

## 【基盤研究(S)】

### 総合系(複合領域)



## 研究課題名 フォワードジェネティクスで同定した新規睡眠制御遺伝子による睡眠覚醒制御機構の解明

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・機構長/教授

やなぎさわ まさし  
柳沢 正史

研究課題番号: 26220207 研究者番号: 20202369

研究分野: 脳科学

キーワード: 睡眠

### 【研究の背景・目的】

睡眠は動物に普遍的に認められる行動であるが、睡眠覚醒制御の仕組みは不明である。われわれは、睡眠制御を制御する新たな遺伝子を同定するため、ランダム点突然変異マウスを用いたフォワード・ジェネティクスの手法を用いて、世界で類を見ない睡眠異常を示すマウス家系を10家系以上樹立し、これまでに2つの遺伝子変異 (*Sleepy* および *Dreamless* 遺伝子) の同定に成功した(図1および図2)。本研究では、1) *Sleepy* および *Dreamless* 遺伝子を改変したマウスを用いて睡眠覚醒およびレム睡眠制御の神経回路を明らかにし、2) *Sleepy* および *Dreamless* 蛋白質の機能解析を通じて、睡眠覚醒を制御する細胞内シグナル機構を明らかにする。これらの研究により、睡眠覚醒制御研究にパラダイムシフトをもたらす。

*Sleepy* 変異マウスの覚醒時間

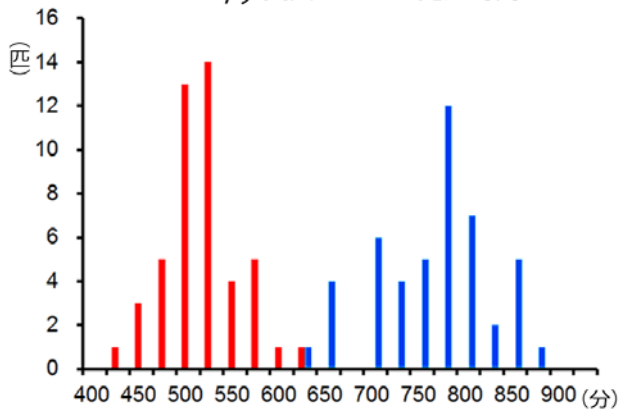


図1 *Sleepy* 遺伝子に変異を持つマウス (赤) と変異を持たないマウス (青) の覚醒時間。*Sleepy* 変異マウスのロバストな表現型が明らかである。

### 【研究の方法】

*Sleepy* 遺伝子変異や *Dreamless* 遺伝子変異が睡眠量増大やレム睡眠異常を引き起こす責任脳部位や細胞集団を同定するために、Cre 依存性に *Sleepy* 遺伝子変異や *Dreamless* 遺伝子変異を生じるマウスを作成する。作成したマウスと Cre ドライバーマウスやウイルスベクターの局所投与を組み合わせ、細胞集団特異的または脳部位特異的に遺伝子変異を生じさせ、睡眠覚醒行動を検討する。

*Sleepy* 蛋白質や *Dreamless* 蛋白質は細胞内シグナル伝達やイオン透過性に関与することから、睡眠覚

*Dreamless* 変異マウスのレム睡眠エピソード時間

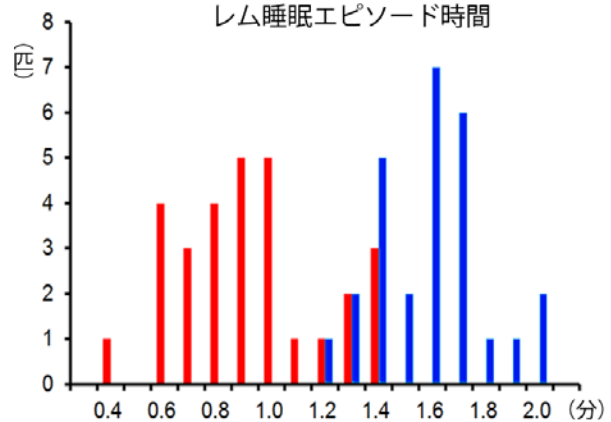


図2 *Dreamless* 遺伝子に変異を持つマウス (赤) は変異を持たないマウス (青) に比べレム睡眠エピソード時間が短い。

醒を制御するシグナル伝達系を定量的質量分析等の手法によって同定し、さらに電気生理学手法によって神経細胞の興奮性の変化を検討する。

### 【期待される成果と意義】

これまで睡眠覚醒に関与することが知られていない全く新しい遺伝子から出発して、ノンレム睡眠の量の制御機構やレム睡眠とノンレム睡眠の切り替えメカニズムを明らかにできる。これらの蛋白質が睡眠障害の創薬ターゲットとして重要となることも期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Chemelli, Yanagisawa et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98, 437-451, 1999.
- Takahashi JS, Shimomura K, Kumar V. Searching for genes underlying behavior: lessons from circadian rhythms. *Science* 322, 909-912, 2008.

### 【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度  
150,100千円

### 【ホームページ等】

<http://sleepymouse.tsukuba.ac.jp>