

プレスリリース

2017.9.29 | 国立大学法人 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIS)

やる気が出ると目がさえるのはなぜ？

～モチベーションに重要な脳部位による睡眠覚醒制御機構を発見～

研究成果のポイント

1. モチベーション（やる気）に関与する脳部位である側坐核において特定のニューロンを選択的に活性化すると、強く睡眠が誘発されることを発見しました。
2. 同じニューロンの活動を抑制すると、睡眠量が減少（＝覚醒量が増加）しました。
3. 長期覚醒させてもこのニューロンの活動に変化はありませんでしたが、モチベーションが上がる出来事が起こるとニューロンの活動が低下し、覚醒に至ることがわかりました。
4. このニューロンの活動は睡眠覚醒の制御に重要であり、しかもモチベーションに応じて調節されることが明らかになりました。

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIS）の大石陽研究員、ミハエル・ラザルス准教授らの研究グループは、モチベーション（やる気）に関与する脳部位である側坐核が睡眠覚醒を制御することを発見しました。この部位において特定のニューロンを選択的に活性化すると睡眠が強く誘発され、抑制すると睡眠量が減少しました。実験的に覚醒を強要しても、このニューロンの活動に変化はありませんでしたが、モチベーションが上がる出来事が起こるとニューロンの活動が低下し、覚醒に至ることがわかりました。これらの結果から、側坐核の活動は睡眠覚醒の制御に重要であり、しかもモチベーションに応じて調節されることが明らかになりました。やる気と睡眠覚醒制御を結びつける回路を直接的に示した初めての発見です。

* 本研究は復旦大学、安徽医科大学およびブリュッセル自由大学との共同研究によるもので、科学技術振興機構 CREST（課題番号：JPMJCR1655）などの支援によって実施されました。この成果は 2017 年 9 月 29 日に英国科学雑誌 *Nature Communications* 誌オンライン版にて公開されました。

研究の背景

ヒトを含めた動物の睡眠覚醒は、睡眠負債^{*1}の量に応じた恒常性の制御と、体内時計による日周期的な制御という二つのプロセスのバランスによってコントロールされていると考えられています（これを 2 プロセスモデル^{*2}といいます）。その一方で、気持ちが高ぶっているときや何かに没頭しているときなどは眠気を忘れることが多く、それとは逆に刺激がなく退屈な状況では眠気を感じることは、誰もが経験していることです。つまり、生理的な欲求とは別に、感情や認知的な要因も、睡眠覚醒行動に影響を与えることがわかっています。このような後者のモチベーション（やる気）に

関連した刺激による睡眠覚醒制御は、前者の2プロセスモデルとは別のメカニズムであると考えられてきましたが、その背景となる脳内のしくみはまったく明らかになっていませんでした。本研究グループは、モチベーション・報酬行動などに重要な脳領域とされる側坐核と呼ばれる部位に多く存在するアデノシン受容体に着目し、マウスを用いた一連の実験により、睡眠覚醒における側坐核の機能を解析しました。

研究内容と成果

アデノシンは睡眠作用のある脳内物質であり、その受容体をブロックすると睡眠が阻害されて目覚めた状態（覚醒状態）になります（コーヒーに含まれるカフェインに覚醒効果があるのは、この受容体をブロックするためであることが実証されています）。本研究グループは、モチベーションに関与する脳部位である側坐核にアデノシン受容体が多数存在することに注目し、アデノシン A_{2A} 受容体を発現するニューロンの活動を任意に操作できる遺伝子改変マウスを用いて、実験を行ないました。

まず、光照射によって神経活動を操作できる光遺伝学ツールを用いてこのニューロンを選択的に活性化したところ、睡眠が極めて強力に誘発されました。また、特定の薬剤によって神経活動を操作できる化学遺伝学ツールによる活性化においても、同様の睡眠誘発が観察されました。詳細な解剖学的解析を行なった結果、側坐核内の二つの領域（コアとシェル）のうち、コア領域に睡眠誘発機能が存在しており、さらにコア領域が神経投射をしている腹側淡蒼球という脳領域が、睡眠の誘導において重要であることが明らかになりました。

さらには、このニューロンの活動を抑制すると、睡眠量が大きく減少しました。このことから、生理的な睡眠には側坐核のニューロンの活動が必要不可欠である可能性が示唆されました。動物の睡眠は上述のように恒常性制御によってもコントロールされており、睡眠量が不足すると、その直後の睡眠で不足分を補おうとする、いわゆるリバウンド睡眠が起こります。しかし、マウスを長期覚醒させた後、側坐核のニューロンの活動を抑制しても、その後のリバウンド睡眠には変化がありませんでした。すなわち、側坐核の活動は、睡眠の恒常性制御には重要ではないと考えられます。

また、長期覚醒によってこのニューロンの活動は変化しませんが、大好物のチョコレートや異性のマウス、気分が高まるおもちゃなど、モチベーションを上げる様々なものをマウスに与えたところ、このニューロンの活動が低下し、睡眠量が減少することが観察されました。以上の結果から、側坐核のアデノシン A_{2A} 受容体発現ニューロンの活動は睡眠覚醒の制御に重要であり、かつモチベーションに応じて調節されることが明らかになりました。

今後の展開

今回の発見は、モチベーションと睡眠覚醒制御をつなぐ直接的な回路を発見した初めての成果であり、ヒトが意識して眠気を覚ますことができる理由、もしくはつまらない会議や講義などで眠くなる理由を理解する第一歩となります。本研究で注目した側坐核のニューロンが普段どのように活性化され睡眠を誘導しているのかなど、詳しいメカニズムはまだ不明で、さらなる解析が必要です。

これらの発見を契機に、睡眠制御の新規メカニズムの理解が進めば、より安全な睡眠障害治療薬の開発につながる可能性があります。

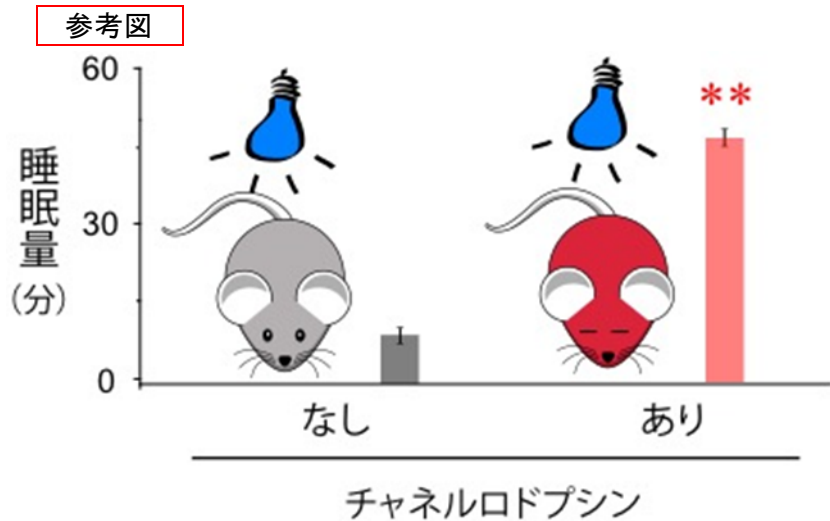


図 特定波長の光に反応して側坐核のニューロンの活動を人為的にオン・オフできる、チャンネルロドプシンを組み込んだマウスを用いた実験。チャンネルロドプシンをもつマウスに光を照射すると、側坐核が興奮して睡眠量が増加する。

用語解説

1) 睡眠負債

睡眠をお金にたとえ、借金（負債）は必ず返さなければならず放置できないのと同様に、睡眠不足も眠ることにより必ず取り返さなければならないことを表す概念。無意識のうちに睡眠負債が積み重なっていくことにより、成人病や気分障害など健康上のリスクが高まるとされている。

2) 2 プロセスモデル（ツー・プロセスモデル）

睡眠覚醒機構を説明する数学モデル。恒常性による調節を表すプロセス S と体内時計（概日リズム）による調節を表すプロセス C からなり、これらの合計で睡眠のタイミングや強さが説明されるとされている。

掲載論文

【題名】 Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice.

(マウスの徐波睡眠は側坐核コア部に存在する一群のニューロンにより制御される)

【著者名】 Yo Oishi, Qi Xu, Lu Wang, Bin-Jia Zhang, Koji Takahashi, Yohko Takata, Yan-Jia Luo, Yoan Cherasse, Serge N. Schiffmann, Alban de Kerchove d' Exaerde, Yoshihiro Urade, Wei-Min Qu, Zhi-Li Huang, Michael Lazarus

【掲載誌】 *Nature Communications*

doi: 10.1038/s41467-017-00781-4

問合わせ先

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIS) 広報連携チーム

担当：雀部 (ささべ) ・樋江井 (ひえい)

住所 〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1 睡眠医科学研究棟

E-mail: wpi-iis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

電話 029-853-5857