

## オレキシンによる摂食および睡眠・覚醒の制御機構の解明

The role of orexin in feeding behavior,  
sleep and wake regulation

後藤 勝年 (GOTO Katsutoshi)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授



### 研究の概要

我々が同定した神経ペプチドである「オレキシン」の生理的役割を明らかにすることにより、摂食行動や睡眠覚醒調節機構を解明する。

研究分野／科研費の分科・細目／キーワード  
医学／生理・薬理学一般／生理活性物質

### 1. 研究開始当初の背景・動機

オレキシンは 1998 年に同定された神経ペプチドである。オレキシンを産生するオレキシン神経細胞は視床下部外側野に少数が局在し、そこから脳のほとんどの領域に軸索を投射している。当初は摂食行動や内分泌系への関与が検討されたが、オレキシン欠損マウスが睡眠障害のナルコレプシーで見られる症状を示したことや、ヒトのナルコレプシー患者において、オレキシン神経だけが脱落していたことから、睡眠覚醒調節における役割の重要性が注目されるようになった。

### 2. 研究の目的

オレキシンはオーファン受容体に対する内因性リガンドとして同定されたために、その生理作用が全く分かっていなかった。本研究は、オレキシンの生理的役割を明らかにすることによって、摂食行動や睡眠覚醒調節に関わる神経回路を同定し、その回路機能を解明することを目的としている。

### 3. 研究の方法

オレキシンプロモーターを用いて、オレキシン神経細胞特異的に様々な遺伝子を発現するトランスジェニックマウスを作成する。それらを用いて、組織化学的、電気生理学的 (スライスパッチクランプ装置)、行動薬理的 (行動量測定装置) などを組み合わせた多角的解析を行うため、遺伝子、細胞、個体の全てを取り扱う。

### 4. 研究の主な成果

オレキシン神経細胞特異的に様々な遺伝子を発現させたトランスジェニックマウスを作成した。

オレキシン神経細胞に、緑色蛍光タンパク質を発現させたマウス (*orexin/EGFP* マウス) を作成し、スライスパッチクランプを用いて、オレキシン神経細胞の電気生理学的解析を行った (図 1)。オレキシン神経細胞がセロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミン、グルコースによって抑制されることを明らかにした。(図 2)

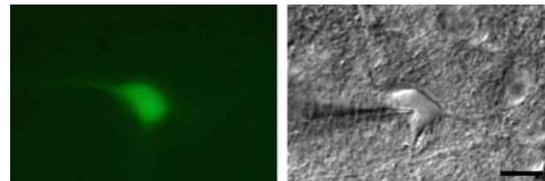
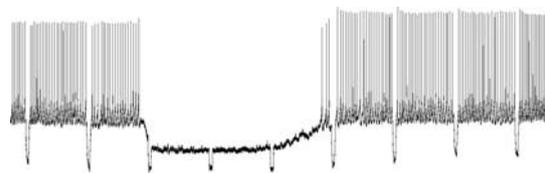


図 1: 蛍光像 (左)、近赤外微分干渉像 (右)。



セロトニン投与

図 2: カレントクランプ下においてセロトニンを投与すると過分極が引き起こされた。

〔4. 研究の主な成果 (続き)〕

オレキシン神経細胞に、無毒化破傷風毒素 C 末断片と GFP の融合タンパク質を発現させたマウス (*orexin/GFP::TTC* マウス) を作成し、免疫染色を用いた組織学的解析により、入力神経系の解析を行った。GFP::TTC は経シナプス逆行性に輸送されるため、オレキシン神経細胞に直接入力している神経細胞が、GFP::TTC によって標識される。解析の結果、大脳基底核のアセチルコリン神経細胞、縫線核のセロトニン神経細胞、扁桃体の神経細胞などがオレキシン神経細胞に入力していることが明らかになった (図 3)。

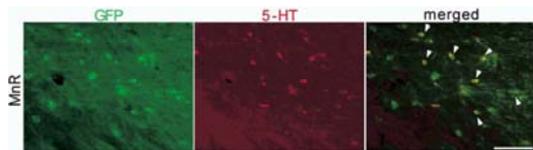


図 3 : 縫線核のセロトニン神経細胞が GFP::TTC で標識された。

オレキシン神経細胞は覚醒に重要と考えられているモノアミン神経核(青斑核、縫線核、結節乳頭体核)に密に投射し、これらを活性化させることによって、覚醒を維持している。青斑核、縫線核からは抑制性入力を受け、ネガティブフィードバック回路を形成している。また、扁桃体からの入力は、情動による覚醒調節に関与していると考えられる。一方、睡眠開始に重要な役割を持つとされる腹側外側視索前野 (VLPO) などからは抑制性入力を受けており、この経路は睡眠開始時に重要と考えられる。オレキシン神経細胞の活動は、これらの神経性入力だけでなく、高グルコースやレプチンなどの液性因子によっても抑制される。オレキシン神経細胞は、これらの様々な入力を処理し、動物が適切な状況において覚醒を維持できるように調節している。

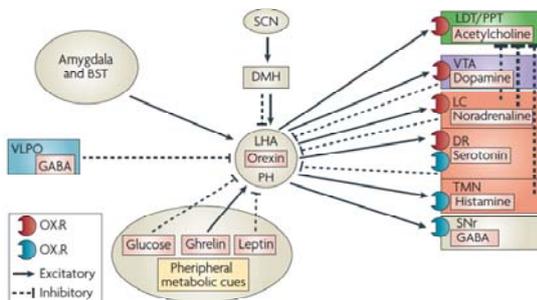


図 4 : オレキシン神経細胞を中心とした睡眠覚醒調節に関わる神経回路網とその調節様式のまとめ

5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

オレキシンの同定から、今日に至るまでこの分野の研究を常にリードしてきている。特に、トランスジェニックマウスを用いた電気生理学的解析や、組織化学的解析によるオレキシン神経細胞の入出力系の解明は、世界的に大変高く評価されている。

6. 主な発表論文

(研究代表者は太字、研究分担者には下線)

Sakurai T. Neural Circuit of Orexin (Hypocretin): Mainaining Sleep and Wakefulness. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007, 8: 171-181.

Yamanaka A, Muraki Y, Ichiki K, Tsujino N, Kilduff TS, **Goto K,** Sakurai T. Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner. *J Neurophysiol.* 96(1):284-98, 2006.

Tsujino N, Yamanaka A, Ichiki K, Muraki Y, Kilduff TS, Yagami KI, Takahashi S, **Goto K,** Sakurai T. Cholecystokinin Activates Orexin/Hypocretin Neurons through the Cholecystokinin A Receptor. *J Neurosci.* 25(32):7459-7469, 2005.

Sakurai T, Nagata R, Yamanaka A, Kawamura H, Tsujino N, Muraki Y, Kageyama H, Kunita S, Takahashi S, **Goto K,** Koyama Y, Shioda S, Yanagisawa M. Input of Orexin/Hypocretin Neurons Revealed by a Genetically Encoded Tracer in Mice. *Neuron* 46(2):297-308, 2005.

Muraki Y, Yamanaka A, Tsujino N, Kilduff TS, **Goto K,** Sakurai T. Serotonergic regulation of the orexin/hypocretin neurons through the 5-HT1A receptor. *J Neurosci.* 24(32):7159-66, 2004.

Yamanaka A. Beuckmann CT. Willie JT. Hara J. Tsujino N. Mieda M. Tominaga M. Yagami K. Sugiyama F. **Goto K.** Yanagisawa M. and Sakurai T. Hypothalamic Orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 38:701-713, 2003

ホームページ等

<http://md.tsukuba.ac.jp/basic-med/pharmacology/>