

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16117

研究課題名（和文）レム睡眠行動異常症にかかわるグリシン作動性神経回路の解明

研究課題名（英文）Elucidation of glycinergic neuronal circuitry involved in REM sleep behavioral disorders

研究代表者

本堂 茉莉（Hondo, Mari）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特別研究員（RPD）

研究者番号：70639195

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：哺乳動物の睡眠はノンレム睡眠とレム睡眠に分けられ、通常、レム睡眠中は筋緊張が消失する。しかし、レム睡眠行動障害（RBD）患者ではレム睡眠中に異常行動が見られ、RBDが神経変性疾患の初期症状であることが示唆されている。我々は作成したRBD症状を示す条件付きグリシン受容体欠損マウスにおいて神経変性疾患に類似した運動異常が確認されたが、神経変性そのものには関与しないことが明らかとなった。この結果から、グリシンニューロンを介した神経回路がRBDや神経変性疾患における運動異常の発現に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RBDは、神経変性疾患の初期症状であると考えられており、この初期症状を制御することで病気の進展を予防できるのではないかと考えたことから、その全容解明が非常に期待されている。RBDの発現メカニズムが明らかになれば、RBDから進展する神経変性疾患のより効果的な治療・予防法を提案することが可能となり、現代社会が問題とする健康寿命延伸に対する社会的貢献度は極めて大きいといえる。

研究成果の概要（英文）：Mammalian sleep is divided into non-REM and REM sleep, and muscle tone usually disappears during REM sleep. However, patients with REM sleep behavior disorder (RBD) show abnormal behavior during REM sleep, suggesting that RBD is an early manifestation of neurodegenerative disease. In our conditioned glycine receptor-deficient mice exhibiting RBD symptoms, we found motor abnormalities similar to those seen in neurodegenerative diseases, but not related to neurodegeneration itself. These results suggest that glycine neuron-mediated neural circuits may play an important role in the expression of motor abnormalities in RBD and neurodegenerative diseases.

研究分野：神経科学

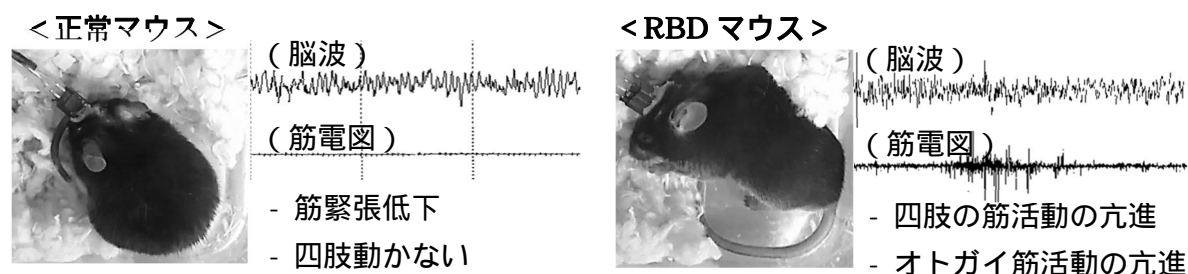
キーワード：レム睡眠行動障害 レム睡眠 グリシン受容体 神経変性疾患 運動異常

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

哺乳動物の睡眠は、ノンレム睡眠とレム睡眠に区分される。通常、レム睡眠中は骨格筋の筋緊張が消失し、夢によって引き起こされる動きが制限される。しかし、レム睡眠行動障害(RBD)患者では、レム睡眠中に大声で叫んだり、何かを殴るような素振りをしたりと、夢に影響された行動が見られることがある。近年の研究から、RBDは神経変性疾患の初期症状であることが明らかとなってきた。現在、ヒトのRBDの治療薬としてGABAアゴニストであるクロナゼパムが第一指示薬として用いられているが、その副作用が問題視されており、より副作用が少なく、また異なるターゲットの治療薬の発見が求められている。我々が作成した新規のRBDモデルマウスをもとに、RBD治療薬の探索を行った。そこで我々は、睡眠導入剤の一つであるオレキシントンアゴニスト(スポレキサント)をRBDマウスに投与したところ、レム睡眠中の過剰な筋活動が有意に抑制された。さらに、ヒトのRBD患者で同様に検討を行ったところ、プラセボ群と比較してスポレキサント投与群では有意にレム睡眠時の過剰な筋活動が抑制された。オレキシニューロンの機能的異常はカタプレキシーを伴う睡眠障害ナルコレプシーを発症する。カタプレキシーは情動脱力発作とも言われ、覚醒中突然に抗重力筋が脱力し倒れる。発症時の脳波はレム睡眠時の脳波とよく酷似しており、筋緊張はレム脱力時と同様失われる。また、カタプレキシーを伴うナルコレプシー患者の約7割がRBDを発症するため、RBDとカタプレキシーは共通の神経回路を介していることが想定された。



RBDモデルマウスのレム睡眠時における典型的な脳波・筋電図の波形パターン

2. 研究の目的

我々の研究により、オレキシニューロンはグリシンニューロンとは異なる神経回路を介してレム睡眠時における筋弛緩作用を誘導していることが示唆された(Hondo et al. 投稿中)。オレキシニューロンの機能的異常はカタプレキシーを伴う睡眠障害ナルコレプシーを発症する。カタプレキシーは情動脱力発作とも言われ、覚醒中突然に抗重力筋が脱力し倒れる。発症時の脳波はレム睡眠時の脳波とよく酷似しており、筋緊張はレム脱力時と同様失われる。また、カタプレキシーを伴うナルコレプシー患者の約7割がRBDを発症するため、RBDとカタプレキシーは共通の神経回路を介していることが想定される。本研究は申請者らが作製したRBD症状を示す条件付きグリシン受容体欠損マウスを利用した解析結果を基に、責任部位の同定、神経回路の抽出、関連するグリシンニューロンの活動の操作など多角的なアプローチを駆使し、グリシンニューロンとレム睡眠中の筋弛緩との因果関係を解く。

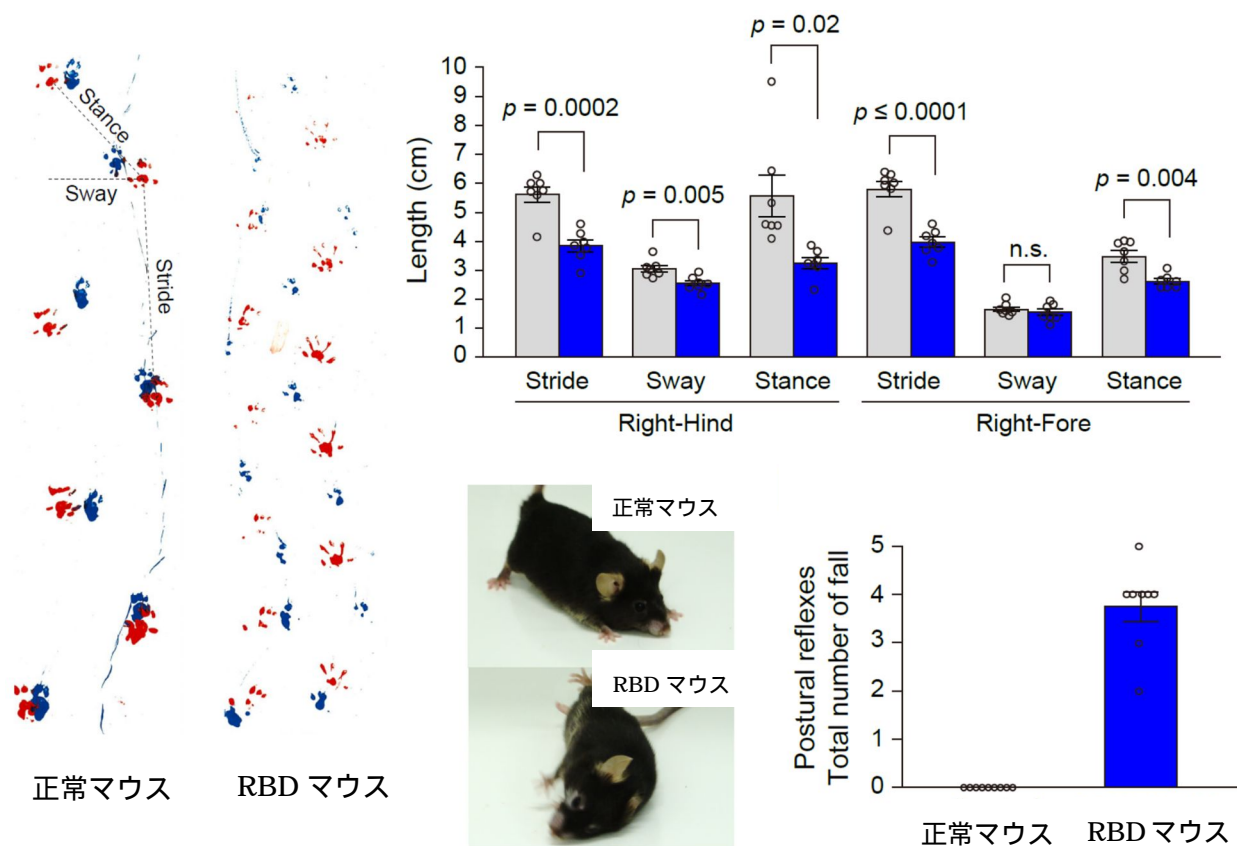
3. 研究の方法

先行研究では、ラットやマウスを用いた局所的な破壊実験や電気生理学実験によるレム睡眠時筋弛緩作用のメカニズムが提唱されている。しかし、驚くべきことに、運動ニューロンを抑制する前運動ニューロンはventromedial medulla (VMM)のみでしか報告されていない。RBDは三叉神経核が支配する頤筋などにも影響が見られるが、この三叉神経核に投射する前運動ニューロンの領域にVMMは含まれない。つまり、RBDを制御する前運動ニューロンにはVMM以外の領域からの関与もあることが示唆される。本研究では、脊髄は容易に脊髄損傷が起こりfree movingな条件下でレム睡眠を観察することは非常に困難であるため、三叉神経核に入力する前運動ニューロンにターゲットを絞る。さらに詳細にレム脱力の神経回路を明らかにするため、ターゲットとするニューロンの周囲あるいはニューロン間に存在するニューロンおよび神経線維には影響を及ぼさないよう、ChAT-CreあるいはGlyT2-iCreマウスにAAV-FLEXを投与する方法など、より限局した手法を用いて神経回路を明らかにしていく。

4. 研究成果

現在同定されているコリン作動性運動ニューロンに投射するいくつかのグリシンニューロンを発現する領域のうち、どの領域のグリシンニューロンがレム睡眠時に活動するのかを検討するため、レム睡眠断眠直後のレム睡眠に入眠したマウス脳を固定・摘出した。そして、神経細胞活

性の指標である c-fos 抗体を用いて、レム睡眠制御および運動ニューロンに出力するいくつかの領域において c-fos 活性の変化を調べた。その結果、同定した領域は既存の制御領域と変化がなかったため、実験計画の変更が求められた。我々は RBD モデルマウスの覚醒時に神経変性疾患に付随する運動疾患に似た運動症状が観察された。RBD が神経変性疾患と深い関連性があることから、このモデルマウスの詳細な表現系の解析を行った。具体的には、歩行運動、協調運動、握力試験を行い、これらの試験結果をコントロール群と比較した。その結果、RBD モデルマウスは全ての試験において有意に運動機能が低下していることが明らかとなった。さらに、RBD モデルマウスの黒質毛様体においてドーパミンニューロンの発現を免疫染色法で観察したところ、正常マウスとの間に顕著な差は見られなかった。このことから、RBD モデルマウスでは神経変性疾患に類似した行動異常を示すが、神経変性そのものには関与しないことが示唆された。これらの結果から、RBD モデルマウスは神経変性疾患患者と類似した運動異常を呈することが明らかとなった。さらに、コリン作動性運動ニューロンに inputs するグリシンニューロンを介した神経回路が、神経変性疾患における運動異常の発現に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。今後の研究で、この神経回路の詳細なメカニズムを解明し、RBD および神経変性疾患による運動障害の治療法開発に貢献することが期待される。



RBD モデルマウスの運動異常の代表例

5. 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 1件）

1. 発表者名 Mari Hondo, Takuro Endo, Ayako Mochizuki, Masanori Dantsuji, Takeshi Kanda, Makito Sato, Fusae Kawana, Yukiko Ishikawa, Kazue Suenaga, Shiro Nakamura, Manabu Abe, Tomio Inoue, Kenji Sakimura, Hiromasa Funato, Takeshi Sakurai, Masashi Yanagisawa
2. 発表標題 Orexin receptor antagonists ameliorate the symptoms of REM sleep behavior disorder in a novel mouse model and in human patients
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会：JST-CREST "Opt Bio" / WPI-IIIIS Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022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
---------	---------