

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年4月10日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22580348

研究課題名（和文） 睡眠調節における神経・免疫系の役割に関する時間生物学的研究

研究課題名（英文） Chronobiological study for role of nervous and immune systems in sleep regulation

研究代表者

桑原 正貴（KUWAHARA MASAYOSHI）

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

研究者番号：30205273

研究成果の概要（和文）：

睡眠覚醒調節機構の解明に向けて神経・免疫系が果たす役割に関して加齢による影響も含めて実験を行い、加齢に伴う睡眠の質の変化に体温や自律神経系機能の変化が影響を及ぼしていることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

I have chronobiologically studied role of nervous and immune systems in sleep regulation. From these study, quality of sleep with aging might be related to changes in body temperature and autonomic nervous functions.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成22年度	2,300,000	690,000	2,990,000
平成23年度	800,000	240,000	1,040,000
平成24年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：動物生命科学・獣医学

キーワード：睡眠、自律神経、免疫、加齢、日内変動

1. 研究開始当初の背景

睡眠は、電気生理学的に脳波所見によって定義され、大きく分けてレム睡眠とノンレム睡眠に分類される。レム睡眠時には大脳皮質は覚醒時に近い活動レベルを保つため、逆説的睡眠と呼ばれることもある。自律神経系は生命活動において重要な生理的役割を担っているが、ノンレム睡眠時とレム睡眠時ではその働きに差異が存在すると考えられているし、多くのサイトカイン類がノンレム睡眠の誘発や抑制および発熱を引き起こすため睡眠や体温調節とも密接に関連していると考えられている。また、睡眠と記憶の間にも

密接な関係があるとされておりその分子的回路や形態学的解明が待たれている。しかしながら、現代社会において睡眠や睡眠障害が大きな社会的関心事になっているにも拘らず、睡眠覚醒調節機構に関して多くの未解明な点が存在していることも事実である。

2. 研究の目的

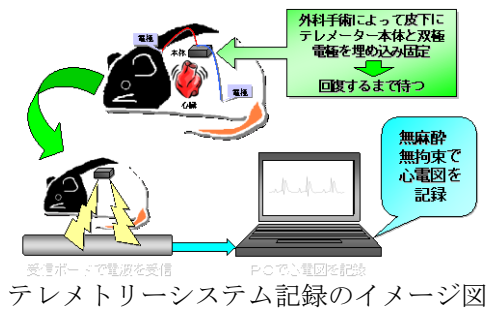
睡眠は動物界において広く観察される生理現象であり、睡眠覚醒制御は概日周期の出力系として最も重要なものの一つである。睡眠は眠気によってその量（長さ）と質（深さ）が調節されている。この睡眠の強さを決める

主要要素は睡眠の量そのもののホメオスタシス機構と概日周期の二つであると考えられている。

本研究では、睡眠覚醒調節機構の解明に向けて加齢に伴う変化に着目し、神経・免疫系が果たす役割の観点からその機構を明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

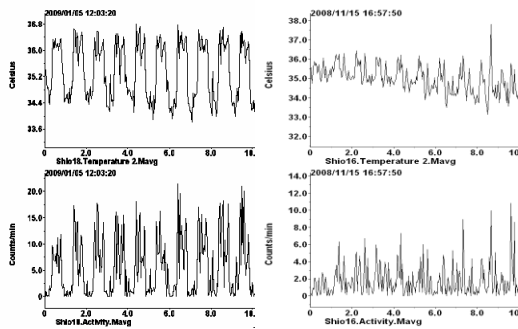
本研究では、無麻酔・無拘束下において脳波を中軸として筋電図、心電図、体温および活動量をテレメトリー法により記録し、睡眠解析と自律神経系機能や各種生体調節機構における概日周期との関連性を含めて明らかにしていく。一方で、神経性のみならず液性因子も睡眠制御には重要な要因であることから、血中の神経伝達物質およびサイトカイン等を分析する。これらの実験において若齢と老齢の正常マウスを使用し、睡眠機構の解明を推進する。さらに、老化促進マウス (SAMP8) を有効に活用し研究を発展させる。



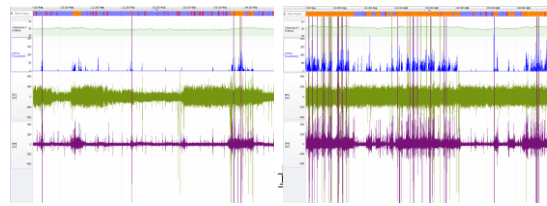
4. 研究成果

加齢に伴う生理学的指標の変化を明らかにするために、体温と活動量の変化を若齢都老齢マウスで調べた。若齢マウスでは、明瞭な体温と活動量の日内変動が認められその振幅も大きいのに対して、右側の老齢マウスにおいてはその傾向が弱くなってきておりその変化量も小さい。このことは、加齢により睡眠覚醒調節機構にも何らかの変化が生じていることを示唆するものであると考えられた。

BT and LA recordings from young and old mice

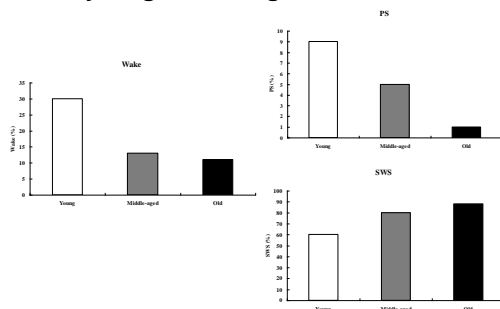


脳波を筋電図、活動量、および体温と同時に実際に記録解析することにより加齢が睡眠に及ぼす影響を検討した。下図は、明期 (左図) と暗期 (右図) における脳波解析結果の1例である。この解析ソフトを使用することで、適切な α 、 β 、 δ および θ 波の帯域を設定することにより最上段のバーで示されるように覚醒 (黄色および橙色)、レム睡眠 (赤色) およびノンレム睡眠 (青色) が容易に分類できる。以下の4つの領域は、体温、活動量、脳波および筋電図を示している。さらに、睡眠経過図や各ステージの割合を用いて詳細に分析した。



その結果、加齢が進むにつれて覚醒時間やレム睡眠時間の減少とノンレム睡眠時間の増加 (前頁下図)、および睡眠の分断化等の生じていることが明らかになった。

Quantitative aspects of sleep-wake states in young, middle-aged, and old mice



左の図は覚醒量、右上はレム睡眠量、右下はノンレム睡眠量を表す。各々、左から若齢、中齢、老齢を示す。

また、老化促進マウスを用いた研究においても、対照動物との間に類似した傾向が認められた。

一方、自律神経系機能との関連性を明らかにするために、心電図の長時間記録から心拍変動解析を利用して睡眠覚醒状態や体温変化との関連性を調べた。その結果、副交感神経機能を表す HF 成分と自律神経系のバランスを表す指標である LF/HF 比との間に相関性のあることが明らかとなった。

以上の結果より、睡眠覚醒機構における加齢に伴う変化とその背景として関与していると思われる自律神経系機能との関連性の一端が明らかにできたものと考えている。し

かしながら、当初予定していた免疫系との関連性において十分な検討を行えなかったため、今後この点に関する研究をさらに実施していく予定です。

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

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 1 件)

Kojima H, Ito K, Tsubone H, Kuwahara. M.
Nicotine treatment reduces LPS-induced sickness responses in telemetry monitoring rats. J. Neuroimmunol. 234(1-2): 55-62, 2011.

[学会発表] (計 0 件)

[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

6. 研究組織

(1)研究代表者

桑原 正貴 (KUWAHARA MASAYOSHI)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

研究者番号：30205273

(2)研究分担者

()

研究者番号：