睡眠-覚醒調節の分子機構 プロスタグランジンD₂およびE₂による調節機構を中心に

なぜ眠るのか？ 眠りは何のためにあるのか？ 睡眠は我々の日々の生活に密着した生理現象であるにもかかわらず、分子生物学全盛の現在の脳研究においても、この古くからある身近で素朴な疑問の答えを見いだすには至っていない。しかし、他の神経科学的な研究成果と並行して、脳のどの場所が睡眠に重要であり、その場所にどのような神経伝達機構が関与しているかなど、睡眠-覚醒の調節機構に関する知識はかなり蓄積しているのも事実である。多種多様の物質が複雑に絡み合う睡眠現象を一度に理解するのは難しい。その中で、プロスタグランジンによる睡眠-覚醒の調節機構⁽¹⁾は、近年もっともその分子機構が明確になってきており、睡眠の謎を解く扉は開かれつつある。

Molecular Mechanisms of Sleep-Wakefulness Regulation by Prostaglandins D₂ and E₂

* Hirotaka ONOE, (財)東京都神経科学総合研究所

睡眠の特徴

脳波を主体とする電気生理学的な研究により、睡眠には徐波睡眠を含むノンレム睡眠と急速眼球運動を伴うレム睡眠という2つの異なる状態があることが知られている。しかし、睡眠をもう少しグローバルにとらえると、その様式には大きく3つの特徴が認められる。

第1の特徴は、1日を単位とする日内リズム（サーカディアンリズム）であり、我々ヒトの場合は、昼間は行動し夜は眠るという明確な周期を繰り返している。これは、脳の視交叉上核という神経核に存在する生物時計によって大変正確に調節がなされていることがわかっている。

似たような周期性は夜間の睡眠時期にも認められ、浅い睡眠から深い睡眠、そしてレム睡眠といった繰り返しが起こる。これはウルトラディアンリズムと呼ばれる睡眠様式の第2の特徴で、ヒトの場合は約90分の周期性があり、脳幹に存在するレム睡眠の発現機構によって調節されていると考えられている。

第3の特徴は、睡眠の恒常性（ホメオスタシス）であり、先行する覚醒の質や量によって、それに続く睡眠の質や量が変わるというものである。すなわち、徹夜をした後の眠りが深くなるとか、長くなるとか、その逆に昼寝をするとその夜は眠りにくくなるといった現象であり、これには後述するように視床下部の睡眠調節系が重要な役割を担っている。

これら3つの特徴は各々独立した機構から成り立っており、それらが互いに協調した形で睡眠を調節している。このうち最初の2つにはペプチド性ニューロンやアセチルコリン、ノルアドレナリン、グルタミン酸ニューロンなどによる神経性の調節機構が関与しており、最後の睡眠のホメオスタシスの機構には、脳の液性因子、すなわち睡眠物質が強く関与している。本稿で解説するプロスタグランジン(PG)は、その性質から考えて睡眠物質と称される部類に属している。

睡眠-覚醒の調節の神経機構

これまでの多くの研究により、脳の中の視床、視床下部、脳幹、脳幹網様体など睡眠-覚醒の調節に深く関与する部位や神経核が明らかになっている（図1）。たとえば視床下部の調節系として、後部視床下部に存在するヒスタミンニューロンは、大脳皮質全般に投射し、脳の覚醒レベルを維持する上で重要と考えられている。また、最近では、視床前野の腹外側部のGABAニューロンやグ

図 1 ■睡眠-覚醒の調節に重要な脳構造 (点線で囲った部分)

リシンニューロンなどの抑制性ニューロンは、睡眠時間に相関した *cFOS** の発現を示し (したがって睡眠中神経活動が上昇していると考えられる), 投射先の後部視床下部を抑制することにより覚醒レベルを低下させていると考えられている⁽²⁾。

このように、これらの部位は互いに連絡しあって睡眠-覚醒を調節し、また睡眠の恒常性を保っており、そこには1つの物質ではなく、多種多様の物質関わっている。

* IEG (immediate early gene) の *cfos* より産生される核蛋白質で、本来遺伝子発現の調節に携わっている。神経細胞の興奮に依存してその細胞内に発現することから、細胞興奮のマーカーとして用いられることが多い。

る。したがって、睡眠-覚醒の調節機構を考える上で重要なのは、ある特定の物質が、① どのように生合成され、② 脳のどの部位に作用し、③ どのようにして働いているかである。

PG による睡眠-覚醒の調節機構

1. PGD_2 の睡眠作用

脳内の主要な PG の一つである PGD_2 (プロスタグランジン D_2) に睡眠誘発作用があることは、1982 年に早石博士 (現 大阪バイオサイエンス研究所所長) らのグループによって体温の実験中に偶然発見された⁽³⁾。この物

図 2 ■プロスタグランジンの生合成経路

HPETE: ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸, PG: プロスタグランジン, TX: トロンボキサン

図 3 ■ 脳型 PGD 合成酵素の mRNA の脳内局在

ac：前交連，Cb：小脳，cc：脳梁，CP：脈絡叢，Cx：大脳皮質，M：中脳，MO：延髄，OB：嗅球，P：橋，T：視床。くも膜，軟膜は脳全体を取り囲んでいる白い部分，2つは密接にくっついているので図では一緒になって見える。

質の睡眠作用はサルでも確かめられ，脳室内へ微量連続投与するとサルは投与されている間やすやすと眠り続ける⁽⁴⁾。

PGD₂ は生体内でアラキドン酸という物質から生合成されるが，細胞膜リン脂質に組み込まれているアラキドン酸は様々な刺激により細胞内に遊離される (図 2)。続いて，シクロオキシゲナーゼ (COX) という酸素添加酵素により PGH₂ という非常に不安定な物質になり，さらに PGD 合成酵素によって PGD₂ が作り出される。

PGD 合成酵素には脳型と脾臓型の 2 種類があるが，脳型の PGD 合成酵素は，脳をとり囲むくも膜や軟膜，そして側脳室の脈絡叢などに存在し (図 3)，脳脊髄液中に分泌される⁽⁵⁾。この脳型の PGD 合成酵素のアミノ酸配列の一次構造を解析した結果，この酵素はリポカリンと呼ばれる脂肪酸のキャリアー蛋白質のスーパーファミリーに属していることがわかった。これに属している蛋白質は，脂肪酸などの脂質と結合して，組織から組織への運搬に携わっていることから，PGD 合成酵素は単に PGD₂ を生合成するだけではなく，生体内での半減期が短い PGD₂ を脳脊髄液循環ホルモンとして利用するためのキャリアーとしても重要な役割を担っている可能性がある。

脳室内で生じた PGD₂ の睡眠作用の作用部位は，前脳基底部吻側腹側部のくも膜下腔に見いだされている⁽⁶⁾。このすぐ上部には Broca の対角帯というのがあり，ここ

はこれまで電気生理や組織破壊などの実験によって，睡眠調節に深く関与していることが示されてきた。しかし，最近の研究成果によれば，PGD₂ の睡眠作用にはアデノシンという物質の受容体に関係していること⁽⁷⁾ (このときのアデノシンの受容体は A_{2a} 型であるとされる)，その後，視床前野の腹外側部に存在する抑制性ニューロンに信号が伝わり，このニューロンを介して後部視床下部の覚醒ニューロン群 (これはおそらく大部分がヒスタミンニューロン) を抑制するらしいことがわかってきた。すなわち，脳室内を循環する PGD 合成酵素によって脳室液内で PGD₂ が作り出され，これが脳表面の何らかの受容機構によって，アデノシンを遊離させ信号を脳の実質内に伝え，視床下部の睡眠-覚醒調節系に働きかけるという PGD₂ による睡眠誘発の作用機構のストーリーができあがる。

また，前脳基底部吻側腹側部のくも膜下腔は，PGD₂ のみでなく IL (インターロイキン)-1 や TNF (腫瘍壊死因子) などのサイトカインも働く部位であることが明らかになっており，脳室と脳実質を結ぶインターフェースとして重要な役割を演じていることが示されている。ここでの信号変換 (たとえば，脳室の PGD₂ から脳実質のアデノシンへ) にどのような細胞，どのような分子機構が関与しているのかはまだ未知の部分であるが，最近 PGD₂ の受容体もクローニングされ，また PGD 合成酵素のノックアウトマウスも樹立されていることから，

図 4 ■ 視床下部における睡眠-覚醒調節系と PGD_2 と PGE_2 の作用部位

DB: Broca の対角帯, TM: 結節乳頭核, MTM: 結節乳頭核大細胞群, VLPOA: 視床前野腹外側部, GABA: γ -アミノ酪酸

これらも急速に解明に向かうと思われる。

2. PGE_2 の覚醒作用

なぜ眠るのかという問いと同じように、なぜ目覚めるのかという問いに、我々は明確に答えることができない。しかし、このことに疑問を抱いていたら我々は安心して眠ることができず、誰しも不眠症に陥ってしまうに違いない。

興味深いことに、 PGD_2 の異性体である PGE_2 には、睡眠を抑制し覚醒時間を著しく増加させる覚醒作用がある⁽⁸⁾。 PGE_2 は発熱物質であり、サイトカインなどの免疫関連物質の脳内における最終メディエーターとして知られており、これを脳室に注入すると著しい発熱が起こる。 PGE_2 の発熱作用に関しては、発熱中枢の一つである内側視床前野や、それよりも前方の第3脳室前壁の逆V字状構造(OVLTの直上)に、 PGE_2 の受容体が密に存在し、発熱作用に密接に関与していることが示唆されている。しかし、 PGE_2 をマイクロダイアリシス法を用いてサルの結節乳頭核近傍の後部視床下部に投与すると、サルは深い睡眠から目覚め、ほとんど体温上昇を伴わずに覚醒時間が増加するが、視床前野に投与すると従来から報告されてきたように、顕著な発熱は起こるが顕著な覚醒作用は認められない⁽⁹⁾。したがって、 PGE_2 の覚醒効果は体温調節系とは独立した系に対して働いていることが示唆されている。

PGE_2 生合成系については、現在までのところ PGE

合成酵素と呼ばれる特異的な酵素は見いだされていない。しかし、脳内に広汎に存在するグルタチオン-Sトランスフェラーゼが PGH_2 から PGE_2 を特異的に生合成することが報告されており⁽¹⁰⁾、脳内でシクロオキシゲナーゼにより産生された PGH_2 は他の酵素が存在しない限り、容易に PGE_2 に変換されるものと考えられる。

シクロオキシゲナーゼには2種類あり、常在型のシクロオキシゲナーゼ1 (COX 1) と誘導型のシクロオキシゲナーゼ2 (COX 2) とがある。どちらも脳に存在することが報告されているが、最近リポポリサッカライドをラットに投与すると一部の脳血管に COX 2 が多量に誘導されることが示され、これにより増大する PGE_2 が発熱に重要であることが示されている。COX 2 は誘導型酵素でありながら、脳の神経活動に応じて発現の程度を変化させることから⁽¹¹⁾、脳内の PGE_2 の量を調節する重要な酵素であると考えられている。しかし一方で、COX 1 も、最近の免疫組織化学実験により、後部視床下部の結節乳頭核大細胞群に発現していることがわかってきており、この酵素を介した情報伝達システムも覚醒調節における PGE_2 の生合成系として深く関与していることが予想される。

マイクロダイアリシス法を活用した薬理実験により、この部位で PGE_2 は興奮性アミノ酸の受容体の一つである AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) 型受容体を介して覚醒効果を発揮していることが明らかになっている。これらのこと

から、PGE₂ は PGD₂ とは異なり、視床下部後部のニューロンに存在し、パラクリンの働き、興奮性アミノ酸の遊離を高めて覚醒ニューロンであるヒスタミンニューロンなどによって構成される後部視床下部の覚醒システム全体の興奮性を高めることによって、脳全体の覚醒レベルを調節していると推測される。

3. PGD₂ と PGE₂ による睡眠-覚醒の統御

PGD₂ と PGE₂ の情報伝達機構の細かな点においてはまだ不明確なところも残されているが、これまでの実験結果は PGD₂ と PGE₂ が同じアラキドン酸を前駆物質としながら、脳室液側からと脳実質側からというまったく異なる経路を辿り、最終的には視床下部に働いて睡眠-覚醒を調節している可能性を強く示唆している (図4)。

冒頭で述べたように、睡眠には3つの大きな特徴があり、PGD₂ と PGE₂ が関わっているのは主に第3の特徴である睡眠の恒常性である。PGE₂ の生合成に関しては、COX 1をもつ後部視床下部の覚醒ニューロンがサーカディアンリズムの影響を受けて神経活動を上昇させたときに、ニューロンの興奮によって遊離するという機構が考えやすい。しかし、PGD₂ の場合、ラットにおいて睡眠期である明期に PGD 合成活性が高く、また脳室液中の PGD₂ の量も多いことが示されているにもかかわらず、脳室液内をめぐる PGD 合成酵素がどのような因子によって制御を受けているのか、酵素が律速なのかあるいは前駆体が律速なのか予想がつかない。

*

サイトカイン類をはじめ、これまでに睡眠誘発作用があると報告される物質は100を越え、PGD₂ と PGE₂ による睡眠-覚醒の調節機構は、氷山の一角に過ぎないのかもしれない。睡眠が PGD₂ と PGE₂ のみで調節されなければならない必然性はなく、多種多様な物質の相互連関によって様々な状況においても恒常性を保つような仕組みがあるものと思われる。最近では、脂肪酸アミド化合物の1つである oleamide (*cis*-9-octadecenamide)* が話題になったり、松果体ホルモンであるメラトニンの睡眠作用も注目を集めている。また、狂牛病の原因物質として注目を集めたプリオンが、ヒトでクロイ

* 脂肪酸アミド化合物の中では、アラキドン酸のアミド化合物である anandamide が内因性のカンナビノイド(cannabinoid)受容体、CB₁ の内因性リガンドであることから脚光を浴びているが、睡眠作用は CB₁ 受容体には結合活性をもたない oleamide に特異的であるとされる。しかしその後、睡眠作用が追試できないという報告も提出されており、今後の成り行きが注目されている。

ツフェルト・ヤコブ症という脳の変性疾患を起こすとともに、不眠が主症状で最後には死に至るという致死性家族性不眠症の原因物質でもあることが明らかになり、この物質が生理的にも何らかの形で睡眠-覚醒の成立に関わっていることが示された。PGD₂ に関する睡眠研究により、これまでまったく知られていなかった脳脊髄液を介した調節システムが明らかになったように、今後これらの物質の分子機構が明らかにされる過程においても、同様の発見がなされる可能性を秘めている。高度に複雑化した睡眠-覚醒の調節系の一つが解明され、今まさに睡眠の謎を解く扉が開かれたのではないだろうか。

謝辞：稿を終えるにあたり PG の睡眠に関し貴重など意見を下さった大阪バイオサイエンス研究所早石修所長に深く感謝の意を表します。

文献

- 1) O. Hayaishi : *FASEB J.*, 5, 2575 (1991).
- 2) J.E. Sherin, P.J. Shiromani, R.W. McCarley & C.B. Saper : *Science*, 271, 216 (1996).
- 3) R. Ueno, Y. Ishikawa, T. Nakayama & O. Hayaishi : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 84, 795 (1982).
- 4) H. Onoe, R. Ueno, I. Fujita, H. Nishino, Y. Oomura & O. Hayaishi : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 4082 (1988).
- 5) Y. Urade, O. Hayaishi, H. Matsumura & K. Watanabe : *J. Lipid Mediators Cell Signalling*, 14, 71 (1996).
- 6) H. Matsumura, T. Nakajima, T. Osaka, S. Satoh, K. Kawase, E. Kubo, S.S. Kanta, K. Kasahara & O. Hayaishi : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 11998 (1994).
- 7) S. Satoh, H. Matsumura, F. Suzuki & O. Hayaishi : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 5980 (1996).
- 8) H. Matsumura, K. Honda, Y. Goh, R. Ueno, T. Sakai, S. Inoue & O. Hayaishi : *Brain Res.*, 481, 242 (1989).
- 9) H. Onoe, Y. Watanabe, K. Ono, Y. Koyama & O. Hayaishi : *J. Neurosci.*, 12, 2715 (1992).
- 10) T. Ogorochi & O. Hayaishi : *J. Neurochem.*, 48, 900 (1987).
- 11) K. Yamagata, K.I. Andreasson, W.E. Kaufmann, C.A. Barnes & P.F. Worley : *Neuron*, 11, 371 (1993).