



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



# Director's message

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/wake regulation has generated a highly active research field in neurobiology of sleep. However, the fundamental governing principle for the regulation of sleep pressure, e.g., the question of (1) what the neural substrate for "sleepiness" is, (2) why we have to sleep, remains a mystery. Indeed, this is one of the biggest mysteries in today's neuroscience.

Based on my own 24-year experience as a PI in the US, and by learning from the merits of US academia while retaining the merits of Japanese traditions, IIS provides a scientific culture and environment that strongly encourage all members, regardless of career stage, to initiate and continue truly groundbreaking studies.

Director  
Masashi Yanagisawa





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

## About IIIS



We spend nearly one-third of our lives asleep. However, the regulation and function of sleep remain unclear. The importance of sleep is very clear because the loss of sound sleep lowers daytime performance and increases the risk of physical and mental disorders. Deficiencies of sleep cause a huge economic loss, burdening the Japanese society about 1.5 billion yen per year. IIIS approaches this social problem through interdisciplinary sleep science, consisting of basic neurobiology, pharmaceutical science, and experimental medicine.

IIIS is the world's premier institute aiming to elucidate the fundamental principles of sleep/wake biology, develop new strategies to diagnose, prevent, and treat sleep disorders, and contribute to promote human health through research activities.

Based on Yanagisawa's 20-plus-year experience as a PI at the University of Texas Southwestern Medical Center, IIIS has been established as the best and unique sleep research center in Japan, by learning from the merits of the U.S.-style academic "department." IIIS has created a free and vigorous atmosphere emphasizing: (i) flexible and timely appointments of independent PIs regardless of their age and career stage, with a necessary startup package (e.g., funding, personnel and space); (ii) a flexible and dynamic allocation of floor space for each laboratory to facilitate free and open communications; and (iii) sharing of major facilities and capital equipments among laboratories. IIIS manages the organization so that all researchers and students can vigorously communicate and maximize their potentials.

## Feature of the Institute

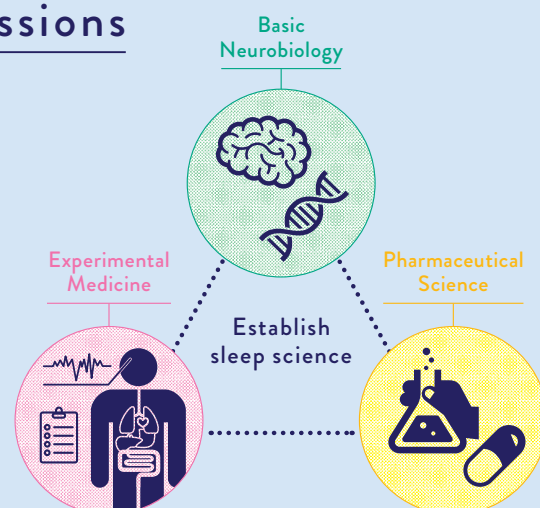


To uncover the mystery of sleep, and to solve sleep-related social problems

### Our missions

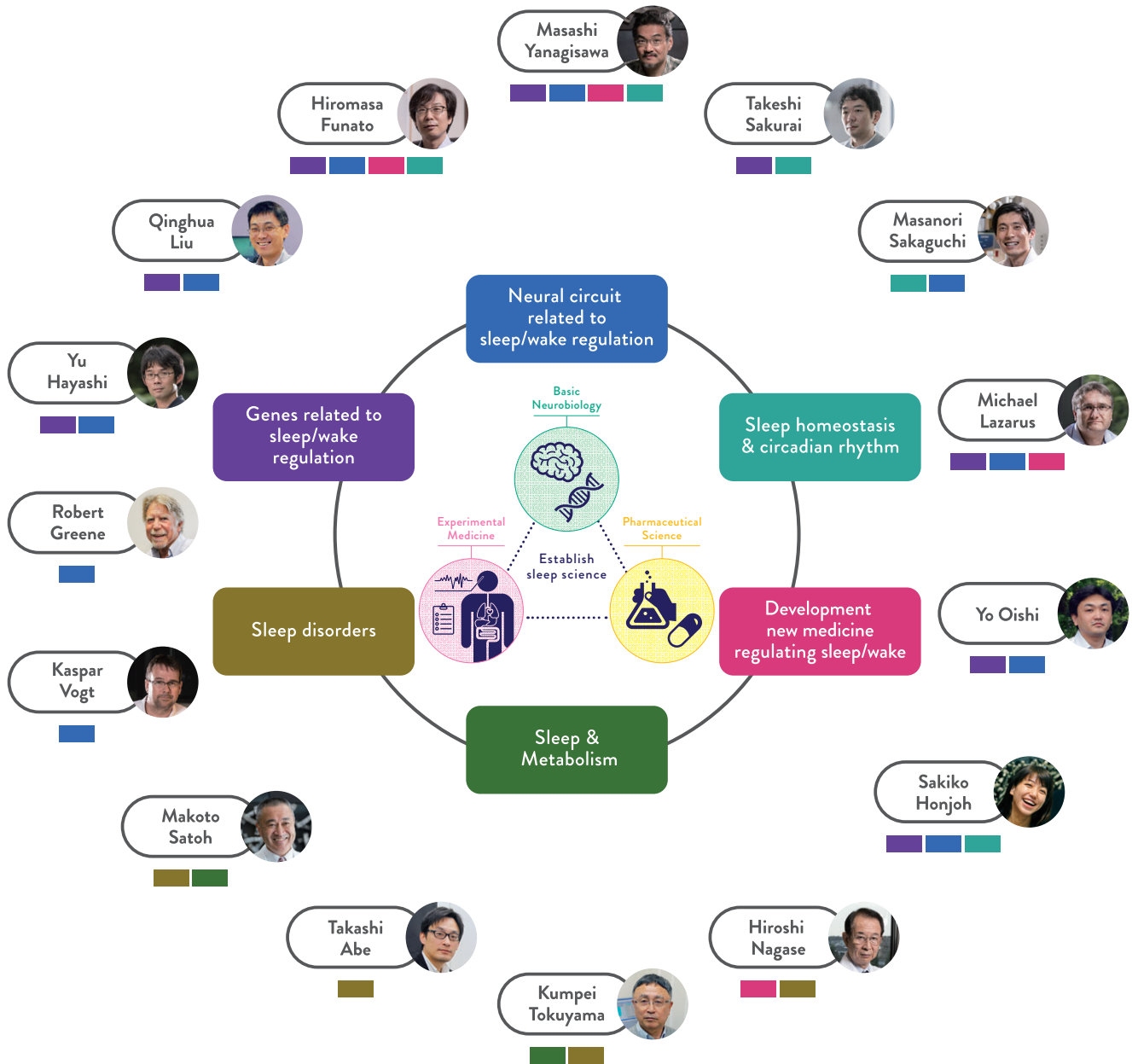
- mission 1 To elucidate the function of sleep and the fundamental mechanisms of sleep/wake regulation
- mission 2 To elucidate molecular pathogenesis of sleep disorders and related diseases
- mission 3 To develop preventive measures, diagnostic methods, and treatments for sleep disorders

To accomplish the missions above, IIIS has established a highly ambitious and novel research field, "sleep science," by integrating basic neurobiology, experimental medicine, and pharmaceutical science.



# About Labs

There are nine core labs including fifteen PIs and eight collaborative or satellite labs in IIS, covering various research fields e.g., molecular genetics, neuroscience, medicinal chemistry, human sleep physiology, etc. Those labs collaborate with each other to drive forward innovative sleep research.



## Satellite Labs

- Hitoshi Okamura
- Joseph Takahashi

- Kazuo Mishima
- Carla Green

## Collaborative Research Groups

- Ichiyo Matsuzaki
- Akiyoshi Fukamizu

- Hitoshi Shimano
- Satoru Takahashi



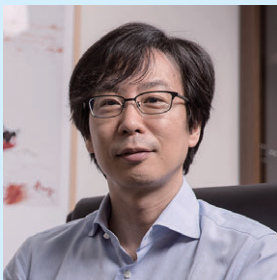
# Members



## Aiming to uncover the reciprocal linkage between intracellular events and sleep/wakeful behavior



Masashi Yanagisawa



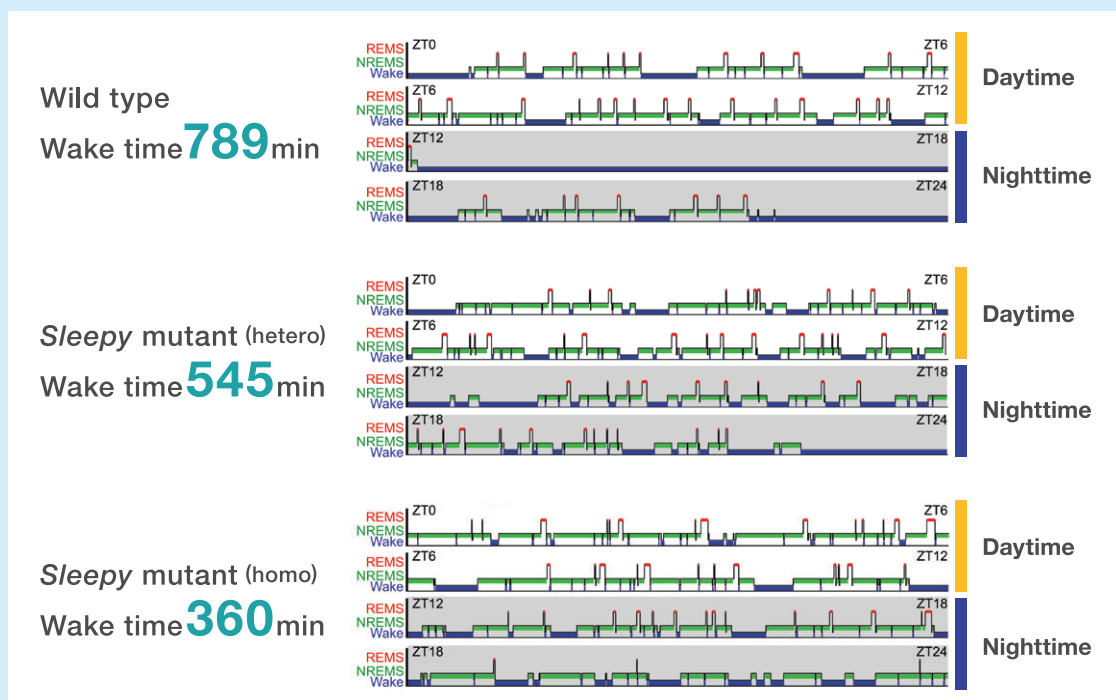
Hiromasa Funato

Our lab has been conducting a forward genetic research on sleep/wakefulness using randomly mutagenized mice. Luckily, we succeeded in identify a protein kinase, SIK3 and a non-selective cation channel, NALCN as novel molecules regulating non-REM sleep and REM sleep, respectively.

*Sik3*-mutant mice (*Sleepy* mutant mice) that lack a well-conserved phosphorylated site, show a long total non-REM sleep time. These findings suggest that SIK3 may constitute an intracellular signaling pathway which regulates sleep need. To unravel an enigmatic molecular mechanism for sleep need, we employ a variety of research techniques including quantitative phosphoproteomics and gene-modified mice using CRISPR/Cas9 system. In addition, the long sleeper phenotype of *Sleepy* mutant mice provides us a unique opportunity to examine the benefit of long total sleep time in aging and other phenotypes relevant to human health and diseases. In fact, *Sleepy* mutant mice exhibit altered anxiety-like and depression-like behaviors as well as altered energy and glucose metabolism.

*Nalcn*-mutant mice (*Dreamless* mutant mice) show a short total REM sleep and short duration of REM sleep episode. We aim to understand how REM sleep episode is maintained and how total REM sleep time is homeostatically regulated through our research focusing on NALCN.

Importantly, we continue the forward genetic screening to discover novel genes regulating sleep/wakefulness.



Representative hypnogram indicates a shorter total wake time in heterozygous *Sleepy* mutant mouse and even shorter time in homozygous *Sleepy* mutant mouse. *Sleepy* mutant mice sleep during the dark phase when wild-type mice are usually awake.

# Members



## Just enjoy the journey of research! ~There is always something beyond our expectation

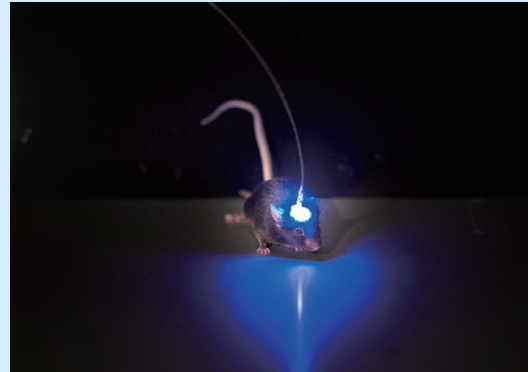


**Takeshi Sakurai**

A brain is the device that processes huge amount of information via nerve cells called neurons. How does the animal brain interpret information from the external world and trigger appropriate behaviors along with autonomic/neuroendocrine responses? Our group combines optogenetics/pharmacogenetics and cutting-edge genetics in mice to address this question at a high level of precision. We try to identify substances, neurons and neuronal pathways that are involved in eliciting particular behaviors by means of various histological and physiological techniques applied in genetically-modified mice. We

manipulate synaptic transmissions or neuronal excitability in a cell or pathway specific manner to characterize the consequences of those manipulations on the behavior and other physiological responses.

These techniques allow us to study the physiological function of neuronal pathways and substances in the regulatory mechanisms of our behavior. Sleep/wakefulness behavior, emotion, circadian rhythm and social behaviors are our current interests. Along with its academic values, the elucidation of mechanisms of these functions may lead to treatments of various diseases.



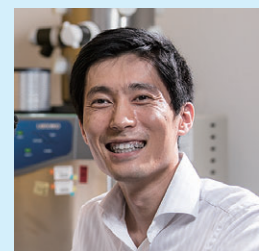
We examine function of neuronal pathways and neurotransmitters in the regulation of sleep/wakefulness states and behavior, by means of optogenetics, which enables us to manipulate particular neuronal circuits.



## To elucidate the mechanism of memory consolidation during sleep

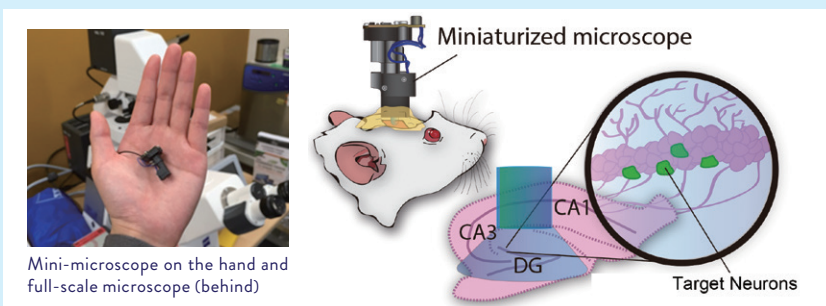
In mammals, sleep is subdivided to REM sleep and non-REM sleep. The function of each sleep stage in memory consolidation has been revealed mainly by depriving sleep, exposing to learning-related stimulus, or manipulating neuronal oscillatory activities. These research suggested different roles of each sleep stage in memory consolidation. However, the mechanism of memory consolidation during sleep is still largely unknown. For that, we instrumented miniaturized microscope to image the activities of neurons in naturally sleeping mice and optogenetics to manipulate them. In addition, we combined artificial intelligence based real-time sleep intervention, synaptic structural analysis using 3D reconstruction, and metabolomics/transcriptome analysis.

By integrating these innovative technologies, we have found that a rejuvenating neuronal



**Masanori Sakaguchi**

circuit in the adult hippocampus plays critical roles for consolidating memory during sleep. We hope that our research will contribute establishing new therapeutic strategies for treating neurodegenerative disease in the future.





## To think different, make original discoveries, and better the world



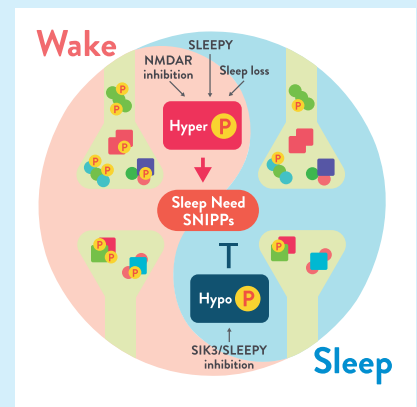
Qinghua Liu

Although sleep exists ubiquitously from invertebrates to mammals, the precise function and regulatory mechanism of sleep remain unknown. We are interested in understanding the molecular mechanisms of homeostatic and circadian sleep regulation and identifying the molecular substrates of sleep need (sleepiness).

We performed quantitative proteomic and phosphoproteomic analysis of whole mouse brains from *Sleepy* (*Sik3*) mutant and sleep-deprived models of increased sleep need. We identified 80 mostly synaptic Sleep Need Index Phosphoproteins (SNIPPs), whose phosphorylation state changes in accordance with sleep need in both models. Our studies implicate a phosphorylation/dephosphorylation cycle of SNIPPs as a major regulatory mechanism that

underlies synaptic homeostasis and sleep homeostasis. We hope to identify the regulators and substrates of Sleepy (SIK3) kinase, a member of the AMP-activated protein kinase (AMPK) family, and characterize effector functions of SNIPPs in the regulation of synaptic plasticity and sleep homeostasis.

Furthermore, using a highly robust odor-evoked innate fear assay, we recently established the first forward genetic screen to identify “fearful” and “fearless” mutants from randomly mutagenized mice. This unbiased fear screen has uncovered a novel *Trpa1*-dependent chemosensory pathway for predator odor-induced innate fear behaviors.



## What does the cortex do during slow wave sleep? ~to elucidate its mechanisms and functions

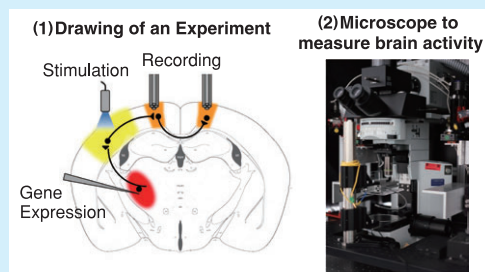
We are interested in cortical activity during deep, so-called non-REM or slow wave sleep, and during waking. Slow wave sleep restores brain function from the reduced state after long waking to the refreshed state after waking up. It also improves memory and has many other beneficial effects. How slow wave sleep does these things is currently not known.



Robert Greene



Kaspar Vogt



(1) Schematic of a brain with the position of the light stimulus and the electrodes that record the response. With this experiment we can stimulate the brain in all states waking and sleeping and can measure the response. We have found that the responses are larger in sleep than in waking.

(2) With this microscope we can look into the brain of a living mouse. We examine special mice, which express a protein in their brain that changes its visibility, depending on how active the nerve cells in the brain are. We want to understand how the activity in a sleeping brain differs from waking.

is currently not known.

The cortex is the outermost part of the brain; higher functions such as perception, consciousness and learning and memory depend on it. We record electrical signals from individual neurons or groups of them in freely behaving mice and also use *in vivo* imaging to study the activity of these neurons. In slow wave sleep cortical neurons show distinct rhythmic activity, different from waking. The more an animal needs to sleep, the stronger this rhythm becomes.

We want to understand what controls and creates this rhythm and how it changes the ways in which neurons interact. For this we develop new algorithms to analyze the activity of neurons and use molecular tools to activate or silence certain types of neurons with high precision.





## Why do we fall asleep when bored? ~The gating of sleep by motivated behavior

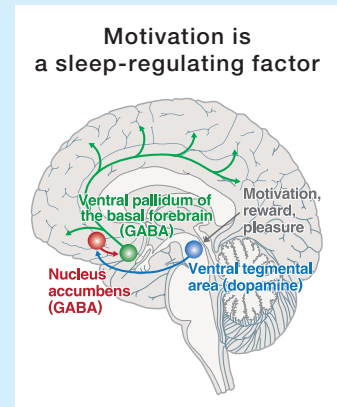


**Michael Lazarus**

The investigative focus of our laboratory is the cellular and synaptic basis by which the brain regulates sleep and wakefulness. Our experiments seek to link the activity of defined sets of neurons with neurobehavioral and electroencephalographic outcomes in behaving animals by using innovative genetically or chemically engineered systems (optogenetics, chemogenetics or optopharmacology) in conjunction with recording of the electrical activity produced by the brain or *in vivo* imaging (fiber-optic endomicroscopy).

For example, we investigate the control of sleep and wakefulness by the mesolimbic pathway comprising the ventral tegmental area and nucleus accumbens. As the mesolimbic pathway is implicated in motivational and cognitive behaviors, changes in vigilant states are likely associated with the motivational and cognitive responses in animals. Moreover, our laboratory is exploring novel agents for the treatment of insomnia by targeting mesolimbic cell populations that have the ability to produce sleep.

We are also interested in the link between sleep loss and the desire to consume unhealthy foods, i.e. junk foods. Experiments in mice from our lab revealed that the loss of REM sleep leads to increased consumption of sucrose and fat and that inhibiting neurons in the medial prefrontal cortex reverses the effect of REM sleep loss on sucrose consumption.



In the absence of motivational stimuli, a tonic sleep drive by the NAc may allow the brain to fall asleep by depressing arousal circuits in the basal forebrain.



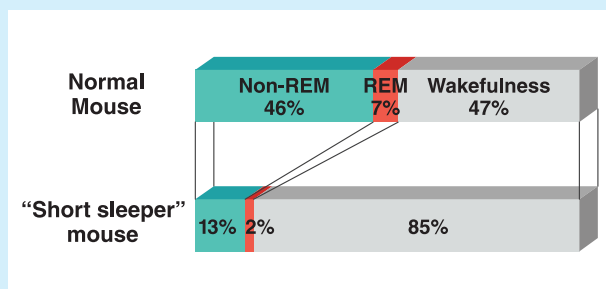
## To elucidate the necessity of sleep with mice like “short sleepers”

People spend approximately one-third of their life sleeping. Why sleep is compulsory for human life and cannot be avoided, however, remains unclear. It is important to understand why sleep is necessary and how sleep is controlled – not only to elucidate physiologic behavior but also to enhance our quality of life.

The slow progress in sleep research has been due largely to the lack of suitable model animals. Recently, in the course of analyzing sleep-wake regulation by the reward system, we inadvertently created mice that require an extremely low amount of sleep. Surprisingly, these mice do not show an increase in a sleepiness marker. Therefore, the behavior is very similar to that of so-called “short sleepers” – people that can function



**Yo Oishi**



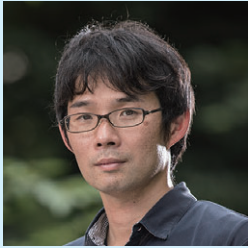
Amount of sleep and wakefulness of normal and “short sleeper” mice during 1 day. “Short sleeper” mice exhibit lower amount of sleep.

for long periods of time on little sleep without exhibiting excessive sleepiness. Using multiple “short sleep” models, including this novel mouse model, we study the effect of short sleep on other physiologic functions in the body to understand the necessity of sleep.

We also study the neural mechanisms of short sleep to clarify the control mechanisms of sleep. In close collaboration with Prof. Lazarus, we use many neurobehavioral and biochemical techniques to perform this research.



# Addressing the functional roles and evolutionary origin of sleep

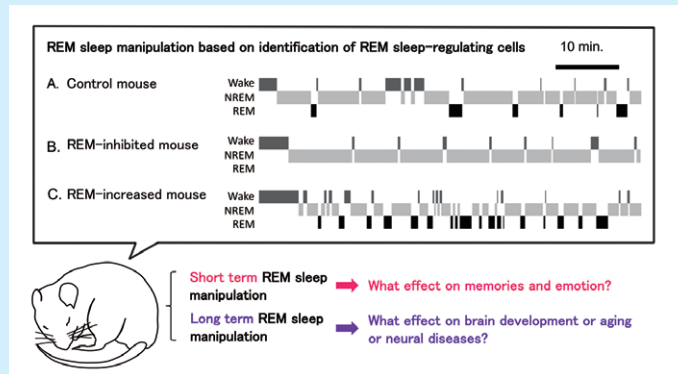


Yu Hayashi

Sleep is indispensable. However, the function of sleep remains largely unknown. During sleep, the level of consciousness is lowered and the risk of being attacked by predators increases. Yet most animals undergo sleep, suggesting that sleep plays some conserved vital roles.

Our goal is to elucidate what the function of sleep is. To address this large mystery, we focus on two animal species, the roundworm *Caenorhabditis elegans* and mouse. The nervous system of *C. elegans* consists of merely 302 neurons. We previously obtained evidence suggesting that sleep in this simple animal and mammalian sleep are evolutionarily conserved. Furthermore, in mice, we successfully

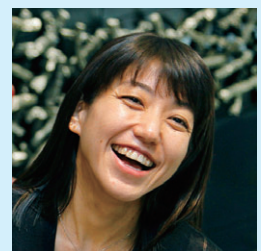
identified neurons that are crucial for the regulation of REM sleep, the major source of vivid dreams, and established mice where REM sleep could be efficiently inhibited. Using these two model animals, we aim to elucidate the roles of sleep at multiple levels from molecular and cellular to individual levels. Moreover, we aim to apply the obtained knowledge to understand and develop treatments for neurological disorders such as dementia.



# How to generate mice who never sleep ~to fully understand and regulate sleep

We are interested in homeostatic sleep/wake regulation in behavioral vigilance states (e.g., mice sleep longer after when they stayed awake longer) and in cortical neural activity (e.g., a cortical region sleeps deeper when the region has been active during prior waking).

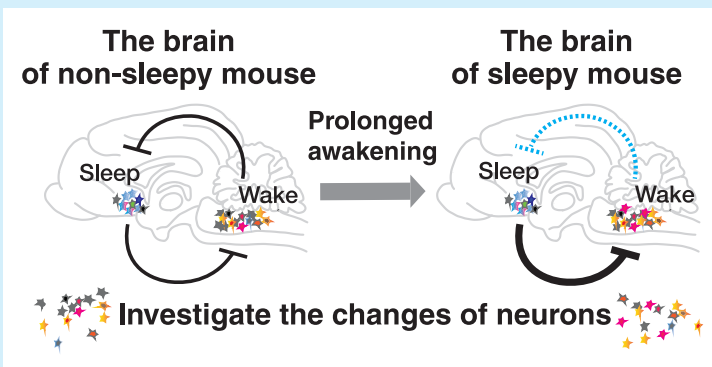
It is becoming clearer that brain regions contribute to sleep/wake regulation to a different extent. Several wake, and non-REM sleep and REM sleep-promoting or -inhibiting areas have been identified. To understand the nature of the homeostatic regulation, using mice, we investigate what kind of changes the critical sleep/wake



Sakiko Honjoh

regulating centers undergo during persistent waking and subsequent sleep.

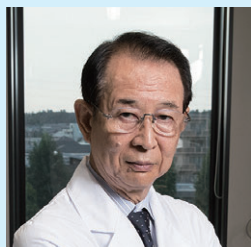
As for the cortical activity, we focus on slow wave, a hallmark of non-REM sleep EEG (Electroencephalogram). Though it is the best marker for sleep need so far and it plays important roles in sleep-dependent memory consolidation, the underlying neural circuits remain largely unknown. Currently we investigate the role of thalamic matrix cells in slow wave generation.



# Members



## Release innovative drugs to the market from university

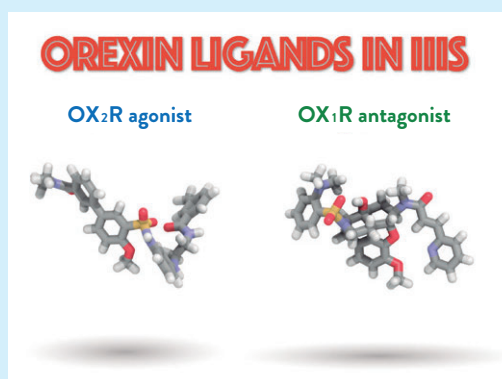


**Hiroshi Nagase**

Our main work is drug discovery and development in the academic field. Main drug targets are G-protein coupled receptors (GPCR). The goal of our research is to create and develop novel chemotherapeutic agents for the treatment of psycho and neurological diseases such as narcolepsy, pain, drug addiction, depression, and anxiety. In collaboration with the Yanagisawa lab, we are putting particular emphasis on the development of orexin receptor agonists. Since our discovery of the first selective orexin 2 receptor (OX<sub>2</sub>R) agonist YNT-185 in 2015, we have shown the potential of OX<sub>2</sub>R agonists such as wake-inducing activity and anti-narcolepsy activity in mice

model. In the near future, we will grow the compound to a silver-bullet (first-in-class drug) to cure narcolepsy and related sleep disorders. We have also created the orexin 1 receptor specific (extremely high selective) antagonists with morphinan skeleton for the treatment of drug addiction. We have been studying opioid (morphine-like compounds) without drug addiction. Recently, we released the first  $\kappa$  opioid receptor agonist nalfurafine as a non-addictive nor aversive antipruritic drug for kidney dialysis patients.

Additionally, many projects to develop the drugs for many diseases such as depression, anxiety, cancer, antimicrobial, immune-regulation, and adiposity are ongoing at our lab.



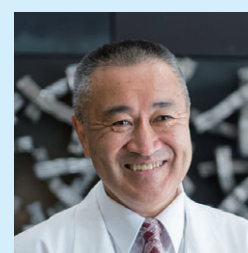
## Bringing light into people's sleep through science

For maintaining and improving health, it's essential to have sufficient sleep both in quality and quantity. However, many Japanese have problems of sleep including severe sleep deprivation. Short sleep and sleep disorders increase the risk of lifestyle diseases such as obesity, high blood pressure, diabetes, cardiovascular disease and the risk of death.

To contribute to disease prevention and health promotion, we conduct a wide variety of sleep research in human environmental physiology in collaboration with Tokuyama group and Abe group. For example, we measure energy metabolism and evaluate biological rhythm to examine how bedroom environment or lifestyle affects sleep.

Through various approaches such as EEG (Electroencephalogram) measurements during sleep in laboratory, assessment of sleep at home, and human genetic studies to identify genes which regulate sleep, we aim to propose sleep style suitable for each individual based on genetic factors.

In addition, we have been developing a new treatment device for sleep apnea syndrome. Its mechanism is so simple, just inserting a tube from nose to throat to secure the airway while sleeping, and it's easy to handle and less discomfort while using. Currently, some global clinical studies are conducted to confirm its effectiveness on patients of various severity.



**Makoto Satoh**

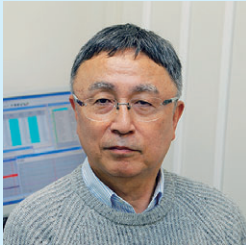


We investigate how bedroom environment, such as the change in the color of lighting, affects sleep.





## Sleep and metabolism ~ A surprise box of human metabolism research



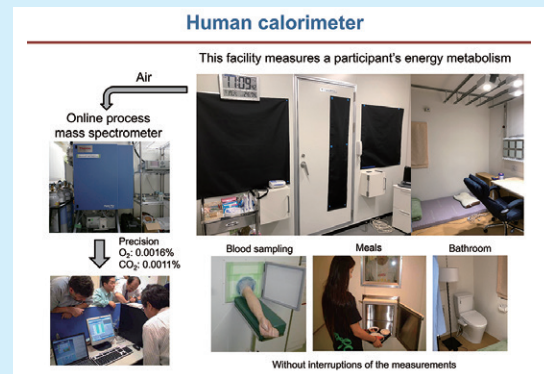
**Kumpei Tokuyama**

We measure 24-hour energy metabolism of human subjects using a whole room indirect calorimetry, which is a small airtight chamber furnished with a bed, desk, chair, washbasin, and toilet and food is delivered through pass box without interrupting a measurement. Gas concentration of the room is continuously monitored by online process mass spectrometer. With our original noise reduction algorithm, time resolution of our system is currently the best in the world.

If we can improve time resolution and/or sensitivity of our experimental tool, we would come across an unexpected findings. Last 15 years of our efforts revealed that

1) rate of substrate oxidation and energy expenditure differ between sleep stages, 2) the time course of sleeping metabolic rate is not simply the result of prolonged fasting. Energy expenditure and carbohydrate oxidation begin to increase prior to awakening despite a prolonged fasting, 3) time course of sleeping metabolism differ between male and female, suggesting that circadian clock of female during sleep is 1-2 h advanced compared to males.

Focusing on energy metabolism makes us a little bit out of place in IIS, but a symbolic molecule of our institute (orexin) shows that control mechanisms of energy metabolism (feeding) and sleep are closely related.



## Be Careful! ~How sleep loss causes neurobehavioral performance deficits

Our research goal is to understand and mitigate neurobehavioral performance deficits from sleep loss in order to prevent sleepiness-related accidents associated with sleep loss. This topic has been studied for many decades, but there is still need for fundamental solutions to achieve this goal.

We aim to establish a novel method that evaluates and predicts neurobehavioral responses to sleep loss based on an accurate and unobtrusive measure of alertness.



“Psychomotor Vigilance Test” is the most widely used assay of vigilant attention. However, it cannot be performed during safety-sensitive activities, such as driving.

In order to achieve this, we need to find novel biomarkers and understand fundamental principles of neurobehavioral responses to sleep loss by conducting basic research using humans as subjects.

In addition, we need translational research which bridges the gap between basic findings and social impact. So far, we have found novel biomarkers measuring vigilant attention and developed a new algorithm detecting multilevel vigilance by integrating these new biomarkers using Bayesian inference.

This research is ready to contribute to industrial applications. We will improve the accuracy of our new algorithm and apply it to several settings by conducting feasibility studies. In addition, we will apply it to a new method to predict future neurobehavioral performance deficits from sleep loss.



**Takashi Abe**

# Satellite Labs and Collaborative Research Groups

Our sleep research network is also spreading outside of IIS. Through collaboration with eight satellite laboratories and collaborative groups in University of Tsukuba, we are powerfully pushing ahead with unique sleep research including basic and translational research.

## Satellite Labs



**Hitoshi Okamura**

Kyoto University  
Graduate School of  
Pharmaceutical Science



**Kazuo Mishima**

Akita University  
Graduate School of  
Medicine



**Joseph Takahashi**

University of  
Texas Southwestern  
Medical Center



**Carla Green**

University of  
Texas Southwestern  
Medical Center

## University of Tsukuba Collaborative Research Groups



**Ichiyo Matsuzaki**

Faculty of Medicine



**Hitoshi Shimano**

Faculty of Medicine



**Akiyoshi Fukamizu**

Faulty of Life and  
Environmental Sciences



**Satoru Takahashi**

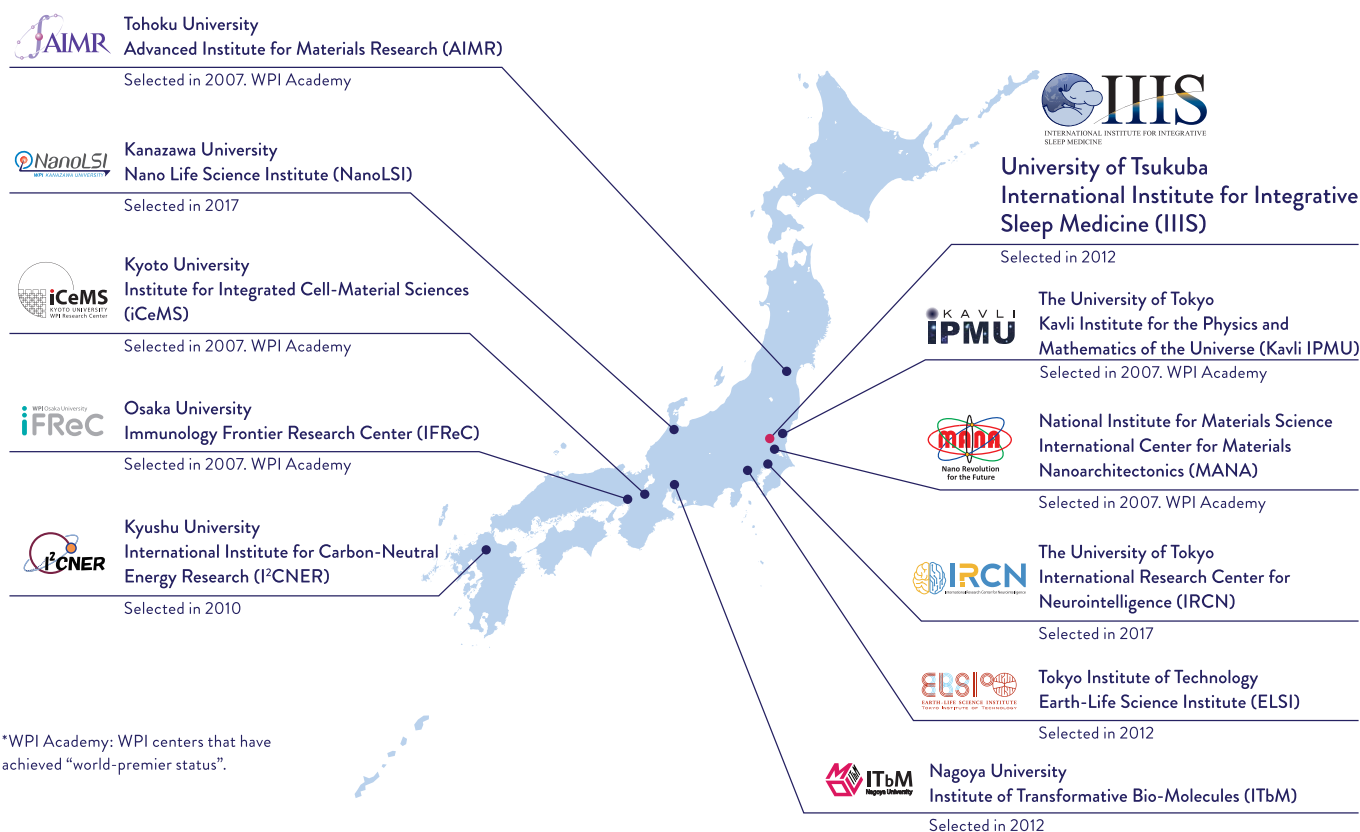
Faculty of Medicine

# 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 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.



## Four Missions of WPI



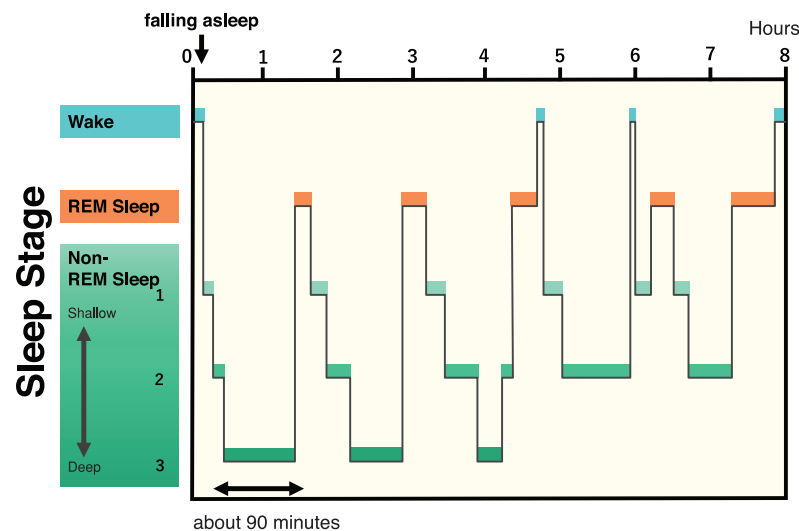
\*WPI Academy: WPI centers that have achieved "world-premier status".



# Glossary

## Non-REM Sleep/REM Sleep (REM; Rapid Eye Movement)

Our sleep can be divided into two stages by brain wave, non-REM sleep and REM sleep. Just after falling asleep, a shallow non-REM sleep begins and it gradually becomes deeper as time passes. As brain activity decreases compared with that during arousal, non-REM sleep is often expressed as "sleep of the brain". Additionally, during deep non-REM sleep, a characteristic brain wave called "slow wave" is observed. This is caused by the synchronization of neuronal activity in the brain. After about 90 minutes of non-REM sleep, REM sleep happens. During REM sleep, muscles in the whole body relax while the brain activity increases, and vivid dreams are typically experienced. It is often said that non-REM sleep is a deep sleep and that REM sleep is a shallow sleep, but this is not true. These two sleep stages are considerably different. In overnight sleep, we regularly repeat this cycle of non-REM sleep and REM sleep, eventually leading to wakefulness.



## Orexin

Orexin is a substance in the brain (neuropeptide) that regulates sleep and arousal, discovered in 1998 by Dr. Masashi Yanagisawa and Dr. Takeshi Sakurai. It is secreted from neurons in the hypothalamus and functions to keep the arousal state. It is known that orexin deficiency causes narcolepsy, patients of which experience excessive daytime sleepiness, uncontrollable sleep attacks, and sudden loss of muscle tone triggered by intense emotions such as surprise and amusement.

Orexin interacts with proteins called "receptors" on the surface of cells. There are two types of orexin receptors, 1 and 2, and these receptors are also research and development targets for pharmaceuticals. "Antagonists" which compete with orexin to bind to receptors and inhibit its effect have been used in medicines such as Suvorexant for insomnia. Conversely, "Agonists" which bind to the orexin receptors and cause the same effect as orexin are expected to be applied to treatment for narcolepsy. Several compounds have been found already, and some non-clinical studies have been conducted to confirm the effectiveness and safety.



Orexin has two types, orexin A (left) and orexin B (right). Both interact with orexin 1 receptor and orexin 2 receptor, but the affinity with the orexin 1 receptor and the distribution in the brain are different.

# Forward Genetics

Forward Genetics is a research method for exploring the genetic basis responsible for a certain inherited characteristic (phenotype). For example, IIS researchers are searching for novel genes involved in sleep/wake regulation by using this method as follows.

1. Using a certain chemical, create enormous numbers of animals that have random mutations in their genome.
2. Observe behaviors of all of those individuals, and find mutants with some abnormalities in sleep/wake state.
3. Analyze the genome of those mutants and find out what kind of gene mutation causes such abnormalities.

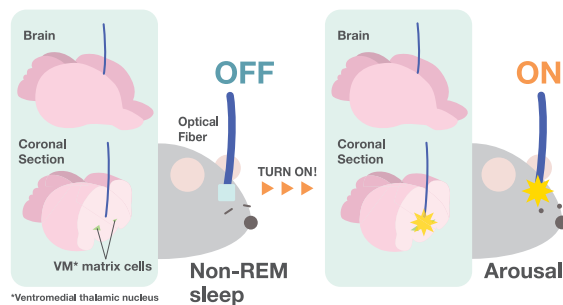
Although obtaining expected mutants is determined by chance and there are difficulties analyzing a large number of subjects, researchers can be free from the hypothesis and concentrate on the facts at hand. This advantage sometimes leads to discovery of new functions of unexpected genes. IIS researchers continue to explore novel genes involved in sleep/wake regulation and innate fear behavior.



The sleep measurement facility for mice in IIS. For forward genetics research, a large-scale facility is necessary.

# Optogenetics

Optogenetics is a technology that enables neuroscientists to quickly manipulate targeted neuron activity using specific wavelength light. On the surface of the cell membrane, there are "gates" for certain ions, which are composed of proteins. The activation state of neurons can be regulated by the change of the ion concentration through the gates. Interestingly, some microorganisms have special gates which work in response to light stimulation. By delivering its gene into the target neuron, that special gates can be expressed on the surface of that neuron. This means that researchers can manipulate the activity of the neuron by using artificial light stimulation. Through the development of this technology, research to investigate functions of the neural circuits has greatly advanced.



An example of research using optogenetics. Activation of the thalamic matrix cells of mice during non-REM sleep by light stimulation increases cortical activity and promotes arousal. (conducted by Sakiko Honjoh, an assistant professor at IIS)

# Proteomics

This method comprehensively examines the structure and function of the proteins in a certain cell or tissue using a mass spectrometer. Every life phenomenon is supported by functions of various proteins. For the appropriate function of proteins, the process called "Post-translational modification" plays a quite important role. For example, through "phosphorylation," which is one of the states of post-translational modification adding phosphate groups to the protein, the activation of the protein can be turned on or off. In "phosphorylated proteome analysis," it is possible to comprehensively examine the phosphorylated protein in the sample.

Although the genetic information is basically the same in every cell in the body, the expression of the proteins can be different depending on the type of cells, the time and the environment, even in the same individual. Proteome analysis and phosphorylated proteome analysis enable researchers to obtain more detailed and complex information on the molecular mechanisms of biological phenomena.



Mass spectrometer for proteomics



# 機構長メッセージ

## 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」の発見とその睡眠覚醒制御における重要な役割の解明により、睡眠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「眠気」の神経科学的な実体はいったい何なのか、また、そもそもなぜ我々は眠らなければならないのか、全く分かっていません。

本拠点では、「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。

私自身の米国での24年間の研究経験をいかし、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伸ばし、拠点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」研究に挑戦することを常に奨励す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

松沢正史





# 睡眠覚醒制御機構の解明を目指し、 基礎研究から橋渡し研究までを見据えた 世界トップレベルの睡眠医科学研究拠点

## トリプルアイエス IIISについて



私たちは人生の約1/3を睡眠に費やしています。身近な現象でありながら、なぜ睡眠が必要なのか、また「眠気」の実体とは何なのか、睡眠の本質的な意義や機能については未だ謎のままです。しかしながら、睡眠を十分にとらないとパフォーマンスが低下するばかりか心身の健康を害すリスクが高くなることから、その重要性は明らかです。最近では、睡眠不足がもたらす経済損失は日本だけで約15兆円にものぼることが報告されており、もはや社会問題と言っても過言ではありません。この問題を解決するために、IIISは基礎神経科学、創薬化学、実験医学の三つの研究領域を融合した「睡眠医科学」を確立し、研究活動を行っています。睡眠の謎を解き明かし睡眠障害の治療法を開発することで人類の健康増進に貢献していくことを目指す世界トップレベルの研究拠点です。

IIISは、米国トップレベルの大学、テキサス大学サウスウエスタン医学センターで20年以上にわたって教授・主任研究者として活躍してきた柳沢正史機構長の経験をいかし、米国式の「デパートメント(学部)」の長所を取り入れた研究組織を構築・運営しています。優秀な研究者には年齢・キャリアを問わず主任研究者としての機会を与えることや、ラボ間の垣根無くメンバーの交流を生みだすこと、また研究室や実験室スペース、高額な機械などは一部の者が独占せず、機構内で柔軟かつ流動的に共有するなど従来の日本的な研究組織にはない自由闊達な雰囲気があります。研究者・大学院生一人ひとりが最大限の能力を発揮し、素晴らしい研究成果を出すためにはどのようにすればよいかを常に考えながら組織運営を行っています。

## IIISの特徴

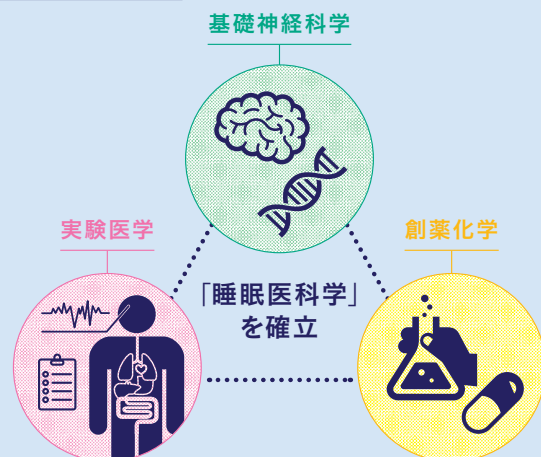


睡眠覚醒の謎を解き明かし、人々が健やかに眠れる社会を作るための

## IIIS 3つのミッション

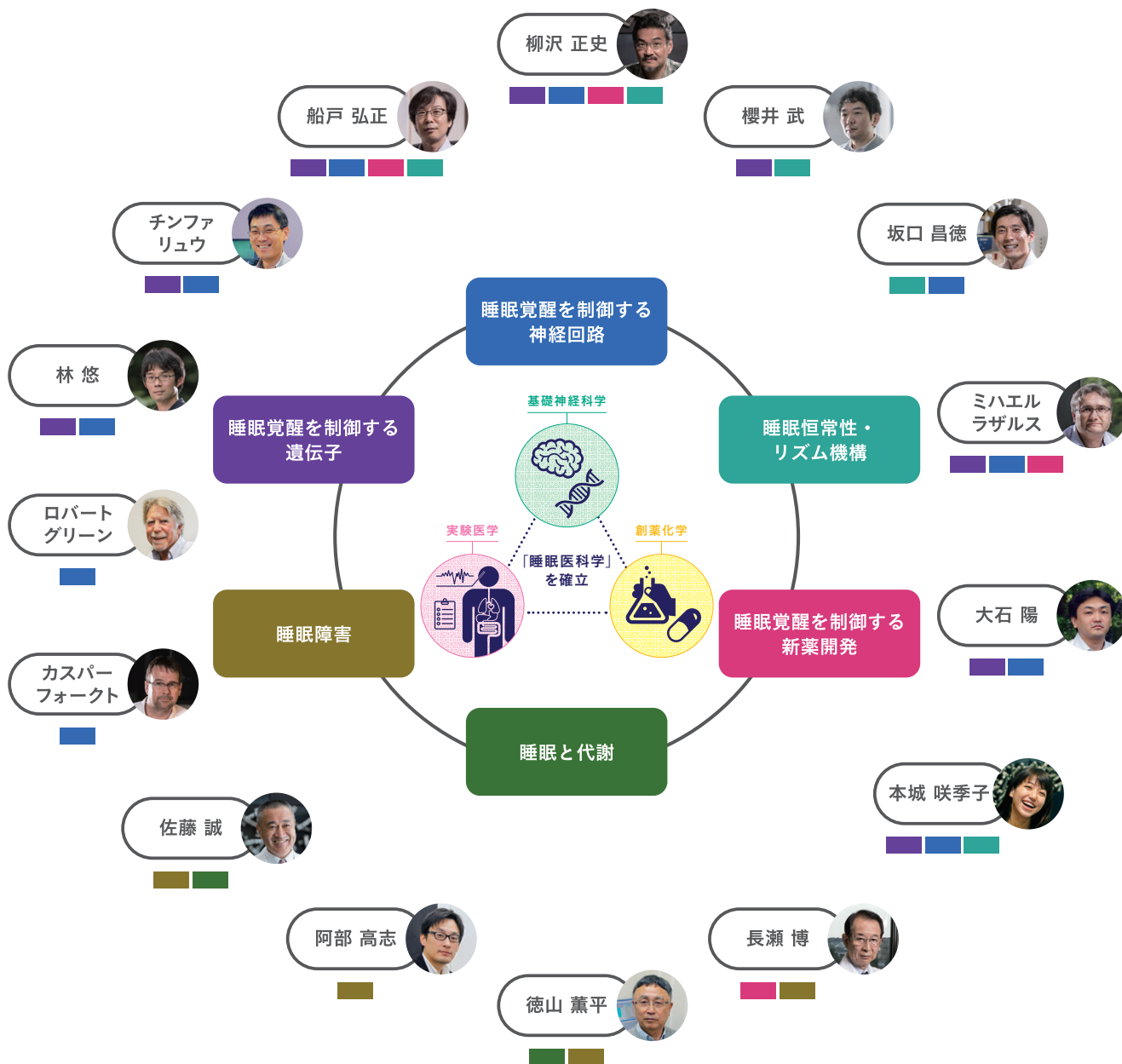
- mission ① 睡眠の機能と睡眠覚醒制御機構の解明
- mission ② 睡眠障害と、それらに関連する病態の解明
- mission ③ 睡眠障害の予防法・診断法・治療法の開発

これらのミッションを達成するため、IIISは「基礎神経科学」、「実験医学」、「創薬化学」という既存の研究領域を融合し、いわば睡眠の総合的なライフサイエンスである「睡眠医科学」という新領域を確立しました。



# 研究室について

IIISには現在15人の主任研究者からなる9つのコア研究室と8つの学内連携・サテライト研究室があります。分子遺伝学、神経科学、創薬化学、ヒト睡眠生理学など、多岐にわたる研究分野および国内外の研究者と有機的に連携することで革新的な睡眠研究を行っています。



## サテライト

- 岡村 均
- ジョセフ・タカハシ
- 三島 和夫
- カーラ・グリーン

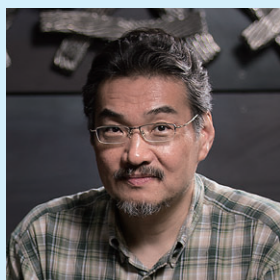
## 学内連携グループ

- 松崎 一葉
- 島野 仁
- 深水 昭吉
- 高橋 智

# メンバー紹介



## 睡眠覚醒行動と細胞内の分子のはたらき ～その相互のつながりを解き明かす



柳沢 正史



船戸 弘正

私たちの研究室では、ランダムに遺伝子変異を加えたマウスを網羅的に解析するフォワード・ジェネティクスという手法を用いて睡眠覚醒の謎に挑んでいます。これにより、私たちはノンレム睡眠とレム睡眠を制御する新たな分子として、タンパク質リン酸化酵素であるSIK3と、非選択的のカチオンチャネルであるNALCNを同定することに成功しました。

*Sik3* 遺伝子の中の多くの生物種で共通するリン酸化部位を欠損した「*Sleepy*変異マウス」では、ノンレム睡眠の合計時間が長くなります。これにより、SIK3が眠気を制御する細胞内シグナル伝達の一部を担っている可能性が示されました。しかし、眠気の分子メカニズムはまだ多くの謎に満ちています。さらなる解明に向けて、私たちは定量的リン酸化プロテオーム解析やCRISPR/Cas9システムによる遺伝子改変マウスの作成など、最新技術を含むさまざまな手法を用いて研究を続けています。さらに、睡眠時間が長いという*Sleepy*変異マウスの性質は、老化における長時間睡眠の利点などのユニークな研究へと応用が可能です。また、*Sleepy*変異マウスはエネルギー・グルコース代謝の異常や、不安様行動・抑うつ様行動といった行動異常も示します。これらの表現型を詳しく解析することにより、ヒトの健康や疾患に関する新たな知見が得られると期待されます。

一方、*Nalcn* 遺伝子に変異を持つ「*Dreamless*変異マウス」では、レム睡眠の合計時間が短くなり、レム睡眠1回あたりの持続時間も短くなります。私たちはレム睡眠がどのように持続され、またその合計時間がどのように恒常的に制御されているのかをNALCNに焦点を当てた研究により明らかにしようとしています。

今後も私たちは睡眠覚醒を制御する新規遺伝子の発見に向け、フォワード・ジェネティクスによるスクリーニングを精力的に行っていきます。



野生型マウスと*Sleepy*変異マウスの睡眠図(ヒプノグラム)。 *Sleepy*変異マウスでは覚醒時間が短くなりますが、ホモ変異個体ではヘテロ変異個体と比べてさらに顕著な短縮が見られました。また、*Sleepy*変異マウスでは野生型マウスが覚醒している夜間でも睡眠量の増加が見られました。



# メンバー紹介



## ただ、研究の過程を楽しむ。 その先に想像を超えた何かが必ず待っているから

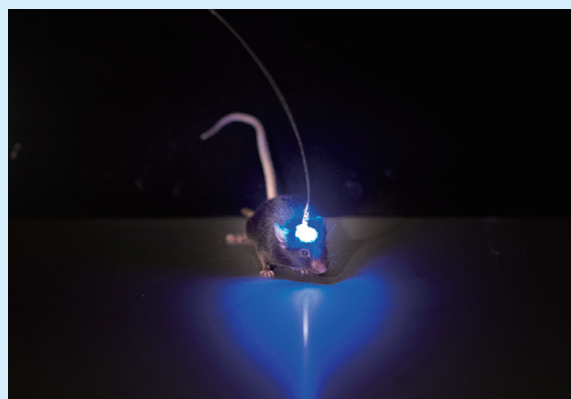


櫻井 武

脳は神経細胞=ニューロンという素子をつかって膨大な情報を処理する装置です。動物の脳はどのようにして外界からの情報を解釈し、自律神経系や神経内分泌系の反応と連動した、その場に適した行動を引き起こすのでしょうか？この問いに対する明確な答えを導き出すため、私たちのグループでは光遺伝学／薬理遺伝学と最新の遺伝学を組み合わせ、マウスをつかった実験を行っています。

私たちはさまざまな組織学的・生理学的手法を遺伝子改変マウスに適用することにより、特定の行動を引き起こすのに関わっている脳内物質やニューロン、そしてそれらが協調してはたらく神経基盤を解明しようとしています。例えば、特定の細胞あるいは神経回路のみをターゲットとして、シナプス伝達やニューロンの興奮性を操作し、個体の行動やその他の生理学的反応にどのような影響があらわれるかを調べています。

これらの手法は、行動の制御メカニズムにおける神経回路や脳内物質の生理学的機能を研究する上で非常に有用で、なくてはならないものです。私たちは特に、睡眠／覚醒行動、情動、概日リズム、そして社会的行動に注目して研究を行っています。生物がもつこれらの機能のメカニズムの解明には、大きな学問的な価値があることはもちろんですが、さまざまな疾患の治療法の解明にもつながることが期待されます。



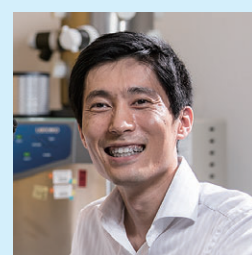
特定の神経回路を興奮・抑制できる光遺伝学などを使用してマウスの行動や睡眠に影響をあたえる神経回路や脳内物質の機能を研究しています。



## 記憶が睡眠中に整理され、より強固になるのはなぜか？ ～睡眠と記憶の謎に迫る

睡眠中に、記憶を整理し、必要な記憶をより強化する「記憶の固定化」と呼ばれる現象が起こることが知られています。哺乳類の睡眠は、レム睡眠とノンレム睡眠の2つに分けられますが、それが記憶の固定化とどのように関与しているのでしょうか。これまで、睡眠を強制的に奪ったり、寝ている最中に刺激を与えたり、睡眠中の脳内の神経細胞を操作したりといった研究が行われ、レム睡眠とノンレム睡眠がそれぞれ異なる役割を果たしている可能性が示されました。

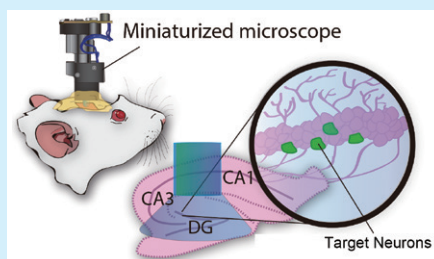
しかし、それがどのような仕組みなのか、すなわち睡眠中の脳でどのようにして記憶の固定化が起こるのか、そのメカニズムは未だ多くの謎に包まれています。私たちの研究チームでは、マウスを使った実験を通じてその謎に挑んでいます。まず、マウスの頭に乘せられるくらいの小さな顕微鏡を作り、睡眠中のマウスの神経細胞の活動を可視化しました。そして、特定の神経細胞の活動を光でリモートコントロールし、それが記憶の固定化にどのような影響を与えるかを調べています。また、睡眠中の脳波を参照し、任意のタイミングで光リモート制御が可能な人工知能プログラムや、三次元再構築によるシナプス構造解析、メタボローム／トランスクリプトーム解析などの新たな研究手法も積極的に取り入れています。



坂口 昌徳



手のひらサイズの超小型顕微鏡。後ろにあるのは一般的な大きさの顕微鏡。



これらの革新的な技術を組み合わせる研究により、私たちは成体の脳の海馬で新たに生じる神経細胞の働きが、睡眠中の記憶の固定化に不可欠であることを発見しました。将来的には、神経変性疾患の新たな治療法の確立に貢献することを目指しています。

これらの革新的な技術を組み合わせる研究により、私たちは成体の脳の海馬で新たに生じる神経細胞の働きが、睡眠中の記憶の固定化に不可欠であることを発見しました。将来的には、神経変性疾患の新たな治療法の確立に貢献することを目指しています。



## 柔軟な発想とオリジナルな発見で、世界はきっと、もっとよくなる



チンファ・リュウ

無脊椎動物から哺乳類まで、睡眠はありとあらゆる動物に見られます。しかし、その機能や制御機構の詳細は多くが謎のままです。主な睡眠制御機構として恒常性と体内時計による制御が知られていますが、それらを分子のふるまいから読み解き、眠気の実体を明らかにすることが私たちの目標です。

私たちは眠気モデルとして *Sik3* 遺伝子に変異を持つ *Sleepy* 変異マウスと、断眠により睡眠要求が増大したマウスを用いて、脳全体の定量的プロテオーム解析とリン酸化プロテオーム解析を行いました。2つの眠気モデルマウスの脳内で共通して見られる生化学的变化を網羅的に調べようとしたのです。その結果、眠気が増すにつれてリン酸化が進行する80種類のタンパク質を発見し、それらを「睡眠要求指標リン酸化タンパク質 (SNIPPs; Sleep Need Index Phosphoproteins)」と名付けました。その多くがシナプスの機能や構造に重要なタンパク質であったことから、

SNIPPsのリン酸化／脱リン酸化のサイクルがシナプス恒常性と睡眠の恒常性の主要な制御機構であると考えられます。現在は *Sleepy* (*SIK3*) キナーゼの制御分子と基質を調べ、SNIPPsがシナプス可塑性・睡眠の恒常性の制御にどのように関わっているかを調べています。

さらに、私たちは表現型からその原因遺伝子を探るフォワード・ジェネティクスという手法を用いて、本能的な恐怖に関する研究も行っています。私たちはランダムに遺伝子を変異させたたくさんのマウスの中から、捕食者の匂いによって誘発される恐怖行動に異常を示す個体を発見し、「fearful”、”fearless”変異マウスとして世界で初めて報告しました。予め仮説を立てないこの研究により、*Trpa1* が匂いの化学センサーとして働き、本能的な恐怖行動を誘発する、新しい神経基盤が明らかになりました。



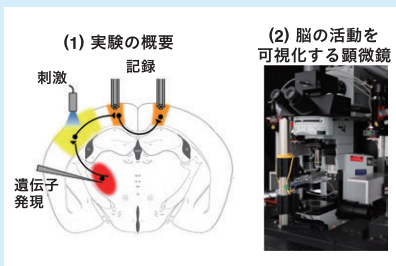
## 徐波睡眠中の大脳皮質で起こること ～その制御機構と意義の解明を目指して

私たちは睡眠中・覚醒中の大脳皮質の活動について研究しています。特に、いわゆる深い眠り、ノンレム睡眠または徐波睡眠と呼ばれる状態に大きな関心を寄せています。徐波睡眠には、長時間の覚醒後の疲れ切った状態から、次の覚醒に向けてリフレッシュした状態へ、脳の機能を回復させる役割があります。また、覚醒中に学習した記憶を強化したり、他にもさまざまな良い効果を私たちの身体にもたらしてくれます。しかし、それらがどのような仕組みで起こっているのか、その詳細は未だによくわかっていません。

大脳皮質は知覚、意識、学習、記憶などの高次機能を担う、脳の最も外側の部位です。私たちは自由行動下のマウスで、個々の神経細胞、あるいは神経細胞の集団から発せられる電気シグナルを記録したり、これらの神経細胞の活動を調べるための *in vivo* イメージングを行ったりしています。徐波睡眠中は、大脳皮質の神経細胞の活動が同期し、覚醒時とは全く異なる、特徴的な周期性のある脳波(徐波)を形成します。そして興味深いことに、個体の睡眠欲求が強くなるほど、神経細胞の活動の同期はより強くなるのです。



ロバート・グリーン カスパー・フォークト



(1)実験では、光に反応する遺伝子を神経細胞に発現させ、光刺激に反応して起こる電位変化を記録します。睡眠時・覚醒時を問わず、いつでも脳を刺激し、反応を計測することが可能です。この実験により、私たちは覚醒時よりも睡眠時の方が刺激に対する応答が大きいことを発見しました。

(2)この顕微鏡を使って生きたマウスの脳内を観察します。脳内の神経細胞の活動を可視化する、特別なタンパク質を作るよう改変したマウスを使って、神経細胞の活動が睡眠時と覚醒時でどのように異なるかを調べています。

神経細胞の活動の同期はより強くなるのです。

私たちはこうした現象がどのような制御により生み出されているか、そして神経細胞どうしの相互作用にどのような影響を与えているのかを解明したいと考えています。新たに開発した神経細胞の活動を分析するアルゴリズムや、特定の神経細胞の活動を高い精度で活性化/抑制できる分子生物学的ツールを駆使して、その目標に挑んでいます。

# メンバー紹介



## 退屈だと眠くなるのはなぜか？ ～モチベーションと睡眠の関わりを探る



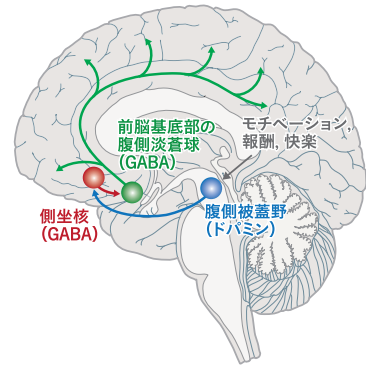
ミハエル・ラザルス

私たちの研究目標は、睡眠覚醒を制御する脳の細胞・神経基盤を解明することです。そのためには、特定の神経細胞集団の活動と、行動実験や脳波測定により得られた結果を結びつけて理解する必要があります。私たちは神経細胞の活動を操作する最新の遺伝学的・化学的手法(光遺伝学、化学遺伝学、光薬理学)や神経活動記録、*in vivo* イメージング(光ファイバー内視鏡)を組み合わせ、幅広い研究を行っています。

例えば、腹側被蓋野と側坐核を含む中脳辺縁系の神経回路を介した睡眠覚醒制御に関する研究です。中脳辺縁系の神経回路は、モチベーションと認知行動にも関係しているため、覚醒の程度は個体のモチベーションと認知応答に紐付いて変化することが示唆されます。私たちはさらに、中脳辺縁系の特定の細胞群の活動が睡眠を誘発することを発見し、それらをターゲットとした新たな不眠症治療薬の候補物質の探索も行っています。

また、睡眠不足とジャンクフードのような不健康な食物の摂取との関係も、私たちに関心を寄せるテーマの1つです。過去に私たちが行ったマウスの実験では、レム睡眠が不足すると砂糖や脂質の摂取量が増えること、そして、レム睡眠の不足によって増大した砂糖摂取量は内側前頭前野の神経細胞の活動を阻害することにより元に戻ることが示されました。

### モチベーションによる睡眠制御



腹側被蓋野からの刺激がない、つまりモチベーションが低下した状態では、側坐核の睡眠を誘発する働きを持つ神経細胞が活性化し、覚醒を制御している前脳基底部の神経回路の活動を抑制します。退屈な時眠くなってしまうのは、この神経回路の働きによる可能性があります。



## 「ショートスリーパー」マウスで探る 睡眠の必要性

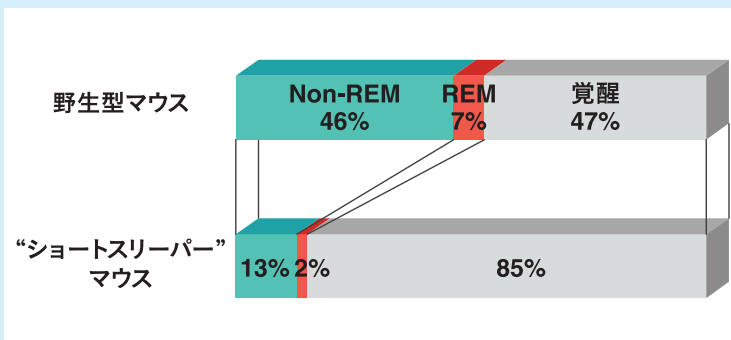
私たちは一生の約3分の1を眠って過ごします。しかしなぜ睡眠が必要なのか、なぜ私たちは眠らざにいられないのかは明らかではありません。生理機能の理解だけでなく、良質な社会生活を目指すという意味でも、睡眠の必要性や制御に関する研究は重要と言えます。

睡眠の必要性の研究が進まない理由の一つは、適切なモデル動物が存在しないためです。我々は最近、報酬系による睡眠覚醒メカニズムを調べる過程で、睡眠量が極端に少ないマウスを偶然創り出しました。驚いたことに、このマウスでは眠気マーカーの増大が見られません。つまり、過度な眠気を呈さずに少ない睡眠量で活動可能な、いわゆるショートスリーパーのようなマウスと言えます。



大石 陽

我々は、このマウスを含む複数の“短眠”モデルを用いて、短眠が体体に与える影響を明らかにし、睡眠の必要性の理解を目指します。その一方で、短眠が作られる仕組みを研究し、睡眠制御メカニズム解明に挑みます。これまでに全く知られていなかったメカニズムが対象になるため、新規の睡眠改善薬などの開発につながる可能性もあります。我々はラザルス准教授との緊密な共同研究の下、多くの神経行動学・生化学技術を駆使し、研究に取り組んでいます。



“ショートスリーパー”マウスの一泊あたりの睡眠量。正常マウスの3分の1以下の睡眠量となっています。





## なぜ眠るのか？ ～睡眠の生理学的意義と進化的起源の解明に挑む

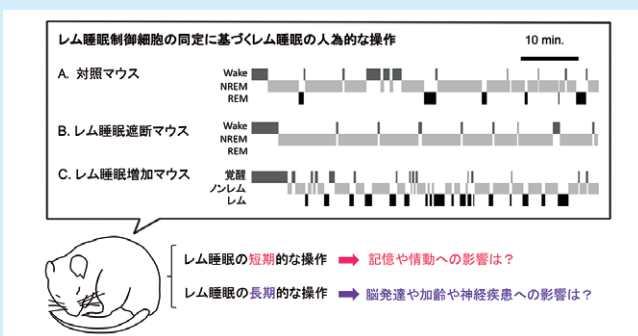


林 悠

の睡眠と哺乳類の睡眠が、共通の進化的起源に由来する可能性を示す証拠を発見しました。また、マウスを使った研究では、夢の主な生成源であるレム睡眠の制御に必須の神経細胞群を同定し、レム睡眠だけを選択的に遮断したマウスを作成することに成功しました。これら2つのモデルを用いて、私たちは分子・細胞レベルから個体レベルまで、さまざまなスケールで睡眠の機能を解き明かそうとしています。さらに、そこから得られた知見を認知症などの神経疾患の病態解明や治療法の開発に役立てることも目指しています。

私たちは眠らずに生きることはできません。睡眠は生存に必要な不可欠なものです。しかし、その具体的な役割については多くが未解明のまま残されています。睡眠中は意識レベルが低下するため、捕食者による攻撃の危険が増します。生物としては非常にリスクが大きい行動であるにも関わらず、ほとんどの動物が眠るということは、睡眠にはそのリスクを上回るほどの重要な生命維持に関する機能があり、かつ、睡眠の進化的起源が非常に古いということを示唆しています。

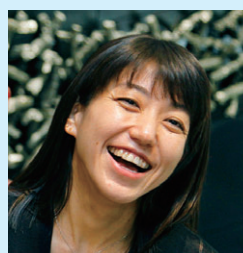
私たちの研究目標は、睡眠の機能とは何かを解明することです。この大きな謎に挑むため、私たちは線虫とマウスをモデル動物として実験を行っています。線虫は土壤中に生息する体長1mmほどの小さな動物で、神経系はたった302個の神経細胞で構成されています。これまでの研究で、私たちはこのシンプルな体の構造を持つ生物



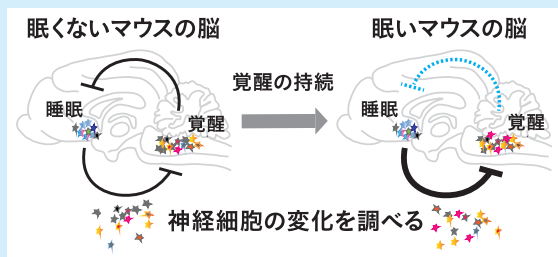
## 眠らないマウスはつくれるか？ ～睡眠を理解し、制御するために

マウスを長時間起こしたままにしておくと、その後の睡眠はいつもより長くなります。脳の活動についても同じような現象が見られ、起きている間に大脳皮質が活発にはたらくと、その後の大脳皮質の眠りはより深くなります。覚醒と睡眠は、相互にバランスをとりあっているのです。それはどのような仕組みで起こっているのでしょうか？ 私たちはこの「睡眠／覚醒の恒常性」に関心を持ち、個体の覚醒状況、そして大脳皮質の活動という2つの観点から研究をしています。

脳はいくつもの部位に分けられ、各部位はそれぞれ固有の役割を担っています。睡眠／覚醒の制御に関しても、複数の脳部位がさまざまな形で貢献していることが徐々に明らかになってきました。これまでの研究で、覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠の各状態を促進したり、あるいは抑制したりする脳部位がいくつか同定されています。睡眠の恒常性制御の仕組みを理解するために、私たちはマウスを長時間覚醒状態に置いた後に睡眠をとらせ、その間に睡眠／覚醒の制御に必須の脳部位で起こった変化を調べる実験を行っています。



本城 咲季子

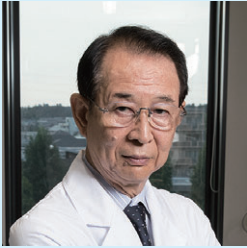


大脳皮質の活動に関する研究では、私たちは徐波というノンレム睡眠に特徴的な脳波に注目しました。徐波は睡眠要求の大きさを示す最もすぐれた指標であり、睡眠中に起こる記憶の固定化においても重要な役割を果たしていることが知られていますが、なぜそのような特徴的な波形が形成されるのか、その神経基盤についてはまだよくわかっていません。現在私たちは視床にあるマトリックス細胞に解明の鍵があるのではないかと考え、徐波の形成にどのように関わっているかを調べています。

## メンバー紹介



### 大学から、革新的な新薬を 世界中の患者さんへ届けたい



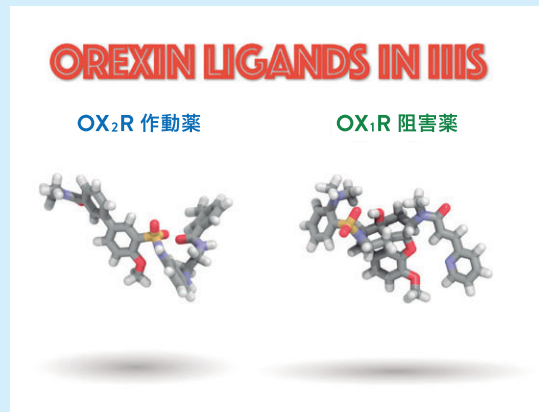
長瀬 博

私たちは「大学発の創薬」を掲げて研究を行っています。主な創薬ターゲットは、Gタンパク共役受容体(GPCR; G-protein coupled receptors)です。ナルコレプシーや疼痛、薬物依存、抑うつ、不安などの精神・神経疾患の治療に役立つ新規化合物を創出することを目標に日々実験を重ねています。

特に力を入れているのが、柳沢研究室と共同で行っているオレキシン受容体作動薬の開発です。世界初の選択的オレキシン2受容体(OX<sub>2</sub>R)作動薬であるYNT-185を2015年に報告して以来、私たちはいくつかのOX<sub>2</sub>R作動薬について、マウスを用いた実験で覚醒作用やナルコレプシーの症状を抑える作用を報告してきました。近い将来、それらの

化合物をナルコレプシーや睡眠関連疾患の特効薬として世に送り出すことを目指しています。また、モルフィナン骨格を持つ、非常に選択性の高いオレキシン1受容体(OX<sub>1</sub>R)拮抗薬も発見しました。こちらは、薬物依存症の治療薬としての利用が期待されます。さらに、依存性のないオピオイド(モルヒネ類似物質)についても研究しており、近年、世界初のκオピオイド受容体作動薬であるナルフラフィンを上市しました。オピオイドでしばしば問題となる依存性・嫌悪性がなく、血液透析や肝疾患の患者さんに発現する重篤なかゆみの治療薬として広く用いられています。

加えて、うつ病や不安障害、がん、肥満等の治療薬や、抗菌剤、免疫調節薬など、たくさんの研究プロジェクトが並行して進行中です。



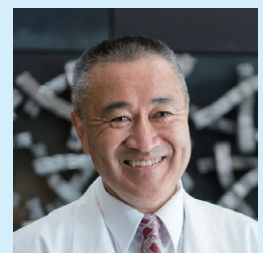
### 人々のすこやかな眠りのために、 科学にできるあらゆることを

健康の維持・向上のためには、質・量ともに十分な睡眠が不可欠です。しかし、多くの日本人が深刻な睡眠不足をはじめとした睡眠の問題を抱えています。短時間睡眠や睡眠障害により、肥満、高血圧、糖尿病、循環器疾患などの生活習慣病の発症リスクや死亡リスクが増加することが知られています。

人々の疾病予防や健康増進に貢献できるよう、私たちの研究室ではIIISの徳山グループ、阿部グループと共同で、ヒト環境生理学の観点からさまざまな睡眠研究に取り組んでいます。例えば、睡眠環境や生活習慣に介入する睡眠実験では、エネルギー代謝の測定や生体リズムの評価を行っています。実験室で

の睡眠脳波測定に加え、自宅における睡眠の評価、ヒトの睡眠制御遺伝子の探索による睡眠メカニズムの解明など、多角的なアプローチを通じて、睡眠の質改善につながる生活習慣や睡眠環境を明らかにし、各個人に適した睡眠スタイルを遺伝的要因に基づいて提案する仕組みを構築したいと考えています。

また、呼吸器内科医として30年以上、睡眠時無呼吸症候群の診療に携わってきた経験を活かし、新たな治療デバイスの開発にも取り組んでいます。鼻からのどに向かってチューブを挿入し睡眠中の気道を確保する、というシンプルな仕組みですが、取り扱いが容易で使用に伴う不快感が少ないため、CPAPと並ぶ新たな治療の選択肢として広く使われるデバイスとなることを目指しています。現在、世界各国で臨床試験を実施し、さまざまな重症度の患者さんでその有効性を検証中です。



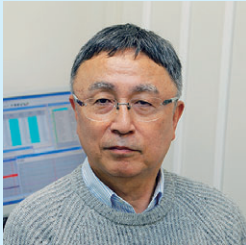
佐藤 誠



ヒト環境生理学の実験室では、照明の色の变化など、寝室の環境による睡眠への影響を調べています。



## 睡眠と代謝～何が飛び出すかわからないから、 ヒトの代謝研究はおもしろい！



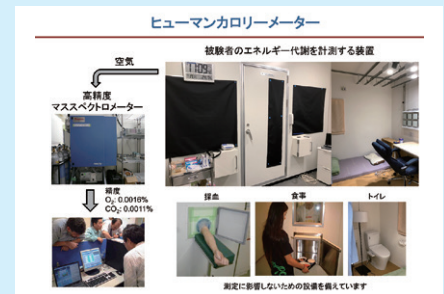
徳山 薫平

私たちの研究室では、ヒューマンカロリーメーターという装置を使って、ヒトの被験者を対象に24時間のエネルギー代謝測定を行っています。ヒューマンカロリーメーターとは、その中にいる被験者のエネルギー消費量を間接的に測定する装置です。ベッド、机、椅子、洗面台、トイレがあり、一見普通の小部屋のように見えますが、実は非常に高い気密性が保たれており、食事は測定に影響が出ないよう、専用のお出し入れ口から提供されます。内部のガス濃度はマススペクトロメーターという装置によって常時モニターされており、その値をもとに基質ごとの代謝量とエネルギー消費量が算出できるのです。独自のノイズ低減アルゴリズムを採用した私たちの設備は世界最高の時間分解能を誇り、非常に高い精度での測定が可能です。

実験装置の時間分解能や測定感度がさらに向上すれば、予想もしなかった新たな事実がわかってくるかもしれません。過去15年に及ぶ私たちの研究により、1)酸化を受ける基質の割合とエネルギー消費

量は、睡眠段階によって変化する、2)長時間の絶食による影響だけでは、睡眠中のエネルギー代謝の経時変化を説明できない。エネルギー消費量と炭水化物酸化量は、覚醒前、つまり1日の中で最も飢餓状態であるはずの時間に増加する、3)睡眠中のエネルギー代謝は性別によっても異なる。睡眠中の女性の体内時計は、男性に比べて1～2時間早い、ということが明らかになりました。

エネルギー代謝をテーマとする私たちの研究室は、睡眠の基礎研究を行うIISの中で一風変わった存在に見えるかもしれません。しかし、IISにとって象徴的な分子であるオレキシンは、睡眠／覚醒と摂食行動、両方のコントロールに関わっていることが知られています。エネルギー代謝と睡眠は、実は密接につながっているのです。



## ご安全に！ ～眠気によるパフォーマンスの低下はなぜ起こる？

私たちの研究目標は、睡眠不足による神経行動学的なパフォーマンスの低下がどのようにして起こるかを理解し、それを軽減する方法を見つけ出すことによって、眠気が引き金となって起こるさまざまな事故を未然に防ぐことです。このテーマは何十年前前から研究されているにも関わらず、未だ根本的な解決策は見つかっていません。

私たちは、簡易かつ正確に覚醒のレベルを測定し、睡眠不足による注意力の低下を評価・予測するシステムの新規開発を目指しています。そのためには、ヒトを対象とした基礎研究により、注意力の度合いを客観的に測定できる新しいバイオマーカーを発見し、睡眠不足による神経行動学的な影響がなぜ・どのよう



阿部 高志

にして起こるのかを詳しく理解することが必要です。

また、基礎研究で得られた成果を実際に社会で活用

できるようになるまでには大きなギャップがありますが、それを埋めるためのトランスレーショナル・リサーチ(橋渡し研究)にも積極的に取り組んでいます。これまでの研究で、私たちは注意力の指標となるいくつかの新たなバイオマーカーを発見しました。さらに、これらのバイオマーカーの測定値をベイズ推計により統合し、注意力の度合いをさまざまな観点から計測できる新しいアルゴリズムもすでに開発しています。

次はいよいよ、この成果を産業界に導入し、作業の安全性の向上に役立てる段階です。私たちはこの新しいアルゴリズムの改良を続け、実現可能性研究を行い、さまざまな環境での運用を試みます。また、睡眠不足によるパフォーマンスの低下を予測・警告するための仕組みにこのアルゴリズムを適用していく予定です。



注意力を測定するために最もよく使われている、精神運動バイジランス課題中の被験者。しかし、運転など細心の注意が必要な行動の最中に実施できないという課題がありました。



# サテライト・学内連携グループ

IISの睡眠研究のネットワークは、他の大学・研究グループへも広がっています。  
8つのサテライト研究室・学内連携グループとの協働により、  
基礎研究・橋渡し研究を含めたユニークな睡眠研究をいっそう強力に推し進めています。

## サテライト



岡村 均

京都大学大学院  
薬学研究科



三島 和夫

秋田大学大学院  
医学系研究科



ジョセフ・タカハシ

テキサス大学  
サウスウエスタン  
医学センター



カーラ・グリーン

テキサス大学  
サウスウエスタン  
医学センター

## 学内連携グループ



松崎 一葉

筑波大学  
医学医療系



島野 仁

筑波大学  
医学医療系



深水 昭吉

筑波大学  
生命環境系



高橋 智

筑波大学  
医学医療系

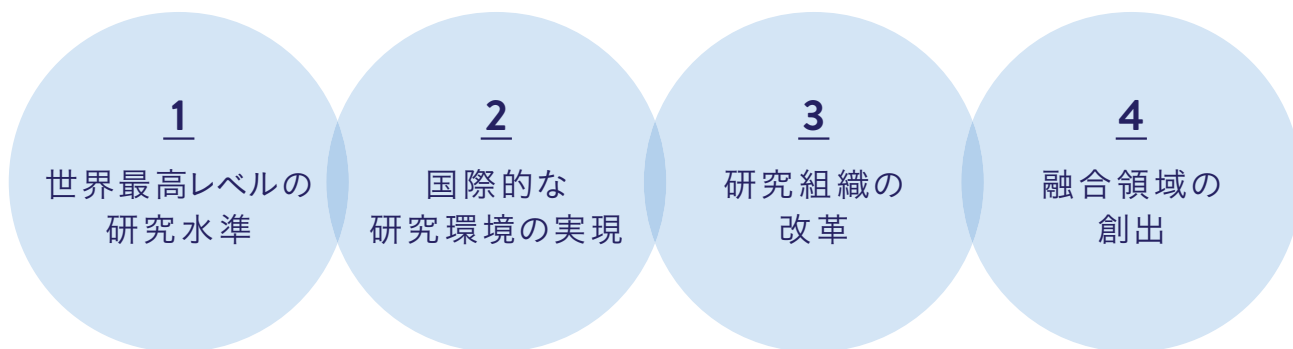
# WPIについて

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。

国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIS)は、平成24年度公募において採択され、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。



## WPI 4つのミッション

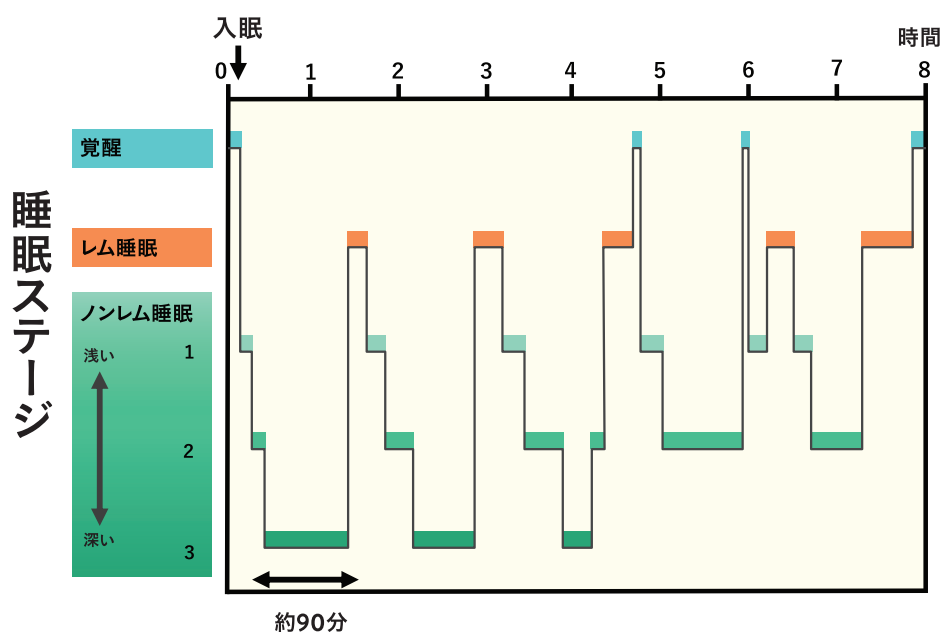


\*WPIアカデミー：WPIミッションを達成したWPI研究拠点。

# 用語集

## ノンレム睡眠・レム睡眠 (REM; Rapid Eye Movement)

私たちの睡眠は、脳波によってノンレム睡眠とレム睡眠という大きく2つの段階に分けられます。眠りについてから、最初にあられるのは浅いノンレム睡眠です。大脳皮質の活動が低下し、よく「脳の眠り」とも表現されます。その後深いノンレム睡眠へと移行すると、脳の神経細胞が同期して活動のON/OFFを繰り返すようになり、徐波と呼ばれる特徴的な脳波が形成されます。入眠から90分ほど経つと、今度はレム睡眠があらわれます。レム睡眠中は全身の筋肉の緊張がゆるむ一方で、脳は活発に活動し、鮮明な夢を見ることもあります。よくノンレム睡眠は深い眠り、レム睡眠は浅い眠り、と言われることがありますがこれは誤りで、両者は全く性質の異なるものです。一晩の睡眠の中で、私たちはこのノンレム睡眠・レム睡眠のサイクルを規則正しく繰り返し、やがて覚醒に至ります。



## オレキシン

IIISの柳沢正史機構長、櫻井武副機構長らが1998年に発見した睡眠覚醒を制御する脳内物質（神経ペプチド）です。脳の視床下部という部位にある神経細胞から分泌され、覚醒状態を保つはたらきがあります。日中の過度の眠気や自分の意志でコントロールできない睡眠発作、感情が動いた時の突然の筋肉の緊張低下を特徴とするナルコレプシーという病気は、オレキシンの欠損によって起こることがわかっています。オレキシンは細胞の表面にある受容体というタンパク質と結合してはたらきます。オレキシン受容体には1と2の2種類があり、それぞれの受容体をターゲットとする医薬品の研究開発が進められています。オレキシンと競合して受容体と結合し、その作用を阻害する「拮抗薬」は不眠症の治療薬として、すでに「スボレキサント」という薬が医療現場で使われています。また、オレキシン受容体に結合してオレキシンと同様の作用を起こす「作動薬」は、眠気を抑える薬としてナルコレプシー治療への応用が期待され、さまざまな化合物で動物実験による有効性と安全性の検証が行われています。



オレキシンにはオレキシンA(左)とオレキシンB(右)、2つのタイプが存在します。どちらもオレキシン1受容体、オレキシン2受容体に作用しますが、オレキシン1受容体との結合のしやすさや、脳内での分布の違いが見られます。



## フォワード・ジェネティクス

遺伝性が見られる個体の特徴(表現型)から、その原因遺伝子を探る研究手法です。例えば、IISの研究者は睡眠覚醒の制御に関わる未知の遺伝子をフォワード・ジェネティクスを用いて以下のように探索しています。

- ①ある種の化学物質を使って、ゲノムのどこかランダムな位置に変異を持つ個体をたくさん作りだす。
- ②①でできた全ての個体の行動をよく観察し、睡眠覚醒の状態に異常がある個体を見つけだす。
- ③それらの個体のゲノムを解析し、どの遺伝子の変異が原因で睡眠覚醒の異常があらわれているかを突きとめる。

狙った表現型を持つ個体があらわれるかは偶然に大きく左右され、また膨大な数の個体の行動や健康状態を解析しなければならない難しさはありますが、仮説を立てずに目の前の事実だけを扱うので、思いもよらなかった遺伝子の新たな機能が判明する場合があります。IISではこの方法により、睡眠覚醒の制御や生得的な恐怖行動に関わる遺伝子の探索を継続して行っています。

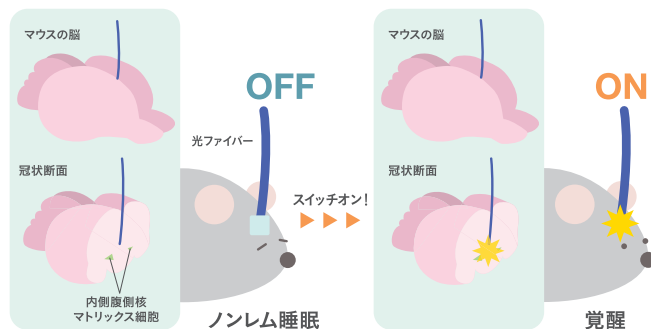


IISのマウス睡眠測定装置。フォワード・ジェネティクスによる研究のためには、大規模な設備が必要です。

## 光遺伝学 (オプトジェネティクス)

特定の波長の光を使って、狙った神経細胞の活動をミリ秒の単位ですばやく操作することのできる技術です。細胞膜の表面には、ある決まったイオンを通す、タンパク質でできたゲートが存在します。神経細胞の活動は、そのゲートを通してイオンが移動し、細胞内外でイオン濃度が変化することによって起こります。ある種の微生物には、光の刺激によってイオンの出入りが制御される特殊なゲートを持つ

ものがいて、その遺伝子を遺伝学的手法を用いて任意の神経細胞に組み込むと、その神経細胞の膜表面には同様に光の刺激に反応するゲートが発現します。つまり、人為的な光刺激によってその神経細胞の活動を活性化したり抑制したりできるようになるのです。生きた脳の特定の神経細胞の活動をピンポイントで操作できるこの技術の開発により、神経回路の役割を調べる研究は大きく進展しました。



光遺伝学的手法を使った研究の例。光刺激によりノンレム睡眠中のマウスの視床マトリクス細胞を選択的に活性化すると、大脳皮質が活性化し、覚醒が促されました。(IIS 本城 咲季子助教による研究)

## プロテオーム解析

質量分析器という機械を使って、ある細胞や組織の中に存在するたくさんのタンパク質の構造と機能を網羅的に調べる方法です。あらゆる生命現象は、遺伝子の情報により作られるさまざまなタンパク質のはたらきによって支えられています。その機能の調節には、「翻訳後修飾」とよばれる過程が深く関わっています。翻訳後修飾にはさまざまな形式がありますが、その1つである「リン酸化」では、タンパク質にリン酸基が付加されることによりそのタンパク質の活性のON/OFFが切り替わります。「リン酸化プロテオーム解析」ではタンパク質のリン酸化の状態を網羅的に調べることが可能です。

個体のゲノムの情報はどの細胞・組織でも基本的に同じですが、生体内のタンパク質の情報は同じ個体であっても細胞・組織の種類、さらには時間や環境によっても変化します。プロテオーム解析やリン酸化プロテオーム解析によって、研究者は生命現象の分子レベルのメカニズムについてより詳細で複雑な情報を得ることができるようになりました。



プロテオーム解析に用いる質量分析装置。



# Photo Gallery









## アクセス / Access

### つくばセンターから

#### バスの場合

つくばエクスプレス線つくば駅A3、A4出口からのりば6番へ進み、「筑波大学循環(右回り)」または「筑波大学中央」行きに乗車して、「追越(おいこし)学生宿舎前」バス停で降車してください。バス停から駅方向へ30メートルほど戻り右折、守衛所とゲートの横を抜けてさらに100メートルほど直進すると、右前方に睡眠医科学研究棟(白い建物)が見えます。

### Access from Tsukuba Center

#### By Bus

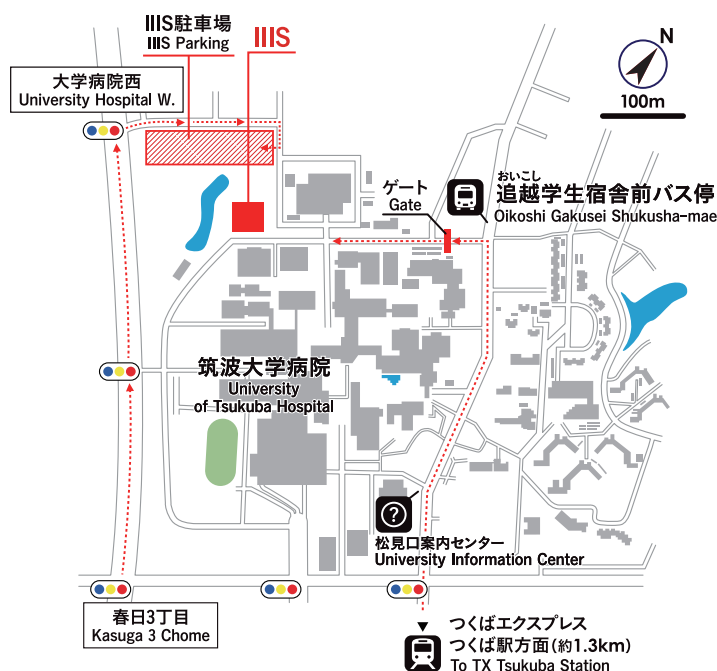
From Tsukuba Station on Tsukuba Express Line, find the No. 6 Bus Stop and take "University Loop-line On-campus Bus [Tsukuba Daigaku Junkan Bus]" running clockwise, or "Tsukuba Daigaku Chuo" bus to "Oikoshi Gakusei Shukusha-mae." Proceed into the pathway on the same side as the exit of the bus, past the parking lot entrance gate. IIIS Building is located on the right side.

#### お車・タクシーの場合

学園西大通りを北進し、「大学病院西」交差点で右折、約200メートル直進後、再度右折して入構してください。お車は睡眠医科学研究棟北側の駐車スペースにお停めください。

#### By Car or Taxi

Take Gakuen-Nishi Odori Avenue northward and turn right at the "University Hospital W." intersection. Make another right turn to enter a parking lot for IIIS Building.



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 029-853-5857 / 3782  
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki,  
〒305-8575  
TEL/FAX +81-29-853-5857 / 3782

Website



Facebook



Twitter

