

令和元年6月17日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19004

研究課題名(和文) グレリンが環境変化適応性覚醒反応を起こす脳内メカニズムの解明

研究課題名(英文) Role of ghrelin on environment-dependent wakefulness induction

研究代表者

金 主賢 (Kim, Juhyon)

富山大学・大学院理工学研究部(工学)・講師

研究者番号：00635146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：生理活性ペプチドであるグレリンの中枢投与やその受容体欠損の検証結果から、グレリンが環境変化適応性覚醒反応の誘発に深く関与することが示されている。しかし、環境変化適応性覚醒反応の脳内調節機構におけるグレリンの役割はこれまで明らかにされていなかった。ラットを対象とした本研究では、覚醒中枢の一部である結節乳頭核ニューロンに対するグレリンの作用およびそのイオン機序を明らかにした。また、グレリンが覚醒・NREM睡眠・REM睡眠の各状態に与える影響について行動実験により明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境変化に対する適応反応や注意、認知反応には適切な覚醒レベルの維持が必須であり、上記の先行報告は覚醒反応におけるグレリンシグナリングの重要性を示唆する。本研究成果は睡眠・覚醒制御機構における知見に重要な基礎を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：Ghrelin, an endogenous peptide produced in stomach and brain, plays a crucial role in feeding behavior and growth hormone secretion. Some studies using rodents with administration of ghrelin or the receptor-KO also indicated that ghrelin regulates sleep-wakefulness, especially environment-dependent wakefulness (wake) induction. However, the mechanism has not been fully elucidated. Present study using rats demonstrated that ghrelin facilitates neuronal activity of tuberomammillary nucleus, one of wake-promoting nuclei, and affects sleep-wake pattern.

研究分野：神経生理学

キーワード：グレリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳-腸ペプチドであるグレリンの中枢投与は覚醒作用を示し、一方その受容体欠損は環境変化適応性覚醒反応を選択的に消失させる。環境変化に対する適応反応や注意、認知反応には適切な覚醒レベルの維持が必須であり、上記の先行報告は覚醒反応におけるグレリンシグナリングの重要性を示唆しているが、その中枢性制御機構については明らかにされていない。

2. 研究の目的

環境変化適応性覚醒反応の脳内調節機構におけるグレリンの役割を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

ラット脳薄切片を用いたホールセルパッチクランプ法および自由行動下ラットの脳波・筋電計測法により実施した。

4. 研究成果

覚醒中枢の一部である結節乳頭核ニューロンに対して、グレリンは後シナプス性の脱分極作用を示した。そのイオン機序を解明するために、グレリンにより誘発される内向き電流の逆転電位を検証したところ、カリウムイオンの平衡電位とほぼ一致した(図1)。

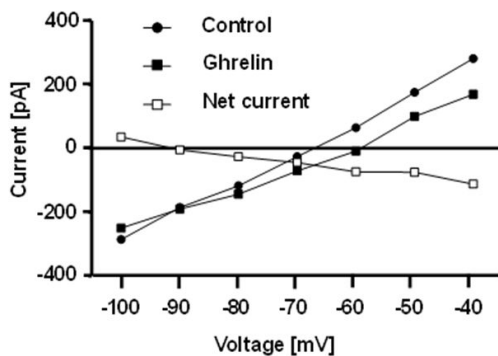


図1 TMN ニューロンにおける
グレリン投与前後の電圧電流特性

また、同脱分極反応がナトリウム/カルシウム交換体の阻害剤である KB-R7943 または細胞内カルシウムキレートである BAPTA の存在によって消失する事が認められた(図2、3)。すなわちカリウムイオンチャネルの閉口により脱分極反応が生じるが、その細胞内伝達経路にはナトリウム/カルシウム交換体による細胞内カルシウム濃度変化が関与していることが示唆された。

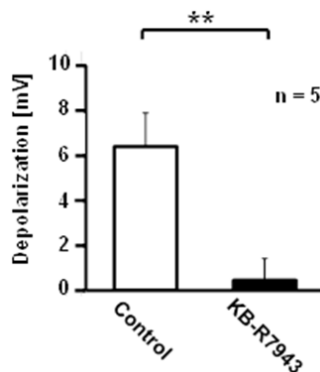


図2 グレリン投与による脱分極に
対する KB-R7943 の作用

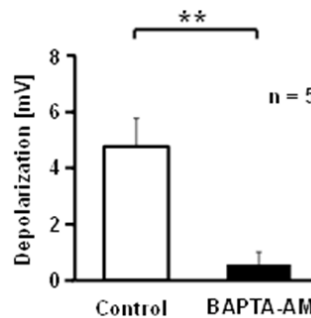


図3 グレリン投与による脱分極に
対する BAPTA の作用

ラットのグレリン脳室内投与および脳波・筋電計測(in vivo)により、覚醒・NREM睡眠・REM睡眠の各状態における占有時間変化におけるグレリンの作用について検証を行った。各状態の持続時間はグレリン投与群において、覚醒が有意に増加した。一方で各状態への移行頻度は、NREM睡眠・REM睡眠においてそれぞれ有意に減少させることを明らかとなった(図4)。

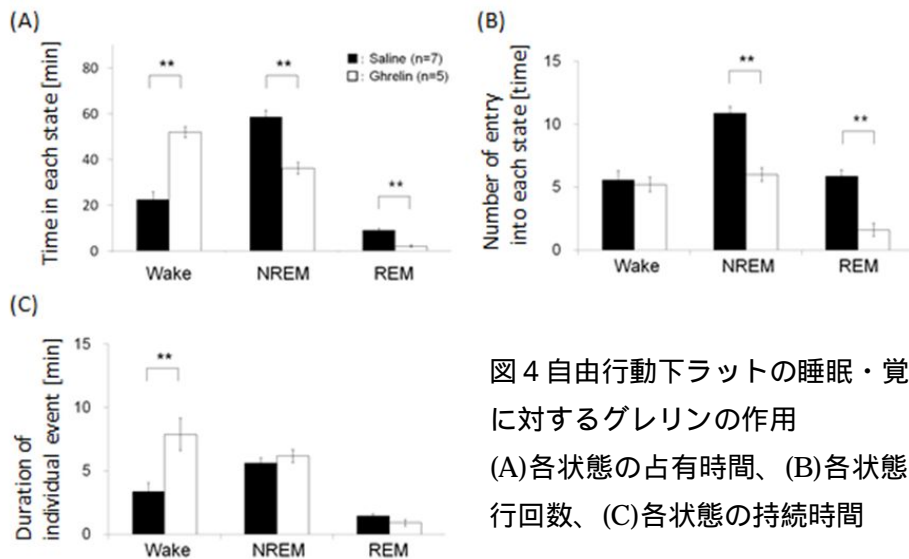


図4 自由行動下ラットの睡眠・覚醒様式
に対するグレリンの作用

(A)各状態の占有時間、(B)各状態への移行回数、(C)各状態の持続時間

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

- (1) Okumura R, Tajima T, Mukai T, Yamashita T, Kakizawa T, Kim J, Nakajima K, Ghrelin modulates duration or number of wakefulness, NREM and REM sleep event, 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies congress, Kobe, Japan, March, 2019.
- (2) Kim J, Ogaya M, Nakajima K, Sasaki K, Dorsal raphe serotonin-containing neurons in rats are postsynaptically depolarized by both orexin and ghrelin through PLC-PKC signaling pathway: An in vitro study, 26th Annual Meeting of International Behavioral Neuroscience Society, Hiroshima, Japan, June, 2017.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://enghp.eng.u-toyama.ac.jp/labs/ee06/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。