

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102  
研究種目：奨励研究  
研究期間：2021～2021  
課題番号：21H04159  
研究課題名 ヒドラ睡眠に対するSIK3の作用機序の同定

## 研究代表者

佐藤 文 (Sato, Aya)

九州大学・基幹教育院・技術専門職員

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000円

研究成果の概要：本研究では、脳すら獲得していない刺胞動物のヒドラをモデルとし、線虫・ショウジョウバエ・マウスで保存されている睡眠制御因子のSIK3が最古の睡眠制御因子の一つである可能性を検証した。ヒト培養細胞やマウスなどで実績のある既存のSIK3の阻害剤で処理したヒドラの睡眠を測定した結果、ヒドラの睡眠量が減少することが明らかとなった。これは、他の動物での報告と同じように、SIK3がヒドラの睡眠を促進するように機能していることを示唆している。つまり、SIK3は刺胞動物のヒドラの段階ですでにその分子構造や機能が確立されていることを意味しており、SIK3が睡眠制御因子の一つである可能性は十分考えられる。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠はヒトのQOLに直結することから、その分子基盤などの詳細を解明することは重要である。これまで数多くの動物で睡眠現象が見出されているものの、その進化的な起源は明らかとされていない。もし進化的な起源が明らかとなれば、睡眠制御における最も中心的な要素を見極めることにつながり、そこから睡眠が紐解ける可能性がある。本研究成果はSIK3を中心とした睡眠制御機序が睡眠制御の根幹に相当する可能性を示唆しており、ヒトの睡眠を理解する上で重要な一歩となった。

研究分野：動物生理学

キーワード：ヒドラ 睡眠 SIK3 刺胞動物

1. 研究の目的

本研究では、刺胞動物のヒドラを睡眠研究のモデル生物として利用することで、他の生物で既報の睡眠制御因子の一つ SIK 3 の睡眠への機能面での保存性を確認し、SIK 3 が進化の初期から存在する睡眠制御遺伝子の一つであることを実証することを目指す。

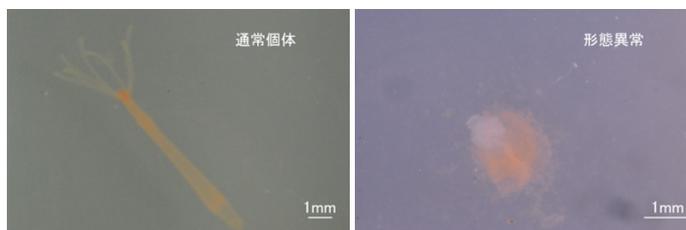
2. 研究成果

ヒドラのゲノム解析から、ヒドラには SIK 3 のホモログが存在している可能性を見出した (図 1)。また、SIK 3 の機能ドメインの一つである PKA リン酸化部位の保存性も確認できた。



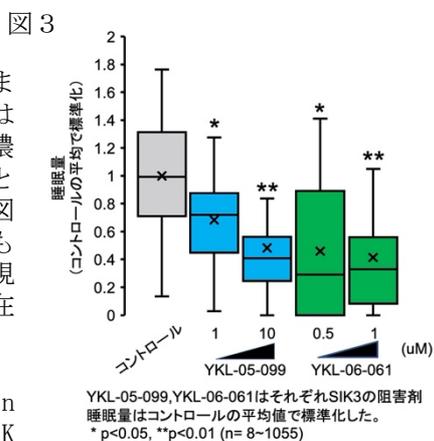
次に、既存の SIK 3 の阻害剤 4 種類 (ARN-3236, HG-9-91-01, YKL-06-061, YKL-05-099) がヒドラの睡眠量を変化させるのかどうかを検証すべく、ヒドラの培養液に DMSO で希釈した各阻害剤を添加した状態でのヒドラの行動を撮影・記録・解析した。一連の行動実験は、Kanaya et al., 2020, Science Advances に記載してある方法に従った。

4 種類の阻害剤のうち、HG-9-91-01 を 5 μM 以上、YKL-05-099 を 25 μM 以上に



した際に、ヒドラの形態に異常が生じた。3 日後には完全に形態が崩れた状態となった (図 2)。一方で、ARN-3236 と YKL-06-061 では、それぞれの最終濃度が 10 μM, 1 μM になるまでヒドラの培養液に添加したが、形態異常は見られなかった。これらの結果から、形態異常によって行動異常が生じた可能性を排除すべく、HG-9-91-01 を 5 μM 添加した際のデータと、YKL-05-099 を 25 μM 以上添加した際のデータを睡眠解析には使用しないこととした。

HG-9-91-01 では、5 μM 未満の希釈系列において睡眠量を調べたが、いずれの濃度においても有意な睡眠量の変化は生じなかった。また、ARN-3236 においては 10 μM までテストしたが、いずれの濃度にも睡眠量の有意な変化は生じなかった。しかし、YKL-05-099 では 1 μM と 10 μM で濃度依存的な睡眠量の減少が生じ、YKL-06-061 では 0.5 μM と 1 μM において有意な濃度依存的な睡眠量の減少が生じた (図 3)。4 種類全てにおいて同じ結果が生じたわけではないものの、そのうち 2 種類でヒドラの睡眠を抑制する効果が現れたことから、ヒドラには他の生物と同様に SIK 3 が存在し、睡眠制御に関与している可能性が考えられる。



次に、ヒドラにおける SIK 3 の発現組織の同定のため、in situ ハイブリダイゼーションを実施した。先に述べた SIK 3 のホモログの 4 領域に対するプローブを作製し、それぞれ独立に染色を行った。その結果、3 つのプローブでは特異的な発現様式を示す結果が得られなかったものの、1 つのプローブで SIK 3 が内胚葉もしくは神経系において発現している可能性を示唆する染色像が得られた。ただし、現状ではこの 1 つのプローブによる結果にとどまっていることから、今後は抗 SIK 3 抗体を作製し、免疫組織染色により発現組織の確認を実施する必要があると考える。

以上をまとめると、本研究から SIK 3 は最古の睡眠制御因子の一つであると考えうる結果を得ることができた。ただし、具体的な機能面における保存性など、詳細な分子機構を解き明かすにはまだ時間を要すると考える。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤文, 金谷啓之, 伊藤太一
2. 発表標題 ヒドラを用いた睡眠制御化合物の探索
3. 学会等名 第92回日本動物学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
伊藤 太一	(Itoh Taichi)