

各報道機関担当記者 殿

## 突然眠り込むことの無いように脳を制御している 二つの神経メカニズムを解明

本学医薬保健研究域医学系の三枝理博准教授、大学院医薬保健学総合研究科医学博士課程大学院生の長谷川恵美（日本学術振興会特別研究員）、医薬保健研究域医学系の櫻井武教授らの研究グループは、**突然眠り込んでしまう睡眠障害・ナルコレプシーの症状を抑制する二つの神経回路を明らかにしました。**また、この神経回路を人工化合物の投与により人為的に活性化することでも、ナルコレプシーの症状を抑えることができることを示しました。

今回の発見は、**ナルコレプシーのみならず、不眠症など、さまざまな睡眠障害への対処に応用できると期待されます。**

この研究成果は米国の科学雑誌「Journal of Clinical Investigation」のオンライン版に1月2日12時（米国東部標準時間）に掲載されました。

### 【掲載論文】

Orexin neurons suppress narcolepsy via two distinct efferent pathways  
(オレキシン産生神経細胞は二つの異なる神経経路でナルコレプシーを抑制する)

(著者) 長谷川 恵美, 柳沢 正史, 櫻井 武, 三枝 理博

### 【研究内容・掲載誌等に関する問合せ先】

金沢大学医薬保健研究域医学系  
准教授 三枝 理博 (みえだ みちひろ)  
TEL : 076-265-2171, 2173  
FAX : 076-234-4224  
E-mail: mieda@med.kanazawa-u.ac.jp

### 【担当】

金沢大学広報戦略室  
廣田 典之 (ひろた のりゆき)  
TEL: 076-264-5024  
E-mail: koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学医薬保健系事務部総務課医学総務係  
木谷 麻衣子 (きだに まいこ)  
TEL: 076-265-2100  
E-mail: t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp

## 研究背景

私たちは、人生の約3分の1を眠って過ごします。睡眠をとることで心身の健康を維持し、また記憶の強化を行っています。したがって、睡眠は我々にとって必要不可欠なものなのですが、起きているべき時に突然眠り込んでしまうと困ったこととなります。例えば、重要な面接を受けている時に眠ってしまうと困りますし、危険な作業中に眠ってしまえば事故につながります。

我々の脳には睡眠システムと覚醒システムが存在しており、適切なタイミングで両者が切り替わります。このスイッチの制御に重要なのがオレキシンという物質です。オレキシンが無くなるとナルコレプシーという睡眠障害が発症します。これは、不適切なタイミングで睡眠と覚醒の切り替えが起こってしまう病気です。特徴的な症状として、日中の非常に強い眠気（ひどいと突然気絶するように眠ってしまう睡眠発作が起こる）と情動性脱力発作（気持ちが高ぶった時に全身の力が抜けて倒れ込む、意識はあることが多い）があります。

実は、睡眠にはノンレム睡眠とレム睡眠の二種類があり、入眠の際にはまずノンレム睡眠が出現し、一定時間経過してから（ヒトの場合約90分）レム睡眠に移行します。主にレム睡眠中に夢を見ますが、夢の内容が実際に行動に移されないように、レム睡眠中は殆どの筋肉の力が抜けています。睡眠発作は覚醒を維持できずノンレム睡眠が出現したもの、情動性脱力発作は覚醒中にレム睡眠の特徴である脱力が起きてしまったものと考えられています。

## 研究内容

我々は、睡眠・覚醒のスイッチを制御するオレキシン産生神経細胞から放出されたオレキシンを受け取り、覚醒を安定化させる二つの神経回路を初めて明らかにしました。オレキシンを受け取る受容体を失ったマウスはナルコレプシーの症状を示します。このマウスの、青斑核と呼ばれる脳領域にあるノルアドレナリン産生神経細胞のみでオレキシン受容体を回復すると、睡眠発作が大幅に減りました。対照的に、背側縫線核と呼ばれる別の脳領域にあるセロトニン産生神経細胞のみでオレキシン受容体を回復すると、情動性脱力発作が殆ど起こらなくなりました。さらに、人工化合物 CNO のみによって活性化される人工受容体を青斑核・ノルアドレナリン産生神経細胞、背側縫線核・セロトニン産生神経細胞それぞれに導入し、CNO を投与してこれらの神経細胞を人為的に活性化することによっても、それぞれ睡眠発作、情動性脱力発作を大幅に減らすことができました（人工受容体が無ければ、CNO は生体に何の影響も及ぼさない）。したがって、ナルコレプシーに特徴的な二つの症状は、二つの異なる神経メカニズムによって抑制されることが明らかになりました。

今回の研究により、オレキシンによる睡眠・覚醒スイッチ制御の詳しいメカニズムが明らかになりました。ナルコレプシーのみならず、不眠症などさまざまな睡眠障害の対処に応用できると期待されます。さらに、人工化合物-人工受容体を用いてナルコレプシーを抑制できた結果は、次のような新たなコンセプトの遺伝子治療法にもつながると期待されます。まず、有効性・安全性が保証された人工化合物-人工受容体のペアを開発しておきます。その人工受容体の遺伝子を必要最小限の神経細胞に導入して人工受容体をつくらせます。その上で人工化合物を服用して当該神経細胞を適切なタイミングで活性化することで症状を抑えます。この方法により、莫大な費用と時間のかかる創薬プロセスを経ず、より多くの疾患に治療方法を提供できる可能性があります。

