

睡眠恒常性における カルシウムの役割



理化学研究所 生命機能科学研究センター (BDR)
合成生物学研究チーム
チームリーダー

上田 泰己 先生

第10回

信州大ー理研BDR合同セミナー

2024年7月2日(火)

16:30 ~ 17:30

Zoomによる
オンライン開催

BDR
RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research



学内専用申込フォーム 2024年7月1日締切
<https://forms.gle/jirqipvL2whkvh2t5>

信州大学 先鋭領域融合研究群 バイオメディカル研究所

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1 TEL : 0263-37-3548 FAX : 0263-37-3549

E-mail : biomedical@shinshu-u.ac.jp

第10回

信州大ー理研BDR合同セミナー

講演要旨

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¹⁻²

1. 東京大学大学院医学系研究科システムズ薬理学教室
2. 理化学研究所生命機能科学研究センター合成生物学研究チーム

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.

References:

1. Tatsuki et al. *Neuron*, 90(1): 70–85 (2016).
2. Sunagawa et al. *Cell Reports*, 14(3):662-77 (2016).
3. Susaki et al. *Cell*, 157(3): 726–39, (2014).
4. Tainaka et al. *Cell*, 159(6):911-24(2014).
5. Susaki et al. *Nature Protocols*, 10(11):1709-27(2015).
6. Susaki and Ueda. *Cell Chemical Biology*, 23(1):137-57 (2016).
7. Tainaka et al. *Ann. Rev. of Cell and Devel. Biol.* 32: 713-741 (2016).
8. Ode et al. *Mol. Cell*, 65, 176–190 (2017).
9. Tatsuki et al. *Neurosci. Res.* 118, 48-55 (2017).
10. Ode et al. *Curr. Opin. Neurobiol.* 44, 212-221 (2017).
11. Susaki et al. *NPJ. Syst. Biol. Appl.* 3, 15 (2017).
12. Isojima et al. *PNAS*, 106(37):15744-9 (2009)
13. Shinohara et al. *Mol. Cell* 67, 783-798 (2017).
14. Ukai et al. *Nat. Protoc.* 12, 2513-2530 (2017).
15. Shi and Ueda. *BioEssays* 40, 1700105 (2018).
16. Yoshida et al. *PNAS* 115, E9459-E9468 (2018).
17. Niwa et al. *Cell report*, 24, 2231-2247. e7 (2018).
18. Ode and Ueda. *Front. Psychol.* 11, 575328 (2020).
19. Katori et al. *PNAS* 119, e2116729119 (2022).
20. Ode K.L. et al. *iScience* 25, 103727 (2022),
21. Yamada et al. *iScience* 25, 103873 (2022)
22. Tone D. et al. *PLOS Biology* 2022.
23. 実験医学「睡眠医学の現在と未来」実験医学 2022年7月号特集号