

常松友美 1、山中章弘 1,2,3

生理学研究所、名古屋大学 環境医学研究所、JST さきがけ

オプトジェネティクスを用いた長時間神経活動操作と睡眠覚醒制御

近年、光活性化タンパク質を特定神経に発現させ、光を用いて特定神経活動を制御するオプトジェネティクスと呼ばれる技術の進歩が著しい。そこで私たちは、睡眠覚醒の調節において重要な役割を果たす、オレキシン産生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製し、マウスの睡眠覚醒を制御することを試みてきた。これまでに、オレキシン神経特異的に橙色光によって活性化されるクロライドポンプであるハロドプシン (Halo) を発現する遺伝子改変マウス (**Orexin-Halo**マウス) を作出し、オレキシン神経の急性的抑制が徐波睡眠を惹起しうることを見出してきた。しかし Halo は脱感作しやすく長時間の抑制に不向きであるという問題点があった。そこで本研究では、オレキシン神経特異的に新規の緑色光によって活性化されるプロトンポンプであるアーキロドプシン 3 (Arch) を発現する遺伝子改変マウス (**Orexin-Arch**マウス) を作出した。オレキシン神経における比較では Arch は Halo よりも長時間神経活動を抑制することが可能であり、また脱感作しにくいために 1 時間の抑制が可能であることを電気生理学的に示した。次に **Orexin-Arch**マウスの両側視床下部に光ファイバーを刺入し、緑色光を視床下部に照射することによってオレキシン神経活動を 1 時間抑制した。その結果、オレキシン神経の活動レベルが最も高い暗期 (活動期) において、有意に覚醒時間が減少し、徐波睡眠の時間が増加することを見出した。一方、非活動期である明期においては徐波睡眠の時間に変化は認められなかった。このことはオレキシン神経活動が活動期の覚醒維持に重要であることを示している。