

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名： (日本語) 脳科学研究戦略推進プログラム  
(英語) Strategic Research Program for Brain Sciences (SRPBS)

研究開発課題名： (日本語) 睡眠の質の改善による認知症の症状の改善の試み  
(英語) Novel approaches for treatment of dementia by improving sleep quality

研究開発担当者 (日本語) 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 准教授 林悠  
所属 役職 氏名： (英語) Yu Hayashi, Associate Professor, University of Tsukuba

実施期間： 平成 28 年 11 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

林グループは、アルツハイマー型認知症 (AD) に伴う睡眠障害を理解し、改善方法の開発に取り組むために、まずは AD の動物モデルを用いて、どのような睡眠の症状が見られるかについて解析を行った。西道隆臣博士、斉藤貴志博士 (理化学研究所 脳科学総合研究センター) らのグループにより AD を最も忠実に再現したモデルマウスが開発されたが、林グループは、同グループとの共同研究の下、このモデルマウスが示す睡眠構築の特徴を詳細に明らかにした。

また、林グループは、AD やレビー小体型認知症 (DLB) などの認知症に伴う睡眠障害の治療方法の開発に加え、睡眠の異常が、これらの認知症の中核症状そのものの進行に寄与している可能性についても検討するべく、上記の AD モデルマウスや、DLB モデルマウスにおける人為的なレム睡眠の長期的操作を目指し、トランスジェニックマウスとウイルスベクターを組み合わせることで、レム睡眠を長期的に操作できるマウスを開発した。

神林グループは、認知症に伴う睡眠の異常を引き起こす原因となる脳内物質を解明するべく、orexin や MCH や GFAP などの睡眠制御に関連する既存の脳内物質に注目し、ヒトにおける解析・測定を開始した。これまでに、AD や DLB の患者において、オレキシンの値はほぼ正常値であることを解明した。MCH や GFAP に関しても、高齢者を含む広い対象におい

て測定系を確立することに成功した。REM睡眠に関連すると期待される脳内ペプチドについても測定系を確立することに成功した。今後、これらの脳内物質の測定に関して、症例数を増やして行く予定である。

さらに、神林グループは、認知症の患者の睡眠障害の治療法に関する臨床研究の開始を目指し、倫理委員会での申請を行い、現在までに、主要な関連病院における倫理委員会を通過し、また、5月末には所属機関である秋田大学における再申請を予定している。また、上記関連病院において、患者様の臨床検査およびルンバール検査を開始した。

## 英文

The Hayashi group aims to characterize and understand the sleep disorders that accompany Alzheimer's dementia (AD) using animal models. To this end, the group recorded EEG/EMG from the AD mouse model established by Dr. Takaomi Saido and Dr. Takashi Saito's group (RIKEN Brain Science Institute). This mouse model faithfully mimics the mutations in humans that lead to familial AD. In collaboration with the Saido/ Saito group, the sleep architecture of this mouse strain was analyzed.

The Hayashi group also aims to elucidate whether the sleep abnormalities in dementia patients could actually contribute to the progression of the core symptoms of dementia. To address this issue using mouse models of dementia, the group first established a mouse model system in which REM sleep can be chronically manipulated by combining transgenic mice and viral vectors.

The Kanbayashi group started to analyze about the cause of sleep disorders that accompany dementia by measuring the levels of neuronal factors that are known to be linked to sleep regulation, including orexin, MCH, and GFAP. The levels of orexin in patients of AD or DLB were comparable to that of controls. The group also established methods for measuring the levels of MCH and GFAP in samples originating from a wide range of subjects including elderlies. In addition, the group also succeeded in establishing methods of measuring the levels of neuropeptides that are linked to REM sleep regulation.

In addition, the Kanbayashi group aims to conduct clinical studies to find the treatment for sleep disorders in dementia patients. The group's project passed the ethical committee at the related hospital, and are sending an application at the end of May to the Akita University. At the hospital, the group has already started the clinical examination and cerebrospinal fluid sampling from the subject.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）  
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. レム睡眠の意義と進化, 口頭, 林悠, The Summit of Sleep Care～不眠症治療 基礎と臨床の架け橋～, 2017/1/27, 国内.
2. レム睡眠の意義とメカニズム～遺伝学・発生学からのアプローチ～, 口頭, 林悠, 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム 2016, 2016/12/21, 国内.
3. Why do we need sleep? Our current understanding of the roles of REM and non-REM sleep, 口頭, 林悠, 15th Japanese-American Kavli Frontiers of Science Symposium, 2016/12/2, 国外 (アメリカ合衆国) .
4. Genetic identification of the REM sleep central circuit and its developmental origin, 口頭, 林悠, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1, 国内.
5. レム睡眠を制御する脳幹の神経ネットワークの同定と操作, 口頭, 林悠, 第 23 回日本時間生物学会学術大会, 2016/11/11, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 脳科学最前線 ～なぜ眠るのか？なぜ夢を見るのか？～, 林悠, 熊本県立宇土高等学校スーパーサイエンスハイスクール研究成果発表会, 2017/1/26, 国内.

(4) 特許出願

該当なし