

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K12768

研究課題名（和文）カタプレキシーを発動する神経経路の解明

研究課題名（英文）Depicting neural circuit that evokes cataplexy

研究代表者

桜井 武（SAKURAI, Takeshi）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：60251055

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：ナルコレプシーは日中の強い眠気を主訴とする特徴的な睡眠障害であり、視オレキシンを産生するニューロン群の後天的な脱力によって発症する。その症状のひとつであるカタプレキシーは、喜びや笑いなどポジティブな情動によって誘発される脱力発作であるが、その発動機構は未解明のままである。本研究では、カタプレキシーを発動する神経回路を明らかにすることを目的とし、ナルコレプシーモデルマウスにおいてレム睡眠の制御にかかわる領域や、報酬系にかかわる領域および情動にかかわる領域に光遺伝学的刺激を行い、数種の領域において、カタプレキシーを誘発する刺激条件を見出した。

研究成果の概要（英文）：We identified several brain regions that are implicated in the emergence of cataplexy-like episodes in orexin/ataxin-3 mice, a rodent model of narcolepsy. Optogenetic excitation with specific stimulating conditions evoke cataplexy in these mice.

研究分野：神経生理学

キーワード：ナルコレプシー オレキシン 視床下部 睡眠障害

### 1. 研究開始当初の背景

ナルコレプシーは日中の強い眠気を主訴とする特徴的な睡眠障害である。ナルコレプシーは視床下部に発現する神経ペプチド、オレキシンを産生するニューロン群の後天的な脱力によって発症する。ナルコレプシーの症状のひとつであるカタプレキシー(情動脱力発作)は、喜びや笑いなどポジティブな情動によって誘発される脱力発作であるが、筋緊張の低下機構にレム睡眠と同様の機構が関与していることが推測されているものの、その発動機構は未解明のままである。

### 2. 研究の目的

ナルコレプシーはオレキシンの欠損による病態であり、カタプレキシーの病態生理を理解することはオレキシンの作動メカニズムの一端を解明することとなるだけでなく、レム睡眠時の筋緊張制御機構の解明にもつながる。本研究では、カタプレキシーを発動する神経回路を明らかにすることを目的にする。

### 3. 研究の方法

レム睡眠の制御にかかわる領域(脳幹に存在するコリン作動性神経起始核、下外側背側核)や、報酬系にかかわる領域、(延髄腹側GABA作動性ニューロン、中隔、腹側被蓋野)情動にかかわる領域(扁桃核、分界条床核)に着目し、各種Creドライバーマウスとナルコレプシーモデルである orexin-ataxin3 マウスを交配したモデルマウスの各所に AAVベクターを用いて、ChR2 を発現させた。EEG/EMG 電極をインプラントするとともに、各所に光ファイバーを設置して、睡眠覚醒状態をモニターしながらさまざまな条件で光刺激を行い、カタプレキシーが発動されるかどうかを観察した。

### 4. 研究成果

数種の領域において、カタプレキシーを誘発する刺激条件を見出した。現在、UCLA型ミニスコプを用いたカルシウムイメージングにより、レム睡眠中やカタプレキシー発作中にこれらのニューロンがどのような挙動をしめしているかを明らかにし、また、これらのニューロン群の投射先を順行性トレーサー、入力を狂犬病ウイルスベクターを用いた逆行性トレーサーによって明らかにしている。

### 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11件)

1. Hasegawa, E., Maejima, T., Yoshida, T., Masseck O.A., Herlitze, S., Yoshioka, M., Sakurai, T., Mieda, M.

Serotonin neurons of the dorsal raphe mediate the anti-cataplectic action of orexin neurons by reducing the amygdala activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Apr 10. pii: 201614552. doi: 10.1073/pnas.1614552114. [Epub ahead of print]

2. Tashiro S, Yamaguchi R, Ishikawa S, Sakurai T, Kajiya K, Kanmura Y, Kuwaki T, Kashiwadani H. Odour-induced analgesia mediated by hypothalamic orexin neurons in mice. *Sci Rep*. 2016 Nov 15;6:37129. doi: 10.1038/srep37129.
3. Okamoto K, Yamasaki M, Takao K, Soya S, Iwasaki M, Sasaki K, Magoori K, Sakakibara I, Miyakawa T, Mieda M, Watanabe M, Sakai J, Yanagisawa M, Sakurai T. QRFP-Deficient Mice Are Hypophagic, Lean, Hypoactive and Exhibit Increased Anxiety-Like Behavior. *PLoS One*. 2016 Nov 11;11(11):e0164716. doi: 10.1371/journal.pone.0164716.
4. Tsuneki H, Kon K, Ito H, Yamazaki M, Takahara S, Toyooka N, Ishii Y, Sasahara M, Wada T, Yanagisawa M, Sakurai T, Sasaoka T. Timed Inhibition of Orexin System by Suvorexant Improved Sleep and Glucose Metabolism in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Endocrinology*. 2016 Nov;157(11):4146-4157. Epub 2016 Sep 15.
5. Mieda M, Okamoto H, Sakurai T. Manipulating the Cellular Circadian Period of Arginine Vasopressin Neurons Alters the Behavioral

- Circadian Period. *Curr Biol.* Sep 26;26(18):2535-42. doi: 10.1016/j.cub.2016.07.022. Epub 2016 Aug 25.
6. Motoike T, Long JM, Tanaka H, Sinton CM, Skach A, Williams SC, Hammer RE, Sakurai T, Yanagisawa M. Mesolimbic neuropeptide W coordinates stress responses under novel environments. **2016 May 24;113(21):6023-8. doi: 10.1073/pnas.1518658113. Epub 2016 May 2.**
  7. Abbas MG, Shoji H, Soya S, Hondo M, Miyakawa T, Sakurai T. Comprehensive Behavioral Analysis of Male Ox1r (-/-) Mice Showed Implication of OrexinReceptor-1 in Mood, Anxiety, and Social Behavior. *Front Behav Neurosci.* 2015 Dec 10;9:324. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00324. eCollection 2015.
  8. Tsuneki H, Nagata T, Fujita M, Kon K, Wu N, Takatsuki M, Yamaguchi K, Wada T, Nishijo H, Yanagisawa M, Sakurai T, Sasaoka T. Nighttime Administration of Nicotine Improves Hepatic Glucose Metabolism via the Hypothalamic Orexin System in Mice. *Endocrinology.* 2016 Jan;157(1):195-206. doi: 10.1210/en.2015-1488. Epub 2015 Oct 22. Tanaka S, Toyoda H, Honda Y, Seki Y, Sakurai T, Honda K, Kodama T. Hypocretin/orexin prevents recovery from sickness. *Biomed Rep.* 2015 Sep;3(5):648-650. Epub 2015 Jul 17.
  9. Kitajima S, Iwata Y, Furuichi K, Sagara A, Shinozaki Y, Toyama T, Sakai N, Shimizu M, Sakurai T, Kaneko S, Wada T. Messenger RNA expression profile of sleep-related genes in peripheral blood cells in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Sep 20. [Epub ahead of print]
  10. Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Ujike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Yamada M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara-Aoyama K, Itokawa M, Ohi K, Hashimoto R, Tanisawa K, Arai T, Mori S, Sawabe M, Naka-Mieno M, Yamada Y, Yamada M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M, Irukayama-Tomobe Y, Saito YC, Sakurai T, Hayashida M, Sugimura H, Ikeda K. Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence in genome-wide and subsequent association studies. **Mol Brain.** 2015 Aug 20;8(1):50. doi: 10.1186/s13041-015-0142-x.
  11. Mieda, M., Ono, D., Hasegawa, E., Okamoto, H., Honma, K., Honma, S., Sakurai, T. Cellular Clocks in AVP Neurons of the SCN Are Critical for Interneuronal Coupling Regulating Circadian Behavior Rhythm. **Neuron**, 2015, 85(5): 1103–1116.
- 〔学会発表〕(計 15 件)
1. Sakurai, T. The Mechanism of Narcolepsy: what it tells on clinical perspective 2<sup>nd</sup> International Taiwanese Congress of Neurology 19<sup>th</sup>-21<sup>th</sup> May, 2017, Tapei International Congress Center. Taipei, Taiwan
  2. 齊藤夕貴、前島隆司、辻野なつ子、阿部学、崎村建司、櫻井 武 セロトニンによるオレキシンニューロンの制御が睡

- 眠・覚醒状態に与える影響 日本睡眠学会第 41 回定期学術集会 2016 年 7 月 7 日—8 日 京王プラザホテル、新宿、東京
3. Sakurai, T. Neural Circuits of Orexin Neurons: Interface of Systems of Emotion, Energy Homeostasis and Arousal. 30th CINP World Congress Neuropsychopharmacology Satellite Symposium July 4th, 2016, COEX Convention Center, Korea
  4. 征矢晋吾、前島隆司、Thomas McHugh、櫻井 武 オレキシンは扁桃体へのノルアドレナリン入力の調節を介して恐怖行動の発現制御に関わる 第 13 回 GPCR 研究会 お台場未来館ホール（東京都江東区） 2016/5/13-2016/5/14
  5. 長谷川恵美、前島隆司、吉田隆行、櫻井 武、三枝理博 オレキシン産生ニューロンの抗カタプレキシー作用は背側縫線核・セロトニン作動性ニューロンの扁桃体抑制により仲介される 第 13 回 GPCR 研究会 お台場未来館ホール（東京都江東区） 2016/5/13-2016/5/14
  6. 齋藤夕貴、前島隆司、阿部 学、崎村建司、櫻井 武 セロトニンによるオレキシンニューロンの制御が睡眠・覚醒状態に与える影響第 13 回 GPCR 研究会 お台場未来館ホール（東京都江東区） 2016/5/13-2016/5/14
  7. 征矢晋吾、前島隆司、櫻井 武 オレキシンは扁桃体へのノルアドレナリン入力を制御し恐怖行動の発現に關与する Orexin regulates noradrenergic signaling in lateral amygdala to modulate fear-related behavior 第 93 回日本生理学会大会 札幌コンベンションセンター 2016 年 3 月 22 日-3 月 24 日 札幌、北海道
  8. 前島隆司、西谷光広、齋藤夕貴、櫻井 武 マウス脳におけるヒスタミン作動性神経細胞に直接シナプス入力を送る神経細胞のマッピング Mapping of neurons that send direct synaptic input to histaminergic neurons in the mouse brain 第 93 回日本生理学会大会 札幌コンベンションセンター 2016 年 3 月 22 日-3 月 24 日 札幌、北海道
  9. 長谷川恵美、前島隆司、櫻井 武、三枝理博 オレキシン産生ニューロンの抗カタプレキシー作用は背側縫線核・セロトニン作動性ニューロンの扁桃体抑制により仲介される Serotonergic neurons of the dorsal raphe mediate anti-cataplectic action of orexin neurons by suppressing amygdala 第 93 回日本生理学会大会 札幌コンベンションセンター 2016 年 3 月 22 日-3 月 24 日 札幌、北海道
  10. 齋藤夕貴、前島隆司、櫻井 武 視床下部外側野のオレキシンニューロンへ直接入力する神経の同定 Mapping of neurons that send direct input to lateral hypothalamic orexin neurons 第 93 回日本生理学会大会 札幌コンベンションセンター 2016 年 3 月 22 日-3 月 24 日 札幌、北海道
  11. Sakurai, T. Orexins and Orexin Receptors in the Regulation of Sleep and Wakefulness. The Sixteenth Conference of Peace through Mind/Brain Science February 23 – February 25, 2016 Hamamatsu, Japan
  12. Sakurai, T. "Neural circuit of orexin neurons, and its role in regulating the sleep/wakefulness states" 28 September - 3 October 2015 IBRO-Kemali School 2015, Institute of Biomolecular Chemistry of CNR, Pozzuoli, Italy
  13. Sakaguchi, M., Kumar, D., Hayashi, M., Yu, L.M., McHugh, T.J., Sakurai, T. The role of adult born neurons during sleep. Symposium 2S05a, The 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 神戸コンベンションセンター、神戸、兵庫県 2015 年 7 月 28-31 日

14. Hasegawa, E., Yanagisawa, M., Sakurai, T.,  
Mieda, M. Orexin neurons suppress  
narcolepsy via 2 distinct efferent pathways.  
The 38th Annual Meeting of the Japan  
Neuroscience Society. 神戸コンベンショ  
ンセンター、神戸、兵庫県 2015年7月  
28-31日
15. Mieda, M., Ono, D., Hasegawa, E., Okamoto,  
H., Honma, K., Honma, S., Sakurai, T.  
Cellular clocks in AVP neurons of the SCN  
are critical for interneuronal coupling  
regulating circadian behavior rhythm. The  
38th Annual Meeting of the Japan  
Neuroscience Society. 神戸コンベンショ  
ンセンター、神戸、兵庫県 2015年7月  
28-31日

〔図書〕(計1件)

櫻井武、講談社、睡眠障害のなぞを解く「眠りのしくみ」から「眠るスキル」まで(健康ライブラリー) 2015、144

〔その他〕

ホームページ等

<http://sakurai-lab.com/index.php>

6. 研究組織

(1)研究代表者

桜井 武 (SAKURAI, Takeshi)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：60251055