

脳のペースメーカー細胞内で SIK3 が覚醒リズムを調節する ～朝の爽快な目覚めの仕組みを解明～

睡眠と覚醒のリズムにメリハリがあることは心身の健康に重要です。夜間にしっかり眠り、朝スッキリ目覚めることで、覚醒直後の午前中を生産的に過ごすことができます。同様に、マウスも主に眠って過ごす明期（昼間）から、活動期である暗期（夜間）への切り替わり直後に、最も覚醒度が高くなり活発に動き回ります。しかし、睡眠後のしっかりした覚醒をもたらす仕組みは明らかになっていませんでした。

本研究では、ペースメーカーとしての役割を持つ視交叉上核という小さな脳部位において、細胞内のタンパク質リン酸化酵素である SIK3 を欠損させると、睡眠後のしっかりした覚醒がなくなり、時間をかけて覚醒が増えていくことを見いだしました。視交叉上核の SIK3 を欠損させても1日の睡眠時間は変わらないことから、これは、人であれば、睡眠・覚醒のメリハリが不明瞭になり、朝の爽快な目覚めが得られない状態に相当します。また、終日、真っ暗な環境で飼育したところ、体内時計のサイクルも延長していることが明らかになりました。

本研究チームは、これまでに SIK3 が睡眠の質や量の制御に関わることを示しており、今回、新たに SIK3 が睡眠・覚醒のリズムにも関わることを示しました。視交叉上核で SIK3 を欠損させても睡眠の質や量は変化しないことから、SIK3 は異なる神経細胞集団を介して、睡眠の質と量、さらに睡眠・覚醒のリズムを制御していると考えられます。今後、SIK3 シグナルを標的とした介入方法の開発により、さまざまなタイプの睡眠障害への治療的アプローチが実現すると期待されます。

研究代表者

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）

柳沢 正史 教授

船戸 弘正 客員教授／東邦大学大学院医学研究科 教授

研究の背景

動物は個体ごとに決まったタイミングで睡眠と覚醒を繰り返します。例えば、ヒトは昼（明期）に覚醒し夜（暗期）に睡眠をとりますが、実験用マウスは暗期に覚醒します。さらに、実験用マウスは暗期の初めにまとまった覚醒（覚醒ピーク）を示す特徴があります。このような種ごとに決まった睡眠・覚醒パターンは、脳の視交叉上核^{注1)}に内在された約24時間周期の体内時計によって制御され、たとえ外界からの明暗情報がなくなっても一定期間持続します。本研究チームは、タンパク質リン酸化酵素である SIK3 が、睡眠を要求する度合いの制御に重要な分子であることを、2016年に報告しました。そこで今回、内在性 SIK3 が脳のどのような神経細胞を介して睡眠を調節しているのかを探索するため、SIK3 を介した睡眠制御について、さまざまな遺伝子改変マウス系統を用いて検討しました。

研究内容と成果

睡眠・覚醒と輪回し行動の評価から、GABA 作動性神経細胞^{注2)}において SIK3 を欠損したマウスは、行動リズム^{注3)}が延長し、覚醒ピーク位相が後退する（覚醒が遅くなる）ことが分かりました。このマウスでは睡眠の質や量は変化しませんでした。このような覚醒ピーク位相の後退は、恒暗条件（暗いままの状態）においても観察されたことから、外界の明暗情報の取り込み異常によるものではないことが示唆されました。また、肝臓の時計遺伝子^{注4)}の発現リズムが延長し、位相が後退していることも確認できました。一方で、GABA 作動性神経細胞において機能獲得型 SIK3^{注5)}の発現を誘導したマウスでは、行動リズムが短縮しました。従って、SIK3 は行動リズムを短縮する方向に機能することが示唆されました。

視交叉上核における行動リズムの制御に関わる神経細胞のマーカーとして、ニューロメジン S (NMS) やアルギニン・バソプレシン (AVP) が知られています。NMS 陽性神経細胞で SIK3 を欠損したマウスは、行動リズムの延長および覚醒ピーク位相の後退を示しましたが、AVP 陽性神経細胞で SIK3 を欠損したマウスは行動リズムが延長するものの、覚醒ピーク位相は後退しませんでした。AVP 陽性神経細胞のほとんどは NMS 陽性であることから、NMS 陽性かつ AVP 陽性神経細胞が、SIK3 を介した行動リズムの制御に重要であること、覚醒ピーク位相の制御には、NMS 陽性かつ AVP 陰性神経細胞が中心的な役割を果たすと考えられました。

本研究チームは、LKB1-SIK3-HDAC4 の分子シグナル伝達経路^{注6)}が睡眠の質や量の制御に関わることを2022年に報告しており、SIK3 の下流分子であるヒストン脱アセチル化酵素^{注7)} HDAC4 が、睡眠制御の場合と同様に SIK3 を介した概日リズム^{注8)}制御にも関与するならば、HDAC4 の欠損は行動リズムを短縮し、SIK3 のリン酸化標的である HDAC4 のセリン残基 (S245) の欠如は行動リズムを延長させることが予想されました。実際に HDAC4 の発現が低下したマウスでは、行動リズムが短縮することが確認されました。一方、S245 がアラニン置換され、SIK3 によるリン酸化を受けない HDAC4 を発現するマウスは、体重が小さかったため行動リズムを検討できませんでしたが、覚醒ピーク位相が後退していることが明らかになりました。従って、SIK3 は HDAC4 を介して概日リズムを制御していることが分かりました。本研究チームは、SIK3 を介した睡眠の質の制御には大脳皮質のグルタミン酸作動性神経細胞^{注9)}が、睡眠の量の制御には視床下部のグルタミン酸作動性神経細胞が重要であることも報告しており、今回の結果と合わせれば、SIK3 はグルタミン酸作動性神経細胞を介して睡眠を、GABA 作動性神経細胞を介して概日リズムを、それぞれ制御していることが明らかになりました（参考図）。

今後の展開

本研究チームは、睡眠の恒常性制御に関わる分子機構の全容解明を目指して研究を進めています。次のステップとして、SIK3 が睡眠の質や量、覚醒位相の調節に関わる神経細胞集団の特徴を詳細に決定する

ことや、SIK3 シグナルがどのように神経細胞レベルの性質を変化させるかを明らかにする必要があります。SIK3 のリン酸化酵素としての活性が、睡眠・覚醒や行動リズムにどのような影響を与えるかを精査することも重要な課題です。また、GABA 作動性神経細胞において SIK3 を欠損したマウスは、睡眠・覚醒相後退障害とよく似た表現型を示すことから、薬物試験のモデルマウスになり得ます。SIK3 シグナルは、操作する神経細胞種によって、睡眠の質や量、行動リズムや覚醒位相をそれぞれ人為的に制御できる可能性があり、このモデルマウスを使って、さまざまな睡眠・覚醒異常へのアプローチ方法の開発につながることを期待されます。

参考図

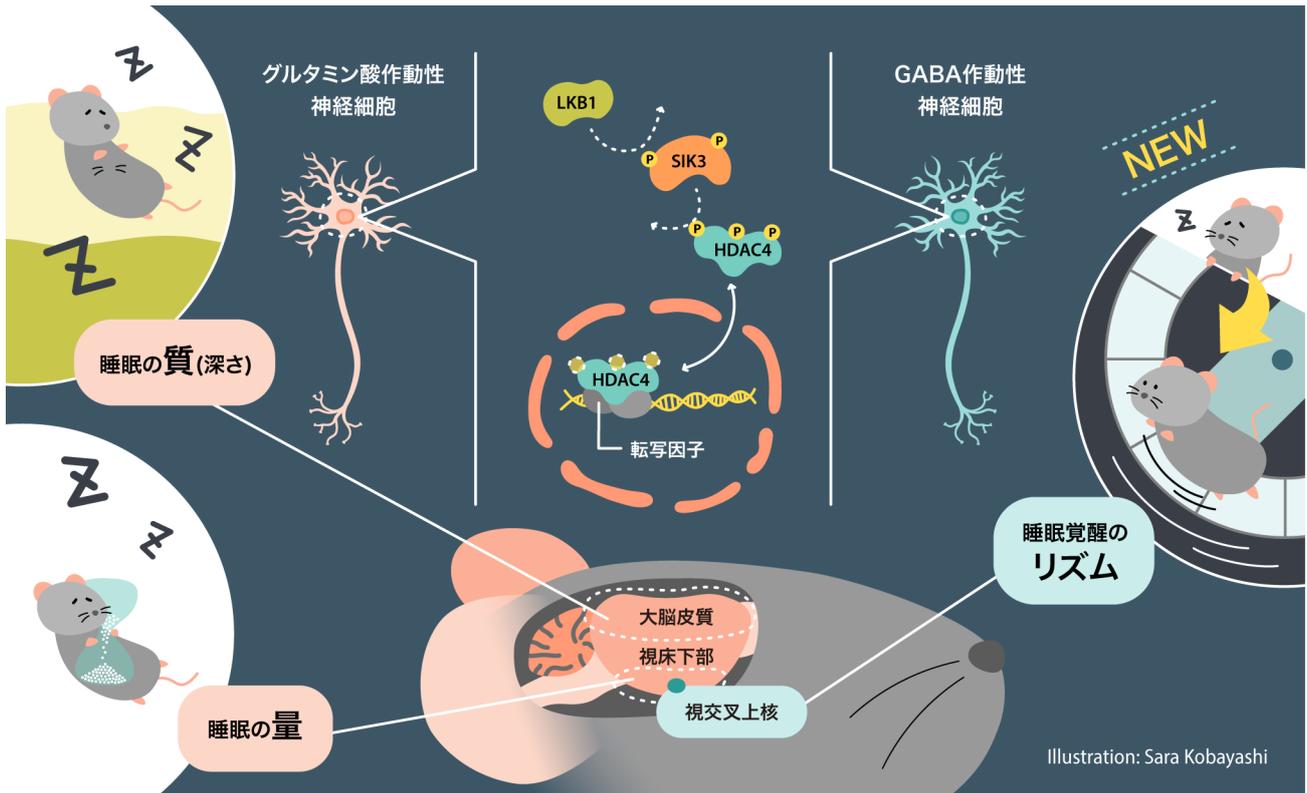


図 睡眠の量、質、リズムの制御に関わる LKB1-SIK3-HDAC4 の分子シグナル伝達経路

LKB1-SIK3-HDAC4 の分子シグナル伝達経路は、これまでに、大脳皮質のグルタミン酸作動性神経細胞において睡眠の深さを、視床下部のグルタミン酸作動性神経細胞において睡眠の量を制御することが明らかになっており、今回新たに、SIK3-HDAC4 の分子シグナル伝達経路が、視交叉上核の GABA 作動性神経細胞において、概日リズム制御に関わることが分かった。

用語解説

注1) 視交叉上核

脳の視床下部に存在する神経核（神経回路の分岐または中継点）。光による入力を受け、全身の細胞時計を統合する中枢時計として働くと考えられている。

注2) GABA 作動性神経細胞

神経伝達物質としてγ-アミノ酪酸（GABA）を放出する神経細胞。

注3) 行動リズム

終日真っ暗な環境で、マウスに自由に輪回し行動させたときの休息・活動パターンから計算した行動周期の長さ。野生型マウスでは24時間よりわずかに短い。

注4) 時計遺伝子

細胞が約 24 時間周期のリズミカルな遺伝子発現を作り出すために関わる遺伝子群。10 以上もの遺伝子が知られており、特に中核をなす遺伝子に異常が生じると、生体のリズムが保てなくなる。

注5) 機能獲得型 SIK3

SIK3 はタンパク質リン酸化酵素（キナーゼ）であり、自身も他のキナーゼからリン酸化を受けることで、キナーゼ活性が制御されている。機能獲得型 SIK3 は、自身のキナーゼ活性の抑制に必要なリン酸化部位を欠損している。

注6) 分子シグナル伝達経路

細胞内であるイベントが生じたときに、その情報（シグナル）が下流の分子に次々と伝達されていく反応の経路。本研究では、LKB1（SIK3 を標的とするリン酸化酵素）-SIK3-HDAC4 の順にシグナルが伝わる経路を検討対象とした。

注7) ヒストン脱アセチル化酵素

ヒストン（DNA の折り畳み収納に関わるタンパク質）の脱アセチル化を行う酵素。HDAC4 の脱アセチル化活性は低く、転写調節因子として働く。

注8) 概日リズム

約 24 時間周期で繰り返される生理現象。体内時計の制御を受けており、睡眠・覚醒も含まれる。

注9) グルタミン酸作動性神経細胞

神経伝達物質としてグルタミン酸を放出する神経細胞。

研究資金

本研究は、AMED ムーンショット型研究開発事業、世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）、JST 戦略的創造研究推進事業（CREST）、JSPS 科研費、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】 SIK3-HDAC4 in the suprachiasmatic nucleus regulates the timing of arousal at the dark onset and circadian period in mice

（SIK3-HDAC4 は視交叉上核において覚醒タイミングと概日リズムを制御する）

【著者名】 Fuyuki Asano, Staci J Kim, Tomoyuki Fujiyama, Chika Miyoshi, Noriko Hotta-Hirashima, Nodoka Asama, Kanako Iwasaki, Miyo Kakizaki, Seiya Mizuno, Michihiro Mieda, Fumihiro Sugiyama, Satoru Takahashi, Shoi Shi, Arisa Hirano, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa

【掲載誌】 Proceedings of the National Academy of Sciences

【掲載日】 2023 年 3 月 6 日

【DOI】 10.1073/pnas.2218209120

問い合わせ先

【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: <https://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）

TEL: 029-853-5857

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