

令和 4 年 10 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16487

研究課題名（和文）睡眠時間制御遺伝子Kcnk9の睡眠恒常性における役割の理解

研究課題名（英文）The role of sleep gene, Kcnk9, in sleep homeostasis

研究代表者

史 蕭逸（Shi, Shoi）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・助教

研究者番号：40803656

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：睡眠時間は一日の中で一定に保たれており、このような性質は恒常性と呼ばれる。恒常的な現象は、一日の睡眠時間を規定する機構と、そこから離れた際に元に戻すように働くフィードバック機構とを組み合わせることで実現できる。本研究は特定の遺伝子改変マウスを対象に、数学的手法と実験的手法を組み合わせることで、遺伝子と睡眠恒常性の制御機構との関係を明らかにするものである。本研究の具体的な実績としては、英語論文5本およびシンポジウムの招待講演が4件、国際学会の発表が2件あり、研究成果が十分に評価された結果だと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠恒常性と特定の遺伝子の関係を理解することで、特定の遺伝子を制御する創薬が可能になります。特に、安全な睡眠薬の開発が進む可能性があります。また、睡眠は多くの精神疾患、神経変性疾患と深くかかわっており、睡眠を制御するメカニズムを理解することで、それらの疾患に対する理解が深まり、創薬への道が開ける可能性があります。

研究成果の概要（英文）：Daily sleep duration is maintained at a constant level, and this property is called homeostasis. Homeostasis can be achieved by combining a mechanism that defines the amount of sleep duration in a day with a feedback mechanism that works to compensate the sleep duration when it deviates from it. This study aims to clarify the relationship between genes and the regulatory mechanism of sleep homeostasis by combining mathematical and experimental methods in specific genetically modified mice. This research has resulted in five papers in English, four invited lectures at symposia, and two presentations at international conferences, which is considered to be a result of the well-received research results.

研究分野：睡眠

キーワード：睡眠恒常性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1日の睡眠の長さは生物種内で保存され、生物種間で異なることから、その背景として遺伝的制御が想定されるが、その機序は未だに明らかでない。近年、その活性もしくは発現量の増減に(逆)相関して、個体の睡眠時間が増減するような遺伝子(睡眠時間制御遺伝子)の同定を目指した多くの研究が報告され、睡眠時間制御遺伝子の発見は睡眠研究者の本願の一つである。申請者はこれまで、その全身ノックアウト(KO)によって動物の睡眠時間が変化する遺伝子(睡眠時間関連遺伝子)を11個同定し、睡眠時間の制御メカニズムとしてカルシウム依存的な過分極経路の制御を提唱した(Tatsuki et al., 2016; Yoshida et al., 2018)。

2. 研究の目的

本研究では、これまで同定した睡眠時間関連遺伝子の中で重要な役割を担うと考えられるリークカリウムチャネル(*Kcnk9*)に着目し、この遺伝子が睡眠時間制御遺伝子たりうるかを検証する。工学的視点から睡眠恒常性を、基準値を規定する機構とフィードバック機構に分割する試みはこれまでなされていない。特に本研究では申請者が独自に応用した非線形な時系列解析を行うことで、睡眠時間がどれくらい前までの覚醒時間によって定まるかを求め、フィードバック機構の強さを定量的に評価する。

3. 研究の方法

本研究では、Convergent cross mapping (CCM) と呼ばれる非線形な時系列解析を行った。1回の睡眠時間、覚醒時間の長さをデータ点とした、2本の時系列を作成した。マウスは多相性睡眠を取るため、一日分のデータだけでも、それぞれ睡眠、覚醒共にそれぞれ100~200点程度の時系列になる。それぞれの時系列を S_t と W_t ($t=1, 2, 3, \dots, n$) とすると、ある点 $t=k$ において、 W_k の直近の睡眠時間は S_k で表すことができる。本解析では、 S_k の値(1回の睡眠時間の長さ)と、近傍の覚醒時間の値($W_{k-1}, W_{k-2}, \dots, W_{k-p}$)との因果関係を求める。

4. 研究成果

睡眠時間の変化を示した遺伝子欠損マウスおよび野生型マウスの睡眠覚醒の遷移確率を計算し、その時系列に対してSimplex projection, S-map, およびConvergent Cross Mappingを用いた非線形時系列解析を行った。同解析は、時系列の過去の値を用いて次の値を予測する手法であり、これを応用することで過去の睡眠および覚醒の履歴から次の睡眠時間および覚醒時間への影響を見積もることが可能である。解析の結果、*Kcnk9*欠損マウスにおいて、覚醒の履歴を用いた予測が困難になっていることが明らかになった。この結果はこの遺伝子欠損マウスにおいて、睡眠の恒常性が変化していることを示唆していると考えられた。*Kcnk9*欠損マウスに対する睡眠剥奪実験により、*Kcnn2*欠損マウスは異常な睡眠恒常性を示すことが明らかになった。

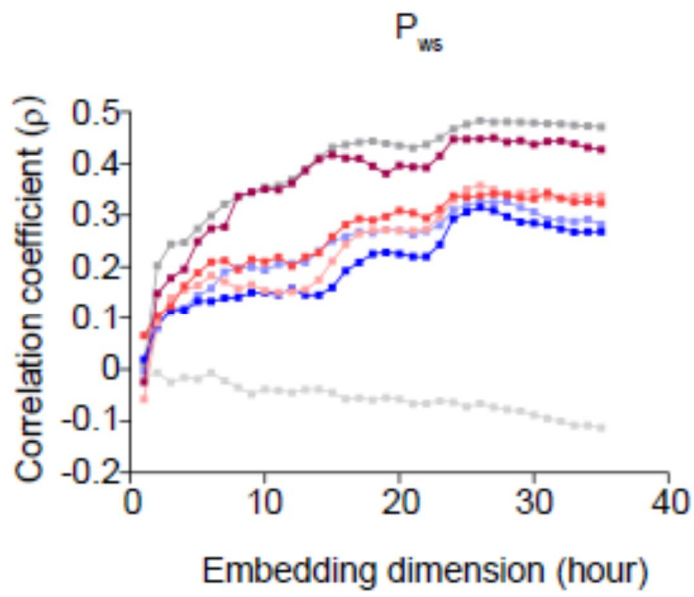


図1 . Simplex projectionの結果

1.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shion Honda, Shoi Shi, Hiroki R. Ueda	4. 巻 1911.04738
2. 論文標題 SMILES Transformer: Pre-trained Molecular Fingerprint for Low Data Drug Discovery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 arXiv	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shoi Shi, Arthur Millius, Hiroki R. Ueda	4. 巻 30
2. 論文標題 Genes and Ion Channels in the Circadian and Homeostatic Regulation of Sleep	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Handbook of Sleep Research	6. 最初と最後の頁 181-193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/B978-0-12-813743-7.00012-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 4件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 SHOI SHI
2. 発表標題 Application of tissue-clearing method in sleep research
3. 学会等名 The 3rd morphogenesis workshop（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 SHOI SHI
2. 発表標題 Identification of sleep genes by mathematical model and mouse genetics
3. 学会等名 Synchronization phenomena on complex networks（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 SHOI SHI
2. 発表標題 Newly-identified sleep genes: The role of calcium dependent hyperpolarization pathway in sleep regulation
3. 学会等名 World Sleep 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 SHOI SHI
2. 発表標題 Understanding the role of Ca ²⁺ -dependent hyperpolarization pathway in sleep homeostasis
3. 学会等名 NEURO2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 SHOI SHSI
2. 発表標題 Ca ²⁺ -dependent/-independent hyperpolarization pathway plays a role in sleep regulation -the first application of cubic in sleep research-
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------