

ストレス・睡眠・体内時計を繋ぐ神経回路の発見

名古屋大学・環境医学研究所の小野大輔講師、山中章弘教授らの研究グループは、体内時計が睡眠・覚醒を調節する新しい神経回路を同定しました。

睡眠・覚醒は24時間毎に繰り返し見られます。これは私たちの生体内に体内時計が存在する為です。この体内時計は私たちの脳内の視交叉上核^{*1}という非常に小さい場所に存在し、睡眠・覚醒の24時間のリズムを調節しています。一方、私たちはストレスを受けると寝つきが悪くなったり、眠れなかったりします。これらのことから、体内時計とストレスは、睡眠に影響を与えていることが分かっていたのですが、実際にどのような神経メカニズムにより調節されているかは全く分かっていませんでした。

本研究では、マウスを用いストレス応答に関わる脳内の神経細胞として知られている、コルチコトロピン放出ホルモン産生神経（CRF 神経）を興奮させると、覚醒時間が増加することを発見しました。また CRF 神経は、覚醒の維持に重要なオレキシン神経を興奮させていることも発見しました。さらに CRF 神経の活動は、視交叉上核の神経から遊離される抑制性の伝達物質である GABA^{*2}により調節されていました。つまり、視交叉上核は CRF 神経の活動を調節し、さらにオレキシン神経の活動を介して覚醒を誘導していることが明らかになりました。

私たちの睡眠・覚醒は体内時計により調節されていますが、生命の危機に直面した際、その危機を乗り越える為に、眠たい夜中であっても一時的に覚醒を維持します。本研究で発見した神経回路は、体内時計とストレスの両者により調節される、新しい睡眠・覚醒調節機構と言えます。

本研究結果は、ストレスによる不眠や睡眠障害の新たな治療法の開発に貢献すると予想されます。

本研究成果は、2020年11月6日付「Science Advances」（日本時間7日午前4:00）にオンライン公開されました。

ポイント

- 体内時計の中核の視交叉上核に存在する抑制性神経がコルチコトロピン放出ホルモン産生神経（CRF 神経）の活動を調節する
- CRF 神経の興奮によりオレキシン神経が興奮し覚醒が誘導される
- ストレスによる不眠や睡眠障害の新たな治療法の開発に貢献する研究結果

1. 背景

私たちは地球の自転により生じる24時間周期の明暗環境の中、睡眠・覚醒を毎日繰り返しています。しかし、この睡眠・覚醒リズムは、恒常暗（明暗周期がない状態）などの一定環境下でも、およそ24時間毎に繰り返し見られます。この24時間の自律的なリズムを、「概日リズム」と呼び、体内時計である概日時計により調節されています。私たちの体を構成するすべての細胞には、この概日時計が備わっており、遺伝子発現レベルで24時間の時間を刻んでいます。その中でも、概日時計の中核が、脳内の視床下部に位置する「視交叉上核」に存在することが知られています。視交叉上核を破壊すると、睡眠・覚醒の24時間のリズムは消失することから、哺乳類における睡眠・覚醒の概日リズム調節に、視交叉上核の神経が中心的に機能しています。

このように、睡眠・覚醒は概日時計により調節されている一方、私たちは生命の危機に直面した際には、眠たい夜中であっても一時的に覚醒することで、その危機を回避する行動を取ります。つまり、睡眠・覚醒は、概日時計による調節を受けつつも、緊急事態にはその情報をシャットダウンし、一時的に覚醒度を保つシステムが備わっています。しかしながら、概日時計中核である視交叉上核から、どの神経回路を介して睡眠・覚醒を調節しているのか、さらに緊急事態に機能する覚醒維持メカニズムとの関係性はまったく分かっていませんでした。私たちは、光遺伝学^{*3}を用いた細胞機能操作や光イメージング^{*4}といった最新の技術を用い、この問題に取り組みました。

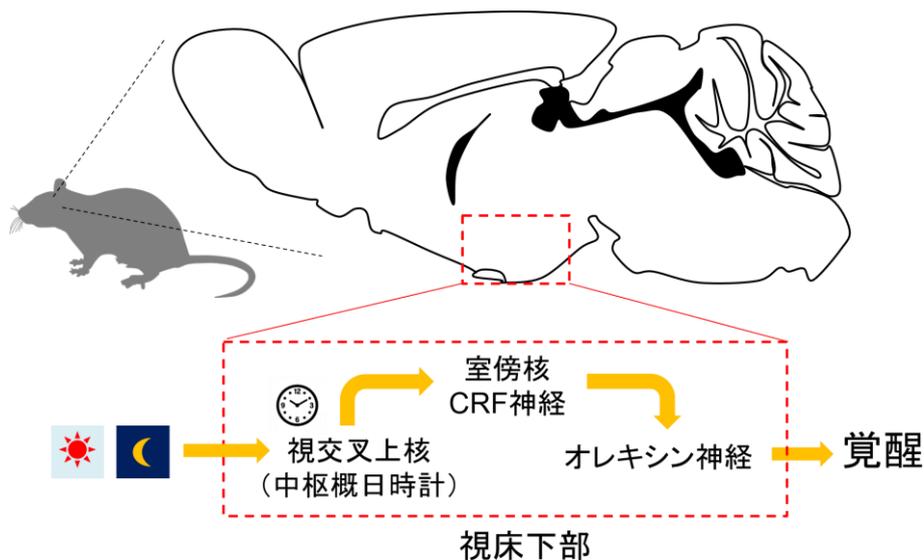
2. 研究成果

初めに、マウスを用いて視交叉上核の神経細胞が脳のどの領域に軸索を伸ばしているかを探索しました。その結果、視床下部の室傍核領域に、視交叉上核の神経からの密な軸索が伸びていることが確認されました。室傍核には複数の種類の神経細胞が密集していることが分かっています。私たちは、その中でもストレス応答に関わる神経細胞として知られている、コルチコトロピン放出ホルモン産生神経（CRF 神経）に着目しました。この神経の機能を明らかにするため、光遺伝学を用い、室傍核 CRF 神経を光を用いて活性化させ、睡眠・覚醒の変化を検証しました。すると、室傍核 CRF 神経の活性化により、覚醒時間が増加することが分かりました。また、この室傍核 CRF 神経の興奮による覚醒時間の増加は、視床下部外側野のオレキシン神経を介していることも明らかになりました。一方、薬理遺伝学^{*5}を用いて室傍核 CRF 神経の活動を抑制すると覚醒の時間が減少し、この神経を脱落させると活動量の低下がみられました。また、室傍核 CRF 神経は、覚醒の開始に活動が高まることが、ファイバースコープ法^{*6}を用いたカルシウム計測から分かりました。つまり、室傍核 CRF 神経が覚醒時に活性化し、オレキシン神経を活性化することで、覚醒度が上昇することが明らかになりました。

次に視交叉上核の神経による、室傍核 CRF 神経の活動調節について検証しました。光遺伝学と光イメージングを組み合わせ、視交叉上核の神経を活性化すると、室傍核 CRF 神経が抑制されることが分かりました。さらに、視交叉上核による室傍核 CRF 神経の活動抑制には、抑制性神経伝達物質である GABA が関与していることが分かりました。これらの結果から、日中は視交叉上核の神経活動が増加し、その結果室傍核 CRF 神経の活動が抑制され、覚醒度が抑えられていますが、夜間になると視交叉上核の活動が減少するので、室傍核 CRF 神経の活動が増加し、オレキシン神経を介し覚醒度が増加していることが明らかになりました。本研究では、夜行性動物であるマウスを用い、概日時計による睡眠・覚醒調節に関わる神経回路を発見しましたが、私たちヒトのような昼行性動物における睡眠・覚醒調節メカニズム解明にはさらなる研究が必要と考えます。

3. 今後の展開

睡眠障害は現代における大きな問題となっています。しかしその原因は多岐にわたり、睡眠障害の治療法にはさらなる研究が求められています。今回私たちは、ストレス・睡眠・体内時計を結び付ける新しい神経回路を明らかにしました。本研究結果は、ストレスや概日時計の破綻による不眠や睡眠障害の新たな治療法の開発に貢献すると予想されます。



4. 用語説明

- (1) **視交叉上核**：視神経が交叉する視交叉の上に位置する神経細胞の集合。哺乳類における概日時計の中核。
- (2) **GABA**： γ -アミノ酪酸。脳内において抑制性の神経細胞に発現する神経伝達物質。
- (3) **光遺伝学**：光照射により標的細胞の機能を、光を用いて高い時間・空間精度で操作することができる技術。
- (4) **光イメージング**：可視光を利用し、生体内の機能を可視化し計測する方法。
- (5) **薬理遺伝学**：人工の薬剤を投与することで、標的細胞の機能を長時間操作することができる技術。
- (6) **ファイバーフォトメトリー法**：光ファイバーを用い、脳内の細胞の機能を光で計測する方法。

5. 発表雑誌

雑誌名 : Science Advances (米国東部時間 11 月 6 日 14:00)

論文タイトル : The mammalian circadian pacemaker regulates wakefulness via CRF neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus

著者 : Daisuke Ono^{1,2,3*}, Yasutaka Mukai^{1,2,3,4}, Chi Jung Hung^{1,2,3,4}, Srikanta Chowdhury^{1,2,3}, Takashi Sugiyama⁵, and Akihiro Yamanaka^{1,2,3*}

所属 :

¹ Department of Neuroscience II, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, Japan

² Department of Neural Regulation, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan

³ CREST, JST, Honcho Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan

⁴ JSPS Research Fellowship for Young Scientists, Tokyo, 102-0083, Japan.

⁵ R&D, Olympus Corporation, Tokyo, Japan

DOI : [10.1126/sciadv.abd0384](https://doi.org/10.1126/sciadv.abd0384)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_Ad_201106en.pdf