

## セロトニン神経からオレキシン神経への抑制性入力 of 睡眠覚醒調節における役割

神経ペプチド「オレキシン」は、視床下部のみにごくわずかに存在する神経(オレキシン神経)において産生され、覚醒の維持に重要な役割を担っている。古くから睡眠覚醒調節に関わっていることが知られている縫線核セロトニン神経はオレキシン1受容体とオレキシン2受容体の両方を発現しており、オレキシン神経から密に投射を受けて活性化される。一方、オレキシン神経は縫線核セロトニン神経から投射を受けており、セロトニン受容体1A (Htr1a)を介して強く抑制される。このことから、両神経の間には負のフィードバック回路の存在が示唆されていた。しかし、睡眠覚醒調節におけるこの回路機能は全く分かっていない。

この回路機能を明らかにするために、**Tet-off** システムを用いてオレキシン神経特異的に **Htr1a** 発現量の可逆的制御を行った。電気生理学的解析から **Htr1a** を過剰発現しているオレキシン神経では、セロトニンによる発火抑制時間が野生型に比べ約 2 倍延長した。脳波筋電図測定により睡眠覚醒パターンを観察したところ、オレキシン神経に **Htr1a** を過剰発現させた状態では、暗期初期の活動期において覚醒が持続せずに頻繁に睡眠と覚醒を繰り返すことが明らかとなった。このマウスにドキシサイクリン(DOX)含有餌を投与し、**Htr1a** 発現量を正常に戻すと野生型と同様に覚醒を持続させた。再び **DOX** 無し餌に代えると再度 **Htr1a** 過剰発現状態になり、暗期初期において覚醒が分断化された。一方、**DOX** の有無により休息期である明期の睡眠覚醒パターンは影響されなかった。このことから、オレキシン神経とセロトニン神経の間に存在する負のフィードバック回路は、主に暗期初期に機能していることが示唆された。

田淵紗和子、常松友美、杉尾翔太、田中謙二、富永真琴、山中章弘