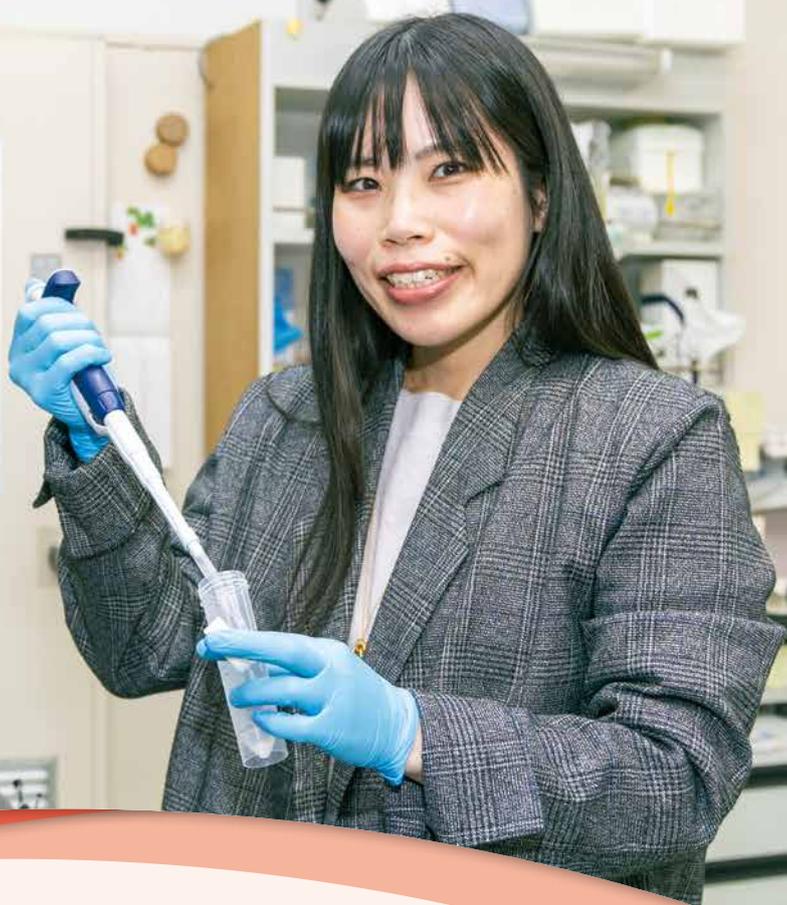


長谷川 恵美 Hasegawa Emi

京都大学 大学院薬学研究科 准教授
2022年よりさきがけ研究代表者

私たちの健康や生活にとって非常に大切な役割を果たしている睡眠。しかし、睡眠がどのように制御されているのか、何のために必要なのかなどは明らかになっていない。京都大学大学院薬学研究科の長谷川恵美准教授は、マウスが眠っている時に脳の中で何が起きているのかをリアルタイムで観察する方法を使って「ナルコレプシー」という睡眠障害を研究する中で、これまでよくわかっていなかった「レム睡眠」が始まる仕組みを明らかにした。



眠っているマウスの脳内をリアルタイム観察 「レム睡眠」が始まる仕組みを明らかに

健康に深く関わる大切な現象 神経科学からアプローチ

寝不足になると、集中力が低下したり、体力が持続しなくなったりすることがある。一方で、十分な睡眠を取ることで、疲労した身体が翌朝には回復していると感じることが多い。また、うつ病などの精神的な疾患では、不眠や逆に寝過ぎてしまう「過眠」といった睡眠の問題がよく見られることも知られている。このように、睡眠は私たちの健康に深く関わる大切な現象である。しかしながら、睡眠についてはまだわかっていないことがたくさんある。

例えば「どうやって眠りにつくのか」や「なぜ睡眠が必要なのか」と

いった基本的な疑問にも、十分な科学的な解答は得られていない。こうした身近でありながら不明な点が多い「睡眠」の謎を解き明かそうと研究しているのが、京都大学大学院薬学研

究科の長谷川恵美准教授だ(図1)。大学で有機合成化学を専攻していた時に、理論的には成功していた化学反応が、実際の実験では全くうまくいかないことを経験した長谷川さん。この

図1 マウスを使った睡眠・覚醒の制御メカニズムの解明



マウス脳内のシグナル伝達や神経活動などのデータを基に、睡眠・覚醒の制御メカニズムの解明を目指している。これにより、睡眠の役割が明らかになると期待される。

ことをきっかけに、完璧な化学反応を行って生命を維持している私たちの身体活動の仕組みを明らかにしたいと考えるようになったという。

生体内で目的の物質が正確に生成されることによって、私たちは健康を維持できている。「もし生体内の化学反応で、実験のようなミスが生じたら、それは命に関わる重要な問題になるでしょう。どのようにして生体内の反応が常に正しく制御されているのか、その仕組みに強い興味を抱くようになったのです」と長谷川さんは語る。特に、生命現象の中でも最も身近でありながら、謎が多い睡眠について知りたいたと考へ、修士課程からは医学系に転向した。

そこで師事したのが、当時は金沢大学に在籍していた筑波大学の櫻井武教授で、同大学の柳沢正史教授と共に「オレキシン」という睡眠にとって重要な役割を担う神経ペプチドを発見した。視床下部外側野のオレキシン産生神経で作られるオレキシンが、摂食行動の制御や覚醒状態の維持に重要な役割を果たしていることが明らかになっている。また、情動行動の制御や全身のエネルギーバランスの管理にも関与していることもわかっていてる。

ナルコレプシー症状の抑制 2つの異なる神経経路が重要

櫻井研究室では、日中に食事している時や歩いている時にも急に強い眠気が襲う「ナルコレプシー」に関するテーマに取り組んだ。ナルコレプシー患者は、喜ぶなどのうれしい感情が引き起こされた時に、覚醒状態からレム睡眠に突然入ってしまう「カタプレキシー」という症状も発症する。カタプレキシー発症時には、レム睡眠時同様に全身の筋肉の力が抜ける。オレキシンがなくなると、カタプレキシーや睡眠発作が引き起こされることがわかっていたが、そのメカニズムは不明だった。

ナルコレプシー症状の発症メカニ

ズム解明に向けてまず始めに、オレキシンを産生する神経が制御する脳領域において、ナルコレプシー症状を抑制する神経の同定を試みた(図2)。現在では一般的な方法であるアデノ随伴ウイルス(AAV)を用いる実験手法は、実験を始めた2010年頃はほとんど行われていなかった。そのため、最初にこの実験手法を構築することからスタートした。AAVウイルスを脳内に投与して、神経細胞が死なないのかという強い懸念があったが、約1年かけてAAVウイルスの設計と精製方法の条件を検討し、実験手法の確立に成功した。

次にオレキシン受容体が欠損しているマウスを用意し、特定の脳領域にAAVウイルスを投与して特定の神経細胞にオレキシン受容体を回復させることで、ナルコレプシー症状が改善するかどうか検討した。その結果、背側縫線核・セロトニン作動性神経にオレキシン2受容体を回復させるとカタプレキシーが改善することを確認できた。

一方、睡眠発作の抑制には、脳幹の一部である青斑核・ノルアドレナリン作動性神経に発現しているオレキシン1受容体が関与していることがわかった。このことから、オレキシン神経は、2つの異なる神経経路を介して、ナルコレプシー症状を抑制していることを明らかにした。さらに、人工化合物-人工受容体を用いてナルコレプシーを抑制することも確認。新たな遺伝子治療法の開発にも結び付くことが期待できる。

次に、背側縫線核・セロトニン作動性神経は脳全体に投射しているため、どの投射領域がカタプレキシー

新たに光遺伝学的手法を導入 セロトニンが発作抑制に寄与

次に、背側縫線核・セロトニン作動性神経は脳全体に投射しているため、どの投射領域がカタプレキシー

図2 神経細胞の観察



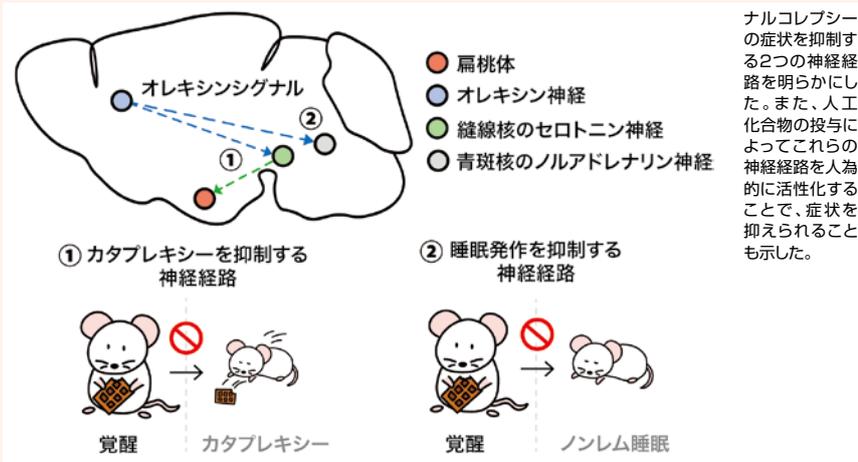
マウスの脳切片をスライドガラスに貼り付けている様子。貼り付け後、蛍光顕微鏡を用いて神経細胞を観察する。

の抑制に重要であるのかを明らかにすることに挑戦した。特定の脳領域に軸索を伸ばしている神経終末のみを操作する必要があったため、新たに光遺伝学的手法の導入を試みた。この研究に着手し始めた2014年頃は、光遺伝学手法が神経科学分野にまだ導入されて間もない頃だったため、さまざまな条件を検討してから準備を進めた。

条件検討の1つとして、光刺激を行った際に、セロトニンニューロンの神経活動にどのような変化があるかを調べた。修士課程の時にセットアップを成功させたAAVウイルスの技術を用いて、背側縫線核・セロトニン作動性神経に特定の波長に反応する受容体を発現させ、イオンチャンネルを介した神経活動の変化を記録。神経細胞全体の活動を直接的に測定できる「パッチクランプ法」を用いて、光刺激前後の神経活動の変化を観察した。

その結果、光刺激を与えるとセロトニン神経が興奮し、神経終末からセロトニンが放出されていることが示唆された。実際に、マウスの脳内に光ファイバーを挿入し、扁桃体に投射しているセロトニン神経を光刺激で興奮させると、カタプレキシーが抑制された。これらのことから、セロトニンが情動をつかさどる扁桃体の過剰な活動を弱めることで、カタプレキシー発作の抑制に寄与していることを見いだした(図3)。

図3 ナルコレプシー症状を抑制する異なる2つの神経経路



研究者の推論を実験で裏付け感情の高まりを眼前に映写

カタプレキシーは、レム睡眠関連症状に分類されているが、レム睡眠を制御するシステムと同様のものが働いているかどうかは不明であった。ヒトの脳機能イメージング研究にて、ナルコレプシー患者のカタプレキシー発作時には扁桃体が過剰に活動しており、健常者ではレム睡眠時に扁桃体が活性化することが示されていたため、同じ制御システムが使われているのではないかと長谷川さんは考えた。そこで、カタプレキシーがどのようにして引き起こされているかを明らかにすることを目標に掲げた。

カタプレキシーは、笑った時やうれしい時など感情が高ぶった際に発症する。ポジティブな感情には、快楽物質として有名なドーパミンが関与していることが知られているため、カタプレキシーの抑制に関与している、情動の中核である扁桃体のドーパミンレベルを測定することを目指した。リアルタイムでドーパミンレベルを測定するために、2016年頃には日本ではほとんど導入されていなかった「ファイバーフォトメトリー法」のセットアップを行った。

ファイバーフォトメトリー法では、神経活動や神経伝達物質の濃度に応じて蛍光強度が変化するセンサーを用いることで、細胞外ドーパ

ミン濃度を測定することができる。この実験手法を用いて、ナルコレプシーモデルマウスの扁桃体におけるドーパミンの挙動を測定した。マウスにうれしい感情を湧き上がらせるために、チョコレートをマウスに与えたところ、扁桃体でドーパミン濃度が高まっていく様子が観察され、その後カタプレキシーが発症した。「世界中の研究者が、おそらくこうではないかと考えていながら誰も可視化できていなかったことが、目の前に映し出されている。この現象を世界で初めて目撃したのが自分であることに、とても興奮しました」と長谷川さんは振り返る。この発見から、扁桃体内でドーパミン濃度が一時的に上昇することがカタプレキシーを引き起こしていることを見いだした。

扁桃体のドーパミンがシグナル加齢による睡眠変容の研究に

次に長谷川さんは、カタプレキシーを引き起こしているシステムが通常状態ではどのような場面で働いているのかを検討した。カタプレキシー時には、レム睡眠時に観察される脳波と全身の筋脱力が生じるため、レム睡眠を制御するシステムと同様のものが働いているのではないかと考えられていた。「カタプレキシーは、レム睡眠を開始するメカニズムが過剰に働いていることが原因かもしれない。これをレム睡眠メカ

ニズムの解明につなげられるのではないかと考えた長谷川さん。そこで、眠っているマウスの扁桃体にてドーパミン濃度がどのように変化するかを観察した。するとやはり、ノンレム睡眠からレム睡眠に移行する時に、扁桃体のドーパミン濃度が高まっていることを観察できた(図4)。

また、ノンレム睡眠中のマウスに対して人為的に扁桃体のドーパミン濃度を高めると、レム睡眠に移行することもわかった。「これまで睡眠サイクルが生じるメカニズムはわかっていませんでしたが、レム睡眠に入る条件が扁桃体へのドーパミンシグナルが重要であることを初めて実証できたのです」。レム睡眠量を自在に変化させることが可能になったため、レム睡眠の役割を明らかにすることが可能になった。長谷川さんは睡眠の生理的意義の理解に取り組み、レム睡眠に関わる睡眠障害の発症メカニズムの解明や治療法の開発を目指している。

現在長谷川さんは、JSTのさきがけで、老化と睡眠に関する研究に取り組んでいる。年をとると睡眠が浅くなったり中途覚醒が起きたりするが、そのような睡眠異常はなぜ起こるのか、また、老化による睡眠の変化が心身にどのような影響を及ぼすのかを解き明かそうというのだ。それがわかれば、新しい睡眠薬の開発が進み、高齢者における睡眠障害の改善につながる。睡眠の質を高めることで体調が良くなることが期待され、健康寿命を延ばすことにもつながる可能性がある。

正確で安定した手技と不動心 第6回ジュン アシダ賞を受賞

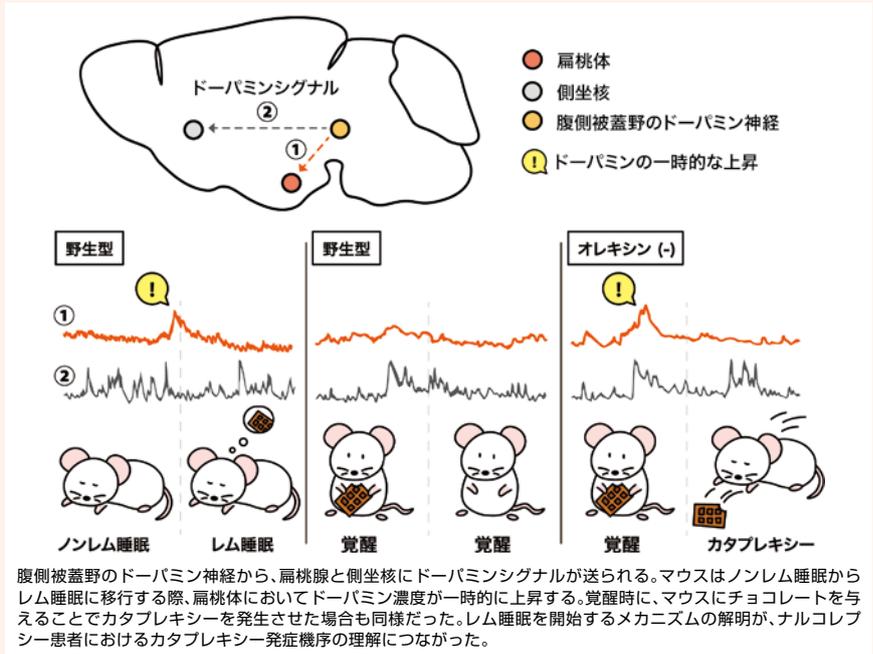
数々の目覚ましい成果を挙げってきた長谷川さんだが、研究者としての強みは、手技の正確さと安定性にある。マウスを使った実験では、個体差のあるマウスの特定の脳領域にAAVウイルスの投与やファイバーを挿入できる手技の正確さと、何度もそれ

を繰り返せる安定性がなければ、信頼性のある結果は得られない。また、睡眠は非常に繊細であるため、ストレスや測定環境により睡眠の質が変化してしまう。そのため、全ての実験工程において、マウスに不快感を与えないように慎重に取り組む必要がある。

「安定した手技を会得するまでには、経験の蓄積が必要です。マウスの頭の形は一匹ずつ違うので、それを踏まえて実験の微調整を行う必要があり、過度な負担をかけないように短時間でオペを終える必要もあります」。豊富な経験と手先の器用さにより、言語化が難しい職人技のようなオペが実現している。また、長谷川さんは研究者仲間から「成功しても失敗しても一喜一憂せず、淡々と取り組む」と評されている。その不動心が、長谷川さんをこの分野でのオンリーワンの存在としているのだろう。

2024年10月、数々の研究成果が評価され、長谷川さんは「第6回 輝く女性研究者賞(ジュン アシダ賞)」を受賞した。この受賞について長谷川さんは「ずっと研究室にこもっていると自分の研究について客観的に見られなくなりがちですが、素晴らしい賞を頂けたことで、意義の大きい

図4 マウスがレム睡眠を開始するメカニズム



研究をさせてもらえる環境だったこと、先生方や仲間にも恵まれていたことを実感しています」と喜びと感謝を述べた。さらに、30代でアカデミアから民間企業などに転職する仲間が多いことにも触れ「私自身も、このままアカデミアでやっていけるのか迷いが出ることもありました。この賞に背中を押してもらえたようにも思います」と言葉を続けた。

「今後もしばらくの間は学生に混

じって現場で実験し、これまでに誰も見たことのない現象を世界で初めて自分が確認する経験を続けたいです」と研究への思いを語る長谷川さん。これから本格化する老化と睡眠についての研究でも、誰も知らなかった秘密の扉を、ぜひ世界に開いて見せてほしい。その研究成果はきっと、将来の私たちの健康を守ることにもつながっていくだろう。

(TEXT: 桜井裕子, PHOTO: 石原秀樹)

◆ 輝く女性研究者賞(ジュン アシダ賞)

JSTでは、2025年度で第7回を迎える輝く女性研究者賞(ジュン アシダ賞)の募集を4月1日より開始します。この賞は、女性研究者の活躍推進の一環として、持続的な社会と未来に貢献する優れた研究などを行っている女性研究者を「輝く女性研究者賞」として、女性研究者の活躍を推進している機関を「輝く女性研究者活躍推進賞」として表彰する制度です。応募要項など詳細は、4月に以下のウェブページにて公開予定です。

<https://www.jst.go.jp/diversity/about/award>



募集期間: 2025年4月1日(火)~6月30日(月)日本時間正午まで

表彰対象: ■ 輝く女性研究者賞(女性研究者)

- ・原則40歳未満、ライフイベントなどによる研究活動休止期間を勘案
- ・科学技術に関連していれば研究分野は不問
- ・受賞者(1名)には、JSTから賞状、賞牌を、副賞として芦田基金から賞金100万円を授与

■ 輝く女性研究者活躍推進賞(機関)

- ・女性研究者の活躍推進に貢献する、他機関のモデルとなるような取り組みを行っている機関(大学に限らず企業、研究機関、教育機関、学協会、NPOなどからの積極的なご応募お待ちしております)
- ・受賞機関(1機関)には、JSTから賞状、賞牌を授与

◆ 第6回表彰式&トークセッション



受賞者を囲んでの記念写真

■ 第6回(2024年度)受賞者

輝く女性研究者賞
(ジュン アシダ賞)



長谷川 恵美
京都大学
大学院薬学研究科
准教授

<https://www.jst.go.jp/diversity/activity/report/report42.html>

輝く女性研究者活躍推進賞
(ジュン アシダ賞)

日本ロレアル
代表取締役社長
ジャン・ピエール・シャリトン
L'ORÉAL
JAPAN

輝く女性研究者賞
(科学技術振興機構理事長賞)



永塚 尚子
海洋研究開発機構 地球環境部門
地球表層システム研究センター
海洋生態系研究グループ
副主任研究員

輝く女性研究者賞(ジュン アシダ賞)に相当すると評価できる応募者について科学技術振興機構理事長賞を設置し、表彰しています。

