

令和 4 年 4 月 29 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14846

研究課題名（和文）オレキシンによる覚醒維持と行動変容に関する神経経路の解明

研究課題名（英文）The analysis of neural pathways in arousal maintenance and behavioral alteration under orexin

研究代表者

長谷川 恵美（Hasegawa, Emi）

筑波大学・医学医療系・助教

研究者番号：40765955

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：カタプレキシーはポジティブな情動によって誘発されることが明らかになっているため、ポジティブな情動と関連性の高いドーパミン神経系システムに着目した。カタプレキシー誘発時には、大変ユニークなドーパミン放出量の変化パターンが観察され、この特徴的な変化パターンがカタプレキシーの誘発に重要な要因になっていることを見出した。さらに、ノンレム睡眠中の扁桃体におけるドーパミンの一過性の増加が扁桃体を賦活し、ノンレム睡眠を終了させ、レム睡眠を開始させることが分かった。これらのことから、カタプレキシー発作は、扁桃体のレム睡眠開始機構が覚醒時に不適切に働いて引き起こされることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

扁桃体におけるドーパミン分泌量を制御することにより、レム睡眠量を自在に変化させることが可能になったことから、これを用いて、レム睡眠の役割を解明するとともに、睡眠・覚醒サイクルの生理学的意義の理解を進め、レム睡眠に関わる睡眠障害の発症メカニズムの解明や治療法の開発に役立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Since cataplexy has been shown to be induced by positive emotions, I focused on the dopamine nervous system which is highly associated with positive emotions. I observed a very unique pattern in dopamine release during cataplexy. I found that this dopamine pattern is an important factor in cataplexy. Furthermore, I found that NREM-to-REM transitions increase in dopamine in the amygdala during non-REM sleep. Positive emotions in individuals with cataplexy might lead to increases dopamine in the amygdala, mimicking the dynamics that trigger NREM-to-REM transitions.

研究分野：生理学

キーワード：睡眠 ドーパミン 扁桃体 オレキシン

1. 研究開始当初の背景

これまでに、行動を支える覚醒系と深い関わりがあるオレキシニューロンは、モチベーションが必要な行動をとるときや、強い情動をとまなうキューにより興奮するということが明らかになっている(Soya et al., 2017)。このシステムは生存上とても重要であるが、不適切なタイミングや強さで働いてしまうと、不眠症や PTSD、パニック障害などの精神障害を発症してしまい、日常生活や社会生活に支障をきたしてしまう可能性がある。一方、オレキシニューロンの特異的な変性・脱落がおきると、ナルコレプシー(タイプ1)が発症する(Sakurai et al., 2007, 2011)。ナルコレプシーとは、強い眠気を主訴とし、行動を支えるための覚醒を維持することができず、不適切な状況でも眠ってしまう(睡眠発作)ことを主症状とする睡眠障害である。また、ポジティブな情動によって誘発されるカタプレキシー(情動脱力発作)を伴う。オレキシニューロン欠損動物においても、睡眠・覚醒の断片化(睡眠発作)やレム睡眠が不適切なタイミングで現れる(カタプレキシーや Sleep-onset REM 現象)など、極めて異常な睡眠・覚醒パターンを示す。このことから、オレキシニューロンが睡眠・覚醒の各ステージ(覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠)を適切に維持・制御していることが示されている(Sakurai et al., 2007, 2014)。特にモチベーションを必要とする行動や、情動刺激において強く興奮した時の覚醒維持など、臨機応変に適切な行動を制御している。状況に応じた行動制御のメカニズムを理解するには、オレキシニューロンと下流ニューロンが構成する神経回路に関する理解が必要である。しかしながら、これらの神経経路や神経ネットワークの作動メカニズムは未解明である。

2. 研究の目的

本研究課題では、ナルコレプシーモデルマウスと光遺伝学的手法、in vivo レコーディングやイメージングを用いて、オレキシニューロンの下流で睡眠・覚醒調節及び行動の変容に重要な役割を果たす神経回路の解明を目指すことを目的とした。自由行動環境下での in vivo レコーディングや Ca²⁺イメージングを用いることで、リアルタイムで行動と特定細胞の神経活動の記録が可能になる。これまでに、カタプレキシーは背側縫線核・セロトニン作動性ニューロン(DR-5HT ニューロン)を、睡眠発作は青斑核・ノルアドレナリン作動性ニューロン(LC-NA ニューロン)を介して、オレキシニューロンにより抑制されることを報告している(Hasegawa et al., 2014, 2017)。また、カタプレキシーは、ポジティブな情動刺激に対する扁桃体の過剰な神経活動によって誘発されることを明らかにした。ナルコレプシー患者においても、扁桃体機能の明確な変化が存在することが fMRI 実験等で示されている。本研究課題では、同定したナルコレプシー症状を抑制するのに重要な神経経路において、どのようなニューロンネットワークを構築しているかの検討を行なった。

3. 研究の方法

(1) 光遺伝学的手法や薬理遺伝学的手法を用いて、カタプレキシー抑制や誘発に関与している扁桃体内のニューロンタイプの同定と次の投射先の探索を行なった。

(2) ファ이버フォトメトリー法を用いて、同定した脳領域や神経経路における神経活動を記録・解析し、睡眠覚醒各ステージにおける活動や情動刺激を与えた時の活動の記録を行なった。

4 . 研究成果

カタプレキシーはポジティブな情動によって誘発されることが明らかになっているため、ポジティブな情動と関連性の高いドーパミン神経系システムに着目し、カタプレキシーの人為的な誘発を試みた。光遺伝学的手法を用いて、腹側被蓋野・ドーパミン作動性ニューロンを特異的な刺激条件で光刺激したときのみカタプレキシーが誘発された。さらに、扁桃体に投射している腹側被蓋野・ドーパミン作動性神経終末を光刺激してもカタプレキシーが誘発された。扁桃体以外の脳領域（側坐核や線条体、視床下部など）に投射している腹側被蓋野・ドーパミン作動性神経終末を光刺激しても、カタプレキシーを誘発することはできなかった。すなわち、腹側被蓋野・ドーパミン作動性ニューロン→扁桃体の神経経路が、カタプレキシーの誘発に大きく関与していることが示唆された。自由行動下におけるファイバーフォトメトリーを用いたイメージング記録にも取り組んだ。カタプレキシー誘発時におけるドーパミン放出量の変化パターンを記録することに成功した。まず始めに、ナルコレプシーモデルマウスにおけるカタプレキシーと、光遺伝学的手法を用いて人為的に誘発したカタプレキシーを比較検討した。扁桃体にGRABDA センサーを発現させることで、ドーパミン放出量の経時変化を観察することができる。カタプレキシー誘発時には、大変ユニークなドーパミン放出量の変化パターンが観察され、この特徴的な変化パターンがカタプレキシーの誘発に重要な要因になっていることを見出した。カタプレキシーはナルコレプシーの主要な症状のひとつであるが、覚醒中にレム睡眠が侵入する病的な状態であり、レム睡眠関連症状の一つだと考えられている。そこで、扁桃体に、睡眠・覚醒状態およびその変遷におけるドーパミン細胞外レベルの変化を調べた。その結果、扁桃体のドーパミン濃度は、各ノンレム睡眠からレム睡眠の遷移の直前に始まる一過性の上昇とレム睡眠中の有意な減少という特徴的なパターンを示した。光遺伝学的手法にて、人為的に模倣することで、レム睡眠への誘発に成功した。ノンレム睡眠中の扁桃体におけるドーパミンの一過性の増加が扁桃体を賦活し、ノンレム睡眠を終了させ、レム睡眠を開始させることが明らかになった。これらのことから、カタプレキシー発作は、扁桃体のレム睡眠開始機構が覚醒時に不適切に働いて引き起こされることが明らかになった（Hasegawa et al., 2022）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hasegawa Emi, Miyasaka Ai, Sakurai Katsuyasu, Cherasse Yoan, Li Yulong, Sakurai Takeshi	4. 巻 375
2. 論文標題 Rapid eye movement sleep is initiated by basolateral amygdala dopamine signaling in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 994 ~ 1000
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/science.abl6618	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 3件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 長谷川恵美、前島隆司、吉田隆行、柳沢正史、三枝理博、桜井武
2. 発表標題 レム睡眠関連脱力発作における扁桃体へのドーパミン放出の影響
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emi Hasegawa, Ai Miyasaka, Takashi Maejima, Takayuki Yoshida, Katsuyasu Sakurai, Mitsuhiro Yoshioka, Masashi Yanagisawa, Michihiro Mieda, Takeshi Sakurai
2. 発表標題 Neural circuits of cataplexy
3. 学会等名 World sleep 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emi Hasegawa, Ai Miyasaka, Takashi Maejima, Takayuki Yoshida, Katsuyasu Sakurai, Mitsuhiro Yoshioka, Masashi Yanagisawa, Michihiro Mieda, Takeshi Sakurai
2. 発表標題 Dopamine release into the amygdala might be involved in REM-related muscle atonia
3. 学会等名 World sleep 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emi Hasegawa, Takashi Maejima, Takayuki Yoshida, Olivia A. Maseck, Stefan Herlitze, Mitsuhiro Yoshioka, Masashi Yanagisawa, Michihiro Mieda, Takeshi Sakurai
2. 発表標題 Neural circuits of narcolepsy
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Emi Hasegawa, Takashi Maejima, Takayuki Yoshida, Olivia A. Maseck, Stefan Herlitze, Mitsuhiro Yoshioka, Masashi Yanagisawa, Michihiro Mieda, Takeshi Sakurai
2. 発表標題 Neural circuits of narcolepsy
3. 学会等名 The 11thFENS Forum of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川恵美、前島隆司、吉田隆行、Olivia Maseck、Stefan Horlitze、吉岡充弘、柳沢正史、三枝理博、櫻井武
2. 発表標題 扁桃体へのセロトニン神経入力はオレキシンを介して情動脱力発作の抑制する
3. 学会等名 日本睡眠学会 第43回 定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川恵美、前島隆司、三枝理博、櫻井武
2. 発表標題 ナルコレプシーの神経経路の探索
3. 学会等名 日本睡眠学会 第43回 定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Emi Hasegawa, Takashi Maejima, Takayuki Yoshida, Mitsuhiro Yoshioka, Masashi Yanagisawa, Michihiro Mieda, Takeshi Sakurai
2. 発表標題 Search for neural circuits of narcolepsy-cataplexy
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
中国	北京大学			