



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



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

柳 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

IIIS (トリプルアイエス) 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」の実態とは何なのか、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、睡眠障害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、実験医学を融合させた「睡眠医科学」という新しい学際研究に取り込んでいます。睡眠の謎を解き明かし、個々に対応した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しています。



IIISの特徴



IIISは、米国トップレベルの大学、テキサス大学サウスウェ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に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だすためにはどのようにたらいかを常に考えながら組織運営を行っています。

MISSION

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、22人の主任研究員からなる15のコア研究室と、13の学内連携・国内外サテライト研究室があります。分子遺伝学・神経科学・生理学などの基礎生物学をはじめ、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

海外



国内

砂川 玄志郎
栗野 盛光
安東 弘泰

筑波大学内連携

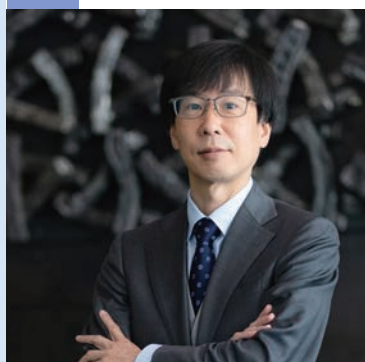
島野 仁
深水 昭吉
高橋 智

尾崎 遼
天笠 俊之
松本 正幸

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

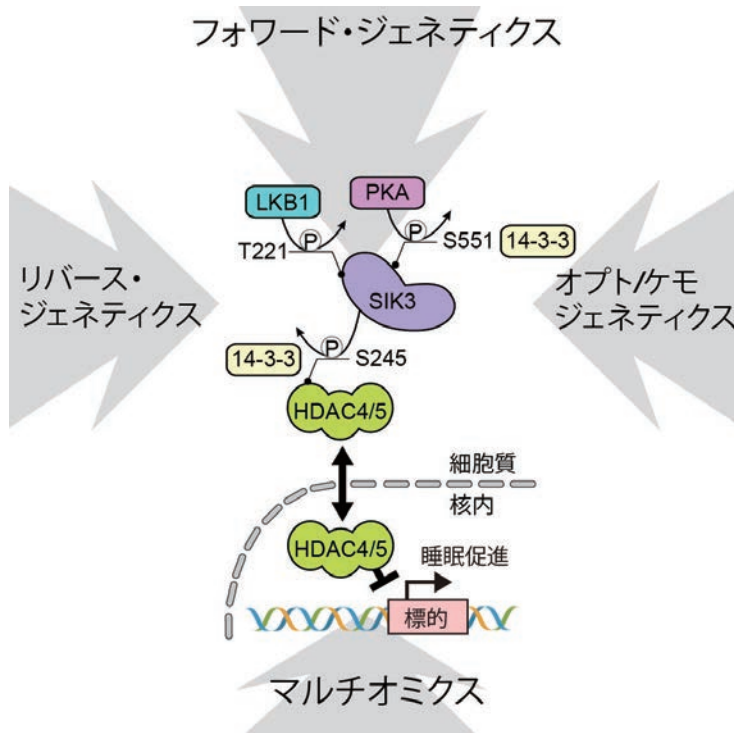
私たちの研究室では、ランダムに遺伝子変異を加えたマウスを網羅的に解析するフォワード・ジェネティクスという手法を用いて睡眠覚醒の謎に挑んでいます。これにより、私達はノンレム睡眠を制御する新たな分子として、タンパク質リン酸化酵素であるSIK3とヒストン脱アセチル化酵素であるHDAC4を同定することに成功し、さらにレム睡眠を制御する分子として非選択的のカチオンチャネルであるNALCNを同定しました。

CRISPR法を用いた遺伝子改変マウスやAAVによる遺伝子操作を組み合わせ、LKB1-SIK3-HDAC4および5が睡眠要求を制御する細胞内シグナルであることを明らかにしました。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、私達は定量的リン酸化プロテオーム解析や1細胞RNAシーケンシングを含むマルチオミクス解析にも取り組んでいます。

さらに、睡眠時間が長いというSleepy変異マウスの性質は、老化や代謝異常における長時間睡眠の利点を探ること可能にすることから、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。私達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。

今後も私達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。



フォワード・ジェネティクス研究に様々な先端的研究手法を組み合わせることによって、LKB1-SIK3-HDAC4/5 パスウェイがノンレム睡眠の量と質を制御することを明らかにしました。

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



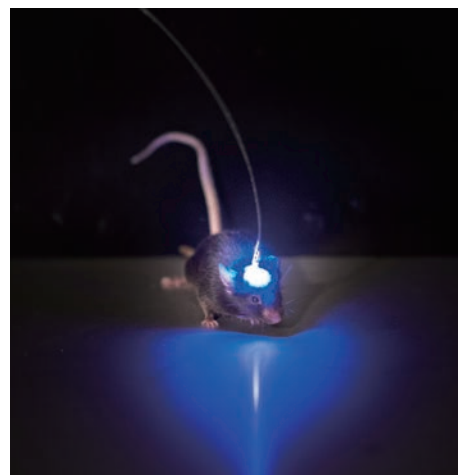
櫻井 武

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。



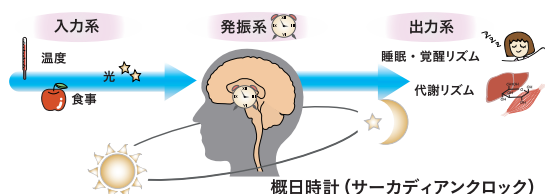
分子レベルから行動レベルまで、 睡眠現象を理解する

地球上の生物は地球の自転周期にあわせて生活しており、多くの生命現象は約1日周期のリズム（概日リズム）を示します。我々の睡眠・覚醒リズムもそのひとつであり、概日時計と呼ばれる体内の時計システムによって制御されます。24時間型社会といわれる現代社会では、体内時計の乱れが引き起こす概日リズム障害が問題となっていますが、睡眠障害をはじめメタボリックシンドロームや情動障害との強い連関が報告されています。我々はこれまで、ヒトにおいて睡眠のタイミングが変化する（例えば、極端な朝型にシフトする）時計遺伝子のバリエーションを複数同定し、時計遺伝子がどのように時を刻み睡眠のタイミングを決定するのかを明らかにしてきました。このように、概日時計が睡眠覚醒のタイミングを決定していることは疑いようがない事実

ですが、概日時計の中核（視交叉上核、SCN）からどの神経回路を通り、どのような情報が伝達されて生理リズムが制御されているのかという出力経路にはいまだに謎が多く残されています。現在の神経科学では、神経細胞を特異的に遺伝子操作することで、神経の活動をモニターしたり、特定の回路を活性化・抑制することが可能となっています。我々は、これらの手法を駆使して時計細胞からの時刻情報伝達メカニズム（出力系）を明らかにします。一方、概日時計が時を刻むメカニズム（発振系）、外界環境に同調して時刻合わせをするメカニズム（入力系）にも興味を持っています。出力系とあわせた概日時計の3要素を統合的に理解し、睡眠覚醒リズムを生み出す制御メカニズムの全貌に迫ります。



平野 有沙



概日時計は、外界の環境サイクル（光サイクル、温度サイクルや摂食リズム）を入力して時刻合わせをします。概日時計の実体は、細胞内の分子的なオシレーターであり、哺乳類においては概日時計の中核は視床下部の視交叉上核に存在します。視交叉上核から様々な脳内回路を経て睡眠リズムをはじめとした生理リズムが形成されると考えられますが、その実体はよくわかっていません。

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



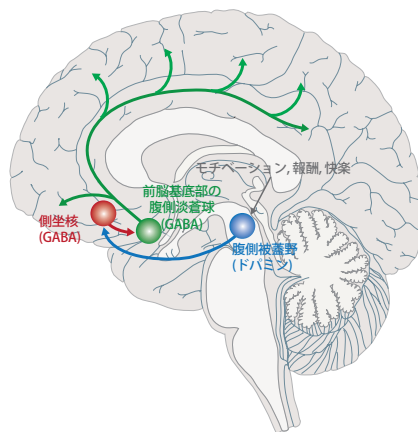
ミハエル・ラザルス

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）を組み合わせて、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、一細胞遺伝子解析もしくは空間的遺伝子解析により細胞・分子レベルでの睡眠と免疫系のクロストークの理解を試みています。

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する。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る。



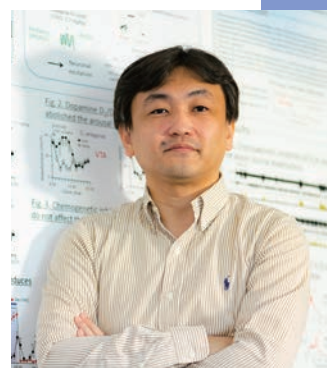
「ショートスリーパー」 マウスで探る睡眠のメカニズムと必要性

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、なぜ私たちは眠らず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、睡眠の制御や必要性に関する研究は重要と言えます。

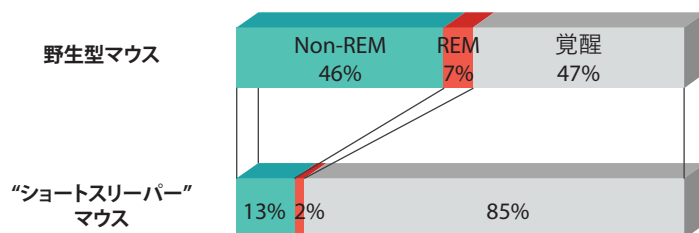
我々は最近、報酬系による睡眠覚醒メカニズムを調べる過程で、睡眠量が極端に少ないマウスを偶然創り出しました。驚いたことに、このマウスでは少ない睡眠量でも眠気マーカーの増大が見られず、長期覚醒後の過剰な睡眠も見られません。つまり、眠気を呈さず

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。

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。その一方で、短眠が生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。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。



大石 陽



“ショートスリーパー”マウスの一日あたりの睡眠量。正常マウスの3分の1以下の睡眠量となっている。

記憶はどのようにして睡眠中に整理されるのか？ ～睡眠と記憶の謎に迫る



坂口 昌徳

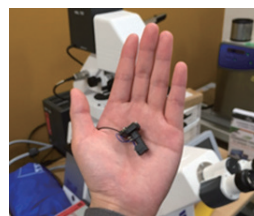
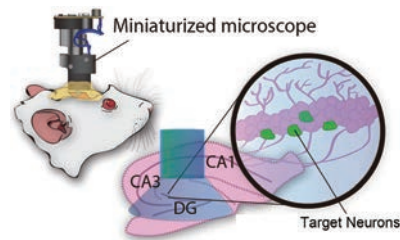
睡眠中には、無意識のうち記憶を整理し必要な記憶をより強化する「記憶の固定化」と呼ばれる現象が起こります。睡眠はノンレム睡眠やレム睡眠といった様々な状態があり、それぞれの状態が記憶の固定化に果たす役割が異なっています。私たちの研究チームでは、睡眠中の記憶の固定化のメカニズムを明らかにする基礎研究とともに、その成果を臨床に応用することに挑戦しています。

たとえば、私たちはノンレム睡眠とレム睡眠をリアルタイムで分析するAIを開発しました。さらに動物の頭に乗せられる軽く小さな顕微鏡を使い、睡眠中の脳内の神経細胞の活動を観察しました。これらを組み合わせ、睡眠中に特定の神経細胞の活動を操作したときに、

それが記憶の固定化にどのような機能を持つかを調べています。

これらの研究から、私たちは成体の海馬で新たに生れ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。また特定の睡眠相で記憶と結びついた音を聞かせると、記憶の固定化を人工的に変化させることを明らかにしました。この技術を用いて、トラウマ記憶に苦しむPTSD患者さんの新しい在宅治療を実現するための臨床研究を行っています。

将来これらの研究が、睡眠中の記憶処理メカニズムを明らかにすることで、より良い睡眠とそれを応用した新しい治療開発へ結びつくことを目指しています。



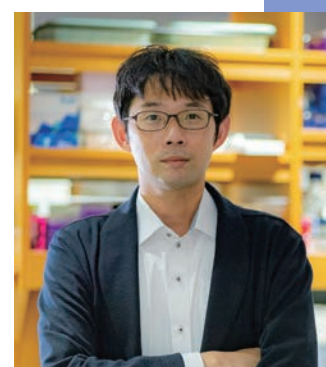
手のひらサイズの超小型顕微鏡。後ろにあるのは一般的な大きさの顕微鏡。



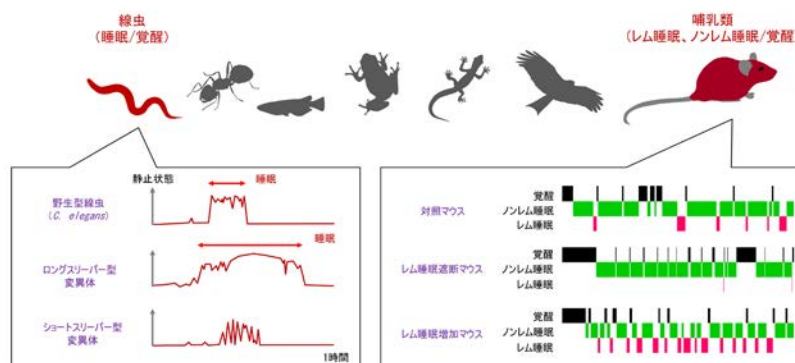
なぜ眠るのか？ ～睡眠の生理学的意義と進化的起源の解明に挑む

私たちの研究目標は、睡眠の意義を解明することです。なぜ睡眠が健康の維持に必要なか、未だによく分かっていません。この大きな謎に挑むため、私たちは線虫 (*Caenorhabditis elegans*) 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1 mm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動物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

証拠を得ました。また、マウスを使った研究では、鮮明な夢を生じるレム (REM: rapid eye movement) 睡眠の制御を担う神経細胞群を同定し、レム睡眠を遮断したマウスを作製することに成功しました。これら2つのモデルを用いて、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。



林 悠



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



ロバート・グリーン



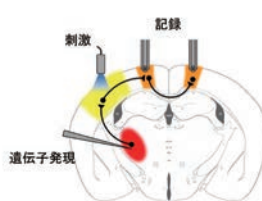
カスパー・フォート

私達は睡眠中・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機能があります。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達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。私達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。

私達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。

(1) 実験の概要



(2) 脳の活動を可視化する顕微鏡



(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ため、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。



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。

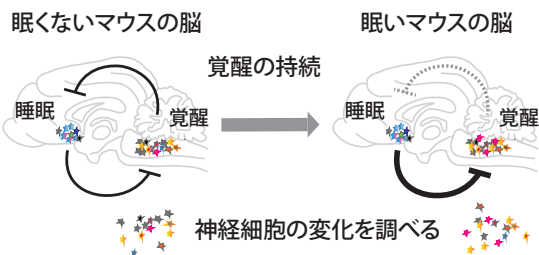
脳はいくつもの部位に分けられ、各部位はそれぞれ固有の役割を担っています。睡眠／覚醒の制御に関し

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、レム(REM; rapid eye movement)睡眠、ノン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。

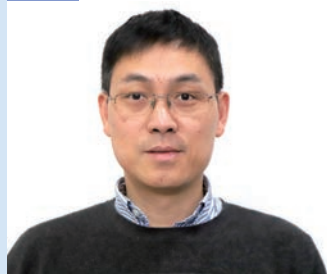
また、大脳皮質の活動に関しては、私たちは徐波というノンレム睡眠に特徴的な脳波に注目しました。徐波は睡眠要求の大きさを示す最もすぐれた指標であり、睡眠中に起こる記憶の固定化においても重要な役割を果たしていることが知られていますが、なぜそのような特徴的な波形が形成されるのか、その神経基盤についてはまだよくわかっていません。現在私たちは視床にあるマトリクス細胞に解明の鍵があるのではないかと考え、徐波の形成にどのように関わっているかを調べています。



本城 咲季子



「食欲と睡眠欲」に関わる神経メカニズムの解明



チンファ・リュウ



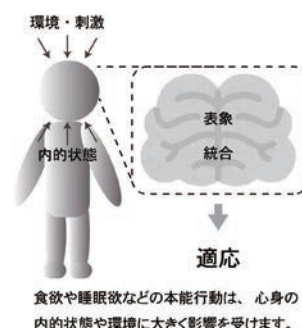
櫻井 勝康

我々ヒトを含めた生物は、刻々と変化する内的状態（身体、生理、精神状況など）および環境や刺激に適応することによって生存しています。例えば、食欲や睡眠欲などの本能行動は、心身の内的状態や環境に大きく影響を受けます。そしてこれらの破綻は、健康的な日常生活や社会生活に多大な悪影響を及ぼします。したがって、食欲と睡眠欲に関わる神経メカニズムの包括的な理解は、個人、社会ともに非常に重要な課題です。

食欲の神経メカニズムに関しては、分子から神経回路レベルまで、詳細な研究が行われてきています。一方、食欲が低下した状態である食欲不振に関しては、その神経メカニズムはほとんど明らかにされていません。そこで私達は、食欲不振の神経メカニズムを分子レベルから神経回路レベルまで、包括的に理解することを目的として研究を行っています。そのために、分子レベルの理解においては、神経活動のON-OFFの遷移を脳全体で可視化することができる技術を基盤とし、食欲不振の前後における遺伝子発現の変化を高い時間分解度で明らかにしようとしています。神経回路レ

ベルの理解においては、脳-臓器連関および心身の状態をモニターする脳領域に着目し、これらの脳領域で内臓不調に関わる情報処理を行う神経細胞を特異的に標識・操作し、内臓不調によって引き起こされる食欲不振の神経回路の解明に挑んでいます。

睡眠研究に関しては、食が睡眠に及ぼす影響に着目した研究を行っています。その中の一つとしては、食後の眠気の神経メカニズムを明らかにしようとしています。食後の眠気は頻繁に経験しますが、そのメカニズムは明らかにされていません。私達は、食後の眠気に関わる脳-臓器連関の情報伝達機構を分子レベルから神経回路レベルまで明らかにしようとしています。



眠気の実体を探る ～ショウジョウバエを用いた睡眠研究

睡眠は種を超えて動物界に保存された行動であるにも関わらず、その機能や機構は、驚くほど謎に包まれています。その理由の一つは、「どのような遺伝的制御を受けて睡眠が調節されているのか？」が理解されてこなかったためです。

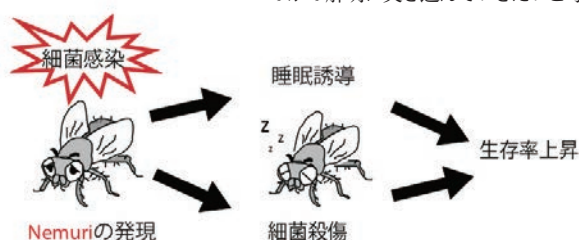
私たちのグループは、遺伝学的操作や遺伝子探索を遂行するのに非常に適しているショウジョウバエを用いて、睡眠研究を行っています。例えば、「睡眠がどのような分子制御を受け誘引されるのか？」という疑問に答えるため、ショウジョウバエの睡眠行動検定法を用い、12,000系統以上のショウジョウバエ系統から睡眠誘引遺伝子の探索を行った結果、新規遺伝子を同定することに成功しました。

この遺伝子は短いペプチドをコードする分泌型の遺伝子で、我々はこの遺伝子を“*nemuri*”と名付けました。*Nemuri*は抗菌性活性を持ち、細菌感染時に引き起こされる睡眠に重要な役割をしていることから、*nemuri*は睡眠と免疫を結びつける遺伝子であると考えられます。また、哺乳類にも*nemuri*遺伝子が保存されているのか、という問いに答えるため、ヒト遺伝子を網羅的にショウジョウバエに発現させ、睡眠への影響を観察する試みを行います。

これまでの遺伝学、生化学、行動学的手法に加え、分子イメージングなどを駆使しながら睡眠研究を進めていく事で、「眠気」が脳でどのように表現されているのかの解明に突き進んでいきたいと考えています。



戸田 浩史



有機化学を武器に生命現象の謎に迫る

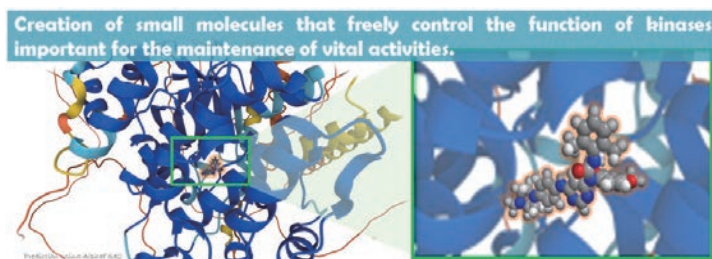


杓村 憲樹

私たちは、創薬研究や創薬に関連する研究活動を行っています。創薬化学は、有機合成化学を中心に、医学、薬学、生化学、分子生物学、薬理学、薬物動態学、製剤学など多くの学問の上に成り立っています。学問の性質上、企業や他大学との共同研究へ発展することも多いことは、創薬化学研究の一つの特徴と言えるかもしれません。

私たちの主な研究活動は、「生体内に作用する低分子化合物の化学合成」と「そのような生物活性分子を合成するために有用な化学反応の開発」に大きく分類されます。生体内に作用する低分子の合成においては、構造活性相関研究や構造最適化研究を経て、より“優

れた分子”の創製を目指します。研究テーマとしては、例えば、タンパク質リン酸化酵素に特異的に作用する化合物の創製研究や、オレキシン受容体に作用する天然物を基盤とした構造活性相関研究で、どちらも睡眠・覚醒のメカニズムの解明に繋がる研究です。一方、反応開発においては、誰もが手軽に利用できるような新しい反応試薬や合成手法の開発を目指します。具体的には、悪臭の無い硫化剤の開発や化学選択的ハロゲン化手法の開発等に興味を持っています。製薬会社や化学メーカーでも利用してもらえるような画期的な化学反応の開発を目指しています。



IIIS 発！革新的新薬を目指して

私たちは、「IIISから新薬を!」を目標に掲げて創薬研究に取り組む、IIISでは唯一化学を基盤とするのグループです。

私たちのグループはGタンパク質共役型受容体 (GPCR) と呼ばれる膜タンパク質を主にターゲットとした創薬研究を行っています。GPCRは、ヒトゲノムの中で最大のタンパク質ファミリーを構成しており、多様な疾患に関与しています。そのため、市販の医薬品の約30%がGPCRを標的にしており、最大の薬物ターゲットとなっています。私たちのグループではその中でも、覚醒や情動に関与するオレキシン受容体や痛みや痒みに関与するオピオイド受容体、睡眠や炎症に関与

するアデノシン受容体などをターゲットとして、ナルコレプシーや不眠症などの睡眠障害、疼痛、薬物依存、抑鬱 / 不安などの精神疾患の治療薬の創出を目指しています。例えば、2015年にはハイスループットスクリーニング (HTS) により得られたHit化合物から世界に先駆けてオレキシン2受容体 (OX2R) 作動薬 YNT-185を見出し、OX2R作動薬が過眠症として知られるナルコレプシーの治療薬として有効であることを実証してきました。

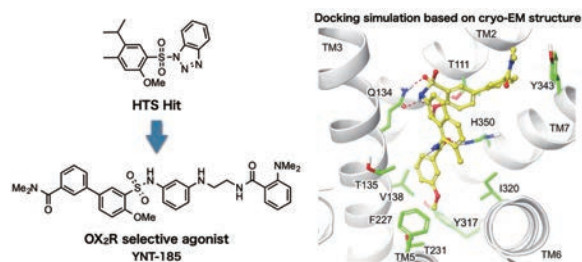
最近では、クライオ電子顕微鏡単粒子解析 (Cryo-EM SPA) やシグナル解析など最新の技術を取り入れることで構造をベースとしたGPCR創薬 (Structure-



斉藤 毅

Based Drug Design; SBDD) にも挑戦しており、これまで不可能とされていた副作用を分離した薬物の論理的設計にも挑戦しています。

また、独自に開発した薬物や化学反応を最新の生物学的手法を組み合わせ、生物学、医科学へ貢献する革新的分子ツールの開発も行っています。



睡眠と代謝～何が飛び出さかわからないから、ヒトの代謝研究はおもしろい！



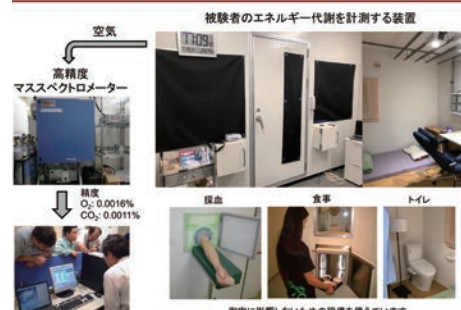
徳山 薫平

エネルギー代謝を研究テーマとする私たちは、睡眠の基礎研究を行うIISの中では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シンが睡眠と摂食両方のコントロールに関わっている事実が示すように、エネルギー代謝と睡眠はその調節因子を共有して協働しています。呼吸を採取するためにマスクやマウスピースを装着せずに、測定室（メタボリック・チャンバー）全体のガス濃度を磁場型の質量分析器で連続測定し、エネルギー消費や基質の酸化を測定しています。測定室のわずかな酸素濃度の変化から室内に居住するヒトの酸素消費量を算出する際に生じる“誤差鋭敏性”という現象を抑えるアルゴリズムを独自に開発し、私たちの設備（ヒューマン・カロリーメーター）は世界最高の時間分解能で稼働しています。私たちが筑波大学に設置した仕様のヒューマン・カロリーメーターが日本国内外において続々と設置されており、子供や高齢者および疾病を有する方等のデータを比較検討することを目的として国際共同データベースの構築を目指しています。

これまでの20年に及ぶ私たちの研究からは、1) 睡

眠中のエネルギー代謝は睡眠中の時間経過および睡眠段階によってダイナミックに変化する。2) エネルギー代謝の個人差は睡眠時に顕在化する。例えば、酸化基質の切り替え（代謝的柔軟性）の個人差は睡眠時に顕著となり、これが将来のメタボリック症候群やインスリン抵抗性発症の予兆となる可能性がある。3) 睡眠中の酸化基質の切り替えのタイミングは男性より女性が1-2時間早く、睡眠時の体温の経時変化と同様の性差を示すことなどが明らかとなっています。

ヒューマンカロリーメーター



睡眠改善のための安全で楽しい運動条件を探る

睡眠改善法は大別すると薬物療法と非薬物療法に分けられます。高齢者が睡眠薬を服用すると、持ち越し効果や筋弛緩作用、バランス機能の低下による転倒リスクの増加、反応速度の減少、認知機能の低下および認知症発症リスクの増加、高い死亡リスクなど、多くのよくない副作用が現れるため、アメリカ老年医学会は「高齢者はできるだけ睡眠薬を服薬しないこと」を勧奨しています。一方、非薬物療法には認知行動療法、高照度光療法、運動療法などがありますが、我々は運動療法に焦点を当てた研究を行ってきました。高齢者を対象として運動による睡眠改善効果を検討した研究は決して多いとは言えず、どのような運動が睡眠改善をもたらすかについては未だ明らかではありません。

加えて、先行研究の多くは自転車エルゴメーターなどを使った単調な運動による検討となっています。

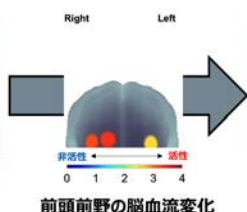
運動による睡眠改善効果を得るためには、運動を継続することが大切です。単調な運動は飽きやすいうえに、怪我のリスクも高まります。そこで私たちは、「安全で楽しい運動であること」を重要視して、運動の適切な強度（低強度・中高強度）、様式（有酸素・無酸素）、実践時間帯（午前・午後・夜間）、種類（単調な運動・マルチタスク運動）について総合的に検討してきました。

その結果、夜間に低強度の有酸素運動を30分間行うことで高齢者の入眠潜時と中途覚醒時間が短縮する効果を確認しました。また、単調な運動に比べて

頭を使いながら有酸素運動を行うマルチタスク運動は、運動直後に前頭前野の脳血流の増加をもたらす、深睡眠も増えることを確認しました。つまり、高齢者は頭と体の両方に適度な刺激を与えてから就床すると、よい眠りが得られる可能性があります。



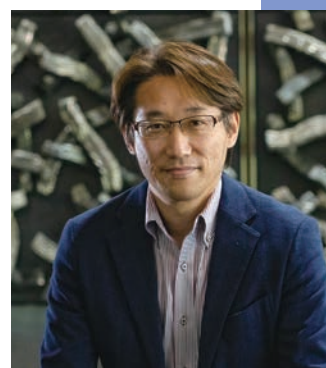
楽しいマルチタスク運動



前頭前野の脳血流変化

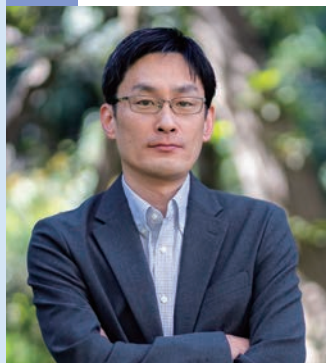


深睡眠の増加



大藏 倫博

睡眠と関わるヒトの心理・行動の理解



阿部 高志

私たちの研究室では、ヒトの睡眠と関わる心理・行動の理解を目指して研究を行っています。現在は、次の二つの研究を行っています。(1) 当研究室では、覚醒時の情動処理におけるレム睡眠の機能解明を目的とした研究を行っています。我々は、レム睡眠中の急速眼球運動の直前に出現する脳電位を発見し、この電位を急速眼球運動前陰性電位 (pre-rapid-eye-movement negativity; PRN) と名付けました。この脳電位の発生源を求めたところ、腹内側前頭前野に推定されました。この脳部位は情動調節に関与していることから、PRNはレム睡眠中の情動過程に関与した脳活動であると考えています。この脳電位を指標として、ヒトのレム睡眠の心理学的機能を解明することを目指した検討を進めています。(2) 当研究室では、睡眠不足に伴うパフォーマンス低下の理解と防止に向けた研究を行なっています。そのうちのひとつとして、私達は、簡便かつ正確に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行っています。これまでの研究で、私達は注意力の指標となるいくつかの新たな指標を発見しました。さらに、これらの指標

を統合し、注意力の度合いを推定できる新しいアルゴリズムも開発しました。この新しいアルゴリズムの改良を続け、実用化を目指した研究を行っています。また、睡眠不足に伴うパフォーマンス低下を防止する方法の検討も行っています。私たちの研究室では、非侵襲的手法によって入眠を促進する方法の開発を行っています。これまで、感覚刺激を用いた新しい睡眠誘導法を考案してきました。これらの研究・技術開発を進めることで、睡眠不足が関わる事故やヒューマンエラーを防止することを目指します。



睡眠や覚醒の状態を4名同時に計測できる実験室を用いて、睡眠や眠気がヒトの心や行動とどのように関わっているのか解明するための研究を行っています。



神経自己抗体の研究を通して、中枢性過眠症と統合失調症の病態を解明する

オレキシンが発見されてから既に20年経ちますが、今でも睡眠覚醒障害では唯一の生化学的な指標であり、それ以外では旧来の睡眠ポリグラフ検査と臨床症状のみにより診断がなされています。オレキシンはナルコレプシーにて低値となりますので、確定診断のために2000年から測定を続けて、約3000検体を測って来ました。継続的に測定している世界で3カ所のうちのひとつの拠点となっています。視床下部の病変による症

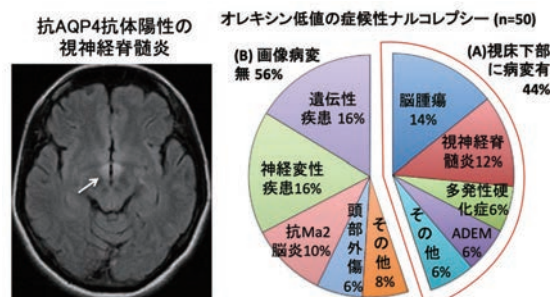
候性の過眠症にでもオレキシンは有効な指標です。アクアポリン4 (AQP4) 抗体により視床下部が障害される症候性のナルコレプシーを(下図左)、自己免疫機序が関与する最初の睡眠覚醒障害として報告しました。視床下部に病変がある場合が多いですが、それ以外でも遺伝性疾患や神経変性疾患でもオレキシンが低下して症候性のナルコレプシーが起こることを報告しています(下図右)。

AQP4抗体と同様に細胞膜表面に作用するNMDA受容体抗体は、統合失調症様の症状を来すNMDA受容体脳炎を引き起こします。統合失調症は原因不明の疾患ですが、自己免疫機序により発症する場合があります。数はあると考えて、検討を続けています。

臨床の現場にては、中高生の朝の起床困難は頻度が高く大きな問題であり、不登校の誘因にもなります。抗精神病薬であるアリピプラゾールの微量内服で朝の覚醒と夜の早めの入眠が促せることを明らかにし、治療の一助としています。



神林 崇



左図はアクアポリン4抗体により視床下部とオレキシン系が障害され過眠症状を来した視神経髄炎のMRI画像。右図はオレキシン低値の症候性ナルコレプシーの症例の分類。視神経髄炎、多発性硬化症、ADEM、Ma2脳炎が免疫機序による。

データで睡眠を科学する ～ビッグデータ解析、データベース、データマイニング



北川 博之

データ解析は、実験、理論、シミュレーションに次ぐ、科学の第4のパラダイムと認識されています。今日、科学におけるデータ解析の重要性はますます増大しており、睡眠医科学もその例外ではありません。これまで睡眠データの収集には特殊な計測機器や入院が必要でしたが、ITの進歩により家庭で手軽に自分の睡眠データを計測することが可能になりつつあります。睡眠の見える化・デジタル化を実現するため、データサイエンス、データ工学の視点から睡眠の科学にアプローチしています。

研究テーマの一例として、睡眠ステージ自動判定があります。睡眠は、レム睡眠、ノンレム睡眠、覚醒等のステージに分類され、睡眠中のステージ遷移の分析は睡眠を理解する上で最も重要な要素の一つです。従来は専門家が睡眠ステージを判定していましたが、高い専門性と多くの時間を必要とします。我々は深層学習等の機械学習技術を活用することで、専門家と同程度の精度で自動的に睡眠ステージ判定を行うと共に、どのような根拠でその判定に至ったかを提示可能なシステムの開発に成功しました。また、生体信号中

に含まれるノイズの影響を低減する技術、被験者ごとの睡眠特性に柔軟に対応するための技術、睡眠中に取得される脳波データのリアルタイム分析等の技術の研究も進めています。

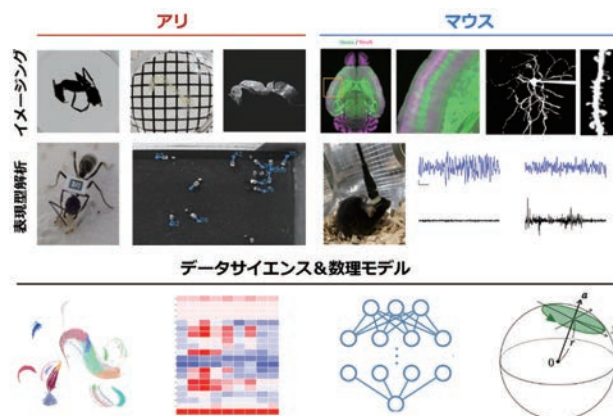
さらに、このようなデータサイエンスに基づく睡眠研究の基盤を強化するため、本学計算科学研究センターとも連携して、ビッグデータ解析、データベース、データマイニング、機械学習等のデータ工学やデータ解析に関わる革新的技術の研究にも積極的に取り組んでいます。



比較神経科学がひも解く睡眠の保存性と多様性

比較神経科学の歴史は古く、特に、中枢神経系の形態や構造を理解することから始まったといわれています。現在では、一部のモデル動物ではシングルスパインレベルの構造的・機能的イメージングが可能になっています。しかし生物の進化を鑑みるに、ある種の神経構造はその種固有の性質による制約を受けることは否

定できません。そのため、モデル生物と非モデル生物を同じ解像度で比較することで、種固有の性質と生物に共通する性質を大別し、生物の共通性における構造的・機能的な最小単位を抽出すること（個人的には比較神経科学2.0と呼んでいます）が必要になると考えています。



非モデル生物に特化した新しいイメージング技術と表現型解析技術を開発しています。これらの技術をデータサイエンスやクラスタリング、機械学習、数理モデリングなどの数学的手法と統合することで、比較神経科学2.0の実現を目指しています。

睡眠は哺乳類に限らず生物に広く保存された生理現象です。私たちの研究室では脊椎動物としてマウス、節足動物として社会性生物であるアリを対象とし、更に他の非モデル動物研究者とのコラボレーションを通じて、睡眠の機構・機能を理解し、その進化的意義を問うことを目指しています。その中で、様々なバックグラウンドを持つ研究者が集まり、神経科学的手法だけでなく、遺伝学や、計算科学など様々な手法を駆使して生物種間を定量的に比較する技術の開発を行っています。



史 蕭逸

“Think Global, Act Local” ～ 国際的睡眠研究の発信をつくばから



木村 昌由美

皆さんは睡眠に興味をお持ちでしょうか？私たちの一生の約1/3を占める睡眠。おそらくどんな人も、時には睡眠時間を削り、またある時はなるべく確保するように生活されていることと思います。私が睡眠に興味を持ったのは、大学院生のとき、ある学会で「睡眠は脳ホルモンで制御されている」と聞いた時です。生物学を専攻していた私は大きな衝撃を受けたことを今でも覚えています。それは当時、睡眠みたいなマクロな行動現象を何かひとつの小さな分子がコントロールしている、とは想像もつかなかったからです。それから睡眠研究を始めて何十年もたつ間、色々な睡眠関連遺伝子や睡眠調節物質が見つかりました。でも、睡眠障害に悩む方々は減りません。そんななか、2012年に筑波大学にIISができました。これは革命的な出来事でした。睡眠の基礎研究に特化した研究所、それも現在では様々なバックグラウンドを有する専門家が世界中から結集し、20チーム余により国際的な睡眠研究の成果の多くがつくばから発信されるようになりました。今では日本にいながらにして、最先端の革新的技術を学び、世界をリードする睡眠研究がIISでは可能です。学際

的研究のサポートは経験豊かな15名ほどからなるIIS事務部門がしっかりお手伝いいたします。世界への一歩はつくばから。睡眠の謎に挑戦し続け、次世代型の睡眠医療を牽引する研究者を育てたいと願っています。



眠る動物たち（作者不詳）

サテライト・学内連携グループ

サテライト

海外



UT Southwestern
Medical Center



NIBS
北京生命科学研究所
National Institute of Biological Sciences, Beijing



UNIVERSITY OF
OXFORD

国内



砂川 玄志郎

理化学研究所
生命機能科学研究センター



栗野 盛光

慶應義塾大学
経済学部



安東 弘泰

東北大学
材料科学高等研究所

筑波大学内連携



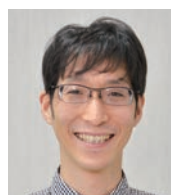
島野 仁
医学医療系



深水 昭吉
生命環境系



高橋 智
医学医療系



尾崎 遼
医学医療系



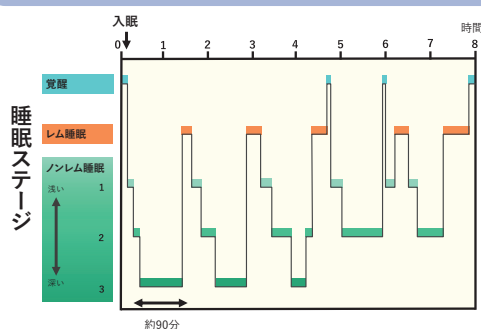
天竺 俊之
計算科学研究センター



松本 正幸
医学医療系

用語集

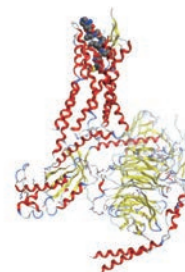
ノンレム睡眠・レム睡眠 (REM; Rapid Eye Movement)



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、最初にあらわ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、脳の神経細胞が同調して活動の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的に繰り返し、やがて覚醒に至ります。

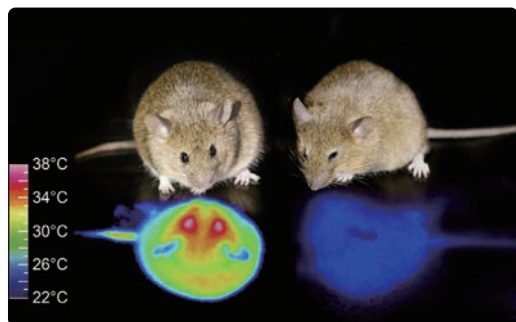
IISの柳沢 正史機構長、櫻井 武副機構長らが1998年に発見した睡眠覚醒を制御する脳内物質（神経ペプチド）です。脳の視床下部という部位にある神経細胞から特異的に分泌され、覚醒状態を保ったりREM睡眠を安定化するたらしがあります。日中の過度の眠気や自分の意志でコントロールできない睡眠発作、感情が動いた時の突然の筋肉の緊張低下を特徴とするナルコレプシーという病気は、オレキシンの欠損によって起こることがわかっています。オレキシンは神経細胞の表面にある受容体というタンパク質と結合してはたります。オレキシン受容体にはOX1RとOX2Rの2種類があり、それぞれの受容体をターゲットとする医薬品の研究開発が進められています。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」、「レンボレキサント」、「ダリドレキサント」という薬がすでに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臨床に向けた有効性と安全性の検証が行われています。

オレキシン



Orexin B, OX2R, Gタンパク質の複合体構造

冬眠様低代謝・低体温状態 (QIH)



通常のマウス (左, 体温 37 度) と QIH マウス (右, 体温 23 度)。

マウスおよびラットにおいて人工的に誘導した低代謝・低体温状態のことで、一部のリスやハムスターなどが冬季に行う冬眠によく似た状態と考えられます。2020年にIISの櫻井武副機構長らは、視床下部の一部のニューロン (quiescence-inducing neurons: Qニューロン) を薬理遺伝学または光遺伝学的手法を用いて人為的に興奮させると、マウスの体温が急激に低下することを見出しました。QIH中でも体温恒常性 (体温を一定に保つ仕組み) は保たれ、その設定値が通常より大きく下がっている状態です。QIH中の個体では酸素消費量、心拍数、自発行動、脳活動なども著しく低下しますが、Qニューロンの興奮を停止すると元に戻り組織の損傷も観察されません。この人工冬眠技術が活用できれば、将来、医療の現場で大きなブレイクスルーをもたらす可能性を秘めています。例えば緊急医療や臓器移植などで人工的に酸素消費を抑えることで組織へのダメージを低減し、生存率を飛躍的に高めることができるかもしれません。将来的には有人宇宙探査などへの応用の可能性も考えられます。

世代を超えて遺伝性が見られる特徴（表現型）をもとに、その特徴の原因となる遺伝子を探る研究手法です。例えば、IIIS 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・ジェネティクスのアプローチによって以下のように探索しています。

- ①化学物質を動物に投与して、ゲノム中のランダムな位置に多数の変異を持つ個体をたくさんつくりだす。(通常は線虫やショウジョウバエなど世代時間の短い動物が用いられますが、IIIS では世界的にも類例のないマウスを用いたフォワード・ジェネティクス研究が実施されています)。
- ②①で得られた個体の子世代の脳波を観察し、睡眠覚醒の状態に異常がある個体を見つけだす。さらに、その異常が次世代に遺伝するかを検討する。
- ③遺伝性に睡眠異常を示すマウスのゲノムを解析し、睡眠異常の原因となる遺伝子変異を突きとめる。

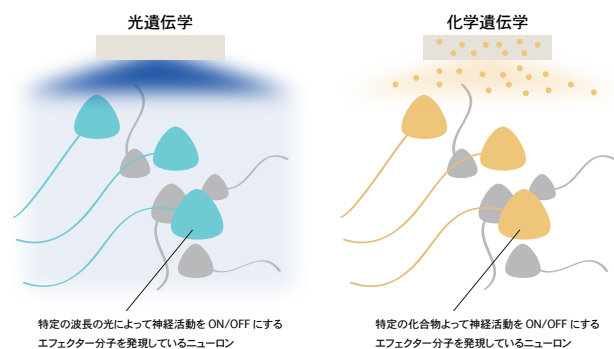
狙った表現型を持つ個体があらわれるかは偶然に大きく左右され、また膨大な数のマウスの脳波を解析しなければならない難しさはありますが、仮説を立てずに睡眠の特徴に基づいて研究が進展するため、しばしば思いもよらなかった遺伝子の新たな機能が判明します。IIIS ではこの方法により、睡眠制御に関わる遺伝子の探索を継続して行っています。

フォワード・ジェネティクス



IIIS 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。

遺伝学・化学遺伝学 (オプトジェネティクス・ケミカルジェネティクス)



脳を構成する細胞であるニューロンは、情報の処理や伝達をするために、電気信号を用いています。この電気信号は、ニューロンの外側と内側の電位の変化によって生じます。したがって、人為的にニューロンの内外の電位の変化を引き起こすことができれば神経活動を ON にしたり、OFF にしたりすることができます。

神経活動を人為的に変化させることのできる技術には、光遺伝学的手法や化学遺伝学的手法があります。どちらの技術も、神経活動を操作したいニューロンに、遺伝子組み換え技術を使って、細胞の電位変化を引き起こすためのエフェクター分子を発現させる必要があります。光遺伝学的手法は特定の波長の光の照射で、化学遺伝学的手法は特定の化合物を導入することによって、エフェクター分子を活性化することで、それぞれ神経活動を人為的に変化させることのできる技術です。

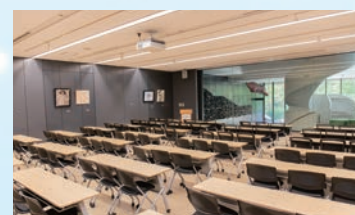
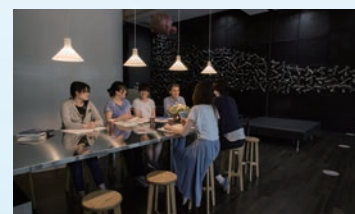
質量分析計という機械を使って、ある細胞や組織の中に存在するタンパク質を網羅的に同定し、その機能解明する方法です。あらゆる生命現象は、遺伝子にコードされたさまざまなタンパク質のはたらきによって支えられています。その機能の調節には、「翻訳後修飾」とよばれる過程が深く関わっています。翻訳後修飾にはさまざまな形式がありますが、その1つである「リン酸化」では、タンパク質にリン酸基が付加されることによりそのタンパク質の活性の ON/OFF が切り替わります。「リン酸化プロテオーム解析」ではタンパク質のリン酸化の状態を網羅的に調べることが可能です。

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的な機構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



プロテオーム解析に用いる質量分析装置。



国立大学法人 筑波大学
国際統合睡眠医科学研究機構 (IIS)

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
TEL/FAX 029-853-5857 / 3782



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。

WPI 4つのミッション

- 1 世界最高レベルの研究水準
- 2 国際的な研究環境の実現
- 3 研究組織の改革
- 4 融合領域の創出



北海道大学
化学反応創成研究拠点 (ICReDD)
(2018年に採択)



東北大学
材料科学高等研究所 (AIMR)
(2007年に採択 WPIアカデミー)



高エネルギー加速器研究機構 (KEK)
量子場計測システム国際拠点 (QUP)
(2021年に採択)



金沢大学
ナノ生命科学研究所 (NanoLSI)
(2017年に採択)



京都大学 高等研究院
ヒト生物学高等研究拠点 (ASHBi)
(2018年に採択)



京都大学 高等研究院
物質・細胞統合システム拠点 (iCeMS)
(2007年に採択 WPIアカデミー)



九州大学
カーボンニュートラル・エネルギー
国際研究所 (I²CNER)
(2010年に採択)



大阪大学
免疫学フロンティア研究センター (IFReC)
(2007年に採択 WPIアカデミー)

- ① 大阪大学 ヒューマン・メタバース疾患研究拠点
- ② 広島大学 ノットキラル超物質国際研究拠点
- ③ 慶應義塾大学 ヒト多臓器円環研究拠点
(2022年に採択)



筑波大学
国際統合睡眠医科学研究機構 (IIIS)
(2012年に採択)



東京大学 国際高等研究所
カブリ数物連携宇宙研究機構 (Kavli IPMU)
(2007年に採択 WPIアカデミー)



物質・材料研究機構
国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA)
(2007年に採択 WPIアカデミー)



東京大学 国際高等研究所
ニューロインテリジェンス国際研究機構 (IRCN)
(2017年に採択)



東京工業大学
地球生命研究所 (ELSI)
(2012年に採択)



名古屋大学
トランスフォーメティブ生命分子研究所 (ITbM)
(2012年に採択)

*WPIアカデミー：WPIミッションを達成したWPI研究拠点。

Website



University of Tsukuba



