

フォワード・ジェネティクスにより樹立された新規睡眠覚醒異常マウス家系の網羅的行動解析

SATテクノロジー・ショーケース2016

■ はじめに

「なぜ眠るのか?」- この素朴だが難解な疑問に現代神経科学はまだ答えを見出せていない。睡眠は動物に普遍的に認められる行動である。我々ヒトを含む動物の日々の睡眠量(ノンレム睡眠・レム睡眠)には一定のセットポイントがあり、睡眠覚醒の恒常性が保たれているが、その神経科学的制御メカニズムは依然として未知のままである。

睡眠覚醒の根本的な原理、すなわち「眠気」の神経科学的実体を解明することは、生物学的意義のみならず、人間社会にもたらす恩恵も大きい。我が国では、睡眠障害による社会的損失は年間約3兆5千億円とされ、国民の約2割、高齢者では3割以上に不眠等の睡眠障害が認められている。睡眠障害は、メタボリック症候群やうつ病、認知症などの精神疾患とも関連が深く、睡眠覚醒の仕組みを理解し、睡眠を制御する方法の開発が求められる。

■ 活動内容

1. フォワード・ジェネティクスに基づいた新規睡眠覚醒制御遺伝子の探索

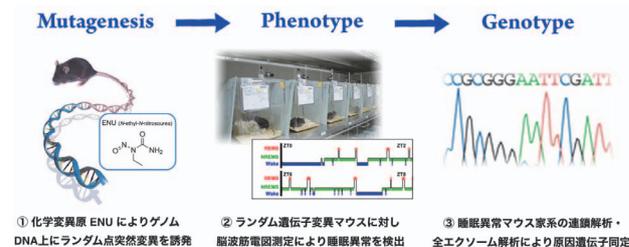
代表発表者が所属する柳沢正史教授の研究グループは、これまでに神経ペプチド「オレキシン」が、ナルコレプシーの病態生理の中心にあることを示してきた(Chemelli, Yanagisawa et al. 1999; Willie, Yanagisawa et al. 2003)。そして現在、我々は候補遺伝子からではなく、睡眠異常という表現型をもとにして原因遺伝子を探る「フォワード・ジェネティクス(順遺伝学)」の手法によって、睡眠制御機構の中心を担う新たな遺伝子の同定に挑んでいる。

睡眠研究におけるフォワード・ジェネティクスの手順を以下に示す。1) 化学変異原エチルニトロソウレア(ENU)を雄マウスに投与することで、精子ゲノムDNAにランダム点突然変異を誘導する 2) 野生型雌マウスとの交配によって得られた次世代雄マウスの脳波・筋電図(EEG/EMG)を解析する 3) このスクリーニングにより、睡眠異常の表現型を示したマウスと野生型雌マウスと交配させる 4) 仔世代においても親と同様の睡眠異常を示した場合、睡眠異常に遺伝性があると判断し、連鎖解析や全エクソーム解析により原因遺伝子の同定を進める(概要図参照)。

上記1)-4)の体系的スクリーニングにより、当研究室では、これまでに世界に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、睡眠異常を呈する3つ以上の遺伝子変異を同定することに成功している(未発表)。

2. 新規睡眠覚醒異常マウス家系の網羅的行動解析

フォワード・ジェネティクスによって樹立されたマウス家系は、睡眠覚醒制御を司る分子・神経回路基盤の解明



に大いに役立つことが期待される。加えて、睡眠覚醒異常モデルマウスとして、網羅的な行動テストを行うことで、睡眠と精神疾患、学習・記憶、認知脳機能などの関連性についても検討することができる。

発表者は、フォワード・ジェネティクスにより新たに樹立された睡眠覚醒異常マウス家系を用いて、以下の網羅的行動テストバッテリーを実施することにより、様々な興味深い表現型を得ている(未発表)。1) オープンフィールドテスト、2) 高架式十字迷路、3) 物体認識テスト、4) 造巢行動試験、5) 社会性行動テスト、6) ショ糖嗜好性試験、7) 強制水泳試験、8) 尾懸垂試験、9) Morris水迷路、10) 恐怖条件付文脈学習試験。本会議では、上記の体系的行動実験について、最新の研究成果を報告する。

■ 関連情報等

【参考文献】 船戸弘正 著「眠気の正体を求めて」、睡眠と覚醒のサイエンス、実験医学 Vol.33, No.13 (2015)

【研究費助成】 本研究は、以下の日本学術振興会(JSPS) 科研費(特別研究員奨励費 15J06369)の助成を受けた。

〈研究代表者〉 本多 隆利 (Takato Honda)
 〈研究課題名〉 「新規睡眠制御遺伝子 *Sleepy* の機能解析による睡眠覚醒制御の分子・神経基盤の解明」

代表発表者 本多 隆利 (ほんだ たかと)

所 属

1. 日本学術振興会 特別研究員 (DC1)
2. 文部科学省 博士課程教育リーディングプログラム
 筑波大学 グローバル教育院 (SIGMA)
 ヒューマンバイオロジー学位プログラム (HBP)
3. 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-III) 柳沢 / 船戸 研究室

- キーワード: (1) 神経科学
 (2) 睡眠・覚醒
 (3) フォワード・ジェネティクス
 (4) 網羅的行動テストバッテリー

問合せ先
 〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-III)
 TEL/FAX: 029-853-5857/3782