

課題番号	LS048
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	覚醒制御システムのコネクトミクス:睡眠・覚醒制御系の全解明
研究機関・ 部局・職名	金沢大学・医学系・教授
氏名	桜井 武

1. 当該年度の研究目的

<p>①オレキシンニューロンへの入力系の解析:5HT1A 受容体のオレキシン産生ニューロン特異的ノックアウトマウスの睡眠・覚醒の解析を進める。異常が見られれば、そのメカニズムをセロトニンニューロンの細胞外記録と EEG/EMG 同時記録などによって解明する。</p> <p>②オレキシンニューロンの出力系の解析:OX1R-Cre および OX2R-Cre マウスの完成を目指す。引き続き年度でこれらのマウスを用いて空間特異的ノックアウトや受容体発現細胞特異的な光刺激などに用いる。また、OX1R<sup>-/-</sup>;OX2R<sup>-/-</sup>の様々な部位に OX1R または OX2R を発現させ、表現系を調べることによりそれぞれの出力先部位の機能を探る。</p> <p>③DREADD(designer receptors exclusively activated by a designer drug)を用いて、オレキシンニューロンやオレキシン受容体特異的に発現させ、薬理的な興奮・抑制の効果を見る。この方法により、オレキシンニューロンの活動変化や、その下流の特定のニューロンの活動変化を誘導したときの睡眠・覚醒に対する影響を観察する。</p>
--

2. 研究の実施状況

<p>①オレキシンニューロンへの入力系の解析:5HT1A 受容体のオレキシン産生ニューロン特異的ノックアウトマウスは完成してるが、ホモ化、ネオマイシン耐性遺伝子カセットの除去、Orexin-Cre との交配になどに時間がかかり、睡眠・覚醒の解析までは進めていない。次年度にはこれらを進めて表現系を判定したい。その他、vGluT2 flox マウスと orexin-Cre との交配も進めている</p> <p>②オレキシンニューロンの出力系の解析:OX1R-Cre および OX2R-Cre マウスがほぼ完成しており、これらを使って、Sert-Cre, HDC-Cre, Emx-1-Cre, Gad-1-Cre と交配し、セロトニンニューロン特異的 OX1R または OX2R の欠損マウス、ヒスタミンニューロン特異的 OX2R 欠損マウス、皮質ニューロン特異的 OX1R または OX2R 欠損マウス、GABA ニューロン特異的 OX1R または OX2R 欠損マウスを作製しようと計画している。</p> <p>③DREADD を用いて、オレキシンニューロンに発現させ、薬理的な興奮・抑制の効果を見たところ、オレキシンニューロンを特異的に刺激すると覚醒時間の延長、抑制すると覚醒時間の短縮が見られることを確かめた。</p>
--

様式19 別紙1  
3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計12件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計6件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mieda M, Sakurai T. Bmal1 in the nervous system is essential for normal adaptation of circadian locomotor activity and food intake to periodic feeding. <i>J Neurosci.</i> 2011 Oct 26;31(43):15391-6. PMID: 22031885</li> <li>2. Hondo M, Furutani N, Yamasaki M, Watanabe M, Sakurai T. Orexin neurons receive glycinergic innervations. <i>PLoS One.</i> 2011;6(9):e25076. Epub 2011 Sep 16.</li> <li>3. Sasaki K, Suzuki M, Mieda M, Tsujino N, Roth B, Sakurai T. Pharmacogenetic modulation of orexin neurons alters sleep/wakefulness States in mice. <i>PLoS One.</i> 2011;6(5):e20360. Epub 2011 May 27.</li> <li>4. Sakurai T, Mieda M. Connectomics of orexin-producing neurons: interface of systems of emotion, energy homeostasis and arousal. <i>Trends Pharmacol Sci.</i> 2011 May 10. [Epub ahead of print] PMID: 21565412 [PubMed - as supplied by publisher] Volume 32, Issue 8, 451-462, 12 May 2011</li> <li>5. Mieda M, Hasegawa E, Kisanuki YY, Sinton CM, Yanagisawa M, Sakurai T. Differential Roles of Orexin Receptor-1 and -2 in the Regulation of Non-REM and REM Sleep. <i>J Neurosci.</i> 2011 Apr 27;31(17):6518-26.</li> <li>6. Liu M, Blanco-Centurion C, Konadhode R, Begum S, Pelluru D, Gerashchenko D, Sakurai T, Yanagisawa M, van den Pol AN, Shiromani PJ. Orexin gene transfer into zona incerta neurons suppresses muscle paralysis in narcoleptic mice. <i>J Neurosci.</i> 2011 Apr 20;31(16):6028-40.</li> </ol> <p>(掲載済み一査読無し) 計5件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 桜井 武 オレキシンニューロンのコネクティクス:各種モデルマウスによる解析 日本神経精神薬理学会雑誌 (Jpn.J.Neuropsychopharmacol.)31:223-229(2011)</li> <li>2. 桜井 武 オレキシンと睡眠障害 眠りと医療 4(2), 23-31, 2011.</li> <li>3. 桜井 武 睡眠・覚醒と摂食行動をリンクする神経ペプチド:オレキシン 実験医学 29, (5) (増刊), 47-53, 2011.</li> <li>4. 桜井 武 特集に寄せて 生体の科学 第62巻 第1号 2-3, 2011</li> <li>5. 原 淳子、桜井 武 オレキシン-摂食行動と覚醒システムをリンクする物質- 生体の科学 第62(1), 31-36, 2011</li> </ol> <p>(未掲載) 計1件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Watanabe N, Wada M, Irukayama-Tomobe Y, Ogata Y, Tsujino N, Suzuki M, Furutani N, Sakurai T, Yamamoto M. A Single Nucleotide Polymorphism of the Neuropeptide B/W Receptor-1 Gene Influences the Evaluation of Facial Expressions. <i>PLoS One.</i> 2012;7(4):e35390. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22545105</li> </ol>
----------------------	---

様式19 別紙1

<p>会議発表 計20件</p>	<p>専門家向け 計18件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 三枝理博、桜井 武 自発活動リズムおよび摂食の時間的食餌制限への適応は神経系でのBmal1発現が必須である 第89回日本生理学会大会 シンポジウム7 2012年3月29日～31日 長野県松本文化会館、松本市総合体育館、信州大学松本キャンパス</li> <li>2. 岡本 紀太郎、原 淳子、山崎美和子、馬郡健太、渡辺 雅彦、酒井 寿郎、柳沢 正史、桜井 武 QRFPの摂食行動における役割 第89回日本生理学会大会 シンポジウム7 2012年3月29日～31日 長野県松本文化会館、松本市総合体育館、信州大学松本キャンパス</li> <li>3. 齊藤 夕貴、辻野 なつ子、三枝 理博、崎村 建司、桜井 武 視索前野の遺伝薬理学的な活性化はノンレム睡眠を増加させる 第34回日本神経科学大会 2011年9月14日～17日 パシフィコ横浜 第89回日本生理学会大会 シンポジウム7 2012年3月29日～31日 長野県松本文化会館、松本市総合体育館、信州大学松本キャンパス</li> <li>4. 長谷川恵美、柳沢正史、桜井武、三枝理博 覚醒安定装置・オレキシンニューロンの機能を担う下流ニューロンの検索 第89回日本生理学会大会 シンポジウム7 2012年3月29日～31日 長野県松本文化会館、松本市総合体育館、信州大学松本キャンパス</li> <li>5. 辻野 なつ子、常松 友美、山中 章弘、小山 純正、桜井 武 オレキシン神経欠損マウスにおける青斑核ノルアドレナリン神経活動変化 第89回日本生理学会大会 シンポジウム7 2012年3月29日～31日 長野県松本文化会館、松本市総合体育館、信州大学松本キャンパス</li> <li>6. 征矢晋吾、宮川剛、本堂茉莉、三枝理博、桜井 武 青斑核のオレキシン1レセプターは恐怖記憶の形成に重要な役割を果たす 2012年3月29日～31日 長野県松本文化会館、松本市総合体育館、信州大学松本キャンパス</li> <li>7. 岡本 紀太郎、原 淳子、酒井 寿郎、渡辺 雅彦、柳沢 正史、桜井 武 QRFP の摂食行動における役割 第34回日本神経科学大会 2011年9月14日～17日 パシフィコ横浜 横浜、神奈川</li> <li>8. 三枝理博、桜井 武 自発活動リズムおよび摂食の時間的食餌制限への適応は神経系でのBmal1発現が必須である 第34回日本神経科学大会 2011年9月14日～17日 パシフィコ横浜 横浜、神奈川</li> <li>9. 長谷川恵美、三枝理博、木佐貫泰、柳沢正史、桜井武 オレキシン 1 受容体、2 受容体の活性化はノンレム、レム睡眠に対し異なる効果を及ぼす 第34回日本神経科学大会 2011年9月14日～17日 パシフィコ横浜 横浜、神奈川</li> <li>10. 齊藤 夕貴、辻野 なつ子、三枝 理博、崎村 建司、桜井 武 オレキシン神経と視索前野 GABA 神経の組織的および機能的連関 第34回日本神経科学大会 2011年9月14日～17日 パシフィコ横浜 横浜、神奈川</li> <li>11. 本堂茉莉、古谷直生、山崎美和子、渡辺雅彦、桜井 武 グリシンによるオレキシン作動性ニューロンの抑制 第34回日本神経科学大会 2011年9月14日～17日 パシフィコ横浜 横浜、神奈川</li> <li>12. 辻野 なつ子、常松 友美、山中 章弘、小山 純正、桜井 武 ナルコレプシーモデルマウスにおけるノルアドレナリン神経活動の変化 第34回日本神経科学大会 2011年9月14日～17日 パシフィコ横浜 横浜、神奈川</li> <li>13. 佐々木功、鈴木美佳、三枝理博、辻野なつ子、Bryan Roth、桜井 武 薬理遺伝学的手法を用いたオレキシン神経の活動制御による睡眠／覚醒状態の変化 第34回日本神経科学大会 2011年9月14日～17日 パシフィコ横浜 横浜、神奈川</li> <li>14. 黒岩 ルビー、古谷 直生、原 淳子、本堂 茉莉、石井 誠、阿部 友美、三枝 理博、辻野 なつ子、本池</li> </ol>
----------------------	---

様式19 別紙1

	<p>敏行、柳川 右千夫、桑木 知之、山本 三幸、柳沢 正史、櫻井 武 NPBWR1 の社会行動および恐怖記憶における重要な役割 第34回日本神経科学大会 2011年9月14日～17日 パシフィコ横浜 横浜、神奈川</p> <p>15. Takeshi Sakurai "Neural circuit of orexin neurons" International Symposium FiBBS 2012 March 19th and 20th, 2012</p> <p>16. Takeshi Sakurai "The neural circuit of orexin: regulation of sleep and wakefulness" Organizer / Chairperson of the Plenary Symposium at WorldSleep2011, Kyoto, 16-20th Oct. 2011</p> <p>17. Takeshi Sakurai "Discovery and history of orexin" lenary Symposium at WorldSleep2011, Kyoto, 16-20th Oct. 2011.</p> <p>18. L. Yang, B. Zou, T. Sakurai and X.M. Xie. Differences in Social Interaction between Orexin/ataxin-3 and Wildtype Mice. APSS annual meating 2011</p> <p>一般向け 計2件</p> <p>1. 日本学術会議主催「脳と意識」, 「神経科学」, 「脳とこころ」分科会合同シンポジウムにて講演「睡眠と覚醒をあやつる機構と脳内物質」2011年12月10日日本学術会議講堂</p> <p>2. 金沢大学 まちなか サイエンスセミナー「眠りを操る脳のしくみ」平成23年12月23日(金)</p>
図書 計1件	<p>1. 櫻井 武 &lt;眠り&gt;をめぐるミステリー—睡眠の不思議から脳を読み解く (NHK 出版新書) [新書] 出版社: NHK 出版 (2012/2/8)ISBN-10: 4140883723, ISBN-13: 978-4140883723</p>
産業財産権 出願・取得状況 計0件	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
Webページ (URL)	<p><a href="http://drc.w3.kanazawa-u.ac.jp/">http://drc.w3.kanazawa-u.ac.jp/</a></p>
国民との科学・技術対話の実施状況	<p>一般向け図書の出版(&lt;眠り&gt;をめぐるミステリー&gt;を出版</p> <p>日本学術会議主催「脳と意識」, 「神経科学」, 「脳とこころ」分科会合同シンポジウムにて講演「睡眠と覚醒をあやつる機構と脳内物質」2011年12月10日日本学術会議講堂</p> <p>金沢大学 まちなか サイエンスセミナー「眠りを操る脳のしくみ」平成23年12月23日(金)</p>
新聞・一般雑誌等掲載 計3件	<p>2012/1/1 北陸中日新聞 夢の不眠症治療薬間近</p> <p>2011/06 しんぶん赤旗連載「睡眠の謎を追う」</p>
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	125,000,000	65,369,000	0	59,631,000	0
間接経費	37,500,000	19,610,700	0	17,889,300	0
合計	162,500,000	84,979,700	0	77,520,300	0

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	64,869,738	0	0	64,869,738	60,175,533	4,694,205	
間接経費	19,610,700	0	0	19,610,700	3,065,236	16,545,464	
合計	84,480,438	0	0	84,480,438	63,240,769	21,239,669	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	50,634,784	共焦点レーザー走査型顕微鏡、実験試薬等
旅費	1,603,120	演題発表旅費(日本学会会議シンポジウム)等
謝金・人件費等	684,000	実験補助者謝金
その他	7,253,629	実験動物研究施設利用料等
直接経費計	60,175,533	
間接経費計	3,065,236	
合計	63,240,769	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
レーザー照射装置	独国 Rapp社製 DL-473	1	2,415,000	2,415,000	2011/4/27	金沢大学
ライトサイクラー480 メンテナンスキットA	ロシュ 5091985	1	682,500	682,500	2011/5/26	金沢大学
共焦点レーザー走査 型顕微鏡	オリンパス FV10i- DOCタイプセット 本 体、35mmディッシュ サンプルホルダ1個、 スライドガラス用サン プルホルダ1個、ウェ ルスライド用サンプル ホルダ1個、電源	1	9,975,000	9,975,000	2011/6/15	金沢大学
高感度冷却 EMCCDカメラ	米国ローバーサ イエンティフィック 社 Evolve:512- LC85(EXOS 水 冷チラーユニット 含む)	1	5,355,000	5,355,000	2011/7/19	金沢大学

振動刃マイクローム	ライカマイクロシステムズ VT1200S	1	2,480,625	2,480,625	2011/7/14	金沢大学
超純水装置	ミリポア Milli-Q Integral 5 プロテオームタイプ Q-POD 設置・宿泊料含む	1	1,664,145	1,664,145	2011/10/11	金沢大学
小動物用デジタル脳定位固定装置	米国DavidKopf社 878940 Model940 1台 Mouse Adaptor Model926 1個付	1	2,268,000	2,268,000	2011/11/4	金沢大学
サーマルサイクラー	ライフテクノロジー Veriti200 Veriti96-Well 0.2ml	2	787,500	1,575,000	2011/12/15	金沢大学
高圧電源	松定プレジジョン HCZE-0.6N0.05-02	1	787,500	787,500	2012/2/8	金沢大学
小動物用デジタル脳定位固定装置	米国DavidKopf社 878940 Model940 1台 Mouse Adaptor Model926 1個付	1	2,268,000	2,268,000	2012/3/13	金沢大学
マウス用麻酔セット	室町機械 MK-A110-setM(小動物用麻酔器(MK-A110D)、麻酔箱スモール、麻酔ガス8分割器、専用トレイ各1個)	1	535,500	535,500	2012/2/9	金沢大学
多チャンネル増幅器	日本光電 収容ケース本体(MEG-6108M)1台、高感度増幅器(AB-611J)8台、8ch 入力箱(JB-621J)1台	2	1,072,575	2,145,150	2012/1/17	金沢大学
超低温フリーザー	三洋電機 MDF-394 横型309L	1	870,240	870,240	2012/3/22	金沢大学