

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18359

研究課題名(和文) 睡眠を誘発する神経システムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the sleep-inducing neuronal system

研究代表者

大石 陽(OISHI, Yo)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・助教

研究者番号：70554004

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：モチベーションによる睡眠覚醒制御メカニズムは明らかでない。我々は、大脳基底核にある側坐核のアデノシンA2A受容体発現神経の選択的活性化による、前脳基底部の腹側淡蒼球を介した睡眠増加作用を発見した。腹側淡蒼球へ投射する側坐核A2A受容体神経はモチベーション上昇刺激により活性が減少し、それに伴い睡眠量が低下した。以上により、側坐核および腹側淡蒼球のモチベーション関連睡眠制御における重要性が示された。

研究成果の概要(英文)：The mechanism of sleep-wake control by motivation is unclear. We discovered a sleep increasing effect through the ventral pallidum of the basal forebrain by selective activation of the adenosine A2A receptor expressing neurons of the nucleus accumbens in the basal ganglia. Motivational stimuli decreased the activity of the nucleus accumbens A2A receptor neurons that project to the ventral pallidum, and the sleep amount was decreased accordingly. These results indicate that the nucleus accumbens and ventral pallidum have important roles in motivation-related sleep regulation.

研究分野：脳神経科学

キーワード：睡眠 モチベーション

1. 研究開始当初の背景

睡眠覚醒調節機構の解明は、睡眠障害対策に応用可能であり、学術的価値ばかりでなく社会的価値も高い。

これまでに睡眠調節に関わるいくつかの神経伝達物質および神経核が発見されたが、睡眠制御機構の全容は未だに明らかではない。我々は以前、前脳基底部の特定領域の欠損が睡眠を顕著に減少させるという新しい知見を得たが、睡眠を制御するメカニズムは不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、特定の神経のみを活性化させる遺伝学的手法・睡眠アッセイシステム・神経群特異的な神経解剖学的手法などを用いた、前脳基底部による睡眠制御機構の解明を目的とした。

3. 研究の方法

特定の神経群を興奮させるため、光感受性タンパク質を標的神経に発現させ、光により神経活性を制御するオプトジェネティクスを利用した。光感受性タンパク質はアデノ随伴ウイルスにより Cre 依存的に目的の脳領域に発現させた。目的領域に光を照射し、睡眠行動への影響を脳波測定により評価した。

4. 研究成果

我々は最近、大脳基底核にある側坐核のアデノシン A_{2A} 受容体発現神経の選択的活性化が睡眠の大部分を占めるステージであるノンレム睡眠を顕著に増加させることを発見した。

睡眠増加メカニズムを調べるために側坐核を起点とした細胞種特異的順行性トレーシングを行ったところ、注目している前脳基底部に含まれる腹側淡蒼球への非常に強い神経投射が判明した。

そこで、側坐核の A_{2A} 受容体神経に青色光に反応して神経を興奮させるチャンネルロドプシン2を発現させ、腹側淡蒼球にある神経末端を青色光により刺激したところ、ノンレム睡眠の増加が見られた。腹側淡蒼球をイボテン酸で除去したマウスではこの睡眠増加が起こらなかったことから、腹側淡蒼球がこの側坐核 腹側淡蒼球経路活性化による睡眠増加において必須であると考えられる。

さらに、腹側淡蒼球に投射する側坐核 A_{2A} 受容体神経の神経活性を調べるため、逆行性トレーサーコレラトキシンサブユニットBおよび神経活性化マーカーc-Fos の免疫化学染色と A_{2A} 受容体の in situ hybridization を組み合わせた三重染色を行ったところ、側坐核 A_{2A} 受容体神経は、休息期の明期に活動期の暗期よりも活性化しており、さらにチョコレート・異性マウス・玩具などのモチベーション上昇刺激により活性が減少し、それに伴い睡眠量が低下することが判明した。

また強制覚醒によって活性の変化は見ら

れず、この神経活性の抑制は強制覚醒後のリバウンド睡眠に影響を与えなかったため、睡眠の恒常性制御に側坐核 A_{2A} 受容体神経は関与しないと推察された。

以上により、側坐核および腹側淡蒼球のモチベーション関連睡眠制御における重要性が示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計10件)

- 1) Yo Oishi, Qi Xu, Lu Wang, Bin-Jia Zhang, Koji Takahashi, Yohko Takata, Yan-Jia Luo, Yoan Cherasse, Serge N. Schiffmann, Alban de Kerchove d'Exaerde, Yoshihiro Urade, Wei-Min Qu, Zhi-Li Huang, Michael Lazarus (2017) Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice. *Nature Communications* 8(1):734 査読有
- 2) 大石陽(2017)「報酬系と睡眠・覚醒」、『医学のあゆみ』、医歯薬出版株式会社、第263巻9号、pp.761-764、査読無
- 3) Yo Oishi*, Yoshiaki Suzuki, Koji Takahashi, Toshiya Yonezawa, Takeshi Kanda, Yohko Takata, Yoan Cherasse, Michael Lazarus* (2017) Activation of ventral tegmental area dopamine neurons produces wakefulness through dopamine D2-like receptors in mice. *Brain Structure and Function* 222:2907-2915 *Co-corresponding authors 査読有
- 4) Yo Oishi*, Michael Lazarus (2017) The control of sleep and wakefulness by mesolimbic dopamine systems. *Neuroscience Research* 118:66-73 *Corresponding author 査読有
- 5) 大石陽(2017)「素顔のニューロサイエンティスト: Clifford B. Saper」、『月刊臨床神経科学』、中外医学社、第34巻4号、p.494、査読無
- 6) 大石陽(2017)「腹側被蓋野ドーパミン系による睡眠覚醒制御機構の解析」、『日本応用酵素協会誌』、日本応用酵素協会、52号、pp.65-66、査読無
- 7) 大石陽(2016)「徐波睡眠の量的調節機能を有する脳部位の解析」、『日本応用酵素協会誌』、日本応用酵素協会、51号、pp.67-68、査読無
- 8) Yo Oishi, Yohko Takata, Yujiro Taguchi, Sayaka Kohtoh, Yoshihiro Urade, Michael Lazarus (2016) Polygraphic recording procedure for measuring sleep in mice. *Journal of Visualized Experiments* 107, e53678 査読有
- 9) Yo Oishi, Kyoko Yoshida, Thomas E. Scammell, Yoshihiro Urade, Michael Lazarus, Clifford B. Saper (2015) The roles of prostaglandin E₂ and D₂ in

lipopolysaccharide-mediated changes in sleep.
Brain, Behavior, and Immunity 47:172-177
査読有

- 10) 大石陽 (2015) 「睡眠覚醒調節におけるア
デノシンデアミナーゼの機能解析」『日本
応用酵素協会誌』、日本応用酵素協会、50
号、p.27、査読無

〔学会発表〕(計5件)

- 1) Yo Oishi, Yohko Takata, Michael Lazarus
(2018) The role of ventral midbrain neurons in
sleep-wake regulation, *Gordon Research
Conference on Sleep Regulation and Function*,
Texas, USA
- 2) Yo Oishi (2017) Symposium: The role of the
nucleus accumbens in sleep regulation, *World
Sleep 2017*, Prague, Czech
- 3) Yo Oishi (2016) Sleep-regulatory mechanism
of the nucleus accumbens, *The 5th Annual IIS
Symposium · The 32nd Wako Workshop · Joint
Meeting*, Tokyo, Japan
- 4) Yo Oishi, Qi Xu, Lu Wang, Zhi-Li Huang,
Michael Lazarus, Activation of the indirect
pathway in the nucleus accumbens core
produces slow-wave sleep (2016) *The 39th
Annual Meeting of the Japan Neuroscience
Society*, Yokohama, Japan
- 5) Tomomi Sano, Taku Iwamoto, Yoshitaka
Nakamura, Kengo Oka, Mitsukaki Murakami,
Tatsuyuki Midorikawa, Yohko Takata, Yo
Oishi, Michael Lazarus, Michiaki Murakoshi,
Keikichi Sugiyama, Hoyoku Nishino,
Yoshihiro Urade (2015) Neural activity
changes in sleep/wake areas by Japanese sake
yeast, *The 40th Annual Meeting of Japanese
Society of Sleep Research*, Tochigi, Japan

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

- 1) 大石陽 2017年11月21日「やる気が出る
と目がさえる – モチベーションと睡眠覚
醒の関係の謎を明らかに」『adademist
Journal』
<https://academist-cf.com/journal/?p=6429>
- 2) Seeker, 4 Oct 2017
Here's Why You Fall Asleep When You're
Bored
<https://www.seeker.com/health/heres-why-yo-u-fall-asleep-when-youre-bored>
- 3) Yahoo! News, 30 Sep 2017
Blame your neurons if you feel sleepy when
bored
<https://in.news.yahoo.com/blame-neurons-fee-l-sleepy-bored-092204418.html>
- 4) ANI News, 30 Sep 2017
Dozing off during lecture? Blame your
neurons
<https://www.aninews.in/news/dozing-off-during-lecture-blame-your-neurons201709301402080002/>
- 5) ネイチャー・ジャパンおすすめコンテンツ
2017年9月29日「マウスの徐波睡眠は側
坐核コアの一群のニューロンによって制
御される」
[https://www.natureasia.com/ja-jp/ncomms/ab-stracts/90479](https://www.natureasia.com/ja-jp/ncomms/abstracts/90479)
- 6) EurekAlert!, 29 Sep 2017
Why do we fall asleep when bored?
https://www.eurekalert.org/pub_releases/2017-09/uot-wdw092717.php
- 7) Medical News Today, 29 Sep 2017
These neurons make us fall asleep when we
are bored
<https://www.medicalnewstoday.com/articles/319597.php>
- 8) Daily Mail, 29 Sep 2017
Why we fall asleep when we are bored:
Researchers reveal the 'feel-good' center of
the brain that helps us enjoy food and sex also
makes us sleepy
<http://www.dailymail.co.uk/health/article-4934804/Why-sleepy-bored.html>
- 9) ScienceDaily, 29 Sep 2017
Why do we fall asleep when bored?
<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/09/170929093400.htm>
- 10) Asian Scientist, 29 Sep 2017
Why Boredom Makes You Sleepy. In a
collaborative study, researchers have found
that a part of the brain that is associated with
motivation and pleasure can also regulate
sleep.
<https://www.asianscientist.com/2017/10/in-the-lab/bored-sleep-stimuli-brain/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大石 陽 (OISHI, Yo)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・
助教

研究者番号：70554004