

時期特異的オレキシン神経運命制御によるナルコレプシー発症メカニズムの
解明

○田淵紗和子 1, 2, 常松友美 1, 富永真琴 1, 山中章弘 3

1 生理学研究所細胞生理研究部門, 2 総合研究大学院大学生命科学研究科,
3 名古屋大学環境医学研究所神経系 2

神経ペプチド「オレキシン」は、視床下部外側野にごく少数存在する神経(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、オレキシン神経を除去し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が、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解析することができなかつた。そこで、Tet-off 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、ドキシサイクリン(DOX)の有無によりオレキシン神経特異的なジフテリアトキシン A 断片(DTA)の発現制御が可能である。DOX 非存在下にするこ
とで、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の経時変化を調べ、オレキシン神経細胞数とナルコレプシー発症との関係を明らかにした。

キーワード (4 個まで) : オレキシン, ナルコレプシー, Tet-off システム