

香川県立保健医療大学リポジトリ

オレキシンによる摂食、ストレス、睡眠の調節

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/198

オレキシンによる摂食、ストレス、睡眠の調節

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 Orexins in Regulating Feeding, Stress and Sleep

Michio Niimi*

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

Abstract

Orexin-A and -B are hypothalamic peptides isolated recently from the hypothalamus, and have been shown to stimulate food intake. Orexin neurons in the lateral hypothalamic area (LHA) were shown to receive terminal appositions from neuropeptide Y (NPY) fibers. Orexin neurons are regulated by plasma glucose, leptin and ghrelin levels. These observations suggest that orexin neurons sense the animal's nutritional state.

Orexin neurons project widely in the brain, and the physiological role of orexins is likely to be complex. Recent studies suggest that stress activates the orexin-containing neurons in the hypothalamus, releases orexin in the central nervous system and activates corticotropin-releasing hormone (CRH) pathways in the activation of hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. In addition, orexins have been reported to have roles in regulating the sleep-wake cycle. In a canine model, narcolepsy is caused by orexin receptor-2 mutations. Preproorexin knockout mice have narcolepsy. Human narcolepsy is generally not due to gene mutations, but orexin neurotransmission is impaired. Orexin-A in cerebrospinal fluid is undetectable in almost all patients with narcolepsy. This review summarizes roles of orexin in the regulatory mechanism of feeding, stress and sleep.

Key Words: オレキシン (orexin)

摂食 (feeding)

ストレス (stress)

睡眠 (sleep)

ナルコレプシー (narcolepsy)

*連絡先: 〒761-0123 香川県木田郡牟礼町大字原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 Hara, Mure-cho, Kita-gun, Kagawa, 761-0123, Japan

はじめに

オレキシン (orexin) は別名ヒポクレチンとも呼ばれ、オーファン受容体の内因性リガンドとして同定された神経ペプチドであり、オレキシン A および B からなるペプチドファミリーである。オレキシンは視床下部の外側野の神経で産生され、絶食によりその産生が促進され、ラットの脳室内に投与すると摂食量が増加することより、摂食調節因子であることが明らかにされている¹⁻²⁾。肥満遺伝子 (*ob*) の産物であるレプチンは脂肪細胞で産生され、視床下部に作用して食欲とエネルギー消費を調節するが³⁻⁴⁾、オレキシンとの密接な関係が明らかとなってきた⁵⁾。その後、自律神経系や神経内分泌の調節因子としての作用も報告され、特にストレス反応に関与していることが注目される。さらに、オレキシンは睡眠・覚醒サイクルにおいても重要な役割を担っていることがわかってきた。また、睡眠障害の一つで病因の不明であったナルコレプシーにオレキシン伝達系が関与していることが証明された。

本稿ではオレキシンの多彩な生理作用とその臨床的意義について最近の知見を述べる。

1) オレキシン・オレキシン受容体

オレキシン前駆蛋白質よりオレキシン A とオレキシン B が産生される。オレキシン A は33アミノ酸残基からなり、分子内に2つのジスルフィド結合を有している (図1)¹⁾。一方、オレキシン B は28残基からなる直線状のペプチドである。両者の相同性は46%でC末端側がよく似ている。オレキシン A のアミノ酸配列はヒト、ウシ、ラット、マウスで共通であるが、オレキシン B はヒトとラット、マウスで若干異なる。オレキシンの mRNA 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、その神経線維は視床下部では室傍核、弓状核に多く、さらに嗅脳、大脳皮質、大脳辺縁系、視床、脳幹では中脳の青斑核、橋の縫線核などに広く投射している⁶⁾。

オレキシン受容体 (OX-R) には OX 1-R と OX 2-R がある。ともに G 蛋白質共役受容体で、OX 1-R はオレキシン A に対する親和性がオレキシン B に対する親和性より50倍程度高く、OX 2-R はオレキシン A と B に対する親和性が同じである。両受容体はアミノ酸レベルで64%の相同性をもっている。OX 1-R と OX 2-R は異なった分布をしており、OX 1-R mRNA は視床下部の腹内側

核に豊富であり、OX 2-R は室傍核に多く、さらに中枢に広範な分布を示す⁷⁾。

2) オレキシンと摂食

オレキシンの mRNA は絶食で増加し、オレキシン A または B を脳室内投与すると摂食は増加することより、摂食亢進性ペプチドであることが明らかにされている。オレキシン B のその作用は A に比しやや弱く、持続時間も短い。外側野のオレキシン含有ニューロンは弓状核のニューロペプチド Y (NPY) ニューロンに投射し、NPY ニューロンから入力を受ける (図2)⁸⁾。オレキシンの摂食増加作用は NPY 受容体 (NPY-Y1) 特異的拮抗剤により部分的に抑制され、NPY 神経系を介していることが報告されている⁹⁾。また、ラットに NPY を脳室内投与すると、視床下部室傍核、外側野などに神経細胞の活動性を示す Fos 発現が増加するが、この神経の一部はオレキシン含有ニューロンであり、NPY の摂食増加作用の一部はオレキシン神経系を介することが証明されている¹⁰⁾。このように NPY 神経系とオレキシン神経系は相互にシナプスを形成し、摂食行動に関与している。オレキシンニューロンは摂食を抑制する pro-opiomelanocortin (POMC) ニューロンともシナプスを形成している⁸⁾。

外側野に認められるオレキシン含有ニューロンの多くはレプチン受容体を有している¹¹⁾。同じ外側野に存在するメラニン凝集ホルモン (melanin-concentrating hormone; MCH) 含有ニューロンもレプチン受容体を有するが、オレキシンニューロンとは異なっている。Lopez ら¹²⁾はレプチンがラット視床下部における絶食の誘導によるオレキシン mRNA と OX 1-R mRNA の増加を抑制し、OX 2-R mRNA は変化しなかったと述べており、オレキシン神経系はレプチンによる制御を受けていると考えられる。Moriguchi ら¹³⁾はインスリン低血糖により Fos 蛋白が外側野のオレキシン神経系に誘導されることを証明し、ブドウ糖感受性ニューロンの一部はオレキシンニューロンであると述べている。このようにオレキシン神経系はレプチンや血糖値によって制御されている。また、最近、胃から発見された摂食亢進作用を持つグレリン¹⁴⁾は、レプチンと拮抗的に作用する。このグレリンの視床下部弓状核の神経線維が外側野のオレキシン含有ニューロンに直接投射しており、グレリンの摂食亢進作用の一部はオレキシン神経系を介していると考えられる¹⁵⁾。絶食時には、血糖

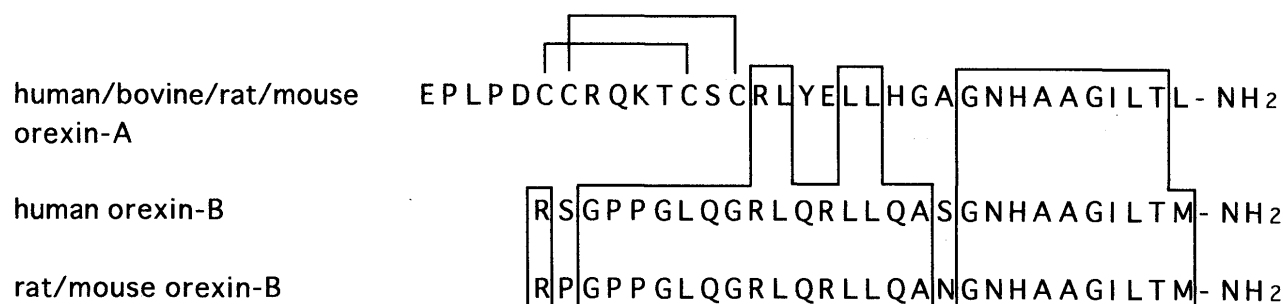


Fig.1 Amino acid sequences of mammalian orexins. Structures of mature orexin-A and -B peptides. The topology of the two intrachain disulfide bonds in orexin-A is indicated above the sequence. Boxes indicate amino acid identities.

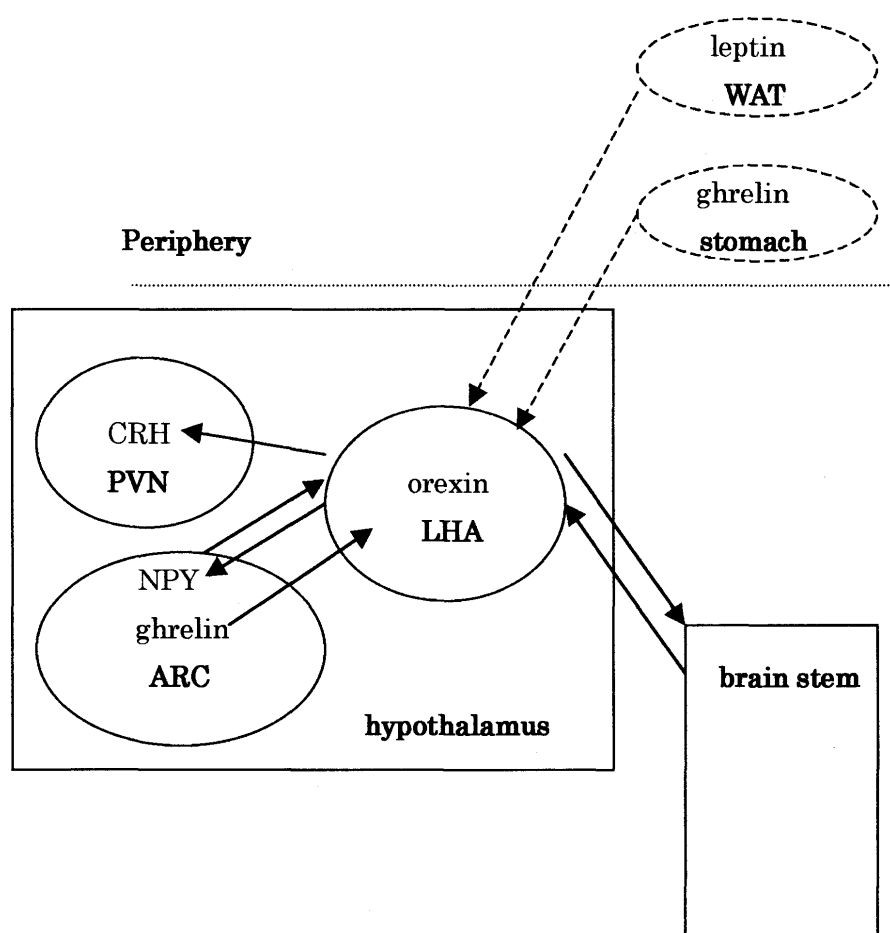


Fig.2 Schematic summary of the central pathways involved in regulating feeding, stress and sleep-wake cycle. ARC: arcuate nucleus, LHA: lateral hypothalamic area, PVN: paraventricular nucleus, WAT: white adipose tissue, CRH: corticotropin-releasing hormone, NPY: neuropeptide Y.

値が下がり、食行動の開始を駆動するペプチドであるグレリン濃度が上昇する。これらの液性情報を受け、オレキシン神経は活性化されると思われる。

それでは肥満の形成にオレキシンはどの程度関与しているのだろうか。オレキシンの摂食促進作用は短時間であり、Yamanaka らは¹⁶⁾はオレキシンの慢性投与では肥満は惹起されないと報告している。しかし、オレキシン欠損マウスでは、野生型と比較して摂食量が少ないにもかかわらず肥満を呈してくる¹⁷⁾。これらのことからオレキシンが摂食・代謝調節に重要であることが推定される。

3) オレキシンとストレス

ストレスは身体疾患だけでなく、不安障害やうつ病といった精神疾患の発症に深くかかわっている。つまりストレスは、中枢神経系に幅広く影響を与え、視床下部—下垂体—副腎系を賦活し、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なりつつあるが、オレキシンもその一つであることが報告されている。Ida ら¹⁸⁾はオレキシンを脳室内に投与すると、顔洗い行動、毛づくろい行動および探索行動が増加し、これらの行動はコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) アンタゴニスト (α -helical CRH) の前投与で抑制され、拘束ストレスや寒冷ストレスにより視床下部外側野の mRNA が増加したと述べている。Sakamoto ら¹⁹⁾は、ラットの拘束ストレスおよび寒冷ストレスでオレキシン産生ニューロンが活性化されることを観察し、脳室内にオレキシン A を投与すると、視床下部室傍核小細胞部および扁桃体中心核に存在する CRH 産生ニューロンの活動性を増加させることを証明し、CRH を介したオレキシンのストレス反応への関与を明らかにしている。Zhu ら²⁰⁾は、痛み刺激ではオレキシンニューロンに Fos 蛋白が誘導されるが、条件恐怖刺激では Fos 蛋白の発現は認められず、オレキシン神経系においてストレス刺激の効果は刺激の種類に依存すると述べている。ラットにおいて、痛み刺激は摂食を増加させるが、条件恐怖刺激では摂食を減ずることがすでに報告されており、オレキシン神経系がある種のストレス誘導の摂食に関係していると推定されている。

4) オレキシンと覚醒・睡眠

オレキシン神経系は広範な投射経路を持っており、様々な生理作用があるが、最近、覚醒作用を

有することが明らかとなった。Hagan ら²¹⁾は、ラットにオレキシンを脳室内投与すると覚醒レベルは上昇し、自発運動量が増加し、青斑核におけるノルアドレナリンニューロンの発火を増加させ、血中コルチコステロン濃度の上昇と血中プロラクチン濃度の低下が認められたと報告した。このことより、オレキシンの摂食行動の促進は覚醒作用の誘発と関係が深いと考えられる。また、オレキシン欠損によりナルコレプシーが発症するため、オレキシンは正常の睡眠・覚醒制御に関与していると考えられる。

ナルコレプシーは「居眠り病」とも呼ばれ、多彩な症状を呈する睡眠障害の一つに分類されている。Lin ら²²⁾は、遺伝子解析 (ポジショナルクローニング) により遺伝性ナルコレプシーのイヌから原因遺伝子を同定し、それが OX2-R 遺伝子であることを証明した。さらにオレキシン遺伝子欠損マウスにおいてもイヌの遺伝性モデルと同様、夜間の活動期に脱力発作 (カタプレキシー) を起こし、ナルコレプシーに特徴的なレム睡眠の出現頻度が増加することが報告されている²³⁾。

明らかにされているナルコレプシー患者の有病率は1万人に3~16人と推定され、約70%が10歳代に発病し、生涯にわたって続く。ナルコレプシーの主な睡眠障害は①昼間の眠気過剰②情動性脱力発作③入眠時幻覚④睡眠麻痺⑤夜間睡眠分断からなる。昼間の過度の眠気と脱力発作が確かめられればナルコレプシーの可能性が高い。脳波では持続性浅眠波形の出現や、逆説的 α 波ブロックが特徴的であるが、これのみで診断はできない。睡眠潜時反復検査 (multiple sleep latency test; MSLT) が必要である。MSLT とは、昼間2時間間隔で5回睡眠潜時を反復測定する睡眠ポリグラフ検査法である。この検査で、平均睡眠潜時が5分以下で入眠時レム期が2回以上出現するのをナルコレプシー診断の条件とするものである。

ナルコレプシーの発症には遺伝的要因が関与していることが知られており、HLA の DQB1 *0602 (DQ1 のサブタイプ) 陽性率が高く、自己免疫疾患である可能性が示唆されてきた。また、最近、典型的な情動脱力発作を持つナルコレプシー患者において髄液中のオレキシン濃度が著明に減少していることが示された²⁴⁾²⁵⁾。このことは何らかの理由でオレキシン神経が機能低下をおこし、オレキシン濃度が低下したと考えられる。髄液中オレキシン濃度の測定は今後のナルコレプシーの診断基

文 献

準や治療法の選択の上で重要な検査法になると思われる。Peyron ら²⁶⁾は、ナルコレプシー患者において乳児期発症のオレキシン遺伝子異常による1例を報告したが、大部分の症例では脳弓周囲部のオレキシンニューロンの損失を認め、オレキシン・オレキシン受容体の機能不全が発症に関与していると述べている。

ナルコレプシーの病因におけるオレキシンの役割については Siegel²⁷⁾の仮説がある。すなわちオレキシン神経の機能低下はアセチルコリンとモノアミンの覚醒システムを減弱させ、前脳基底部の睡眠系を抑制しなくなるため、睡眠発作をおこす。また、脳幹の運動刺激系のノルアドレナリン、セロトニン作動系が減弱し、運動抑制系をおさえるため脱力発作(カタプレキシー)をひき起こす。このような研究成果より、今後、ナルコレプシー患者にはオレキシンあるいはオレキシン・アゴニストを使用した治療の可能性が考えられる。

ナルコレプシー患者と肥満に関する報告もいくつかみられる。ナルコレプシー患者はやせていると考えられるが、むしろ肥満が多く、2型糖尿病の頻度も高いことが知られている。この原因としては患者の活動性の低下、睡眠量の増加などエネルギー消費の低下が考えられる。Schuld ら²⁸⁾は、男女14~70歳のナルコレプシー患者の body-mass index (BMI) を検討し、対照群に比して高値であると報告している。また、彼等はナルコレプシー患者のレプチン値を測定し、髄液中レプチンは有意な差を認めないが、血中レプチンは対照群(年齢、性、BMI はつりあっている)より有意に50%以上減少していたと述べている²⁹⁾。脳のオレキシン機能が低下すると血中レプチンは低く保たれると考えられ、これが将来の肥満につながるとも考えられる。

おわりに

オレキシンの生理的役割および臨床的意義について概説した。今後さらに摂食やストレス、睡眠・覚醒におけるオレキシンの役割や病態生理学的意義の解明が進展し、臨床検査や治療法の開発に応用されることが期待される。

- 1) 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.
- 2) Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X-B, Foye PE, Danielson PE, et al. (1998) The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 322-327.
- 3) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432.
- 4) Niimi M, Sato M, Yokote R, Tada S, Takahara J (1999) Effects of central and peripheral injection of leptin on food intake and on brain c-fos expression in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rat with hyperleptinemia. *J Neuroendocrinol* 11: 605-611.
- 5) Sakurai T (1999) Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. *Regul Pept* 85: 25-30.
- 6) Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K (1999) Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 827: 243-260.
- 7) Trivedi P, Yu H, MacNail DJ, Ploeg V, Guan X-M (1998) Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett* 438: 71-75.
- 8) Horvath TL, Diano S, Anthony N (1999) Synaptic interaction between hypocretin (orexin) and neuropeptide Y cells in the rodent and primate hypothalamus: A novel circuit implicated in metabolic and endocrine regulations. *J Neurosci* 19: 1072-1087.
- 9) Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A, Matsuzaki I, et al. (2000) Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res* 859: 404-409.
- 10) 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.
- 11) Meister B (2000) Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus. *Vitam Horm* 59: 265-304.

- 12) Lopez M, Seoane L, del Carmen Garcia M, Lago F, Casanueva FF, Senaris R, Dieguez C (2000) Leptin regulation of prepro-orexin and orexin receptor mRNA levels in the hypothalamus. *Biochem Biophys Res Comm* 269: 41–45.
- 13) Moriguchi T, Sakurai T, Nambu T, Yanagisawa M, Goto K (1999) Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia. *Neurosci Lett* 264: 101–104.
- 14) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656–660.
- 15) Tosinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, et al. (2003) Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinol* 144: 1506–1512.
- 16) Yamanaka A, Sakurai T, Katsumoto T, Yanagisawa M, Goto K (1999) Chronic intracerebroventricular administration of orexin-A to rats increases food intake in daytime, but has no effect on body weight. *Brain Res* 849: 248–252.
- 17) Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. (2001) Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 30: 345–354.
- 18) Ida T, Nakahara K, Hanada R, Nakazato M, Murakami N (2000) Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. *Biochem Biophys Res Comm* 270: 318–323.
- 19) Sakamoto F, Yamada S, Ueta Y (2004) Centrally administered orexin-A activates corticotrophin-releasing factor-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and central amygdaloid nucleus of rats: possible involvement of central orexins on stress-activated central CRF neurons. *Regul Pept* 118: 183–191.
- 20) Zhu L, Onaka T, Sakurai T, Yada T (2002) Activation of orexin neurons after noxious but not conditioned fear stimuli in rats. *Neuro Report* 13: 1351–1353.
- 21) Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Waftam TA, Holmes S, et al. (1999) Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 10911–10916.
- 22) Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. (1999) The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98: 365–376.
- 23) Chemelli R, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. (1999) Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98: 437–451.
- 24) Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E (2000) Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 355: 39–40.
- 25) Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, et al. (2002) The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 59: 1533–1562.
- 26) Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. (2000) A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 9: 991–997.
- 27) Siegel JM (1999) Narcolepsy: A key role for hypocretins (orexins). *Cell* 98: 409–412.
- 28) Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmacher T (2000) Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet* 355: 1274–1275.
- 29) Schuld A, Blum WF, Uhr M, Haack M, Kraus T, Holsboer F, Pollmacher T (2000) Reduced leptin levels in human narcolepsy. *Neuroendocrinol* 72: 195–198.

受付日 2004年10月5日