

Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways

著者	長谷川 恵美
著者別表示	Hasegawa Emi
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4185号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-03-23
URL	http://hdl.handle.net/2297/43550

doi: <https://doi.org/10.1172/JCI71017>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保甲第二号 氏名 長谷川 恵美
論文審査担当者 主査 多久和 陽
副査 河崎 洋志
山田 正仁



学位請求論文

題名 オレキシン産生神経細胞は2つの異なる神経経路でナルコレプシーを抑制する
掲載雑誌名 The Journal of Clinical Investigation
第124巻 第2号 604~616 ページ 平成26年2月掲載

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、オレキシン産生神経の変性により睡眠障害・ナルコレプシーが発症する。その症状としては、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(情動脱力発作や入眠時幻覚、睡眠時麻痺)と、覚醒が長く維持できずノンレム睡眠が病的に出現したもの(睡眠発作)に大別される。オレキシン産生神経の細胞体は、視床下部・脳弓周囲野のみに限局しているが、小脳を除く中枢神経系の全域に投射しており、特に睡眠・覚醒調節に関与するといわれている神経核群に密な投射を送っている。これに対応してオレキシン1受容体(OX1R)とオレキシン2受容体(OX2R)は脳の様々な領域に発現しているが、両者の発現パターンは異なっている。これまでに、ラットやマウスにおいて、覚醒調節にかかわる神経核にオレキシンを投与すると覚醒が亢進するという報告がある。しかし、オレキシン投与により興奮し覚醒を亢進したとしても、その神経が内因性のオレキシンによって刺激され、生理的条件下での睡眠・覚醒調節に重要な役割を果たすとは限らないと考えた。

オレキシン欠損マウスやオレキシン受容体欠損マウスではヒト・ナルコレプシーとよく似たフェノタイプがみられる。脳波・筋電図上、覚醒からレム睡眠へ直接移行する現象が頻繁に観察され、これは行動レベルでは情動性脱力発作に対応する。また覚醒持続時間が大幅に短縮しており(覚醒の断片化)、強い眠気や睡眠発作を反映する指標となる。そこで本研究では、組換えアデノ随伴ウイルスを用いて、オレキシン受容体欠損マウスの様々な脳領域で局所的にオレキシン受容体発現をレスキューし、上記のナルコレプシー様症状が改善するかどうかを検証した。その結果、背側縫線核のセロトニン作動性神経でOX2Rの発現を回復すると情動性脱力発作が抑制されるが、覚醒の断片化は抑制されなかった。一方で、青斑核のノルアドレナリン作動性神経にOX1Rの発現を回復すると情動性脱力発作は抑制されないが、覚醒の断片化は改善した。さらに、それぞれを薬理遺伝学的手法で人為的に活性化することによっても、同様の結果が得られた。したがって、ナルコレプシーに特徴的な二つの症状は、異なる神経メカニズムを介して、オレキシン神経により抑制されると考えられる。

本研究は、オレキシンニューロンの作用を仲介する神経経路を解明した労作であり、学位に値すると高く評価された。