


【特別推進研究】

フォワード・ジェネティクスによる睡眠覚醒の分子生物学の創成

	研究代表者	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授 柳沢 正史 (やなぎさわ まし)	研究者番号: 20202369
	研究課題情報	課題番号: 22H04918 キーワード: 睡眠覚醒 マウス フォワード・ジェネティクス 細胞内シグナル伝達	研究期間: 2022年度~2026年度

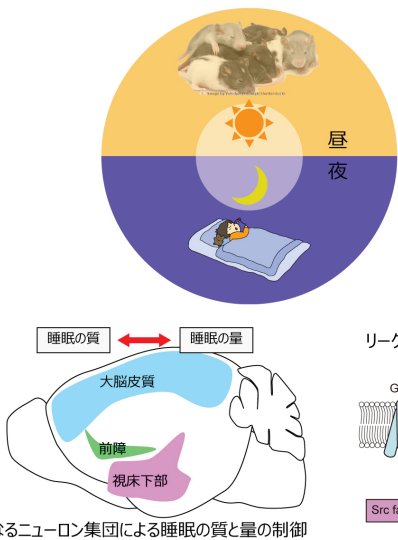
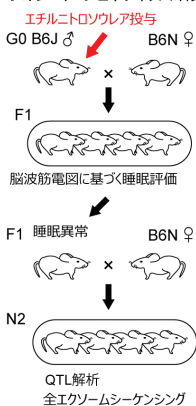
なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

●研究の全体像

これだけ科学技術が進歩しても「私たちはなぜ眠るのか」「なぜ眠くなるのか」「なぜ夢を見るのか」といったシンプルな問いにも答えることができない。睡眠は脳神経科学における最大のミステリーとなっている。我々はマウスをモデル動物とした遺伝学のアプローチにより、この睡眠という謎を解くための重要なパーツを見出してきた。下の図に示すように、本研究ではランダム点突然変異マウスの脳波筋電図に基づく睡眠異常スクリーニングにより新たな睡眠制御分子を見出すとともに、これまでに見出されたキナーゼ、イオンチャネル、転写制御因子等に着目し、in vivoイメージング、光遺伝学、マルチオミクス等の最先端技術を用いて、ノンレム睡眠およびレム睡眠を制御を制御する仕組みを解明する。睡眠の仕組みの解明は、新規睡眠薬の開発や、不眠を伴うことの多い精神科疾患、認知症、代謝性疾患等の病態機序解明にもつながる。

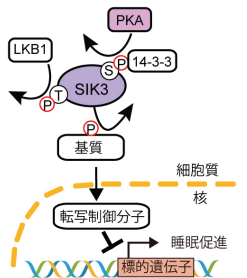
なぜ私たちは眠るのだろう。
眠くなるとニューロンの中ではどのような状態になっているのだろう。
睡眠の時間と睡眠の質はどのように制御されるのだろう。
睡眠を巡る根本的な問いに遺伝学を含めたさまざまなアプローチによって挑みます

フォワード・ジェネティクス研究による新規睡眠制御分子の同定

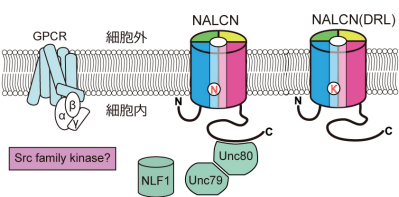


異なるニューロン集団による睡眠の質と量の制御

SIK3パスウェイによる睡眠要求制御の分子機構解明



リークチャネルNALCNを介したレム睡眠制御機構解明



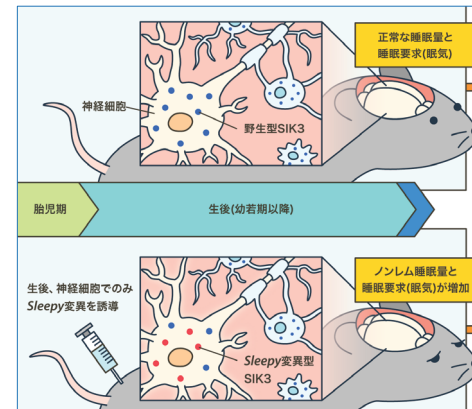
●フォワード・ジェネティクス研究による新規睡眠制御分子の同定

医学生物学分野で仕組みがわからない現象の解明に遺伝学は大きな貢献をしてきた。私たちは遺伝学を睡眠研究に応用することによって、具体的には睡眠異常を示すマウス家系を樹立し、その原因遺伝子を見つけるというアプローチによってリン酸化酵素SIK3、イオンチャネルNALCNなど新しい睡眠制御分子を見出すことに成功した。しかし、睡眠を制御する多くの分子は未発見のままである。世界に類のない睡眠の顕性スクリーニングや過眠モデルマウスのサプレッサースクリーニングによって、睡眠制御分子を同定し続ける。

●SIK3パスウェイによる睡眠要求制御の仕組み解明

右図のように、通常よりも機能を強めたSIK3をニューロンに発現させるとノンレム睡眠が質、量ともに増える。SIK3は細胞内で働くキナーゼという酵素であり、特定の分子(基質)にリン酸基を付加することで、その分子の働きを変える。一般にキナーゼ自身が別のキナーゼの基質であることが多く、複数のキナーゼがつながったカスケードとして細胞内の情報伝達を担う。この情報伝達系のアウトプットは特定の遺伝子発現を変える転写レベルの変化である。さらに、ニューロンでは細胞骨格等を介してニューロン同士の情報伝達の場合であるシナプスの機能的構造的变化をもたらす場合もある。

実は、睡眠を制御する細胞内シグナル系はほとんど解明されていない。本研究では、SIK3を基点として睡眠制御の細胞内シグナル伝達系を構成する分子群を同定し、睡眠覚醒を制御している分子機構を明らかにする。



機能獲得型SIK3をニューロンに発現させると睡眠必要量が増大する (Iwasaki et al. J Neurosci 2021)。

●異なるニューロン集団による睡眠の質と量の制御の仕組み解明

脳は異なる性質をもつニューロンから構成された複雑な回路である。睡眠と覚醒は脳自体の状態の遷移であり、脳の中の特定のニューロン集団が睡眠をもたらしていると考えられる。また、睡眠には量的な評価、つまり1日に何時間眠るか、質的な評価つまり眠りの質や深さでありこれは脳波中の遅い波成分の量で評価する。睡眠の量と質が同じニューロンが制御しているのか、それとも睡眠の量を制御するニューロンと質を制御するニューロンは異なるのかは不明である。過眠モデルマウスとウイルスベクターを用いて睡眠の量と質を決めるニューロンを同定する。

●リークチャネルNALCNを介したレム睡眠制御機構解明

睡眠はノンレム睡眠とレム睡眠に分けられる。レム睡眠中、大脳は覚醒時のような脳波を示し、海馬ではシータ波(6-9Hz)が優位となり、しばしば夢を見て、全身の筋が脱力する。典型的にはマウスでは7分ほどノンレム睡眠が持続した後にレム睡眠となり、約1.5分続く。レム睡眠を特徴づける脳波の切り替えがどのように制御されているのかは不明である。フォワード・ジェネティクス研究によりリークチャネルNALCNが、レム睡眠の持続やノンレム睡眠とレム睡眠の脳波の切り替えに重要な役割をすることが明らかになった。NALCNは主にナトリウムイオンの細胞膜透過を調整しており、ひいてはニューロンの興奮性を変化させる。本研究では、NALCNに着目し、ノンレム睡眠とレム睡眠の切り替えと持続を担っているニューロン集団を同定する。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

睡眠という普遍的に認められる行動の仕組みや意義が明らかになっていない理由は、さまざまな技術的制約と基盤知識の不足であった。睡眠のフォワード・ジェネティクス研究により見出された独自かつ幅広い分子群に着目し、進展著しいイメージング、ゲノム編集、ウイルスベクター、センサー分子等を取り入れて次のような点を明らかにする。

- ノンレム睡眠必要量を規定する、ニューロン内のシグナル伝達系であるSIK3パスウェイを構成する分子の同定するとともに、転写レベルの標的分子を見出す。
- SIK3パスウェイを構成する分子を異なるニューロン集団や神経回路特異的に操作することによって、睡眠の質と量を規定する脳部位を同定する。
- リークチャネルNALCNに着目して、ノンレム睡眠とレム睡眠のスイッチ機構やレム睡眠に特徴的な脳波が生じる仕組みを明らかにする。
- ランダム点突然変異マウスの脳波筋電図に基づく睡眠スクリーニングにより新規の睡眠制御分子を見出す。全体を通じて、睡眠という現象の謎の一つでも多く明らかにする。睡眠という心身の健康に不可欠な要素の理解は睡眠への新しい介入方法の開発につながり、国民の健康度恒常にも貢献できる。