

睡眠制御研究の歴史と 新規睡眠障害治療薬の現状

名古屋市立大学
大学院薬学研究科神経薬理学
糸 和彦

2016/ 11/ 6



自己紹介（と宣伝）

- 科学者 分子生物学／脳神経科学
→ショウジョウバエ（とヒト）の睡眠研究
- 医師 内科
→睡眠障害（過眠症・不眠症など）
- 哲学者・・・になりたい（笑）
→生命倫理学、脳神経倫理学

基礎研究と臨床医学



講談社現代新書
第35回 講談社出版文化賞



ちくま新書
23の典型的な悩みを紹介



3

睡眠障害相談室

[http:// sleepclinic.jp](http://sleepclinic.jp)



2000年12月開設
アクセス120万回
相談件数：
2000件以上
Google 検索
睡眠で1位でした



4

脳神経倫理学

ニューロエシックス
(2002年にできた学問分野)

応用倫理学の一つ
脳神経科学の
倫理を考える

世界で最初の教科書
文学部・高橋教授と共同監訳
'06年原書 '08年訳書出版
(21人の専門家=哲学、
倫理学、法律家、社会学、
教育学、神経科学、医学、
などが執筆)



6

本題に入る前に

現在の睡眠薬事情

資料の最後のページ

睡眠薬開発の歴史

- アルコール→抱水クロラル (1869)
- 1900年代 バルビツール、ブロムワレリル尿素
- 1950年代 クロルプロマジン (ヒベルナ)
- 1960年代 ベンゾジアゼピン類
- 1982年 トリアゾラム(ハルシオン)
- 1999年~ Z-drug: ゾルピデム、ゾピクロン、
ザレプロン、エスゾピクロン(ルネスタ)
→ここまで、GABA_A受容体作動薬
- 1980年代 抗うつ薬 (トラゾドンなど)
- 2010年 ラメルテオン(ロゼレム)
- 2014年 スポレキサント(ベルソムラ)

31



現在の睡眠薬

- ベンゾジアゼピン(GABA_A)受容体作動薬
- 基本的には、半減期・作用時間で選択
- 超短時間作用型**：3-4時間 下線=ノンベンゾ
ルネスタ、マイスリー、アモバン、ハルシオン
- 短時間作用型**：7-10時間
レンドルミン、エバミール、デパスなど
- 中時間作用型**：15-20時間
ロヒプノール、ベンザリン、ユーロジンなど
- 長時間作用型**：24時間 ドラールなど
- メラトニン受容体作動薬：ロゼレム
- オレキシン受容体拮抗薬：ベルソムラ

33



今日は2種の新薬、 特にオレキシンについて

アウトライン

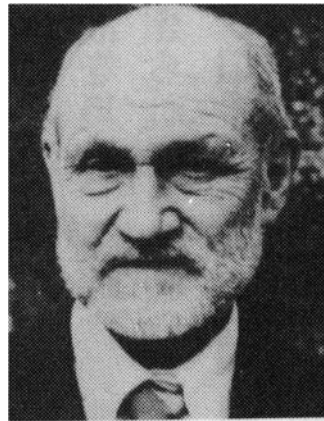
- 睡眠の制御機構の研究史
- メラトニンの研究史と受容体の発見
- 体内時計と睡眠：ラメルテオンの開発
- 分子生物学と遺伝子解明の歴史
- ナルコレプシーとオレキシン
 - 順遺伝学とナルコレプシー犬の伝統
 - 逆遺伝学とオーファンペプチド
- オレキシン受容体拮抗薬：スボレキサント
- 新規睡眠薬の現状と今後の開発
- 睡眠制御研究の最先端 **Hot!**

睡眠の制御機構の研究史 1

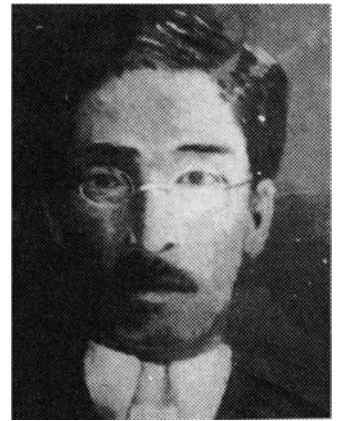
- BC2600 ギルガメッシュ 不眠症(喪失体験後)
- 平安時代 「病草紙」：不眠症の記載(肥満も)
- 17世紀 ナルコレプシーの記載
- 18世紀 ディケンズ: ピックウィック病 (睡眠時無呼吸症候群)
- 1909 石森国臣(名大): 睡眠物質を発見
- 1913 Legendre/Pieron: 睡眠毒素を発見
- 1917 von Economo: 嗜眠性脳炎の研究
- 1940 Hess(49 NP): 睡眠中枢発見(電気刺激睡眠誘導)
- 1949 Moruzzi, Magoun: 上行性網様体賦活系
→ 覚醒中枢と覚醒物質



睡眠物質の発見

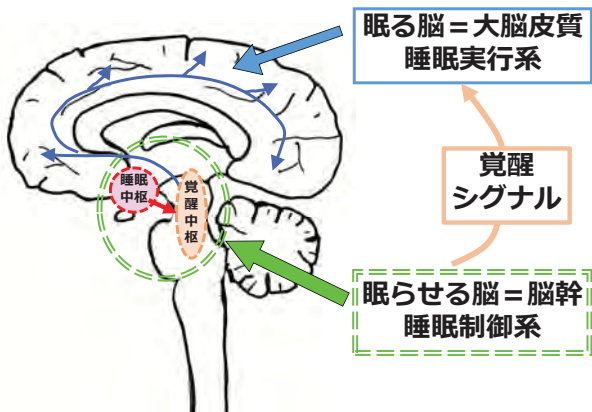


Pieron



石森国臣(名大)

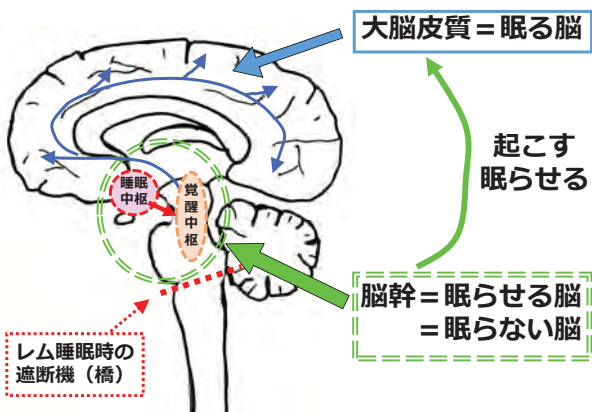
睡眠の制御系と実行系



睡眠の制御機構の研究史 2

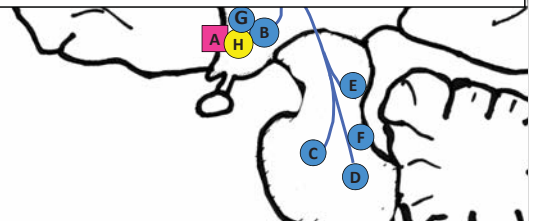
- 1953 Aserinsky, Kleitman: REM睡眠発見
← 1924 Hans Berger: 脳波計開発
- 1958-60 Dement, Jouvet, 島菌: REM睡眠の解析
- 1976 Guilleminault: 睡眠時無呼吸症候群
- 1982 Borbély: 二過程モデル→概日周期との関係
- 1986 Schenck, Mahowald: レム睡眠行動障害 RBD
- 1997 Joe Takahashi: ヒトの時計遺伝子 Clock
- 1999 柳沢正史, Mignot: Narcolepsy/Orexinの解明
- 2000 Hendricks, Shaw: 八工の睡眠の記載
→ 新規動物モデル: 魚、昆虫など
- 2004 G. Tononi: 局所睡眠の発見

レム睡眠時の運動出力遮断



睡眠覚醒制御の伝達物質

A. 視床下部視索前野 (POA: preoptic area)	睡眠中枢 (GABA, ガラニン)
B. 視床下部結節乳頭核 (TMN, Tubulomamillary n.)	覚醒 (ヒスタミン)
C. 中脳腹側被蓋野 (VTA, ventral tectam area)	覚醒 (ドーパミン)
D. 延髄青斑核 (LC, Locus ceruleus)	覚醒 (ノルアドレナリン)
E. 中脳縫線核 (RN, raphe n.)	覚醒 (セロトニン)
F. 橋網様体 = 中脳背外側被蓋核・脚橋被蓋核 (PRF, LDT, Lateral dorsal tectam, PPT, pedunculo pontine tegmental n.)	覚醒・レム (アセチルコリン)
G. 視床下部外側部 (Lateral hypothalamus)	覚醒 (オレキシン)
H. 視床下部視交叉上核 (SCN, suprachiasmatic n.)	概日周期 (AVP, VIP, GABA)



メラトニンの研究史

体内時計と睡眠
ラメルテオンの開発

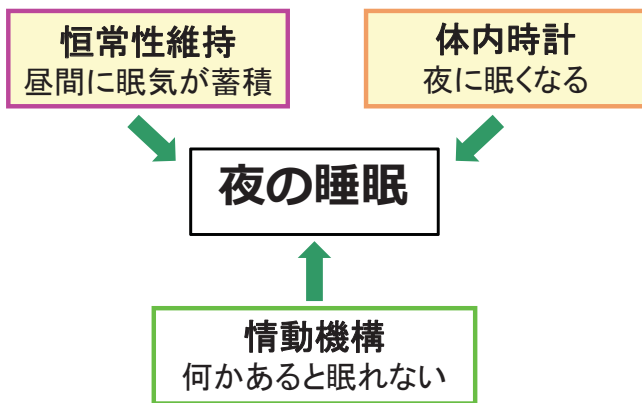
17

メラトニンの研究

- 1915年 McCord/Allen 松果体のオタマジャクシ体色を30分で退色させる作用を持つ物質として発見
- 1958/59 Aaron Lerner 単離・構造決定
- 1960's Axelrod (1970 NP) 代謝系の大部分を解明
- 1963年 Quay 松果体の代謝の日内変動を発見
- 1971年 メラトニン合成酵素などの日周期の記載
- 1983年 出口, Binkley, Menakerら培養松果体でメラトニンが概日周期性を示すことを発見
- 1983年 メラトニンがラットの概日周期を制御
- 1994年 メラトニンは、ヒトの睡眠を誘導する
- 1995年 海老沢/Reppert メラトニン受容体クローニング

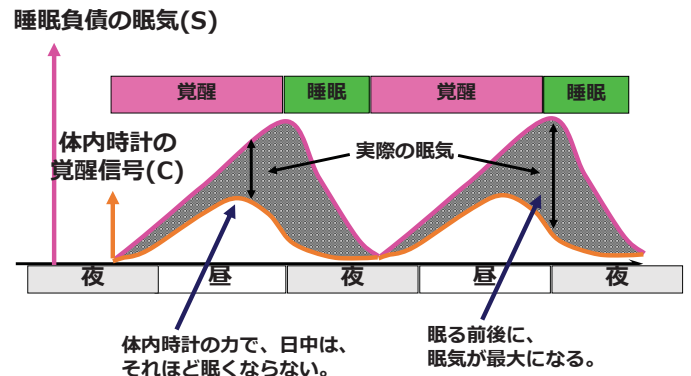
18

体内時計と睡眠



NC

二過程モデル Two Process Model (Borbely, 1982)



20

新規作用機序睡眠薬

新規作用機序：

メラトニン受容体アゴニスト：
ラメルテオン（ロゼレム）武田 TAK-375
米国では2005年FDA承認、日本では2010年市販
メラトニンMT1/MT2受容体に作用

特徴：依存性薬物／向精神薬としての規制を受けない

NC

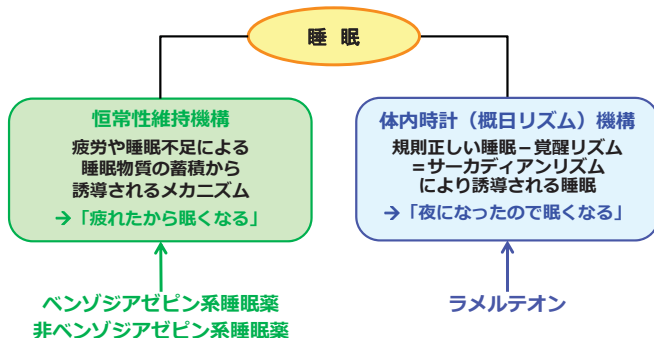
メラトニン受容体アゴニスト
処方せん医薬品

 **ロゼレム錠 8mg**
ラメルテオン錠



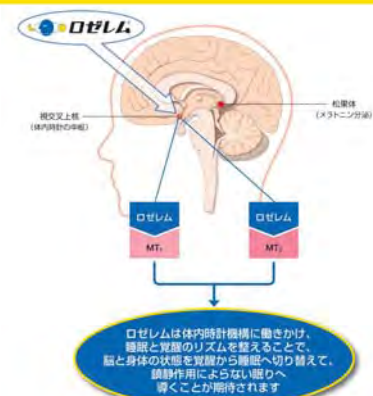
NC

睡眠の2つのメカニズム



NC

ロゼレムの作用機序



NC

ナルコレプシーとオレキシシン

25

ナルコレプシー：典型的症状

- 睡眠発作：日中の居眠り、過度の眠気
眠気を感じる間もなく寝てしまう
非常に緊張する時でも寝てしまう
 - 情動脱力発作（カタプレキシー）
 - 入眠時レム期
 - 睡眠麻痺（金縛り）
 - 入眠時幻覚・悪夢
 - 夜間睡眠の断片化
- レム睡眠関連症状

26

分子生物学と遺伝子解明の歴史 1

- 1921年 バンティング,ベスト:インスリン発見(23 NP)
- 1951年 サンガー: インスリン配列決定(58 NP)
- 1953年 ワトソン/クリック: DNA構造(62 NP)
- 1972年 バーグ: 大腸菌で遺伝子組み換え(80 NP)
- 1973年 コーエン ボイヤー:制限酵素とプラスミド
- 1975年 サンガー法: 配列決定法 (80 NP)
- 1975年 アシロマ会議→ 76 組み換えDNA規制
- 1976年 マキサム・ギルバート法 (80 NP)
- 1982年 岡山-バーグ法 (full-length cDNA cloning)
→遺伝子機能解析 = 逆遺伝学の基盤

27

分子生物学と遺伝子解明の歴史 2

- 1985年 マリス: PCRの開発(93 NP)
- 1986年 ABI370A(蛍光自動シークエンサー)
- 1991年 ヒトゲノム計画開始(計画は84年から)
- 1995年 ABI310(CE型蛍光自動シークエンサー)
- 2000年 ベンター: ショウジョウバエ全ゲノム
- 2000年 ヒトゲノム・ドラフト発表
- 2003年 ヒトゲノム解読終了→2004年に大修正
- 2005年 次世代(第2世代)シークエンサー (~1億円)
1000 ドルゲノム計画→23&Me (2006)
- 2010年 第3、第4世代シークエンサー(~500万)
- 201x年 1細胞全ゲノム配列決定@1万円?

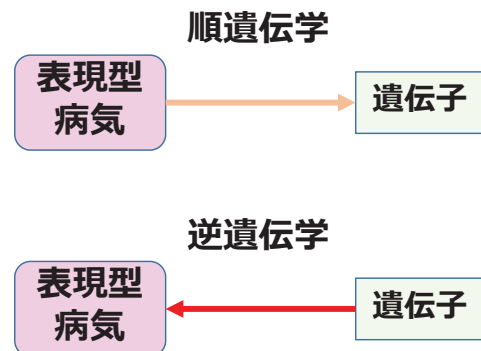
28

オレキシシンの発見と発展

遺伝子の時代

29

遺伝子探索の2つの方向



30

順遺伝学手法

- 表現型（病気）が最初にあって、その原因の、遺伝子を探す方法
- 主に遺伝性疾患で、罹患家族と健常家族の間の遺伝子を比較して、原因を探す
- 全ゲノム情報が得られる以前は、染色体レベルから、徐々に部位を狭めて、目的の遺伝子を、同定した
- 最近では、ゲノムレベルの相関解析で、多因子遺伝の原因遺伝子を探る研究など

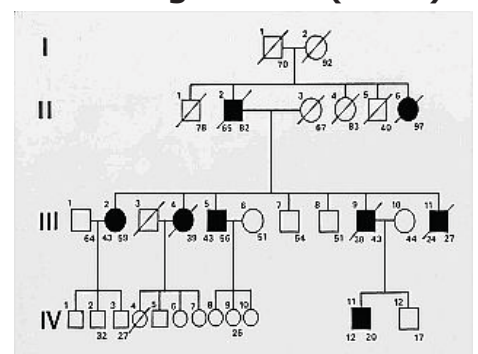
GWAS= Genome-wide association study

31

ハンチントン病

- 常染色体優性遺伝子
- 第4染色体短腕→huntingtin遺伝子(1993)

第1エクソンの
CAGリピート数の
違いで発症
↓
トリプレット病



逆遺伝学手法



- 機能が未知の遺伝子の機能を探す方法
- ゲノム科学と発生工学技術(遺伝子組み換え動物やノックアウトマウス)の発達で可能となった研究手法(人間で直接応用できない)
- 解析する前から遺伝子の機能が、ある程度わかっている場合は解析が容易だが、何が出てくるかわからない
- 予想外の結果に結びつくこともある

33

オレキシンの発見



犬の順遺伝学で、受容体を発見



マウスの逆遺伝学で、リガンドを発見



34

Emmanuel Mignot

10年以上、追いかけた



35

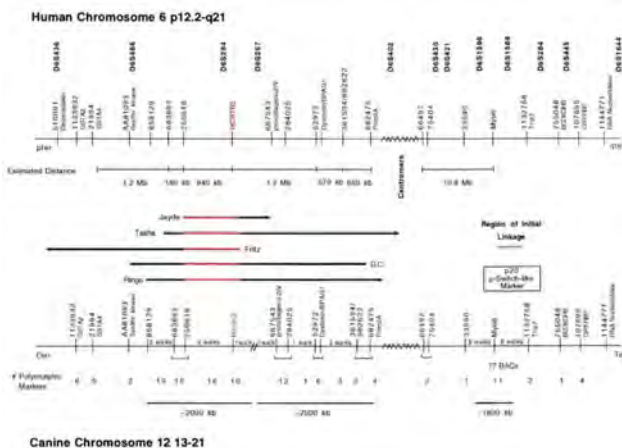
犬のナルコレプシー



- ナルコレプシーの研究のため、全米からスタンフォード大学に寄付された系統を用いた
- 当時は、犬の遺伝学の情報は、ほとんどなく、手探り状態から始めた
- ヒトやマウスの遺伝学の進歩により、染色体の synteny 情報が使えたことが、研究加速の、原動力となった
- 10年をかけた大変な研究の結果から、オレキシン受容体の変異を発見

36

ヒト6番 vs イヌ12番 染色体



37

Orexin R2 (Lin et al., 1999)



Cell, Vol. 98, 365-376, August 6, 1999, Copyright ©1999 by Cell Press

The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the *Hypocretin (Orexin) Receptor 2* Gene

Ling Lin,*§ Juliette Faraco,*§ Robin Li,*§ Hiroshi Kadotani,*§ William Rogers,* Xiaoyan Lin,* Xiaohong Qiu,* Pieter J. de Jong,† Seiji Nishino,* and Emmanuel Mignot*‡

* Center for Narcolepsy
Department of Psychiatry
Stanford University School of Medicine
Stanford, California 94305-5485

38

逆遺伝学による発見

オレキシン リガンド
ノックアウトマウス
(1999)



39

柳沢正史先生 ペプチドハンター



- 筑波大学医学部6期生
- 大学院 エンドセリン発見
- Goldstein に誘われて、1991年にテキサス大学へ
- HHMI full investigator

40

オーファン受容体



- リガンドと受容体
 - アドレナリンの発見 1900年 高峰譲吉
 - インスリンの発見 1950年
 - インスリン受容体 1970年
 - アドレナリン受容体の単離 1980年代
- 麻薬(オピオイド), 化学物質(ベンゾジアゼピン)などの薬が付くことはわかって、内在性リガンドがわからない受容体
- ゲノム研究の進歩で、「受容体」らしいけど、何がつくかわからない受容体 →オーファン

41

オレキシンの発見



- オーファン受容体のリガンドとして、脳内のペプチドとして単離 (1997年 桜井)
- 2種類のペプチドが、2種類の受容体に働く
- 脳室内投与で食欲が増加した →食欲の意味の orexis から orexin と命名

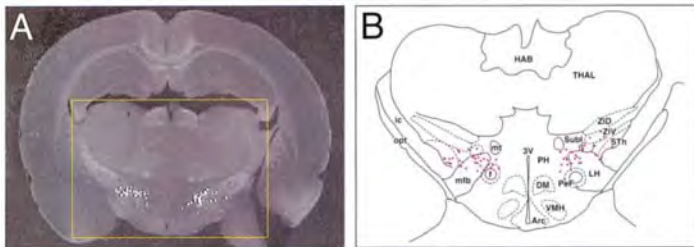
42

Orexin (Sakurai et al, 1998)



Cell, Vol. 92, 573-585, February 20, 1998, Copyright ©1998 by Cell Press

Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior



Sakurai et al. Cell 92 (1998)

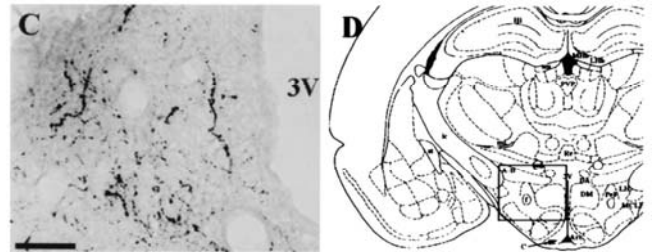
43

Hypocretin (de Lecea et al. 1998)



The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity

L. DE LECEA¹*, T. S. KILDUFF^{1,2}†, C. PEYRON³, X.-B. GAO³, P. E. FOYE⁴, P. E. DANIELSON⁵, C. FURUHARA^{1,3}, E. L. F. BATTENBERG⁶, V. T. GAUVIK^{1,3}‡, F. S. BARTLETT II^{1,3}*, W. N. FRANKEL^{1,3}*, A. N. VAN DEN POL^{1,3}§, F. E. BLOOM⁶, K. M. GAUVIK^{1,3}§, AND J. G. SUTCLIFFE¹*



De Lecea et al. PNAS 95, 322 (1998)

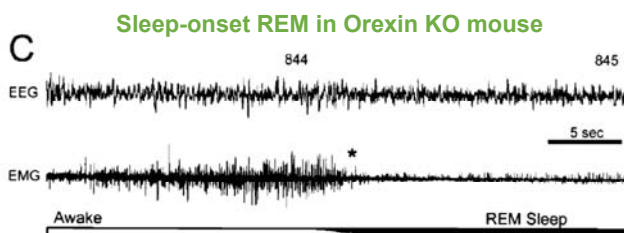
44

Knockout (Chemelli et al. 1999)



Cell, Vol. 98, 437-451, August 20, 1999, Copyright ©1999 by Cell Press

Narcolepsy in *orexin* Knockout Mice: Molecular Genetics of Sleep Regulation



Chemelli et al. Cell, 98 (1999)

45

オレキシンの発見



犬の順遺伝学で、受容体を発見



マウスの逆遺伝学で、リガンドを発見



46

オレキシン・ハイポクレチン発見史



- 1998年：機能未知の受容体のリガンドとして単離、食欲への効果から、オレキシンと命名。
- 1998年：視床下部に発現する機能未知のペプチドとして同定、ハイポクレチンと命名。
- 1999年：犬のナルコレプシーの原因遺伝子としてオレキシン受容体1を発見 (順遺伝学)
- 1999年：オレキシンペプチド欠損マウスの、ナルコレプシー発症を発見 (逆遺伝学)
- 2000年：ヒトのナルコレプシー患者の髄液中オレキシン濃度が低下していることを報告

47

オレキシンの発展

アンタゴニストの開発!

48

オレキシシン・アンタゴニスト



- 覚醒を抑えるので、睡眠薬になりうる
=従来、全く考えられなかった作用機序
- スボレキサント（ベルソムラ™）は
世界に先駆け、2014年に、日本で市販
- ナルコレプシー原因として発見(1999年)から
15年で、市販されたのは、驚きでした。

49

新規睡眠薬の特徴



ベンゾジアゼピン受容体作動薬との差

- 鎮静・安静作用がない
- 前向き健忘症状がない
→お酒と違い、嫌なことを忘れるには不適
- 認知機能障害がない
- 睡眠中に覚醒が可能
→余震で目が覚める（ベンゾは覚めない）
- レム睡眠短縮がない
→悪夢には、効果が少ない

50

開発中の睡眠障害治療薬の例



- 不眠症治療薬
DORA (E2006), OX2A (JNJ-42847922)
GABA_A modulator (EVT201 etc)
5-HT_{2A} & H₁ antagonist (Esmirtazapine)
- ナルコレプシー治療薬
H3 antagonist (pitolisant, JNJ-17216498 etc)
DNRI (JZP-110)
OXR agonist

51

時間があれば、最新の睡眠科学も、
紹介します。

資料は、<http://k-net.org>

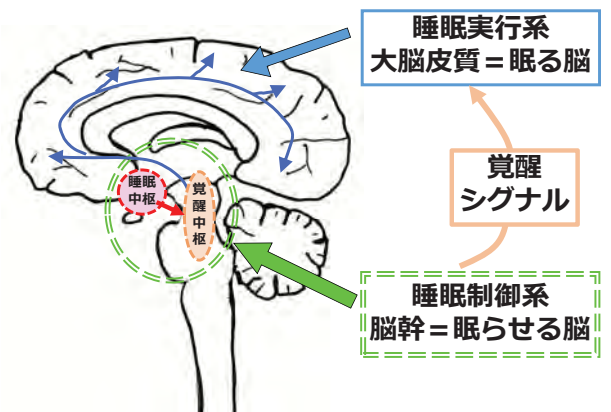
52

睡眠中の脳の研究の最新の進歩

覚醒物質は大脳皮質に何をするか？

53

睡眠の制御系と実行系



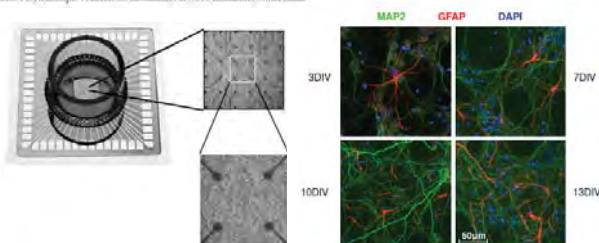
細胞レベルでの睡眠？



Key Electrophysiological, Molecular, and Metabolic Signatures of Sleep and Wakefulness Revealed in Primary Cortical Cultures

J. Neurosci. 32:12506 (2012)

Valérie Hinaud,¹ Cyril Mikhail,¹ Sylvain Pradervand,¹ Thomas Curie,¹ Rieket H. Houtkooper,¹ Johan Auwerx,¹ Paul Franken,¹ and Mehdi Tafti¹
¹Centre for Integrative Genomics and The Genome Technology Facility, University of Lausanne, and ²Laboratory for Integrative Systems Physiology, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, CH-1015 Lausanne, Switzerland



55

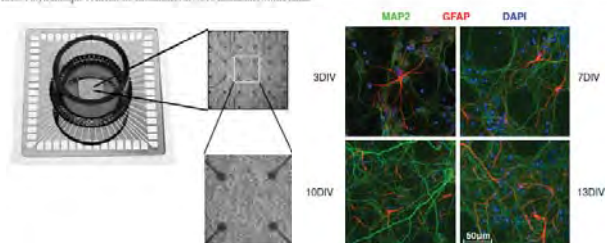
細胞レベルでの睡眠？



Key Electrophysiological, Molecular, and Metabolic Signatures of Sleep and Wakefulness Revealed in Primary Cortical Cultures

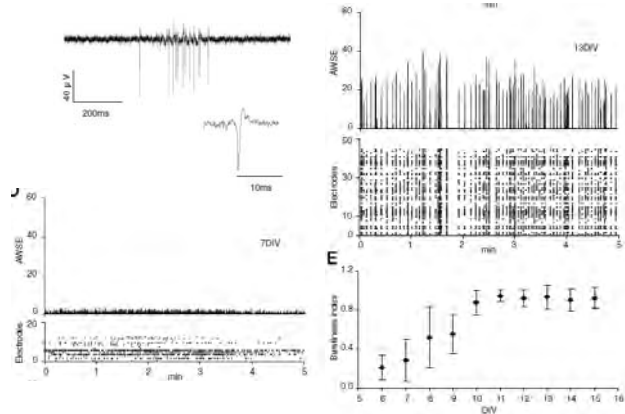
J. Neurosci. 32:12506 (2012)

Valérie Hinaud,¹ Cyril Mikhail,¹ Sylvain Pradervand,¹ Thomas Curie,¹ Rieket H. Houtkooper,¹ Johan Auwerx,¹ Paul Franken,¹ and Mehdi Tafti¹
¹Centre for Integrative Genomics and The Genome Technology Facility, University of Lausanne, and ²Laboratory for Integrative Systems Physiology, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, CH-1015 Lausanne, Switzerland



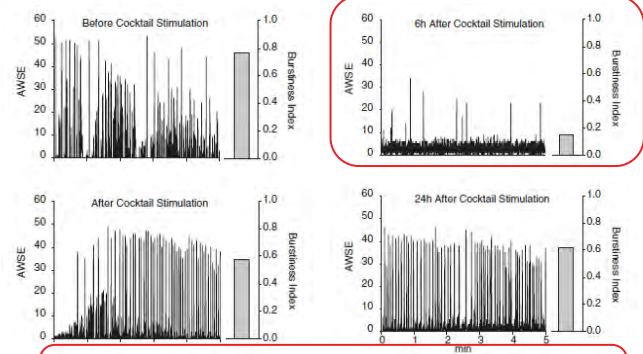
56

培養神経が同期発火を始める



57

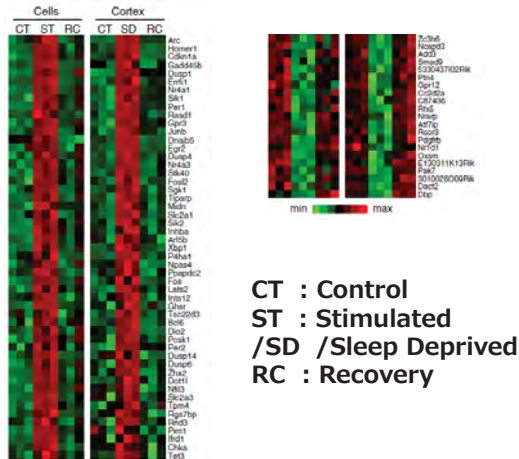
覚醒カクテル刺激？



1 μ M NMDA, AMPA, kainate, ibotenic acid, serotonin, histamine, dopamine, noradrenaline, 10 μ M carbacol, 0.01 μ M orexin

58

断眠マウスの脳と遺伝子発現比較



59

より生理的条件下での研究



60

細胞外液イオン変化が睡眠状態を作る



SCIENCE

SLEEP RESEARCH

Changes in the composition of brain interstitial ions control the sleep-wake cycle

Fengfei Ding,^{1,2,*} John O'Donnell,^{1,*} Qiwu Xu,¹ Ning Kang,¹ Nanna Goldman,¹ Maiken Nedergaard^{1,3,†}

Ding et al. Science 352, 550, 2016

61

Changes in K⁺, Ca²⁺ in CSF



Arousal cocktail:
NE, ACh, DA, Orexin, His

62

覚醒物質が細胞外[K⁺]を増加

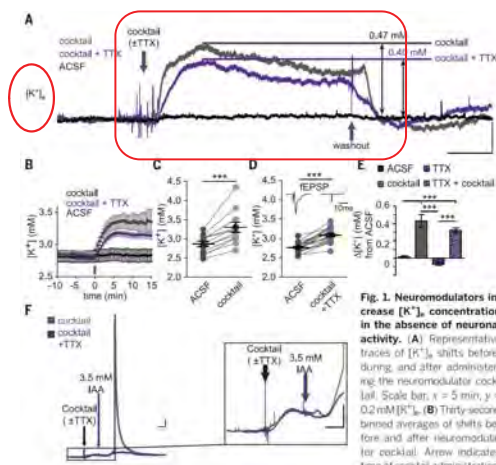
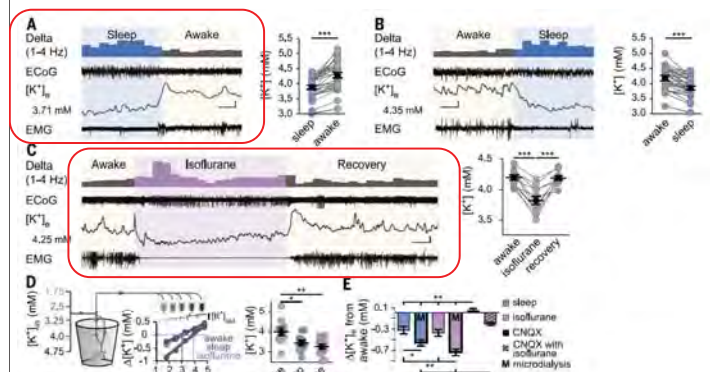


Fig. 1. Neurotransmitters increase [K⁺]_o concentration in the absence of neuronal activity. (A) Representative traces of [K⁺]_o shifts before, during, and after administering the neurotransmitter cocktail. Scale bar, x = 5 min, y = 0.2 mM. (B) Thirty-second binned averages of shifts before and after neurotransmitter cocktail. Arrow indicates time of cocktail administration.

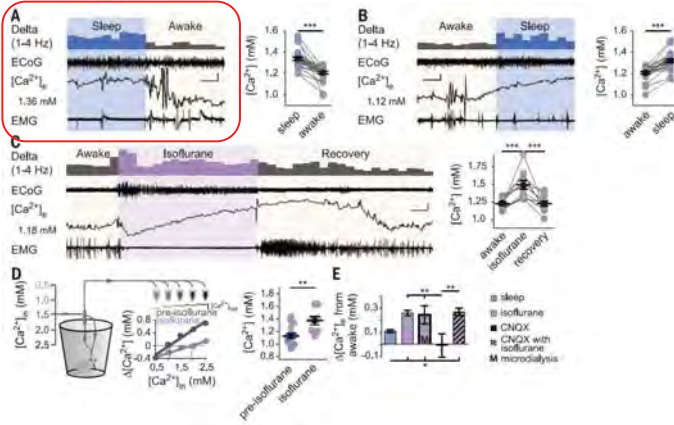
63

覚醒中は、個体内でも[K⁺]が増加



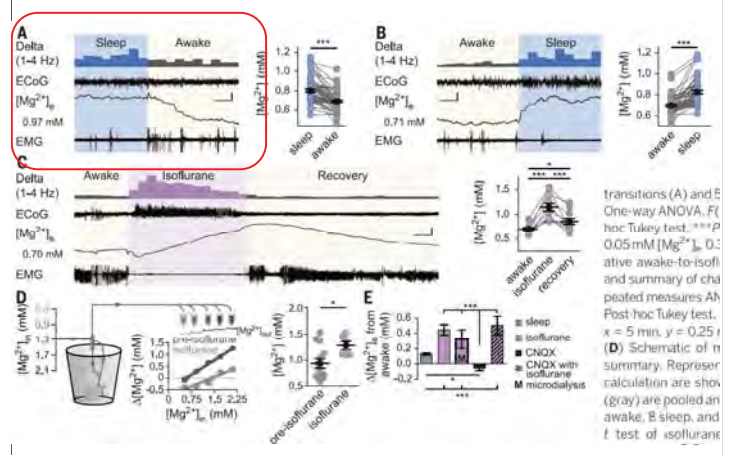
64

覚醒中は、細胞外[Ca²⁺]が減少



65

覚醒中は、細胞外[Mg²⁺]も減少



transitions (A) and E One-way ANOVA, F(hoc Tukey test. ****P* 0.05 mM [Mg²⁺]_o. 0.2: ative awake-to-isofl and summary of cha peated measures. AH Post-hoc Tukey test. *x* = 5 min, *y* = 0.25 *t* (D) Schematic of m summary. Repraser calculation are show (gray) are pooled an awake, B sleep, and *t* test of isoflurane

東大・理研の上田グループの研究



67

細胞外のイオン濃度の変化



細胞の活性化状態に影響

68

細胞内[Ca²⁺]の増加が睡眠を作る



Involvement of Ca²⁺-Dependent Hyperpolarization in Sleep Duration in Mammals

Fumiya Tatsuki,^{1,2,3} Genshiro A. Sunagawa,^{1,2,3} Shoi Shi,^{1,2,3} Etsuo A. Susaki,^{1,2,3} Hiroko Yukinaga,^{2,3} Dimitri Perrin,^{2,3,4} Kenta Sumiyama,² Maki Ukai-Tadenuma,² Hiroshi Fujishima,² Rei-ichiro Ohno,¹ Daisuke Tone,¹ Koji L. Ode,^{1,2} Katsuhiko Matsumoto,² and Hiroki R. Ueda^{1,2,3*}

¹Department of Systems Pharmacology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033.

Tatsuki *et al.* *Neuron* 90, 70-85, 2016

Mammalian Reverse Genetics without Crossing Reveals *Nr3a* as a Short-Sleeper Gene

Genshiro A. Sunagawa,^{1,2} Kenta Sumiyama,^{2,3} Maki Ukai-Tadenuma,^{1,2} Dimitri Perrin,^{1,2,3} Hiroshi Fujishima,¹ Hideki Ukai,¹ Osamu Nishimura,² Shoi Shi,¹ Rei-ichiro Ohno,¹ Ryohei Narumi,¹ Yoshihiro Shimizu,¹ Daisuke Tone,¹ Koji L. Ode,² Shigehiro Kuraku,¹ and Hiroki R. Ueda^{1,2,3*}

Sunagawa *et al.* *Cell Reports* 14, 662, 2016

69

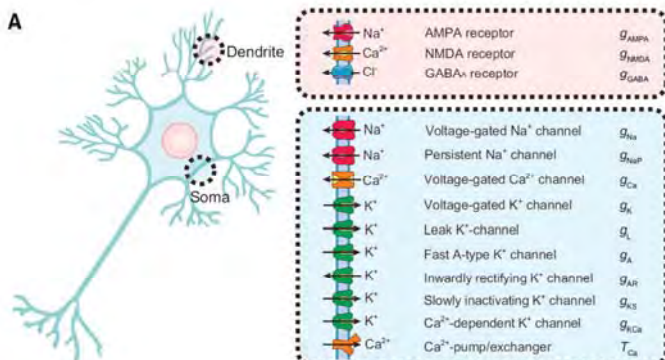
平均 neuron モデルを作り

oscillation が出現する条件を探した

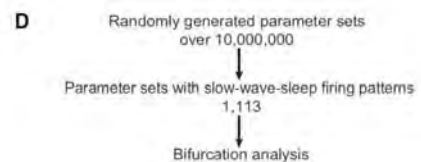
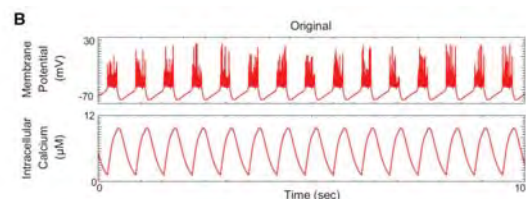


70

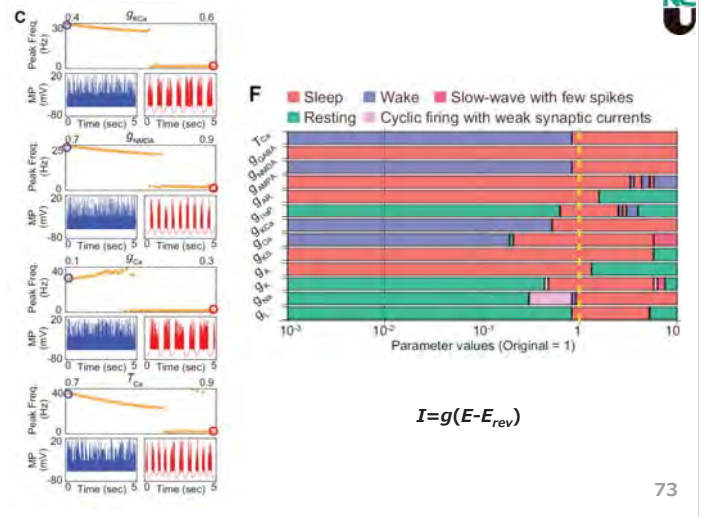
Average Neuron model



71

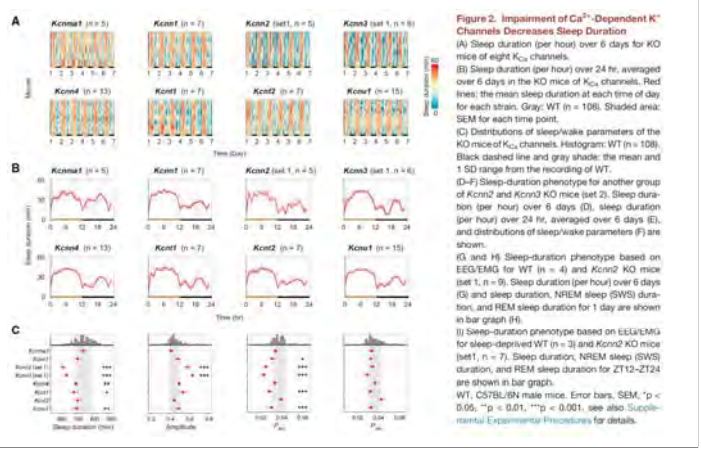


72

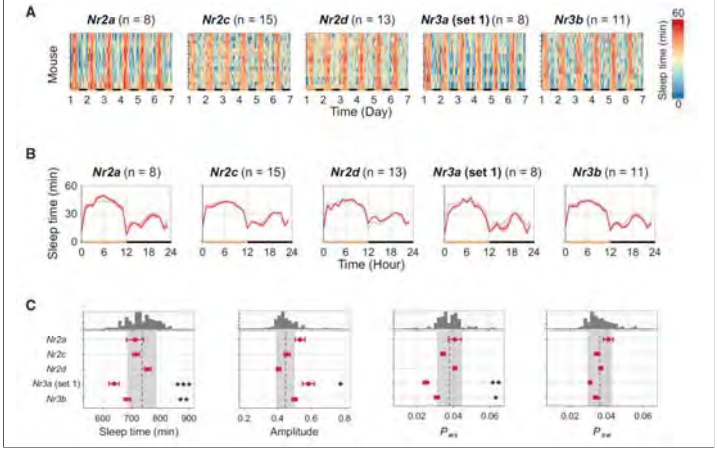


モデルからの仮説：
細胞内 $[Ca^{2+}]$ 依存的な過分極による
神経細胞抑制が睡眠を増加する
↓
ウェットの系で証明

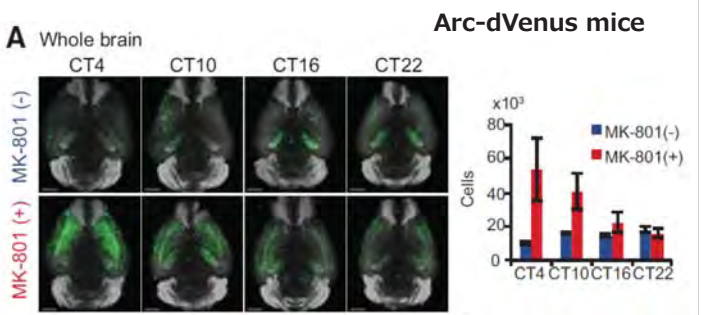
Ca²⁺依存性K⁺チャンネルが睡眠量制御



NMDA受容体KOマウスで睡眠減少



NMDA拮抗薬MK801が神経活動活性化



DISCUSSION

Ca²⁺-Dependent Hyperpolarization Pathway as a Possible Molecular Target for Process S

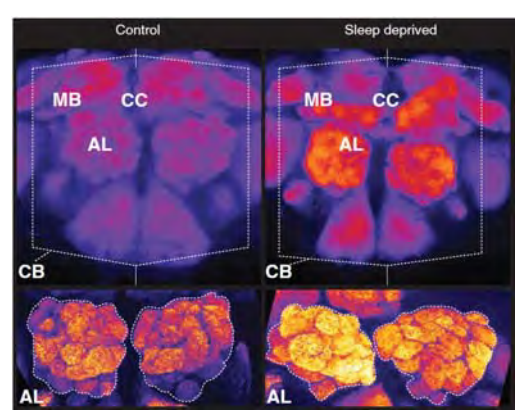
ポイント

- 覚醒物質(モノアミン類)は、神経細胞を活性化して、細胞内外に変化を引き起こす
- NMDAグルタミン酸受容体活性化は、細胞内 $[Ca^{2+}]$ 増加を引き起こし、神経細胞を不活化
- これらの変化が睡眠状態(睡眠負債)を作り出す

ショジョウバエの研究

昆虫と哺乳類で、
睡眠関連遺伝子の多くが保存されている

断眠でシナプスタンパクが増える



(G.F. Gilestro et al. Science 2009)

八工でもNMDA受容体が睡眠を増加



The NMDA Receptor Promotes Sleep in the Fruit Fly, *Drosophila melanogaster*

Jun Tomita^{1,3}, Taro Ueno^{1,2}, Madoka Mitsuyoshi¹, Shoen Kume¹, Kazuhiko Kume^{1,3*}

1 Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University, Kumamoto, Japan, 2 Department of Sensory and Motor Systems, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan, 3 Department of Neuropharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, Nagoya, Japan

ポイント



- 覚醒物質(モノアミン類)は、神経細胞を活性化して、細胞内外に変化を引き起こす
- NMDAグルタミン酸受容体活性化は、細胞内 $[Ca^{2+}]$ 増加を引き起こし、神経細胞を不活化
- これらの変化が睡眠状態(睡眠負債)を作り出す

→NMDA受容体の活性化は、記憶を作り出す。記憶を作る現象そのものが、睡眠の必要性も生み出す。この仕組みは種を超えて保存。

柳沢プロジェクト



- 変異を持つマウスを系統的にスクリーニング
- 1週間の脳波計測で睡眠を定量
- 1週間に100ライン以上のスループット
- これまでに、8000ラインスクリーニング
- 少なくとも5つの新規睡眠関連遺伝子を同定

発見された遺伝子の例



- Sleepy (SIK3)
睡眠量が2σ近く増えている
覚醒時の活動量や、普通の健康には異常がない
- Dreamless (NALCN)
全体の睡眠量には大きな変化がないが、睡眠が浅くなり、レム睡眠量が減る
他の問題はない

睡眠制御回路の可塑的変化が睡眠量を規定



Sleep Drive Is Encoded by Neural Plastic Changes in a Dedicated Circuit

Graphical Abstract

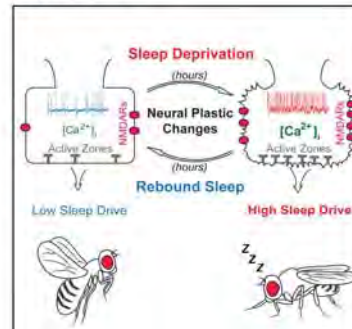
Authors

Sha Liu, Qili Liu, Masashi Tabuchi, Mark N. Wu

Correspondence
marknwu@jhmi.edu

In Brief

Synaptic plasticity within a dedicated neural circuit encodes sleep pressure in *Drosophila* and provides a mechanistic explanation for the generation and persistence of sleep drive.



さらに新規の睡眠制御機構



SIK3 : PKA site at Exon 13

	PKA site	
Human	EQSLQPPTLQLLNGMGLGRRASDGGANIQLHAQQLKRPGRPSPLVTMTPT	100
Monkey	EQSLQPPTLQLLNGMGLGRRASDGGANIQLHAQQLKRPGRPSPLVTMTPT	100
Mouse	EQSLQPPTLQLLNGMGLGRRASDGGANIQLHAQQLKRPGRPSPLVTMTPT	100
Rat	EQSLQPPTLQLLNGMGLGRRASDGGANIQLHAQQLKRPGRPSPLVTMTPT	100
Dolphin	EQSLQPPTLQLLNGMGLGRRASDGGANIQLHAQQLKRPGRPSPLVTMTPT	100
Walrus	EQSLQPPTLQLLNGMGLGRRASDGGANIQLHAQQLKRPGRPSPLVTMTPT	100
Chicken	EQSLQPPTLQLLNGMGLGRRASDGGANIQLHAQQLKRPGRPSPLVTMTPT	100
Lizard	EQSLQPPTLQLLNGMGLGRRASDGGANIQLHTQQLKRPGRPSPLVTMTPT	100
Zebrafish	EQSLQPPTLQLLNGMGLGRRASDGGANIQLHTQQLKRPGRPSPLVTSPT	90
Fruit Fly	DQHLLKPP- -VVMGASSFGRRASDGGANLHIYYPATGTVVGPAQGGQMD	25

マウスでは



- Sleepy / SIK3 は、Exon skip によりPKA site が、失われている。
- ヘテロで出現するドミナントな表現型
- ハエで、PKA site をつぶしても、同じ表現型
→睡眠が増える
- ノックアウトは、異なる表現型
→睡眠が減る (線虫も同様)

89

まだ残る問題…



- 睡眠・覚醒中枢の解明は進んだが、なぜ一定の時間睡眠が必要なのか、睡眠制御の根本的疑問が、まだ答えられていない
- 中枢性制御に加えて、局所性制御の理解も必要
- 神経のみでなく、ミクログリア、アストロサイトなどの関与も想定が必要
- ヒトの不眠症は、動物モデルが難しい
- 睡眠を理解する基礎研究・創薬のため、新しいパラダイムや動物モデルを導入し、新規標的を見つける必要がある。

91

