

## アストロサイト（星状膠細胞）による睡眠覚醒制御

～神経細胞の陰に隠れたスター～

### ポイント

- ・海馬のアストロサイトは覚醒を抑制し、ノンレム睡眠、レム睡眠を促進することを発見。
- ・橋のアストロサイトはレム睡眠を強く抑制し、ノンレム睡眠中の脳波を制御することを解明。
- ・神経細胞以外の細胞を含めた、脳全体での睡眠覚醒の制御メカニズムの全貌解明に期待。

### 概要

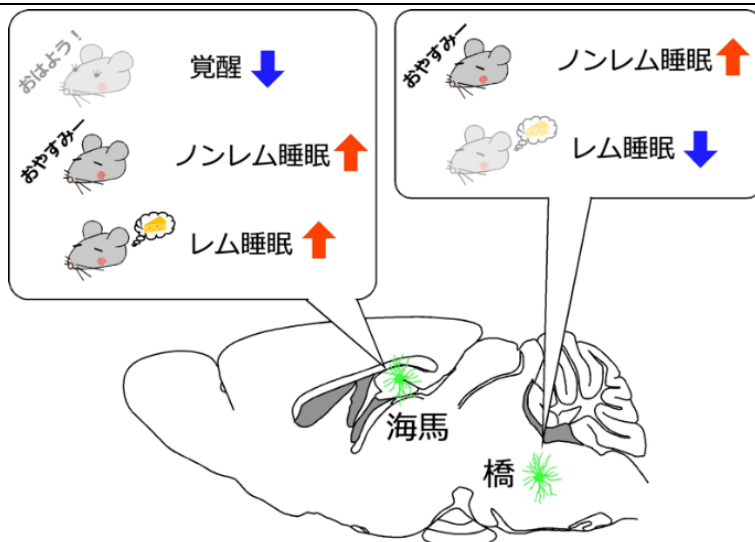
北海道大学大学院理学研究院の常松友美講師らの研究グループは、東北大学大学院生命科学研究科修士課程の黒木優太氏らとともに、マウスを用いて、脳を構成するグリア細胞の一種であるアストロサイトが睡眠覚醒を制御していること、海馬<sup>\*1</sup>と橋<sup>\*2</sup>という異なる脳領域のアストロサイトでは、睡眠覚醒制御における役割が異なることを明らかにしました。

脳は、神経細胞、グリア細胞などで構成されています。これまで、睡眠覚醒は主に神経細胞によって制御されていると考えられてきました。しかし近年、睡眠覚醒におけるグリア細胞の役割に注目が集まっています。本研究グループは、2021年に、アストロサイトの活動が睡眠覚醒に伴って変化することを明らかにしています。

では、神経細胞のように、アストロサイトも睡眠覚醒を制御するのでしょうか？今回、海馬と橋に着目し、アストロサイトの活動を人為的に制御したときの、睡眠覚醒への影響を検討しました。海馬のアストロサイトを活性化すると、覚醒が減少し、ノンレム睡眠、レム睡眠は増加しました。一方、橋のアストロサイトを活性化するとレム睡眠が大幅に減少し、ノンレム睡眠が増加しました。また、ノンレム睡眠中に、デルタ波<sup>\*3</sup>と呼ばれる脳波成分が増加しました。

これらの結果は、神経細胞だけでなく、アストロサイトも睡眠覚醒制御に貢献していることを示しています。本研究成果をもとに、睡眠の制御メカニズムや生理的意義に迫ることができただけでなく、新たな睡眠薬の開発にも繋がると期待されます。

なお、本研究成果は、2024年12月17日（火）公開のSLEEP Advances誌に掲載されました。



睡眠覚醒を制御するアストロサイト。海馬のアストロサイトは覚醒を減らし、睡眠を増やす。橋のアストロサイトはレム睡眠を減らし、ノンレム睡眠を増やす。

## 【背景】

脳は、神経細胞、グリア細胞などで構成されています。グリア細胞の一種であるアストロサイトは、様々な伝達物質を放出して周辺の細胞と情報のやり取りを行うほか、神経細胞へのエネルギー供給、細胞外イオン濃度の調節、神経伝達物質の除去など、様々な生理機能を担っています。

これまで、睡眠覚醒は主に神経細胞によって制御されていると考えられてきました。しかし近年、睡眠覚醒におけるアストロサイトの役割が注目されています。アストロサイトの活動は、細胞内カルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 濃度を指標として評価され、すなわちアストロサイトの細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の増加は、アストロサイトの活性化を意味します。本研究グループは、2021年、睡眠覚醒に伴ってアストロサイトの細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が変化することを明らかにしました。さらに同研究では、睡眠覚醒に伴うアストロサイトの細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の挙動が、脳領域によって違うことも見出しました。

それでは、神経細胞だけでなく、アストロサイトも睡眠覚醒を制御しているのでしょうか？また、異なる脳領域では、睡眠覚醒制御においてアストロサイトが担う役割は違うのでしょうか？そこで本研究では、海馬、橋に着目し、睡眠覚醒制御におけるアストロサイトの役割を検討しました。

## 【研究手法】

本研究では化学遺伝学的手法を用いました。化学遺伝学的手法とは、体内には存在しない人工化学物質とだけ反応するように変異させた受容体を発現させることで、細胞の活動を変化させる手法です。この受容体を目的の細胞（本研究ではアストロサイト）にだけ発現させることで、その細胞だけの活動を制御できます。この受容体の一つに、hM3Dq があります。hM3Dq は、神経伝達物質であるアセチルコリンの受容体を、clozapine-N-oxide (CNO) と呼ばれる人工化学物質とのみ反応するように変異させたものです。CNO をマウスに投与すると、hM3Dq と結合し、その細胞内で様々な反応が起き、最終的に hM3Dq を発現する細胞の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を増加させることが可能です。つまり、アストロサイトに hM3Dq を発現させて CNO を投与すれば、アストロサイトを自在に活性化することができます。

本研究では、アデノ随伴ウイルスを用いて海馬、あるいは橋のアストロサイトで特異的に hM3Dq を発現させ、化学遺伝学的にアストロサイトを活性化した際の、睡眠覚醒への影響を検討しました。なお、睡眠覚醒ステージを判定するために、マウスの脳波と筋電位を記録しています。

## 【研究成果】

まずは、海馬のアストロサイトの活動を操作し、睡眠覚醒への影響を調べました。海馬のアストロサイトを活性化すると、覚醒が減少し、ノンレム睡眠、レム睡眠は増加しました（図1）。この結果は、海馬のアストロサイトには覚醒を抑制し、睡眠を促進する役割があることを示唆しています。しかし、海馬のアストロサイトを活性化しても、覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠中の脳波はほとんど変化しませんでした。

次に、橋のアストロサイトを人為的に活性化し、睡眠覚醒の変化を検討しました。橋のアストロサイトを活性化すると、レム睡眠が大幅に減少し、それに伴ってノンレム睡眠が増加しました（図1）。また、橋のアストロサイトを活性化すると、ノンレム睡眠中に、デルタ波と呼ばれる脳波成分が増加しました（図2）。ノンレム睡眠中のデルタ波は、眠りの深さの指標とされています。すなわち、橋のアストロサイトには、レム睡眠を強く抑制し、深いノンレム睡眠を促進する役割があることが示唆されました。

以上の結果から、アストロサイトも睡眠覚醒を制御すること、脳領域によって睡眠覚醒制御におけるアストロサイトの役割が異なることが明らかとなりました。本研究結果は、神経細胞のみが睡眠覚醒を制御するという定説に反し、睡眠覚醒制御における非神経細胞の重要性を示すものです。

## 【今後への期待】

今後、活性化したアストロサイトが、どのような伝達物質を放出して睡眠覚醒に影響を与えたのか、詳細なメカニズムを調べていくことで、睡眠覚醒の制御メカニズムへの理解を深められると考えられます。特に、睡眠覚醒制御に重要であることが明らかとなっている神経細胞とアストロサイトが、いかに相互作用しているのかを検討することは、今後に残された重要な課題です。本研究をきっかけに、神経細胞だけでなく、グリア細胞も含めた脳全体での睡眠覚醒の制御メカニズムや生理的役割の全貌解明に繋がるのが期待されます。

日本では、一般成人の30~40%が何らかの不眠症状を有していると報告されています。これまでに開発された睡眠薬は、主に神経細胞をターゲットとして作用するものでした。今後、アストロサイトを含めた睡眠覚醒制御機構への理解が深まれば、アストロサイトをターゲットとする新たな睡眠薬の開発に繋がるかもしれません。

## 【謝辞】

本研究は、JST さきがけ (JPMJPR1887)、JST 創発的研究支援事業 (JPMJFR2047)、資生堂女性研究者サイエンスグラント、稲盛財団研究助成の支援を受けて行われました。

## 論文情報

論文名	Chemogenetic activation of astrocytes modulates sleep/wakefulness states in a brain region-dependent manner (アストロサイトの化学遺伝学的な活性化は脳領域依存的に睡眠覚醒に影響を与える)
著者名	黒木優太 <sup>1,2</sup> 、佐柳友規 <sup>3</sup> 、小野大輔 <sup>4,5</sup> 、常松友美 <sup>2,3</sup> (1東北大学大学院生命科学研究科、2北海道大学大学院理学研究院、3東北大学学際科学フロンティア研究所、4名古屋大学環境医学研究所、5名古屋大学大学院医学系研究科)
雑誌名	SLEEP Advances (睡眠科学の専門誌)
DOI	10.1093/sleepadvances/zpae091
公表日	2024年12月17日(火)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 講師 常松友美 (つねまつともみ)

T E L 011-706-2615 メール tsune@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.tsunematsulab.com/>

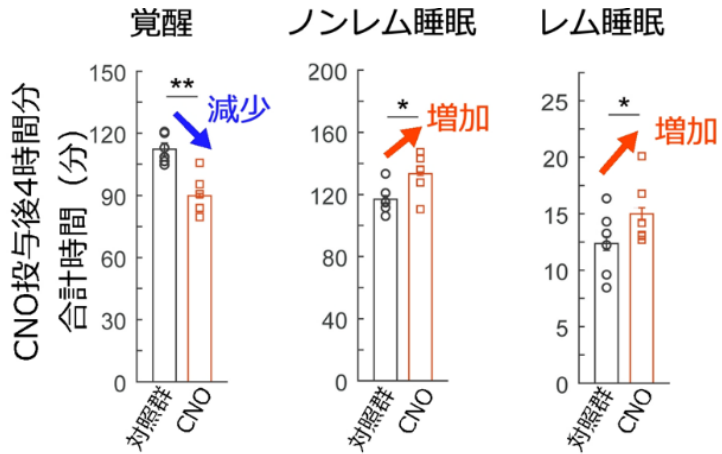
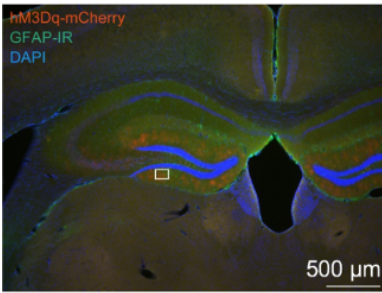
## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

海馬



橋

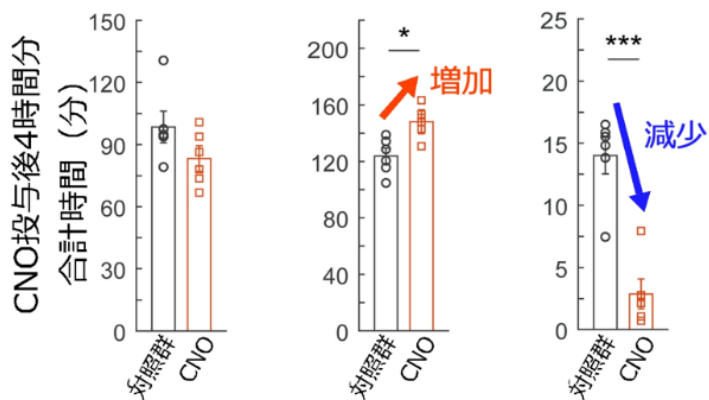
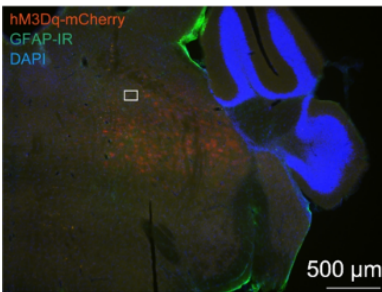


図 1. hM3Dq の発現と睡眠覚醒ステージ変化。

左の写真は hM3Dq の発現脳領域。赤：hM3Dq 発現細胞、緑：アストロサイト、青：細胞の核。右のグラフは CNO を投与によりアストロサイトを活性化させたときの睡眠覚醒ステージ変化。

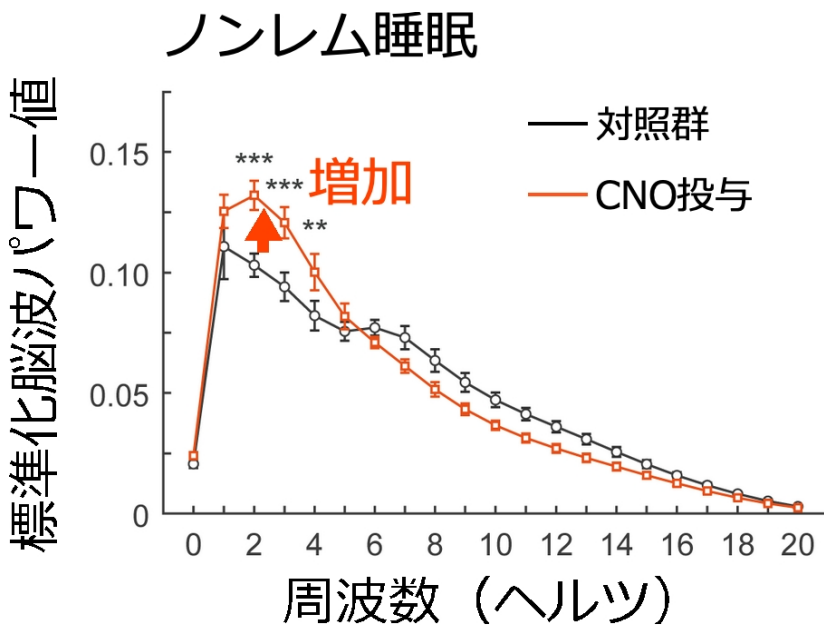


図 2. 脳波の周波数スペクトル\*4。

CNO 投与により橋のアストロサイトを活性化すると、ノンレム睡眠中の 2-4 ヘルツの脳波が増加する。

### 【用語解説】

- \*1 海馬 … 大脳辺縁系の一部で、記憶に重要な脳領域。
- \*2 橋 … 脳幹の一部で、睡眠覚醒制御に重要な神経細胞が多数存在する脳領域。呼吸、心臓血管の活動、嚥下、嘔吐、消化などの制御にも関与。
- \*3 デルタ波 … 主にノンレム睡眠時に大脳皮質で発生する 1~5 ヘルツの脳波のこと。デルタ波が大きいほど、眠りが深くなる。
- \*4 周波数スペクトル … 脳波を構成する周波数の成分が、それぞれの周波数でどのくらい含まれているかを示したグラフのこと。