

掲載ジャーナル	The Journal of Neuroscience 18 October 2019
論文タイトル	Transgenic Archaelhodopsin-3 Expression in Hypocretin/Orexin Neurons Engenders Cellular Dysfunction and Features of Type 2 Narcolepsy
著者名・所属名 (英文可・省略不可)	Rhianan H. Williams <sup>1,2</sup> , Tomomi Tsunematsu <sup>3</sup> , Alexia M. Thomas <sup>1</sup> , Kelsie Bogyo <sup>1</sup> , Akihiro Yamanaka <sup>3*</sup> and Thomas S. Kilduff <sup>1*</sup> <sup>1</sup> Center for Neuroscience, Biosciences Division, SRI International, Menlo Park, CA 94025, USA <sup>2</sup> Institute for Neurogenomics, Helmholtz Zentrum München, German Research Centre for Environmental Health, Neuherberg 85764, Germany <sup>3</sup> Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, 464-8601, Japan
DOI	DOI: <a href="https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0311-19.2019">https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0311-19.2019</a>

## タイトル

オレキシン神経細胞特異的にアーキロドプシン 3 を発現する遺伝子改変マウスは、細胞機能異常によって 2 型ナルコレプシーの症状を示した

## ポイント

- オレキシン神経特異的に光遺伝学を適用できる orexin-Arch マウスを作成した
- オレキシン神経細胞の長期抑制により睡眠を誘導出来た
- 同マウスはタイプ 2 ナルコレプシーのモデルマウスとして有用であることがわかった

**要旨** 名古屋大学環境医学研究所神経系分野 2 山中章弘教授らのグループは、米国 SRI の Thomas Kilduff 教授らのグループと共同研究を行い、世界で初めて 2 型ナルコレプシーのモデルマウスの作成に成功しました。

睡眠障害の一種であるナルコレプシーは、日中に過度の眠気を伴い、突然眠ってしまう病気です。日本人は 600 人に 1 人がナルコレプシーの患者であると言われています。ナルコレプシーの主徴は、突然眠ってしまう睡眠発作、突然体の力が入らなくなる脱力発作（カタプレキシー）、いわゆる金縛りである睡眠麻痺・入眠時幻覚です。ナルコレプシーには 1 型と 2 型が存在しており、2 型のナルコレプシー患者では、カタプレキシーの症状は見られません。

今回、私たちは、覚醒の維持に重要な役割を持つオレキシン神経の活動だけを制御するために、新しい遺伝子改変マウスを作成しました。近年、光遺伝学という手法が、神経科学研究に導入されています。黄色の光を当てると神経の活動を抑えることのできるアーキロドプシン 3 と呼ばれる光感受性タンパク質をオレキシン神経だけに発現するマウスを作成しました。緑色の光を脳内に照射すると、実際にオレキシン神経の活動を抑えることができ、その結果マウスを眠らせることに成功しました。

それだけでなく、オレキシン神経にアーキロドプシン 3 タンパク質がたくさん発現している遺伝子改

変マウスでは、光を照射しなくても、概日リズム、代謝や睡眠障害を呈することが分かりました。このマウスは、ナルコレプシー患者で見られるレム睡眠の増加が観察されましたが、1型ナルコレプシーに特徴的な症状である、カタプレキシー様の症状は見られませんでした。オレキシン神経の脱落は見られないことから、世界で初めて、2型ナルコレプシーモデルマウスの作成に成功したと言えます。

病気が起こるメカニズムを理解するためには、同様の症状を示すモデル動物の存在が重要です。1型ナルコレプシーに関しては、オレキシン神経を脱落させたマウスがモデルマウスとなっていました。2型ナルコレプシーのモデルマウスは存在しませんでした。本研究により、2型ナルコレプシーのメカニズムや、原因、またよりよい治療薬の開発に役立つ可能性があります。

## 1. 背景

睡眠障害の一種であるナルコレプシーは、日中に過度の眠気を伴い、突然眠ってしまう病気です。日本人は600人に1人がナルコレプシーの患者であると言われています。ナルコレプシーの主徴は、突然眠ってしまう睡眠発作、突然体の力が入らなくなる脱力発作（カタプレキシー）、いわゆる金縛りである睡眠麻痺・入眠時幻覚です。ナルコレプシーには1型と2型が存在しており、2型のナルコレプシー患者では、カタプレキシーの症状は見られません。

病気が起こるメカニズムを理解するためには、同様の症状を示すモデルマウスの存在が重要です。1型ナルコレプシーに関しては、オレキシン神経を脱落させたマウスがモデルマウスとなっていました。2型ナルコレプシーのモデルマウスは存在しませんでした。本研究により、2型ナルコレプシーのメカニズムや、原因、またよりよい治療薬の開発に役立つ可能性があります。

## 2. 研究成果

今回、私たちは、オレキシン神経の活動だけを制御するために、新しい遺伝子改変マウスを作成しました。近年、光遺伝学という手法が、神経科学研究に導入されています。黄色の光を当てると神経の活動を抑えることのできるアーキロドプシン3と呼ばれる光感受性タンパク質をオレキシン神経だけに発現するマウスを作成しました。緑色の光を脳内に照射すると、実際にオレキシン神経の活動を抑えることができ、その結果マウスを眠らせることに成功しました。

それだけでなく、オレキシン神経にアーキロドプシン3タンパク質がたくさん発現している遺伝子改変マウスでは、光を照射しなくても、概日リズム、代謝や睡眠障害を呈することが分かりました。このマウスは、ナルコレプシー患者で見られるレム睡眠の増加が観察されましたが、1型ナルコレプシーに特徴的な症状である、カタプレキシー様の症状は見られませんでした。オレキシン神経の脱落は見られないことから、世界で初めて、2型ナルコレプシーモデルマウスの作成に成功しました。

## 3. 今後の展開

作成したモデルマウスを用いて、様々な薬物のスクリーニングなどを行い、タイプ2ナルコレプシーの症状を改善する薬剤の開発に寄与したい。

## 4. 用語説明

アーキロドプシン3: 緑色の光を受けて、プロトン細胞内から細胞外に汲み出す分子であり、過分

極によって神経活動を抑制することができる。

ナルコレプシー：睡眠障害のひとつ。日中の耐えがたい眠気、入眠時幻覚、情動脱力発作などの症状がある。脱力発作を伴うものがタイプ 1、伴わないものがタイプ 2 に分類される。

光遺伝学：特定の波長の光により活性化される分子を標的神経だけに発現させ、標的神経の活動を光を用いて高い時間、空間精度にて制御する実験技術。

#### 問い合わせ先

名古屋大学医学部・医学系研究科

所属・職名：神経性調節分野・教授

氏名：山中章弘

TEL:052-789-3864

FAX：052-789-3889

e-mail：yamank@riem.nagoya-u.ac.jp

#### 広報担当

名古屋大学医学部・医学系研究科総務課総務係

TEL：052-744-2228

FAX：052-744-2785

e-mail：[iga-sous@adm.nagoya-u.ac.jp](mailto:iga-sous@adm.nagoya-u.ac.jp)