

## Regulation of sleep/wakefulness by orexins

|       |                                                                                             |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2017-10-04<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者:<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/2297/41160">http://hdl.handle.net/2297/41160</a>             |

## 【総説】

## 第11回 金沢大学十全医学賞受賞論文

論文 オレキシンによる睡眠・覚醒調節の神経メカニズム  
Regulation of sleep/wakefulness by orexins

三枝 理博 (みえだ みちひろ)

私たちは、人生の約3分の1を眠って過ごす。睡眠は必要不可欠であるが、重要な面接中や危険な作業中など、起きているべき時に突然眠り込んでしまうと困る。脳には睡眠システムと覚醒システムが存在し、適切なタイミングで両者が切り替わる。この制御に重要なのが神経ペプチド・オレキシンで、オレキシン産生ニューロン（オレキシンニューロン）の変性により睡眠障害・ナルコレプシーが発症する。これは、不適切なタイミングで睡眠と覚醒が切り替わってしまう病気である。特徴的な症状に、日中の強い眠気や睡眠発作、情動性脱力発作がある。

我々は、オレキシンによる睡眠・覚醒調節神経メカニズムの全貌を理解することを目的とし、研究を行っている。

## I. オレキシンとナルコレプシー

オレキシンは、orphan GPCRの内因性リガンドを探索する“reverse pharmacology (逆薬理学)”により最初に同定された新規神経ペプチドである<sup>1)</sup>。オレキシンA (ヒボクレチン1) は33個のアミノ酸からなり、N末はピログルタミル化、C末はアミド化を受けている。また分子内に二つのジスルフィド結合を持つ。オレキシンB (ヒボクレチン2) は28個のアミノ酸からなり、C末はアミド化を受ける。オレキシンA、Bは共に、前駆体 (プレプロオレキシン:prepro-orexin) がプロセッシングを受けて生じる。オレキシン受容体にはオレキシン1受容体 (OX1R)、オレキシン2受容体 (OX2R) の二つのサブタイプが存在する。OX1RがオレキシンAに高親和性を示すのに対し、OX2RはオレキシンA、B両方に対し高親和性を示す。OX1R、OX2R共にq/11ファミリーのG蛋白質と共役し、ニューロンに対し興奮性の作用を及ぼす。

オレキシンニューロンは視床下部外側野 (lateral hypothalamic area: LHA) 及び近接する視床下部脳弓周囲野 (perifornical area) のみに局限するが、小脳を除く中枢神経系全域に投射している (図1)。特に、睡眠・覚醒制御に関わるモノアミン作動性ニューロンの起始核、青斑核 (locus coeruleus: LC, ノルアドレナリン作動性ニューロン)、背側縫線核 (dorsal raphe nucleus: DR, セロトニン作動性ニューロン) や結節乳頭体核 (tuberomammillary nucleus: TMN, ヒスタミン作動性ニューロン)、コリン作動性ニューロンの起始核、外背側被蓋核 (laterodorsal

tegmental nucleus: LTD) や脚橋被蓋核 (pedunculopontine tegmental nucleus: PPT) に密な投射が見られる。オレキシンニューロンの投射領域と呼応して、OX1RおよびOX2Rも広範な分布を示すが、そのパターンは両者の間で異なっている。例えばLCではOX1R mRNAが主に発現しているのに対し、TMNではOX2R mRNAが発現している<sup>2)</sup>。

オレキシンノックアウトマウス (*orexin*<sup>-/-</sup>マウス) は、ヒトの睡眠障害・ナルコレプシーに非常によく似た症状を示す<sup>3)</sup>。ナルコレプシーは日中の非常に強い眠気 (ひどいと突然気絶するように眠ってしまう: 睡眠発作) と情動性脱力発作 (カタブレキシー: 発作性に起こる全身、または身体の一部に局限する筋緊張の低下あるいは消失、意識は保たれる。笑いや怒り等の強い情動により引き起こされることが多い) を主症状とする<sup>2)</sup>。正常人の入眠では覚醒からはまずノンレム睡眠に移行し、一定時間 (通常90分程度) 経たないとレム睡眠は現れない。しかしながらナルコレプシー患者では睡眠の開始とともにレム睡眠に移行する現象がよく見られる (睡眠開始時レム睡眠)。この際に、睡眠麻痺 (入眠時、あるいは睡眠から覚醒したときに筋肉の麻痺が起こる)、入眠時

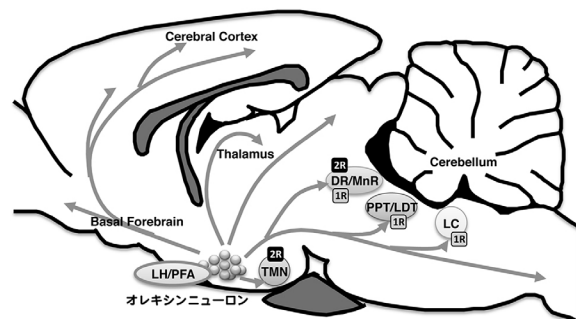


図1. オレキシンニューロンの投射様式

オレキシンニューロンは視床下部外側野 (LHA)・脳弓周囲野 (PFA) のみに局限し、小脳を除く中枢神経系全域に投射している。特に睡眠・覚醒調節に関わるモノアミン作動性ニューロンおよびコリン作動性ニューロンを含む神経核は密な投射を受ける。DR/MnR: 背側/正中縫線核 (セロトニン作動性ニューロン)、LC: 青斑核 (ノルアドレナリン作動性ニューロン)、PPT/LDT: 脚橋被蓋核/外背側被蓋核 (コリン作動性ニューロン)、TMN: 結節乳頭体核 (ヒスタミン作動性ニューロン)、1R: OX1R, 2R: OX2R。

幻覚と言った症状を呈する。したがって、睡眠発作は覚醒を維持できずノンレム睡眠が病的に出現したもの、カタプレキシー、睡眠麻痺、入眠時幻覚は、筋緊張消失(tonia)などのレム睡眠関連の機構が異常なタイミングで出現したものと考えられる。このように、ナルコレプシーの症状は覚醒を適切に維持できないことに起因すると考えられる。発症は10歳代に多く、有病率は0.05-0.2%と推定されている。

*Orexin*<sup>-/-</sup>マウスでは情動性脱力発作に似た行動の突然の停止、筋トーンの喪失が見られ、脳波・筋電図上では覚醒からレム睡眠へ直接移行する現象と一致する。また覚醒期の持続時間が減少し、その結果覚醒の断片化が見られた。これは覚醒を安定に維持できないことを示し、強い眠気や睡眠発作の指標と考えられる<sup>3)</sup>。また、スタンフォード大ではヒト・ナルコレプシーとよく似た症状を示す犬の系統が維持され、ナルコレプシーのモデルとして研究されてきたが、ポジショナルクローニングにより、*OX2R*の変異がイヌ・ナルコレプシーの原因となることが明らかになった<sup>4)</sup>。

その後、ヒト・ナルコレプシーとオレキシンの関係が調べられ、患者の約90%で脳脊髄液中にオレキシニンAが殆ど検出されないこと、死後脳においてオレキシニンニューロンが変性・脱落していることが報告された<sup>5)</sup>。マウス、イヌ、ヒトでのこれらの結果は、オレキシンは種を超えて覚醒・睡眠サイクルの制御に関わっており、ナルコレプシーはオレキシニンシグナリングの破綻により生ずることを示している。

## II. オレキシニンニューロンの活動度と睡眠・覚醒量との因果関係

ナルコレプシー研究の他にも様々な手法を用いた実験から、オレキシンが睡眠・覚醒調節に重要であることが示されている<sup>2)</sup>。例えば、オレキシンをラットに脳室内投与すると覚醒を喚起して運動量が増加し、ノンレム・レム睡眠は減少する。また、覚醒時に神経発火が盛んで覚醒を促進すると考えられている神経核、LC、DR、TMN、PPT/LDT全てにオレキシニンニューロンは投射しており、オレキシン投与によりこれらの神経核のニューロンが活性化する。In vivoでの記録により、オレキシニンニューロン自体の発火頻度も睡眠・覚醒ステージと相関し、覚醒時に高く、ノンレム、レム睡眠時には殆ど発火しないことが報告されている。

我々は、オレキシニンニューロンの活動度と睡眠・覚醒量との間の因果関係を証明するために、オレキシニンニューロンの神経活動を人為的に操作し、睡眠・覚醒への効果を検討した(図2)<sup>8)</sup>。DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) は人工的に改変したムスカリン受容体で、アセチルコリンに対する応答能を失っており、合成化合物clozapine-N-oxide (CNO) のみに応答する。G<sub>q/11</sub>共役型のM3受容体

を改変したhM3DqはCNO結合により興奮性の、G<sub>i/o</sub>共役型M4受容体由来のhM4Diは抑制性の作用をニューロンに及ぼす。hM3Dq、hM4Diをオレキシニンニューロンに特異的に発現させるために、組換え酵素Creを発現する細胞のみでhM3Dq/hM4Diを発現するように設計した組換えアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター(図2A)を、オレキシニンニューロン特異的にCreを発現するトランスジェニックマウスの視床下部外側野・脳弓周囲野にインジェクションした。

hM3Dqをオレキシニンニューロンで特異的に発現するマウスでは、CNO腹腔内投与によりオレキシニンニューロンにおけるFosタンパク質の発現(神経活動の指標)が増加し、hM4Diを発現するマウスでは減少した(図2B)。したがって、DREADDにより実際にオレキシニンニューロンの神経活動を操作できることが確認された。次にオレキシニンニューロンの神経活動操作の睡眠・覚醒への効果を測定した。hM3Dq発現マウスでは、休息期(明期)にCNO投与すると覚醒量が増加し、ノンレム睡眠・レム睡眠ともに抑制された。一方hM4Di発現マウスでは、活動期(暗期)のCNO投与により覚醒量が減少し、ノンレム睡眠量が増加した(図2C)。

これらの結果から、オレキシニンニューロンの神経活動の変化により睡眠・覚醒の状態が変わることが証明された。

## III. 睡眠・覚醒調節におけるオレキシニン受容体OX1R、OX2Rの役割分担

*OX1R*欠損マウス(*OX1R*<sup>-/-</sup>)の睡眠・覚醒サイクルには大きな異常は見られない。一方*OX2R*<sup>-/-</sup>マウスでは覚醒の断片化が見られるが、*orexin*<sup>-/-</sup>マウスに比べ軽度である。またカタプレキシーも観察されるが、極低頻度である。*OX1R*;*OX2R*二重欠損マウス(*OX1R*<sup>-/-</sup>;*OX2R*<sup>-/-</sup>)のフェノタイプは*orexin*<sup>-/-</sup>マウスとほぼ同じである(図3)。したがって、覚醒・ノンレム睡眠間の移行を制御す

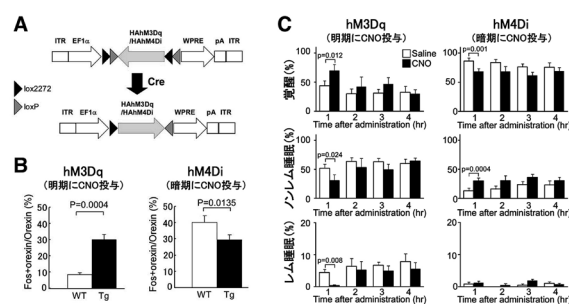


図2. オレキシニンニューロンの活動度の変化による睡眠・覚醒量の変化(文献8より転載・改変)

A. 用いたAAVベクターの構造。Cre発現細胞のみでDREADD (hM3Dq/hM4Di)を発現する(FLEX/DIOシステム)。B, C. hM3Dq/hM4Diをオレキシニンニューロンに発現させCNO投与すると、オレキシニンニューロンの活動度(Fos発現)が増加/減少し(B)、覚醒量が増加/減少して睡眠量が減少/増加する(C)。

るのは主にOX2Rであるが、OX1Rも補足的な役割を果たすと考えられる。一方レム睡眠のゲーティングは、OX1R、OX2Rどちらも関与し、両者が欠損した場合に高頻度でカタプレキシーが起きると考えられる<sup>2)</sup>。

二つのオレキシシン受容体の役割をさらに明らかにするために、オレキシシンA脳室内投与による覚醒亢進、ノンレム・レム睡眠抑制の効果を、野生型、OX1R<sup>-/-</sup>、OX2R<sup>-/-</sup>マウスで比較した(図4)<sup>9)</sup>。OX1R<sup>-/-</sup>マウスにオレキシシンAを脳室内投与すると、用量依存的に覚醒量が増加し、ノンレム睡眠量が抑制されたが、野生型マウスと比較して若干ではあるが有意に効果が減少していた。OX2R<sup>-/-</sup>マウスに投与した場合は、野生型マウスに比べ約半分に減少したが、有意な効果が見られた。これらの結果は、オレキシシンAによる覚醒亢進・ノンレム睡眠抑制の主要な経路はOX2Rを介するが、OX1Rを介した補足的な経路によっても調節されることが示唆される。一方レム睡眠抑制に関しては、野生型、OX1R<sup>-/-</sup>、OX2R<sup>-/-</sup>マウスの間でオレキシシンAの作用に有意な差が見られなかった。したがって、二つの受容体が同程度に、重複して制御すると考えられる。OX1R<sup>-/-</sup>、OX2R<sup>-/-</sup>マウスにオレキシシンAを投与した場合には特に作用が観察されなかった。以上の結果は、前述した各受容体欠損マウスの通常の睡眠・覚醒サイクルの解析結果(図2)とよく一致する。

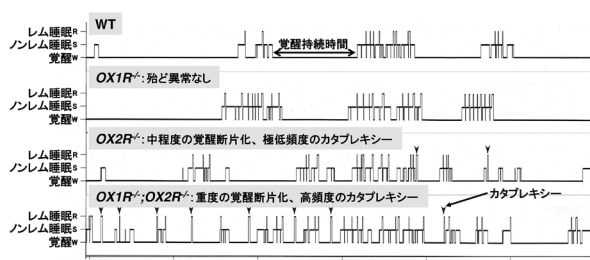


図3. 野生型及びオレキシシン受容体欠損マウスの夜間12時間の睡眠・覚醒サイクル(文献2より転載・改変)  
横軸は時間、縦軸は覚醒・睡眠サイクルの各状態で、各状態にあった時間を横線で示してある。OX2R<sup>-/-</sup>、OX1R<sup>-/-</sup>、OX2R<sup>-/-</sup>マウスでは、カタプレキシー(矢頭: 覚醒からレム睡眠への直接の移行)や睡眠の断片化(覚醒持続時間の減少)が見られる。

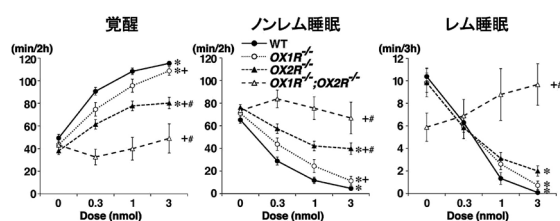


図4. 脳室内オレキシシンA投与による睡眠抑制作用の比較(文献9より転載・改変)  
覚醒亢進・ノンレム睡眠抑制の作用は、OX2R欠損により大幅に減少する。一方レム睡眠抑制はOX1R、OX2Rいずれかが欠損しても野生型マウスと有意な差が見られない。

OX1R、OX2R mRNAは、一部オーバーラップするものの異なる発現パターンを脳内で示すことが示されている。しかしながら、一つの神経核であっても様々なタイプのニューロンが混在する。そこで我々は、オレキシシンニューロンの投射を密に受け、覚醒調節に関わる脳幹・視床下部のモノアミン作動性ニューロン、コリン作動性ニューロンについて、発現するオレキシシン受容体のサブタイプを、ニューロントタイプ特異的マーカーとのdouble in situ hybridization法を用いて調べた<sup>9)</sup>。TMNのヒスタミン作動性ニューロンは全てOX2R mRNAのみを発現していた。対照的に、LCの全てのノルアドレナリン作動性ニューロンはOX1Rのみを発現するが、OX2Rは近傍に存在するGABA作動性ニューロンの一部に発現していた。DRの大部分のセロトニン作動性ニューロンはOX1R、OX2Rともに発現していた。近傍のGABA作動性ニューロンの多くにも両者の発現が検出された。PPT/LDTのコリン作動性ニューロンは全てOX1Rのみを発現していたが、近傍のGABA作動性ニューロンの中にはOX1RやOX2Rを発現するものが存在した。これらの結果は、覚醒調節に関わるモノアミン作動性ニューロンやコリン作動性ニューロンが異なる組み合わせのオレキシシン受容体を発現していることを示し、睡眠・覚醒調節における各サブタイプの役割を理解する上で有用な情報になる。また、近傍のGABA作動性ニューロンはモノアミン・コリン作動性ニューロンを抑制するインターニューロンと考えられるので、オレキシシンによるモノアミン・コリン作動性ニューロンの調節がさらに複雑であることを示唆している。

#### IV. オレキシシンニューロンの直接の下流でナルコレプシーを抑制するニューロンの探索・同定

上述のように、脳幹や視床下部のモノアミン作動性ニューロンやコリン作動性ニューロンは、in vitro スライス標本においてオレキシシン投与により神経活動が亢進することが示されている。また、これらの神経核にオレキシシンを局所投与すると覚醒を亢進するとの報告もある<sup>2)</sup>。しかしながら、薬理的に投与したオレキシシンにより活性化されたとしても、その神経核・ニューロンが内因性オレキシシンにより活性化されることが、生理的条件下での睡眠・覚醒調節に本当に重要であるかは不明である。

我々はin vivoでオレキシシンニューロンの直接の下流でナルコレプシーを抑制するニューロンの同定を試みた<sup>10)</sup>。OX1R<sup>-/-</sup>、OX2R<sup>-/-</sup>マウスも、orexin<sup>-/-</sup>マウスと同様のナルコレプシー様症状を示す(図3)。このマウスではオレキシシンニューロンの投射には異常がないが、オレキシシン受容体を欠くために覚醒を安定的に維持できない。そこで我々は、組換えAAVベクターを用いて、OX1R<sup>-/-</sup>、OX2R<sup>-/-</sup>マウスのLC、DR、TMN、LDTそれぞれで局所的にオレキシシン受容体発現をレスキューし、ナルコレプシーに特徴的な二つの症状、カタプレキシー(覚醒からレム睡眠への直接の移行)と覚醒の断片化(覚醒持続時間の短縮)が改善されるかを検討した(図5)。

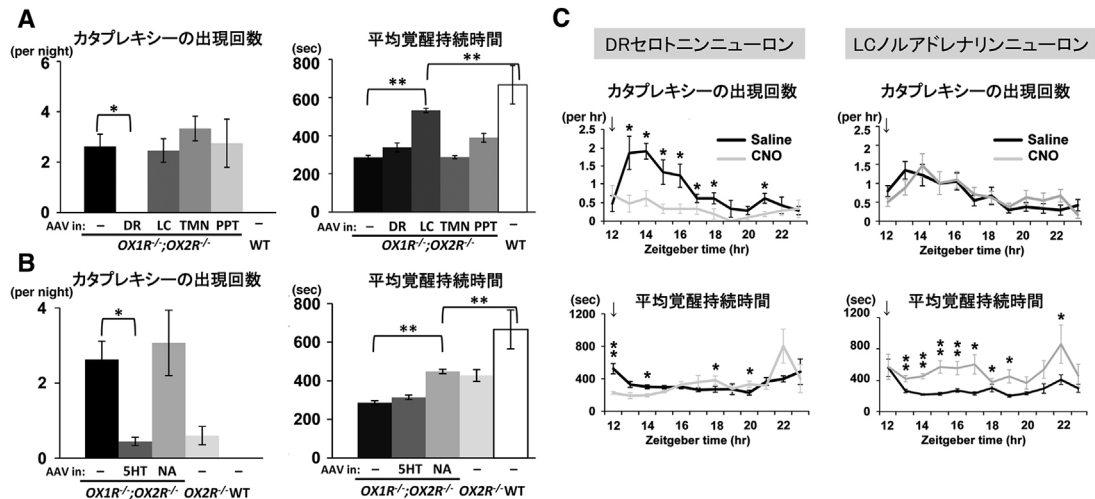


図5. オレキシンニューロンの下流でナルコレプシーを抑制するニューロンの同定 (文献10より転載・改変)

A.  $OX1R^{-/-}; OX2R^{-/-}$  マウスの DR, LC にオレキシン受容体発現を回復すると、それぞれカタプレキシー、覚醒断片化が特異的に抑制される。B. DR セロトニン作動性 (5HT), LC ノルアドレナリン作動性 (NA) ニューロンにオレキシン受容体を回復しても A と同様の結果が得られる。C. DREADD (hM3Dq) を用いて DR セロトニン作動性、LC ノルアドレナリン作動性ニューロンを人為的に活性化しても、それぞれカタプレキシー、覚醒断片化が抑制される。

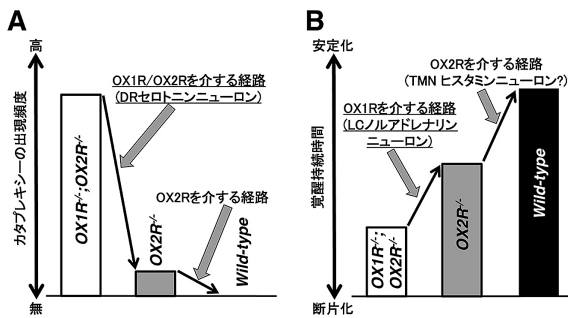


図6. オレキシン受容体によるナルコレプシー抑制メカニズムのモデル

A. カタプレキシーの抑制。B. 覚醒の安定化。我々の研究により下線で示した経路が明らかになった。

ユビキタスなプロモーター ( $EF1\alpha$ ) の制御下で OX2R を発現する組換え AAV を  $OX1R^{-/-}; OX2R^{-/-}$  マウスの DR に局所感染させて OX2R の発現をレスキューすると、カタプレキシーの発生はほぼ完全に抑制された。対照的に、覚醒の平均持続時間に有意な増加は見られず、覚醒の断片化は抑制されなかった。一方、LC において OX1R 発現を回復すると、コントロールの  $OX1R^{-/-}; OX2R^{-/-}$  マウス (AAV ベクターにより EGFP を発現) に比べ覚醒持続時間が有意に増加し覚醒の断片化が改善したが、カタプレキシーの頻度は変化しなかった (図 5A)。TMN, LDT それぞれでオレキシン受容体発現をレスキューしても、ナルコレプシー様症状は改善しなかった。DR や LC にはモノアミン作動性ニューロン以外のニューロンタイプも存在するので、 $EF1\alpha$  プロモーターに替えて、セロトニン作動性ニューロン選択的なプロモーターやノルアドレナリン作動性ニューロン選択的なプロモーターを用いて同様のレスキュー実験を行っても、ほぼ同じ結果が得られた (図 5B)。

OX1R を LC ノルアドレナリン作動性ニューロンにレスキューしたマウスでは、 $OX1R^{-/-}; OX2R^{-/-}$  マウスに比べ覚醒持続時間が増加したものの、野生型マウスと比較すると有意に短く、 $OX2R^{-/-}$  マウスのそれとほぼ同じだった (図 5B)。したがって、覚醒を正常に維持するためには、LC ノルアドレナリン作動性ニューロンの他にも別のニューロンがオレキシンニューロンにより活性化される必要があると考えられる (図 6)。OX2R 欠損マウスの覚醒断片化は TMN に OX2R 発現をレスキューすることで解消するとの報告がある<sup>11)</sup>。一方で我々の結果では  $OX1R^{-/-}; OX2R^{-/-}$  マウスの TMN に OX2R を回復しても覚醒断片化は改善しない<sup>10)</sup>。TMN ヒスタミン作動性ニューロンには OX2R が、LC ノルアドレナリン作動性ニューロンには OX1R が特異的に発現していることを考え合わせると、覚醒安定化において OX1R が担う役割は LC ノルアドレナリン作動性ニューロンが、OX2R が担う役割は TMN ヒスタミン作動性ニューロンが果たしていること、ヒスタミン作動性ニューロンによる OX2R を介した覚醒安定化は OX1R を介した経路が動作している必要があること、が示唆される (図 6)。また、オレキシンによるカタプレキシー抑制効果を仲介する DR セロトニン作動性ニューロンは OX1R, OX2R の両方を発現する。これは、カタプレキシーが頻繁に起きるためには二つのサブタイプが共に欠損する必要がある事実と合致する (図 6)。

さらに我々は、オレキシンニューロンの直接の下流ニューロンとして同定した DR セロトニン、LC ノルアドレナリン作動性ニューロンを、DREADD・hM3Dq により人為的に活性化し、ナルコレプシー様症状を抑制できるかを検討した (図 5C)<sup>10)</sup>。ここでは、ヒトのナルコレプシーの病態をより正確に反映した、オレキシンニューロ

ンが生後特異的に変性する *Orexin/ataxin-3* トランスジェニックマウスを用いた<sup>12)</sup>。組換え AAV ベクターを用いて *Orexin/ataxin-3* マウスの DR セロトニン作動性ニューロン、LC ノルアドレナリン作動性ニューロンそれぞれに hM3Dq を発現させ、CNO を腹腔内投与した。その結果、前者の活性化ではカタプレキシーが、後者の活性化では覚醒の断片化が顕著に抑制された。

## おわりに

これまでの研究により、オレキシンニューロンの直接の下流で覚醒を安定化させる神経経路が、初めて明らかになった(図6)。ナルコレプシーに特徴的な2つの症状は、異なる2つの神経メカニズムにより抑制された。オレキシン受容体アゴニストは、開発されればナルコレプシーの抜本的な治療薬となると期待されている<sup>13)</sup>。またオレキシン受容体拮抗薬は、不眠症の新たな治療薬として既に販売が開始され、注目されている<sup>14)</sup>。したがって、オレキシンニューロンによる睡眠・覚醒調節メカニズム、2つの受容体サブタイプの役割分担の詳細な理解は、ナルコレプシーのみならずさまざまな睡眠障害の対処に応用できると考える。今後は、今回同定したDRセロトニン作動性ニューロンなどのさらに下流でナルコレプシーを抑制する標的ニューロンを特定し、ナルコレプシーの病態生理に関わる神経回路の全貌を理解していきたい。

## 謝辞

平成26年度(第11回)金沢大学十全医学賞受賞にあたり、本賞の運営に携わっておられる選考委員および関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。本研究を遂行するにあたり、ご指導を賜りました金沢大学医学系分子神経科学・統合生理学(生理学第二)櫻井武教授、テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター柳沢正史教授に深く感謝いたします。また、本研究を共に進めて下さった長谷川恵美さん、佐々木功さん、鈴木美佳さん、多大なご協力を頂いた金沢大学医学系分子神経科学・統合生理学の皆様に深謝いたします。

## 参考文献

1) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92: 573-585, 1998

- 2) Mieda M, Sakurai T. Integrative physiology of orexins and orexin receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 8: 281-295, 2009
- 3) Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98: 437-451, 1999
- 4) Lin L, Faraco J, Li R et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98: 365-376, 1999
- 5) Mignot E, Lammers GJ, Ripley B et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 59: 1553-1562, 2002
- 6) Peyron C, Faraco J, Rogers W et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 6: 991-997, 2000
- 7) Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 27: 469-474, 2000
- 8) Sasaki K, Suzuki M, Mieda M et al. Pharmacogenetic modulation of orexin neurons alters sleep/wakefulness states in mice. *PLoS One* 6: e20360, 2011
- 9) Mieda M, Hasegawa E, Kisanuki YY et al. Differential roles of orexin receptor-1 and -2 in the regulation of non-REM and REM sleep. *J. Neurosci.* 31: 6518-6526, 2011
- 10) Hasegawa E, Yanagisawa M, Sakurai T, Mieda M. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *J Clin Invest* 124: 604-616, 2014
- 11) Mochizuki T, Arrigoni E, Marcus JN et al. Orexin receptor 2 expression in the posterior hypothalamus rescues sleepiness in narcoleptic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 4471-4476, 2011
- 12) Hara J, Beuckmann CT, Nambu T et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 30: 345-354, 2001
- 13) Mieda M, Willie JT, Hara J et al. Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 4649-4654, 2004
- 14) Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N et al. Suvorexant in Patients with Insomnia: Results from Two 3-Month Randomized Controlled Clinical Trials. *Biol Psychiatry*, 2014



## Profile

略歴：平成 4 年 3 月 東京大学理学部卒業  
 平成 9 年 3 月 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了  
 平成 9 年 4 月 慶應義塾大学医学部生理学講座助手  
 平成 10 年 1 月 理化学研究所脳科学総合研究センター研究員  
 平成 13 年 4 月 テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター博士研究員  
 平成 16 年 5 月 東京医科歯科大学難治疾患研究所助教  
 平成 20 年 1 月 金沢大学医薬保健研究域医学系分子神経科学・統合生理学 准教授