

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007-2008

課題番号：19500283

研究課題名（和文）嗅結節のアデノシン A_{2A} 受容体睡眠調節機構研究課題名（英文）Role of adenosine A_{2A} receptor in olfactory nuclei in sleep-wake regulation

研究代表者

曲 衛敏(Wei-Min Qu)

(財) 大阪バイオサイエンス研究所・分子行動生物学部門・研究員

研究者番号：20332231

研究成果の概要：

睡眠覚醒調節における嗅結節(OT)でのアデノシン A_{2A} 受容体 (A_{2A}R) の役割を明らかにするため、ラット OT の両側に、選択的 A_{2A}R 作動薬である CGS21680 をマイクロインジェクション法により投与し、脳波および筋電図の測定により睡眠量の変化を調べた。CGS21680 は対照群に比べ、用量依存的にノンレム睡眠およびレム睡眠を増加させ、覚醒を減少させた。

自発的睡眠覚醒における、イボテン酸投与による OT 損傷の効果を調べた。イボテン酸の投与はノンレム睡眠およびレム睡眠を減少させた。これらの結果は、OT における A_{2A}R がラットの睡眠調節において重要な役割を果たすことを示している。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：アデノシン A_{2A} 受容体，睡眠，嗅結節

1. 研究開始当初の背景

アデノシンは長期覚醒に関わる睡眠調節因子である。アデノシン A_{2A} 受容体 (A_{2A}R) 作動薬は睡眠を誘発し、同時に睡眠中枢の一つである腹側外側視索前野 (VLPO) および嗅結節 (OT) 内側を活性化する。しかし、VLPO に A_{2A}R の発現は認められない。一方、

OT に A_{2A}R は高発現し、さらに OT と VLPO は解剖学的に連結しており、OT が A_{2A}R を介する睡眠覚醒調節において重要な役割を果たす可能性を示唆している。

2. 研究の目的

本研究では嗅結節の A_{2A}R に焦点を置き、睡眠覚醒調節における OT での A_{2A}R の役割を解明していく。

3. 研究の方法

(1) OT に分布する A_{2A}R の活性化及び阻害による睡眠と覚醒の変化を調べる

OT に CGS21680 (A_{2A}R 作動薬) を投与し、脳波を測定して睡眠と覚醒の変化を調べる。

(2) OT 損傷モデルラットの作製

OT への 6-ヒドロキシドーパミンの投与により OT 損傷モデルラットを作製する。

(3) OT 損傷が睡眠と覚醒に及ぼす影響

OT の損傷の度合いと睡眠覚醒の変化との関連性を調査する。

4. 研究成果

睡眠覚醒調節における OT での A_{2A}R の役割を明らかにするため、我々は 22:00 にラット OT 前内側の両側に、選択的 A_{2A}R 作動薬である CGS21680 をマイクロインジェクション法により投与し、脳波および筋電図の測定により睡眠量の変化を調べた。0.5, 1 nmol/半球の CGS21680 は対照群に比べ、用量依存的にノンレム睡眠およびレム睡眠を増加させ、覚醒を減少させた。0.25 nmol/半球の CGS21680 は睡眠覚醒プロファイルに影響しなかった。

続いて、自発的睡眠覚醒における、イボテン酸投与による OT 損傷の効果を調べた。イボテン酸投与による損傷は投与後 1 日後および 2 日後においてノンレム睡眠およびレム睡眠を減少させた。これらの結果は、OT における A_{2A}R がラットの睡眠調節において重要な役割を果たすことを示している。

5. 主な発表論文等

(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 5 件)

1. Qu WM, Huang ZL, Xu XH, Matsumoto N, Urade Y. Dopaminergic D1 and D2

receptors are essential for the arousal effect of modafinil. *J Neurosci*. 2008, 28(34): 8462-8469. 査読 5

2. Qu WM, Huang ZL, Matsumoto N, Xu XH, Urade Y. Drug delivery through a chronically implanted stomach catheter improves efficiency of evaluating wake-promoting components. *J Neurosci Methods*. 2008, 175(1): 58-63. 査読 0
3. Nakatani K, Qu WM, Zhang MC, Fujii H, Furukawa H, Miyazaki T, Iwano M, Saito Y, Nose M, Ono M. A genetic locus controlling aging-sensitive regression of B lymphopoiesis in an autoimmune-prone MRL/lpr strain of mice. *Scand J Immunol*. 2007, 66(6): 654-661. 査読 2
4. Chen CR, Qu WM, Qiu MH, Xu XH, Yao MH, Urade Y, Huang ZL. Modafinil exerts a dose-dependent antiepileptic effect mediated by adrenergic $\alpha 1$ and histaminergic H1 receptors in mice. *Neuropharmacology* 2007, 53 (4): 534-541. 査読 1
5. Kanekiyo T, Aritake S, Yamaguchi K, Huang ZL, Qu WM, Ozono K, Taniike M, Goto Y, Urade Y. Lipocalin-type PGD synthase is a major amyloid β -chaperone in human cerebrospinal fluid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007, 104(15): 6412-6417. 査読 3

[学会発表] (計 4 件)

1. Wei-Min Qu, Zhi-Li Huang, Yoshihiro Urade, Osamu Hayaishi. Adenosine A_{2A} Receptor Deficiency Attenuates the Somnogenic Effect of Prostaglandin D₂. *Worldsleep07, 5th world sleep congress of WFSRSMS*. Sept. 2-6, 2007. Cairns, Australia
2. Wei-Min Qu, Zhi-Li Huang, Yoshihiro Urade, Osamu Hayaishi. Adenosine A_{2A} Receptor Mainly Mediates the Somnogenic Effect of Prostaglandin D₂. 日本睡眠学会第 32 回定期学術集会・第 14 回日本時間生物学会学

術大会合同大会. Nov. 7-9, 2007. 東京

3. Wei-Min Qu, Zhi-Li Huang, Yoshihiro Urade and Osamu Hayaishi. Interleukine-1 β induces sleep independent of prostaglandin D₂. 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会. June 25-26, 2008. 福島県郡山市
4. Wei-Min Qu, Zhi-Li Huang, Naomi Matsumoto, Xin-Hong Xu, Yoshihiro Urade, and Osamu Hayaishi. Dopaminergic D₁ and D₂ receptors are essential for the arousal effect of modafinil. 第 31 回日本神経科学大会. July 9-11, 2008. 東京

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

曲 衛敏(Wei-Min Qu)

分子行動生物学部門・研究員
研究者番号： 20332231

(2) 研究分担者

黄 志力(Zhi-Li HUANG)
分子行動生物学部門・研究員
研究者番号： 10321704

早石 修(HAYAISHI OSAMU)
分子行動生物学部門・研究員
研究者番号： 40025507

和田 雅史(WADA MASASHI)
分子行動生物学部門・研究員
研究者番号： 80421379

(3) 連携研究者