

## 自己評価報告書

平成 23 年 5 月 18 日現在

機関番号：63905

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2008～2011

課題番号：20680021

研究課題名（和文） 睡眠覚醒制御に関わる神経機構の統合的解明

研究課題名（英文）The integration study of the regulatory mechanisms of sleep/wakefulness

研究代表者

山中 章弘 (YAMANAKA AKIHIRO)

生理学研究所・細胞器官研究系・准教授

研究者番号：60323292

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：神経科学・神経化学・神経薬理学

キーワード：睡眠覚醒、オレキシン、視床下部、スライスパッチクランプ、脳波筋電図

## 1. 研究計画の概要

我々は人生の約 1/3 の時間を睡眠に費やしているが、睡眠覚醒を制御する脳内メカニズムについては未だ十分には解明されていない。しかし、近年のオレキシンに関する研究によって、その一端が明らかになりつつある。本研究は、これまでに申請者が作成した数々のトランスジェニックマウスを用いた *in vitro* 電気生理学的解析の結果と、新手法を取り入れた *in vivo* 解析を組み合わせることによって、**睡眠覚醒を制御する神経機構を統合的に理解する。**

## 2. 研究の進捗状況

当初の研究計画であるオレキシン神経を中心とした睡眠覚醒調節に関わる神経回路網の同定とその動作原理の解明において、オレキシン神経自身がオレキシン 2 受容体を発現し、直接活性化されることを電気生理学的手法と組織化学的手法を用いて明らかにした。この結果は、脳が覚醒を維持する仕組みを明らかにしたものであり、*J Neurosci* (Yamanaka et al., 2010) に報告すると共に、多くのメディアにおいて高い関心を持って報道された（日経新聞平成 22 年 9 月 22 日夕刊 16 面、共同通信平成 9 月 22 日、日経サイエンス平成 22 年 12 月号ニュース）。また、研究計画の一つである神経回路網の機能操作では、新しい研究手法であるオプトジェネティクスを導入し、光を用いてオレキシン神経活動を制御することを試みた。オレキシン神経細胞に光活性化タンパク質であるハロロドプシンを発現させた遺伝子改変マウスの作成に成功し、組織化学的解析において、オレキシン神経特異的な発現を確認した。さらに、このマウス

を用いてインビボにおけるオレキシン神経活動を光によって操作し、その活動を抑制することが出来た。その結果、マウスは覚醒状態から睡眠状態に移行したため、睡眠覚醒行動発現制御に世界に先駆けて成功した。

## 3. 現在までの達成度

当初の研究計画であるオレキシン神経を中心とした神経回路網の同定と、神経回路機能の操作は計画以上に進展しており、当初目的を十分に達成した。

## 4. 今後の研究の推進方策

本研究は、平成 22 年度で終了し、最終年度前年度の申請によって基盤研究（B）「オプトジェネティクスを用いた覚醒と依存形成に関わる神経機構の解明」となった。近年の研究から、オレキシン神経が睡眠覚醒調節のみならず、アルコールやたばこなどの嗜好品や薬物などに対する精神依存形成にも関わっていることが明らかになってきた。基盤研究（B）では、若手研究（A）で得られた成果を基に、**神経活動の光制御を可能にする分子をオレキシン神経特異的に発現させ、その神経活動を人為的に操作することによって、個体レベルにおいて睡眠覚醒調節および、依存形成のメカニズムを明らかにする研究へと発展・展開していく。**

## 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 6 件）

- ① Hirashima N, Tsunematsu T, Ichiki K, Tanaka H, Kilduff TS, \*Yamanaka A Neuropeptide B induces slow wave sleep in mice. **Sleep** 34:31-37 (2011). 査読有り
- ② \*Yamanaka A, Tabuchi S, Tsunematsu T, Fukazawa Y, Tominaga M Orexin Directly Excites Orexin Neurons through Orexin 2 Receptor. **J Neurosci** 30:12642-12652 (2010). 査読有り
- ③ Mihara H, Boudaka A, Shibasaki K, Yamanaka A, Sugiyama T, \*Tominaga M Involvement of TRPV2 activation in intestinal movement through NO production in mice. **J Neurosci** 30:16536-16544 (2010). 査読有り
- ④ \*Yamanaka A and Tsunematsu T New approaches for the study of orexin function. **J Neuroendocrinol** 22:818-824 (2010). 査読有り
- ⑤ Kawaguchi H, Yamanaka A, Uchida K, Shibasaki K, Sokabe T, Maruyama Y, Yanagawa Y, Murakami S, Tominaga M Activation of polycystic kidney disease-2-like 1 (PKDL-1)/PKD1L3 complex by acid in mouse taste cells **J Biol Chem** 285:17277-17281 (2010). 査読有り
- ⑥ Xie X, Wisor J, Hara J, Crowder T, LeWinter R, Khroyan T, Yamanaka A, Diano S, Horvath T, Sakurai T, Toll L, Kilduff TS Stress-induced analgesia is coordinately regulated by hypocretin/orexin and nociceptin/orphanin FQ. **J Clinical Inv** 118:2471-2481 (2008). 査読有り

[学会発表] (計 8 件)

- ① Akihiro Yamanaka 2<sup>nd</sup> International Symposium on Photonic Bioimaging “An artificial control of sleep/wakefulness state using optogenetics in mice” Niseko, Japan (2011, 2)
- ② Akihiro Yamanaka and Tomomi Tsunematsu International Congress of Neuroendocrinology 2010 “New approaches to studying orexin function” Rouin, France (2010, 7)

- ③ Akihiro Yamanaka International Congress of Physiological Sciences 2009 “Electrophysiological recording and optical manipulation of orexin neural activity” Kyoto, Japan (2009, 7)
- ④ Akihiro Yamanaka The 11th Meeting of Hirosaki International Forum of Medical Science Workshop, “Orexin and energy homeostasis”, Hirosaki, Japan (2009, 3)
- ⑤ 山中章弘、常松友美 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会シンポジウム「オレキシン神経による睡眠覚醒調節」名古屋 2010 年 7 月

[図書] (計 1 件)

1. 山中章弘 最新パッチクランプ実験技術法 パッチクランプと単一細胞 RT-PCR/マイクロアレイ法 (第 21 章) P. 222-226 吉岡書店 (2010)