

アミロイドの“種類”が睡眠と脳活動を左右する

～線維化 $A\beta$ 40 と線維化 $A\beta$ 42 がマウスの睡眠・皮質脳波に異なる影響～

ポイント

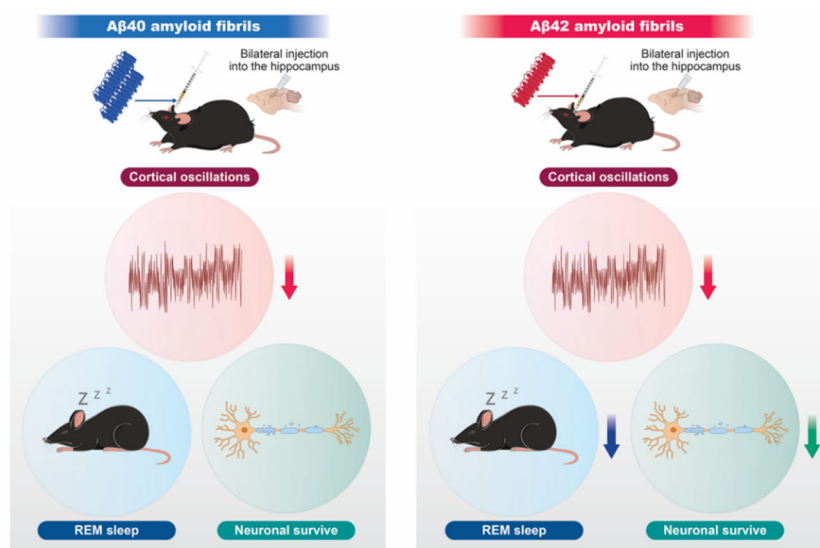
- ・線維化 $A\beta$ 投与により、マウスの睡眠状態と皮質脳波活動が変化。
- ・線維化 $A\beta$ 40 と線維化 $A\beta$ 42 では、睡眠と脳活動への影響が異なることを明らかに。
- ・アルツハイマー病に伴う睡眠障害の病態理解や診断・治療戦略の検討に貢献すると期待。

概要

北海道大学大学院理学研究院の常松友美准教授らの研究グループは、東北大学学際科学フロンティア研究所の佐柳友規学術研究員（研究当時）、奥村正樹准教授、韓国基礎科学研究所の李 映昊教授らとともに、アルツハイマー病の原因物質として知られる線維化アミロイドベータ（ $A\beta$ ）が、マウスの睡眠と脳波活動（皮質オシレーション）に及ぼす影響が、線維化 $A\beta$ の種類によって大きく異なることを明らかにしました。

アルツハイマー病では記憶障害などの症状に加えて睡眠障害がしばしば報告されますが、その神経生理学的メカニズムは十分に解明されていませんでした。本研究では代表的な 2 種類の線維化 $A\beta$ （線維化 $A\beta$ 1-40、線維化 $A\beta$ 1-42）をマウス脳内に一度だけ投与し、その後の睡眠・覚醒状態及び脳波活動を解析しました。その結果、線維化 $A\beta$ 40 投与群では睡眠時間の大きな変化は少ない一方で覚醒時の脳波に変化が見られ、線維化 $A\beta$ 42 投与群ではレム睡眠が減少するなど睡眠構造自体に顕著な変化が見られました。これらの結果は、線維化 $A\beta$ が一様に睡眠を障害するのではなく、線維化 $A\beta$ の種類に応じて異なる病態メカニズムで睡眠及び脳活動を変調する可能性を示しています。本成果は、アルツハイマー病に伴う睡眠障害の理解に貢献し、今後の病態解明や治療戦略の検討につながることが期待されます。

なお、本研究成果は、2026 年 2 月 25 日（水）公開の Biophysical Chemistry 誌にオンライン掲載されました。



線維化 $A\beta$ の種類による睡眠と脳活動への影響の違い

線維化 $A\beta$ 40 または線維化 $A\beta$ 42 をマウス海馬へ両側投与し、睡眠・覚醒状態及び皮質脳波活動（皮質振動）を解析した。両群で皮質脳波の変化が認められたが、線維化 $A\beta$ 42 ではレム睡眠の減少に加え、神経細胞脱落が示唆された。

【背景】

アルツハイマー病では記憶障害などの認知症状に加え、睡眠の質の低下や睡眠覚醒リズムの乱れなどの睡眠障害がしばしば認められます。一方で、アルツハイマー病患者やアルツハイマー病モデルマウスに見られる睡眠症状には個体差が大きく、「どの種類の $A\beta$ がどの脳領域に蓄積し、どのような睡眠障害に結びつくのか」は十分に説明されていません。

この問題を検討する有用な手法として、特定の種類の $A\beta$ を“種(seed)”として動物の脳に投与し、意図した種類の $A\beta$ 凝集体・線維を形成させる外因性播種モデルがあります。本手法では、アミロイド沈着の部分と開始時期を制御できる利点があり、野生型マウスやアルツハイマー病モデル動物、さらには霊長類などの宿主として幅広く用いられてきました。しかし従来の播種研究は播種能や脳内での拡散性に注目したものが多く、外因性 $A\beta$ 投与が睡眠・覚醒状態など生理機能へ与える影響の検討は十分ではありませんでした。

また海馬^{*1}は睡眠や覚醒を直接制御している脳領域ではないものの、ノンレム睡眠中の鋭波リップル^{*2}やレム睡眠中のシータ振動（シータ波）^{*3}などを介して皮質や視床と連携し、睡眠依存的な記憶処理に重要な役割を果たします。これらのリズムの破綻はアルツハイマー病モデルにおける睡眠障害や認知機能障害と関連することが知られており、海馬に局在した病理が最終的に睡眠制御に影響する可能性が考えられます。さらにアルツハイマー病モデル動物では加齢の影響が混在しやすく、睡眠や脳波の変化が老化によるものか病態によるものかの切り分けが難しい場合があります。

【研究手法】

本研究では、外因性 $A\beta$ が睡眠・覚醒状態及び皮質脳波活動に及ぼす直接的影響を明らかにするため、約3ヶ月齢の成体野生型マウスを用いて検討を行いました。野生型マウスを用いることで、モデル動物が内因性に産生する $A\beta$ や背景病理の影響を排し、外因性に投与した $A\beta$ の作用を純粹に解析できることが特徴です。

研究グループは、アルツハイマー病に関連する2種類の合成 $A\beta$ 線維、すなわち線維化 $A\beta 40$ 及び線維化 $A\beta 42$ を調製し、マウス脳の海馬へ両側投与しました。投与する $A\beta$ 凝集体の種類を決められる点もこの実験系の重要な利点です。投与後、脳波記録によりマウスの睡眠・覚醒状態（覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠）を判定し、さらに各状態における皮質脳波の周波数成分（デルタ波^{*4}、シータ波など）の変化を解析しました。これにより、線維化 $A\beta$ の種類による影響の違いを、睡眠構造と皮質オシレーションの双方から比較検討しました。

【研究成果】

解析の結果、線維化 $A\beta$ の投与は、睡眠・覚醒状態及び皮質脳波活動を変化させることを明らかにしました。さらに重要な点として、その影響は線維化 $A\beta$ の種類によって大きく異なりました。まず、線維化 $A\beta 40$ 投与群では、睡眠時間や睡眠構造の大きな変化は目立たない一方で、覚醒時の皮質脳波活動に特徴的な変化が生じました（図1右）。具体的には、覚醒時にデルタ成分が増加し、シータ成分が低下するなど、通常の覚醒状態とは異なる脳波パターンが観察されました。これは、外見上は覚醒していても局所的に睡眠様の状態（ローカルスリープ）が混在している可能性を示唆し、アルツハイマー病の病態で議論されている「覚醒状態の質の低下」を生理学的に捉える手がかりとなります。一方で、線維化 $A\beta 42$ 投与群では、レム睡眠の減少など、睡眠構造そのものに顕著な影響が認められました（図1左）。加えて、覚醒時及びレム睡眠時の脳波成分にも変化が生じ、線維化 $A\beta 42$ がより強い生体内影響（毒性）を持つ可能性が示されました（図2）。

これらの結果は、線維化 $A\beta$ が一様に睡眠を障害するのではなく、線維化 $A\beta$ の種類 ($A\beta$ 40/42) によって、睡眠状態と脳活動を異なる様式で変調することを示しています。すなわち、アルツハイマー病に伴う睡眠障害の多様性には、脳内で蓄積する $A\beta$ 種の違いや局在の違いが関与する可能性があり、本研究はその理解に向けた重要な基礎知見となります。

【今後への期待】

本研究は、アルツハイマー病における睡眠障害の背景メカニズムを理解する上で重要な成果です。特に外因性播種モデルを用いることで、線維化 $A\beta$ の種類と投与部位を制御しながら、睡眠・覚醒状態及び皮質脳波振動に与える影響を解析できる点は大きな利点です。また本研究では約3ヶ月齢の成体野生型マウスを用いたため、加齢が睡眠や皮質オシレーションに及ぼす影響を最小限に抑え、線維化 $A\beta$ そのものによる作用を評価できました。

今後は、異なる種類の線維化 $A\beta$ を様々な脳領域へ投与する播種実験を体系的に行うことで、 $A\beta$ 種と病理局在の組み合わせによって生じる睡眠・脳波変化の多様性を整理できると期待されます。さらに、なぜ線維化 $A\beta$ 40 と線維化 $A\beta$ 42 で睡眠及び皮質脳波への影響が異なったのか、その神経回路・細胞レベルのメカニズムを明らかにすることも重要です。脳内ネットワークの振動的連携がどのように乱されるのか、またどの神経細胞群・シナプス機構が障害されるのかを解明することで、睡眠障害の原因理解が一層進むと考えられます。

将来的には、これらの知見に基づき、アルツハイマー病の前駆段階における睡眠症状や脳波異常を検出、分類し、睡眠指標を用いた早期検出や介入戦略の検討につながる可能性を秘めています。

【謝辞】

本研究は、JST 創発的研究支援事業 (JPMJFR2047、JPMJFR201F)、東北大学学際科学フロンティア研究所学際研究共創プログラム、上原記念生命科学財団、アステラス病態代謝研究会、第一三共生命科学研究振興財団、三井住友海上福祉財団、テルモ生命科学振興財団の支援を受けて行われました。

論文情報

論文名 Amyloid fibrils in Alzheimer's disease differently modulate sleep and cortical oscillations in mice depending on the type of amyloid (アルツハイマー病関連アミロイド線維は、その種類によってマウスの睡眠と皮質脳波活動を異なる形で変化させる)

著者名 佐柳友規¹、奥村正樹¹、Yuxi Lin²、金村進吾¹、Euuyoung Moon³、Yunseok Heo²、高原桂子¹、李 映昊^{1,2,4,5,6}、常松友美^{1,7} (¹東北大学学際科学フロンティア研究所、²韓国基礎科学研究所タンパク質構造・創薬機構研究センター、³韓国基礎科学研究所電子顕微鏡研究センター、⁴韓国科学技術院バイオ分析科学、⁵忠南大学校分析科学技術大学院、⁶中央大学校システムバイオテクノロジー学科、⁷北海道大学大学院理学研究院)

雑誌名 Biophysical Chemistry (生物物理化学の専門誌)

D O I 10.1016/j.bpc.2026.107599

公表日 2026 年 2 月 25 日 (水) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 准教授 常松友美 (つねまつともみ)

T E L 011-706-2615 メール tsune@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.tsunematsulab.com/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

東北大学学際科学フロンティア研究所企画部 (担当: 特任准教授 藤原英明) (〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)

T E L 022-795-5259 F A X 022-795-5756 メール hideaki@fris.tohoku.ac.jp

【参考図】

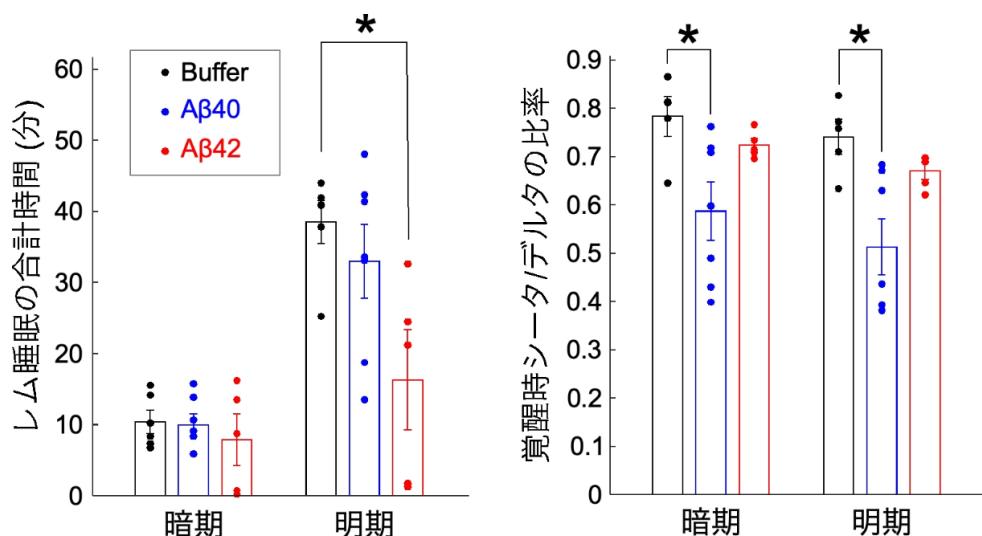


図 1. 線維化 Aβ 40 と線維化 Aβ 42 投与による睡眠及び脳波への影響

左: 線維化 Aβ 42 を投与すると、明期 (マウスの休息期) のレム睡眠の合計時間が減少する (論文掲載図 3c を改変して使用)。

右: 線維化 Aβ 40 を投与すると、暗期 (マウスの活動期) も明期も覚醒時のシータ波/デルタ波の比率が減少する (論文掲載図 5j を改変して使用)。

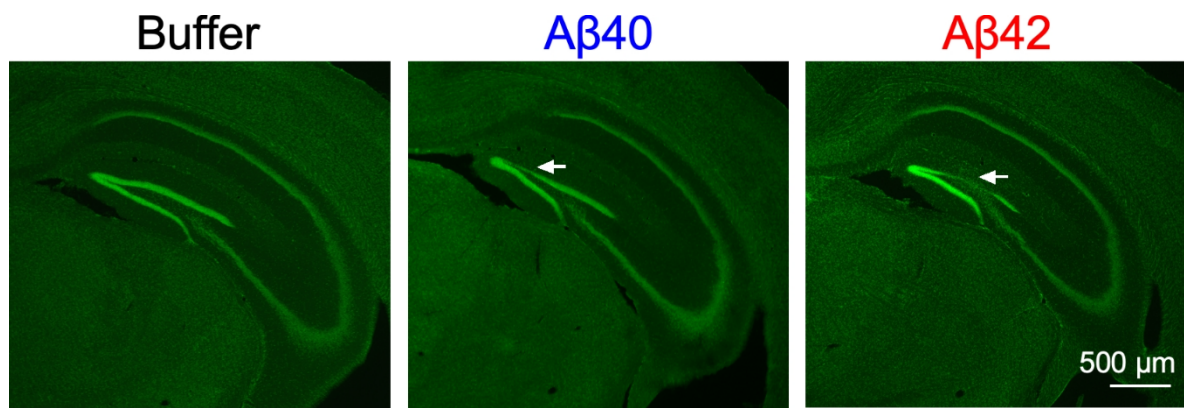


図 2. 線維化 $A\beta 40$ と線維化 $A\beta 42$ 投与による海馬の神経細胞脱落

緑色に光るものがニッスル染色による神経細胞。線維化 $A\beta 42$ を投与すると矢印で示している場所で神経細胞が少なくなっている。

【用語解説】

- *1 海馬 … 大脳辺縁系の一部で、記憶に重要な脳領域。
- *2 鋭波リップル … ノンレム睡眠時に海馬で発生する 80~250 Hz の脳波。覚醒時に学習した神経活動パターンを、リップル波発生と同時に再生しているため、記憶の固定化に重要。
- *3 シータ振動（シータ波） … 主にレム睡眠時に海馬で発生する 7~10 Hz の脳波。シータ波を発生させないようにすると記憶が悪くなることから、記憶の固定化に重要。
- *4 デルタ波 … 主にノンレム睡眠時に大脳皮質で発生する 1~5 Hz の脳波のこと。デルタ波が大きいほど、眠りが深くなる。