内側核にも密に投射しており、糖受容ニューロンの抑制など他のメカニズムによっても摂食量を亢進させると考えられる。

それでは、オレキシンによる摂食行動の制御と、睡眠覚醒の制御にはどのような関係があるのだろうか？絶食時に自発運動量、覚醒レベルが上昇することは以前から報告されている。絶食時、つまり、エネルギーバランスが負の時には食物を探索する必要があり、そのためには覚醒を維持し、不安を低減し、モチベーションを高める必要がある。オレキシン神経系は絶食時に活性化され、ドーパミン系、セロトニン系、ノルアドレナリン系などを介し、動機付け、抗不安、覚醒維持に関与し、こうした食物探索行動を支える働きを持っていると考えられる。

筆者らは、オレキシン神経除去マウスを用いて、このマウスでは、絶食時

の自発行動量の増加、覚醒レベルの上昇が起こらないことを見出している(投稿中)。オレキシン神経はレプチンや、血糖値によって制御されていることから、生体の栄養状態をモニターしつつ、覚醒レベルや、情動を制御する物質であると思われる。その一方で、視床下部において、食欲を亢進させる。つまり、オレキシンは全身の代謝状態に応じて覚醒レベルや、情動を変化させる機能を持っており、「からだと意識をつなぐもの」といえるであろう。

#### 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* 1998, 92: 573-585.
- 2) Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, et al.: Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998, 18: 9996-10015.
- 3) Nambu T, Sakurai T, Mizukami K et al.: Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999, 8: 243-260.
- 4) Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, et al.: Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001, 435: 6-25.
- 5) Moriguchi T, Sakurai T, Nambu T, et al.: Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia. *Neurosci Lett* 1999, 264: 101-104.
- 6) Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E, et al.: Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J Comp Neurol* 1998, 402: 442-459.
- 7) Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al.: Narcolepsy in orexin knock-out mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999, 98: 437-451.
- 8) Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, et al.: Genetic Ablation of Orexin Neurons in Mice Results in Narcolepsy, Hypophagia and Obesity. *Neuron* 2001, 30: 345-354.
- 9) Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al.: Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000, 27: 469-474.
- 10) Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al.: A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000, 9: 991-997.