

オレキシン神経活動操作と運命制御による睡眠覚醒調節機構の解明

名古屋大学 環境医学研究所 山中章弘

要旨

神経ペプチド「オレキシン」は、視床下部外側野に少数存在する神経細胞において産生される。オレキシン産生神経（オレキシン神経）はそこから脳内のほとんどの領域に軸索を投射しており、特に覚醒に重要なモノアミンであるノルアドレナリン、セロトニンやヒスタミンを産生する神経に密な投射が認められる。これらの神経はオレキシン受容体を発現し、オレキシンによって強く活性化される。一方、プレプロオレキシン遺伝子欠損もしくは、オレキシン神経脱落によって、睡眠覚醒の分断化や脱力発作などのナルコレプシー様症状を呈する。また、ナルコレプシー患者においてオレキシン神経細胞が脱落していることが報告され、オレキシン神経脱落が睡眠障害「ナルコレプシー」の原因であることが明らかとなった。このことはオレキシン神経が睡眠覚醒調節において重要な役割を担っていることを示唆している。そこで、睡眠覚醒調節におけるオレキシン神経活動の役割を明らかにするために、オレキシン神経活動を光遺伝学を用いて人為的に操作し、そのときの睡眠覚醒状態の変化について解析した。光を用いたオレキシン神経細胞の急性抑制では睡眠覚醒の分断化による徐波睡眠の増加は認められたものの、情動脱力発作は認められなかった。そこでナルコレプシーで認められる症状を再現するためにオレキシン神経細胞の運命を時期特異的に制御し、ナルコレプシーモデルマウスを作成した。このマウスではオレキシン神経細胞の除去に伴って睡眠覚醒の分断化と脱力発作が認められたものの、脱力発作はオレキシン神経数が正常時の95%以上脱落したときに生じることが分かった。以上のことからオレキシン神経脱落とナルコレプシー症状発現の関係が明らかとなった。

参考文献

1. Tsunematsu T, Kilduff TS, Boyden ES, Takahashi S, Tominaga M, **Yamanaka A**
Acute optogenetic silencing of orexin/hypocretin neurons induces slow wave sleep in mice. **J Neurosci** 31:No.29, 10529-10539 (2011).