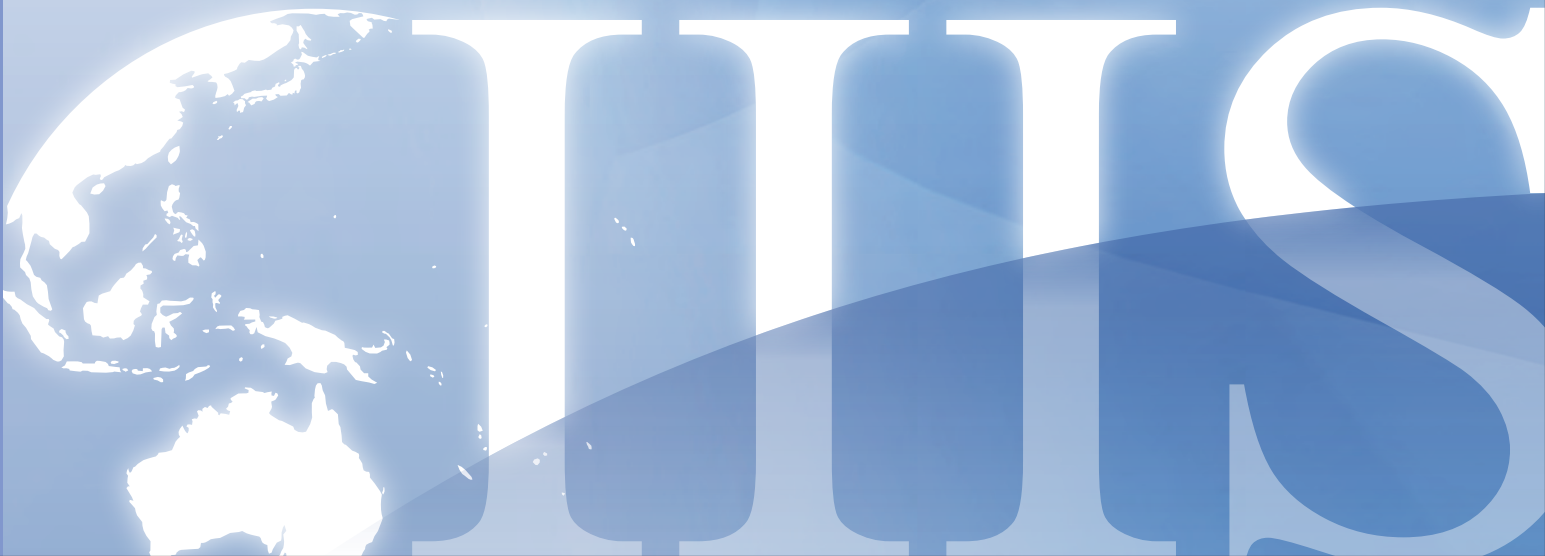




INTERNATIONAL INSTITUTE FOR INTEGRATIVE
SLEEP MEDICINE

国立大学法人 筑波大学
国際統合睡眠医科学研究機構



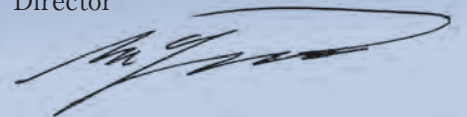
A MESSAGE FROM THE DIRECTOR

We aim to solve one of the biggest black boxes of today's neuroscience

Our discovery of the neuropeptide orexin and its prominent role in sleep/wakefulness regulation has generated a highly active research field in the neurobiology of sleep and metabolism. However, the fundamental governing principle for the regulation of sleep pressure, e.g., the question of what is the neural substrate for "sleepiness," remains a mystery. We focus on sleep neurobiology, and aim to solve one of the biggest black boxes of today's neuroscience.

We created a new U.S.-style "department" for premiere sleep research by learning from the merits of the U.S. academic systems and organizations while retaining the merits of the Japanese tradition, based on my own 20-plus-year experience in the U.S. This institute will provide a scientific culture and environment that strongly encourages all its members, regardless of career stage, to initiate truly interesting studies.

Masashi Yanagisawa
Director



World-class institute for sleep medicine, aiming to solve the mechanism of sleep/wakefulness by conducting basic to clinical research

The mission of IIIS is to be a multidisciplinary, international hub for the research to elucidate the fundamental mechanism of sleep/wakefulness, to develop strategies to regulate sleep, and to contribute to the enhancement of world health through combating sleep disorders and associated diseases.

ABOUT IIIS

We spend nearly one-third of our lives asleep. The mechanism and function of sleep, however, remain unclear. Many factors such as mental illnesses, food, drugs, and emotions, can affect sleep/wake regulation. Disorder of sleep is not only by itself a major problem in modern society, but also an established risk factor for metabolic syndrome and other lifestyle diseases. Deficiencies in healthy sleep cause significant social losses, and are linked to traffic accidents due to excessive sleepiness, increased prevalence of mood disorders, increased suicide deaths, and an increased caregiving burden due to wandering and delirium in the elderly. Thus, while sleep has been a perpetual topic of scientific inquiry that keeps attracting many great minds, it is also an important field in which society demands the development of strategies to remedy sleep disorders and associated diseases.

We gather globally prominent scientists from multiple research fields contributing to the neurobiology of sleep. They cooperate together to elucidate the fundamental principles of sleep/wake regulation, and develop new strategies to assess and treat sleep diseases as well as the closely associated metabolic and mental disorders.

FEATURES OF THE LAB

Our target field is sleep medicine, which is an inherently interdisciplinary field in terms of methodology, spanning molecular genetics, cellular biology, neurophysiology, neurochemistry, pharmaceutical sciences, medicinal chemistry, and clinical and social medicine. While focusing on sleep, the field is also interdisciplinary with respect to its integral research targets, e.g., studying mood disorders as well as metabolic diseases that are closely associated with pathological variations in sleep/wake states.

Japan has been producing a number of researchers who have made significant accomplishments in the field of sleep



medicine. Led by Director Yanagisawa, prominent scientists from multiple research fields contributing to the neurobiology of sleep will come together. The mission of IIIS is to be a multidisciplinary, international hub for this research.

By creating a hierarchically flat organization similar to “departments” in the U.S. academia, all scientists in the department freely discuss science with each other regardless of their age or career stage, constantly seeking for opportunities for formal and informal cooperation.

Our Mission :

- Solve the mysteries of sleep
- Develop novel approaches for sleep disorders
- Contribute to global health

New means of sleep intervention and medication based on discoveries in basic research

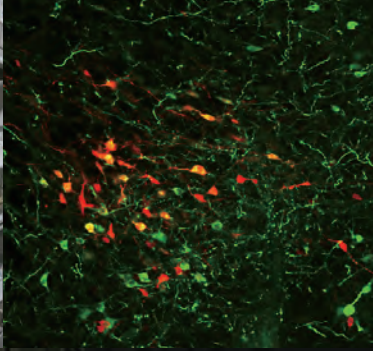
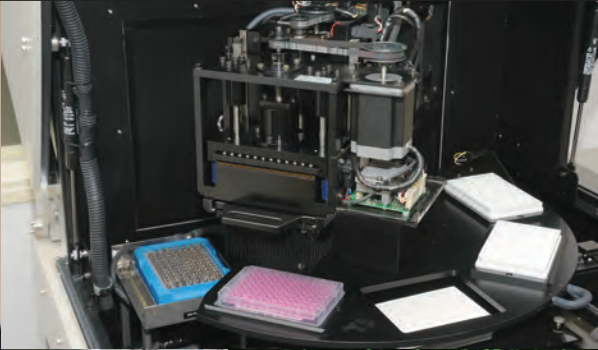
- Produce natural sleep
- Promote activity during waking hours
- Enhance mood stability
- Provide resistance to obesity



Promote health in aging society

- Support healthy and positive aging
- Reduce medical and nursing costs
- Promote a society in which young people can have hope for the future





World-class institute for sleep medicine, aiming to solve the mechanism of sleep/wakefulness by conducting basic to clinical research



PRINCIPAL INVESTIGATORS

Core Research Group



Masashi Yanagisawa / Hiromasa Funato

In order to crack open the black box of sleep/wake control, Dr. Yanagisawa and Dr. Funato's laboratory is engaged in a highly ambitious project aiming at forward genetic analysis of randomly mutagenized mice for sleep abnormalities. They have so far screened >5,000 mice and identified a dozen pedigrees with heritable sleep abnormalities. Causative gene mutations will soon be identified in these pedigrees by chromosomal mapping and next-generation DNA sequencing. Those genes will reveal a central pathway for the regulation of sleep. Another approach they are actively pursuing is to develop small molecule agonists for the orexin receptor. These compounds will not only be indispensable chemical tools to manipulate sleep and wakefulness in experimental animals, but also become candidates of a novel drug for the mechanistic treatment of narcolepsy and other conditions with excessive sleepiness.



Takeshi Sakurai

Dr. Sakurai, well-noted for his research on arousal control mechanisms and discovery of the neuropeptide orexin with current IIS director, Masashi Yanagisawa (Sakurai, et al. Cell 1998, which presently exceeds 3000 citations), is additionally interested in circadian rhythm-associated behaviors including eating, emotions and general social interactions. Currently, his laboratory's research topics include the following: 1. Elucidation of sleep-wake controlling mechanisms, 2. Mechanisms behind narcoleptic and cataplectic attacks. Besides the above, his group is actively involved in joint research projects with other laboratory members.



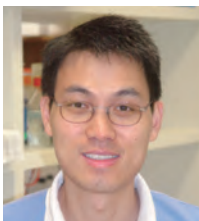
Yoshihiro Urade

Dr. Urade's laboratory is investigating molecular mechanisms of sleep-wake regulation by endogenous sleep-promoting substances, such as prostaglandin D₂ and adenosine. His research group established the sleep bioassay system to monitor the electroencephalogram, electromyogram and locomotor activity of various gene-manipulated animals under a freely moving condition. If necessary, they can infuse drugs into the cerebrospinal fluid space, stimulate the target nucleus in the brain, and record the neural activity of a certain nucleus of freely-moving animals. By using these systems, his group identified the sleep centers in the ventrolateral preoptic area and the nucleus accumbens shell, and revealed the neuronal circuit between the sleep centers and various arousal centers. Combined with modern gene-manipulation and neuroscience technologies, they attempt to clarify more precisely the molecular mechanism and neural circuits of sleep-wake regulation. Their research is also useful to improve our daily sleep and the quality of life by controlling our innate sleep-wake regulatory system.



Robert Greene

Slow wave activity (SWA) power expressed during slow wave sleep (SWS) increases proportionally with prior waking duration and decays during SWS. This large circuit phenomena is the most robust index of sleep need currently available, yet little is known about the local circuit and cellular activities that are responsible for its generation. Further, it has been proposed that the up states occurring during SWS are electrophysiologically identical to stabilized up state membrane potentials during waking (W) and that SWA reflects a destabilized up state, but this has not been rigorously investigated. Dr. Greene's research group plans to employ whole cell patch clamp recordings of cortical, pyramidal cells and interneurons acquired in vivo in un-anesthetized rodents during W and SWS, in conjunction with local field recordings, imaging of intracellular free calcium concentration and optogenetically controlled activation of distinct morphological subsets of interneurons to investigate the local network and cellular mechanisms involved in SWA generation.



Qinghua Liu

Sleep is essential for normal brain functions and viability in mammals, however, the molecular circuits of sleep regulation remain a fundamental mystery in modern biology. Dr. Liu's research group will integrate biochemical, chemical biology, and genetic approaches to identify key genes in sleep/wake regulation in mice: 1) They will use the state-of-the-art quantitative mass spectrometry (e.g. SILAC) to compare brain proteome between wild type and sleep mutant mice, isolated from a forward genetic screen, to identify candidate sleep regulatory genes; 2) They will develop a novel and rapid technology for adult- and brain-specific knockdown (or knockout) of candidate genes to investigate their functions in sleep/wake regulation; 3) They will conduct in vivo screening of natural or synthetic small molecules to identify sleep-promoting compounds. Together, these multi-disciplinary studies will uncover novel mechanism of sleep regulation and develop novel sleep medicine.



Hiroshi Nagase

The target compounds of Dr. Nagase's laboratory research are orexin receptor agonists. His research group has already succeeded to design and synthesize highly potent and selective small molecules for the orexin 2 receptor. One of the compounds, YN-1055 is the first and most selective non-peptide for the orexin 2 receptor (EC₅₀= 20nM) in the world. They are now trying to improve the activity and selectivity for the orexin 2 receptor and also obtain the orexin 1 or mixed agonist for orexin 1 and 2 receptors. They are also interested in opioid receptor type and subtype selective ligands which have no morphine-like side effects (i.e. addiction, constipation and respiratory depression) and also aversive effects such as the psychotomimetic effect, which U-50488H (Upjohn-type κ agonist) has. They have already obtained a selective κ agonist, nalfurafine (TRK-820) which has no addiction and aversion and was released as an antipruritic agent for kidney dialysis patients in 2009. Now they are trying to modify the compound to improve the analgesic effect to apply it to cancer patients.

University of Tsukuba Collaborative Research Group



Ichiyo Matsuzaki

As a specialist in space medicine and industrial psychiatry, Dr. Matsuzaki has extensively contributed to industrial hygiene and mental health support activities, including sleep monitoring, in a number of private enterprises and national/local public bodies. His research in the field of space medicine has crossed into astronaut selection and training as well as in mental care for astronauts during stays in the International Space Station, made possible by his position as Senior Researcher of the Japan Aerospace Exploration Agency (JAXA). His research aims serve a practical macro policy-making agenda, with achievements woven into a "Comprehensive Mental Health Support System from Primary to Tertiary Prevention" using knowledge management methodology where practical and scientific information are combined.



Hitoshi Shimano

Dr. Hitoshi Shimano is engaged in research dealing with the energy sensing system of starvation and satiety in vivo and unknown roles of tissue fatty acids for cellular physiological and pathological signals through energy transcription factors such as SREBP. His work has been known worldwide and highly praised for its uniqueness and originality, for instance, showing that modification of tissue fatty acid by an enzyme Elov6 could be a new strategy for obesity-related disorders (insulin resistance, atherosclerosis, and steato-hepatitis) without amelioration of obesity. The research findings and concept are deeply involved in a wide variety of diseases including not only metabolic diseases such as diabetes, dyslipidemia, and cardiovascular diseases, but also chronic inflammatory diseases and even cancers. His lab has recently been attempting to reveal novel functions of tissue fatty acids that might help the understanding of broader biology including brain and mental function and disorders linking to sleep and life-related diseases.



Junichi Hayashi

Dr. Junichi Hayashi has been studying mitochondrial DNA (mtDNA) for more than 20 years which is located in the mitochondria, the energy factories of the cell. He provided the first evidence that deleted mtDNA found in the cells from patients with mitochondrial diseases causes mitochondrial malfunction using intercellular mtDNA transfer technology which Hayashi and his colleagues developed. Recently, he and Dr. Kazuto Nakada have been engaged in research with experimental data showing that a specific mtDNA mutation which results in overproducing reactive oxygen species can be responsible for the metastasis, diabetes, and B-cell lymphoma development. Their continued effort to elucidate the mechanism of paternal mtDNA elimination led to a surprising finding that innate immune systems can recognize and exclude the cells with very small changes in mtDNA, resulting in the exclusion of the cells with the mutated mtDNA from mice.



Akiyoshi Fukamizu

Biological homeostasis is regulated by a series of chemical reactions in response to external and environmental stimulus. A variety of signals through the plasma membrane are integrated into the nucleus, where histones and transcription factors are modified by phosphorylation, acetylation, ubiquitination, and methylation that are catalyzed by modification enzymes, thereby controlling gene expression. In the laboratory of Dr. Akiyoshi Fukamizu, researchers aim to understand the molecular mechanisms of life style-related and pregnancy-associated diseases, how nutritional and stress conditions regulate epigenomic functions, by using the genetic techniques with animal models such as mice. Pregnancy is a normal physiological process that requires the synchronized adaptation of multiple organ systems. Dysregulation of these homeostatic controls during pregnancy can lead to serious disorders, such as hypertensive disorders, which Dr. Fukamizu and his colleagues are also actively researching.



Satoru Takahashi

Dr. Satoru Takahashi has been focused on the mechanisms of formation of diseased and normal tissues by changes in gene expression and function. To further elucidate the relation between disease genes and morphological phenotypes, he has adopted the use of genetically manipulated mice. Particularly he generated various genetically manipulated mice for the GATA transcription factors that are expressed in the hematopoietic system, to find out at the nucleotide sequence level that GATA-1 is required for the differentiation of erythrocytes, megakaryocytes, eosinocytes, and mast cells, and that more than one regulatory sequence is needed for the control of their expression. His laboratory has started investigating yet less noted large Maf transcription factors. Large Maf transcription factors were originally identified in Japan, but their function in the body and their possible involvement in diseases were unknown at that time. Dr. Takahashi's laboratory has been generating genetically manipulated mice for 4 large Maf transcription factors that are conserved in humans and mice.

Satellite



Tetsuo Shimizu (School of Medicine, Akita University)

The department of Dr. Tetsuo Shimizu and Dr. Takashi Kanbayashi is one of the international clinical research centers on sleep disorders, especially on those with excessive daytime sleepiness such as narcolepsy. Their laboratory analyzes CSF samples of over a thousand patients with excessive daytime sleepiness from all over the world. Measurements of various peptides in CSF such as orexin, MCH, QRFP, etc., are ongoing. In collaboration with several other institutes, they and their researchers evaluate CSF histamine and several autoimmune antibodies such as anti-aquaporin-4 (AQP4) and anti-NMDA receptor antibodies. They have proposed that CSF orexin might be a trait marker and histamine might serve as a state marker of narcolepsy. Recently, through their research, some patients were discovered with symptomatic narcolepsy that had the anti-AQP4 antibody and also low levels of CSF orexin. This may be the first direct evidence indicating symptomatic narcolepsy caused by the autoimmune process.



Carla Green (University of Texas Southwestern Medical Center)

Dr. Carla Green has long been interested in circadian biology. She has identified a number of circadian clock-controlled genes, including a novel rhythmic gene *Nocturnin*, in the *Xenopus* retina. Her own laboratory continued to use that model system to study molecular mechanisms of retinal clock function, developing tools to perturb clock function molecularly in transgenic *Xenopus*. She also continued her studies on the *Nocturnin* gene and demonstrated that this gene encodes a deadenylase – a polyA-specific ribonuclease that removes the polyA tails from mRNAs. More recently, her laboratory has begun to focus entirely on mammalian model systems and has continued to focus on *Nocturnin* and its role in clock control of metabolism. The Green research group also works on the role of the Cryptochrome proteins in the central circadian mechanism and on circadian mechanisms of post-transcriptional control. Her laboratory is currently extending these studies to examine post-transcriptional regulatory mechanisms that contribute to neuronal function during sleep.

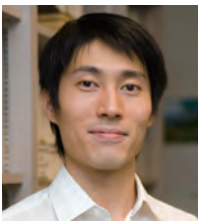


Joseph Takahashi (University of Texas Southwestern Medical Center)

Dr. Joseph Takahashi has pioneered the use of forward genetic approaches for the discovery of genes regulating behavior in the mouse. His work has had broad impact in the fields of neuroscience, genetics and molecular biology. Using a phenotype-driven mutagenesis strategy, Takahashi isolated the first circadian rhythm mutant in the mouse (named *Clock*). Three years later in a tour de force, Takahashi identified the *Clock* gene by a combination of transgenic "rescue" and positional cloning. These landmark experiments revealed that the *Clock* gene encoded a novel member of the basic-helix-loop-helix – PAS family of transcription factors. The cloning of *Clock* provided an important molecular entrée into the circadian mechanism of mammals and formed the foundation for describing the molecular mechanism of the circadian clock as a transcription-based feedback loop. This initial work was rapidly followed by the discovery of additional core circadian genes over the next three years and led to a description of a conserved clock mechanism in animals. Recently, Takahashi and his colleagues have determined the crystal structure of the CLOCK:BMAL1 transcriptional activator complex and have identified the genomic targets of the core circadian transcriptional regulators throughout the genome.

JUNIOR PRINCIPAL INVESTIGATORS

Core Research Group



Masanori Sakaguchi

After receiving his medical degree from the University of Tsukuba in 2001, Dr. Sakaguchi continued to pursue a research-oriented career in neuroscience, focusing on regenerative medicine, adult neurogenesis and memory in particular. His experience abroad and career thereafter provided him with a firm grasp of world-class techniques (optogenetics, neuronal tracing, behavioral neuroscience, etc.) but furthermore, with an open-mindedness in understanding both Western and Eastern cultures and sufficient communication abilities (fluent English and intermediate-level Chinese) all so vital in scientific research today. Currently, at IIS his research group strives to investigate the relation between sleep and memory. They hope to clarify the still unanswered questions regarding narcoleptic and cataplectic attacks, neuronal networks possibly involved in sleep-wake transitions as well as the further elucidation of sleep stages and their significance towards memory consolidation.



Michael Lazarus

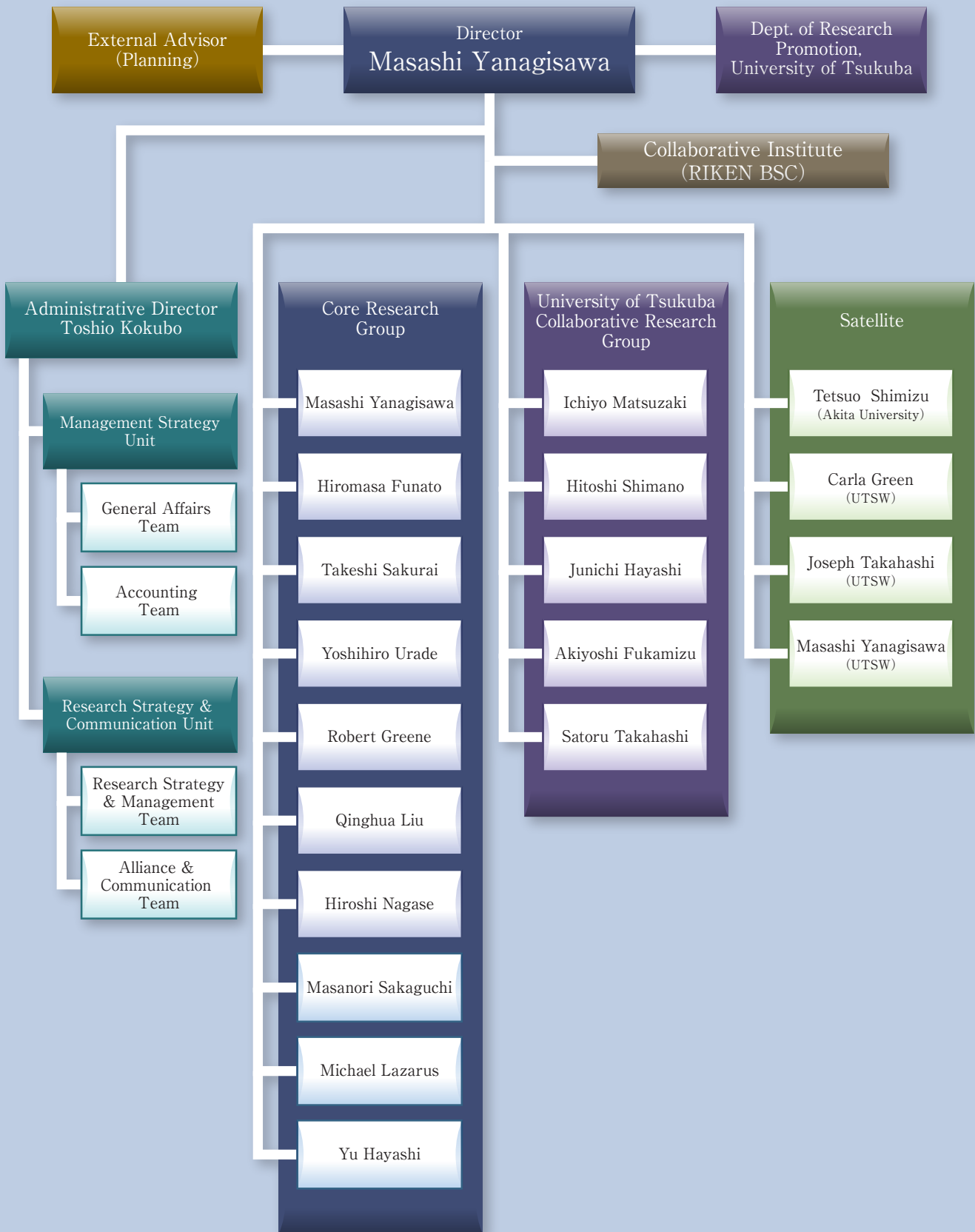
Dr. Lazarus and his research group are interested in the role of adenosine in sleep-wake regulation. In particular, adenosine A_{2A} receptors are densely expressed on striatopallidal neurons of the basal ganglia, where dopamine D_2 receptors are co-expressed with A_{2A} receptors and involved in motor function, habit formation, and reward/addictive behaviors. They want to know the extent to which A_{2A} and D_2 receptors in the basal ganglia contribute to the regulation of sleep and waking. They have recently shown that caffeine induces wakefulness by blocking the action of adenosine on A_{2A} receptors in the nucleus accumbens indicating that the nucleus accumbens is a core structural element for the control of sleep and wakefulness within the basal ganglia. These findings further suggest the intriguing possibility that the motivational state may be an important fundamental regulator of sleep and wake (Lazarus et al., *Trends Neurosci*, doi: 10.1016/j.tins.2012.07.001).



Yu Hayashi

Sleep in mammals has evolved into a complex phenomenon composed of two distinct states, REM (rapid eye movement) sleep and non-REM sleep. REM sleep is the major source of dreams, whereas non-REM sleep is characterized by a synchronous brain activity called slow waves. Little is known, however, about the evolutionary origin or individual roles of these two sleep states. Dr. Hayashi's laboratory will address these questions through identification and manipulation of the neurons that function as the REM/non-REM sleep switch using mice. While REM and non-REM sleep are unique to certain vertebrate species, sleep itself is a widely conserved phenomenon. The nematode *Caenorhabditis elegans*, with its genetic accessibility and well-defined neural circuit, is a powerful means for neuroscience research. Therefore, his laboratory also aims to elucidate widely conserved molecular mechanisms underlying sleep using *C. elegans*.

ORGANIZATION CHART



ORGANIZATION CHART



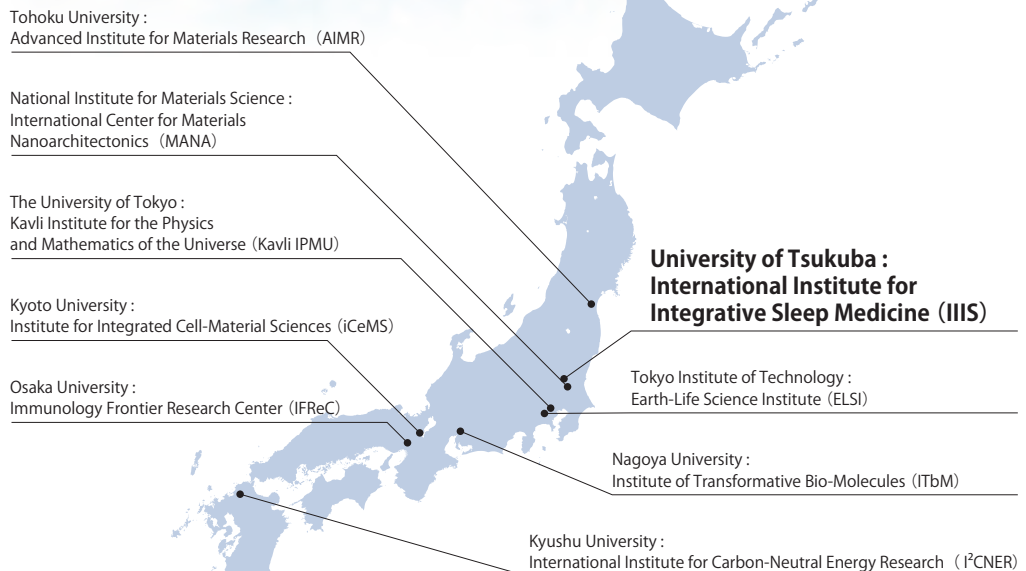
ABOUT WPI

The World Premier International Research Center Initiative (WPI) was launched in 2007 by the Japanese Government's Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) with the aim of building globally visible research centers with high research standards and excellent research environments to accommodate globally prominent researchers. The program is underscored by four main concepts: advancing leading edge research, establishing international research environments, reforming research organizations, and creating interdisciplinary domains. To realize them, the WPI centers advance research activities and create new disciplines under the strong leadership of their center director. The International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIIS) was established on December 1, 2012, following the FY 2012 selection round of its application for the WPI. The initiative seeks to create a vibrant environment where frontline researchers, regardless of nationality, are invited from around the world to engage in research where they are accompanied by an administrative support system that allows these scientists to fully devote themselves to their research. In addition, we are planning for a new building to be completed in FY 2014 that will serve as the core facility for IIS, creating a suitable environment that allows our researchers to conduct their research activities in a fully furnished space with state-of-the-art equipment together under one roof.



ABOUT WPI

「WPI」Research Center Initiative



機構長からのメッセージ

現代神経科学最大の謎を 解き明かしたい

私たちによる、新規神経ペプチド「オレキシン」とその睡眠覚醒制御における重要な役割の発見により、睡眠学と代謝学の新しい研究領域が創成・展開されてきました。しかしながら、睡眠覚醒調節の根本的な原理、つまり、そもそも「眠気」の神経科学的な実体は一体何なのか、全く分かっていません。本機構では、「睡眠」にテーマを絞り、この現代神経科学最大の謎を解き明かしたいと考えています。

また、私自身の米国での経験を活かし、米国の大学システムの良い所に学び、かつ日本の伝統の良い部分を取り入れて、機構に所属する全ての研究者が、各自のキャリアステージを問わず、「真に面白い」研究に着手するよう常に奨励しつづける環境と研究文化を提供し続けます。

国際統合睡眠医科学研究機構長

柳沢正史

睡眠覚醒機構の解明を目指し、基礎から臨床までを網羅する 世界トップレベルの睡眠医科学研究拠点

睡眠覚醒の神経科学および関連領域の世界トップレベル研究者を集結し、睡眠覚醒機構を解明し睡眠を制御する戦略を開発することを目指し、睡眠障害および関連する疾患の制御を通して人類の健康増進に貢献したいと考えています。

機構について

私たちは人生のおおよそ三分之一を眠って過ごします。しかしながら、この“眠る”という現象は未だにきちんとメカニズムや役割を説明できない現象です。また、様々な原因でこの睡眠が乱されると睡眠障害が起こることは現代社会で大きな問題になっています。睡眠障害のもたらす社会的損失は大きく、過度の眠気による自動車事故発生、気分障害患者の増加、自殺者の増加、徘徊やせん妄に伴う介護負担の増大につながっています。このように、睡眠はピュア・サイエンスとして古来より科学者の好奇心を惹きつけてきた対象であるとともに、その破綻である睡眠障害および関連する疾患を制御する方法の開発が要請される重要な分野です。

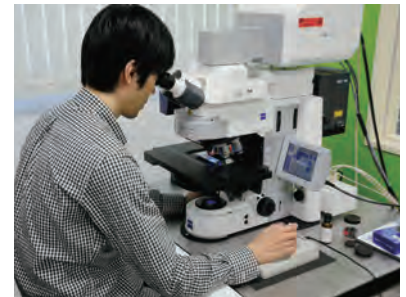
国際統合睡眠医科学研究機構 (IIS) は、睡眠覚醒の神経科学および関連領

域の世界トップレベル研究者を集結し、睡眠覚醒制御機構を解明するとともに、睡眠調節に介入する方法を開発し、睡眠障害および関連の深い代謝疾患や精神疾患の診断・治療のための新しい戦略を開発することを目指します。

機構の特徴

IISは、分子遺伝学、細胞生物学、神経生理学、神経化学、薬学、医薬化学、臨床医学、社会医学を融合した睡眠医科学分野を対象とします。睡眠に焦点を当てながらも、睡眠覚醒状態の変動や睡眠の破綻と関連の深い気分障害や代謝・内分泌系の病態も統合して研究していく、世界にも例のない全く新しい睡眠研究拠点となります。

我が国は、睡眠医学研究分野で大きな成果を挙げた研究者を輩出してきました。その代表的な存在である機構長を中心として、第一線で活躍する研究



者を世界各地から招集し、国際的な睡眠医科学研究のハブとなることを目指します。

米国の主要な大学における「小型デパートメント」風な組織を形成することで、サイエンスに関する限りキャリアステージの違いを超えて互いに対等な立場で議論し、フォーマルな共同研究・インフォーマルな助言・相談等を問わず互いの研究を連携していきます。

IISのミッション：

- 「睡眠をめぐる謎」の解明
- 睡眠障害および関連疾患への新規治療法開発
- グローバル・ヘルスへの貢献

基礎医学の新知見に基づく睡眠障害および関連疾患の新規治療的介入法の開発

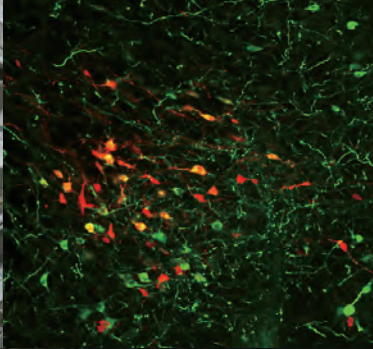
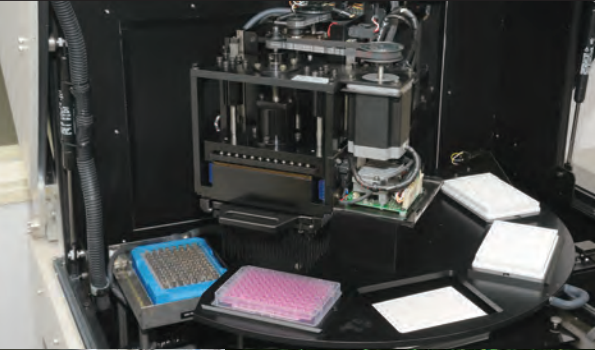
- 自然な眠りを促す
- 覚醒時の活動性を高める
- 気分の安定性を高める
- 肥満、糖尿病への抵抗性を強める



高齢化社会における健康増進

- 健康で前向きな加齢をサポートする
- 医療・介護費用の軽減をもたらす
- 若者が将来に希望を持てる社会づくりに貢献する



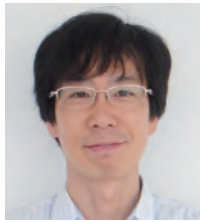


睡眠覚醒機構の解明を目指し、基礎から臨床までを網羅する世界トップレベルの睡眠医科学研究拠点



主任研究者

コア研究グループ



柳沢 正史／船戸 弘正

睡眠・覚醒というブラックボックスをこじ開けるため、柳沢／船戸グループではフォワード・ジェネティクスを用いた野心的なプロジェクトが進行しています。これまでにランダムに突然変異を生じたマウスを5000匹以上スクリーニングし、遺伝性に睡眠異常を示す10程度の家系を確立してきました。睡眠異常の原因遺伝子は、染色体マッピングや次世代DNAシーケンスによって間もなく同定できるはずですが、同定された遺伝子から、睡眠制御のパスウェイが解明されるでしょう。他にも様々な研究プロジェクトが動いていますが、特に力を注いでいるのが、オレキシン受容体に対する低分子量アゴニストの開発です。この化合物は、実験動物の睡眠覚醒研究に不可欠なツールとなるだけでなく、ナルコレプシーなど過眠症状を呈する疾患への、病態生理に基づいた本質的な新薬候補となります。



櫻井 武

櫻井教授は睡眠覚醒制御に関与する神経ペプチド（オレキシン）の発見者の一人で、オレキシン発見の報告（Sakurai, et al. Cell 1998）は2013年5月現在の被引用回数が3000を超えました。この他にも神経ペプチドの機能解明や摂食行動、サーカディアンリズムをはじめとした脳や感情、情動、行動の研究にも取り組んでいます。現在、主に扱っているテーマは、1.睡眠覚醒制御メカニズムの探求、2.ナルコレプシーの1種であるカタプレキシー（覚醒時にも関わらず感情の高ぶりをきっかけに起こる筋脱力発作）発作のメカニズムの探求、の2つになります。この他にもマウスの行動学やin vivo脳内多チャンネル記録など、他の研究室と共同研究を行っています。



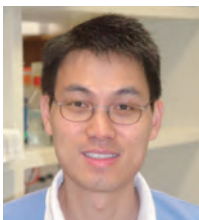
裏出 良博

裏出グループは内因性睡眠物質（プロスタグランジンD2、アデノシン）を用いて、睡眠覚醒の情報伝達系を追跡し、腹外側視床下部や側坐核殻部にある睡眠中枢を同定して、これらの睡眠中枢と様々なモノアミン系覚醒中枢との神経回路の連絡を明らかにしてきました。そのために様々な遺伝子改変実験動物の脳波と筋電位を非拘束状態で測定し、必要に応じて脳室内への薬液投与や特定の神経核の刺激、神経活動の記録が行えるシステムを開発しました。このシステムと最新の遺伝子改変や神経科学の技術を組み合わせ、睡眠覚醒調節の全体像を明らかにします。さらに、その研究成果を私たちの日々の睡眠の改善に繋げ、国民生活の向上に寄与したいと思えます。



Robert Greene

徐波睡眠中（SWS）の徐波成分（SWA）は覚醒時間に比例して増加し、睡眠時間中に減少します。この現象は現在入手可能な睡眠デマンド指標のうち、最も信頼性のある指標です。しかしながら、局所的な実行系神経回路がどのようになっているのか、さらにどのような細胞活動により引き起こされているのかといった点については、全く未知のままです。また、徐波睡眠中の興奮状態は、覚醒時の細胞膜電位の安定化した興奮状態と電気生理学的に同様であり、徐波活動は不安定な興奮状態を反映していると仮定されていますが、詳細については検証されてきていません。Greeneグループでは、皮質および錐体細胞と、覚醒時および徐波睡眠中の非麻酔下のマウスから得られた介在神経におけるin vivo全細胞パッチクランプによる測定だけでなく、さらに局所的な測定や、形態学的に特徴的な介在神経の細胞内カルシウム濃度を指標とするイメージングおよび光遺伝学的制御を試みていく予定です。これらのアプローチにより、徐波活動に関与するローカルネットワークおよび細胞活動の解明を目指します。



Qinghua Liu

睡眠は、ほ乳類の脳が正常に機能し生存していくために欠かすことができないものです。しかしながら、現代生物学において睡眠覚醒制御の分子機構は謎に包まれたままです。Liuグループでは、生化学ケミカルバイオロジー・遺伝学的手法を統合的に活用してマウスの睡眠／覚醒制御において鍵となる遺伝子の同定を目指しています。具体的には、1) 最高水準の定量的質量分析（SILACなど）を用いた野生型と睡眠異常を示したマウス脳のプロテオーム解析の実施；2) 睡眠／覚醒制御の機能解明を目的とした候補遺伝子の時期特異的および部位（脳）特異的なノックダウン（またはノックアウト）新規技術の開発；3) 睡眠促進分子同定のための天然・合成化合物のin vivoスクリーニングの実施などの複合的なアプローチにより、睡眠／覚醒の新規メカニズムを解明し、新規睡眠医学分野を開拓していきたいと考えています。



長瀬 博

長瀬グループではオレキシン受容体作動薬の設計・合成を目的に研究を行っています。すでに、オレキシン2受容体に世界で最も選択性の高い作動薬、YN-1055（EC₅₀=20 nM）の創出に成功しています。今後は、さらに活性、選択性の向上と同時に、オレキシン1受容体選択的作動薬、オレキシン1, 2受容体の両方に結合する作動薬の創出も目指すと同時に経口投与可能で血液脳関門透過性が高く、代謝、副作用、毒性の分離した作動薬を創出する予定です。また、我々はオピオイド受容体のκ選択的作動薬、ナルフラフィンを世界で初めて、難治性掻痒症治療薬として2009年に発売しました。この薬物は薬物依存性、嫌悪性の分離に成功した唯一のオピオイド系薬物ですが、鎮静作用が強く、術後疼痛の治療薬としての開発が困難でした。この薬理プロファイルを改善し、がん性疼痛治療薬としての開発も行っています。

学内連携グループ



松崎 一葉

松崎教授は、宇宙医学・産業精神医学を専門とし、国や地方公共団体、民間企業において、労働衛生対策および、睡眠を含めた労働者のメンタルヘルス対策データを収集して、確証にもついた有効な施策を立案し、成果を還元して、有効な健康支援活動を行ってきました。また宇宙医学の分野で、宇宙航空研究開発機構（JAXA）主任研究員として、日本人宇宙飛行士の選抜・訓練、ISS滞在中の精神心理支援手法をNASA・ESA・RSAなどの各国宇宙機関と連携しながら確立し実施してきました。これらの実績は、実践の知識と科学的な確証に基づいた知識を融合させ、マクロな政策立案に資するために「一次予防から三次予防までの包括的メンタル支援システム」として確立され、現場での実践的対応の個別事例対応をデータベース化し、統合的な支援システムとして、医師・労務管理責任者・コメディカル向けに構築しています。



島野 仁

島野教授は脂肪酸合成転写因子SREBP-1やTFE3など栄養転写因子の研究を通じて、エネルギー代謝制御における転写因子間のクロストークネットワーク機構を確立し、インスリン抵抗性等様々な生活習慣病病態との関連を示してきました。現在、空腹制御転写因子CREBHの解析や絶食摂食すなわちin vivoにおけるエネルギー状態の感知システムの解明を目指しています。また脂肪酸延長酵素Elovl6を介した組織脂肪酸組成制御の生理病態意義、メカニズムの解明に挑んでいます。Elovl6KOマウスでは、肥満の改善を必要としない生活習慣病：インスリン抵抗性、糖尿病、動脈硬化症及びNASHの新しい治療戦略となります。さらに組織脂肪酸の質的制御という概念は、代謝疾患にとどまらず、炎症、脳機能、精神機能、ガン、睡眠など広範な生物現象を理解する一助となると期待されます。



林 純一

林純一教授は、細胞内のエネルギー工場であるミトコンドリアに存在するミトコンドリアDNA（mtDNA）の生理機能を20年以上研究し、細胞間でmtDNA分子を自在に交換する方法を駆使して、ミトコンドリア病の患者の細胞に散見される突然変異型mtDNA分子が、ミトコンドリア機能不全を引き起こすことを示しました。さらに、林教授は特定の突然変異を有するmtDNAが、かん転移や糖尿病を発症することも明らかにしています。最近では、突然変異型mtDNA分子またはそれに由来する遺伝産物が先天的免疫システムによってモニターされるという驚くべき可能性を提唱するに至っています。エネルギー代謝と睡眠覚醒との関係は近年興味を集めていますが、まだ謎に包まれています。



深水 昭吉

生体の恒常性は、外界、環境から受ける刺激に対する化学的な反応により制御されています。細胞膜を通過する多くの信号は核内へ集約され、修飾酵素によりヒストンと転写因子がリン酸化、アセチル化、ユビキチン化、メチル化されます。深水グループでは、生活習慣病や妊娠関連疾患、寿命に関する分子機構解明を目的とし、マウスや線虫等のモデル生物を用い遺伝学的技術を駆使して栄養やストレスがどのように後成的（エピジェネティック）メカニズムを制御しているか解き明かそうと活動しています。妊娠は、多臓器の調和した適応が必要な生理学的なプロセスであり、母体と胎児の恒常性を維持するため、エネルギーのバランス、浸透圧調節、炭水化物やアミノ酸、脂肪、栄養塩類、ビタミン等の代謝を劇的に変化させています。妊娠期間中の恒常性不全是、深刻な障害を引き起こす可能性があります。深水教授らは、それら高血圧などの妊娠中の合併症についても研究しています。



高橋 智

高橋教授は、これまで一貫して病変組織や組織構築がどのような遺伝子の発現や機能変化によって形成されるかの解明を目的として研究活動を行ってきました。より原因遺伝子と表現型としての形態変化の関係を明らかにしたいと考え、遺伝改変マウスの作製を研究に導入しました。特に、造血系に発現するGATA転写因子群の様々な遺伝子改変マウスを作製し、GATA-1が赤血球、巨核球、好酸球、マスト細胞の分化に必須の転写因子であること、その発現制御には複数の調節領域が必要であることを、塩基配列レベルで明らかにしました。その後これまであまり研究の行われていなかったlarge Maf転写因子群の研究を開始しました。large Maf転写因子群は、日本で同定された転写因子群ですが、その個体における機能や疾患との関連は明らかにされていなかったため、ヒトおよびマウスで4種類存在するlarge Maf転写因子群の遺伝子改変マウスを作製し、幾つかのヒト疾患と密接に関与していることを明らかにしました。

サテライト



清水 徹男（秋田大学 医学部神経運動器学講座精神科学分野）

秋田大学の精神科は、過眠症を来すナルコレプシーなどの睡眠障害を研究する国際的機関のひとつであり、各国の過眠症を患う1000人以上の脳脊髄液を分析し、オレキシン、MCH、QRFP等ペプチド類を測定してきています。いくつかの研究機関とも連携し、髄液ヒスタミンや自己免疫性の抗アクアポリン4抗体（anti-AQP4-Ab）、抗NMDA受容体抗体（anti-NMDAR-Ab）を定量・評価しています。清水教授らは、髄液オレキシンをナルコレプシーの病態マーカーとして、ヒスタミンを過眠症の状態マーカーとして提案しています。最近、症候性ナルコレプシーの患者のうち、anti-AQP4-Abが陽性であり、髄液オレキシン低値を呈する症例が散見されることを発見しました。この所見は、症候性ナルコレプシーの一部が自己免疫過程によって引き起こされたことを初めて示しています。



Carla Green (テキサス大学 サウスウェスタン医学センター)

Greenグループでは、これまで概日機構に焦点を当てた研究を行い、アフリカツメガエルでの新規リズム遺伝子Nocturninを含め、多数の概日制御遺伝子の同定に成功してきました。さらに、遺伝子組換えアフリカツメガエルにおいて分子生物学的に概日機能を錯乱させる技術を駆使して網膜の概日機能の分子機構を解明しました。また、Nocturnin 遺伝子がmRNAからpolyA末端を除くpolyA特異的ヌクレアーゼ、脱アデニル化酵素をコードしていることを明らかにしました。近年では、ほ乳類モデルシステムに注目し、代謝調節の概日制御におけるNocturninの役割解明を目指し、研究を行っています。さらには、中枢概日機構におけるクリプトクロームタンパク質の役割にも興味を持ち、概日機構の転写後制御機構解明の研究も行っています。転写後制御機構は睡眠中における神経機能にも重要な働きをしていると予想され、この研究に力を入れています。

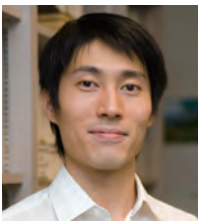


Joseph Takahashi (テキサス大学 サウスウェスタン医学センター)

Takahashiグループでは、マウスにおける行動制御遺伝子探索にフォワード・ジェネティクスを用いるという先駆的な研究を行ってきました。得られた研究成果は、神経科学、遺伝学、および分子生物学分野において多大なインパクトを与えたと言えます。表現型から変異遺伝子を探索するというストラテジーを用いて、マウスにおいて最初の概日リズム変異体(Clock)を得ることに成功しました。さらに遺伝子改変レスキュー法とポジショナルクローニングを組み合わせることで、Clock 遺伝子を同定し、本遺伝子がパーシックヘリックスループヘリックスPASファミリー新規転写因子であることを明らかにしました。Clock 遺伝子のクローニングにより、ほ乳類の概日機構の重要な分子機構が明らかとなり、転写に基づくフィードバック機構の基礎が確立されたと言えます。その他重要な9つの概日遺伝子候補を含めた概日経路の発見によって概日時計機構は動物間で広く保存されているということが明らかとなりました。近年では、CLOCK:BMAL1:BHLH-PAS 転写活性複合体の結晶構造を解明することに成功し、さらにゲノム上に重要な概日転写調節因子のゲノムターゲットとなる遺伝子を同定しています。

若手 主任研究者

コア研究グループ



坂口 昌徳

坂口准教授は2001年に本学医学専門学群を卒業し、その後、慶應大学、カナダ小児病院、理研脳センターにおいて、再生医学、成体脳における神経の新生、記憶などの分野で研究を続けてきました。その間、最先端の研究技術(光遺伝学、神経トレーシング、行動神経科学など)を習得しました。留学をきっかけに、より広い視野で物事を判断し、様々な文化圏の人々とコミュニケーションをとる能力(中国語、フランス語など)を高めることに興味を持ち、それは現在の研究生活にも大いに役立っています。現在、坂口グループでは、睡眠と記憶を中心とした研究を行っています。櫻井武教授との共同研究関係の下、記憶の固定化における睡眠の機能の解明、睡眠・覚醒の推移に関与する神経ネットワークの解明、ナルコレプシーという睡眠障害の症状の一つであるカタプレキシー発作のメカニズムの解明に取り組んでいます。



Michael Lazarus

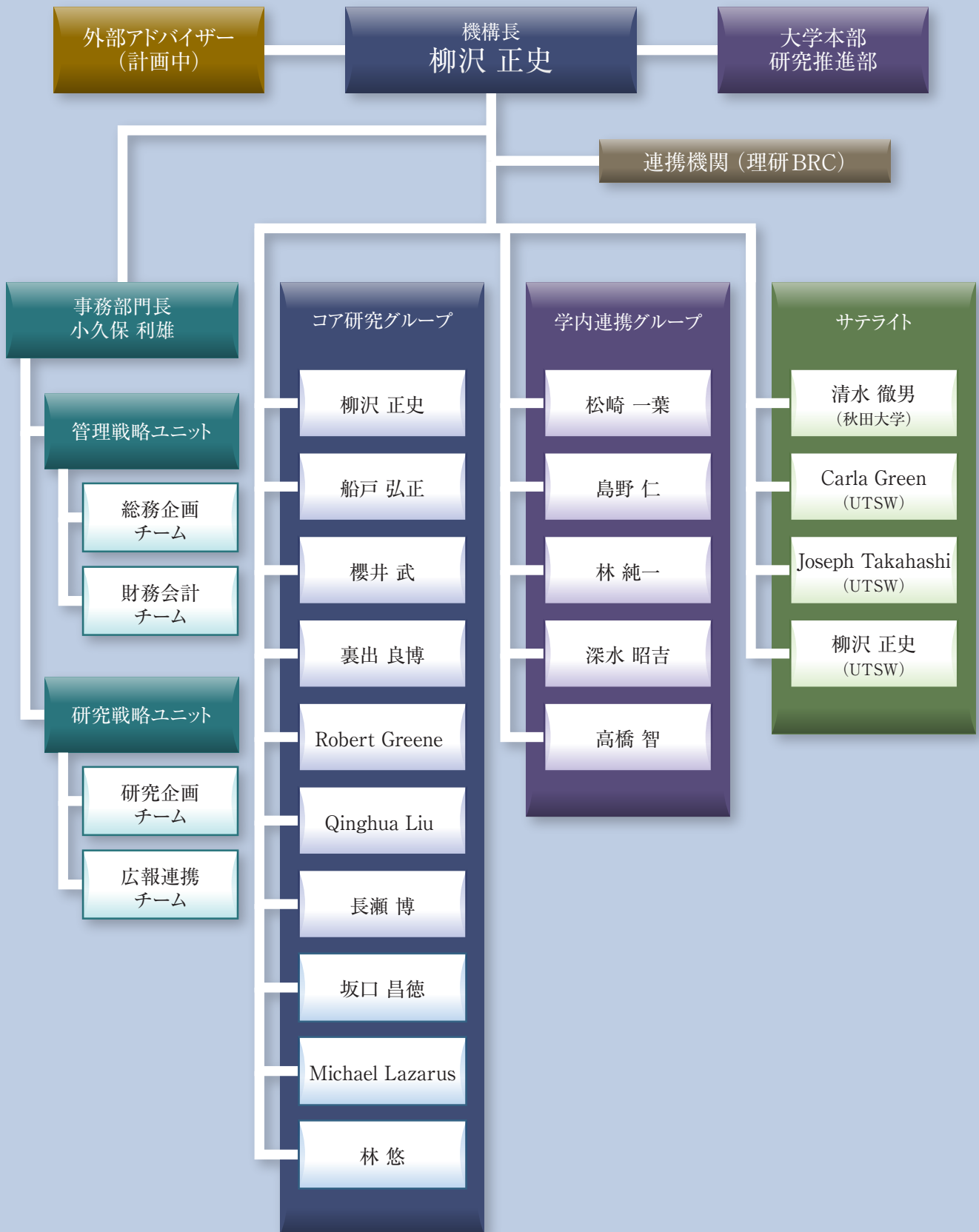
Lazarusグループではアデノシンによる睡眠覚醒調節機能に注目しています。アデノシンの受容体(A_{2A}受容体)は、大脳基底核の線条体淡蒼球系の神経にドーパミンD₂受容体とともに強く発現し、運動機能・習慣形成・嗜癖行動などに関与しています。Lazarus准教授らは最近、コーヒーなどにも含まれるカフェインが大脳基底核の一部分である側坐核のA_{2A}受容体をブロックし、覚醒を引き起こすことを見出しました。これはすなわち側坐核が睡眠覚醒調節に重要であり、さらにモチベーションが睡眠覚醒を左右する可能性を示唆しています。大脳基底核の睡眠覚醒調節における重要性を明らかにすることを旨とし、研究を進めています(Lazarus et al., Trends Neurosci, doi: 10.1016/j.tins.2012.07.001)。



林 悠

私たちの睡眠はレム睡眠とノンレム睡眠からなる複雑な生理状態です。レム睡眠は夢を生じ、一方、ノンレム睡眠は徐波と呼ばれる特徴的な脳活動を伴います。レム睡眠やノンレム睡眠の生理的役割や進化的起源は生物学上の大きな謎です。林悠グループはこうした謎を解くために、マウスを用いて、レム睡眠とノンレム睡眠を生み出す脳部位の同定・解析と操作を行います。また、レム睡眠やノンレム睡眠は一部の脊椎動物に固有の現象ですが、睡眠そのものは広くみられる現象です。そこで我々は、「眠気」の分子実体を明らかにするために、非常に単純なモデル動物である線虫C. elegansを用いた研究も同時に進めていきます。

組織図



組織図



「WPI」について

文部科学省は、世界から第一線の研究者が集まる、優れた研究環境と高い研究水準を誇る「目に見える拠点」の形成を目指して、2007年に世界トップレベル研究拠点（WPI）プログラムを開始しました。各拠点では、プログラムの4つの柱である「世界最高レベルの研究水準」「国際的な研究環境の実現」「研究組織の改革」「融合領域の創出」を実現するため、拠点長の強力なリーダーシップのもとで拠点形成活動が行われています。国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIS）は、平成24年度公募において本学の提案が採択されたことを受け、2012年12月1日付けで設立されました。世界から第一線の研究者を招聘し、日本人・外国人を問わず研究者が研究に専念できるような事務支援体制を整えるなど、環境整備を行っています。また、平成26年度には研究拠点の中核施設となる新研究棟が完成する予定で、研究者が一つ屋根の下に集結し、一体となって研究活動を行える環境が整えられます。



「WPI」のよう

「WPI」研究拠点



アクセス

ACCESS

●成田空港からのアクセス

到着ロビー1階の京成カウンターで(ターミナル1及び2)乗車券をお求めになり、成田空港(土浦・つくば~成田空港線(NATT'S))第1ターミナル8番、第2ターミナル10番から「つくばセンター」行きバスにお乗りください(所要時間約100分)。つくばセンター(つくばエクスプレス「つくば」駅)から「筑波大学循環(右回り)」行きのバス(又は「筑波大学中央行きバス」)に乗り(のりば6番)、「追越学生宿舎前」バス停で降車してください。

●つくばセンターからのアクセス

つくばセンター(つくばエクスプレス「つくば」駅)から「筑波大学循環(右回り)」行きのバス(又は「筑波大学中央行きバス」)に乗り(のりば6番)、「追越学生宿舎前」バス停で降車してください。車で来られる際には松見口からゆりのき通りを北進し、中央診療棟の看板を左折してください。

Access from Narita International Airport

The most direct way to reach Tsukuba is by the highway bus, Airport Liner NATT'S (Narita Airport - Tsuchiura/Tsukuba Line: NATT'S), from the airport. Purchase tickets at the KEISEI counter, which is located on the 1st floor of the arrival lobby both in Terminals 1 and 2. Take the bus bound for Tsukuba Center, departing from Terminal 1 Bus Stop No. 8 or Terminal 2 Bus Stop No. 10. The trip takes about 100 minutes, depending on traffic. Upon reaching Tsukuba Center, find the No. 6 Bus Stop and take the "University Loop-line On-campus Bus [Tsukuba Daigaku Junkan Bus]" running clockwise or alternately, take the "Tsukuba Daigaku Chuo" bus to "Oikoshi Gakusei Shukusha-mae". Proceed into the pathway on the same side as the exit of the bus.

Access from Tsukuba Center

From Tsukuba Center, find the No. 6 Bus Stop and take the "University Loop-line On-campus Bus [Tsukuba Daigaku Junkan Bus]" running clockwise or alternately, take the "Tsukuba Daigaku Chuo" bus to "Oikoshi Gakusei Shukusha-mae". Proceed into the pathway on the same side as the exit of the bus.



茨城県つくば市 Tsukuba, Ibaraki

国立大学法人 筑波大学
国際統合睡眠医科学研究機構



国立大学法人 筑波大学
国際統合睡眠医科学研究機構 (IIIS)
University of Tsukuba
International Institute for Integrative Sleep Medicine

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
TEL/FAX 029-853-3269 / 3782
E-mail : iiis@un.tsukuba.ac.jp
<http://wpi-iiis.tsukuba.ac.jp>

1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, 〒305-8575
+81-29-853-3269/3782
E-mail : iiis@un.tsukuba.ac.jp
<http://wpi-iiis.tsukuba.ac.jp>

