

令和2年4月22日

睡眠発作を起こし、脱力発作を悪化させる仕組みを解明！

名古屋大学環境医学研究所の山中 章弘 教授らの研究グループは、メラニン凝集ホルモン(MCH)神経には、オレキシン神経と機能連関して脱力発作の持続時間を短縮させる働きがあることを明らかにしました。

睡眠障害のひとつであるナルコレプシー^{※1}は、日中の耐えがたい眠気、入眠時幻覚、情動脱力発作^{※2}などの症状を示します。ナルコレプシーの原因は長らく不明でしたが、近年の研究から、視床下部外側野^{※3}に存在する神経ペプチドである「オレキシン」を産生する神経（オレキシン神経）が免疫細胞の攻撃によって、特異的に脱落することで発症することが明らかになりました。しかし、オレキシン神経の脱落によって、睡眠覚醒の異常や脱力発作などの症状がどのようなメカニズムで現れるのかについては良く分かっていませんでした。オレキシン神経が存在する視床下部外側野には、オレキシン以外にもメラニン凝集ホルモンを産生する神経(MCH 神経)が存在しており、オレキシン神経同様に睡眠覚醒調節に関わることが知られています。山中 章弘 教授らのこれまでの研究から、MCH 神経は、レム睡眠時に活性化されること(Izawa et al., Science 2019)、MCH 神経活動を活性化するとレム睡眠時間が増えること(Tsunematsu et al., J Neurosci 2014)等、レム睡眠の調節に関わっていることが分かってきています。しかし、視床下部外側野に存在するオレキシン神経と MCH 神経が、睡眠覚醒調節や脱力発作の調節において、どのような機能連関をしているのかについては良く分かっていませんでした。同グループは、2014年にオレキシン神経だけが時期特異的に脱落するヒトのナルコレプシーに極めて近いナルコレプシーモデルマウスを作成し、これらのマウスが、ナルコレプシーの症状のほとんどを再現できることを明らかにしました(Tabuchi et al., J Neurosci 2014)。そこで、本研究では、同様の手法を用いてオレキシン神経と MCH 神経の両神経が脱落するマウスを作成して、睡眠覚醒調節や脱力発作における作用を解析しました。その結果、オレキシン神経と MCH 神経の両神経が脱落したマウスは、短い睡眠発作を頻回に示しました。この睡眠発作は、脳波においてデルタ波（1-5Hz）とシータ波（6-10Hz）の周波数成分が多く、これまでに知られているノンレム睡眠やレム睡眠とは全く性質の異なる新しい脳状態である睡眠であることが分かったため、この睡眠を DT 睡眠と命名しました。また、これらのマウスは、脱力発作の持続時間がオレキシン神経単独脱落マウスと比較して増えていました。これらのことから、MCH 神経は、オレキシン神経と機能連関して脱力発作の持続時間を短縮させる働きがあることが明らかとなりました。

本研究成果は、英国科学誌「eLife」のオンライン版（2020年4月21日付）で公開されました。

ポイント

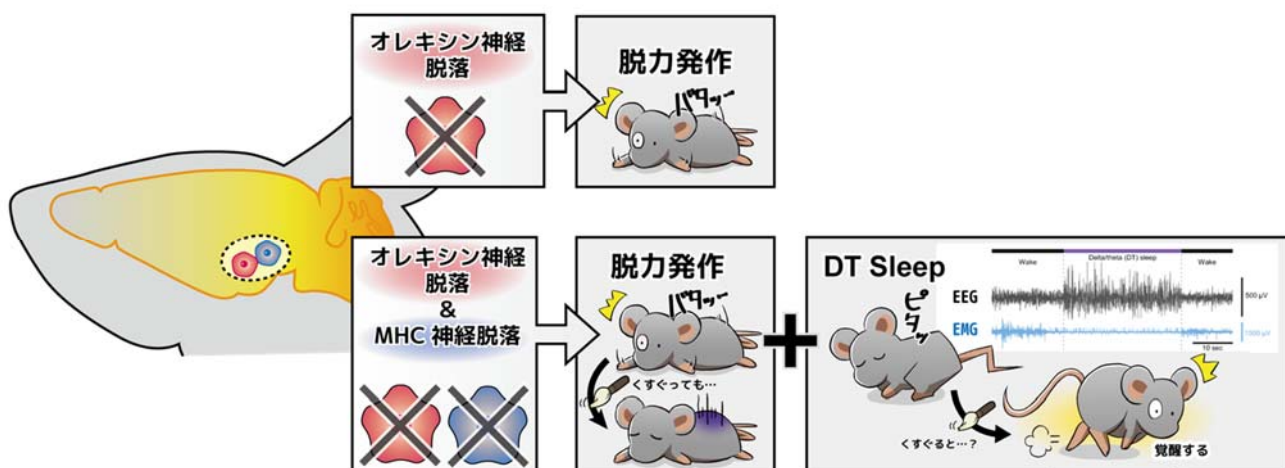
- オレキシン神経と MCH 神経を両方脱落させると、脳波においてデルタ波とシータ波が優勢な全く新しい睡眠発作（DT 睡眠と命名）を起こすことを発見しました。
- DT 睡眠はこれまでに知られている、覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠のいずれとも脳波性質が異なっており、新しい脳状態であることを明らかにしました。
- 睡眠覚醒調節における MCH 神経の役割として、脱力発作の持続時間を抑制する作用があることを明らかにし、ナルコレプシーでの脱力発作のメカニズム解明に寄与しました。

1. 背景

睡眠覚醒を調節する神経回路の動作については良く分かっていませんが、近年、本能行動を司る視床下部に存在するオレキシンを産生する神経（オレキシン神経）が、覚醒維持に極めて重要な役割を担っていることが分かってきました。オレキシン神経が、特異的に脱落すると、覚醒を維持出来ず何処でも眠ってしまうナルコレプシーを発症します。ナルコレプシーでは、笑った時などに抗重力筋の脱力によって姿勢が保てなくなる情動脱力発作を示すことが知られています。これらのことは、オレキシン神経が、笑った時等に脱力発作を防いでいることを示していましたが、そのメカニズムは良く分かっていません。また、視床下部には、オレキシン神経だけでなく、メラニン凝集ホルモン(MCH)神経が存在しており、オレキシン神経と機能連関して睡眠覚醒調節を行っていると考えられていますが、どのように機能連関しているのかについては良く分かっていませんでした。そこで、本研究では、オレキシン神経と MCH 神経の両方を同時に脳から脱落させたオレキシン、MCH 神経両脱落マウスを新たに作成し、睡眠覚醒調節や脱力発作の発現頻度における影響について詳しく解析を行いました。

2. 研究成果

オレキシン神経と MCH 神経を両方とも脱落させたマウスは、覚醒時に短い睡眠発作を頻回に起こしました。この睡眠発作時のマウスの脳波は、デルタ波とシータ波成分が高くなっており、デルタ波成分が多いノンレム睡眠や、シータ波成分が多いレム睡眠と異なる全く新しい睡眠状態であることが分かりました。そのため、この新しい脳状態を DT 睡眠と命名しました（下図参照）。この DT 睡眠は、約 15 秒程度持続し、最大では 1 日に約 180 回発作が観察されました。脱力発作中には、筆などでくすぐっても脱力発作から回復することはあまりありませんでしたが、DT 睡眠中は筆などでくすぐろうとすると、直ぐに覚醒に戻ったことから、DT 睡眠と脱力発作は異なることが分かりました。また、DT 睡眠は脱力発作を防ぐ薬物では抑制されなかったことから、脱力発作とも異なるメカニズムで生じていることが分かりました。また、脱力発作の持続時間はオレキシン神経が脱落したナルコレプシーモデルマウスと比較して明らかに増えていたことから MCH 神経は、オレキシン神経と機能連関して脱力発作の持続時間を短くする役割があることが明らかになりました。



3. 今後の展開

今後は、オレキシン神経と MCH 神経がどのように機能連関しているのかについて詳細を明らかにすることで、脱力発作のメカニズム解明が進むと予想されます。また、オレキシン神経と MCH 神経が同時に脱落している過眠症の例が認められることから、これらの過眠症のメカニズムについても理解が進むと考えられます。

4. 用語説明

※1 ナルコレプシー

睡眠障害の1つであり、思春期に好発する。日本では1000人に1人患者が存在するとされている。何をしても眠くなって寝てしまう睡眠発作と、正常ではノンレム睡眠の後に現れるレム睡眠が、眠りの最初に現れることで現実と区別できない夢を見てしまう入眠時幻覚、情動脱力発作などが現れる。免疫細胞による攻撃がオレキシン神経脱落の原因であることが明らかになっており、自己免疫疾患のひとつと考えられている。

※2 情動脱力発作

嬉しいときや笑った時などに抗重力筋が脱力して姿勢を保てなくなる発作。通常意識は残っているが、思った通りに身体を動かせなくなる。レム睡眠時には脳活動が比較的高く、鮮明な夢を見ているが、夢の内容に従って身体が動かないように随意筋が脱力している。覚醒時に笑った時などに、この脱力メカニズムが誤動作して突然身体の筋肉が脱力して身体を動かせなくなると考えられている。

※3 視床下部外側野

本能行動や恒常性の中枢である視床下部の外側部分を示す。古典的な脳の局所破壊実験では、摂食量が低下するなど摂食中枢として知られていた。オレキシン神経や MCH 神経が存在し、最近では睡眠覚醒調節に関わっていることが知られている。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : eLife

論文タイトル : Dual Orexin and MCH neuron-ablated mice display severe sleep attacks and cataplexy

著者 : #Chi Jung Hung^{1, 2, 3}, #Daisuke Ono^{1, 2, 3} Thomas S. Kilduff⁴ 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

⁴Center for Neuroscience, Biosciences Division, SRI International, Menlo Park, California 94025, USA

DOI : <https://doi.org/10.7554/eLife.54275>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/eli_200422en.pdf