

2021年1月14日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

レム睡眠とカタプレキシー：筋脱力を起こす共通の神経回路を発見

レム睡眠中は、外眼筋や呼吸筋など一部の筋肉を除き、全身の抗重力筋は弛緩しています。また、過眠症の一つであるナルコレプシーに併発するカタプレキシーは、感情が高まると全身の筋肉から力が抜ける症状で、覚醒しているにもかかわらず、レム睡眠時と同様な筋脱力が発動して生じると考えられています。しかし、そのような現象を制御する神経回路は明らかになっていませんでした。

本研究では、マウスを用いた実験により、レム睡眠とカタプレキシーに共通する、筋脱力を駆動する神経回路を、初めて同定しました。まず、マウスの脳の延髄腹内側(VMM)という領域に、体性運動ニューロンのみ抑制性の信号の出力先を持ち、眼球運動を担う運動ニューロンには出力しないニューロン群が存在することを明らかにしました。これらのニューロン群への信号の入力源は、レム睡眠を制御する下背外側被蓋核(SLD)の興奮性ニューロンでした。また、この神経伝達回路を阻害したマウスでは、レム睡眠時の筋脱力が消失しました。同じ操作をナルコレプシーモデルマウスに行ったところ、カタプレキシーがほぼ消失しました。これより、レム睡眠とカタプレキシーの筋脱力が、SLD→VMM→運動ニューロンという共通の神経回路によって生じることが分かりました。

ナルコレプシーでは、情動によってこれらの回路が駆動されてカタプレキシーが生じ、一方、レム睡眠行動障害では、この回路が機能しないために、レム睡眠中に異常行動が生じると考えられます。本研究の成果は、これらの疾患に対する治療方法の開発につながることを期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)

櫻井 武 教授

研究の背景

レム睡眠は、規則的に脳が強く活動する睡眠状態で、急速かつ不規則な眼球運動を伴います。レム睡眠時には大脳皮質ならびに辺縁系が活発に働いているにもかかわらず、全身の抗重力筋^{注1)}が脱力することが知られており(図1a)、動物実験においても、レム睡眠中は脊髄の運動ニューロンが強力に抑制されていることが示されています。この抑制は、グリシン受容体拮抗薬の投与によって解消されることから、グリシン^{注2)}が体性運動ニューロン^{注3)}を抑制することによって、レム睡眠中の筋脱力が生じると考えられてきました。近年、延髄腹内側(VMM)^{注4)}の抑制性ニューロンがレム睡眠中の筋脱力を担うことが報告されましたが、レム睡眠時の筋脱力を制御する神経回路までは明らかにされていませんでした。

また、睡眠障害の一つである「ナルコレプシー^{注5)}」には、カタプレキシーと呼ばれる、笑いや喜びなどの情動によって抗重力筋の筋緊張が低下する特徴的な症状があります(図1b)。これは、覚醒からレム睡眠への病的な移行と考えられてきました。しかし、カタプレキシーを制御する神経回路が、レム睡眠の筋脱力を担う神経回路と同一なのか、異なる回路を介したものであるのかは、明らかになっていませんでした。

そこで本研究では、VMMのグリシン作動性ニューロンに注目し、レム睡眠時の筋脱力およびカタプレキシーを制御する神経回路を同定することを目的としました。

研究内容と成果

まず、遺伝子改変マウスを用いて、VMMのグリシン作動性ニューロンの出力先を探索しました。腰髄前角の運動ニューロンに出力するグリシン作動性ニューロンのみを蛍光色素で標識し、このニューロンの軸索^{注6)}を探索したところ、三叉神経運動核、顔面神経、副神経、舌下神経、および頸髄から腰髄にかけての脊髄前角へ、軸索が伸びていることを認めました(図2左)。すなわち、VMMのグリシン作動性ニューロンでは、体性運動ニューロンに限って信号の出力先を持つニューロン群が存在していることになります。一方で、外眼筋を支配する動眼神経、滑車神経、外転神経には、VMMのグリシン作動性ニューロンの支配が及んでいませんでした。

また、このグリシン作動性ニューロン群への信号の入力源を探索するため、神経回路の標識として、無毒化した狂犬病ウイルス^{注7)}を用いた実験を行いました。その結果、このニューロン群は、脳幹を中心に多くの領域から入力を受けていることが分かりました。その中でも特に、下背外側被蓋核(SLD)という、レム睡眠時に活発に活動することで知られる領域に、多くの入力源が存在していました(図2右)。

次に、VMMのグリシン作動性ニューロンに、破傷風毒素^{注8)}をマウスに導入して神経伝達を強力に阻害したところ、本来筋活動が生じないレム睡眠中に、筋活動と四肢体幹の運動が生じ、レム睡眠行動障害(RBD)^{注9)}(図1c)様の異常を呈しました。同じ方法で、VMMに入力しているSLDの興奮性ニューロンの神経伝達を阻害すると、同様に、レム睡眠中の筋脱力が消失し、RBD様の症状を示すことが分かりました。つまり、SLD→VMM→運動ニューロンという神経回路が、レム睡眠時の筋脱力を制御することが示唆されました。

さらに、人為的にナルコレプシーを発症させたモデルマウスに破傷風毒を導入して、VMMのグリシン作動性ニューロンや、VMMへ延びるSLDの興奮性ニューロンの神経伝達を阻害したところ、カタプレキシーが顕著に減少することが分かり、レム睡眠時に筋脱力を制御している神経回路が、カタプレキシーの筋脱力時にも共通して働いていることが明らかになりました。

今後の展開

ナルコレプシー患者は、カタプレキシーのために、行動が中断されたり、けがをしたりするなど、日常生活に支障をきたすことがあります。また、RBD 患者は、レム睡眠中に寝言や粗雑な四肢や体幹の運動などを伴う様々な行動を取るため、本人やベッドパートナーがけがをすることがあります。さらに、RBD はパーキンソン病やレビー小体型認知症に先行して発症することが知られています。本研究の成果は、これらの疾患の病態解明や治療方法の開発に大きく貢献することが期待されます。

本研究では、レム睡眠時の筋脱力およびカタプレキシーも、脳幹の橋^{注 10)}以下のレベルでは共通の神経回路が担っていることが分かりました。今回同定した神経回路を基盤として、カタプレキシーとレム睡眠が、より上流でも同じ神経回路を介すのか、今後、さらに研究を進めていきます。

参考図



図1 a:レム睡眠 b:情動脱力発作 (カタプレキシー) c:レム睡眠行動障害 (RBD) の特徴

レム睡眠と情動脱力発作に共通の神経回路を発見

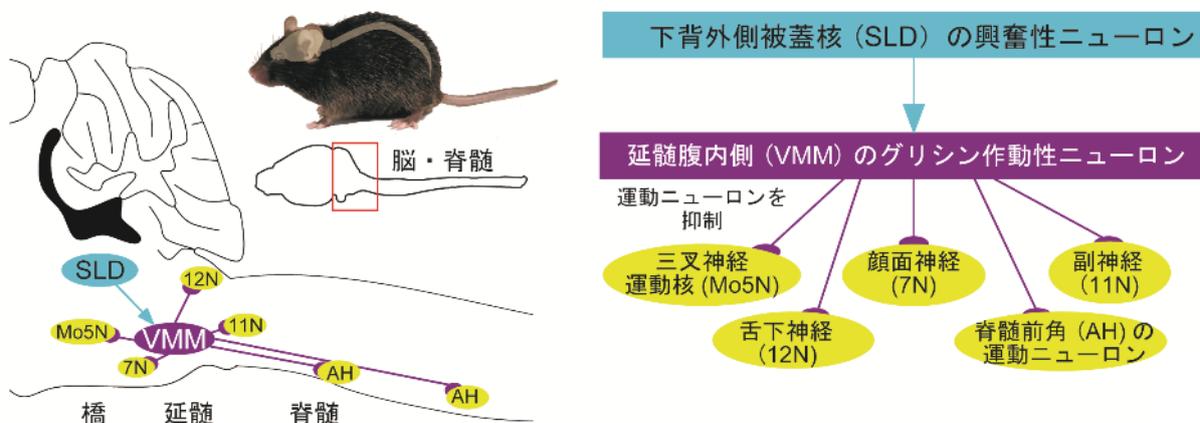


図2 本研究で明らかにした筋脱力を起こす神経回路

用語解説

注1) 抗重力筋

筋肉は、意識的に動かせる随意筋(骨格筋)と動かせない不随意筋(心筋や平滑筋など)に分類される。抗重力筋は骨格筋の中で、重力と反対のベクトルに作用できる筋肉である。眼球運動を司る外眼筋や呼吸筋である横隔膜などの一部の骨格筋は、重力に逆らう方向へは機能しないため、抗重力筋には分類されない。

注2) グリシン

最も単純な構造を持つアミノ酸で、中枢神経系ではγアミノ酪酸(GABA)とともに抑制性の神経伝達物質として作用する。グリシン受容体に作用することで、塩化物イオンを細胞内に流入し、神経細胞の活

動性を低下させる。GABA が脳内の広範な領域で抑制性のシナプス伝達を担うのに対して、グリシンは脳幹から脊髄に限って発現する。

注3) 体性運動ニューロン

骨格筋を収縮させる運動ニューロンを体性運動ニューロンと呼ぶ。四肢・体幹の骨格筋は、脊髄前角の運動ニューロンが支配し、頸部より頭側の骨格筋は脳幹の運動ニューロンが支配する。

注4) 延髄腹内側 (VMM)

グリシンおよび GABA 作動性ニューロンで構成される VMM の神経核は、脊髄の運動ニューロン活動を直接抑制することから、レム睡眠時の筋脱力制御に深く関係すると考えられている。

注5) ナルコレプシー

日中の耐えがたい強い眠気(睡眠発作)や情動脱力発作(カタプレキシー)を主な特徴とする睡眠障害。カタプレキシーを伴うナルコレプシーは、視床下部に存在するオレキシン作動性ニューロンの変性脱落により生じる。多くは思春期に発症し、患者は 500~2000 人に 1 人とされている。

注6) 軸索

神経細胞の細胞体から伸びている突起状の構造。先端で他の神経細胞と接続してシナプスを形成し、信号を出力する。

注7) 狂犬病ウイルス

野生型の狂犬病ウイルスは、末梢の傷口から中枢神経まで、シナプスをさかのぼって感染する。毒性をなくした改変型の狂犬病ウイルスは、この性質を利用し、神経回路の標識に利用されている。

注8) 破傷風毒素

破傷風菌によって産出される神経毒素。破傷風毒素が発現している細胞は神経伝達物質シナプス放出が阻害されるため、その神経細胞から次の神経細胞への情報伝達が行われなくなる。

注9) レム睡眠行動障害 (RBD)

脳幹部の障害などにより、レム睡眠に入っても抗重力筋が弛緩せず、レム睡眠時の夢の中での行動がそのまま手足の行動として表出される異常症。行動によって睡眠中に自傷や他傷を起こすことがある。

注10) 橋 (きょう)

脳幹部の中脳と延髄の間に位置する部位で、三叉神経・顔面神経・内耳神経など多くの神経伝達路が複雑に走る。左右の小脳半球を橋のように連絡して見えるために、この名がついた。

研究資金

本研究は、世界トップレベル研究拠点(WPI)プログラム(櫻井)、日本学術振興会・科学研究費補助金：基盤 B(15H03122,18H02595: 櫻井)、新学術領域・ウィルダイナミクス(16H06401: 櫻井)、挑戦的研究(萌芽)(15K12768: 櫻井)、特別研究員奨励費(18J21114: 内田)の助成により実施されました。

掲載論文

【題名】 A discrete glycinergic neuronal population in the ventromedial medulla that induces muscle atonia during REM sleep and cataplexy in mice

(延髄腹内側に局在するグリシン作動性ニューロンはレム睡眠時および情動脱力発作時の筋脱力を制御する)

【著者名】 内田俊太郎^{1,2}, 征矢晋吾^{1,2}, 齊藤夕貴², 平野有沙^{1,2}, 古賀啓祐⁵, 津田誠⁵, 阿部学³, 崎村建司³, 櫻井武^{1,2,4}

(1 筑波大学医学医療系、2 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構、3 新潟大学脳研究所、

4 筑波大学生存ダイナミクス研究センター、5 九州大学大学院薬学研究科)

【掲載誌】 The Journal of Neuroscience

【掲載日】 2020年12月28日(オンライン版)

【DOI】 10.1523/JNEUROSCI.0688-20.2020

問合わせ先

【研究に関すること】

櫻井 武 (さくらい たけし)

筑波大学医学医療系／筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 教授

URL: <http://sakurai-lab.com/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 広報連携チーム

TEL: 029-853-5857

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