

最新の概日周期と睡眠制御研究と その産業衛生への応用

名古屋市立大学大学院薬学研究科
神経薬理学分野
桑 和彦

2019/5/24



- ## アウトライン
- 体内時計(24時間リズム)と睡眠
 - 二過程モデル：概日リズムと睡眠制御の関心の原点
 - 時計遺伝子の発見と、その臨床へのインパクト
 - 全細胞に存在する時計
 - 最新の睡眠研究と、その臨床へのインパクト
 - 睡眠物質研究と、その挫折
 - 細胞レベルの睡眠研究

基礎研究と臨床医学



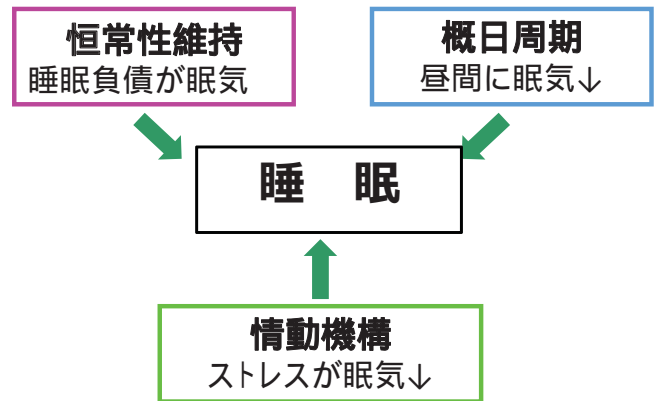
講談社現代新書
第35回 講談社出版文化賞



ちくま新書
23の典型的な悩みを紹介



睡眠の制御機構



睡眠障害相談室

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



2000年12月開設

アクセス150万回

相談件数：
2000件以上



体内時計と睡眠の関係を説明する

二過程モデル



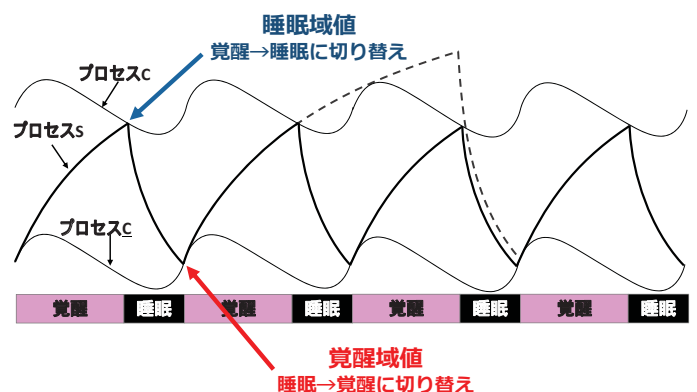
Take Home Messages!

- 体内時計は睡眠制御に**非常に重要**である。
- 時計は全身にあり、**全部整える**必要がある。
- 二つを独立した過程とする二過程モデルで説明できるが、実は**両者は切り離せない**。
- 最新の研究は、種を超えて普遍的と考えられる**睡眠の生理的意義**があることを示している。

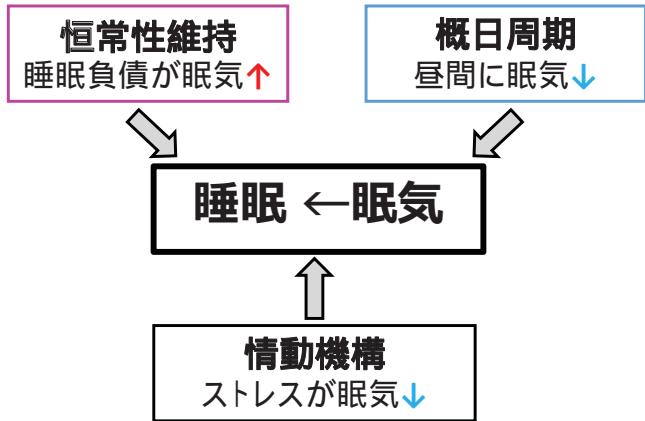
→体内時計・概日リズムを良く知って下さい!



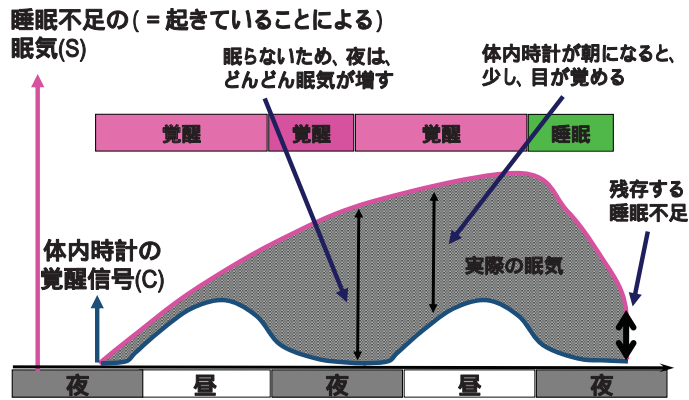
Two Process Model (Borbely, 1982)



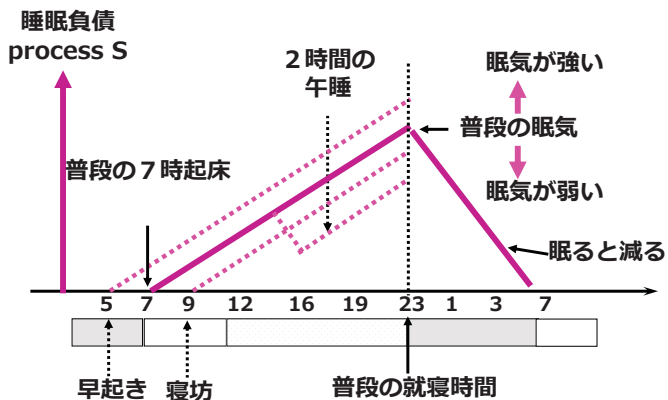
睡眠(≒眠気)の制御因子



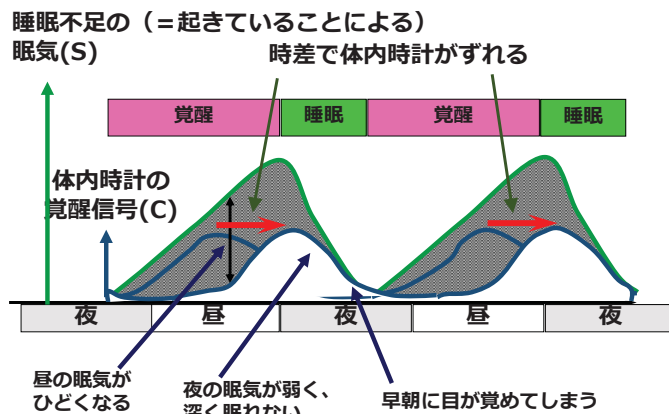
徹夜明けに、すっきりする理由



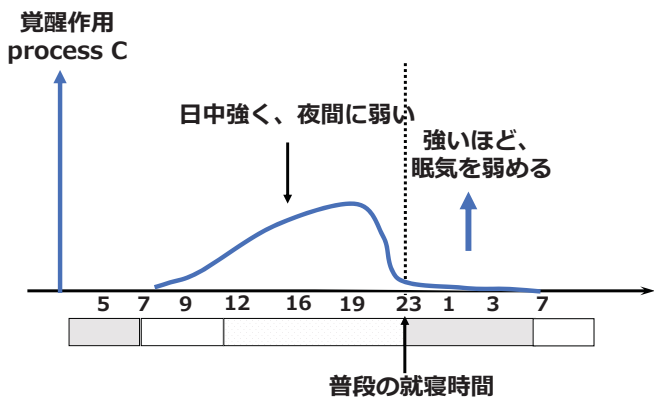
睡眠負債 sleep debt による眠気



体内時計のずれ = 時差ぼけ



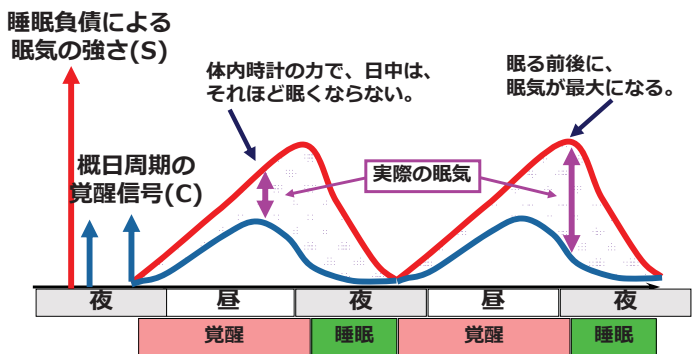
概日周期生物時計の覚醒作用



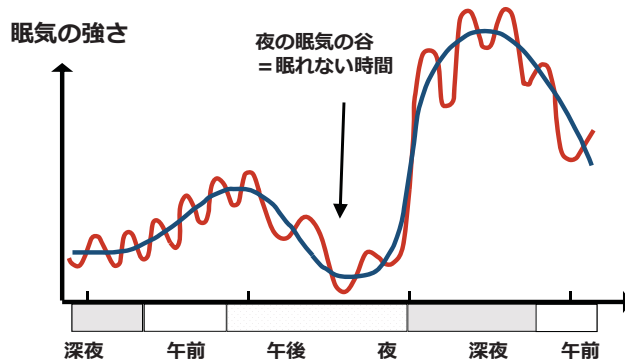
二過程モデルの問題点 1

波が1回 = 実際の眠気の変動は、もっと複雑

(簡易型) 二過程モデル



大波,中波,小波...眠気の複雑な変化



二過程モデルの問題点 2

二つのプロセスを独立したものと仮定

概日周期とは何か？その発見

最初は、17世紀に植物で発見された

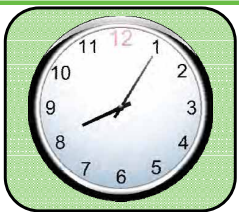
ドメラン：

オジギソウ(ミモザ)の日周期運動の発見
暗い箱に入れても、開閉する

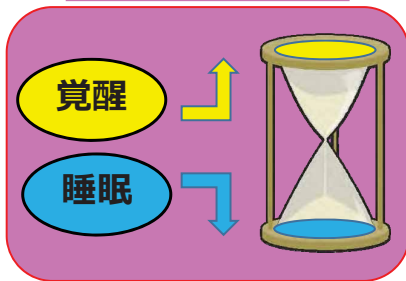
昆虫の羽化も、暗くしても、早朝羽化の、
周期が保たれることなどが見つかった

2種類の制御系：二過程モデル

概日周期機構



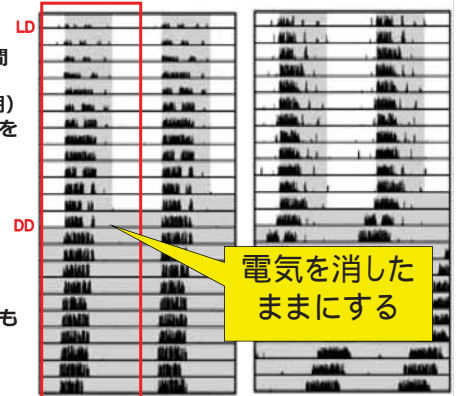
恒常性維持機構



概日周期(サーカディアンリズム)とは

2匹のマウス(夜行性)の運動リズム

- 約24時間周期
サーカ = 約(概)
ディアン = 1日=24時間
- 調節可能性 (環境に同期)
光などにより、進み遅れを
調節できる
- 自律性
外部環境が一定でも、
時を刻み続ける
- 温度補償性
体温・環境温が変わっても
同じ周期を保つ



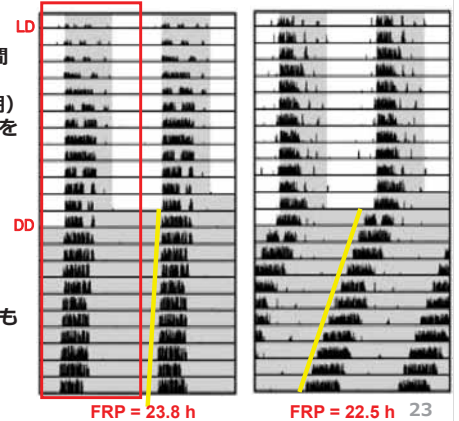
アウトライン

- 体内時計(24時間リズム)と睡眠
- 二過程モデル：概日リズムと睡眠制御の関係の原点
- 時計遺伝子の発見と、その臨床へのインパクト
- 全細胞に存在する時計
- 最新の睡眠研究と、その臨床へのインパクト
- 睡眠物質研究と、その挫折
- 細胞レベルの睡眠研究

概日周期(サーカディアンリズム)とは

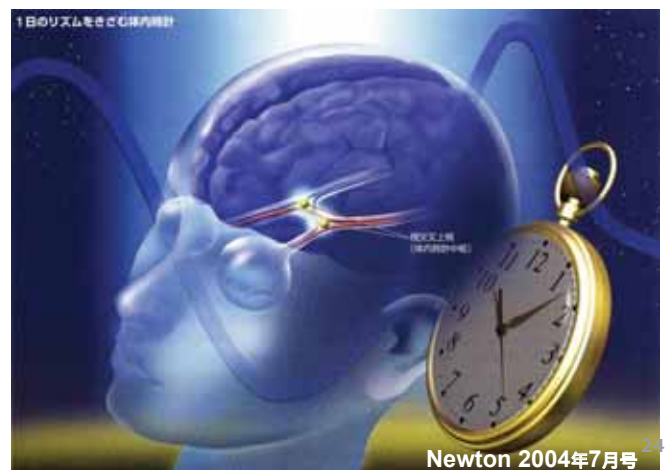
2匹のマウス(夜行性)の運動リズム

- 約24時間周期
サーカ = 約(概)
ディアン = 1日=24時間
- 調節可能性 (環境に同期)
光などにより、進み遅れを
調節できる
- 自律性
外部環境が一定でも、
時を刻み続ける
- 温度補償性
体温・環境温が変わっても
同じ周期を保つ

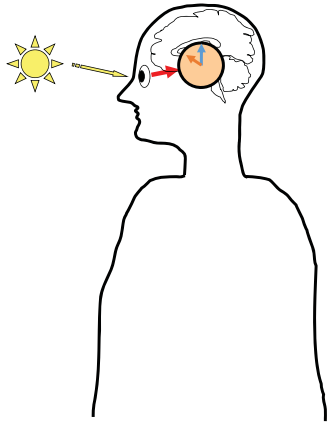


最初に、概日周期生物時計とは

体内時計の中樞



脳の中に時計がある

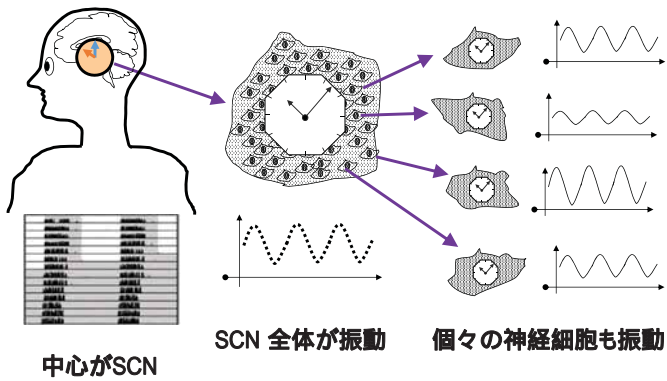


ノーベル医学生理学賞 2017



ジェフ・ホール (Boston University) マイケル・ロスバッシュ (Boston University) マイケル・ヤング (Columbia University)

生物時計の構成



中心がSCN

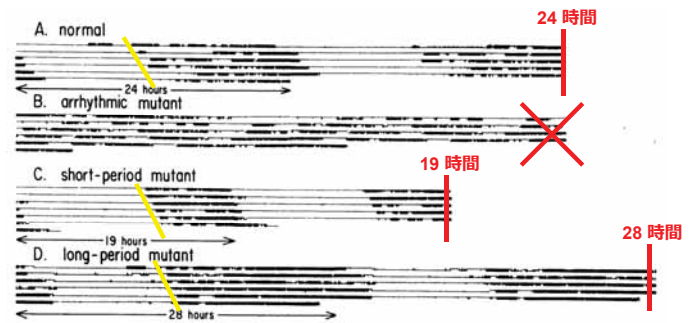
SCN 全体が振動

個々の神経細胞も振動

神経細胞1個にも、時計がある！

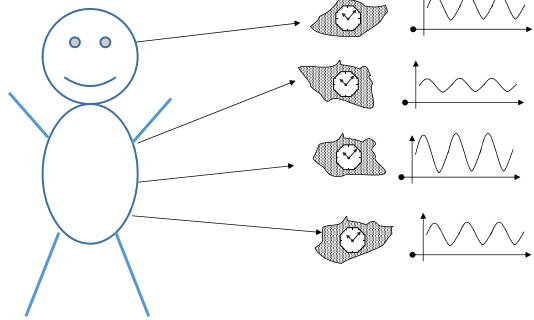
概日周期体内時計の異常の発見

ピリオド *Period* 遺伝子変異の最初の論文の図



Konpka RJ & Benzer S, Proc. Nat. Acad. Sci. 68, 2112-6 (1971)

生物時計の構成

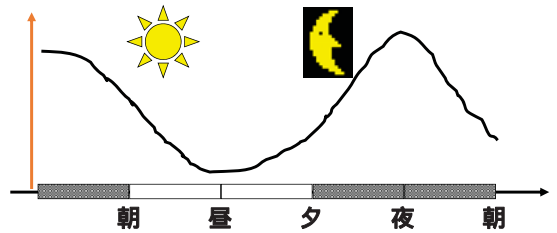


どんな細胞にも、時計がある！

生物時計の時計の針

時計の針は、時計遺伝子のタンパク質の量！

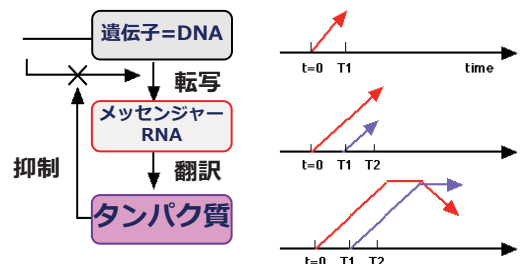
ピリオド遺伝子
タンパク質量



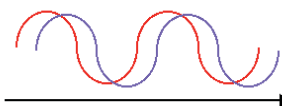
時計は、個々の細胞レベルで作られる

その仕組みは？

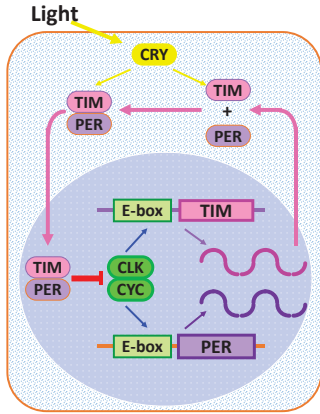
ネガティブフィードバックによる発振機構



時計遺伝子のタンパク質は、自身の転写を抑制する



時計遺伝子が振動を作る



ノーベル賞につながる
4つの時計遺伝子

ポジティブ因子
CLK / CYC

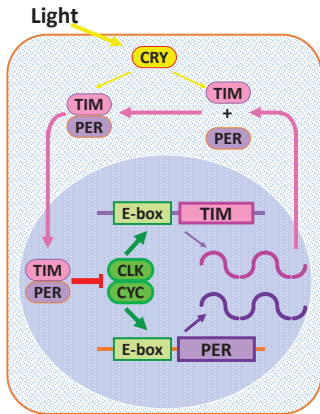
ネガティブ因子
PER / TIM

ショウジョウバエ

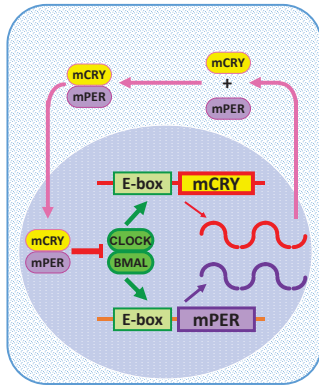
概日周期は「細胞レベル」の現象である

単一細胞（単一タンパク質）が時を刻む

昆虫もヒトも、ほぼ同じ仕組み



ショウジョウバエ



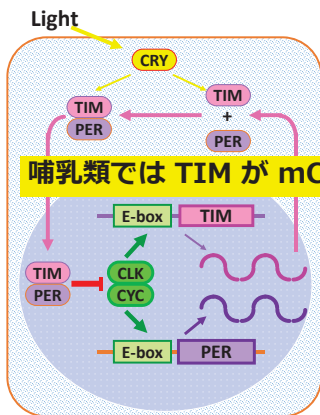
哺乳類

時計遺伝子発見によるパラダイムシフト

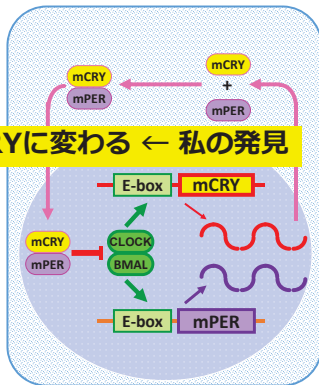
時計は遺伝子が作り出し、全ての細胞にある！

脳の中だけではない！

昆虫もヒトも、ほぼ同じ仕組み



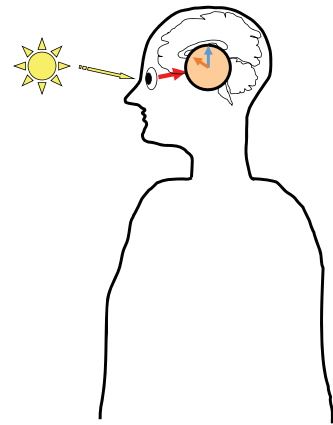
ショウジョウバエ



哺乳類

哺乳類では TIM が mCRY に変わる ← 私の発見

脳の中に時計がある



哺乳類の時計遺伝子の機能解析

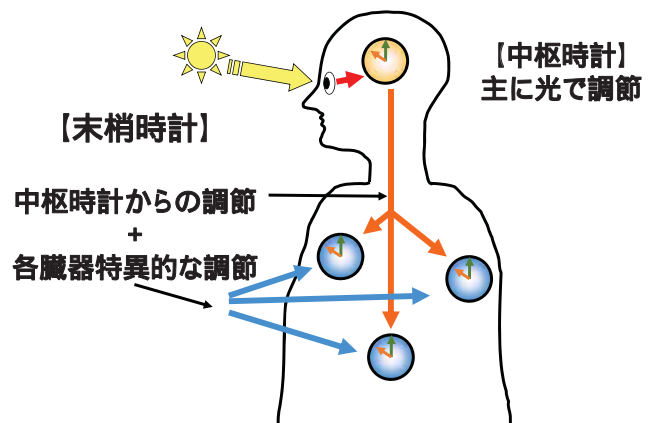
哺乳類のクリプトクロームが
時計遺伝子であることを発見
(Kume et al. Cell, 1999)



BMAL1がクリプトクロームと
反対位相で振動することを発見
(Shearman et al. Science, 2000)



中枢時計と末梢時計の関係



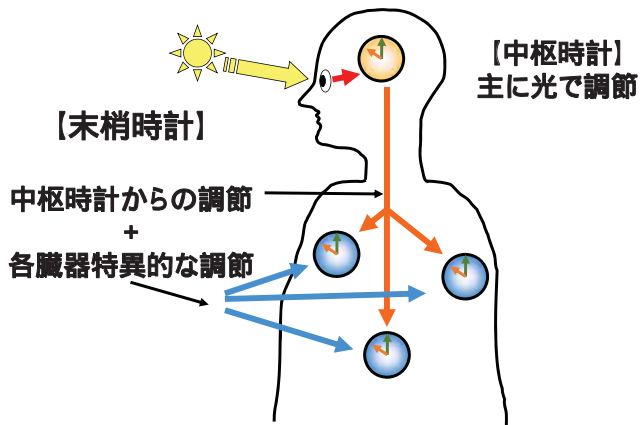
たくさん、「独立した」時計がある

それぞれが、狂う危険性もある！



全部、調節する必要がある！

中枢時計と末梢時計の関係

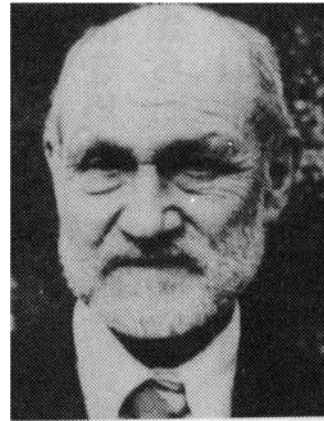


アウトライン

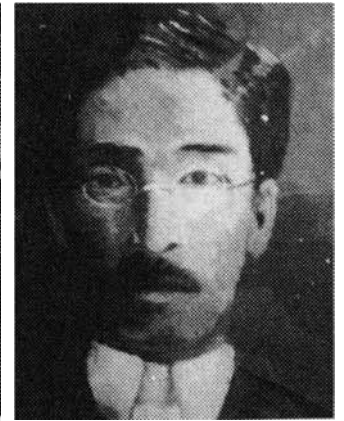
- 体内時計(24時間リズム)と睡眠
 - 二過程モデル：概日リズムと睡眠制御の関係の原点
- 時計遺伝子の発見と、その臨床へのインパクト
 - 全細胞に存在する時計
- 最新の睡眠研究と、その臨床へのインパクト
 - 睡眠物質研究と、その挫折
 - 細胞レベルの睡眠研究

睡眠の意義と睡眠物質の探求

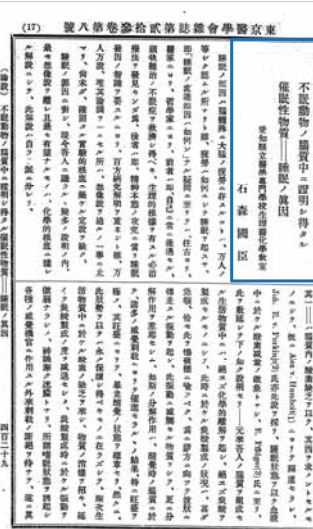
睡眠物質の発見



Pieron(仏), 1913



石森国臣(現・名大), 1909⁷



不眠動物ノ腦質中ニ証明シ得タル
催眠性物質—睡眠ノ真因
愛知縣立醫學專門學校生理醫化學教室
石森國臣

日本時間生物学会誌 25号 (2019)

不眠(断眠)動物の脳質中に証明した
催眠性物質(睡眠の真因) 石森國臣

睡眠の原因は、脳髓(中枢神経系)とりわけ大脳の疲労にあることは、万人の共通認識である。

しかし、その疲労がどのように睡眠を引き起こしているのかつまり「睡眠に直接働きかけている原因はどのようなものか」という疑問に関し、古くから現在まで、医者が日々出くわす(治療法のない)不眠症の生理的根拠に基づいた有効な治療法を発見するために、また哲学者が精神とは(こころとは)何かを深く究めるために必要な知識として、あらゆる手段を使って研究を重ねてきたが、誰もが様々な説を唱えるも、その傾向をまとめれば全て想像説であり、実験の根拠を築くような確固たる説は存在しない。

睡眠制御の可能性

1. 起きているために必要な物質が足りなくなる
= 覚醒物質による制御
2. 眠くなる物質が貯まってきて眠くなる
= 睡眠物質による制御
3. 両方がある

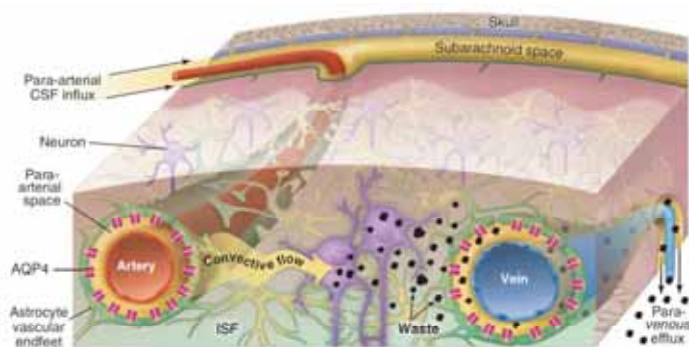
睡眠物質の発見



- 犬の断眠実験
石森ら (1909)、ピエロンら (1913)
- 犬を100時間以上断眠し、その脳を取り出し、すりつぶして組成を分析した。
- その溶液を断眠していない他の犬に接種すると、睡眠を誘発することができた。

51

Glymphatic = glia + lymphatic



Go with the flow. Convective glymphatic fluxes of CSF and ISF propel the waste products of neuron metabolism into the paravascular space, from which they are directed into lymphatic vessels and ultimately return to the general circulation for clearance by the kidney and liver.

Xie et al. Science 342 (2013)

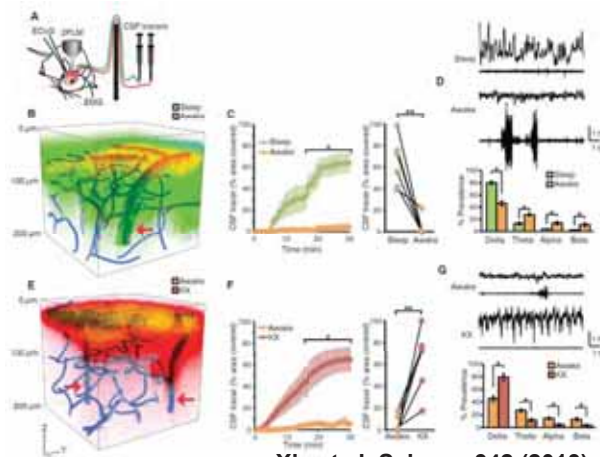
睡眠物質探求



- これまで30種以上の睡眠物質が発見された
- アデノシン、ウリジン、
• プロスタグランジンD
• インターフェロン、インターロイキン
• エンドトキシン などなど
- ただし、どれも「生理的睡眠物質」とは、みなされなかった・・・

52

CSF→脳内の物質移行が睡眠中増加



Xie et al. Science 342 (2013)

56

睡眠の生理的意義



グリンファティック システムの発見 (2013)

Aβのクリアランスが睡眠で増加

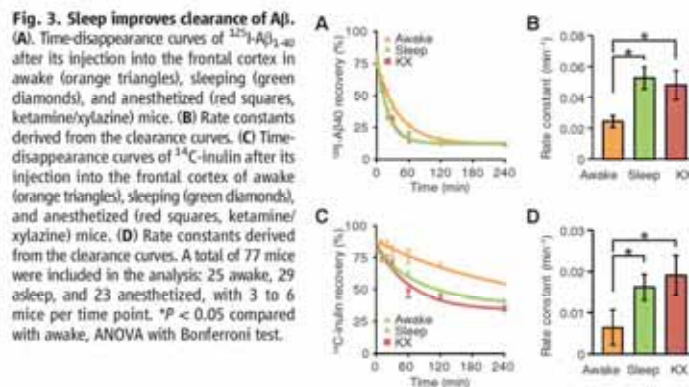


Fig. 3. Sleep improves clearance of Aβ. (A) Time-disappearance curves of ¹²⁵I-Aβ₄₀ after its injection into the frontal cortex in awake (orange triangles), sleeping (green diamonds), and anesthetized (red squares, ketamine/xylazine) mice. (B) Rate constants derived from the clearance curves. (C) Time-disappearance curves of ¹⁴C-inulin after its injection into the frontal cortex of awake (orange triangles), sleeping (green diamonds), and anesthetized (red squares, ketamine/xylazine) mice. (D) Rate constants derived from the clearance curves. A total of 77 mice were included in the analysis: 25 awake, 29 asleep, and 23 anesthetized, with 3 to 6 mice per time point. *P < 0.05 compared with awake, ANOVA with Bonferroni test.

Xie et al. Science 342 (2013)

57

Glymphatic system



睡眠中、脳内の脳脊髄液灌流量が60%増え、新陳代謝産物のクリアランスが増加する。脳はリンパ系がなく、睡眠中、グリア細胞(アストロサイト)が変形/縮小して、灌流を増やす。

→グリアが作るリンパ系=グリンファティックと命名

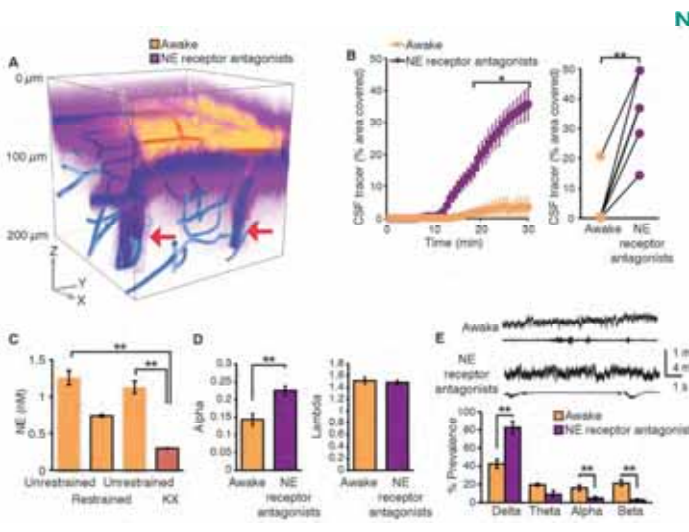
SCIENCE VOL 342 18 OCTOBER 2013

Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain

Lulu Xie,^{1*} Hongyi Kang,^{1*} Qiwu Xu,¹ Michael J. Chen,¹ Yonghong Liao,¹ Meenakshisundaram Thyagarajan,¹ John O'Donnell,¹ Daniel J. Christensen,¹ Charles Nicholson,² Jeffrey J. Iliff,¹ Takahiro Takano,¹ Rashid Deane,¹ Maiken Nedergaard^{1†}

Xie et al. Science 342 (2013)

54



睡眠中の脳のことが初めてわかった

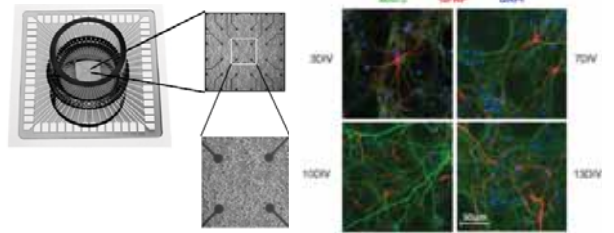
どうやら、掃除・修復をしているらしい

神経細胞レベルでの睡眠？

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

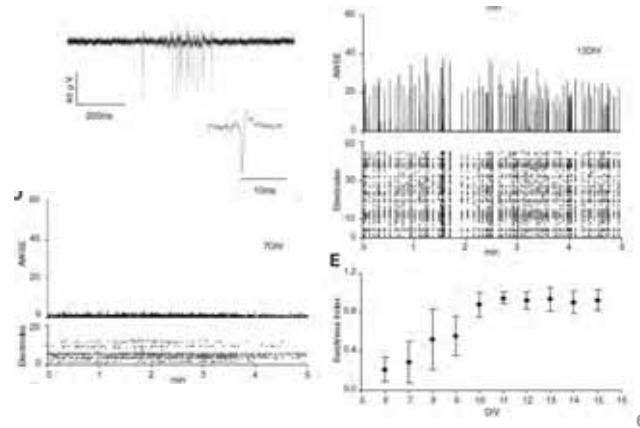
J. Neurosci. 32:12506 (2012)

Valerie Hinard,¹ Cyril Mikhail,¹ Sylvain Pradervand,¹ Thomas Carie,¹ Rieckelt H. Houtkooper,¹ Johan Auwerx,¹ Paul Franken,¹ and Mehdi Tafti¹
¹Center for Integrative Genomics and ²The Institute for Systems Neuroscience, University of Lausanne, and ³Laboratory for Integrative and Systems Physiology, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, CH-1913 Lausanne, Switzerland



睡眠物質研究は個体レベルの睡眠が前提

培養神経が同期発火を始める

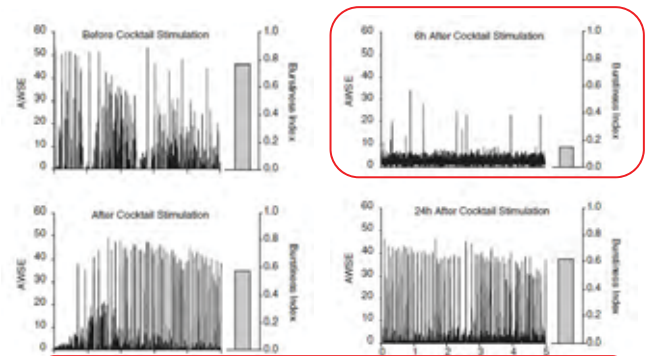


体内時計は、細胞レベルの機能
では、睡眠はどのレベルの現象か？

覚醒カクテル刺激？

脳全体？ 脳の局所？

細胞間(シナプス)？ 細胞？

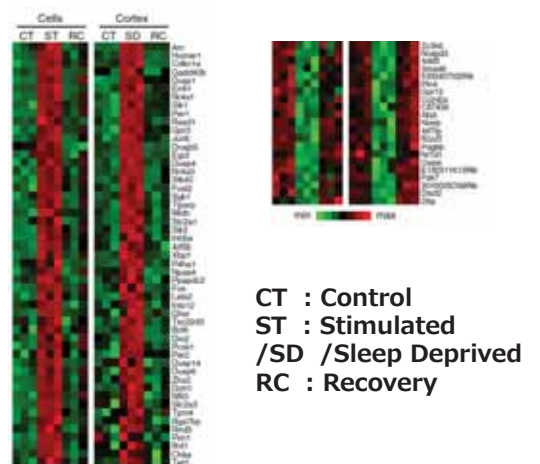


1 μM NMDA, AMPA, kainate, ibotenic acid, serotonin, histamine, dopamine, noradrenaline, 10 μM carbachol, 0.01 μM orexin

細胞レベルの睡眠研究

睡眠時の同期性に着目

断眠マウスの脳と遺伝子発現比較



CT : Control
 ST : Stimulated /SD /Sleep Deprived
 RC : Recovery

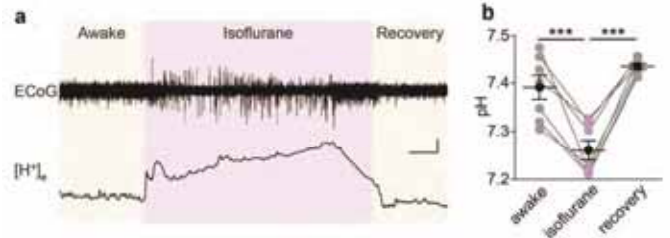
意外な方向への発展：脳脊髄液の変化

覚醒条件では、細胞外液のイオンが変化
→より生理的条件での研究

眠ると、pH は下がった！

- 麻酔により、覚醒時 pH 7.39 → 7.26
- つまり、眠ると、 $[K^+] \downarrow$ $[Ca^{2+}] \uparrow$ $[H^+] \uparrow$

Fig. S3



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

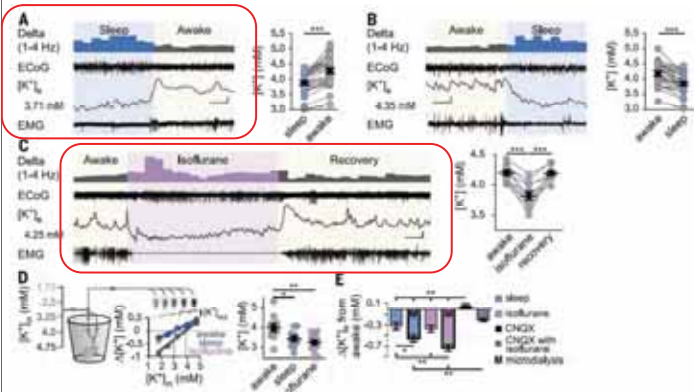
Fengfei Ding,^{1,2*} John O'Donnell,^{1,2} Qiwu Xu,³ Ning Kang,¹ Nanna Goldman,¹ Maiken Nedergaard^{1,2,†}

Ding et al. Science 352, 550, 2016

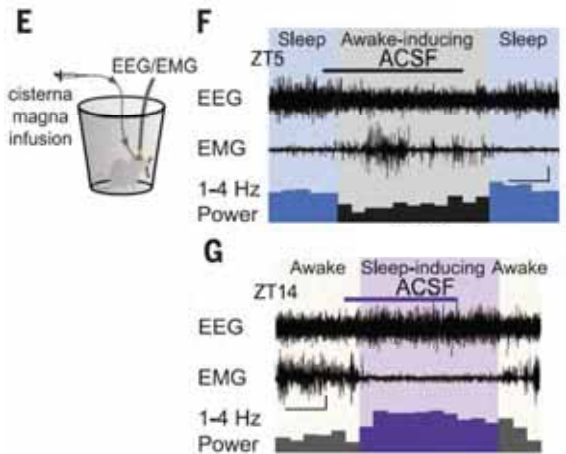
単なる結果ではない。

睡眠覚醒状態を変える原因ともなる

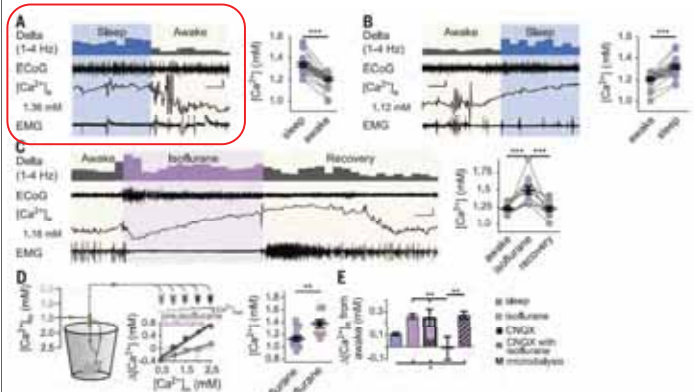
覚醒中は、個体内でも $[K^+]$ が増加



髄液のイオン変化が、睡眠覚醒を誘導



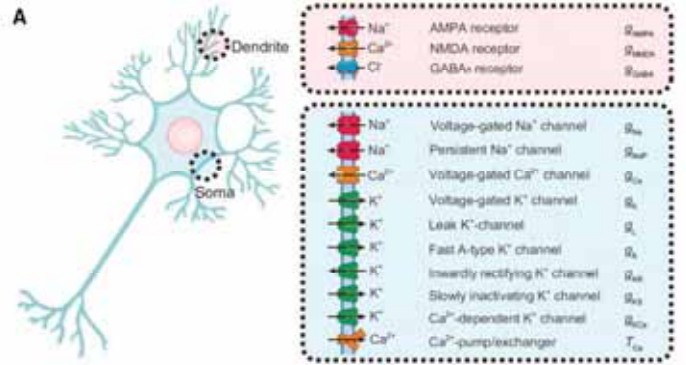
覚醒中は、細胞外 $[Ca^{2+}]$ が減少



これは、グリンファティックシステムを
提唱したグループの研究です

モデル細胞のシミュレーション研究

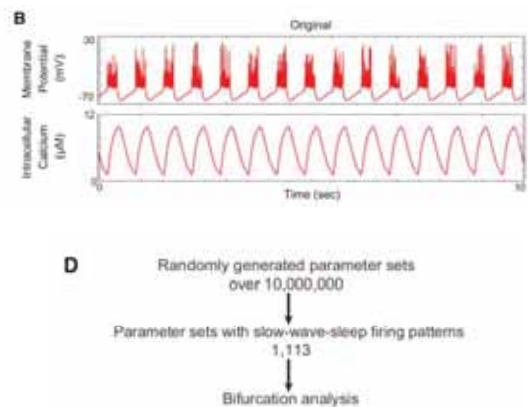
Average Neuron model



理論モデルからの研究 細胞内カルシウムイオンの役割

東大・上田研

同期性の高まる状態を検索して発見！



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} Genshiro A. Sunagawa,^{1,2,3} Shoi Shi,^{1,2} Etsuo A. Susaki,^{1,2,3} Hiroko Yukinaga,^{1,2} Dimitri Perrin,^{1,2,4} Kenta Sumiyama,¹ 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^{1,2,4*}

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,^{1,2} Maki Ukai-Tadenuma,^{1,2} Dimitri Perrin,^{1,2,3} Hiroshi Fujishima,¹ Hideki Ukai,¹ Osamu Nishimura,¹ Shoi Shi,¹ Rei-ichiro Ohno,¹ Ryohji Narumi,¹ Yoshihiro Shimizu,¹ Daisuke Tone,¹ Koji L. Ode,¹ Shigehiro Kuraku,¹ and Hiroki R. Ueda^{1,2,4*}

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

モデルからの仮説：

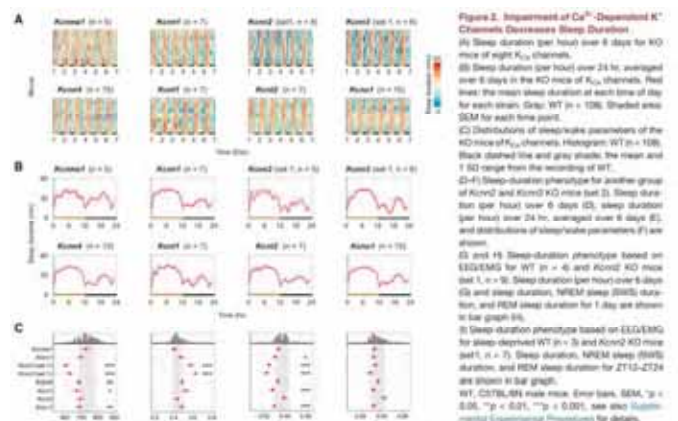
細胞内[Ca²⁺]依存的な過分極による
神経細胞抑制が睡眠を増加する



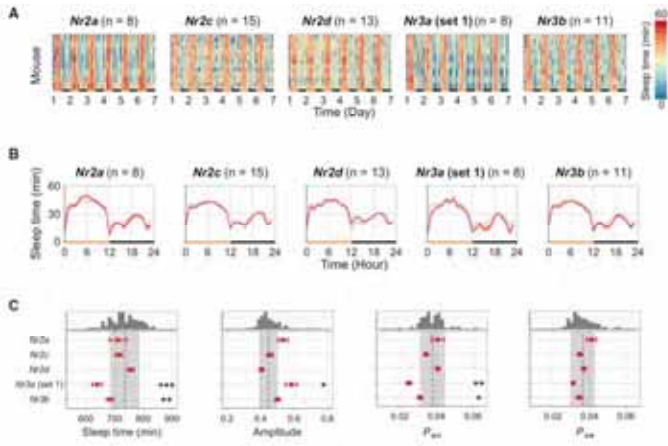
ウェットの系で証明

平均 neuron モデルを作り oscillation が出現する条件を探した

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



ショウジョウバエ：ノーベル賞常連！



睡眠も単一神経細胞レベルの変化として
記載できる部分がある生理現象である



ショウジョウバエを使うメリット



- 遺伝学に最適
- 世代時間が短い（10日間）
- 小さく多数飼育可能
- 個体レベルの行動が観察できる
- 睡眠・寿命などの研究が可能
- 概日周期の解析が進んでいた
- 時計中枢（PDF神経）が同定されていた

86

90

時間があれば、ハエの話も



ショウジョウバエの活動計測法



ガラス管の中で一匹ずつ飼育
赤外線ビームを横切る回数で計測

87

91

ショウジョウバエの睡眠研究



ハエは眠るのか？ Do flies sleep?



2000年～ タフツ大学



2002年～ 熊本大学



Rob Jackson

Kumamoto University

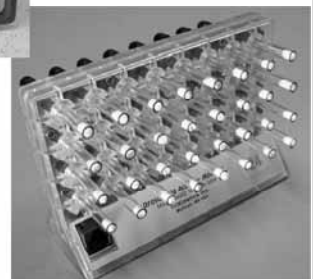
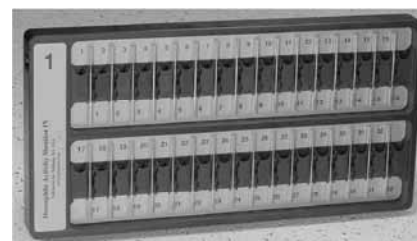


2013年～ 名古屋市立大学

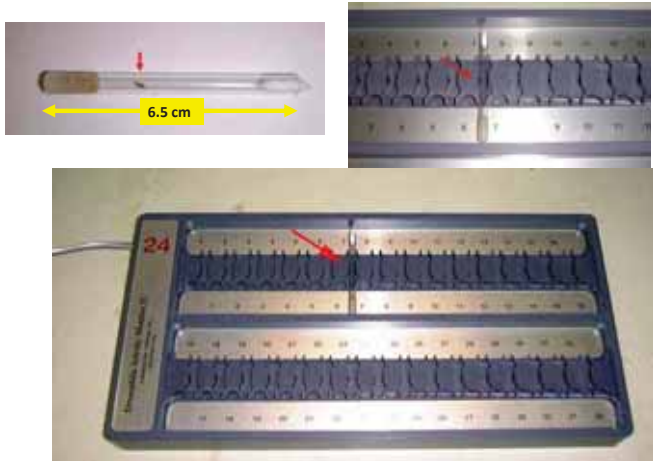


88

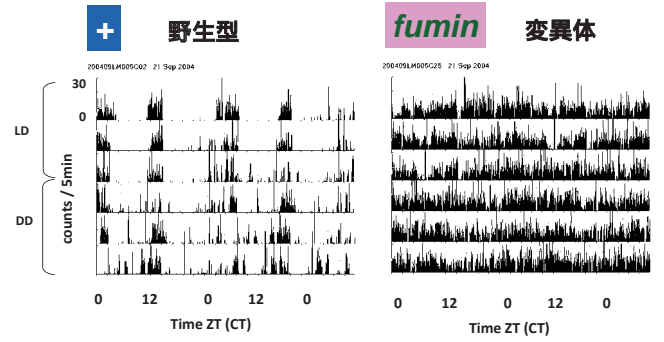
睡眠計測 Trikinetics 社 DAM



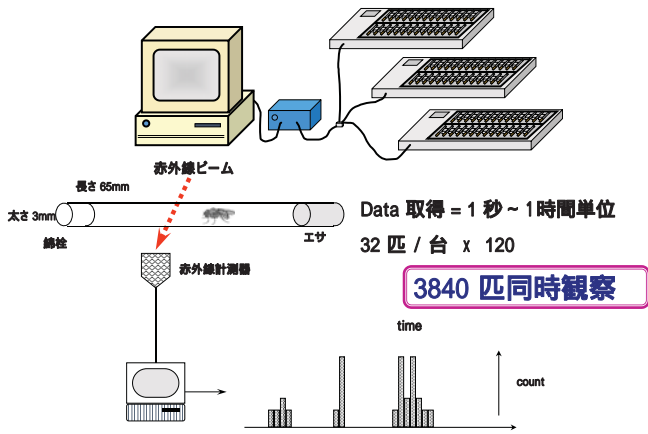
DAM 赤外線モニター活動計測器



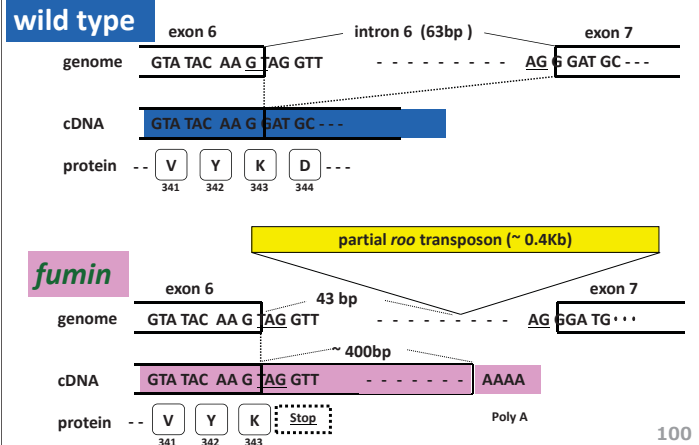
fumin(不眠) 変異の発見



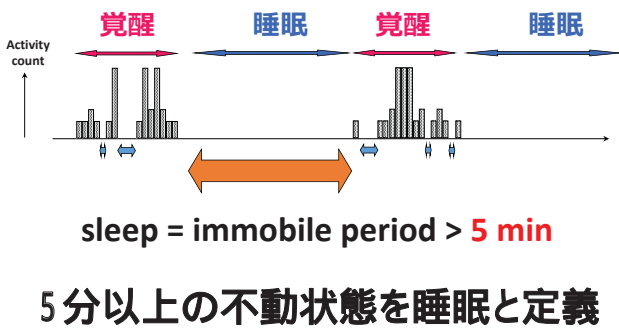
ショウジョウバエの睡眠計測



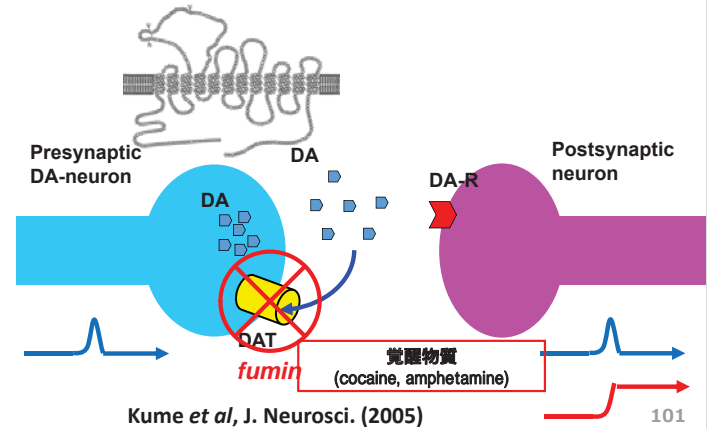
ドーパミントランスポーター遺伝子変異



ショウジョウバエの睡眠の定義



ドーパミントランスポーターの機能



ショウジョウバエの睡眠制御

ドーパミンの関与の発見

報告した睡眠関連遺伝子

- dFMR (Fragile X syndrome gene) Neuron 2002
- DAT (dopamine transporter) JNS 2005
- Calcineurin, Sarah (CN regulator) JNS 2011
- JNK (c-jun N-terminal kinase) BBRC 2012
- NMDAR1 (glutamate receptor) PLoS One 2015
- CHamide1 (enteropeptides) PLoS Genetics 2015
- SIK3 (Sodium inducible kinase) Nature 2016
- dNAAT (neutral amino acid transporter) unpubl.
- dAWP1 (anesthesia resistance gene) unpubl.
- etc.

NMDA受容体が睡眠を増加



PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

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

Jun Tomita^{1,2}, 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

マウスの研究の前に、ハエで発見した

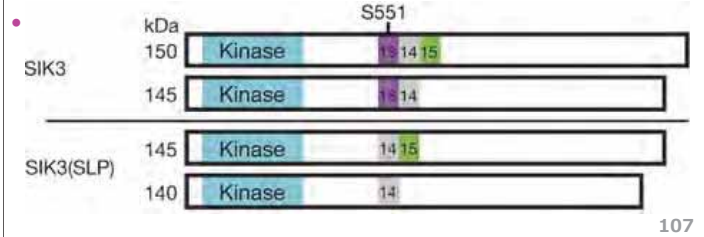
103

Mouse Sik3^{SLP}/Sleepy mutation



- In-frame exon (13) skip, which contains conserved phosphorylation site for PKA.

Truncated form is expressed in mutants.



107

新規睡眠関連遺伝子の機能解析



いろいろな動物でのSIK3遺伝子の比較

ヒト	PKA site	
EQSLLQPPTLQLLNGMPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTPT		100
EQSLLQPPTLQLLNGMPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTPT		100
EQSLLQPPTLQLLNGMPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTPT		100
EQSLLQPPTLQLLNGMPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTPT		100
EQSLLQPPTLQLLNGMPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTPT		100
EQSLLQPPTLQLLNGMPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTPT		100
EQSLLQPPTLQLLNGMPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTPT		100
EQSLLQPPTLQLLNGMPLGRRASDGGANIQLHTQQLLKRPRGSPPLVTS ^{SPH}		90
DQHLLKPP---VVMGASSFGRRASDGGANLHIYYPATGTVVGPAQQQMD--		30
---KMLPVPKERRASAGETLLPTNFD---		#

SIK3-SA = Serine(563) を Alanine に変換

104

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、既に8000匹のスクリーニング
- 少なくとも5つの新規睡眠関連遺伝子を発見



同じ遺伝子がショウジョウバエにあり、同じ機能をもつことも証明した。

109

新規睡眠制御遺伝子の発見



- Sleepy (SIK3) 1日のNREM睡眠量が、大きく増える 覚醒時の活動には、大きな異常はない
- Dreamless (NALCN) 睡眠量には大きな変化がないが、レム睡眠量のみが減る

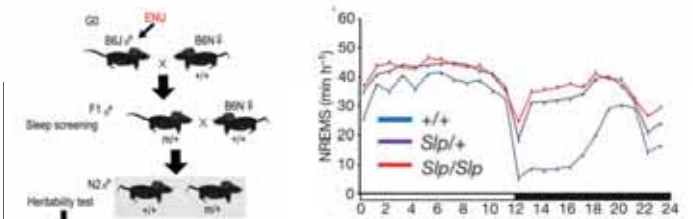
106

Mouse Sleepy1 gene cloning



Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice

Hiromasa Funato^{1,2}, Chika Miyoshi³, Tomoyuki Fujiyama⁴, Takeshi Kanba⁵, Makoto Sato^{6,7}, Zhiqiang Wang⁸, Jing Ma⁹, Jieyi Nakano¹⁰, Jun Tomita¹¹, Aya Ikkyo¹², Mitsu Kikuchi¹³, Naifan Horita¹⁴, Hisaharu Shimizu¹⁵, Susumu Kume¹⁶, Haruna Kimura¹⁷, Fuyuki Asano¹⁸, Takato Iwata¹⁹, Saori I. Kiso²⁰, Kanako Harano²¹, Hiroki Maratsune²², Toshiya Veneranzaf²³, Seiya Mizuno²⁴, Shinichi Miyazaki²⁵, Lirui Gomez²⁶, Vivek Kumar²⁷, Ikuo Mizura²⁸, Tomohiro Suzuki²⁹, Atsushi Watanabe³⁰, Masahito Ake³¹, Fumihito Sugiyama³², Satoru Takahashi³³, Kenji Sakimura³⁴, Yu Hayashi³⁵, Qinghua Liu³⁶, Kazuhiko Kume³⁷, Shigeharu Wakana³⁸, Joseph S. Takahashi^{39,40} & Masashi Yanagisawa^{3,11,41}



Funato et al., Nature, 2016, 539: 378–383.

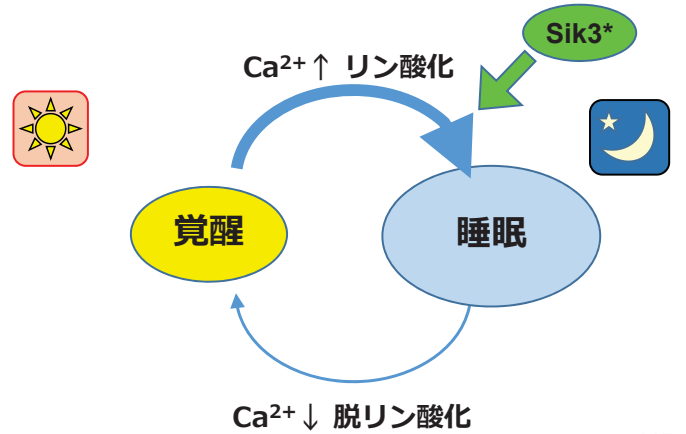
110

SIK3 は優性に働く

リン酸化を高めている可能性がある

111

現在の仮説 Sleepy



115

さらに、大きな発見が！

眠くなると、リン酸化レベルが上がる！

112

現段階での仮説 (2019)

- 起きていると、グルタミン酸シナプスが盛んに働くことで、細胞内 Ca^{2+} の上昇を介して、品プスタンパク質のリン酸化などの変化が起きる
- この変化が、眠気を作り出す
- 睡眠中は、これらの変化を元に戻すような働きや、老廃物の排出などが行われる。
- シナプスの変化が、記憶の増強・固定・消去に関与する。

116

睡眠とタンパク質リン酸化

LETTER

Wang et al. Nature 558, 436 (2018)

Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need

Zhiqiang Wang¹, Bing Ma¹, Chika Miyoshi¹, Yuxin Li¹, Makito Sato¹, Yukino Ogawa¹, Tingting Lou¹, Chengyuan Ma¹, Xue Gao¹, Chiyu Lee², Tomoyuki Fujiyama², Xiaojie Yang², Shuang Zhou², Noriko Hotta-Hirashima², Daniela Klewe-Nebensius², Aya Bikiya², Miyo Kakizaki², Satoshi Kameo², Liqin Cao², Saotaro Takahashi², Junmin Peng², Wenghao Yu², Hiromasa Funato^{2,3*}, Masashi Yanagisawa^{2,3,4*} & Qinghua Liu^{2,5,6*}

脳の全リン酸化タンパク質の定量解析で、

1. 断眠(Sleep deprivation)で、リン酸化が増える
2. Sleepy/Sik3 変異マウスで、リン酸化が増える。
3. 両者に共通するものは、睡眠要求性を示す可能性がある。



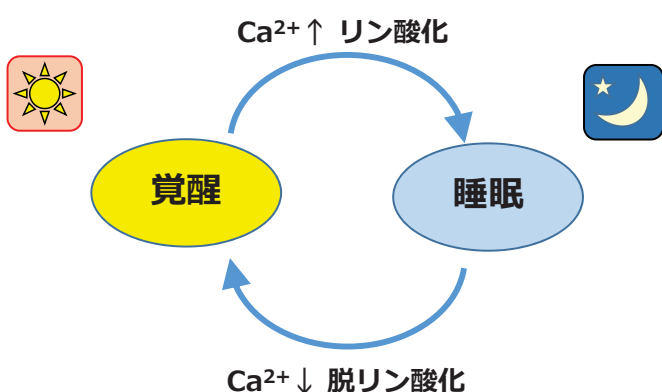
Sleepy/Sik3 変異は、睡眠要求(夜)を作り出す

113

まだまだ、わからないことは多いですが

117

現在の仮説 正常



114

まとめ

- 概日周期は、細胞レベルで規定される現象で、広く遺伝子が保存されている。
- 睡眠も、一部は細胞レベルで規定され、種々の遺伝子が、種を超えて保存されている。
- 特にNMDA受容体を介する神経可塑性機構が睡眠要求と関与することは、睡眠と記憶の関係の基盤となるかもしれない。
- SIK3の機能解析から、概日周期中枢が睡眠の量的な制御にも関与することが示唆された。
→単純な二過程モデルでは解釈できない

118

Take Home Messages!



- 体内時計は睡眠制御に**非常に**重要である。
- 時計は全身にあり、**全部整える**必要がある。
- 二つを独立した過程とする二過程モデルで説明できるが、実は**両者は切り離せない**。
- 最新の研究は、種を超えて普遍的と考えられる**睡眠の生理的意義**があることを示している。

→体内時計・概日リズムを良く知って下さい!