

様式2-4-1

日米科学技術協力事業 脳研究 分野  
グループ共同研究実施報告書 研究分野： ]

1. グループ共同研究代表者

(財)大阪バイオサイエンス研究所 研究部長 裏出良博

2. 研究課題名

プロスタグランジン E<sub>2</sub> およびオレキシンによる 覚醒賦活化の神経機構  
- ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体 ノックアウトマウスを用いた検討 -

3. 日本側グループ組織 (代表者及び分担者の所属 職 氏名)

(財)大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究部長・裏出良博  
(財)大阪バイオサイエンス研究所・名誉所長・早石 修  
(財)大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究副部長・江口直美  
(財)大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員・池田真行  
(財)大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員・黄 志力  
(財)大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・受託研究員・曲 衛敏

4. 米国側グループ組織 (代表者及び分担者の所属 職 氏名)

Dept. of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center・Chairman・Dr. Clifford B. Saper  
Dept. of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center・Assistant Professor・Dr. Tom Scammell  
VAMC West Roxbury・Head・Dr. Priyattam J. Shiromani  
VAMC West Roxbury・Dr. Dmitry Gerashchenko  
Center for Research on Occupational and Environmental Toxicology・Oregon Health Sciences University・Senior Scientist・Dr. Charles N. Allen

5. 研究期間平成年月日～平成年月日

平成13年 4月 1日～平成16年 3月 31日 ( 3 年間)

6. 研究の概要, 成果及び意義 (1000 字)

睡眠覚醒調節は生体にとって最も基本的かつ重要な生理機能にも関わらず, その脳内の仕組みについては今なお不明な点が多い。申請者らは, プロスタグランジン (PG) の中枢作用の研究過程で, PGE<sub>2</sub> の覚醒促進作用を発見して以来, 様々な角度から覚醒の脳内調節機構を解析してきた。こうした中, 近年の研究により, 覚醒調節に重要な役割を果たすヒスタミン神経系の活動が PGE<sub>2</sub> によって亢進することが明らかとなった。従って, PGE<sub>2</sub> による覚醒促進はヒスタミン神経系の活性化を介している可能性が高い。また, これとは別に, オレキシン神経系の機能異常が睡眠障害の 1 つであるナルコレプシーの原因となることや, オレキシン神経線維がヒスタミン神経を始めとする睡眠覚醒調節系に広く終結することが示されたが, 覚醒調節のために, オレキシン神経系とヒスタミン神経系

がどのように相互作用するのか明確になっていなかった。

そこで、本研究では、(1)ヒスタミン神経系を介する覚醒がどの PGE<sub>2</sub> 受容体サブタイプを介して活性化されるのか？また(2)オレキシンを介する覚醒には、どのサブタイプのヒスタミン受容体が寄与しているのかを検討した。(1)については、ヒスタミン神経細胞の起始核である後視床下部・結節乳頭核(TMN)には、EP<sub>4</sub> サブタイプの PGE<sub>2</sub> 受容体が主に発現していることがラットを用いた *in situ* ハイブリダイゼーションにより明らかとなった。また、TMN への EP<sub>4</sub> アゴニスト (ONO-AE1-329) の投与が、PGE<sub>2</sub> 投与と同等のヒスタミンの分泌を促し、覚醒を引き起こすことが明らかとなった。これらの結果は、PGE<sub>2</sub> を介した覚醒には EP<sub>4</sub> サブタイプが主要な役割を担っていることを示唆している。(2)については、マウス TMN へのオレキシン A の投与により、ノンレム睡眠やレム睡眠の減少と、これに伴う覚醒の増加が引き起こされることが明らかとなった。また、この効果はヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体遺伝子欠損動物では観察されなかった。つまり、オレキシン A を介した覚醒には H<sub>1</sub> ヒスタミン受容体を介した神経伝達が用いられていることが明らかとなった。これらの研究成果は、過度の眠気を治療するための治療薬として、EP<sub>4</sub> アゴニストやサブタイプ特異的なヒスタミン神経系調節薬が有効であることを示唆している。

## 7. その他 (実施上の問題点,特記事項等)

特になし

参考資料があれば、添付ください。

1. Huang ZL, Sato Y, Mochizuki T, Okada T, Qu WM, Yamatodani A, Urade Y and Hayaishi O. Prostaglandin E2 activates the histaminergic system via the EP4 receptor to induce wakefulness in rats. *J Neurosci* 23(14): 5975-5983. 2003
2. Huang, Z. L., Qu, W. M., Li, W. D., Mochizuki, T., Eguchi, N., Watanabe, T., Urade, Y. and Hayaishi, O. Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system. *Proc. Natl. Acad. Sci. Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 9965-70. 2001
3. Chu, M., Huang, ZL., \*, Qu, WM., Eguchi, N., Yao, MH., Urade, Y. Extracellular histamine level in the frontal cortex is positively correlated with the amount of wakefulness in rats. *Neurosci. Res.* in press