

2020年2月6日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

ノンレム睡眠とレム睡眠のバランスを調節する脳回路と神経ペプチドを同定

研究成果のポイント

1. ノンレム睡眠を誘導し、レム睡眠を抑制する神経細胞を、マウスにおいて発見しました。
2. この神経細胞は、神経ペプチドであるニューロテンシンを持っており、ニューロテンシンそのものにも、レム睡眠を抑える作用があることが明らかとなりました。
3. ニューロテンシンを持つ神経細胞は脳幹内の4カ所に散在し、互いに協調して、ノンレム睡眠とレム睡眠のバランスを調節する脳回路を形成している可能性が判明しました。
4. 赤ちゃんを抱っこして揺らすと眠りに落ちやすいことはよく知られていますが、今回発見した脳回路は、このような体の「揺れ」を検知する脳部位と重複していることも分かりました。

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIS）および同 人間総合科学研究科感性認知脳科学専攻の柏木光昭（博士後期課程3年）、林悠准教授らの研究グループは、マウスにおいて、ノンレム睡眠とレム睡眠^{注1)}のバランスを司る脳幹^{注2)}の神経細胞を発見しました。この神経細胞はニューロテンシン^{注3)}という神経ペプチドを持っており、ニューロテンシンそのものも、レム睡眠を抑える作用を有することが判明しました。また、脳幹内の4カ所に散在するニューロテンシンを持つ神経細胞が脳回路を形成し、ニューロテンシンペプチドを通して協調し、ノンレム睡眠とレム睡眠のバランスを制御していることが示唆されました。本研究は、睡眠中の脳内メカニズム理解の前進や、新規睡眠薬の開発、及び、睡眠異常を伴う疾患の新規治療法の確立に貢献することが期待されます。

本研究の成果は、2020年2月6日付「Current Biology」誌でオンライン公開されました。

- * 本研究は、筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIS）、理化学研究所脳神経科学研究センター、理化学研究所生命医科学研究センター、米国 テキサス大学サウスウェスタン医学センターによる共同研究として行われました。
- * 本研究は、脳科学研究戦略推進プログラム（AMED）、革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）、JST戦略的創造研究推進事業（さきがけ）、世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）、科研費（特別研究員奨励費/ 若手研究/ 新学術領域研究「記憶ダイナミズム」）、細胞科学研究財団、旭硝子財団、中島記念国際交流財団、千里ライフサイエンス振興財団、かなえ医薬振興財団、武田科学振興財団、三菱財団、持田記念医学薬学振興財団、アステラス病態代謝研究会、住友財団、先進医薬研究振興財団、日本応用酵素協会の研究プロジェクトの一環として実施されました。

研究の背景

睡眠は、脳内に張り巡らされた神経細胞のネットワークによって引き起こされると考えられています。その全貌は未だに明らかになっていません。私たちの睡眠は、ノンレム睡眠とレム睡眠という2つのステージから成り、健康な状態では、これらが適切なバランスになるよう、脳内神経ネットワークにより調整されています。睡眠薬の多くは、睡眠そのものは増やせますが、適切なノンレム睡眠とレム睡眠のバランスを維持できない、という問題があります。また、アルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症などの神経変性疾患や、うつ病などの精神疾患では、両ステージのバランスの破綻がしばしば観察されるこ

とが知られています。ノンレム睡眠とレム睡眠は、それぞれが固有のメカニズムを介して、記憶学習などに重要な役割を担います。従って、両ステージのバランスを調節する脳内の神経ネットワークを明らかにすることにより、新規睡眠薬の開発や睡眠異常を伴う疾患の新規治療戦略を考える上で、重要な知見を得られることが期待されます。

一方、脳の様々な機能の制御において、神経ペプチドと呼ばれる脳内物質が重要な役割を果たしています。睡眠においては、視床下部で作られるオレキシンが、覚醒の維持に重要な神経ペプチドとして有名です。オレキシンを作り出す神経細胞を失い、脳内のオレキシン濃度が下がってしまうと、ナルコレプシーという疾患を引き起こします。このように、神経ペプチドは疾患と密接に結びついており、神経ペプチドによる脳機能制御のメカニズムを明らかにすることは、疾患の新規治療戦略の構築や創薬の観点から重要です。本研究グループはこれまでに、マウスにおいて、脳幹と呼ばれる脳部位に、レム睡眠とノンレム睡眠の切り替えの制御に重要な神経細胞があることを明らかにしました (Hayashi, et al., 2015)。そこで本研究グループは、それらの細胞が何らかの神経ペプチドを産生するのか、そして、どのようなメカニズムで睡眠調節を担うのか、解明を試みました。

研究内容と成果

本研究では、マウス脳において、ニューロテンシンという神経ペプチドを持つ神経細胞（ニューロテンシン産生細胞）が、睡眠の制御に重要であることを発見しました。遺伝学的手法を用い、脳幹のニューロテンシン産生細胞だけを活性化し、その後の睡眠を観察したところ、ノンレム睡眠が増えた一方、レム睡眠の量は減少しました。逆に、ニューロテンシン産生細胞の機能を抑えると、レム睡眠に入る回数が増え、ノンレム睡眠の量が減少しました。このことから、ニューロテンシン産生細胞が、ノンレム睡眠とレム睡眠のバランスの調節を担っていることが示唆されました。

また興味深いことに、このニューロテンシン産生細胞は、1つの脳部位に留まらず、脳幹内の4カ所で、同様の睡眠制御作用を持つことが明らかになりました。さらに、マウスの脳内にニューロテンシンペプチドを直接投与したところ、ノンレム睡眠によく似た状態が惹起されました。一方、生まれつきニューロテンシンを産生できない遺伝子改変マウスでは、レム睡眠が通常のマウスよりも増えていることも判明しました。これらのことから、脳幹内に散在するニューロテンシン産生細胞群が、ニューロテンシンを通じて協調しあい、ノンレム睡眠とレム睡眠のバランスの制御に関わっていると考えられます。

さらに、ニューロテンシン産生細胞が存在する4カ所のうちの1カ所は、前庭神経核に位置していました。前庭神経核は、平衡感覚を司り、「揺れ」を検知する脳部位として有名です。電車の揺れの中で眠くなったり、抱っこした赤ちゃんを揺らすと眠りに落ちやすいことは、経験上よく知られており、ニューロテンシン産生細胞は、このような「揺れ」を検知し「睡眠」を促すような神経細胞である可能性があります。

今後の展開

本研究成果は、マウス睡眠中の脳内神経メカニズムの一端を明らかにしただけでなく、今後、新規睡眠薬の開発や、アルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症といったレム睡眠の低下を伴う疾患の新規治療戦略を考える上で、重要な基礎的知見となります。

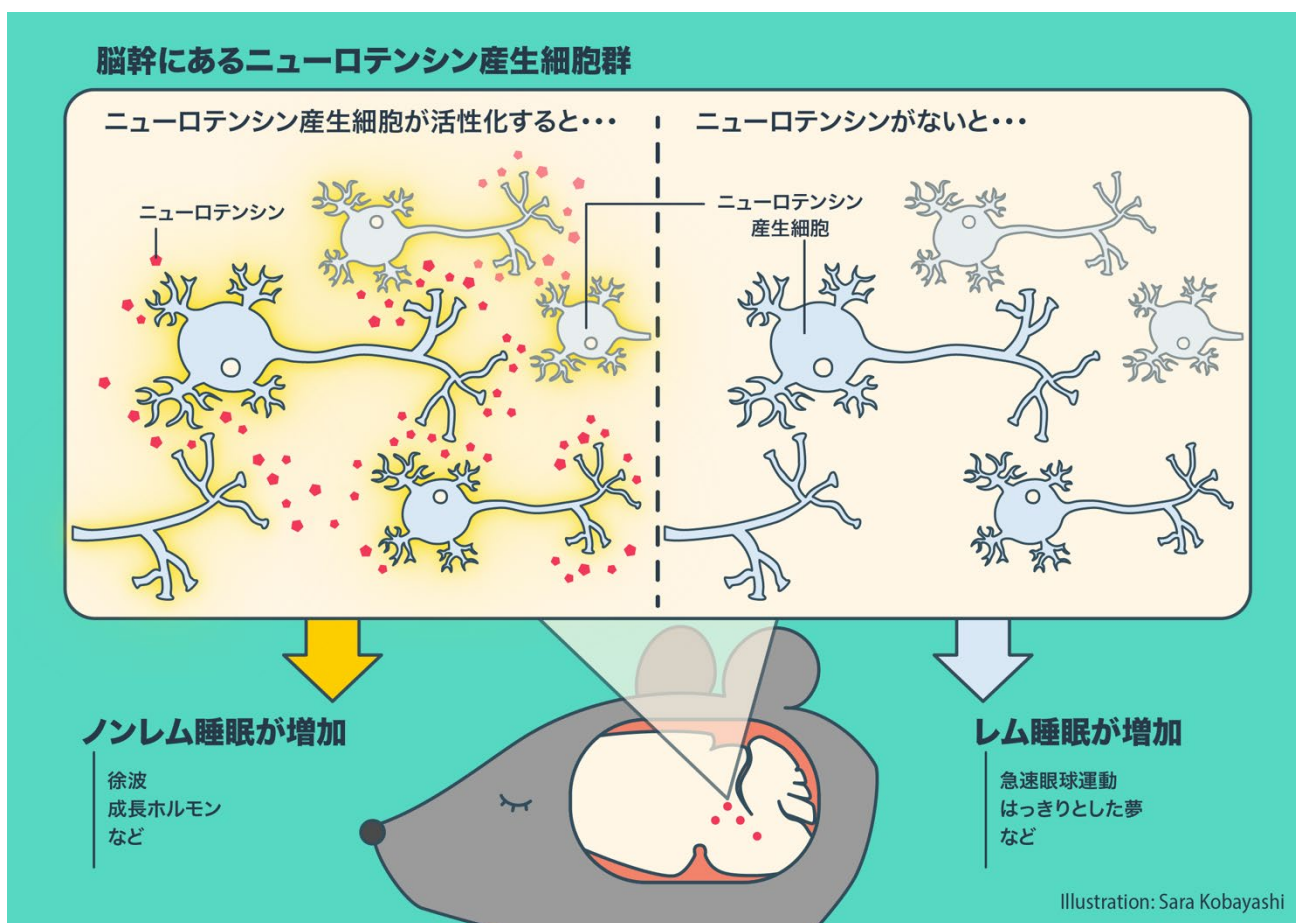


図 脳幹のニューロテンシン産生細胞によるノンレム/レム睡眠のバランス制御

脳幹には、ノンレム睡眠とレム睡眠の切り替えに重要な神経細胞が存在し、その一部はニューロテンシンという神経ペプチドを持っています。このニューロテンシン産生細胞が活性化すると、ノンレム睡眠が増えた一方、レム睡眠は減少しました。逆にニューロテンシン産生細胞の機能が抑制されると、レム睡眠の回数が増え、ノンレム睡眠は減少しました。ニューロテンシン産生細胞は脳幹内の4カ所に散在し、ネットワークを形成して互いに協調しながらノンレム/レム睡眠のバランスを制御していると考えられます。

用語解説

注1) ノンレム睡眠とレム睡眠

急速眼球運動 (Rapid eye movement, REM)を伴う睡眠をレム睡眠、伴わない睡眠をノンレム睡眠と呼び、両者は、脳波や眼電図から得られる情報を基に判別ができます。ヒトでは、全睡眠時間のうちノンレム睡眠が8割ほど、レム睡眠が残りの2割を占めます。また、入眠直後はノンレム睡眠が多く、明け方に近づくにつれてレム睡眠が多くなります。このようなノンレム睡眠とレム睡眠のバランスの破綻が、各種疾患で観察されています。例えば、うつ病患者では、入眠してからすぐに、多くのレム睡眠を取るようになってしまいます。一方、認知症患者の多くでは、中核症状の発症よりも早い段階から、レム睡眠が減少しています。また、多くの睡眠薬は睡眠そのものを増やすことは出来ませんが、レム睡眠の量を減らしてしまう、という問題点があります。

注2) 脳幹

睡眠-覚醒、呼吸、血圧の調整など、生命の維持の根幹に関わる脳部位です。

注3) ニューロテンシン

13個のアミノ酸から成るペプチドであり、脳と腸に多く発現しています。肥満などに重要であることがわかってきているものの、その機能の多くは現在でもあまりよくわかりません。

掲載論文

- 【題名】** Widely distributed neurotensinergic neurons in the brainstem regulate NREM sleep in mice
(脳幹に広く分布するニューロテンシン産生細胞がノンレム睡眠の制御を担う)
- 【著者名】** Mitsuaki Kashiwagi, Mika Kanuka, Chika Tatsuzawa, Hitomi Suzuki, Miho Morita, Kaeko Tanaka, Taizo Kawano, Jay W. Shin, Harukazu Suzuki, Shigeyoshi Itoharu, Masashi Yanagisawa, Yu Hayashi
- 【掲載誌】** Current Biology (DOI: 10.1016/j.cub.2020.01.047)

問い合わせ先

【研究に関すること】

林 悠 (はやし ゆう)

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 准教授

〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

研究室HP: <http://hayashi.wpi-iiis.tsukuba.ac.jp>

【取材・報道に関すること】

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

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