

ムーンショット目標7 シンポジウム2022



睡眠と冬眠：二つの「眠り」の謎に挑む

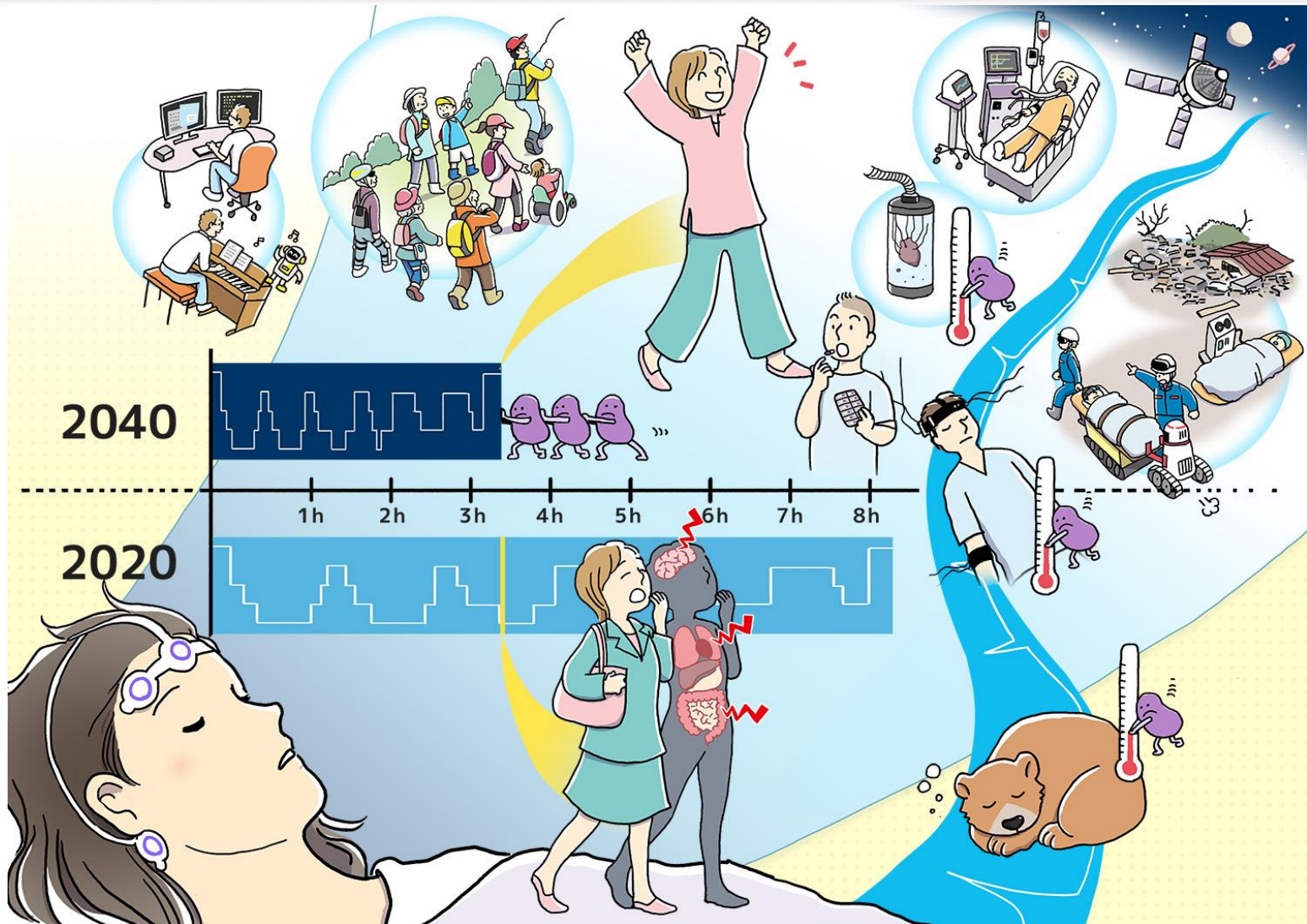
筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 機構長/教授
柳沢正史

2022年7月16日

International Institute for Integrative Sleep Medicine
University of Tsukuba



本プロジェクトの目指す2040年の社会の姿



ムーンショット目標とインパクト

研究開発項目 1

睡眠時間
セットポイント調整
技術の実用化

研究開発項目 2

睡眠負債起因
疾患の予防技術の
実用化

研究開発項目 3

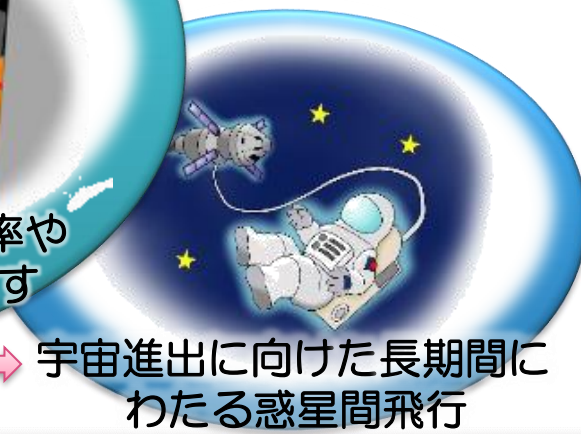
疾患リスク
予測法と予防技術を
有機的に結合

研究開発項目 4

災害時対応
睡眠メディカルネット
ワークの全国展開

研究開発項目 5

人工冬眠技術の実用化



この1年のプロジェクトの進捗まとめ

研究開発目標1
健康なショートスリープによる睡眠からの解放



ノンレム睡眠・レム睡眠を制御する
神経細胞内シグナル伝達系の探索

研究開発項目2
睡眠負債で病気にならない社会



レム睡眠ゲーティング機構の
解明

研究開発項目3
睡眠トレンドに基づくテラーメイド予防医療



脳波測定デバイス
InSomnografの開発

研究開発項目4
どこでも災害時でも睡眠医療へアクセスできる社会



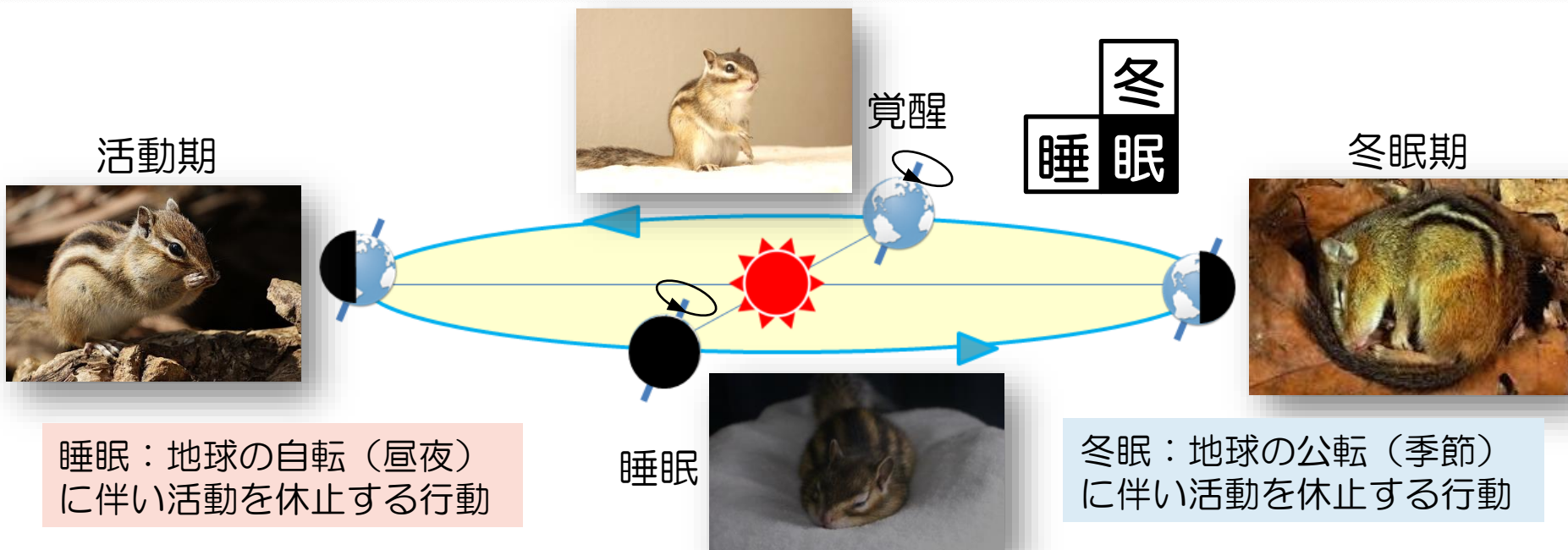
移動睡眠ラボ：実証試験車開発

研究開発項目5
人工冬眠技術で緊急時や災害時でも死亡率や
後遺症を劇的に減らせる社会



冬眠様行動の誘導法の開発と
応用

睡眠と冬眠：神経科学に残された謎としての二つの「眠り」



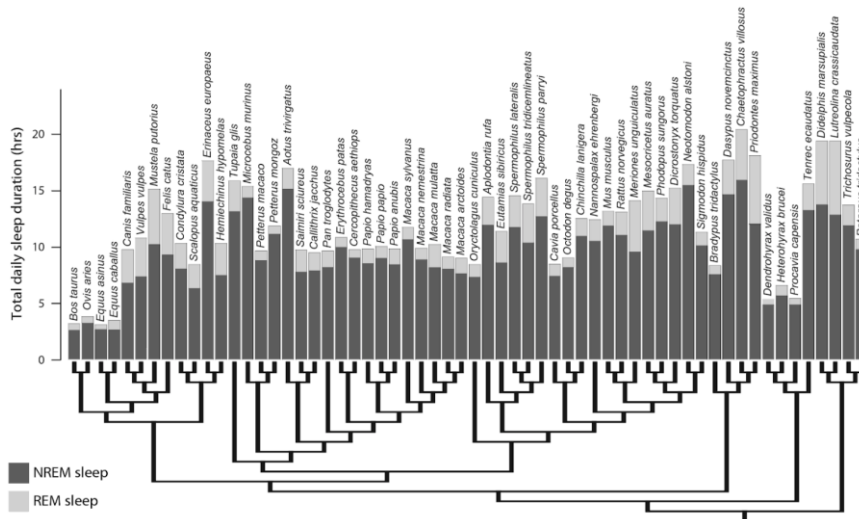
哺乳類の睡眠時間は種によって異なる

種	平均睡眠時間	種	平均睡眠時間
トラ	15.8	羊	3.8
猫	12.1	アフリカ象	3.3
チンパンジー	9.7	馬	2.9
ヒト (成人)	8.0	キリン	1.9

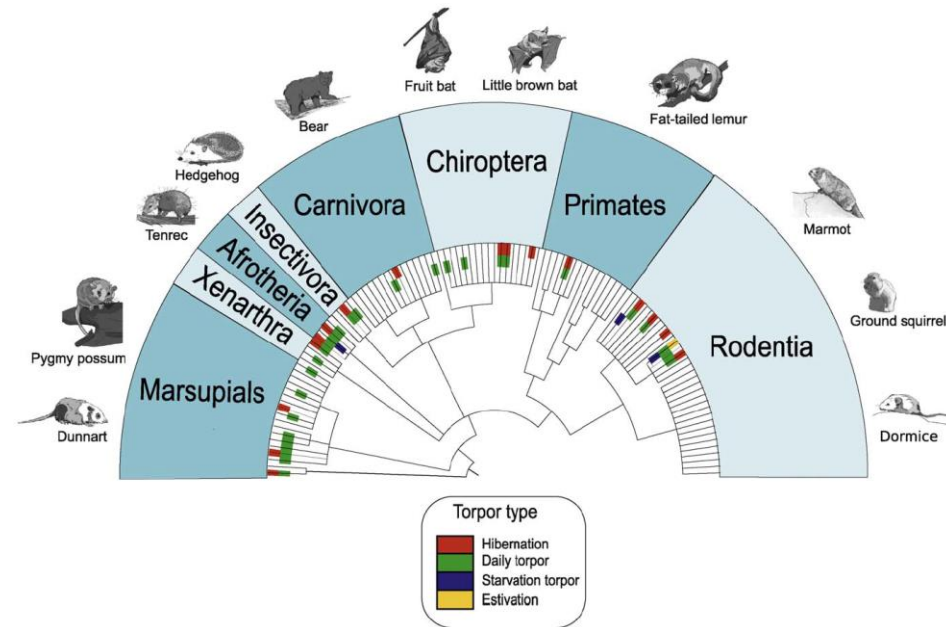
哺乳類18目4,070種のうち7目183種が冬眠

目	科	種数	代表的な種
霊長目	コビトキツネザル科	3	フトオコビトキツネザル
食肉目	クマ科	4	ツキノワグマ、 ホッキョクグマ (メスのみ)
齧歯目	リス科	58	ジュウサンセンジリス

陸生哺乳類における睡眠時間



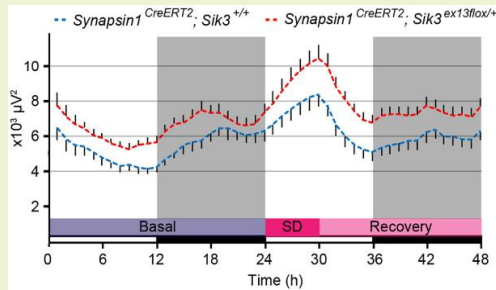
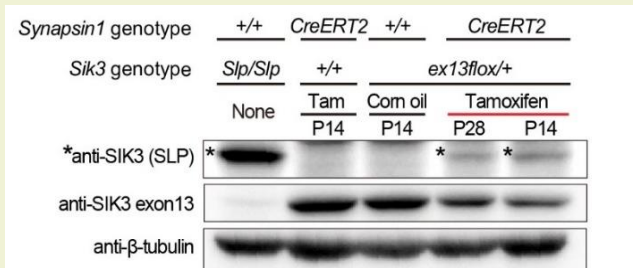
冬眠・休眠能力を持つ哺乳類



McNamara, Barton, Nunn (ed.) "Evolution of Sleep" Cambridge University Press (2010)

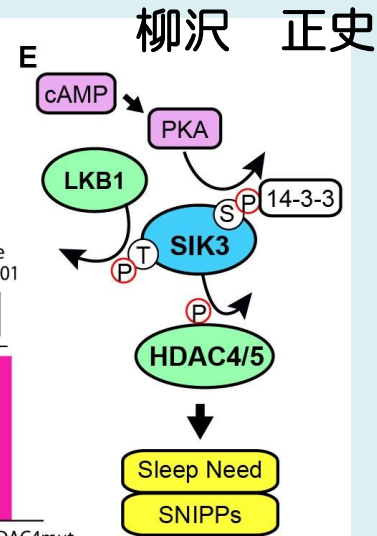
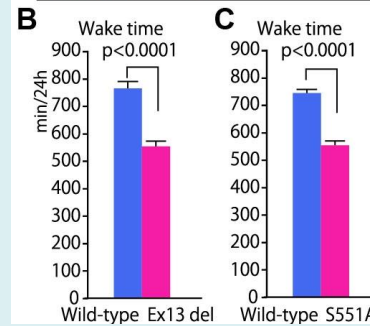
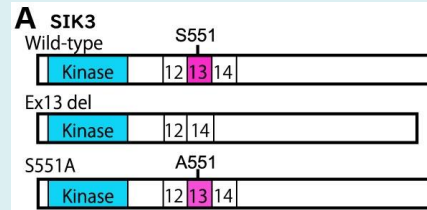
Melvin, Andrews, Trends Endocrinol Metab 20:490-498 (2009)

ノンレム睡眠・レム睡眠を制御する 神経細胞内シグナル伝達系の探索



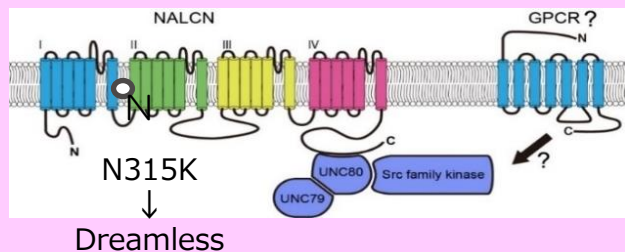
乳児期以降にニューロンの変異型SIK3を発現させると睡眠要求（ノンレム睡眠中デルタ波成分）が増大した

Iwasaki et al. *J Neurosci* 2021

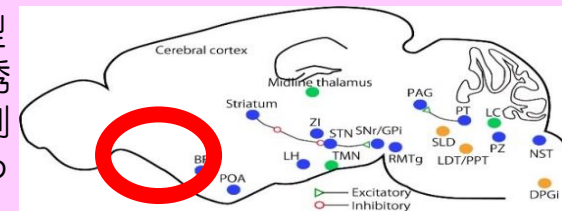


遺伝学改変マウスおよびウイルスベクターを用いた方法によってSIK3を中心としたノンレム睡眠制御のシグナル伝達系の解明が進展した

Honda et al. *PNAS* 2018, Wang et al. *Nature* 2018, Kim et al. *Nature*, in revision, Liu et al. *Nature*, in revision



イオンチャネルNALCNの機能獲得型変異および機能欠失を部位特異的に誘導することで脳幹部以外のレム睡眠制御部位（赤丸）の存在が明らかになった

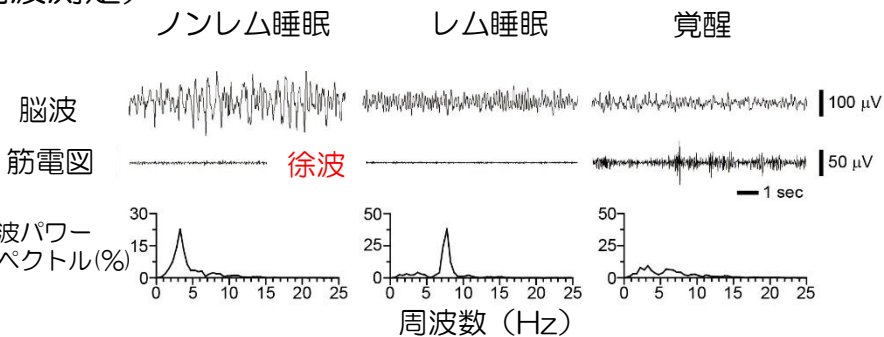
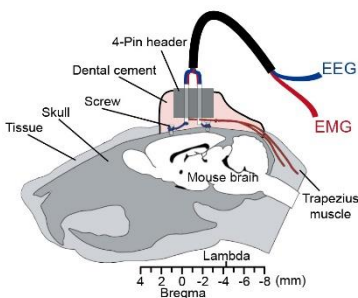


Funato et al. *Nature* 2016

脳波を徐波化する神経メカニズムの解明

マウスの睡眠計測（脳波測定）

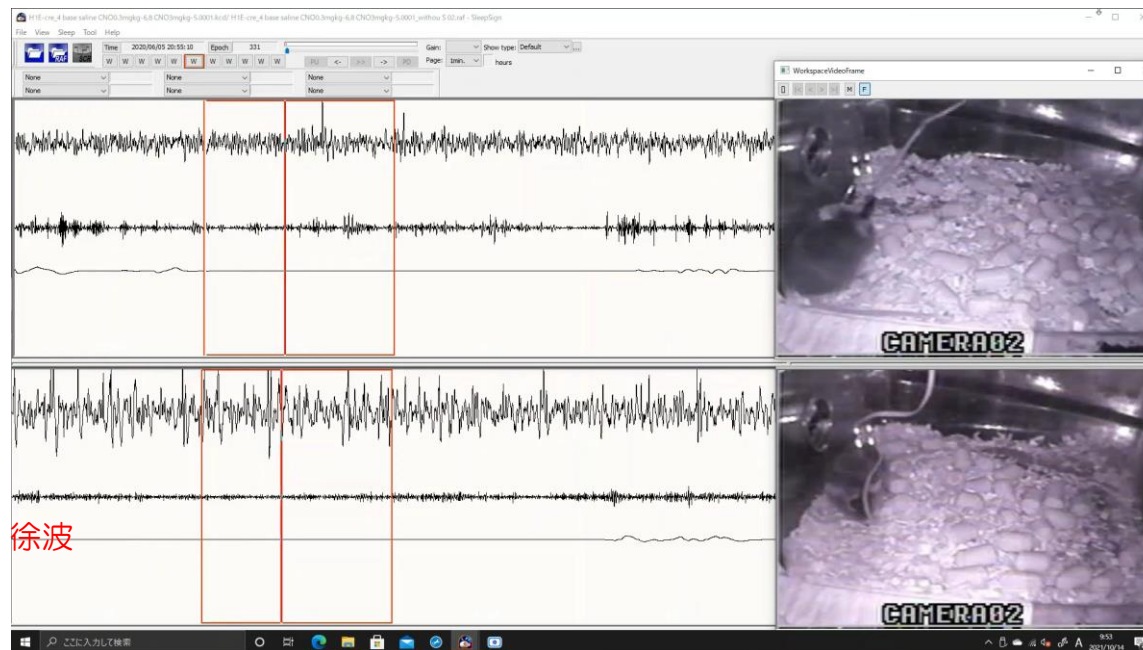
大石 陽



覚醒→眠気増加→睡眠の過程で脳波が低周波にシフトする（徐波化）メカニズムは不明である

通常

脳波
筋電図
自発運動活性



H1神経
活性抑制

脳波
筋電図
自発運動活性

5秒

マウスにおけるレム睡眠ゲーティング機構を解明 ～扁桃体におけるドーパミンの新たな役割の発見～

長谷川 恵美

Hasegawa, et al. *Science* 2022



- 側坐核
- 扁桃体基底外側核
- 腹側被蓋野のドーパミンニューロン

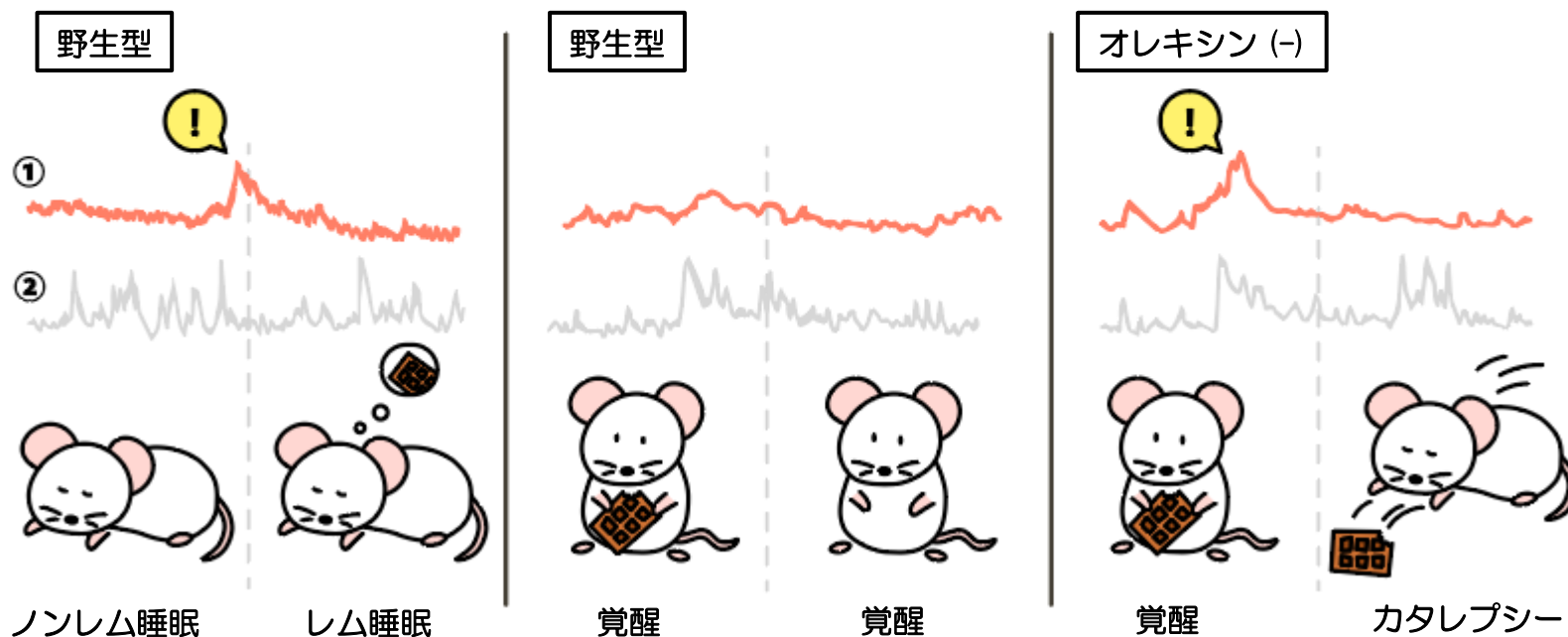
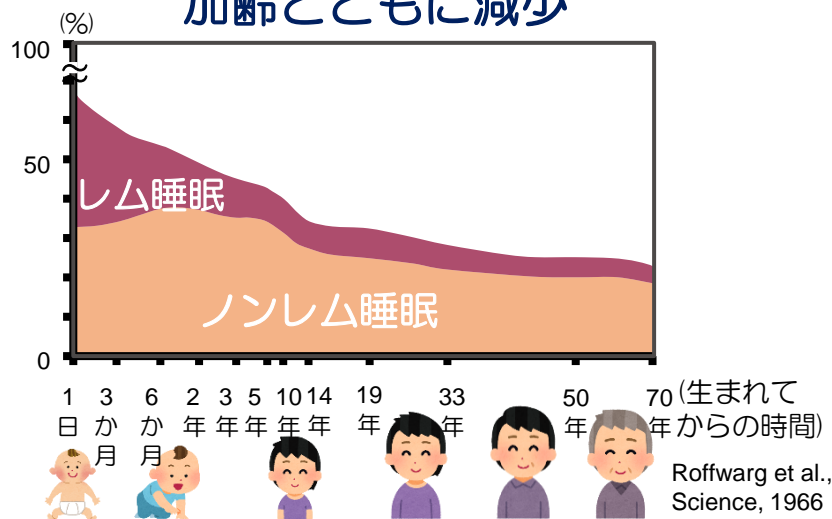


Illustration: Sara Kobayashi

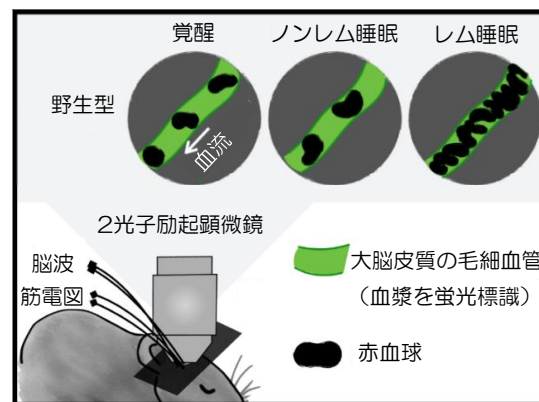
レム睡眠に注目した神経疾患の理解

林 悠^{1,2,3} (1東京大学・2筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIS) ・3京都大学)

レム睡眠は新生児に多く、
加齢とともに減少



レム睡眠中の脳の微小環境の可視化



レム睡眠中に大脳皮質の毛細血管血流が大幅に上昇

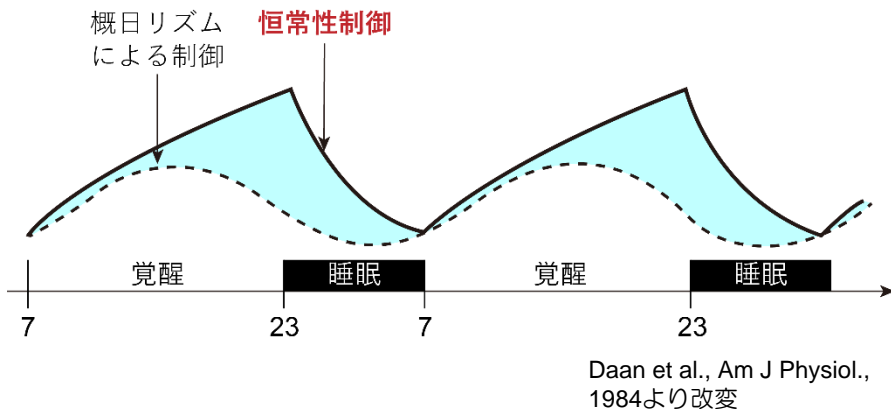
Tsai et al., Cell Reports, 2021

- ◆ レム睡眠が脳の発達や老化に関わっている可能性
- ◆ レム睡眠の異常の改善で疾患や加齢に伴う不調を改善できる可能性

考察：

- 哺乳類の巨大化した大脳皮質における十分な物質交換にはレム睡眠が重要？
- レム睡眠が少ない人は認知症のリスクが高い理由の1つは物質交換の効率低下？

起き続けると眠気が溜まる (恒常性制御)



どこにどのように眠気が溜まっているのかはわかっていない

- ◆ 睡眠の恒常性制御を理解することは睡眠障害の治療開発につながる

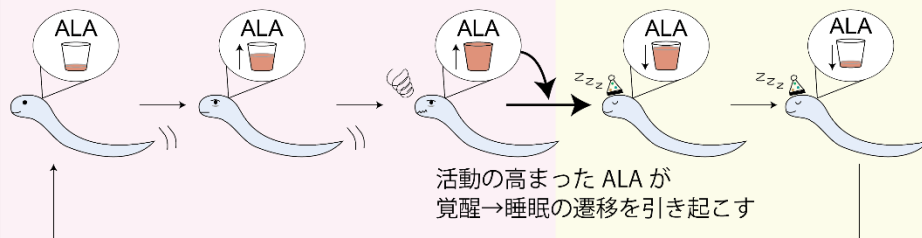
カルシウムイメージングによる 覚醒時間を計測する神経細胞の探索

覚醒中

ALA の活動が徐々に高まる
(細胞内カルシウムイオン濃度が上昇)
= 「眠気」がたまる

睡眠中

ALA の活動が低くなる
(細胞内カルシウムイオン濃度が低下)
= 「眠気」がなくなっていく



ALAは覚醒時間を計測して、
睡眠を誘導する神経細胞である

Miyazaki et al.,
iScience, 2022

考察：

- ALAのこの機能には*ceh-17*という遺伝子が欠かせない。*ceh-17*は哺乳類にも保存されており、この遺伝子を手がかりに哺乳類の恒常性制御の機序を解き明かせる？

新規オレキシン受容体作動薬の創製

齊藤 毅

ナルコレプシー

- 日中の耐えがたい眠気、情動脱力発作、睡眠麻痺などを主症状とする睡眠覚醒障害
- オレキシン産生神経の脱落により発症することから、オレキシン受容体作動薬が新たな治療薬として期待される。

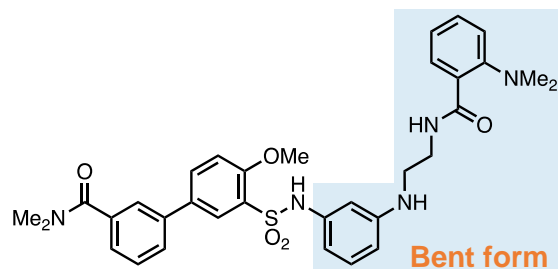
情動脱力発作



©National Geographic

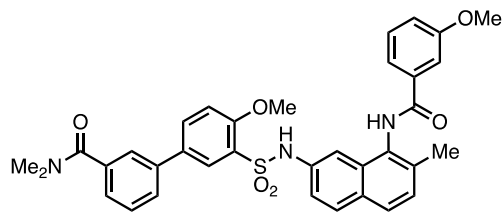
【研究の目的】

YNT-185を基盤とした強力なオレキシン受容体作動薬の取得



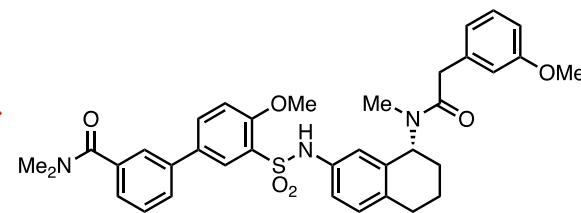
YNT-185

EC₅₀ = 28 nM



YNT-3757

EC₅₀ = 5.66 nM



YNT-3638

EC₅₀ = 0.58 nM

活性配座を立体的に制御する方法により、

オレキシン受容体作動活性を**50**倍向上させることに成功

脳波測定デバイスInSomnografの開発

樋江井 哲郎

PSGとの一致率86.9%を達成 既存の医療機器製品と遜色ないレベルに

プロトタイプ



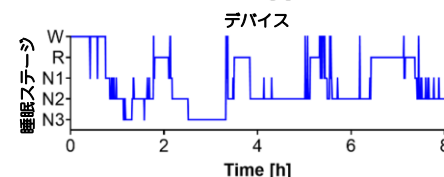
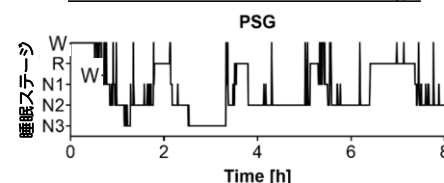
InSomnograf K1



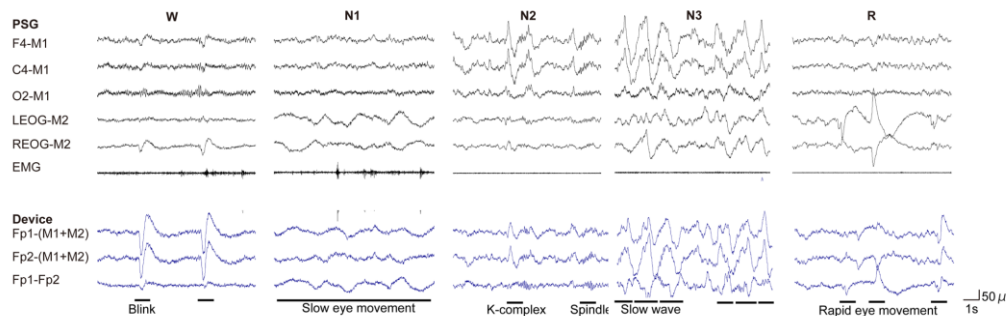
InSomnograf K2



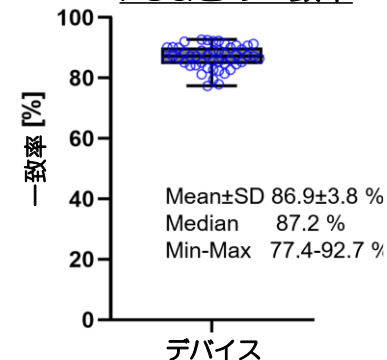
ヒプノグラフによる比較



脳波の生データ



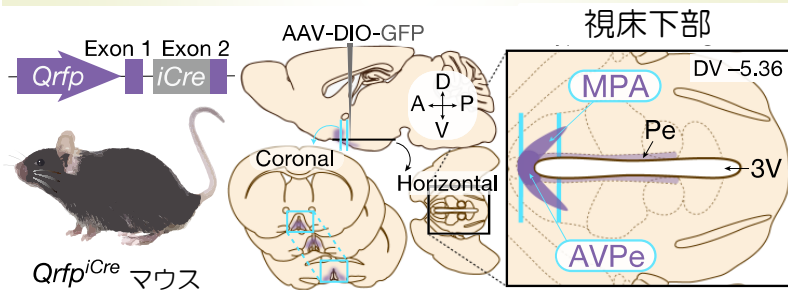
PSGとの一致率



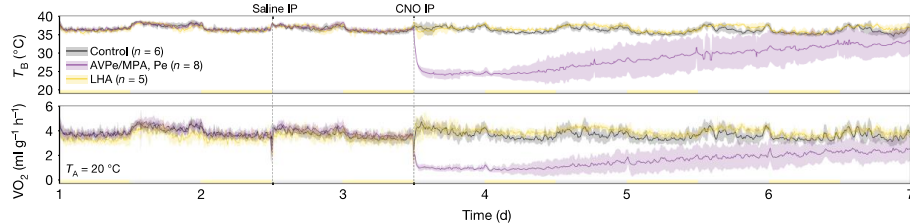
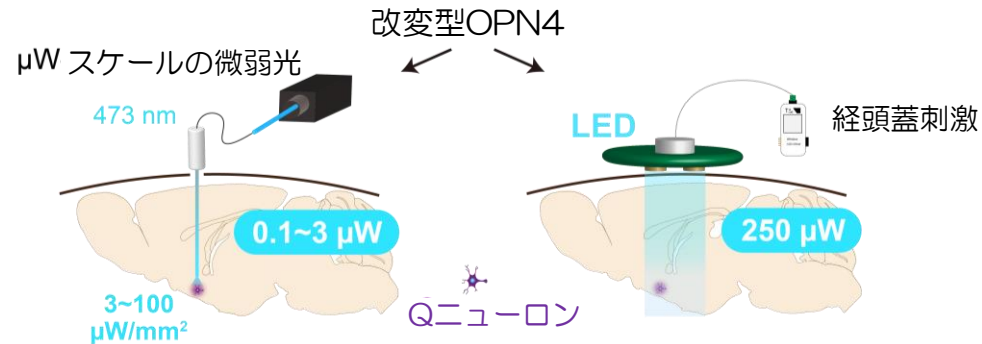
冬眠様行動の誘導法の開発と応用

平野 有沙

従来の冬眠誘導法



光を用いた超高感度・高時間分解能での制御

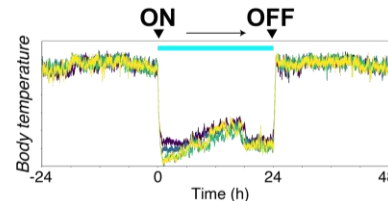


復温に長い時間がかかる
→自然の冬眠との相違

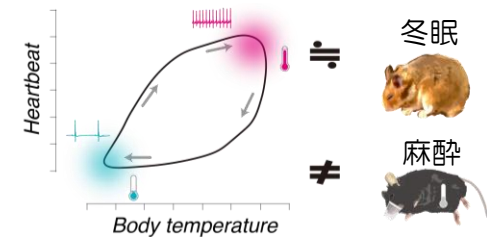
Takahashi, et al., Nature, 2020.



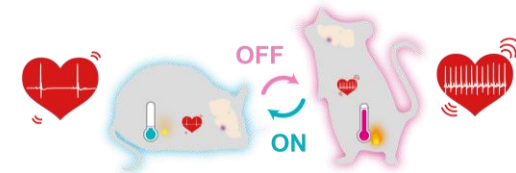
安定した24時間刺激が可能



自然の冬眠に極めて似た生理応答



高い時間分解能



Takahashi, Hirano et al., in revision.

睡眠と冬眠の謎に挑む



柳沢/船戸 研究室



戸田研究室



坂口研究室

睡眠制御の分子遺伝学

睡眠と脳の再生

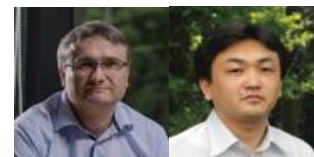


分子遺伝学
神経科学



櫻井/平野 研究室

冬眠・概日リズム
情動記憶と睡眠



Lazarus/大石 研究室

モチベーションと睡眠



北川研究室

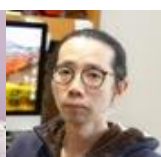


史研究室



Liu/櫻井 研究室

恐怖、性行動と睡眠



Liu/櫻井 研究室

睡眠のデータサイエンス



Greene/Vogt 研究室

睡眠の神経回路



本城研究室

睡眠覚醒の
恒常性



林研究室

レム睡眠の意義
睡眠の進化



神林研究室

臨床睡眠研究



ヒト睡眠生理学



創薬科学



徳山/大蔵研究室

スポーツと睡眠と代謝



阿部研究室

睡眠生理学



杵村/斎藤 研究室

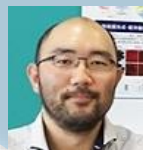
医薬品化学

国内および海外から召集するトップレベル研究者

冬眠



松本正幸
筑波大学医学医療系
教授



砂川玄志郎
理化学研究所生命機能科学研究センター
老化分子生物学研究チーム
上級研究員



クリフォード・セイパー
ハーバード大学医学部・James Jackson
Putnam神経科学部門長、教授



ヴラディスラフ・ヴヤゾフスキー
オックスフォード大学生理学解剖学遺伝学部
准教授

睡眠



チンファ・リュウ
北京生命科学研究所
主席研究員

数理・AI



栗野盛光
慶應義塾大学経済学部
教授



天笠俊之
筑波大学計算科学研究センター
教授



尾崎遼
筑波大学医学医療系
人工知能科学センター
准教授



安東弘泰
東北大学材料科学高等研究所
教授