

# ホルモンの発見と精製の歴史

## オレキシン

### オレキシン発見物語：基礎研究から臨床応用へ

執筆者

岩間 信太郎

名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科

1998年、柳沢正史博士(当時、米・テキサス大学)の研究チームが、新しい神経ペプチド「オレキシン」を発見しました。現在では睡眠・覚醒の制御に不可欠なホルモンとして知られていますが、発見のきっかけは「食欲を調節する分子を探す」という別の目的からでした。

柳沢博士のチームは、ラット視床下部に発現している遺伝子を網羅的に解析する遺伝子スクリーニング法を用いて、2種類の神経ペプチド(オレキシンAとオレキシンB)を同定しました。これらは食欲を促進する働きを持ち、ラテン語の「食欲(orexis)」にちなんで「オレキシン」と命名されました。この成果は『Cell』誌に掲載され、世界の注目を集めました(Sakurai et al., Cell, 1998)。

発見当初は「摂食に関わるホルモン」として注目されていたオレキシンですが、研究は思わぬ展開を見せます。柳沢博士のチームは、オレキシン遺伝子を欠損させたマウスを作製したところ、通常の活動中にもかかわらず、マウスが突然眠り込むという「ナルコレプシー様」の症状を示すことを発見したのです。この衝撃的な研究成果もまた、『Cell』誌に掲載されました(Chemelli et al., Cell, 1999)。ちょうど同時期、スタンフォード大学の研究グループも、ナルコレプシーを自然発症する動物の研究を通じて、オレキシン受容体2(hypocretin receptor 2)遺伝子の変異が原因であることを報告しました(Lin et al., Cell, 1999)。これらの“二重発見”により、オレキシンは「眠気を防ぐホルモン」として知られるようになり、現在ではオレキシン受容体を標的とする睡眠薬(オレキシン受容体拮抗薬)が不眠症治療に活用されています。

柳沢博士の発見は、ホルモン研究が人々の健康と日常生活に深く関わっていることを示す、科学史に残る成果と言えます。

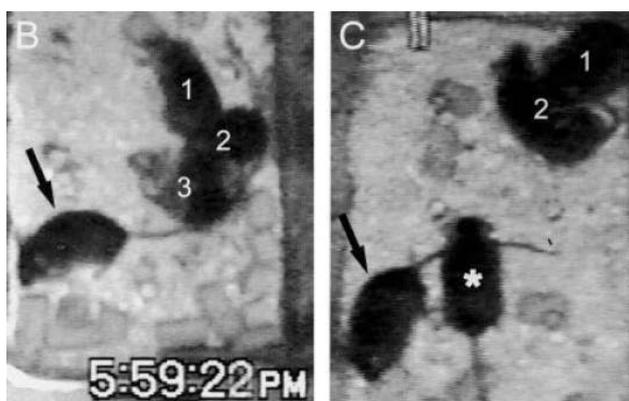


Figure 3. Development of Narcoleptic Episodes

(B) Digitally captured infrared video image of group-filmed knockout mice at 4 weeks of age. Note that one mouse (arrow) has completely fallen onto his side. The film shows the fuzziness (motion artifact) associated with body movement in normally acting littermates designated 1 to 3. Dark phase onset at 17:30. (C) Digitally captured infrared video image of group filmed knockout mice at 6 weeks of age. Note that one mouse has fallen completely onto his side (arrow), while the another is collapsed onto his ventral surface (star). Littermates designated 1 and 2 are quietly sleeping in their usual corner of the cage. Dark phase onset at 17:30, episodes recorded at 20:26.

Chemelli RM et al., Cell. 1999 Aug 20;98(4):437-51.