

Neurotensin co-expressed in orexinproducing neurons in the lateral hypothalamus plays an important role in regulation of sleep/wakefulness states

著者	古谷 直生
著者別表示	Furutani Naoki
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4095号
学位名	博士(医学)
学位授与年月日	2014-09-26
URL	http://hdl.handle.net/2297/41973

doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062391>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第 2444 号 氏名 古谷 直生

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

Neurotensin co-expressed in orexin-producing neurons in the lateral hypothalamus plays an important role in regulation of sleep/wakefulness states.

外側視床下部においてオレキシンニューロンに共発現するニューロテンシンは睡眠覚醒の調節に重要な役割を果たしている。

掲載雑誌名 PLoS ONE, Volume 8, Issue 4, e62391 平成 25 年 4 月掲載

ニューロテンシンは神経内分泌系、摂食行動、報酬系に関わっているといわれている。ニューロテンシン受容体には NTSR-1, NTSR-2, NTSR-3 の 3 種類がある。オレキシン A とオレキシン B は外側視床下部の神経に局限して産生される神経ペプチドである。オレキシンニューロンは中枢神経系に広範に投射しており、睡眠・覚醒、感情、報酬系やエネルギー恒常性に関わっている。オレキシンニューロンは様々な物質によって活性調節されており、ニューロテンシンも活性調節物質のひとつである。今回は、ニューロテンシンによるオレキシンニューロンの活性調節機序とその生理的意義について検討した。

まず、二重免疫染色、double label in situ hybridization の両方により、外側視床下部におけるオレキシンとニューロテンシンの共発現を確認し、84%のオレキシンニューロンがニューロテンシン mRNA を発現していることがわかった。次にパッチクランプ法と薬理学的手法により、オレキシンニューロンに対するニューロテンシンの薬理作用を調べた。91%のオレキシンニューロンがニューロテンシンにより興奮し、その効果は SR142948(非選択的 NTSR-1,2 阻害剤)と Levocabastine(選択的 NTSR-2 阻害剤)の両方で阻害された。細胞外液のイオン濃度に依存したニューロテンシンの反応の変化、電流・電圧曲線、SKF96365(TRP チャンネル阻害剤)の効果から、非選択的陽イオンチャンネルである TRP チャンネルが関与していることがわかった。これらの結果から、ニューロテンシンは NTSR-2 と TRP チャンネルを介してオレキシンニューロンを活性化することがわかった。また、免疫組織化学的手法により、ニューロテンシン線維がオレキシンニューロンに近接して存在することが明らかになった。In vivo において、SR142948 の腹腔内投与は覚醒時の wild type マウスのオレキシンニューロンの Fos 発現を減少させ、また、用量依存的に明期の覚醒時間を減少させ、NREM/REM 時間を増加させた。これらの作用は、Orexin-ataxin3 マウス(遺伝的にオレキシンニューロンが脱落する遺伝子改変マウス)では見られなかった。これらの結果から、ニューロテンシンがオレキシンニューロンに共存し、自身の活性調節に関与することが明らかになり、行動レベルにおいてもこの機能がオレキシンニューロンの活動維持に機能していることが示された。

本研究はニューロテンシンによるオレキシンニューロンの活性調節を解明した力作であり、学位に値すると高く評価された。