香川県立保健医療大学リポジトリ

ニューロペプチドSの覚醒,情動,摂食調節における役割

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2021-06-21
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 新見, 道夫
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/152

香川県立保健医療大学紀要　第3巻，137-141，2006

ニューロペプチドSの覚醒，情動，摂食調節における役割

新見 道夫*

香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科

Roles of Neuropeptide S in Regulating Arousal, Emotion and Feeding

Michio Niimi*

Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, Kagawa Prefectural College of Health Sciences

要旨

ニューロペプチドS（NPS）はオーファンGタンパク共役型受容体（GPCR）の内因性リガンドとして同定された20アミノ酸残基からなる新規神経ペプチドである．NPS前駆体とその受容体のmRNAは主として中枢神経系に認められる．NPS前駆体の最も多い発現はラット脳幹のノルアドレナリンを含む青斑核とBarrington核の間に局在するこれまで未知とされてきたニューロン群にみられる．NPS受容体のmRNAは大脳皮質，視床下部，扁桃核，正中視床核群を含む領域に広く分布している．機能的には，NPSを中枢投与すると，長時間続く覚醒を促し，全ての睡眠ステージを抑制する．NPS投与によって誘導された覚醒はオレキシンニューロンの賦活によるものかもしれない．また，NPSは恐怖反応や摂食の調節にも関与していることが示唆されている．本稿では覚醒，不安，摂食調節におけるNPSの役割について概説する．

Key Words: ニューロペプチドS（NPS），覚醒（arousal），不安（anxiety），摂食（feeding）

*連絡先：〒761-0123　香川県高松市牟礼町原281-1　香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科　新見 道夫
*Correspondence to: Michio Niimi, Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, Kagawa Prefectural College of Health Sciences, 281-1 Murecho-hara, Takamatsu, Kagawa 761-0123 Japan

はじめに

ニューロペプチドS（neuropeptide S; NPS）はオーファンGタンパク共役型受容体（G-protein-coupled receptor; GPCR）であるGPR154（NPS受容体）の内因性リガンドとして見出された，新規の神経ペプチドである[1]．NPSはラット脳幹のノルアドレナリンを含む青斑核とBarrington核の間に局在するこれまで未知とされてきたニューロン群に特異的に発現している[1-4]．しかしながら，その投射先は広範であり，NPS神経系が複雑な生理作用を持っていることを示している．すでにNPSには覚醒作用と抗不安作用が認められており[1-4]，また，最近，摂食行動にも関与していることが報告されている[5-7]．

NPSの生理的意義の解明はいまだ十分ではないが，本稿ではその多彩な生理作用，特に覚醒と不安，および摂食への関与について概説する．

Ⅰ　NPSおよびNPS受容体の構造解析

NPSはGPCRに対するリガンドとして同定された．cDNA解析により，ヒトNPSは89残基の前駆体（プレプロNPS）から生成される．ヒトNPSは20アミノ酸残基から成り，N末端およびC末端がともにserine（s）であることからNPSと命名された（図1）．

NPSはチンパンジー，マカク，イヌ，ウシ，ラット，マウス，トリでも同定されており，アミノ酸配列の保存性が動物種間できわめて高い[1) 2)]．ヒトNPSの受容体賦活に重要な部分はN末端のヒトNPS-(1－10)と考えられるが，ペプチドのC末端部はin vivoの生理活性には必要である[8]．

NPS受容体は膜を7回貫通する典型的なGPCRであり，この受容体はバゾプレシンやオキシトシン受容体と高い相同性を示す．薬理学的にNPSはNPS受容体に働き，細胞内Ca^{2+}濃度を上昇させて，賦活される．

Ⅱ　NPSとNPS受容体の分布

ラットのNPSはノーザンブロット解析によれば，主に中枢神経系，甲状腺，乳腺，唾液腺に発現がみられる[1]．中枢神経系では脳幹，中脳，視床下部に限局してみられ，特にノルアドレナリン産生ニューロンの存在する青斑核とcorticotropin-releasing hormone（CRH）産生ニューロンのあるBarrington核のニューロンの間に発現しているのが特徴的である（図2）．

ラットNPS受容体のmRNAの発現は中枢神経系に最も多く検出され，甲状腺，乳腺，唾液腺，

S F R N G V G T G M K K T S F Q A K S	human
S F R N G V G T G M K K T S F **R** A K S	chimpanzee
S F R N G V G T G M K **N** T S F **R** A K S	macaque
S F R N G V G T G M K K T S F **R** A K S	canine
S F R N G V G T G M K K T S F **R** A K S	bovine
S F R N G V G **S** G **V** K K T S F **R** A K **Q**	rat
S F R N G V G **S** G **A** K K T S F **R** A K **Q**	mouse
S F R N G V G **S** G **I** K K T S F **R** A K S	chicken

Fig. 1　Alignment of NPS peptide structures from various species. Amino acids divergent from the human sequence are shown in bold type.

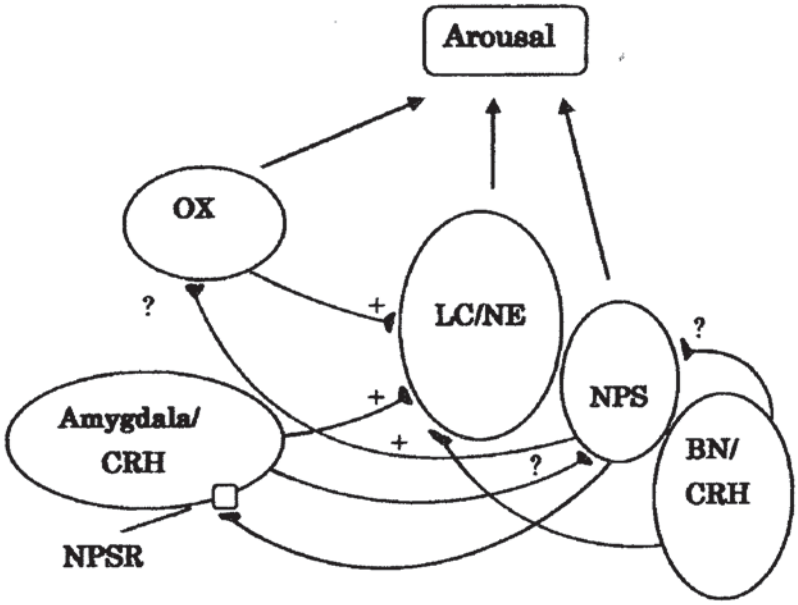

Fig. 2　Arousal system in the brainstem. Simplified drawing of brainstem nuclei and their neuronal connections. +:Stimuration, ?: Unkown. NPS:neuropeptide S, NPSR: NPS receptor, OX:orexin, LC/NE:locus coeruleus/ norepinephrine, BN/CRH:Barrington nucleus/corticotropin-releasing hormone

精巣にも検出される．In situハイブリダイゼーションによれば，中枢神経系のNPS受容体のmRNAは大脳皮質，扁桃核，正中視床核群，視床下部に分布している[1) 3)]．

Ⅲ　NPSと睡眠・覚醒

NPSを投与したマウスでは自発運動量の増加が認められ，覚醒レベルが上昇し，レム睡眠と徐波睡眠は減少する[1) - 4)]．これらの結果は，NPSが覚醒維持に重要な働きをしていることを物語っている．一方，睡眠・覚醒に重要な役割を果たしているのはオレキシン神経系であり[9) 10)]，オレキシン欠損によりナルコレプシーが発症する[11)]．オレキシンニューロンはラット脳において摂食中枢である視床下部外側野とその周辺領域に発現しており[10) 12) 13)]，中脳からのNPSがこの神経系に投射し，シナプスを持つことが考えられるが，まだ十分に検討されていない．そこで著者はNPSをラットの脳室内に投与し，神経細胞の活動性の指標である脳内Fosタンパク発現の分布について検討した[7)]．その結果，Fosタンパクの発現は視床下部外側野，背内側核，室傍核，扁桃体などに観察され，外側野におけるFos陽性のオレキシンニューロンは21.0%（対照群：1.9%）に認められた．これらの結果より，NPSはオレキシン神経系の一部を介して，覚醒作用に関与している可能性が示唆される．今後は，NPSニューロンとオレキシンニューロンとの直接のシナプス結合の証明が必要である．

また，覚醒の発現維持において重要なのはノルアドレナリンである．青斑核のノルアドレナリン産生ニューロンはNPS産生ニューロンの近傍にあり，視床下部外側野のオレキシンニューロン，扁桃体中心核のCRHニューロン，Barrington核のCRHニューロンから投射を受け，覚醒時に活動上昇を示すと考えられる（図2）．

もう一つ考えられる覚醒賦活系は，推論ではあるが，扁桃体中心核のCRHニューロン，Barrington核のCRHニューロンがNPSニューロンに入力し，正中視床核群を中継して，大脳皮質に働く経路である．

これに加えて，ラット脳室内，および室傍核にNPSを投与すると，血漿ACTH，コルチコステロン濃度の上昇が観察され，視床下部―下垂体―副腎（HPA）軸の活性化が報告されている[6)]．これらの知見を統合すると，オレキシンと同様，NPSは動物の覚醒レベルを高め，モチベーションを高くする作用を持っていることを示している．

Ⅳ　NPSと抗不安作用

NPSをマウスの脳室内に投与すると，オープンフィールド，明暗箱，高架式十字迷路などで測定

される不安行動が抑制される[1-4]．扁桃体は大脳辺縁系に属し，情動行動に極めて重要な役割を果たしていると考えられるが[14]，NPSはこの扁桃体に多く存在するNPS受容体に作用し，不安行動を減弱していると考えられる．

V　NPSと摂食

NPS受容体のmRNAは視床下部の室傍核，背内側核周辺，腹内側核などに局在しており[3]，その分布からNPSは摂食に関連していることが予想されていた．最初にBeckら[5]は，NPSは一夜絶食ラットの摂食を抑制することを報告し，その作用において，摂食行動に重要と考えられるニューロペプチドY（NPY），グレリン，レプチンとの関連性は認められなかったと述べている．

Smithら[6]は同様に，24時間の飢餓ラットを用いて，室傍核内にNPSを投与すると，1時間後の摂食を濃度依存性に抑制したが，それ以後の摂食には影響がなかったと述べている．また，彼らはこのNPSによる摂食抑制効果はHPA軸が活性化されることによると考えている．

著者は明期の自由摂食ラットを用いた実験から，NPSは摂食を軽度促進させることを報告しており，NPSはオレキシン神経系の一部を介して，覚醒を促すことにより，摂食を一時的に亢進させると考えている[6]．NPSの食欲調節に関する報告はまだ少数であり，今後，詳細な検討が必要である．

おわりに

新規神経ペプチドNPSの生理的役割について概説した．今後，オレキシン神経系やCRH神経系との相互関係についても，十分に研究する必要がある．NPSのユニークな薬理作用は，睡眠障害，不安神経症，肥満症などの治療に役立つ，新しい薬物として期待される．

文　献

1）Xu YL, Reinscheid RK, Huitron-Resendiz S, Clark SD, Wang Z, Lin SH, et al. (2004) Neuropeptide S: A neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects. Neuron 43: 487－497.

2）Reinscheid RK, Xu YL, Civelli O (2005) Neuropeptide S; A new player in the modulation of arousal and anxiety. Molecular Interventions 5: 42－46.

3）Reinscheid RK, Xu YL (2005) Neuropeptide S as a novel arousal promoting peptide transmitter. FEBS Journal 272: 5689－5693.

4）Reinscheid RK, Xu YL (2005) Neuropeptide S and its reseptor: A newly deorphanized G protein-coupled receptor syatem. The Neuroscientist 11 (6): 532－538.

5）Beck B, Fernette B, Stricker-krongrad A (2005) Peptide S is a novel potent inhibitor of voluntary and fast-induced food intake in rats. Biochem Biophys Res Commun 332: 859－865.

6）Smith KL, Patterson M, Dhillo WS, Patel SR, Semjonous NM, Gardiner JV et al. (2006) Neuropeptide S stimulates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and inhibits food intake. Endocrinology 147 (7): 3510－3518.

7）Niimi M (2006) Centrally administered neuropeptide S activates orexin-containing neurons in the hypothalamus and stimulates feeding in rats. Endocrine 30 (1), 75－79.

8）Roth AL, Marzola E, Rizzi A, Arduin M, Trapella C, Corti C, et al. (2006) Structure-activity studies on neuropeptide S. J Biol Chem 281 (30): 20809－20816.

9）Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Waftam TA, Holmes S, et al. (1999) Orexin activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. Proc Natl Acad Sci USA 96: 10911－10916.

10）Sakurai T (1999) Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. Regul Pept 85: 25－30.

11）Siegel JM (1999) Narcolepsy: A key role for hypocretins (orexins). Cell 98: 409－412.

12）Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. (1998) Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulates feeding behavior. Cell 92: 573－585.

13）Niimi M, Sato M, Taminato T (2001) Neuropeptide Y in the central control of feeding and interactions with orexin and leptin. Endocrine 14: 269－273.

14）Pare D, Quirk GJ, Ledoux JE (2004) New vistas on amygdala networks in conditioned fear. J Neurophysiol 92: 1－9.

Abstract

A new 20-amino acid peptide, neuropeptide S (NPS), was identified as the endogenous ligand of an orphan G protein-coupled receptor (GPCR). Both the NPS precursor and receptor mRNA have been found predominantly in the central nervous system. The most prominent expression of the NPS precursor is found in a previously uncharacterized cluster of neurons in the brainstem, located between the noradrenergic locus ceruleus and Barrington's nucleus. NPS receptor mRNA is widely distributed in areas with high expression levels including the cortex, hypothalamus, amygdala, and multiple midline thalamic nuclei. Functionally, the central administration of NPS induces long-lasting arousal and suppresses all stages of sleep. Arousal induced by NPS in the central nervous system might be related to the activation of orexin neurons. In addition, NPS is shown to be involved in the modulation of fear responses and feeding. The roles of NPS in the regulatory mechanism of arousal, anxiety and feeding, are summarized herein.

受付日　2006年10月6日
受理日　2007年1月18日