

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	覚醒制御システムのコネクトミクス：睡眠・覚醒制御系の全解明
研究機関・部局・職名	金沢大学・医学系・教授
氏名	桜井 武

【研究目的】

睡眠は脳のメンテナンス過程であり、心身の健康を増進する上で非常に重要な現象である。睡眠はエネルギー恒常性や情動・ストレスなどにより大きな影響を受けることが知られており、エネルギー恒常性の維持機構や大脳辺縁系との関連を解明する必要がある。本研究は情動やストレス応答も含めて包括的に睡眠の制御機構を解明することを目標にしており、現代人の抱える精神的問題の解決に資する知見を与えることを目的とする。睡眠・覚醒の制御機構を他の脳機能との関連も含め包括的に理解することは生理学的な意義も大きい。本研究では、睡眠覚醒制御機構において重要な役割をもつオレキシンニューロンへの入力系および出力系の生理的機能を解析することを足がかりに、その入出力系を描出し、睡眠・覚醒制御のメカニズムを解明することを目的とする。また、オレキシン系に作用する新規生理活性ペプチドの探索および断眠脳のメタボローム解析を並行して行う。睡眠の生理機能や制御機構を解明することは、心身の健康や社会へ貢献する知見につながる。睡眠・覚醒の制御メカニズムの全貌を明らかにし、ひいては種々の病因不明の睡眠障害の解決につながる糸口を見いだす。並行してオレキシン産生ニューロンをアッセイ系として、脳内の生理活性物質をスクリーニングし、新たな生理活性物質の同定を目指す。さらに、既存の遺伝子改変マウスのスクリーニングにより睡眠に影響を与える遺伝子群の半網羅的探索も試みる。

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は、
1. オレキシン産生ニューロンの入出力系の解析、2. オレキシン系に作用する新規生理活性ペプチドの探索、3. 断眠脳のメタボローム解析、の3つの研究により、覚

醒制御に働く視床下部のオレキシン神経細胞の機能を解明しようとする提案である。これまでの所、項目1に多くのエネルギーを注いで実験が行われているが、研究代表者のこれまでの実績を考えてもここに重点を置くのは妥当な選択であったと思われる。さらに項目1の中で、A. オレキシン産生神経細胞への入力系の生理的意義と B. オレキシン産生神経細胞の出力系の生理的意義の二点について研究が進められた。その結果、一部の研究の遅れはあるものの、適切なマネジメントにより新たな研究が追加され、多くの優れた成果が得られた。特に、

- オレキシン産生神経細胞特異的に 5HT1A 遺伝子をノックアウトしたマウスを作成、セロトニン作動性線維の入力を遮断することで睡眠覚醒状態が不安定になることを見出した。
- オレキシン産生神経細胞へ投射する視索前野の GABA 作動性神経細胞を化学的、あるいは光遺伝学により刺激し、睡眠時間の延長が起こることを見出した。
- オレキシン 1 型受容体 (OX1R) 欠損マウスを利用して、青斑核での OX1R レスキュー実験を行い、この操作によって恐怖条件付けにおける障害が回復することを見出した。
- OX1R と OX2R 二重欠損マウスに、部位特異的にこれら受容体をレスキューし、青斑核の神経細胞が覚醒の維持に、縫線核の神経細胞がレム睡眠の抑制に関与することを見出した。

という4項目の明快な研究成果が得られており、優れた論文が発表されている。ただ、断眠脳のメタボローム解析に関しては、断眠によって変動する脳脊髄液中の物質をいくつか見出しているが、その生理的意義の解明には至っていない。

この年限のプログラムとしては当初の計画が壮大過ぎたことで、一部目的の成果が得られていない部分もあるが、全体としては特に優れた成果が得られたと判断する。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

睡眠と覚醒を制御するオレキシン産生ニューロンの入力系と出力系を特定し、その生理的機能を解明するという研究目的に関しては、当初の計画通りの成果を得ている。具体的には、睡眠覚醒状態の安定化に寄与するセロトニン入力、睡眠時間を制御する視索前野 GABA ニューロンからの抑制性入力、情動記憶の形成に関与する青斑核 OX1 受容体陽性ニューロンへの出力などの知見を得ている。また、新たな研究技術を駆使してオレキシンニューロンの機能を解析し、睡眠覚醒制御における役割を確認するとともに、2種の受容体 (OX1 と OX2) を介する特異的な機能を見いだした。睡眠・覚醒を制御する新規生理活性ペプチドの同定に関しては研究の進捗に若干の遅延があるが、技術的な問題点を克服しつつあり、今後の研究に期待がもてる段階に達したように思える。

以上、当初の目的が全て達成されたとは必ずしも言えず一部達成と判断したが、実際にはほぼ全て達成されたと考えても良い達成状況と思われる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

これまでの研究により、このグループがオレキシン産生神経細胞とオレキシン受容体発現細胞について、様々な個体レベルでの遺伝子操作を可能とする技術やマウスリソースを蓄積し、実際に活用してきた点は高く評価することができる。また前述の成果に利用されている、DREADD (designer receptors exclusively activated by a designer drug) と総称される、人工的なリガンドと変異受容体の組み合わせを利用して、個体レベルで化学的な手法を用いてオレキシン産生神経細胞や GABA 作動性神経細胞の活性をコントロールする技術の開発は当初の目的を超えた成果であり高く評価できる。これらのマウス遺伝学のツールは、睡眠と覚醒の分子機構や神経回路の性質を個体レベルで解析するには必須のものであり、国際的にも優位性が高い技術であると考えられる。

前述した研究成果は、いずれもオレキシン産生神経細胞への入力系の果たす役割を個体レベルでの機能として明確に示した点でこれまでの覚醒制御システムの理解に新しい観点を加えるものとして評価できる。またオレキシン産生細胞からの出力系の機能においても、研究成果があり、これらはいずれも睡眠の制御、レム睡眠の制御に新しい知見を加えるものである。特に、縫線核のセロトニン神経細胞がレム睡眠の抑制に関与するという発見は、レム睡眠の制御についてはその機構が不明であることから、特にブレークスルーとなる成果である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

現代社会では睡眠不足は大きな問題となっており、ナルコレプシーの様な睡眠障害を明確な症状とする疾患だけではなく、うつ病などの精神疾患における問題、さらにより軽度の睡眠障害による注意力の減退や視床下部機能、免疫機能の低下などの問題を引き起こすことが報告されている。本研究課題はこれらの睡眠・覚醒に関連した疾患や身体問題に対して貢献することが期待できる内容であり、長期的な目標としては、視床下部の睡眠・覚醒を制御する神経回路が働く原理を明らかにすることで、これらの病態への根本的な治療方策を提示できる可能性がある。また、オレキシン拮抗薬が睡眠障害治療薬として臨床応用されようとしている 2014 年の段階でその作用機序や副作用を考える上で重要な基礎的知見を与えたという点からもライフ・イノベーションへの貢献の大きい成果と思われる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

前述したように、本研究課題は遺伝子改変マウスの交配を前提とした実験が計画されているために、計画の進捗はどうしても予定よりも遅れがちになるが、研究計画の進展にあわせて柔軟に複数の計画を実施するなどの適切なマネジメントが行われることで、順調に研究成果が出ていると評価できる。掲載済み論文も 26 件あり、その中には神経科学分野での国際的一流誌が多く含まれている。

助成金の利用については、備品の購入、消耗品や人件費への支出の額など、いずれも適切なものであると考える。

国民との科学技術対話に関しては、掲載論文紹介の新聞記事が 14 件に達するなど適切になされたと判断される。