

# 香川県立保健医療大学リポジトリ

## ニューロペプチドWおよびニューロペプチドBによる 摂食、ストレスの調節

|       |                                                                                                             |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者:<br>公開日: 2021-06-21<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 新見, 道夫<br>メールアドレス:<br>所属:     |
| URL   | <a href="https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/175">https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/175</a> |

## ニューロペプチド W およびニューロペプチド B による摂食、ストレスの調節

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

### The Roles of Neuropeptide W and Neuropeptide B in Regulating Feeding and Stress

Michio Niimi \*

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

#### Abstract

Neuropeptide W (NPW) and neuropeptide B (NPB) have been recently identified as ligands for G protein-coupled receptor (GPR)7 and GPR8. The precise *in vivo* roles of these neuropeptide receptor pathways have not yet been fully demonstrated. This review summarized the roles of NPW and NPB in the regulatory mechanism of feeding and stress.

NPW is produced in neurons located in the hypothalamus and brainstem, and its receptors are present in the hypothalamus. An intracerebroventricular (icv) injection of NPW to rats suppresses dark phase feeding. Chronic infusion of NPW reduced food intake and body weight gain and increased the energy expenditure. Centrally administered NPW caused a dose-dependent increase in corticosterone levels in rats. The ability of icv-administered NPW to stimulate the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in rats was blocked by pretreatment with a corticotropin-releasing hormone antagonist. Immobilizing stress and cold exposure activated NPW-containing neurons in the hypothalamus of rats. These findings suggest that NPW is related to stress-responsive signal transduction, and NPW modulates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis.

NPB mRNA is detected in the rat brain, with the highest expression in the hypothalamus and hippocampus. Icv injection of NPB produces hyperlocomotion, hyperphagia during the first 2h followed by hypophagia in mice. Central administration of NPB increases plasma levels of corticosterone and prolactin, while decreasing growth hormone levels, suggesting a role in the stress-related neuroendocrine response.

**Key Words:** ニューロペプチド W (NPW) , ニューロペプチド B (NPB) , 摂食 (feeding) , ストレス (stress) .

\*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

ヒトゲノム情報によると、約 720 種類の G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の存在が推測されており、そのうち約 150 種類は内因性リガンドが不明ないわゆるオーファン (孤児) 受容体であると考えられている。このオーファン GPCR のリガンドとしてさまざまな新規生理活性物質が同定されている<sup>1)</sup>。

ニューロペプチド W (neuropeptide W; NPW) はオーファン GPCR である GPR7 および GPR8 の内因性リガンドとしてブタ視床下部抽出物から単離され、構造決定された<sup>2)</sup>。その後、ヒトゲノムから NPW に相同性を示す新規ペプチドが単離され、ニューロペプチド B (neuropeptide B; NPB) と命名された<sup>3)</sup>。Tanaka ら<sup>4)</sup>、Brezillon ら<sup>5)</sup> も異なる方法で NPW および NPB を同定している。

NPW と NPB の生理作用に関しては、GPR7 がラットの脳において摂食に重要な視床下部室傍核に分布していることから、摂食行動に関与していることが予想されていた。Shimomura ら<sup>2)</sup> は NPW をラットの脳室内へ投与すると、摂食が促進され、プロラクチン分泌が亢進されることを明らかにした。NPB mRNA もラットの脳において、視床下部、海馬や中脳、脳幹に分布していることから、摂食や神経内分泌、および学習に関与していることがうかがえる<sup>3)</sup>。その後の研究によれば、NPW と NPB は摂食を抑制すること、ストレス反応に関与していること、鎮痛作用を示すことなどが報告され、注目されている。

NPW と NPB 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について概説する。

## I NPW および NPB の構造解析

GPR7 および GPR8 は 1995 年にその遺伝子がクローニングされたオーファン GPCR である<sup>6)</sup>。これら 2 つの受容体は 64% のアミノ酸相同性を有し、オピオイド受容体あるいはソマトスタチン受容体に 40% 程度の相同性を示す。

Shimomura ら<sup>2)</sup> は GPR8 発現細胞に対するアゴニスト活性を指標にして、ブタ視床下部から、その内因性リガンドペプチドである NPW を同定した。NPW には成熟体ペプチドとして C 末端部分の長さが異なる 23 および 30 アミノ酸残

基の 2 種類のペプチドが存在することがわかった (図 1)。30 残基のペプチドは N 末端および C 末端がともに Trp(W) であることから NPW と命名された。NPW はヒト、ラット、マウス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。

Fujii ら<sup>3)</sup> はヒトゲノムから NPW に相同性を示す新規ペプチドの前駆体タンパク質をコードする遺伝子を発見した。この新規ペプチドは GPR7 に特異的なリガンドで、29 アミノ酸残基よりなり、その N 末端の Trp がプロモ化されていることより NPB と命名された。NPB はウシ、ラット、マウスでも同定されており、種族間のアミノ酸相同性は高い。ラットの NPB mRNA の発現は様々な組織で認められ、リンパ節、中枢神経系、乳腺や子宮などに多い。

## II NPW および NPB と摂食

GPR8 はげっ歯類で同定されておらず、GPR7 のみが、中枢神経系に多く発現し、GPR7 mRNA は扁桃核、海馬、視床下部、大脳皮質に局在しており<sup>7)</sup>、その分布から摂食に関連していることが予想されていた。最初に Shimomura ら<sup>2)</sup> はラット脳室内に NPW23 を投与し、明期の摂食を促進することを報告した。しかし、Ishii ら<sup>8)</sup> は雄の GPR7 ノックアウトマウスでは成熟期から過食が始まり、エネルギー消費は減少し、肥満を呈することを明らかにしている。一方、Mondal ら<sup>9)</sup> は NPW の脳室内投与により暗期と絶食誘導の摂食を抑制し、浸透圧ミニポンプを用いた NPW の持続脳室内投与においても摂食と体重増加を抑制することを観察している。また、NPW の脳室内投与により、ラットの体温が上昇し、熱産生量が増加することを報告している。これらの結果より、NPW は異化作用を促進することにより摂食を抑制するペプチドと考えられる。

NPB も同様に摂食行動に関与していることが明らかにされている。Tanaka ら<sup>4)</sup> はマウスに NPB を脳室内投与すると、最初の 2 時間で過食を誘導し、その後、摂食を抑制したと述べている。Samson ら<sup>10)</sup> は NPB のラット脳室内投与により明期 4 時間までの摂食を促進すると報告している。このように NPB も摂食調節ペプチドと考えられるが、その詳細についてはさらなる検討が必要である。



### III NPW および NPB とストレス

ストレスは中枢神経系に幅広く影響を与え、視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸を賦活し、不安や恐怖を惹起する。最近、様々な神経ペプチドが生体のストレス反応と深く関わっていることが明らかにされており、NPW と NPB もその一つであることが示されている。

NPW 産生ニューロンは視床下部の室傍核、視索上核、弓状核、背内側核、弓傍核 (脳弓周囲の核)、外側核などに分布していることから、ストレス反応との関連が示唆される<sup>11) 12)</sup>。NPW をラット脳室内に投与すると、血中プロラクチン、コルチコステロン濃度の上昇と、成長ホルモン分泌の低下が観察され、これはストレス時に見られるホルモン動態である<sup>13)</sup>。このコルチコステロンの分泌反応は、コルチコトロピン放出ホルモン (CRH) の拮抗薬である  $\alpha$ -helical CRH の前投与で抑制されることが報告されており、NPW は HPA 軸を活性化させると考えられる<sup>14)</sup>。そこで私たちは成熟雄ラットを用いて、拘束ストレスや寒冷ストレスにより NPW ニューロンが賦活化されるかどうかについて、神経の活動性を示す Fos 蛋白の発現を用いて検討した<sup>12)</sup>。拘束ストレスや寒冷ストレスにより、視床下部弓傍核の NPW 含有ニューロンの一部に Fos 蛋白の発現を認めた (図 2)。これはストレスにより NPW 含有ニューロンが賦活化されていることを示している。また、NPW をラット脳室内に投与すると室傍核小細胞部に Fos 蛋白が発現することから、NPW ニューロンの下流に CRH ニューロンの存在が示唆され、HPA 軸を活性化するものと考えられる。このように、NPW ニューロンが生体のストレス反応に関わっていることが、明らかになりつつある。

NPB をラット脳室内に投与すると NPW と同様に、血中プロラクチン、コルチコステロン濃度の上昇と、成長ホルモン分泌の低下が報告されている<sup>10)</sup>。また、抗 CRH 抗体を前処理すると、NPB による ACTH 分泌は完全に抑制される。このように NPB も HPA 軸に深く関わっていることが示唆され、ストレス関連ペプチドと考えられ、今後の検討が待たれる。

### IV NPW および NPB の鎮痛作用

GPR7 および GPR8 はオピオイド受容体に相

同性を有するが、NPW および NPB は鎮痛作用を示すことが報告されている<sup>4) 15) 16)</sup>。すなわち、ラットのクモ膜下に NPW あるいは NPB を前投与した後、足にホルマリンを皮下投与 (ホルマリンテスト) すると、その疼痛は抑制され、これらの効果はナロキソン (オピオイドレセプター・アンタゴニスト) では阻止されない<sup>15)</sup>。最近、Kelly ら<sup>16)</sup> は NPB 欠損マウスは軽度の成熟期発症の肥満を呈し、炎症痛に対し、痛覚過敏となることを観察している。これらの報告より、NPW および NPB はエネルギー代謝調節、ストレスのみならず鎮痛作用に関与していることは明らかである。

### おわりに

新規神経ペプチド NPW および NPB の生理的役割について概説した。今後、NPW や NPB によるエネルギー代謝の解明は、肥満の予防や治療につながるものと考えられ、また、ストレスが引き起こす種々の疾病に対する予防、治療の手がかりとなることが期待される。

### 文 献

- 1) Wise A, Jupe SC, Rees S (2004) The identification of ligands at orphan G-protein coupled receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44: 43 - 66.
- 2) Shimomura Y, Harada M, Goto M, Sugo T, Matsumoto Y, Abe M et al. (2002) Identification of neuropeptide W as the endogenous ligands for orphan G-protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. *J Biol Chem* 277: 35826 - 35832.
- 3) Fujii R, Yoshida H, Fukusumi S, Habata Y, Hosoya Y, Kawamata Y et al. (2002) Identification of a neuropeptide modified with bromine as an endogenous ligands for GPR7. *J Biol Chem* 277: 34010 - 34016.
- 4) Tanaka H, Yoshida T, Miyamoto N, Motoike T, Kurosu H, Shibata K et al. (2003) Characterization of a family of endogenous neuropeptide ligands for the G protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 6251 - 6256.
- 5) Brezillon S, Lannoy V, Franssen J-D, Poul, EL, Dupriez V, Lucchetti J et al. (2003) Identification of natural ligands for the orphan G protein-coupled

- receptors GPR7 and GPR8. *J Biol Chem* 278: 776 – 783.
- 6) O' Dowd BF, Scheideler MA, Nguyen T, Cheng R, Rasmussen JS, Marchese A et al. (1995) The cloning and chromosomal mapping of two novel human opioid-somatostatin- like receptor genes, GPR7 and GPR8, expressed in discrete areas of the brain. *Genomics* 28: 84 – 91.
- 7) Lee DK, Nguyen T, Porter CA, Cheng R, George SR, O'Dowd BF (1999) Two related G protein-coupled receptors: The distribution of GPR7 in rat brain and the absence of GPR8 in rodents. *Mol Brain Res* 71: 96 – 103.
- 8) Ishii M, Fei H, Friedman JM (2003) Targeted disruption of GPR7, the endogenous receptor for neuropeptides B and W, leads to metabolic defects and adult-onset obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10540 – 10545.
- 9) Moddal MS, Yamaguchi H, Date Y, Shimbara T, Toshinai K, Shimomura Y et al. (2003) A role for neuropeptide W in the regulation of feeding behavior. *Endocrinology* 144: 4729 – 4733.
- 10) Samson WK, Baker JR, Samson CK, Samson HW, Taylor MM (2004) Central neuropeptide B administration activates stress hormone secretion and stimulates feeding in male rats. *J Neuroendocrinol* 16: 842 – 849.
- 11) Dun SL, Brailoiu C, Yang J, Chang JK, Dun NJ (2003) Neuropeptide W-immunoreactivity in the hypothalamus and pituitary of the rat. *Neurosci Lett* 349: 71 – 74.
- 12) Niimi M, Murao K (2005) Neuropeptide W as a stress mediator in the hypothalamus. *Endocrine* 27: 51 – 54.
- 13) Baker JR, Cardinal K, Bober C, Taylor MM, Samson WK (2003) Neuropeptide W acts in brain to control prolactin, corticosterone, and growth hormone release. *Endocrinology* 144: 2816 – 2821.
- 14) Taylor MM, Yuill EA, Baker JR, Ferri CC, Ferguson AV, Samson WK (2004) Action of neuropeptide W in paraventricular hypothalamus: implications for the control of stress hormone secretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R270 – 275.
- 15) Yamamoto T, Saito O, Shono K, Tanabe S (2005) Anti-hyperalgesic effects of intrathecally administered neuropeptide W-23, and neuropeptide B, in tests of inflammatory pain in rats. *Brain Res* 1045: 97 – 106.
- 16) Kelly MA, Beuckmann CT, Williams SC, Sinton CM, Motoike T, Richardson JA et al. (2005) Neuropeptide B-deficient mice demonstrate hyperalgesia in response to inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 9942 – 9947.

受付日 2005年10月26日