

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：17102

研究種目：奨励研究

研究期間：2022～2022

課題番号：22H04273

研究課題名 薬剤を用いた表現型スクリーニングによるヒドラの睡眠制御因子の検索と同定

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） 480,000 円

研究成果の概要：本研究では、刺胞動物であるヒドラの睡眠制御機序の解明を目指し、薬剤を用いた行動スクリーニングを実施した。約400種類の薬剤を用いた1次スクリーニングから約40種類の薬剤が選ばれ、2次スクリーニングをおこなった。最も効果的な薬剤は、生物に保存された細胞内シグナル伝達経路に作用することが明らかになった。今後は、より詳細な解析により、本シグナル伝達経路の機能や特性と原始的な睡眠制御の関係を明らかにしていく予定である。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠は脊椎動物に普遍的に見られる生理現象であり、その制御は脳によって行われることが広く認識されている。しかし、脊椎動物は複雑な脳構造を有することから、睡眠研究では常にこの複雑性と対峙する必要がある。そこで、脳を持つ以前の刺胞動物を用いることで、より簡便に睡眠の基本原則を理解できるのではないかと考えている。本研究結果は、睡眠の進化的な起源を理解する上での重要な手がかりとなり、それをもとにマウスやヒトにおける睡眠研究に展開することで、医学的な貢献が期待できる。また、本成果は睡眠に関する基礎知識を拡充するだけでなく、睡眠障害や関連疾患の治療法や予防策の開発にも繋がる可能性も秘めている。

研究分野：動物生理学

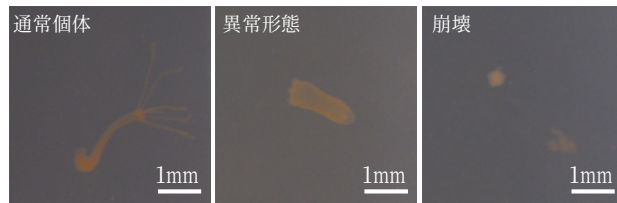
キーワード：ヒドラ 睡眠 薬剤 スクリーニング

## 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として活用し、薬剤を用いた表現型スクリーニングにより、ヒドラの睡眠制御因子を探索・同定することを目的とする。得られた新たな睡眠制御因子がヒドラ内でどのように作用するのか、その作用機序を解明することで、高等動物における睡眠制御機序の解明への基礎を築くことを目指す。

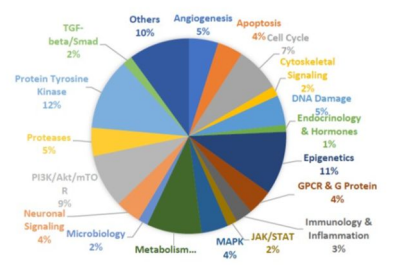
## 2. 研究成果

薬剤を用いた大規模行動スクリーニングを実施するにあたり、まずはスクリーニングの条件検討を行った。その結果、薬剤の種類に依存はするものの、薬剤の終濃度が 20 $\mu$ M 以上の場合は形態



異常や個体が完全に崩壊してしまう場合が多数見受けられた（上図）。個々の薬剤の最適濃度を調べながらではハイスループットなスクリーニングの実施が難しいと判断し、本スクリーニングでは、全薬剤において終濃度を 1 $\mu$ M に統一して 1st スクリーニングを実施し、効果が現れた薬剤に対してのみ注目するスタイルで研究を進めることにした。加えて、個体間での効果の差や、測定実施日の違いによる測定間のズレなども排除するために、各測定には必ずコントロール個体を入れておくことや、同じ薬剤は測定実施日を変えて最低 2 回はテストすることなど、薬剤の効果を適切に評価するための独自ルールも設定した。

本研究では合計 428 種類の薬剤を用いてスクリーニングを実施することができた（右図：使用した薬剤の内訳）。そのうち 2 つの薬剤においては、1 $\mu$ M であったとしても測定中にヒドラの形態異常・崩壊など確認されたため、測定の結果を得ることができなかった。その 2 つの薬剤を除いた 426 種類の薬剤のうち、22 種類の薬剤



において、単位時間あたりの睡眠量の変化が確認された。また、単位時間あたりの睡眠量だけでなく、1 回あたりの睡眠継続時間という指標で睡眠の深さを確認すると、17 種類の薬剤において変化が生じていた。ちなみに、両方の指標で影響が見られた薬剤も 5 種類得ることができた。この 1st スクリーニング結果をもとに 2nd スクリーニングを実施し、より明瞭かつ安定的に効果が見られた 8 種類の薬剤を選別した。この 2nd スクリーニング結果をもとにさらなる検証を重ね、現在ではそのうちの 1 つの薬剤に注目し、その睡眠への作用機序を研究している段階である。興味深いことに、その薬剤は昼間の睡眠に特に強い影響を与え、その薬剤を与えると昼間に寝ることができなくなるという効果を示すことが判明した。しかし、なぜそのような効果が生じるのかについては現在研究中である。

総括すると、本研究において実施したスクリーニングは、睡眠研究においてとても有益な実験系だと判断できる。本実験系をより大規模に実施することができれば、より多くの薬剤や睡眠の経路を特定することも不可能ではないと考える。

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<br>佐藤文、伊藤太一          |
| 2. 発表標題<br>環境因子がヒドラの睡眠に与える影響 |
| 3. 学会等名<br>第29回日本時間生物学会      |
| 4. 発表年<br>2022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) |