

| | | |
|-------------|--|---------------------|
| 氏 名（本籍） | はら 原 | じゅん こ 淳 子（愛 媛 県） |
| 学 位 の 種 類 | 博 | 士（医 学） |
| 学 位 記 番 号 | 博 甲 第 | 3445 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 16 年 3 月 25 日 | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 | |
| 審 査 研 究 科 | 医学研究科 | |
| 学 位 論 文 題 目 | Phenotypical Characterization of Orexin Neuron-Deficient Narcoleptic Mice (オレキシン神経除去ナルコレプシーマウスの表現系の解析) | |
| 主 査 | 筑波大学教授 | 医学博士 工 藤 典 雄 |
| 副 査 | 筑波大学助教授 | 医学博士 範 江 林 |
| 副 査 | 筑波大学助教授 | 医学博士 山 本 三 幸 |
| 副 査 | 筑波大学講師 | 博士（理学） 梶 和 子 |

論 文 の 内 容 の 要 旨

（目的）

オレキシンは、ヒトの EST データベースから、見いだされたある orphan receptor に対するリガンドとして同定されたペプチドであり、動物の脳室内に投与すると、摂食量の増加が認められ、摂食の制御に関する生理活性物質として注目を集めている。最近では、睡眠障害のひとつであるナルコレプシーとオレキシンの関係が注目されており、オレキシン欠損マウスでは、ヒトやイヌのナルコレプシーと類似した睡眠障害の症状をもっていることが報告されており、またイヌナルコレプシーの OX2 受容体における変異も明かにされている。このようにオレキシンは摂食の制御のみならず、睡眠制御機構においても重要な役割を担っていると考えられている。

本研究では、トランスジーンによってオレキシン神経を特異的に切除することを試み、オレキシン神経の生理的役割、特に、摂食行動および睡眠制御における役割のさらなる解明を目的とした。

（対象と方法）

ヒトオレキシン遺伝子の 5' 上流域 3.2-kb をプロモーターとして用いると、極めて特異的にオレキシン神経に外来遺伝子を発現させることができる。この転写制御領域を用いて、Machado-Joseph 病（MJD）の患者から単利した MJD の原因遺伝子、ataxin-3 に含まれるポリグルタミンリピートの部分を発現させるトランスジーン導入によりオレキシン神経を特異的に除去するトランスジェニックマウスを作製した。このマウスを用いて一連の実験を行った。

（結果）

トランスジェニックマウスの脳切片を用いて、蛍光染色によりオレキシン神経細胞体にポリグルタミンリピートによる核内封入体が観察され、神経細胞死が起っていることを確認した。このマウスでは、週齢を重ねるごとに、他の神経に異常を来すことなく、オレキシン神経が特異的に脱落していくことを確認できた。

トランスジェニックマウスの行動学的観察から。摂食量が2割ほど低下するにもかかわらず、12週以降から肥満が見られた。このマウスでは、行動量の減少により、エネルギー消費の低下が認められた。しかしこれらの表現系は、マウスの遺伝的背景によるところが大きく、遺伝的背景を揃えると、これらの表現系は認められなくなることも明らかにされた。

また、脳波・筋電図の解析、夜間のビデオ撮影による行動解析によりナルコレプシー様の症状を呈することも確認できた。睡眠構築に関しては、オレキシン遺伝子欠損マウスと似た表現型であることがわかった。しかし、オレキシン遺伝子欠損マウスでは肥満は認められず、エネルギー代謝に関してはほとんど違いがない表現型を示した。ヒトのナルコレプシー患者においては肥満が認められるため、このマウスは表現型の上でもヒトナルコレプシーを正確に再現していると考えられる。以上よりオレキシン神経は摂食行動のみならず、覚醒の維持にも重要な働きをしていること、また極めてヒトのナルコレプシーに近い病態モデルと成りうるということが明らかになった。

(考察)

オレキシンは個体のエネルギー代謝と睡眠の制御機構、特に覚醒の維持に重要な働きをしていることが明らかにされた。しかしながらエネルギー代謝に関する表現系は、オレキシン遺伝子欠損マウスとオレキシン神経除去マウスでは異なる。この違いは、マウスの遺伝的背景によることが示唆されているが、さらに詳しい検討が必要である。本研究では、神経除去マウスはヒトナルコレプシーの正確な病態モデルである可能性が示唆された。当該マウスへのオレキシンの投与や遺伝子治療的なアプローチが今後の課題である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、トランスジェンによってオレキシン神経を特異的に除去するマウスを作製することに成功し、また、脳波・筋電図等の行動学的解析から、このマウスはヒトナルコレプシーの正確な病態モデルになりうることを明らかにしている。ナルコレプシーの病態生理の解明や治療法の開発に関する今後の研究に寄与するところの大きい優秀な論文である。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。