

## 神経性循環制御：an update

桑 木 共 之\*

### はじめに

循環や呼吸を調節する神経系は、外部環境の如何に拘らず内部環境を一定に保つというホメオスタシスの役割を、意識ののぼらず自動的(自律的)に行うものとして理解されてきた。そしてこの一定の内部環境の事を正常値(たとえば正常血圧などと)呼ぶ。しかし、これはあくまで仮想的な安静時にあてはまる値であり、睡眠・覚醒・運動・ストレスなど、様々な状況においては安静時とは異なる「正常値」がリセットされる。睡眠時に血圧が低下するのは正常であり、運動時に筋血流量の増加が許容されなければ異常である。我々の日常生活は安静状態からは程遠く、むしろ様々な動揺に満ちている。

### ホメオダイナミクスを担う神経伝達物質

循環のホメオスタシスを維持する下部脳幹の神経回路については過去30年の間に研究が飛躍的に進んだ<sup>1)</sup>。循環や呼吸などの自律機能のホメオスタシスは下部脳幹(橋・延髄)の神経機構で維持されている。実験動物の下部脳幹前端で脳を離断しても血圧や呼吸はほぼ正常に保たれ、動脈圧受容器反射や呼吸化学反射という基本的な反射にもほとんど影響しない。しかし、これらの基本回路を上位中枢から修飾・制御する神経回路に関しては未だに不明の部分が多い。視床下部等の上位中枢の役割は、心臓や肺など個々の臓器を支配するのではなく、複数臓器の調和した調節、体温・血糖・細胞外液量などの全身の変量の調節、ならびに外部環境への適応である。これをホメオダイナミクスと呼んでいるが、医学・医療の究極の目的であ

る「生活の質の向上」という観点からも、状況に応じた循環・呼吸調節の修飾-ホメオダイナミクス-機構を解明する事は重要である。そのような背景から我々は、情動ストレスならびに睡眠・覚醒に伴う循環呼吸調節の修飾機構に関して研究してきた。循環・呼吸のホメオスタシスを担う延髄の神経核には様々な神経伝達物質が存在し(図1)、これらのどれかがホメオダイナミクスを担っていると想像される。その中でもオレキシンが重要な役割を果たしていることが明らかになってきた<sup>2)</sup>。

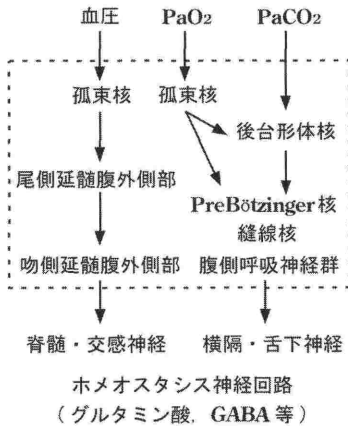
### オレキシン

オレキシンは、G蛋白共役オーファン受容体に対するリガンドとして1998年に桜井・柳沢らによって発見された<sup>3)</sup>。ほぼ同時に de Lecea らによって発見されたヒポクレチン<sup>4)</sup>と同一物質である。オレキシンには-A、-B 2つのアイソフォームが存在するが、両方ともプレプロオレキシンという一つの前駆体から産生される。オレキシンを含有する神経細胞の細胞体は視床下部に局限して存在するが、その軸索はほぼ全ての脳領域に投射しており、広い領域にまたがる複数の神経核の活動を一齐にコントロールするのに都合の良い形態をしている。ヒトのナルコレプシーはオレキシン含有神経細胞の欠落によって生じる<sup>5)</sup>ことが明らかになり、覚醒状態の維持に果たす役割が特に注目されている。その他にも、摂食・内分泌・循環・呼吸・嗜癖・痛覚など、様々な生理機能調節に関与していることが明らかになってきた<sup>6~10)</sup>。

### 防衛反応

ストレスに対する生体反応には2種類あることが知られている<sup>11)</sup>。対処・予測などが可能なストレスラーに対しては能動ストレス反応(別名：防衛

\*鹿児島大学大学院医歯学総合研究科統合分子生理学



	孤束核		延髄膜外側部	
	存在	作用	存在	作用
アミン・アミノ酸				
Adrenaline	○	抑制	○	抑制
Serotonin	○	抑制	○	混合
Acetylcholine	△	混合	△	
ペプチド				
Angiotensin II	△	興奮	△	興奮
Vasopressin	△	興奮	△	興奮
CGRP	○	混合		
Somatostatin	○		○	抑制
Endothelin	○	興奮	○	混合
<b>Orexin</b>	△		△	興奮
その他				
Nitric Oxide	○	混合	○	混合

○：細胞体，△：軸索・終末

図1 ホメオダイナミクスを担う神経伝達(修飾)物質候補

左に示した循環・呼吸のホメオスタシス基本回路における神経伝達物質は主としてグルタミン酸と GABA である。

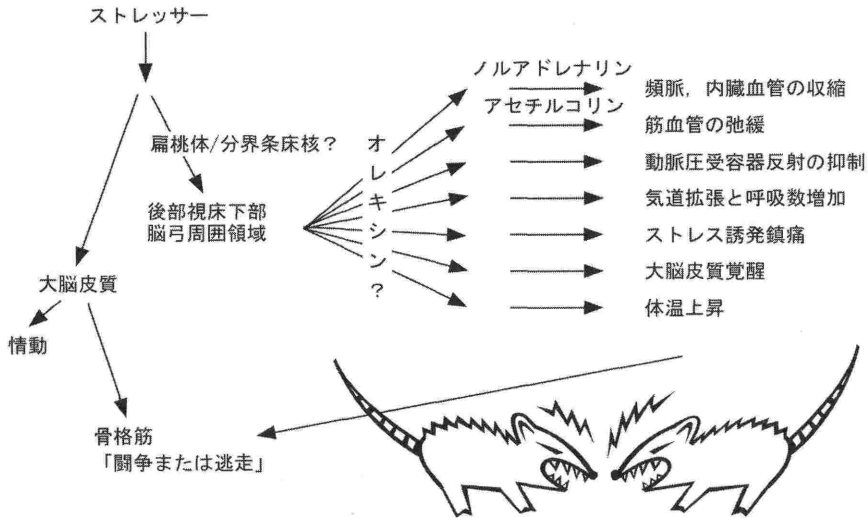


図2 防衛反応の多面性

反応，闘争・逃走反応)が生じ，ストレッサーが制御不可能な場合には受動ストレス反応(別名：逆説恐怖，擬死反応)が出現する。それぞれの別名の内の前者は自律神経反応に注目した命名であり，後者は行動に注目した命名である。

防衛反応とは，情動ストレス等に晒された際の闘争・逃走行動を効果的に行う為，血圧・心拍数・呼吸数を上昇させ，筋血流を増やして当面不必要な内臓血流は減少させるという反応である。さらに，運動中の怪我の痛みは抑制されていて，軽い怪我だと試合終了時まで気が付かないことす

らある。つまりストレス誘発鎮痛も生じる。このような多面的な反応である防衛反応の表出に際し，一斉にそのスイッチを入れる神経機構は長らく不明であった。防衛反応の各要素出力を最終的に担う神経回路と伝達物質はかなり明らかになっている。また，後部視床下部の脳弓周囲領域および背内側視床下部の刺激が防衛反応を解発する事も明らかになっている。しかし，視床下部を経由して，各要素を一斉に変化させるという脳内の情報伝達のメカニズムがわかっていなかったのである(図2)。

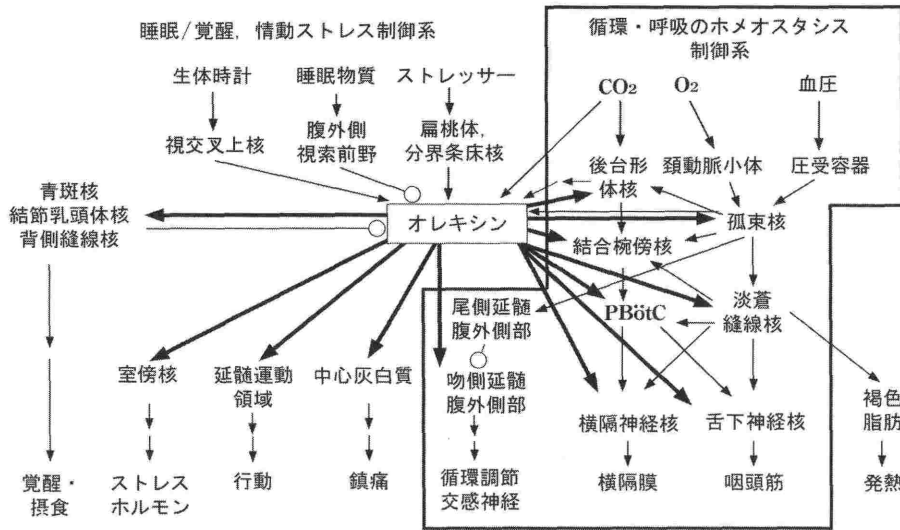


図3 オレキシンによる睡眠/覚醒, 情動ストレス制御系と循環・呼吸のホメオスタシス制御系との統合

### オレキシンが防衛反応に関与する証拠

視床下部内でのオレキシン含有神経細胞の分布を詳しく観察すると、外側視床下部・脳弓周囲領域・背内側視床下部に分布していることが分かる<sup>12)</sup>。後2者は以前から「防衛領域」と呼ばれていた脳部位と一致する。また、延髄や脊髄の循環呼吸中枢ニューロン(孤束核、吻側延髄腹外側部、後台形体核、preBöttinger complex、結合椀傍核、中間外側核など)へのオレキシン神経終末の分布も証明されている(図3)<sup>10)</sup>。外来性に投与したオレキシンは、血圧・心拍数・呼吸を増加させ鎮痛作用も惹き起こす<sup>13,14)</sup>。以上の背景から我々は、オレキシンこそが防衛反応の複数の出力系を一斉に活性化する神経伝達物質候補なのではないかという仮説を立て、オレキシンを欠損させた遺伝子改変マウスを用いてこれを検証した。

まず麻酔したマウスを用い、脳弓周囲領域をGABA-A受容体のアンタゴニスト投与によって脱抑制刺激した。オレキシンの前駆体を欠損させたプレプロオレキシンノックアウトマウスでは、血圧・心拍数・呼吸数の増加と脳波の速波化(覚醒度の指標)というパラメーターで特徴付けられる防衛反応が減弱していた<sup>15)</sup>。無麻酔のマウスを用いて自然な刺激である縄張り侵入者の同居という刺激を与えた場合にも防衛反応が減弱していた(図4)<sup>15)</sup>。マウスに電撃ストレスを与え、その後の痛覚刺激

反応性を調べたところ、対照マウスで観察される反応潜時の延長がノックアウトマウスではほとんど見られなかった<sup>16)</sup>。野生型マウスでは電撃ストレスによってオレキシン神経が活性化されることも免疫組織化学的に確認した。

さらにオレキシン神経を特異的に破壊したマウスを用いた研究からは、上記に加え、視床下部脳弓周囲領域を刺激しても内臓から骨格筋への血流の再配分が起こらない事、動脈圧受容器反射の抑制(運動時には高血圧状態を維持するために安静時の血圧安定機構が高血圧側にリセットされる)が減弱している事も見出している<sup>17)</sup>。視床下部を刺激していない安静状態では動脈圧受容器反射の特性に野生型との差異はないので、反射そのものではなく反射のリセットがオレキシン含有神経によって調節されていることが分かる。

以上の結果からオレキシンは、循環・呼吸・鎮痛・行動という複数の出力系を一斉に変化させるマスタースイッチとして機能していると結論された。なお、オレキシンノックアウトマウスでもオレキシン含有神経細胞破壊マウスでも同様の結果が得られたことから、オレキシン含有神経細胞にオレキシンと共に含まれるその他の神経伝達物質候補(ガラニン、ダイノルフィン、グルタミン酸等)が防衛反応に果たす役割は、あったとしても僅かなものであろうと考えられた<sup>2)</sup>。

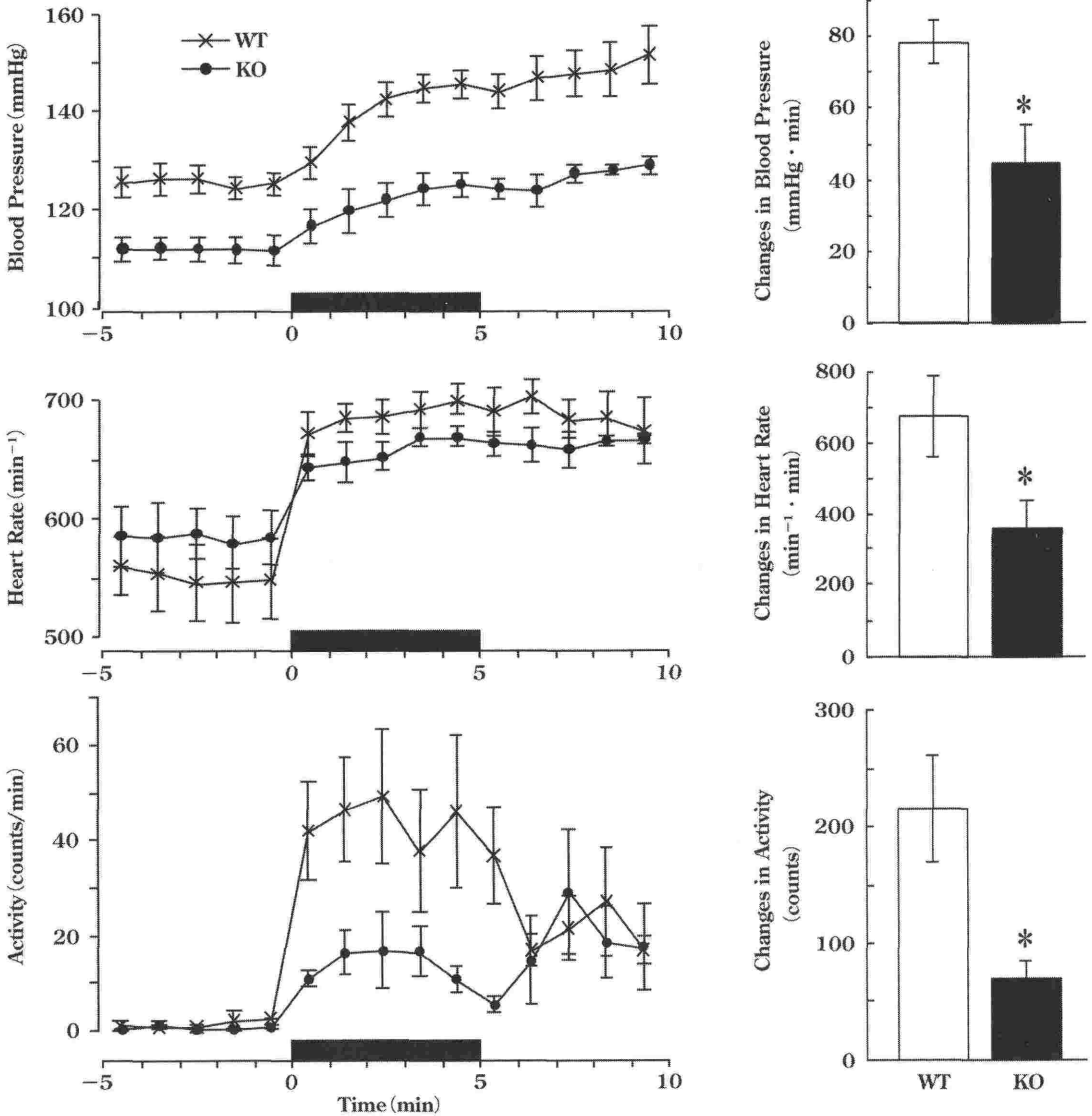


図4 縄張り侵入者によって惹起されるストレス反応の、  
プレプロオレキシンノックアウトマウス (KO) と対照マウス (WT) との比較

横軸に太線で示した5分間、侵入者を同居させた。右側の棒グラフは、5分間の反応の大きさを曲線下面積として計算したもの。\*: p < 0.05 vs. WT. (文献 15 より改変引用)

### オレキシン含有神経細胞へのストレス情報の 入力経路

オレキシンが防衛反応のマスタースイッチならば、ストレスの情報が何らかの経路でオレキシン含有神経細胞に届けられなければならない。辺縁系に属する扁桃体と分界条床核は、五感を通じた外界からの情報の生物学的価値判断を担う神経核であるとされている<sup>18)</sup>。そこで次に、扁桃体と分

界条床核を刺激すると視床下部刺激と同様の防衛反応が観察されるか、もしそうならばオレキシン欠損マウスではどうか、を検討した。前述の実験と同様に、GABA-A 受容体のアンタゴニストであるビククリンを麻酔した野生型マウスの扁桃体または分界条床核に微量局所投与した。反応を惹起させるのに必要なビククリンの量は視床下部投与の場合と比べて約 10 倍必要であったものの、その他の観点からは全く同様の防衛反応が生じた (図5)<sup>19)</sup>。

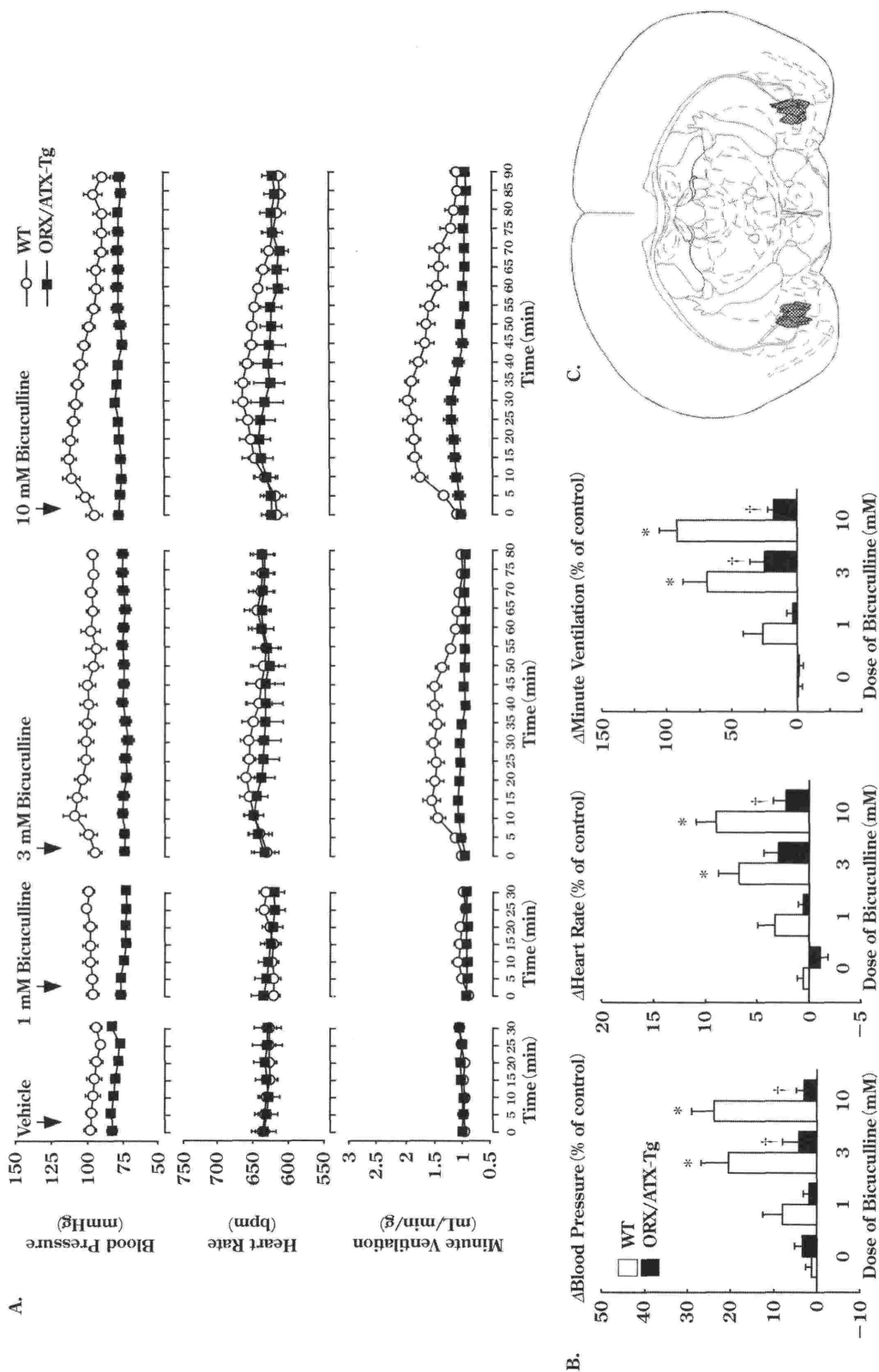


図5 扁桃体刺激による循環呼吸反応の、オレキシン含有神経細胞破壊マウス (ORX/ATX-Tg) と対照マウス (WT) との比較  
**A:** 時間経過, **B:** 反応の大きさを曲線下面積として評価したもの, **C:** ビククリンの投与部位. \*, p < 0.05 vs. dose 0, †: p < 0.05 vs. WT. (文献 19 より改変引用)

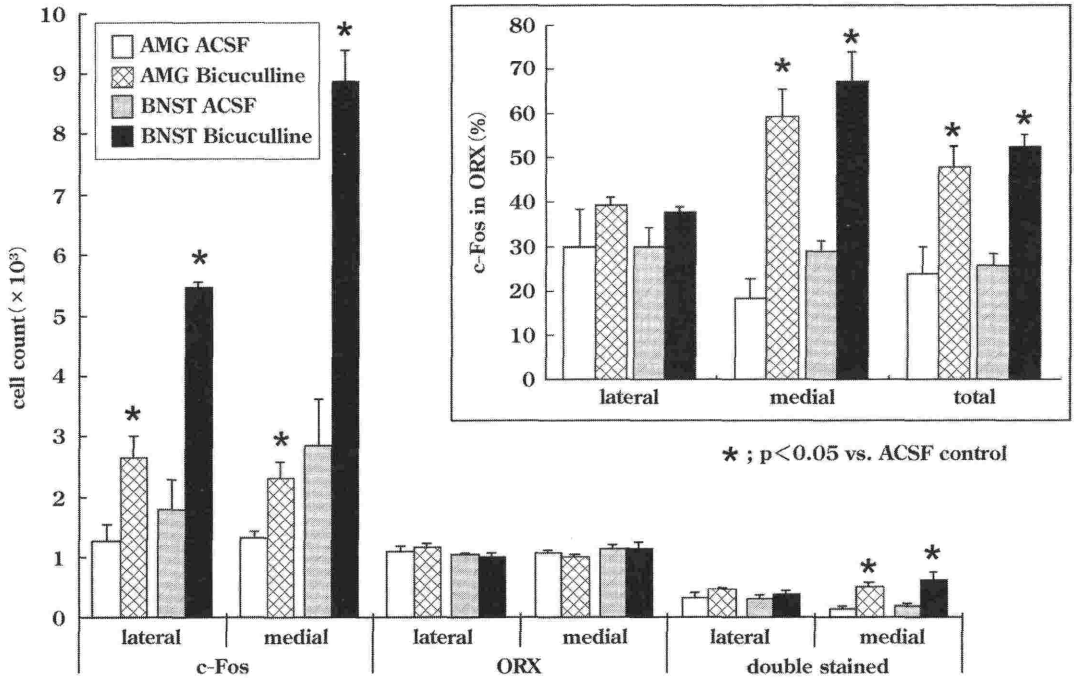


図6 扁桃体 (AMG) または分界条床核 (BNST) にピククリンまたは人工脳脊髄液 (ACSF) を投与した時の、視床下部における c-Fos, オレキシン (ORX), および 2 重染色された神経細胞数  
 オレキシン含有神経細胞中に占める 2 重染色陽性細胞の割合 (右上) の増加は、オレキシン含有神経細胞が活性化されたことを示す。(文献 19 より改変引用)

一方オレキシン含有神経細胞破壊マウスでは、そのような反応はほとんど起こらなかった。最初期遺伝子産物であり神経細胞の活性化の指標とされる c-Fos とオレキシンとの 2 重免疫染色法を用いて検討したところ、扁桃体または分界条床核へのピククリンの投与によって多くのオレキシン含有神経細胞が活性化されることが確認された(図6)<sup>19)</sup>。オレキシン含有神経細胞は防衛領域(脳弓周囲領域と背内側視床下部)と外側視床下部とに分布しているが、扁桃体または分界条床核への刺激で活性化されたオレキシン含有神経細胞は主として防衛領域に分布するものであった。

以上の結果から、ストレス情報は扁桃体と分界条床核から、主として防衛領域に分布するオレキシン含有神経細胞に伝えられ、これがマスタースイッチとして防衛反応を構成する循環・呼吸・鎮痛反応等を一斉に活性化させるものと結論された。

おわりに

シンポジウムの主旨からは若干逸脱するので本稿では述べなかったが、オレキシンは睡眠・覚醒

という状態依存的な呼吸調節にも関与することを我々は既に明らかにしている<sup>10,20~24)</sup>。ストレス防衛反応と睡眠覚醒状態とは一見無関係に思われるかも知れないが、静的なただ生きているというだけの安静睡眠状態における循環呼吸のホメオスタシスを、覚醒やストレスに応じて状況依存的に上方シフト修飾させて動的にうまく生きることを可能にするという意味において、オレキシンは共通した意義を持つ物質と考えられる。別の言葉で言えば、行動と内部環境との架け橋物質とも言えよう(図3も参照)。

文 献

- 1) Dampney RA: Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev* 1994; 74: 323-64.
- 2) Kuwaki T, Zhang W, Nakamura A, et al: Emotional and state-dependent modification of cardiorespiratory function: role of orexinergic neurons. *Auton Neurosci* 2008; 142: 11-6.
- 3) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate

- feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573–85.
- 4) de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al: The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 322–7.
  - 5) Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al: Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469–74.
  - 6) Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al: To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 429–58.
  - 7) Harris GC, Aston-Jones G: Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends Neurosci* 2006; 29: 571–7.
  - 8) Sakurai T: The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 171–81.
  - 9) Zhang W, Shimoyama M, Fukuda Y, et al: Multiple components of the defense response depend on orexin: Evidence from orexin knockout mice and orexin neuron-ablated mice. *Auton Neurosci* 2006; 126: 139–45.
  - 10) Kuwaki T: Orexinergic modulation of breathing across vigilance states. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 164: 204–12.
  - 11) Korte SM, Koolhaas JM, Wingfield JC, et al: The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2005 ;29: 3–38.
  - 12) Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, et al: Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999; 827: 243–60.
  - 13) Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Chiba T: Analgesic effect of intrathecally administered orexin-A in the rat formalin test and in the rat hot plate test. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 170–6.
  - 14) Zhang W, Fukuda Y, Kuwaki T: Respiratory and cardiovascular actions of orexin-A in mice. *Neurosci Lett* 2005; 385: 131–6.
  - 15) Kayaba Y, Nakamura A, Kasuya Y, et al: Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R581–93.
  - 16) Watanabe S, Kuwaki T, Yanagisawa M, et al: Persistent pain and stress activate pain-inhibitory orexin pathways. *Neuroreport* 2005; 16: 5–8.
  - 17) Zhang W, Sakurai T, Fukuda Y, et al: Orexin neuron-mediated skeletal muscle vasodilation and shift of baroreflex during defense response in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R1654–63.
  - 18) Pitkänen A, Savander V, LeDoux JE: Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci* 1997; 20: 517–23.
  - 19) Zhang W, Zhang N, Sakurai T, et al: Orexin neurons in the hypothalamus mediate cardiorespiratory responses induced by disinhibition of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Res* 2009; 1262: 25–37.
  - 20) Nakamura A, Zhang W, Yanagisawa M, et al: Vigilance state-dependent attenuation of hypercapnic chemoreflex and exaggerated sleep apnea in orexin knockout mice. *J Appl Physiol* 2007; 102: 241–8.
  - 21) Deng BS, Nakamura A, Zhang W, et al: Contribution of orexin in hypercapnic chemoreflex: evidence from genetic and pharmacological disruption and supplementation studies in mice. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1772–9.
  - 22) Terada J, Nakamura A, Zhang W, et al: Ventilatory long-term facilitation in mice can be observed during both sleep and wake periods and depends on orexin. *J Appl Physiol* 2008; 104: 499–507.
  - 23) Sunanaga J, Deng BS, Zhang W, et al: CO<sub>2</sub> activates orexin-containing neurons in mice. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 166: 184–6.
  - 24) Toyama S, Sakurai T, Tatsumi K, et al: Attenuated phrenic long-term facilitation in orexin neuron-ablated mice. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 168: 295–302.