

## オレキシ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

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科分子神経科学・統合生理学 長谷川恵美（三枝理博）

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。この制御に重要なのがオレキシシンであり、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。特徴的な症状として、日中の非常に強い眠気（睡眠発作）と情動性脱力発作があります。本研究は、睡眠・覚醒のスイッチを制御するオレキシシン産生神経細胞から放出されたオレキシシンを受け取り、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。オレキシシン受容体欠損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・ノルアドレナリン産生神経細胞のみでオレキシシン受容体を回復させると、睡眠発作が大幅に減りました。対照的に、背側縫線核・セロトニン産生神経細胞のみでオレキシシン受容体

を回復させると、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それぞれの脳領域に導入し人為的に活性化しても、同様の結果を得ることができました。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（図参照）。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、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、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。

〔図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照〕

## Prostaglandin E は血管の弾力性を低下させる

横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学 横山詩子

哺乳類では出生前後で血液循環の通り道が大きく変化します。なかでも動脈管と呼ばれる血管は、胎生期にのみ開存して肺動脈からの血液を直接下行大動脈に流す、バイパス血管として働いています。動脈管は出生後の肺呼吸の開始とともに、役目を終えて閉塞に向かいますが、隣接する他の血管と異なり、動脈管では弾性線維の形成が低下しており、このために出生後に速やかに閉塞するこ

とができます。本研究では、プロスタグランジン E (PGE) 刺激が EP4 受容体を介して、弾性線維の構成成分であるエラスチンを架橋するための酵素 lysyl oxidase の分解を亢進するために、動脈管の弾性線維の形成を低下させることを明らかにしました。PGE-EP4 シグナルは血管拡張作用が広く知られていましたが、弾性線維形成においても極めて重要な働きをしていることが判明しました。

本成果は、動脈管のみならず、血管の弾力性が消失してしまう病態の原因解明や治療法の開発に役立つ可能性があります。

Yokoyama U, et al. Prostaglandin E2 Inhibits Elastogenesis in the Ductus Arteriosus via EP4 Signaling. *Circulation*. **129** (4) : 487-496, 2013  
〔図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照〕

生理学および関連諸分野における、会員各位の研究成果について、学会ホームページ「サイエンストピックス」の覧に判りやすい解説を紹介し、広く社会に発信しています。会員の皆様の奮ってのご投稿、ならびに、候補著者のご推薦をお願いいたします。「サイエンストピックス」への投稿は学会事務局にて随時受け付けております。