

睡眠覚醒の分子機構

Molecular mechanism of sleep-wake regulation

裏出良博

Yoshihiro URADE

(財) 大阪バイオサイエンス研究所

Osaka Bioscience Institute.

健康な生活に睡眠は不可欠であり、ヒトは人生の約3分の1を眠りに費やす。しかし、睡眠の目的や調節機構など、睡眠に関する疑問の多くは科学的に未解明のままである。「睡眠が覚醒中に脳内に蓄積される睡眠物質により誘発される」という睡眠調節の概念は、約1世紀前に提唱された。現在までに数十種類におよぶ睡眠物質が同定されているが、その中で我々が研究をすすめているプロスタグランジン(PG) D₂は、最も強力な内因性睡眠物質であり、極めて生理的な睡眠を誘発する。我々は、様々な遺伝子欠損マウスを用いて、PGD₂による睡眠誘発の分子機構の解明を進めてきた。その結果、現在ではPGD₂は分子レベルでの作用機構が最も明確な睡眠物質として世界の学会で認められている。PGD₂の睡眠誘発作用の発見により、睡眠・覚醒調節系の解析が飛躍的に進み、以下のような調節機構が明らかになった。

PGD₂は、脳を包むくも膜や脳実質のオリゴデンドログリアに局在するリポカリン型 PGD 合成酵素により産生され、脳脊髄液に分泌されて睡眠ホルモンとして脳内を循環する。その脳脊髄液内の濃度は、睡眠覚醒リズムと相関した日内変動を示し、断眠時間に依存して増加する。その後、視交叉から視床下部後部に至るくも膜に局在する DP1 受容体を刺激して、局所のくも膜下腔のアデノシン濃度を上昇させる。アデノシンは第2の睡眠物質として脳の実質に拡散し、アデノシン A_{2A}受容体を持つ神経細胞を刺激して、視床下部前部の睡眠中枢（腹側外側視索前野：VLPO）を活性化する。同時に、VLPO から GABA およびガラニン系の抑制性投射を受けるヒスタミン系覚醒中枢（結節乳頭核：TMN）の活動を抑制して睡眠を誘発する。一方、ナルコレプシーの発症に関わる神経ペプチドであるオレキシン（ヒポクレチン）や、PGD₂の構造異性体である PGE₂は、ヒスタミン系覚醒中枢を刺激して覚醒を誘発する。この睡眠覚醒調節の情報伝達系は、カフェインのアデノシン A_{2A}受容体に対する拮抗作用による睡眠阻害や、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬による睡眠誘発を合理的に説明するものであり、PGD₂やアデノシンなどの睡眠物質による液性調節系と、モノアミン神経系を含むシナプス伝達系を統合できる優れたモデルである。現在、我々はマウスの睡眠測定用に開発されたシステムを応用した簡易型睡眠計の開発や、睡眠覚醒の調節作用を持つ天然素材の探索、睡眠中に脳内で起きる変化を遺伝子レベルで網羅的に解析する研究も進めている。