

令和4年8月2日

各報道機関担当記者 殿

眠りを覚ます新たな神経細胞を特定

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻博士課程4年のMd Tarikul Islamさん、医薬保健研究域医学系の三枝理博教授らとヴェルツブルク大学、筑波大学の共同研究グループは、**脳内物質“バソプレシン”を産生する神経細胞が、覚醒を引き起こす機能を持つことを発見しました。**

睡眠と覚醒の切り替えは、複数種の神経細胞により構築される複雑な脳内ネットワークにより制御されています。本研究グループは今回新たに、**視床下部室傍核（※1）と呼ばれる脳領域のバソプレシン神経細胞を刺激すると、眠っているマウスが数秒で覚醒すること、慣れない環境によるストレスが引き起こす覚醒の増加が、この神経細胞を抑制すると著しく弱まることを見出しました。**

バソプレシンは抗利尿ホルモンとも呼ばれ、血液中に分泌されて腎臓に作用し、尿量を減少させます。今回、同じ神経細胞・物質が脳内で強い覚醒亢進作用を持つことが明らかになりました。特に、慣れない環境下での不眠に関与しており、この神経細胞の活動や作用を調節する方法を探ることで、**不眠症やその他の睡眠障害の治療・改善に応用できると期待されます。**

本研究成果は、2022年7月29日に米国科学誌『Current Biology』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

睡眠に問題を抱える日本人は5人に一人と言われており、睡眠の質の改善は心身の健康を増進する上で極めて重要な課題です。我々の脳には睡眠システムと覚醒システムが存在しており、両者は拮抗し、適切なタイミングで切り替わります。これまでにそれぞれを構成する複数の種類の神経細胞が明らかになっていますが、睡眠・覚醒を制御する脳内メカニズムの全貌はいまだ明らかになっていません。

バソプレシンは9個のアミノ酸がつながったペプチドで、ホルモンおよび神経伝達物質（※2）として機能します。バソプレシンを産生して放出する神経細胞は複数の脳領域に存在します。視床下部の室傍核や視索上核と呼ばれる領域にある神経細胞で産生されたバソプレシンは、下垂体から血液中に分泌されて腎臓に作用し、尿量を減少させる「抗利尿ホルモン」として機能することがよく知られています。バソプレシンはその他にも、血圧、ストレス応答、社会性行動、摂食行動なども調節することが示唆されています。このような、バソプレシンにより引き起こされる生理的反応や行動は、しばしば覚醒の亢進を伴います。そこで本研究グループは、バソプレシン神経細胞が睡眠・覚醒の調節にも直接関与するのではないかと考えました。

【研究成果の概要】

今回、本研究グループは、**視床下部室傍核のバソプレシン神経細胞が、強い覚醒効果を持ち、新奇環境ストレス下での覚醒亢進に必要であることを、明らかにしました。**

光遺伝学（※3）という研究手法を用い、睡眠中のマウスにおいて室傍核のバソプレシン神経細胞を人為的に活性化すると、マウスは10秒以内に覚醒しました（図1）。この覚醒効果は、バソプレシン遺伝子をあらかじめ除去しておくことと観察されないことから、バソプレシン分子が必要であることが確認されました。また、刺激後速やかに覚醒が惹起されることから、この効果は血中に分泌されたバソプレシンが脳に作用した結果ではなく、脳内で放出されたバソプレシンが直接引き起こしたものと考えられました。実際に、室傍核のバソプレシン神経細胞は、視床下部内の1mm程度離れた領域にある、オレキシン（※4）という別のペプチドを産生している神経細胞に突起を伸ばして接続しており、オレキシン神経細胞を活性化することで覚醒効果を発揮することが分かりました。また、マウスを新たな飼育ケージに放しストレスのかかる状況に置くと、警戒が高まり覚醒が著しく亢進することが知られています。しかし、あらかじめこの神経細胞の活動を抑制しておくこと、マウスが新たなケージに入れられても、覚醒はほとんど増えないことを見出しました（図2）。

また、室傍核バソプレシン神経細胞の刺激により目が覚めた後は、全てのマウスがセルフグルーミング（自身に対する毛繕い）の行動をとることも見出しました。セルフグルーミングは、ストレス環境下において頻度が顕著に増加することが知られていますが、ストレスに対する過剰な反応を抑え、不安を落ち着かせる効果があると考えられていま

す。我々はごく最近発表した別の論文で、覚醒して自由に動き回っているマウスで室傍核バソプレシン神経細胞を刺激しても、即座にセルフグルーミングが起きることを報告しています（参考論文，Video S2, S5, S7，※6）。この効果も極めて強力で、たとえ空腹で餌にかじりついている最中でも、オスマウスがメスマウスを追い回している最中でも、この神経細胞を刺激すると直ちに飼育ケージの片隅に移動して、セルフグルーミングを始めます。自閉症患者では反復的な行動がしばしば見られますが、自閉症モデルマウスでは、セルフグルーミングが反復的な行動の典型と見なされています。自閉症とバソプレシンとの関わりも指摘されており、また自閉症では不眠や睡眠リズムの異常が好発することも知られています。室傍核バソプレシン神経細胞の機能・性質とその異常をさらに詳細に調べることで、睡眠・覚醒調節，反復行動，ストレス応答，不安，社会性行動などの間の繋がりが見えてくる可能性が考えられます。

【意義と今後の展望】

視床下部室傍核のバソプレシン神経細胞は、抗利尿ホルモンを分泌する細胞として有名ですが、本研究によりこの細胞が全く異なる新しい機能を持つことを明らかにしました。この細胞は、新奇環境など警戒が必要な状況下において、覚醒レベルを亢進する機能を持つと考えられます。また、覚醒システムを構成する新たな神経細胞を発見したことで、睡眠・覚醒の調節メカニズム、さらには睡眠障害の原因解明や治療法開発に発展することが期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、金沢大学超然プロジェクト、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、内藤記念科学振興財団、第一三共生命科学振興財団、花王健康科学研究会などの支援を受けて実施されました。

【掲載論文】

雑誌名：Current Biology

論文名：Vasopressin neurons in the paraventricular hypothalamus promote wakefulness via lateral hypothalamic orexin neurons

（視床下部室傍核のバソプレシン神経細胞は視床下部外側野のオレキシン神経細胞を介して覚醒を亢進する）

著者名：Md Tarikul Islam¹, Florian Rumpf^{1,2}, Yusuke Tsuno¹, Shota Kodani¹, Takeshi Sakurai³, Ayako Matsui¹, Takashi Maejima¹, Michihiro Mieda¹

（イスラム モハメド・タリクル，ランプ フロリアン，津野 祐輔，小谷 将太，櫻井 武，松井 綾子，前島 隆司，三枝 理博）

1. 金沢大学 医薬保健研究域 医学系
2. ヴェルツブルク大学 大学院 生命科学
3. 筑波大学 医学医療系／国際統合睡眠医科学研究機構

掲載日時：2022年7月29日にオンライン版掲載

URL: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(22\)01121-6](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(22)01121-6)

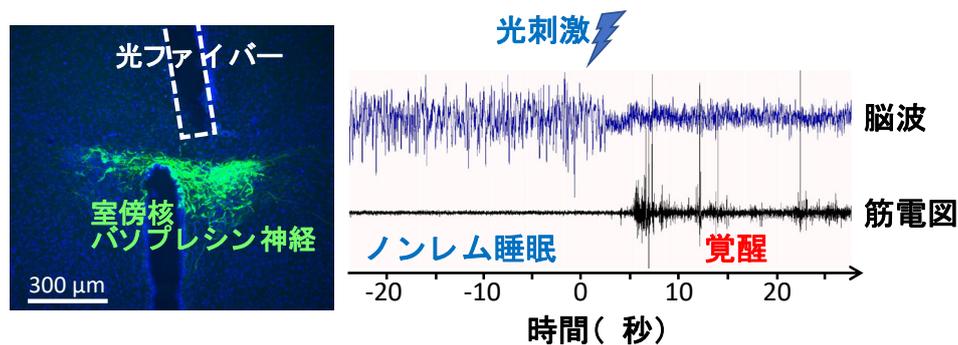


図 1. 視床下部室傍核のバソプレシン神経細胞を光遺伝学により刺激すると眠っているマウスが覚醒

左) 青色光を照射すると神経細胞を活性化させるタンパク質を緑色蛍光タンパク質と共に室傍核バソプレシン神経細胞に導入し、近傍に光ファイバーを留置した。

右) 脳波・筋電図で睡眠・覚醒を記録，ノンレム睡眠中のマウスで，光ファイバーを通して青色光をバソプレシン神経細胞に2秒間照射すると，約5秒後に覚醒に移行した。

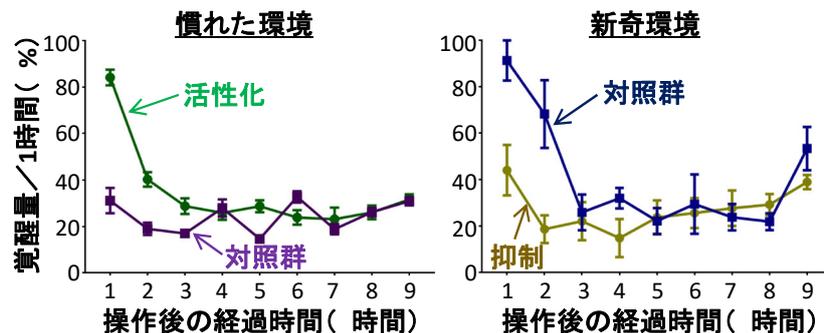


図 2. 視床下部室傍核のバソプレシン神経細胞は新奇環境ストレスによる覚醒亢進に必要

左) 慣れた環境にいるマウスにおいて，化学遺伝学 (※5) という手法で室傍核バソプレシン神経細胞を人為的に活性化すると，その後3時間にわたり覚醒量が増加した。

右) 新奇環境にマウスを移すと，その後2時間にわたり覚醒が増加した (「対照群」)，左

グラフ「対照群」と比較)。化学遺伝学的手法で室傍核バソプレシン神経細胞の活動を予め抑制しておくこと、新奇環境に移しても覚醒が殆ど増加しない(「抑制」, 左グラフ「対照群」とほぼ同じ)。

【用語解説】

※1 視床下部室傍核

視床下部は脳深部にある間脳の一部で、内分泌(ホルモン分泌)や自律機能の統合中枢である。ヒトでは脳重量の約0.3%、約4gの小さな組織である。室傍核は視床下部内の数ある神経核(神経細胞の集団)の一つであり、下垂体(数多くのホルモンを分泌)や自律神経、その他の脳領域に神経突起を延ばして接続しており、内分泌系や自律神経系等を通して、ストレス応答、循環血液量、摂食・エネルギー代謝、生殖機能、成長など、さまざまな生理機能を調節する。

※2 ホルモンおよび神経伝達物質

ホルモンは、体内において特定の器官・細胞により産生され、血液中に分泌されて体内を循環し、標的の細胞・器官に作用してさまざまな生理的反応を引き起こす、体内の情報伝達を担う分子の総称である(内分泌系)。神経伝達物質は、複数の神経細胞間、あるいは神経細胞と筋細胞や感覚細胞との間の局所的な情報伝達を担う分子の総称である。バソプレシンは、神経細胞から血液中に分泌されて腎臓などに作用するホルモンであり(神経内分泌)、また脳内で別の神経細胞に情報を伝える神経伝達物質としての機能も持つ。

※3 光遺伝学

光によって活性化されるタンパク分子を遺伝学的手法により特定の細胞に発現させ、その機能を光で操作する技術である。

※4 オレキシン

脳の視床下部の一部の神経によって産生される、アミノ酸約30個からなる神経ペプチド。脳内で神経間の情報を伝える神経伝達物質として働く。オレキシン神経細胞は視床下部から脳全体に神経線維を伸ばしており、その先端から放出されるオレキシンは多様な働きを持つ。代表的な機能として、覚醒を安定的に維持することが挙げられる。オレキシン神経細胞が失われると、日中の耐えがたい強い眠気(睡眠発作)や情動脱力発作(カタプレキシー)を主徴とする睡眠障害、ナルコレプシーを発症する。情動脱力発作は喜怒哀楽の感情が強く働いた時に起こり、全身あるいは膝、腰、あご、まぶたなどの体の筋肉の力が突然抜ける。

※5 化学遺伝学

光遺伝学と同様に、細胞の機能を人為的に操作する技術の一つ。人工的に設計した薬剤と、その薬剤により特異的に活性化される受容体の組み合わせを用いる。設計した薬剤は生体に投与してもそれだけでは何も作用を及ぼさない。生体内に人工受容体が存在しても、それだけでは何も起こらない。このような人工受容体を研究対象の細胞に遺伝学的手法により予め発現させ、人工薬剤を生体に投与して人工受容体を活性化することで、細胞の機能を人為的に操作する技術である。

※6 参考論文

雑誌名：Molecular Brain 第15巻 第1号 47頁 2022年5月掲載

論文名：Paraventricular hypothalamic vasopressin neurons induce self-grooming in mice

(マウスにおいて視床下部室傍核のバソプレシン神経細胞はセルフグルーミングを惹起する)

著者名：Md Tarikul Islam¹, Takashi Maejima¹, Ayako Matsui¹, Michihiro Mieda¹

(イスラム モハメド・タリクル, 前島 隆司, 松井 綾子, 三枝 理博)

1. 金沢大学 医薬保健研究域 医学系

URL: <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-022-00932-9>

【本件に関するお問い合わせ先】

<本研究内容に関すること>

金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

三枝 理博 (みえだ みちひろ)

TEL: 076-265-2170

Fax: 076-234-4224

E-mail: mieda@med.kanazawa-u.ac.jp

<広報担当>

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

藤橋 真紀 (ふじはし まき)

Tel : 076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp