

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24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・医薬保健研究域・教授
氏名	桜井 武

1. 当該年度の研究目的

- ①オレキシン産生ニューロン特異的に各受容体、あるいは神経伝達物質を欠損させたマウスの睡眠覚醒状態を検討することにより、オレキシンニューロンの入出力系の睡眠覚醒制御における生理的役割を解明する。
- ②オレキシンニューロンへの入力系の機能を光遺伝学により、組織学的・機能的に解明する。
- ③イメージングシステムを用いて睡眠覚醒状態におけるオレキシンニューロンの活動変化をモニターするシステムを開発し、オレキシンニューロン活動の生理的変化を明確にする。
- ④オレキシン1受容体、オレキシン2受容体特異的な拮抗薬をもちいて、モノアミン系の核の活動にあたるそれぞれの受容体の役割を明らかにする。
- ⑤オレキシンニューロン下流の系の役割を明らかにする。
- ⑥脳幹のモノアミン・コリン作動性ニューロン核のそれぞれの睡眠覚醒制御への役割をさらに明確にする。

2. 研究の実施状況

- ①オレキシンニューロン特異的に5HT1A受容体を欠損させたマウスを完成し、睡眠覚醒状態を調べたところ、明期・暗期ともに睡眠・覚醒状態の分断化が見られ、セロトニンによるオレキシンニューロンの制御の重要性が示唆された。現在この知見は投稿準備中である。オレキシン産生ニューロン特異的に vGluT2、OX2Rを欠損させたマウスを作製し、現在、解析中である。
- ②視索前野の GABA ニューロンに特異的に ChR2-YFP を発現させ、このニューロンとオレキシンニューロンとの関係を組織学的・光遺伝学的に検討した。視索前野の GABA ニューロンは直接オレキシンニューロンに投射し、強力に抑制することが明らかになり、現在論文の投稿準備中である。
- ③in vivo の光ファイバーを用いたシステムの導入によりイメージングを用いたオレキシンニューロン活動の変化をモニターする系を立ち上げようとしている。
- ④製薬企業との共同研究によりオレキシン2受容体拮抗薬および非選択的拮抗薬が、暗期においてマウスの睡眠時間を同程度に、有意に増加させることをあきらかにした。
- ⑤オレキシン受容体欠損マウスの各部に OX1 受容体および OX2 受容体を局所的に発現させオレキシンニューロン下流の系の役割を検討した。この成果は Neuron 誌に投稿済みで、現在リバイス中である。
- ⑥OX1R 受容体欠損マウスをもちいて、青斑核の OX1 受容体が情動記憶の成立に重要な働きをしていることを見いだした。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計7件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計6件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Furutani N, Hondo M, Kageyama H, Tsujino N, Mieda M, Yanagisawa M, Shioda S, <u>Sakurai T</u>. Neurotensin co-expressed in orexin-producing neurons in the lateral hypothalamus plays an important role in regulation of sleep/wakefulness States. <i>PLoS One</i>. 2013 Apr 19;8(4):e62391. doi: 10.1371/journal.pone.0062391. Print 2013. 2. Yang L, Zou B, Xiong X, Pascual C, Xie J, Malik A, Xie J, <u>Sakurai T</u>, Xie XS. Hypocretin/Orexin neurons contribute to hippocampus-dependent social memory and synaptic plasticity in mice. <i>J Neurosci</i>. 2013 33(12):5275-84. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3200-12.2013.PMID: 23516292 3. Tsuneki H, Tokai E, Sugawara C, Wada T, <u>Sakurai T</u>, Sasaoka T. Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance induced by social defeat stress in mice. <i>Neuropeptides</i>. 2013 Mar 16. doi:pii: S0143-4179(13)00023-1. 10.1016/j.npep.2013.02.002. [Epub ahead of print] PMID: 23510906 4. Xiong X, White RE, Xu L, Yang L, Sun X, Zou B, Pascual C, <u>Sakurai T</u>, Giffard RG, Xie XS. Mitigation of murine focal cerebral ischemia by the hypocretin/orexin system is associated with reduced inflammation. <i>Stroke</i>. 2013 Mar;44(3):764-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.681700. Epub 2013 Jan 24. 5. Schone, C., Cao, Z.F., Apergis-Schoute, J., Adamantidis, A., <u>Sakurai, T.</u>, and Burdakov, D. (2012). Optogenetic probing of fast glutamatergic transmission from hypocretin/orexin to histamine neurons in situ. <i>J Neurosci</i> 32, 12437-12443. 6. 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>(掲載済み一査読無し) 計0件</p> <p>(未掲載) 計1件</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. 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. in press</i>
<p>会議発表 計13件</p>	<p>専門家向け 計11件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Takeshi Sakurai Connectomics of neuronal populations that regulate sleep/wake behavior. The First Annual IIIS Symposium, Tsukuba, Ibaraki, Japan, 27th March, 2013 2. 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

様式19 別紙1

	<p>3. 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>4. 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>5. 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>6. 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>7. 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>8. 櫻井 武 「新規神経ペプチドと食欲・情動・覚醒」第15回情動・社会行動と精神医学研究会 芝蘭会館別館 京都 2012年12月14日</p> <p>9. Takeshi Sakurai "Neural circuit of orexin neurons"Scandinavian Physiological Society Annual Meeting, SPS2012 Helsinki, Finland・August 24-26, 2012</p> <p>10. SOYA S, MIYAKAWA T, HONDO S, MIEDA M, SAKURAI 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>11. 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 2012年6月30日 パシフィコ横浜 神奈川</p> <p>一般向け 計2件</p> <p>1 櫻井 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 石川 2012年6月21日</p> <p>2. 櫻井 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 愛知 2013年2月24日</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>櫻井 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>産業財産権 出願・取得状 況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>

様式19 別紙1

Webページ (URL)	http://drc.w3.kanazawa-u.ac.jp/ (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 分子神経科学・統合生理学分野のHP)
国民との科学・技術対話 の実施状況	2回の一般向け市民講演 第25回 せいりけん市民講座 300名参加 2013年02月24日(日) 13:00~16:35 中日サロン 100名参加 6月21日(木)午前11時 一般向けの図書の出版 (「食欲の科学」(12000部発行)のなかで睡眠と食欲との関係や、オレキシンの役割を一般向けに解説) 新聞および一般紙での情報発信(5件) 2012年11月3日、宝町キャンパスにて開催された医学展にてNEXTの研究内容をポスター展示し、一般向けに解説を行った。
新聞・一般雑誌等掲載 計14件	しんぶん赤旗(2013年1月8日より水曜日5回連載)「食欲の不思議」 聖教新聞 2013年3月15日号「脳科学から考える食欲」7面 北国新聞(2012年11月10日号)「世界に誇る研究を紹介 未来開拓研究公開シンポジウム」22面 中日新聞(2012年5月3日号)「第65回中日文化賞」4面 中日新聞(2012年4月3日号夕刊)「自著を語る」4面 北国新聞(2012年4月4日号)「シリーズ 丈夫がいいね 脳内のメンテナンス なぜ眠るのか」18面 北国新聞(2012年4月5日号)「シリーズ 丈夫がいいね 脳内物質の欠乏が原因 眠りの発作」22面 北国新聞(2012年4月25日号)「シリーズ 丈夫がいいね ストレス癒やす記憶のショー 夢の正体」14面 北陸中日新聞(2012年6月1日)「第65回中日文化賞の贈呈式が開かれる」32面 北陸中日新聞(2012年6月4日)「風紋 中日文化賞受賞者のスピーチから思うこと」24面 北陸中日新聞(2012年6月22日)「「眠り」脳機能リセット」30面 週刊ゴルフダイジェスト6月12日号「スコアがよくなる睡眠法」p.164-165 ゴルフダイジェスト社 アクタス 3月号 「脳が働く10の方法」取材協力 p.22-23 北国新聞社 Milsil 2013年1月号「ヒトの眠りを科学する」睡眠と夢(p.6) 国立科学博物館発刊
その他	

4. その他特記事項

特になし

実施状況報告書(平成24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	34,497,000	25,134,000	0
間接経費	37,500,000	19,610,700	10,349,100	7,540,200	0
合計	162,500,000	84,979,700	44,846,100	32,674,200	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	4,694,205	34,497,000	0	39,191,205	35,915,261	3,275,944	0
間接経費	16,545,464	10,349,100	0	26,894,564	10,413,316	16,481,248	0
合計	21,239,669	44,846,100	0	66,085,769	46,328,577	19,757,192	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	21,782,710	倒立顕微鏡、実験動物、実験試薬等
旅費	4,363,805	演題発表旅費(Scandinavian Physiological meetingSPS2012)等
謝金・人件費等	883,025	実験補助者謝金
その他	8,885,721	実験動物研究施設利用料等
直接経費計	35,915,261	
間接経費計	10,413,316	
合計	46,328,577	

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
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
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