

覚醒を制御する新たな脳部位の発見
～視床のマトリックス細胞が大脳皮質を活性化し、覚醒状態を促進する～

研究成果のポイント

1. 視床^{※1}の内側腹側核のマトリックス細胞を刺激すると、ノンレム睡眠から覚醒への遷移を駆動することを明らかにしました。レム睡眠中に、同細胞を刺激しても、覚醒には移行しませんでした。
2. 覚醒時は視床が大脳皮質^{※2}の活動に影響を及ぼすのに対し、その作用はノンレム睡眠で低下し、レム睡眠時には最も低くなっていました。
3. 覚醒時における脳内メカニズムの理解を深めるだけでなく、将来的に意識障害や認知機能の回復のための治療法開発につながる可能性があります。

国立大学法人筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構の主任研究者 本城咲季子助教(研究時は University of Wisconsin-Madison)は、視床の内側腹側核のマトリックス細胞が、大脳皮質を活性化し、覚醒を促進することを見いだしました。

視床は末梢からの感覚情報を高次情報処理が行われる大脳皮質に中継する役割を担っており、コア細胞、マトリックス細胞という二種類の神経細胞によって構成されています。

コア細胞は外部感覚情報を大脳皮質に伝達することがわかっていますが、マトリックス細胞の機能は知られていませんでした。

本城助教は光遺伝学を用いて、睡眠中のマウスの視床マトリックス細胞を選択的に活性化し、その影響を検討しました。その結果、視床の内側腹側核のマトリックス細胞はノンレム睡眠から覚醒への遷移を駆動するのに対し、レム睡眠時には効果がないことを明らかにしました。また視床が大脳皮質に与える影響がレム睡眠時に最も低くなることも明らかにしました。

これらの結果は覚醒時の脳内メカニズムに対する理解を深め、意識障害や認知機能の低下を回復させるための治療法開発につながる可能性があります。

本研究成果は、2018年5月29日にNature communicationsのオンライン版で公開されました。

本研究は、HFSPが助成するLong-term fellowship「Price for plasticity」(研究期間:平成24～26年度)、JSPSが助成する海外特別研究員「シナプス可塑性の睡眠による制御」(研究期間:平成27～28年度)によって実施されました。

研究の背景

視床は、末梢の神経から受け取った感覚情報を、高次な情報処理が行われる大脳皮質に中継する役割を担っています。古くから、睡眠・覚醒の制御にも深い関わりがあると考えられてきました。

この視床という脳部位は、約 20 種類もの核で構成されており、古典的な解剖学および薬理学的実験により、それぞれの機能の解析が試みられてきました。しかしながら、部位特異的に切除することや薬剤を効かせることが難しかったため、各部位の特異的機能は不明のままです。また、研究が進み、視床を構成する部位や細胞の定義も変わっていききました。

現在では、視床の神経細胞は、大脳皮質の特定の領域に投射するコア細胞と大脳皮質に広範に投射するマトリックス細胞の 2 種類に分けられることがわかっています。コア細胞は外部感覚情報を大脳皮質に伝達するのに対し、マトリックス細胞の機能は知られていませんでした。そこで、光遺伝学を用いて睡眠中のマウスの視床マトリックス細胞を選択的に活性化することで、睡眠覚醒への影響を検討しました。

研究内容と成果

本研究グループはまず、睡眠覚醒サイクルにおける視床内側腹側核のマトリックス細胞(以下VMニューロン)の活動パターンを調べました。その結果、VMニューロンの発火頻度は覚醒時に最も高く、ノンレム睡眠時に覚醒時の 20%程度と最も低く、レム睡眠時には覚醒時の75%程度まで回復することがわかりました。さらに、睡眠から覚醒にうつりかわるタイミングで、いつVMニューロンが発火するのかを調べたところ、マウスが行動をはじめ直前に脳波に変化が起こり、さらにその数秒前にVMニューロンが発火していることが明らかになりました。ノンレム睡眠からレム睡眠に移るときにも同様のパターンが観察されたことから、VMニューロンが大脳皮質を活性化していることが示唆されます。

さらなる検証として、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VMニューロンを選択的に活性化したところ、ノンレム睡眠の状態にあったマウスが、多くの場合10秒以内に覚醒行動を開始しました。さらに、麻酔薬を投与することで徐波脳波²³の状態にさせたマウスのVMニューロンを活性化させたところ、大脳皮質の活動が活発化し、四肢の筋肉に動きが見られました。これら2つの実験結果から、VMニューロンが大脳皮質を活性化し、覚醒を促進していると考えられます。反対に、VMニューロンを抑制した場合は、大脳皮質の活動が抑制され睡眠が長く深くなることが予想されます。実際に、特定の薬剤によって神経活動を操作できる薬理遺伝学ツールによってVMニューロンを抑制したところ、ノンレム睡眠の量が増加していました。

レム睡眠は、覚醒時と似た脳波を示しているにも関わらず、個体としては眠り続け、外部からの刺激をほとんど認識しないことから、逆説的睡眠と呼ばれています。光遺伝学を用いてレム睡眠中のVMニューロンを活性化させたところ、レム睡眠から覚醒状態への切り替わりは起こりませんでした。本研究の解析結果を総合すると、覚醒時は視床が大脳皮質の活性に因果性を持つのに対し、その作用はノンレム睡眠で低下し、レム睡眠時には最も低くなっているということがわかります。

視床を構成する主要な細胞にはマトリックス細胞の他にもう1つ、コア細胞があります。しかし、マウスの睡眠中に、コア細胞が多く含まれる後内側腹側核のニューロンを刺激しても、ノンレム睡眠やレム睡眠の状態に変化はありませんでした。マトリックス細胞と異なり、コア細胞は覚醒に関与しないと考えられます。

今後の展開

視床の内側腹側核のマトリックス細胞を刺激すると、ノンレム睡眠から覚醒への遷移を駆動することを明らかにしました。逆説的睡眠と呼ばれるレム睡眠中に、同細胞を刺激しても、覚醒には移行しませんでした。本研究は、覚醒時における脳内メカニズムの理解を深めるだけでなく、将来的に意識障害や認知機能の回復のための治療法開発につながる可能性があります。

参考図

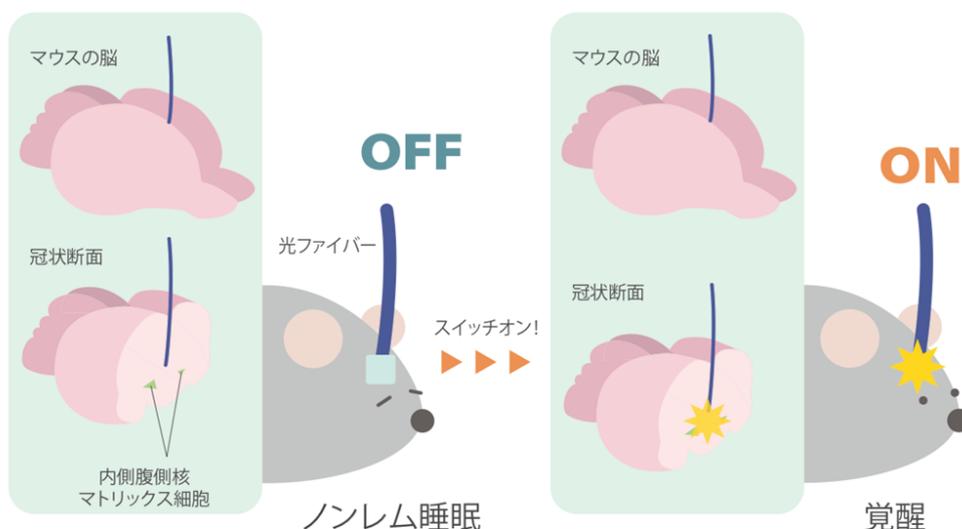


図 光遺伝学というツールを用いて内側腹側核のマトリックス細胞を活性化すると、ノンレム睡眠から覚醒の状態に移行する。

用語解説

注1) 視床

間脳の一部を占める部位。末梢の神経から受け取った視覚、聴覚、体性感覚などの感覚情報を、高次な情報処理が行われる大脳皮質に中継している。

注2) 大脳皮質

大脳の表面に広がる神経細胞の薄い層。知覚、随意運動、思考、推理、記憶など、高次な情報処理が行っている。

注3) 脳波の徐波化

脳波の周波数(波の早さ)が正常の状態より低くなる(ゆっくりになる)こと。ノンレム睡眠の深睡眠時で観察できる。麻酔薬の投与によっても脳波の徐波化が見られるが、自然な睡眠の徐波とは状態が異なる。

掲載論文

【題名】 Regulation of cortical activity and arousal by the matrix cells of the ventromedial thalamic nucleus
視床の内側腹側核による大脳皮質と覚醒の制御

【著者名】 Sakiko Honjoh, Shuntaro Sasai, Shannon S Schiereck, Hiroataka Nagai, Giulio Tononi & Chiara Cirelli

【掲載誌】 Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-018-04497-x

問い合わせ先

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 広報連携チーム

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1

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

Tel: 029-853-5857