

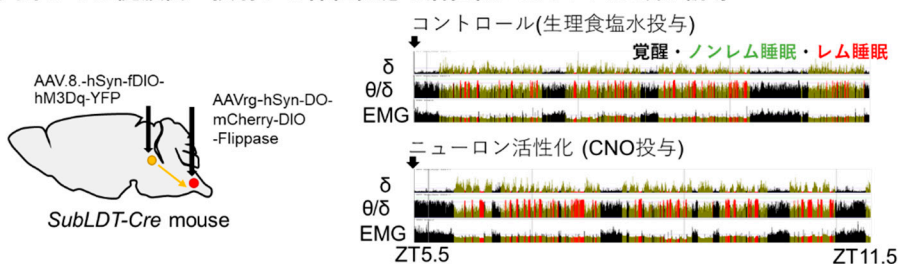
【目的】 我々ヒトを含む哺乳類の睡眠はレム (Rapid Eye Movement) 睡眠とノンレム (non-REM) 睡眠という2つのステージから構成される。ノンレム睡眠中には大脳皮質がゆったりと同期した活動を示し徐波と呼ばれる脳波が観察され、ノンレム睡眠中の徐波は記憶の固定に関わる。その一方、レム睡眠中の大脳皮質の神経細胞は覚醒時と同様の活発な活動を示し、レム睡眠中は急速な眼球運動を伴うなど末梢でも大きな変化が起きる。睡眠の制御メカニズムを明らかにしようとこれまで数多くの研究が行われてきた。本研究では、とりわけ理解が進んでいないレム睡眠の誘導のメカニズムの解明を試みた。古典的な破壊実験・薬理実験から注目されてきた脳幹に着目した。脳幹は様々な機能に関わる神経細胞が混在するため、破壊実験や薬理実験では特異性を欠き、レム睡眠を誘導する神経機構の詳細な解析は難しいと考えた。そこで遺伝学的手法を用い、レム睡眠の誘導を担う神経細胞の同定を試みた。

【方法】 破壊実験・薬理実験からレム睡眠の誘導に重要であるとされる脳幹の橋被蓋野に着目した。同領域で遺伝子組換え酵素 Cre を発現するノックインマウス (*SubLDT-Cre*) マウスを作製した。同マウスの脳幹の橋被蓋野に蛍光分子を発現するアデノ随伴ウイルスベクターを注入し、同領域の投射先を調べた。次に高効率で軸索末端から感染するアデノ随伴ウイルスベクターと化学遺伝学を組み合わせ、橋被蓋野内の神経細胞を投射経路ごと活性化した際にレム睡眠に与える影響を調べた。本研究で用いた化学遺伝学の hM3Dq 受容体は、マウスの内在性のリガンドには反応せず、人工リガンド CNO (clozapine-N-oxide) により一過性の神経発火を促す人工受容体である。

【結果】 *SubLDT-Cre* マウスにおける橋被蓋野の神経細胞の投射先を調べるために、同マウスの橋被蓋野にプレシナプスで蛍光分子を発現するアデノ随伴ウイルスベクターを微量注入した。レム睡眠中の筋弛緩の制御に重要とされる延髄の腹側部と覚醒時の脳波の制御に関わるとされる前脳基底部に強い投射が観察された。まず橋被蓋野から延髄腹側へと投射を送る神経細胞の活動を化学遺伝学により活性化させたところレム睡眠量が増加した。本結果からこれまで謎であったレム睡眠を誘導する神経細胞が実際に橋被蓋野に存在することが明らかになった。また、同様の手法を用いて橋被蓋野から前脳基底へ投射する神経細胞の活動を化学遺伝学で操作したところ、前述の結果とは反対にノンレム睡眠が誘導された。本研究により、マウス橋被蓋がレム睡眠とノンレム睡眠の誘導それぞれに重要であることが明らかになった (柏木ら、未発表)。

本研究で明らかにした睡眠を制御する新規神経回路

橋被蓋野から延髄腹側へ投射する神経細胞の活性化によりレム睡眠が誘導



橋被蓋野から前脳基底核へ投射する神経細胞の活性化によりノンレム睡眠が誘導

