

令和元年6月4日

ノンレム睡眠を調節する新しい神経細胞の発見

名古屋大学環境医学研究所の山中 章弘 教授、小野 大輔 助教らの研究グループは、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)の大型プロジェクトであるCREST「ファイバーレス光遺伝学による高次機能を支える本能機能の解明」の支援のもと、新潟大学の崎村 建司 教授、阿部 学 准教授、岡山大学の須藤 雄気 教授らとの共同研究で、快感や報酬に関わるとされるドーパミン神経が存在する脳の中脳領域の腹側被蓋野(VTA)のGABA作動性神経(抑制性の伝達物質であるGABAを遊離する神経: VTA-GABA 神経)が、ノンレム睡眠を調節することを発見しました。

本研究成果は、2019年6月4日付け(日本時間16時)米国科学雑誌「eLife」電子版に掲載されました。

ポイント

- 腹側被蓋野の GABA 作動性神経(VTA-GABA 神経)に対して、光遺伝学^{*1}、化学遺伝学^{*2}などの神経活動操作技術を適用し、ノンレム睡眠の調節に重要な神経であることを見出した。
- VTA-GABA 神経を活性化させると、深いノンレム睡眠が増加し、VTA-GABA 神経を抑制するとノンレム睡眠から覚醒した。
- VTA-GABA 神経の活動を光で測定するファイバーフォトメトリー^{*3}によって、VTA-GABA 神経がノンレム睡眠中に活性化することを明らかにした。
- 神経の電気活動を記録する電気生理学と、光で神経活動を操作する光遺伝学を用いた解析によって、VTA-GABA 神経は、覚醒維持に重要な視床下部のオレキシン神経に直接投射し、オレキシン神経活動を抑制することによってノンレム睡眠を開始させることを明らかにした。

1. 背景

毎日繰り返している睡眠覚醒が、どのような神経系によって調節されているのかについて未だに十分に分かっていない。今回睡眠覚醒調節に関わることが明らかになった中脳の腹側被蓋野は、快感やその報酬行動との関わりが知られているドーパミン神経が存在するため、快感や報酬行動に着目した研究がなされてきた。しかし、腹側被蓋野にはドーパミン神経だけでなく GABA 作動性神経も多く存在しており、その役割については十分研究されていなかった。

2. 研究成果

腹側被蓋野(VTA)の GABA 作動性神経(VTA-GABA)に着目し、その機能について光遺伝学や化学遺伝学を適用して神経活動操作を行い、睡眠覚醒状態の変化を解析することで明らかにした。VTA-GABA 神経の生理的役割の解明を目的として、GABA 作動性神経だけに遺伝子発現を誘導するために、GABA を合成する酵素のひとつである GAD67 を発現する神経に DNA 組換え酵素である Cre リコンビナーゼを発現する遺伝子改変マウス(GAD67-Cre マウス、新潟大学 阿部学先生、崎村先生提供)を用いて、Cre リコンビナーゼに依存して遺伝子を発現するウイルスベクターを VTA に局所注入して、VTA-GABA 神経だけに遺伝子を発現させた。その結果、VTA-GABA 神経に化学遺伝学を適用が可能となり、特異的に活性化させたところ、マウスのノンレム睡眠時間が増加することを見出した。一方、光遺伝学を適用して VTA-GABA 神経を抑制すると、ノンレム睡眠から直ちに覚醒した。VTA-GABA 神経活動と生理的な睡眠覚醒状態変化について、さらに解析するために細胞内のカルシウム濃度変化により蛍光強度を変化させるタンパク質である GCaMP6 を VTA-GABA 神経に特異的に発現させた。光を用いて特定神経の活動を記録できるファイバーフォトメトリーを用いて VTA-GABA 神経の活動記録を行ったところ、同神経の活動は、ノンレム睡眠時に高くなることが明らかになった。次に、VTA-GABA 神経が、ノンレム睡眠を誘導するメカニズムについて脳スライスパッチクランプ法を用いた細胞の電気活動記録と光遺伝学を組み合わせた詳細な検討を行った。これまでに、視床下部のオレキシン産生神経(オレキシン神経)は、覚醒の維持に極めて重要な役割を持つことが知られている。VTA-GABA 神経は、視床下部に密に投射していることから、オレキシン神経との関係について検討を行った。その結果、VTA-GABA 神経はオレキシン神経に直接投射し、オレキシン神経の活動を抑制することでノンレム睡眠を誘導していることが明らかになった。

以上のことから、VTA-GABA 神経は、視床下部のオレキシン神経を抑制することでノンレム睡眠を誘導する神経であることを新たに発見した。

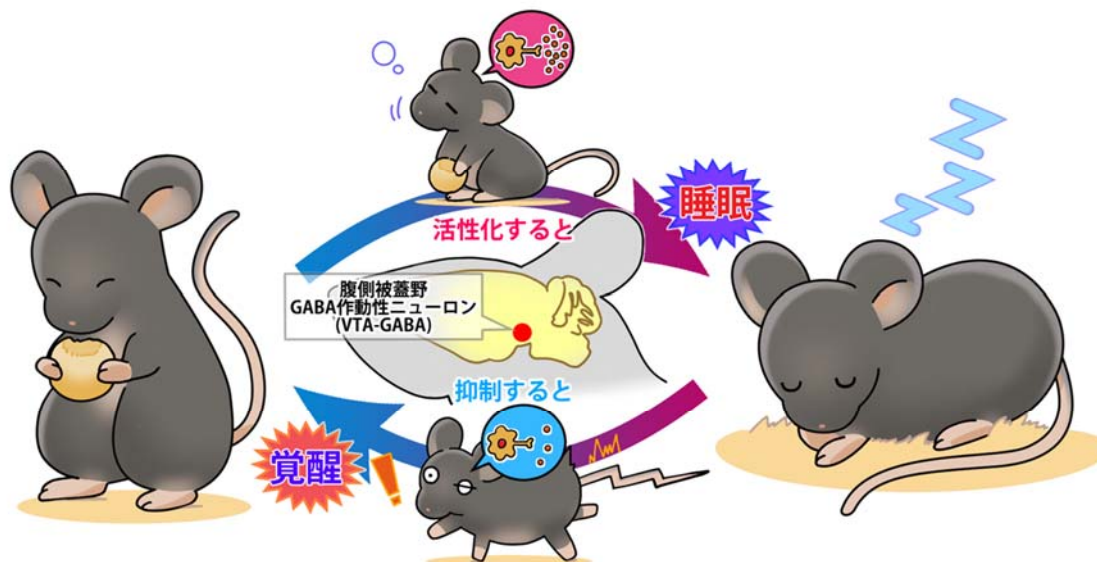


図1：腹側被蓋野(VTA)の GABA 作動性神経の活動が高くなるとノンレム睡眠が開始される(右)、一方、同神経の活動が低下すると覚醒が生じる(左)。腹側被蓋野(VTA)の GABA 作動性神経がノンレム睡眠を調節する重要な神経細胞であることを同定した。

3. 今後の展開

- ・ VTA-GABA 神経がノンレム睡眠調節に重要な神経であることを見出した。
- ・ VTA-GABA 神経が新たな睡眠薬開発のターゲットとして有用な神経細胞であることを示した。
- ・ 睡眠を誘導する薬物の多くが、長期の服用によって薬物依存を形成することが知られている。VTA-GABA 神経神経は依存や報酬に重要な役割を持つドーパミン神経の近傍に存在して機能連関することが想定される。そのため、依存を形成するメカニズムの解明に繋がることが期待される。

4. 用語説明

1. 光遺伝学：特定の波長の光で活性化される分子を、標的神経に発現させ、標的神経の活動を光を用いて高い時間精度で制御する実験技術
2. 化学遺伝学：特定の化学物質によって活性化される人工受容体を標的神経だけに発現させ、標的神経の活動を特定の化学物質を用いて長時間制御する実験技術
3. ファイバーフォトメトリー：光を用いて神経活動を測定する技術のひとつであり、光ファイバーを脳に刺入して自由に行動中の動物の脳内の特定神経活動を記録することができる技術

5. 発表雑誌

雑誌名 : eLife 2019 年 6 月 4 日付け (日本時間 16 時) の電子版に掲載)

論文タイトル : GABA neurons in the ventral tegmental area regulate non-rapid eye movement sleep in mice

著者 : Srikanta Chowdhury^{1,2,3,#}, Takanori Matsubara^{1,2,3}, Toh Miyazaki^{1,2,3,4}, Daisuke Ono^{1,2,3}, Noriaki Fukatsu^{1,2}, Manabu Abe⁵, Kenji Sakimura⁵, Yuki Sudo⁶ and Akihiro Yamanaka^{1,2,3*}

所属 : 1Department of Neuroscience II, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan

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

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

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

5Brain Research Institute, Niigata University, Niigata 950-2181, Japan

6Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama 700-8530, Japan

DOI : 10.7554/eLife.44928

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/eLife_2_20190604en.pdf