

論文審査の要旨

報告番号	総研第 711 号	学位申請者	川島 茂隆
審査委員	主査	中村 雅之	学位
	副査	浅川 明弘	副査
	副査	奥野 浩行	副査
			博士 (医学)
			原 博満
			岸田 昭世

Activation of the rostral nucleus accumbens shell by optogenetics induces cataplexy-like behavior in orexin neuron-ablated mice

(吻側側坐核シェル領域の光遺伝学による活性化はオレキシン神経欠損マウスのカタプレキシー様行動を誘発する)

快情動に伴うカタプレキシー (情動脱力発作) は側坐核と関連することが報告されており、先行研究ではオレキシン神経欠損マウス (ORX-AB) の側坐核の化学遺伝学 (人工受容体と人工受容体特異的作動薬を用いた神経活動操作法) による活性化で発作回数の増加、抑制で減少が観察されている。先行研究で用いた化学遺伝学の神経操作の時間分解能は数分から数時間である。一方、経験的にヒトでカタプレキシーを起こす情動は短時間 (数秒から数分程度) の変化であると知られている。この時間尺度 (数秒から数分) におけるカタプレキシーにおける側坐核の役割は不明であった。そこで学位申請者らは、時間分解能の高い (ミリ秒から秒) 神経操作を行うことのできる光遺伝学を用いて側坐核を短時間神経操作し、カタプレキシー様行動の発生確率、光照射から発作発生までの時間 (潜時)、持続時間への影響を調べた。

ORX-AB の側坐核にアデノ随伴ウイルスベクターを局所投与し、青色光照射 (B) で脱分極を起こすチャンネルロドプシン (ChR2) や緑色光照射 (G) で過分極を起こすアーキロドプシン (Arch)、光照射には応答しない蛍光タンパク質の YFP をそれぞれ別個体の側坐核に発現させた。行動実験を行い、カタプレキシー様行動の発生確率や潜時、持続時間を測定した。また光照射直後に、吻側側坐核シェル領域の細胞活性化マーカーである細胞外シグナル制御キナーゼのリン酸化を認識する抗体 (pERK) を用いた免疫組織学的定量により評価した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) ChR2-B 群の光照射誘発性カタプレキシー様行動の発生確率 (34.9%) は YFP-B 群 (17.8%) と比較して高かった。しかし Arch-G 群 (15.3%) では YFP-G 群 (10.9%) と比べて発生確率の差は観察できなかった。
- 2) ChR2-B 群の光照射誘発性カタプレキシー様行動の潜時は YFP-B 群に比べて短縮していた。
- 3) 光照射誘発性カタプレキシー様行動の持続時間は ChR2-B 群 Arch-G 群共に YFP-B 群または YFP-G 群と比べて延長または短縮もしなかった。
- 4) 自発性カタプレキシー様行動が発生している最中に光照射を行っても、自発性カタプレキシー様行動の持続時間は ChR2-B 群 Arch-G 群共に YFP-B 群または YFP-G 群と比べて延長または短縮もしなかった。
- 5) 吻側側坐核シェル領域に発現した ChR2 細胞における pERK と ChR2 の二重陽性細胞の割合においては、ChR2-光照射群は ChR2-非光照射群と比較して有意に大きかった。

これらの結果から、側坐核の一過性の活性化がカタプレキシー様行動を促進することを示された。一方で、側坐核の一過性の不活性化ではカタプレキシーの発生を抑制ができないことが示された。さらに、側坐核の一過性の活性化又は不活性化は持続時間を変化させないことが示された。このことから、カタプレキシー様行動の発生と持続とは独立したメカニズムで制御され、側坐核の一過性の活性化は前者にのみ関与する可能性を示した。本研究は、カタプレキシーにおける側坐核の機能を解明したもので非常に興味深い。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。