

ムーンショット 国内シンポジウム



睡眠と冬眠の理解と操作 ～ 医療の未来へ

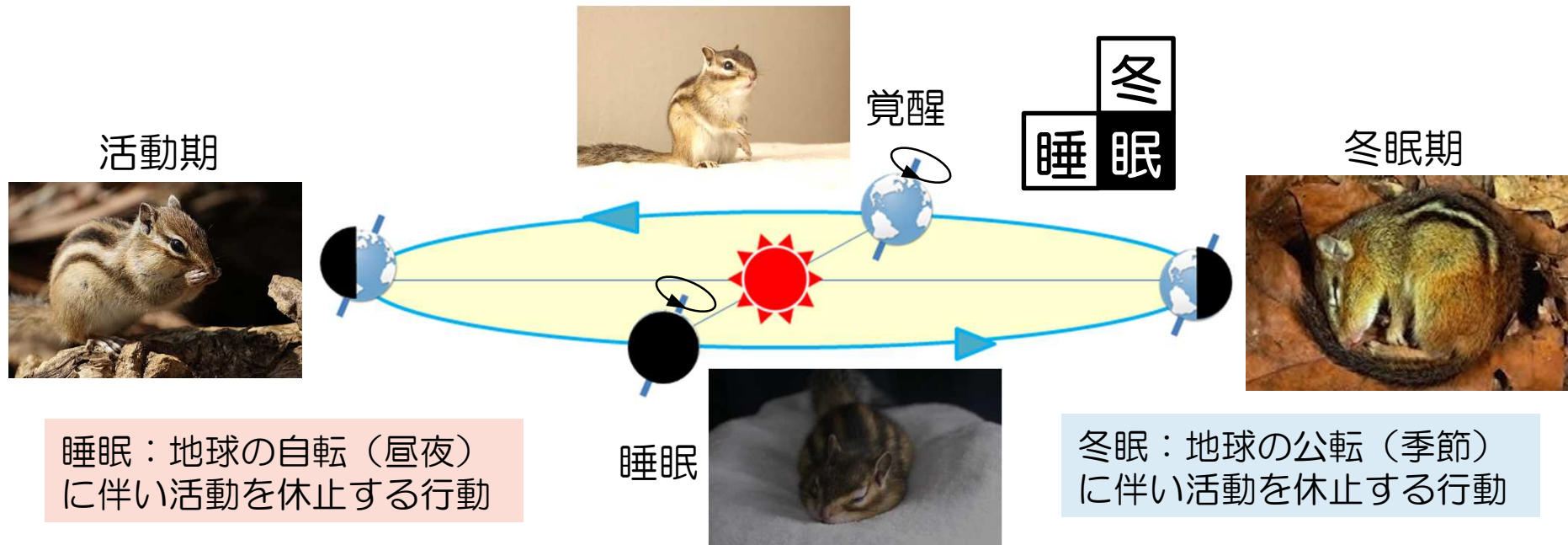
筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 機構長/教授
柳沢正史

2021年6月26日

International Institute for Integrative Sleep Medicine
University of Tsukuba



この研究が目指す2040年の医療をとおして見た社会の姿（1）：
睡眠と冬眠：二つの「眠り」は神経科学に残された最大の謎



哺乳類の睡眠時間は種によって異なる

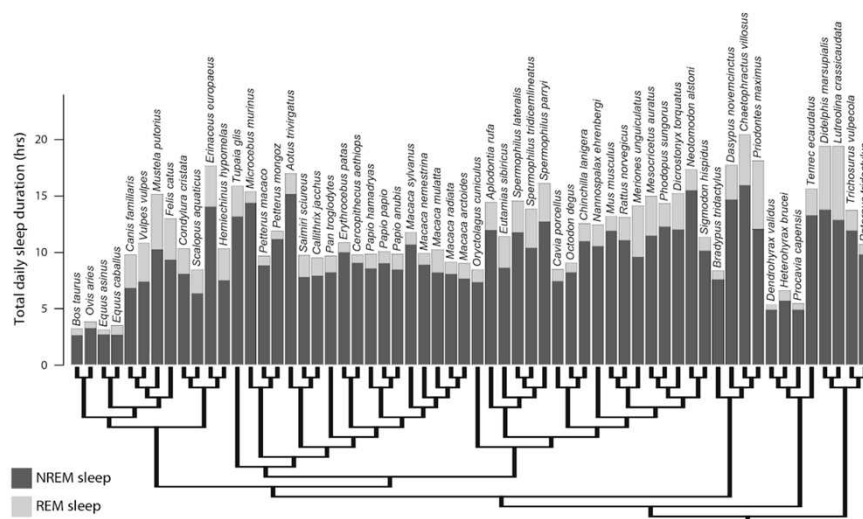
種	平均睡眠時間	種	平均睡眠時間
トラ	15.8	羊	3.8
猫	12.1	アフリカ象	3.3
チンパンジー	9.7	馬	2.9
ヒト（成人）	8.0	キリン	1.9

哺乳類18目4,070種のうち7目183種が冬眠

目	科	種数	代表的な種
霊長目	コビトキツネザル科	3	フトオコビトキツネザル
食肉目	クマ科	4	ツキノワグマ、ホッキョクグマ（メスのみ）
齧歯目	リス科	58	ジュウサンセンジリス

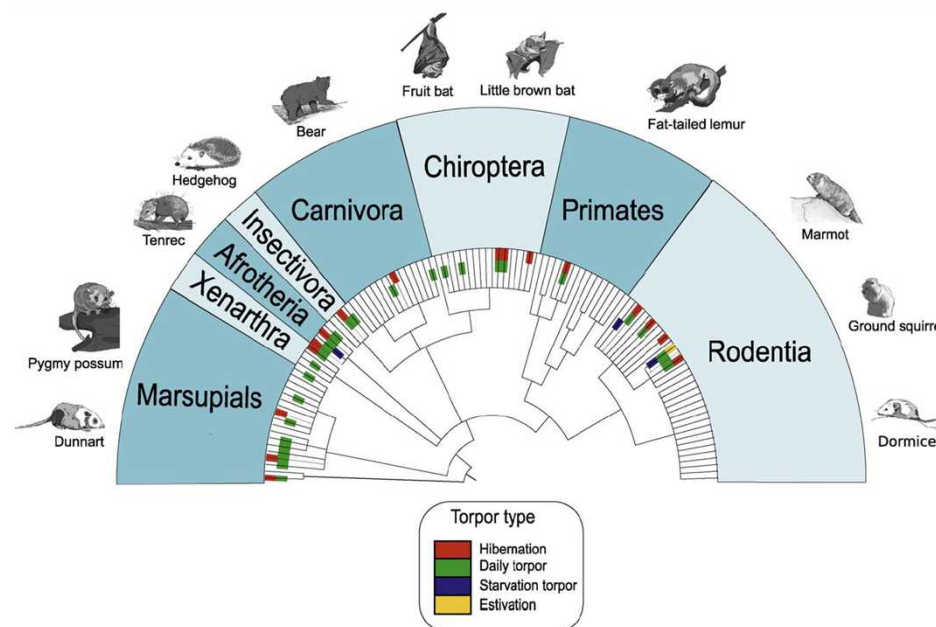
この研究が目指す2040年の医療をとおして見た社会の姿（2）： 睡眠・冬眠と系統発生との関連

陸生哺乳類における睡眠時間



McNamara, Barton, Nunn (ed.) "Evolution of Sleep"
Cambridge University Press (2010)

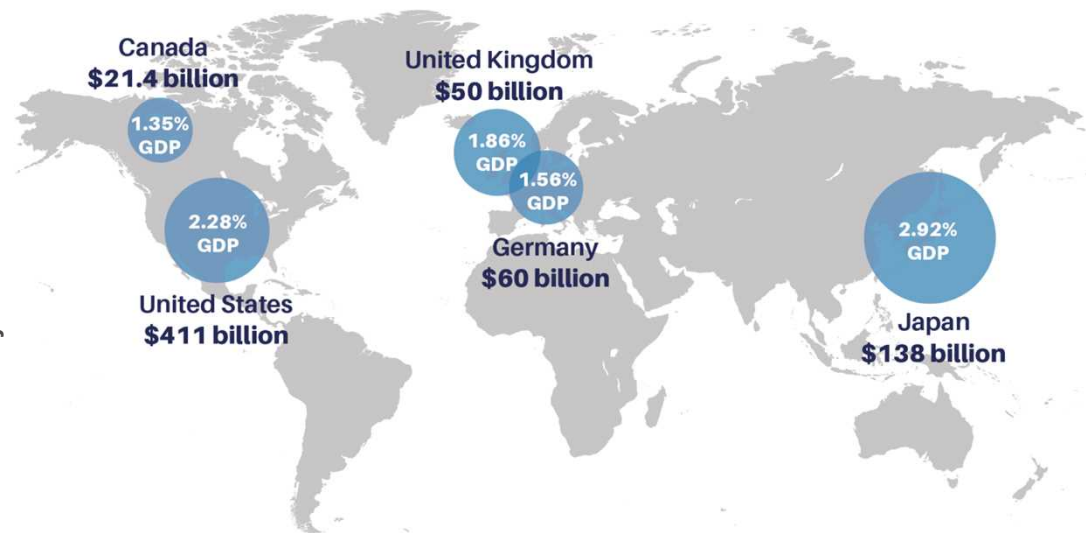
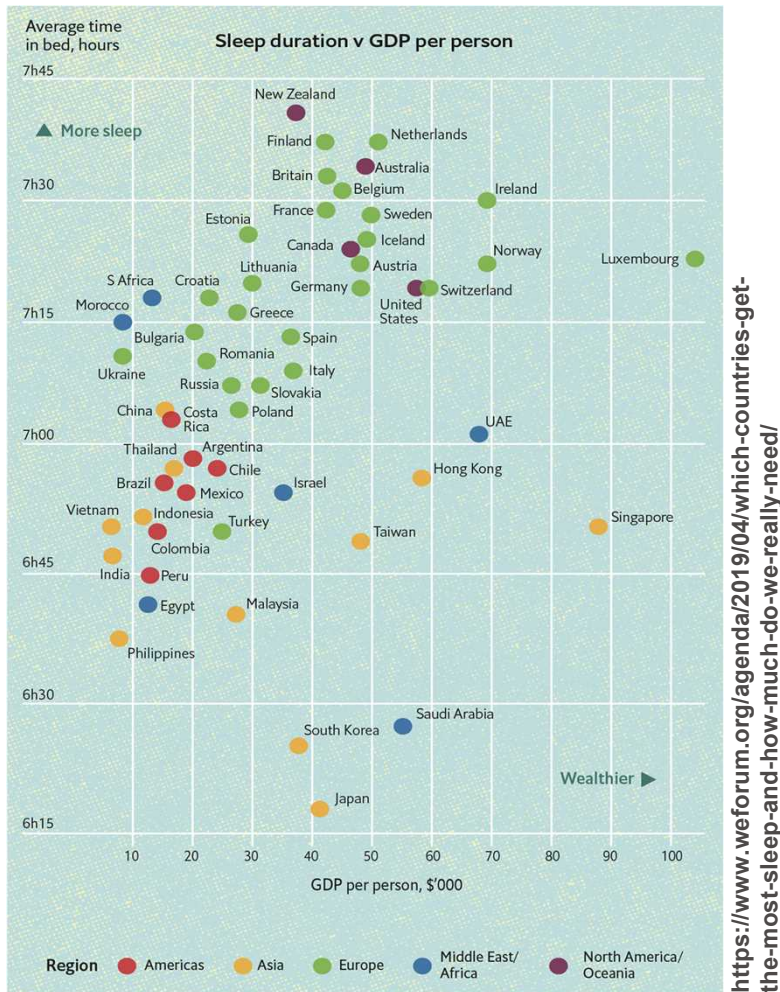
冬眠・休眠能力を持つ哺乳類



Melvin, Andrews, Trends Endocrinol Metab 20:490-498 (2009)

この研究が目指す2040年の医療をとおして見た社会の姿（3）： 睡眠負債の経済・社会への影響

日本は、睡眠不足で年間約15兆円を損失（対GDP比で世界最悪）

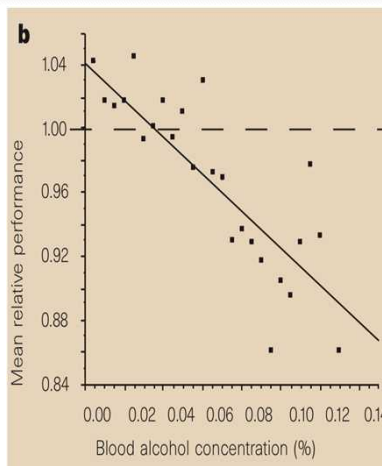
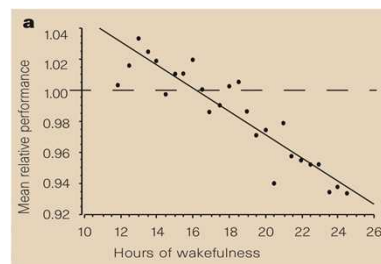


Hafner *et al.* (2016) “Why Sleep Matters – The Economic Costs of Insufficient Sleep: A Cross-Country Comparative Analysis”

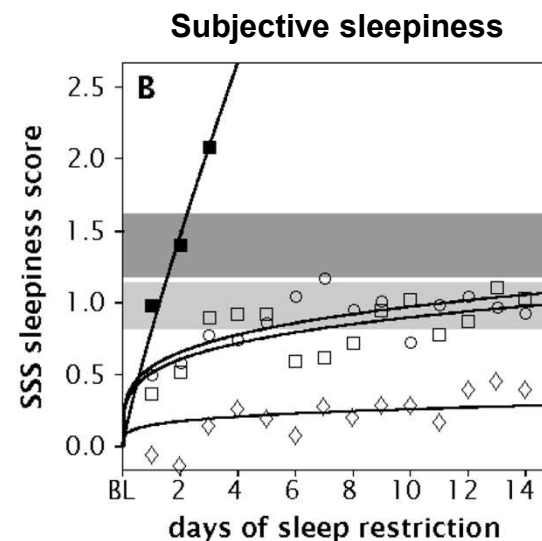
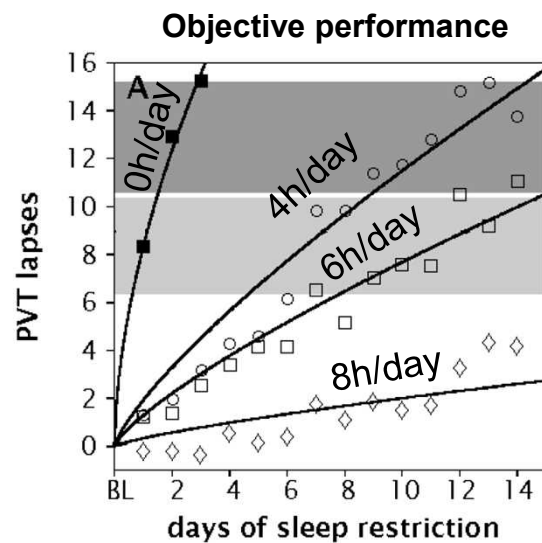
Data from RAND Europe survey



この研究が目指す2040年の医療をとおして見た社会の姿（4）： 睡眠不足によるパフォーマンスの低下

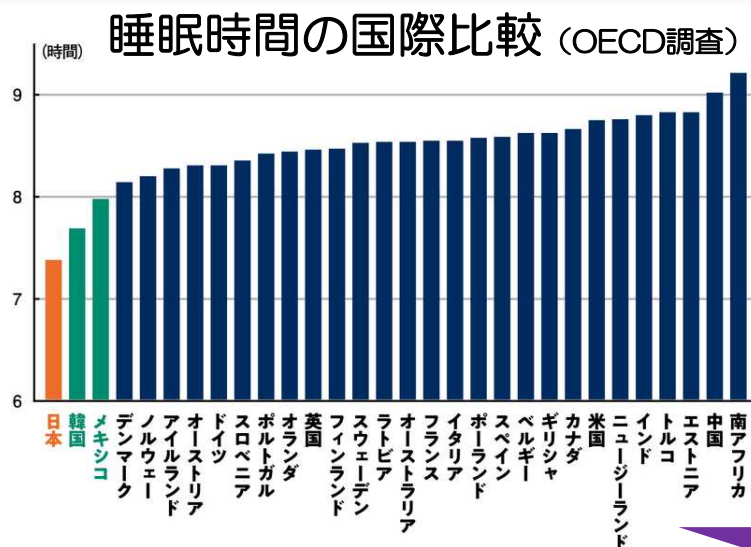


Dawson, D. & Reid, K. *Nature* 388:235 (1997)



Van Dongen, Dinges, et al. *Sleep* 26:117-126 (2003)

この研究が目指す2040年の医療をとおして見た社会の姿（5）： 睡眠負債によって高まる疾患リスク

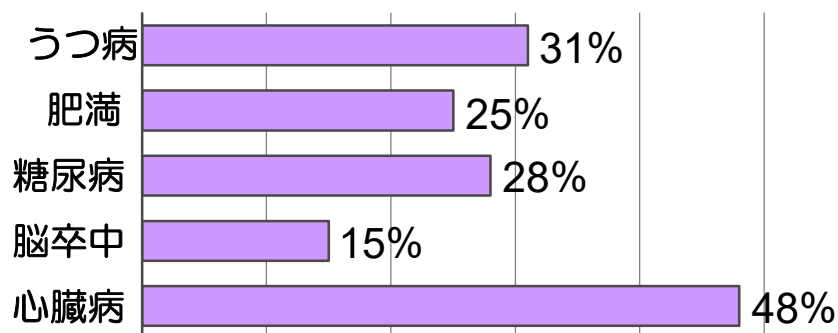


Dement, 2005.

睡眠負債 = 蓄積した睡眠不足

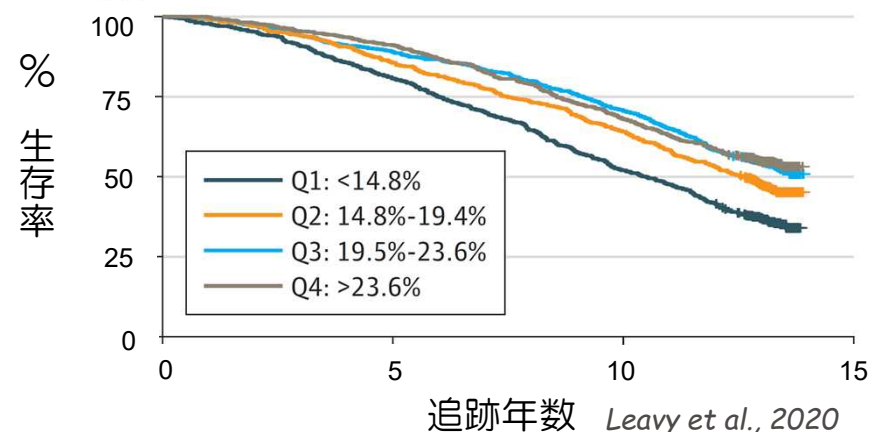
- 中枢神経系—免疫系のクロストークの破綻
- 自律神経系と内分泌系の攪乱

7時間未満の睡眠でリスクが上昇する疾患



Kecklund & Axelsson, 2016

レム睡眠が減少すると死亡率が上昇



Leavy et al., 2020

この研究が目指す2040年の医療をとおして見た社会の姿（6）： 冬眠の救命救急医療への応用の可能性

活動期



ジュウサンセンジリス
の冬眠

400回	心拍	10回以下
200回	呼吸	1~5回
37℃	体温	5℃

冬眠期



酸素消費・エネルギー代謝
が13%に低下



炎症・免疫反応・ショック・
組織障害・細胞障害の抑制
が期待される



ヒトへの人工冬眠技術
の適用



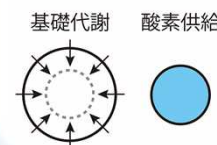
組織酸素需要の低下



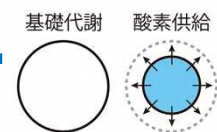
心筋梗塞・脳卒中・
虚血/外傷性ショック・
重症感染症（COVID-
19 等）の救命医療



低代謝療法

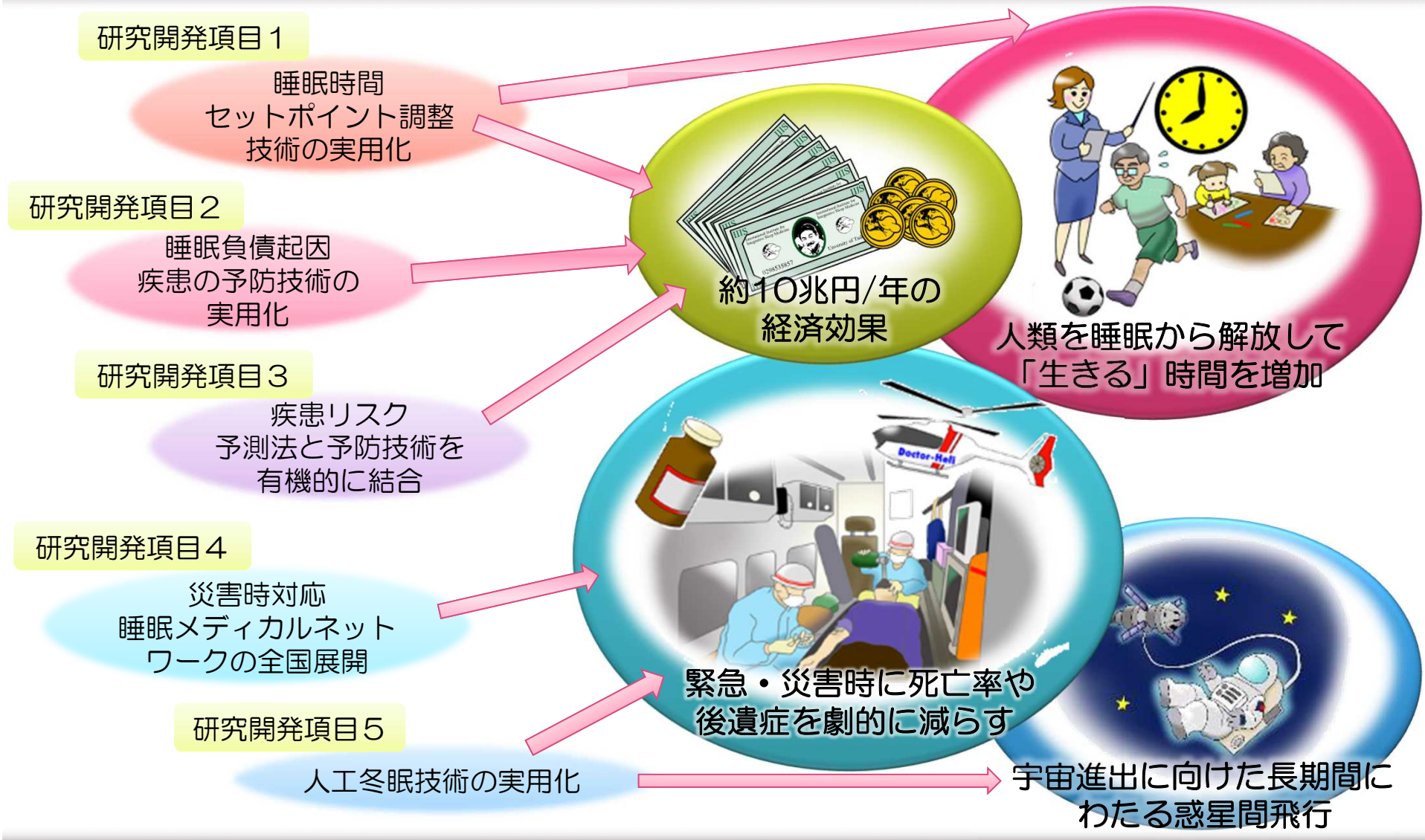


従来の治療



←

この研究が目指す2040年の医療をとおして見た社会の姿（7）： 目標達成時の社会・経済的インパクト



サブ目標 1 と 2 を達成するための 5 つの研究開発項目

ムーンショット目標 7：2040年までに、主要な疾患を予防・克服し100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステイナブルな医療・介護システムを実現

サブ目標 1：日常生活の中で自然と予防ができる社会の実現

サブ目標 2：世界中のどこにいても必要な医療にアクセスできるメディカルネットワークの実現

研究開発項目 1：健康なショートスリープによる睡眠からの解放を実現

研究開発項目 4：どこでも災害時でも睡眠医療へアクセスできる社会を実現

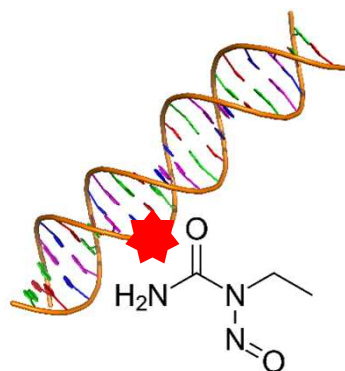
研究開発項目 2：睡眠負債で病気にならない社会を実現

研究開発項目 5：人工冬眠技術で死亡率や後遺症を劇的に減らせる社会を実現

研究開発項目 3：睡眠トレンドに基づくテラーメイド予防医療を実現

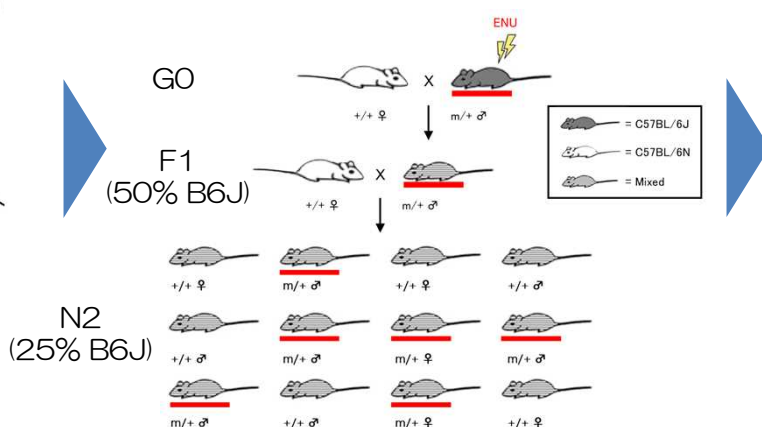


ブレイクスルーを可能とするIISの研究成果(1): 睡眠制御遺伝子 *Sleepy* (SIK3) と *Dreamless* (NALCN) の発見

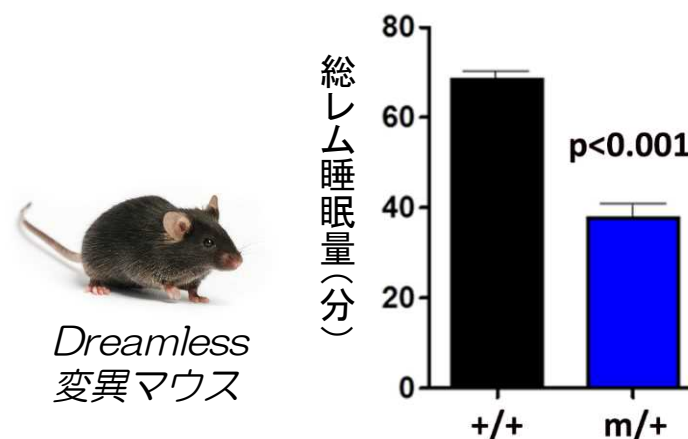
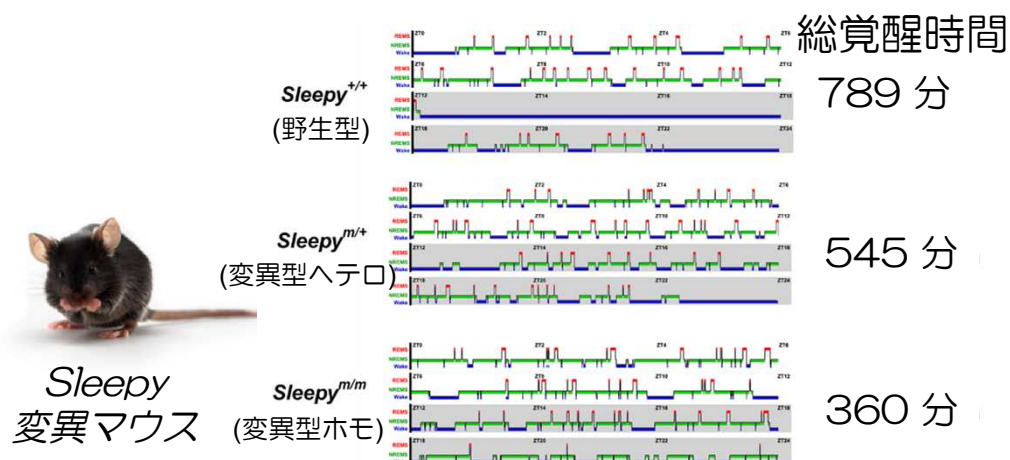


化学物質(ENU)
によるランダム
突然変異の誘発

変異遺伝子のマッピング



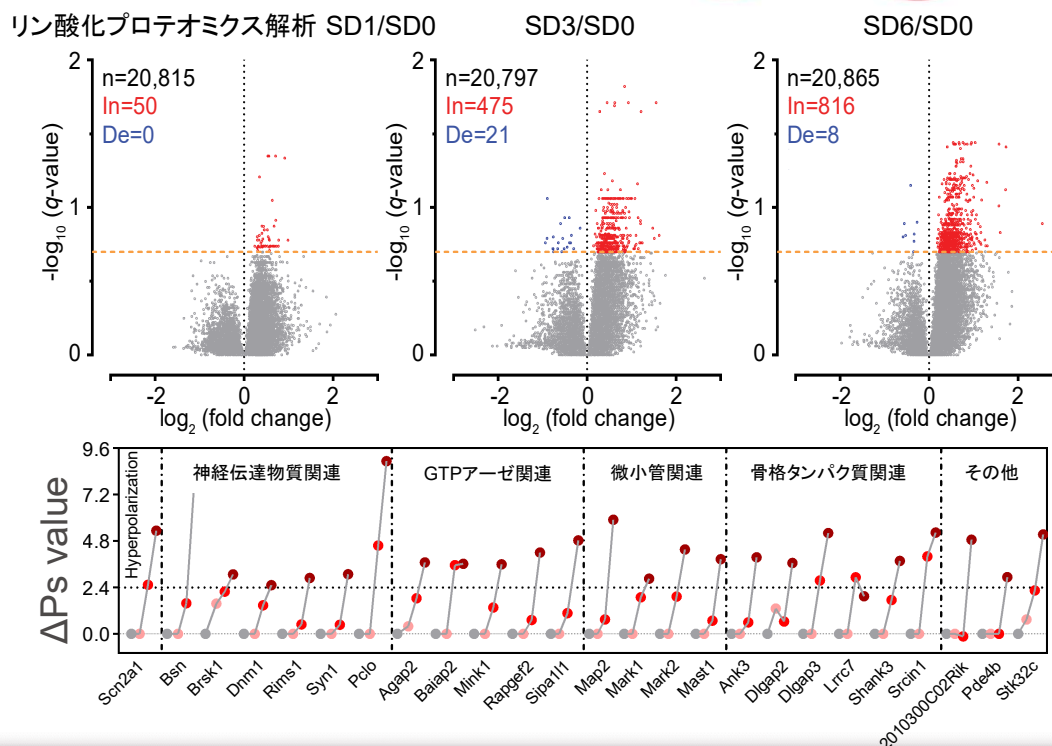
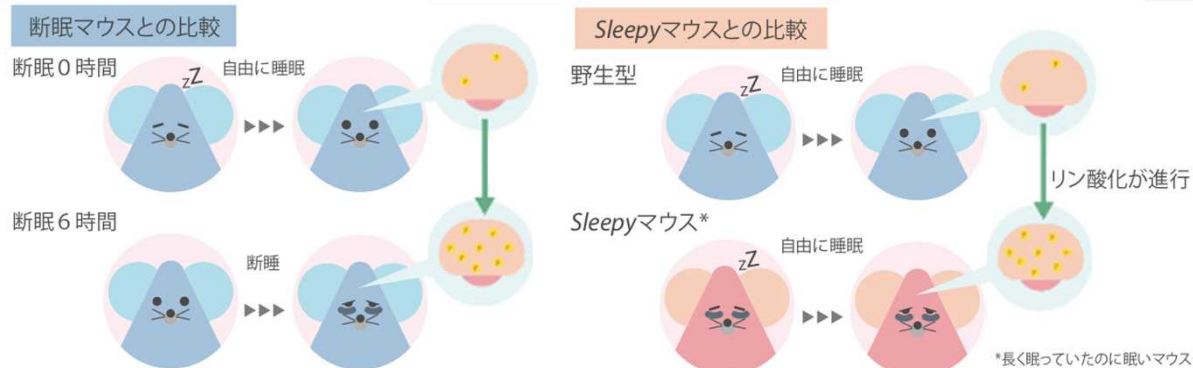
8,000 匹以上の睡眠表現型をスクリーニング



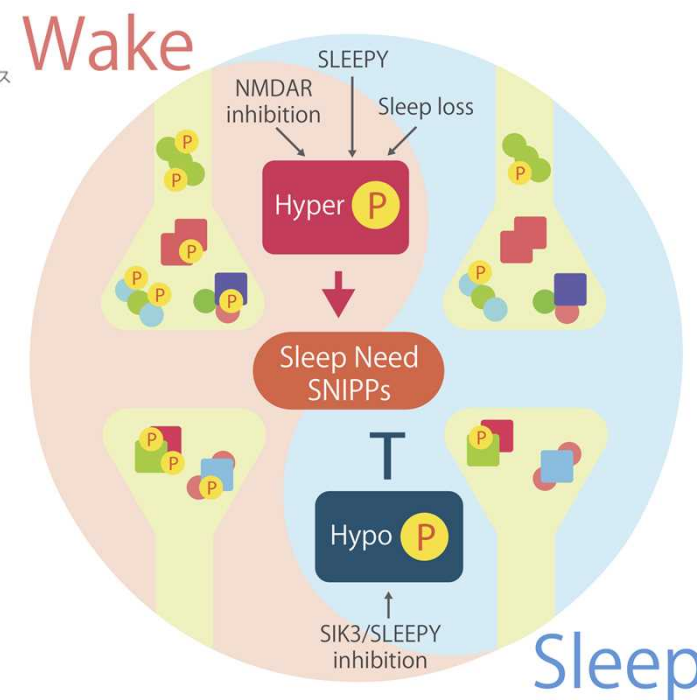
Dreamless
変異マウス

Funato et al., *Nature* 2016

ブレイクスルーを可能とするIISの研究成果（2）： 眠気の分子の実体の解明

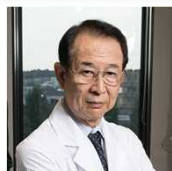


睡眠の恒常性制御をシナプスタンパク質のリン酸化の恒常性に関連づける革新的モデル



Wang et al., *Nature* 2018

ブレイクスルーを可能とするIISの研究成果（3）：ナルコレプシーの原因療法となるオレキシン2型受容体作動薬の発見



創薬化学
グループ

オレキシン2受容体作動薬の大規模スクリーニングとヒット化合物の誘導体合成を実施

リード化合物の構造最適化を実施

ナルコレプシーの根治療法の医薬品ターゲットとしてオレキシン2受容体を同定

オレキシン2受容体作動薬の史上初のリード化合物（YNT-185）を創出

開発候補化合物（YNT-X）を創出

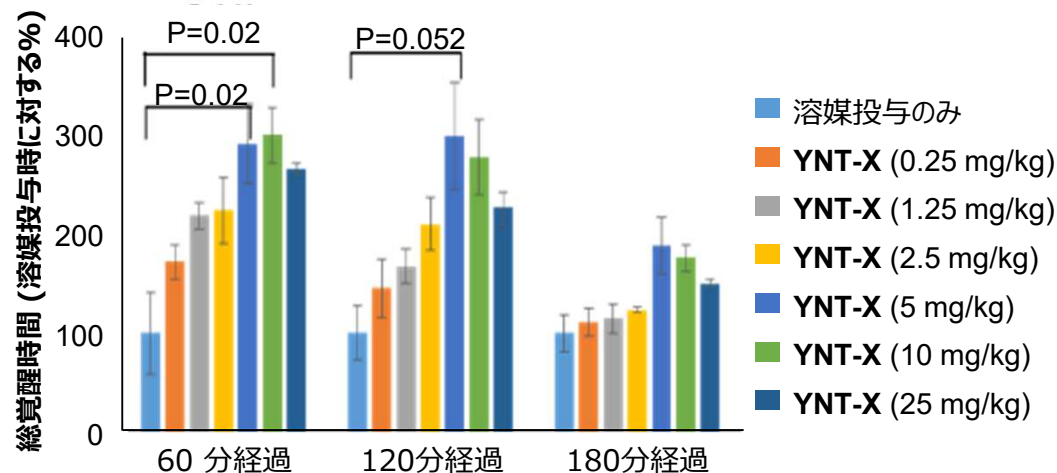
オレキシンの発見とオレキシンKOマウスの表現型の研究



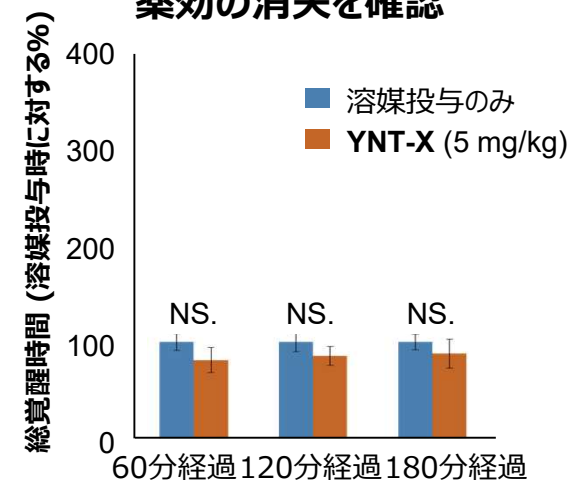
生物・薬理
グループ

薬理的アッセイおよび薬物動態を含む医薬品物性評価を実施

野生型マウスへの経口投与による覚醒促進効果

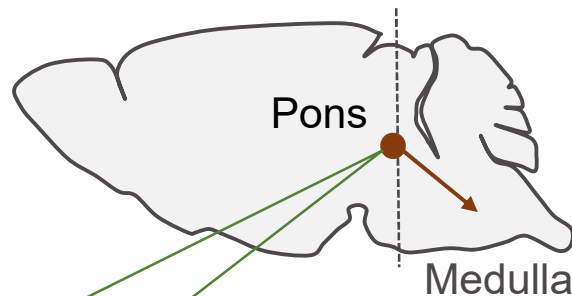


オレキシン受容体KOマウスにおける薬効の消失を確認

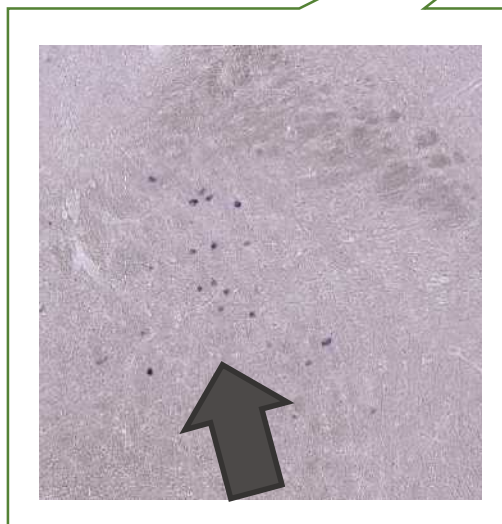


Nagahara et al., *J Med Chem* 2015; Irukayama-Tomobe et al., *PNAS* 2017; Unpublished

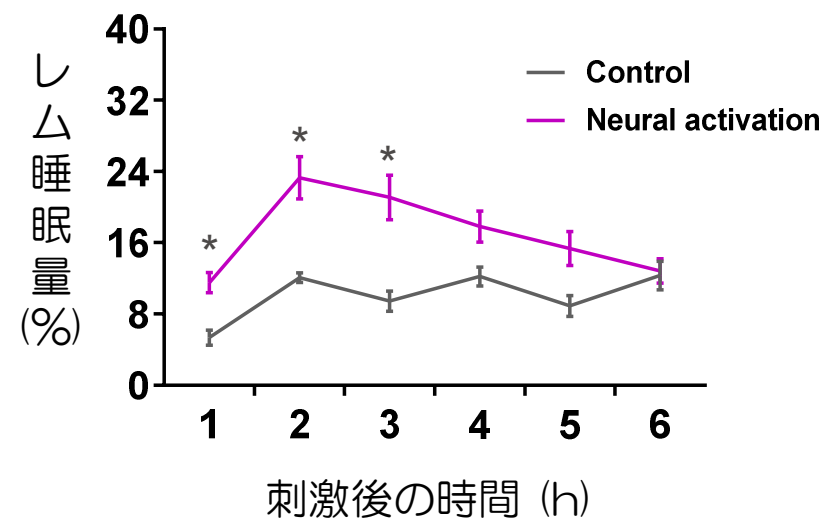
ブレイクスルーを可能とするIISの研究成果（４）： レム睡眠の実行中枢の同定



延髄に投射する橋の一部のニューロン群は
レム睡眠誘導に関係すると言われていた



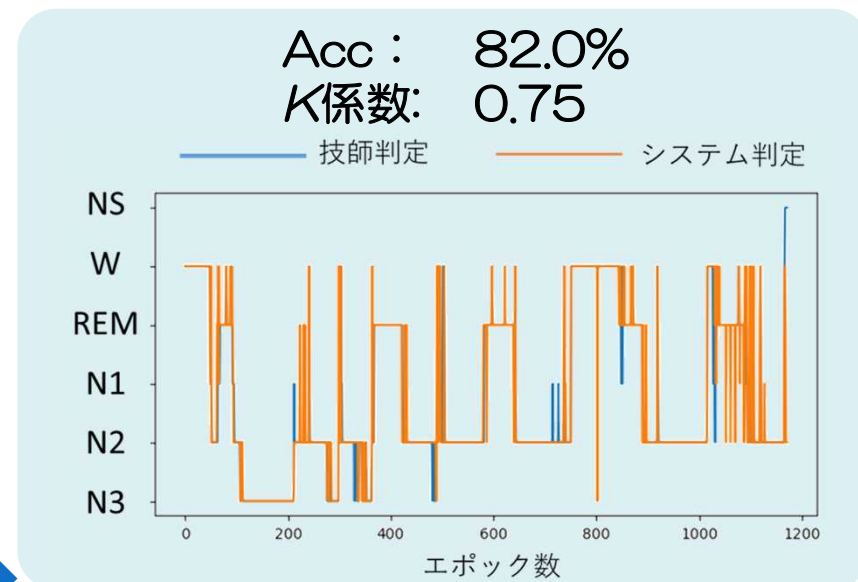
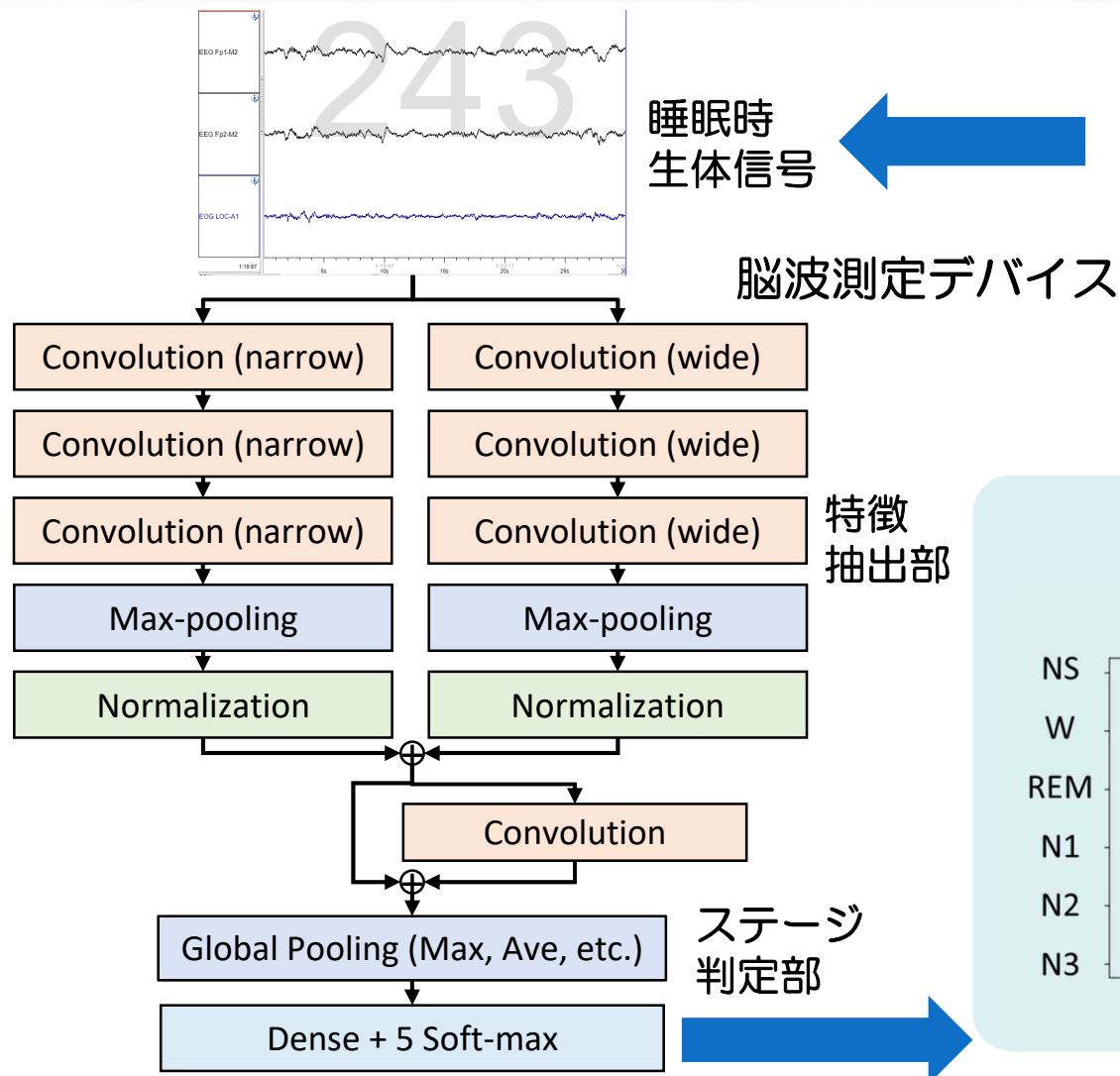
このニューロン群は数も少なく疎らに存在
しており長らく同定されていなかったが
特異的なマーカーの同定に成功した



人工的にこれらのニューロンを刺激すると
顕著にレム睡眠の増加が起きて実行中枢で
あることが証明された

Hayashi et al., *Science* 2015; Unpublished

ブレイクスルーを可能とするIISの研究成果（5）： ウェアラブル脳波計とAI睡眠ステージ判定モデルの開発

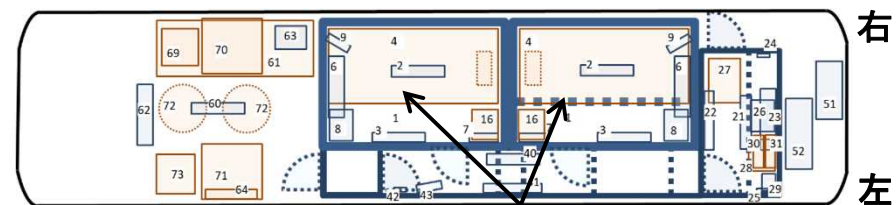


Yamabe et al., Sci Rep 2019

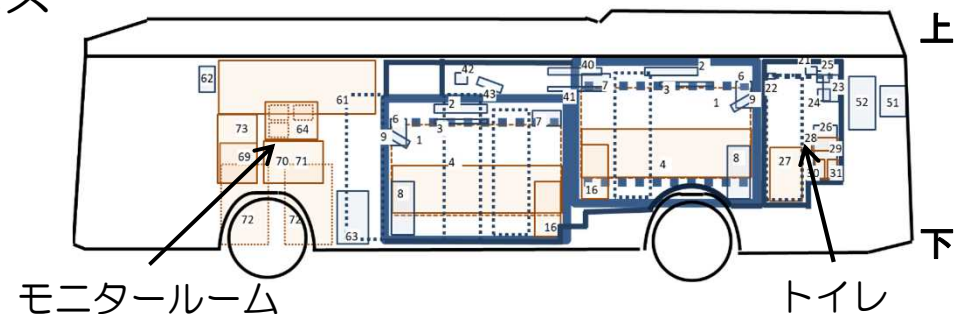
ブレイクスルーを可能とするIISの研究成果（6）： 水素燃料電池バスをベースとする移動睡眠ラボの開発



燃料電池バスを移動睡眠ラボへ改装



防音仕様の睡眠計測コンパートメント（2室）



トヨタ自動車から貸与された燃料電池バス



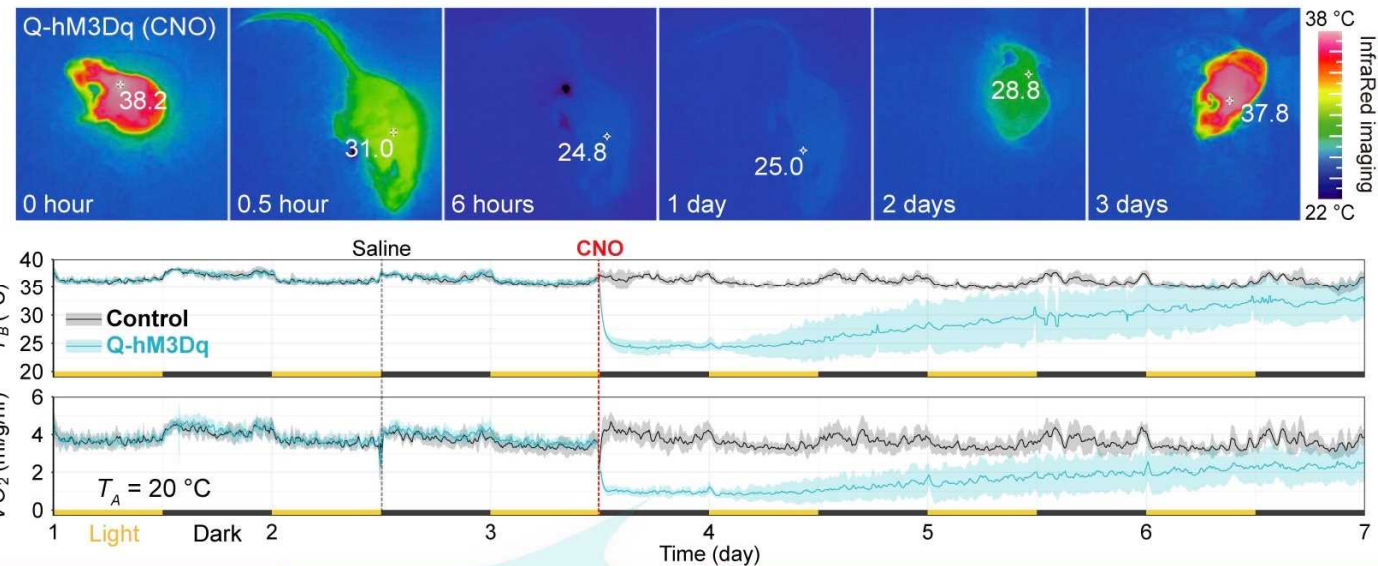
- ・ 停車時に無騒音、無振動で睡眠計測（PSG検査）や睡眠環境制御のための大電力供給が可能
- ・ 全国の試験実施地へ速やかに移動し、種々の生活環境にある被験者の睡眠をその場で計測

「Natureダイジェスト」 2020年4月号
『「つくばモデル」でSociety 5.0の実現へ』



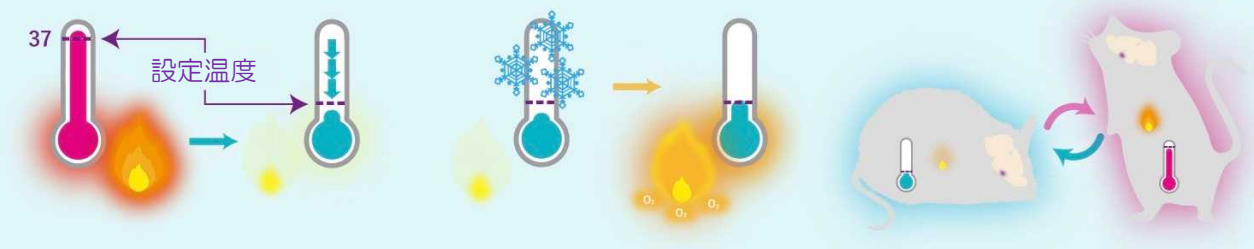
睡眠計測の標準法：PSG検査

Qrfp-iCre マウス

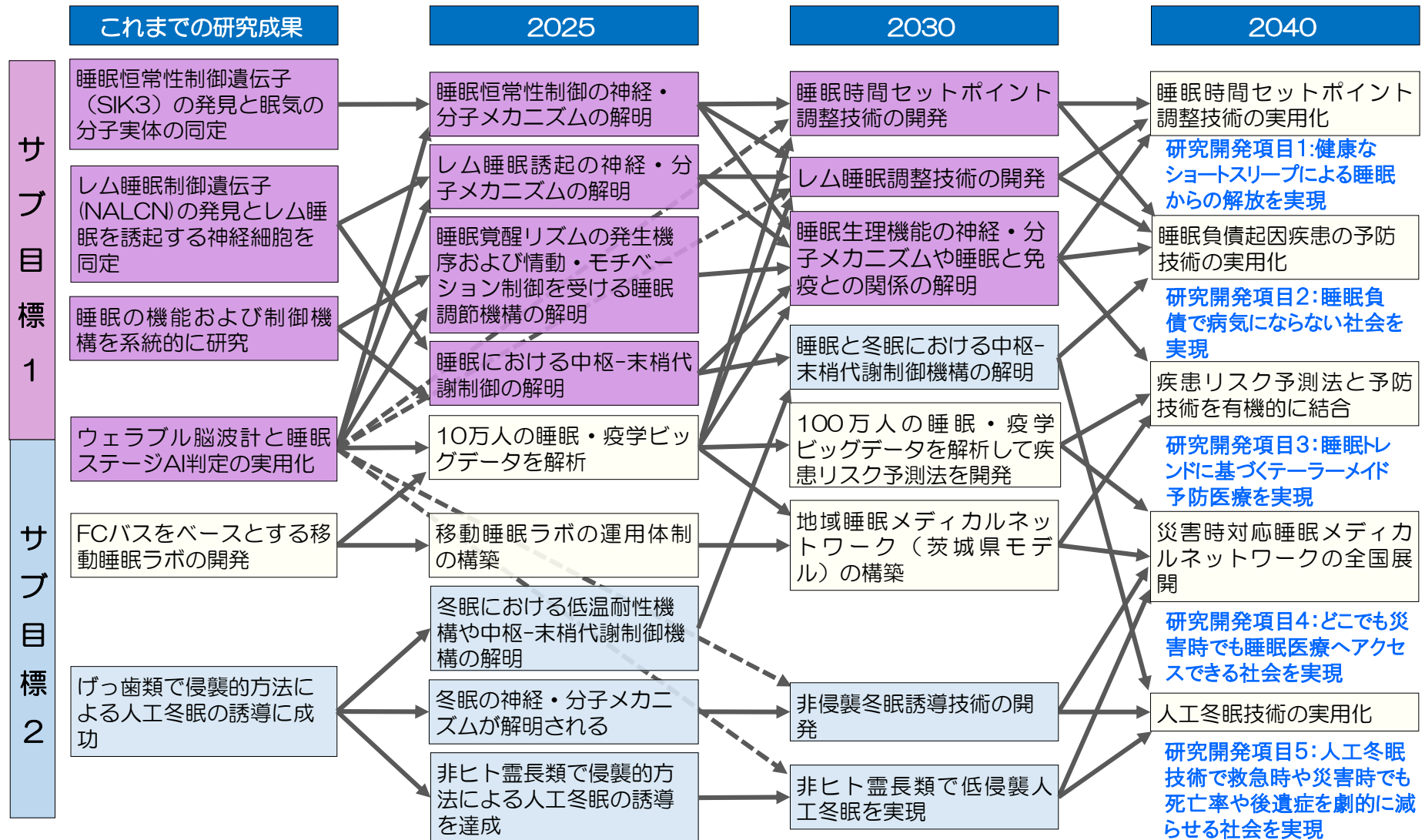


ハツカネズミ
(非冬眠動物)

- VO₂ ↓
- TB ↓
- HR ↓
- RR ↓
- EEG ↓



ムーンショット目標を達成するための マイルストーンと研究開発項目



研究開発項目1：健康なショートスリープによる睡眠からの解放 睡眠時間セットポイント調整技術の実用化*

大規模なヒト遺伝学研究による睡眠制御遺伝子の発見†



Gui de Chauliac Hospital



ウェアラブルデバイスによる在宅での睡眠計測

極端な睡眠の
表現型を示す
家系を特定†



IIS

1,000ドル
ゲノム解析

プレジジョンメディシン
開発センター

ビッグデータ解析



筑波大学

マウス逆遺伝学
による検証



実験動物資源センター



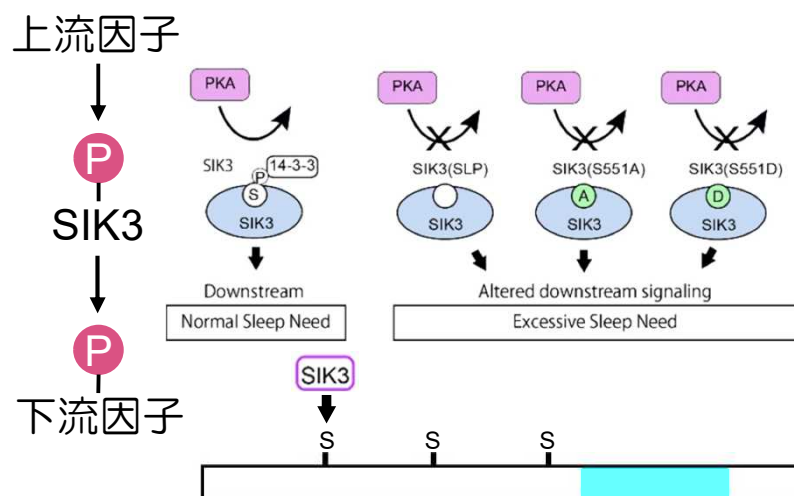
計算科学研究センター

*ブレイクスルー、†マイルストーン

研究開発項目1：健康なショートスリープによる睡眠からの解放 睡眠時間セットポイント調整技術の実用化*

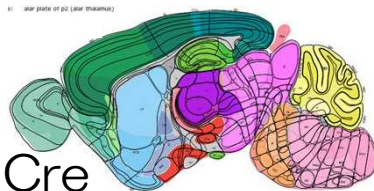
睡眠恒常性の分子メカニズムを解明⁺

SIK3シグナル伝達系の解明

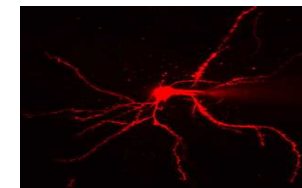


睡眠恒常性を司る神経群と神経ネットワークの同定

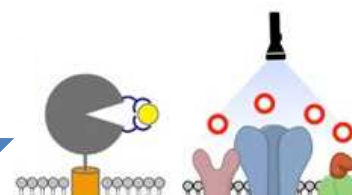
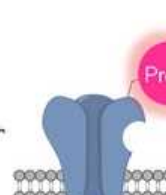
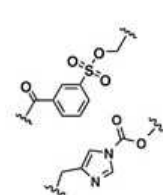
- 細胞種特異的 Cre
- ウイルスベクター Cre



介入のための適切な標的分子 (GPCR、酵素、核内受容体等) やマーカーを発見⁺



リード化合物や抗体、ウイルスベクター等の介入法を開発⁺

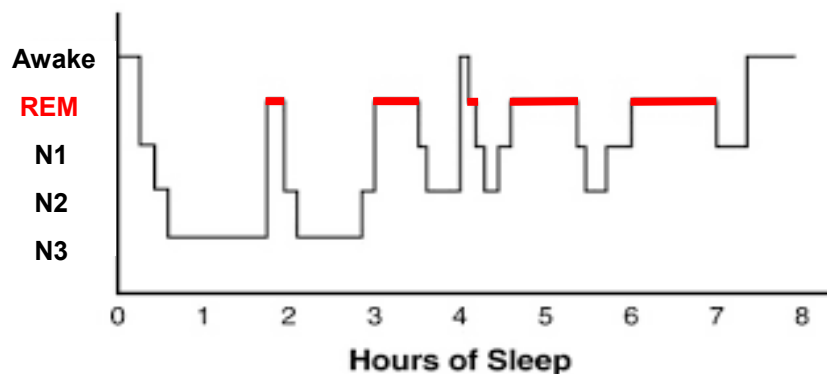


睡眠時間セットポイント調整技術の非臨床開発や治験を実施⁺

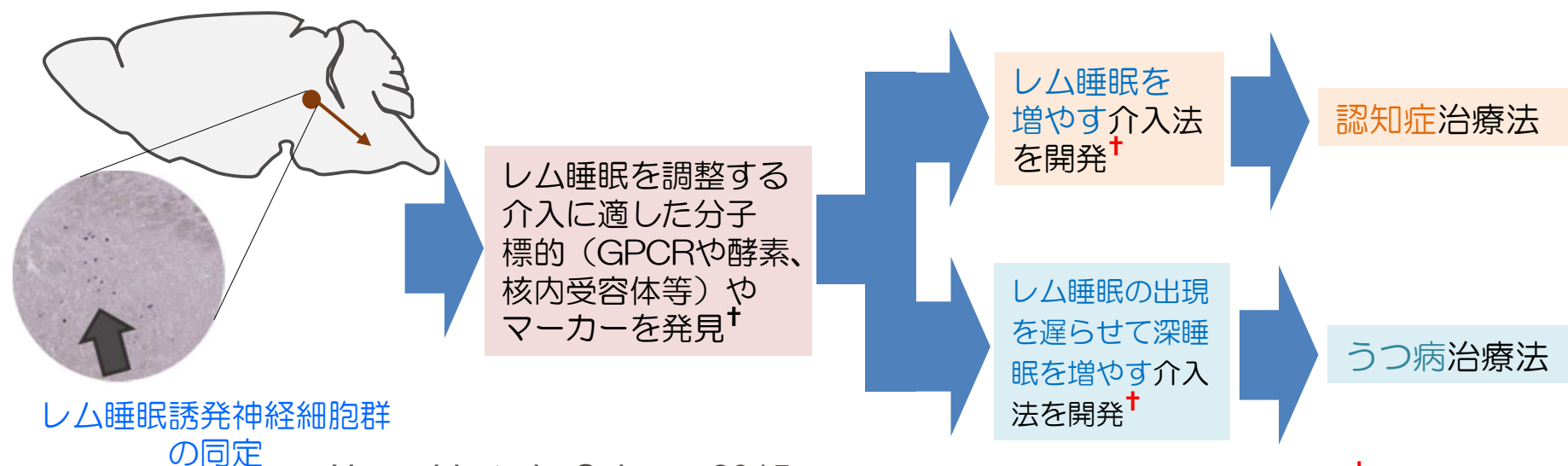


*ブレイクスルー、⁺マイルストーン

研究開発項目2：睡眠負債で病気にならない社会を実現 睡眠負債によって発症・重症化する疾患の予防技術の実用化*



加齢とともに減る傾向があるREM睡眠は、過度に減少すると認知症のリスクとなることが知られている一方、うつ病患者ではその潜時が短縮される



Hayashi et al., *Science* 2015

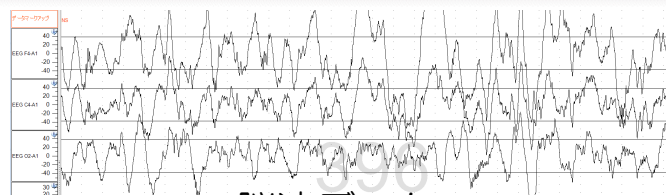
*ブレイクスルー、†マイルストーン

研究開発項目3：睡眠トレンドに基づくテーラーメイド 予防医療を実現 疾患リスク予測法と予防技術を有機的に結合*

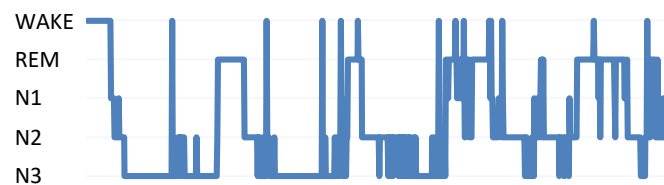
健康診断



在宅での睡眠検査
(オプション検査)



脳波データ



睡眠遷移図

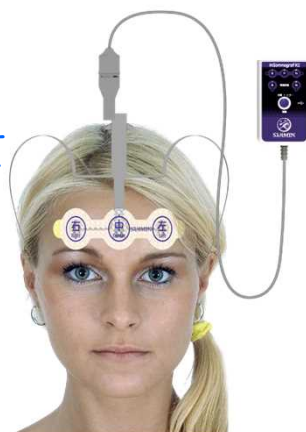
睡眠と疫学のビッグデータ
(100,000人 - 1,000,000人) の構築⁺



医療履歴



IIS発ベンチャーによって
開発された睡眠計測シス
テム (ウェアブル脳波
デバイス/深層学習脳波
分析モデル)



睡眠障害によって引き
起こされる病気のリス
ク予測法開発⁺

*ブレイクスルー、⁺マイルストーン

研究開発項目5：人工冬眠技術で救急時や災害時でも
死亡率や後遺症を劇的に減らせる社会を実現
人工冬眠技術の実用化*（1）

Qニューロン誘導性低体温・低代謝（QIH）を霊長類⁺、さらにはヒトに応用する⁺

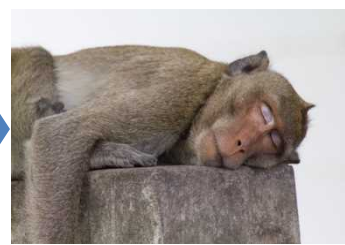


マウスQIH



ラットQIH

非侵襲
または
低侵襲手法
の開発



非ヒト霊長類QIH

臨床
試験



ヒトQIH

短期的QIHを臨床応用して
救命救急医療に貢献する⁺



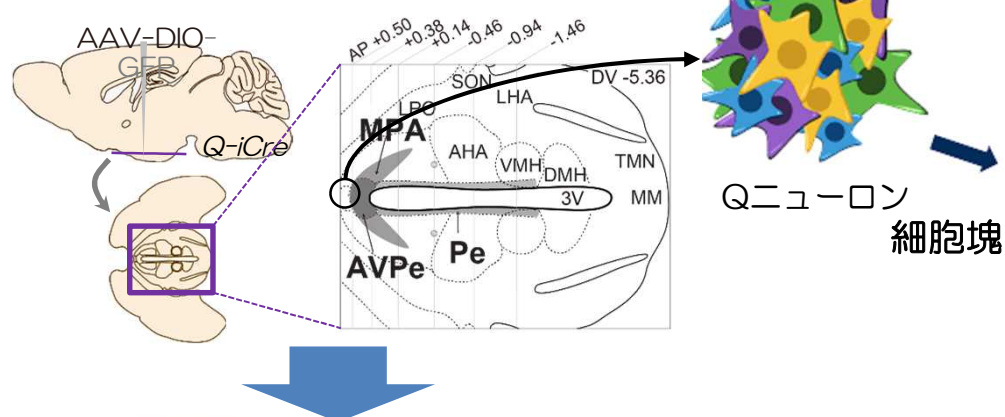
長期的QIH（人工冬眠）によって
有人惑星探査を可能にする



*ブレイクスルー、⁺マイルストーン

研究開発項目5：人工冬眠技術で救急時や災害時でも 死亡率や後遺症を劇的に減らせる社会を実現 人工冬眠技術の実用化*（2）

Qニューロン誘導性低体温・
低代謝（QIH）の発見



シングルセル化



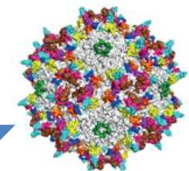
→ scRNAseq

介入のための適切な
標的分子
(GPCR、酵素、
核内受容体等)や
マーカーを発見⁺

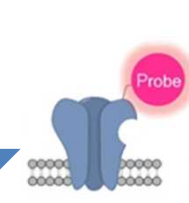
RNA抽出



→ RNAseq



リード化合物や抗体、ウイルス
ベクター等の介入法を開発⁺

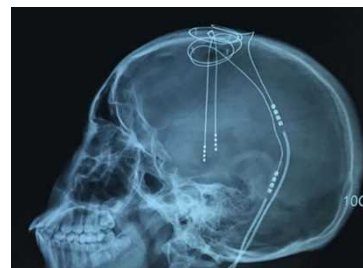


人工冬眠を誘導する非侵襲介入法
の非臨床開発および治験を実施⁺

経頭蓋磁
気刺激法



脳深部
刺激法



人工冬眠を誘導する低侵襲介入法（例えば、
経頭蓋磁気刺激、経頭蓋直流電気刺激、
脳深部刺激など）を開発⁺し、治験を実施⁺



*ブレイクスルー、⁺マイルストーン

睡眠と冬眠の謎に挑む



柳沢・船戸 研究室

睡眠制御の分子遺伝学



戸田研究室



坂口研究室

睡眠と脳の再生

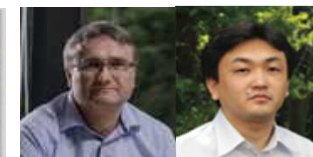


分子遺伝学
神経科学



櫻井・平野 研究室

冬眠・概日リズム
情動記憶と睡眠



Lazarus・大石 研究室

モチベーションと睡眠



北川研究室

睡眠のデータサイエンス



Liu・櫻井 研究室

恐怖、性行動と睡眠



ヒト睡眠生理学



Greene・Vogt 研究室

睡眠の神経回路



本城研究室

睡眠覚醒の
恒常性



林研究室

レム睡眠の意義
睡眠の進化



神林研究室

臨床睡眠研究



徳山研究室

睡眠と代謝

阿部研究室

睡眠生理学

創薬科学



長瀬・杳村 研究室

医薬品化学

国内および海外から召集するトップレベル研究者

冬眠



松本正幸
筑波大学医学医療系
教授



砂川玄志郎
理化学研究所生命機能科学研究センター
老化分子生物学研究チーム
上級研究員



クリフォード・セイパー
ハーバード大学医学部・James Jackson
Putnam神経科学部門長、教授



ヴラディスラフ・ヴァソフスキー
オックスフォード大学生理学解剖学遺伝学部
准教授



山中章弘
名古屋大学環境医学研究所
教授



チンファ・リュウ
北京生命科学研究所
主席研究員

睡眠

数理・AI



栗野盛光
慶應義塾大学経済学部
教授



天竺俊之
筑波大学計算科学研究センター
教授



尾崎遼
筑波大学医学医療系
人工知能科学センター
准教授



安東弘泰
筑波大学システム情報系
准教授

