

昭和薬科大学 大学特別講義

睡眠制御研究の最前線

～基礎と臨床の両面から～

名古屋市立大学大学院薬学研究科

神経薬理学分野

条 和彦

講演資料 = [http:// k-net.org](http://k-net.org)

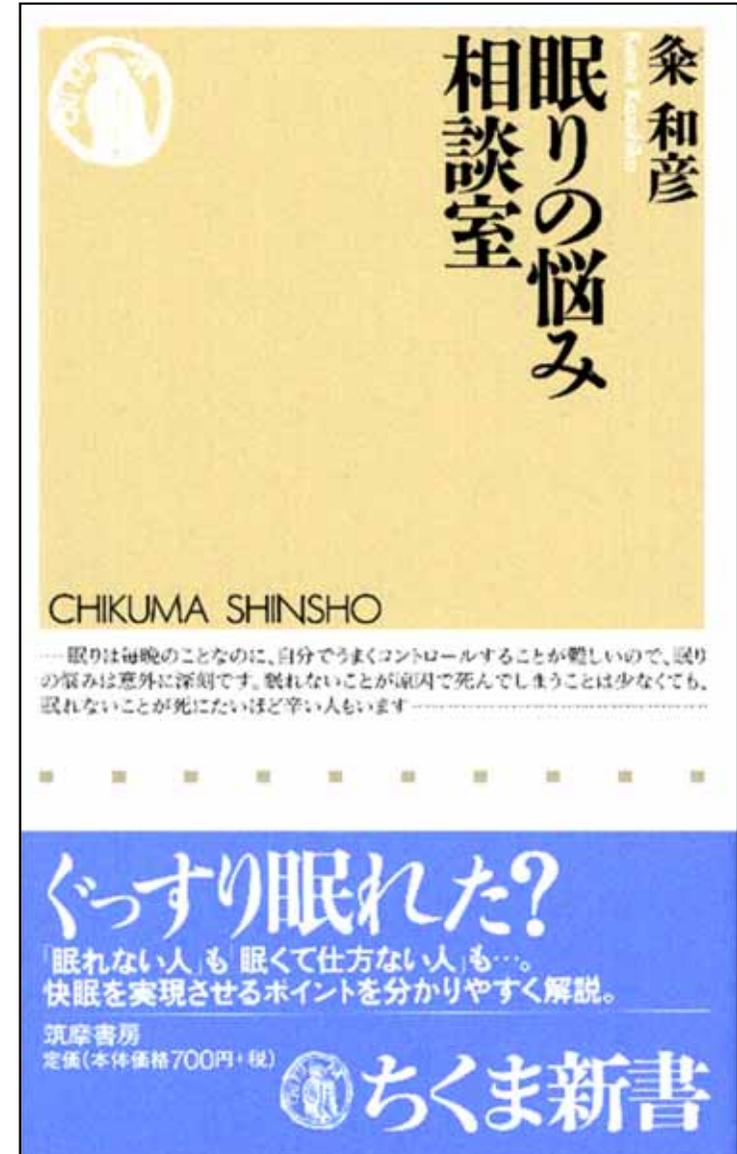
2021/12/21



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

睡眠障害相談室

http:// sleepclinic.jp

2000年12月開設

アクセス150万回

相談件数：
2000件以上

The screenshot shows the homepage of the Sleep Disorders Clinic. At the top left is the logo 'Sleep Disorders Clinic'. The main header reads '睡眠障害相談室 Sleep Disorders Clinic'. Below this is a green banner with the text 'ようこそ「眠りの悩みの相談室」へ！' (Welcome to the 'Sleeping Troubles Consultation Room'!). The main content area is divided into several sections: 'このサイトの紹介' (Introduction to this site) with a link to details; '本もお読み下さい！' (Please read the book too!) with a link to details; and '熊本の方へ' (For those in Kumamoto) with a link to details. A sidebar on the left contains a 'トップページ' (Top page) and a '学習コーナー' (Learning corner) with sub-sections like '解説コーナー' (Explanation corner), '悩みの分類' (Classification of troubles), '眠れない悩み' (Troubles with falling asleep), '眠たい悩み' (Troubles with staying asleep), '時間がずれる悩み' (Troubles with irregular schedule), and '寝ている間の悩み' (Troubles during sleep). There is also a '相談コーナー' (Consultation corner) and 'その他コーナー' (Other corners) including '作者の紹介' (Author introduction) and '参考書・リンク集' (Reference books and link collection). At the bottom, there are several small images: a book cover '相眠りの悩み' (Sleeping Troubles) by Chikuma Shinsho, a 'ぐっすり眠れた?' (Did you sleep well?) button, and three logos: '世界医師会 (WMA) 「患者の権利宣言」', 'NO TERRORISM NO REVENGE NO WAR', and 'KILLING MORE IS NOT THE ANSWER'.

ようこそ「眠りの悩みの相談室」へ！

ここでは眠りについて様々な悩みをもつ方のために作ったサイトです。人間は平均寿命の生涯では20年以上を眠って過ごします。この長い睡眠時間をより良いものにしましょう。睡眠の悩みに関するメール相談も受けています。7年目にして、大幅改訂しました！なお、作者は2006年に日本テレビの「[世界一受けたい授業](#)」にも出演しました。

このサイトの紹介 =>詳細は、[こちら](#)へ！

4つのコーナーがあります。左のメニューから、進んで下さい。初めての方は、睡眠の基礎知識を学ぶ「[学習コーナー](#)」から、どうぞ眠りの悩みは、「[解説コーナー](#)」で、4つにわけて説明します。まずは、「[悩みの分類](#)」をお読み下さい。自分では解決できない時には、作者グループへの「[相談コーナー](#)」があります。作者の紹介や、参考書・リンクなどは「[その他のコーナー](#)」です

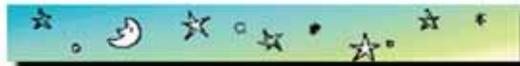
本もお読み下さい！ =>詳細は、[こちら](#)

「眠りの悩み相談室」(筑摩新書:2007年6月発刊、735円)
眠りの悩みを詳しく説明し、典型的な相談をたくさん紹介しています。

熊本の方へ =>詳細は、[こちら](#)

熊本市の「[くわみず病院](#)」で、睡眠障害外来を開設しています。
私の外来は毎週火曜日の午後です。

【このサイトの内容の著作権は作者に帰し、無断転用はお断りします。】



Special Thanks to [Y.Y.](#)



スリープテック機器の開発

発売した2製品

動くマットレス：宣伝です

- (株) MTG
- SixPad, RIFA（コロコロローラー）で有名
- NEWPEACE というマットレスを2,020年発売

理想の眠りのための「動き」。



無重力モーション〈おやすみモード〉



睡眠の研究から生まれた画期的な動きで、理想の眠りへ。



睡眠制御研究の最前線～基礎と臨床の両面から～

睡眠と概日周期（概日リズム） 生物時計

前半：基礎科学（50分）

1. 概日周期と睡眠の制御：その関係
2. 生物時計の分子機構
3. 睡眠の制御機構と生理的意義

後半：臨床科学（25分）

1. 睡眠障害のいろいろ
2. 過眠症・不眠症と新規睡眠薬：オレキシシン
3. 概日リズム障害と新規治療薬：ドーパミン

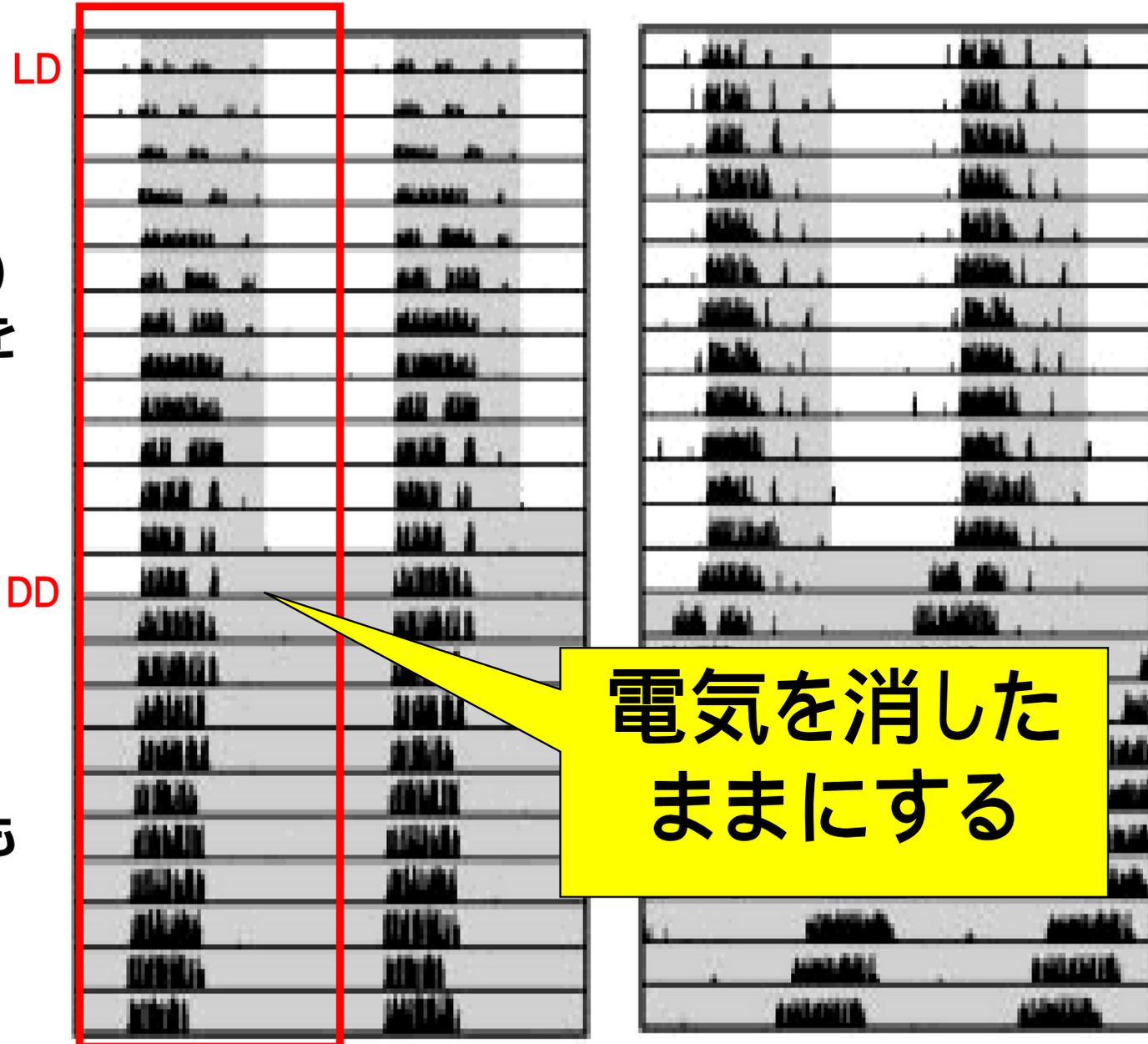
1. 概日周期と睡眠の制御：その関係

概日周期生物時計

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

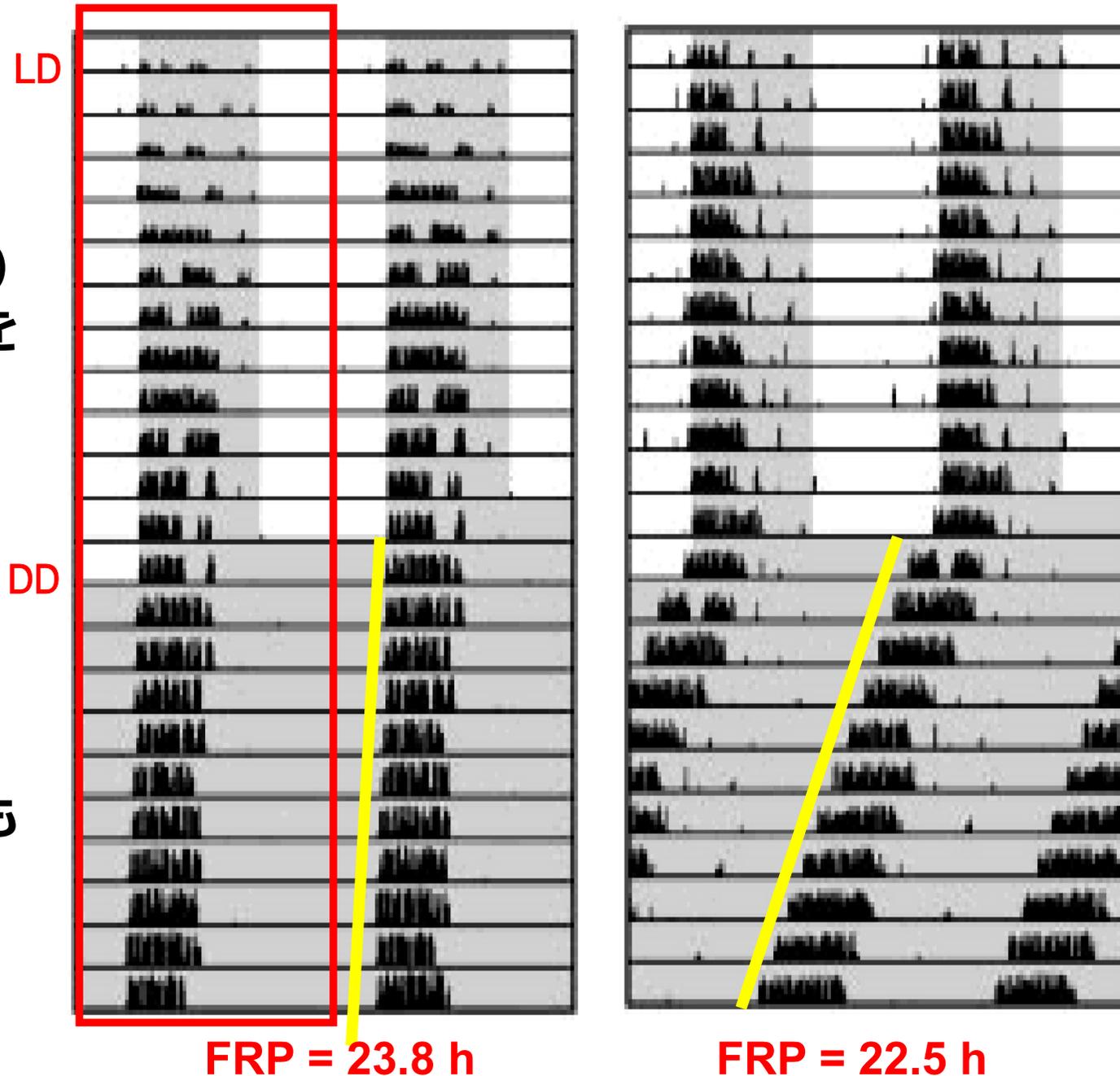
1. 約24時間周期
サーカ = 約 (概)
ディアン = 1日 = 24時間
2. 調節可能性 (環境に同期)
光などにより、進み遅れを調節できる
3. 自律性
外部環境が一定でも、
時を刻み続ける
4. 温度補償性
体温・環境温が変わっても
同じ周期を保つ



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

1. 約24時間周期
サーカ = 約 (概)
ディアン = 1日 = 24時間
2. 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
3. 自律性
外部環境が一定でも、
時を刻み続ける
4. 温度補償性
体温・環境温が変わっても
同じ周期を保つ



概日周期が睡眠に重要な理由

二過程モデル

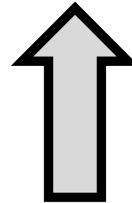
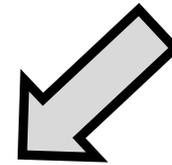
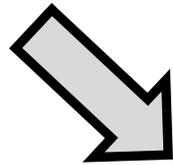
睡眠(眠気)の制御因子

恒常性維持
睡眠負債が眠気↑

概日周期
昼間に眠気↓

睡眠 ← 眠気

情動機構
ストレスが眠気↓





睡眠(眠気)の制御因子

恒常性維持
睡眠負債が眠気↑

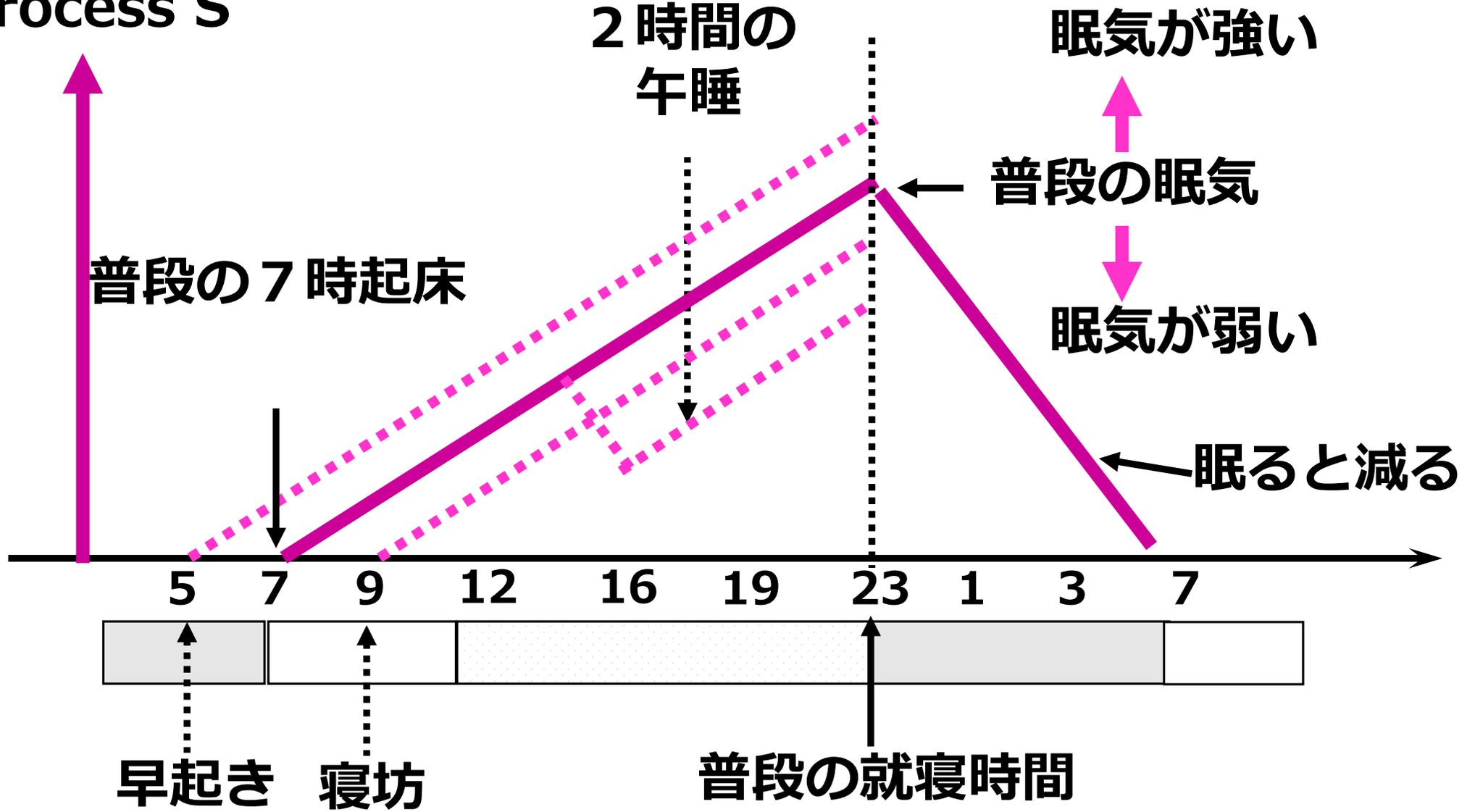
概日周期
昼間に眠気↓

睡眠 ← 眠気

情動機構
ストレスが眠気↓

睡眠負債 sleep debt による眠気

睡眠負債
process S





睡眠(眠気)の制御因子

恒常性維持
睡眠負債が眠気↑

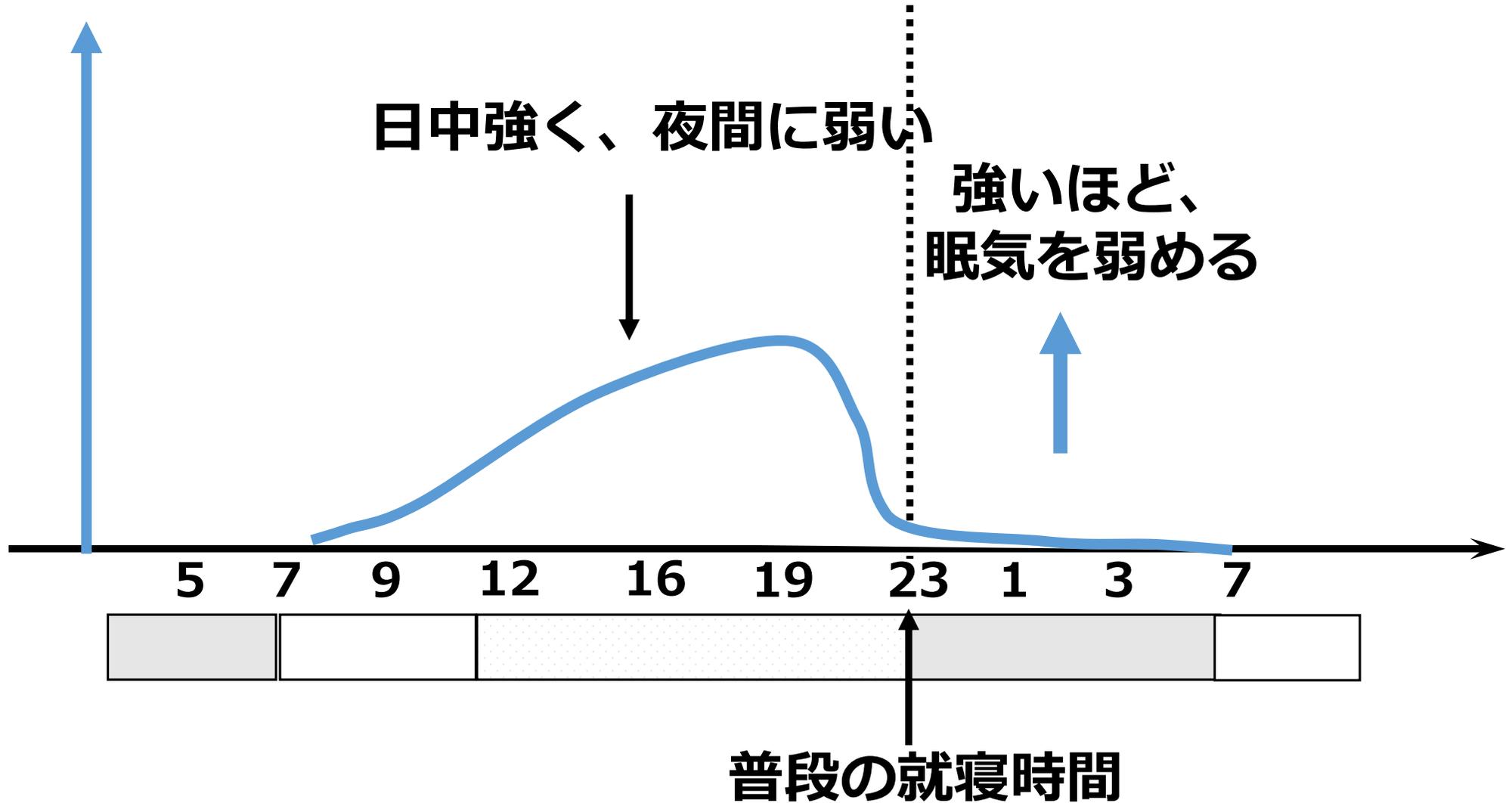
概日周期
昼間に眠気↓

睡眠 ← 眠気

情動機構
ストレスが眠気↓

概日周期生物時計の覚醒作用

覚醒作用
process C



(簡易型) 二過程モデル

睡眠負債による
眠気の強さ(S)

体内時計の力で、日中は、
それほど眠くならない。

眠る前後に、
眠気が最大になる。

概日周期の
覚醒信号(C)

実際の眠気



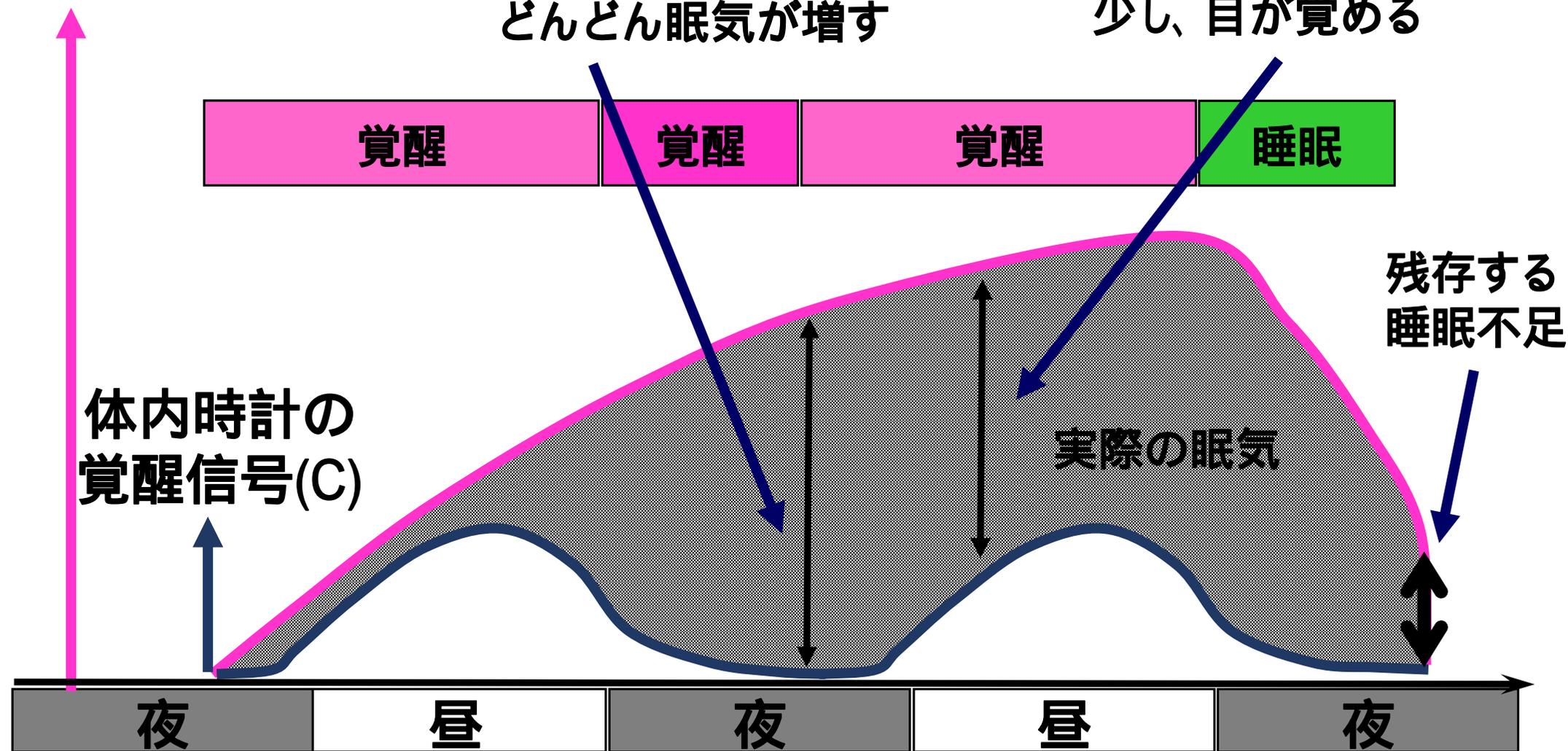
徹夜明けに、すっきりする理由

睡眠不足の(= 起きていることによる)

眠気(S)

眠らないため、夜は、
どんどん眠気が増す

体内時計が朝になると、
少し、目が覚める

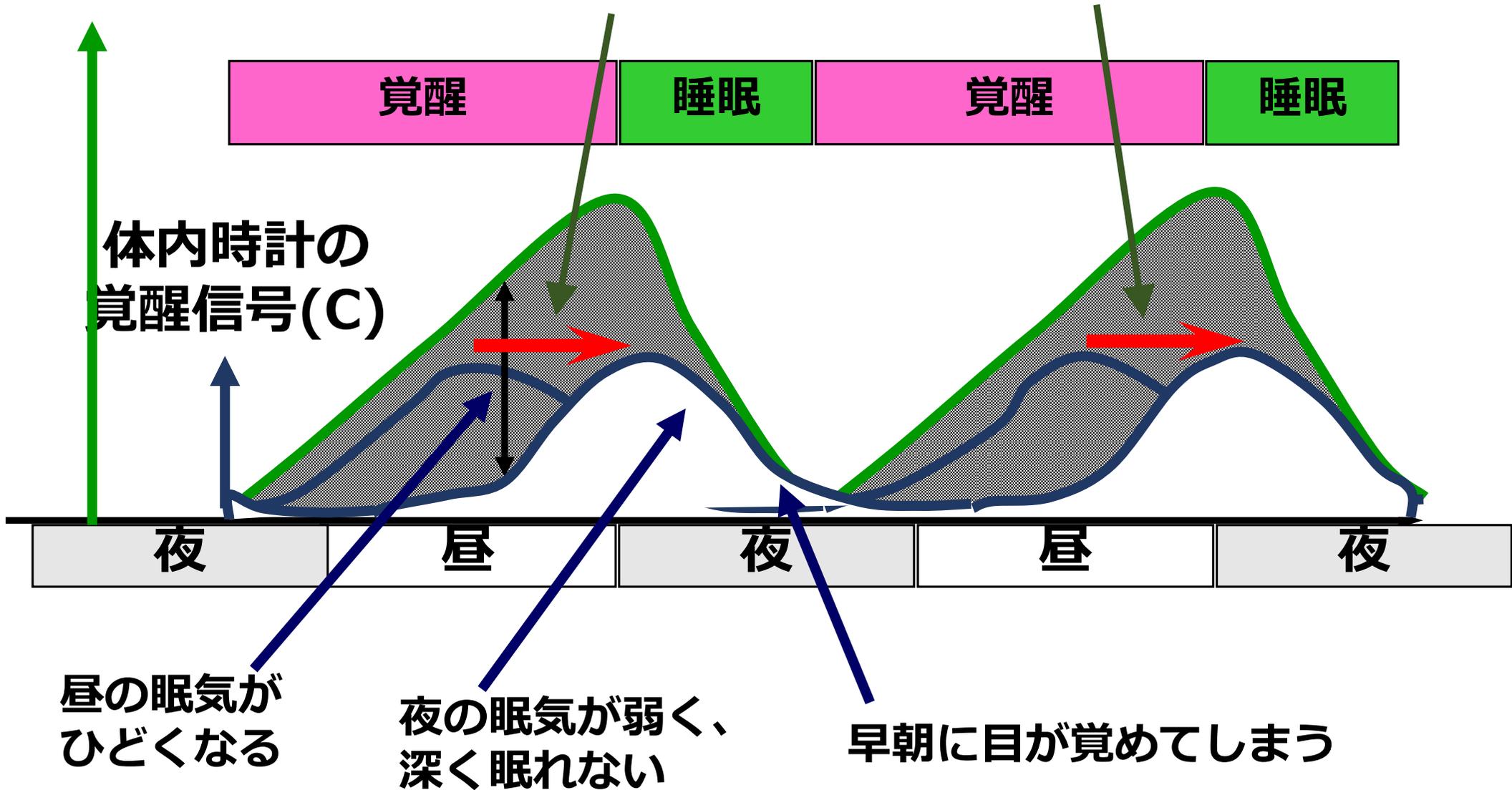


体内時計のずれ = 時差ぼけ

睡眠不足の (=起きていることによる)

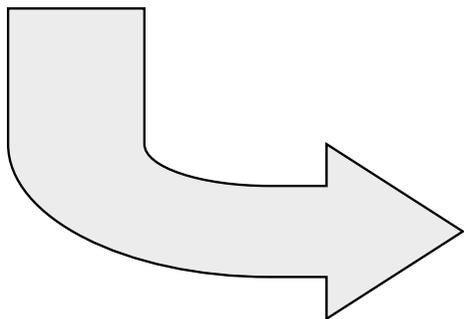
眠気(S)

時差で体内時計がずれる



2種類の制御系：2過程モデル

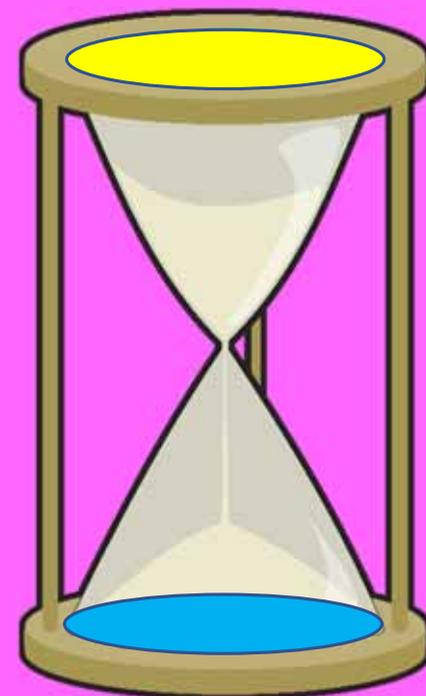
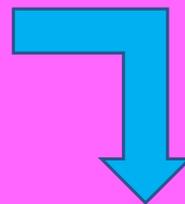
概日周期機構



恒常性維持機構

覚醒

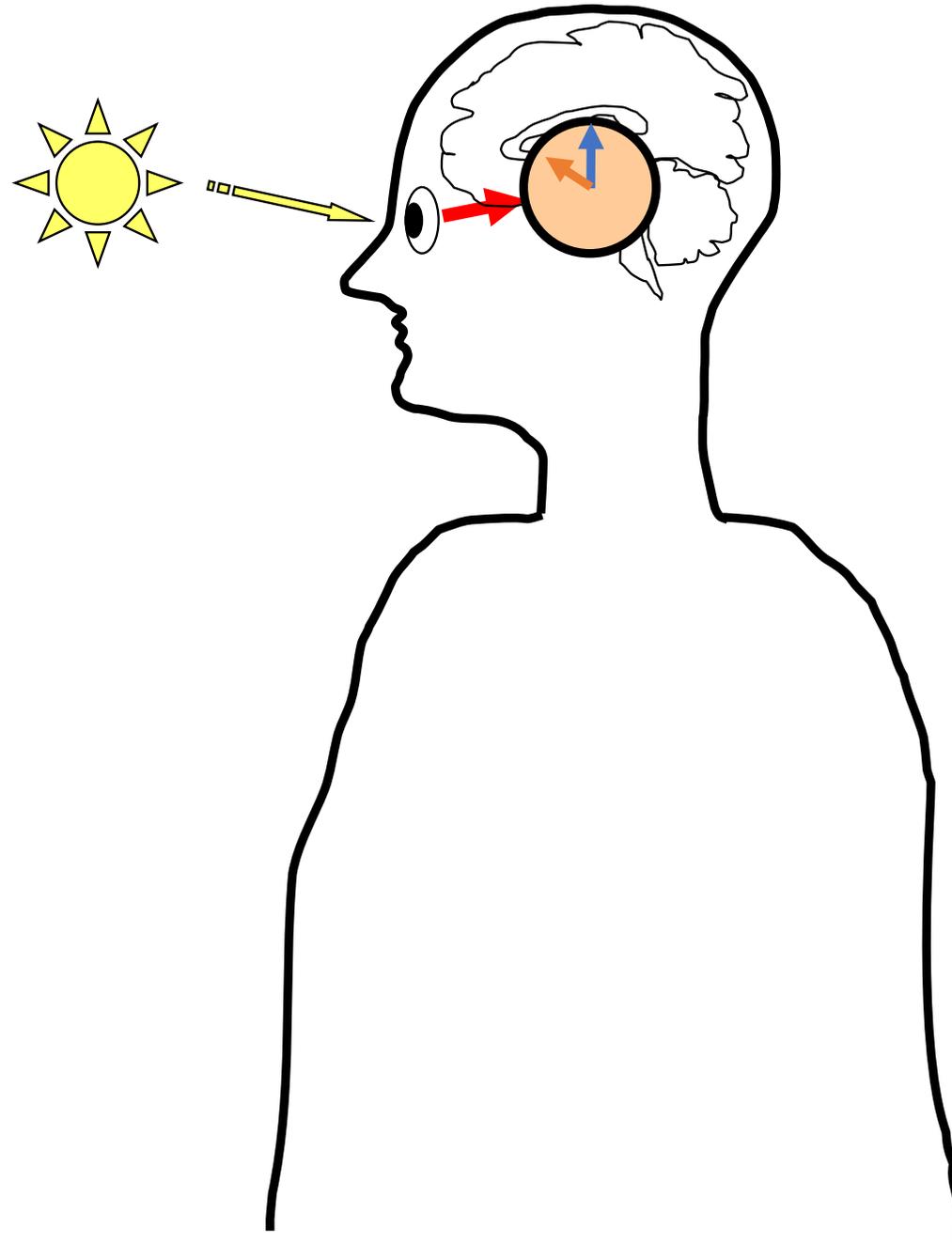
睡眠



2. 生物時計の分子機構

時計の場所とその仕組み

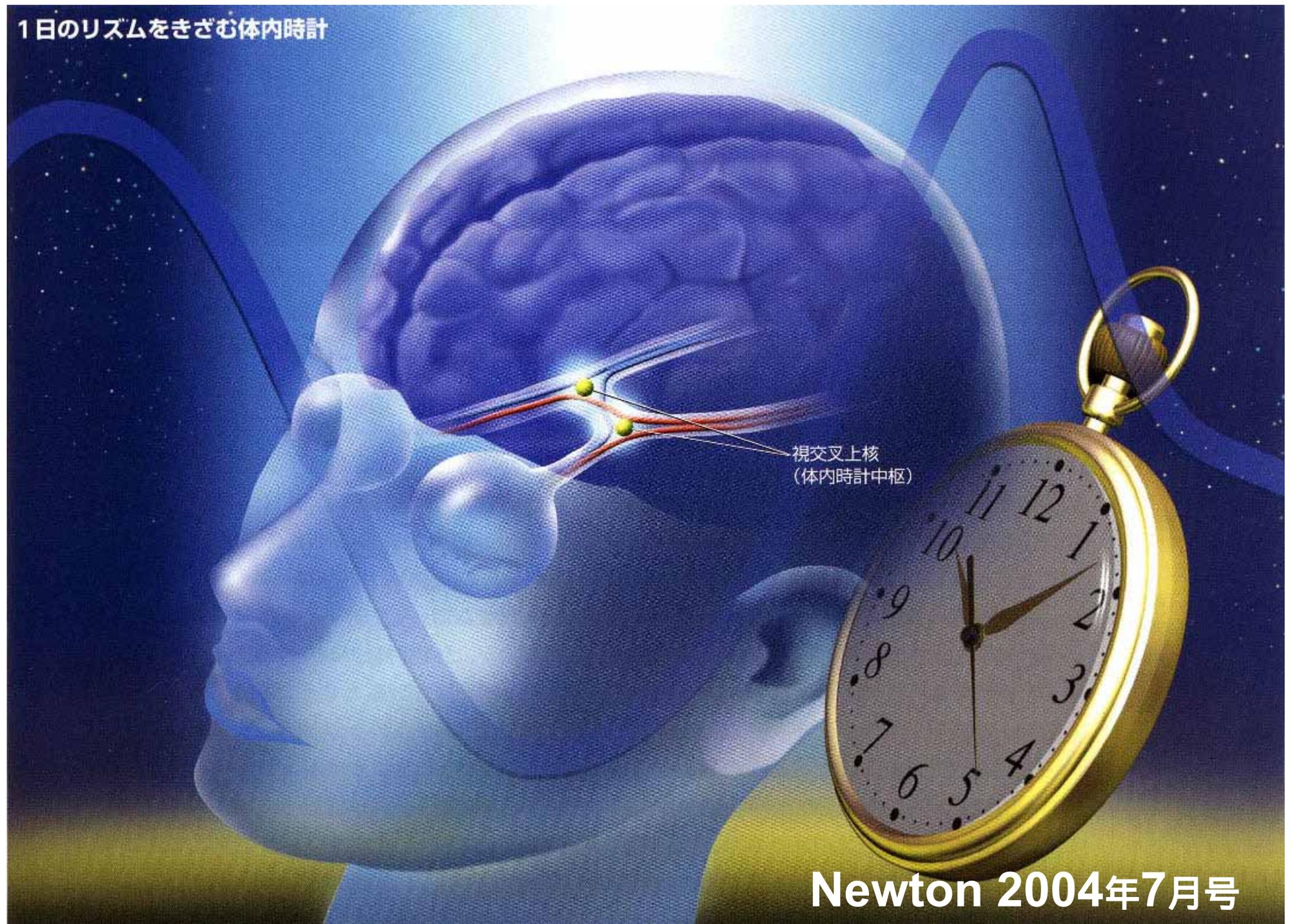
脳の中に時計がある



生物時計の中核：視床下部・視交叉上核

SCN = Suprachiasmatic Nucleus

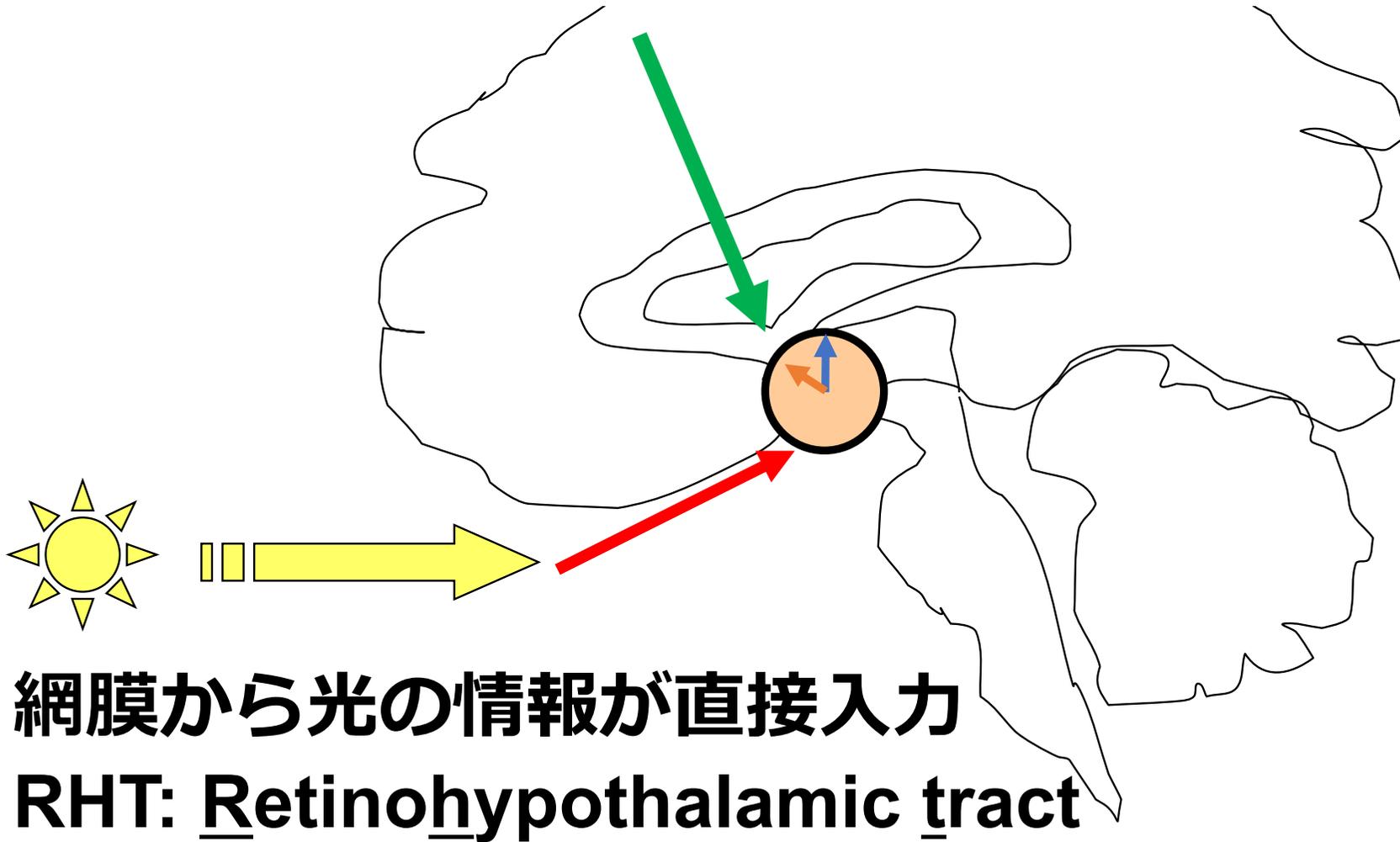
1日のリズムをきざむ体内時計



視交叉上核

視神経が交叉する上にある核

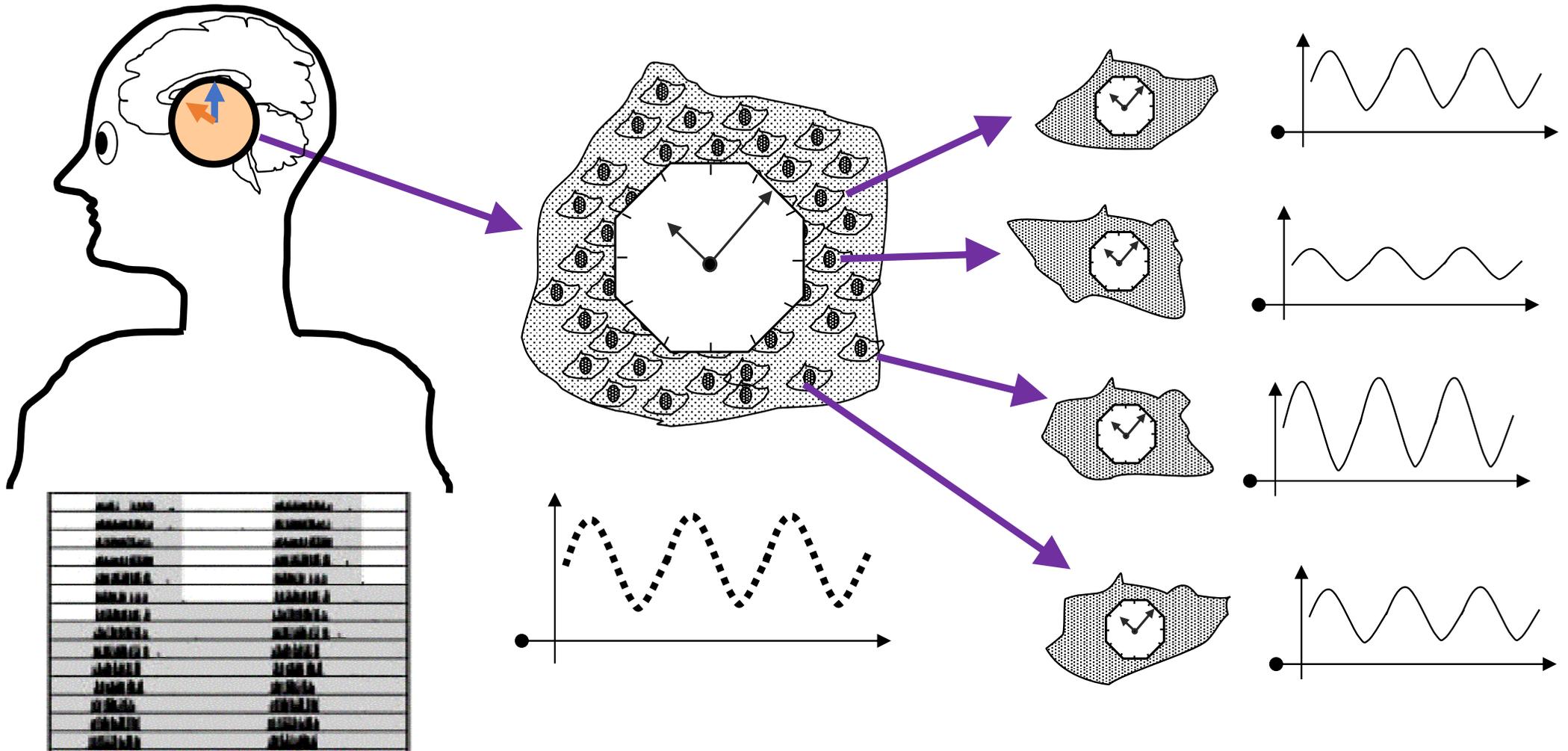
SCN: suprachiasmatic nucleus



網膜から光の情報が直接入力

RHT: Retinohypothalamic tract

生物時計の構成



SCN 全体が振動

個々の神経細胞も振動

中心がSCN

神経細胞1個にも、時計がある！

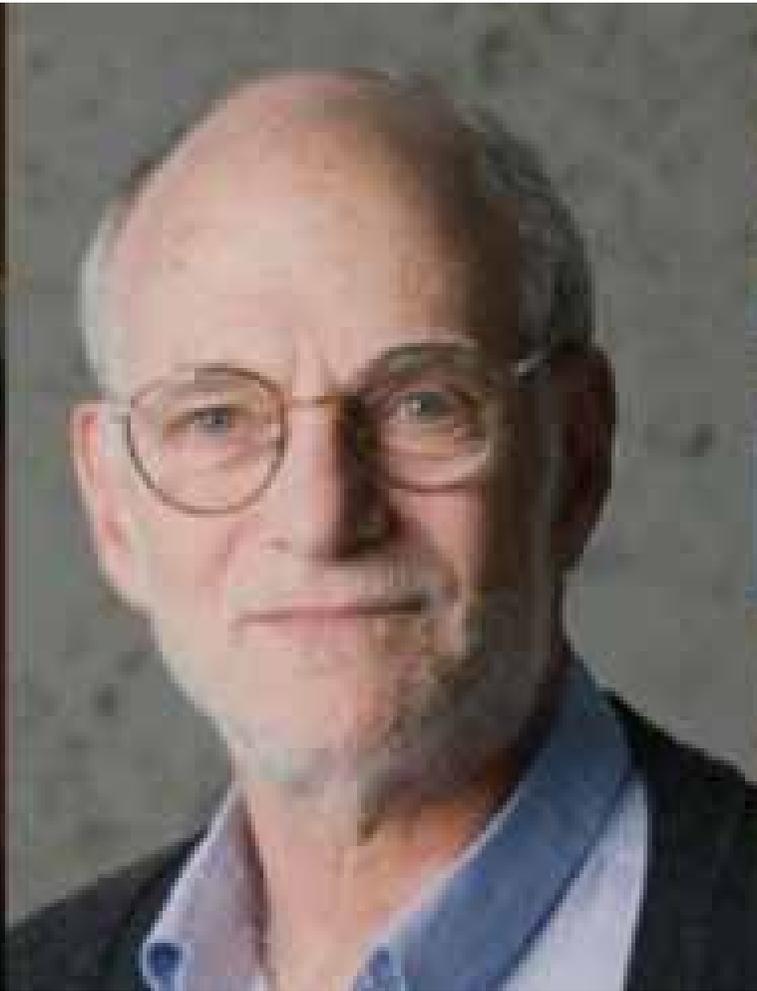
時計は、個々の細胞レベルで作られる

その仕組みは？

ノーベル医学生理学賞 2017



ジェフ・ホール
ボストン
ブランダイス大学

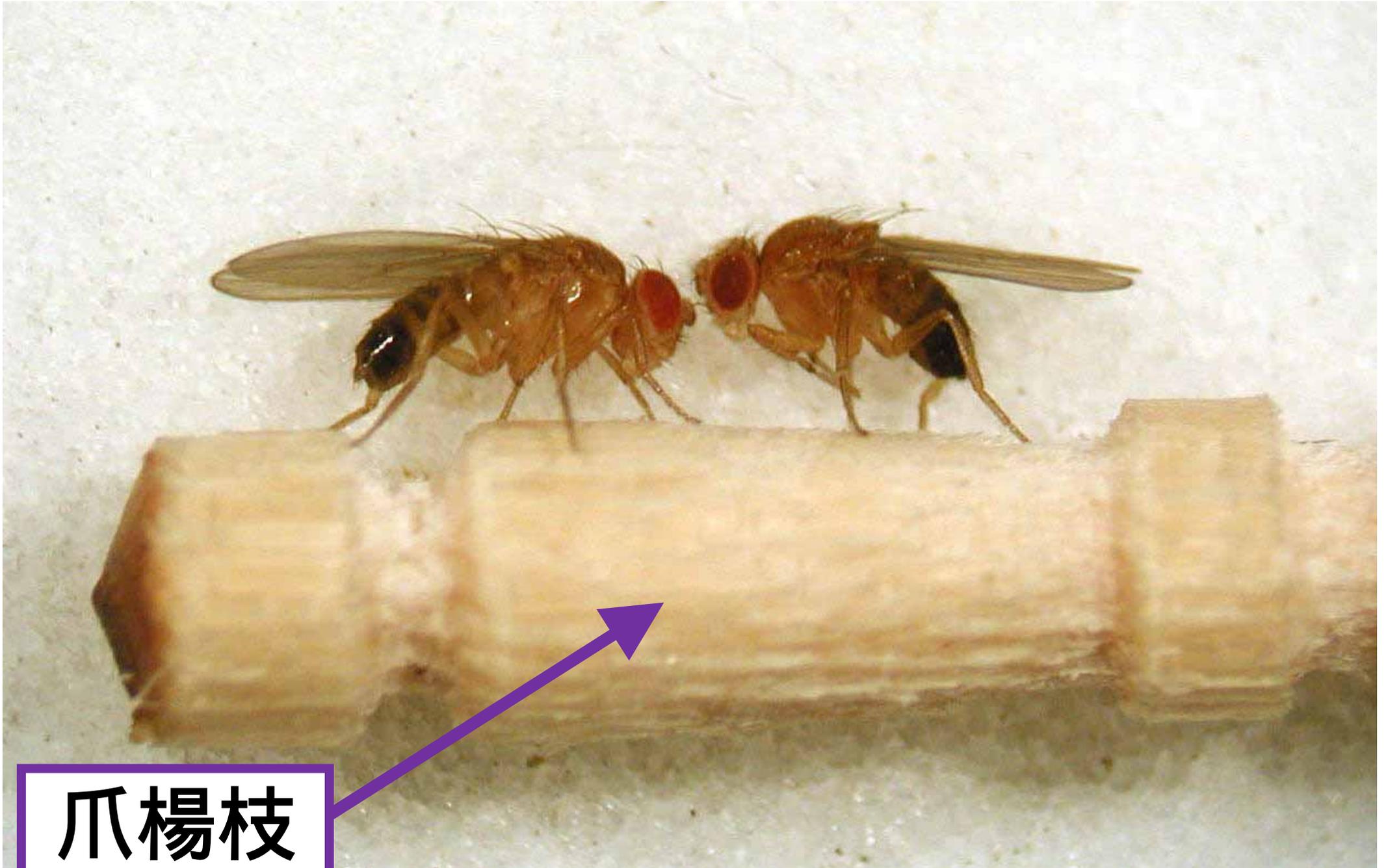


マイケル・ロスバッシュ
ボストン
ブランダイス大学



マイケル・ヤング
ニューヨーク
ロックフェラー大学

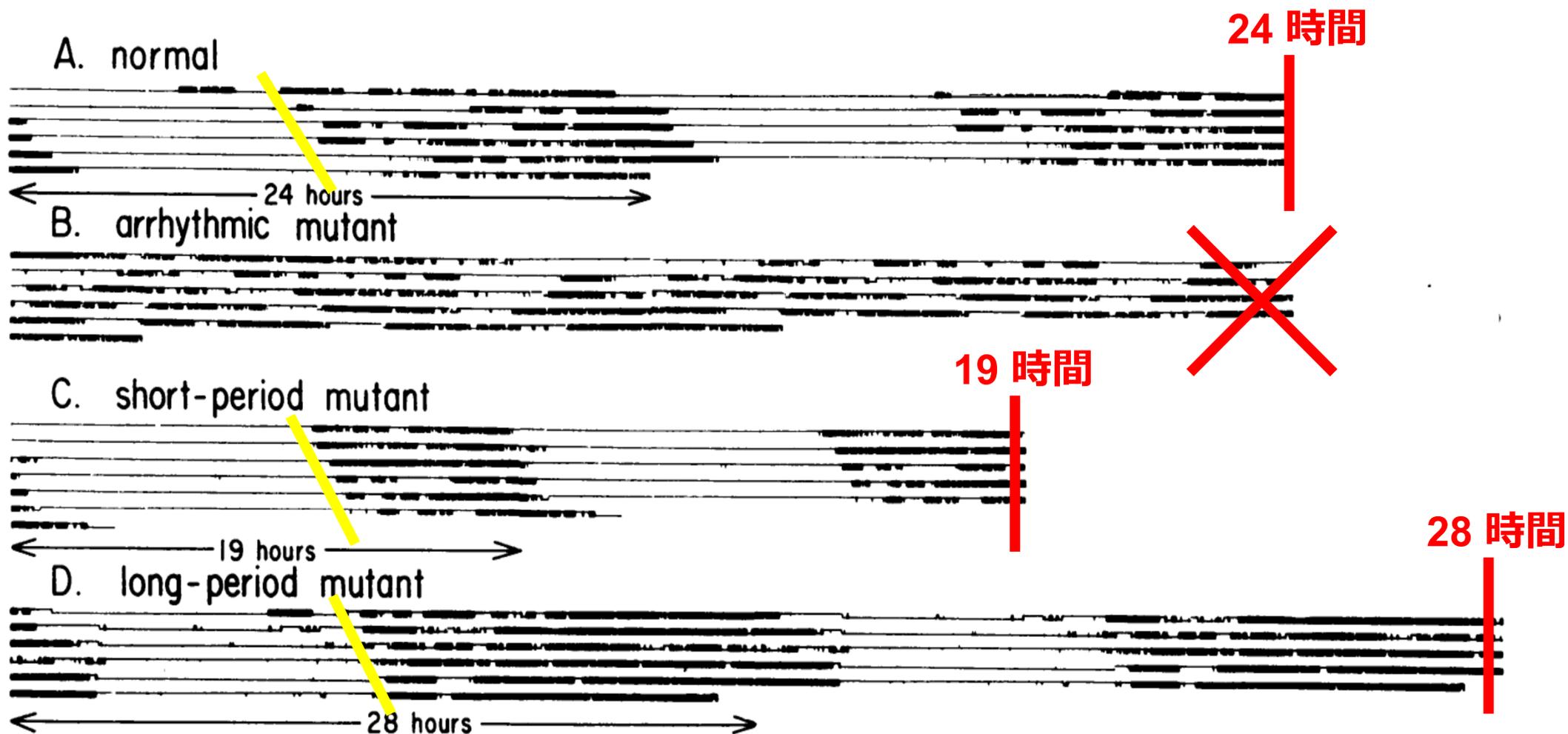
ショウジョウバエ：ノーベル賞常連！



爪楊枝

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

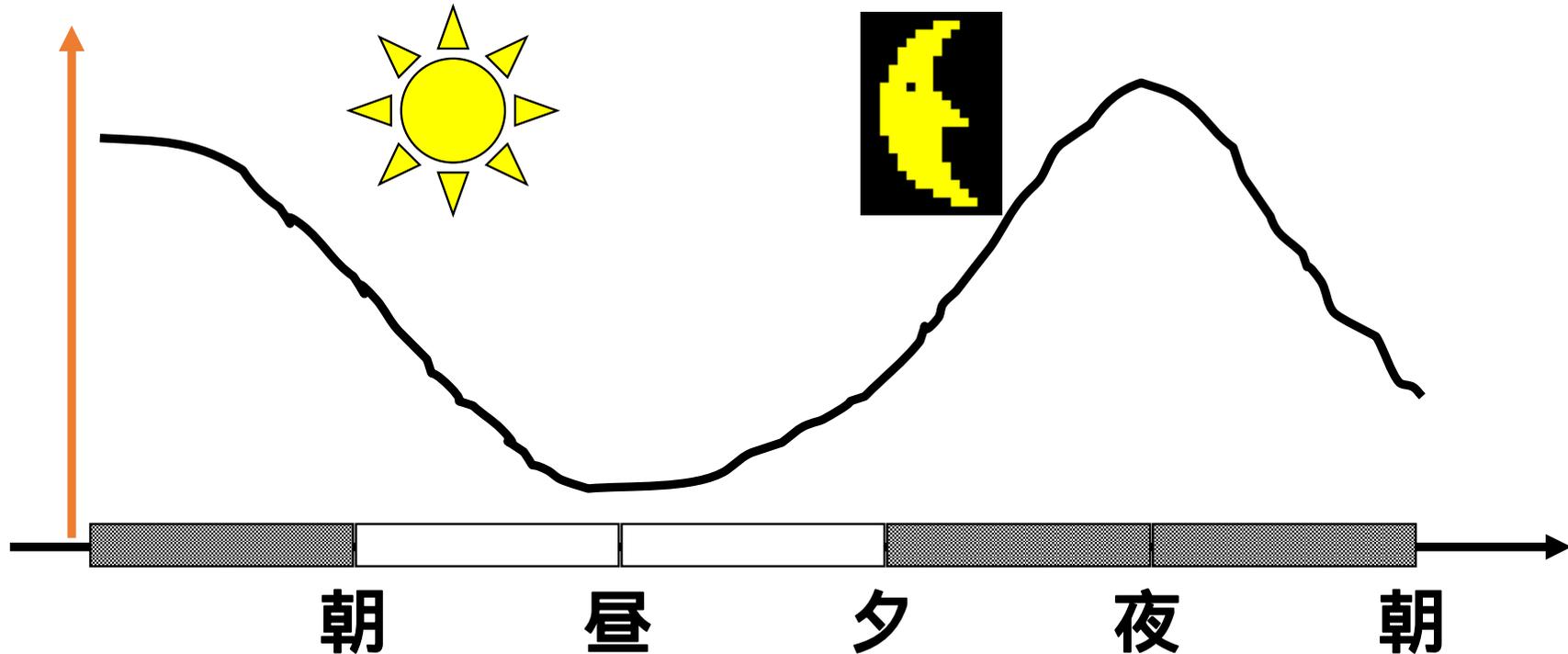


Konpka RJ & Benzer S, Proc. Nat. Acad. Sci. 68, 2112-6 (1971)

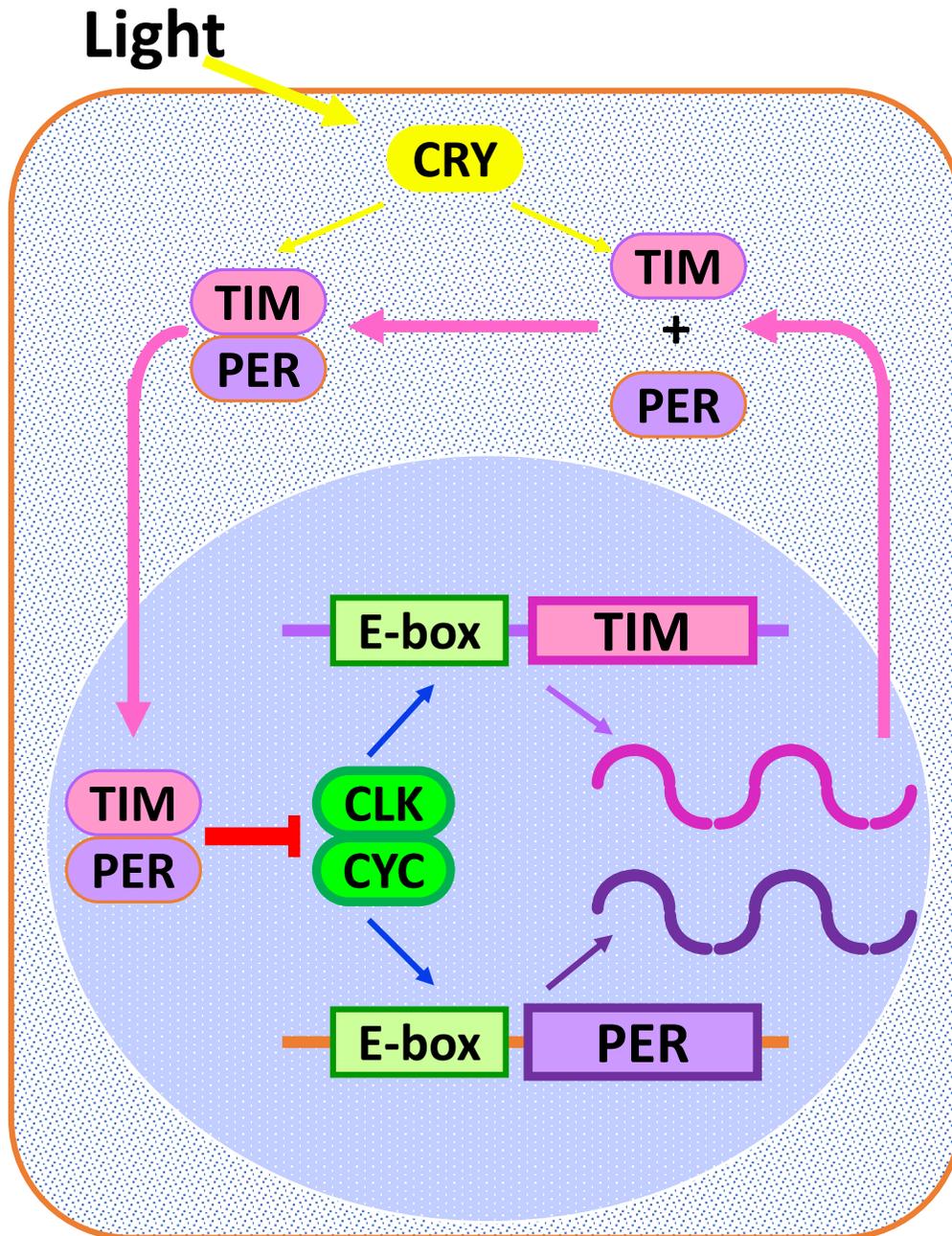
生物時計の時計の針

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



時計遺伝子が振動を作る



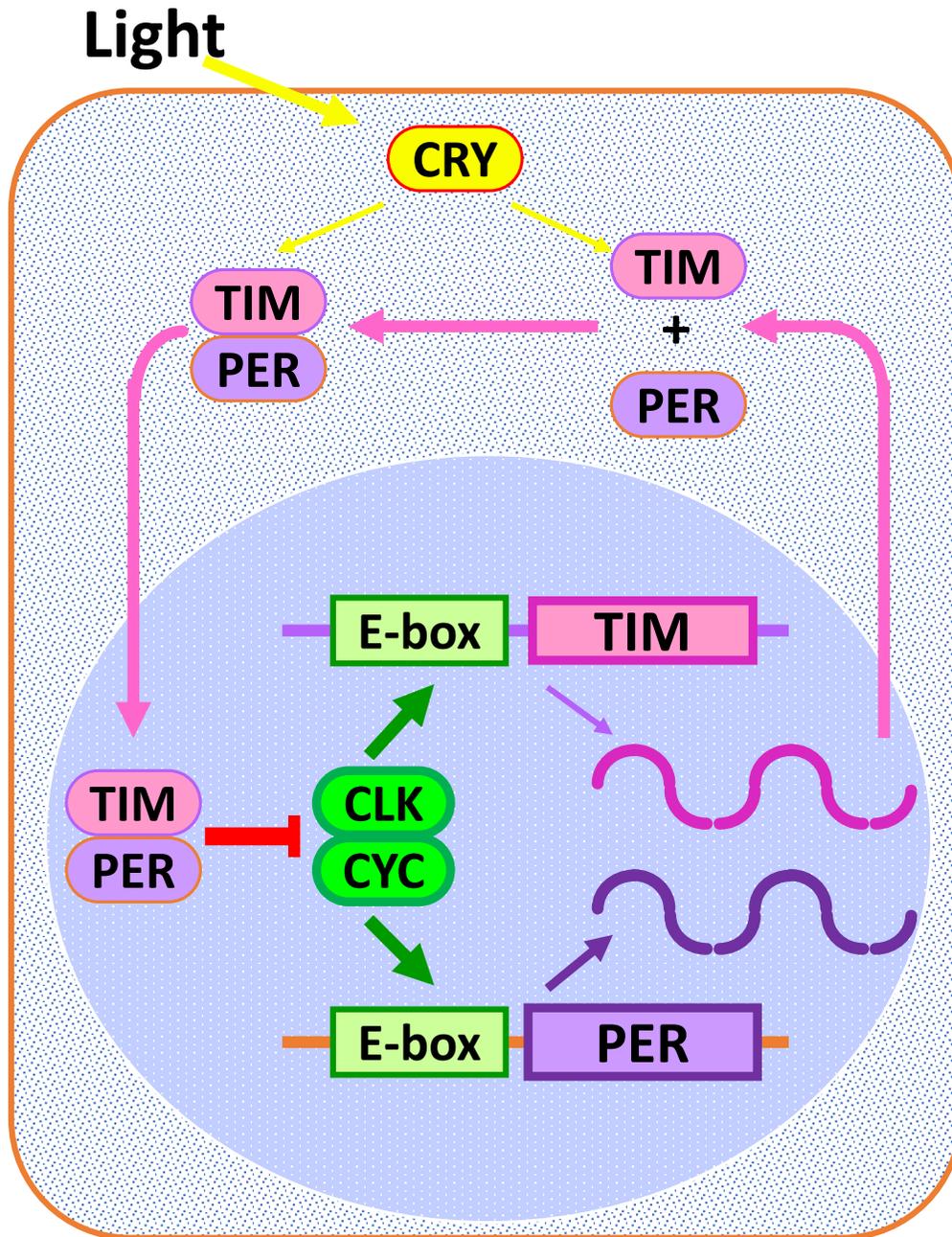
ショウジョウバエ

ノーベル賞につながる
4つの時計遺伝子

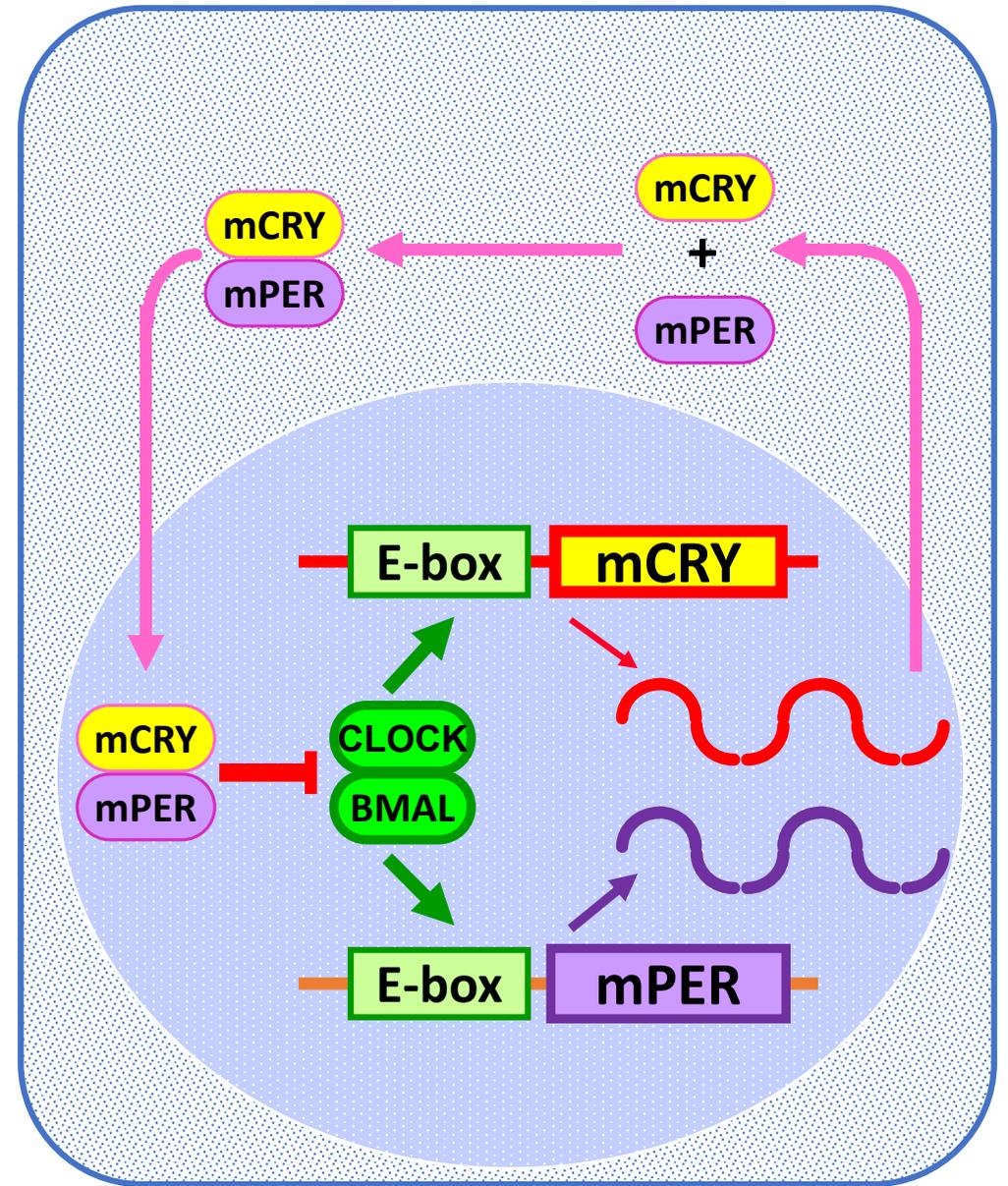
ポジティブ因子
CLK / CYC

ネガティブ因子
PER / TIM

昆虫もヒトも、ほぼ同じ仕組み



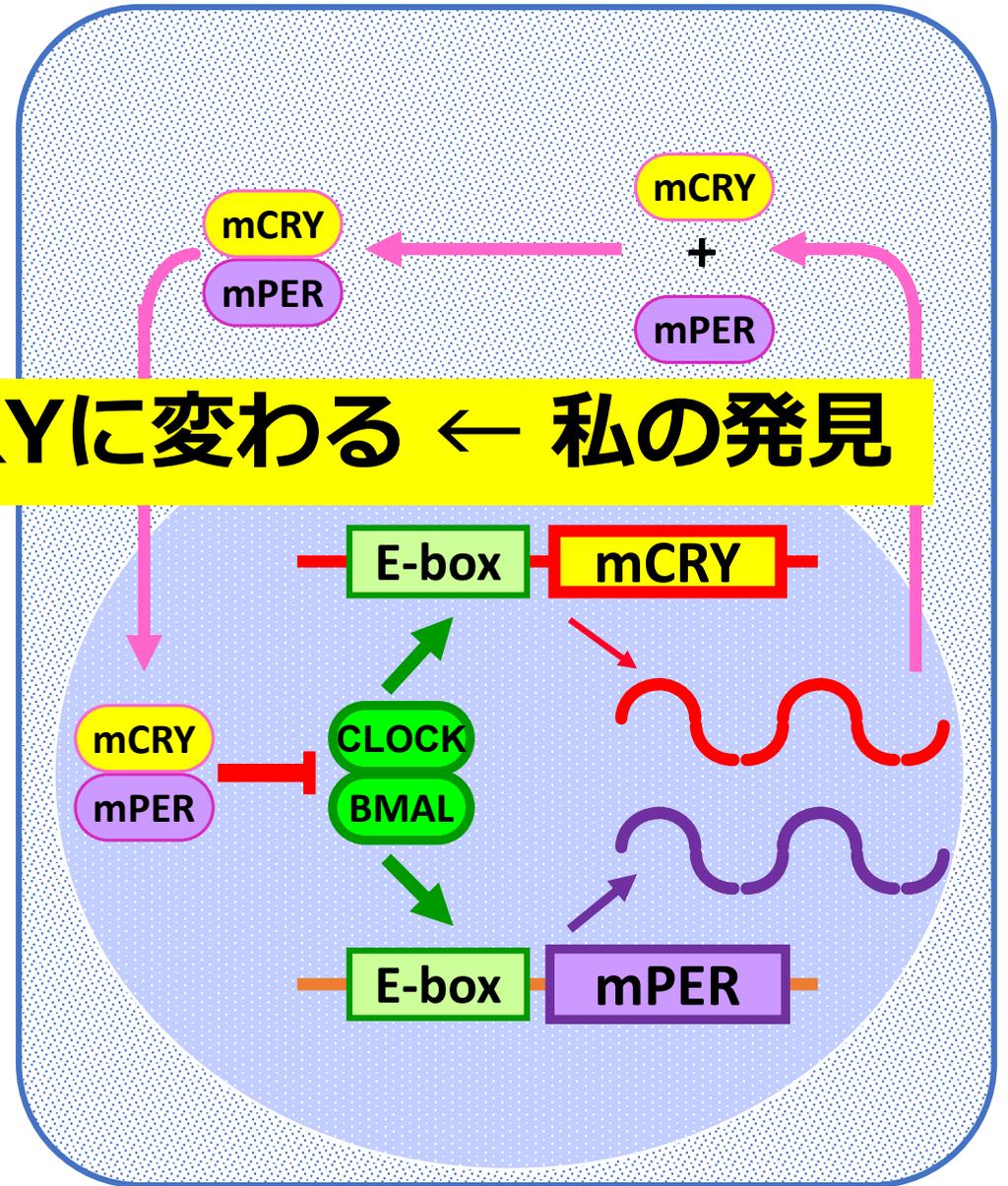
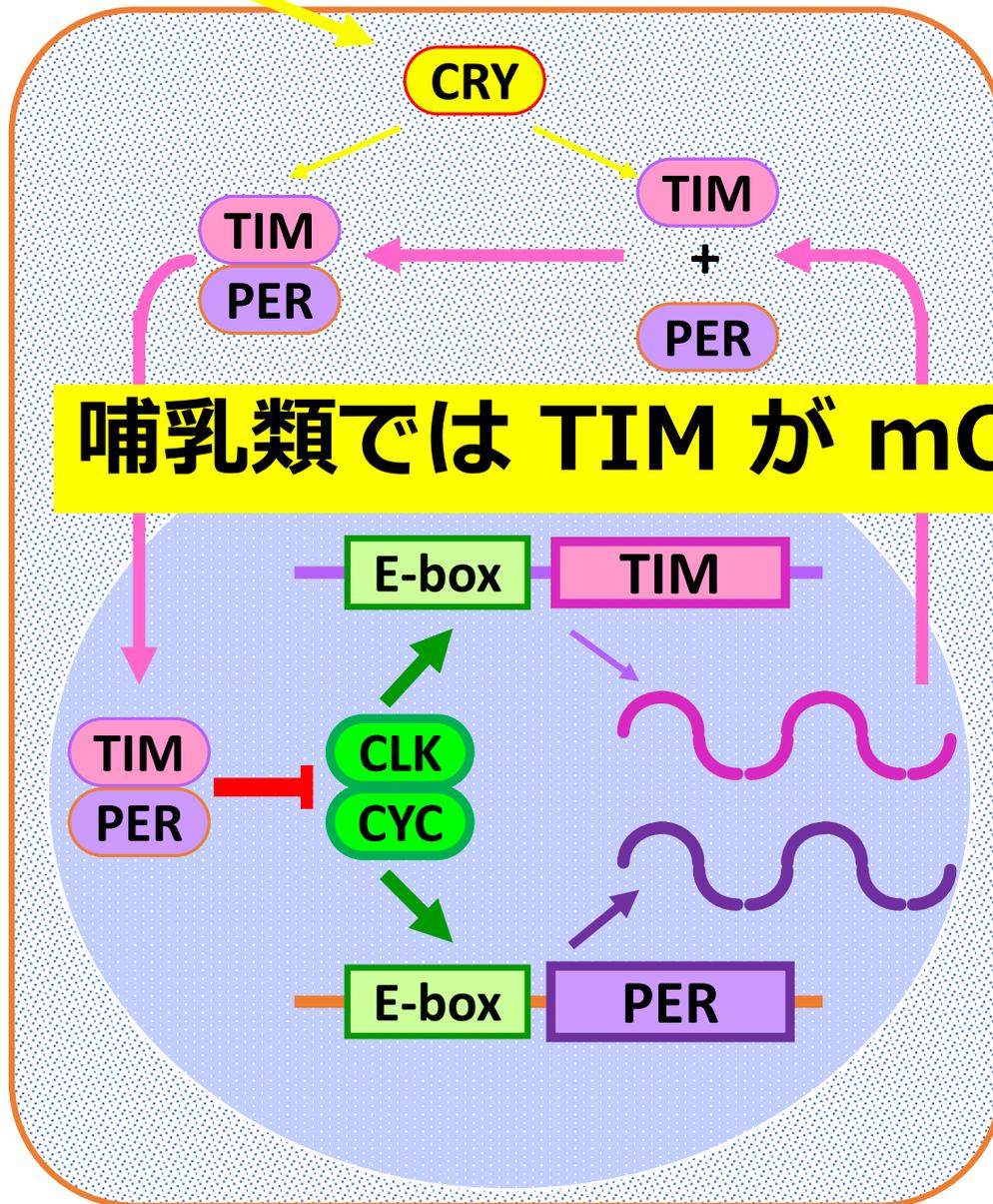
ショウジョウバエ



哺乳類

昆虫もヒトも、ほぼ同じ仕組み

Light



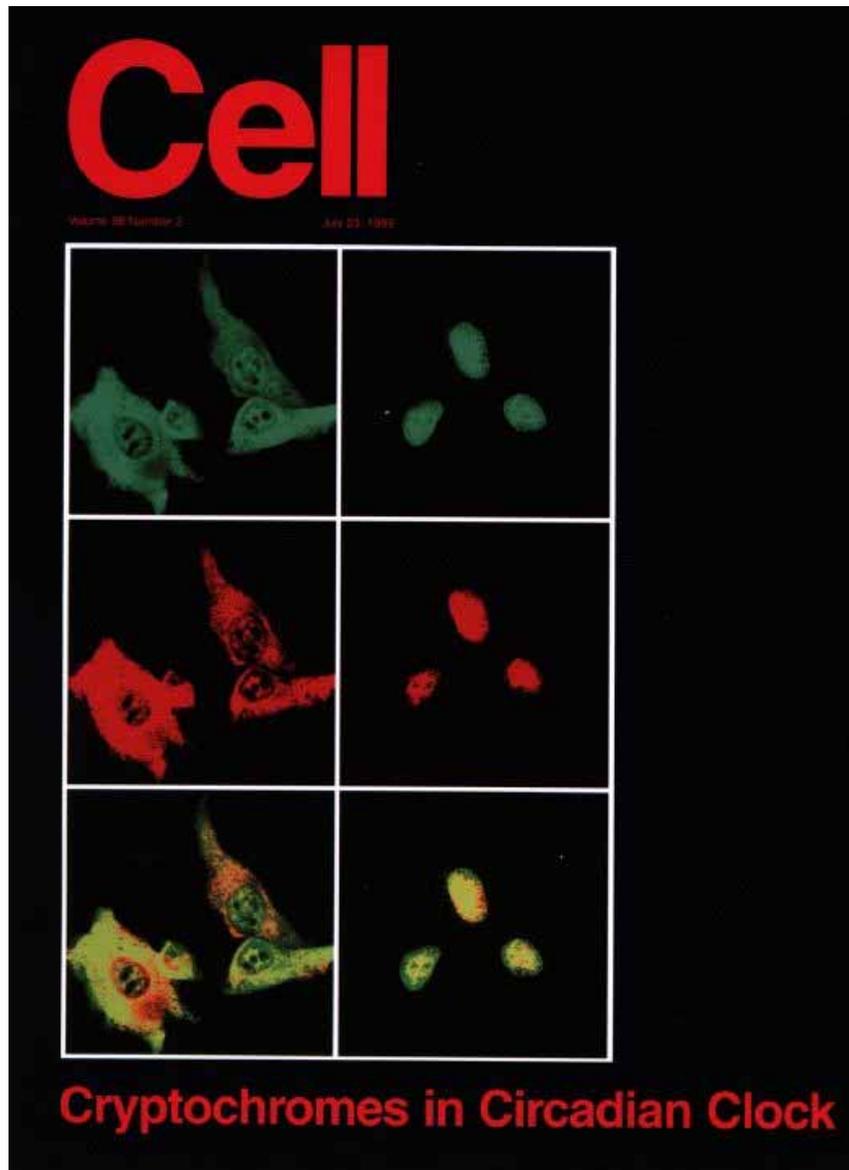
哺乳類では TIM が mCRY に変わる ← 私の発見

ショウジョウバエ

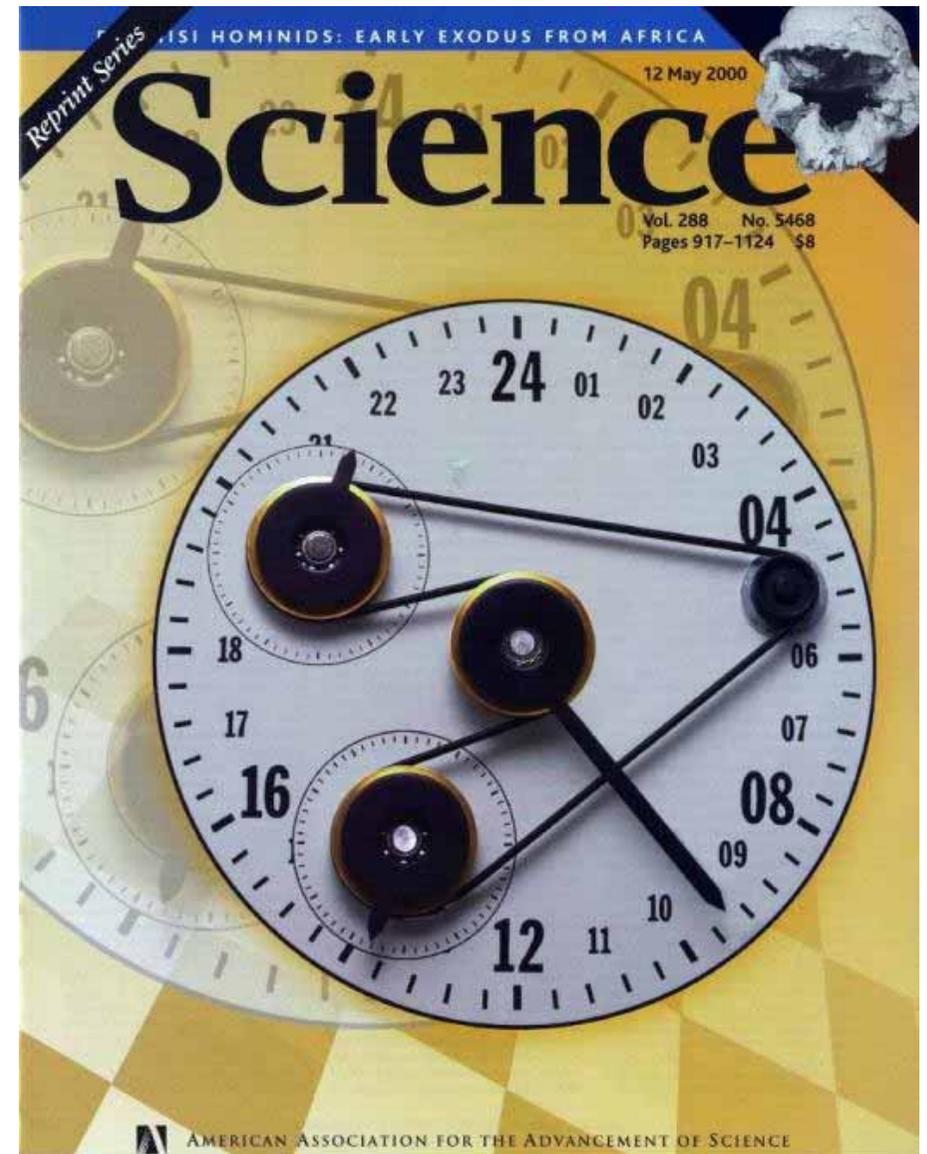
哺乳類

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)



まとめ1

- **体内時計は、睡眠を制御する。**
- **中枢は脳にあり、一個一個の神経が時計となる。**
- **ピリオドなどの時計遺伝子が24時間周期を作り出す。**

3. 睡眠の制御機構と生理的意義

睡眠の意義と睡眠物質の探求

なぜ眠るのか？ どうして眠くなるのか？

睡眠研究の最先端

最先端と言いながら、最初は明治の話
100年前の名古屋発の研究

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. 眠くす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



Pieron(仏), 1913



石森国臣(現・名大), 1909



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。**



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・・・

不眠動物ノ腦質中ニ證明シ得タル 催眠性物質——睡眠ノ眞因

愛知縣立醫學專門學校生理醫化學教室

石 森 國 臣

不眠動物ノ腦質中ニ證明シ得タル

催眠性物質——睡眠ノ眞因

愛知縣立醫學專門學校生理醫化學教室

石 森 國 臣

睡眠ノ原因ハ腦髓殊ニ大腦ノ疲勞ニ存スルコトハ、万人ノ等シク認ムル所ナリト雖、疲勞ハ如何ニシテ睡眠ヲ起スヤ、即「睡眠ノ直達原因ハ如何ン」ナル疑問ニ至リテハ、往古ヨリ、醫家ニヨリ、哲學家ニヨリ、前者ハ即、自己ニ常ニ逢遇セル、頑執難治ノ不眠症ヲ救濟シ得ベキ、生理的根據ヲ有スル必治療法ヲ發見センガ爲、後者ハ即、精神本能ノ攻究ニ當リ睡眠發因ノ智識ヲ要スルニヨリ、百方研究解明ヲ重ネシト雖、万人万說、唯其論調ヲ一ニセル所ハ、想像說ヲ迪ルノ一事ニ止マリ、尙未ダ、確固タル實驗的根底ニ築ケル定說ヲ缺ク、睡眠ノ原因ニ對シ、現今吾人ニ識ラル、幾多ノ説明ノ内、最モ想像說ヲ離レ且最モ有望ナルモノハ、化學的根底ニ據レル解説ニシテ、此解説ハ自ラニ派ニ分レリ、

其一——ハ腦質内ノ酸素缺乏ヲ以テ、其因ヲ求メントセルモノニシテ、既ニ Alex v. Humboldt(1) ニヨリテ稱道セラレ、Joh. E. v. Purkinje(2) 氏亦此說ヲ採リ、睡眠狀態ヲ以テ血液中ニ於ケル酸素減量ノ徵象トナシ、E. Pflüger(3) 氏ニ至リ、此ヲ敷衍シテ下ノ如ク説明セリ——元來吾人ノ腦質ヲ組成セル生活物質中ニハ、絶エズ化學的離解ヲ起シ、絶エズ炭酸ヲ製成セルモノニシテ、此時ニ於ケル炭酸製成ノ狀況ハ、甚ダ急頓、恰モ此ヲ爆發様ニ喩フベク、爲ニ諸方ニ向ツテ波動ニ傳走スル振動ヲ起シ、此振動ニ感觸セル物質ヲシテ、更ニ分解作用ヲ惹起セシム、如斯ノ分解作用ハ、醒覺時ノ腦質ニ於テ、諸多ノ感覺刺戟ニヨリテ催進セラル、ノ結果、特ニ旺盛ヲ極メ、其旺盛ニヨリテ、畢竟醒覺ノ狀態ヲ標章セリ、然ルニ、此狀勢ヲ以テハ永ク保續シ得ベキモノニ在ラズシテ、漸次生活物質中ニ於ケル酸素ノ缺乏ヲ來シ、物質ノ消盡ヲ招キ、延イテ炭酸製成ノ度ヲ減退セシメ、炭酸製成時ニ於ケル振動ヲ微弱ナラシメ、神識漸ク迷朦トナリ、所謂嗜眠狀態ヲ誘起シ各種ノ感覺機官ニ作用スル外來刺戟ノ斷絶ヲ待チテ、遂ニ眞

(論說) 不眠動物ノ腦質中ニ證明シ得タル催眠性物質——睡眠ノ眞因

石森國臣論文現代語訳 ～睡眠物質研究の原典～ (全文)



小林 里帆・糸 和彦[✉]

名古屋市立大学薬学部・大学院薬学研究科

←現代語訳しました！
(D3 小林 里帆)

誌 雜 會 學 醫 京 東

不眠動物ノ腦質中ニ證明シ得タル
催眠性物質——睡眠ノ眞因

愛知縣立醫學專門學校生理醫化學教室

石 森 國 臣

睡眠ノ原因ハ腦髓殊ニ大腦ノ疲勞ニ存スルコトハ、万人ノ
等シク認ムル所ナリト雖、疲勞ハ如何ニシテ睡眠ヲ起スヤ、
即「睡眠ノ直達原因ハ如何シ」ナル疑問ニ至リテハ、往古ヨリ、

• 時間生物学会誌

2019年1号 36ページ

• <http://chronobiology.jp>

石森國臣論文現代語訳 ～睡眠物質研究の原典～ (全文)

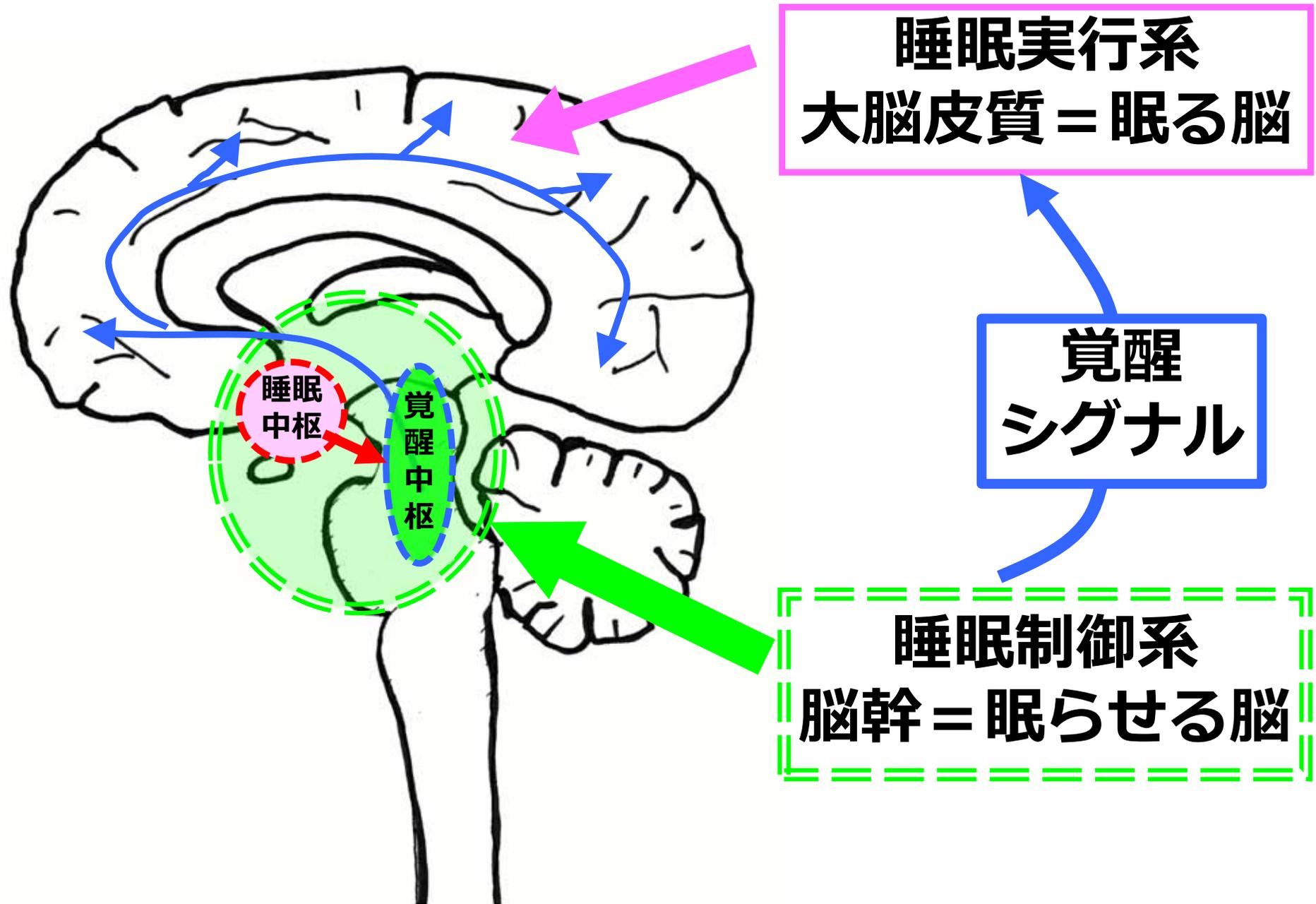
睡眠の原因は、脳髄(中枢神経系)とりわけ大脳の疲労にあることは、万人の共通認識である。

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、また哲學家が精神とは(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、実験の根底を築くような確固たる説は存在しない。

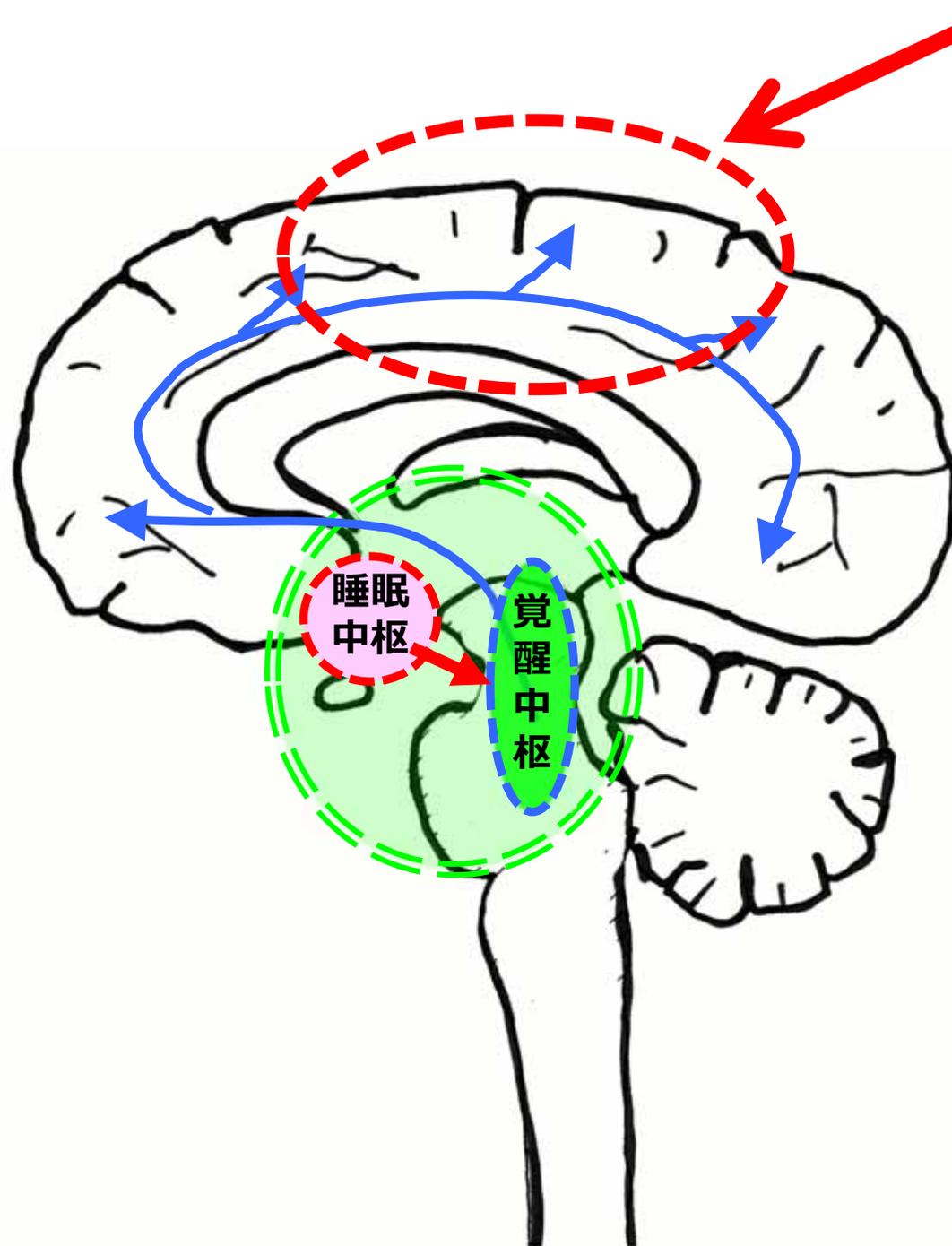


局所睡眠という考え方

脳幹部網様体上行性賦活系による制御



睡眠の実行系側にも制御がある

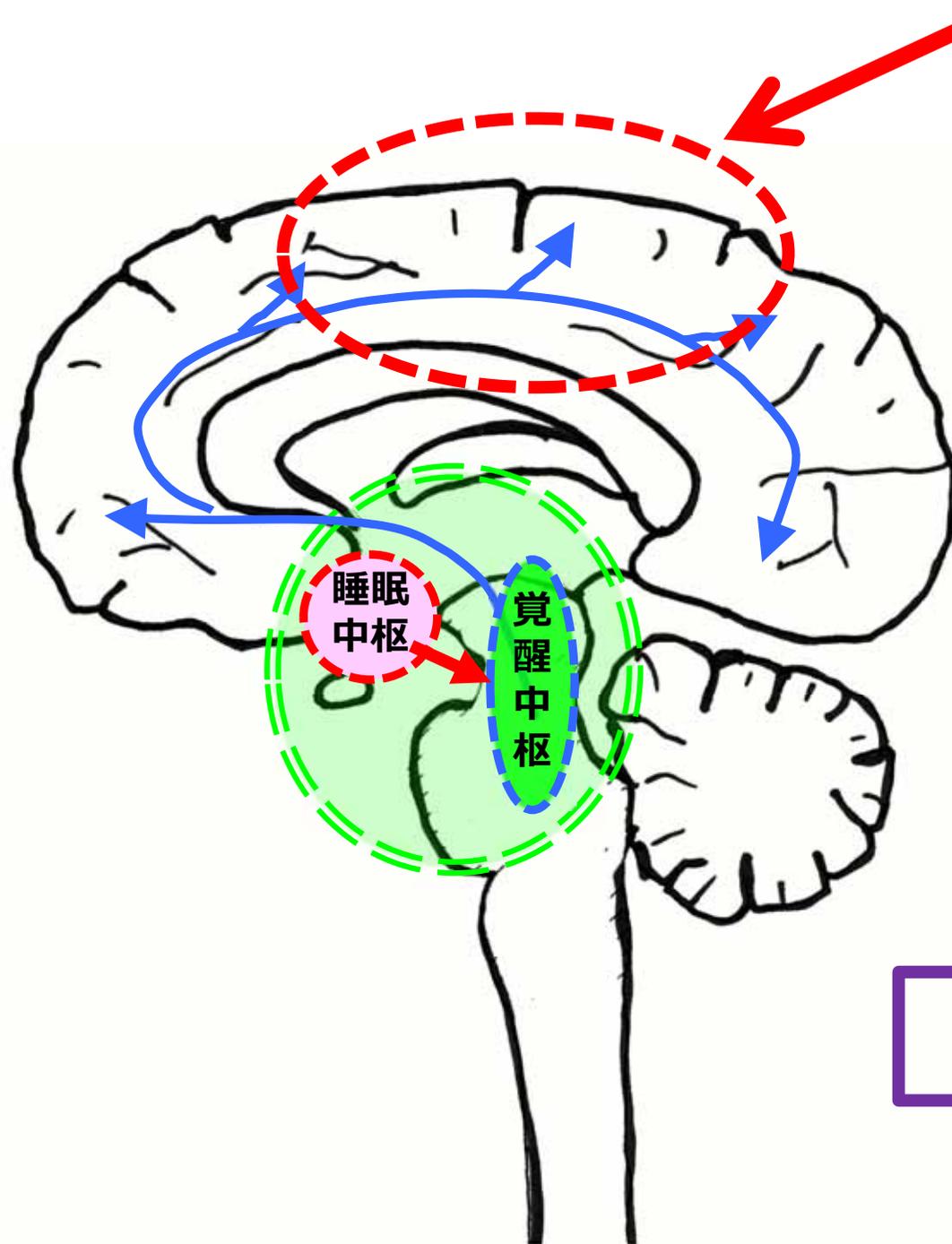


睡眠実行系
大脳皮質 = 眠る脳

覚醒
シグナル

睡眠制御系
脳幹 = 眠らせる脳

睡眠の局所制御：局所睡眠

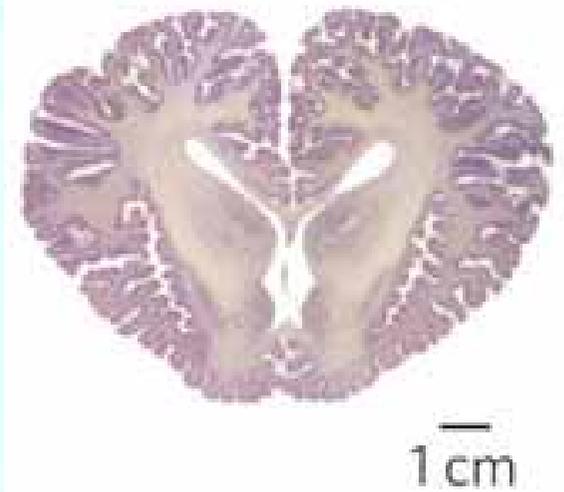


睡眠実行系
大脳皮質 = 眠る脳

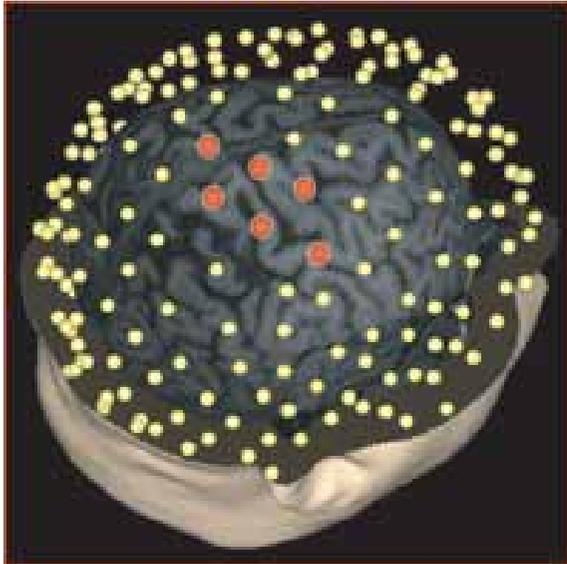
局所制御

Local (Focal)
Sleep

イルカは、脳の半分ずつが、眠る

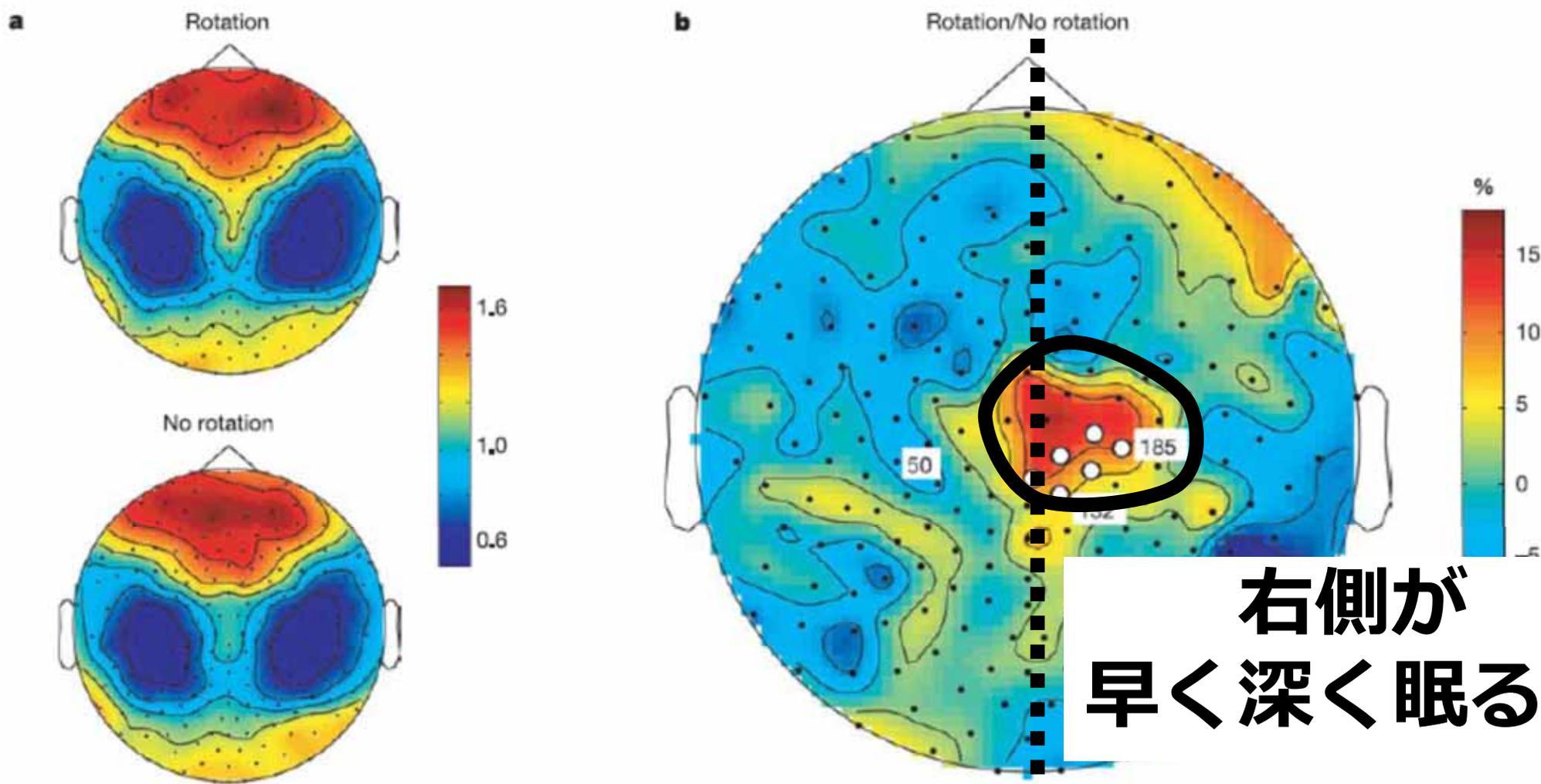


高密度脳波記録



使った部分が、局所的に良く眠る

脳の右側ばかりを使う運動をする

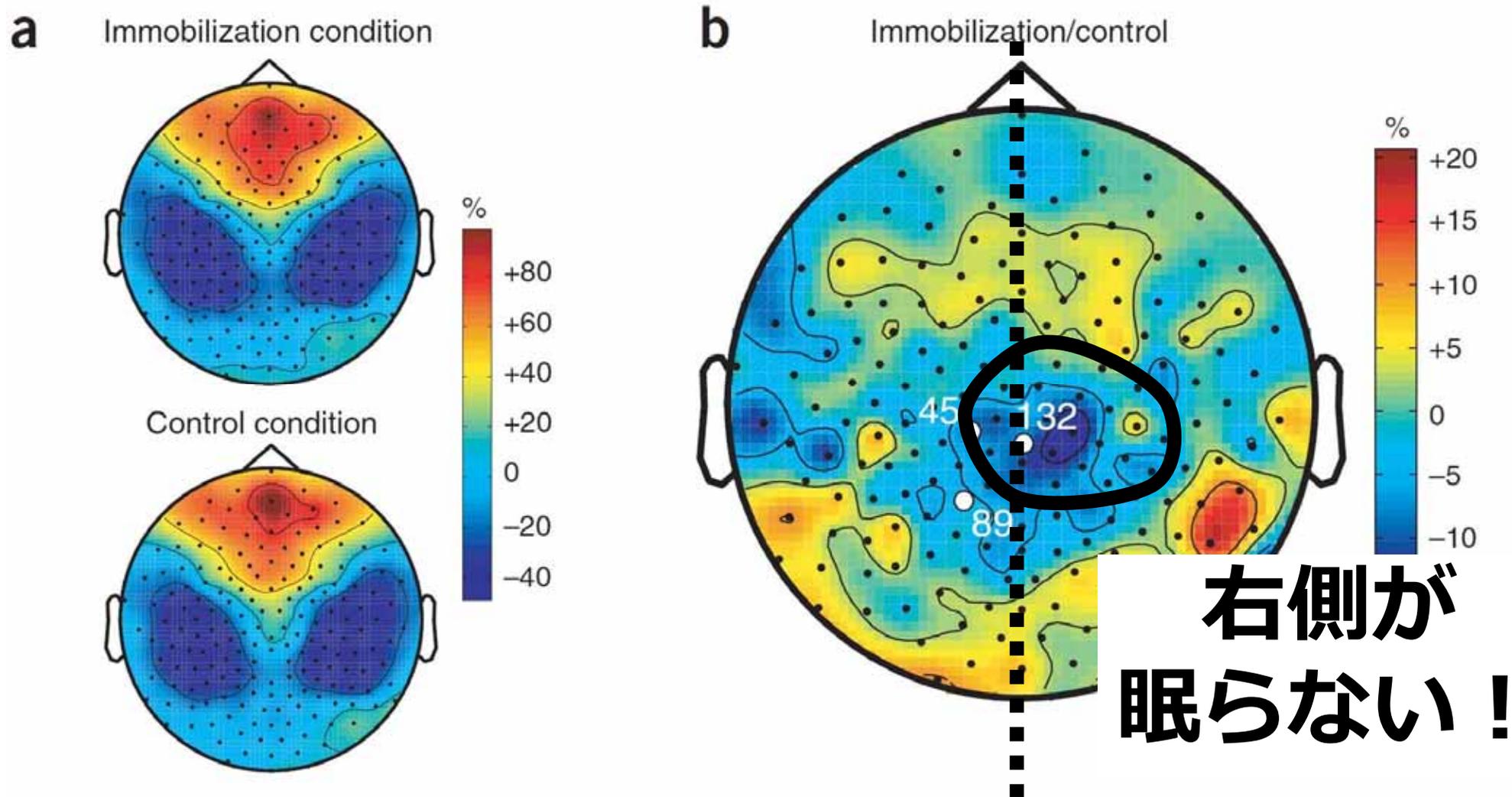


右側が
早く深く眠る！

Huber et al. Nature 430, 78 (2004)

では、体を動かさないと・・・

左手を三角巾で、12時間固定



Huber et al. Nature Neurosci. 9, 1169 (2006)



局所睡眠は、睡眠の**恒常性**、
= 睡眠の**必要性**を考える上で重要



概日周期は、細胞一個の現象である

では、睡眠はどのレベルの現象か？



細胞レベルの睡眠研究

睡眠時の同期性に着目

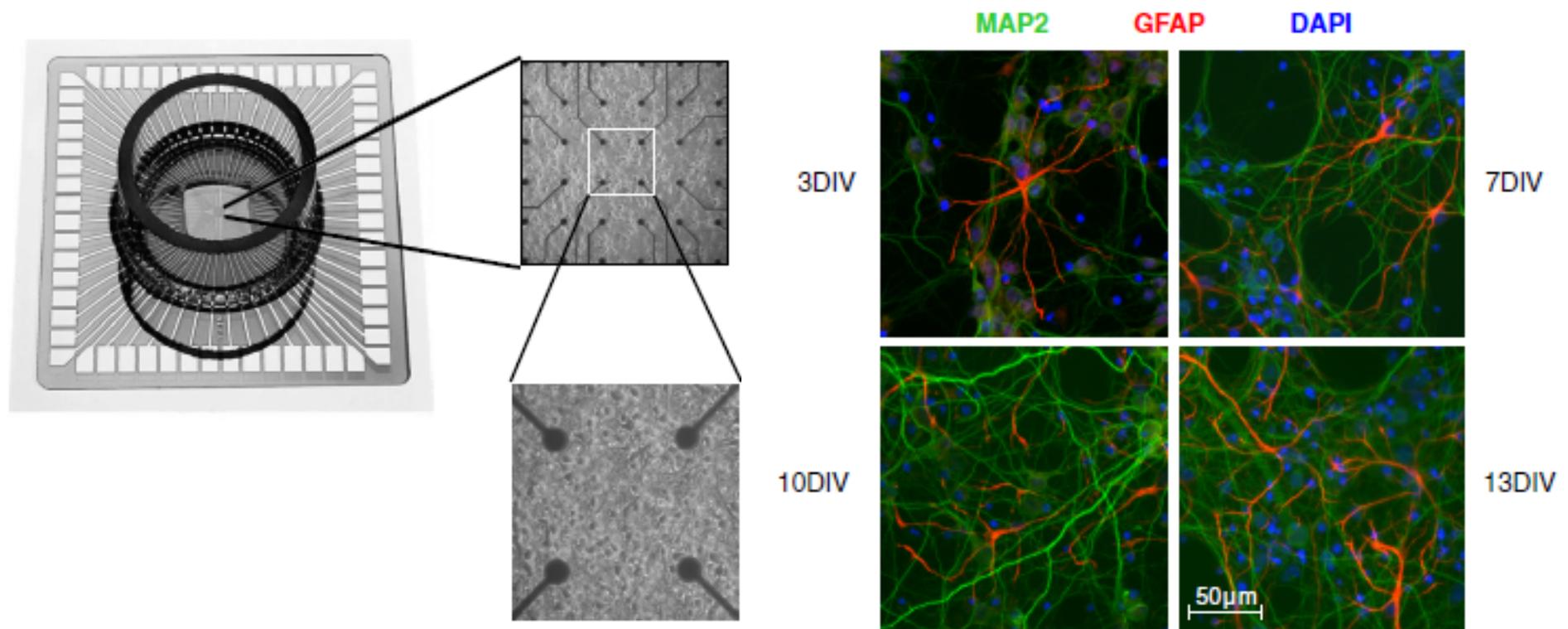
神経細胞レベルの睡眠研究

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

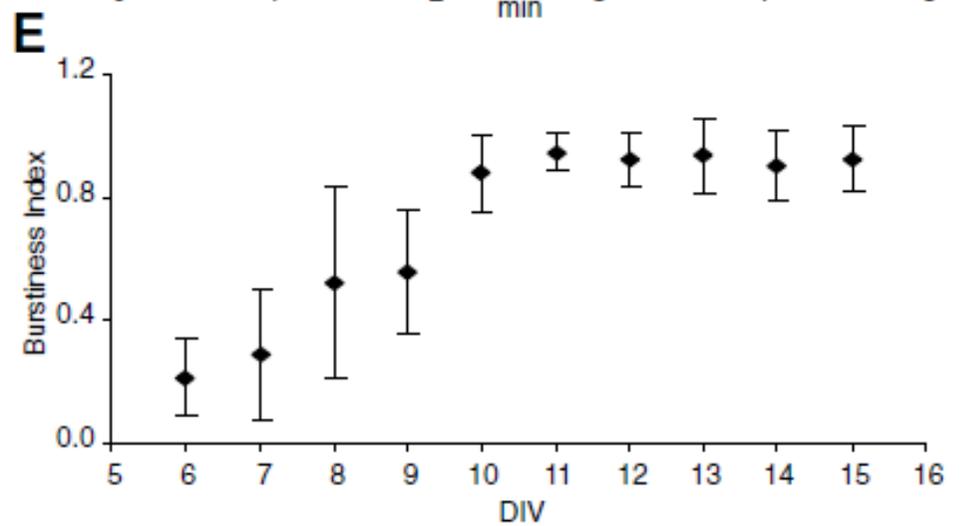
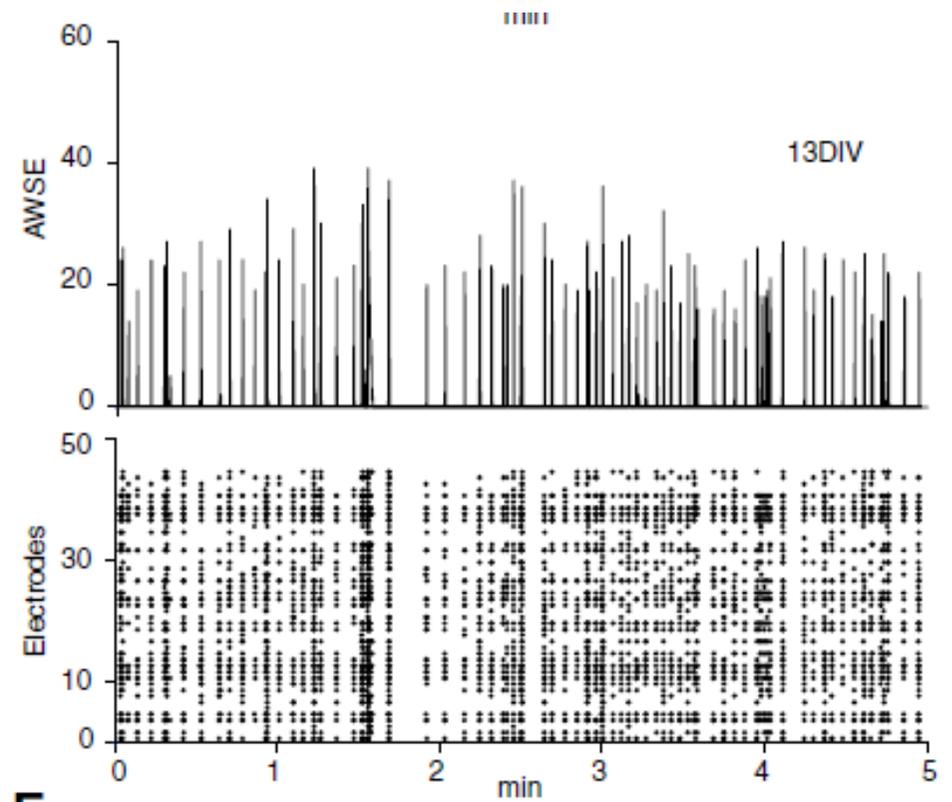
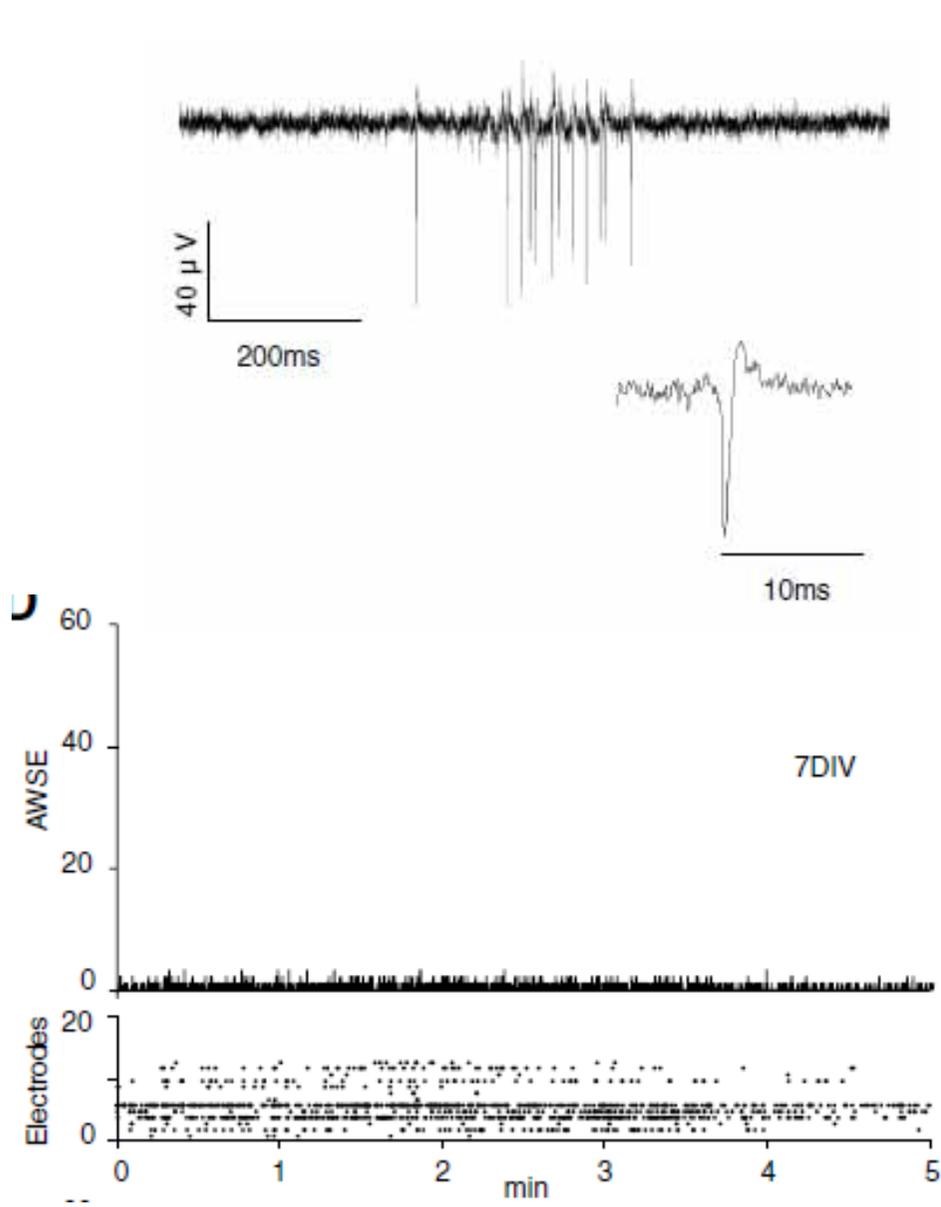
J. Neurosci. 32:12506 (2012)

Valérie Hinard,¹ Cyril Mikhail,¹ Sylvain Pradervand,² Thomas Curie,¹ Riekelt H. Houtkooper,³ Johan Auwerx,³ Paul Franken,¹ and Mehdi Tafti¹

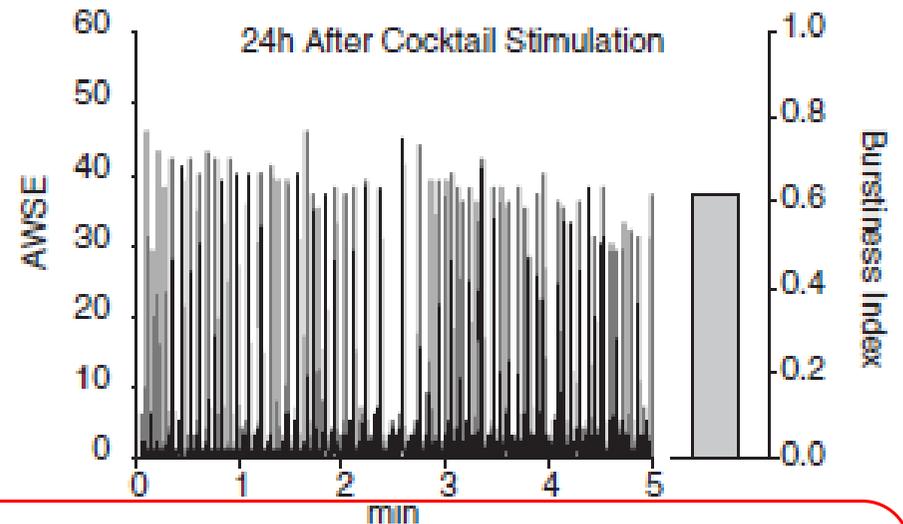
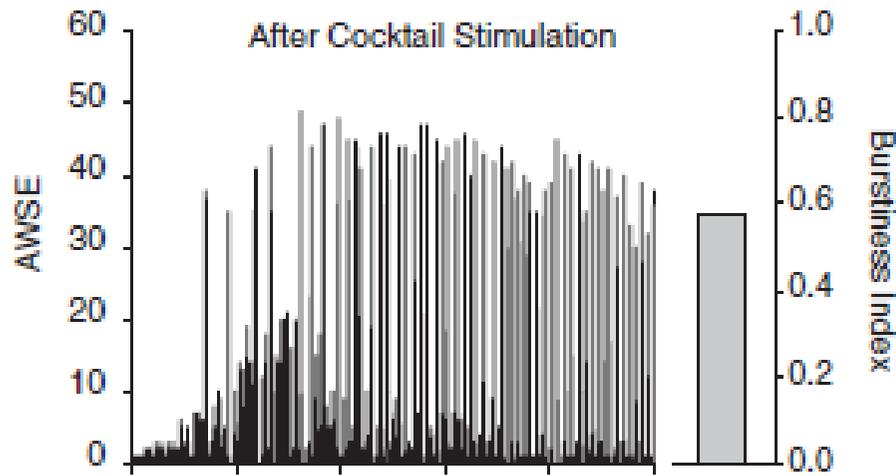
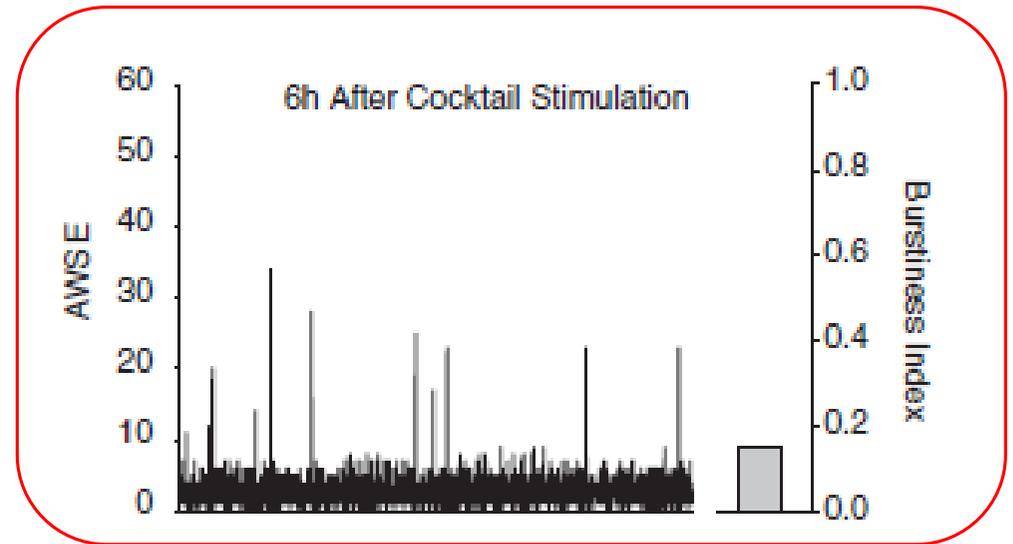
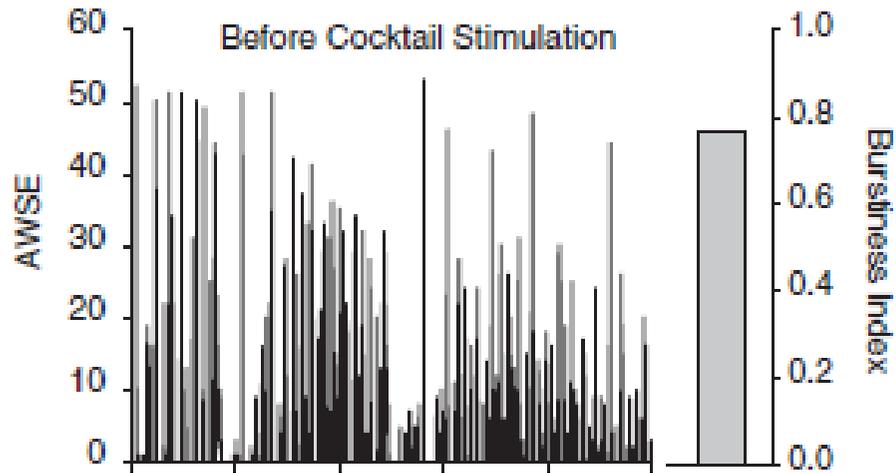
¹Center for Integrative Genomics and ²The Genomic Technology Facility, University of Lausanne, and ³Laboratory for Integrative and Systems Physiology, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, CH-1015 Lausanne, Switzerland



培養神経が同期発火を始める

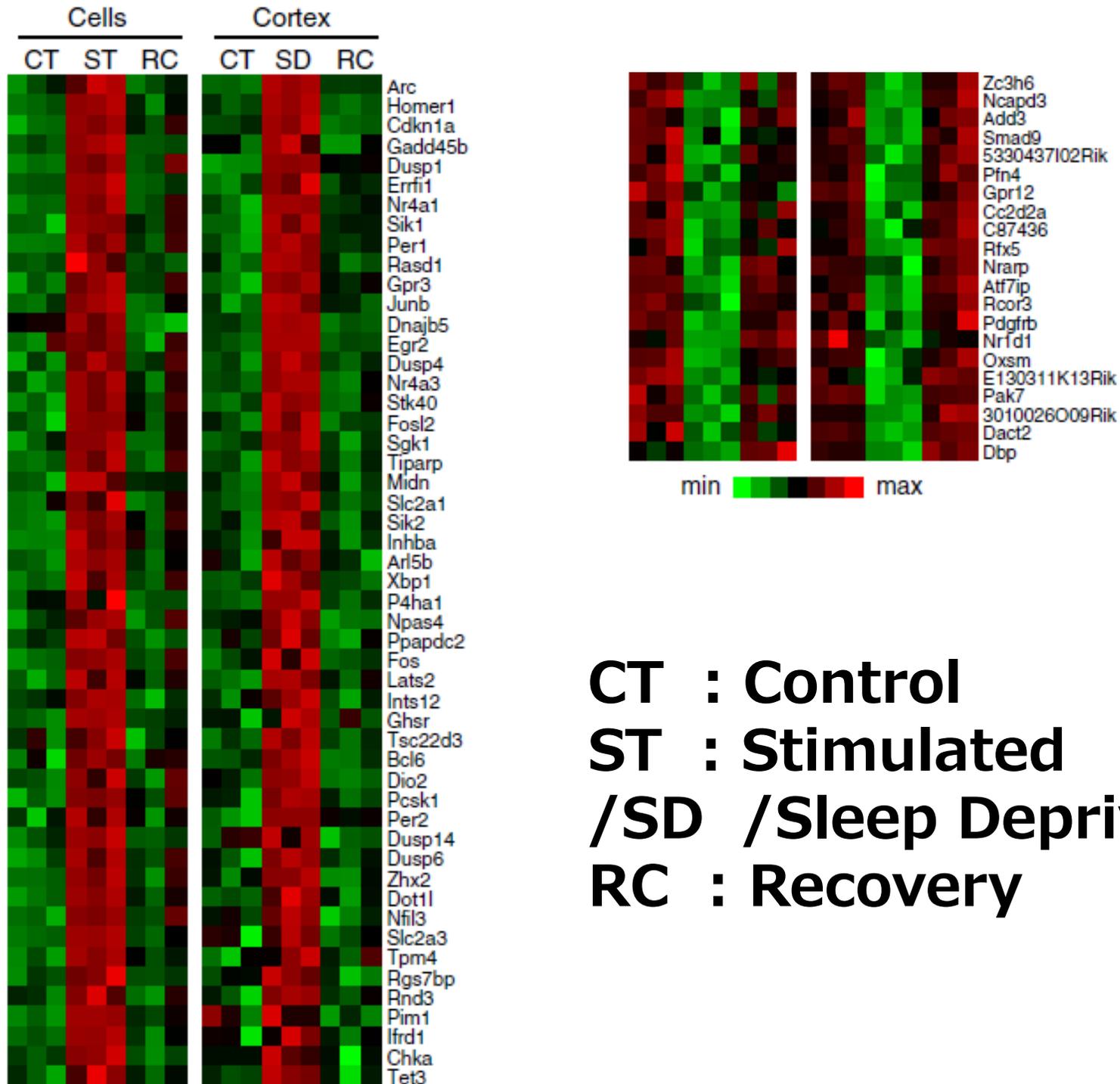


覚醒カクテル刺激？



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

断眠マウスの脳と遺伝子発現比較





モデル細胞のシミュレーション研究



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

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,^{1,5} Genshiro A. Sunagawa,^{2,5} Shoi Shi,^{1,5} Etsuo A. Susaki,^{1,2,5} Hiroko Yukinaga,^{2,5} Dimitri Perrin,^{2,4,5} Kenta Sumiyama,³ 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,*}

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

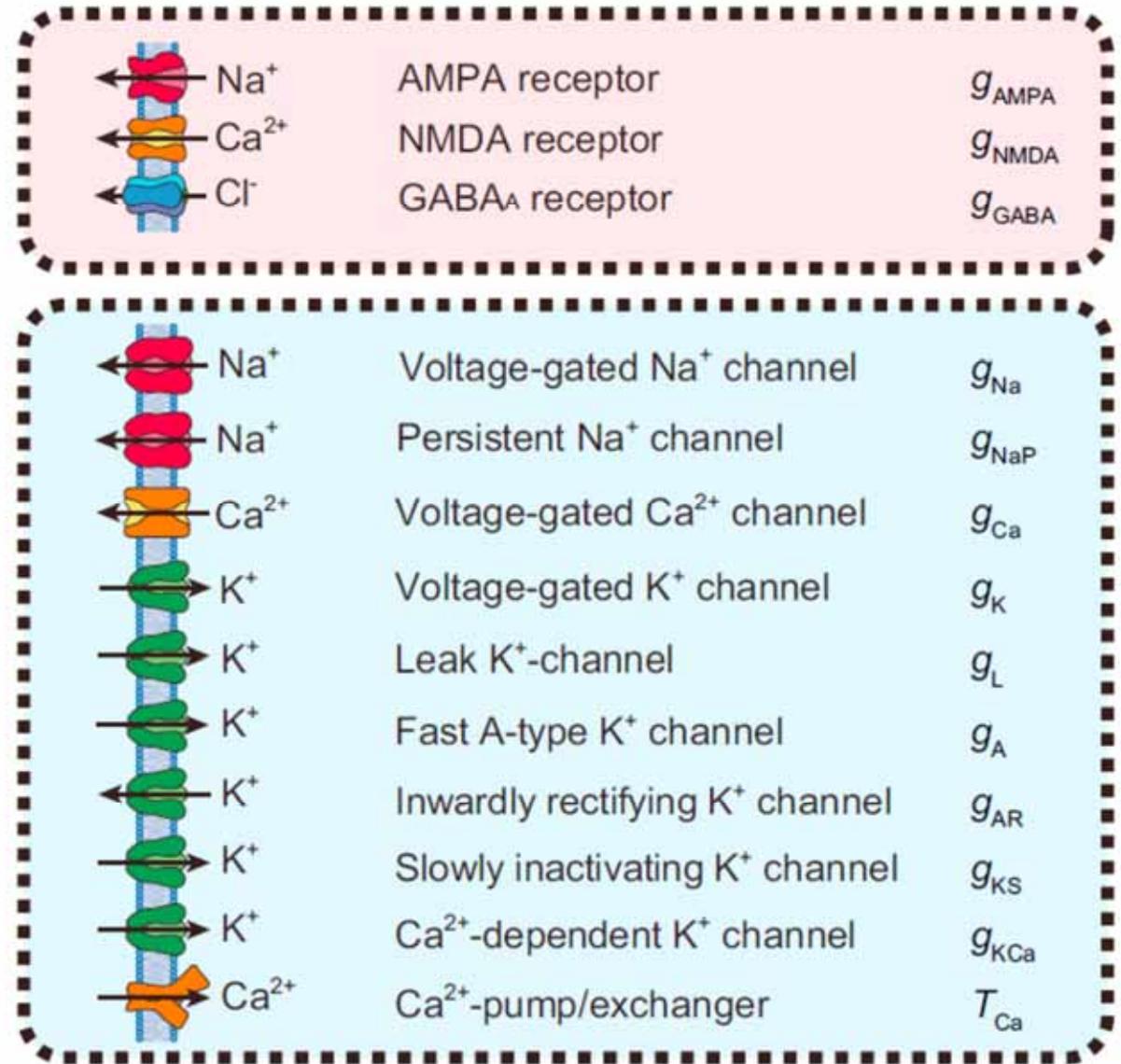
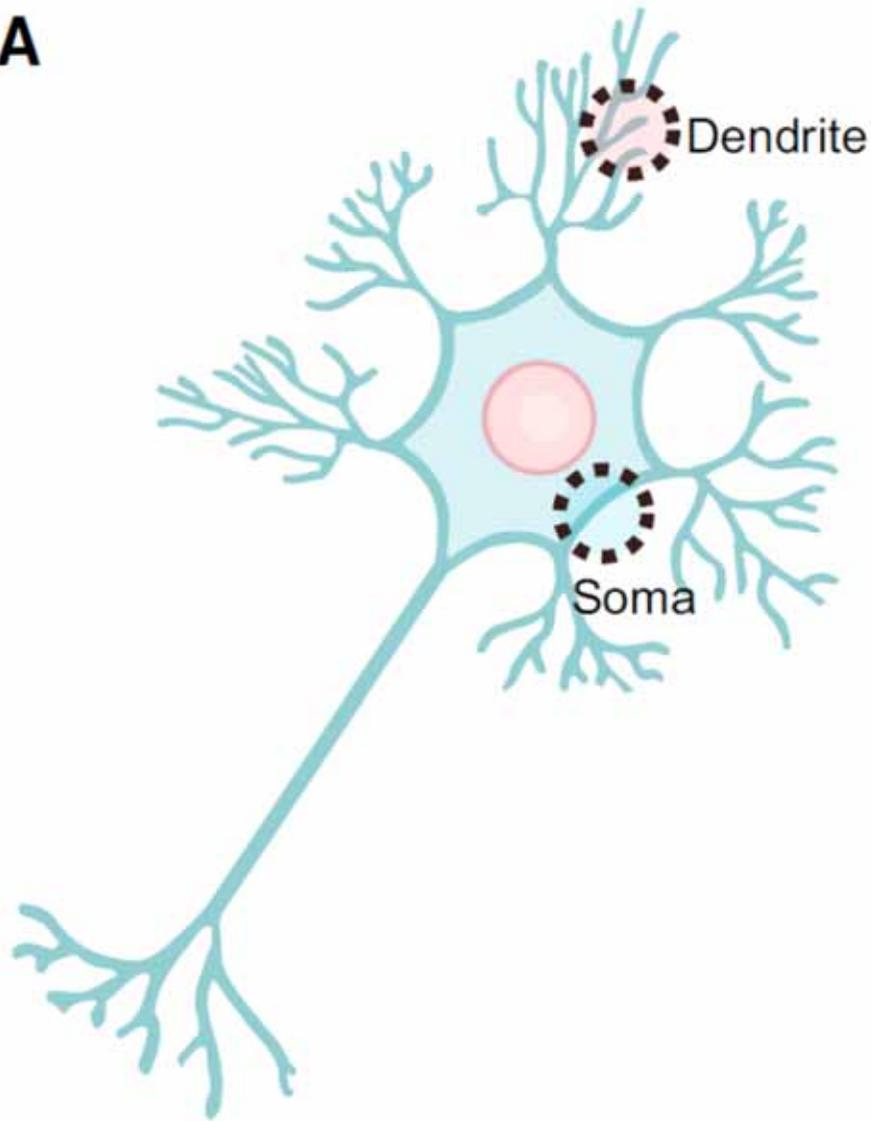
Genshiro A. Sunagawa,^{1,8} Kenta Sumiyama,^{2,8} Maki Ukai-Tadenuma,^{1,8} Dimitri Perrin,^{1,6,8} Hiroshi Fujishima,¹ Hideki Ukai,¹ Osamu Nishimura,⁵ Shoi Shi,³ Rei-ichiro Ohno,³ Ryohei Narumi,¹ Yoshihiro Shimizu,⁷ Daisuke Tone,³ Koji L. Ode,³ Shigehiro Kuraku,⁵ and Hiroki R. Ueda^{1,3,4,*}

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

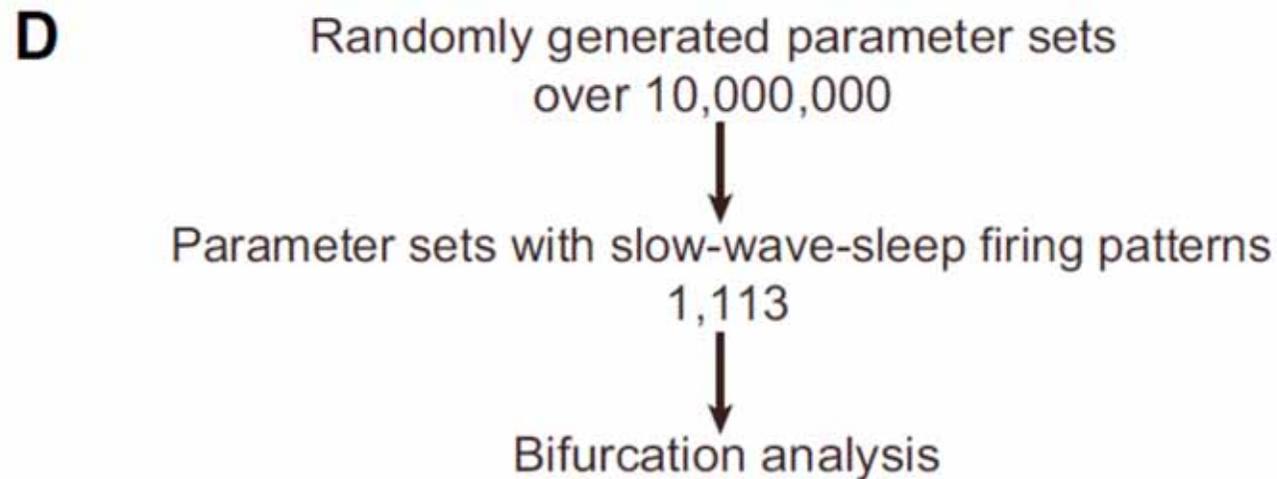
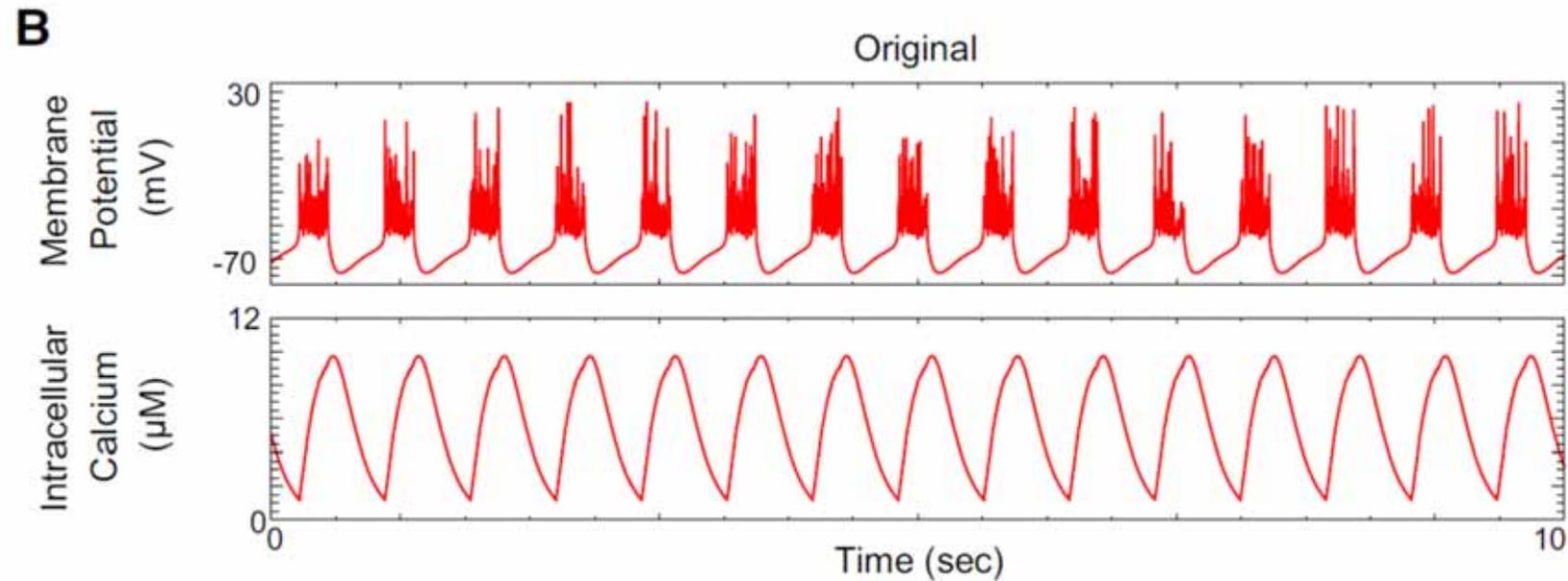
**平均 neuron モデルを作り
oscillation が出現する条件を探した**

Average Neuron model

A



同期性の高まる状態を検索して発見！



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

Ca²⁺依存性K⁺チャンネルが睡眠量制御

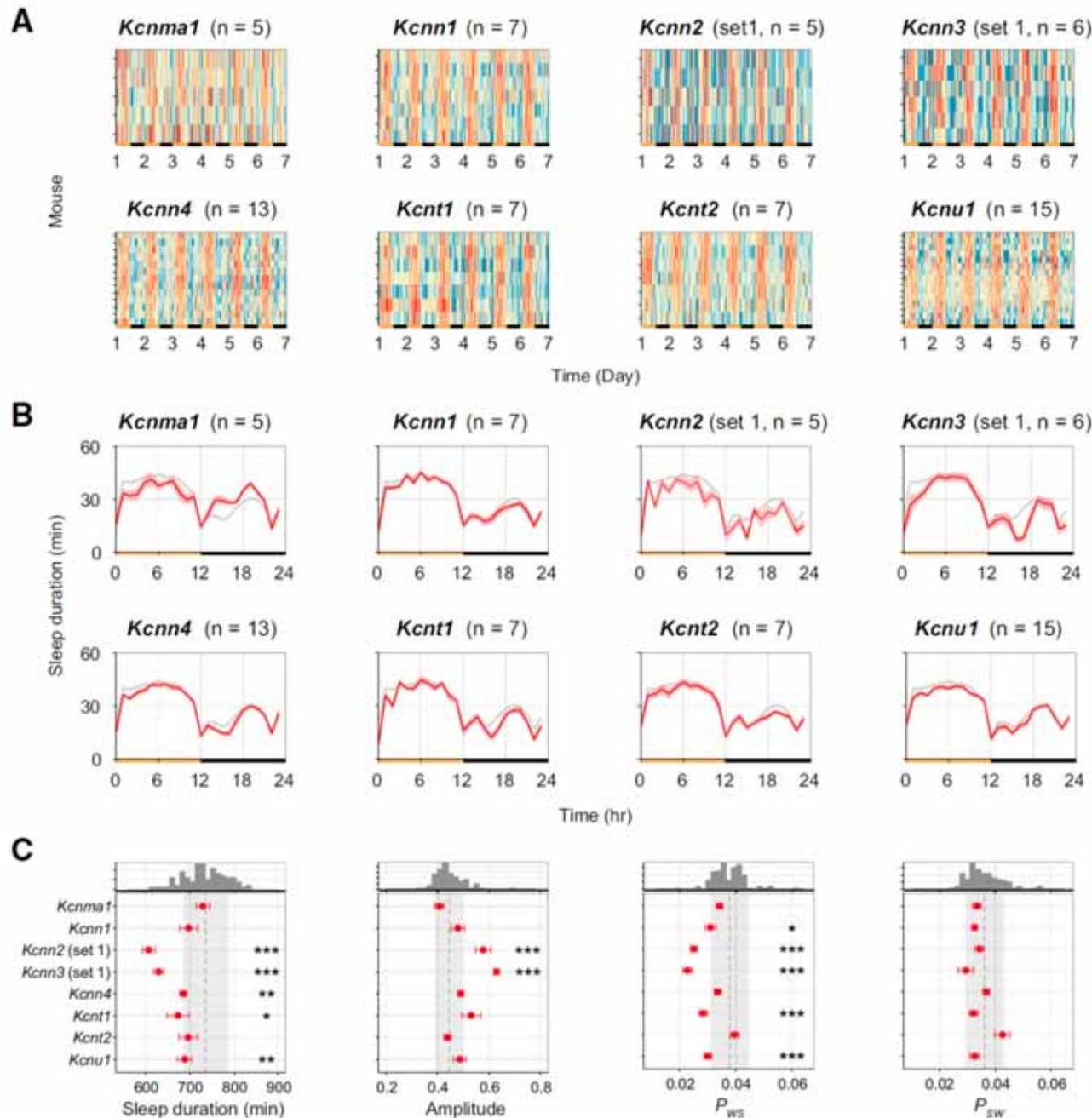


Figure 2. Impairment of Ca²⁺-Dependent K⁺ Channels Decreases Sleep Duration

(A) Sleep duration (per hour) over 6 days for KO mice of eight K_{Ca} channels.

(B) Sleep duration (per hour) over 24 hr, averaged over 6 days in the KO mice of K_{Ca} channels. Red lines: the mean sleep duration at each time of day for each strain. Gray: WT (n = 108). Shaded area: SEM for each time point.

(C) Distributions of sleep/wake parameters of the KO mice of K_{Ca} channels. Histogram: WT (n = 108). Black dashed line and gray shade: the mean and 1 SD range from the recording of WT.

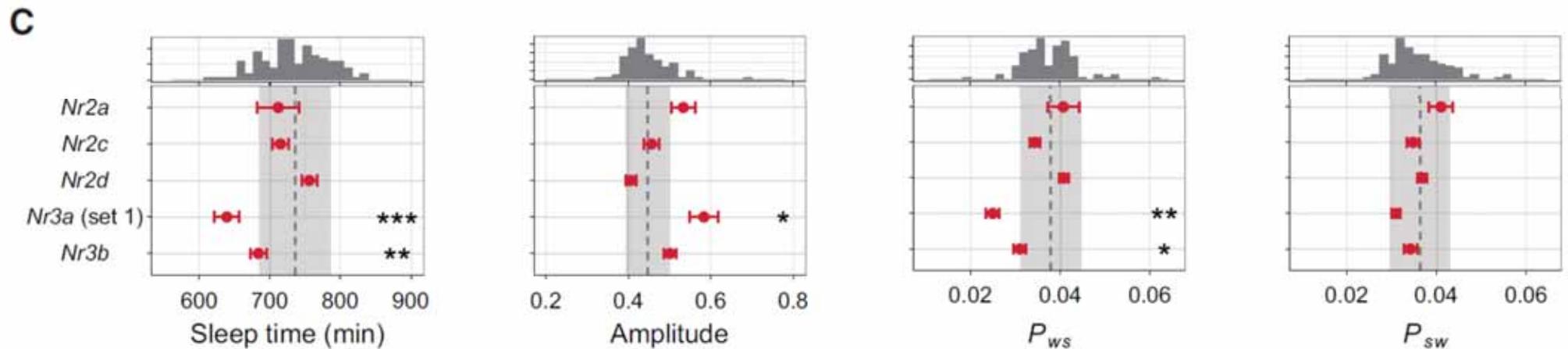
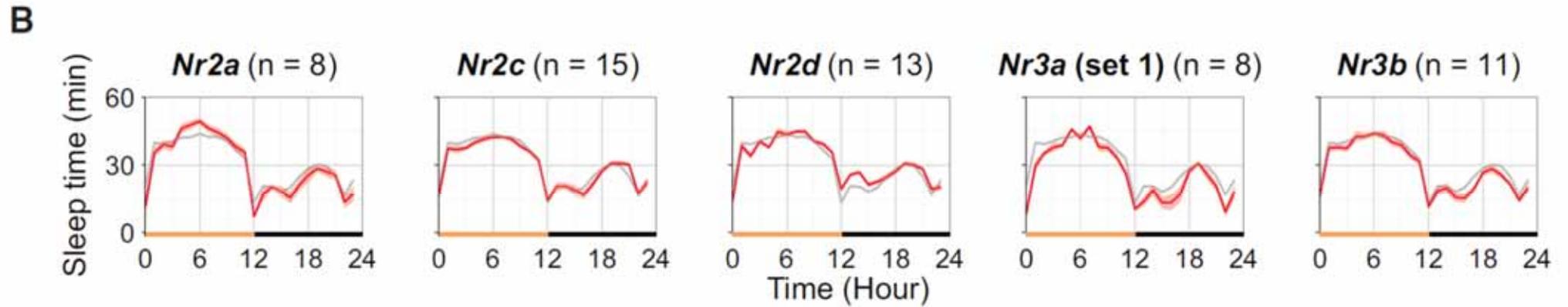
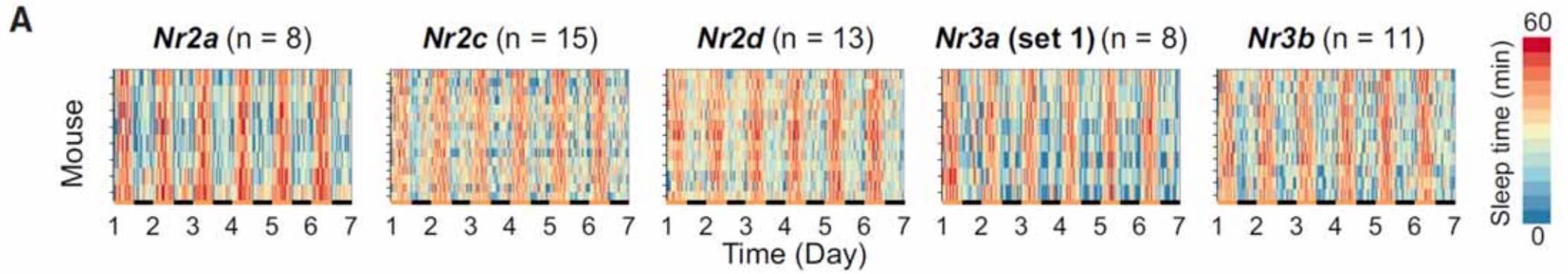
(D–F) Sleep-duration phenotype for another group of *Kcnn2* and *Kcnn3* KO mice (set 2). Sleep duration (per hour) over 6 days (D), sleep duration (per hour) over 24 hr, averaged over 6 days (E), and distributions of sleep/wake parameters (F) are shown.

(G and H) Sleep-duration phenotype based on EEG/EMG for WT (n = 4) and *Kcnn2* KO mice (set 1, n = 9). Sleep duration (per hour) over 6 days (G) and sleep duration, NREM sleep (SWS) duration, and REM sleep duration for 1 day are shown in bar graph (H).

(I) Sleep-duration phenotype based on EEG/EMG for sleep-deprived WT (n = 3) and *Kcnn2* KO mice (set1, n = 7). Sleep duration, NREM sleep (SWS) duration, and REM sleep duration for ZT12–ZT24 are shown in bar graph.

WT, C57BL/6N male mice. Error bars, SEM, *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, see also [Supplemental Experimental Procedures](#) for details.

NMDA受容体KOマウスで睡眠減少





**睡眠にも、単一細胞レベルで
記載できる部分がある！**



新規睡眠制御遺伝子

さらに、新発見が！



新規睡眠関連遺伝子の機能解析

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



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

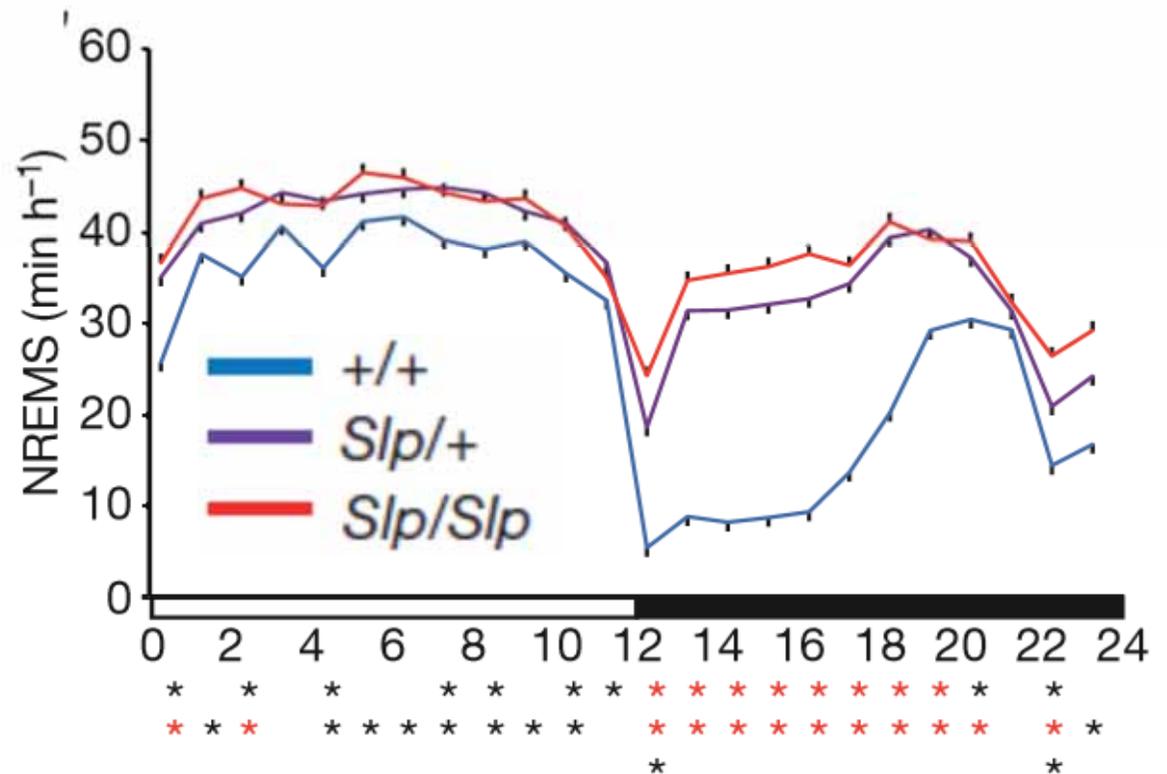
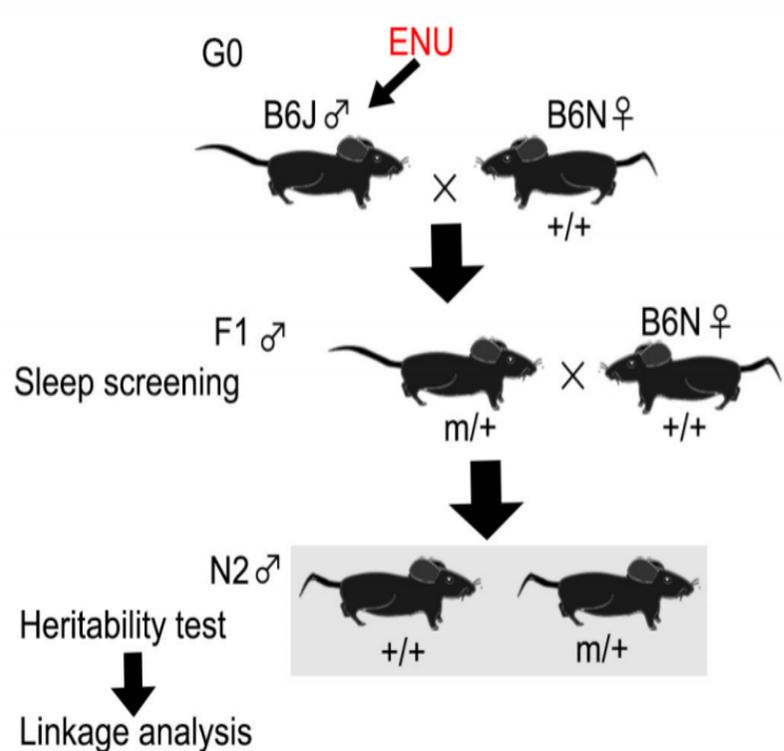
- *Dreamless (NALCN)*

睡眠量には大きな変化がないが、
レム睡眠量のみが減る

Mouse *Sleepy1* gene cloning

Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice

Hiromasa Funato^{1,2}, Chika Miyoshi^{1*}, Tomoyuki Fujiyama^{1*}, Takeshi Kanda^{1*}, Makito Sato^{1,3*}, Zhiqiang Wang¹, Jing Ma¹, Shin Nakane⁴, Jun Tomita⁴, Aya Ikkyu¹, Miyo Kakizaki¹, Noriko Hotta-Hirashima¹, Satomi Kanno¹, Haruna Komiya¹, Fuyuki Asano¹, Takato Honda¹, Staci J. Kim¹, Kanako Harano¹, Hiroki Muramoto¹, Toshiya Yonezawa¹, Seiya Mizuno⁵, Shinichi Miyazaki¹, Linzi Connor¹, Vivek Kumar^{6,7}, Ikuo Miura⁸, Tomohiro Suzuki⁸, Atsushi Watanabe⁹, Manabu Abe¹⁰, Fumihiro Sugiyama⁵, Satoru Takahashi⁵, Kenji Sakimura¹⁰, Yu Hayashi^{1,11}, Qinghua Liu^{1,12}, Kazuhiko Kume⁴, Shigeharu Wakana⁸, Joseph S. Takahashi^{1,6,13} & Masashi Yanagisawa^{1,3,13,14}



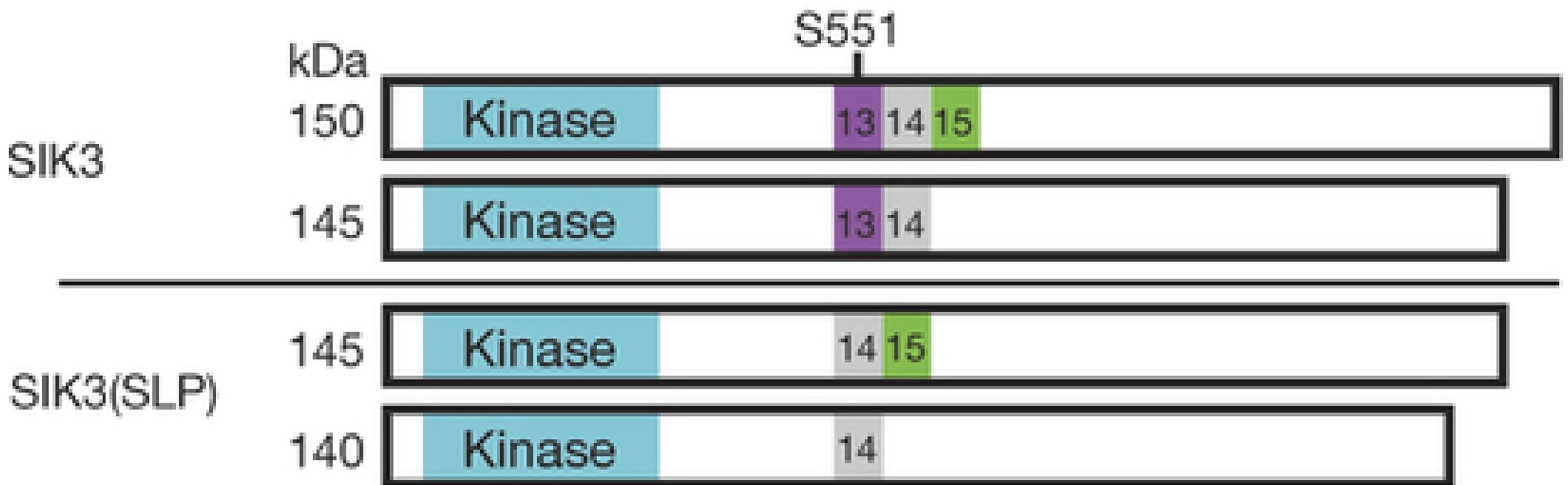
Funato et al., Nature, 2016, 539: 378–383.

Mouse *Sik3*^{SLP}/*Sleepy* mutation

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

Truncated form is expressed in mutants.

- **Dominant** (heterozygous homozygous)



いろいろな動物でのSIK3遺伝子の比較

PKA site

ヒト	EQSLLQPPTLQLLNGMGPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTP	100
サル	EQSLLQPPTLQLLNGMGPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTP	100
マウス	EQSLLQPPTLQLLNGMGPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTP	100
ラット	EQSLLQPPTLQLLNGMGPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTP	100
イルカ	EQSLLQPPTLQLLNGMGPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTP	100
セイウチ	EQSLLQPPTLQLLNGMGPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTP	100
ニワトリ	EQSLLQPPTLQLLNGMGPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTP	100
トカゲ-爬虫類	EQSLLQPPTLQLLNGMGPLGRRASDGGANIQLHAQQLLKRPRGSPPLVTMTP	100
ゼブラ-魚類	EQSLLQPPTLQLLNGMGPLGRRASDGGANIQLHTQQLLKRPRGQSPLVTS ^{PH}	90
ハエ	DQHLLKPP---VVMGASSFGRRASDGGANLHIYYPATGTVVGPAQGQQMD--	30
線虫	---KMLPVPKSERRASAGETLLPTNFD----	#

SIK3-SA = Serine(563) を Alanine に変換



**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。**



SIK3 は優性に働く

リン酸化を高めている可能性がある

眠くなると、リン酸化レベルが上がる！

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, Jing Ma¹, Chika Miyoshi¹, Yuxin Li², Makito Sato¹, Yukino Ogawa¹, Tingting Lou¹, Chengyuan Ma³, Xue Gao³, Chiyu Lee¹, Tomoyuki Fujiyama¹, Xiaojie Yang¹, Shuang Zhou³, Noriko Hotta-Hirashima¹, Daniela Klewe-Nebenius¹, Aya Ikkyu¹, Miyo Kakizaki¹, Satomi Kanno¹, Liqin Cao¹, Satoru Takahashi⁴, Junmin Peng², Yonghao Yu⁵, Hiromasa Funato^{1,6*}, Masashi Yanagisawa^{1,7,8*} & Qinghua Liu^{1,3,9,10*}

脳の全リン酸化タンパク質の定量解析で、

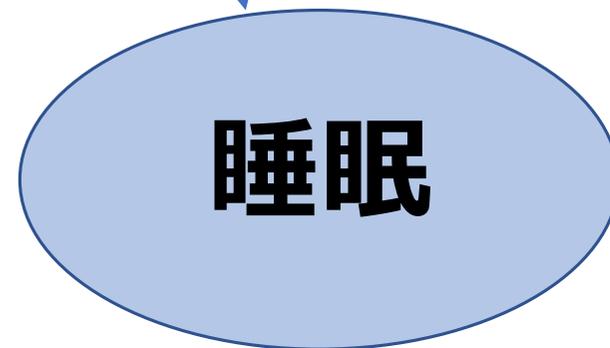
1. 断眠(Sleep deprivation)で、リン酸化が増える
2. Sleepy/Sik3 変異マウスで、リン酸化が増える。
3. 両者に共通するものは、睡眠要求性を示す可能性がある。



Sleepy/Sik3 変異は、睡眠要求（夜）を作り出す

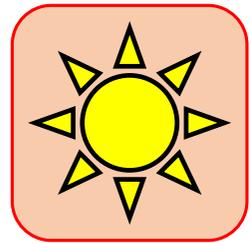
現在の仮説 正常

$\text{Ca}^{2+} \uparrow$ リン酸化

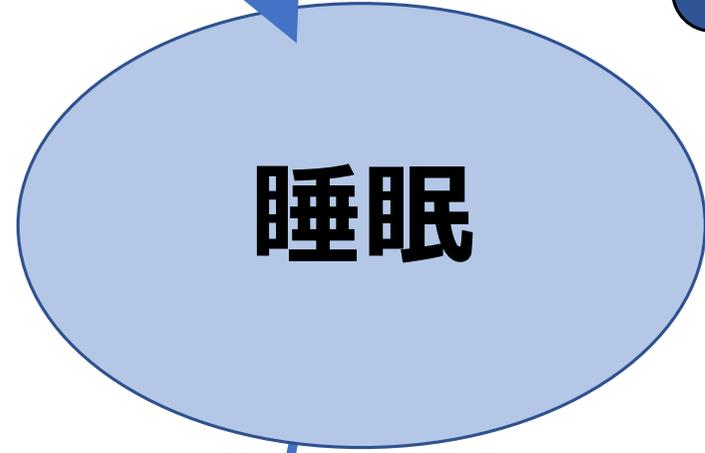
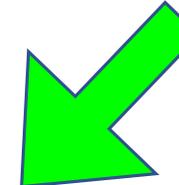
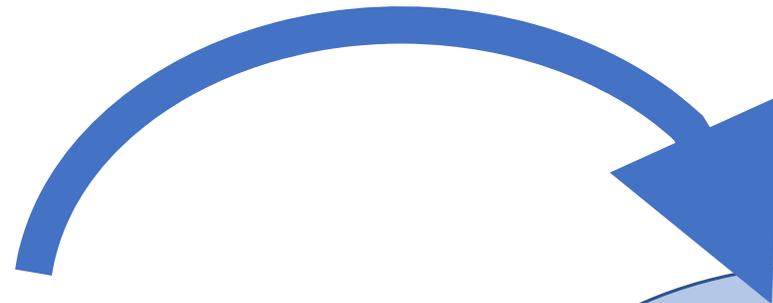


$\text{Ca}^{2+} \downarrow$ 脱リン酸化

現在の仮説 Sleepy



Ca²⁺ ↑ リン酸化



Ca²⁺ ↓ 脱リン酸化



現段階での仮説 (2021)

- 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、NMDA受容体の細胞内 Ca^{2+} 上昇を介して、シナ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 → ここは？
- 睡眠は、変化を元に戻し、老廃物の排出などを行う
- シナプスの変化は、記憶の増強,固定,消去に関与する

まとめ2

- 体内時計は、睡眠を制御する
- 中枢は脳にあり、一個一個の神経が時計となる
- ピリオドなどの時計遺伝子が24時間周期を作り出す
- **睡眠は、睡眠物質が制御すると想定されたが、
想定を満たす睡眠物質は発見されなかった**
- **細胞1個レベルで、睡眠覚醒の二状態が想定できる**
- **下等な動物でも睡眠があり、遺伝学研究が進んでいる**
- **シナプスの変化(リン酸化)が、睡眠と密接に関連する**

睡眠制御研究の最前線～基礎と臨床の両面から～

睡眠と概日周期（概日リズム） 生物時計

前半：基礎科学（50分）

1. 概日周期と睡眠の制御：その関係
2. 生物時計の分子機構
3. 睡眠の制御機構と生理的意義

後半：臨床科学（25分）

1. 睡眠障害のいろいろ
2. 過眠症・不眠症と新規睡眠薬：オレキシシン
3. 概日リズム障害と新規治療薬：ドーパミン

名市大講義：「睡眠」で学んで欲しいポイント

1. 睡眠段階（現象としての睡眠）
2. 睡眠制御機構（脳の回路）
3. 睡眠の量的調節機構
4. 睡眠の生理的意義
5. 睡眠障害（睡眠の病気）
6. 睡眠障害治療薬（睡眠薬） ← 国試はここ
7. 睡眠薬の副作用 ← 国試はここ

1. 睡眠障害のいろいろ

基礎部分を飛ばし、

新しい治療薬を取り上げます

睡眠障害（睡眠の病気）

睡眠障害

国際分類(ICSD)の改定ごとに大変動！

**1990年 ICSD1 International Classification
2005年 ICSD2 of Sleep Disorders**

2014年 ICSD3

→ **疾病という概念にあてはまらないものも多い（症候群と疾病の違い）**

→ **分類を覚える必要はないが、
分けた方が覚えやすい**

睡眠障害の大雑把な分類

- 眠れない病気

不眠症(入眠障害,中途覚醒,早朝覚醒,
熟眠困難) → 睡眠薬 各種

むずむず脚症候群 (RLS) → 新薬

- 眠気のひどい病気

過眠症・ナルコレプシー

→ 精神(中枢)刺激薬

- 睡眠中に起きる異常の病気・その他

睡眠時無呼吸症候群、寝ぼけ各種

睡眠覚醒リズム障害 各種

睡眠障害各論（頻度の多い疾患）

1. **不眠症**（原発性、精神生理性不眠症）5人に1人

2. **睡眠時無呼吸症候群**（過眠症状を伴うので過眠症にも分類される）より広い分類として「睡眠呼吸障害」男性2~5(~10)%、女性0.5~2%

治療は、「物理的」（マウスピース、持続陽圧呼吸法、手術など）

3. **睡眠覚醒相後退障害** = ひどい夜型

→ 固定してしまうと簡単に治らないので疾病扱い

行動誘発性睡眠不足症候群 = 睡眠不足、BISS = Behaviorally Induced Insufficient Sleep Synd.

4. **むずむず脚症候群** = 下肢静止不能症候群

RLS = Restless Legs Syndrome レストレスレッグズ症候群

5. **中枢性過眠症** : **ナルコレプシー** = 日本人の500~1000人に1人、白人は10分の1以下、オレキシン神経の選択的脱落・自己免疫機序? (特定のHLAが陽性)

それ以外の過眠症 = 特発性過眠症と呼ぶ

6. **睡眠遊行症** = 夢遊病、子ども、**ノンレム**睡眠からの、覚醒障害、10%以上に出現→異常といえない

7. **睡眠関連食行動障害** SRED = sleep related eating disorder (食べた記憶がない)

夜間摂食症候群 NES = night eating syndrome (記憶あり) どちらも女性に多い、**ノンレム**睡眠

8. **レム睡眠行動障害** = RBD = REM sleep Behavior Disorder 高齢者、レム睡眠、異常な寝ぼけ 治療が必要、他の疾患（レビー小体型認知症、パーキンソン病）の随伴・前駆症状のことも
9. 内分泌疾患：**甲状腺機能亢進症**による不眠、同低下症による過眠が重要、ステロイドホルモンも、睡眠に強い影響。月経周期性の過眠症状も多い。
10. 頻度は少ないが特徴的な病気
非24時間型睡眠覚醒障害、
クライン・レビン症候群（周期的過眠症）

むずむず脚症候群（下肢静止不能症候群）

最近、特に注目されている（新薬が、続々）

原因不明→A11のドーパミン作用不足

ドーパミン受容体アゴニスト= 特にD3受容体
に高い親和性を持つものが有効とされる

プラミペキソール（ビ・シフロール™）

ロチゴチン（ニュープロパッチ™）

クロナゼパム：ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬

ガバペンチン エナカルビル（レグナイト™）

ガバペンチン（リリカ™）のプロドラッグ

GABA誘導体、Caチャネル $\alpha 2\delta$ リガンド、

→鎮痛剤として開発

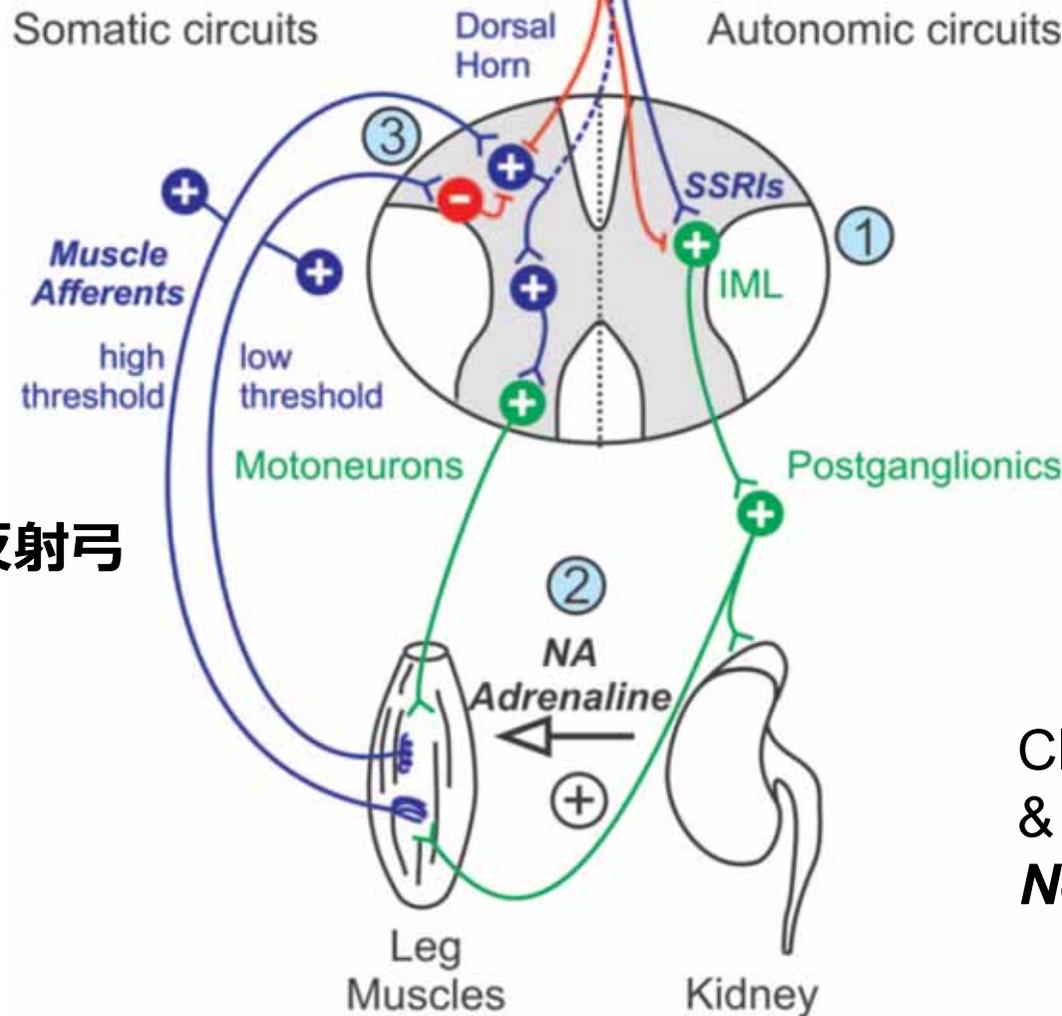
むずむず脚症候群の成因

視床下部
背側後側核 A11
(ドーパミン神経)

背側縫線核
(セロトニン神経)

脊髓上行路

脊髓下行路



脊髓反射反射弓

Clemens, S., Rye, D.,
& Hochman, S. (2006)
Neurology 67, 125–30

2. 過眠症・不眠症と新規睡眠薬

ナルコレプシー研究から、最新の睡眠薬へ

ナルコレプシーの原因の発見 1999

2グループが独立に異なる方法で異なる遺伝子を発見

ナルコレプシーの原因＝オレキシン欠損 1999

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



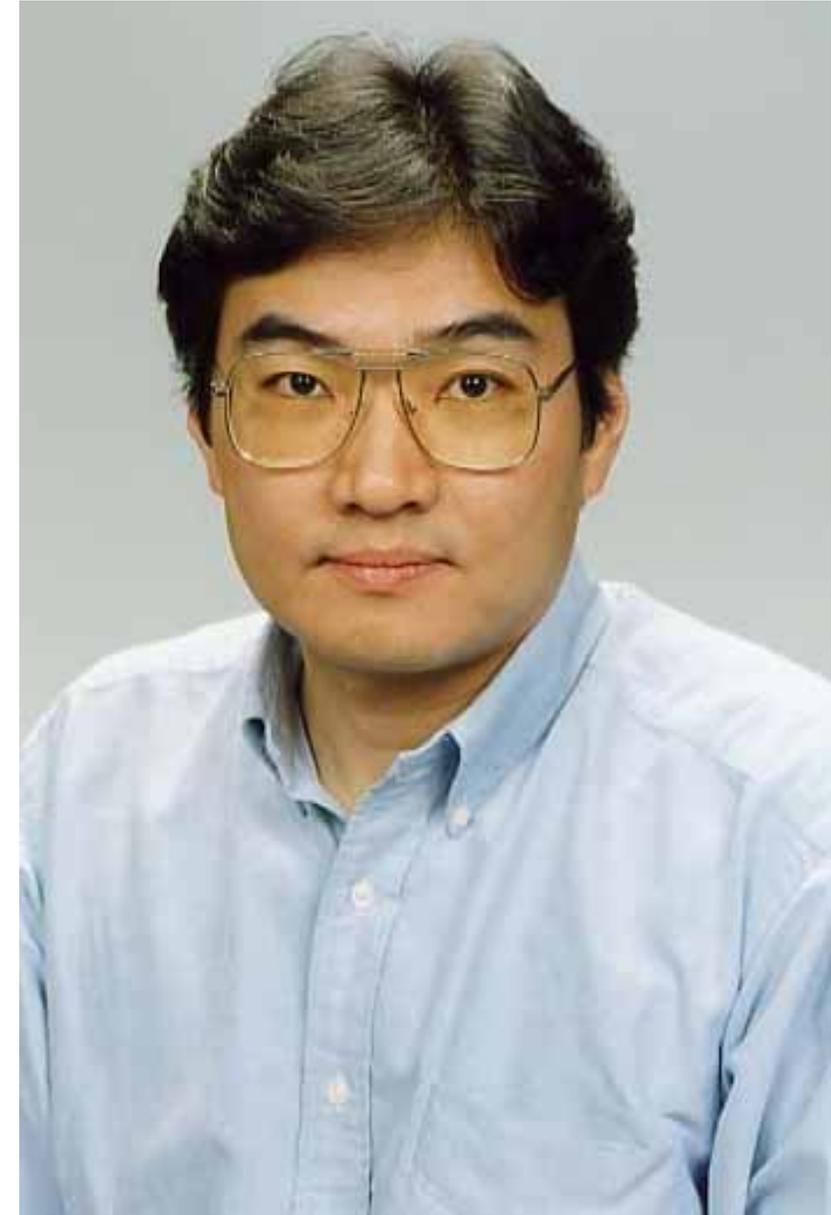
犬のナルコレプシー

- 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、犬の遺伝学の情報もほとんどなく、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

マウスでの、ナルコレプシー研究

柳沢正史先生 ペプチドハンター

- 筑波大学医学部六期生
- 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
- 2012年帰国 筑波大学にIIS創設
- 国際統合睡眠医科学研究機構



オレキシシン・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シン受容体 1 を発見（順遺伝学）
- 1999年：オレキシ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シン濃度が低下していることを報告
- 2014年：オレキシシンアンタゴニスト市販

オレキシシンから、睡眠薬へ！

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
- 2番目のDORA レンボレキサント（デエビゴ）は
エーザイが開発、2020年に、日本で発売
- 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。

睡眠障害治療薬

- **治療薬（国家試験）のポイント**
- **不眠症治療薬 = 睡眠薬・催眠薬**
 - ベンゾジアゼピン(Bz)系
 - 非ベンゾジアゼピン系
 - メラトニン
 - オレキシシン
- **過眠症治療薬 = 中枢刺激薬**
- **その他の睡眠障害治療薬**
 - むずむず脚症候群治療薬

睡眠・覚醒を調節する薬 1

- 麻酔薬系？

- 睡眠調節系

GABA系を強める→ベンゾジアゼピン系

実は、非BZも同じ

- 覚醒系

モノアミンを弱める→抗ヒスタミン剤

モノアミンを強める→覚醒剤

オレキシンを弱める→新タイプの睡眠薬

睡眠・覚醒を調節する薬 2

・新タイプの睡眠薬

メラトニン系に作用→ラメルテオン

体内時計を調節する作用もある

オレキシン受容体アゴニスト：

スボレキサント 2016年発売 → **売り上げトップ！**

レンボレキサント 2020年発売 → 少し効きが早い

アデノシン系は睡眠誘導

→アデノシン受容体拮抗薬

=カフェインは覚醒作用

3. 概日リズム障害と新規治療薬：ドーパミン

統合失調症治療薬の不思議

概日周期睡眠障害と治療

体内時計がずれる病気

二つの資料

専門家向け

- **良い睡眠リズムの整え方 (v 2.0)**
～睡眠覚醒相後退障害の治療法～

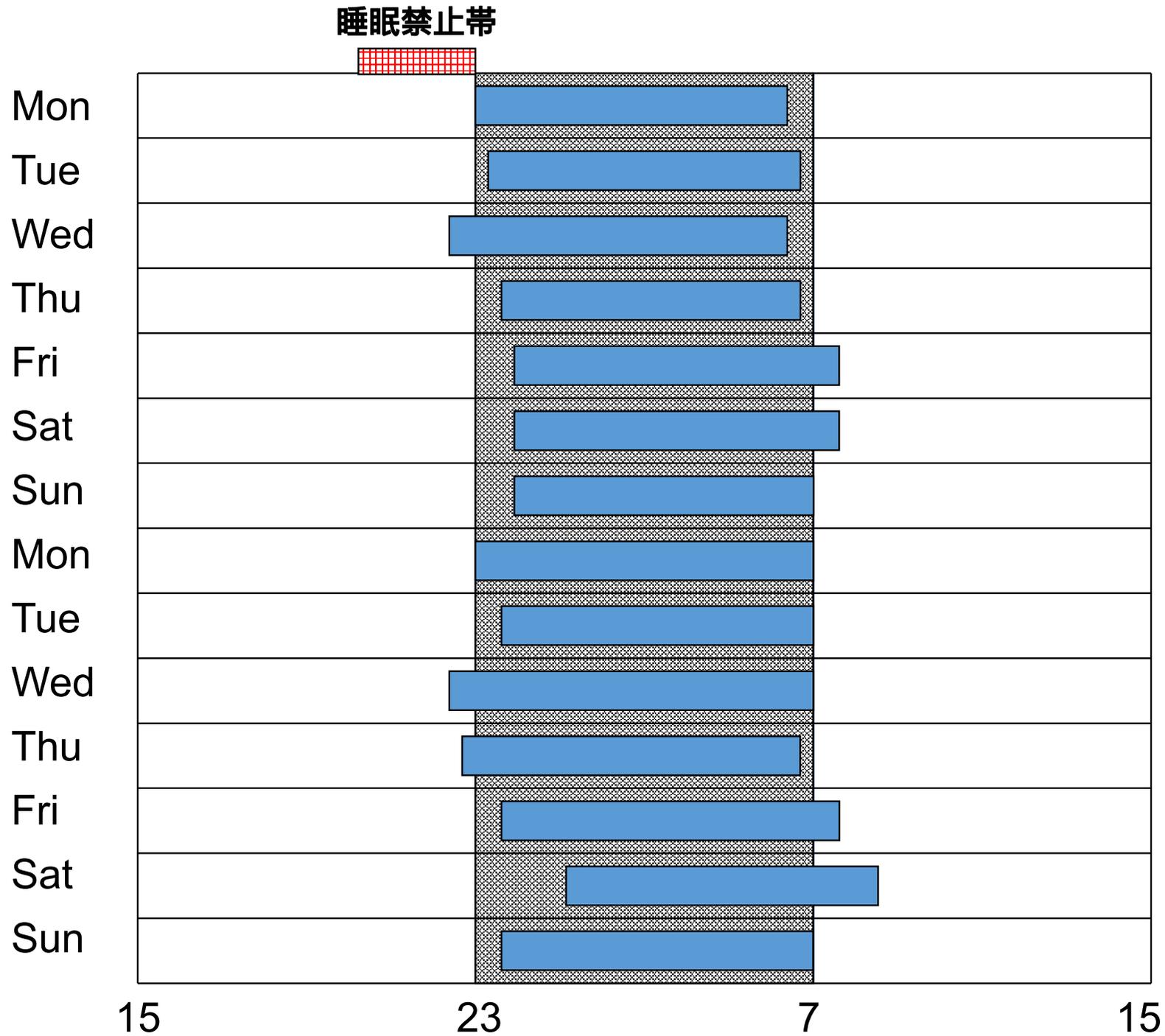
<http://k-net.org/dswpd.html>

一般向け (特に学生)

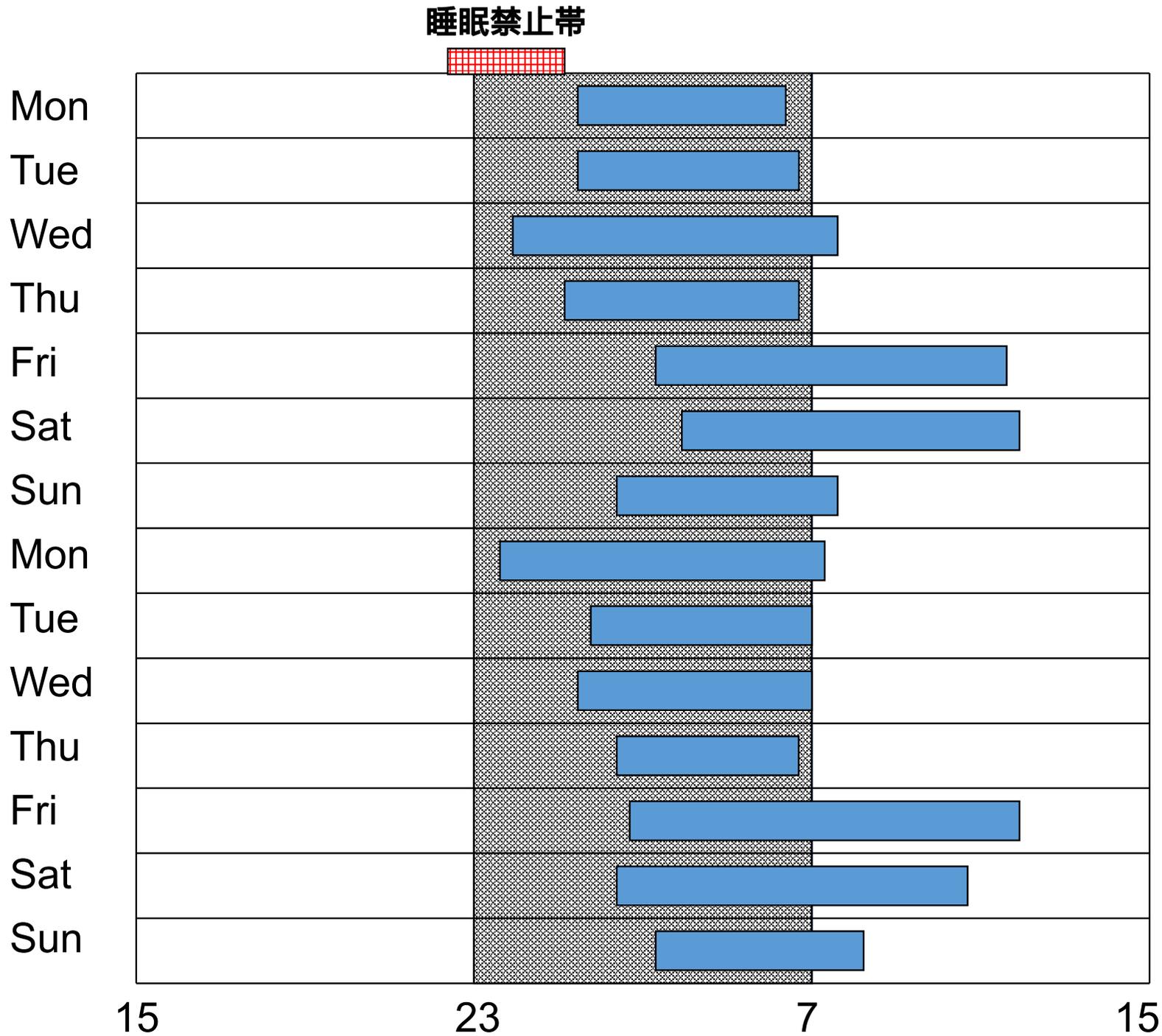
- **朝起きるのが辛いことや、授業中眠いことに 悩んでいる君へ**

<http://bit.ly/SLEEpy>

理想的な睡眠リズム

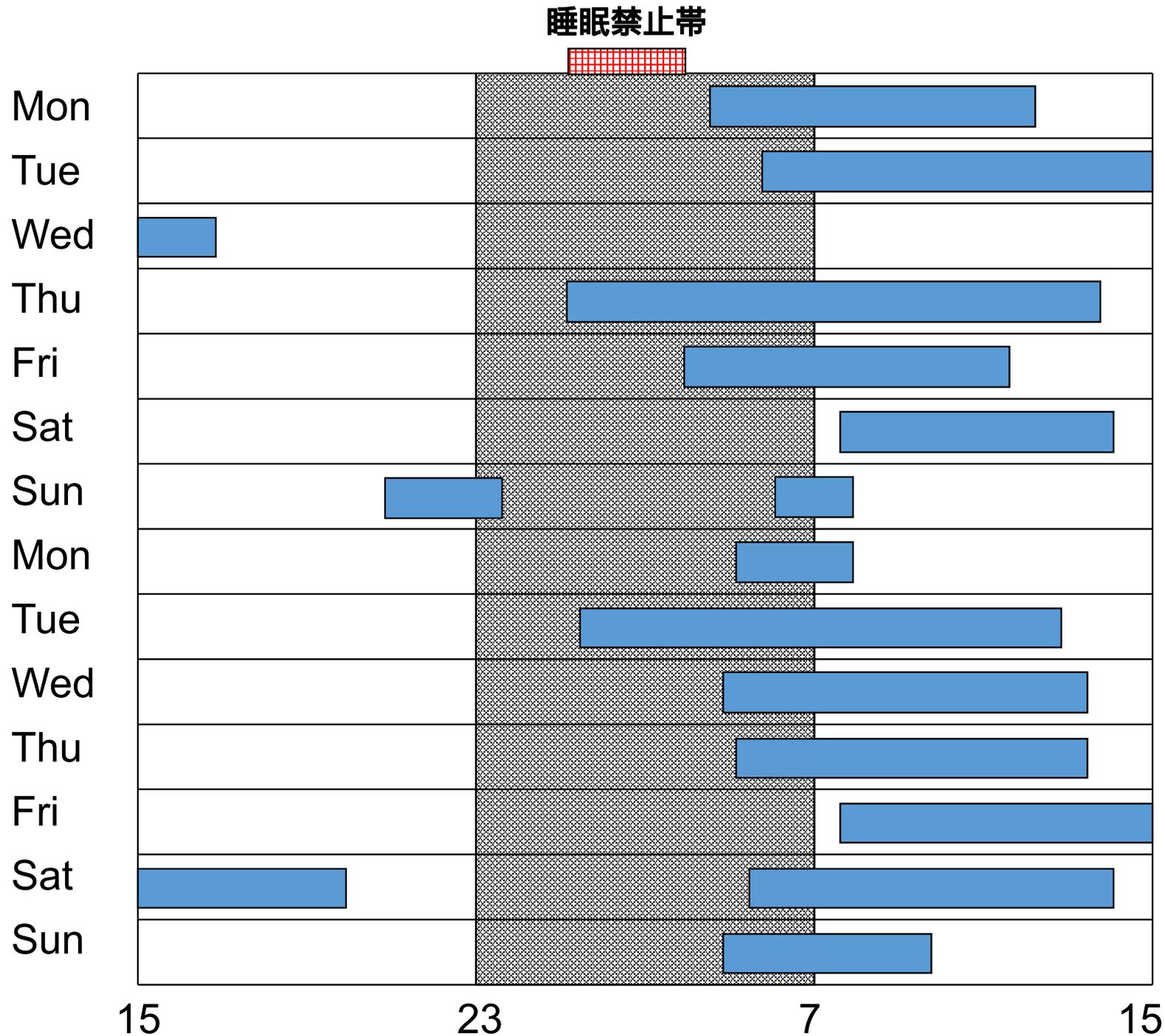


不適切な睡眠リズム：社会的時差





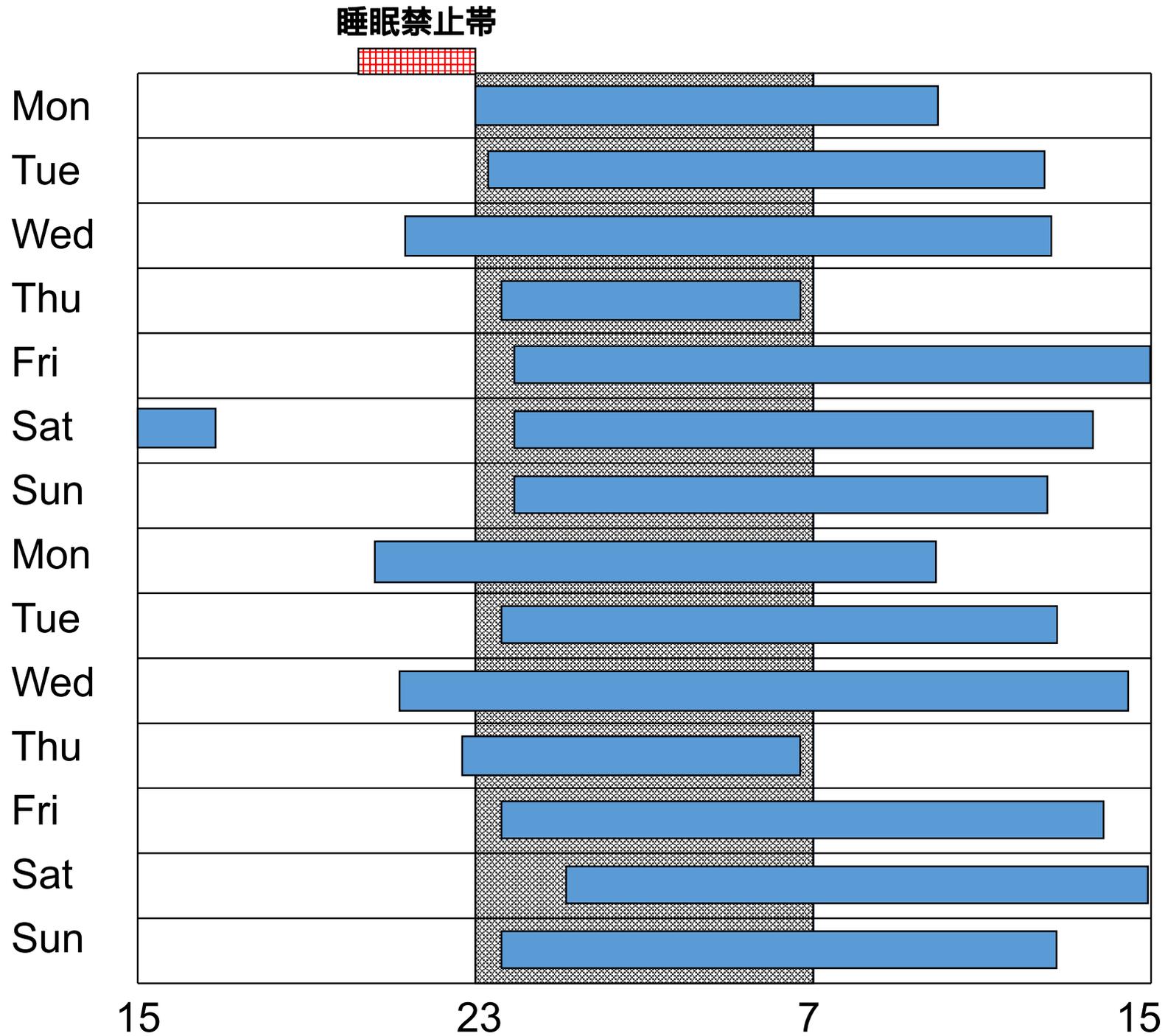
昼夜逆転：睡眠覚醒相後退障害



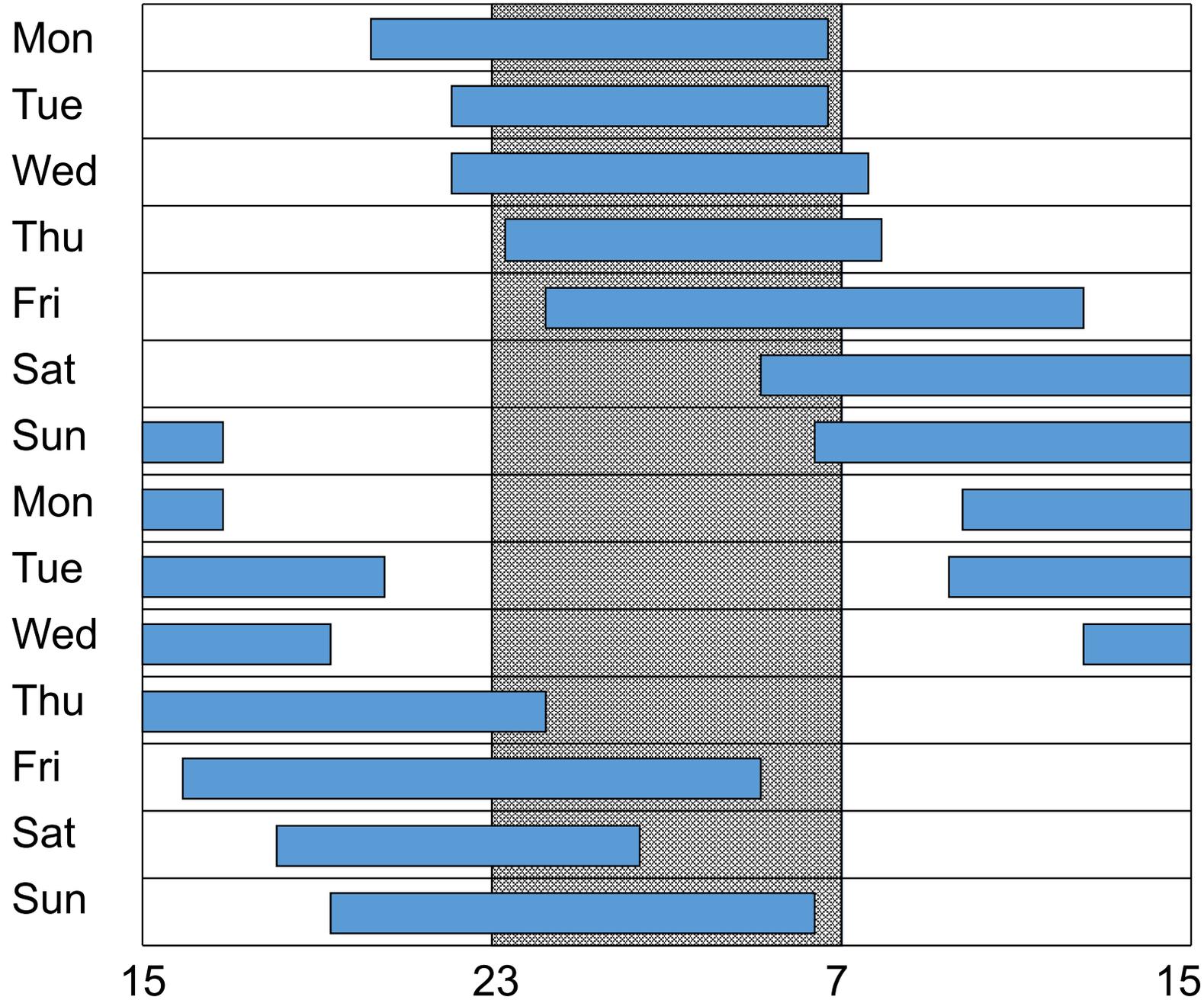
以前は、
DSPS

最近は、
DSWPD

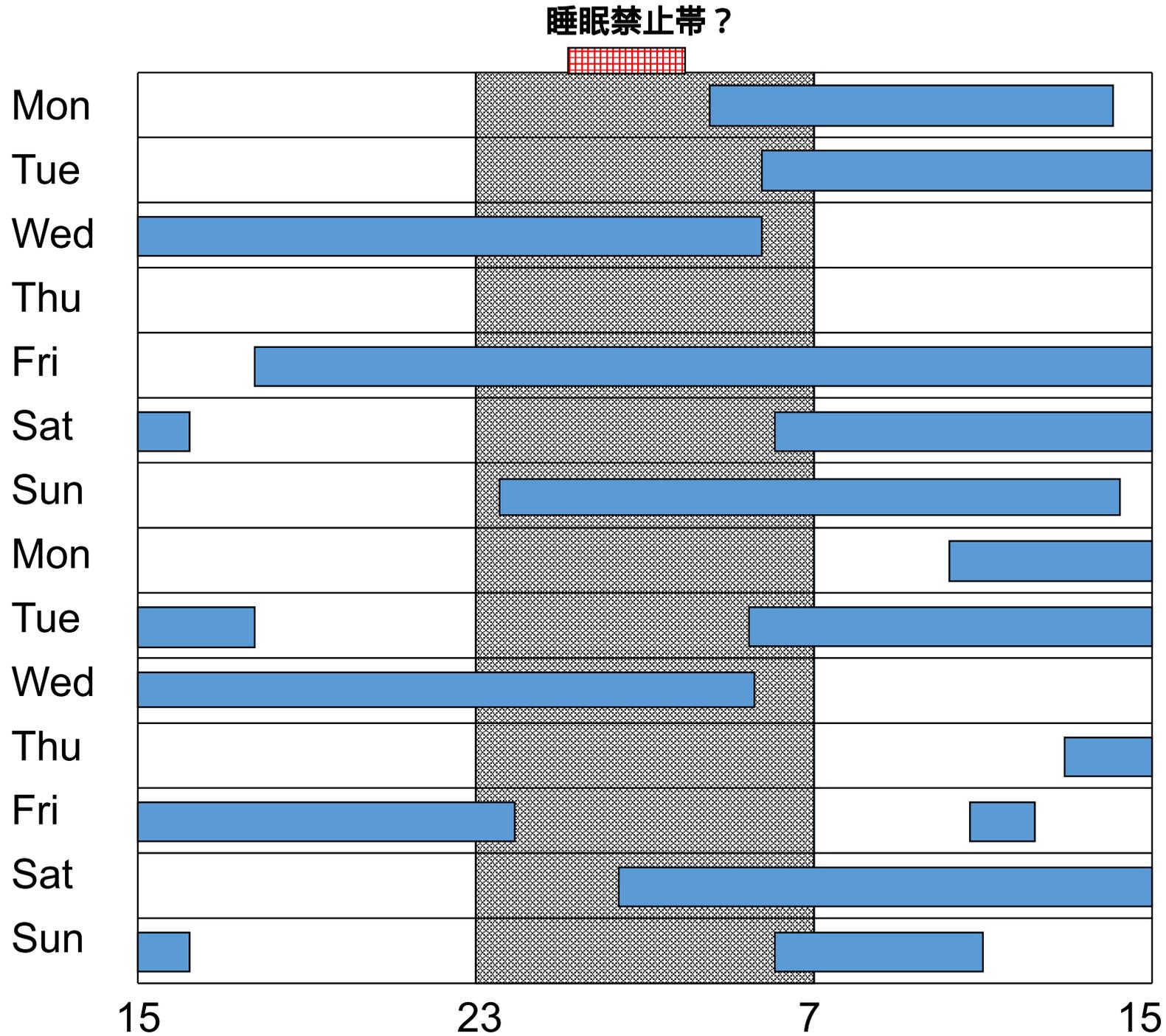
睡眠時間延長：長時間睡眠者



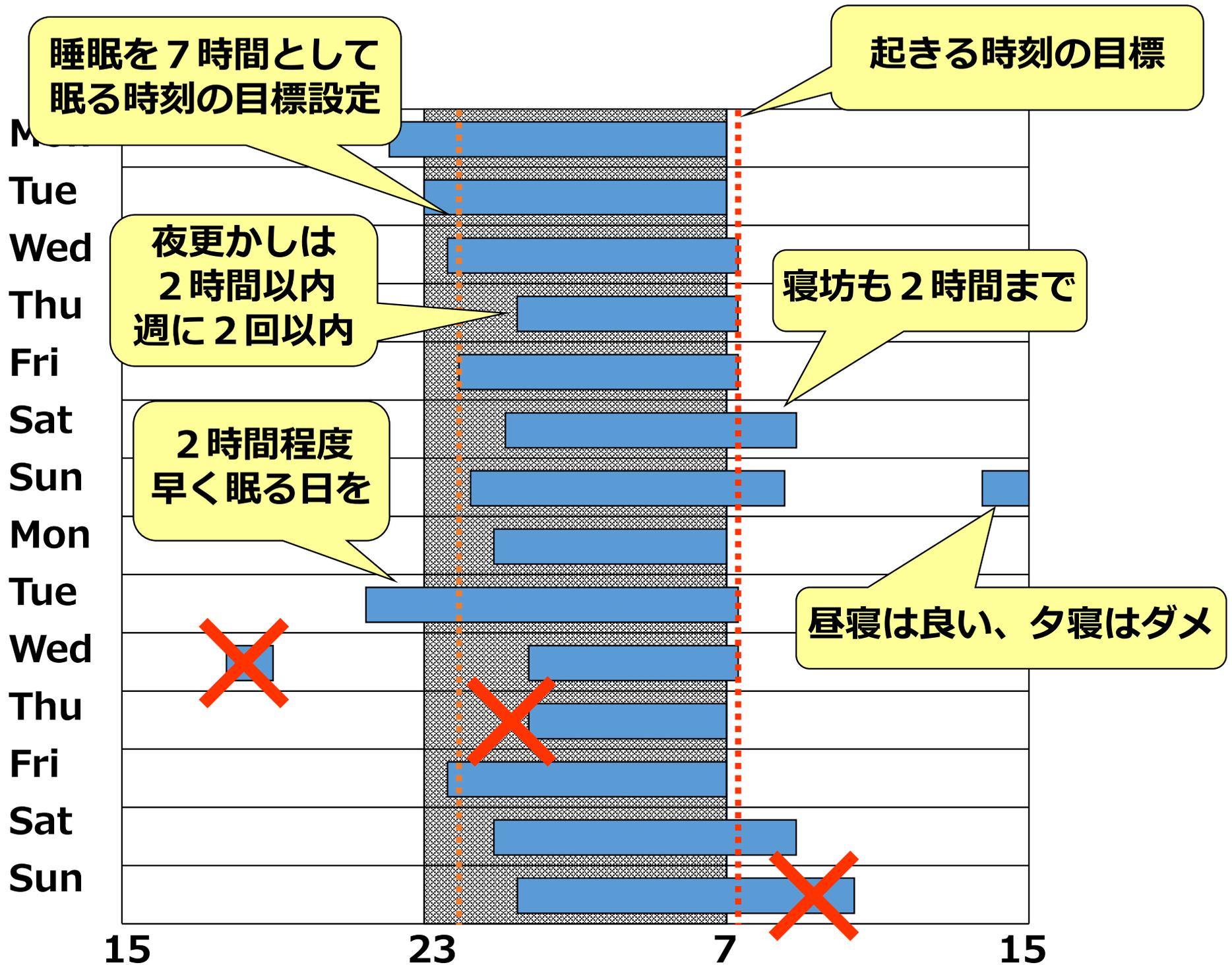
フリーラン：非24時間型睡眠覚醒障害



不規則型睡眠覚醒リズム

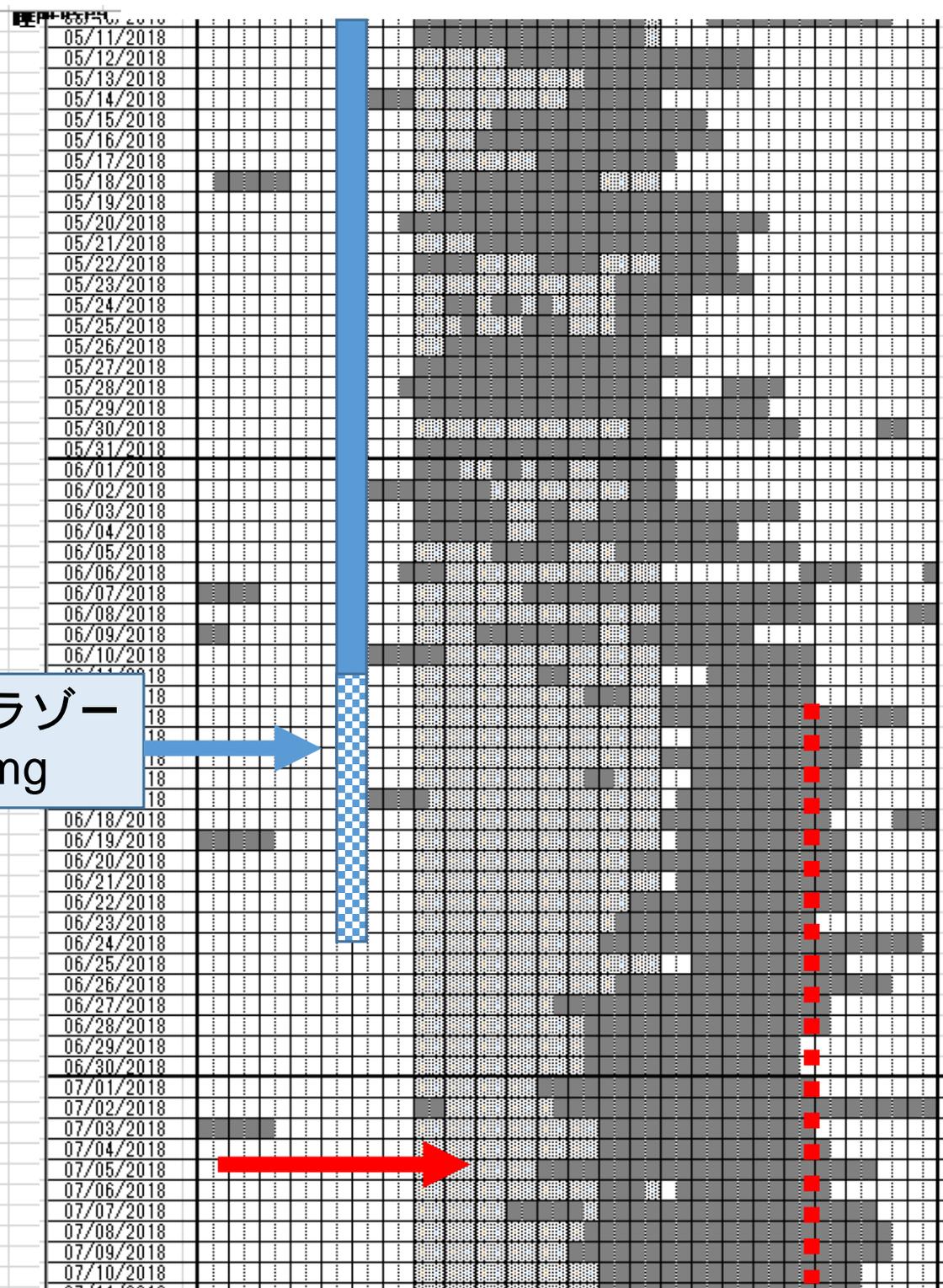
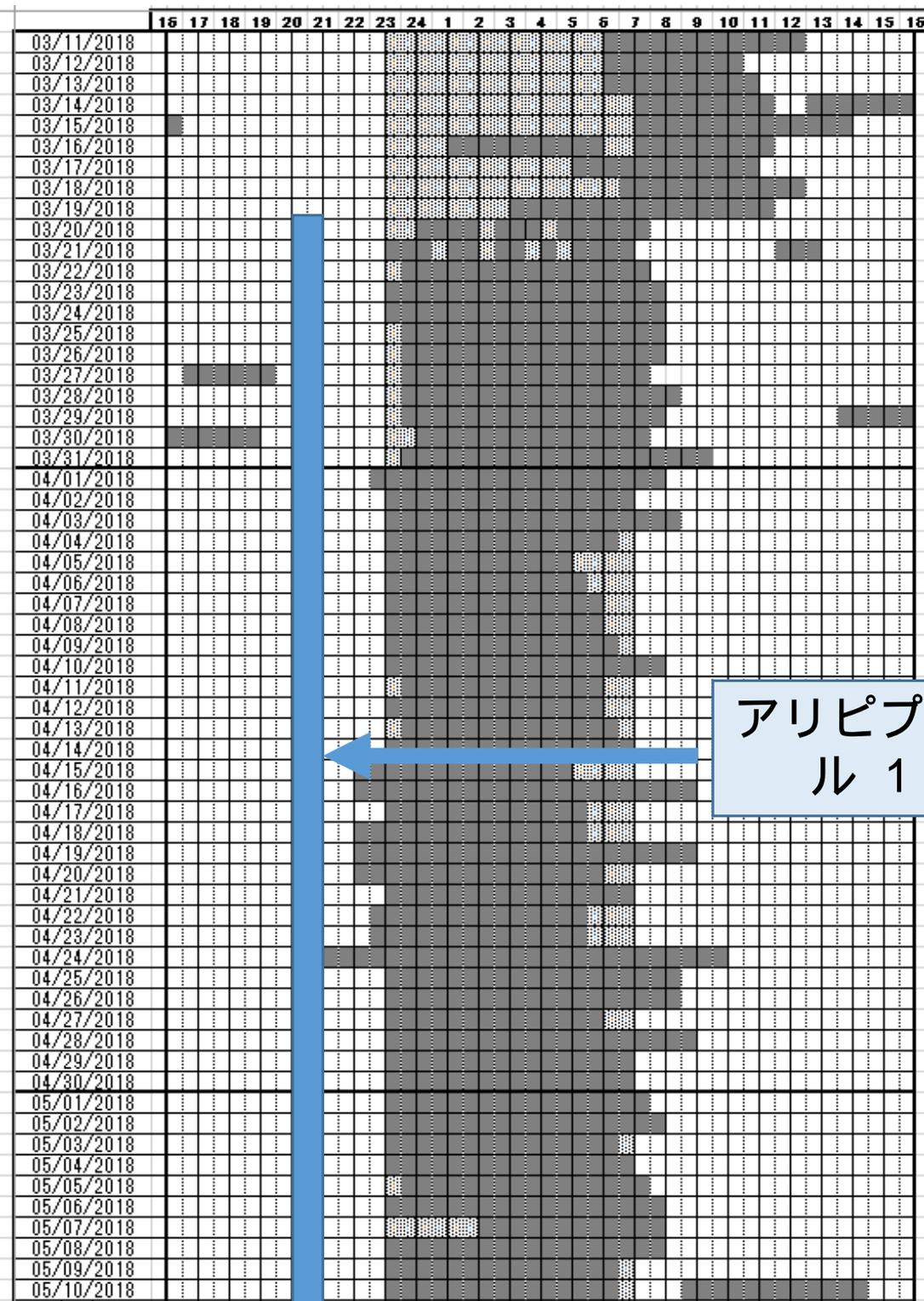


目標！



アリピプラゾールのお話

- 最近、DSWPD への少量アリピプラゾール（エビリファイ）療法が話題
 - 夕方 1mg～3mg 投与で、寝つき・起床を改善
 - 即効性があり1週間程度でリズムが戻る
 - 効果が高く、8～9割で改善する(らしい)
 - DPA: ドーパミンパーシャルアゴニスト
 - DSS: ドーパミンシステムスタビライザー
- ↓
- 少量では睡眠を短くする作用がある
 - 副作用に注意。睡眠衛生指導は必須



アリピプラゾ
ル 1 mg



まとめ3

- 体内時計は、睡眠を制御する
- 中枢は脳にあり、一個一個の神経が時計となる
- ピリオドなどの時計遺伝子が24時間周期を作り出す
- 睡眠は、睡眠物質が制御すると想定されたが、
想定を満たす睡眠物質は発見されなかった
- 細胞1個レベルで、睡眠覚醒の二状態が想定できる
- 下等な動物でも睡眠があり、遺伝学研究が進んでいる
- シナプスの変化(リン酸化)が、睡眠と密接に関連する
- ナルコレプシーとオレキシンの関係の発見が、新規の睡眠薬開発に進んだ
- ドーパミンシグナルと睡眠時間の長さの関係が注目されている

最後に

睡眠の本質は、まだ未解明。

いろいろな手がかりは、見つかっている。

新規治療薬で、睡眠障害治療が進歩しつつある。