

幼若期以降の神経細胞におけるタンパク質リン酸化酵素の遺伝子変異が 眠気を増強する

徹夜をした翌日は、深く長い眠りが必要です。それは、個々に必要な睡眠時間が決まっており、不足度合いによって睡眠の深さや時間を調節する「睡眠恒常性維持機構」が存在するためです。睡眠の恒常性に関しては、神経細胞内のリン酸化酵素 SIK3 の遺伝子に生じた「Sleepy 変異」が、睡眠の時間と深さの両方を増加させることが分かっており、このことから、SIK3 が睡眠の恒常性維持に重要な役割を担っていることが示されています。しかし、この実験で使われた Sleepy 変異マウスは、生まれる前から全身の細胞に Sleepy 変異が存在しています。このため、Sleepy 変異が、直接的に睡眠の制御に関わっているのか、あるいは、胎児期の脳の成長や末梢臓器の機能に及ぼす影響によって睡眠が変化するのは、不明なままでした。そこで本研究では、出生後の神経細胞のみに Sleepy 変異を誘導できるマウスを新たに作成し、睡眠覚醒行動を調べました。その結果、生後神経細胞に Sleepy 変異が生じた場合でも、睡眠の時間と深さが増加しうることが明らかになり、神経細胞内の SIK3 が睡眠の恒常性制御に直接的に関与していることが分かりました。

脳には、領域や神経回路ごとに異なる機能があります。今後さらに、Sleepy 変異が生じることによって睡眠時間を増加させる脳領域をさらに絞り込み、睡眠の恒常性制御を担う脳神経回路の解明を目指します。これにより、睡眠薬や睡眠障害治療のターゲットとして重要な脳領域の発見につながることを期待されます。

研究代表者

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIIS)

柳沢 正史 教授

船戸 弘正 客員教授

研究の背景

平日の睡眠時間が不足していると、休日に長く深く睡眠をとってしまいます。これは、遺伝的に決まっている睡眠時間を補おうとする「睡眠恒常性維持機構」が存在することを意味します。しかし、睡眠の恒常性を制御している分子的・細胞的なメカニズムは分かっていません。

本研究チームは、先行研究において、神経細胞内のリン酸化酵素である SIK3 をコードする遺伝子に生じた変異 (Sleepy 変異) が、ノンレム睡眠^{注1)} 時において、睡眠要求^{注2)} の指標である脳波のデルタ波^{注3)} 成分と、睡眠時間の両方を増加させることを明らかにしました。これより、SIK3 は睡眠の恒常性維持に重要な役割を担っていると考えられます。しかし、この実験で使われた Sleepy 変異マウスは、胎児期から成長後に至るまで、全身の細胞にこの変異が生じています。そのため、胎児期の脳の成長や末梢神経の機能に、野生型のマウスとは異なる様々な変化が起こっており、Sleepy 変異そのものではなく、それらの影響で睡眠に変化が生じている可能性があります (図1)。

研究内容と成果

本研究では、マウスのノンレム睡眠時間とデルタ波成分の増加に、胎児期から神経細胞での Sleepy 変異が必要なのか、あるいは生後に生じるだけで十分であるかを検証しました。

まず、任意の時期に神経細胞特異的に Sleepy 変異を誘導できるマウスを作成しました。このマウスに、生後、Sleepy 変異を誘導して睡眠覚醒行動を調べたところ、ノンレム睡眠時間とデルタ波成分の両方が増加していました。つまり、マウスの睡眠覚醒行動に変化を引き起こすには、生後の成長した神経細胞に Sleepy 変異が生じるだけで十分であることが分かりました。さらに、ノンレム睡眠時の脳波中のデルタ波成分をもとに、胎児期から Sleepy 変異が生じているマウスと、生後、神経細胞のみに Sleepy 変異を生じたマウスの、睡眠要求度 (眠気) の経時変化を初めて解析しました。すると、いずれのマウスでも、強制覚醒時に増す眠気に比べて回復睡眠^{注4)} 時の眠気解消に時間がかかっていました。この結果より、いずれのマウスにも眠気は溜まっており、神経細胞に生じた Sleepy 変異が直接的に睡眠時間の延長に関係していることが示されました (図1)。このことは、神経細胞内のリン酸化酵素 SIK3 が、睡眠の恒常性維持に直接的に関与していることを意味しています。

今後の展開

今後さらに、Sleepy 変異がノンレム睡眠時間を延長させる働きを促す脳領域の探索を進め、睡眠の恒常性維持を担う脳領域の解明を目指します。この脳領域は、睡眠薬や不眠症治療のターゲットとして、重要であると考えられます。

参考図

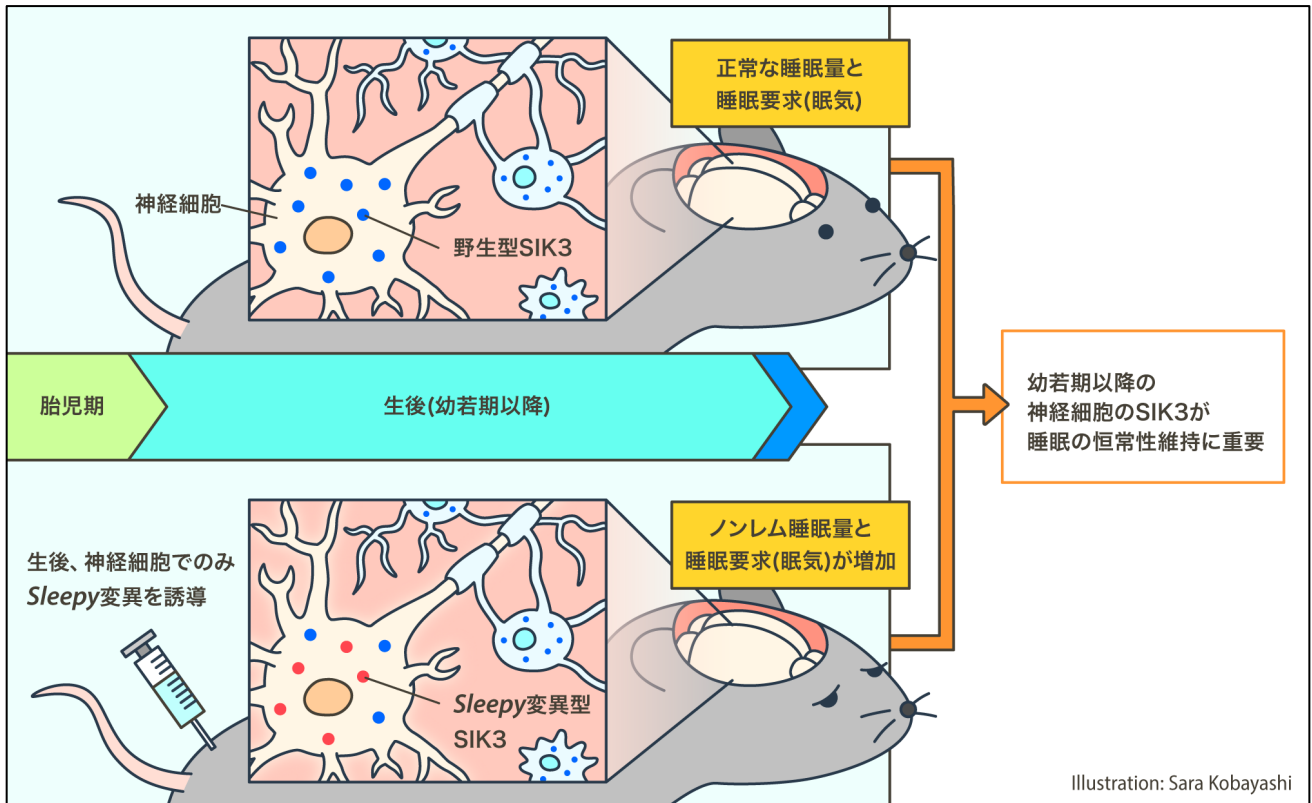


図1 本研究に用いた実験手法と結果

後天的に Sleepy 変異を導入した神経細胞を持つマウスで、ノンレム睡眠時間の延長と、睡眠要求の指標であるデルタ波成分の増加が見られた。これにより、眠気の増減を制御する睡眠恒常性をもたらす Sleepy 変異は、先天的に脳神経系に発現している必要はないことが示された。

用語解説

注1) ノンレム睡眠

急速な眼球運動を伴うレム睡眠に対して、急速な眼球運動を伴わない睡眠のことをノンレム睡眠と呼ぶ。ヒト成人では総睡眠量の7-8割を占める。浅い段階から深い段階まであり、深いほど、1-4Hzのゆっくりとした波形の脳波（デルタ波）成分の割合が多くなる。覚醒が長時間続いたあとには深いノンレム睡眠が増える。

注2) 睡眠要求

覚醒時に増加し、睡眠時に減少する、睡眠の必要度。眠気として感じる。生物は、睡眠要求に応じて、睡眠時間や睡眠の深さを変えることで、睡眠の恒常性を維持していると考えられるが、物質的なメカニズムはよく分かっていない。

注3) デルタ波

ノンレム睡眠時に観察される1-4Hzのゆっくりとした脳波成分のこと。睡眠が不足すると、この成分が増加することが知られており、睡眠要求や睡眠の深さの指標として用いられる。

注4) 回復睡眠

断眠や強制覚醒などで睡眠に制限が加わった後の睡眠。通常、睡眠制限後は次の回復期でより長く、深い睡眠の特徴が脳波上に示される。

研究資金

本研究は、世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）、科研費、最先端研究開発支援プログラム（FIRST）、上原記念生命科学財団、内藤記念科学振興財団、アステラス病態代謝研究会、他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Induction of mutant *Sik3* Sleepy allele in neurons in late infancy increases sleep need.

（後期乳児期の神経細胞における *Sik3* Sleepy 変異の導入は睡眠要求を増加させる）

【著者名】 岩崎加奈子¹、藤山知之¹、中田慎也¹、Minjeong Park¹、三好千香¹、堀田-平島範子¹、一久綾¹、柿崎美代¹、杉山文博²、水野聖哉²、阿部学³、崎村建司³、高橋智²、船戸弘正^{1,4}、柳沢正史^{1,5,6}

¹ 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

² 筑波大学生命科学動物資源センター

³ 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

⁴ 東邦大学医学部解剖学講座微細形態学分野

⁵ Department of Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center

⁶ 筑波大学生存ダイナミクス研究センター

【掲載誌】 The Journal of Neuroscience

【掲載日】 2021年2月8日

【DOI】 10.1523/JNEUROSCI.1004-20.2020

問合わせ先

【研究に関すること】

柳沢 正史（やなぎさわ まさし）

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）機構長/教授

URL: <http://sleepymouse.jp/>

【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