神経ペプチドのはたらき

新井康允 Yasumasa Arai, 順天堂大学医学部

1. はじめに

神経系における細胞間コミュニケーションは主としてシナプスにおける神経伝達物質 (neurotransmitter) の放出を介して行なわれる。古典的な神経伝達物質に加えて、最近、たくさんのペプチドが神経伝達物質の候補として考えられるようになった。現在では脳機能を深く理解するためには、これらの神経ペプチド (neuropeptides) の働きの解明が急務となっている。

1928年にE. Scharrerが硬骨魚のハヤの一種の視床下部に分泌活動を示す神経細胞を見つけて報告して以来、神経細胞が神経伝達物質をシナプス間隙に放出する (synaptocrine) ばかりでなく、血中にホルモン物質を分泌する神経分泌 (neurosecretion) の現象が問題となった。1940年代にBargmannらが下垂体後葉ホルモン (バソプレシンとオキシトシン) は視床下部の神経細胞によって生産されて、その神経細胞の軸索末梢を後葉に送られて貯留し、後葉の血管に終止する神経終末から血中に放出されることを立証するに及んで、神経分泌の概念がほぼ確立されたが、化学的にホルモンの実体が明らかになったのは、1950年代に入ってからDu Vigneaudらがバソプレシン (vasopressin) とオキシトシン (oxytocin) を分離し、8個のアミノ酸で構成されるペプチドの構造を決定してからであった¹⁾。

一方、1931年に平滑筋や血流に影響を与える物質がvon EulerとGaddumによってウマの小腸から分離された。これは粉末状 (powder) で取り出されたのでP物質 (substance P) とよばれ、やがて、脳にもその存在が確認されたが²⁾、後葉ホルモンのように有効な組織化学的染色法がなかったことから、P物質を生産する神経細胞の同定や分布に関する知見は、1971年にLeemanらが構造決定に成功するまで十分

ではなかった³⁾。しかし、現在では東京医科歯科大学の大塚正徳教授らの脊髄神経節や交感神経節における精密な研究によって、P物質は神経伝達物質であることが確認され⁴⁾、神経ペプチドとしては最初の神経伝達物質として認められるようになった。

現在、30種類以上のポリペプチドが哺乳動物の中枢神経系に存在することが報告されているが、その多くは胃・腸・脾にも存在し、必ずしも脳のみが存在するものではない。しかし、免疫組織化学的研究によって、これらのペプチドを生産する神経細胞が脳や脊髄内に分布することが明らかになるにつれて、これらのペプチドの生理的役割が重要性をおびてきた。そしてホルモンとしてばかりでなく、神経伝達物質または神経調節因子 (neuromodulator) としての役割が注目されるようになった。

2. 細胞間コミュニケーションの進化と神経ペプチド

最も原始的な細胞間コミュニケーションは特異な情報伝達物質をすぐ近隣の細胞に放出して、その情報を伝える傍分泌 (paracrine) の現象と考えられる (図1)。神経分泌は情報伝達と情報伝達物質の生産の面で傍分泌から分化したものと見える。神経分泌細胞は腔腸動物から見られ、シナプスを形成して情報伝達を行なう神経細胞はむしろ、これから分化したもので神経分泌細胞はそれらの神経細胞の原型と考えることができる。

新井康允 順天堂大学医学部第2解剖学教室 (113 東京都文京区本郷 2-1-1) 教授・理博
昭和34年東大理学部卒、39年東大大学院修了。42年順天堂大医学部講師、助教授を経て、49年より現職。著書に「脳から見た男と女」講談社(1983年)など。

<趣味> ゴルフ、昆虫採集

Neuropeptides—Possible Roles in Synaptic Transmission

系統発生的にみると腔腸動物からみられるので、生体内の調節系として神経分泌細胞は系統発生的に古く、神経分泌細胞は、液性の調節と神経性の調節と兼ね備えている。その前駆として考えられるのは、旁分泌現象で、特定の物質を分泌して近隣細胞の働きを調節する。神経分泌細胞から神経性情報伝達機能が特異的に分化して、神経系へと進化し、液性調節が分化したのが内分泌器官といえる。

図 1 神経分泌と内分泌の進化 (井村, 1983 を改変)

内分泌細胞の分化は系統発生的にさらに遅く、神経分泌細胞の軸索がなくなって、生産された情報伝達物質を直接血管に分泌するタイプということができる。このように、旁分泌、神経分泌、内分泌 (endocrine) と神経系における神経伝達 (neurotransmission) は、系統発生的に見て、相互に関連した近縁な現象である。しかも消化管の内分泌細胞は神経分泌細胞といろいろの点で似かよった性質をもっているので脳の神経細胞で生産されるペプチドと同様なものが、消化管の内分泌細胞で作られていても不思議はないだろう。また、神経分泌細胞が神経回路を形成する神経細胞の原型だとすれば、普通の神経細胞がシナプスにおける古典的神経伝達物質による情報伝達のみでなく、神経分泌的な性格を持ってもおかしくないし、ホルモンとしての働き以外にも、生産したペプチドなどをシナプス間隙に分泌して情報伝達を行なってもおかしくない。現在、神経ペプチドが新しいタイプの神経伝達物質の候補として注目を集めているけれども、細胞間のコミュニケーションの進化をたどってみると、神経ペプチドは腔腸動物からずっと続いたむしろ古いタイプの情報伝達に属するものかも知れない。

図 2 前駆体からのペプチド産出の一例 (井村, 1983)

3. 神経ペプチドの前駆体

インスリンがプロインスリンから生合成されるように、神経ペプチドも大分子の前駆体から一定の経路で生合成される。その一例として、ACTH とその関連ペプチドのプロセシングの過程を示す (図 2)。ACTH の前駆体は ACTH- β -リポトロピン (ACTH- β -LPH) といわれ、タンパク分解酵素の働きにより、単一の前駆体から図のようなホルモンやペプチドができる。最近、遺伝子構造解析の技術が進歩したことによって、神経ペプチドの前駆体の全アミノ酸の配列を調べることが可能になった⁹⁾。それに基づいて、いろいろな新しい神経ペプチドを作ることが可能になったわけである。この新しいペプチドが実際に脳内で、真の内在性神経ペプチドとして生理活性をもって働いているかどうかはわからないが、このような方法で生体内で機能している未知の神経ペプチドを発見できる可能性は大いにあるだろう。

4. 神経ペプチドの多様性と働きの多様性

表 1 に哺乳類の神経細胞で認められたペプチドを示す。きわめて多種多様なペプチドが神経系内に存在することがわかる。その中で、オピオイドペプチドは前述の ACTH- β -LPH やプレプロエンケファリン A や B を前駆体としてできる内在性の モルヒネ よう 物質

表 1 脳内の神経ペプチド

視床下部放出ホルモンおよび放出抑制ホルモン: CRH (ACTH 放出ホルモン)/LH-RH (LH 放出ホルモン)/TRH (TSH 放出ホルモン)/ソマトスタチン
下垂体ホルモン: ACTH/成長ホルモン/ α -MSH/プロラクチン/オキシトシン/バソプレシン
消化管ホルモン: CCK/ガストリン/セクレチン/モチリン/VIP/P 物質/膵ポリペプチド
その他のホルモン: インスリン/グルカゴン/カルシトニン/アギオテンシン
オピオイドペプチド: β -エンドルフィン/Met-エンケファリン/Leu-エンケファリン/ダイノルフィン/キヨトルフィン
その他: ボンベシン/ブラドキニン/カルノシン/ニューロテンシン/神経ペプチド Y/K 物質/プロクトリン

で、強力な鎮痛作用を示す。電気生理学的にはエンケファリンはニューロンの発火を抑制することが知られており、シナプスでの神経伝達物質の放出を抑制する働きもある。その中で脊髄後根の線維の終末からのP物質放出抑制作用⁹⁾は鎮痛の機序の一つを示唆するものとして興味深い。

LH-RHは下垂体前葉のゴナドトロピンの分泌を促す脳ホルモンであるが、ラットでは脳にも直接働いて性行動の発現に関与していることが知られている⁷⁾。また、食用ガエルの交感神経節ではLH-RHがニューロンを発火させる働きがあることから、神経伝達物質として働いている可能性が示唆されている⁸⁾。

ホルモンと伝達物質は図1にあるように放出部位からそれが働く標的部までの距離の差で区別される。すなわち、神経伝達物質はきわめて狭いシナプス間隙を移動して作用するのに対して、ホルモンは血流により遠くの標的部に運ばれて作用する。しかしLH-RHばかりでなくTRHやソマトスタチンのような脳ホルモンが視床下部以外のニューロンにも存在し、他のニューロンとシナプスを作っていることが証明されており、同一の物質がそれぞれの終末からホルモンおよび伝達物質として放出されるのが問題である。P物質のように脳や脊髄に広く分布するペプチドが、消化管では神経終末のほかにも内分泌細胞の中にも含まれているという例もあるし、表1の下垂体や消化管や他の内分泌腺のホルモンの場合はこの逆で、ホルモンとして知られたペプチドが脳に含まれている例である。また、心臓などでは交感神経や副交感神経の終末から

放出されたノルアドレナリンやアセチルコリンはシナプス間隙が広く、作用部位まで拡散して行なって作用する。その意味でホルモンような作用を行なうといってもよい。

このように神経伝達物質とホルモンの境界はオーバーラップしており、表1の多種多様なペプチドがどのような形で働くのかを決めるのは難しい。そこで脳内ペプチドに対して神経伝達物質とホルモンの中間的な機能のものとして神経調節因子(neuromodulator)の概念が導入された。これは古典的神経伝達物質によるシナプス伝達を化学物質が調節しうる可能性を説明しようとするものである。しかし、表1の神経ペプチドの働きをホルモンか、神経調節因子か、神経伝達物質かを決めるにはさらに多くの検討が必要となる。

5. 神経ペプチドによる神経伝達

モルモットの下腸間膜神経節の神経細胞はP物質を含む神経線維の終末が囲んでいて、この神経節の神経細胞とシナプスを形成している。この神経節の節前線維を連続的に刺激すると、20秒から4分も続く非コリン性の遅い興奮性後シナプス電位(slow EPSP)が生ずるが、これと同様なslow EPSPがP物質を神経節細胞に作用させると誘起される^{4),9),10)}。カエルの交感神経節には免疫組織化学でLH-RH陽性の神経線維がきいていることが知られているが⁸⁾、P物質の場合と同様にカエルの神経節でもLH-RHを作用させると非コリン性のslow EPSPを再現できることが判明している(図3)⁸⁾。P物質の場合もLH-RHの場合も各々の受容体の抵抗物質を同時に作用させるとslow EPSPは生じないので、P物質、LH-RHは神経細胞にあるそれぞれの受容体に作用してslow EPSPを生じさせるものと思われる。

これらのことから、P物質やLH-RHのようなペプチドが神経伝達物質として働く場合、古典的神経伝達物質と明らかに異なった様相を呈することがわかる。その一つは古典的神経伝達物質と比べて10~10⁴倍も反応が遅く反応の持続期間が長いことである。これはアセチルコリンの場合に存在するシナプスでの放出されたもののリサイクル機構がなく、分解されにくいことによるとと思われる。したがって、シナプスで放出されたものが、シナプスを形成していない他のニューロンにも作用する可能性があるわけである。

6. 神経ペプチドのシナプス

神経ペプチドが神経伝達物質として作用する場合、古典的神経伝達物質と根本的に異なる点はアセチルコリンのようにコリンエステラーゼで分解された後も、

あらかじめアトロピンを投与してコリン性のEPSPを抑制(Jan & Jan, 1983より)

図3 カエルの交感神経節に対するLH-RHとその抵抗物質(antagonist)の影響

神経終末で再利用されることがないことである。したがって、神経ペプチドの場合は細胞体から軸索流によって新しい神経伝達物質が供給されなければならない。したがって、高頻度で活動電位が生じたような場合、神経ペプチドの合成が追いつかず、極端な場合は、シナプスでの伝達物質の放出が見られなくなるだろう。その回復は細胞体と終止との間の距離によって異なり、図4のように側枝のある場合には、細胞体に近い側枝のシナプスの方が早く機能的に回復するはずである。その回復に要する時間は時間の単位であって、古典的神経伝達物質の場合のミリ秒単位と比べて著しい違いがある。

最近、古典的神経伝達物質と神経ペプチドが神経終末に共存するシナプスの報告が増えてきた。そればかりでなく、場合によっては2種以上の神経ペプチドを含む場合も報告されている。これは一種のシナプスカクテルのようなものである。図4のように、2種類の神経伝達物質として働く神経ペプチドa, bを合成するニューロンAがあると、AニューロンはB, Cの2つのニューロンとシナプスを作っているとする。そしてBニューロンにはa神経ペプチドの受容体R_aが、Cニューロンにはb神経ペプチドの受容体R_bがそれぞれある。Aニューロンは2種類の異なった興奮性入力を受けており、1はa神経ペプチドの合成と放出を高めるように働き、2はb神経ペプチドの合成と放出を高めるように働く。もし、1と2の神経入力と同時に異なった時にくるとすると、1によってAニューロンが発火した場合には、その興奮はa神経ペプチドの受容体のあるBニューロンにのみ伝わり、Cニューロンとのシナプス間隙にa神経ペプチドが放出されても神経伝達は行なわれない。一方、2の刺激によってAニューロンが興奮すると、b神経ペプチドの受容体のあるCニューロンが興奮することになる。

この図からわかるようにニューロン内に異なった神経伝達物質を含んでいても、そのニューロンに加えられる入力によって合成および放出のスイッチが切りかえられる可能性があるし、同じ伝達物質が放出されても受容体の有無によって、その情報の伝達されるニューロンが決まってくるわけである。さらに神経ペプチドの伝達物質としての特徴は、その反応が遅く持続的で、しかも半減期の長いことである。その場合、物質がシナプス間隙に放出されてもこわされないで周囲に拡散していく可能性があり、シナプスの近隣にある受容体をもつニューロンをも興奮させることができるわけである。

図4 ペプチドニューロンにおける神経伝達

7. おわりに

ソマトスタチンは海馬のニューロンに興奮作用を示すが、その場合ほとんど膜抵抗の変化が見られない。また、エンケファリンも膜抵抗に影響を与えずにニューロンの興奮性を抑制することが報告されている。これらの例は神経調節因子としての働きに属するものと思われる。栄養的に働くものもある種の神経調節であり、伝達物質のシナプスでの放出や、受容体の感受性を変化させてシナプス伝達の効率を調節することも神経調節因子の働きに属するだろう。しかし、神経調節因子の定義はまだ十分確立されたわけではない。神経ペプチドがシナプス伝達の過程でどのような関与の仕方をするのか、その作用様式をもっと正確に知る必要がある。そして、どの神経ペプチドがどの生理機能に対応しているかと、神経回路の一つ一つの中で明らかにして行くことが脳における神経ペプチドの働きを解明するために最も重要なことである。

参考文献

- 1) 石居 進, 浦野明央: 神経分泌, 東大出版会 (1981)
- 2) U.S. von Euler, J.H. Gaddum: *J. Physiol. (Lond.)*, **72**, 74 (1931)
- 3) M.M. Chang, S.E. Leeman, H.D. Niall: *Nature New Biol.*, **232**, 86 (1971)
- 4) M. Otsuka, S. Konishi: *Trend. Neurosci.*, **5**, 313 (1983)
- 5) 矢内原昇: 蛋白質核酸酵素 (臨時増刊, 神経生化学上) **29**, 1375 (1984)
- 6) A.W. Mudge, S.E. Leeman, C.D. Fischbach: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 527 (1979)
- 7) D.W. Pfaff: *Science*, **182**, 1148 (1973)
- 8) Y.N. Jan, L.Y. Jan: *Trend. Neurosci.*, **5**, 320 (1983)
- 9) S. Konishi, A. Tsunoo, M. Otsuka: *Proc. Japan. Acad.*, **B55**, 525 (1979)
- 10) A. Tsunoo, S. Konishi, M. Otsuka: *Neurosci.*, **7**, 2025 (1982)