

オレキシン神経の運命制御を用いた睡眠覚醒調節機構の解明

The study of the role of orexin neurons on sleep/wakefulness regulation by controlling its fate

視床下部に少数散在するオレキシンを産生する神経細胞（オレキシン神経細胞）は、睡眠覚醒調節において重要な役割を担っている。オレキシン神経の特異的脱落によって、睡眠障害の一つであるナルコレプシーを発症することが知られているが、その発症の初期の段階において症状がどのように進展するのについては十分分かっていない。これを明らかにするために、オレキシン神経特異的にテトラサイクリントランスアクティベーター(tTA)を発現する遺伝子改変マウス (*orexin-tTA*)を新たに作成した。tTAはTet-O配列に結合することによって強力に遺伝子発現を誘導することが出来る。しかしながら、tTAはドキシサイクリン(DOX)存在下においてはその機能を失うことから、DOXの有無によって遺伝子発現を制御することが出来る。*Orexin-tTA*マウスをTet-OジフテリアトキシンA断片(DTA)マウスと交配することによって、オレキシン神経特異的にDTAを発現させて細胞死を誘導することが出来る。このマウスを用いて時期特異的にオレキシン神経を脱落させてナルコレプシー発症を再現し、どの程度のオレキシン神経の消失がどの症状を引き起こすのかについて検討し、睡眠覚醒調節におけるオレキシン神経の役割について明らかにする。

Orexin/hypocretin is a neuropeptide produced in neurons which are sparsely distributed in the lateral hypothalamic area (orexin neurons). Although specific ablation of orexin neurons results in sleep disorder narcolepsy, its physiological role on the regulation of sleep/wakefulness has not been completely understood. To reveal this, we generated transgenic mice in which orexin neurons specifically express tetracycline transactivator protein (tTA) (*orexin-tTA* mice). These mice enable control the expression of specific gene in the orexin neurons in vivo since tTA induces gene expression to bind tetracycline response element (Tet-O). However, tTA loose its ability to bind to Tet-O in the presence of doxycycline (DOX). Thus, gene expression is controlled DOX. *Orexin-tTA* mice were bred with Tet-O diphtheria toxin A fragment (DTA) mice. In these double transgenic mice, orexin neurons are specifically ablated by expressing DTA in the absence of DOX. These mice enable mimic narcolepsy and tell us that how much loss of orexin neurons triggers which symptom.