

レム睡眠とノンレム睡眠の両方を調節する神経を同定

名古屋大学環境医学研究所 ストレス受容・応答研究部門 神経系分野Ⅱの研究グループ(山中章弘教授、常松友美研究員等)は、メラニン凝集ホルモン(MCH)を作る神経細胞(MCH 神経)が睡眠・覚醒の制御に関わっていることを様々な遺伝子改変マウスを用いることで解明しました。これまで、MCH 神経は摂食行動やエネルギー代謝に重要であることが報告されてきましたが、正確な生理的役割については十分わかっていませんでした。今回研究グループは、MCH 神経の活動を光で操作すること、また運命制御することに成功し、以下の知見を見出しました。(1)MCH 神経を活性化させると、レム睡眠が始まる、(2)MCH 神経だけを脱落させると、ノンレム睡眠時間が減少した。これらのことから、MCH 神経が睡眠の制御に関わっており、ノンレム睡眠とレム睡眠の両方の調節に重要な役割を担っていることを見出しました。今回の発見により、レム睡眠、ノンレム睡眠を調節する新たな神経回路が明らかになりました。未だに謎が多い睡眠覚醒を調節する神経回路とその動作の原理を理解することにつながり、今後睡眠薬の開発といった創薬に期待できると考えています。

なお、この研究成果は、5 月 14 日付(米国東部時間)で、米国神経科学学会誌「The Journal of Neuroscience(ザ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス)」に掲載されました。

レム睡眠とノンレム睡眠を調節する神経を同定 —睡眠覚醒を調節する新たな神経を発見—

【概要】

名古屋大学環境医学研究所神経系分野 II の研究グループ(山中章弘教授、常松友美研究員等)は、メラニン凝集ホルモン(MCH)を作る神経細胞(MCH 神経)が睡眠・覚醒の制御に関わっていることを様々な遺伝子改変マウスを用いることで解明しました。これまで、MCH 神経は摂食行動やエネルギー代謝に重要であることが報告されてきましたが、正確な生理的役割については十分分かっていませんでした。今回研究グループは、MCH 神経の活動を光で操作すること、また運命制御することに成功し、以下の知見を見出しました。(1)MCH 神経を活性化させると、レム睡眠が始まる、(2)MCH 神経だけを脱落させると、ノンレム睡眠時間が減少する。これらのことから、MCH 神経が睡眠の制御に関わっており、ノンレム睡眠とレム睡眠の両方の調節に重要な役割を担っていることを見出しました。

【ポイント】

- 神経活動の光操作技術を使って、MCH 神経だけの活動を光を使って活性化、抑制できる遺伝子改変マウスを作成しました。
- MCH 神経の活動を活性化することで、レム睡眠を増やすことに成功しました。
- MCH 神経だけを脱落させたマウスでは、ノンレム睡眠時間が減少することが分かりました。

【背景】

ヒトの場合、1日8時間の睡眠をとるとすると、実に人生の約1/3を睡眠に費やすこととなります。睡眠には、脳が休んでいるノンレム睡眠と、脳が活動しているレム睡眠があります。必ずノンレム睡眠が先行し、その後にレム睡眠が現れます。一晩のうちにこのサイクルを約90分の周期で数回繰り返し、朝を迎えます。このノンレム睡眠とレム睡眠の切り替えの時に脳の中での神経が働いているのかよく分かっていませんでした。

今回の研究では、本能行動の制御に重要な脳の領域である視床下部に局在しているメラニン凝集ホルモン(MCH)を産生する神経に着目しました。MCH 神経はこれまで摂食行動やエネルギー代謝に関わっており、一方で睡眠にも関わっているという報告もあり、その生理的役割は研究者の中でも議論的的となっていました。そこで今回、MCH 神経だけの活動を急性的に光で操作する技術と、MCH 神経だけを慢性的に脱落させる技術を使って、MCH 神経の生理的役割を明らかにすることにしました。

【研究の内容】

本研究では、MCH 神経だけの活動を自在に制御したり、MCH 神経だけを脱落させたりする

ために、新たに3種類の遺伝子改変マウスの作出を行いました(図)。

- (1) 青色の光を照射することで神経活動を活性化できる光スイッチ分子、チャネルロドプシン2(注1)をMCH神経だけに発現するマウスを作成しました。このマウスの脳内に青色光を照射し、MCH神経の活動だけを活性化すると、レム睡眠の割合が約3倍に増えることが分かりました。また、ノンレム睡眠の時にMCH神経を活性化した場合に、速やかにノンレム睡眠からレム睡眠に切り替わることを見出し、レム睡眠を誘導することに成功しました。このことから、MCH神経の活性化がレム睡眠のスイッチとしての役割を持っている可能性が考えられます。
- (2) 緑色の光を照射することで神経活動を抑制できる光スイッチ分子、アーキロドプシンT(注2)をMCH神経だけに遺伝子導入したマウスを作成しました。このマウスの脳内に緑色光を照射し、MCH神経の活動を抑制しました。しかし、マウスの睡眠覚醒の状態に変化は見られませんでした。このことは、MCH神経の活動はレム睡眠を誘導するために十分条件であって、必要条件ではないことを示しています。脳の中にはMCH神経以外にもレム睡眠制御を担っている神経が存在している可能性を示唆する結果です。
- (3) 次に、MCH神経だけを特異的に脱落させてしまったら、マウスの睡眠がどう変化するかを調べました。細胞死を誘導することのできるジフテリア毒素A断片をMCH神経だけに発現させたマウスを作成しました。MCH神経だけが脱落すると、1日の中での覚醒時間が増加し、ノンレム睡眠の時間が減少することが明らかとなりました。予想されたレム睡眠への影響は全く見られませんでした。このことから、MCH神経は長期的にはノンレム睡眠の制御に関わっている可能性が考えられます。

以上のことから、MCH神経は睡眠の制御に重要な神経であり、ノンレム睡眠とレム睡眠の制御に関わっていることを明らかにしました。

【成果の意義】

MCH神経の生理的役割は十分わかっていませんでした。今回、MCH神経だけの活動や運命を制御することで、MCH神経がノンレム睡眠とレム睡眠の制御に関わっていることを示しました。これらの結果からノンレム睡眠とレム睡眠を調節する神経回路とその動作原理を理解することにつながり、今後睡眠薬の開発など創薬に期待できる結果と考えています。

【用語説明】

- 注1、青色光によって活性化される緑藻類クラミドモナス由来のタンパク質。陽イオンを通す膜タンパク質。光を照射することで神経細胞の活動を活性化することができる。
- 注2、緑色光によって活性化される古細菌由来のタンパク質。水素イオンを細胞の中から外に汲み出す膜タンパク質なので、光を照射することで神経細胞の活動を抑制することができる。

【論文名】

“Optogenetic manipulation of activity and temporally-controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation”

(MCH 神経活動の光操作と時期特異的な細胞死誘導の手法を用いた睡眠覚醒制御機構の解明)

Tomomi Tsunematsu, Takafumi Ueno, Sawako Tabuchi, Ayumu Inutsuka, Kenji F. Tanaka, Hidetoshi Hasuwa, Thomas S. Kilduff, Akira Terao, Akihiro Yamanaka

(常松友美、上野貴文、田淵紗和子、犬束歩、田中謙二、蓮輪英毅、Thomas S. Kilduff、寺尾晶、山中章弘)

掲載誌; *The Journal of Neuroscience*

研究内容を表した図

