



報道機関 各位

熊本大学

## 睡眠と記憶の神経回路を分離

### ～睡眠学習の実現へ～

#### ポイント

- 睡眠は記憶など様々な生理機能を持つが、その仕組みには、まだ謎が残る。
- 睡眠を制御するドーパミン神経回路を 1 細胞レベルで特定した。その結果、記憶形成とは異なる回路であることが解明された。
- 睡眠と記憶が独立制御されることから、睡眠中の学習の可能性が示された。

熊本大学の上野太郎研究員、桑 和彦准教授らは、睡眠を制御するドーパミン神経回路を特定し、記憶形成に関わる回路とは独立して働くことを世界で初めて明らかにしました。

睡眠は昆虫から哺乳類まで広く見られ、ドーパミンが重要な役割をはたします。ドーパミン<sup>注 1)</sup> は睡眠覚醒に加え、記憶形成や注意も制御しますが、その機構の詳細は不明でした。

今回の研究では睡眠研究のモデル動物のショウジョウバエ<sup>注 2)</sup> の睡眠制御回路を最新の技術を駆使して特定し、モザイク個体<sup>注 3)</sup> を用いた解析により、単一のドーパミン神経細胞の活性化で覚醒が誘導できること、記憶形成とは独立した異なるドーパミン神経が睡眠制御を行うことを解明しました。

睡眠は記憶形成を促進しますが、独立して睡眠覚醒を制御する回路が発見されたことから、睡眠と記憶を別々に制御できる可能性が示されました。

本研究は、2012 年 10 月 14 日（英国時間）に英国科学雑誌『Nature Neuroscience』オンライン版に発表されます。

### <論文名>

“Identification of a dopamine pathway that regulates sleep and arousal in *Drosophila*” （睡眠覚醒を制御するドーパミン神経回路の同定）

### <著者名>

上野太郎、富田淳、桑昭苑、桑和彦（熊本大学）

遠藤啓太、伊藤啓（東京大学） 谷本拓（マックスプランク研究所／ドイツ）

### <研究の背景と経緯>

24 時間社会の現代社会では、日本人の睡眠時間は減少し、先進国の中でも特に睡眠時間が短くなっています。睡眠は記憶や代謝などに深く関わることが知られ、睡眠障害は高血圧・糖尿病などの生活習慣病、うつ病などの精神疾患のリスクとなることも、近年明らかになっています。

一方、睡眠を制御する仕組みについては不明な点が多く残されています。睡眠は記憶を促進しますが、これら二つの機能が同じ神経回路を使うのか、独立した神経回路なのかも、明らかになっていませんでした。

### <研究の内容>

本研究では、睡眠覚醒を制御するドーパミン神経回路を 1 細胞レベルで特定した結果、記憶形成に関わる神経回路とは独立した回路が睡眠覚醒を制御するというを示しました。

まず、本研究グループが発見した睡眠が短くなる変異体（*fumin*: 不眠）を用いた実験を行いました（参考文献 1）。*fumin* は、放出されたドーパミンを回収するドーパミントランスポーター（DAT <sup>注 4</sup>）が欠損した変異体です。DAT はコカインやアンフェタミンなどの覚醒剤でブロックされることから、覚醒剤の投与時と同じように、ドーパミンのシグナルが増強し、睡眠時間が短くなるわけです。この *fumin* 変異体で、D1 型ドーパミン受容体 dDA1 を欠損させると、睡眠が減少する表現型が消失しました。さらに、この二重変異体で dDA1 を扇状体(fan-shaped body)と呼ばれる脳領域のみで発現さ

せたところ、睡眠が再び減少しました。この結果は、ドーパミンが、扇状体の dDA1 を使って睡眠を制御することを示します。

一方、記憶に関わるキノコ体(mushroom body)と呼ばれる領域で dDA1 を発現させた場合は、睡眠には変化ありませんでした。

さらに、GFP の再構成によるシナプス結合の検出法（GRASP: GFP reconstitution across synaptic partners<sup>注5</sup>）によりドーパミン神経が、実際に扇状体に神経投射をすることを確認しました。また、FRET センサーの遺伝子を持つショウジョウバエから取り出した脳を顕微鏡下で観察しながら、ドーパミンを投与することで、扇状体がドーパミンに応答することも確認しました。

扇状体を活性化すると、睡眠が誘導されることが最近示されています（参考文献2）。今回の研究成果から、扇状体が睡眠中枢であり、ドーパミンは睡眠中枢を制御することで、睡眠を制御することが解明されました。

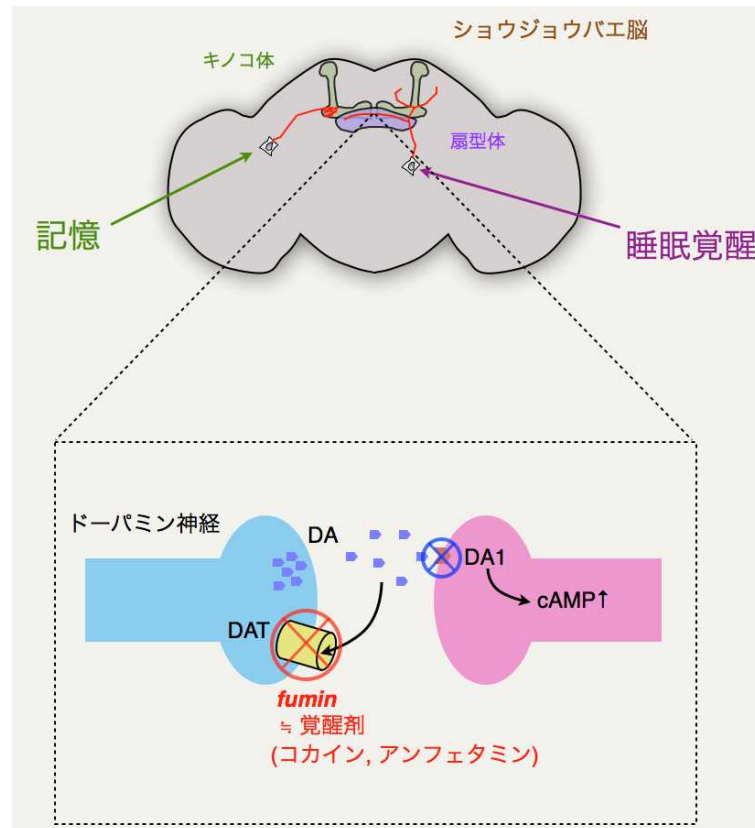
さらに、モザイク個体を用いた手法により、扇状体に投射する単一のドーパミン神経細胞を活性化するだけで覚醒が誘導されることも見出しました。一方、記憶に関わるキノコ体に投射するドーパミン神経細胞を刺激した時には睡眠の変化は見られませんでした。

#### <本研究の応用と今後の課題>

本研究により、記憶形成と睡眠覚醒を制御するドーパミン神経細胞回路が、独立していることが示されました。これまでは、学習をする際にドーパミン神経が活性化すると、同じドーパミンで同時に覚醒も誘導されると考えられていたため、眠りながら学習することは不可能とされてきました。しかし、今回の発見により、覚醒を誘導しないで学習ができることがわかりました。

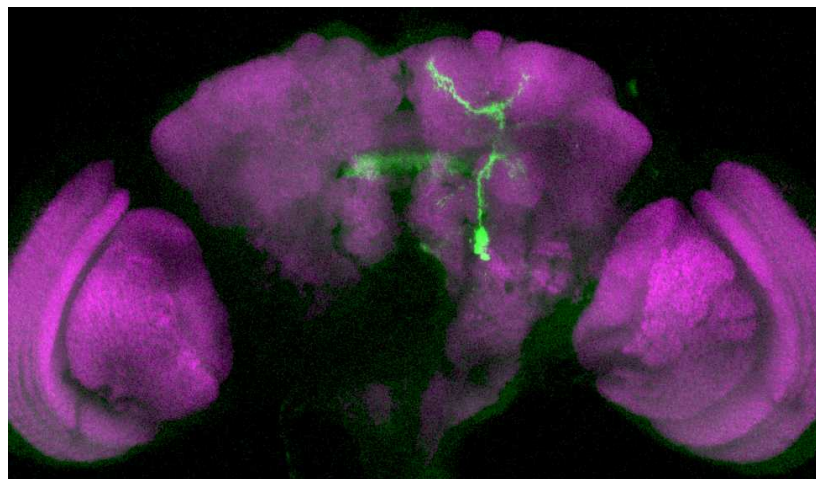
最新のイスラエルのグループの研究で、ヒトでも睡眠中の学習が成立することが報告されており（参考文献3）、今回の知見を元に睡眠中に記憶を書き込むといった応用が期待されます。一方、睡眠は記憶の定着を促進する作用が知られており、これら生理機能が統合される階層を明らかにすることが今後の課題です。

<参考図>



**図 1: 睡眠覚醒を制御するドーパミン神経回路**

キノコ体に投射するドーパミン神経は記憶を、扇状体に投射するドーパミン神経は睡眠覚醒を制御する。*fumin* (不眠) は覚醒剤と同様に、DATの機能欠損により、ドーパミンシグナルが増強する。



**図 2: モザイク個体の脳のドーパミン神経細胞**

図で示す細胞は、モザイク個体の脳の中で、温度に反応して神経細胞を活性化するチャネルと、蛍光タンパク質(GFP)を発現する。このドーパミン神経細胞をたった一つだけ、活性化することで覚醒が誘導された。

## <用語解説>

### 注1) ドーパミン

神経細胞から放出される神経伝達物質の一つ。睡眠覚醒や記憶形成、注意の制御に関わるとされ、その機能は昆虫からヒトまで保存されている。ショウジョウバエの脳の中には、ドーパミンを作る神経細胞が200個ほどあるが、その一部しか、まだ機能が特定されていない。

### 注2) ショウジョウバエ

ハエ目ショウジョウバエ科の昆虫で、キイロショウジョウバエを指す。生物学の様々な分野でモデル動物として使用され、特に遺伝学的解析に優れる。遺伝子の研究に広く用いられ、T・H モーガン（1933年ノーベル生理学・医学賞）を始め、多数のノーベル賞受賞者を生み出した。

### 注3) モザイク個体

一つの個体の中で、遺伝的に異なる細胞が混在することを指す。通常、体の細胞は受精卵に由来し、突然変異がなければ同じ遺伝子の構成を持つ。ショウジョウバエでは遺伝学手法を用いることで、個体の一部の細胞でのみ、異なった遺伝子を持たせ、その影響を調べることが可能。

### 注4) DAT (Dopamine transporter)

ドーパミン神経細胞から放出されたドーパミンを再び細胞内に取り込む働きをするタンパク質。放出されたドーパミンは相手の神経細胞に作用することで情報伝達を行うが、DATはそのドーパミンを掃除機のように取り込んで、減らすことで、情報伝達を止める。DATが欠損したり、ブロックされると、ドーパミンが長く残り、ドーパミンの作用が増強する。

### 注5) GRASP (GFP reconstitution across synaptic partners)

神経細胞のシナプス結合を1分子レベルで検出する手法。2008年にノーベル化学賞を受賞した下村脩博士が発見した、オワンクラゲの蛍光蛋白質で

ある GFP (Green fluorescent protein)を応用する。GFP は蛍光を発するが、二つの部分に切り離すと、光らなくなる。しかし、その二つの部品を別々に、神経接続のある二つの神経細胞で発現させると、接続部分で二つの部品が合体することで GFP が再構成され、再び蛍光を発するようになる。この蛍光シグナルを検出することにより、神経細胞のシナプス結合が検出できる。

<参考文献>

参考文献 1 :

Kume K et al., Dopamine is a regulator of arousal in the fruit fly. J Neurosci. 25(32):7377-84 (2005)

参考文献 2 :

Donlea JM et al., Inducing sleep by remote control facilitates memory consolidation in Drosophila. Science. 332(6037):1571-6 (2011)

参考文献 3 :

Arzi A et al., Humans can learn new information during sleep. Nat Neurosci. 15(10):1460-1465 (2012)

【お問い合わせ先】

上野 太郎 (ウエノ タロウ)

熊本大学 発生医学研究所 多能性幹細胞分野 研究員

糸 和彦 (クメ カズヒコ)

熊本大学 発生医学研究所 多能性幹細胞分野 准教授

〒860-0811 熊本県熊本市本荘 2-2-1 発生医学研究所 2 階

Tel: 096-373-6806, Fax: 096-373-6807

E-mail: t-ueno@kumamoto-u.ac.jp (上野)

kkume@kumamoto-u.ac.jp (糸)