

# Comprehensive Behavioral Analysis of Male Ox1r-/- Mice Showed Implication of Orexin Receptor-1 in Mood, Anxiety, and Social Behavior

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/45617">http://hdl.handle.net/2297/45617</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2548 号 氏名 MD Golam Abbas

論文審査担当者 主査 多久和 陽



副査 河崎 洋志



三邊 義雄



### 学位請求論文

題名 Comprehensive behavioral analysis of male  $Ox1r^{-/-}$  mice showed implication of orexin receptor-1 in mood, anxiety and social behavior  
(オレキシン-1受容体欠損マウスの網羅的行動解析: 気分、不安、社会行動への関与)

掲載雑誌名 Front Behav Neurosci. 2015 Dec 10;9:324. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00324. eCollection 2015.

平成27年12月掲載

オレキシンは 1998 年に同定された視床下部外側野のニューロン群によって産生される神経ペプチドであり、オレキシン A とオレキシン B の 2 種のイソペプチドが存在する。オレキシン A は 33 アミノ酸からなり、分子内に 2 対のジスルフィド結合を有する。N 末端はピログルタミン酸、C 末端はアミド化されている。一方、オレキシン B は 28 アミノ酸残基の直鎖状のペプチドである。これら二つのペプチドは共通の前駆体（プレプロオレキシン:prepro-orexin）からプロホルモン変換酵素によって生成されると考えられる。これらは二つの G タンパク質共役型受容体、オレキシン 1 受容体 (OX1R) およびオレキシン 2 受容体 (OX2R) を介してその作用を惹起する。オレキシンは摂食行動や睡眠・覚醒の制御に重要な役割をしていると考えられている。報酬系との関連も示唆されており、情動や体内時計、エネルギー恒常性を統合した情報をもとに、適切な睡眠・覚醒状態をサポートしている。オレキシン産生ニューロンは、摂食行動、情動、報酬系、睡眠・覚醒および自律神経機能や内分泌機能の制御系に関わる脳領域に広く投射している。覚醒の維持には主に OX2R が関与していることが推定されているが、近年、OX1R 受容体拮抗薬を用いた薬理学的解析により、このサブタイプが情動記憶、報酬系や自律神経制御に関与していることが示されている。本研究では、さらに OX1R の生理的機能を探るため、 $Ox1r^{-/-}$  マウスの網羅的行動解析を行った。 $Ox1r^{-/-}$  マウスはコントロール群と比較して不安様行動の増加、うつ様行動の変容、自発行動量の低下、社会行動の低下、驚愕反応の増加とプレパスルインヒビションの低下を示した。これらの結果から、OX1R が気分、情動、社会行動や sensorimotor gating に関与することが示された。OX1R と OX2R の双方を阻害するデュアルオレキシン受容体拮抗薬が 2014 年に上市されており、OX1R の機能の詳細を明らかにした本研究は臨床的にも重要な知見である。

本研究は、マウスにおけるオレキシン受容体の気分、情動や社会行動における関与を明らかにし、学位に値すると評価された。