

科学研究費助成事業（特別推進研究）研究進捗評価

課題番号	17H06095	研究期間	平成29(2017)年度 ～令和3(2021)年度
研究課題名	フォワード・ジェネティクスによる睡眠覚醒制御機構の解明		
研究代表者名 (所属・職)	柳沢 正史 (筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授)		

【令和2(2020)年度 研究進捗評価結果】

該当欄		評価基準
○	A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(評価意見)

本研究は、マウスをモデル系として、睡眠や覚醒を制御する分子機構を明らかにしようとする取り組みである。マウスを用いた突然変異体のスクリーニングから始まり、いくつかの睡眠責任（睡眠制御）遺伝子の同定、それらが働く責任（睡眠制御）脳部位の同定、さらには下流シグナル分子の同定などの一連のプロジェクトで当初目標を超える進展がみられ、睡眠研究の新たな学理を拓きつつあることが認められる。すでに睡眠責任遺伝子産物（睡眠制御分子）の一つである SIK3 のリン酸化基質候補分子を多数同定しており、その解析においても進展がみられる。さらに、サプレッサー突然変異体スクリーニングにより SIK3 と関連する遺伝子群を同定できれば、睡眠を制御する分子（睡眠制御分子）ネットワークの包括的な理解につながると予想される。今後、睡眠責任（睡眠制御）神経細胞・神経回路が同定され、その回路の神経活動制御と睡眠との関係について、さらに明らかにされることが期待される。

【令和4(2022)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待以上の成果があった。
A+	本研究は、ランダム点変異を起こしたマウスの大規模な睡眠・覚醒スクリーニングにより複数の睡眠制御分子（リン酸化酵素 SIK3、非選択的陽イオンチャネル NALCN）を同定したことが起点となっている。SIK3 遺伝子変異は睡眠量を増やし、NALCN 遺伝子変異はレム睡眠を短縮する。本研究では、SIK3 のリン酸化酵素機能の解析にとどまらず、リン酸化基質候補分子の探索により新たな知見を見だし、

フォワード・ジェネティクス研究の継続により新規の睡眠制御分子を同定するなど、期待以上の成果があった。また、断眠後マウスと SIK3 変異マウスで共通するリン酸化状態の分子群が脳内シナプスに多数存在することやノンレム睡眠が増加したマウスに膜電位依存性カルシウムチャネル遺伝子変異を見いだした。今後、これらの分子群の動態や機能解析により睡眠の謎に迫る研究が期待される。