

プレスリリース

2017.6.28 | 国立大学法人 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)

不安で眠れない

そのとき脳では何が起きているのか

研究成果のポイント

1. 恐怖や不安に関与する脳領域にあるニューロンが、不安による覚醒を引き起こすことを、マウスを用いた一連の実験により明らかにしました。
2. 同じニューロンを持続的に興奮させたところ、覚醒時間が延長され、ノンレム睡眠・レム睡眠両方が減少しました。
3. このニューロンが覚醒を誘導するメカニズムの一端が明らかになったことにより、不安障害や不眠症の新たな治療薬開発へつながることが期待されます。

国立大学法人筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 櫻井武副機構長/教授と金沢大学医学類の小谷将太 (学部学生) らの研究グループは、マウスを用いた一連の実験により、恐怖や不安に関与する脳の領域、分界条床核¹に存在するGABA作動性ニューロン²を特異的に興奮させると、ノンレム睡眠をしていたマウスが直ちに覚醒することを明らかにしました。また、同じニューロンを持続的に興奮させたところ、覚醒時間が延長され、ノンレム睡眠・レム睡眠両方が減少しました。さらに、前者の反応は、覚醒を司ることが知られているオレキシン系の作用を介していないのに対し、後者はオレキシンの作用によることを確認しました。

睡眠覚醒の状態は、生体内外のさまざまな要因や環境の影響を受けて変化します。不安などの情動³は覚醒に影響し、不眠症の原因となることがよく知られていますが、その背景にある神経科学的なメカニズムはこれまで明らかになっていませんでした。

今回、情動と覚醒をつなぐメカニズムの一部が解明されたことにより、不安障害や不眠症などに効果のある新たな医薬品の開発につながることが期待されます。

この研究成果は、2017年6月22日に米国科学雑誌 *Journal of Neuroscience* 誌オンライン版にて公開されました。

本研究は文部科学省科学研究費 (課題番号: 15H03122、16H06401) などの支援によって実施されました。

研究の背景

動物の睡眠と覚醒の状態は、体内時計や先行する覚醒の長さ（睡眠負債）の影響を受けて変化します。それらに加えて、生体内外の環境によっても大きな影響を受けます。環境中に恐怖や報酬の対象となるものが存在することで生じた情動は、交感神経系の興奮やストレスホルモンの分泌とともに、覚醒を引き起こします。一方、明確な対象のない、漠然とした不安も覚醒に影響し、こうした情動が不眠症の根底にあることがよく知られています。しかし、実際にどのような神経科学的なメカニズムがそこに介在しているかは、これまで明らかになっていませんでした。本研究では、恐怖や不安などの情動をつかさどる大脳辺縁系がどのようなしくみで覚醒に影響を与えるかを明らかにすることを目的として、マウスを用いた実験を行ないました。

研究内容と成果

大脳辺縁系の一部で、恐怖や不安に関与する領域である分界条床核²からは、脳内の複数の領域に神経細胞が軸索とよばれる突起を伸ばして情動を制御しています。本研究グループは、分界条床核に局在する GABA 作動性ニューロン³に着目し、それが覚醒を制御する上での役割を解析しました。光遺伝学⁴という手法を用いて分界条床核に存在する GABA 作動性ニューロンを特異的に興奮させたところ、ノンレム睡眠をしていたマウスが直ちに覚醒することが明らかになりました（図 1）。

しかし、レム睡眠時に同様の刺激を与えても、いかなる効果も見られませんでした。一方、ノンレム睡眠から直ちに覚醒に移行するこの作用に、覚醒に関与する脳内物質であるオレキシンが関与しているかを調べるため、オレキシン受容体拮抗薬⁵を用いた実験を行ないましたが、影響はありませんでした。したがって、この覚醒作用にオレキシンは関与していないことが明らかになりました。また、分界条床核に存在する GABA 作動性ニューロンを薬理遺伝学⁵という手法を用いて持続的に興奮させたところ、覚醒時間の延長とノンレム睡眠・レム睡眠両方の減少が認められました。この作用については、先述のオレキシン受容体拮抗薬によって強く阻害されました。これらの結果から、次の 2 点が明らかとなりました。

- ① ノンレム睡眠時に分界条床核の GABA 作動性ニューロンが興奮すると覚醒が引き起こされるが、ここにはオレキシンの作用は介在しない。
- ② 分界条床核の GABA 作動性ニューロンが持続的に興奮するとオレキシン系が動員され、その作用によって覚醒が維持される。

以上、本研究により、不安などの情動に大きく関与する分界条床核における GABA 作動性ニューロンが覚醒を誘導するメカニズムの一端が判明しました。

GABA は、抑制性の神経伝達物質で、その機能を脳内で広範に高めると抗不安作用、催眠作用があるとされています。しかし今回の実験では、分界条床核など一部の脳の領域ではむしろ覚醒に関わっていることも示されました（図 2）。

現在、オレキシン受容体拮抗薬が臨床的に不眠症治療薬として使われるようになってきました。本研究により、同治療薬は、持続的な不安にもとづく不眠を改善する効果がある一方で、情動による即時の覚醒応答自体には影響を与えないことが確認されました。したがって同治療薬を服用していても、たとえば、就寝時に危険が発生した際の覚醒を妨げることはないということも示唆されました。

今後の展開

不眠症の根底には不安が存在することが多く、そのメカニズムには分界条床核やオレキシンが関与していることが示唆されました。今後、これらの領域をターゲットとすることで、不安障害や不眠症など

に効果のある医薬品の開発につながるかもしれません。また、オレキシン受容体拮抗薬はすでに不眠症治療薬として実用化されており、その詳しい作用メカニズムを理解するうえでも重要な知見となると考えられます。

参考図

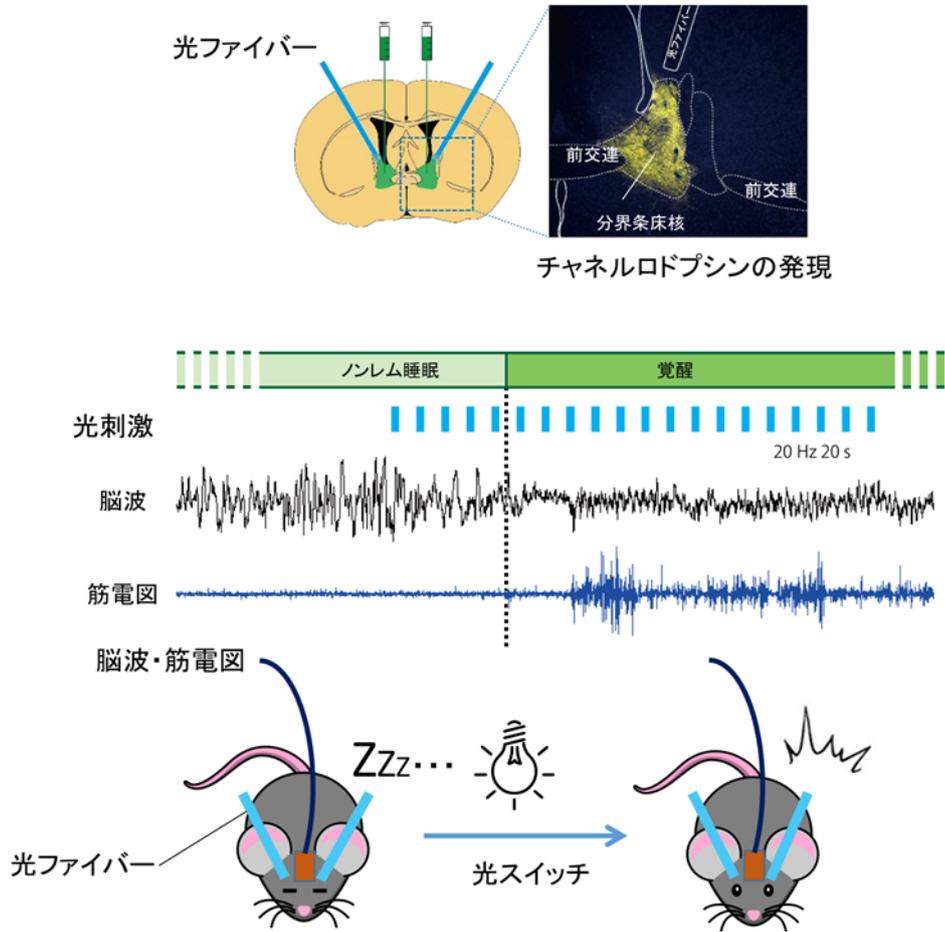


図 1 | 今回の研究で使用された実験方法。GABA 作動性ニューロンに発現させたタンパク質チャンネルロドプシンに光を当ててニューロンを興奮させると、ノンレム睡眠から直ちに覚醒する。

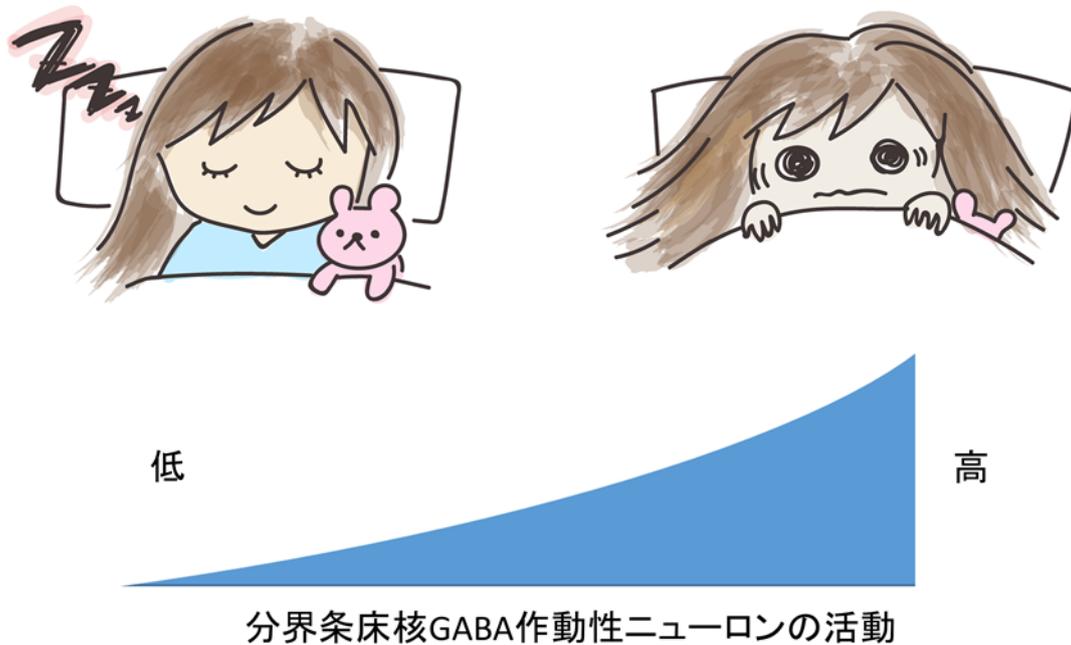


図 2 | 不安に関与する分界条床核 GABA 作動性ニューロンの機能が高まると不眠が生じる。

用語解説

*1) 分界条床核

中枢神経内において、神経系の分岐点や中継点となっている神経細胞群である神経核の1つ。恐怖や不安などの情動に関与しているとされている。

*2) GABA 作動性ニューロン

GABA を神経伝達物質とするニューロン。GABA はアミノ酸の一種で、脳内でもっとも多く使われる抑制性の脳内物質。

*3) 情動

喜び、悲しみ、怒り、恐怖、不安といった本能的な心の動きのことで、目や耳などの感覚器官から得た情報に対する脳の反応。「感情」を客観的に読み取ったものともいえる。

*4) 光遺伝学

藻類に存在する、光に感受性をもつ遺伝子を用いて、特定の神経細胞を操作（刺激・抑制）することによってその機能を知る方法。

*5) 受容体拮抗薬

生体内で機能する生理活性物質の受容体に結合し、本来作用する物質の機能を阻害する薬物。

*6) 薬理遺伝学

人工で作られた化合物にのみ反応する人工の受容体を特定の神経細胞に発現させその神経細胞のみを化合物を動物に投与することによって操作する方法

掲載論文

【題 名】 Excitation of GABAergic neurons in the bed nucleus of the stria terminalis triggers immediate transition from non-rapid eye movement sleep to wakefulness in mice.
(分界条床核 GABA 作動性ニューロンの興奮はノンレム睡眠から覚醒への遷移を惹起する)

【著者名】 Kodani S, Soya S, Sakurai T

【掲載誌】 J. Neurosci. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0245-17.2017

問合わせ先

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IiIS) 広報連携チーム

住所 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 睡眠医科学研究棟

E-mail wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

電話 029-853-5857