昭和女子大学 健康デザイン学科
特殊研究講座

睡眠を制御する遺伝子研究の最前線

名古屋市立大学大学院薬学研究科
藤田医科大学病院 精神科
粂 和彦

2026/11/04

睡眠を制御する遺伝子研究の最前線

1. 睡眠の謎：睡眠の研究の歴史
2. 睡眠制御機構：覚醒中枢（オン・オフ）
3. 睡眠制御機構：睡眠物質と恒常性維持
4. 睡眠制御機構：概日リズムとの関係
5. 細胞レベルの時計：概日リズムの仕組み
6. ショウジョウバエの睡眠の発見
7. 細胞レベルの睡眠：神経細胞の同期現象
8. オレキシンとナルコレプシー
9. 睡眠制御遺伝子の発見
10. リン酸化仮説と最新の理論

睡眠の謎：睡眠の研究の歴史

1. 睡眠の謎：大きく分けて２つ

なぜ眠るのか？　Why do we sleep？

どのように眠るのか？ How do we sleep?

→睡眠が必要な理由

→睡眠を作り出す仕組み

睡眠研究の歴史　1

BC2600　ギルガメッシュ 不眠症(喪失体験後)

平安時代　「病草紙」：不眠症の記載(肥満も)

17世紀　　ナルコレプシーの記載

18世紀　　ディケンズ: ピックウィック病
(睡眠時無呼吸症候群)



1909　石森国臣(名大): 睡眠物質を発見

1913　Legendre/Pieron: 睡眠毒素を発見

1917　von Economo: 嗜眠性脳炎の研究

1940　Hess(49 NP): 睡眠中枢発見(電気刺激睡眠誘導)

1949　Moruzzi, Magoun:上行性網様体賦活系
→覚醒中枢と覚醒物質

睡眠研究の歴史　2

1953　Aserinsky, Kleitman: REM睡眠発見

←1924 Hans Berger: 脳波計開発

1958-60 Dement, Jouvet, 島薗: REM睡眠の解析

夢幻様行動の発見→Shenck の RBD発見へ

1976　Guilleminault: 睡眠時無呼吸症候群

1982　Borbély: 二過程モデル→概日リズムとの関係

1986　Schenck: レム睡眠行動障害 RBD

1997　Joe Takahashi: ヒトの時計遺伝子

1999　粂, Reppert: クリプトクロームの発見

1999　柳沢正史, Mignot: Narcolepsy/Orexin の発見

2000　西野精治: ヒトのナルコレプシーとオレキシン

睡眠研究の歴史　3

2000　Hendricks, Shaw: ハエの睡眠の記載

→新規動物モデル: 魚, 昆虫, 線虫, 爬虫類, タコ, クラゲ

2004　G. Tononi: 局所睡眠の発見

2005-　粂: ショウジョウバエで dopamine が覚醒制御、
Calcineurine(2012) NMDAR(2015) の睡眠制御発見

2013　Nedergaard: グリンファティックシステム発見

2016　上田泰己: カルシウム仮説提唱(CaMK2, NMDAR)

2016　柳沢、粂：Sleepy (SIK3) 遺伝子発見

2018　柳沢: SNIPPs 発見→リン酸化仮説

2018　上田: ACh受容帯がレム睡眠に必須

2024　上田: マウス Calcineurine/PKA 睡眠関与発見

2026　Alex Schier: POAと縫線核が睡眠負債を制御

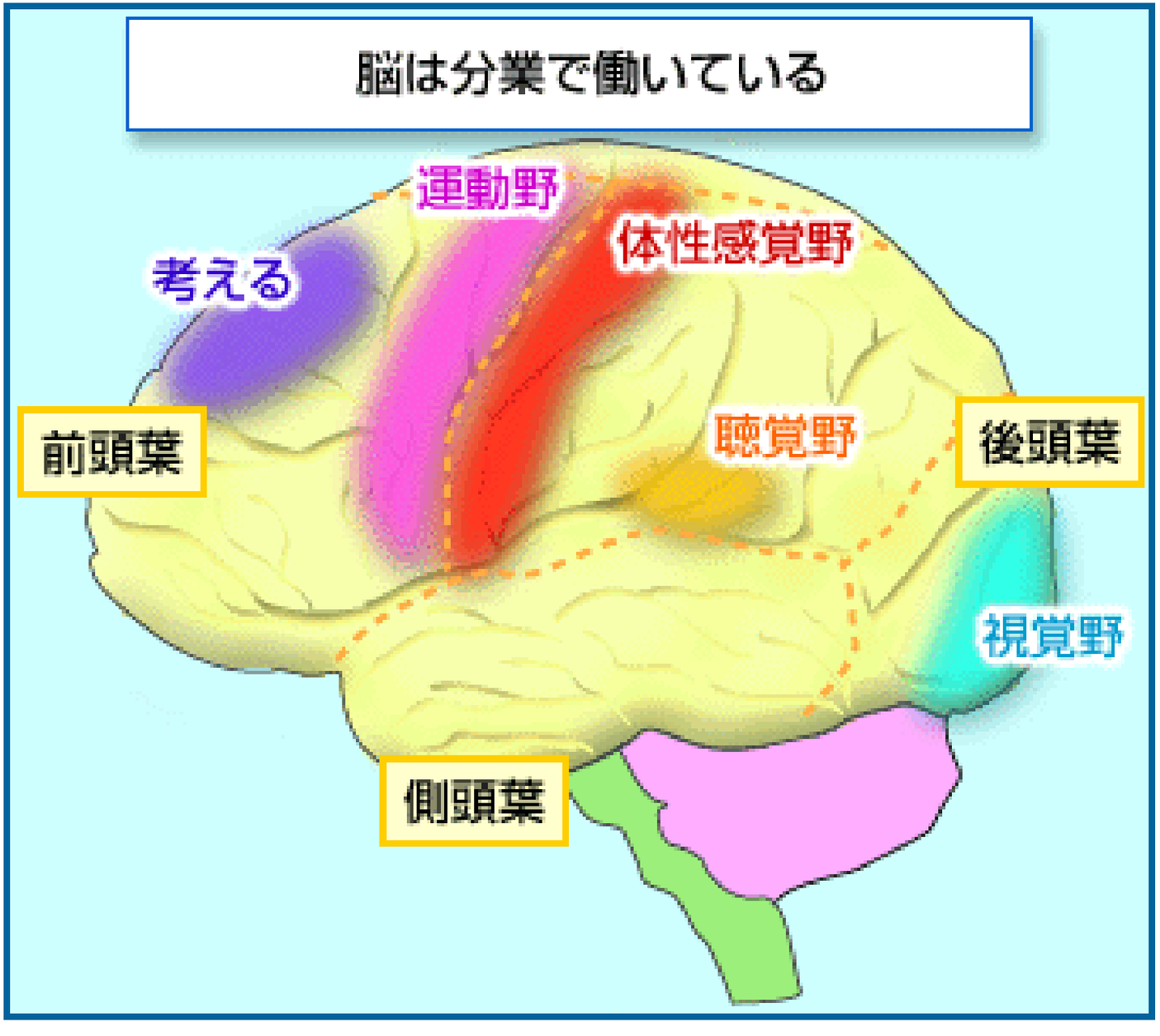
睡眠制御機構：覚醒中枢（オン・オフ）

２．睡眠制御機構（覚醒中枢）

- 「睡眠」は、一過性可逆性の意識喪失
  →意識がないから、反応がなく、記憶も残らない。
  →意識を定義しないと、睡眠は定義できない！

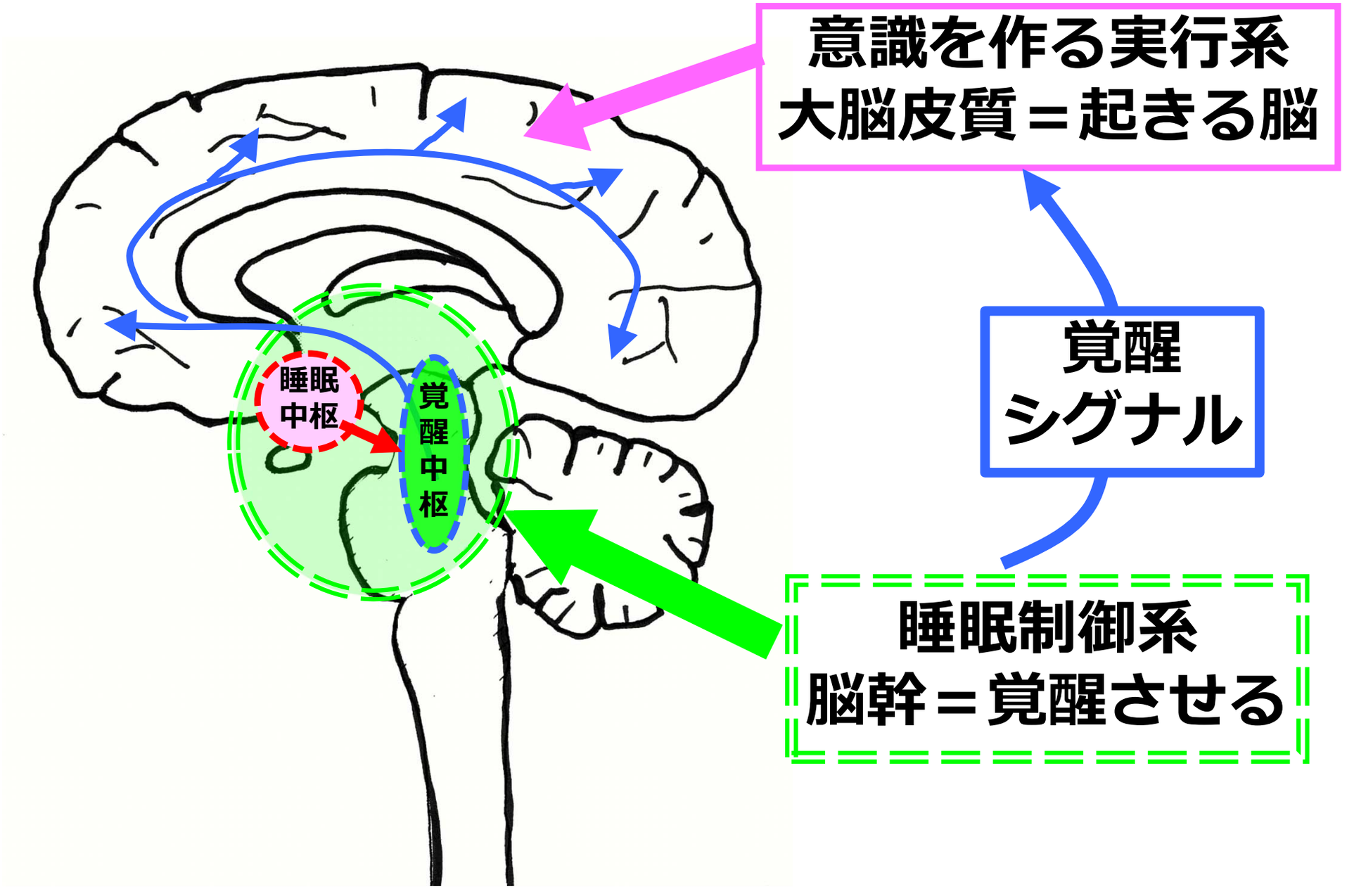
- 「意識」は大脳皮質の機能
- 大脳皮質の活動性を、脳幹部の間脳視床・視床下部、さらに中脳・橋・延髄からの入力が制御
- 下位(脳幹)からの入力は、基本的に「覚醒系」
  →上行性網様体賦活系と呼ばれる
- 「覚醒中枢」を抑制するのが「睡眠中枢」
- 覚醒系は、モノアミン類や、オレキシン
- 睡眠中枢は、抑制性のGABAが主に使われる

大脳皮質（脳の一番外側の部分）

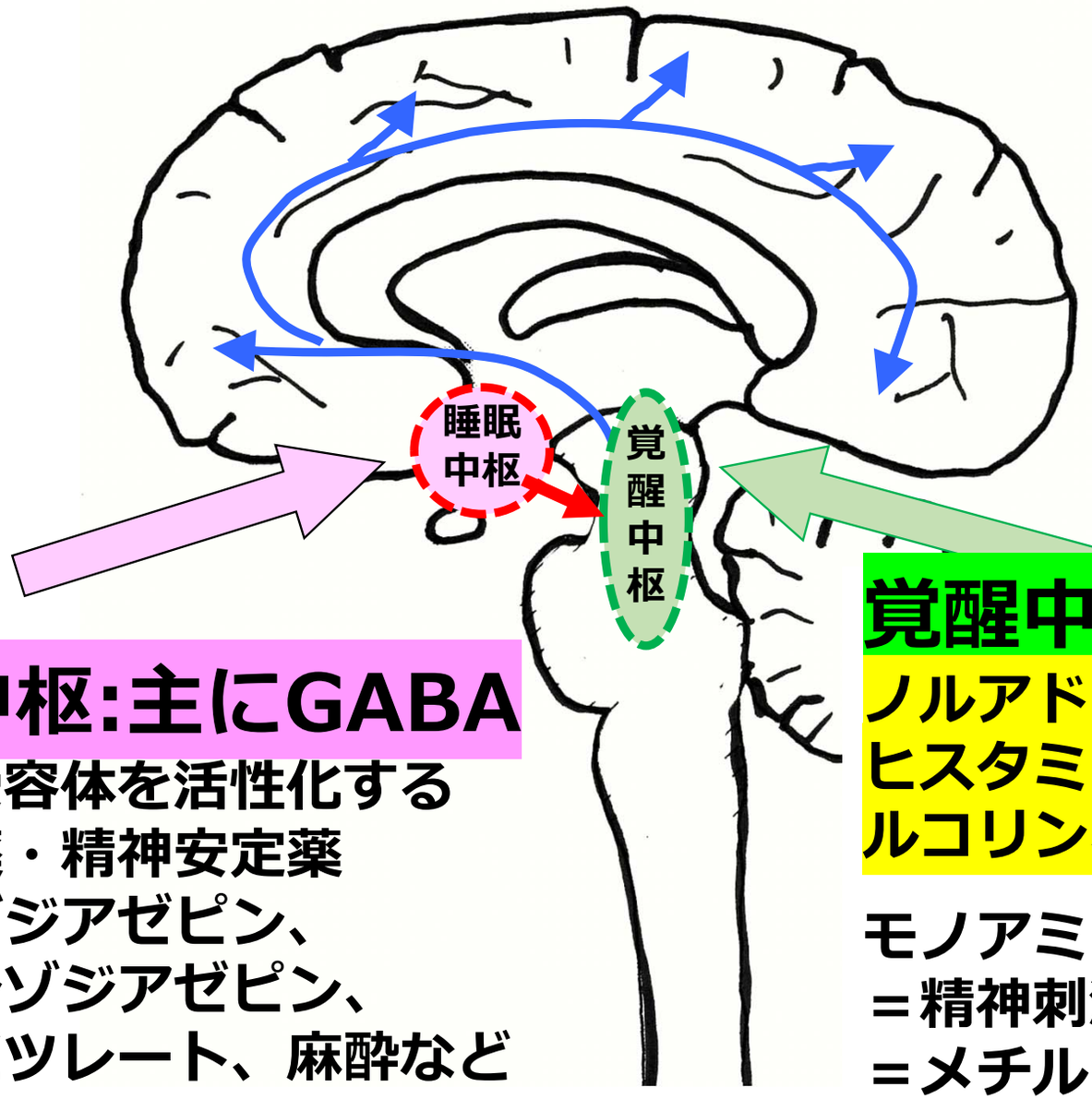


日本学術会議　「おもしろ情報館」　学習と記憶より
http://www.scj.go.jp/omoshiro/kioku1

脳幹部網様体上行性賦活系による制御
脳幹からの覚醒シグナルが大脳皮質を「起こす」



単純な理解（睡眠薬と覚醒物質）



睡眠中枢:主にGABA

GABA受容体を活性化する
＝睡眠薬・精神安定薬
＝ベンゾジアゼピン、
　非ベンゾジアゼピン、
　バルビツレート、麻酔など

その他：メラトニン、オレキシンなど

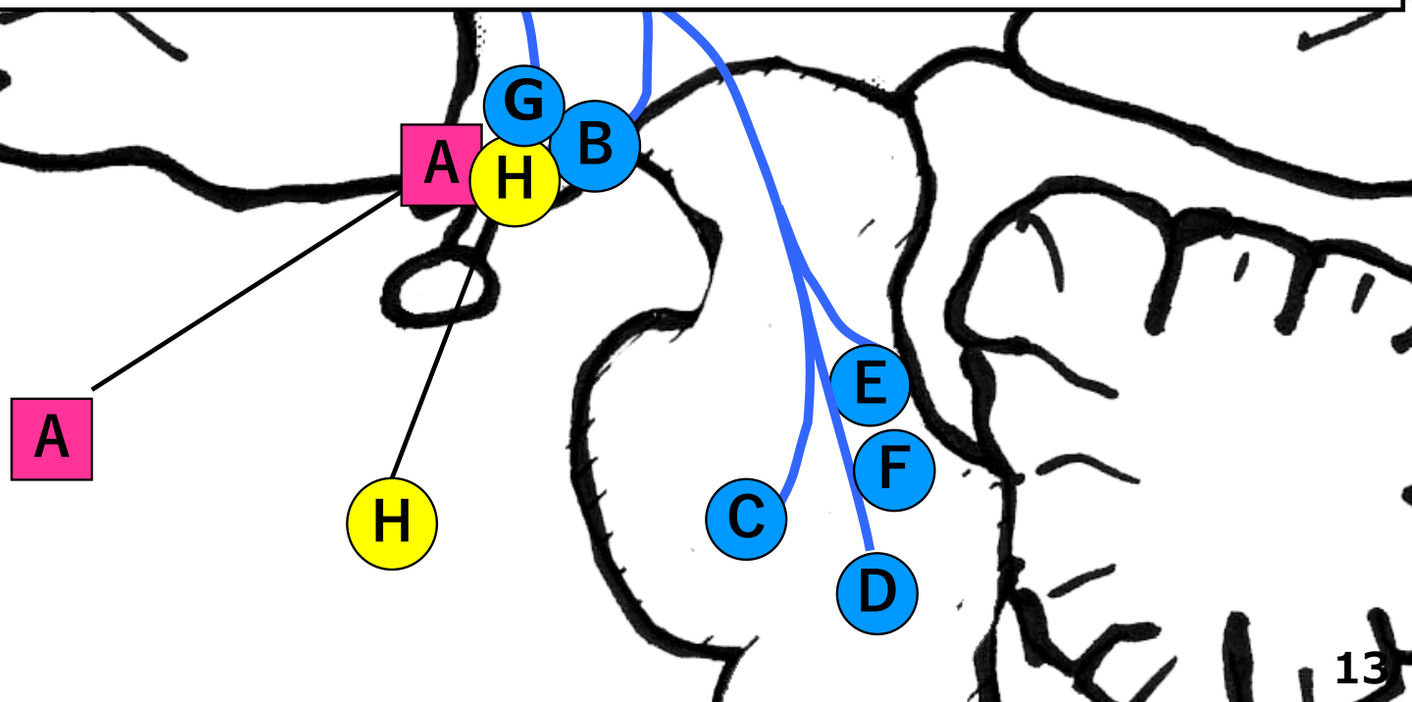
覚醒中枢:モノアミン等

ノルアドレナリン、ドーパミン
ヒスタミン、セロトニン、アセチ
ルコリン、オレキシン

モノアミン系を活性化する
＝精神刺激薬、覚醒剤、抗うつ薬
＝メチルフェニデート、SSRI等
モノアミン系を抑制する
＝睡眠薬・精神安定剤
＝抗ヒスタミン薬
＝抗精神病薬（抗D2受容体）

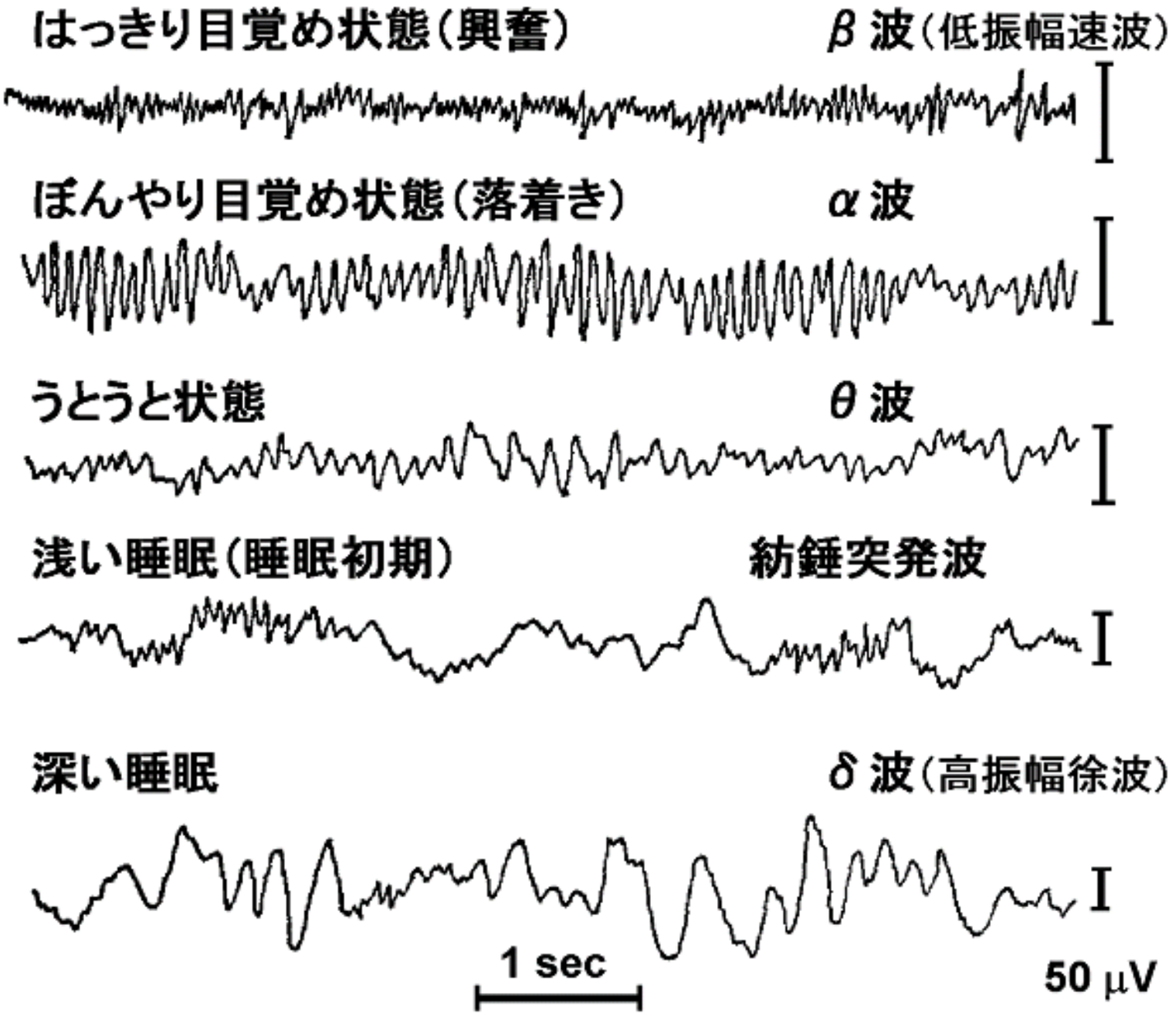
睡眠と覚醒の伝達物質

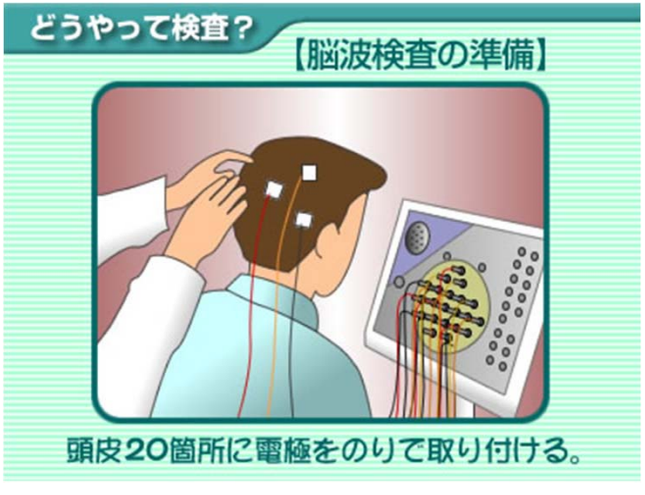
A. 視床下部視索前野 (POA: preoptic area)　睡眠中枢（GABA, ガラニン）
B. 視床下部視索結節乳頭核 （TMN, Tubulomamilary nucreus）覚醒（ヒスタミン）
C. 中脳腹側被蓋野（VTA, venrtral tectam area）　覚醒（ドーパミン）
D. 延髄青斑核(LC, Locus ceruleus)　覚醒（ノルアドレナリン）
E. 中脳縫線核（RN, raphe nucleus）　覚醒（セロトニン）
F. 橋網様体＝中脳背外側被蓋核・脚橋被蓋核（PRF, LDT, Lateral dorsal tectam, PPT, pedunculopontine tegmental nucleus）　覚醒・レム（アセチルコリン）
G. 視床下部外側部（Lateral hypothalamus）　覚醒（オレキシン）
H. 視床下部視交叉上核(SCN, suprachiasmatic nucleus) 概日周期（AVP, VIP, GABA）



モノアミン系：
ヒスタミン、ドーパミン
ノルアド、セロトニン

ヒトの脳波の基本的パターン





睡眠段階（現象としての睡眠）

脳波などで分類＝レム睡眠とノンレム睡眠

30秒単位で分類　　Rechtschaffen & Kales, 1968

脳波基礎律動→ 周波数　β~14＞13~α~8＞7~Θ~4＞δ~3

覚醒：　β速波、閉眼時はα波

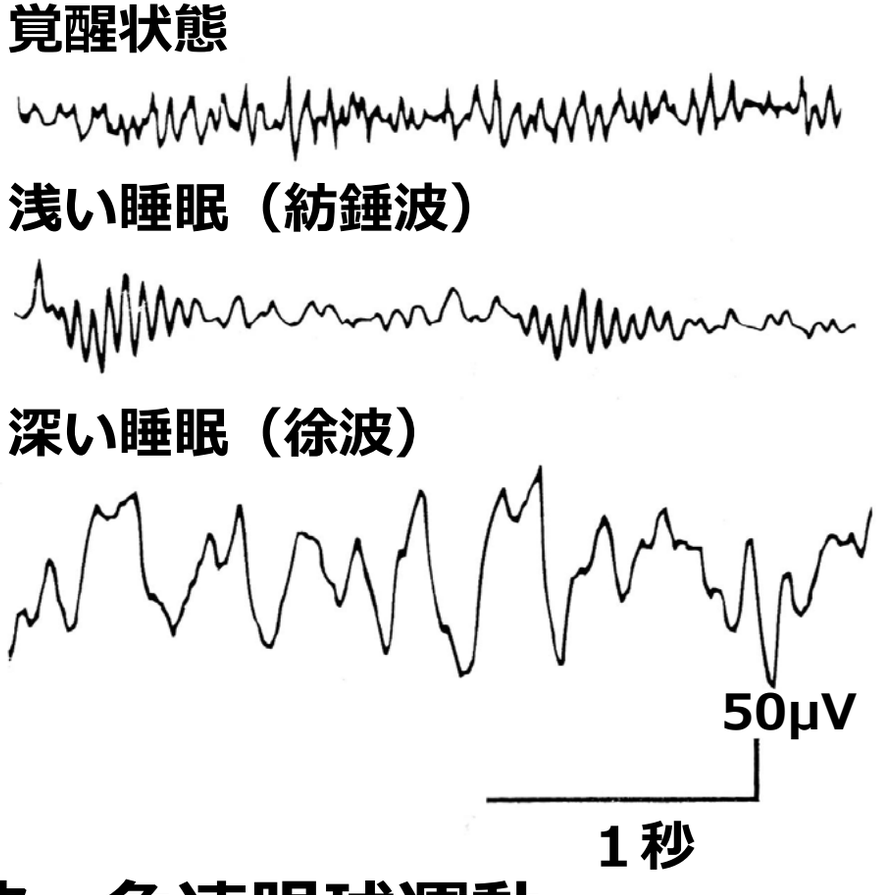
ノンレム睡眠

段階１：α波徐波化と、Θ波出現

段階２：睡眠紡錘波(スピンドル)、
K複合体

段階３：δ波(3Hz以下)が 20%以上

段階４：δ波が、50% 以上



レム睡眠：覚醒に近い、鋸歯状波、速波、急速眼球運動

脳を休めるノンレム睡眠

- レムではない睡眠（変な言葉です）
- 脳波は、だんだん遅くなり、デルタ波に
- ノンレム睡眠＝徐波睡眠は「同期性が高まった」状態

起きている時の脳波



眠っている時の脳波



夢を見る、不思議なレム睡眠

脳は、覚醒時のように、活発に活動する

鮮やかな夢を、よく見ている

眼球（PSG検査の眼筋電図）が、ぎょろぎょろ動く

（まぶたは、閉じている）

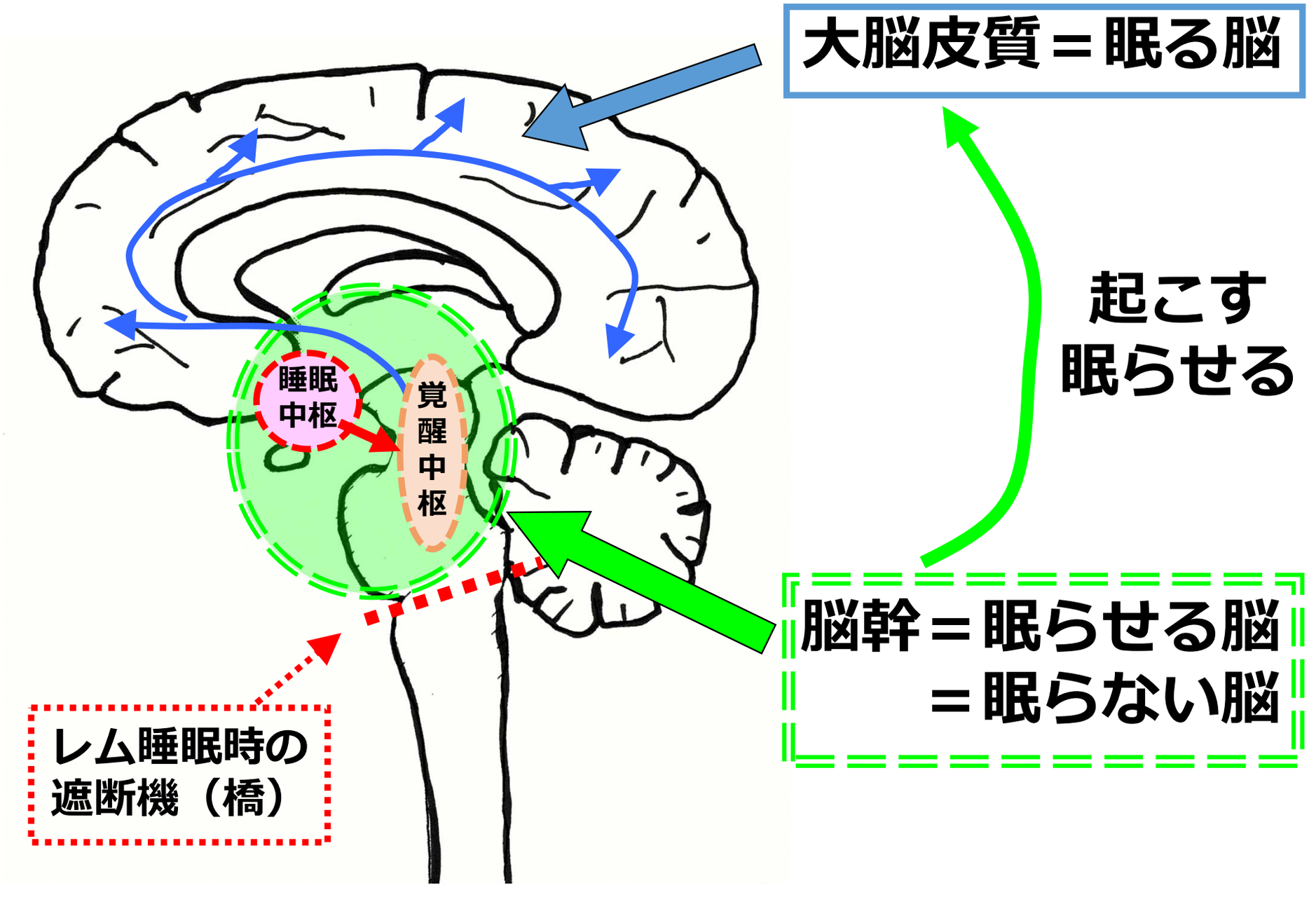
筋緊張（PSG検査の筋電図）が、完全に落ちる

脳の出口（橋）の遮断機が、運動出力を止める

脳波では、PGO 波の生成が、特徴的：

→ 橋 (PRF)のアセチルコリン系がブロック

覚醒シグナルがないと、大脳皮質が眠る



睡眠制御機構：睡眠物質と恒常性維持

恒常性維持機構

睡眠物質という考え方

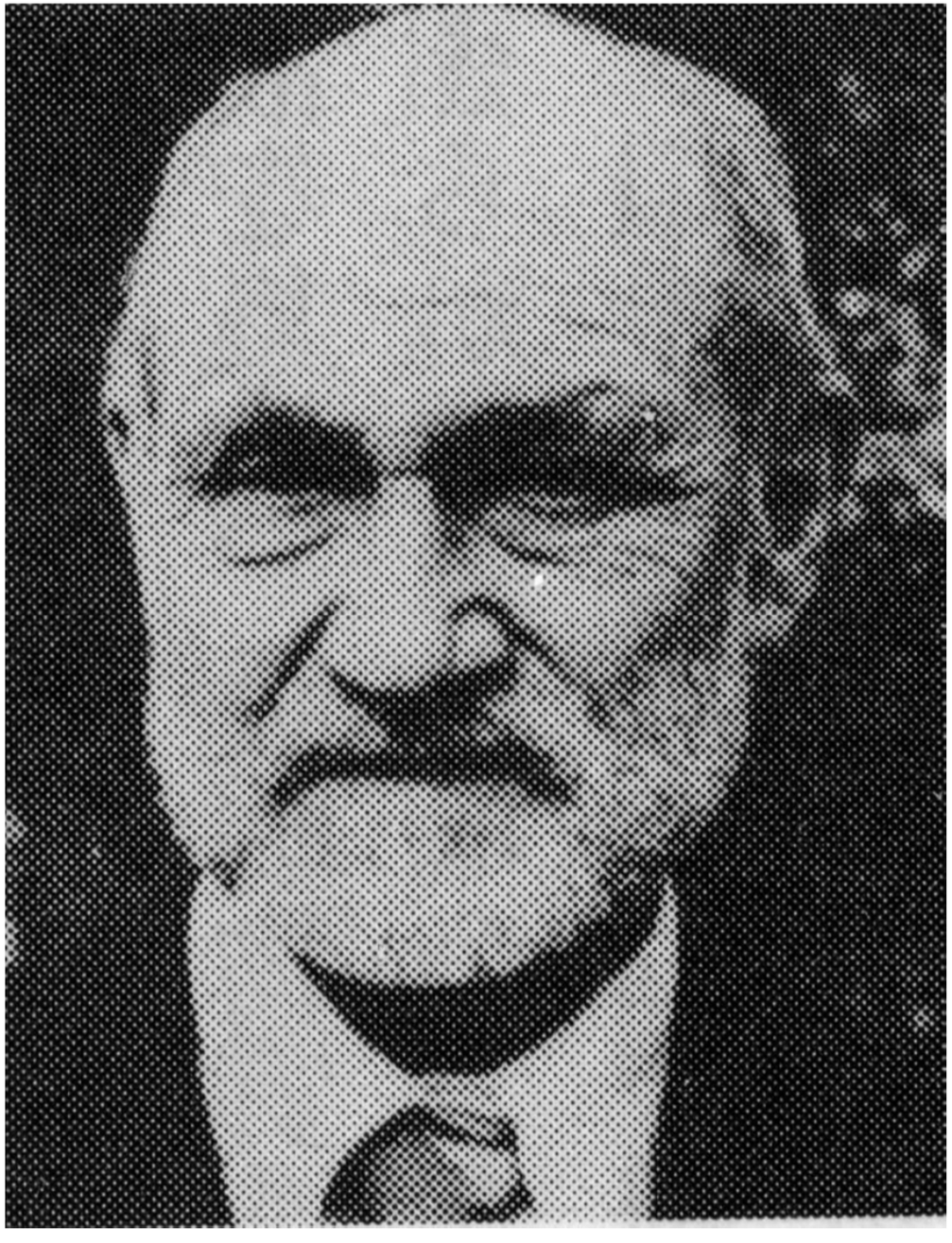
睡眠制御をする物質の二つの可能性

1. 起きているために「必要な物質が足りなくなる」
   ＝覚醒物質による制御

2. 起きていることにより「眠くする物質が貯まる」
   ＝睡眠物質による制御

3. この両方

睡眠物質の発見



Pieron(仏), 1913



石森国臣(現・名大), 1909

睡眠物質の発見

- 犬の断眠実験

  石森ら（1909）、ピエロンら（1913）

- 犬を100時間以上断眠し、その脳を取り出し、すりつぶして組成を分析した。
- その溶液を断眠していない他の犬に接種すると、睡眠を誘発することができた。

不眠動物ノ腦質中ニ證明シ得タル催眠性物質——睡眠ノ眞因

愛知縣立醫學專門學校生理醫化學教室
石森國臣

不眠動物ノ腦質中ニ證明シ得タル
催眠性物質——睡眠ノ眞因
愛知縣立醫學專門學校生理醫化學教室
石森國臣

睡眠ノ源因ハ腦髓殊ニ大腦ノ疲勞ニ存スルコトハ、万人ノ等シク認ムル所ナリト雖、疲勞ハ如何ニシテ睡眠ヲ起スヤ、即「睡眠ノ直達源因ハ如何ン」ナル疑問ニ至リテハ、往古ヨリ、醫家ニヨリ、哲學家ニヨリ、前者ハ即、自己ニ常ニ逢遇セル、頑執難治ノ不眠症ヲ救濟シ得ベキ、生理的根據ヲ有スル必治療法ヲ發見センガ爲、後者ハ即、精神本態ノ攻究ニ當リ睡眠發因ノ智識ヲ要スルニヨリ、百方研究解明ヲ重ネシト雖、万人万説、唯其論調ヲ一ニセル所ハ、想像説ヲ逸ルノ一事ニ止マリ、尚未ダ、確固タル實驗的根底ニ築ケル定説ヲ缺ク、

睡眠ノ源因ニ對シ、現今吾人ニ識ラル、幾多ノ説明ノ内、最モ想像説ヲ離レ且最モ有望ナルモノハ、化學的根底ニ據レル解説ニシテ、此解説ハ自ラ二派ニ分レリ、

其一——ハ腦質内ノ酸素缺乏ヲ以テ、其因ヲ求メントセルモノニシテ、既ニ Alex v. Humbolt(1) ニヨリテ稱道セラレ、Joh. E. v. Purkinje(2) 氏亦此説ヲ採リ、睡眠狀態ヲ以テ血液中ニ於ケル酸素減量ノ徴象トナシ、E. Pflüger(3) 氏ニ至リ、此ヲ敷延シテ下ノ如ク説明セリ——元來吾人ノ腦質ヲ組成セル生活物質中ニハ、絶エズ化學的離解ヲ起シ、絶エズ炭酸ヲ製成セルモノニシテ、此時ニ於ケル炭酸製成ノ狀況ハ、甚ダ急頓、恰モ此ヲ爆發樣ニ喩フベク、爲ニ諸方ニ向ツテ波狀ニ傳走スル振動ヲ起シ、此振動ニ感觸セル物質ヲシテ、更ニ分解作用ヲ惹起セシム、如斯ノ分解作用ハ、醒覺時ノ腦質ニ於テ、諸多ノ感覺刺戟ニヨリテ催進セラル、ノ結果、特ニ旺盛ヲ極メ、其旺盛ニヨリテ、畢竟醒覺ノ狀態ヲ標章セリ、然ルニ、此狀勢ヲ以テハ永ク保續シ得ベキモノニ在ラズシテ、漸次生活物質中ニ於ケル酸素ノ缺乏ヲ來シ、物質ノ消燼ヲ招キ、延イテ炭酸製成ノ度ヲ減退セシメ、炭酸製成時ニ於ケル振動ヲ微弱ナラシメ、神識漸ク迷朦トナリ、所謂嗜眠狀態ヲ誘起シ各種ノ感覺機官ニ作用スル外來刺戟ノ斷絶ヲ待チテ、遂ニ眞

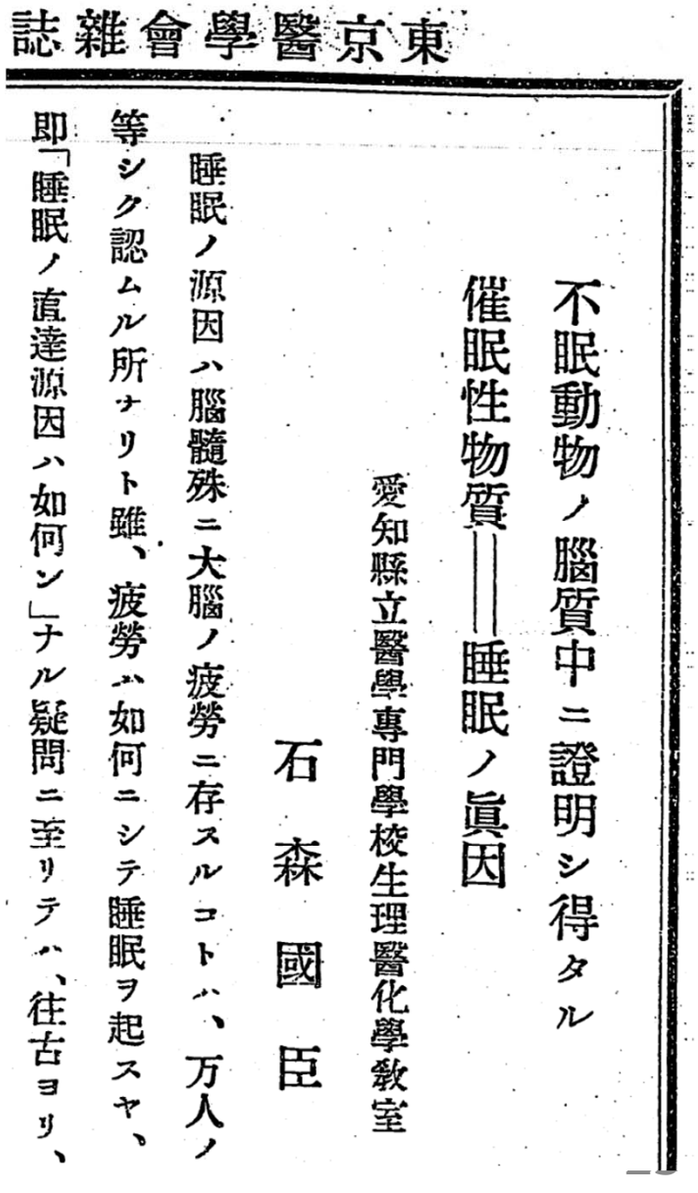
総説

石森國臣論文現代語訳　～睡眠物質研究の原典～（全文）



小林 里帆・粂 和彦✉
名古屋市立大学薬学部・大学院薬学研究科

←現代語訳しました！
（小林 里帆）



東京醫學會雜誌

不眠動物ノ腦質中ニ證明シ得タル
催眠性物質――睡眠ノ眞因

愛知縣立醫學專門學校生理醫化學教室
石森國臣

睡眠ノ源因ハ腦髓殊ニ大腦ノ疲勞ニ存スルコトハ、万人ノ
等シク認ムル所ナリト雖、疲勞ハ如何ニシテ睡眠ヲ起スヤ、
即「睡眠ノ直達源因ハ如何ン」ナル疑問ニ至リテハ、往古ヨリ、

- 時間生物学会誌
  2019年1号 36ページ

- http://chronobiology.jp

石森國臣論文現代語訳　～睡眠物質研究の原典～（全文）

不眠（断眠）動物の脳質中に証明した催眠性物質（睡眠の真因）

石森國臣

睡眠の原因は、脳髄（中枢神経系）とりわけ大脳の疲労にあることは、万人の共通認識である。

しかし、その疲労がどのように睡眠を引き起こしているのか つまり「睡眠に直接働きかけている原因はどのようなものか」という疑問に関し、古くから現在まで、医者が日々出くわす（治療法のない）不眠症の生理的根拠に基づいた有効な治療法を発見するために、また哲学家が精神とは（こころとは）何かを深く究めるために必要な知識として、あらゆる手段を使って研究を重ねてきたが、誰もが様々な説を唱えるも、その傾向をまとめれば全て想像説であり、実験の根底を築くような確固たる説は存在しない。

睡眠物質探求

・これまで30種以上の睡眠物質が発見された

・アデノシン、ウリジン、
・プロスタグランジンD
・インターフェロン、インターロイキン
・エンドトキシン　などなど

・ただし、どれも「生理的睡眠物質」とは、
　みなされなかった・・・

　→この部分の最新の研究は、後述

グリンファティックシステム

2013年に発見された脳内の排出系

Glymphatic system

睡眠中、脳内の脳脊髄液潅流量が60%増え、新陳代謝産物のクリアランスが増加する。脳はリンパ系がなく、睡眠中、グリア細胞(アストロサイト)が変形/縮小して、潅流を増やす。

→グリアが作るリンパ系＝グリンファティックと命名

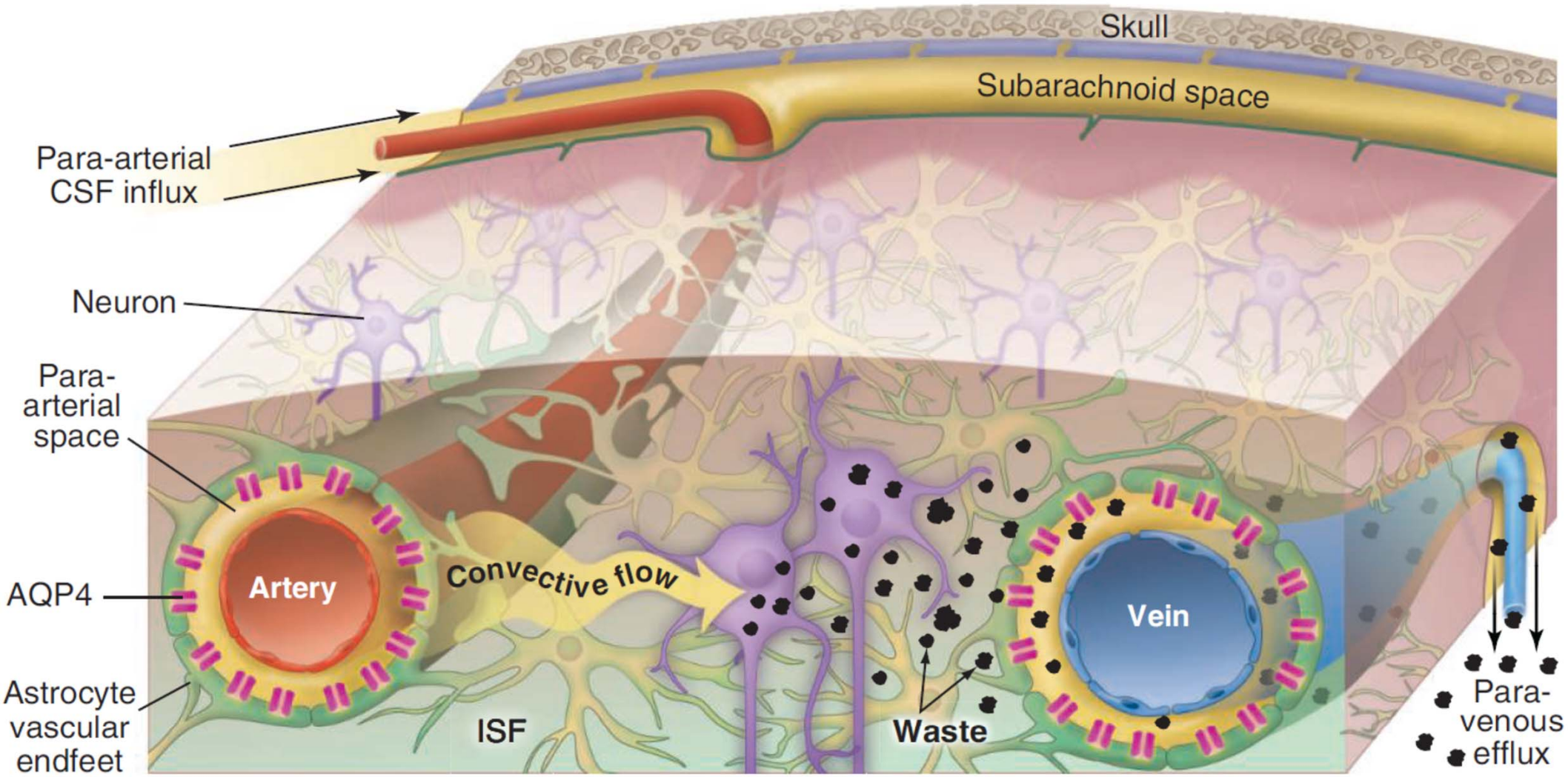
SCIENCE VOL 342 18 OCTOBER 2013

Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain

Lulu Xie,[1*] Hongyi Kang,[1*] Qiwu Xu,[1] Michael J. Chen,[1] Yonghong Liao,[1] Meenakshisundaram Thiyagarajan,[1] John O'Donnell,[1] Daniel J. Christensen,[1] Charles Nicholson,[2] Jeffrey J. Iliff,[1] Takahiro Takano,[1] Rashid Deane,[1] Maiken Nedergaard[1]†

Xie et al. Science 342 (2013)

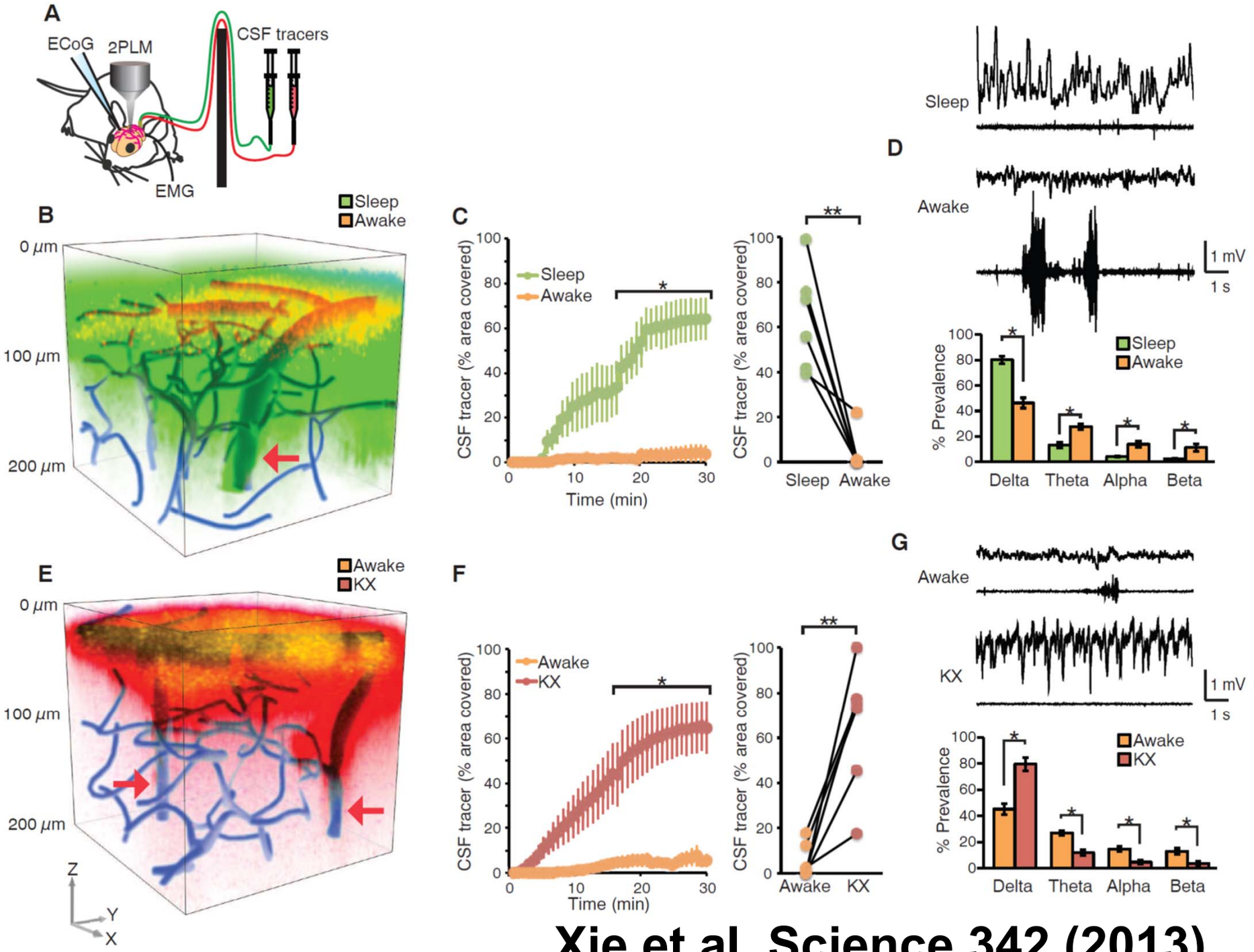
Glymphatic = glia + lymphatic



Go with the flow. Convective glymphatic fluxes of CSF and ISF propel the waste products of neuron metabolism into the paravenous space, from which they are directed into lymphatic vessels and ultimately return to the general circulation for clearance by the kidney and liver.

Xie et al. Science 342 (2013)

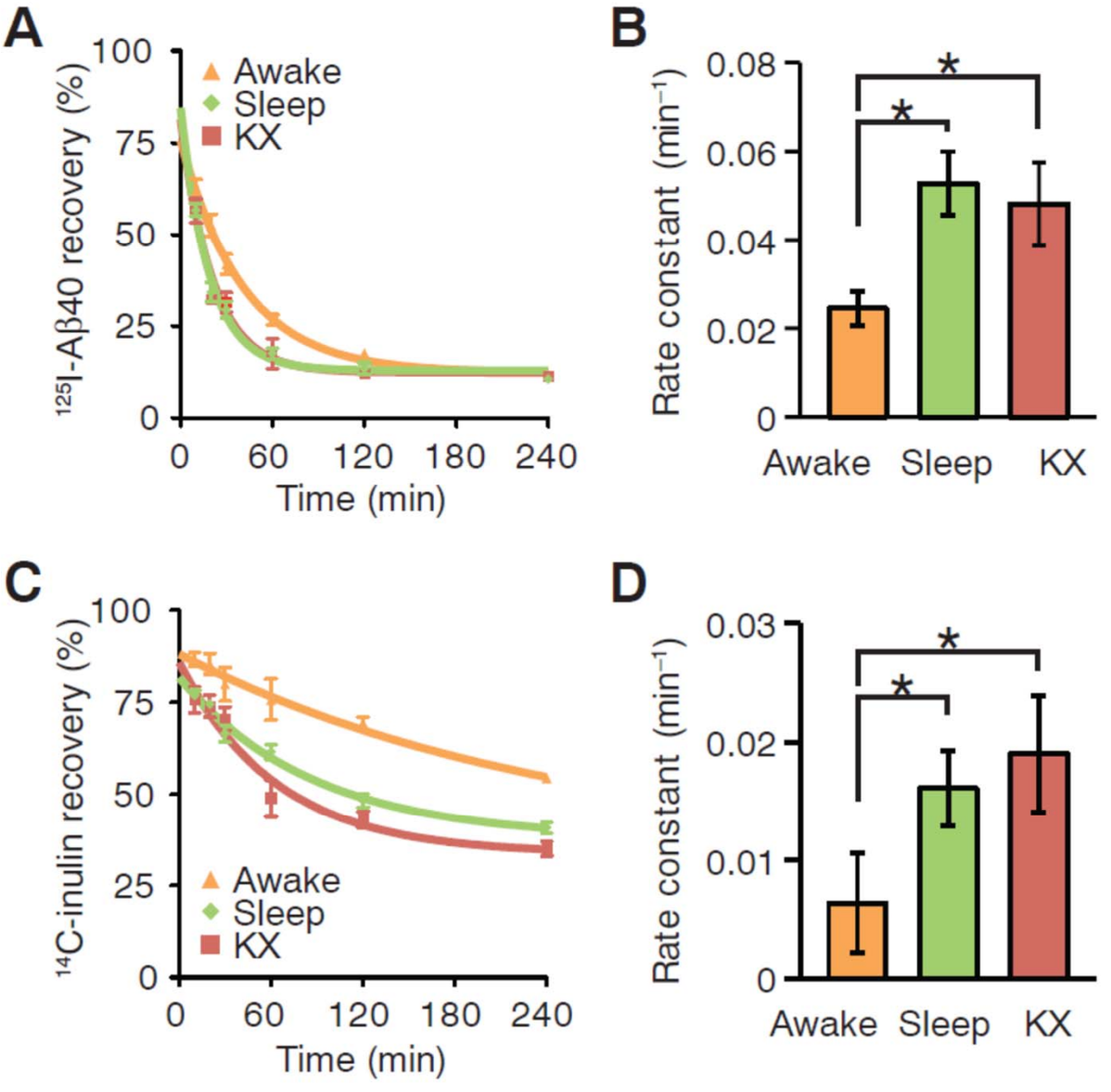
CSF→脳内の物質移行が睡眠中増加



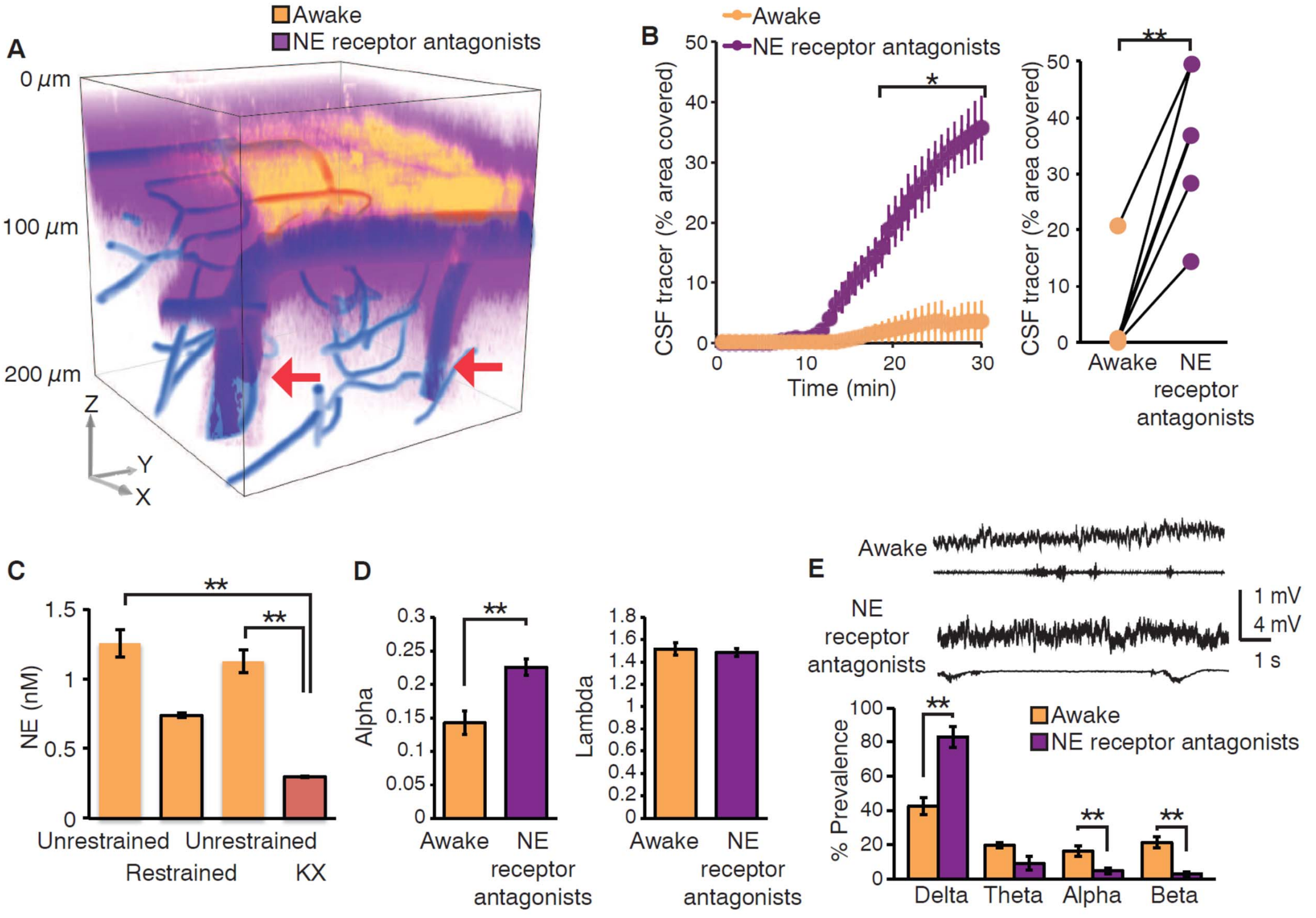
Xie et al. Science 342 (2013)

Aβのクリアランスが睡眠で増加

Fig. 3. Sleep improves clearance of Aβ. (**A**). Time-disappearance curves of ^{125}I-A$\beta_{1\text{-}40}$ after its injection into the frontal cortex in awake (orange triangles), sleeping (green diamonds), and anesthetized (red squares, ketamine/xylazine) mice. (**B**) Rate constants derived from the clearance curves. (**C**) Time-disappearance curves of ^{14}C-inulin after its injection into the frontal cortex of awake (orange triangles), sleeping (green diamonds), and anesthetized (red squares, ketamine/xylazine) mice. (**D**) Rate constants derived from the clearance curves. A total of 77 mice were included in the analysis: 25 awake, 29 asleep, and 23 anesthetized, with 3 to 6 mice per time point. *$P < 0.05$ compared with awake, ANOVA with Bonferroni test.



Xie et al. Science 342 (2013)


A
Awake
NE receptor antagonists
0 μm
100 μm
200 μm
Z
Y
X
B
Awake
NE receptor antagonists
CSF tracer (% area covered)
Time (min)
Awake
NE receptor antagonists
C
NE (nM)
Unrestrained
Restrained
Unrestrained
KX
D
Alpha
Lambda
Awake
NE receptor antagonists
E
Awake
NE receptor antagonists
1 mV
4 mV
1 s
% Prevalence
Delta
Theta
Alpha
Beta

睡眠制御機構：概日リズムとの関係

概日リズムとは

概日(サーカディアン)リズムとは

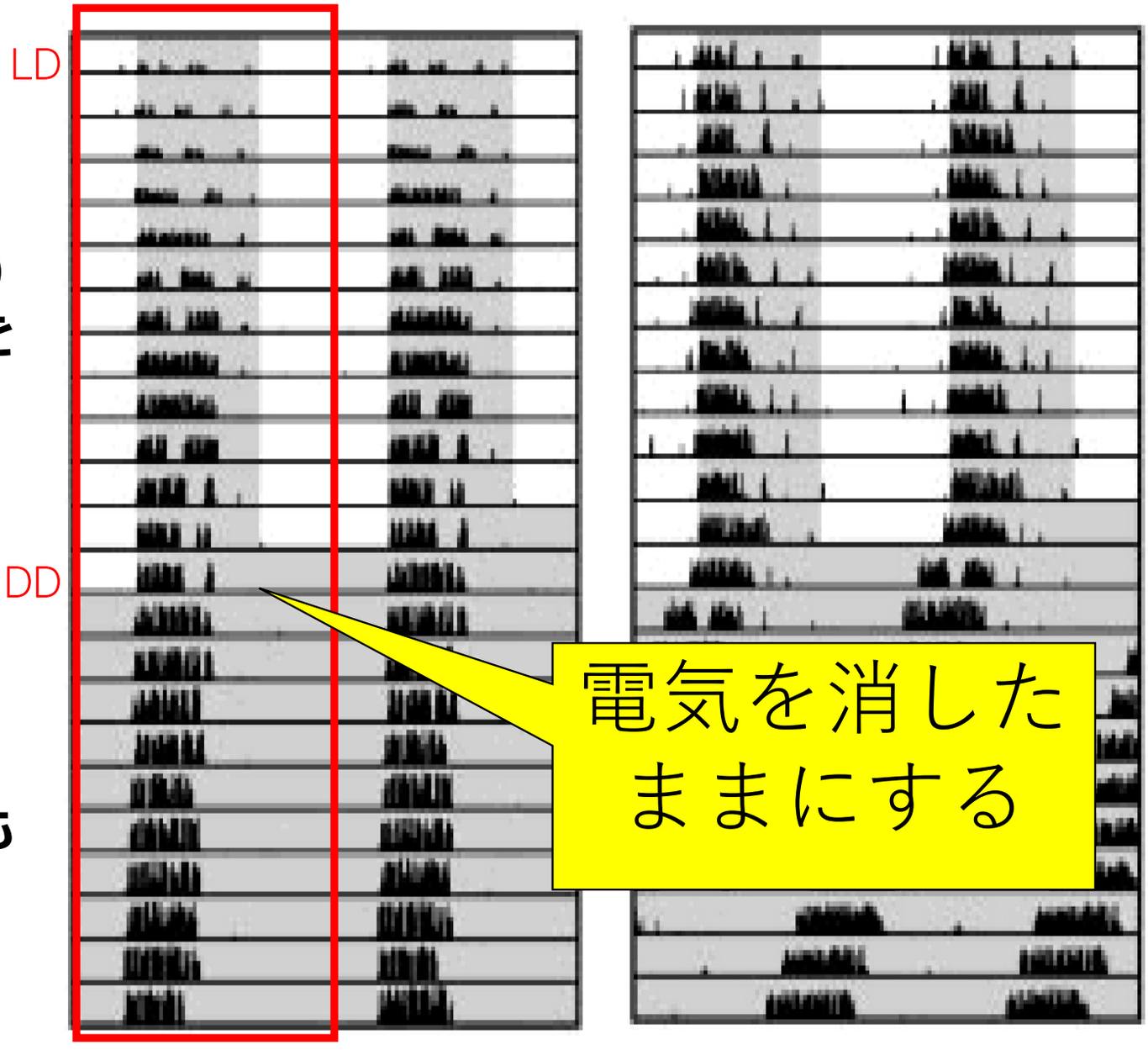
1. 約24時間周期
   サーカ　＝ 約（概）
   ディアン ＝ 1日＝24時間

2. 調節可能性（環境に同期）
   光などにより、進み遅れを
   調節できる

3. 自律性
   外部環境が一定でも、
   時を刻み続ける

4. 温度補償性
   体温・環境温が変わっても
   同じ周期を保つ

２匹のマウス（夜行性）の運動リズム



概日(サーカディアン)リズムとは

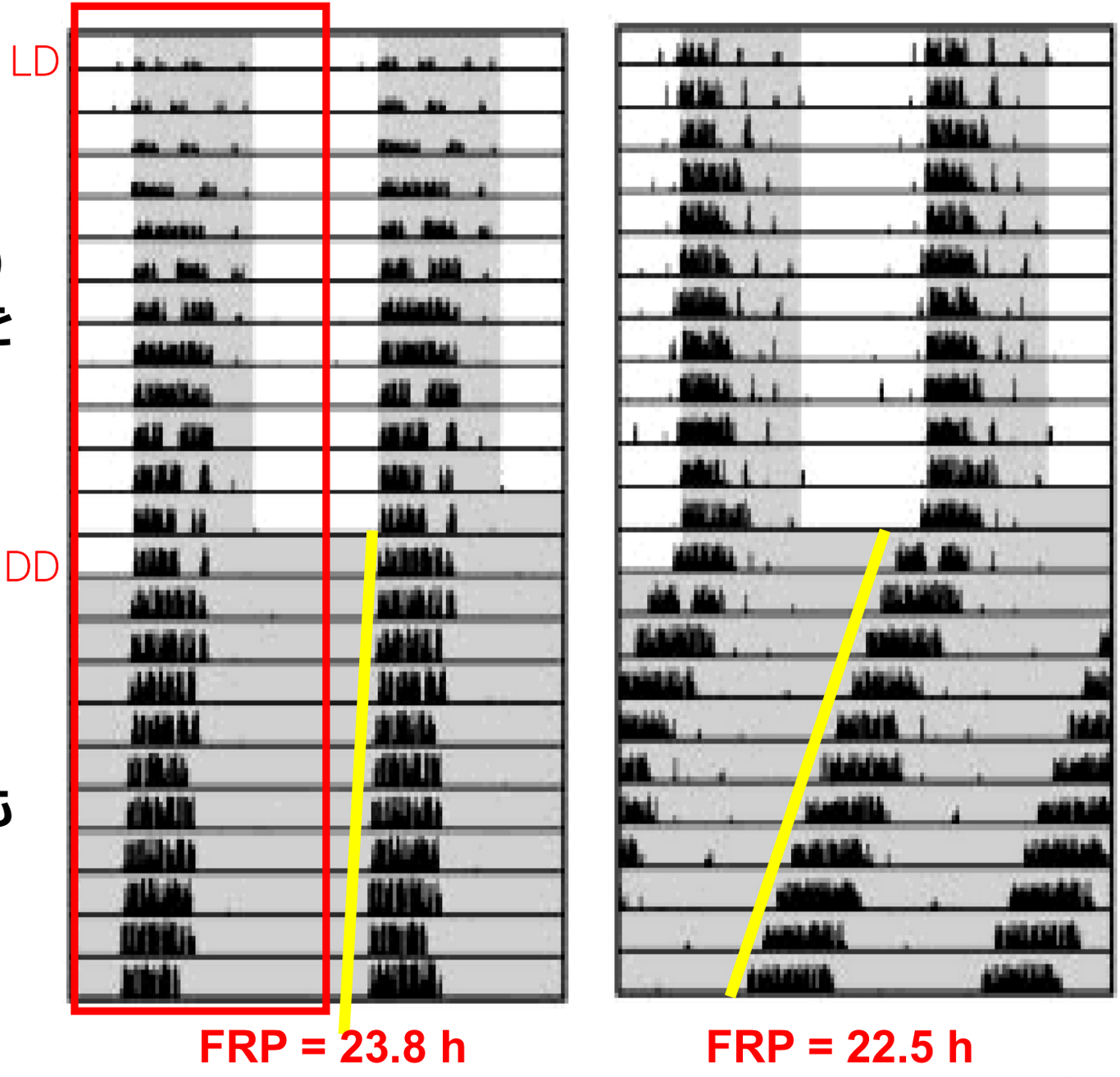
1. 約24時間周期
   サーカ　＝ 約（概）
   ディアン ＝ 1日＝24時間

2. 調節可能性（環境に同期）
   光などにより、進み遅れを
   調節できる

3. 自律性
   外部環境が一定でも、
   時を刻み続ける

4. 温度補償性
   体温・環境温が変わっても
   同じ周期を保つ

２匹のマウス（夜行性）の運動リズム



体内時計(概日リズム)の役割

１．**時刻**を知る：今、やるべきこと
（セミの脱皮の話など）

２．**季節**を知る：この季節にやるべきこと
（日照時間を測ることによる）

３．**方角**を知る：渡り鳥の「羅針盤」
（時刻と太陽の方向から、方角を計算）

体中にある体内時計



体内時計と密接な関係を持つ病気

1．睡眠障害

2．肥満

3．糖尿病

4．高血圧

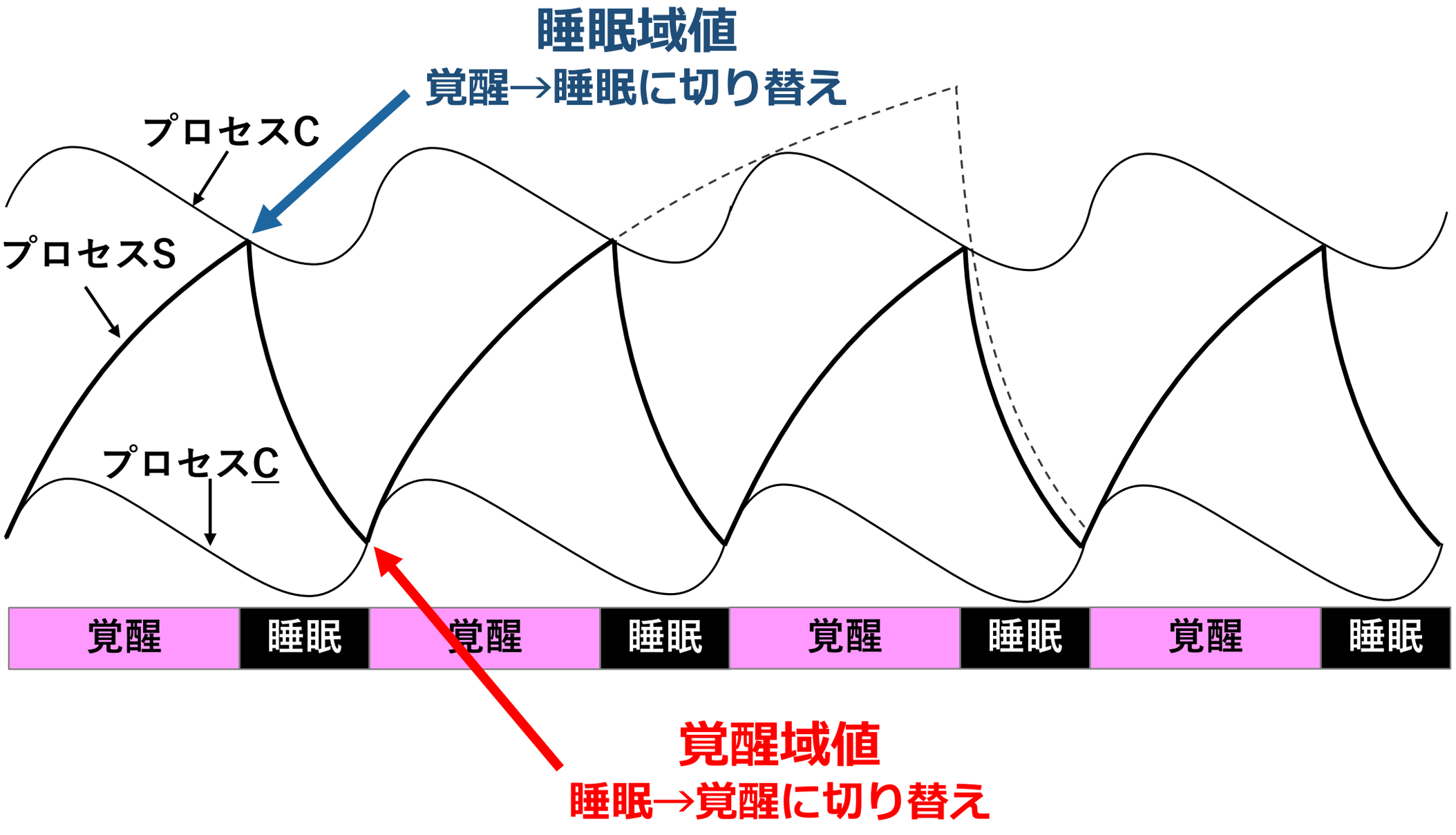
5．うつ病

6．癌

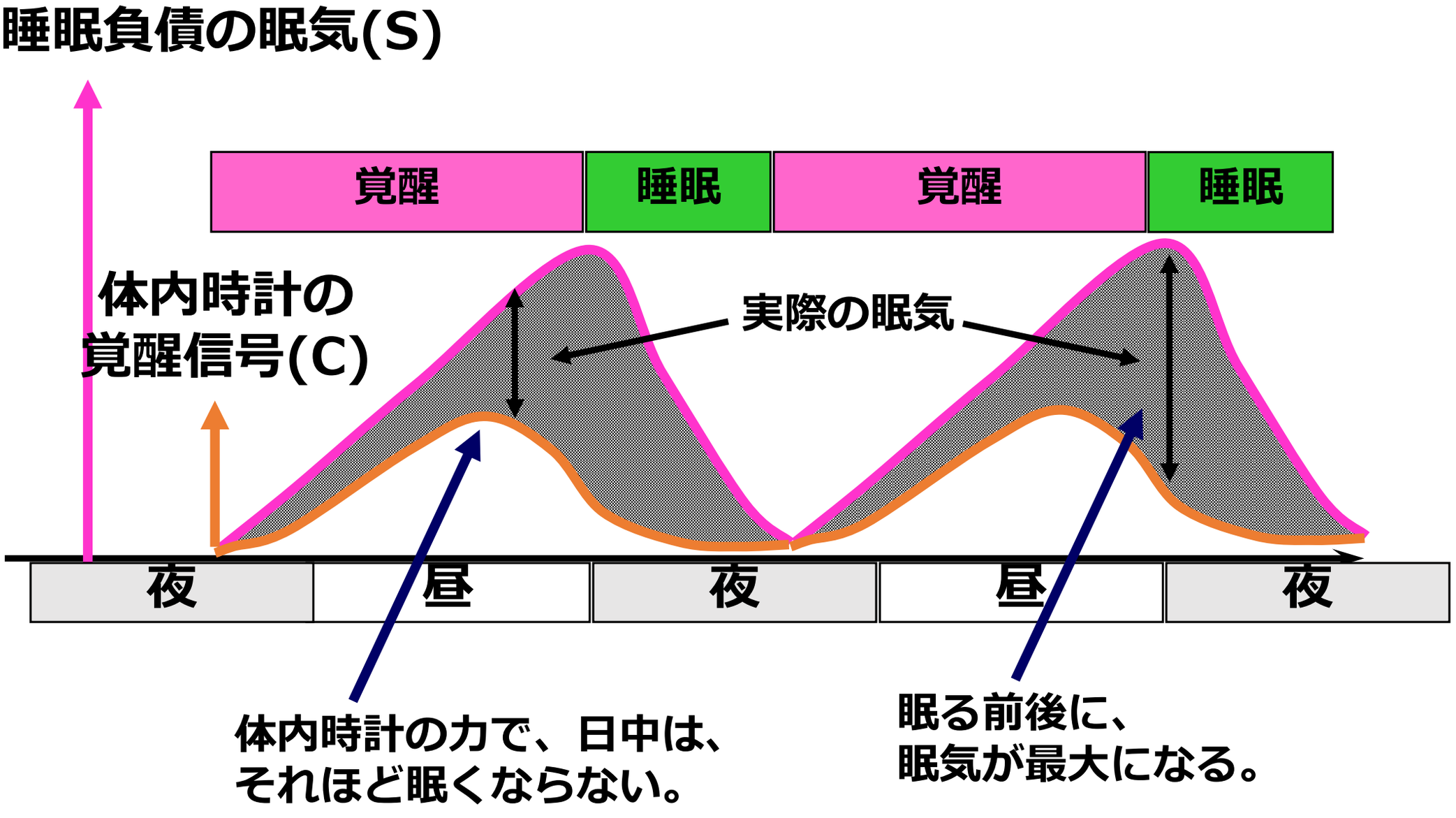
二過程モデル

概日リズムと睡眠の関係

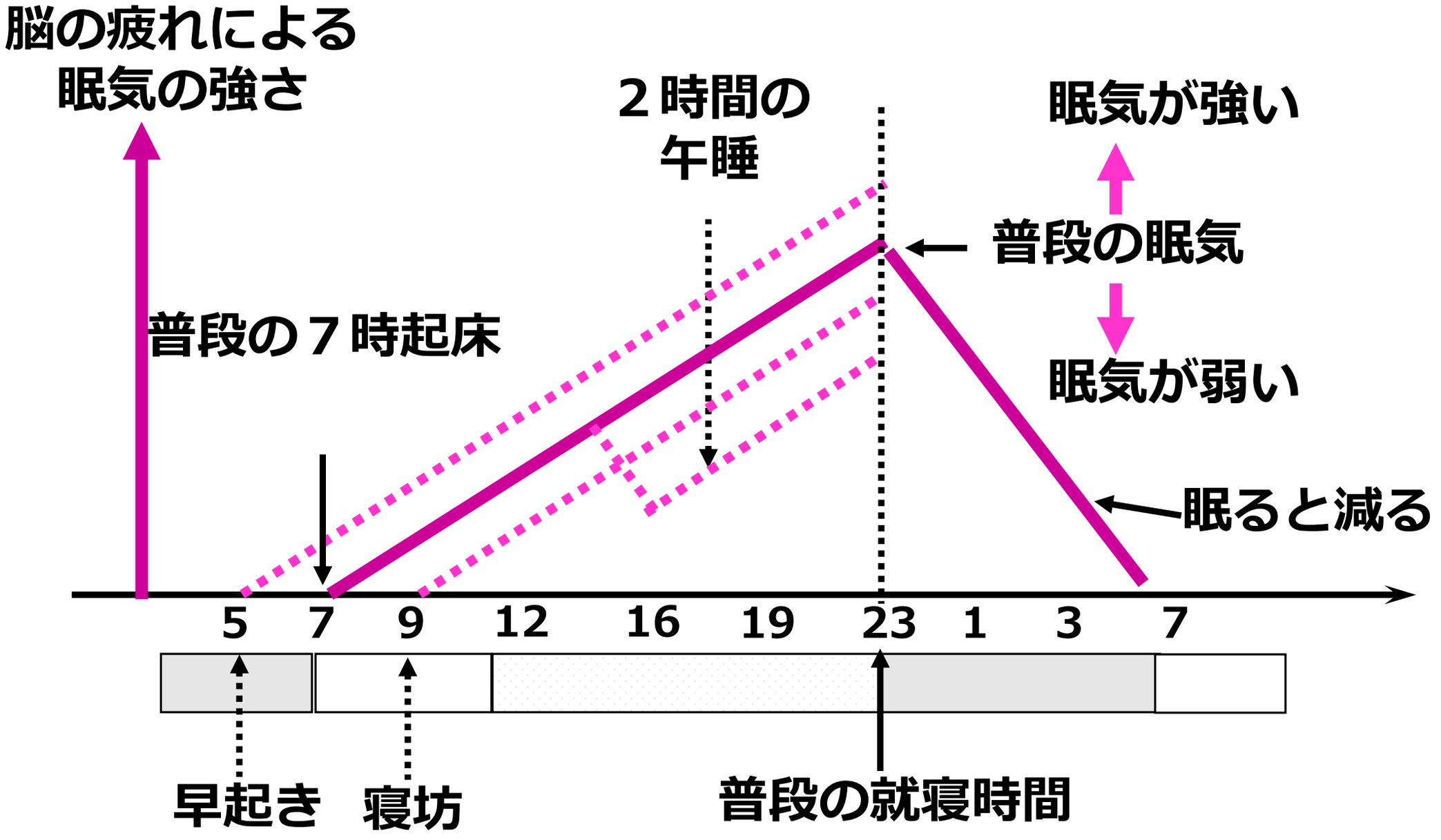
Two Process Model (Borbely, 1982)



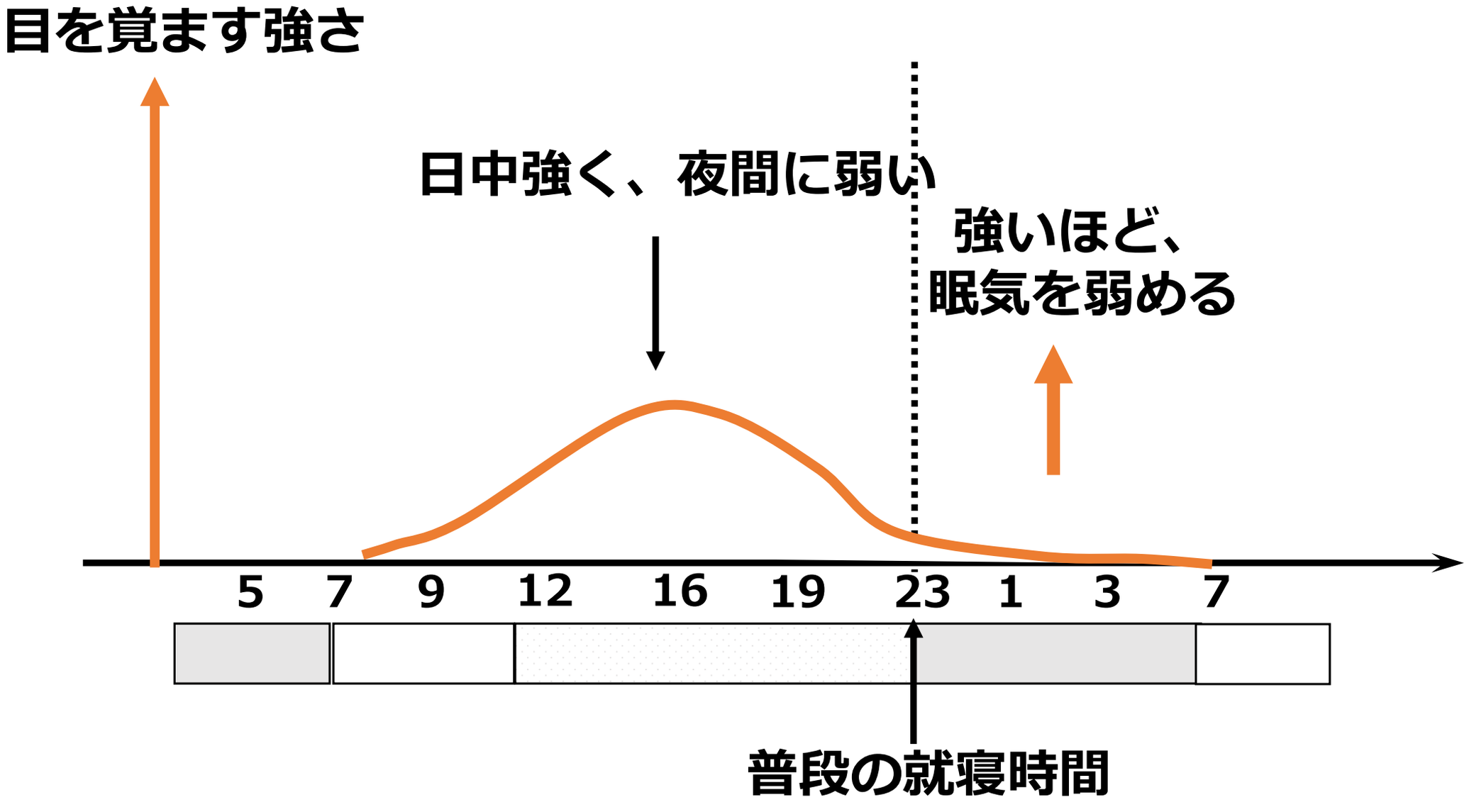
二過程モデル Two Process Model (Borbely, 1982)



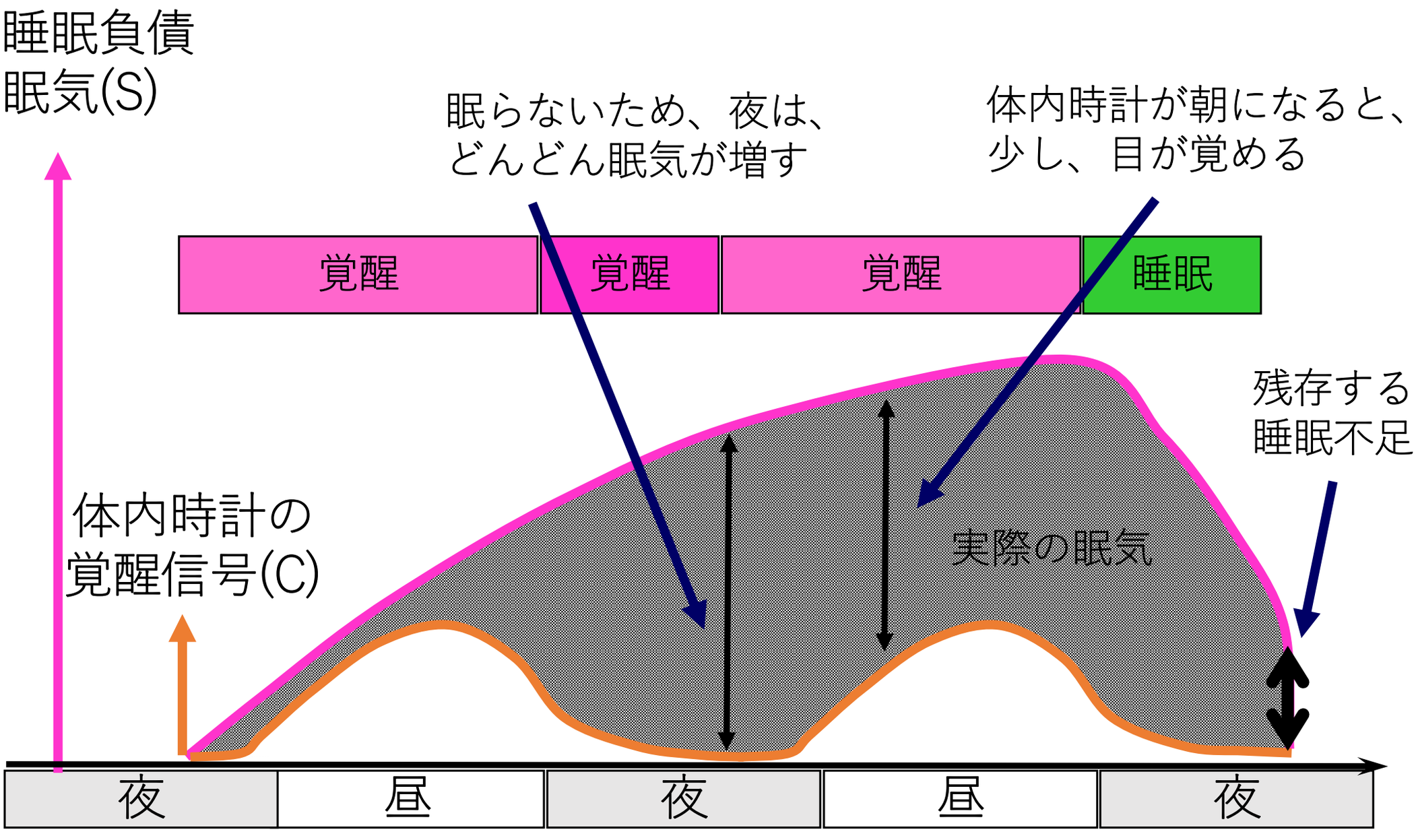
脳の疲れによる眠気


脳の疲れによる
眠気の強さ
２時間の
午睡
眠気が強い
普段の眠気
眠気が弱い
普段の７時起床
眠ると減る
5
7
9
12
16
19
23
1
3
7
早起き
寝坊
普段の就寝時間

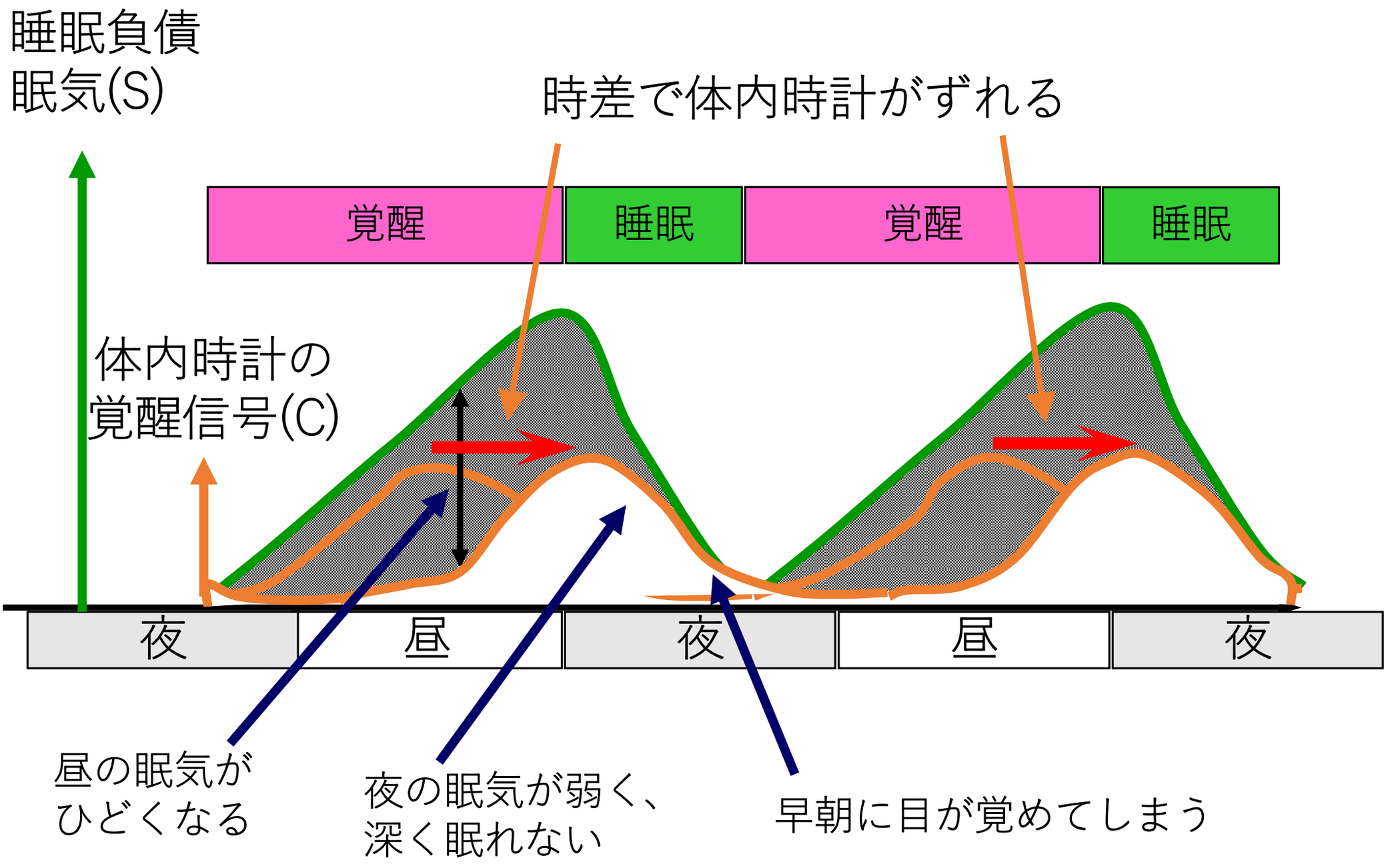
体内時計による目を覚ます作用



徹夜明けに、すっきりする理由

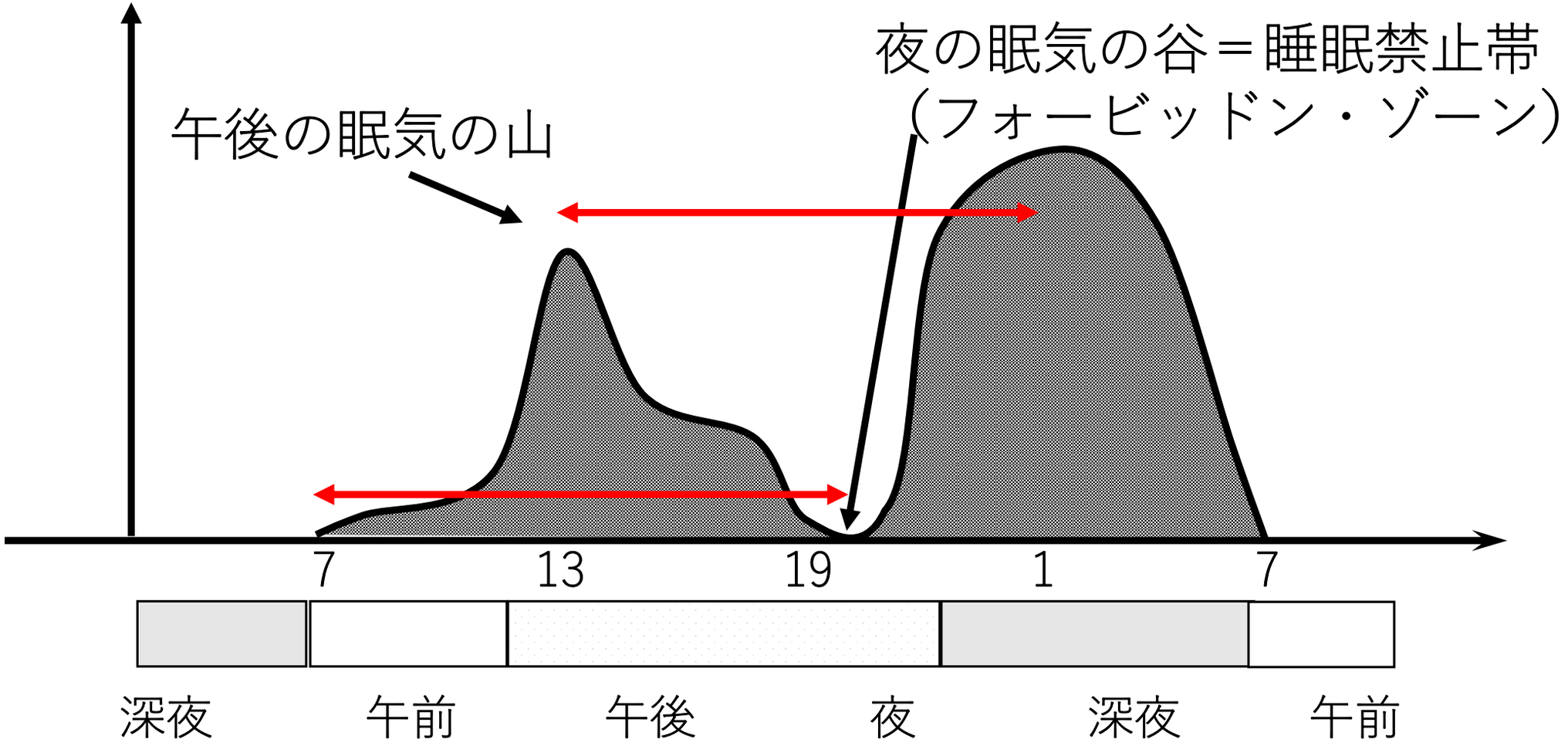


体内時計のずれ　＝　時差ぼけ



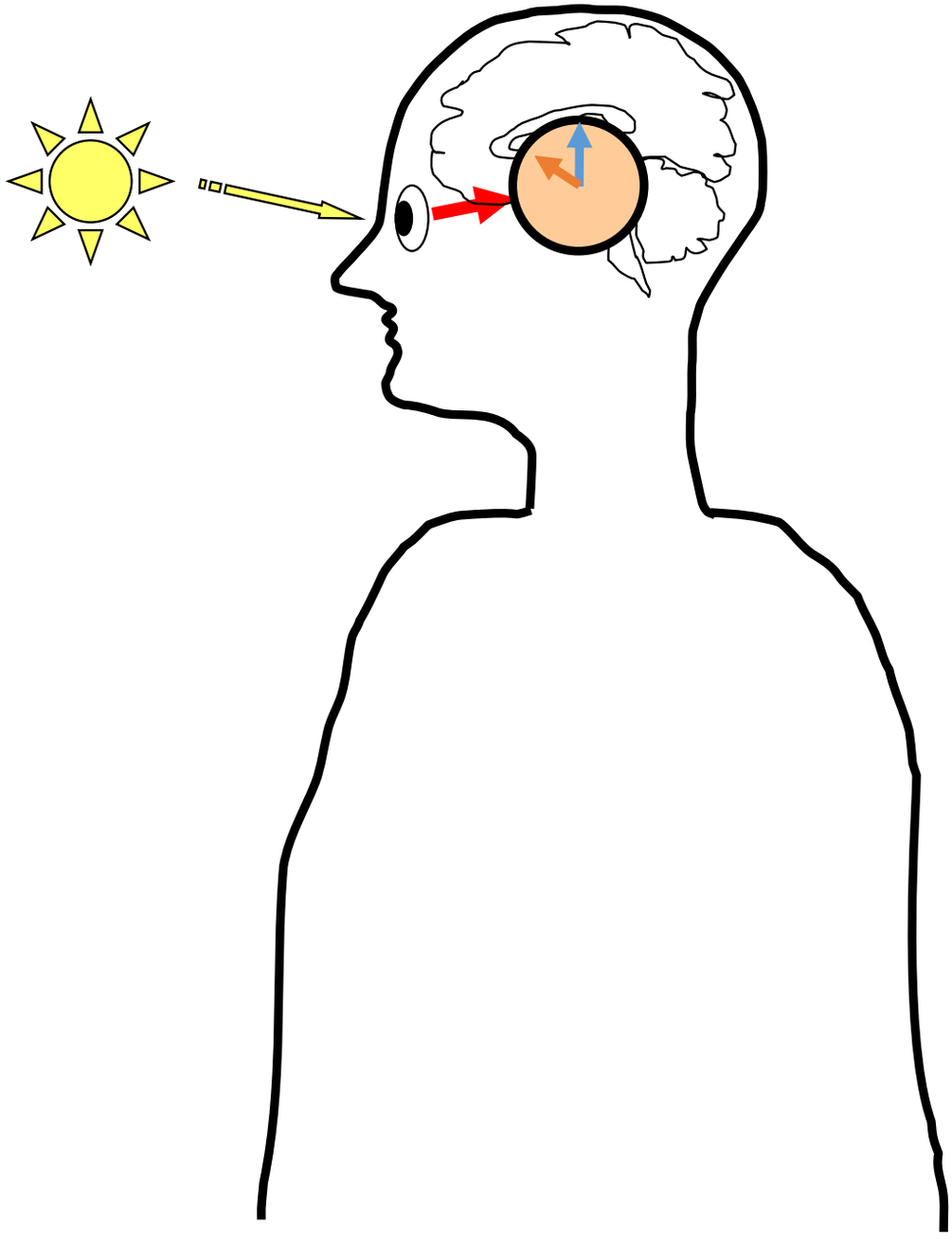
実際の眠気の日内変動
(Two Process Model の限界)

24 時間周期の体内時計だけでは、
説明できない、山と谷がある　→12 時間周期？



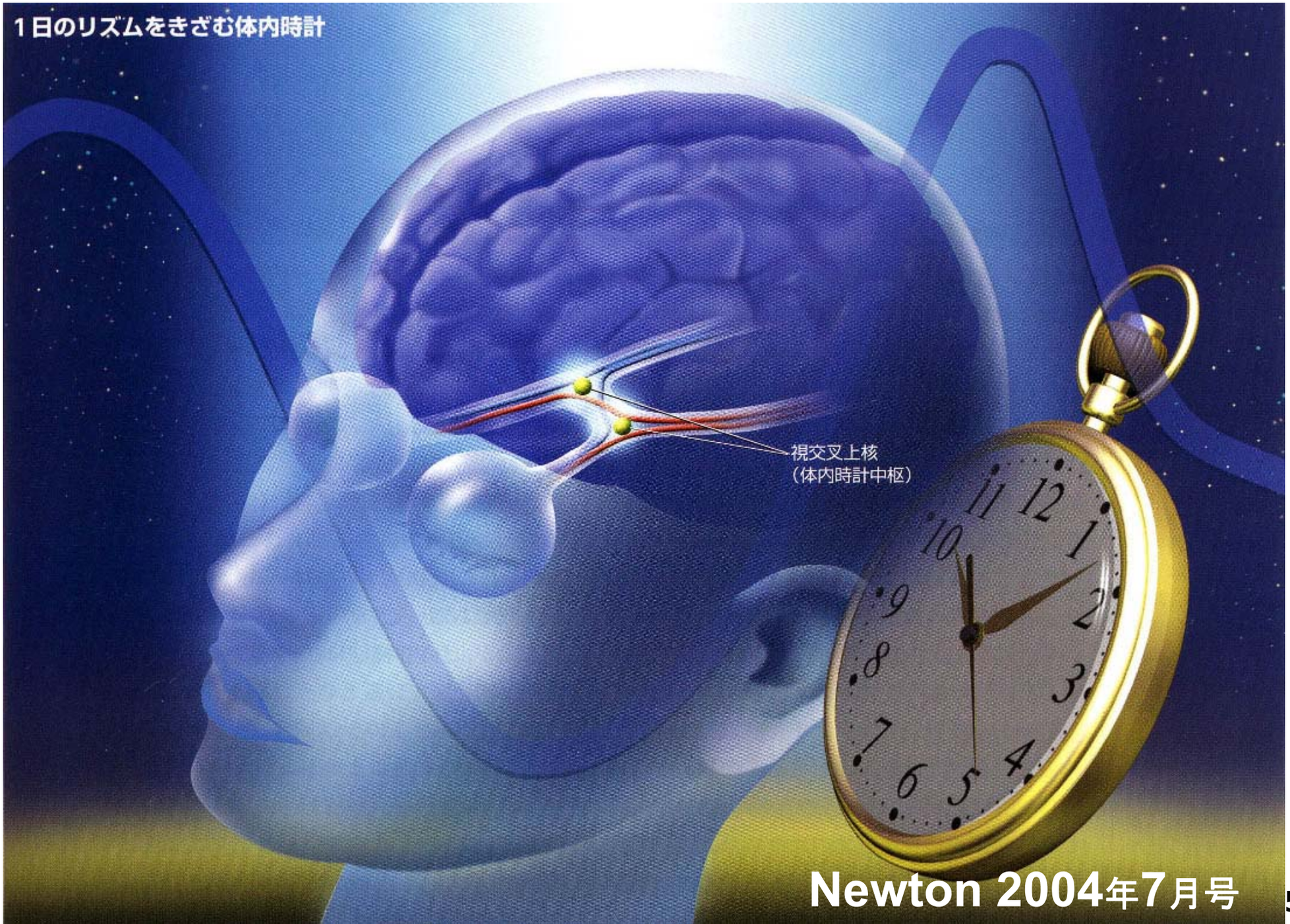
細胞レベルの時計：概日リズムの仕組み

脳の中に時計がある



生物時計の中枢：視床下部・視交叉上核

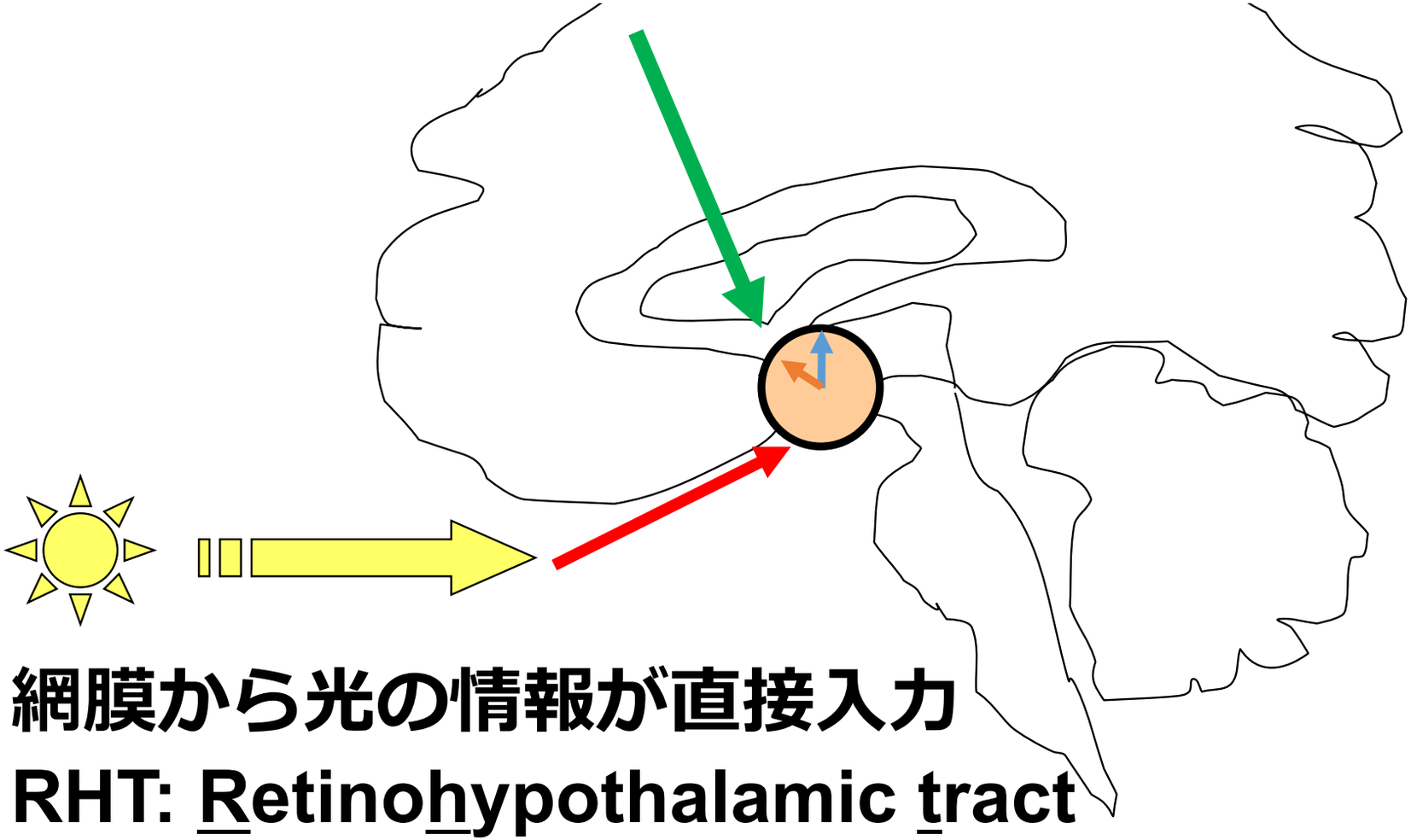
SCN = Suprachiasmatic Nucleus



視交叉上核

視神経が交叉する上にある核

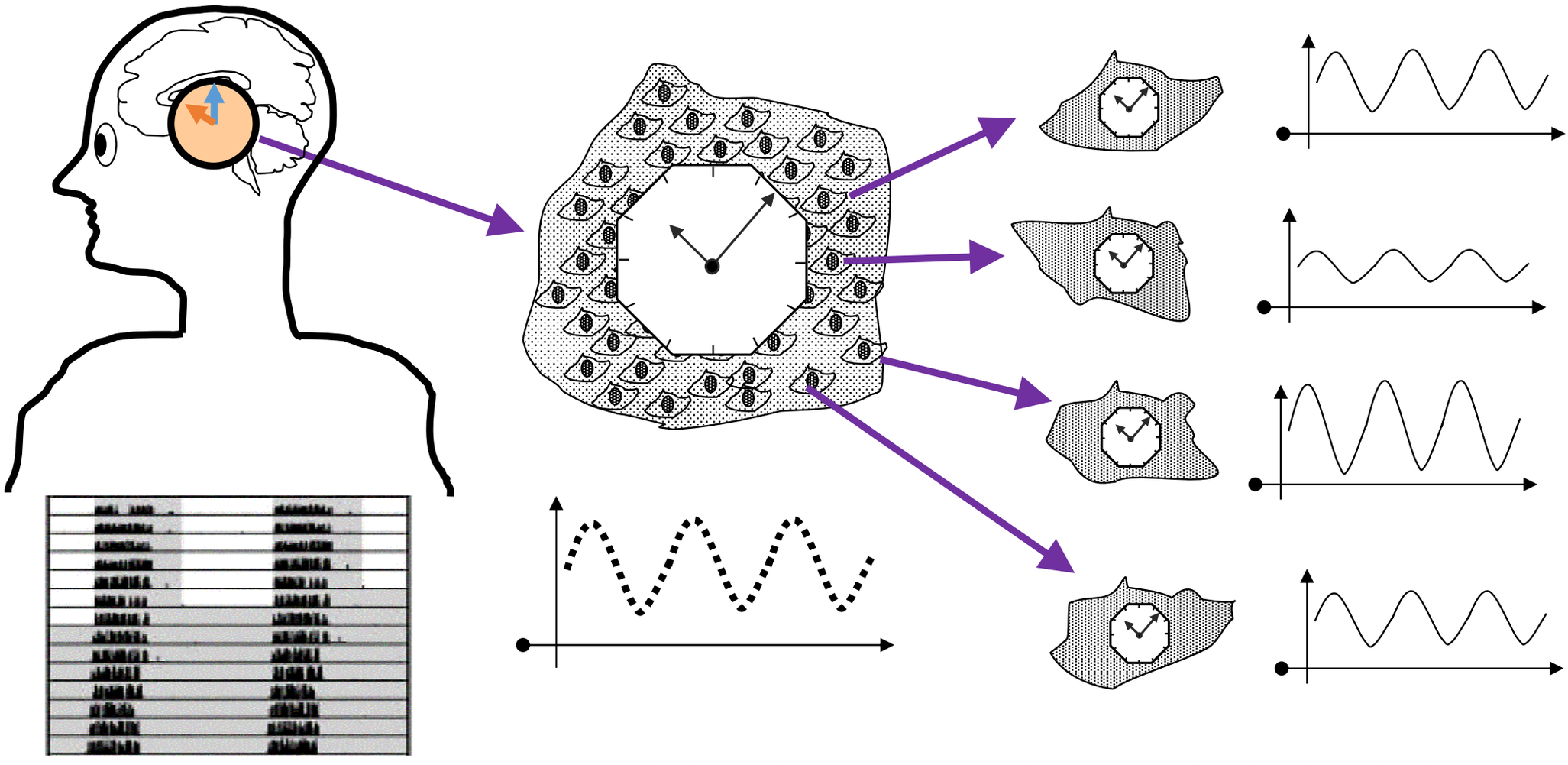
SCN: suprachiasmatic nucleus



網膜から光の情報が直接入力

RHT: Retinohypothalamic tract

生物時計の構成



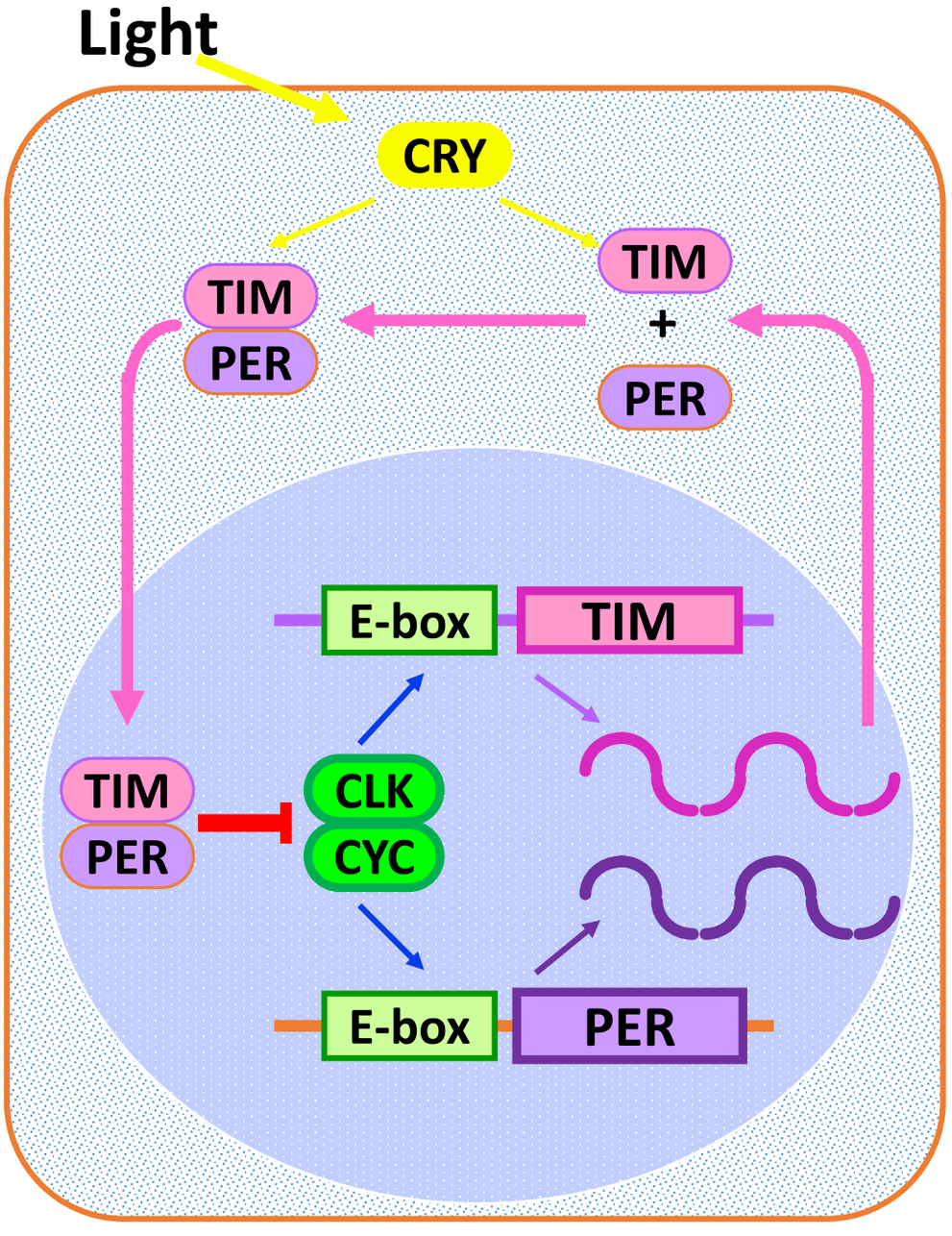
中心がSCN

SCN 全体が振動

個々の神経細胞も振動

神経細胞１個にも、時計がある！

時計遺伝子が振動を作る



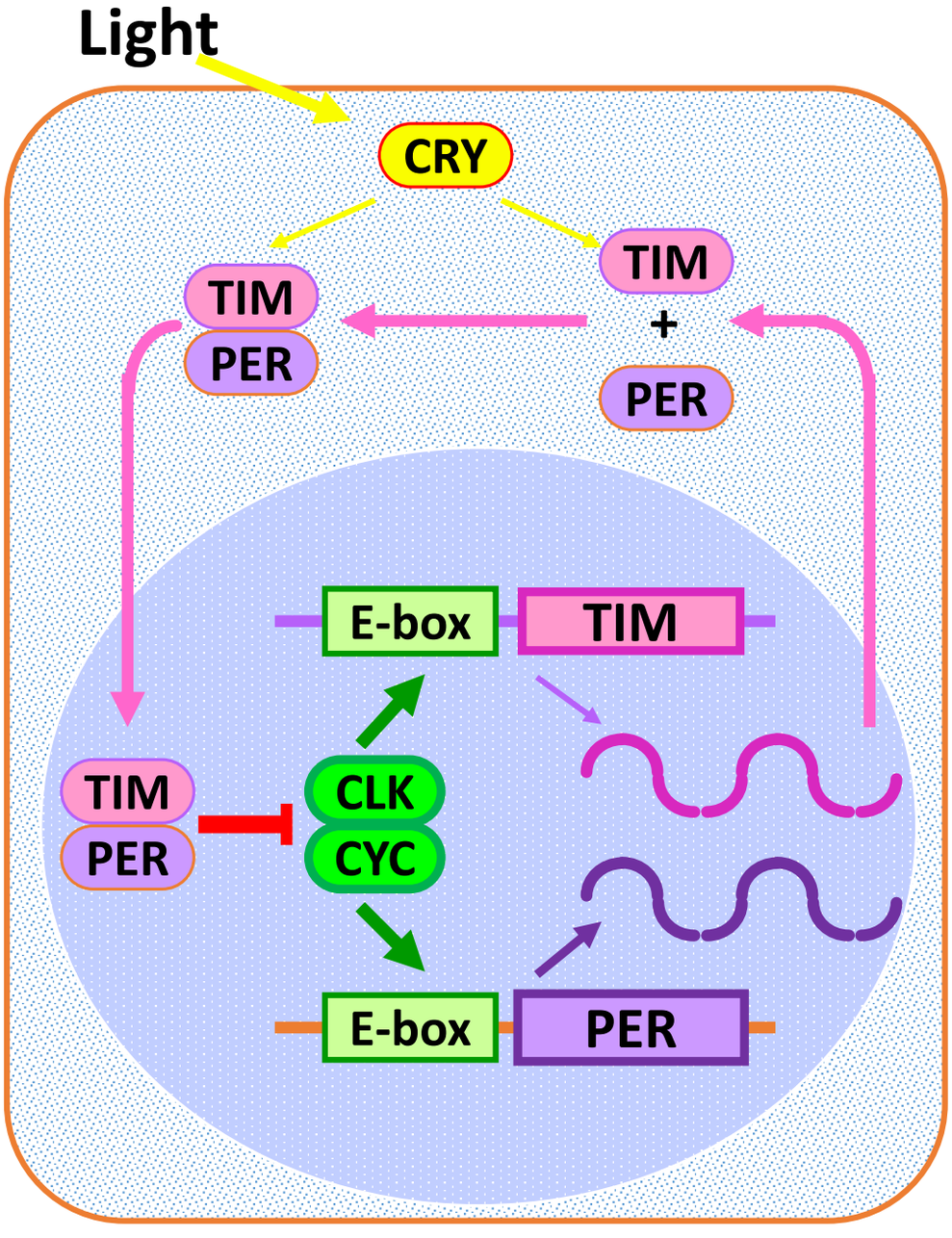
ショウジョウバエ

ノーベル賞につながる
4つの時計遺伝子

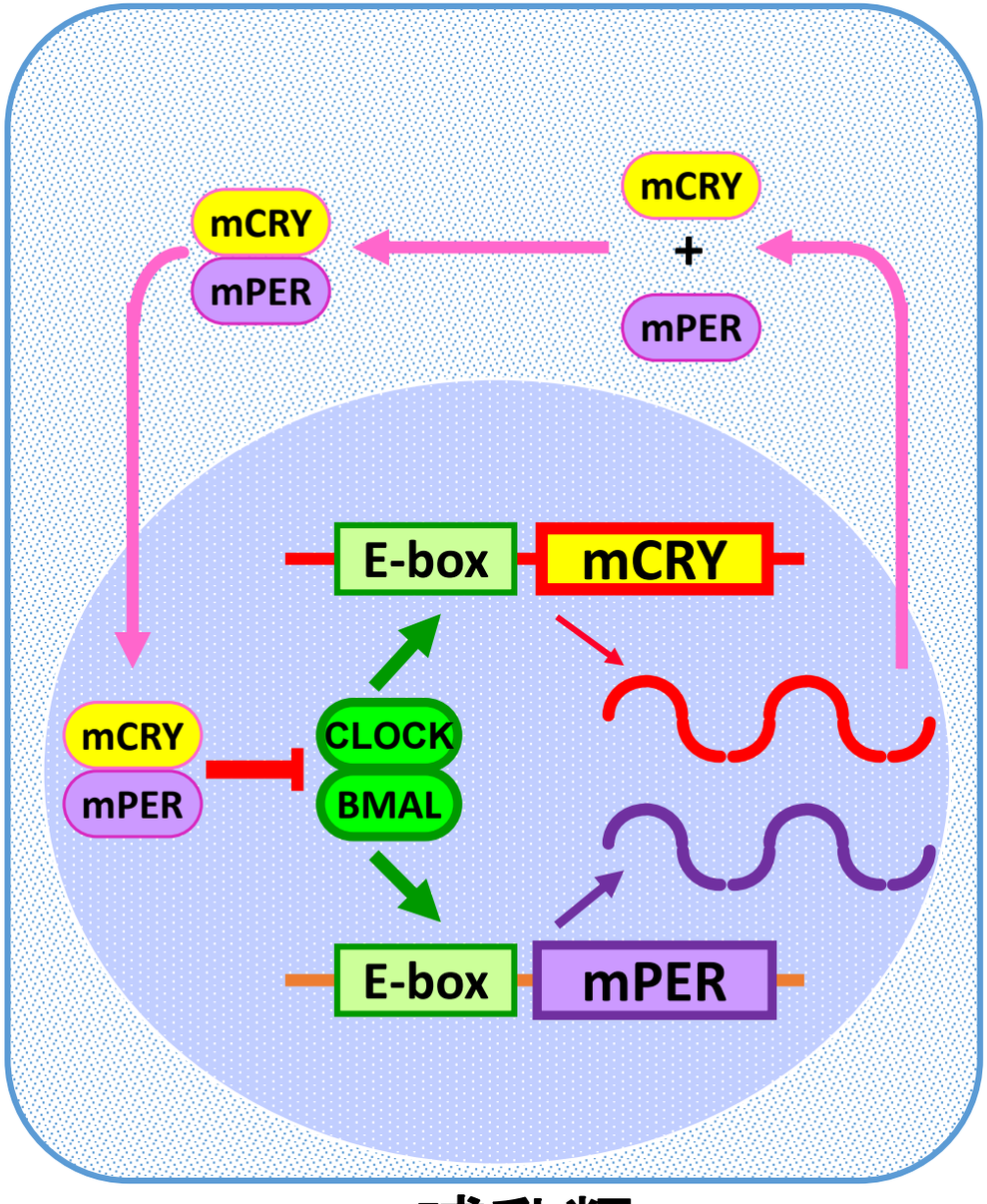
ポジティブ因子
CLK / CYC

ネガティブ因子
PER / TIM

昆虫もヒトも、ほぼ同じ仕組み



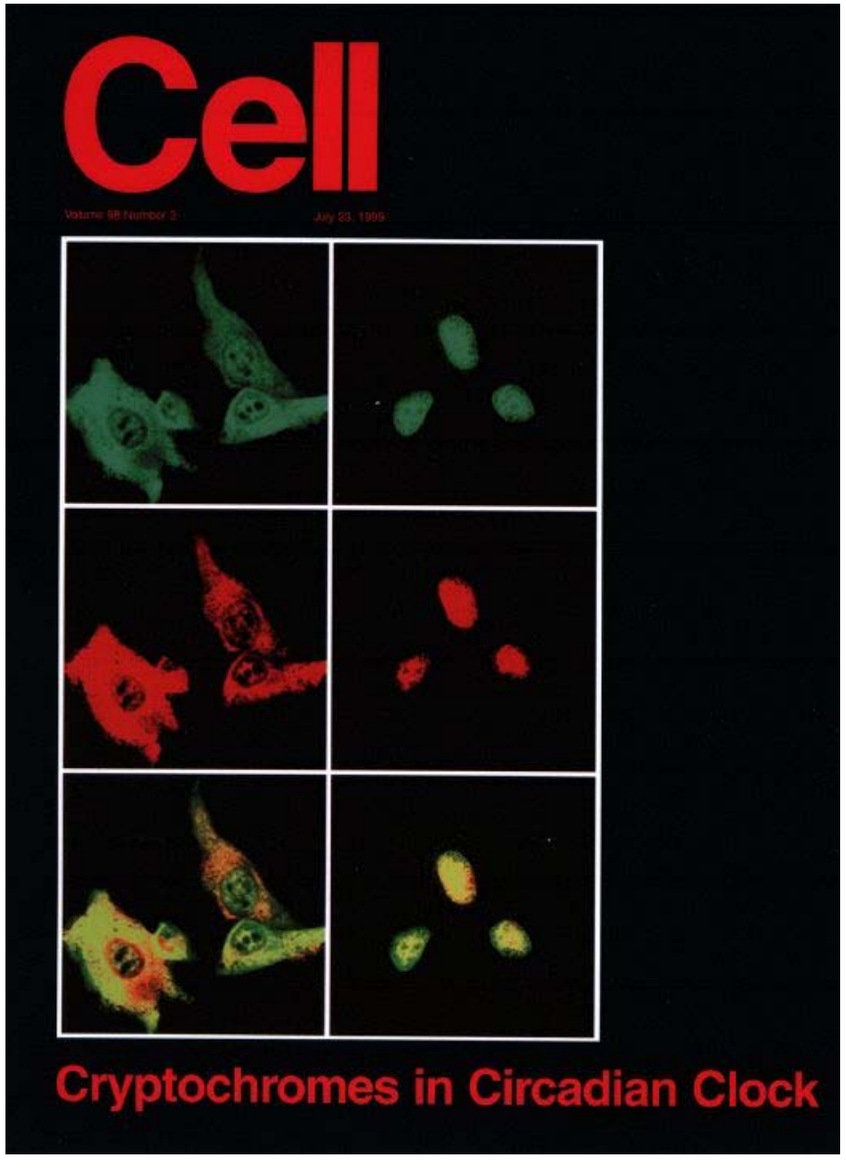
ショウジョウバエ



哺乳類

哺乳類の時計遺伝子の機能解析

哺乳類のクリプトクロームが
時計遺伝子であることを発見
(Kume *et al.* Cell, 1999)



BMAL1がクリプトクロームと
反対位相で振動することを発見
(Shearmann et al. Science,2000)



概日周期時計遺伝子（2017ノーベル賞)







ジェフ・ホール
ボストン
ブランダイス大学

マイケル・ロスバッシュ
ボストン
ブランダイス大学

マイケル・ヤング
ニューヨーク
ロックフェラー大学

ショウジョウバエの睡眠の発見

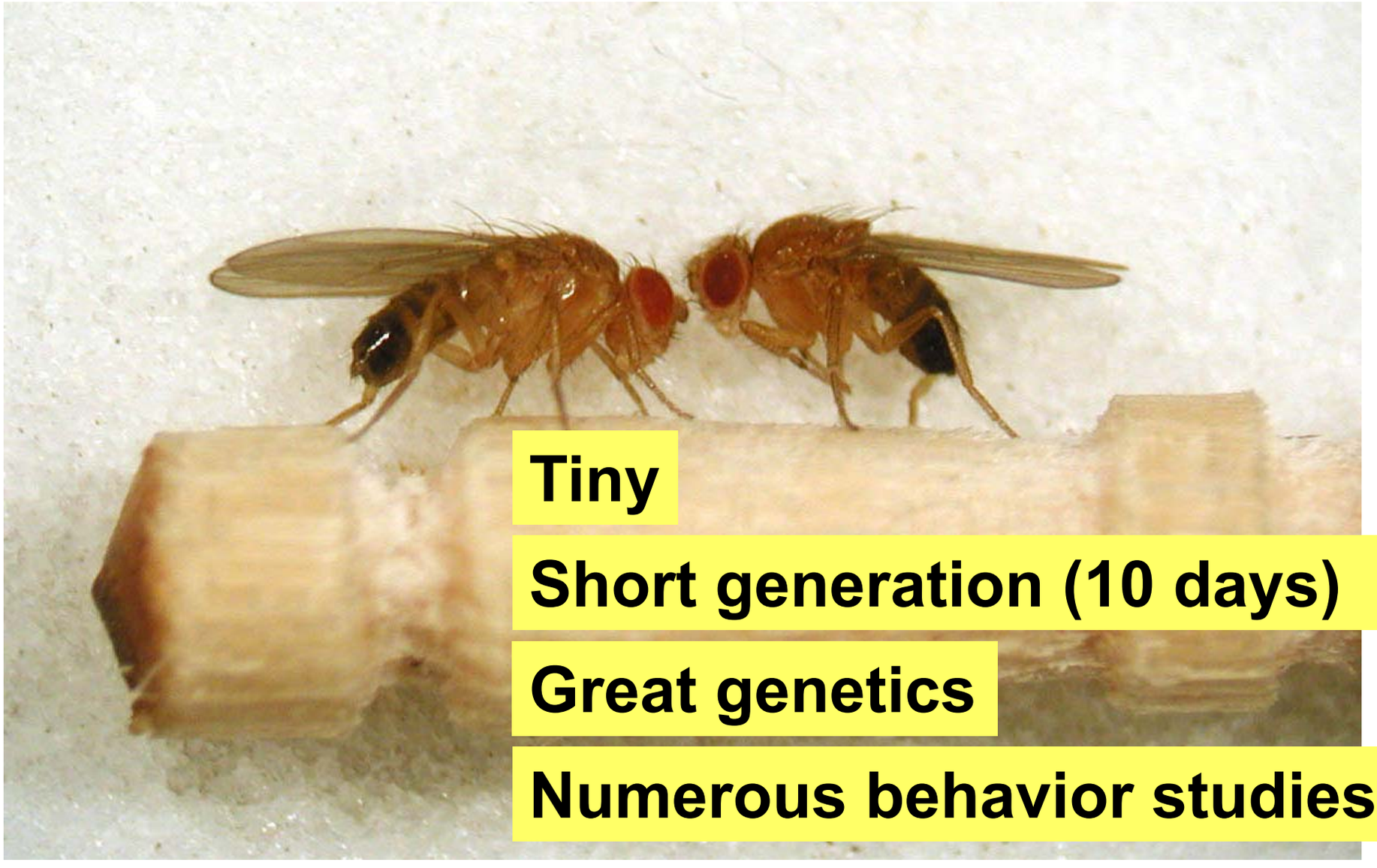
ハエの睡眠研究を始めた理由

- 行動の遺伝学解析が可能
- 体内時計の仕組みが解明されている
- 多くの遺伝子の機能を手軽に調べられる
- 他の昆虫で睡眠らしい行動が見つかった
- 全ゲノムが解読間近だった
- 行動を簡便に長期間計測可能だった

↓

- 予想以上に哺乳類と相同性が高かった
  （半数の遺伝子が共通）

Fruit flies, *Drosophila melanogaster*



ショウジョウバエの利点１

＜マウスなどの高等な系に比べて＞

- 多数扱える。早い。安い。うまい？
- 遺伝子機能を調べる道具を、他の種から容易に導入できる
- 多種の操作遺伝子を同時に持たせられる
- １細胞変化を、個体レベルでも観察

→ *in vitro* 技術の*in vivo* への応用

ショウジョウバエの利点２

＜培養細胞など、より単純な系に比べて＞

- 個体でなければ見られない機能

  高次機能：行動（学習、社会性活動）、
  睡眠、寿命、…

  複数の細胞種：ニューロン・グリア連関

  複数の臓器：　脳腸連関

行動学的な睡眠の定義

脳波の取れない動物への睡眠研究の拡大

哺乳類・鳥類以外の睡眠の定義

Irene Tobler (1992) による定義

１．概日周期に制御される特定の不動時間

２．種に特徴的な姿勢や、休息を取る巣の存在

３．外界からの刺激に対する感受性の低下
（ただし、強い刺激では覚醒する）

４．ホメオスターティックな量の制御
（強制除去時の反動的な増量）

Joan Hendricks (2000) による追加項目

５．中枢神経系の機能の関与

６．哺乳類（鳥類）の睡眠との類似性
（生理学的、薬理学的、遺伝学的なもの）

Two epoch-making papers in 2000

Neuron, Vol. 25, 129–138, January, 2000,

Rest in *Drosophila* Is a Sleep-like State

**Joan C. Hendricks,* Stefanie M. Finn,
Karen A. Panckeri, Jessica Chavkin, Julie A. Williams,
Amita Sehgal, and Allan I. Pack**
Center for Sleep and Respiratory Neurobiology
School of Medicine
University of Pennsylvania



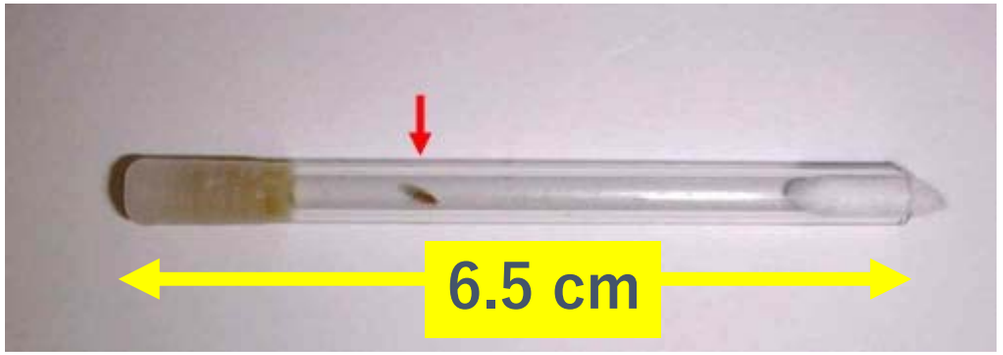
SCIENCE VOL 287 10 MARCH 2000

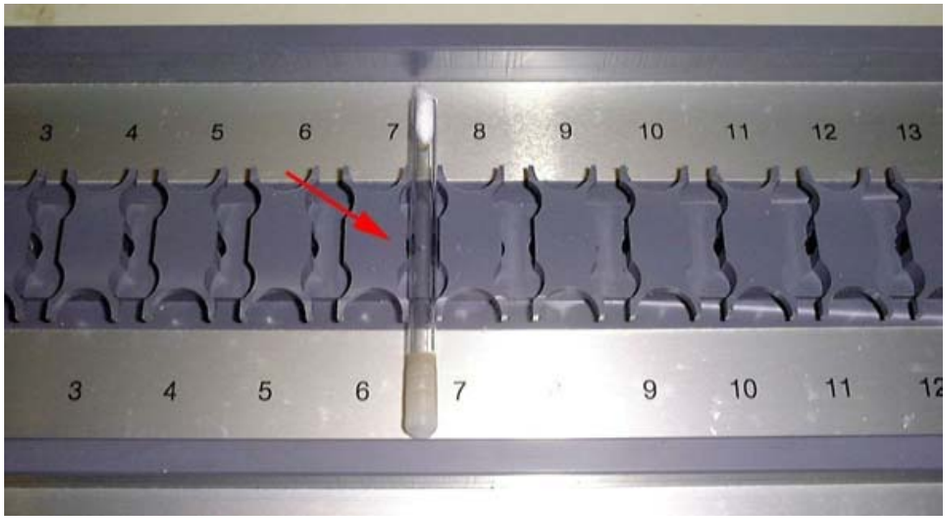
Correlates of Sleep and Waking in *Drosophila melanogaster*

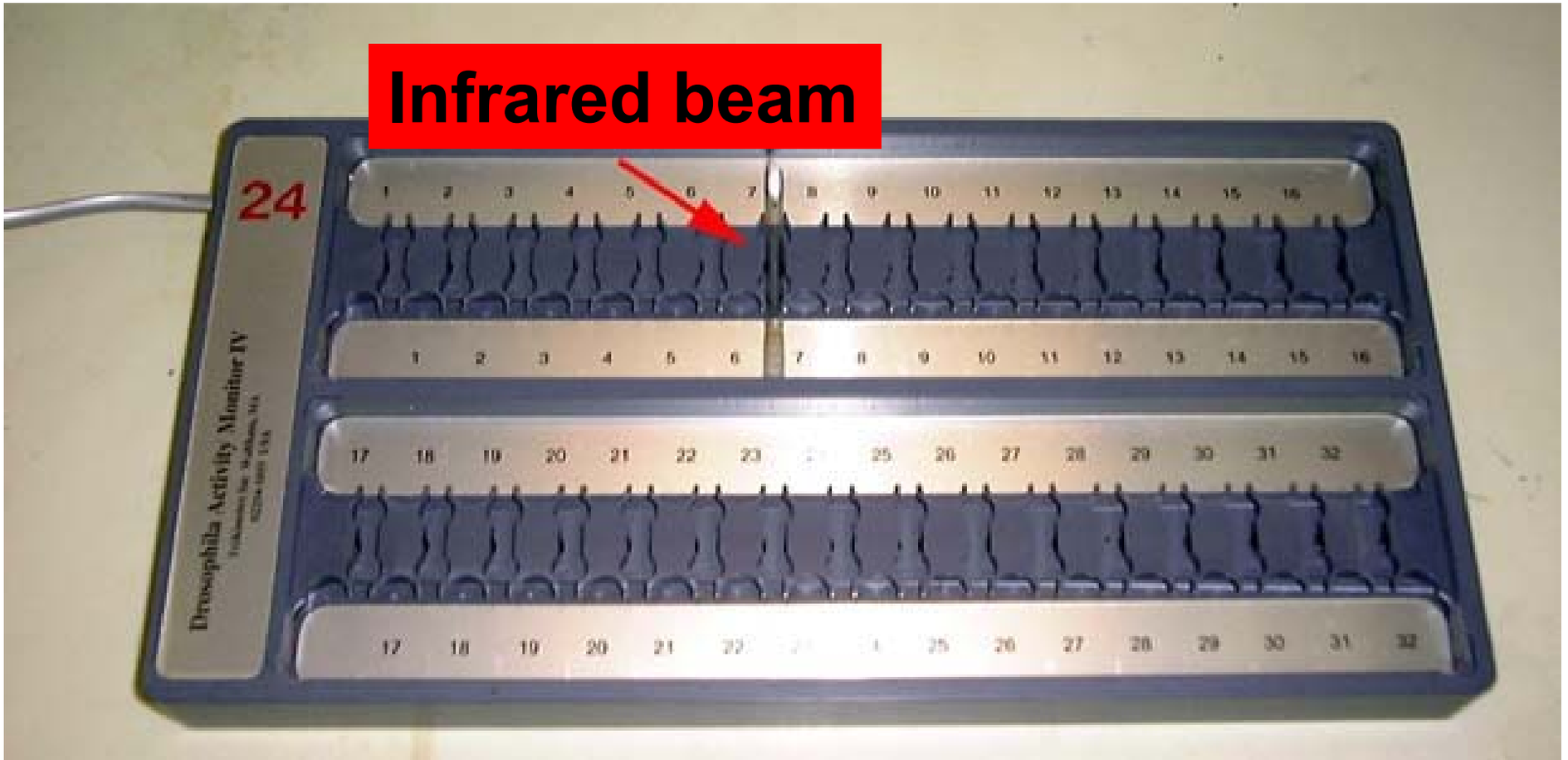
Paul J. Shaw, Chiara Cirelli, Ralph J. Greenspan, Giulio Tononi*



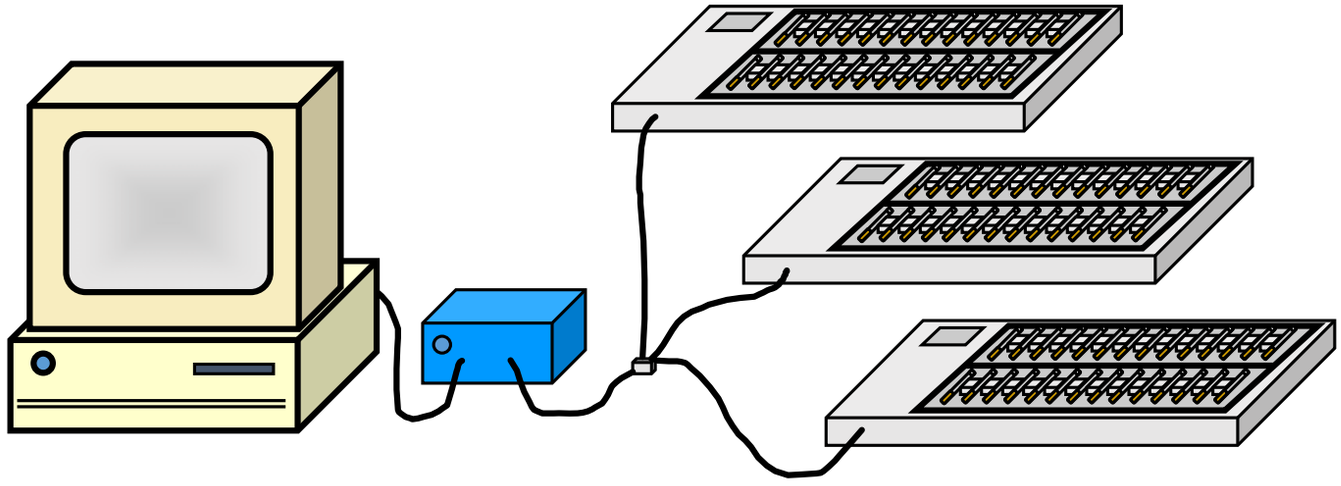
Drosophila Activity Monitor (DAM)

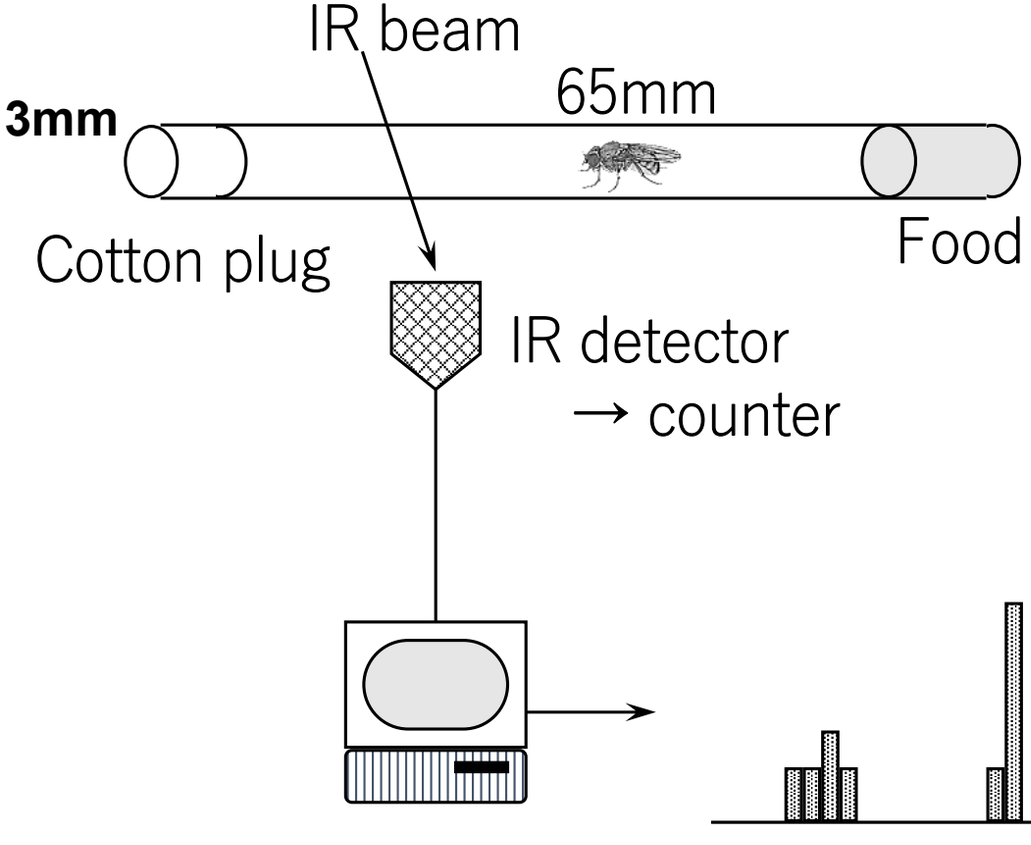






Drosophila Activity Monitor (DAM)



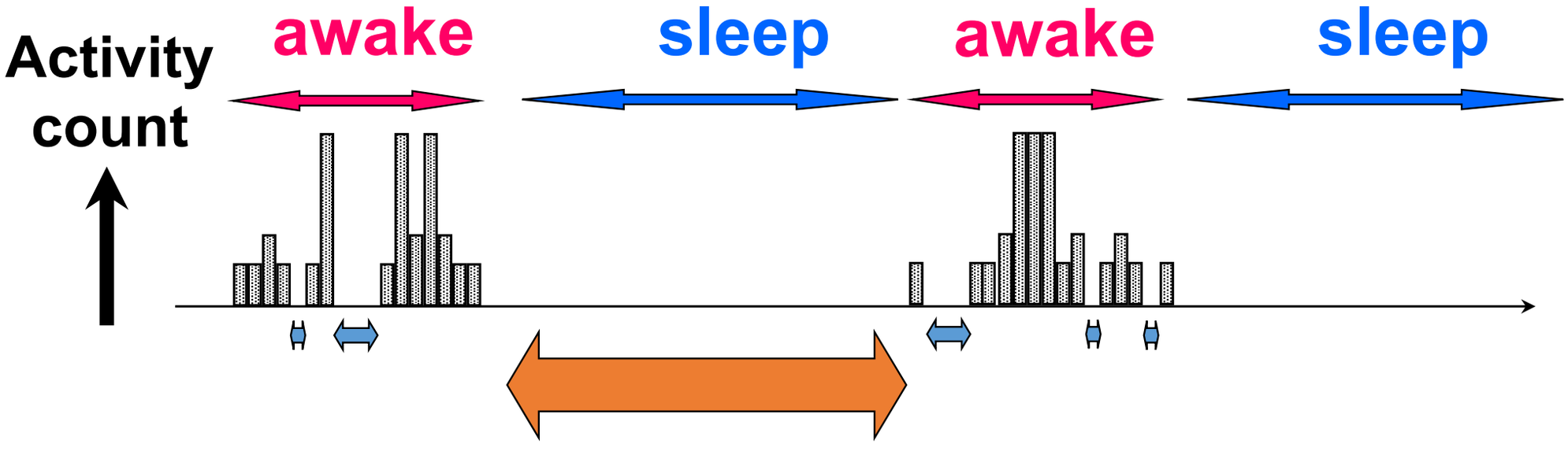


Data collection= 1sec~1min

32 flies/monitor x 150

→ **~ 4500 flies**

Behavioral definition of sleep



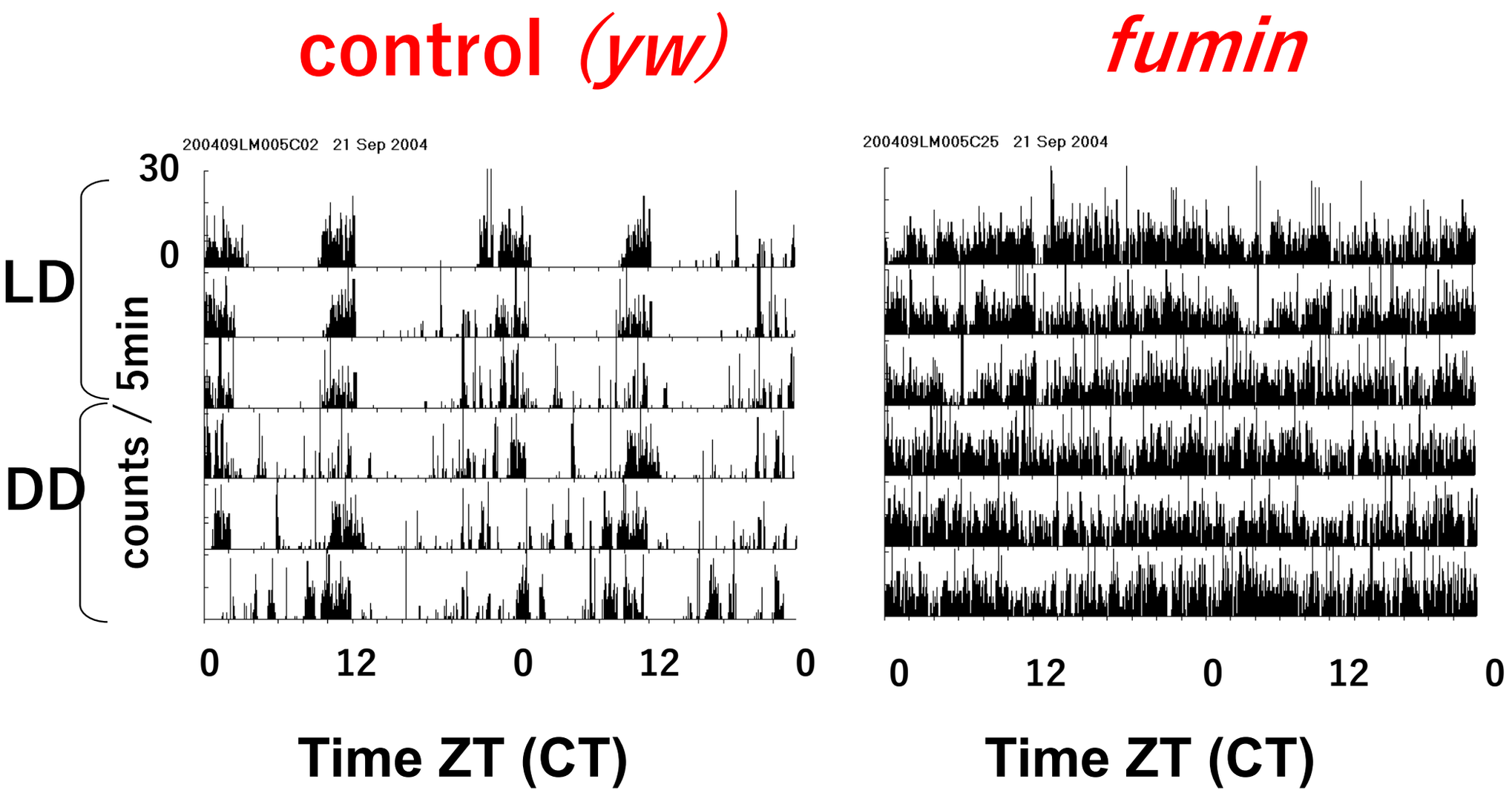
Immobile period longer than 5 min

= Sleep

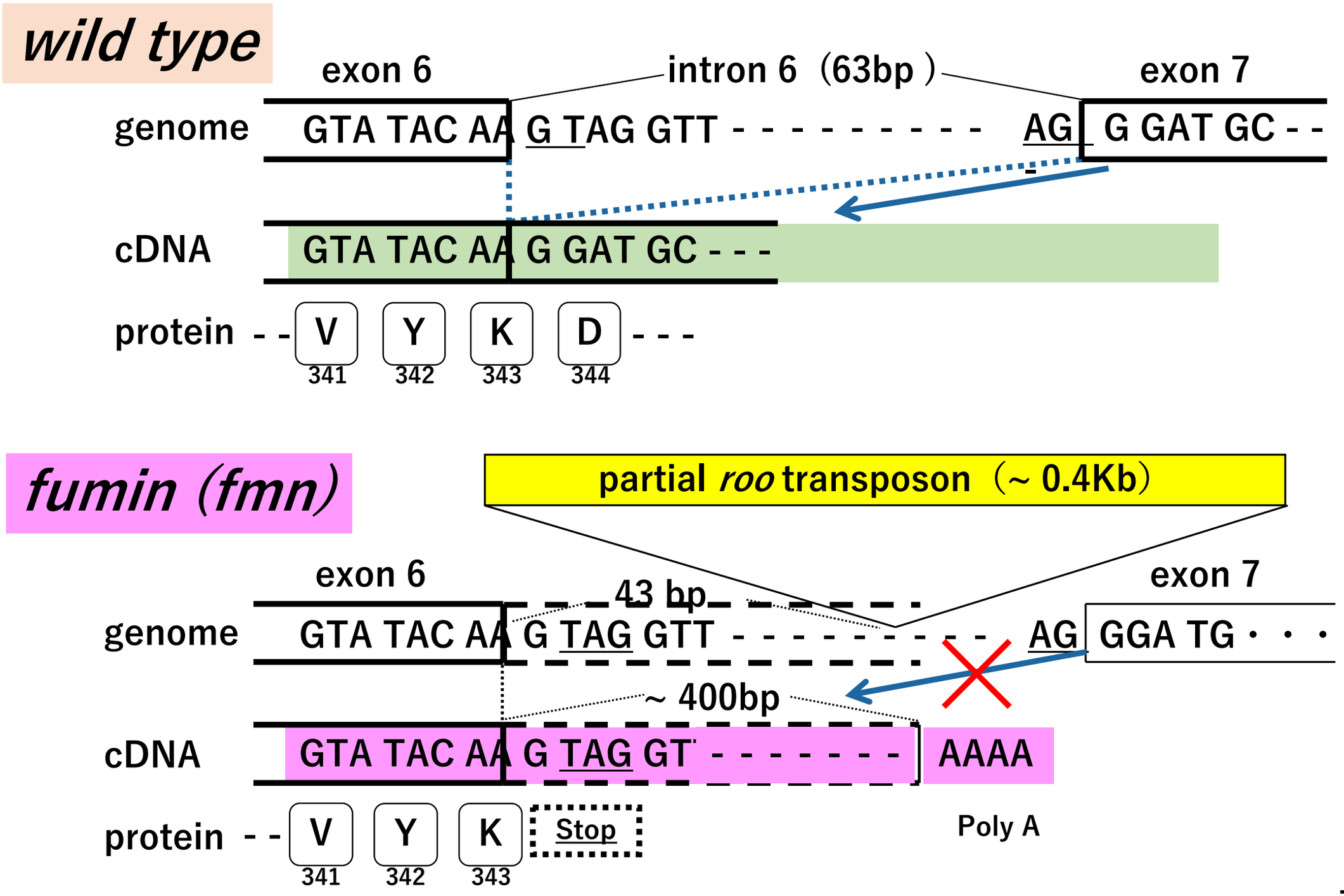
不眠(*fumin*)変異の発見 2005

Fu-Min = don’t sleep, insomnia in Japanese

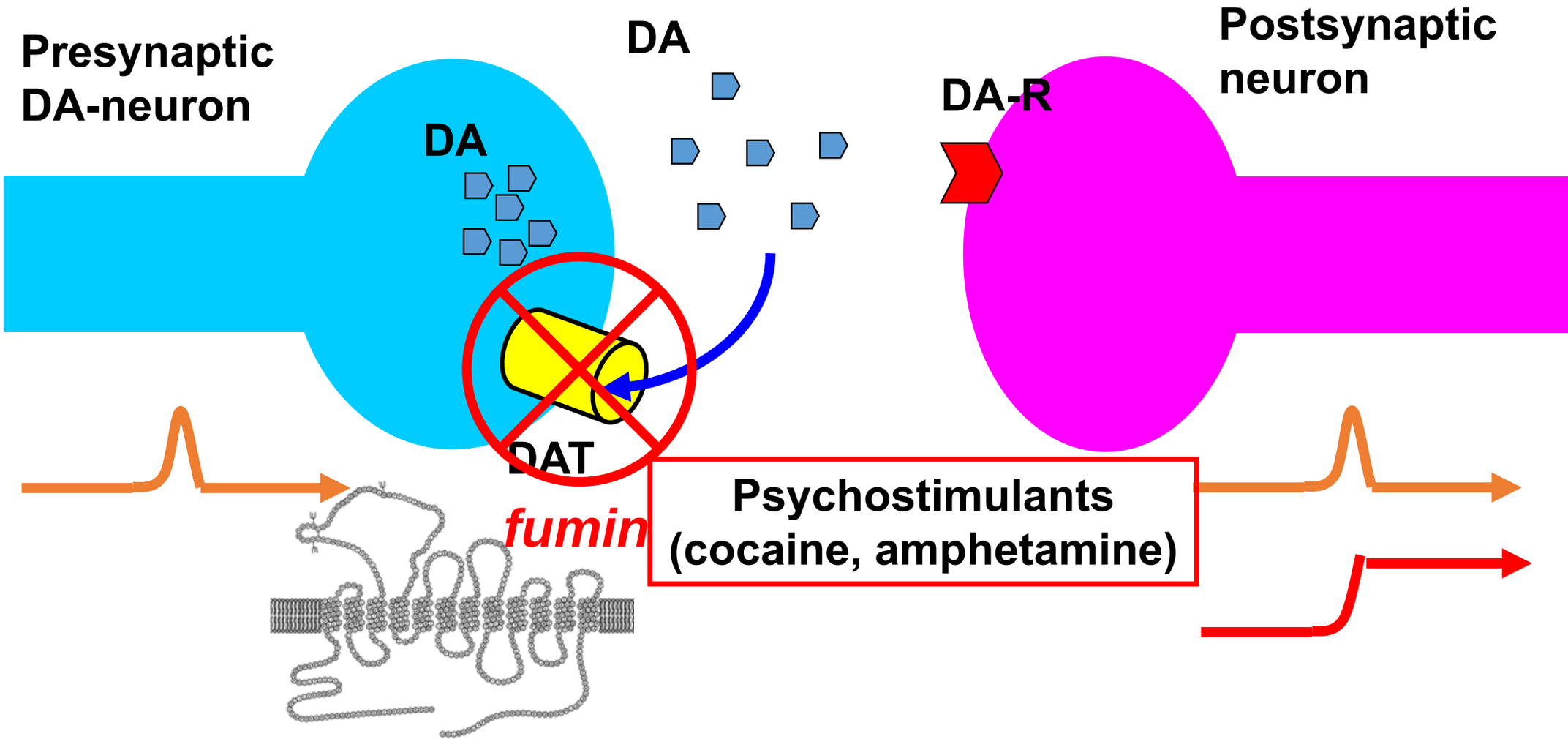
Discovery of *fumin* mutant



dDAT genome (*fmn* mutation)



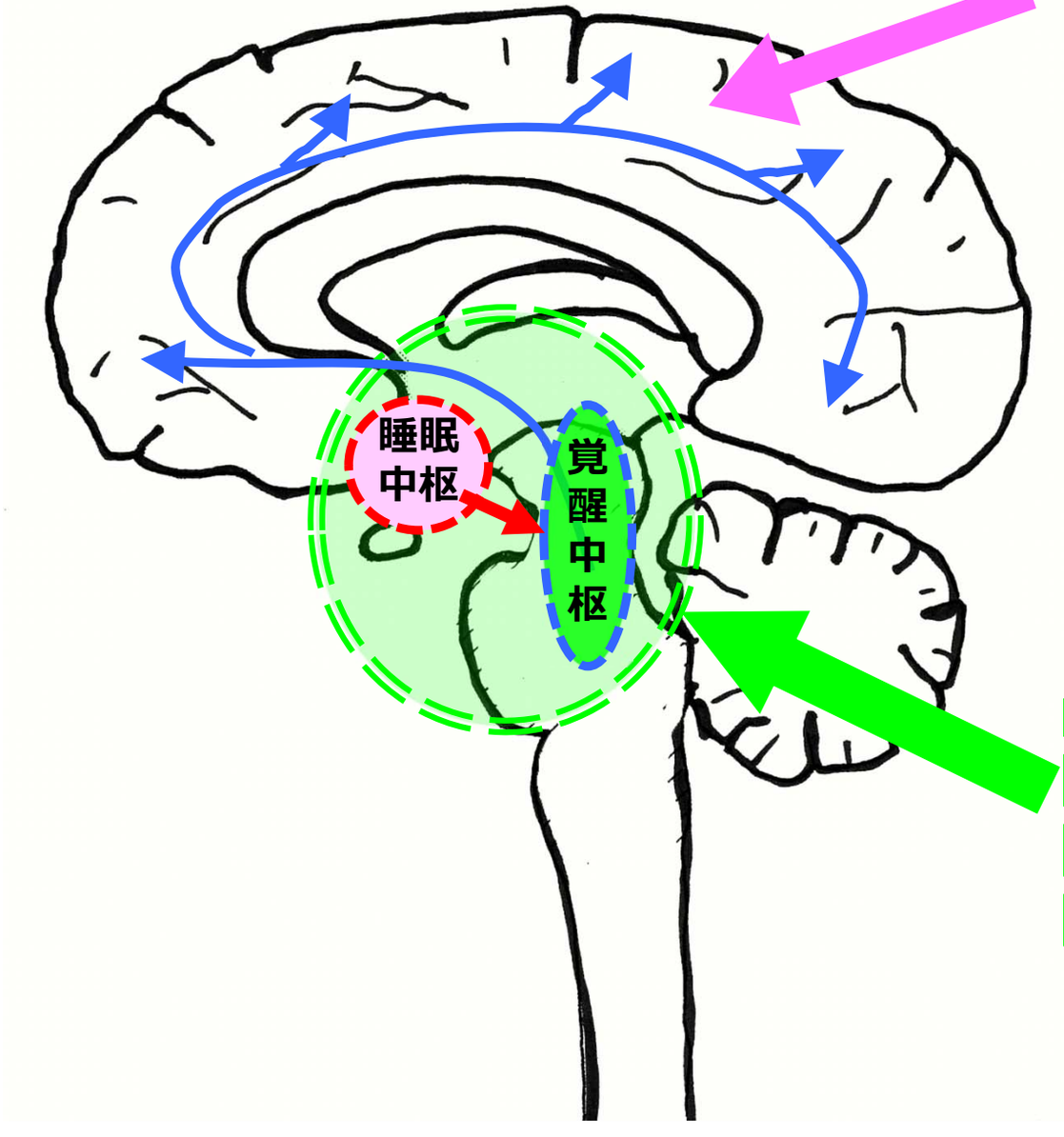
Dopamine Transporter (dDAT)



Kume *et al*, J. Neurosci. (2005)

細胞レベルの睡眠：神経細胞の同期現象

脳幹部網様体上行性賦活系による制御

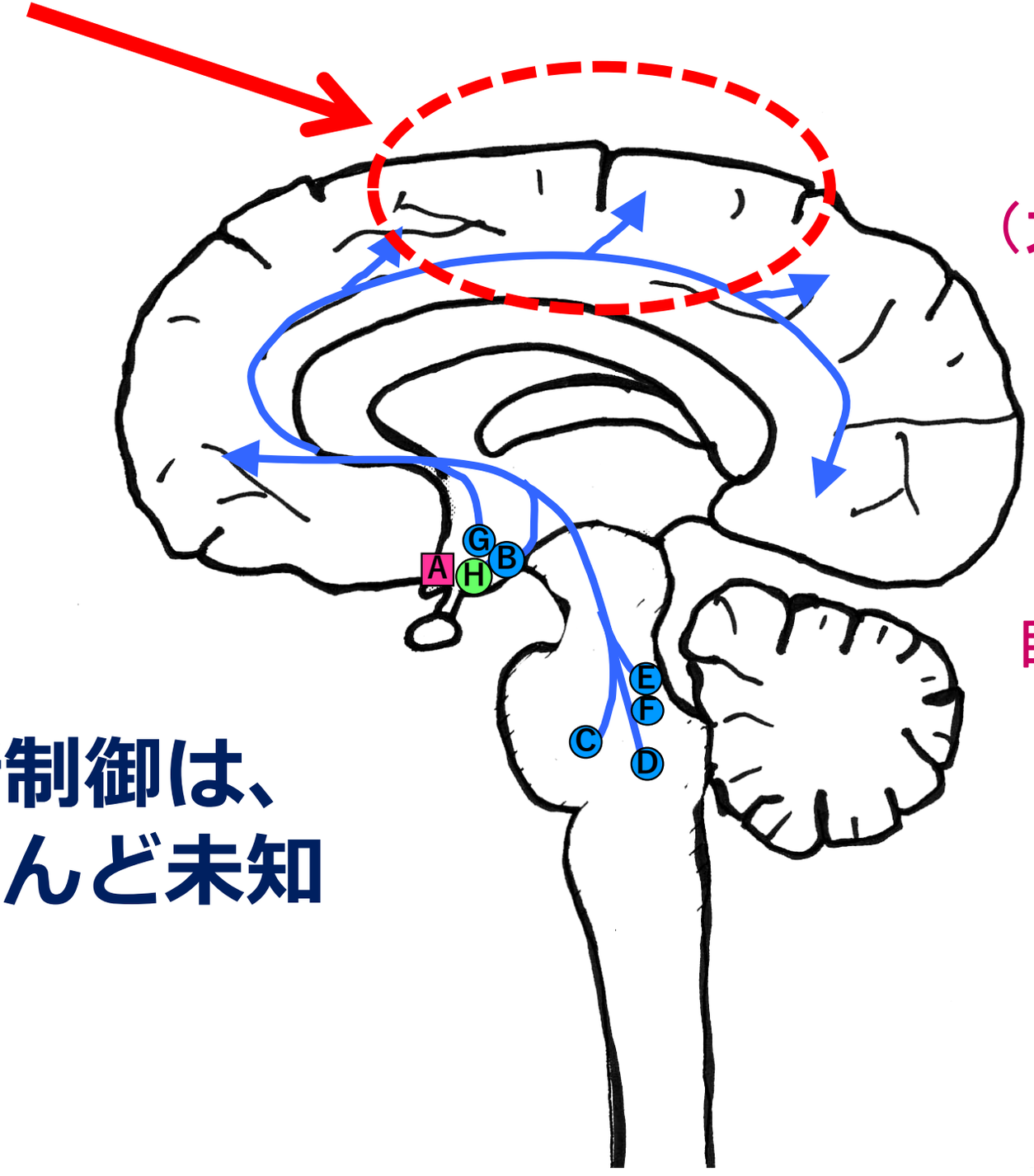


睡眠実行系
大脳皮質＝眠る脳

覚醒
シグナル

睡眠制御系
脳幹＝眠らせる脳

眠る脳の側にも、制御があるらしい

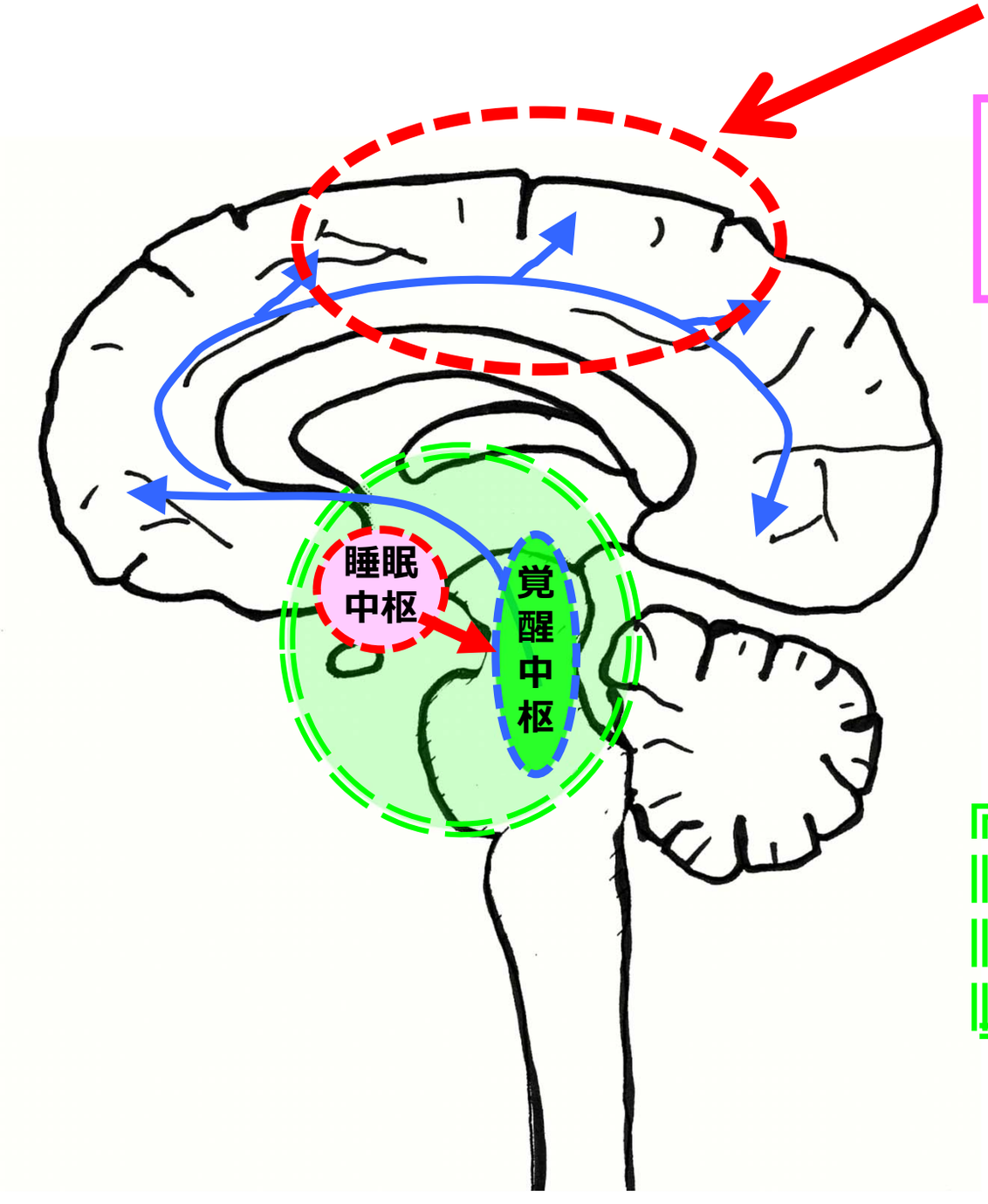


眠る脳
（大脳皮質）

眠らせる脳
（脳幹）

局所制御は、
ほとんど未知

睡眠の実行系側にも制御がある

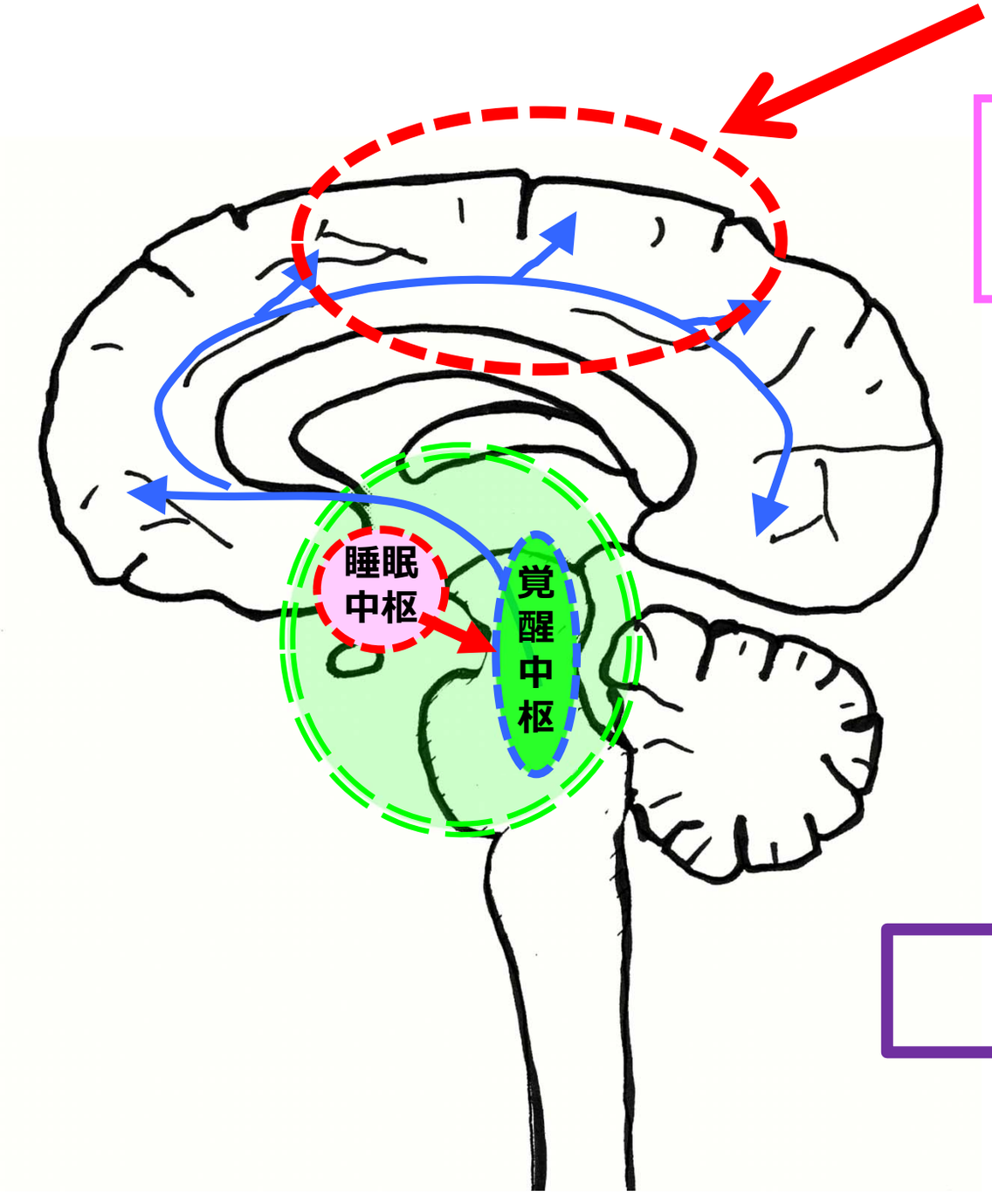


睡眠実行系
大脳皮質＝眠る脳

覚醒
シグナル

睡眠制御系
脳幹＝眠らせる脳

睡眠の局所制御：局所睡眠

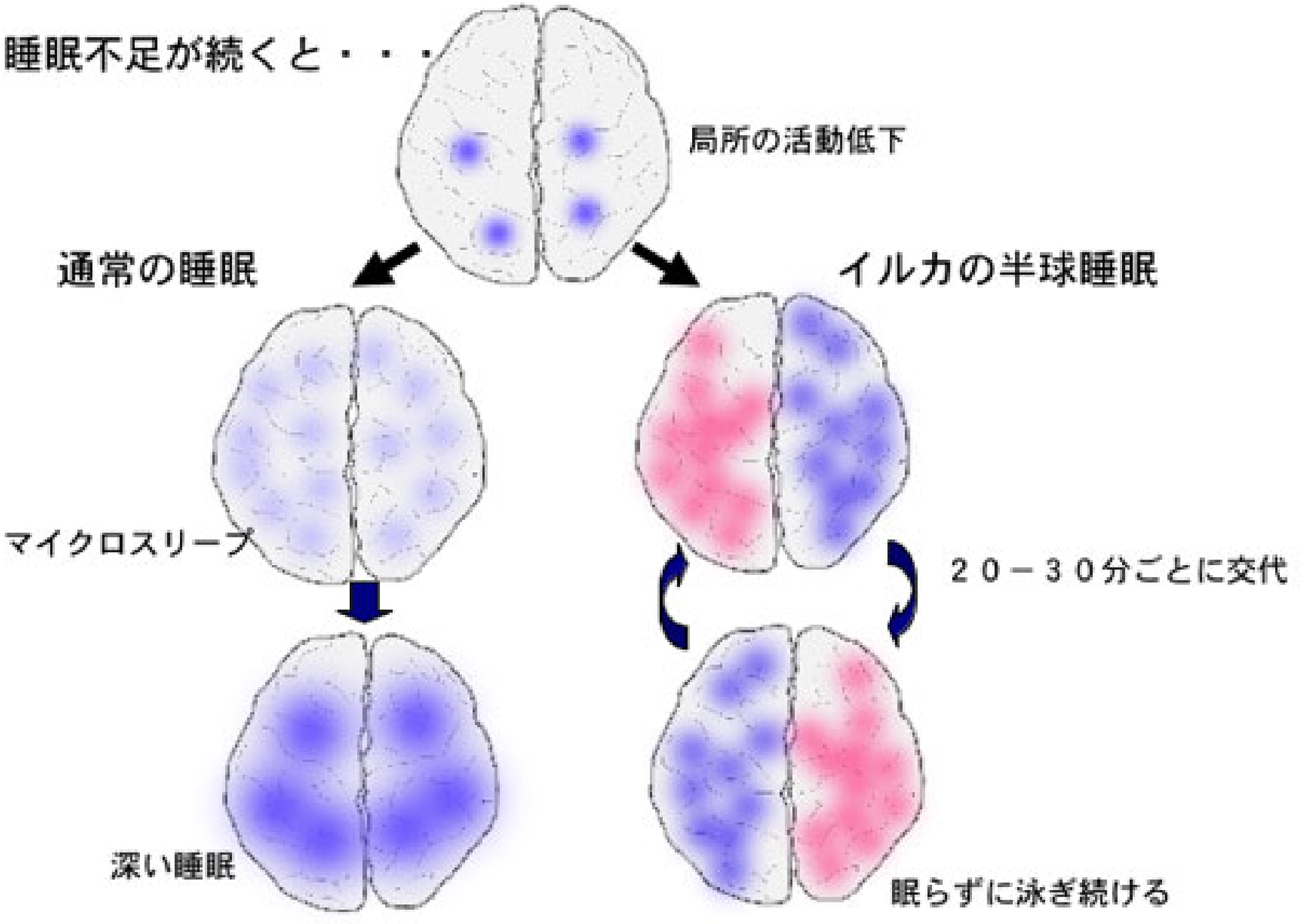


睡眠実行系
大脳皮質＝眠る脳

局所制御

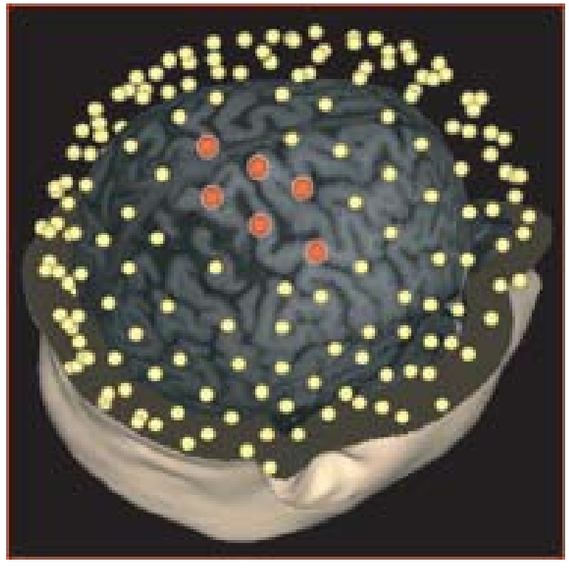
Local（Focal）
Sleep

慢性睡眠不足とマイクロスリープ



児玉 亨先生（都立医学研）の資料より

高密度脳波記録

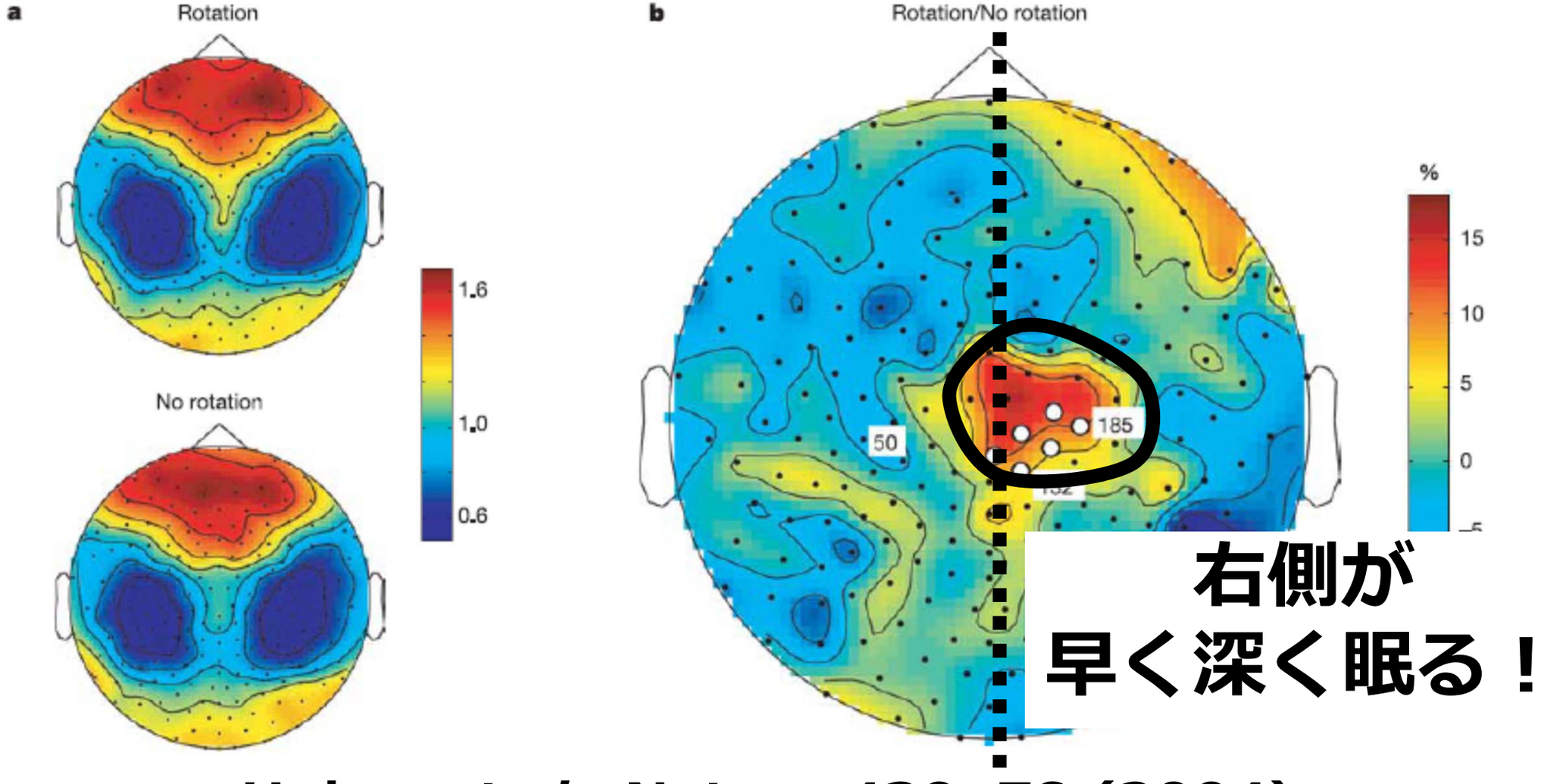






使った部分が、局所的に良く眠る

脳の右側ばかりを使う運動をする

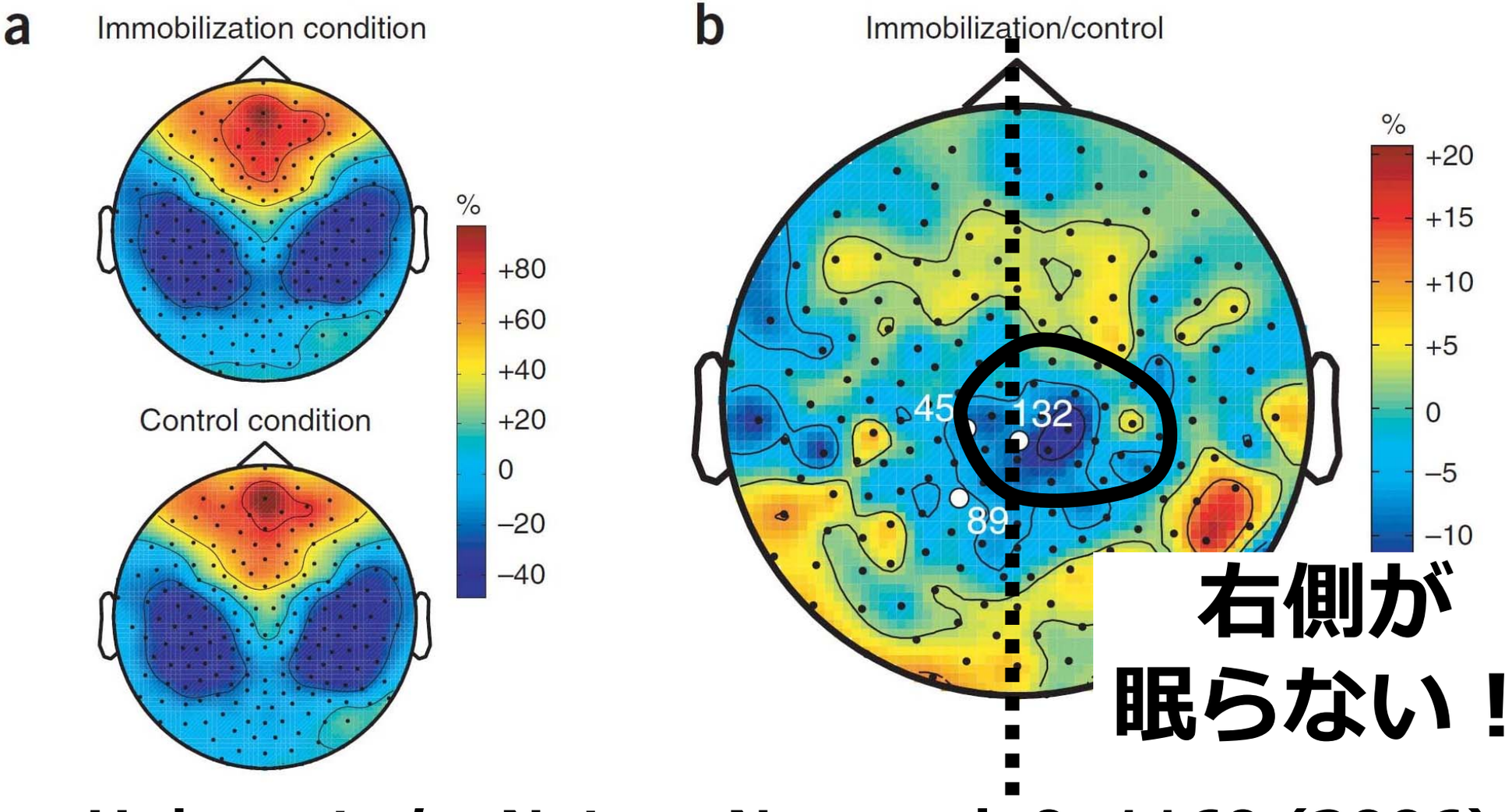


右側が
早く深く眠る！

Huber *et al.* Nature 430, 78 (2004)

では、体を動かさないと・・・

左手を三角巾で、１２時間固定



右側が
眠らない！

Huber *et al.* Nature Neurosci. 9, 1169 (2006)

局所睡眠は、睡眠の**恒常性**、

＝睡眠の**必要性**を考える上で重要

細胞レベルの睡眠研究

睡眠時の同期性に着目

概日リズムは、細胞一個の現象である

では、睡眠はどのレベルの現象か？

睡眠は、定義上では意識が必要

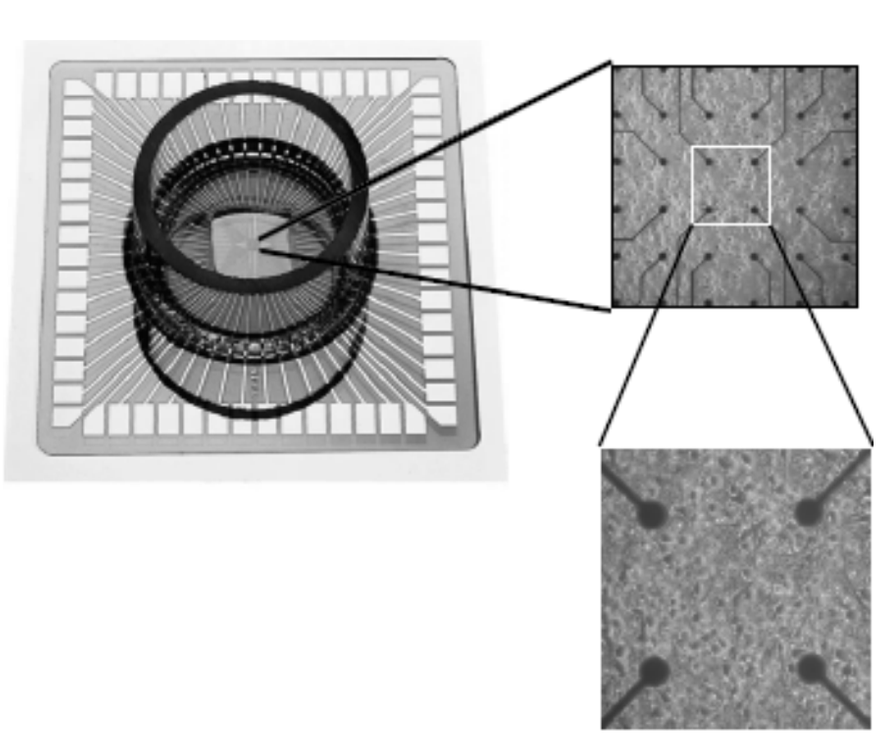
神経細胞レベルの睡眠研究

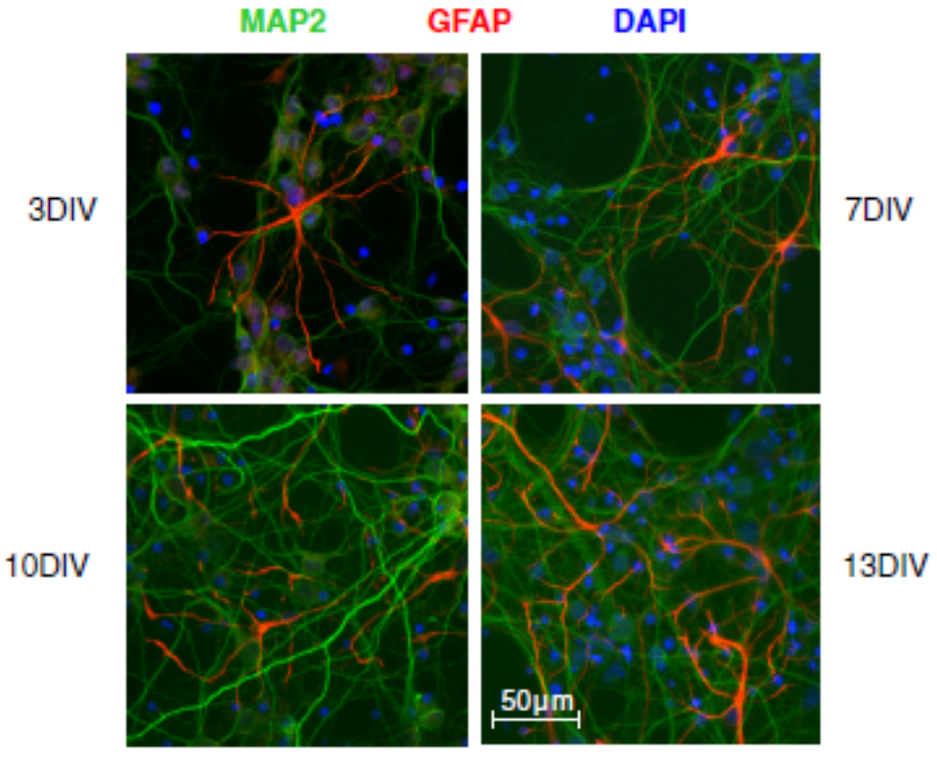
Key Electrophysiological, Molecular, and Metabolic Signatures of Sleep and Wakefulness Revealed in Primary Cortical Cultures

J. Neurosci. 32:12506 (2012)

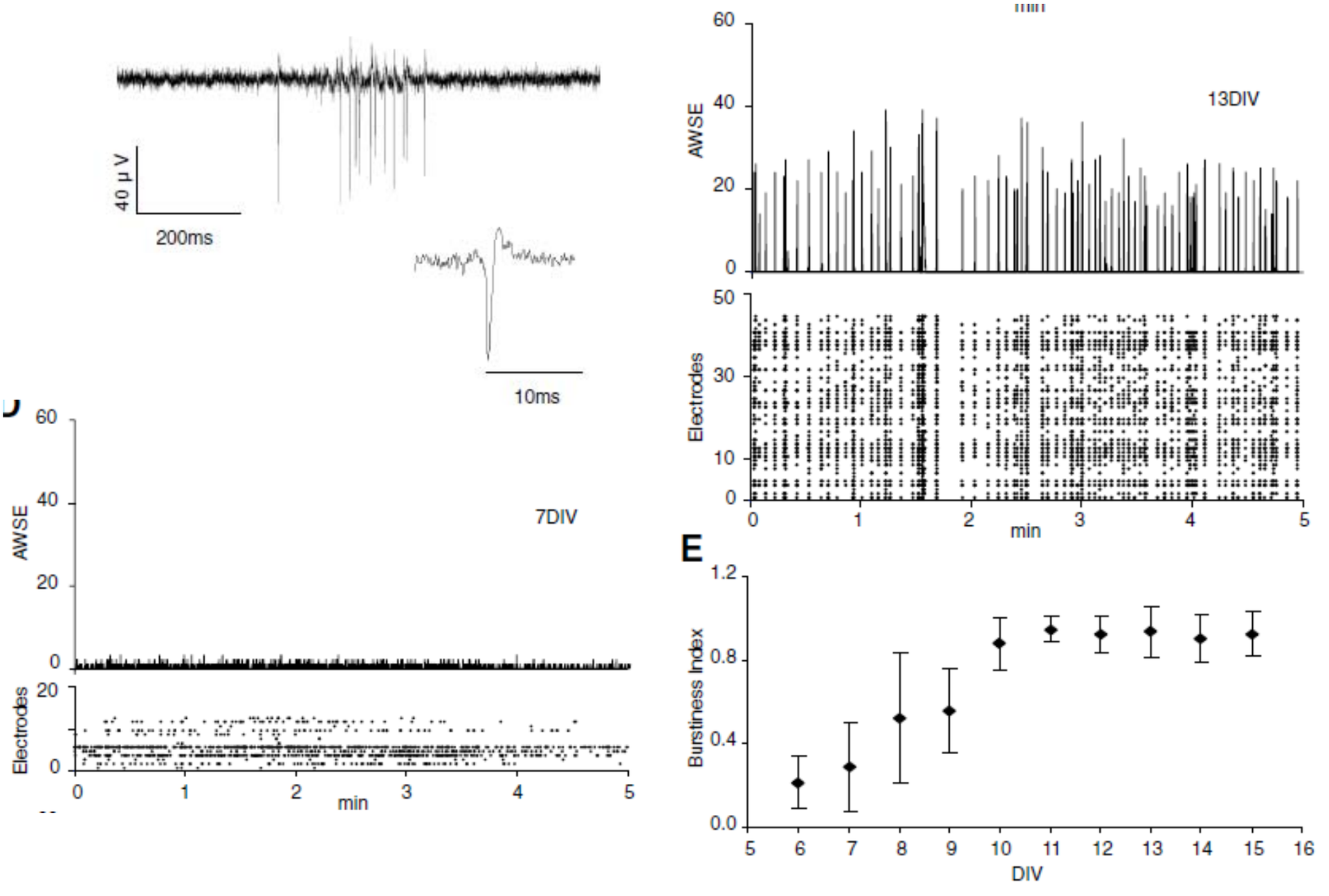
Valérie Hinard,[1] Cyril Mikhail,[1] Sylvain Pradervand,[2] Thomas Curie,[1] Riekelt H. Houtkooper,[3] Johan Auwerx,[3] Paul Franken,[1] and Mehdi Tafti[1]

[1]Center for Integrative Genomics and [2]The Genomic Technology Facility, University of Lausanne, and [3]Laboratory for Integrative and Systems Physiology, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, CH-1015 Lausanne, Switzerland

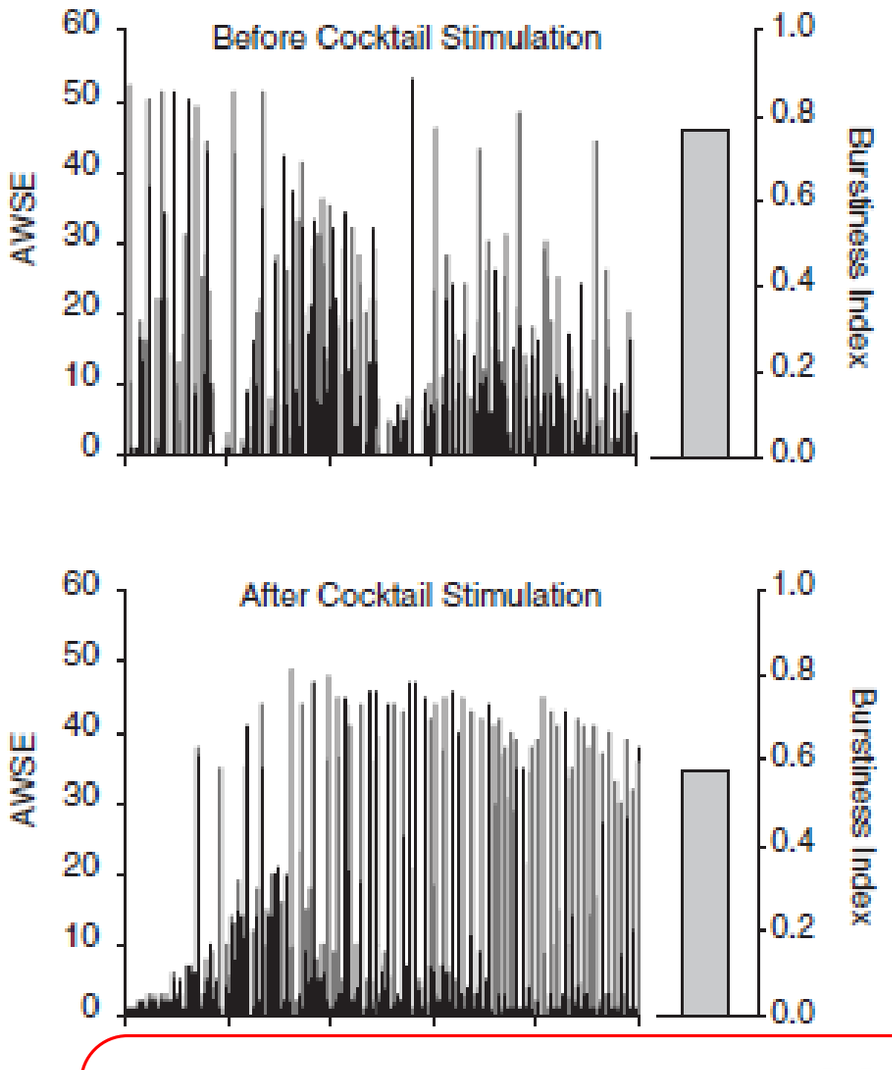


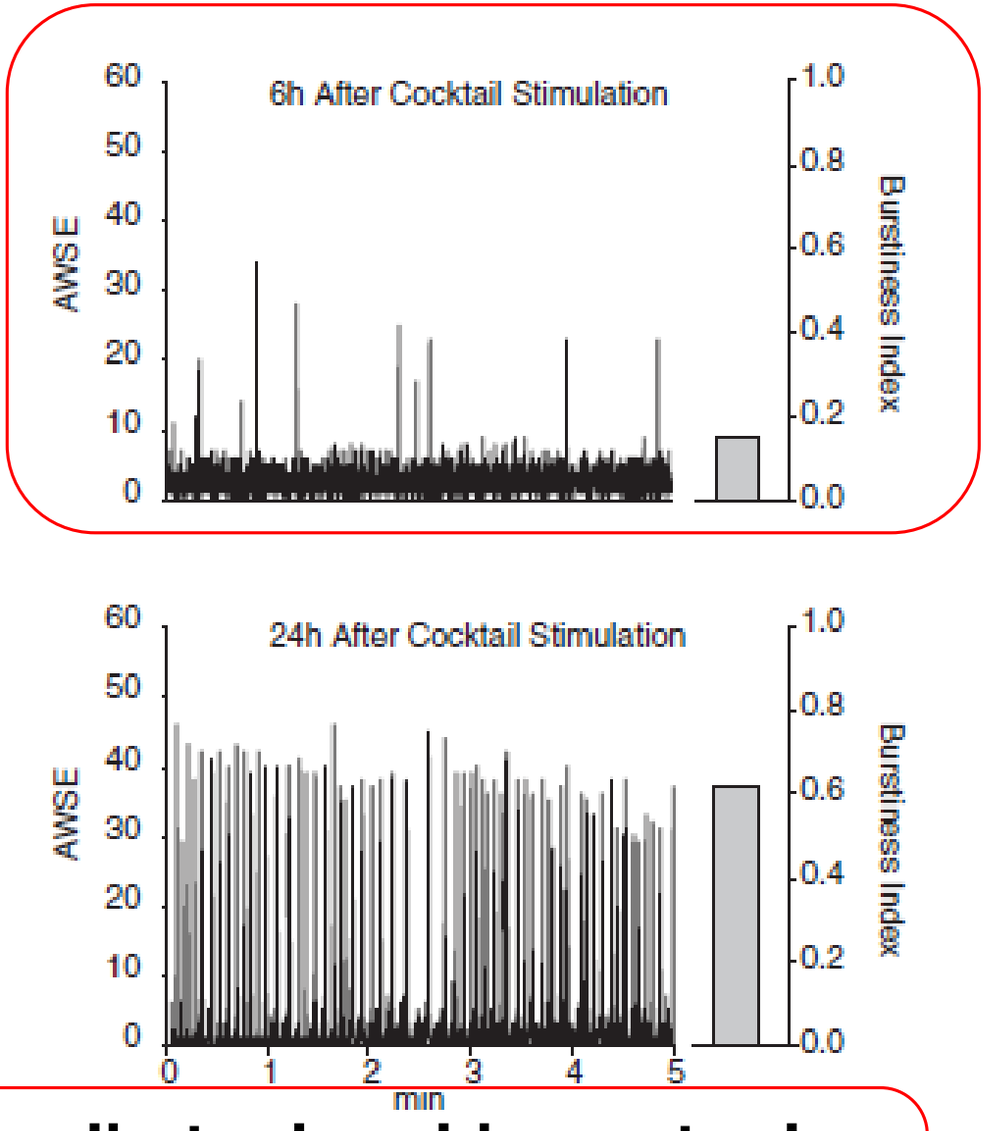


培養神経が同期発火を始める



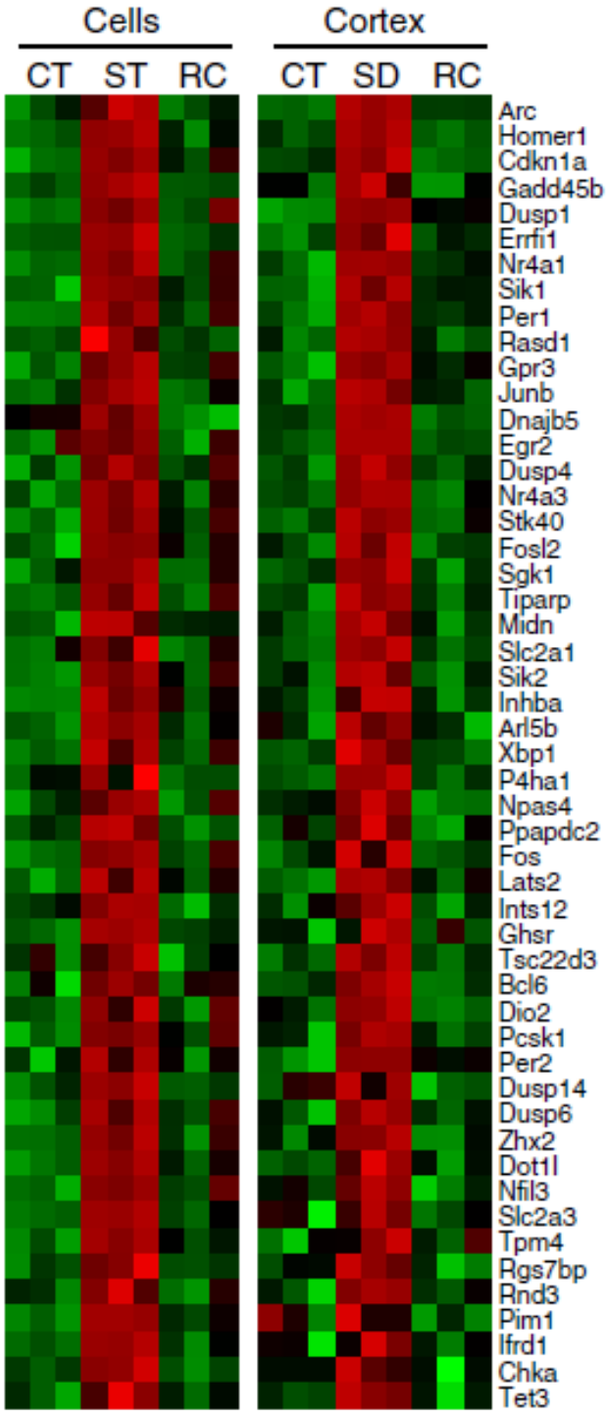
覚醒カクテル刺激？

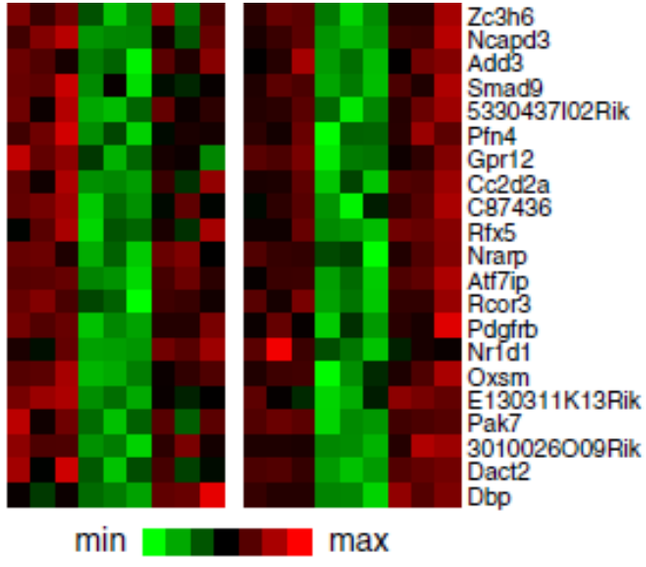




1 μM NMDA, AMPA, kinate, ibotenic acid, serotonin, histamine, dopamine, noradrenaline,
10 μM carbacol, 0.01 μM orexin

断眠マウスの脳と遺伝子発現比較





CT ：Control
ST ：Stimulated
/SD /Sleep Deprived
RC ：Recovery

モデル細胞のシミュレーション研究

理論モデルからの研究
細胞内カルシウムイオンの役割

東大・上田泰己先生

34歳でNHKプロフェッショナルに出演 →プリンス(笑)

細胞内[Ca^{2+}]の増加が睡眠を作る

Involvement of Ca^{2+}-Dependent Hyperpolarization in Sleep Duration in Mammals

Fumiya Tatsuki,[1,5] Genshiro A. Sunagawa,[2,5] Shoi Shi,[1,5] Etsuo A. Susaki,[1,2,5] Hiroko Yukinaga,[2,5] Dimitri Perrin,[2,4,5] Kenta Sumiyama,[3] Maki Ukai-Tadenuma,[2] Hiroshi Fujishima,[2] Rei-ichiro Ohno,[1] Daisuke Tone,[1] Koji L. Ode,[1,2] Katsuhiko Matsumoto,[2] and Hiroki R. Ueda[1,2,*]
[1]Department of Systems Pharmacology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033,

Tatsuki *et al.* Neuron 90, 70-85, 2016

Mammalian Reverse Genetics without Crossing Reveals *Nr3a* as a Short-Sleeper Gene

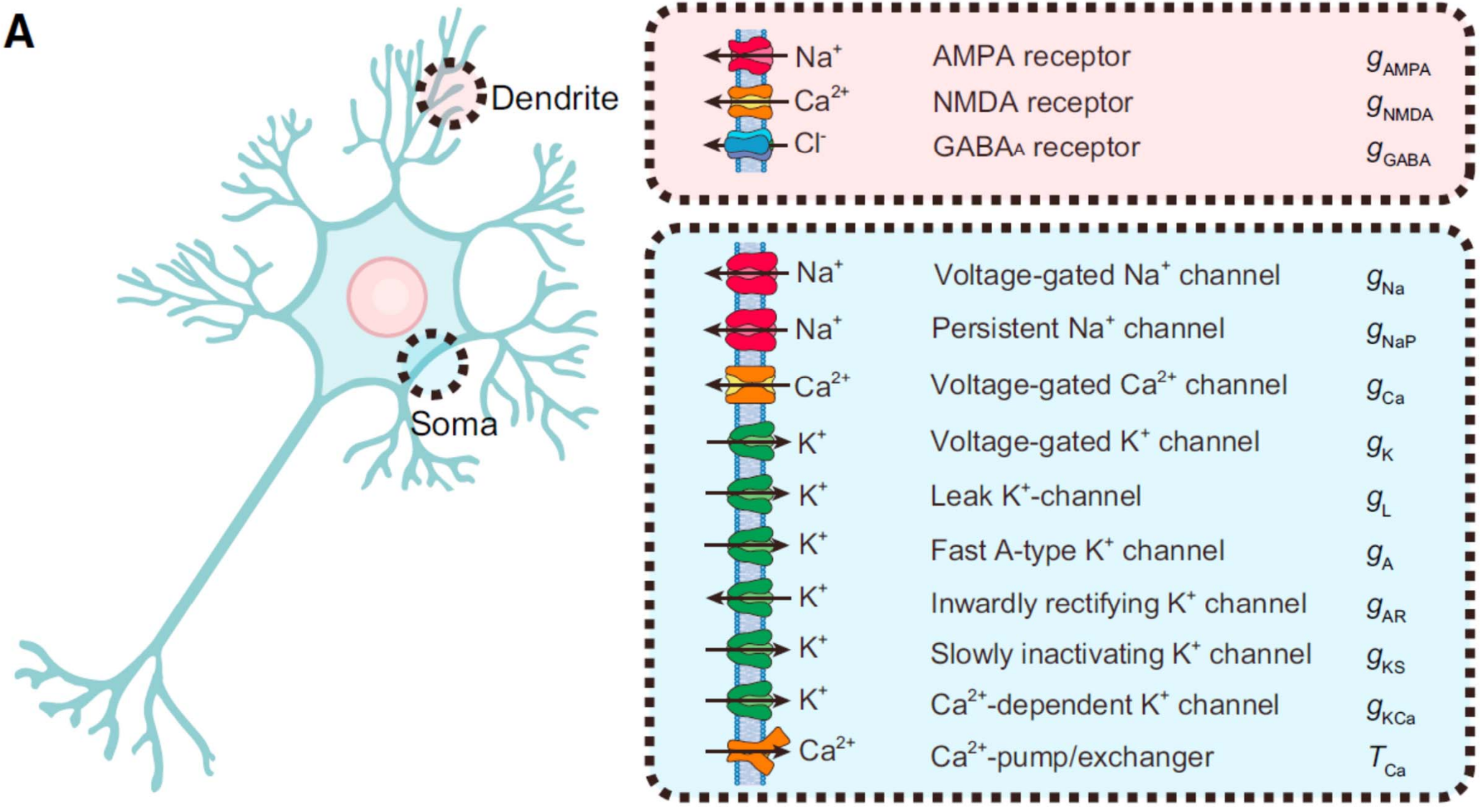
Genshiro A. Sunagawa,[1,8] Kenta Sumiyama,[2,8] Maki Ukai-Tadenuma,[1,8] Dimitri Perrin,[1,6,8] Hiroshi Fujishima,[1] Hideki Ukai,[1] Osamu Nishimura,[5] Shoi Shi,[3] Rei-ichiro Ohno,[3] Ryohei Narumi,[1] Yoshihiro Shimizu,[7] Daisuke Tone,[3] Koji L. Ode,[3] Shigehiro Kuraku,[5] and Hiroki R. Ueda[1,3,4,*]

Sunagawa *et al.* Cell Reports 14, 662, 2016

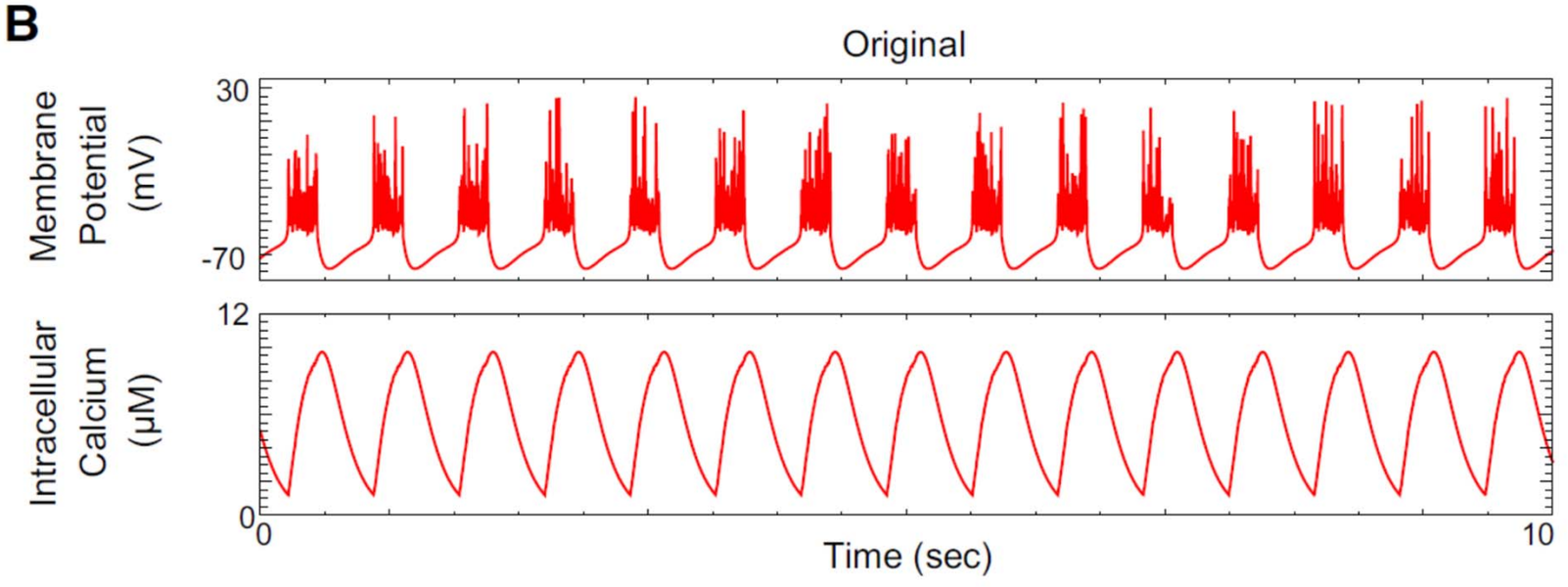
平均 neuron モデルを作り

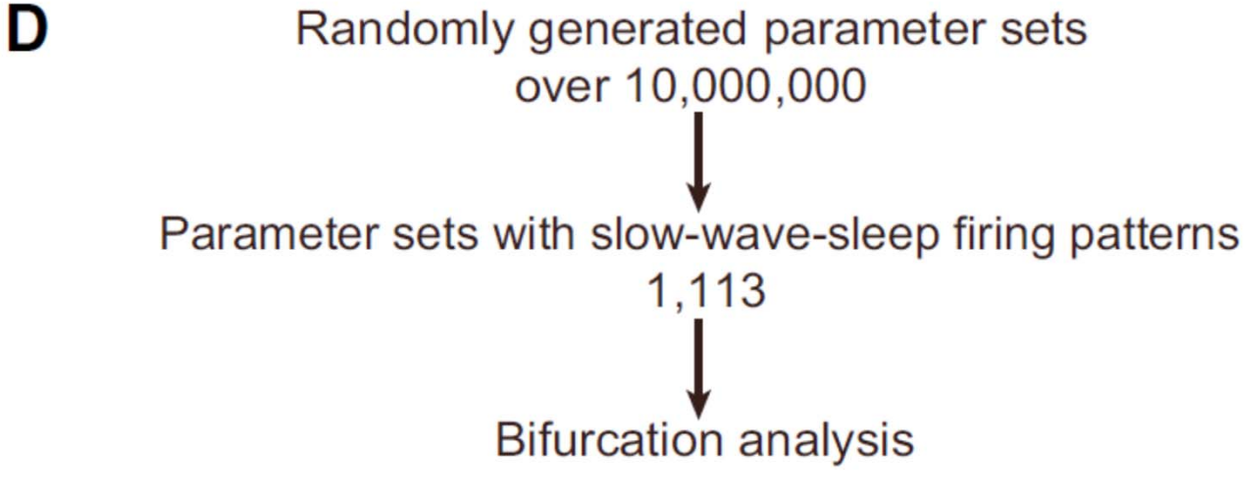
oscillation が出現する条件を探した

Average Neuron model



同期性の高まる状態を検索して発見！





モデルからの仮説：

細胞内[Ca^{2+}]依存的な過分極による

神経細胞抑制が睡眠を増加する

↓

ウェットの系で証明

Ca^{2+}依存性K^+チャンネルが睡眠量制御

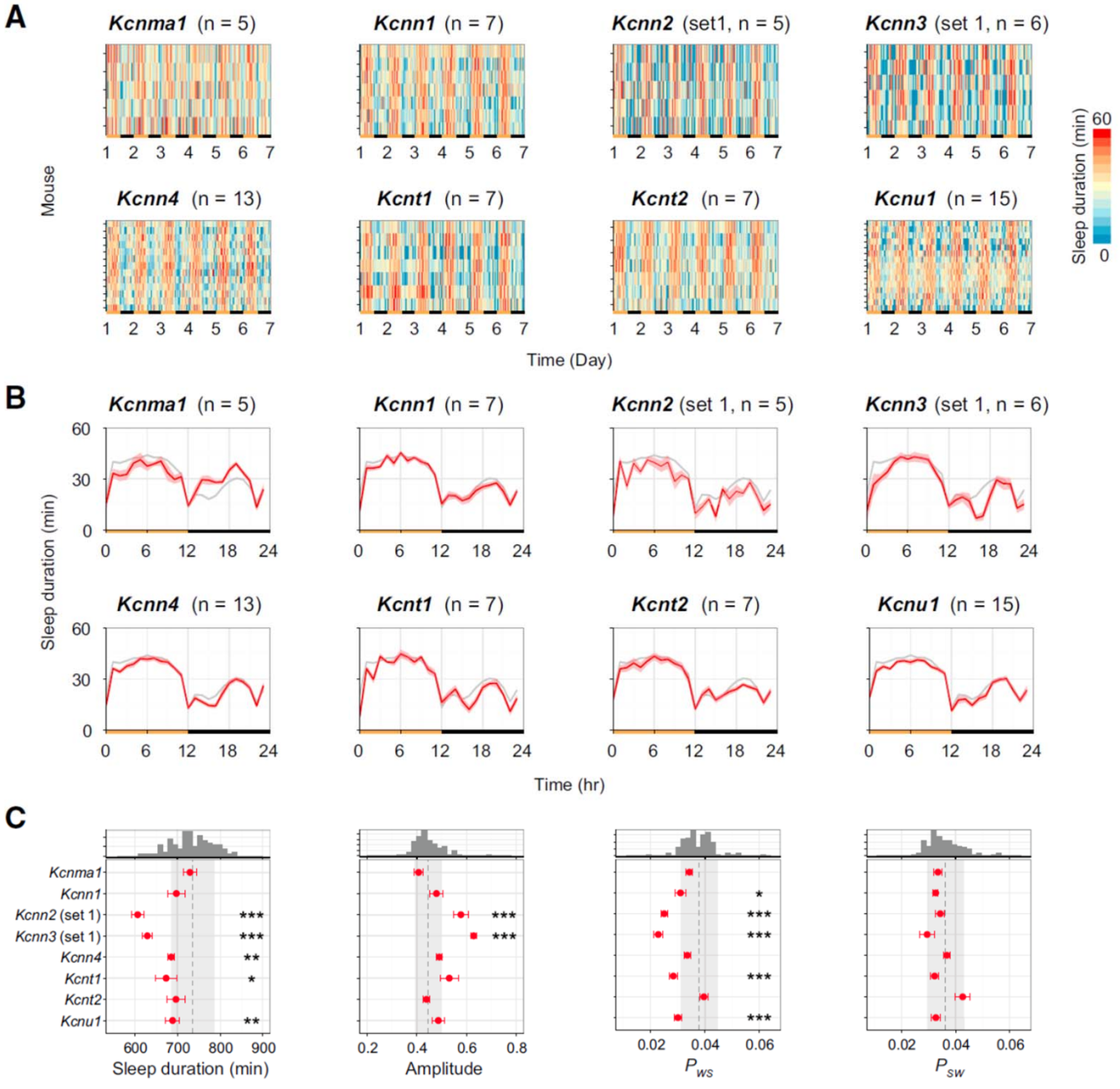


Figure 2. Impairment of Ca^{2+}-Dependent K^+ Channels Decreases Sleep Duration

(A) Sleep duration (per hour) over 6 days for KO mice of eight K_{Ca} channels.

(B) Sleep duration (per hour) over 24 hr, averaged over 6 days in the KO mice of K_{Ca} channels. Red lines: the mean sleep duration at each time of day for each strain. Gray: WT (n = 108). Shaded area: SEM for each time point.

(C) Distributions of sleep/wake parameters of the KO mice of K_{Ca} channels. Histogram: WT (n = 108). Black dashed line and gray shade: the mean and 1 SD range from the recording of WT.

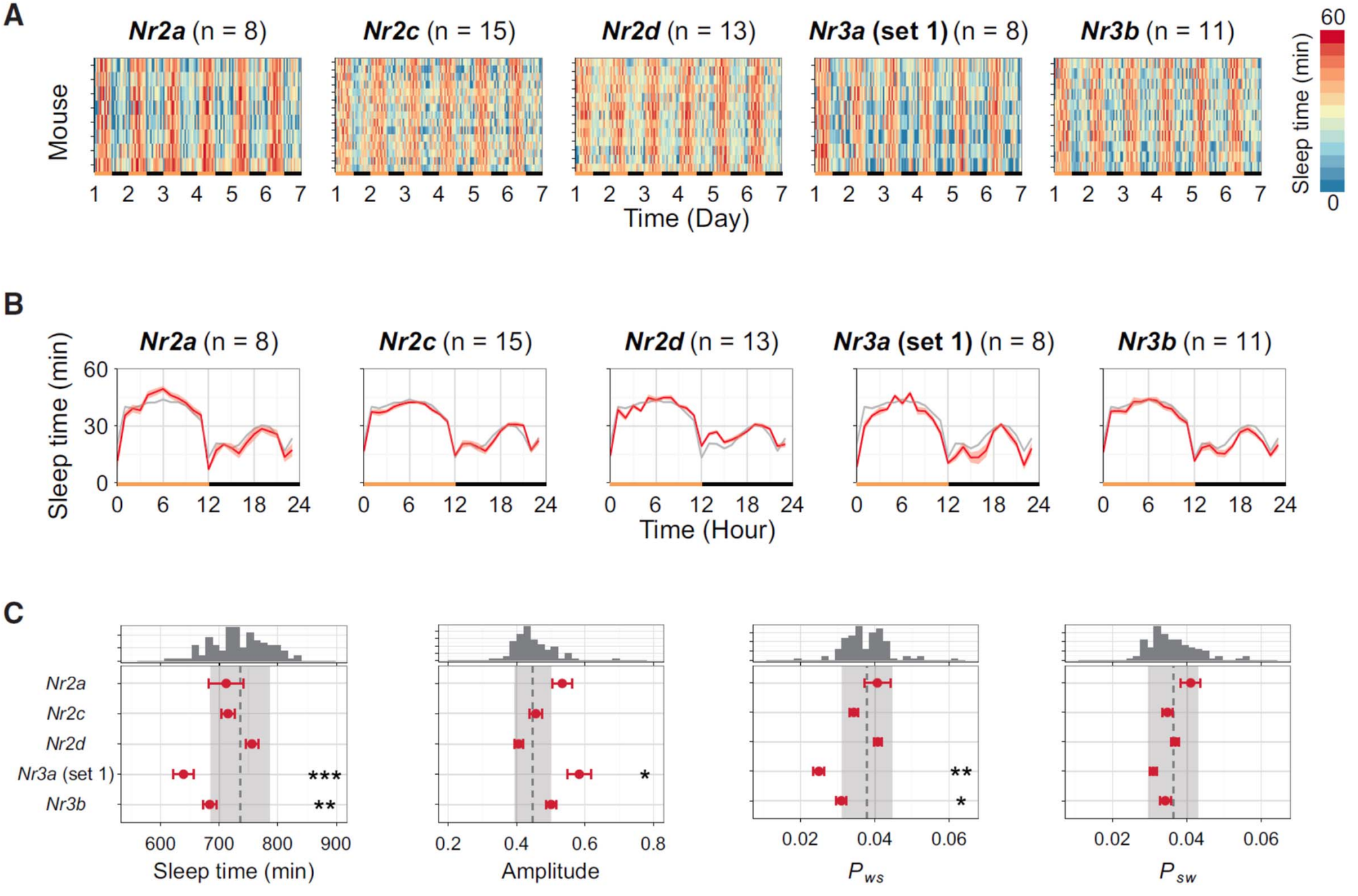
(D–F) Sleep-duration phenotype for another group of *Kcnn2* and *Kcnn3* KO mice (set 2). Sleep duration (per hour) over 6 days (D), sleep duration (per hour) over 24 hr, averaged over 6 days (E), and distributions of sleep/wake parameters (F) are shown.

(G and H) Sleep-duration phenotype based on EEG/EMG for WT (n = 4) and *Kcnn2* KO mice (set 1, n = 9). Sleep duration (per hour) over 6 days (G) and sleep duration, NREM sleep (SWS) duration, and REM sleep duration for 1 day are shown in bar graph (H).

(I) Sleep-duration phenotype based on EEG/EMG for sleep-deprived WT (n = 3) and *Kcnn2* KO mice (set1, n = 7). Sleep duration, NREM sleep (SWS) duration, and REM sleep duration for ZT12–ZT24 are shown in bar graph.

WT, C57BL/6N male mice. Error bars, SEM, $^*p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$, $^{***}p < 0.001$, see also Supplemental Experimental Procedures for details.

NMDA受容体KOマウスで睡眠減少



睡眠にも、単一細胞レベルで記載できる部分がある！

オレキシンとナルコレプシー

オレキシン発見から、ナルコレプシーへ

ナルコレプシーの原因の発見 1999

2グループが独立に異なる方法で異なる遺伝子を発見

https://dot.asahi.com/books/articles/-/292304

ナルコレプシーの原因＝オレキシン欠損 1999

犬の「順遺伝学」：受容体を発見



マウス「逆遺伝学」：リガンドを発見



犬のナルコレプシー

- 犬には、遺伝的なカタプレキシー発作が知られていた
  →情動脱力発作：嬉しい時に、力が抜ける発作
  →睡眠発作以上に、ナルコレプシーの特徴的症状

- ナルコレプシーの研究のため、全米からスタンフォード大学に寄付された系統を用いた
- 犬の遺伝学の情報はなく、手探り状態から始めた
- ヒトやマウスの遺伝学の進歩により、染色体のsynteny 情報を用いて、研究が加速した

- 10年をかけた大変な研究の結果から、オレキシン受容体の変異を発見

ヒトと犬のカタプレキシー（ビデオ）

オレキシン・ハイポクレチン発見史

- 1998年：機能未知の受容体のリガンドとして単離、食欲への効果から、オレキシンと命名。
- 1998年：視床下部に発現する機能未知のペプチドとして同定、ハイポクレチンと命名。
- 1999年：犬のナルコレプシーの原因遺伝子としてオレキシン受容体１を発見（順遺伝学）
- 1999年：オレキシンペプチド欠損マウスの、ナルコレプシー発症を発見（逆遺伝学）
- 2000年：ヒトのナルコレプシー患者の髄液中オレキシン濃度が低下していることを報告
- 2014年：オレキシンアンタゴニスト市販
- 2026年：オレキシンアゴニスト 市販

5. 脳内覚醒物質　オレキシンの発見

- 柳沢正史先生
  ペプチドハンター！

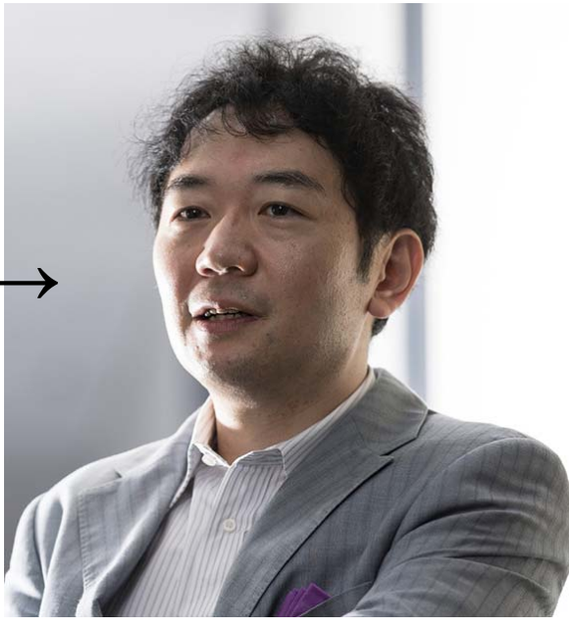


- 筑波大学医学部卒
- 大学院で エンドセリン発見
- Goldstein に誘われて、
  1991年にテキサス大学へ

- HHMI full investigator

- 世界一の睡眠研究所の所長

オレキシンの発見



1997年：

・オレキシン発見　柳沢研の櫻井 武先生→

　→食欲に関係することから

　　オレキシンと命名

1998年以後

・犬のナルコレプシーの原因がオレキシンと判明

・オレキシンがないマウスがナルコレプシー発症

・ヒトのナルコレプシー患者はオレキシン不足

・オレキシンを抑える睡眠薬が販売された

・オレキシンを強める眠気抑制薬も開発中

マウスでの、ナルコレプシー研究

オレキシン1998 から、睡眠薬 2014

そして、ナルコレプシー治療薬 2026

ラスカー賞 2026年 9月



撮影：Kate Milford　提供：ラスカー財団

睡眠制御遺伝子の発見

種間で共通する睡眠制御遺伝子群

柳沢プロジェクト

- 変異を持つマウスを系統的にスクリーニング
- 1週間の脳波計測で睡眠を定量
- 1週間に100ライン以上のスループット
- これまでに8000匹以上のスクリーニング
- 10個以上の新規睡眠関連遺伝子を発見



新規睡眠制御遺伝子の発見

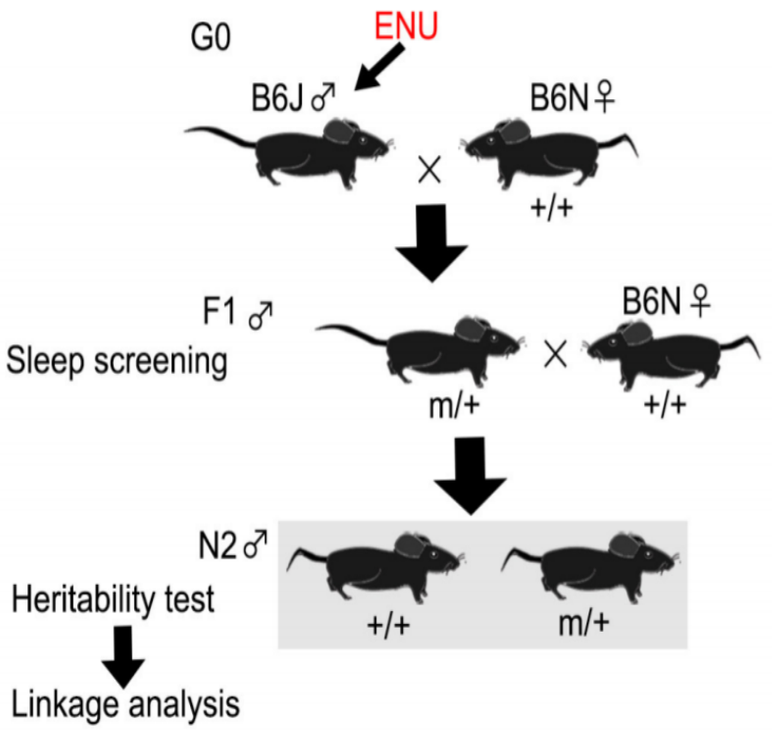
- ***Sleepy* (*SIK3*)**
  1日のNREM睡眠量が、大きく増える
  覚醒時の活動には、大きな異常はない
  →ショウジョウバエでも同じ遺伝子が同じ働き

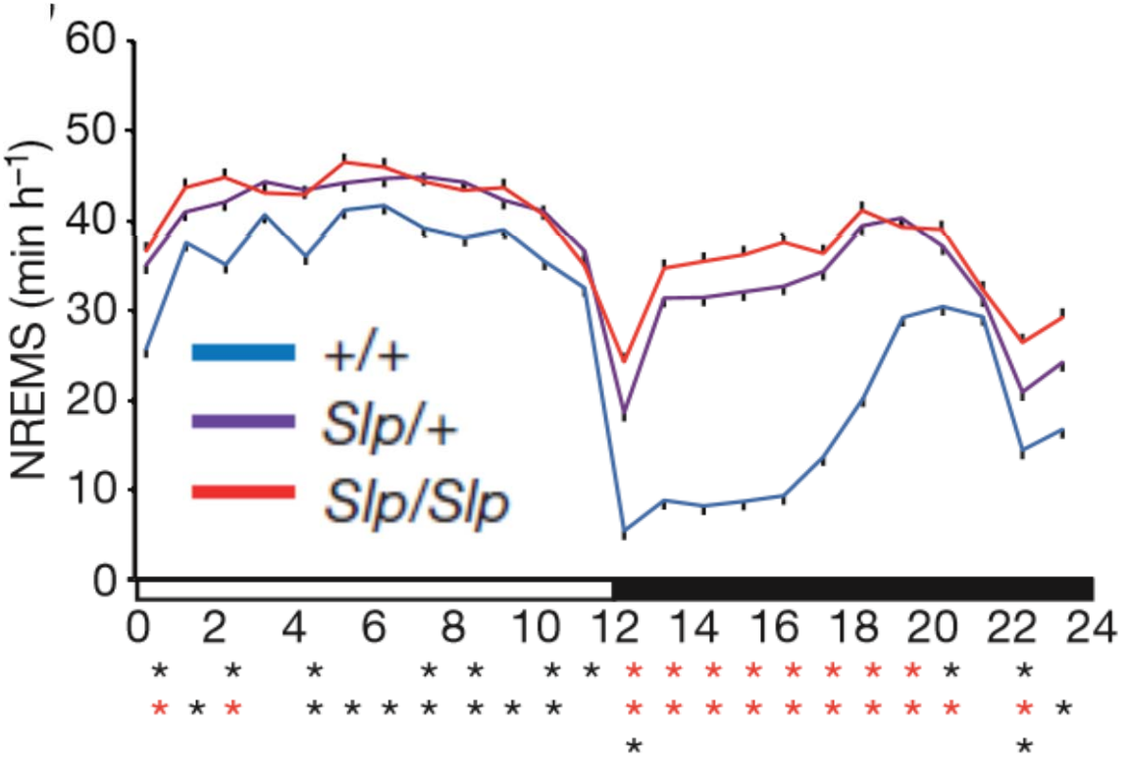
- ***Dreamless* (*NALCN*)**
  睡眠量には大きな変化がないが、
  レム睡眠量のみが減る

Mouse *Sleepy1* gene cloning

Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice

Hiromasa Funato[1,2], Chika Miyoshi[1]*, Tomoyuki Fujiyama[1]*, Takeshi Kanda[1]*, Makito Sato[1,3]*, Zhiqiang Wang[1], Jing Ma[1], Shin Nakane[4], Jun Tomita[4], Aya Ikkyu[1], Miyo Kakizaki[1], Noriko Hotta-Hirashima[1], Satomi Kanno[1], Haruna Komiya[1], Fuyuki Asano[1], Takato Honda[1], Staci J. Kim[1], Kanako Harano[1], Hiroki Muramoto[1], Toshiya Yonezawa[1], Seiya Mizuno[5], Shinichi Miyazaki[1], Linzi Connor[1], Vivek Kumar[6,7], Ikuo Miura[8], Tomohiro Suzuki[8], Atsushi Watanabe[9], Manabu Abe[10], Fumihiro Sugiyama[5], Satoru Takahashi[5], Kenji Sakimura[10], Yu Hayashi[1,11], Qinghua Liu[1,12], Kazuhiko Kume[4], Shigeharu Wakana[8], Joseph S. Takahashi[1,6,13] & Masashi Yanagisawa[1,3,13,14]





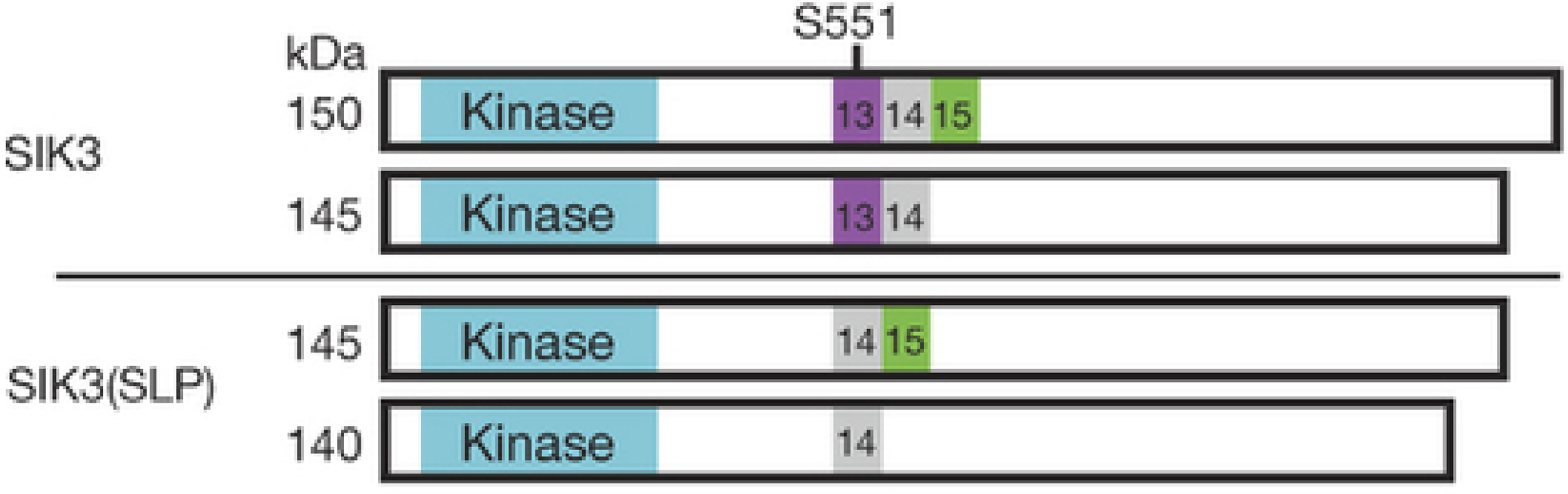
Funato et al., Nature, 2016, 539: 378–383.

Mouse *Sik3*^{SLP}*/Sleepy* mutation

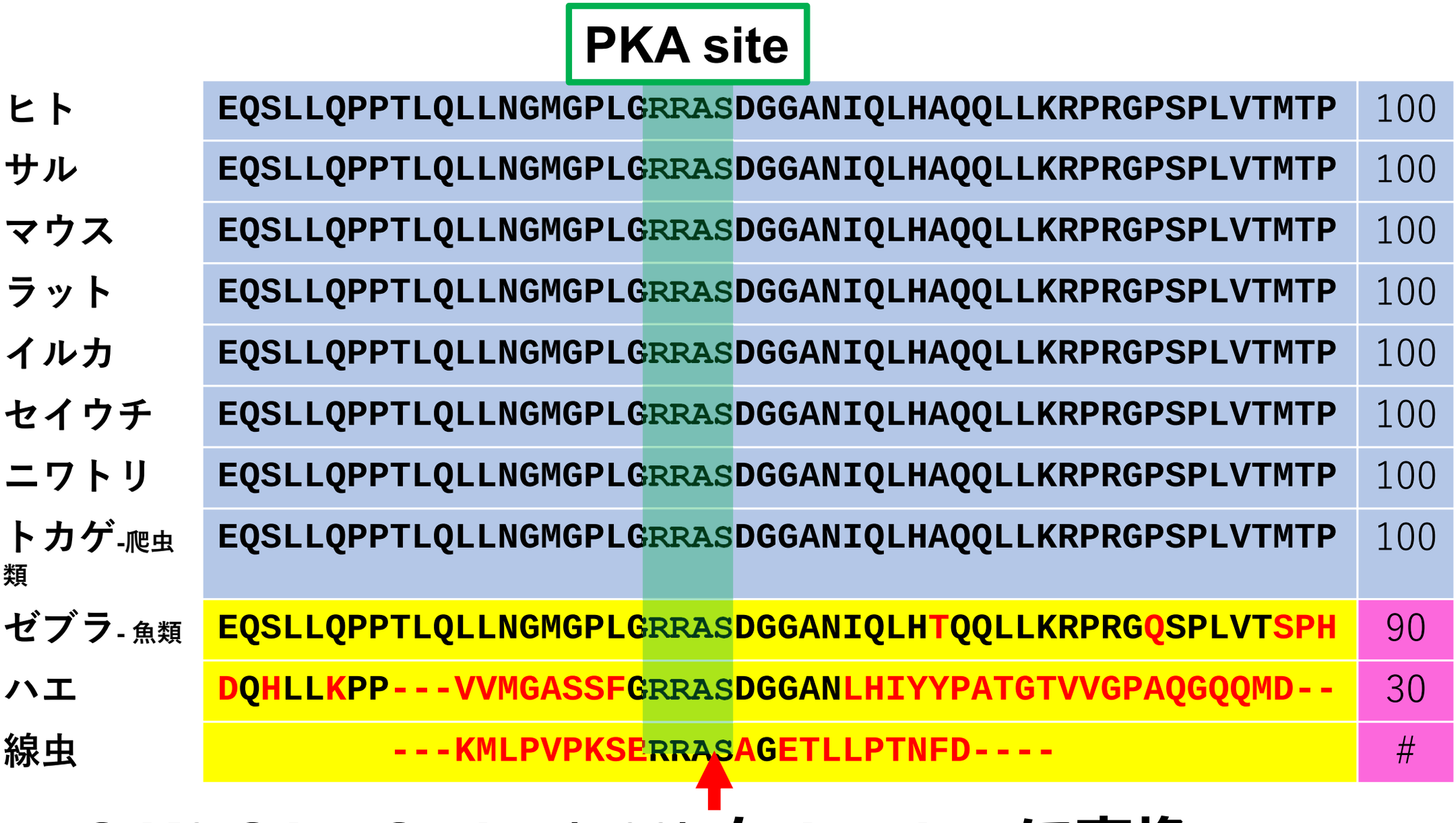
- **In-frame exon (13) skip, which contains conserved phosphorylation site for PKA.**

  Truncated form is expressed in mutants.

- **Dominant (heterozygous ≒ homozygous)**

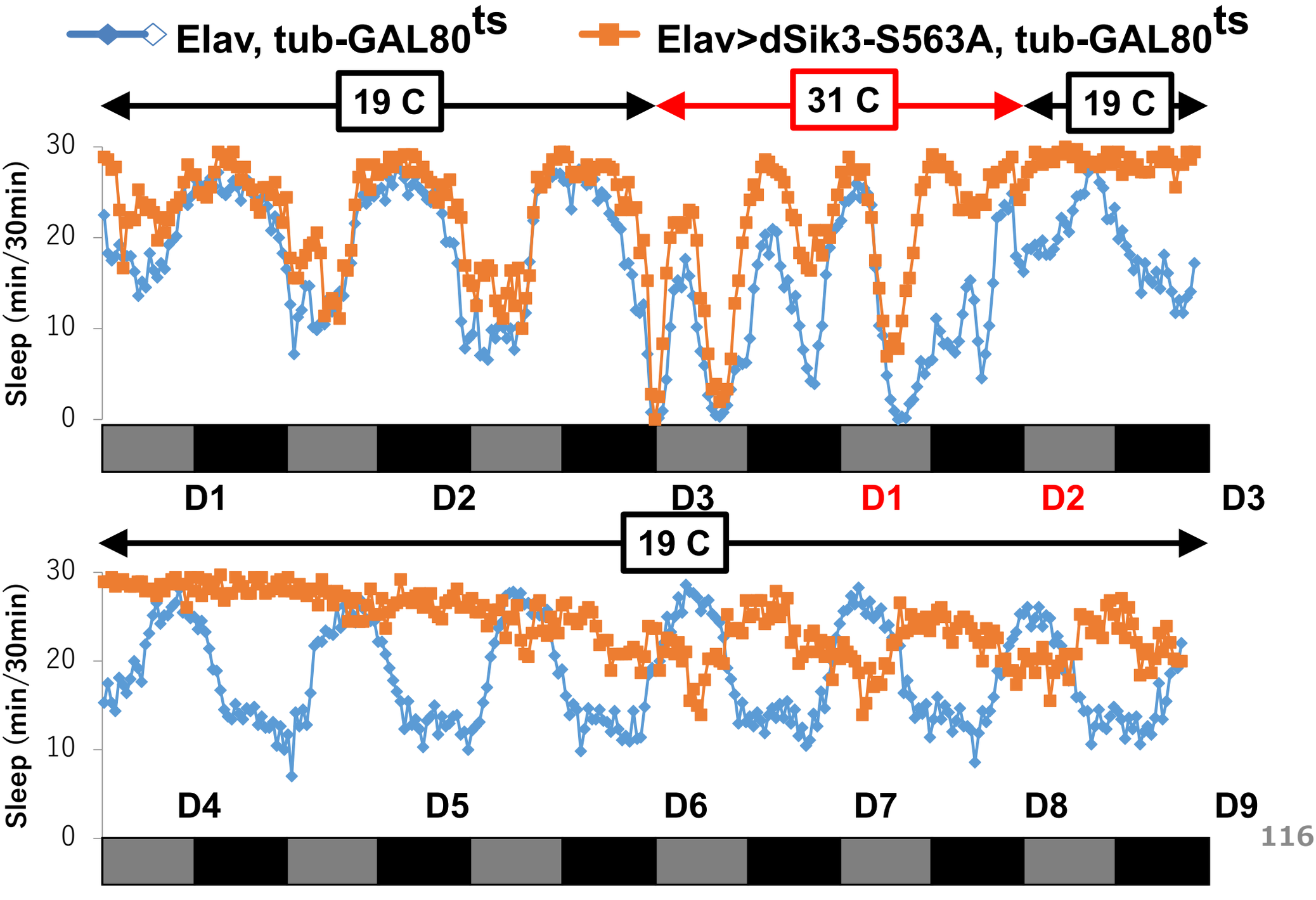


いろいろな動物でのSIK3遺伝子の比較



SIK3-SA = Serine(563) を Alanine に変換

高温で誘導する TARGET system



SIK3 / Sleepy 遺伝子の機能

- マウスではSleepy / SIK3 は、Exon skip によりPKA site が、失われている。

- ヘテロで出現するドミナントな表現型

  ハエで、PKA site をつぶしても、同じ表現型

  →睡眠が増える

- ノックアウトは、異なる表現型

  →睡眠が減る　　（線虫も同様）

SIK3 は優性に働く

リン酸化を高めている可能性がある

眠くなると、リン酸化レベルが上がる！

リン酸化仮説と最新の理論

新規睡眠関連遺伝子の機能解析

睡眠とタンパク質リン酸化

LETTER

Wang et al. Nature 558, 436 (2018)

Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need

Zhiqiang Wang[1], Jing Ma[1], Chika Miyoshi[1], Yuxin Li[2], Makito Sato[1], Yukino Ogawa[1], Tingting Lou[1], Chengyuan Ma[3], Xue Gao[3], Chiyu Lee[1], Tomoyuki Fujiyama[1], Xiaojie Yang[1], Shuang Zhou[3], Noriko Hotta-Hirashima[1], Daniela Klewe-Nebenius[1], Aya Ikkyu[1], Miyo Kakizaki[1], Satomi Kanno[1], Liqin Cao[1], Satoru Takahashi[4], Junmin Peng[2], Yonghao Yu[5], Hiromasa Funato[1,6]*, Masashi Yanagisawa[1,7,8]* & Qinghua Liu[1,3,9,10]*

脳の全リン酸化タンパク質の定量解析で、

1. **断眠(Sleep deprivation)で、リン酸化が増える**
2. **Sleepy/Sik3 変異マウスで、リン酸化が増える。**
3. **両者に共通するものは、睡眠要求性を示す可能性がある。**

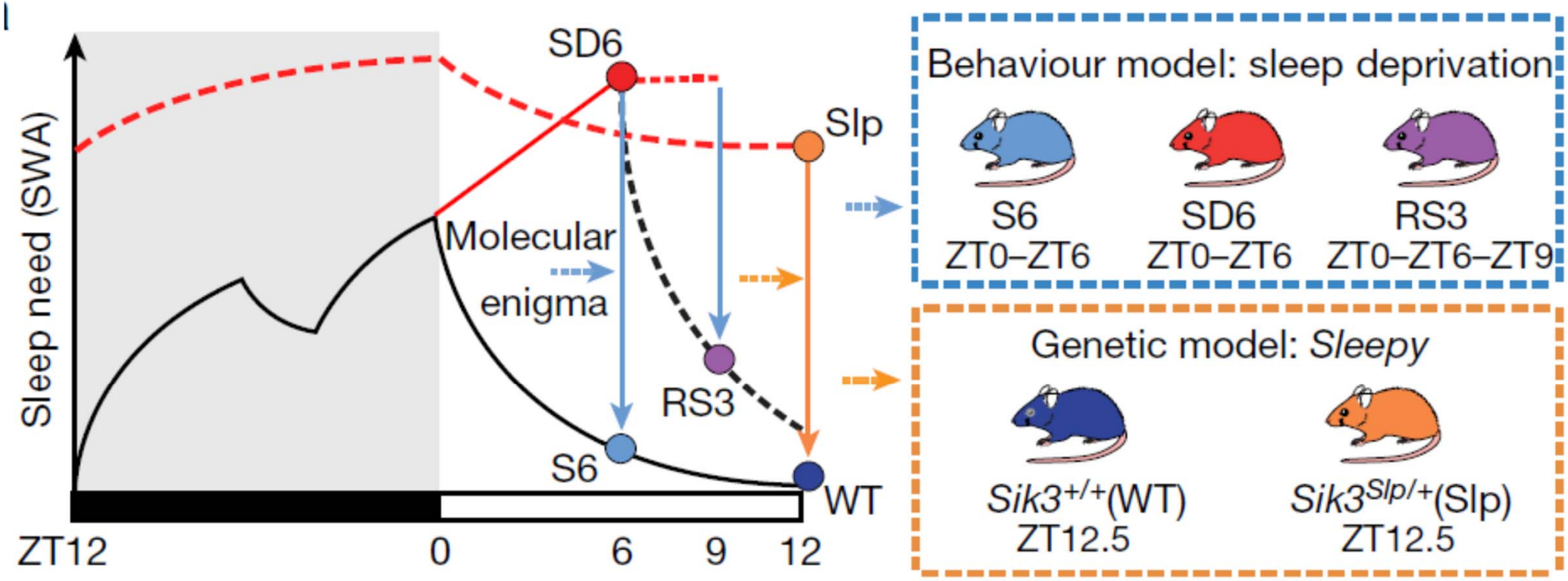
↓

Sleepy/Sik3 変異は、睡眠要求（夜）を作り出す

Two mouse models of increased sleep needs

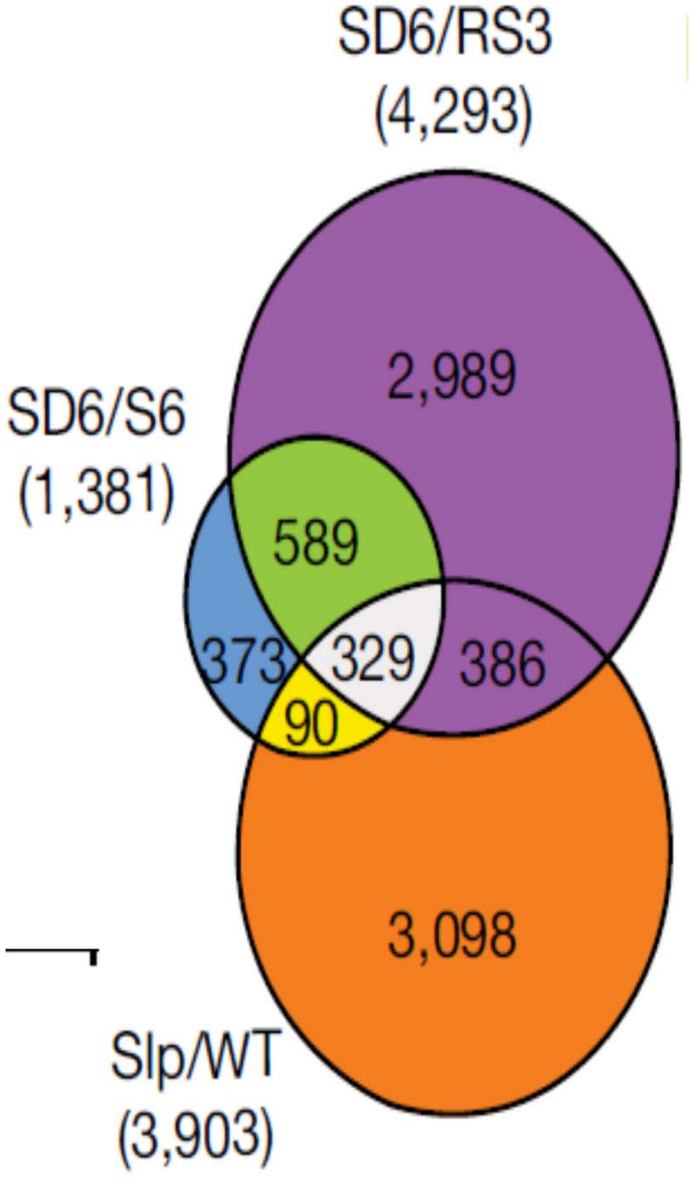
- **Sleep deprived** mice vs Recovered
- **Sleepy** mutant mice vs Wild type

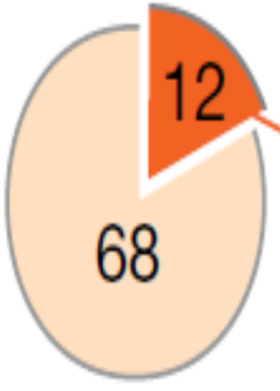
→ Phosphoproteomic analysis



Wang et al. Nature (2018)

80 SNIPPs and 12 Sleep related genes





Gene	Sleep phenotype
Ank3	Sleep disturbances in patient
Cacna1e	Increased sleep duration in KO mice
Camk2b	Decreased sleep duration in KO mice
Cdkl5	Sleep disturbances in patient
C2cd4c	Regulator of sleep duration of mice
Dlgap3	Sleep disturbances in KO mice
Grm5	Reduced SWA in KO mice
Lrrc7	Sleep disturbances in KO mice
Rims1	Reduced sleep duration in KO mice
Scn1a	Sleep disturbances in KO mice
Shank3	Sleep disturbances in patient
Syngap1	Sleep disturbances in patient

リン酸化が関与する研究

【柳沢研】

SIK3 → SNIPPs

【東大 上田研】

Ca^{2+} 仮説 →CaMKII が睡眠の開始・維持を制御

NMDA受容体も関与

2024年 Nature誌で、

Calcineurin と PKA の関与を発見

ショウジョウバエの遺伝子

Screening in *Drosophila*

- **80 Mammalian SNIPPs**

↓

- **52 Drosophila homologous genes**

↓

- **Pan-neuronal Knockdown of 52 homologue**
  - **→ 6 genes caused significant effects**
  - **→ 9 genes were lethal and not evaluable**

↓

- **Other drivers : dFB and clock neurons**

Screening Results

	A	B	C	ABC
Abi	→	→	→	→
Abl	→	→	→	→
Ank	→	→	↓	↓
ArfGAP3	→	↓	→	↓
bel	→	→	→	→
cac	×	→	↑	↑
cadps	→	→	→	→
cap	→	→		
CenG1A	→	→		
CG00188	→	→		
CG4393	↓	→		↓
CG1674	→	→		
CG32944	→	→		
CG7024	→	→		
CG7236	→	→		
chb	×	↓	↑	↓
cnk	↑	→		↑
dop	→	→		
Drp1	→	↑	→	↑
dunce	↓	→		

	A	B	C	ABC
fife	→	→	→	→
lRsp53	×	→	→	→
msn	×	→	→	→
NaCP60E	→	→	→	→
Nmdar2	↓	→		↓
par-1	×	→	↑	↑
para	→	→	↓	↓
Pdha	→	→		
PDZ-GEF	→	→	→	→
Prosap	→	→	↓	↓
RAPGAP1	→	→	→	→
raskol	→	→		
rdgB	↓	→	→	↓
RhoGAP93B	→	→	↓	↓
rip11	×	→		
rols	→	→	↑	↑
sff	→	→	→	→
shibire	×	↓	↑	↑

	A	B	C	ABC
siz	→	→		
syn	→	→	↓	↓
tango11	→	→		
tau	→	→		
tnc	↓	→		↓
trio	→	→	↓	↓
trn	→	→	↑	↑
Usp15-31	→	→	→	→
vlc	→	→		
wkd	→	→		
wun	→	→	↑	↑
zir	×	→		

	A	B	C	ABC
↑	1	1	7	8
↓	5	3	6	12
→	37	48	17	32
× Lethal	9	0	0	0
	52	52	30	52

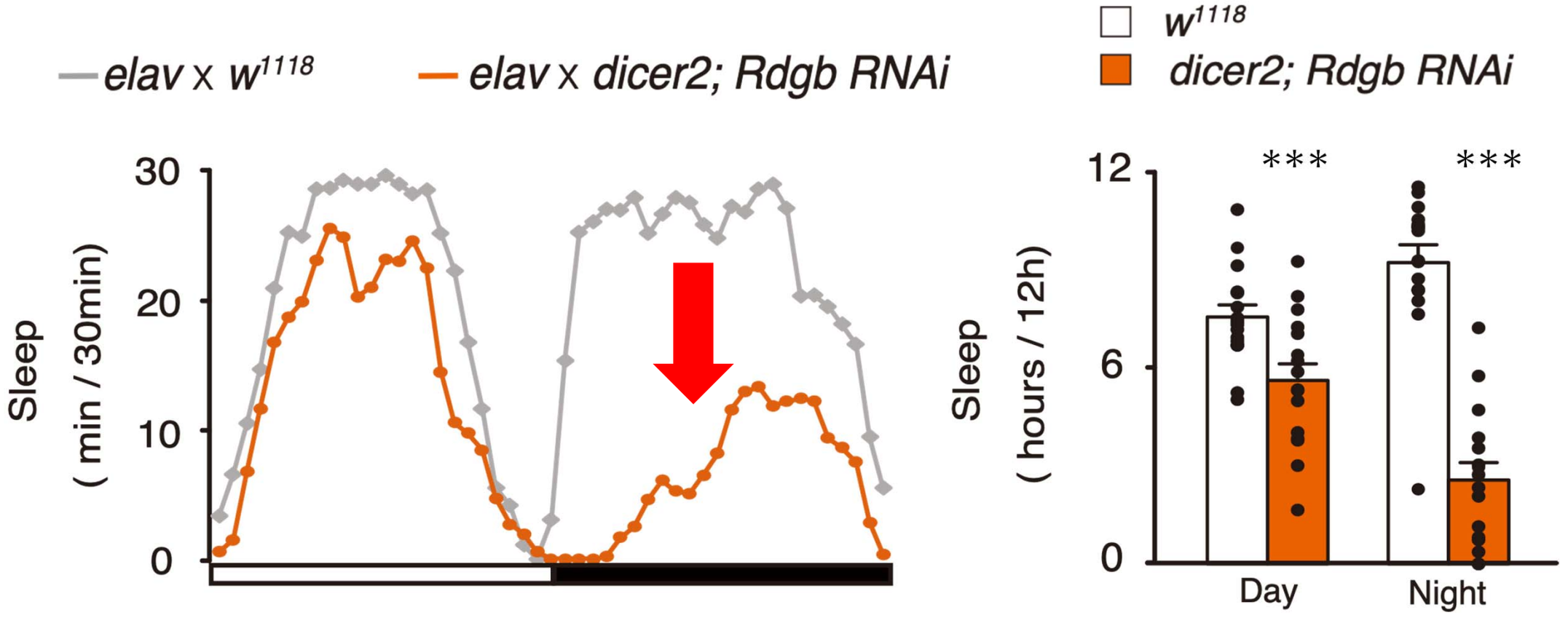
38%

Miyake, Yamashita, Suzuki, Hatori, Kobayashi et al. unpublished

rdgB, retinal degeneration B

Membrane-bound type of
PI (Phosphatydilnositol) Transfer Protein
PIPTM2 in mammals

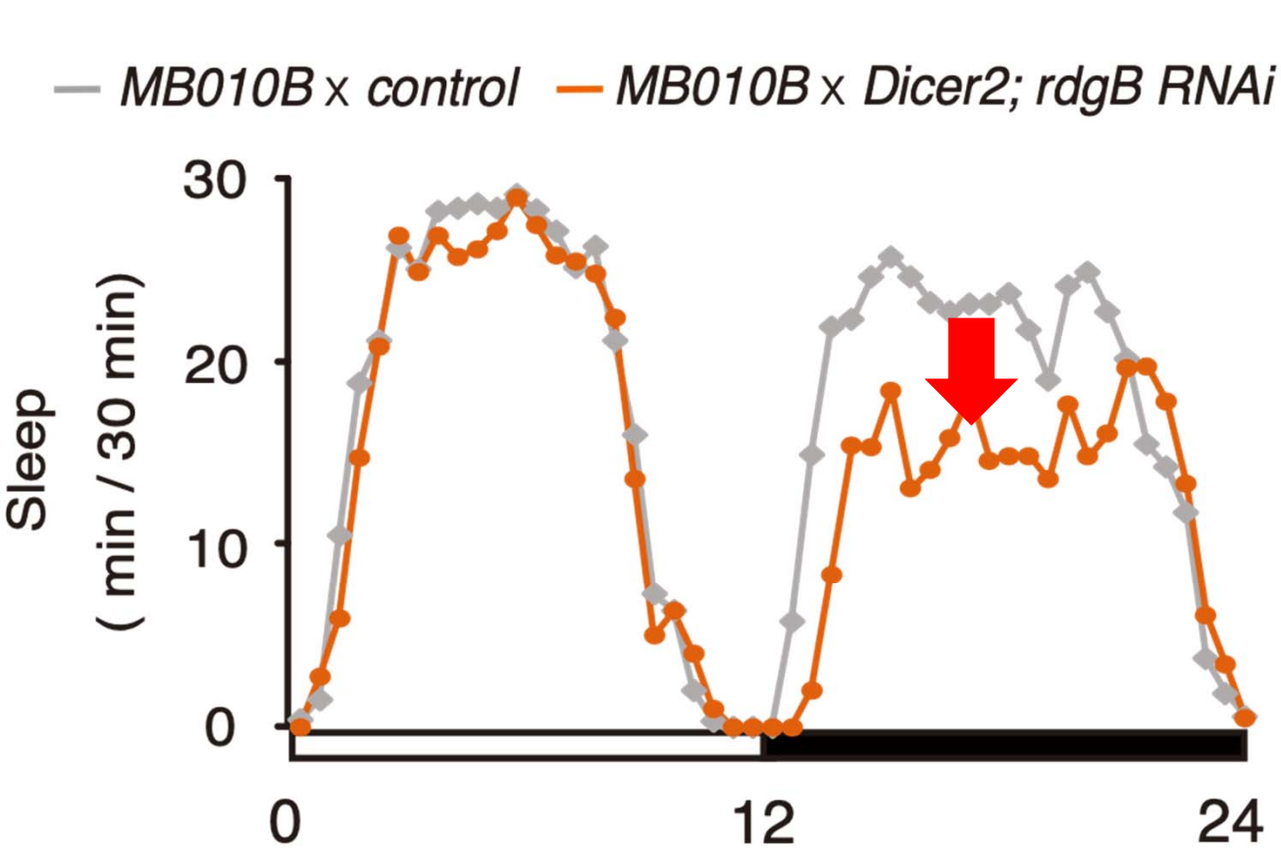
rgdB knockdown in all neurons

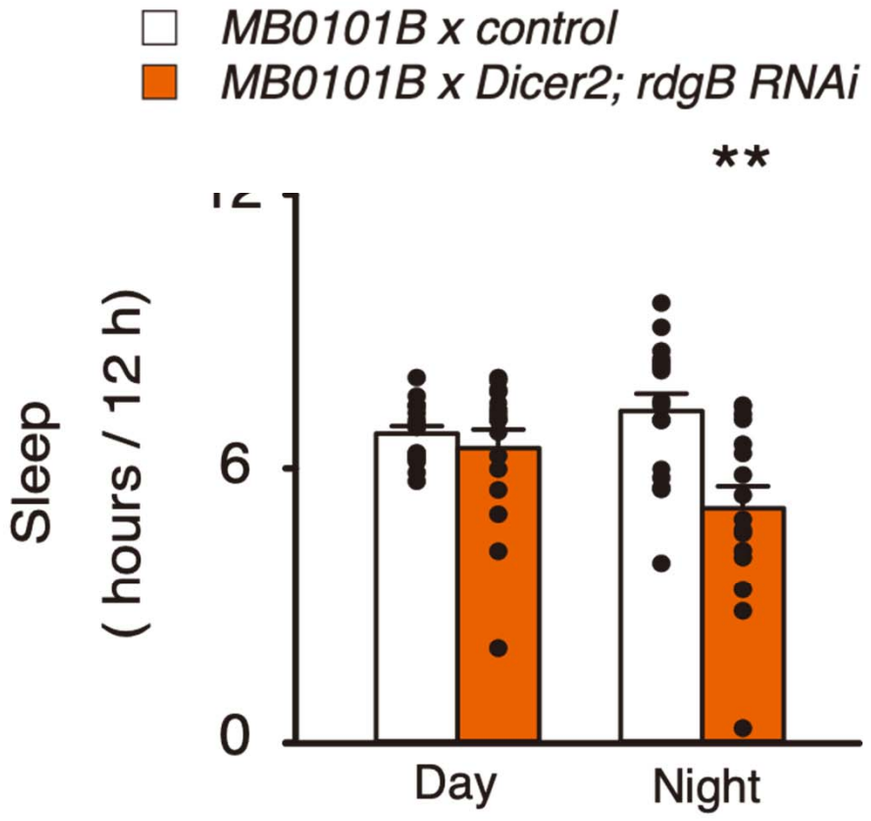


(n=26, 23 flies, *** p< 0.001 welch's t-test

Kobayashi et al. BBRC (2022)

rgdB knockdown in MB

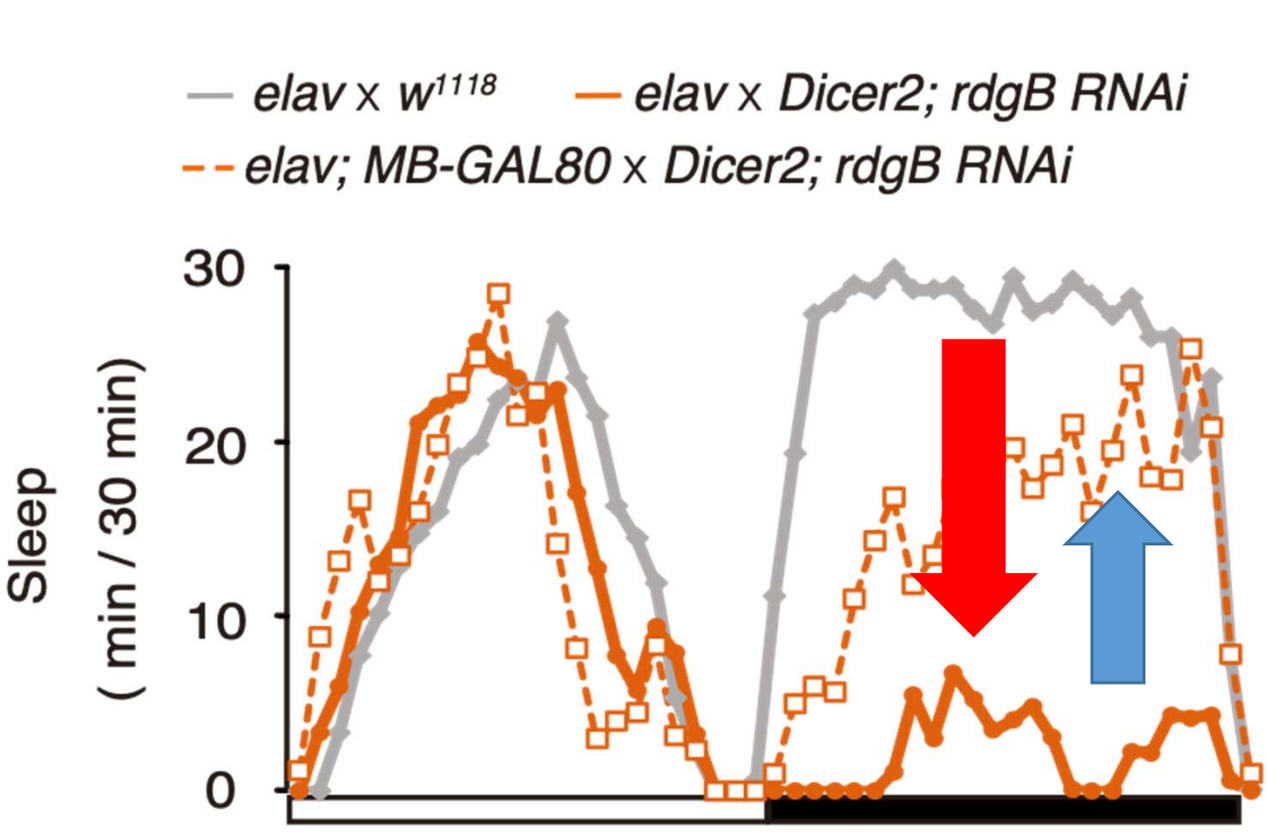


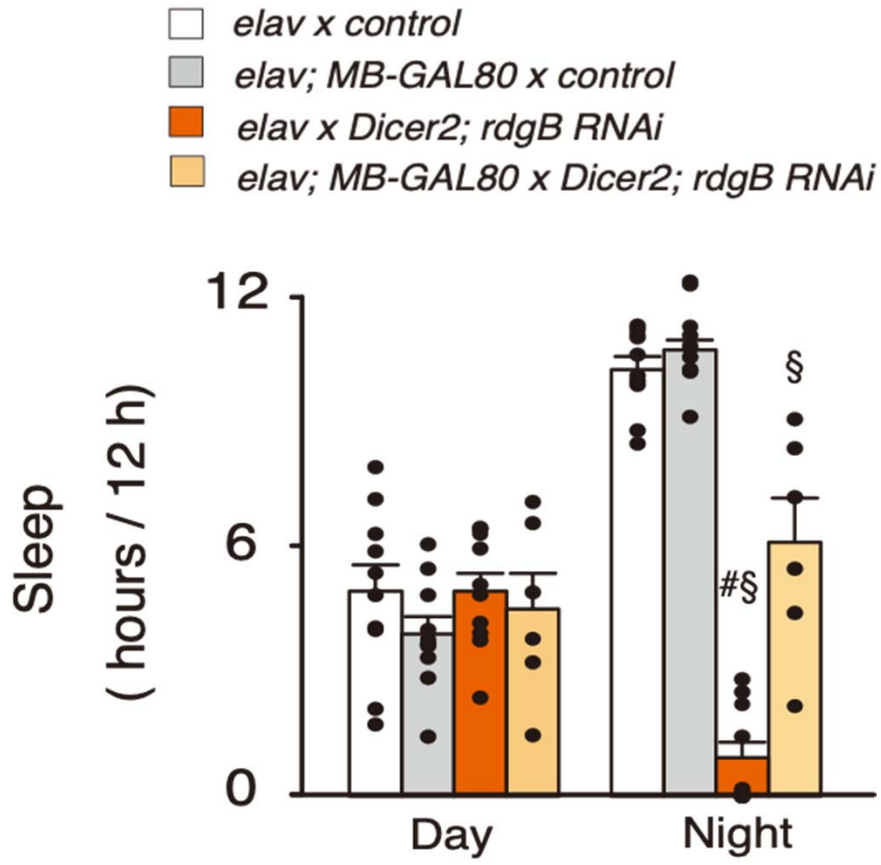


(n=16, 16 flies, ** p< 0.01 welch's t-test)

Kobayashi et al. BBRC (2022)

rgdB knockdown in all neurons excluding MB neurons





(n=32, 26, 23, 26 flies) # $p < 0.05$ vs. w^{1118} × *UAS-Dicer2; UAS-rdgB RNAi*, § $p < 0.05$ vs. *elav* × *control,*

Kruskal-Wallis test followed by Dunn-Bonferroni pairwise comparisons.

Kobayashi et al. BBRC (2022)

rdgB, retinal degeneration B

regulates sleep through MB

現在の仮説



Ca^{2+}↑ リン酸化

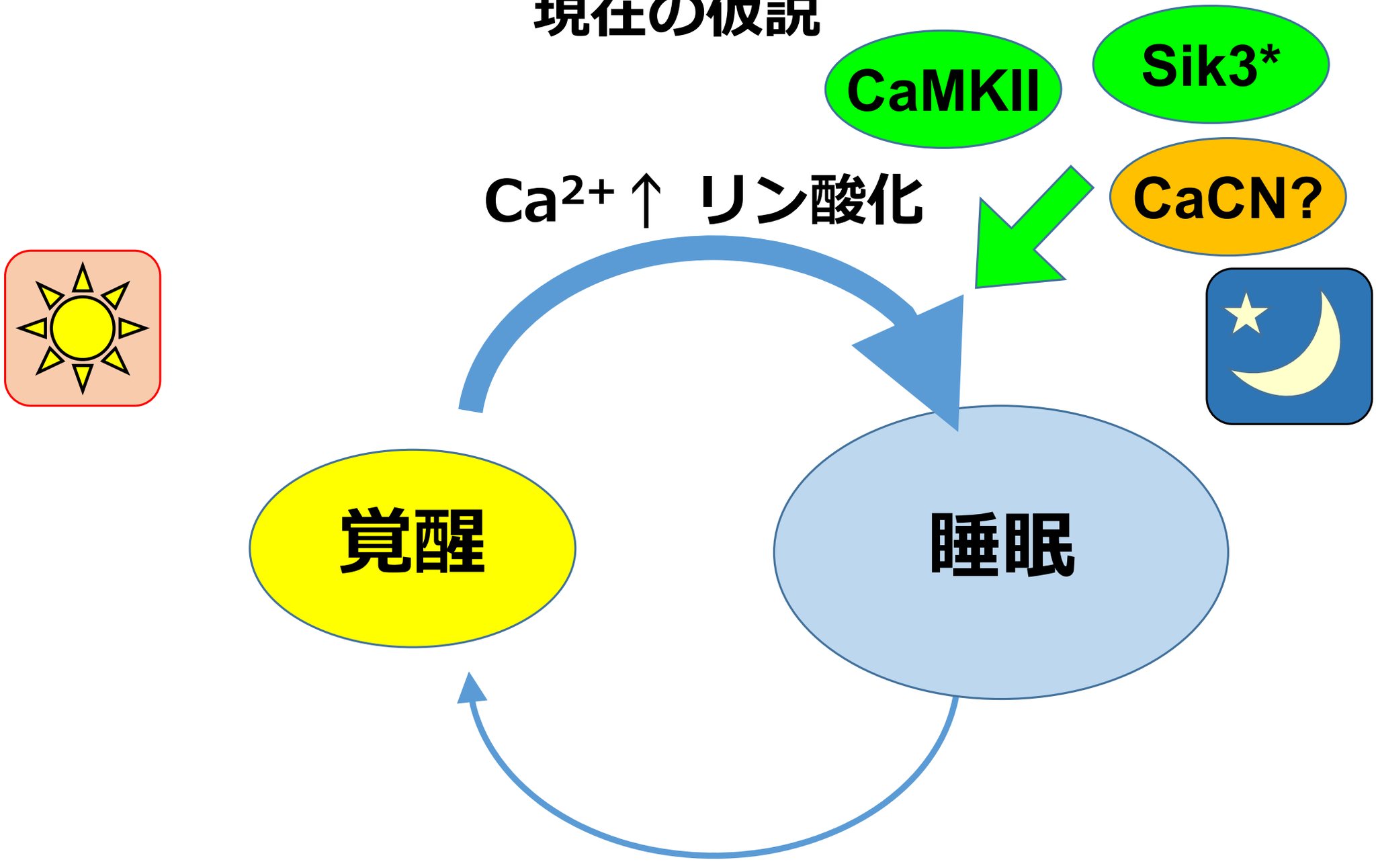


覚醒

睡眠

Ca^{2+}↓ 脱リン酸化

現在の仮説



最後に

- 覚醒と睡眠状態を作り出す仕組みは、かなり解明
  覚醒物質とオレキシンの発見

- 恒常性を維持する仕組みは、まだまだ未解明
  古典的な睡眠物質の否定（落胆の歴史）
  →エネルギーが無くなる方の仮説の再考
  細胞レベルでの睡眠の可能性の発見
  種を超えた睡眠制御遺伝子の発見
  リン酸化の重要性の発見
  ↓
  もう少しのところ…

脳がないのに　クラゲも眠る

久しぶりの本が出ました！

- 朝日選書
- 2026年2月10日発売
- 定価 1800円 ＋ 税



MTG Vitaltech ～ ReD 2025年発売



リカバリーウェア

https://www.mtgec.jp/red/shop/

Nintendo アラーモ 目覚まし時計







開発者に訊きました



企画制作部
第4プロダクションG
田守 洋介



技術開発部
技術開発第1G
赤間 哲也