

環境に応じた行動を支える覚醒系と筋緊張の制御機構の解明

長谷川恵美

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 WPI-IIIIS

【研究の背景】

行動を支える覚醒系と深い関わりがあるオレキシン神経は、やる気を必要とする行動や強い情動をとまなうキューにより興奮することが明らかになっている^{1, 2)}。このシステムは生存上とても重要であるが、不適切なタイミングで働いてしまうと、睡眠障害やうつ病などの精神障害を発症してしまい、日常生活や社会生活に支障をきたしてしまう。これまでに、睡眠発作は青斑核・ノルアドレナリン作動性ニューロン(LC-NAニューロン)を、カタプレキシーは背側縫線核・セロトニン作動性ニューロン(DR-5HTニューロン)を介して、オレキシンニューロンにより抑制されることを明らかにした^{3, 4)}。

【目 的】

ナルコレプシーモデルマウスと光遺伝学的手法を用いて、オレキシン神経の下流で睡眠・覚醒調節及び行動の変容に重要な役割を果たす神経回路の解明を目指した。

【方 法】

睡眠障害の一つであるナルコレプシー症状を示す Orexin/ataxin-3 マウス(生後特異的にオレキシンニューロンの変性・脱落)と NAT-Cre(ノルアドレナリン作動性ニューロン特異的に Cre を発現)や、Vglut2-IRES-Cre(グルタミン酸作動性ニューロン特異的に Cre を発現)、Vgat-IRES-Cre(GABA 作動性ニューロン特異的に Cre を発現)を交配したマウスを用いた。光遺伝学的手法や薬理遺伝学的手法を用いて、睡眠障害の一つであるナルコレプシー症状(カタプレキシーと睡眠発作)が改善するかどうか検証した。

【結 果】

LC-NA 神経終末を異なる条件下(高頻度や低頻度での光刺激)にて興奮させると、行動に変化が現れた。行動量や脳波上より、覚醒度の違いを確認することができた。カタプレキシーの抑制においては、扁桃体内のグルタミン酸作動性ニューロンを抑制させること、もしくは、GABA 作動性ニューロンを活性化させることが筋緊張の脱力を抑えるのに重要であることが分かった。

【考 察】

覚醒の維持と筋緊張の維持は、異なる神経経路にて制御されていることが明らかになった。外部情報の認知による適切な行動の選択には、特定の神経経路が重要であることが示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

近年、オレキシン拮抗薬や作動薬の開発が盛んであるため、その開発を行うための重要な知見を提供する可能性も考えられる結果を得ることができた。

【参考・引用文献】

1. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat. Rev Neurosci.* (3):171-81. 2007
2. Sakurai T, Mieda M. Connectomics of orexin-producing neurons: interface of systems of emotion, energy homeostasis and arousal. *Trends Pharmacol Sci.* (8): 451-62. 2011
3. Hasegawa E, Yanagisawa M, Sakurai T, Mieda M. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *J Clin Invest.* 124(2):604-16. 2014.
4. Hasegawa E, Maejima T, Yoshida T, Maseck OA, Herlitze S, Yoshioka M, Sakurai T, Mieda M. Serotonin neurons in the dorsal raphe mediate the anticataplectic action of orexin neurons by reducing amygdala activity. *PNAS.* 114(17): E3526-E3535. 2017.