

2024年10月4日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

国立大学法人東京大学

国立大学法人大阪大学

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

レム睡眠を誘導する神経回路を解明し「夢を演じる病」の原因を特定

夢を盛んに見ることで知られる睡眠であるレム睡眠を誘導する神経回路を解明するとともに、この神経回路を構成する神経細胞の異常によって、レム睡眠中に、見ている夢の通りに体が動くレム睡眠行動障害が引き起こされることを突き止めました。

レム睡眠中には、夢を盛んに見ます。しかしながら、レム睡眠がどのようにして誘導されるかはよく分かっていませんでした。一方、レム睡眠の異常は、さまざまな疾患に先駆けて起こります。特に、レム睡眠中に、見ている夢の通りに体が動いたり声が出たりするレム睡眠行動障害は、パーキンソン病等の神経変性疾患の前駆症状として注目されていますが、なぜこうした異常が生じるかは謎でした。

本研究では、レム睡眠を誘導する神経細胞として、脳の橋（きょう）と延髄（いづれも脳幹の一部）にある2種類の神経細胞を同定しました。これらの神経細胞が形成する神経回路は、レム睡眠時に特徴的な大脳皮質の活性化や急速眼球運動、筋肉の脱力等を制御する脳部位と接続しており、同定した神経回路を人為的に活性化すると、起きているマウスが直接レム睡眠に移行するなど、極めて強力にレム睡眠を誘導する作用がありました。

さらに、橋のレム睡眠誘導細胞の働きを抑えたマウスでは、レム睡眠中に体が動き出したり、レム睡眠そのものが大きく減少したりと、パーキンソン病の患者と似たレム睡眠異常を示しました。実際、レム睡眠行動障害を併発するパーキンソン病患者では、橋のレム睡眠誘導細胞が減少していることが判明し、レム睡眠行動障害の原因の一端が明らかとなりました。

今回の発見は、レム睡眠や夢の仕組みと意義への理解を深め、睡眠障害および関連疾患の新たな予防・治療法の開発に役立つと期待されます。

研究代表者

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIIS）／東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻

林 悠 客員教授／教授

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

望月 秀樹 教授

研究の背景

ヒトは寝ている間、ノンレム睡眠とレム睡眠^{注1)}という大きく異なる2つのステージを行き来します。レム睡眠は、①急速眼球運動 (rapid eye movement; REM) が起こる、②大脳皮質が活性化し、夢を見る、③骨格筋の筋活動が低下して脱力する、④海馬の神経活動により特徴的な脳波 (シータ波) が出現する、といった特徴があります。しかしながら、このような独特な生理状態が何のためにあるのか、また、どのような仕組みで生じるのかは脳科学における大きな謎でした。

また、レム睡眠の異常は、さまざまな疾患や不調の前兆としても知られ、例えば、レム睡眠が少ないと、認知症発症や、循環器疾患による死亡のリスクが高まります。特に近年、パーキンソン病^{注2)}の前駆症状として注目されているのが、レム睡眠中に夢の内容通りに体が動いたり声が出たりしてしまい、本人や家族が負傷する原因にもなりうるレム睡眠行動障害です。これを発症すると、その後10年以内にパーキンソン病等の α シヌクレイノパシー^{注3)}を発症する確率が非常に高くなります。パーキンソン病では、多くの患者でレム睡眠そのものが失われていきますが、その原因や、レム睡眠の消失が脳にもたらす作用は不明でした。

研究内容と成果

本研究では、まず、マウスを用いた実験により、脳の橋 (きょう) と延髄^{注4)}と呼ばれる部位においてそれぞれ、強力にレム睡眠を誘導する神経細胞を同定するとともに、これら2種類の神経細胞が、互いに投射し合うループ回路を形成することを発見しました。また、2種類の神経細胞のうち、延髄にあるレム睡眠を誘導する神経細胞は、急速眼球運動を担う脳領域 (動眼神経核)、大脳皮質の活性化を担う脳領域 (視床正中核)、海馬シータ波の生成を担う脳領域 (内側中隔核) へと、神経接続を形成していました。橋にあるレム睡眠を誘導する神経細胞は、脊髄を介して骨格筋を制御する運動神経につながる回路を形成していました。レム睡眠ではこれらの回路が働くことで、大脳皮質が活発に活動して夢を見る一方で、骨格筋を制御する神経細胞への抑制性の信号がいくことによって、筋肉の脱力が保たれるため、夢を見ても体は動かないというメカニズムが示唆されました。実際に、マウスにおいて、橋のレム睡眠誘導細胞のみを失わせると、レム睡眠中にも体が動くようになり、レム睡眠の量そのものも大幅に減少しました。

続いて、ヒトの死後脳についても調べたところ、ヒトにも、マウスと同様に、レム睡眠誘導神経細胞があることが分かりました。また、レム睡眠行動障害とパーキンソン病を併発していた患者の死後脳を調べたところ、橋のレム睡眠誘導神経細胞の数が激減していました。さらに、レム睡眠誘導神経細胞は、パーキンソン病の原因物質として知られる凝集 α シヌクレインという異常タンパク質を蓄積しやすいことも判明しました。これらのことから、パーキンソン病に伴うレム睡眠行動障害などのレム睡眠異常の原因が、橋のレム睡眠誘導神経細胞の減少であることが分かりました。

今後の展開

本研究成果により、パーキンソン病の発症メカニズムの解明や、レム睡眠の質・量の低下に注目した予防・治療法への応用の他、夢を見る仕組みや意義の理解が進むと期待されます。また、今回同定されたレム睡眠を誘導する神経回路が具体的にどのように脳機能に影響を与えるかを調べることで、レム睡眠の意義の解明が大きく前進すると考えられます。

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)、AMED 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST)「睡眠の質の変化が引き起こす個体の機能低下～睡眠構築の操作によるメカニズムの解明と応用～」(JP18gm1110008)、脳とこころの研究推進プログラム (精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト)「レム睡眠からアプローチする精神・神経疾患の理解とその克服」(JP21wm0425018)、AMED ムーンショット型研究開発事業「睡眠と冬眠：2つの「眠り」の解明と操作が拓く新世代医療の展開」(JP21zf0127005)、AMED 脳とこころの研究推進プログラム (革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト)「パーキンソン病発症前から発症後に連続する神経回路病態の解明とトランスレータブル指標の開発」(JP21dm0207070)、AMED 脳とこころの研究推進プログラム (精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト)「日本ブレインバンクネット(JBBN)による精神・神経疾患死後脳リソース基盤の強化に関する研究開発」(JP21wm0425019)、AMED 脳科学研究戦略推進プログラム「日本ブレインバンクネットの構築」(JP16dm017106)、および科研費による研究プロジェクト (JP20K22674、JP21K15179、JP20K06910、JP23H04210、JP16H06280、JP16H06277、JP23H04668)の一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 A pontine-medullary loop crucial for REM sleep and its deficit in Parkinson's disease
(レム睡眠に必須な橋-延髄回路およびパーキンソン病におけるその回路の異常の発見)

【著者名】 Mitsuaki Kashiwagi, Goichi Beck, Mika Kanuka, Yoshifumi Arai, Kaeko Tanaka, Chika Tatsuzawa, Yumiko Koga, Yuki C. Saito, Marina Takagi, Yo Oishi, Masanori Sakaguchi, Kousuke Baba, Masashi Ikuno, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi, Masashi Yanagisawa, Shigeo Murayama, Takeshi Sakurai, Kazuya Sakai, Yoshimi Nakagawa, Masahiko Watanabe, Hideki Mochizuki, Yu Hayashi* (*責任著者)

【掲載誌】 *Cell*

【掲載日】 2024年9月20日

【DOI】 10.1016/j.cell.2024.08.046

問合わせ先

【研究に関すること】

林 悠 (はやし ゆう)

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 客員教授／

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授

URL: <https://hayashi-sleep-lab.net/>

【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

東京大学大学院理学系研究科・理学部 広報室

TEL : 03-5841-8856

E-mail : media.s@gs.mail.u-tokyo.ac.jp

大阪大学大学院医学系研究科広報室

TEL : 06-6879-3387

E-mail : medpr@office.med.osaka-u.ac.jp

【AMEDの事業に関すること】

日本医療研究開発機構（AMED）疾患基礎研究事業部疾患基礎研究課 精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト

TEL : 03-6870-2286

E-mail : brain-pnd@amed.go.jp