

受賞講演要旨

A会場

受賞講演

睡眠恒常性におけるカルシウムの役割

The role of Calcium in Sleep Homeostasis



上田 泰己
東大院医 システムズ薬理学
Hiroki R. Ueda
Dept. Systems Pharmacol., UTokyo.

我々は眠気の実体を明らかにするために哺乳類のノンレム睡眠について神経細胞の活動パターンを担うイオンチャネル・ポンプについて、ノンレム睡眠時の神経活動の数値モデリングと、マウス睡眠表現型の解析システム（SSS法）、交配を必要としない独自のKOマウス作製技術（Triple-CRISPR法）を用いて、細胞内Ca²⁺動態に直接関与する一連のイオンチャネル・ポンプが睡眠時間制御に重要であることを見出した。さらに細胞内Ca²⁺が制御するリン酸化酵素に着目しCamk2a/b KOマウスが著明な睡眠時間の短縮を示すことを明らかにした。これはCaMKII α/β が睡眠を誘導するリン酸化酵素であることを意味する。この発見を元に、睡眠恒常性において、神経細胞の興奮性の持続がカルシウム依存的なリン酸化制御を誘導し眠気を惹起する機構を提唱するに至った。本講演では、動物を用いた睡眠研究の現在を解説するとともに、ヒトにおける睡眠・覚醒リズム研究の現在やシステムに基づく医学（システム医学）の実現に向けた試み、特に睡眠健診の実現に向けた取り組みについても議論したい。

In order to elucidate the mechanisms of sleep homeostasis, we focused on ion channels and pumps that govern the neural activity patterns during non-REM sleep in mammals. Through mathematical modeling of neural activity during non-REM sleep and the use of a Mouse Sleep Phenotyping System (SSS method) and a unique knockout mouse production method (Triple-CRISPR method) that does not require mating, we discovered a series of ion channels and pumps directly involved in intracellular Ca²⁺ dynamics crucial for the control of sleep duration. Furthermore, by examining the kinases controlled by intracellular Ca²⁺, we revealed that Camk2a/b knockout mice exhibit significant reduction in sleep duration, implying that CaMKII α/β serves as sleep promoting kinases. Based on this discovery, we proposed a mechanism where the sustained excitability of neurons induces calcium-dependent phosphorylation control, leading to the initiation of sleepiness in the regulation of sleep homeostasis. In this lecture, we aim to discuss the current state of sleep research using animals, as well as endeavors towards achieving a systems medicine approach to sleep/wake cycle research in humans, particularly in realizing sleep checkup in near future.

A-1-1

カルシウムマイクロドメインによる血管機能制御機構の解明

Identification of regulatory mechanisms of vascular functions by Ca^{2+} microdomains

鈴木 良明

名古屋市立大・院薬・細胞分子薬効解析学

Yoshiaki Suzuki

Dept. Mol. & Cell. Pharmacol., Grad. Sch. Pharmaceut. Sci., Nagoya City Univ.

Ca^{2+} チャンネルは足場タンパク質を介して下流の Ca^{2+} 感受性分子と Ca^{2+} マイクロドメインを形成することで、刺激特異的な生体応答を引き起こす。我々は血管平滑筋細胞において、足場タンパク質 (caveolin-1 と junctophilin-2) が、細胞膜-筋小胞体間に Ca^{2+} マイクロドメインを形成し、 Ca^{2+} シグナルを過分極へ変換することで血管張力を精密に制御する機構を明らかにした。また、caveolin-1 を足場とした Cav1.2 - CaMKK2 - CaMK1 α 分子複合体が、 Ca^{2+} シグナルを遺伝子転写へ変換することで、血管リモデリングの発症に関与することを見出した。さらに、mitofusin-2 が筋小胞体とミトコンドリアを近接させ、細胞増殖を促進することも発見した。以上より、 Ca^{2+} マイクロドメインが正常な血管機能と血管リモデリング形成の両方で重要な役割を担うことが示唆された。本成果は、血管リモデリングに関する薬理学的研究に対して新たな知見を提供し、 Ca^{2+} マイクロドメイン構成分子を標的とした新たな血管リモデリング治療薬の開発に寄与すると考えられる。

Ca^{2+} channels induce stimulus-specific physiological responses by forming Ca^{2+} microdomains with downstream Ca^{2+} -sensitive molecules via scaffold proteins. We found that in vascular smooth muscle cells (VSMCs), scaffold proteins such as caveolin-1 and junctophilin-2 form a Ca^{2+} microdomain consisting of large conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels and ryanodine receptors between the plasma membrane and the sarcoplasmic reticulum (SR). This Ca^{2+} microdomain precisely controls vascular tone by effectively converting Ca^{2+} signals into hyperpolarization. We also found that the Cav1.2-CaMKK2-CaMK1 α molecular complex mediated by caveolin-1 is involved in the pathogenesis of vascular remodeling (medial hypertrophy) by converting Ca^{2+} signals into gene transcription. Furthermore, we demonstrated that mitofusin-2 tethers mitochondria to the SR, thereby regulating ATP production and VSMC proliferation. These results strongly suggest that Ca^{2+} microdomains play important roles in both normal vascular functions and vascular remodeling. Our research provides new knowledge for pharmacological research on vascular remodeling and contributes to the development of novel drugs for vascular remodeling targeting molecules composing Ca^{2+} microdomains.

A-1-2

情動制御およびストレス抵抗性におけるセロトニン神経の役割に関する研究

On the role of serotonin neurons in control of preference, aversion, and stress resiliency



永安 一樹

京都大・院薬 生体機能解析

Kazuki Nagayasu

Dept. Mol. Pharmacol., Grad. Sch. Pharm. Sci., Kyoto Univ.

セロトニン神経は、脳幹の縫線核群を起始核とし中枢神経系全体を神経支配している。縫線核群の中でも背側縫線核（DRN）および正中縫線核（MRN）に局在するセロトニン神経が、情動制御や意思決定を含む高次脳機能に深く関与することが明らかにされてきた。我々はこれまでに、種々の抗うつ薬がセロトニン神経の活動性自体を亢進させることを見出し、その分子機序について検討を行ってきた。また、この活動性亢進のみで抗うつ薬様作用が引き起こされるかを検証するため、セロトニン神経選択的ウイルスベクターを開発し光遺伝学的ツールと組み合わせた検討を通じて、DRN セロトニン神経の活性化が抗うつ薬様作用と快情動の誘発作用をもたらすことを見出した。さらに、DRN セロトニン神経の一過性の活性化を数日にわたり繰り返すことで、持続的な抗うつ薬様作用が得られることならびにその機序の一端を明らかにした。また、DRN とは対照的に MRN セロトニン神経が不快情動を司ることならびにその神経・分子機序の一端を明らかにした。これらの結果は、情動制御およびストレス抵抗性におけるセロトニン神経の重要かつ多様な役割を示唆している。

Serotonergic neurons, originating in the raphe nuclei of the brainstem, innervate the entire central nervous system. Among the raphe nuclei, serotonergic neurons localized in the dorsal raphe nucleus (DRN) and median raphe nucleus (MRN) are deeply involved in higher brain functions, including emotion regulation and decision-making. We have found that various antidepressants increase the activity of serotonergic neurons and have investigated the molecular mechanism of this increase. In addition, we have developed serotonergic neuron-selective viral vectors and combined them with optogenetic tools to examine whether this increase in activity alone induces antidepressant-like effects. We found that activation of DRN serotonergic neurons induces antidepressant-like effects and positive emotions. Furthermore, we found that repeated transient activation of DRN serotonin neurons over a period of five days can produce sustained antidepressant-like effects in stressed animals and underlying mechanisms. Moreover, we revealed that the MRN serotonergic neurons are responsible for negative emotions, and underlying neural and molecular mechanisms. These results suggest the essential and multifaceted roles of serotonergic neurons in emotion regulation and stress resiliency.

A-1-3

プリオン性タンパク質凝集機構の解明と創薬応用に関する薬理学的研究 Research on the mechanism underlying aggregation of prion-like protein and its applied drug discovery



矢吹 悌

熊大・発生研 ゲノム神経

Yasushi Yabuki

Dept. Genom. Neuro. IMEG. Kumamoto Univ.

α -Synuclein (α -Syn) や Tau などのプリオン性タンパク質は、未知の要因でミスフォールディングによる凝集核を形成する。さらに、この凝集核は正常タンパク質を連続的に凝集し続け、細胞間伝播することで神経変性を誘導するが、そのメカニズムは未解明である。私達は、神経細胞内における RNA グアニン四重鎖 (RNA G-quadruplex; G4RNA) の集合体がプリオン性タンパク質凝集の足場となり、神経変性を誘導することを見出した。この現象は、遺伝性だけでなく孤発性の神経変性疾患でも見られることから、『G4RNA によるプリオン性タンパク質凝集機構』が神経変性に共通した分子メカニズムであることが示唆される。本講演では G4RNA による α -Syn 凝集機構に関する研究成果を中心に紹介する。また、今後の研究展開についても言及したい。

Misfolded prion-like proteins including α -Synuclein (α -Syn) and Tau form an aggregate, these aggregates continuously induce aggregation of normal prion-like proteins and propagate from cell to cell, leading to neurodegeneration. However, these molecular mechanisms are still unknown. We have demonstrated that RNA guanine quadruplex (RNA G-quadruplex; G4RNA) forming scaffolds for prion-like protein aggregation leads to progressive neurodegeneration. It is demonstrated not only in hereditary but also in sporadic neurodegenerative diseases, suggesting that G4RNA assembly-induced prion-like protein aggregation may be a common molecular mechanism in neurodegeneration. In this session, I will focus on the recent research about the mechanism of α -Syn aggregation by G4RNA. Moreover, I would like to discuss the future direction of the research.