

睡眠と覚醒を制御する神経回路を解明
～視床下部睡眠中枢と覚醒中枢の神経接続の解明～

研究成果のポイント

1. 覚醒維持に重要な働きをしているオレキシン^{注1}とヒスタミンをつくる神経細胞に直接接続するニューロンを網羅的に明らかにしたところ、これら二種類の神経伝達物質をつくるニューロン群は、似た制御系によって並列にコントロールされていることが明らかになりました。
2. 睡眠の開始と維持において重要な視索前野の GABA^{注2} 作動性ニューロンが、オレキシンやヒスタミンを作り出すニューロン群と直接シナプス接続し、これらを抑制していることを明らかにしました。
3. オレキシンやヒスタミンを作り出すニューロン群と直接シナプス接続している視索前野の GABA 作動性ニューロンが、覚醒において重要なセロトニンやノルアドレナリンによって強力に抑制されることを明らかにしました。
4. 視索前野の GABA 作動性ニューロンと、覚醒をつかさどるオレキシン、ヒスタミン、ノルアドレナリン、セロトニンの関係性を明らかにし、視床下部と脳幹が関わる神経回路が睡眠覚醒制御をしていることが示唆されました。

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS)の齊藤夕貴、櫻井武教授、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科の前島隆司助教、および群馬大学大学院医学系研究科の柳川右千夫教授らの研究グループは、マウスの脳内において覚醒と睡眠を切り替えるスイッチの役割をする神経回路を明らかにしました。

研究グループはまず、遺伝子組換えを行った狂犬病ウイルス^{注3}を用いて、覚醒の維持に重要な働きをしているオレキシンとヒスタミンをつくる神経細胞に接続するニューロンを網羅的に明らかにしました。このなかで、睡眠の開始と維持に重要な役割をしている視索前野の GABA 作動性ニューロンが、オレキシンやヒスタミンを作り出すニューロン群と直接シナプス接続していることがわかりました。さらにこれらの視索前野の GABA 作動性ニューロンが覚醒に重要な働きをしているセロトニンやノルアドレナリンによって抑制されることを明らかにしました。

睡眠の制御において重要な働きをしている視索前野の GABA 作動性ニューロンと、覚醒をつかさどるオレキシン、ヒスタミン、ノルアドレナリン、セロトニンの関係性を明らかにし、視床下部と脳幹が関わる神経回路が睡眠覚醒制御をしていることが示唆された点で本研究成果は画期的です。

本研究成果は *The Journal of Neuroscience* 誌にて2018年7月11日に公開されました。

* この研究は、WPI-IIIISと金沢大学、群馬大学の共同研究によって行われたものです。本研究は科学研究費(課題番号16H06401)などの支援によって実施されました。

研究の背景

睡眠は脳と全身の機能の保全に必須の生理機能ですが、現在、5人に1人が睡眠になんらかの問題を抱えているといわれています。睡眠にはノンレム睡眠とレム睡眠があります。ノンレム睡眠は、いわゆる深い眠りで、「脳の休息」とも呼ばれており、記憶の強化や脳に溜まった老廃物の除去といった働きがあります。一方のレム睡眠では、脳は覚醒状態に近いレベルで活動しています。私たちはこの2つの睡眠を交互に繰り返し、脳のメンテナンスと、快適な翌日のための心身の準備を行っています。

睡眠と覚醒は脳が自発的にもたらず最も大きな行動変化であり、脳の機能の大幅な変化を伴います。そのスイッチの切り替えにおいて大きな役割を果たしているのが視床下部と脳幹です。視床下部の前方には睡眠の開始と維持において重要な役割を果たす部分があり、後方には覚醒の維持にとって重要な働きを果たす部分があります。しかし、その両者の関係には不明な点が多く残されていました。睡眠を改善し、睡眠障害のよりよい治療法を創成するためには、睡眠と覚醒をコントロールする神経回路の解明が必須でした。

研究内容と成果

覚醒を適切に維持するためには、オレキシンを作り出すニューロン(オレキシンニューロン)が不可欠であることが知られています。オレキシンニューロンが無くなってしまう病気としては、覚醒を適切に維持することが困難となるナルコレプシーが知られています。オレキシンニューロンは視床下部の後方に存在しており、やはり視床下部の後方に存在するヒスタミンを産生するニューロン(ヒスタミンニューロン)に主に作用して覚醒を維持しているとされています。

本研究グループは、このオレキシンニューロンとヒスタミンニューロンに着目し、これらのニューロン群に接続する神経細胞を網羅的に明らかにする研究を行いました。グループは遺伝子操作をして無毒化した狂犬病ウイルスと遺伝子改変マウスを用いて、これらのニューロンにシナプスを介して入力するニューロン群を明らかにしました。その結果、オレキシンニューロンとヒスタミンニューロンは、脳内の感情をつかさどる領域から非常に似通った入力を受けていることがわかりました。このことから、強い関係をもつこれら二つのニューロン群は並列に同様の制御を受けていることが明らかになりました。

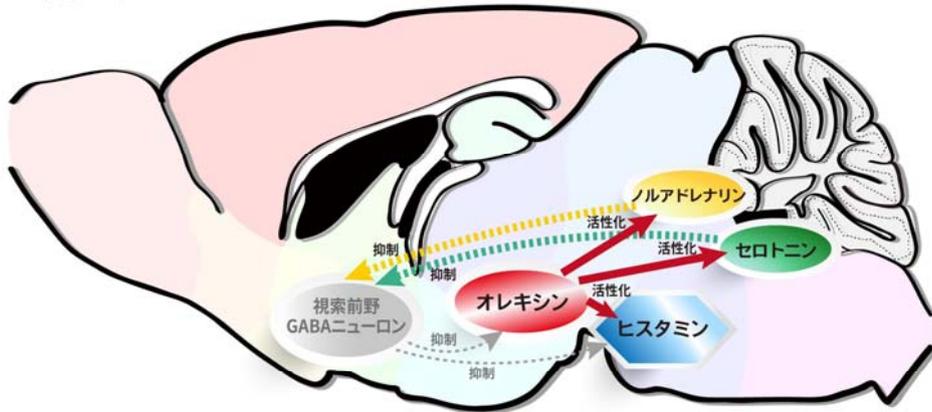
研究グループはさらに、睡眠の開始と維持に関わる視床下部の前方と、オレキシンニューロンおよびヒスタミンニューロンとの関係に着目しました。視床下部の前方(視索前野)には睡眠時にのみ活動し、抑制性の神経伝達物質である GABA をもつニューロン群(スリープアクティブニューロン)が存在します。今回の研究の結果、スリープアクティブニューロンがオレキシンおよびヒスタミンニューロンにシナプス接続し、これらのニューロン群を抑制することによって睡眠を促すことが明らかになりました。さらには、特定の神経細胞に微小電極を刺して電気活動を測定するパッチクランプ記録という方法を用いることで、オレキシンニューロンやヒスタミンニューロンに接続しているスリープアクティブニューロンは、覚醒物質であるセロトニンとノルアドレナリンによって抑制されることを明らかにしました。

以上のように、睡眠と覚醒の切り替えに関わっているニューロン群の接続と制御様式を明らかにした点で、本研究成果は画期的です。

今後の展開

睡眠と覚醒は、GABA、セロトニン、ノルアドレナリン、ヒスタミン、オレキシンなど様々な脳内物質が関与して制御されています。今回の研究によりこれらを産生するニューロン群の相互関係が明らかになりました。これらの脳内物質に作用する薬物は多く知られており、それらの薬物の睡眠や覚醒への作用をよりよく理解できるようになると期待されます。また新しい作用機序の睡眠障害治療薬の開発に役立つことが期待されます。

— 覚醒時 —



スリープアクティブニューロンの活動が弱まる

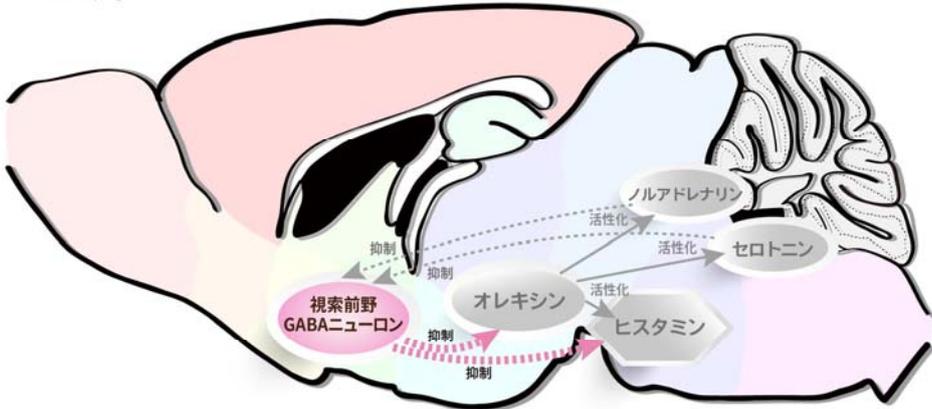
オレキシンニューロン・ヒスタミンニューロンが作用する

脳幹に存在するノルアドレナリンニューロン・セロトニンニューロンが活性化され、スリープアクティブニューロンをさらに抑制する

覚醒状態が維持される



— 睡眠時 —



スリープアクティブニューロンによりオレキシンニューロン・ヒスタミンニューロンが抑制される

覚醒に重要なノルアドレナリンニューロン・セロトニンニューロンも抑制される

睡眠状態が維持される



用語解説

- 注1) オレキシン: 視床下部の神経細胞によって作られるペプチド(アミノ酸がたくさんつながった物質)であり、覚醒の維持に働く。
- 注2) GABA: アミノ酸の一種であり、脳内でもっとも多くつかわれる抑制性の神経伝達物質。
- 注3) 狂犬病ウイルス: 筋肉から運動神経を経由して脳内までさかのぼって感染していく性質があり、狂犬病を引き起こす。遺伝子操作を行い毒性をなくしたウイルスを、特定の神経細胞にのみ感染させることによって、それらの神経細胞にシナプス接続をしている神経細胞群を明らかにすることができる。

掲載論文

【題名】 Monoamines Inhibit GABAergic Neurons in Ventrolateral Preoptic Area that make Direct Synaptic Connections to Hypothalamic Arousal Neurons.

(モノアミンは視床下部覚醒ニューロン群に接続する腹外側視索前野の GABA 作動性ニューロンを抑制する)

【著者名】 Yuki Saito, Takashi Maejima, Mitsuhiro Nishitani, Emi Hasegawa, Yuchio Yanagawa, Michihiro Mieda, and Takeshi Sakurai

【掲載誌】 The Journal of Neuroscience

doi: [org/10.1523/JNEUROSCI.2835-17.2018](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2835-17.2018)

問合わせ先

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS) 広報連携担当

住所: 〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1 睡眠医科学研究棟

電話: 029-853-5857

E-mail: wpi-iis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp