様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　６ 月 ２０ 日現在

機関番号：１２１０２
研究種目：若手研究
研究期間：2021～2022
課題番号：２１Ｋ１５１３６

研究課題名（和文）全身性の内部状態変化に伴う睡眠覚醒サイクル変化の理解

研究課題名（英文）Understanding sleep-wake cycle changes associated with systemic internal state changes.

研究代表者
史　蕭逸（Shi, Shoi）

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・助教

研究者番号：４０８０３６５６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,600,000円

研究成果の概要（和文）：睡眠覚醒サイクルは遺伝的に制御され、環境的に応じて柔軟にその表現型を変化させる。本研究課題は、環境的要因による睡眠覚醒サイクルの変化を明らかにするものである。本研究では特に炎症反応とそれに伴う神経細胞以外の要因が、睡眠覚醒サイクルに与える影響に着目した。その中で、グリア細胞の免疫染色技術や、リポ多糖の投与に伴う睡眠覚醒サイクルの変化を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究で開発したグリア細胞の全脳イメージング技術は睡眠覚醒サイクル以外の研究への応用も可能な技術であり、今後の神経科学の発展に貢献できる。また、睡眠覚醒サイクルにおけるグリア細胞の役割を明らかにすることで、炎症など環境的要因による睡眠覚醒サイクルの変化メカニズムを明らかにすることができる。睡眠覚醒サイクルの慢性的な変化は、様々な精神疾患と関連することが知られており、それらの疾患に関してもグリア細胞の関与を調べることが可能である。

研究成果の概要（英文）：This research project aims to identify environmental factors that influence the sleep-wake cycle. This study focused particularly on the role of inflammatory responses and associated glial cells in the sleep-wake cycle. In this context, we developed whole-brain imaging techniques for glial cells and clarified the changes in glial cells associated with the sleep-wake cycle.

研究分野：神経科学

キーワード：睡眠

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

睡眠は動物に広く保存された生理現象の一つである。動物種によって睡眠時間が異なり、同種内の個体は近しい睡眠時間を示すことから、遺伝的な制御が睡眠時間制御の背後に潜んでいると考えられる。近年、睡眠覚醒サイクルおよび睡眠時間の制御に重要な遺伝子を報告しており、シナプスタンパク質のリン酸化を通じた睡眠覚醒サイクルの制御メカニズムが明らかになりつつある。一方で、例えば、発熱時には睡眠時間が上昇することや、性周期などの内分泌系の変化による過眠や不眠の誘導といった内外の環境変化による睡眠覚醒サイクルの構造変化に関する説明はまだ不十分である。このように睡眠覚醒サイクルは遺伝的にある程度堅牢に規定されているものの、外部や内部の環境によって一時的もしくは慢性的かつ柔軟にその構造を変容させることが知られている。近年、アストロサイトによる細胞外イオン濃度の調節が睡眠覚醒サイクルの制御に寄与することが報告されており、睡眠恒常性(1 日の睡眠時間が一定に保たれるメカニズム) に関して、神経細胞だけではなくグリア細胞や細胞外イオン濃度といった他の要因の重要性がしされている。

２．研究の目的

本研究では、睡眠覚醒サイクルのような長い時間スケールの生理現象の制御において、神経細胞以外の要素が中心的な役割を果たす可能性を検証するために、炎症や免疫応答が睡眠覚醒サイクルに及ぼす影響を神経科学的に明らかにすることを目指す。具体的には、全身の炎症性応答を引き起こした際に生じる睡眠覚醒サイクルの変化におけるグリア細胞の役割を明らかにする。

３．研究の方法

睡眠覚醒サイクルの時系列に沿った時系列サンプリングを行い、マウス脳を透明化、イメージングすることで、時間的に変化するグリア細胞の分布、状態を可視化する。強制的に覚醒を維持させたマウス (断眠マウス) に対しても、同様の実験を行い、睡眠負債に相関するグリア細胞の種類・活性・脳内分布を明らかにした。さらに、リポ多糖の投与によって過眠の表現型を誘導した際の睡眠表現型の変化と、グリア細胞の変換について調査した。

４．研究成果

マウスのグリア細胞を全脳１細胞解像度で解析するために、免疫染色を行った。ミクログリア、アストロサイトの細胞マーカーである Iba1、GFAP といったタンパク質の抗体染色および共染色を実現し、一細胞解像度のイメージングを全脳レベルで実現した。また、リポ多糖を投与した際の睡眠表現型の変化、脳領域間におけるグリア細胞分布の変化を査読つきの英字論文にまとめ、報告した。

SYTOX-G / GFAP-A594 / Iba1-A647 (ICR, 9wks, male)

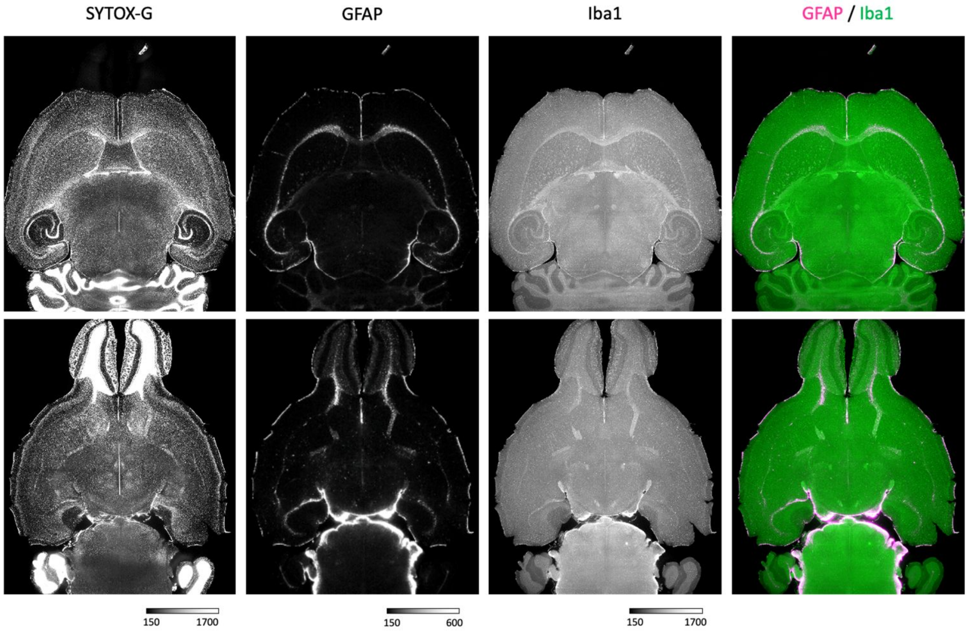

図１．マウス全脳における Iba1，GFAP，核染色の染色結果

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計6件（うち査読付論文　6件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　4件）

１．著者名 Katori Machiko、Shi Shoi、Ode Koji L.、Tomita Yasuhiro、Ueda Hiroki R.	４．巻 119
２．論文標題 The 103,200-arm acceleration dataset in the UK Biobank revealed a landscape of human sleep phenotypes	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	６．最初と最後の頁 e2116729119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2116729119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Yamada Tetsuya、Shi Shoi、Ueda Hiroki R.	４．巻 25
２．論文標題 A design principle of spindle oscillations in mammalian sleep	５．発行年 2022年
３．雑誌名 iScience	６．最初と最後の頁 103873～103873
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2022.103873	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Ode Koji L.、Shi Shoi、Katori Machiko、Mitsui Kentaro、Takanashi Shin、Oguchi Ryo、Aoki Daisuke、Ueda Hiroki R.	４．巻 25
２．論文標題 A jerk-based algorithm ACCEL for the accurate classification of sleep?wake states from arm acceleration	５．発行年 2022年
３．雑誌名 iScience	６．最初と最後の頁 103727～103727
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2021.103727	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Mano Tomoyuki、Murata Ken、Kon Kazuhiro、Shimizu Chika、Ono Hiroaki、Shi Shoi、Yamada Rikuhiro G.、Miyamichi Kazunari、Susaki Etsuo A.、Touhara Kazushige、Ueda Hiroki R.	４．巻 1
２．論文標題 CUBIC-Cloud provides an integrative computational framework toward community-driven whole-mouse-brain mapping	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Cell Reports Methods	６．最初と最後の頁 100038～100038
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crmeth.2021.100038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Nomura Shuhei、Eguchi Akifumi、Yoneoka Daisuke、Kawashima Takayuki、Tanoue Yuta、Murakami Michio、Sakamoto Haruka、Maruyama-Sakurai Keiko、Gilmour Stuart、Shi Shoi、Kunishima Hiroyuki、Kaneko Satoshi、Adachi Megumi、Shimada Koki、Yamamoto Yoshiko、Miyata Hiroaki	4．巻 14
2．論文標題 Reasons for being unsure or unwilling regarding intention to take COVID-19 vaccine among Japanese people: A large cross-sectional national survey	5．発行年 2021年
3．雑誌名 The Lancet Regional Health - Western Pacific	6．最初と最後の頁 100223～100223
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lanwpc.2021.100223	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Yoneoka Daisuke、Eguchi Akifumi、Nomura Shuhei、Kawashima Takayuki、Tanoue Yuta、Murakami Michio、Sakamoto Haruka、Maruyama-Sakurai Keiko、Gilmour Stuart、Shi Shoi、Kunishima Hiroyuki、Kaneko Satoshi、Adachi Megumi、Shimada Koki、Yamamoto Yoshiko、Miyata Hiroaki	4．巻 18
2．論文標題 Identification of optimum combinations of media channels for approaching COVID-19 vaccine unsure and unwilling groups in Japan	5．発行年 2022年
3．雑誌名 The Lancet Regional Health - Western Pacific	6．最初と最後の頁 100330～100330
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lanwpc.2021.100330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計1件（うち招待講演　1件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 Shoi Shi
2．発表標題 a2+-dependent/independent hyperpolarization pathways in sleep regulation
3．学会等名 Congress of Asian Society of Sleep Medicine（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2021年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関