

Toward the Mysteries of Sleep

Masashi Yanagisawa

WPI-IIIS, Univ. Tsukuba

Despite the fact that the executive neurocircuitry and neurochemistry for sleep/wake switching has been increasingly revealed in recent years, the mechanism for homeostatic regulation of sleep, as well as the neural substrate for "sleepiness" (sleep need), remains unknown. To crack open this black box, we have initiated a large-scale forward genetic screen of sleep/wake phenotype in mice based on true somnographic (EEG/EMG) measurements. We have so far screened >8,000 heterozygous ENU-mutagenized founders and established a number of pedigrees exhibiting heritable and specific sleep/wake abnormalities. By combining linkage analysis and the next-generation whole exome sequencing, we have molecularly identified and verified the causal mutation in several of these pedigrees. Biochemical and neurophysiological analyses of these mutations are underway. Since these dominant mutations cause strong phenotypic traits, we expect that the mutated genes will provide new insights into the elusive pathway regulating sleep/wakefulness. Indeed, through a systematic cross-comparison of the Sleepy mutants and sleep-deprived mice, we have recently found that the cumulative phosphorylation state of a specific set of mostly synaptic proteins may be the molecular substrate of sleep need.

睡眠覚醒調節の根本的な原理、つまり「眠気」（睡眠圧）の脳内での実体とはいったい何なのか、またそもそもなぜ睡眠が必要なのか等、睡眠学の基本課題は全く明らかになっていない。私たちはこのブラックボックスの本質に迫るべく、ランダムな突然変異を誘発したマウスを8,000匹以上作成し、脳波測定により睡眠覚醒異常を示す少数のマウスを選別して原因遺伝子変異を同定するという探索的な研究を行ってきた。このフォワード・ジェネティクス研究の進展により、睡眠覚醒制御メカニズムの中核を担うと考えられる複数の遺伝子の同定に成功し、現在その機能解析を進めている。最近、フォワード・ジェネティクスによって同定されたSleepy変異マウスと断眠マウスの解析から、シナプス蛋白質の累積的リン酸化状態が睡眠圧の本態の一部である可能性が提示された。本講演では、筑波大学WPI-IIISの私どものラボにおける睡眠覚醒の謎への探索的アプローチを紹介する。