

オレキシンは視床下部に存在する少数の神経細胞において産生される神経ペプチドである。オレキシンを欠損した動物は、ヒトの睡眠障害「ナルコレプシー」に酷似した表現型を呈したことから、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が明らかになってきた。

我々は、これまで電気生理学的解析を用いて、オレキシン神経を中心とした神経回路を明らかにしてきた。しかしながら、睡眠覚醒は個体でのみ生じる現象であるため、この神経回路がどのように機能して睡眠覚醒を調節しているのかがよく分かっていない。オプトジェネティクスは、特定神経の活動を光で制御するため、個体を用いた神経回路機能研究に大変適している。我々は、睡眠覚醒調節に重要なオレキシン神経やセロトニン神経特異的に光活性化タンパク質を発現する遺伝子改変マウスを作成した。これらのマウスを用い、インビボにおいてそれらの神経活動を制御したときに表出する睡眠覚醒状態変化と縫線核神経活動を同時に記録した。その結果、オレキシン神経活動特異的な抑制によって、縫線核神経活動が抑制され、脳波の徐波成分が増加することを見いだした。この結果は、縫線核神経活動がオレキシン神経活動に強く依存していることを示しており、また、オレキシン神経活動の抑制によって徐波睡眠が誘導されることから、覚醒維持におけるオレキシン神経の重要性が明らかとなった。

We spend almost one third of our life time just to sleep. Sleep/wakefulness regulation is a very intriguing physiological phenomenon. However, the mechanism regulating sleep/wakefulness cycle has not yet been completely understood so far. Although recent studies revealed that orexin neurons have a crucial role in the regulation of sleep and wakefulness, how orexin neuronal activity promotes wakefulness is incompletely understood. To further examine the role of orexin neuronal activity in sleep/wakefulness regulation, we generated transgenic mice in which orexin neurons expressed halorhodopsin, an orange light-activated chloride ion pump. Slice patch clamp recordings of orexin/halorhodopsin neurons demonstrated that photic illumination produced an outward current, hyperpolarized, and reduced the discharge rate of orexin neurons in a wavelength- and intensity-dependent manner. Acute silencing of orexin neurons in vivo by orange light illumination decreased electromyography power and increased the delta frequency in the electroencephalogram, indicative of slow wave sleep (SWS), and was time-of-day dependent. These findings suggest that activation of orexin neurons is necessary to keep animals awake during the light period.