

令和元年11月19日

睡眠障害に朗報！ ～ 新規治療薬の開発に期待 ～

名古屋大学環境医学研究所神経系分野 2 の山中 章弘 教授らのグループは、米国の SRI International 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^{※1}は、日中に過度な眠気を伴い、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な特徴は、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^{※2}の活動だけを制御するために、新しく遺伝子を改変したマウスを作成しました。近年、光遺伝学^{※3}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^{※4}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するよう遺伝子を改変したマウスでは、光を照射しなくても、体内リズムや睡眠障害が現れることがわかりました。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ず、オレキシン神経の脱落も見られませんでした。このことから、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ことが明らかになりました。

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。これまでに 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が判明し、より良い治療薬の開発に役立つ可能性があります。

本研究成果は 2019 年 10 月 18 日付「The Journal of Neuroscience」に掲載されました。

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できた
- 同マウスは2型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

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な特徴は、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。これまで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。

2. 研究成果

今回、研究グループでは、オレキシン神経の活動だけを制御するために、新しく遺伝子を改変した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するよう遺伝子を改変したマウスでは、光を照射しなくても、体内時計のリズム異常や、睡眠障害が現れることが分かりました。このマウスでは、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ませんでした。そのため、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。本研究により、2型ナルコレプシーの症状が発現するメカニズムが判明し、より良い治療薬の開発に役立つ可能性があります。

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等を行い、ナルコレプシー2型の症状を改善する薬剤の開発に寄与したい。

4. 用語説明

※1 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。

※2 オレキシン神経：神経ペプチド「オレキシン」を産生する神経。視床下部外側野に少数が散在して存在する。そこから脳全体に軸索を投射しており、活動に応じてオレキシンを遊離する。ヒトではオレキシン神経細胞が特異的に脱落すると覚醒を維持出来ない睡眠障害「ナルコレプシー」を発症する。

※3 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。

※4 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。

5. 発表雑誌

掲載紙：The Journal of Neuroscience

論文名：Transgenic Archaelhodopsin-3 Expression in Hypocretin/Orexin Neurons Engenders Cellular Dysfunction and Features of Type 2 Narcolepsy

著者：Rhianan H. Williams^{1,2}, Tomomi Tsunematsu³, Alexia M. Thomas¹, Kelsie Bogoy¹, Akihiro Yamanaka^{3*} and Thomas S. Kilduff^{1*}

所属：¹Center for Neuroscience, Biosciences Division, SRI International, Menlo Park, CA 94025, USA

²Institute for Neurogenomics, Helmholtz Zentrum München, German Research Centre for Environmental Health, Neuherberg 85764, Germany

³Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, 464-8601, Japan
DOI : <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0311-19.2019>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_of_Neu_191119en.pdf