

2023年3月24日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学  
国立大学法人東京大学大学院理学系研究科

## 肉体疲労後に訪れる眠気の正体を解明

たくさん働いて疲れると眠くなる、というのは誰しもが経験する現象です。しかし、体の疲れがどのようにして睡眠を引き起こすのか、という仕組みはよく分かっていませんでした。

今回、本研究グループは、線虫を使った研究により、活発に働いた組織の細胞内の小胞体という構造に、不良タンパク質がたまること（小胞体ストレス）が眠りのトリガーとなることを明らかにするとともに、その際に睡眠を促す分子として eIF2 $\alpha$  を特定しました。このような、細胞レベルでのタンパク質の品質管理と個体レベルでの睡眠の関係は、哺乳類のマウスでも共通に見いだされたことから、疲れた体と睡眠をつなぐメカニズムとして、幅広い動物で保有されていることが示唆されました。

本研究成果は、疲労と睡眠の理解に向けた重要な知見であり、新たな眠気の制御法や効率的な疲労回復法への応用が期待されます。また、さまざまな疾患や老化においても、小胞体ストレスの増加や eIF2 $\alpha$  の働きが低下が起こることが知られており、今回明らかになったメカニズムは、疾患や老化と睡眠の関係の解明にもつながる可能性があります。

### 研究代表者

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）／東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻  
林 悠 教授

## 研究の背景

たくさん運動したりよく働いたりして疲れた日には、普段より強い眠気を感じることは、多くの人が経験しています。また、寝つきが良くない、眠りが浅いといった睡眠に関する問題の改善に、適度な運動が有効であることもよく知られています。しかし、なぜ体の疲れが眠気につながるのか、その分子的な仕組みはよく分かっていません。

本研究チームはこれまでに、マウスと線虫という二つの生物を使って、睡眠の制御に関わる遺伝子や神経細胞を明らかにしてきました。とりわけ、線虫は単純な体の作りを持ちながらも、私たち哺乳類と共通した睡眠の調節に関わる遺伝子を持っています。このことから、線虫の睡眠の仕組みを知ることで哺乳類の睡眠についても理解を深めることができると考えられます。

今回、この線虫を使い、睡眠の調節に関わる新たな遺伝子を順遺伝学的手法で探索しました。順遺伝学的手法とは、例えば毛の色に黒や茶色などの違った特徴を持つ動物がいた場合、その違いの原因となる遺伝子を特定して働きを調べる方法です。本研究では、睡眠時間が普通とは異なる特徴を持つ線虫について、その原因となる遺伝子が睡眠に影響する仕組みを調べることにしました。これに当たって、まず、たくさん線虫のさまざまな遺伝子にランダムに変異を起こし、睡眠時間に影響が出る個体を探し出しました。このような、前もって仮説を立てずに総当たりに遺伝子の働きを調べる方法は、先入観に影響されにくく、全く新しい仕組みを見つけられる可能性があります。

## 研究内容と成果

本研究では、まず、線虫の睡眠を効率よく測定するためのシステムを開発しました。このシステムは、約 50 匹の線虫の睡眠が同時に測定可能で、また、睡眠の異常を示す個体を容易に回収することができます。さらに、安価で省スペースであり、複数のシステムを並行して稼働することができます。

このシステムを使って、ランダムに遺伝子を変異させた約 6000 匹の線虫の睡眠時間を測りました。その中から、睡眠時間が通常の 2 倍程度長い個体を複数見つけ、その原因が *sel-11* という遺伝子に起きた変異であることを突き止めました。この遺伝子は、酵母のような単細胞生物からヒトを含む哺乳類まで、広く存在されているものです。そこで、マウスについて、この遺伝子の働きを調べたところ、*sel-11* の相同遺伝子（注 1）の働きを阻害すると睡眠が増えることを確認しました。すなわち、哺乳類でも同様の睡眠調節メカニズムがあることが分かりました。

次に、体内のどこで *sel-11* が睡眠の調節に働いているのかを調べてみると、*sel-11* は神経細胞に加えて表皮組織（皮膚）でも働いていることが分かりました。このことは、これまでに知られている睡眠調節因子のほとんどは脳で働くのに対して、脳以外の体の組織で働く睡眠を制御する仕組みがあることを示唆しています。線虫では表皮組織は、脱皮に備えて新しい組織を用意しなければならないなど、疲労の生じやすい組織です。*sel-11* は、細胞の中にある小胞体（注 2）と呼ばれるタンパク質合成に重要な細胞内小器官において、小胞体で一定の割合で生じる不良品（立体構造に異常がある）タンパク質を分解する小胞体関連分解（注 3）という機能に関わっています。小胞体関連分解と睡眠の関係について、さらに詳しく調べた結果、表皮などの抹消組織において、*sel-11* の機能低下によって不良品タンパク質が増加すると、これを PERK というタンパク質が検出して eIF2 $\alpha$  というタンパク質をリン酸化しており、このリン酸化された eIF2 $\alpha$  が、脳の睡眠中枢に働きかけて、睡眠を促すことを見いだしました（参考図）。不良品タンパク質が小胞体に多く貯まった状態は小胞体ストレス（注 4）と呼ばれ、睡眠不足や運動による疲労や、いくつかの疾患で増加することが知られています。本研究結果から、睡眠は、疲労や疾患によって全身にたまった小胞体ストレスを解消するための状態であると考えられます。

## 今後の展開

今後は、全身の組織で小胞体ストレスがたまった際に、細胞の外に出ることのない eIF2 $\alpha$  が、どのように脳に働きかけて睡眠を促すのか、そのメカニズムの解明に取り組みます。今回の研究では、eIF2 $\alpha$  に加えて、遺伝子 *mars-1* の異常も、長い睡眠時間をもたらすことが分かっており、これらはいずれもタンパク質の合成に重要な役割を担っていることから、タンパク質合成が鍵になると考えられます。

また、小胞体ストレスが関与する疾患である糖尿病やパーキンソン病、アルツハイマー病などでは、睡眠が浅くなって夜中に何度も目が覚めたり、日中に強い眠気を感じたりするなどの睡眠の異常がしばしば見られます。これと似た睡眠の異常は加齢でも現れますが、eIF2 $\alpha$  の機能が加齢とともに低下することも知られています。今回の研究結果は、これらの疾患や加齢による睡眠の質の低下の原因解明や治療法の開発につながると期待されます。

## 参考図



## 肉体疲労後に眠くなるのはなぜ？

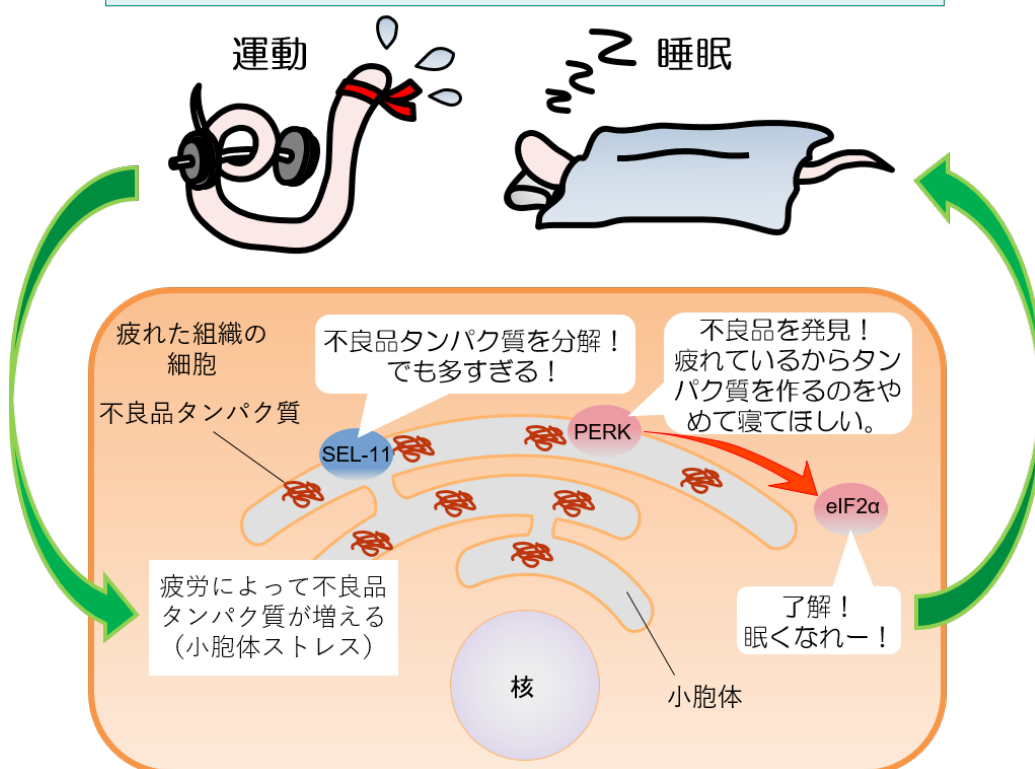


図 上：線虫の成虫の顕微鏡写真。全長は約 1 mm。下：疲労によって疲れた組織の細胞内小胞体では、不良品タンパク質が増える。SEL-11 による不良品タンパク質の分解が間に合わなくなると、これを検出した PERK が eIF2 $\alpha$  に働きかけ、eIF2 $\alpha$  は脳に睡眠を促す指令を出す。

## 用語解説

### 注1) 相同遺伝子

共通の祖先から由来すると考えられる、類似性の高い遺伝子。

### 注2) 小胞体

膜で覆われた細胞内小器官。細胞の外に運ばれるタンパク質や、細胞膜や細胞内小器官の膜で働くタンパク質はここで合成される。

### 注3) 小胞体関連分解

タンパク質はアミノ酸が連なった一本の直線状の構造として合成されるが、これが正しい形に折りたたまれることで、その機能を発揮する。異常な形に折りたたまれた不良品は、本来の働きができず、細胞の正常な機能を妨げる。小胞体では不良品タンパク質もある程度生じるが、*sel-11* などにより分解され、細胞の機能が正常に保たれている。こうした仕組みを小胞体関連分解とよぶ。

### 注4) 小胞体ストレス

小胞体内に不良品タンパク質がたまった状態のこと。栄養不足や酸化ストレス、低酸素状態などさまざまな要因によって起きる。これを解消するため、不良品タンパク質を減らすための仕組み（小胞体ストレス応答）が働くが、これで回復できない場合には細胞死が引き起こされることもある。

## 研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会、国立研究開発法人科学技術振興機構、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、公益財団法人旭硝子財団、公益財団法人アステラス病態代謝研究会、公益財団法人第一三共生命科学研究振興財団の支援を受けて実施されました。

## 掲載論文

【題名】 ER proteostasis regulators cell-non-autonomously control sleep

(小胞体タンパク質恒常性の調節因子が細胞非自律的に睡眠をコントロールする)

【著者名】 Taizo Kawano, Mitsuaki Kashiwagi, Mika Kanuka, Chung-Kuan Chen, Shinnosuke Yasugaki, Sena Hatori, Shinichi Miyazaki, Kaeko Tanaka, Hidetoshi Fujita, Toshiro Nakajima, Masashi Yanagisawa, Yoshimi Nakagawa, Yu Hayashi

【掲載誌】 Cell Reports

【掲載日】 3月15日

【DOI】 10.1016/j.celrep.2023.112267

## 問い合わせ先

【研究に関すること】

林 悠 (はやし ゆう)

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 客員教授

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授

URL: <https://hayashi-sleep-lab.net/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)

TEL: 029-853-5857

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

東京大学大学院理学系研究科・理学部 広報室

TEL: 03-5841-8856

E-mail: kouhou.s@gs.u-tokyo.ac.jp