

オレキシン神経の時期特異的運命制御を用いた睡眠覚醒調節に関わるメゾ神経回路機能の解析

田淵紗和子、常松友美、山中章弘

神経ペプチド「オレキシン」は、視床下部外側野にごくわずかに存在する神経(オレキシン神経)において産生される。睡眠障害の一つであるナルコレプシー患者脳では、オレキシン神経が特異的に脱落しており、オレキシン前駆体を欠損させた動物でもナルコレプシー様の症状を示すことが報告されている。このことから、オレキシン神経は睡眠覚醒制御に重要な役割を担っていることが示唆されている。ナルコレプシーは、思春期または成人期初期に好発することがわかっている。しかし、確定診断までに平均10年近くを要している。そのため、ヒトでは発症初期の症状変化を追うことができない。

そこで、テトラサイクリン遺伝子発現制御システムを用いた新規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)が発現しており、Tet-O配列下流にジフテリアトキシンA断片(DTA)をコードする遺伝子を配置しており、オレキシン神経を特異的に脱落させることができる。tTAはドキシサイクリン(DOX)存在下ではTet-O配列に結合できなくなるためDOX 100 mg/kgを添加した餌を与えることで、DTA発現を抑制することが出来る。DOXを含有しない餌に置換することによって、任意のタイミングでDTAを産生させオレキシン神経を時期特異的に脱落させることができる。免疫組織化学的解析から、DOX除去後2週間では約90%のオレキシン神経が脱落していることを確認した。そこで、DOX除去前後の脳波と筋電図を持続的に記録し、睡眠覚醒パターンの解析を行った。オレキシン神経細胞数と睡眠覚醒分断化やカタプレキシー発作回数変化の関係を調べ、睡眠覚醒調節におけるオレキシン神経細胞の役割について明らかにした。