

総説特集Ⅱ おいしく味わう脳のしくみ—脳内物質の観点から 3

オレキシン：摂食行動を制御する神経ペプチド*

桜井 武**

(筑波大学基礎医学系)

オレキシンは、オーファン受容体の内因性リガンドとして同定されたペプチドで、摂食中枢に局在している。ラットの脳内にオレキシンを投与するとラットの摂食量は増加するため、オレキシンは摂食行動を制御していると考えられる。オレキシン遺伝子欠損マウスは摂食量が20%程度減少している。オレキシンを産生する神経は視床下部のLHAに局在するが、大脳皮質、辺縁系、モノアミンニューロンの起始核など、さまざまな部分に投射しており、動物の気分、情動、覚醒状態を制御する物質であると考えられている。また、オレキシン遺伝子欠損マウスがナルコレプシー様の睡眠障害を呈することから、オレキシンは、覚醒維持とREM睡眠の制御にも重要な働きをしていると考えられている。

キーワード：オレキシン、摂食行動、視床下部、摂食中枢、ナルコレプシー

はじめに

摂食行動の中枢は視床下部にある。視床下部の腹内側核(VMH)を破壊すると動物は過食し、肥満となる。一方、両側の視床下部の外側野(LHA)を破壊すると動物は摂食行動が出来なくなる。この結果により、VMHが「満腹中枢」であり、LHAが「摂食中枢」であるとされていた¹⁾。これらの中枢の内部で、エネルギー収支と摂食行動に対して複雑な神経系による制御が行われており、その一部は、近年の研究により明らかになってきている。

これまでに、脳室内、あるいは、脳の局所に生理活性物質を投与し、動物の摂食行動や内分泌系、自律神経系への影響をしらべる行動薬理的な研究により、さまざまな生理活性物質が摂食行動に影響をあたえる因子として知られて来た(表1)。

その後、1994年のレプチン(leptin)の発見にともない、この領域は飛躍的に研究が進み、発生工学的手法、組織学的研究により、各因子の相互関係の解明が進んでいる。レプチンの作用部位として視床下部、特に内側部における神経伝達機構が分子レベルで明らかにされつつあり、とくに、レプチンによる制御を受けるNPY系とメラノコルチン系の関与は近年さ

まざまな遺伝子操作マウスの解析や、薬理実験によって明らかになってきた。しかしながら、視床下部外側野に関しては、①この部分を破壊すると摂食行動が障害されること、②刺激すると、摂食行動を誘発すること、また、③血糖値の低下にともなって活性化するニューロンが存在する、という3点から、摂食行動に関係が深い部分と考えられていたが、局在する神経伝達物質が見つかっていなかったため、研究の進展が妨げられていた。しかし、つい最近、MCH(melanine-concentrating hormone)および、オレキシン(orexin)というペプチドが、この視床下部外側野に局在していることが明らかにされ、外側野の役割が少しずつ明らかになりつつある。本稿では、このオレキシンの摂食行動における役割について、述べる。

1. オレキシンの発見

ゲノム研究が進むにつれて、「機能が不明だが、配列がわかっている」という遺伝子がたくさん見つかってきている。今後、これらの機能を明らかにしていくことが求められるであろう。幸い、遺伝子ファ

*Received Feb. 22, 2000; Accepted Feb. 29, 2000.

Orexins : Neuropeptides that regulate feeding behavior.

**Takeshi Sakurai :Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan; stakeshi@md.tsukuba.ac.jp, FAX +81-298-53-3276

ミリーを形成している遺伝子がたくさんあるので、構造的な情報は、その遺伝子の機能を知るうえで大変大きな助けになる。構造的にもっともわかりやすい遺伝子群として、転写因子、イオンチャネルや、数々の生理活性物質の対する受容体があげられる。とくに生理活性物質の受容体は、G蛋白質共役受容体、チロシンキナーゼ型受容体など、構造的に非常に保存されているため、核酸配列の断片的な情報からでも、その遺伝子がこれらの受容体をコードしていることが容易につきとめられる。このことを背景として、近年、なんらかの生理活性物質の受容体をコードすると思われる未知の遺伝子が多数見つかってきている。これらは、対応するリガンドが不明であるため、"Orphan 受容体"と、呼ばれている。多くの薬剤は、生理活性物質の受容体に対するアゴニストまたは、アンタゴニストであるから、これら、Orphan受容体は創薬のターゲットとして大変魅力ある存在であると考えられる。しかし、その前に、その受容体の生理機能を知ることが必要であろう。そのためには、内因性のリガンドを同定する必要がある。近年、Orphan受容体に対する内因性の生理活性物質がいくつか、同定され、そのなかには、これまで知られていなかった、まったく新規の物質も含まれている。したがって、Orphan 受容体は新規生理活性物質を検索するツールとしても、大変魅力的な存在といえるであろう。オレキシン-Aと-BもOrphan受容体に対する内因性リガンドとして見いだされた、

新規の神経ペプチドである。われわれはあるEST (expressed sequence tag)として見いだされた未知のG蛋白質共役受容体に対するリガンドとして生理活性ペプチド2種を同定し、オレキシン-Aおよび、-Bと命名した²⁾。様々なOrphan 受容体を真核細胞に発現させ、これらの細胞におけるセカンドメッセンジャーの生成を指標にラットの脳から生化学的に神経ペプチドを検索している過程でオレキシンを同定したが、当初は生理作用は不明であった。

2. オレキシンの構造とその組織分布

オレキシンの構造を図1に示す。cDNAおよび遺伝子配列から、オレキシンAとBは130残基(ラット、マウス) または131残基(ヒト)の共通の前駆体(プレプロオレキシン)から生成されると推定されている。現在知られている限り哺乳類のオレキシンAの構造はすべて完全に保存されており、オレキシンAの生理的な重要性が示唆される。オレキシンBについてはラットとマウスにおいては同一だが、ヒトにおいて、2残基の違いがある。

オレキシンを精製する際に用いた受容体をわれわれは現在OX1受容体と呼んでいるが、その後、ESTデータベースの検索により、オレキシンに対する受容体にもうひとつ、別のサブタイプ(OX2受容体)が存在することが分かった。つまり、オレキシンには少なくとも2つの受容体サブタイプが存在するということになる。ともにG蛋白質共役受容体で、

表1. 摂食量を増やす因子と減らす因子をしめす。

摂食量を増やす物質	摂食量を減らす物質
ニューロペプチド (NPY)	α メラノサイト刺激ホルモン (α MSH)
ペプチドYY (PYY)	catecholamine-amphetamine-regulated transcript (CART)
melanin-concentrating hormone(MCH)	コレシストキニン (CCK)
オレキシンA	CRH
オレキシンB	インスリン
ガラニン	GLP-1
ノルアドレナリン	ウロコルチン
	セロトニン

OX1受容体は、オレキシンAに対する親和性の方がオレキシンBに対する親和性より50倍程度高い。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。オレキシンAのOX1、OX2両受容体に対する親和性はほぼ同じで、Kd値は数nMである。両受容体はアミノ酸レベルで64%の相同性をもっている。

オレキシンとその受容体は全て大脳特異的に発現している。とくに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 (LH)とその周辺の特定のニューロンに特異的に発現している (図2)。

3. オレキシンの薬理作用

オレキシン神経の分布から、摂食行動への関与が示唆された。そこで、ラットの側脳室にカテーテルを留置し、オレキシンAおよびBを投与すると、1時間以内にラットの摂食量は用量依存的に増加することがわかった。明期にはラットは2時間で0.5グラム程度しか餌を摂らないが、3 nmolおよび30 nmolのオレキシンAを脳室内に投与すると、それぞれ約3グラムおよび5グラムの餌を摂るようになる。この摂食行動を亢進させる作用は4時間後まで認められる。オレキシンBでも同様の作用がみとめられるが、持続時間はやや短い³⁾。さらに48時間絶食したラットではmRNAの発現が約2.5倍に上昇した。これらのことから、オレキシンは生理的に摂食行動を制御していると考えられる。また、最近オレキシン遺伝子欠損マウスが作成され、摂食量が20%程度減少していることが示された (未発表)。これも、オレキシンが、摂食行動を制御していることを支持する知見である。

オレキシンを投与したマウスでは、摂食行動とともに、探索行動の亢進、常同行動や様々な異常行動、不随意運動が見られ、オレキシンはかなり、複雑な生理作用をもっている事が示唆される。実際、オレキシンには他に、飲水行動を促進する作用、覚醒作用などが認められる。さらに、交感神経系の緊張を高め、血圧、心拍数を上昇させる。

覚醒作用については、ごく最近、2つのグループから、画期的なデータが発表されている。Mignotらのグループは、遺伝性のナルコレプシーのモデルである犬のナルコレプシーの遺伝子をpositional cloningによって同定し、それが、OX2受容体をコードする遺伝子であることを見いだした³⁾。一方、柳沢らのグループは、オレキシンの遺伝子欠損マウスを作成し、ナルコレプシー様の睡眠障害を呈することを示した⁴⁾。これらの成果は、オレキシンが覚醒維持に重要な働きをしていることを示している。

4. オレキシン神経への入力系

免疫二重染色により、オレキシン神経の約半数はレプチン受容体を発現していることがわかった。また、Fos様免疫活性を用いて、神経の活性化を評価することにより、低血糖下で、オレキシン神経が活性化されることが明らかになった⁵⁾。したがって、オレキシン神経はレプチンおよび血糖値による制御を受けている可能性が高い。これらの機構は、絶食時にオレキシンのmRNAレベルが上昇する機構としてはたらいっている可能性がある。視床下部外側野には、電気生理学的に低血糖下で活性化される神経 (グルコース感受性神経) が存在することが示され

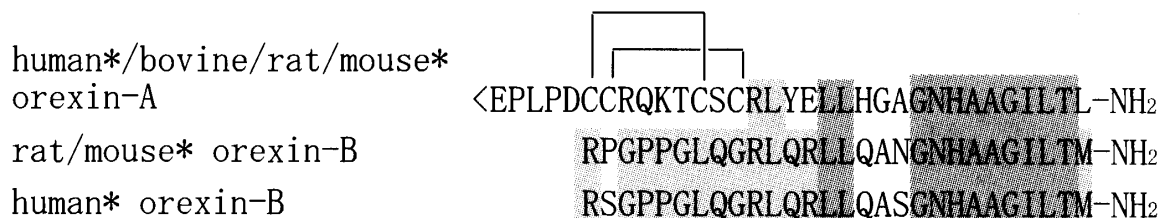


図1. 上段：ヒト、ウシ、ラット、マウスのオレキシンA, 中段：ヒトのオレキシンB, 下段：ラット、マウスのオレキシンBの構造。オレキシンAは33アミノ酸残基 (分子量は3,562) からなり、N末端はピログルタミン酸残基で、C末端のロイシンはアミド化されている。また、分子内に2対のジスルフィド結合を有する。オレキシンBは28残基 (分子量2,937) の直線状ペプチドで、やはりC末端 (メチオニン) はアミド化されている。両者には全体で46% (13/28) の相同性が認められ、特にC末側の相同性が高い。それに対しN末端の前半部分にはかなりの違いが認められ、とくにオレキシンBにはジスルフィド結合が認められないという大きな違いがある。両者とも他のどのペプチドとも構造上の類似性はない。

ており、オレキシン神経の一部はグルコース感受性神経であることが明らかになったことになる。グルコース感受性神経はacidic fibroblast growth factor (aFGF) によって、強力に抑制されることが示されており、オレキシン神経もaFGFによって抑制される可能性がある⁶⁾。

一方、組織学的検討により、オレキシン含有神経は、ニューロペプチドY、 α MSH、AgRPなどのニューロペプチドを持った神経終末によってinnervationされていることが示唆された⁷⁾。これらの結果から、オレキシンは様々なニューロペプチドによる神経性の入力、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ていると考えられる。

5. オレキシン作動性神経の投射部位

オレキシンと摂食行動に関与する他のニューロペプチドやレプチンとの相互関係は興味深く、早急に解明すべき点である。ニューロペプチドのなかでも、摂食行動を強力に促進する因子として知られるニューロペプチドY(NPY)や、逆に抑制性の因子として知られるメラノコルチン(特に α MSH)との関連は重要である。NPY含有神経もメラノコルチン含有神

経も視床下部内では主に弓状核(arcuate nucleus)にその細胞体が存在する。弓状核には α MSHの内因性のアンタゴニストと考えられているagouti-related protein (AGRP)も発現している⁸⁾。レプチンはこれらNPY、メラノコルチン、AGRPの3者の発現や放出を制御していると考えられている⁷⁾。これらの神経は主に室傍核(paraventricular nucleus)に投射しているが、一部は背内側核(DMH)やLHにも投射している。

オレキシン含有神経の分布はこれらと全く異なり、摂食中枢として知られる視床下部外側野に存在する。摂食行動という同一の行動を制御するにあたり、どのような相互作用、あるいは役割分担がなされているのだろうか。またレプチンによる制御を受けているのか否かも今後解決すべき重要な問題である。

オレキシン含有神経の投射部位を免疫組織化学的に調べてみると、視床下部内では弓状核や室傍核周辺に投射しており、NPYや α MSHとの関係が示唆される⁷⁾。また、ヒスタミン神経の起始核である結節乳頭体に密な投射がみられる。また、オレキシン含有神経は視床下部内だけでなく、実に広範な領域に投射していることが明らかになった。たとえば、大脳皮質では、頭頂葉や前頭前野に終末が認められ

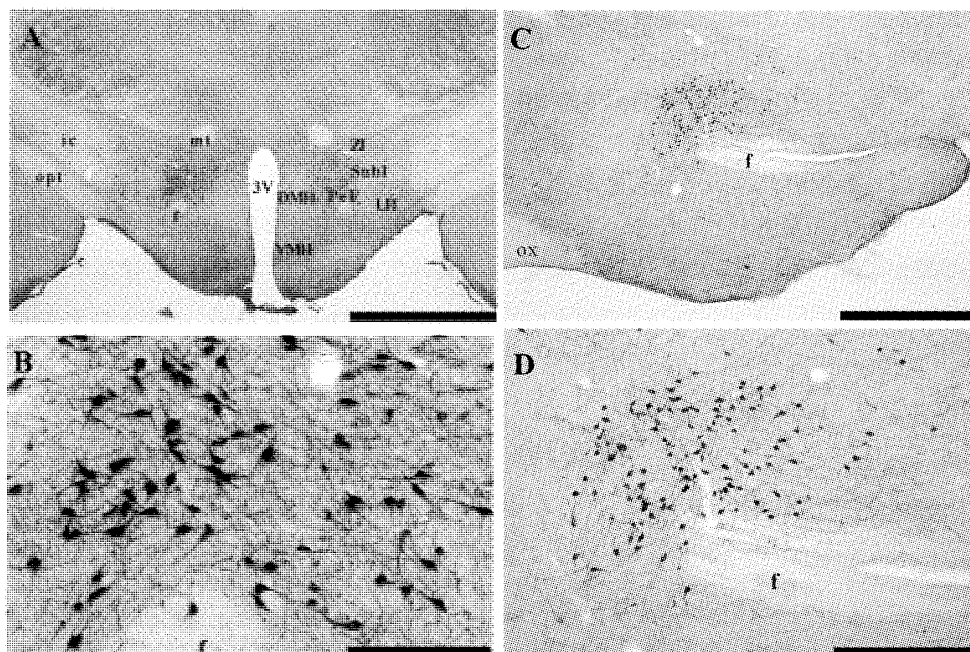


図2. ラットの脳におけるオレキシン神経の分布を示す。免疫組織化学によるもの。A.ラットの脳切片(冠状断)におけるオレキシン様免疫活性をもつ神経細胞の組織分布を示す。B Aの強拡大図 C.矢状断 D. Cの強拡大図

lateral hypothalamic area (LH), perifornical nucleus (PeF), subincertal nucleus (SubI) and zona incerta (ZI), internal capsule (ic), optic chiasm (ox), mammillothalamic tract (mt), fornix (f), dorsomedial hypothalamic nucleus (DM), and ventromedial hypothalamic nucleus (VMH)

た。また、扁桃体基底核、中隔野、海馬など、大脳辺縁系にもたくさんの神経終末が認められた。視床では、室傍核に高密度の神経終末が認められた。脳幹でも、中脳の中心灰白室、青斑核、橋の縫線核等に密度の高い終末が認められる(図3)。腹側被蓋野のドーパミン系(A10系)にも密な投射が見られる。

オレキシン作動性神経は視床下部で統合された情報を大脳皮質や辺縁系、あるいは脳幹に伝達する役割を担っていると思われる。

6. MCHについて

MCH (Melanin-concentrating Hormone)は当初、サケ(chub salmon)の下垂体より見いだされたホルモンであるが、哺乳類にも存在し、視床下部外側野(LHA)および不確帯(Zona incerta; ZI)に特異的に発現していることが示されていた。ほ乳類のMCHは、19残基のペプチドで、分子内に一つのdisulfide結合を有する環状のペプチドである(図4)。MCHニューロンは大脳皮質、大脳辺縁系、孤束核、傍腕核など、脳の広範な領域に投射しており、神経細胞の局在、投射様式ともにオレキシンのそれらと酷似しているが、オレキシンニューロンと、MCHニューロンは、オーバーラップすることのない、別々の集団である⁷⁾つまり、MCHとオレキシンは、独立の系であり、別々の生理的役割を担っていると思われる。

Quらは、Differential display法を用いて、*ob/ob*マ

ウスの視床下部にmRNAレベルで発現が変化している分子を検索していたところ、MCHのmRNAが、*ob/ob*マウスにて、過剰発現されていることをつきとめた¹⁰⁾。また、絶食によっても、MCHのmRNA発現は上昇する。さらに、MCHをラットの脳室内に投与すると、摂食行動が亢進した。これらのことから、MCHは摂食中枢であるLHAにおいて、摂食行動を制御していると考えられる。また、MCHの発現はレプチンによる抑制をうけると考えられる。さらに、MCHマウスは摂食量が下がり、体重も減少することが示された。このように非常に注目に値する物質であるため、受容体の同定がまたれていたが、最近二つのグループによって、SLC-1という名で知られていたorphan GPCRがMCHの受容体であることが証明された^{11,12)}。

さらに、MCH遺伝子欠損マウスが作成され、摂食量、体重ともに減少することが示された。このことは、MCHが、摂食行動、体重のホメオスタシスに重要な働きをしていることを強く示唆するものである。

7. 摂食行動の調節系におけるオレキシン

レプチンの発見に伴い、その作用部位たる視床下部、特に内側部における神経伝達機構が分子レベルで明らかにされつつある。とくに、レプチンによる制御を受けるNPYとメラノコルチンの関わるシステ

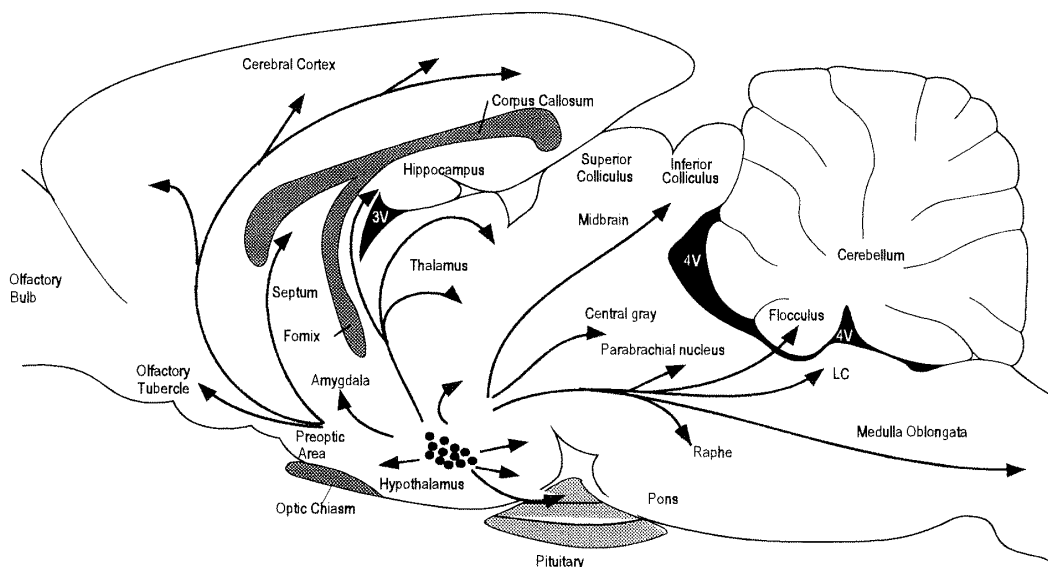


図3 ラット脳内におけるオレキシン神経の投射様式を模式的に示したもの。

ムの関与は近年さまざまなジーンターゲットングマウスの解析や、行動薬理実験によって明らかになってきた⁷⁾。この調節系のなかで、どのような役割分担がなされ、オレキシンはどのように位置づけられるのであろうか。

レプチンは視床下部で、ニューロペプチドYの合成と分泌を抑制し、メラノコルチン (α MSH) の合成と分泌を促進する。ニューロペプチドYは摂食行動を強力に促進し、 α MSHは逆に抑制する。また、 α MSHの受容体に拮抗的に作用するAgRP (Agouti-related peptide)の合成も抑制する。

視床下部を入力系と出力系に分けて考えると、入力には末梢からの液性情報や自律神経を介する情報(代謝調節系)と大脳皮質や辺縁系といった上位中枢からの入力(認知調節系)に大きくわけられる。とくに、ヒトでは精神的な要因、社会的な要因などにより、認知調節系が食行動に与える影響が野性動物に比べて非常に大きいと考えられる。逆に、視床下部からの出力が最終的に食行動につながるには、自律神経系や内分泌系のみならず、大脳皮質、とくに連合野の働きが重要である。また、食行動には情動の関与があり、辺縁系への出力も想定される。前述のオレキシン含有神経の投射様式を考察すると、オレキシンがこのような皮質や辺縁系への出力に携わっている可能性が強く示唆される。さらに、ヒスタミン、ドーパミン、セロトニンやノルアドレナリンとの関係から、動物の気分や感情と深く関わっていると思われる。前述の探索行動や異常行動も、モノアミン系との関連を示唆している。ドーパミン系との関連は報酬系との深い関係を示しており、実際にオレキシンによる常同行動の顕在化は、ハロペリドールなどのドーパミンD2拮抗薬によって、抑制される。

おわりに

肥満は心疾患や糖尿病など、様々な成人病のリスクとなるため、問題となっている。レプチンが発見された当初、効果が期待されたが、ヒトの肥満ではほとんどの場合レプチンレベルは高値となっている。つまり、ヒトの肥満の多くはレプチン抵抗性である¹³⁾。それは、ヒトではとくに上位中枢の関与する認知調節系による制御が強くなっていることにも一因があると思われる。オレキシンや、MCHの作用部位が、大脳皮質や辺縁系に存在することは、この系への何らかの関与が推定され、拮抗薬の作用に期

待がもたれる。事実、筆者らは、オレキシンによる摂食行動がレプチンによる抑制を受けないことを見いだしている(投稿中)。逆に神経性食思不振症、あるいは癌などの消耗性疾患において、逆に食欲の低下が問題となる場合もある。こうした病態においてオレキシンのアゴニストが有効である可能性もあり、開発が待たれるところであるが、その前にオレキシンの作用機序に関する詳細な研究が必要であろう。また、オレキシンの覚醒作用と、摂食に与える影響との相関性も興味深い。オレキシンが報酬系であるA10神経を支配していることから、「おいしさ」による報酬系の発動とも関連していると思われる。

文献

- 1) Ohmura Y: Input-output organization in the hypothalamus relating to food intake behavior. *Handbook of the Hypothalamus 2: Physiology of the Hypothalamus*, Morange PJ and Panksepp J (eds). Marcel Dekker, New York, pp.557-620 (1980)
- 2) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chimelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JRS, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, McNulty DE, Terrett JA, Holmes SD, Bergsma DJ, Yanagisawa M: Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92, 573-585 (1998)
- 3) Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qui X, de Jong PJ, Nishino S, Mignot E. : The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98, 365-76 (1999)
- 4) Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakozato M, Hammer RE, Saper CB and Yanagisawa M: Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98, 437-51 (1999)
- 5) Moriguchi T, Sakurai T, Nambu T, Yanagisawa M and Goto K: Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced hypogly-

オレキシン：摂食行動を制御する神経ペプチド

- cemia *Neurosci. lett.* 264, 101-104 (1999)
- 6) Hanai K, Oomura Y, Kai Y, Shimizu N, Morita H, Plata-Salaman C: Central action of acidic fibroblast growth factor in feeding regulation. *Am. J. Physiol.* 256, R217-223 (1989)
- 7) Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E, Tritos NA, Lee, C, Kelly J, Tatro JB, Hoffmann GE, Ollmann MM, Barsh GS, Sakurai T, Yanagisawa M and Elmquist JK: Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J. Comp. Neurol.* 402, 442-459 (1998)
- 8) Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I and Barsh GS: Antagonism of central melanocortin receptors *in vitro* and *in vivo* by agouti-related protein. *Science* 278, 135-138
- 9) Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M and Goto K: Distribution of Orexin Neurons in the Adult Rat Brain. *Brain Res.* 827, 243-260 (1999)
- 10) Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek J, Kanarek R and Maratos-Flier E : A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 380, 243-247 (1999)
- 11) Chambers J, Ames RS, Bergsma D, Muir A, Fitzgerald LR, Hervieu G, Dytko GM, Foley JJ, Martin J, Liu WS, Park J, Ellis C, Ganguly S, Konchar S, Cluderay J, Leslie R, Wilson S, Sarau HM : Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1. *Nature* 15, 261-265 (1999)
- 12) Saito Y, Nothacker HP, Wang Z, Lin SH, Leslie F, Civelli O : Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor. *Nature* 400, 265-269 (1999)
- 13) Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R and Ranganathan S: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and *ob* RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.* 11, 1155-1161 (1995)

< 著者紹介 >

桜井 武氏略歴

1989年 3月 筑波大学医学専門学群卒業医師
 1989年 3月 筑波大学大学院医学研究科終了 医学博士
 1993年 4月 日本学術振興会特別研究員
 1993年 8月 筑波大学基礎医学系講師
 1999年 12月 筑波大学基礎医学系助教授

