

## オレキシンの生理機能の解明

筑波大学大学院人間総合科学研究科・感性認知脳科学専攻(基礎医学系)

桜井 武

### 【はじめに】

われわれは 1998 年に新規神経ペプチド、オレキシンを同定した。オーファン受容体(とくに G 蛋白質共役型受容体)から対応する内因性の生理活性物質を同定する手法は、近年“reverse pharmacology(逆薬理学)”と呼ばれている。この方法により、いくつかの新規生理活性ペプチドが同定されている。オレキシンは、この手法ではじめて同定された新規生理活性ペプチドである。オレキシンは摂食中枢に局在し、脳室内投与によって摂食量を増加させる作用があることなどから、当初、摂食行動を制御する神経ペプチドとして注目された。その後、睡眠障害「ナルコレプシー」とオレキシンの深い関係が明らかになったため、オレキシンの覚醒・睡眠制御における役割に注目が集まっている。ナルコレプシーは正常な睡眠・覚醒のパターンを維持出来ず、睡眠・覚醒の各ステージが分断化、つまり頻繁に移り変わることを特徴とする神経疾患である。そのため、オレキシンは正常な睡眠・覚醒パターンの維持・制御、とくに各ステージの安定性や維持に重要な役割をしていると考えられる。筆者らの最近の研究により、オレキシン産生神経の入出力系が解明され、情動やエネルギー恒常性、摂食行動の制御系、覚醒制御システムとの相互の関係が明らかになってきた。摂食行動は、エネルギー恒常性を維持する制御系や、情動の制御、報酬系、睡眠・覚醒などさまざまな系が関わって制御されているが、オレキシン神経はこれらの系との相互作用により、睡眠・覚醒および摂食行動の制御を行っていると考えられる。

### 1. オレキシン系の概要

われわれは、ヒトの 2 種のオーファンG蛋白質共役受容体に対するリガンドとして関連する生理活性ペプチド2種を同定し、オレキシン(orexin)-A および-B と命名した[1]。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(図1A)。ヒトプレプロオレキシン遺伝子は 17 番染色体長腕(17q21)に位置する[1, 2]。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1B)。一方、またオレキシン-B は28アミノ酸残基からなる直鎖状のペプチドである。

ほ乳類においては、オレキシン受容体には2種のサブタイプが存在する。両者とも G 蛋白質共役受容体であるが、OX<sub>1</sub> 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倍程高い。OX<sub>2</sub> 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[1] (図1A)。われわれは培養細胞に発現させた系で、OX<sub>1</sub> 受容体は、G タンパク質の subclass のうち、Gq に特異的に共役しており、一方 OX<sub>2</sub> 受容体は、Gq および Gi/o に共役していることを証明した[3] (図 1A)。

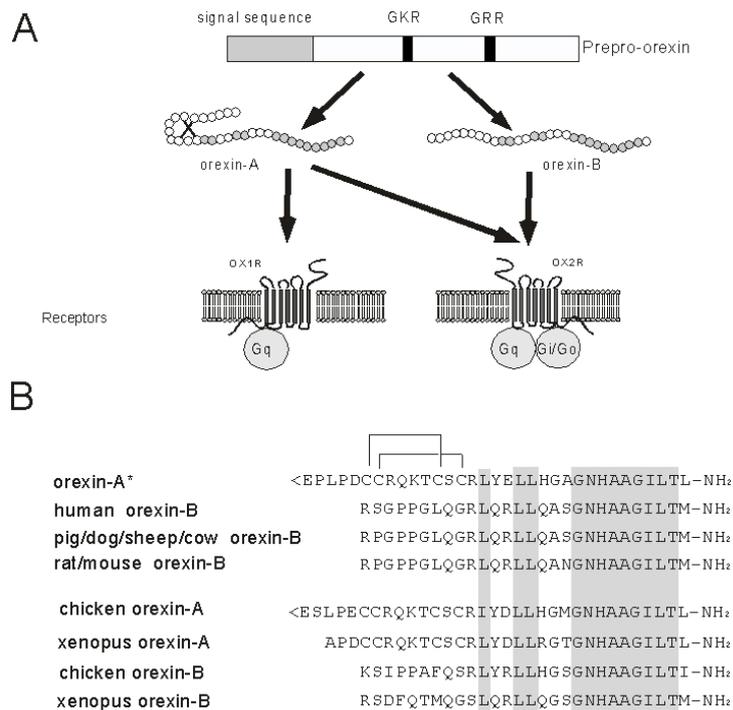


図 1. オレキシン系の概要。A. オレキシン-A と-B は共通の前駆体プレプロオレキシン (prepro-orexin) から、生成される。オレキシンの受容体には 2 種のサブタイプが知られており、OX1 受容体は、オレキシン A に選択的であるが、OX2 受容体はオレキシン-A、-B の両者を受容する。B. 各動物種のオレキシン-A と-B の構造。オレキシン A の構造は、哺乳類の多くで完全に保存されている。

*In situ* hybridization により、両受容体の組織分布が明らかにされており、後で述べるオレキシン産生神経の投射先とよく一致しており、中枢神経系に広く分布しているが両受容体のサブタイプによって組織分布は異なっている[4]。たとえば視床下部では、摂食行動に関連の深い視床下部の弓状核 arcuate nucleus (Arc) や腹内側核 ventrolateral hypothalamus (VMH)、外側野 lateral hypothalamic area (LHA) では OX<sub>2</sub> 受容体が発現している。脳内でもっとも強い発現のみられるのは、OX1 受容体は青斑核 (locus coeruleus; LC)、OX<sub>2</sub> 受容体は視床下部後部に位置する結節乳頭体核 (tuberomammillary nucleus; TMN) である。LC は、ノルアドレナリン神経、TMN はヒスタミン神経の起始核であり、モノアミン系とオレキシン系の強い関係が示唆される。セロトニン神経の起始核である縫線核 (raphe nucleus) や、ドーパミン神経の起始核である腹側被蓋野 (ventral tegmental area) には、OX<sub>1</sub> 受容体と OX<sub>2</sub> 受容体両方の発現が見られる。実際に、ノルアドレナリン作動性神経、ヒスタミン神経、ドーパミン神経、セロトニン神経を含め *in vitro* の電気生理学的実験によりオレキシンによって強く活性化されることが示されている[5-7]。これらのことから、オレキシン神経は、脳幹と視床下部のモノアミン神経系に投射し、それらの神経に対して興奮性の影響を与えていると考えられる。また、REM 睡眠の制御に関わる脳幹のアセチルコリン神経 (外背側被蓋核 laterodorsal tegmental nucleus; LDT と橋脚被蓋核 pedunculopontine tegmental nucleus; PPT) にも OX<sub>2</sub> 受容体の発現が見られ、これらの核の活性にも影響を及ぼしていると考えられるが、これらの核に関しては、GABA 作動性の介在ニューロンを介する抑制性の制御が存在する[8]。

## 2. オレキシンの薬理活性

オレキシン受容体の分布はオレキシンがモノアミン系神経およびコリン作動性神経の制御や、視床下部の神経細胞の活動に影響を与えることにより複雑な生理活性を果たしていることを示唆している。オレキシンには、当初報告された摂食量の増加[1]のほかにもさまざまな薬理活性があることが示されている。動物の脳室内に投与すると、自発運動量の亢進[7]、常同行動の亢進[7]、飲水量の増加[9]、覚醒時間の延長[5]、交感神経系の活性化[10]などが認められる。血中コルチコステロン濃度の上昇[5]、プロラクチン濃度の低下[5]など、内分泌系への作用も観察される。一見複雑な作用に見えるが、動物の覚醒レベルを上げる作用に伴う現象という点で一貫した作用と考えられる。

## 3. オレキシン産生神経の概要

オレキシンは摂食中枢とされる視床下部外側野に散在する神経細胞に特異的に発現しているが、これらの神経細胞の軸索は小脳をのぞく中枢神経系全域に投射していることが明らかになった(図 2)[11]。視床下部内部では弓状核や腹内側核など、摂食に関連する核に密な投射がみられるが、視床下部の外では、モノアミン神経系の起始核である青斑核 locus coeruleus (LC)、縫線核 raphe nucleus、結節乳頭体核 tuberomamillary nucleus(TMN)に顕著な投射がみられる。橋のコリン作動性神経の起始核(外背側被蓋核 laterodorsal tegmental nucleus(LDT)と橋脚被蓋核 pedunclopontine tegmental nucleus(PPT))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・睡眠リズムの制御に重要な働きをしており、オレキシン神経は、その上流において、これらの核を制御していると考えられる。LCには、OX<sub>1</sub> 受容体、TMNにはOX<sub>2</sub> 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[4] (図 2)。また LDT、PPT には、主にOX<sub>2</sub> 受容体の発現が見られる。このことから、これらの核の入力系としてオレキシンが働いて、覚醒・睡眠の調節に関わっていると考えられている。このような投射経路から、オレキシン作動性神経は視床下部内のメカニズムを介して摂食行動を制御するとともに、視床下部で統合された情報を脳幹のモノアミン作動性神経、コリン作動性神経に伝達する役割を担っていると思われる。摂食行動は、認知機能、情動、行動などが複雑に組み合わさった行動であり、種々の局面からとらえる必要があるが、摂食行動に着目した場合、オレキシンは、行動を支えるための覚醒維持、モチベーションの維持などに関わっている可能性がある。同時に弓状核にも投射し、NPY 神経や POMC 神経を介して摂食行動を制御していると考えられている[12]。

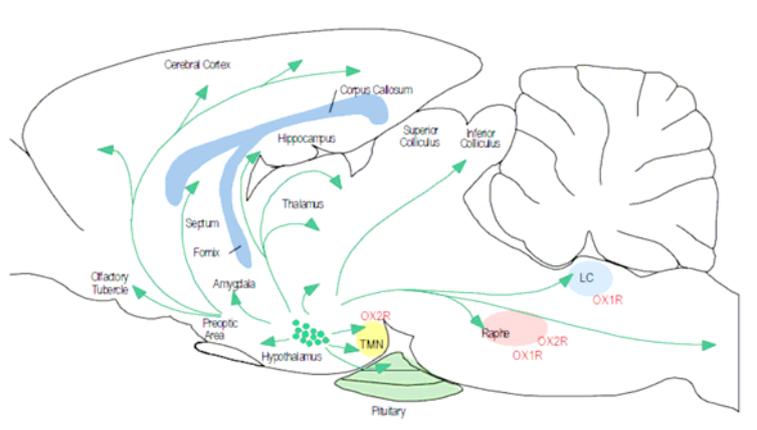


図2 ラット脳内におけるオレキシン神経の投射様式模式的に示したもの

オレキシン神経の細胞体は視床下部に限局するが、投射先は小脳をのぞ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や、視床下部内の弓状核、腹内側核など摂食行動の制御に関与する部分にとくに強い投射が見られる。これらの領域にはオレキシン受容体(OX1R、OX2R)の発現が観察される。

#### 4. ナルコレプシーとオレキシン

オレキシンノックアウトマウス、OX<sub>2</sub> 受容体のノックアウトマウス、あるいはオレキシン神経を変性させたトランスジェニックマウスでは、ヒトのナルコレプシーと酷似した病態をしめすことが報告された[13, 14]。また、遺伝性のナルコレプシーの犬では OX<sub>2</sub> 受容体の遺伝子に突然変異が見いだされた。その後、ヒトのナルコレプシー患者での検討が進められ、患者の死後脳においてオレキシン神経が脱落していることが明らかになっている[15]。こうして、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から、オレキシンの睡眠・覚醒の制御における働きがクローズアップされることになった[15, 16]。ナルコレプシー患者の約90%に髄液中のオレキシン濃度の著しい低下がみられる[17]。

ナルコレプシーは、思春期前後に発症する症例が多く、強い眠気を主訴とすることが多い。また、情動(特に喜びや笑い)によって抗重力筋の緊張が低下する発作、“カタプレキシー”が伴うことが多い。とくに、日常生活のうえで、「覚醒しているべき時」に覚醒を維持できないということが問題となる。逆に睡眠時にも頻回の覚醒によって睡眠が妨げられるなど、さまざまな症状(入眠時幻覚や入眠麻痺)を呈する。その病態生理にオレキシン欠損が関与することから、オレキシンは睡眠・覚醒状態の適切な維持・制御に重要な役割を持っていると考えられる。ナルコレプシーは米国では 2000 人に一人、本邦では 600 人に一人が罹患するとされている。罹患率に性差はない。ナルコレプシーの症状は、覚醒・睡眠の各相(覚醒、non-REM 睡眠、REM 睡眠)が適切に維持出来ないことに起因しており、ポリグラフの所見では、睡眠・覚醒の断片化(覚醒相と睡眠相の間の相転移が頻繁に起こる)、覚醒相から直接 REM 睡眠に陥る現象(sleep-onset REM 現象)の出現が特徴的である。ナルコレプシーは、古くから HLA classII 抗原の特定のハプロタイプ(HLA DQB1\*0602 と DQA1\*0102 が 85%以上の患者にみられる)との相関が知られていたが、このことは自己免疫機序による後天的なオレキシン神経の破壊の可能性を示唆している。このように、変性の機序は不明であるが、ナルコレプシーがオレキシン神経に特異的に生じる神経変性に基づくいわゆる神経変性疾患の一つであることが明らかになった。われわれはトランスジェンを用いてオレキシン神経を後天的に変性させることによりナルコレプシーのモデルマウスを作製した[18]。このマウスでも睡眠・覚醒の各ステージの断片化やカタプレキシー様の発作を認める(図 3)。このマウスは、ヒトのナルコレプシーと同様の病態モデルとなると考えられ、様々な研究機関から供与依頼を受け、現在、ナルコレプシーの病態生理の解明や、治療法の解明に役立っている。

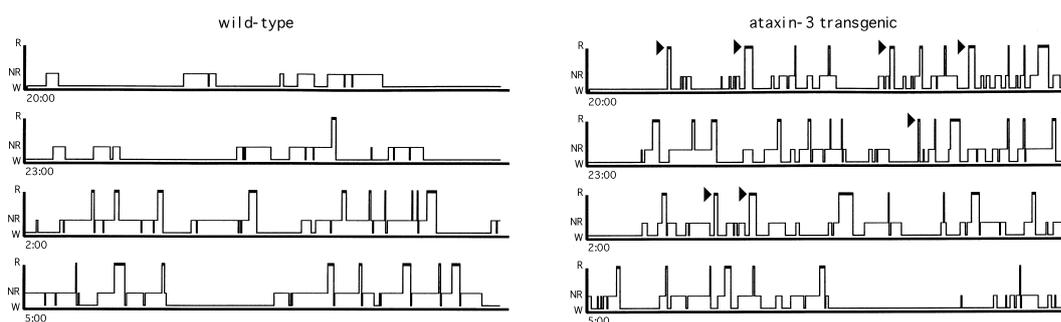


図 3. オレキシン神経欠損マウス(orexin/ataxin-3 マウス)の睡眠覚醒の特徴を暗期(活動期)12時間の典型的な睡眠図(ヒプノグラム)で示したもの。R, REM 睡眠、NR, non-REM 睡眠、W, 覚醒を示す。横軸は時間。オレキシン神経欠損マウスは野生型のマウスに比べ、頻繁に睡眠・覚醒のステージの間の相転移を繰り返すことがわかる。

このようにナルコレプシーは、オレキシンの欠損に基づく症状であるため、オレキシンを脳内に補充することによって、治療が出来る可能性がある。このことを検証するためにわれわれのグループはトランスジーンを用いてオレキシンを持続的に異所性に発現させたマウス(CAG/orexin マウス)とオレキシン神経が欠損したナルコレプシーマウス(orexin/ataxin-3 マウス)と掛け合わせたダブルトランスジェニックマウスを解析したところ、覚醒相におけるカタプレキシー様の脱力発作は消失し、長い覚醒時間が維持出来るようになるなど、ナルコレプシー症状の消失が確認出来た。同様に脳室内へオレキシンを投与することによってもナルコレプシーの症状は改善できた[19]。このことから、経口投与可能なオレキシンのアゴニストは画期的なナルコレプシー治療薬になる可能性があることが示された。しかしながら、持続的にオレキシン遺伝子を発現させたマウスでは休眠相である明期において、長期の non-REM 睡眠が維持できないという睡眠異常が見られる。このことから、オレキシン神経は覚醒時には活性化、睡眠時には抑制されるといった適切な活性調節により脳幹のモノアミン・アセチルコリン神経の活性を統合・制御し、睡眠・覚醒の各相を維持する機能を果たしていると考えられる。

モノアミン神経は、覚醒時に活性が高く、睡眠時に低下することが電気生理学的に示されており、また、大脳皮質に投射して覚醒を維持する働きを持っている。また、モノアミン系の神経細胞と視索前野の睡眠時に活性の高い GABA 作動性神経は、相互に抑制する関係にあり、このような神経回路は睡眠と覚醒の相転移がスピーディーに起こるようないわゆる”flip-flop”のシステムを作っていると考えられる(図 4)。その反面、この機構だけでは睡眠相と覚醒相の移り変わりが頻繁に起こってしまう性質をもつはずである。そこにオレキシンが介在することにより、覚醒相におけるモノアミン系の神経細胞の活性を強力かつ持続的に高め、覚醒相を優位に傾けて覚醒を維持する機能を発揮していると思われる(図 4)。

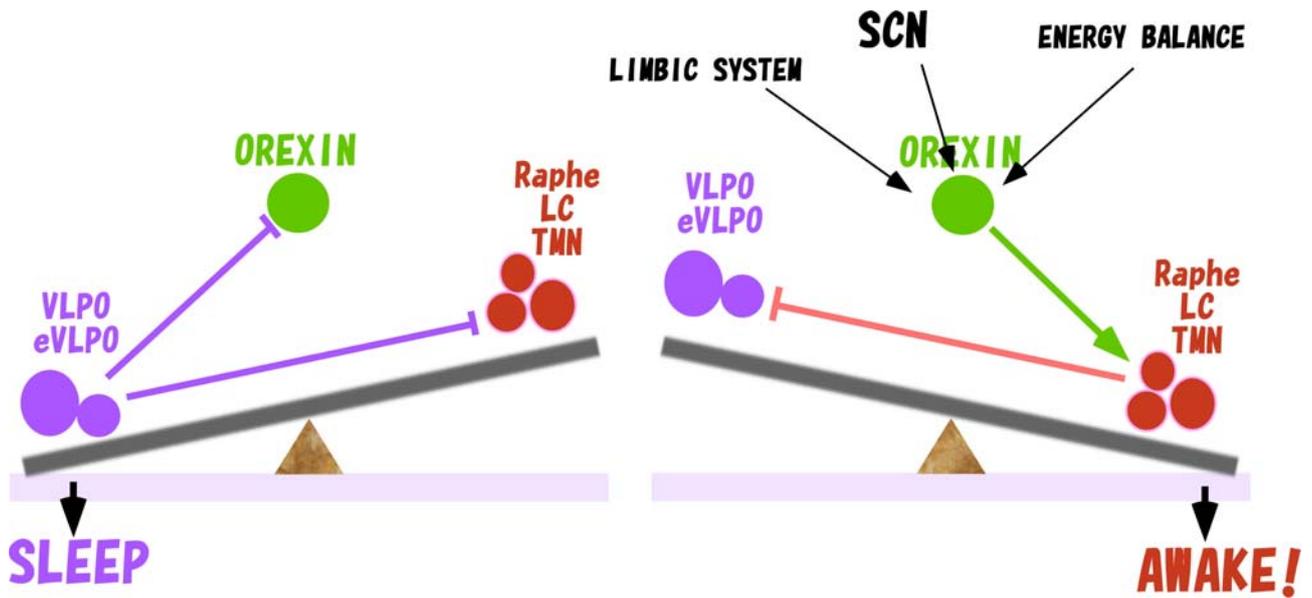


図 4 オレキシン神経の機能を模式的に表したものの。視床下部・脳幹に局在するモノアミン神経 (raphe, LC, TMN に存在するセロトニン、ノルアドレナリン、ヒスタミン神経) は、覚醒時に高い活性を示し、大脳皮質に投射して覚醒を維持する働きをしている。一方、視索前 (POA)、とくに、VLPO の領域には、睡眠時に活性が高く、GABA をトランスミッターとして持つ神経細胞 (sleep-active neurons) が存在し、上記のモノアミン神経を抑制し、睡眠を作り出している。モノアミン神経は大脳皮質を活性化するとともに VLPO の sleep active neurons を抑制する。このように睡眠中枢と覚醒中枢は相互に抑制しあうことにより、スピーディーに覚醒と睡眠のスイッチングが行われるが、反面、それぞれの状態の維持がしにくく、相転移がおこりやすいという性質を持つと考えられる。そこにオレキシン神経が介在し、覚醒するべき時にモノアミン神経を活性化することによって、バランスを覚醒の方に傾け、覚醒を維持しようとする。オレキシン神経には大脳辺縁系からの入力があり、情動に応じて覚醒を維持する機構を形成している。またレプチンや血糖値の影響も受けることによりエネルギーバランスが負に傾くと覚醒を高めるように働く。

## 5. オレキシン産生神経の制御機構

オレキシン産生神経が欠損すると長時間の覚醒状態を適切に維持できなくなり、ナルコレプシー様のフェノタイプがあらわれる。逆に、オレキシンを持続的に発現するトランスジェニックマウスでは、non-REM 睡眠の分断化、つまり non-REM 睡眠が覚醒によって分断されてしまう現象が見られる[19]。これらのことから、オレキシン神経が適切な時に on、あるいは off になるような機構や、その状態を維持するための機構が存在していると考えられる。これらの制御系を明らかにするために、われわれはオレキシン神経の電気生理学的解析と解剖学的な解析により入力系を明らかにしてきた[20, 21]。これまでオレキシン産生神経は、視床下部外側野に、他のさまざまな神経細胞とともに散在しており、電気生理学的な解析や、トレーサーを用いた解剖学的な解析が困難であった。そこで、まず、オレキシン産生神経に特異的に GFP を発現するマウスを作成し、このマウスから調製した脳スライス標本をもちいて電気生理学的性質をしらべた。この系をもちいて、オレキシン産生神経に影響をおよぼす細胞外因子をスクリーニングしたところ、セロトニン、ノルアドレナリンは G-protein-gated inwardly rectifying potassium channels (GIRK) の活性化を介してすべてのオレキシン産生神経を強力に抑制し、アセチ

ルコリンは約三割のオレキシン神経を活性化することが明らかになった[21, 22](図5)。また、オレキシン神経は、コレシストキニン、グレリン、バソプレッシン、ニューロテンシンといったペプチドによっても活性化されることがわかった。また、レプチンによって抑制され、細胞外グルコース濃度が高くなったときに抑制されることも明らかにした[23]。神経性食思不振症患者では、エネルギーバランスが負になっているが、このことは、オレキシン神経系が活性化されている可能性をしめしている。神経性食思不振症患者では、活動性が高いことが多いが、このことに上記のメカニズムが関与しているかもしれない。一方、肥満症で覚醒レベルが下がることも血糖値の上昇、レプチンレベルの上昇によるオレキシン神経系の抑制が関与している可能性がある。

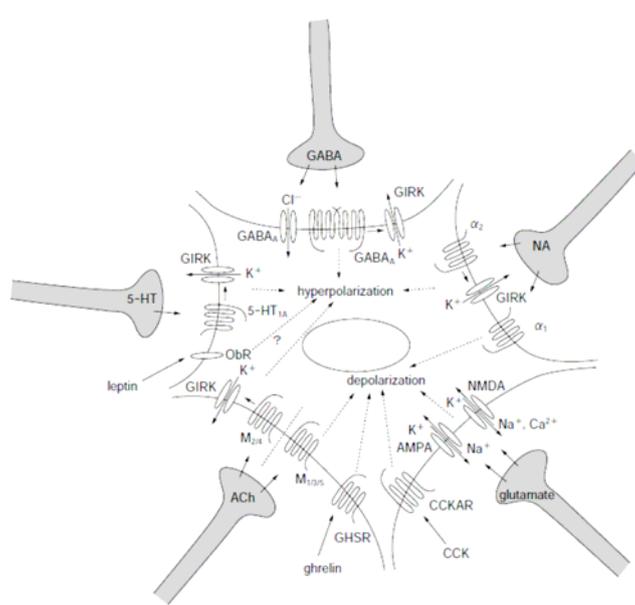


図5 電気生理によって明らかになったオレキシン産生神経の制御系を図示したもの。セロトニン(5-HT)、ノルアドレナリン(NA)、GABAによる抑制性の制御を受けている。これらは、5-HT<sub>1A</sub> 受容体、 $\alpha_2$  受容体、GABA<sub>A</sub> および GABA<sub>B</sub> 受容体を介している。 $\alpha_1$  受容体および GABA<sub>B</sub> 受容体の下流には、Gi クラスの G タンパク質が共役しており、 $\beta$   $\gamma$  サブユニットを介して GIRK を活性化させる。一方、グレリン、コレシストキニン(CCK)は、Gq を介してオレキシン神経を脱分極させる。また、オレキシン神経は、ionotropic glutamate receptor のアゴニストで(AMPA、NMDA)で活性化され、逆にアンタゴニスト (AP-5、CNQX、NBQX)で自発発火が抑制されることから、グルタミン作動性神経による tonic な調節を受けていると思われる。NA の作用に関し、オレキシン神経にはおそらく  $\alpha_1$  受容体も発現しており、活性化に関わっているが、通常は  $\alpha_2$  受容体を介する抑制系が前面に出てくるようである。アセチルコリンに関しては、抑制される神経細胞が約 30%、活性化されるものが 5%程度あり、のこりは作用を受けない。これは、発現しているムスカリン様受容体のサブタイプの差によるものと考えられる。オレキシン神経にはレプチン受容体が発現しており、レプチンは未知の経路を介してオレキシン神経を過分極させる。また、細胞外グルコース濃度が高くなるとオレキシン神経が過分極することも知られている。

さらに、オレキシン神経への神経性入力を明らかにするために、われわれはオレキシン神経特異的に、逆行性のトレーサーである、GFPと破傷風毒素のC末端断片の融合蛋白質を発現するマウスを作成し、GFPをトレースすることによって、オレキシン神経の上流に位置する神経細胞をマップした[21]。この方法により、扁桃体、分界条床核などの大脳辺縁系や視索前野 preoptic area (POA)の GABA 作動性神経、縫線核のセロトニン作動性神経から神経性の入力をうけていることが明らかになった。これらの研究により、大脳辺縁系および視索前野とモノアミン系という睡眠・覚醒制御の実行系を結びつけるオレキシン神経の機能を解剖学的に明らかにし、睡眠覚醒制御の神経系を解明する、という画期的な知見を得ることが出来た。

## 6. オレキシン産生神経の制御系の生理的意義

オレキシン神経への入出力系は、睡眠・覚醒の制御に重要な神経系の一部を構築していると思われる(図6)。扁桃体の外側部は、感覚系からの情報を直接、あるいは視床、大脳皮質を介して受けており、感覚に応じて情動を創成する。扁桃体中心核は、これらの情動にともなう情報を、脳幹や視床下部などに出力しているが、この領域からオレキシン神経への入力があることから、オレキシン神経は活動期に報酬性、あるいは嫌悪性のさまざまな情動刺激をうけて活性を保っていることが推測される。怒りや喜びが発動しているときには覚醒レベルは上昇するが、このことに大脳辺縁系からオレキシン神経への入力がかかわっている可能性がある。ナルコレプシー患者が、通常の人では眠気をきたさないような状況、たとえば、緊張をしいられる場面や、興味をひかれる状況でも睡眠に陥ってしまうのは、情動がオレキシン神経を刺激することが覚醒を保つ上で重要であることを示唆している。また、ナルコレプシー患者において、情動がカタプレキシー発作を引き起こすことも、本来、情動がオレキシン神経を活性化していることを示唆している。

睡眠時には POA の sleep-active neuron によって持続的に抑制されていると考えられる。POA の sleep-active neuron はアデノシンなど睡眠物質によって活性化され、モノアミン系の神経に抑制性の投射をすることによって、睡眠を惹起するが、オレキシン神経も sleep-active neuron によって抑制されていることが示された[21]。

オレキシン神経は、縫線核のセロトニン作動性神経から抑制の入力を受けていることも明らかした[21]。逆に、オレキシン神経はセロトニン神経に興奮性の出力をしている。この双方向性の系が持つ意義は何であろうか？セロトニン神経を破壊すると不眠が出現することから当初セロトニンは睡眠を誘発する物質とされていた。しかしながら、セロトニン神経は、他のモノアミン神経系と同様、覚醒時に活性が高い。おそらくこの経路は negative feed back 経路を形成しており、覚醒時には緊張的にオレキシン神経に抑制性の入力をするにより、オレキシン神経の活性を一定に保つ役割をしていると考えられる。うつ病や神経症にみられる睡眠障害の病態生理にも関わっているかもしれない。SNRI であるシブトラミンは、食欲抑制薬として使われるが、その摂食抑制にもセロトニンレベルの上昇によるオレキシン神経の抑制が関わっている可能性がある。

## 7. 摂食行動とオレキシン神経

当初、オレキシンは摂食行動を制御する物質として発表されたが、ナルコレプシーとの関連が明らかになり、覚醒・睡眠の制御にも重要な役割を果たしていることがわかってきた。しかし、摂食行動と覚醒は、もともときわめて深い関係にある。野生動物にとって、個体を維持する上で摂

食行動は非常に大切な行動である。空腹時には、覚醒レベルを上げて餌を探し、摂食行動をとる必要がある。このことは、動物を絶食させると、自発行動量と覚醒レベルは上昇し、活動期だけでなく、非活動期(ラットでは昼間)の行動量も増えることから推察される。前述のようにオレキシン神経は動物の栄養状態をモニターしており、飢餓時に活性が上がると考えられている。また、覚醒レベルと摂食行動を上昇させる働きがあると考えられるため、生体の栄養状態をモニターしつつ、覚醒レベルを制御する役割をもっている可能性が示唆された。

このことを検証するために、われわれはオレキシン神経を欠損したナルコレプシーマウス(orexin/ataxin-3 マウス)を絶食させ、覚醒量と行動量を測定した。その結果、コントロールマウスでは、絶食に伴って覚醒時間が延長し、行動量の増加が見られたが、オレキシン神経欠損マウスではこれらの反応が見られなかった[20]。このことから、絶食のようにエネルギーバランスが負に傾いたときにみられる覚醒の増加、行動量の増加にはオレキシン神経の機能が必要であることが示された。このことは、絶食時など、エネルギーバランスが負に傾いたときにオレキシン神経が活性化することによって、覚醒レベルが上がり、それと同時に視床下部内で、NPY 神経の活性化など、摂食に関与する機構を介して摂食行動を支えることを示唆している。

また、摂食行動は、報酬系との関連でもとらえる必要がある。ナルコレプシーのイヌでは、餌を認知することによってカタプレキシーが誘発されるが、このことは、餌を認知することが報酬系の情動を惹起して、オレキシン神経を活性化していることを示している。したがって、食物の認知は、オレキシン系を介して覚醒を維持するとともに、視床下部のメカニズムを介して摂食行動を惹起することにかかわっている可能性もある。この仮説を支持する知見として、近年、オレキシン系が食物や覚醒剤など報酬系を動かすものに対して、それを得ようとする行動を引き起こすときに活性化されることをしめされている[24]。

また、オレキシンは、食事性の日内リズムの構築にも関わっていることも明らかにした[25, 26]。毎日決まった時間に食事を取る人はその時間が近づくと空腹感を感じるようになる。これは脳の中で食事のリズムが刻まれていることによる。マウスは本来夜行性であるが、昼の短い時間だけ食事を与えるようにすると、食事の時間が近くなるにつれて夜行性のはずのマウスが活動するようになる(Food Anticipate Activity:FAA)。このリズムは明確に 24 時間周期を描いており、食事の時間に合わせて覚醒状態、行動量、体温がピークを迎える。概日周期(Circadian rhythm)は視交叉上核(suprachiasmatic nucleus:SCN)の遺伝子発現が 24 時間周期で変化することによって作られるリズムであるが、この食事性のリズム(Food Entrainable Circadian Oscillation:FEO)は SCN を失っても残る。つまり、SCN 以外にも脳の中にリズムを作り出す機構が存在しており、SCN とは独立してリズムを生成できるということになる。視床下部背内側核(dorsomedial hypothalamus;DMH)を破壊すると概日周期として知られる光同調性周期(light-entrainable oscillator:LEO)とともに FEO も失われる[27]。DMH は SCN によって生成される LEO を脳内へ伝える中継地としての役割と共に、LEO とは独立に生成される FEO の発振器としての役割があると考えられる。オレキシン神経脱落マウス(orexin/ataxin-3 マウス)は、FEO に異常が観察される[25]。前記のように、このマウスは睡眠の断片化が起きてはいるものの、明期と暗期にはそれぞれ休息期と活動期として覚醒量と睡眠量のリズムが維持されている。しかし明期の 4 時間のみで食事を与えるようにすると野生型のマウスでは食事の時間に合わせた覚醒量、行動量のシフトが生じる(FEO)のに対し、orexin/ataxin-3 マウスではあまり大きな増加が見られない。とくに、食事の時間以前の食事が予測できる時間の活動量、つまり食事が与えられることを予測して、活動を始める時間帯の運動量(Food-anticipatory

activity:FAA)に大きな差がある。このように、オレキシン神経を失ったマウスは食事を予測しても覚醒することがない。オレキシン神経には DMH からの入力があり[21]、最終的に FEO が実際に行動として表されるためには、オレキシン神経の存在が非常に重要であると考えられる。このことも摂食行動とオレキシンとの関連を示している。

## 8. まとめ

オレキシン神経の入出力系と、その生理的意義が明らかになった(図6)。オレキシン神経への辺縁系からの入力は、動物は情動を惹起するような刺激、つまり報酬を得られるような“興味”があれば覚醒し、逆に“不安や恐怖”があっても、その状況に対応するために覚醒することに関わると思われる。さらに、レプチンやグルコースによる制御は、“空腹であれば、覚醒して餌を探さなければならない”という生存戦略をささえる機構の一部を構築していると思われる。覚醒は行動を支える基盤であり、オレキシン神経は、情動、エネルギーバランスなどに応じて適切な覚醒状態を維持し、一定の睡眠・覚醒状態を維持する機構を持っていると考えられる。これらは、外界の状況に応じて生存確率を高める、適切な行動をとるために不可欠な機構であろう。オレキシン神経は、覚醒時には、on になっており、脳幹のモノアミン神経系に働いて、覚醒を維持するとともに視床下部の弓状核に働いて摂食亢進の系を刺激している。また、食事性の活動リズムを作り出すにも重要な働きをしている。最近、睡眠不足と肥満との関係が注目されているが、その成因を考える上でもオレキシン神経の生理機能を理解することが重要であろう。

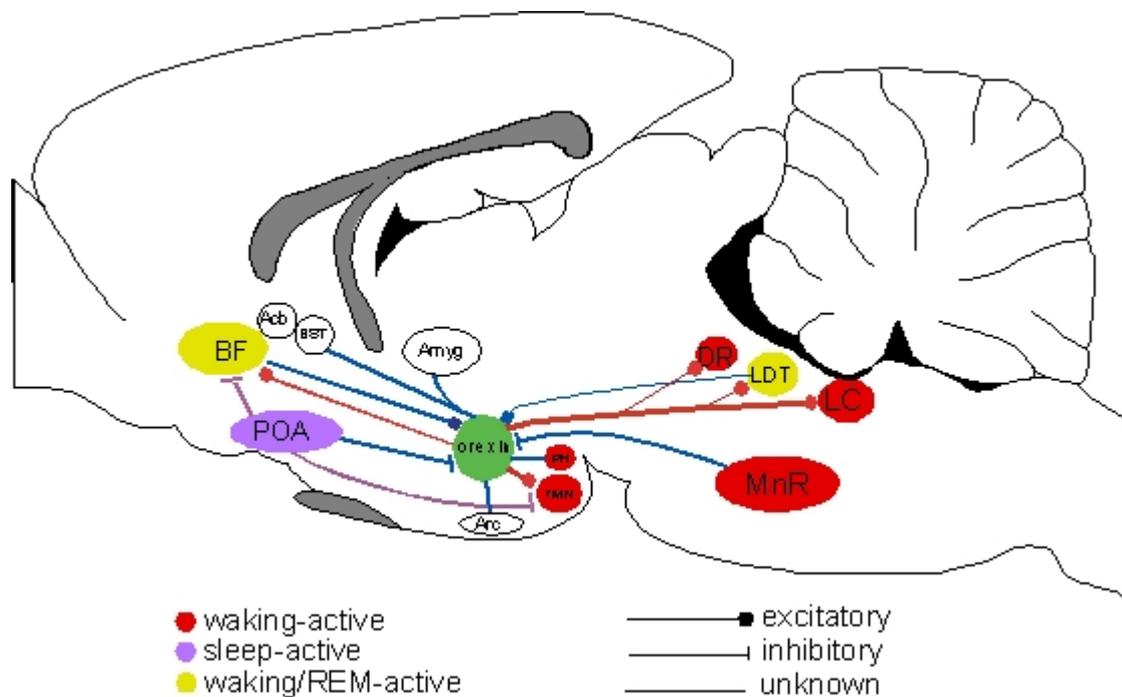


図 6 オレキシン神経の機能を入力系と出力系を中心に模式的に表したもの。エネルギー収支に関する液性情報や情動に関与する扁桃体などからの入力を得て、モノアミン系など、覚醒に影響を与える系に出力している。また、視索前野 preoptic area の sleep-active neuron からは GABA 作動性の抑制性入力を受けており、睡眠相においてはオレキシン神経はオフになっていると考えられる。

## 参考文献

1. Sakurai, T., et al., *Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior*. Cell, 1998. **92**(4): p. 573-85.
2. Sakurai, T., et al., *Structure and function of human prepro-orexin gene*. J Biol Chem, 1999. **274**(25): p. 17771-6.
3. Zhu, Y., et al., *Orexin receptor type-1 couples exclusively to pertussis toxin-insensitive G-proteins, while orexin receptor type-2 couples to both pertussis toxin-sensitive and -insensitive G-proteins*. J Pharmacol Sci., 2003. **92**(3): p. 259-66.
4. Marcus, J.N., et al., *Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain*. J Comp Neurol., 2001. **435**(1): p. 6-25.
5. Hagan, J.J., et al., *Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat*. Proc Natl Acad Sci U S A., 1999. **96**(19): p. 10911-6.
6. Yamanaka, A., et al., *Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor*. Biochem Biophys Res Commun., 2002. **290**(4): p. 1237-45.
7. Nakamura, T., et al., *Orexin-induced hyperlocomotion and stereotypy are mediated by the dopaminergic system*. Brain Res., 2000. **873**(1): p. 181-7.
8. Takakusaki, K., et al., *Orexinergic projections to the midbrain mediate alternation of emotional behavioral states from locomotion to cataplexy*. J Physiol., 2005. **568**(Pt 3): p. 1003-20.
9. Kunii, K., et al., *Orexins/hypocretins regulate drinking behaviour*. Brain Res., 1999. **842**: p. 256-261.
10. Shirasaka, T., et al., *Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats*. Am. J. Physiol., 1999. **277**: p. R1780-R1785.
11. Nambu, T., et al., *Distribution of orexin neurons in the adult rat brain*. Brain Res., 1999. **827**(1-2): p. 243-60.
12. Yamanaka, A., et al., *Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway*. Brain Res., 2000. **24**: p. 404-409.
13. Chemelli, R.M., et al., *Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation*. Cell, 1999. **98**(4): p. 437-51.
14. Willie, J.T., et al., *Distinct narcolepsy syndromes in Orexin receptor-2 and Orexin null mice: molecular genetic dissection of Non-REM and REM sleep regulatory processes*. Neuron, 2003. **38**(5): p. 715-30.
15. Peyron, C., 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**: p. 991-997.
16. Thannickal, T.C., et al., *Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy*. Neuron, 2000. **27**: p. 469-474.
17. Mignot, E., et al., *The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of*

- narcolepsy and other hypersomnias*. Arch Neurol., 2002. **59**(10): p. 1553-62.
18. Hara, J., et al., *Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity*. Neuron, 2001. **30**(2): p. 345-54.
  19. Mieda, M., et al., *Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A., 2004. **101**: p. 4649-54.
  20. Yamanaka, A., et al., *Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice*. Neuron, 2003. **38**(5): p. 701-13.
  21. Sakurai, T., et al., *Input of Orexin/Hypocretin Neurons Revealed by a Genetically Encoded Tracer in Mice*. Neuron, 2005. **46**(2): p. 297-308.
  22. Muraki, Y., et al., *Serotonergic regulation of the orexin/hypocretin neurons through the 5-HT1A receptor*. J. Neurosci., 2004. **24**(32): p. 7159-66.
  23. Yamanaka, A., et al., *Regulation of orexin neurons by the monoaminergic and cholinergic systems*. Biochem Biophys Res Commun., 2003. **303**(1): p. 120-9.
  24. Harris, G.C., M. Wimmer, and G. Aston-Jones, *A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking*. Nature, 2005. **437**(7058): p. 556-9.
  25. Mieda, M., et al., *Orexin neurons function in an efferent pathway of a food-entrainable circadian oscillator in eliciting food-anticipatory activity and wakefulness*. J Neurosci., 2004. **24**(46): p. 10493-501.
  26. Akiyama, M., et al., *Reduced food anticipatory activity in genetically orexin (hypocretin) neuron-ablated mice*. Eur J Neurosci., 2004. **20**(11): p. 3054-62.
  27. Gooley, J.J., A. Schomer, and C.B. Saper, *The dorsomedial hypothalamic nucleus is critical for the expression of food-entrainable circadian rhythms*. Nat. Neurosci., 2006. **9**(3): p. 398-407.