

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) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されません

研究課題名	覚醒制御システムのコネクティクス: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	櫻井 武

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	125,000,000	125,000,000	0	125,000,000	125,000,000	0	0
間接経費	37,500,000	37,500,000	0	37,500,000	37,500,000	0	0
合計	162,500,000	162,500,000	0	162,500,000	162,500,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	499,262	50,634,784	21,782,710	14,699,695	87,616,451
旅費	0	1,603,120	4,363,805	3,572,355	9,539,280
謝金・人件費等	0	684,000	883,025	1,352,325	2,919,350
その他	0	7,253,629	8,885,721	8,785,569	24,924,919
直接経費計	499,262	60,175,533	35,915,261	28,409,944	125,000,000
間接経費計	0	3,065,236	10,413,316	24,021,448	37,500,000
合計	499,262	63,240,769	46,328,577	52,431,392	162,500,000

4. 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 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ティッシュサ 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、ウエルスライド 用サンプルホルダ1 個、電源コード2	1	9,975,000	9,975,000	2011/6/15	金沢大学
高感度冷却EMCCDカメラ	米国ローパー 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

様式20

超純水装置	ミリポア Milli-Q Integral 5 フロ テームタイプ 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	松定プレジヨ 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
HPLCバージョンアップ	日本ウォ ーターズ社 既 設ソフトウェ アバージョン アップ費 Empower3 バージョン アップ PC Windows7 64bit対応に 交換	1	947,625	947,625	2012/6/28	金沢大学
Spot Illumination Adaptor	独国 Rapp社 製 Papp OSI-BX	1	612,500	612,500	2012/7/3	金沢大学
フォトドキュメンテーションシステム	エムエス機 器株式会社 E-BOX- VX2/20Mシ ステム	1	1,260,000	1,260,000	2012/10/1	金沢大学

様式20

共焦点レーザー顕微鏡C1用 レーザー光源	ニコン 固定 レーザー 488nm 20WC 交換作業費 含む	1	1,220,100	1,220,100	2012/12/13	金沢大学
倒立顕微鏡Ti-U	ニコン 本機 セット1台、 微分干渉装 置含む	1	1,857,645	1,857,645	2012/12/25	金沢大学
超精密マニピュレーター	KOPE model-961	1	703,500	703,500	2013/3/8	金沢大学
テレメトリーシステム送信器	DSI PA- C10 TA11PA-C10 Exchange	1	635,407	635,407	2013/5/14	金沢大学
テレメトリーシステム送信器	DSI PA- C10 TA11PA-C10 Exchange	1	635,407	635,407	2013/5/14	金沢大学
水平ロータ	ベックマン・ コールター 369696 SW32.1Ti(6 ×17ml)	1	2,213,400	2,213,400	2013/8/6	金沢大学
水平ロータ	ベックマン・ コールター 342196 SW55Ti(6× 5ml)	1	2,097,375	2,097,375	2013/8/20	金沢大学
Space Saver Tip Rack Refills	RAININ GPS- 10GX10 10ul 960本 ×10包	10	56,760	567,600	2013/9/10	金沢大学
Custom Fiber Optic Cannula,BFH48-200-200um 0.48NA MM Fiber	ソーラボジヤ パン BFH48-200- SP- CANNULA- SP-JP	100	5,221.65	522,165	2013/10/16	金沢大学
保冷库	日本フリー ザー NRG- 400EC	2	595,000	1,190,000	2013/10/17	金沢大学
データ取得装置	Molecular Devices Digidata1550	1	1,368,360	1,368,360	2013/10/18	金沢大学

5. 研究成果の概要

第一に睡眠覚醒の制御に重要な働きをもつオレキシン産生ニューロンの入出力系の解析を進めた。入力系の解析の結果、オレキシンニューロンは、脳幹からグリシン作動性ニューロンによる抑制性制御を受けていること(Hondo et al., PLoS One 2011)、またオレキシンニューロンにはニューロテンシンが共存しており、オレキシンニューロンに発現するNtsr2を介してオートクリン的な制御を受けていることを明らかにした(Furutani, et al. PLoS One, 2013)。また、視索前野のGABA作動性ニューロンがオレキシンニューロンに直接投射しており、オレキシンニューロンの抑制と睡眠の誘導に関与することをオプトジェネティクスと薬理遺伝学(DREADD)をもちいて証明した(Saito, et al. Front. Neurosci.2014)。出力系の解析としては、まず、二つのオレキシン受容体の細胞レベルでの分布を睡眠覚醒制御にかかわるモノアミン・コリン作動性神経が局在する神経において明らかにした(Mieda et al. J. Neurosci. 2011)。また、オレキシン産生ニューロンを薬理遺伝学的手法(DREADD)をもちいて特異的に刺激または抑制することにより覚醒時間またはNREM睡眠が増えることを見出した(Sasaki et al. PLoS One 2011)。また、オレキシンニューロンはグルタミン酸作動性でもあり、グルタミン酸による速い情報伝達とオレキシンによる持続的な情報伝達を使っていることを明らかにした(Schone, et al. J. Neurosci., 2012)。さらに、ナルコレプシーにおける慢性的なオレキシン欠損状態では、オレキシンが作用する出力系のニューロンにGABA入力の減少を主とした代償的变化が起こっており病態を修飾していることを見出した(Tsujino et al. PLoS One 2013)。また、青斑核のノルアドレナリンニューロンに発現するOX1受容体は、情動記憶の成立に重要な役割をしていることを見出した(Soya et al. J. Neurosci. 2013)。また、青斑核ノルアドレナリンニューロンのOX1受容体および縫線核のセロトニンニューロンにおけるOX2受容体がそれぞれ覚醒の制御およびレム睡眠の発現の制御に関与しており、ナルコレプシーにおいてはそれぞれの機能の欠損が、覚醒の分断化とカタプレキシーの発現に関わっていることを見出した(Hagegawa et al. J. Clin. Inv.2013)。また、武田薬品との共同研究により新規OX2受容体特異的拮抗薬の作用を非選択的拮抗薬と比較し、両者は同等の睡眠導入効果をもっているが、レム睡眠に対する作用が大きく異なることなどを見出した(Etori, et al. Front. Neurosci.2014)。そのほか、食餌同期性リズムの発現に神経系におけるBmal1の機能が必須であることを見出した(Mieda, et al. J Neurosci., 2011)。また、オレキシンニューロンをアッセイ系にしてその電気生理的活動に影響をあたえる因子を脳内から数種単離して現在精製を試みている(未発表)。

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) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Connectomics of Mechanisms that Regulate Sleep/wakefulness states
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	金沢大学・医学系・教授
	Kanazawa University, Faculty of Medicine, Professor
氏名 (下段英語表記)	桜井 武
	Takeshi Sakurai

研究成果の概要

(和文): 脳内の様々な領域のグリシンやニューロテンシン、GABA 作動性ニューロンがオレキシンニューロンに投射しており、オレキシンニューロンの制御を介して睡眠覚醒の制御に関与することを証明した。二つのオレキシン受容体の細胞レベルでの分布を睡眠覚醒制御にかかわるモノアミン・コリン作動性神経が局在する神経において明らかにし、オレキシン産生ニューロンを特異的に刺激または抑制することにより覚醒時間を操作できることをしめすなど、睡眠覚醒制御機構をより広く解明出来た。そのほか、ナルコレプシーの病態解明をすすめ、青斑核ノルアドレナリンニューロンのオレキシン受容体が情動記憶の強化に関わることを解明した。またオレキシン拮抗薬の睡眠導入薬としての有用性を示した。

(英文): We found that orexin neurons receive inhibitory projections by glycinergic neurons. We showed that orexin neurons co-express neurotensin, which acts as an autocrine regulatory factor through Ntsr2. We also found that optogenetic stimulation of fibers arising from POA GABAergic neurons resulted in rapid inhibition of orexin neurons, suggesting direct connectivity between POA GABAergic neurons and orexin neurons. We showed that each orexin receptor subtype plays differential roles in gating NREM and REM sleep through distinct neuronal pathways. Using the DREADD system, we suggested that excitation of orexin neurons increased the amount of time spent in wakefulness and decreased both NREM and REM sleep times. We found that NA neurons in the LC showed a higher firing frequency in narcoleptic mice during both wakefulness and NREM

様式21

sleep as compared with wildtype mice due to functional decrease of GABAergic input to these neurons. We found that an OX1R-mediated pathway in the LC is involved in the physiological fear learning process via regulation of noradrenergic neurons. DR serotonergic and LC noradrenergic neurons play differential roles in orexin neuron-dependent regulation of sleep/wakefulness. In order to understand the differential contribution of both receptors in regulating sleep/wakefulness states we compared the pharmacological effects of a newly developed OX2R antagonist (2-SORA), Compound 1 m (C1 m), with those of a dual orexin receptor antagonist (DORA), suvorexant in mice and found that an orexin-mediated suppression of REM sleep via potential activation of OX1Rs in the LC may possibly contribute to the differential effects on sleep/wakefulness exerted by a DORA as compared to a 2-SORA.

1. 執行金額 162,500,000 円
(うち、直接経費 125,000,000 円、 間接経費 37,500,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

(1)研究の背景

睡眠は脳のメンテナンス過程であり、睡眠のクオリティを改善すること、そのために、睡眠と覚醒を司る生理学的機構を解明することは、心身の健康を増進する上で非常に重要な課題である。しかし、睡眠覚醒の制御機構は、未知の部分の多く残されている課題である。とくに、睡眠の恒常性の制御機構や、「眠気」をもたらす機構、ノンレム睡眠とレム睡眠のスイッチングの機構などはまったく未解明のまま残されている。また、睡眠はエネルギー恒常性や情動・ストレスなどにより、大きな影響を受けることが明らかであり、エネルギー恒常性の維持機構や大脳辺縁系との関連を解明する必要がある。現在、人々は未曾有の量の情報からくる強烈なストレスにさらされている。ストレスは大脳辺縁系に影響を及ぼし、情動システムの破綻による障害が人々の精神に影響を与えている。本研究は情動やストレス応答も含めて包括的に睡眠の制御機構を解明することを標的にしており、現代人の抱える精神的問題を解決する知見を与えうるテーマである。睡眠と覚醒の制御にはモノアミン作動性ニューロンが重要な役割をしており、これらは、気分や躁鬱などの精神状態にも深い関係がある。また、覚醒系は報酬系とも関連が強く、依存症との関連もある。このように睡眠・覚醒の制御機構を他の脳機能との関連も含め包括的に理解することは、生理学的な意義も大きいだけでなく、脳の健康保全に重要な示唆を与えうるものである。また、まだ記憶に新しい2002年の新幹線のオーバーランや、チェルノブイリ原発事故の事例を持ち出すまでもなく、注意力に大きなマイナス影響をもたらす「眠気」は社会にも大きな影響を与え、人々の活力や意欲にもかかわる重大な問題である。我が国は韓国と並んで、近

年平均睡眠時間の短縮が顕著であるといわれており、労働者の睡眠不足による生産性の低下が日本経済に及ぼす損失は、年間3兆5000億円にのぼるとい調査もある。睡眠の生理機能や制御機構を解明することは、人々の心身の健康や社会へ貢献する知見につながる研究となる。補助事業者らのグループが発見したオレキシンは、覚醒を維持するために不可欠の分子であることが明らかになっている。とくに、睡眠障害を主徴とする疾患「ナルコレプシー」の病態にオレキシン神経の変性が関わっている。オレキシン欠損動物は、睡眠・覚醒状態が分断化し、レム睡眠が不適切なタイミングで現れるなど、きわめて異常な睡眠・覚醒パターンを示す。このことから、オレキシンは睡眠・覚醒の構築の維持・制御やレム睡眠の制御に重要な役割を持っていると考えられている。現在、オレキシン拮抗薬が優れた睡眠導入薬として期待されている。

(2)研究期間内に何をどこまで明らかにし、また達成しようとするのか

睡眠と覚醒の制御機構に関しては、主に広範投射系である脳幹のモノアミン作動性システムとコリン作動性システムによって上行性に制御されると考えられてきた。視床下部で作られるオレキシンはこれらのシステムを制御することにより覚醒状態を安定化させるシステムであると考えられている。しかしながら、オレキシンがモノアミン神経系など他の脳システムとどのように連携し、覚醒やノンレム睡眠、レム睡眠の各相を制御しているのか、どのようにレム睡眠をゲーティングしているのか、その動態や受容体下流の神経回路は十分に明らかになっていない。たとえば、オレキシン系にとってもっとも重要な神経経路は未だ明らかにされていない。また、どのようにレム睡眠・ノンレム睡眠の制御がなされているのかなど、睡眠の制御メカニズムには未解明の点が多く残されている。そしてこれらを解明することは睡眠・覚醒の制御メカニズムの全貌を明らかにすることにつながる。ひいては種々の病因不明の睡眠障害の解決につながる糸口を見いだす可能性がある。本研究では、オレキシンニューロンへの入力系および出力系の生理的機能を解析することを足がかりに、その入出力系のコネクトームを描出し、睡眠・覚醒制御のメカニズムを解明することを目的とする。このことにより、各種睡眠障害の病態を理解するための基盤を解明する。並行してオレキシン産生ニューロンをアッセイ系として、脳内の生理活性物質をスクリーニングし、オレキシンシステムに影響を及ぼしうる、新たな生理活性物質の同定を目指す。さらに、既存の遺伝子改変マウスのスクリーニングにより睡眠に影響を与える遺伝子群の半網羅的探索も試みる。

(3)本研究の特色（優れている点、斬新・独創的な点及び本研究の重要性・意義等）

本来ヒトは昼行性の動物であり、睡眠も体内時計に従って最適なタイミングと長さでとるべきものである。しかし、文明社会では、深夜の活動が増えている。そして、現代社会において睡眠に問題を抱えるひとは5人に一人、高齢者では3人に一人といわれている。動物実験によると、断眠の結果、免疫機能の低下や視床下部機能の低下にともなう低体温などが生じることがわかっている。上記のような睡眠の問題が心身の健康に悪影響を与えていることは想像に難くない。実際に、ヒトが断眠をすると、注意力の低下、思考力の低下

などとともに、幻覚妄想状態など、様々な精神的問題が生じる。最近の研究では眠りを断つことにより、アルツハイマー病の原因であるアミロイド β が海馬に蓄積するという研究報告もされている。覚醒時にアミロイド β タンパク質が脳内で蓄積し、睡眠時に少なくなるという。また、コロンビア大学のグループによる研究では、日常的に深夜零時より遅く就寝しているグループは、午後10時までに就寝するグループに比べ、うつ病になるリスクが24%、自殺を考慮ようになるリスクが約20%高かった。また睡眠時間が5時間以下の若者はうつ病になる割合が71%、自殺を考慮ようになる割合が48%も高かった。さらに、睡眠不足がメタボリックシンドローム、ひいては心血管疾患や代謝異常のリスク増加に関連していることも指摘されている。一方、睡眠は記憶を強化し、免疫系を保全することが知られている。このように、睡眠は、心身の健康を保つために必須の生理的過程であると考えられる。近年増加する「新型うつ病」や「無気力」が、睡眠の質の低下と関係がないと、だれが言えるであろう。実際、睡眠不足による影響としてもっとも顕著に表れるのは、注意力の低下である。一晚徹夜すると、泥酔時に近い認知能力と注意力の低下がみられると言われている。睡眠・覚醒の制御システムを解明し、上記の問題に対する改善策やその科学的基盤を提供することは、社会的な要請とも言える。

補助事業者らのグループが発見したオレキシンは覚醒を維持するために不可欠の分子である。睡眠・覚醒のシステムの全貌を解明することは未知の脳部位や分子をピースとするパズルを解く作業であるが、オレキシン産生ニューロンは重要なピースであることは間違いなく、その入出力系を綿密に解析していくことにより、睡眠・覚醒システムの全容を解くことが可能と思われる。

補助事業者らは、オレキシン系の遺伝子改変マウスの解析や、オレキシン産生ニューロンの入出力系の解析や、遺伝子改変動物を用いた詳細な解析により、大脳辺縁系、摂食行動の制御系や脳幹の覚醒制御システムとの相互の関係を明らかにしてきた。そして、オレキシン系は単に睡眠・覚醒調節機構の一部であるだけでなく、情動やエネルギーバランスに応じ、睡眠・覚醒や報酬系を適切に制御する統合的な機能を担うシステムであることを解明してきた。補助事業者らは、この分野で常に世界をリードする研究を展開しており、各種遺伝子改変マウスをはじめとして、本研究を進めるためのリソースとノウハウを有している。国内では睡眠の研究者が少ないこともあり、また、オレキシン系に関するデータでは多数の未発表データも含めてもっともノウハウを持っているのが補助事業者らのグループであるため、本研究テーマは、補助事業者ならではの着想に基づく、独創的なテーマであり、研究期間内に成果を上げるための準備も整っている。

同時にオレキシンニューロンやオレキシン受容体発現細胞そのものをアッセイ系として用いて、新規の生理活性ペプチドの同定も試みる。これは、様々な生理学的手法に加えて、いくつもの生理活性ペプチドを生化学的に同定することに成功してきたノウハウも持つ(Sakurai, et al., *Cell*, 1998; Tanaka et al. *PNAS*, 2003; Takayasu et al., *PNAS*, 2007)、補助事業者らのグループならではのと言ってもよい独創的な実験系とアイデアによる研究計画である。さ

らに、既存の種々の遺伝子改変マウスを網羅的に解析することにより睡眠に関わる未知の遺伝子を探索する計画も併走させる。

このように本計画は、スムーズに進められる無理のない計画と、チャレンジングな計画を並行して進めるため、4年間で成果が確実に期待できる上、オレキシンに匹敵する大きな発見につながる可能性も高い。手法論はそれぞれが確立されたものであるが、その組み合わせは睡眠生理学のイノベーションにつながる画期的な計画である。

4. 研究計画・方法

【全体計画】

(1)オレキシン産生ニューロンの入出力系の解明

睡眠・覚醒制御にきわめて重要な働きをしているオレキシン産生ニューロンの入出力系の機能を解明することにより、睡眠・覚醒制御系の全貌を明らかにする。入力系に関しては、これまでわれわれが見いだしてきたオレキシン産生ニューロンに存在する各受容体の遺伝子をオレキシンニューロン特異的に欠損させたマウスの解析を行い、それぞれの受容体の生理的意義を解明する。さらに、睡眠中枢や大脳辺縁系に軸索のトレーサーとしてチャンネルロドプシン2とYFPの融合蛋白(ChR2::YFP)を発現させて形態的に入力系を検討するとともに光刺激も用いた機能的検討も行う。出力系の解析には、Cre-loxP組換え系を利用したアデノ随伴ウィルスベクターを使用して、オレキシンあるいは、その受容体発現細胞特異的にCreを発現させたマウスにさまざまな分子を発現させることにより行う。特に、オレキシン受容体1(OX1R)およびオレキシン2受容体(OX2R)の下流の神経系の個々の機能解明に向け部位特異的な受容体の発現によるレスキューマウスの解析を行う。各オレキシン受容体のCreノックインマウスはホモ接合体にすることにより、受容体ノックアウトの状態になる。ここに各受容体のcDNAをCre発現ニューロン特異的に発現させることにより、大脳皮質や脳幹の様々な核などにおける受容体のレスキューを行い、オレキシン系の下流として、覚醒の維持やレム睡眠の制御に決定的な役割を果たしている核を同定する。さらに、部位特異的なノックアウトマウスによる重要部位の機能確認を行う。

(2)オレキシン系に作用する新規生理活性ペプチドの探索

オレキシンニューロンそのものをアッセイ系として用いて、睡眠・覚醒制御にかかわる新規の生理活性ペプチドの同定も試みる。われわれは、オレキシンニューロンのトランスクリプトーム解析により、オレキシンニューロンにはGPR37、GPR39、BRS3、GPR75、GPR84、GPR175など多くのオーファン受容体が発現していることを見いだしている(未発表)。これらの受容体の内因性リガンドは不明であるが、睡眠・覚醒の制御に重要な働きをするものかもしれない。われわれは、オレキシンニューロンのカルシウムイメージングを可能にしたorexin-YC2.1マウスを確立している(Tsujino et al. J Neurosci 2005)。この系をつかって、脳のペプチドフラクションからオレキシンニューロンの活動に影響を与えるペプチドを網羅的に検索、構造決定する。

(3)睡眠・覚醒に影響を与える遺伝子の半網羅的検索

当大学や共同研究者がもっているさまざまな遺伝子改変マウスや KOMP でつくられた ES 細胞をおこして得られた遺伝子改変マウスの睡眠解析を行い、睡眠に影響を及ぼす遺伝子を半網羅的にスクリーニングし、睡眠覚醒に関わる遺伝子を同定し、データベース化することを試みる。

5. 研究成果・波及効果

研究成果

(1)オレキシン産生ニューロンの入出力系の解明

①オレキシン産生ニューロンに存在する各受容体の遺伝子をオレキシンニューロン特異的に欠損させたマウスの解析をすすめた。5HT1A 受容体、OX2 受容体、グリシン受容体に関してコンディショナルノックアウトマウスを作成し、オレキシンニューロン特異的 5HT1A 受容体欠損マウスに関しては、レム睡眠の増加、覚醒時間の減少などの表現系のほか、ストレス存在下でのレム睡眠制御の変化を認め、セロトニンによるオレキシンニューロン制御の意義を解明した（投稿中）。OX2 受容体、グリシン受容体に関しては解析中である。

②視索前野の GABA 作動性ニューロンがオレキシンニューロンに直接投射しており、オレキシンニューロンの抑制と睡眠の誘導に関与することをオプトジェネティクスと薬理遺伝学（DREADD）をもちいて証明した（Saito, et al. Front. Neurosci.2014）。

③オレキシンニューロンは、脳幹からグリシン作動性ニューロンによる抑制性制御をうけていること(Hondo et al., PLoS One 2011)、またオレキシンニューロンにはニューロテンシンが共存しており、オレキシンニューロンに発現する Ntsr2 を介してオートクリン的な制御を受けていることを明らかにした(Furutani, et al. PLoS One, 2013)。

④二つのオレキシン受容体の細胞レベルでの分布を睡眠覚醒制御にかかわるモノアミン・コリン作動性神経が局在する神経において明らかにした(Mieda et al. J. Neurosci, 2011)。

⑤オレキシン産生ニューロンを薬理遺伝学的手法（DREADD）をもちいて特異的に刺激または抑制することにより覚醒時間または NREM 睡眠が増えることを見出した(Sasaki et al. PLoS One 2011)。

⑥オレキシンニューロンはグルタミン酸作動性でもあり、グルタミン酸による速い情報伝達とオレキシンによる持続的な情報伝達を使っていることを明らかにした（Schone, et al. J. Neurosci., 2012）。

⑦ナルコレプシーにおける慢性的なオレキシン欠損状態では、オレキシンが作用する出力系のニューロンに GABA 入力の減少を主とした代償的变化が起こっており病態を修飾していることを見出した（Tsuji no et al. PLoS One 2013）。

⑧青斑核のノルアドレナリンニューロンに発現する OX1 受容体は、情動記憶の成立に重要な役割をしていることを見出した（Soya et al. J. Neurosci. 2013）。

⑨青斑核ノルアドレナリンニューロンの OX1 受容体および縫線核のセロトニンニューロンにおける OX2 受容体がそれぞれ覚醒の制御およびレム睡眠の発現の制御に関与しており、

ナルコレプシーにおいてはそれぞれの機能の欠損が、覚醒の分断化とカタプレキシーの発現に関わっていることを見出した (Hagegawa et al. J. Clin. Inv.2013)。

⑩武田薬品との共同研究により新規 OX2 受容体特異的拮抗薬の作用を非選択的拮抗薬と比較し、両者は同等の睡眠導入効果をもっているが、レム睡眠に対する作用が大きく異なることなどを見出した (Etori, et al. Front. Neurosci.2014)。

(2)オレキシン系に作用する新規生理活性ペプチドの探索

オレキシンニューロンをアッセイ系にしてその電気生理的活動に影響をあたえる因子を脳内から数種単離して現在精製を試みている (未発表)。

(3)睡眠・覚醒に影響を与える遺伝子の半網羅的検索

CamKII 欠損マウスはレム睡眠時間の短縮がみられ、QRFP 欠損マウスは暗期の早期に覚醒時間の短縮が見られた。また Neurologin-3 R451C ノックインマウスについては、睡眠覚醒状態の異常はみられなかった。今後もさまざまな遺伝子改変マウスについて解析を行い、データベース化を目指す。

(4)その他

食餌同期性リズムの発現に神経系における Bmal1 の機能が必須であることを見出した (Mieda, et al. J Neurosci., 2011)。

波及効果

オレキシン拮抗薬は 2014 年中に臨床応用される段階に入っており、この薬物の作用機序や副作用などを考察する際にも本研究は非常に有用な情報を提供しているため、社会への波及効果は大きい。たとえば、オレキシン系が情動記憶や報酬系、摂食行動などにも作用する点、OX1R と OX2R の機能的役割分担などの知見である。実際に、オレキシン拮抗薬スボレキサントを販売する MSD から数々のアドバイスを求められており、製品化に協力してきた。スボレキサントは世界に先駆けて日本で発売されることになった。また、研究過程で、睡眠覚醒制御に関わる神経経路が脳辺縁系・視床下部・脳幹を包括した恒常性維持機構と大きくオーバーラップすることが明らかにしてきた。なぜならば、ストレスや情動刺激は覚醒を引き起こし、交感神経系や HPA 軸を活性化することによって、行動と自律神経・内分泌系を統合的に駆動し、生体内外の状態の変動に対処するからである。本研究で得られた知見とノウハウは今後の研究の進展に大きく貢献する。今後は、覚醒の研究で得られたノウハウとデータおよび遺伝子改変動物や抗体などのリソースをもとに、補助事業者らがかねてからつづけてきた神経ペプチドの研究を重ねて、脳辺縁系がどのように外界の情報をモニターし、視床下部や脳幹を介して生体の恒常性を統括していくか、神経回路の解明およびその作動原理の解明を通し、行動制御および恒常性制御機構の一部としての覚醒制御システムの解明を目指す。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 35 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 26 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Etori, K., Saito, Y.C., Tsujino, N., <u>Sakurai, T.</u> Effects of a newly developed potent orexin-2 receptor-selective antagonist, compound 1 m, on sleep/wakefulness states in mice. <i>Front. Neurosci.</i>, 31 January 2014 doi: 10.3389 2. Saito, Y.C., Tsujino, N., Hasegawa, E., Akashi, K., Abe, M., Mieda, M., Sakimura, K., <u>Sakurai, T.</u> GABAergic neurons in the preoptic area send direct inhibitory projections to orexin neurons. <i>Front. Neural Circuits</i>, 02 December 2013, 7:192 doi: 10.3389 3. Hasegawa, E., Yanagisawa, M., <u>Sakurai, T.</u>, Mieda, M. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. <i>J. Clin. Invest.</i> 2013, 124(2):604-16. 4. Sakurai T. Orexin deficiency and narcolepsy. <i>Curr Opin Neurobiol.</i> 2013 Oct;23(5):760-6. 5. Harada, H., Warabi, E, Matsuki, T., Yanagawa, T., Okada, K., Uwayama, J., Ikeda, A., Nakaso, K., Kirii, K., Noguchi, N., Bukawa, H., Siow, R., Mann, G., Shoda, J., Ishii, T., <u>Sakurai, T.</u> Deficiency of p62/Sequestosome 1 causes hyperphagia due to leptin resistance in the brain. <i>J. Neurosci.</i> 2013 Sep 33(37): 14767-14777 6. Soya S, Shoji H, Hasegawa E, Miyakawa T, Hondo M, Mieda M, <u>Sakurai T</u> Orexin Receptor-1 in Locus Coeruleus plays an Important Role in Cue-Dependent Fear Memory Consolidation <i>J Neurosci.</i> 2013 Sep 4;33(36):14549-57. 7. Takahashi Y, Zhang W, Sameshima K, Kuroki C, Matsumoto A, Sunanaga J, Kono Y, Sakurai T, Kanmura Y, Kuwaki T. Orexin neurons are indispensable for prostaglandin E2-induced fever and defence against environmental cooling in mice. <i>J Physiol.</i> 2013 Nov 15;591(Pt 22):5623-43. 8. Tsujino N, Tsunematsu T, Uchigashima M, Konno K, Yamanaka A, Kobayashi K, Watanabe M, Koyama Y, Sakurai T. Chronic alterations in monoaminergic cells in the locus coeruleus in orexin neuron-ablated narcoleptic mice. <i>PLoS One.</i> 2013 Jul 29;8(7):e70012. 9. Nisimaru N, Mittal C, Shirai Y, Sooksawate T, Anandaraj P, Hashikawa T, Nagao S, Arata A, Sakurai T, Yamamoto M, Ito M. Orexin-neuromodulated cerebellar circuit controls redistribution of arterial blood flows for defense behavior in rabbits. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2013 Aug 27;110(35):14124-31
----------------	--

10. Mieda M, Tsujino N, Sakurai T. Differential roles of orexin receptors in the regulation of sleep/wakefulness. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2013 May 16;4:57. doi: 10.3389/fendo.2013.00057. Print 2013.
11. Furutani N, Hondo M, Kageyama H, Tsujino N, Mieda M, Yanagisawa M, Shioda S, Sakurai T. Neurotensin co-expressed in orexin-producing neurons in the lateral hypothalamus plays an important role in regulation of sleep/wakefulness States. *PLoS One*. 2013 Apr 19;8(4):e62391. doi: 10.1371/journal.pone.0062391. Print 2013.
12. Yang L, Zou B, Xiong X, Pascual C, Xie J, Malik A, Xie J, Sakurai T, Xie XS. Hypocretin/Orexin neurons contribute to hippocampus-dependent social memory and synaptic plasticity in mice. *J Neurosci*. 2013;33(12):5275-84. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3200-12.2013.PMID: 23516292
13. Tsuneki H, Tokai E, Sugawara C, Wada T, Sakurai T, Sasaoka T. Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance induced by social defeat stress in mice. *Neuropeptides*. 2013 Mar 16. doi:pii: S0143-4179(13)00023-1. 10.1016/j.npep.2013.02.002. [Epub ahead of print] PMID: 23510906
14. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Front Behav Neurosci*. 2013 Apr 18;7:28. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00028. Print 2013.
15. Sakurai T. NPBWR1 and NPBWR2: Implications in Energy Homeostasis, Pain, and Emotion. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2013;4:23. doi: 10.3389/fendo.2013.00023. Epub 2013 Mar 18.
16. Mieda M, Sakurai T. Orexin (hypocretin) receptor agonists and antagonists for treatment of sleep disorders. Rationale for development and current status. *CNS Drugs*. 2013 Feb;27(2):83-90. doi: 10.1007/s40263-012-0036-8.
17. Xiong X, White RE, Xu L, Yang L, Sun X, Zou B, Pascual C, Sakurai T, Giffard RG, Xie XS. Mitigation of murine focal cerebral ischemia by the hypocretin/orexin system is associated with reduced inflammation. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):764-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.681700. Epub 2013 Jan 24.
18. Schone, C., Cao, Z.F., Apergis-Schoute, J., Adamantidis, A., Sakurai, T., and Burdakov, D. (2012). Optogenetic probing of fast glutamatergic transmission from hypocretin/orexin to histamine neurons in situ. *J Neurosci* 2012, 32, 12437-12443.
19. Mieda, M., and Sakurai, T. (2012). Overview of orexin/hypocretin system. *Prog Brain Res* 198, 5-14.

<p>20. Watanabe N, Wada M, Irukayama-Tomobe Y, Ogata Y, Tsujino N, Suzuki M, Furutani N, <u>Sakurai T</u>, 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</p> <p>21. Mieda M, <u>Sakurai T</u>. 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</p> <p>22. Hondo M, Furutani N, Yamasaki M, Watanabe M, <u>Sakurai T</u>. Orexin neurons receive glycinergic innervations. <i>PLoS One</i>. 2011;6(9):e25076. Epub 2011 Sep 16.</p> <p>23. Sasaki K, Suzuki M, Mieda M, Tsujino N, Roth B, <u>Sakurai T</u>. Pharmacogenetic modulation of orexin neurons alters sleep/wakefulness States in mice. <i>PLoS One</i>. 2011;6(5):e20360. Epub 2011 May 27.</p> <p>24. 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</p> <p>25. Mieda M, Hasegawa E, Kisanuki YY, Sinton CM, Yanagisawa M, <u>Sakurai T</u>. 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.</p> <p>26. Liu M, Blanco-Centurion C, Konadhode R, Begum S, Pelluru D, Gerashchenko D, <u>Sakurai T</u>, 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.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計9件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 桜井 武 睡眠覚醒制御におけるオレキシン受容体の機能とオレキシン受容体拮抗薬の作用 内分泌・糖尿病・代謝内科 38 (1), 60-68, 2014 2. 桜井 武 最新臨床睡眠学—睡眠障害の基礎と臨床— II 基礎研究 睡眠覚醒調節の液性機構「オレキシン」 p.91-98, 日本臨床 71 巻増刊号 5 2013 年 10 月 20 日発行 3. 辻野なつ子、桜井 武 レプチン、オレキシン、グレリンの日内リズムとその生理的意義 日本臨床 70(7), 1121-1126, 2012 4. 桜井 武 視床下部に局在する神経ペプチドと睡眠・覚醒 BRAIN and NERVE 64:629-637,2012 5. 桜井 武 オレキシンニューロンのコネクトミクス：各種モデルマウス

	<p>による解析 日本神経精神薬理学雑誌 (Jpn.J.Neuropsychopharmacol.)31:223-229(2011)</p> <p>6. 桜井 武 オレキシンと睡眠障害 眠りと医療 4(2), 23-31, 2011.</p> <p>7. 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.</p> <p>8. 桜井 武 特集に寄せて 生体の科学 第62巻 第1号 2-3, 2011</p> <p>9. 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 (未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計60件</p>	<p>専門家向け 計52件</p> <p>1. 桜井 武『睡眠の意義と睡眠・覚醒状態の制御機構』第5回泌尿器抗加齢医学研究会 2014年3月22日(土) 沖縄県名護市万国津梁館</p> <p>2. Sakurai, T. Role of orexin in the sleep/wake regulation, Keynote Lecture at The First North East Asia Sleep and Breathing in Okinawa, Hotel Nikko Alivila Okinawa, Okinawa, Japan, 11th-12th Jan, 2014</p> <p>3. Soya S, Shoji H, Hasegawa E, Hondo M, Miyakawa T, Yanagisawa M, Mieda M, <u>Sakurai T</u>. Orexin receptor-1 in locus coeruleus plays an important role in cue-dependent fear memory consolidation. SfN meeting, SanDiego, CA, USA, November 9-13, 2013</p> <p>4. Takeshi Sakurai Distinct and Overlapping Roles of Two Orexin Receptors in Sleep/Wake Regulation BHI 2013 Invited Special Sessions. Brain and Health Informatics (BHI 2013) October 29-31, 2013, Maebashi, Gunma, Japan</p> <p>5. Sakurai, T. The orexin system. S25: Hypocretin/orexin as a Therapeutic Target for Sleep Disorders. World Congress on Sleep Medicine, Valencia, Spain, 28th Sept-2nd Oct, 2013</p> <p>6. Hasegawa E, Yanagisawa M, Roth B, SakuraiT, Mieda M. Restoration of orexin signaling in the dorsal raphe and locus coeruleus differentially ameliorate symptoms of narcoleptic mice. World Congress on Sleep Medicine, Valencia, Spain, 28th Sept-2nd Oct, 2013</p> <p>7. Saito Y, Tsujino N, Mieda M, Abe M, SakimuraK, SakuraiT GABAergic transmission by POA neurons to orexin neurons. World Congress on Sleep Medicine, Valencia, Spain, 28th Sept-2nd Oct, 2013</p> <p>8. Etori K, Saito Y, Tsujino N, Sakurai T Effects of a newly developed orexin-2 receptor-selective antagonist on the sleep/wake states in mice. World Congress on Sleep Medicine, Valencia, Spain, 28th Sept-2nd Oct, 2013</p>

	<p>9. Takeshi Sakurai Roles of newly identified lateral hypothalamic peptides in the regulation of feeding behavior and body weight homeostasis. The 36th Naito Conference on Molecular Aspects of Energy Balance and Feeding Behavior. September10-13, 2013, Sapporo, Japan</p> <p>10. 櫻井 武「睡眠覚醒状態の制御機構とオレキシンの役割」第24回東海睡眠呼吸障害研究会2013年9月7日 名古屋 エーザイ株式会社 6階ホール</p> <p>11. 征矢晋吾、長谷川恵美、昌子浩孝、宮川剛、三枝理博、櫻井 武「恐怖記憶形成におけるオレキシンの役割」Neuro2013、京都、国立京都国際会館 2013年6月20日-23日</p> <p>12. 三枝理博、長谷川恵美、岡本仁、櫻井武「概日ペースメーカー・視交叉上核神経ネットワークにおけるAVP産生ニューロンの役割」Neuro2013、京都、国立京都国際会館 2013年6月20日-23日</p> <p>13. 齊藤夕貴、辻野なつ子、三枝理博、明石馨、阿部学、崎村建司、櫻井武「視索前野のGABA作動性ニューロンによるオレキシンニューロンの制御」Neuro2013、京都、国立京都国際会館 2013年6月20日-23日</p> <p>14. 餌取慶史、齊藤夕貴、辻野なつ子、山崎真弥、阿部学、崎村建司、櫻井武「セロトニン5HT1A受容体によるオレキシンニューロンの抑制性制御は正常な睡眠覚醒維持において重要である」Neuro2013、京都、国立京都国際会館 2013年6月20日-23日</p> <p>15. 長谷川恵美、柳沢正史、櫻井武、三枝理博「オレキシン神経は、2つの異なる経路を介して覚醒状態を強化シカタプレキシーを抑制する」Neuro2013、京都、国立京都国際会館 2013年6月20日-23日</p> <p>16. 櫻井 武「睡眠・覚醒の制御機構とオレキシンの働き」第13回日本抗加齢医学会総会 シンポジウム ベーシックサイエンス4「睡眠とアンチエイジング」パシフィコ横浜2013年6月28日-30日</p> <p>17. 櫻井 武 「GABA作動性ニューロンとオレキシンニューロンの機能的関連」第38回日本睡眠学会定期学術集会 シンポジウム9 GABA 作動性ニューロンによる睡眠・覚醒調節 秋田キャッスルホテル 秋田 2013年6月27日-28日</p> <p>18. 櫻井 武 新規神経ペプチドの機能と構造からみた分子進化 第86回日本内分泌学会総会 仙台 2013年4月25日-27日</p> <p>19. Takeshi Sakurai Connectomics of neuronal populations that regulate sleep/wake behavior. The First Annual IIIS Symposium, Tsukuba, Ibaraki,</p>
--	--

	<p>Japan, 27th March, 2013</p> <p>20. 三枝理博、長谷川恵美、岡本 仁、櫻井 武「概日ペースメーカー・視交叉上核神経ネットワークにおけるAVP産生ニューロンの役割」第90回日本生理学会大会 タワーホール船堀 東京 2013年3月27日-29日</p> <p>21. 齊藤夕貴、辻野なつ子、三枝理博、崎村建司、櫻井 武「視索前野の遺伝薬理学的な刺激はノンレム睡眠を増加させる」第90回日本生理学会大会 タワーホール船堀 東京 2013年3月27日-29日</p> <p>22. 辻野なつ子、齊藤夕貴、本堂茉莉、阿部 学、崎村建司、櫻井 武「セロトニンによるオレキシン神経の抑制が睡眠覚醒調節に与える影響について」第90回日本生理学会大会 タワーホール船堀 東京 2013年3月27日-29日</p> <p>23. 長谷川恵美、柳沢正史、ブライアン・ロス、櫻井 武、三枝理博「ナルコレプシーマウスにおいて、オレキシンニューロンは2つの異なる経路を介して覚醒分断化とカタプレキシーを抑制する」第90回日本生理学会大会 タワーホール船堀 東京 2013年3月27日-29日</p> <p>24. 征矢晋吾、長谷川恵美、櫻井 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」第90回日本生理学会大会 タワーホール船堀 東京 2013年3月27日-29日</p> <p>25. Takeshi Sakurai "Neural Circuit of Orexin Neurons" The 7th Asian Sleep Society Congress, Symposium "Neuroendocrines on Sleep", Taipei, Taiwan, Nov.30-Dec.2, 2012</p> <p>26. Takeshi Sakurai "Neural circuit of orexin neurons"Scandinavian Physiological Society Annual Meeting, SPS2012 Helsinki, Finland, August 24-26, 2012</p> <p>27. Soya S, Miyakawa T, Hondo S, Mieda M, Sakurai T T Orexin receptor 1 in Locus coeruleus play an important role in establishing fear memory. Scandinavian Physiological Society Annual Meeting, SPS2012 Helsinki, Finland August 24-26, 2012</p> <p>28. 櫻井 武「オレキシン産生ニューロンと睡眠覚醒制御システム」日本睡眠学会第37回定期学術集会 教育講演 パシフィコ横浜 2012年6月30日</p> <p>29. 三枝理博、櫻井 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</p> <p>30. Takeshi Sakurai "Neural circuit of orexin neurons" International Symposium</p>
--	---

	<p>FiBBS 2012 Tokyo International Forum, March 19th and 20th, 2012</p> <p>31. 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、櫻井 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</p> <p>32. 齊藤 夕貴、辻野 なつ子、三枝 理博、崎村 建司、櫻井 武 視索前野の遺伝薬理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 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</p> <p>33. 長谷川恵美、柳沢正史、櫻井武、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</p> <p>34. 辻野 なつ子、常松 友美、山中 章弘、小山 純正、櫻井 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</p> <p>35. 征矢晋吾、宮川剛、本堂茉莉、三枝理博、櫻井 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</p> <p>36. Takeshi Sakurai "Discovery and history of orexin" plenary Symposium at WorldSleep2011, Kyoto, 16-20th Oct. 2011.</p> <p>37. 岡本 紀太郎、原 淳子、酒井 寿郎、渡辺 雅彦、柳沢 正史、櫻井 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</p> <p>38. 三枝理博、櫻井 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</p> <p>39. 長谷川恵美、三枝理博、木佐貫泰、柳沢正史、櫻井武 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</p> <p>40. 齊藤 夕貴、辻野 なつ子、三枝 理博、崎村 建司、櫻井 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</p>
--	--

	<p>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>41. 本堂茉莉、古谷直生、山崎美和子、渡辺雅彦、櫻井 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</p> <p>42. 辻野 なつ子、常松 友美、山中 章弘、小山 純正、櫻井 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</p> <p>43. 佐々木功、鈴木美佳、三枝理博、辻野なつ子、Bryan Roth、櫻井 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</p> <p>44. 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 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>45. L. Yang, B. Zou, T. Sakurai and X.M. Xie. Differences in Social Interaction between Orexin/ataxin-3 and Wildtype Mice. APSS annual meeting 2011 June 11–15, 2011, Minneapolis Convention Center in Minneapolis, U.S.A.</p> <p>46. 本堂茉莉、古谷直生、山崎美和子、渡辺雅彦、<u>櫻井 武</u> グリシンによるオレキシン作動性ニューロンの抑制 第88回日本生理学会大会 第116回日本解剖学会総会・全国学術集会 横浜2011年3月28日-30日</p> <p>47. 佐々木功、鈴木美佳、三枝理博、<u>櫻井 武</u> 薬理遺伝学的な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116回日本解剖学会総会・全国学術集会 横浜2011年3月28日-30日</p> <p>48. 辻野なつ子、齋藤夕貴、本堂茉莉、三枝理博、<u>櫻井 武</u> 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について 第116回日本解剖学会総会・全国学術集会 横浜2011年3月28日-30日</p> <p>49. 長谷川恵美、三枝理博、木佐貫泰、柳沢正史、<u>櫻井 武</u> 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116回日本解剖学会総会・全国学術集会 横浜2011年3月28日-30日</p> <p>50. 三枝理博、長谷川恵美、ケサリスニコレッタ、田中光一、<u>櫻井 武</u> SCN以外の前脳腹側部におけるBMAL1の発現が自発活動の詳細な概日パタ</p>
--	--

	<p>ーンを形成する 第116回日本解剖学会総会・全国学術集会 横浜2011年3月28日-30日</p> <p>51. 黒岩ルビー、古谷直生、原 淳子、阿部友美、本池俊行、三枝理博、柳川右千夫、桑木共之、柳沢正史、<u>桜井 武</u> NPB/NPW receptor1の社会行動と恐怖記憶における役割 第116回日本解剖学会総会・全国学術集会 横浜2011年3月28日-30日</p> <p>52. 岡本紀太郎、原 淳子、高雄啓三、宮川 剛、酒井寿郎、柳沢正史、<u>桜井 武</u> QRFP欠損マウスにみられた低体重と摂食量減少及び不安様行動と鬱様行動 第116回日本解剖学会総会・全国学術集会 横浜2011年3月28日-30日</p> <p>一般向け 計8件</p> <p>1. 桜井 武 「眠りと覚醒をあやつる脳のしくみ」金沢大学まちなかサイエンスシンポジウム 2014年3月2日 本多の森ホール 金沢市</p> <p>2. 桜井 武「睡眠・覚醒の制御機構とオレキシンの働き」日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会主催研修用講習会 応用実践編/東京 大手町サンケイプラザ 2013年12月15日</p> <p>3. 桜井 武「睡眠のメカニズム」「覚醒のメカニズム」2013年度 睡眠健康指導士 上級講座 2013年7月6日 滋賀県草津市 草津市市民交流プラザ 大会議室</p> <p>4. 桜井 武『睡眠と覚醒をつくりだす脳のしくみ』第25回 せいりけん市民講座 名古屋ガスホール 2013年2月24日</p> <p>5. 桜井 武 「眠りと覚醒を切り替える脳のしくみ」中日サロン 金沢エクセルホテル東急 2012年6月21日</p> <p>6. 桜井 武 眠りをあやつる脳のしくみ【金沢大学サテライト・プラザミニ講演】2012年5月26日</p> <p>7. 桜井 武 「眠りと覚醒をあやつる脳のしくみ」金沢大学まちなかサイエンスシンポジウム 2011年12月23日 しいのき迎賓館 金沢市</p> <p>8. 桜井 武「脳と睡眠」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 2011年12月10日(土) 日本学術会議講堂(六本木)</p>
<p>図 書 計5件</p>	<p>1. 小澤 澗司 (監修), 福田 康一郎 (監修), 本間 研一 (編集) 標準生理学(第8版) 「睡眠・覚醒と意識」の項執筆 2014年04月刊 総ページ数1140 ISBNコード: 9784260017817</p> <p>2. 桜井 武 最新臨床睡眠学—睡眠障害の基礎と臨床— II 基礎研究 睡眠覚醒調節の液性機構「オレキシン」 p.91-98, 日本臨床71巻増刊号5 2013年10月20日発行 日本臨床社 総ページ数768ページ</p>

	<p>3. 桜井 武 ペプチド医薬の最前線 シーエムシー出版 240 ページ 2012年11月1日 オレキシンの項 (221-229 ページ)</p> <p>4. 桜井 武 食欲の科学 (ブルーバックス) [新書] 208 ページ出版社: 講談社 (2012/10/19)ISBN-10: 4062577895 ISBN-13: 978-4062577892</p> <p>5. 桜井 武 <眠り>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>
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Web ページ (URL)</p>	<p>金沢大学医学系分子神経科学・統合生理学分野公式ホームページ http://drc.w3.kanazawa-u.ac.jp/</p>
<p>国民との 科学・技 術対話の 実施状況</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 一般向けの新書2編、(講談社ブルーバックス「食欲の科学」およびNHK出版「<眠り>をめぐるミステリー」を上梓して好評を得ている。 2. 市民向け講座など一般向けの講演を8回行った。 3. HP やブログで研究内容や論文の内容などの公表を行った。 4. 一般誌 (週刊文春、日刊スポーツ、赤旗) などの取材に対応し、連載を行った。 5. 2013年7月30日、金沢大学医学系分子神経科学・統合生理学分野研究室にて金沢市泉が丘高校の医学志望生10名に研究室紹介と案内
<p>新聞・一般 雑誌等掲載 計23件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 毎日新聞【朝刊】2014年1月3日24面 睡眠障害「ナルコレプシー」仕組み解明 2. 日刊スポーツ「病に勝てる身体づくり」2014年1月6日～9日連載 3. 講談社「With」2013年9月号 (7月28日発売) 特集タイトル/最新科学が解明! 「食べすぎる」理由と対策方法 (全8ページ) 4. 週刊新潮 2013年10月24日号 専門家9人が明かす「不眠撃退」最新理論 取材協力 5. 文藝春秋 2013年10月号「医療の最前線」で起こっていること 取材協力 6. 聖教新聞朝刊7面「脳科学から考える食欲」 2013年3月15日 7. 赤旗 (水曜エッセー)「食欲の不思議」2012.01.08より5回連載 8. 北陸中日【朝刊】30面「眠り」脳機能リセット 2012.06.22 9. 北陸中日【朝刊】24面 風紋 中日文化賞受賞者のスピーチから思うこと 2012.06.04

	<p>10. 北陸中日【朝刊】32面 第65回中日文化賞の贈呈式が開かれる 2012.06.01</p> <p>11. 北国新聞「丈夫がいいね」2012/4/4（18面）、4/5（22面）連載</p> <p>12. 東京新聞・中日新聞 4面「自著を語る」2012/4/3</p> <p>13. 北陸中日新聞「夢の不眠症治療薬間近」2012/1/1</p> <p>14. しんぶん赤旗 「読書 本と人と」2011/03/06</p> <p>15. 北陸中日新聞「脳内物質“起こさず”快眠」2011/12/10</p> <p>16. 赤旗 「睡眠の謎を追う」2011/6/22より毎週水曜日連載（4回）</p> <p>17. 読売【夕刊】「睡眠 自在にオン・オフ 不眠の原因物質を特定」2011/3/3</p> <p>18. 文藝春秋 2013年10月号取材協力 p.326-331「医療の最前線」で起こっていること 科学者連続インタビュー 後編 緑 慎也</p> <p>19. 週刊新潮 2013年10月24日号取材協力 人はなぜ眠らねばならないのか p.40-46 専門家9人が明かす「不眠撃退」最新理論</p> <p>20. 東京医師歯科医師協同組合 TMDC MATE, 276, p10-11, 2013</p> <p>21. milsil 2013 No.1 特集「ヒトの眠りを科学する」（企画）櫻井 武 「睡眠と夢」 p.6-9</p> <p>22. ゴルフダイジェスト 6月12日号(2012年) p.164-165「スコアがよくなる睡眠法」</p> <p>23. ニュートン 2012年5月号 脳と意識 p28-29</p>
<p>その他</p>	<p>2012年5月3日 第65回中日文化賞受賞</p> <p>2013年4月8日 平成25年度 文部科学大臣表彰科学技術賞 研究部門「オレキシンの発見とその作用の解明の研究」</p>

7. その他特記事項

特になし