

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2006～2009

課題番号：18209008

研究課題名 (和文) 睡眠・覚醒の制御機構におけるオレキシンの役割とその作用機構の解明

研究課題名 (英文) Mechanisms and roles of orexins in the regulation of sleep/wakefulness states

研究代表者

松崎 一葉 (MATSUZAKI ICHIYO)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究者番号：10229453

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：生理活性物質

## 1. 研究計画の概要

睡眠・覚醒の制御機構におけるオレキシンの生理的役割を解明するため以下の研究を遂行する。

- (1) オレキシンのもつ睡眠・覚醒の制御、摂食行動の制御にかかわる機構を解明する。とくに二つの受容体サブタイプが睡眠・覚醒の制御、およびエネルギー恒常性の制御に果たす役割と神経機構を明らかにする。
- (2) オレキシン産生神経 (オレキシン神経) の活性に影響をあたえる因子を網羅的に調べ、その作用機序も明らかにすることにより、オレキシン神経が生体内でどのように制御されているかを解明する一助にする。
- (3) オレキシン産生神経の活動様式を *in vivo* の系で明らかにし、睡眠・覚醒や、行動との相関を明らかにする。
- (4) *In vitro* の系でオレキシン神経の制御機構における情報伝達系を明らかにする。
- (5) オレキシン神経の制御機構の生理的重要性を *in vivo* で明らかにする。

## 2. 研究の進捗状況

- (1) 2種のオレキシン受容体ノックアウトマウスを用いて、オレキシン2受容体が、睡眠覚醒制御に重要な役割をしていること、オ

レキシン1受容体が副次的な役割をしていること、そしてオレキシン2受容体はレプチン感受性の制御を介して摂食行動の制御に関わっていることを見いだした

- (2) CCK、バソプレッシン、ニューロテンシン、アセチルコリンがオレキシン神経の活性に影響を与えることを見だし、その細胞内機構や生理的意義も解明した。
- (3) 現在、細胞外記録の系を立ち上げ、オレキシン神経の活動様式を検討中である。
- (4) オレキシン神経の制御機構に介在する受容体の特異的に欠損させるため、オレキシン神経に Cre を発現するマウスを作成した。このマウスをつかって、GABA<sub>B</sub> 受容体がオレキシン神経特異的に欠損したマウスを完成し、GABA<sub>B</sub> 受容体の重要性を証明した。現在、5HT<sub>1A</sub> 受容体についても検討中である。

## 3. 現在までの達成度

- ②おおむね順調に進展している。  
(理由)

睡眠・覚醒の制御機構におけるオレキシンの生理的役割を解明する目的として、オレキシン2受容体が、睡眠覚醒制御に重要な役割をしていること、オレキシン1受容体が副次的な役割をしていること、そしてオレキシン2受容体はレプチン感受性の制御を介して摂食行動の制御に関わっていることを見いだした。また、CCK、バソプレッシン、ニューロテンシン、ア

セチルコリンがオレキシン神経の活性に影響を与えることを見だし、その細胞内機構や生理的意義も解明した

#### 4. 今後の研究の推進方策

オレキシン産生神経の活動をモニターしながら、オレキシン神経を制御する未知の脳内因子をスクリーニングする。また、*in vivo*の細胞外記録の系を完成させ、睡眠・覚醒や、行動との相関を明らかにする。さらに、GABA<sub>B</sub>、5HT<sub>1A</sub>受容体以外にも、オレキシン神経の制御に関わる受容体に関して、特異的に欠損するマウスを作成し、その重要性を調べる。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計34件)

- ① Hara, J. Gerashchenko, D, Wisor, J.P., Sakurai, T., Xie, X., and Kilduff, T.S. Thyrotropin-Releasing Hormone Increases Behavioral Arousal through Modulation of Hypocretin/Orexin Neurons. *J. Neurosci.* 29(12), 3705-3714, 2009
- ② Matsuki, T., Nomiyama, M., Takahira, H., Hirashima, N., Kilduff, T.S., Kunita, S., Takahashi, S., Yagami, K., Bettler, B., Yanagisawa, M., Sakurai, T. Selective loss of GABA<sub>B</sub> receptors in orexin/hypocretin-producing neurons results in disrupted sleep/wakefulness architecture. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*, 106(11), 4459-64, 2009
- ③ Funato, H., Tsai, A., Willie, J.T., Kisanuki, Y., Williams, S.C., Sakurai, T. & Yanagisawa, M. Enhanced Orexin Signaling Prevents Diet-Induced Obesity and Improves Leptin Sensitivity. *Cell Metab.* 2009 Jan 7;9(1):64-76.
- ④ Sakurai T. Neural Circuit of Orexin (Hypocretin): Maintaining Sleep and Wakefulness. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 171-181, 2007.

[学会発表] (計36件)

- ① Sakurai, T. Acute and Chronic Regulation of Sleep-Wakefulness States by Orexin/Hypocretin Neurons. SfN meeting, Washington D.C., USA, November 12-16, 2008

- ② Sakurai, T. The Neural Circuit of Orexin: Mechanisms for Maintaining Sleep and Wakefulness. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP Sept 11-13, 2008 Toyama, Japan.

- ③ Sakurai, T. Roles of orexin/hypocretin system in the regulation of sleep-waking cycle. *Acta Physiologica International Symposium.* August 13-14, 2008 Oulu, Finland

- ④ Sakurai, T. Acute and Chronic Regulation of Sleep-Wakefulness States by Orexin/Hypocretin Symposium S02 at Sleep2008 (22<sup>nd</sup> APSS annual meeting), Baltimore, MD, USA, June7-12, 2008

[図書] (計2件)

- ① Matsuki T, Sakurai T. Orexins and Orexin Receptors: From Molecules to Integrative Physiology. *Results Probl Cell Differ* 41 Orphan G protein-coupled receptors and novel neuropeptides. Ed. Civerlli, O and Zhou QY. 2008;46:27-55.
- ② Hondo M, Ishii M, Sakurai T. The NPB/NPW Neuropeptide System and Its Role in Regulating Energy Homeostasis, Pain, and Emotion. *Results Probl Cell Differ. Results Probl Cell Differ* 41 Orphan G protein-coupled receptors and novel neuropeptides. Ed. Civerlli, O and Zhou QY. 2008;46:239-56.