# 代謝酵素 Mesh1 が睡眠を調節する働きを発見

－ショウジョウバエを用いた研究から、代謝と睡眠の関係を解明する新たな手がかり－

**【ポイント】**

○Mesh1 の NADPH 脱リン酸化活性が、ショウジョウバエの睡眠調節に関与する可能性を発見

○Mesh1 の酵素活性を変化させた変異体を作製し、睡眠時間の短縮や睡眠の分断（睡眠断片化）を確認

○細胞内の代謝と睡眠を結びつける新たな仕組みの解明につながる成果

**【概要】**

東京科学大学（Science Tokyo）生命理工学院 生命理工学系の増田真二教授、鈴木崇之教授、京都大学 大学院農学研究科 農学専攻の及川彰教授、京都工芸繊維大学 応用生物学系（ショウジョウバエ遺伝資源センター）の杉江淳教授らの研究チームは、ショウジョウバエを用いた研究により、細胞内の代謝を担う酵素「**Mesh1**（**メッシュワン**、用語 1)」の働きが睡眠の調節に関与することを明らかにしました。

Mesh1 は、細菌のストレス応答に関わるシグナル分子 **ppGpp**（**グアノシン四リン酸**、用語 2）を分解する酵素として知られています。一方、近年の研究から、Mesh1 には細胞内のさまざまな代謝反応に必要な **NADPH**（**還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸**、用語 3）を NADH（還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）に変換する酵素活性も存在することが報告されていました。しかし、これらの酵素活性が動物の生理機能にどのように関わるのかは、十分に理解されていませんでした。

本研究では、Mesh1 の特定のアミノ酸を置換することで、NADPH に対する酵素活性が検出されなくなる変異体を作製しました。さらに、**ゲノム編集**（用語 4）技術を用いて、この変異を持つショウジョウバエを作製し、睡眠行動を解析しました。その結果、変異体では睡眠時間が短縮するとともに、**睡眠の分断**（**睡眠断片化**、用語 5）が起こることが明らかになりました。

これらの成果は、Mesh1 による NADPH 代謝が睡眠調節に関わる可能性を示すものであり、細胞内の代謝状態と睡眠を結びつける新たな分子機構の解明につながることが期待されます。

本成果は、11 月 11 日付（現地時間）の「*iScience*」誌に掲載されました。

**●背景**

睡眠は、ヒトを含む多くの動物に共通して見られる基本的な生命現象であり、脳の機能維持や健康に不可欠です。睡眠不足や睡眠の質の低下は、認知機能の障害やさまざま

な疾患と関連することが知られています。しかし、睡眠が細胞内の代謝活動とどのように結びついて制御されているのかについては解明されていません。

近年、睡眠を調節する神経細胞では、NADPH と $NADP^+$の存在比が睡眠の調節に重要な役割を果たすことが報告され［参考文献 1]、細胞内の酸化還元状態と睡眠の関係が注目されています。NADPH は、細胞内の物質合成や抗酸化反応などに不可欠な補酵素であり、その代謝は細胞の生理状態を維持しています。

一方、Mesh1 は、細菌のストレス応答を制御するシグナル分子 ppGpp を分解する酵素と類似したタンパク質として、ショウジョウバエやヒトなどの動物から見いだされました［参考文献 2、3]。これまでの研究から、Mesh1 を欠損したショウジョウバエでは睡眠時間が短くなることが知られています。一方で、Mesh1 が **NADPH の脱リン酸化活性**（用語 6）を持つことが近年明らかとなり［参考文献 4]、この睡眠異常が ppGpp の分解機能の喪失によるものなのか、それとも NADPH の脱リン酸化活性の喪失によるものなのかは不明でした。

そこで本研究では、Mesh1 が持つ NADPH を脱リン酸化する活性に着目し、その酵素活性と睡眠行動との関係を明らかにすることを目指しました。

**●研究成果**

研究グループは、まずショウジョウバエの Mesh1 タンパク質を精製し、その酵素活性を解析しました。その結果、ショウジョウバエの Mesh1 は NADPH を脱リン酸化する一方、酸化型の $NADP^+$に対しては検出可能な活性を示さないことを確認しました。

次に、タンパク質の立体構造情報をもとに、NADPH との結合に関わると考えられる Mesh1 の 2 つのアミノ酸（138 番目のトリプトファンと 142 番目のアルギニン）に着目し、138 番目のトリプトファンをフェニルアラニンに置換した変異型 Mesh1（W138F)、142 番目のアルギニンをスレオニンに置換した変異型 Mesh1（R142T)、その両方の変異をもつ Mesh1（Double）を作出し、それらを解析しました。その結果、W138F 変異をもつ Mesh1 では、NADPH に対する酵素活性が検出されなくなることを見いだしました。一方、この変異型 Mesh1 は、活性が大幅に低下するものの、ppGpp を分解する能力を保持していました。

さらに、ゲノム編集技術を用いて、W138F と R142T それぞれ、もしくは両方の変異を持つショウジョウバエを作製し、睡眠行動を詳細に解析しました。

その結果、通常のショウジョウバエと比較して、W138F 変異を持つショウジョウバエでは特に暗期の睡眠時間が短縮していました。また、暗期が始まってから最初の睡眠に入るまでの時間が長くなり、いったん眠り始めた後も覚醒している時間が増加していました。(図 1)。

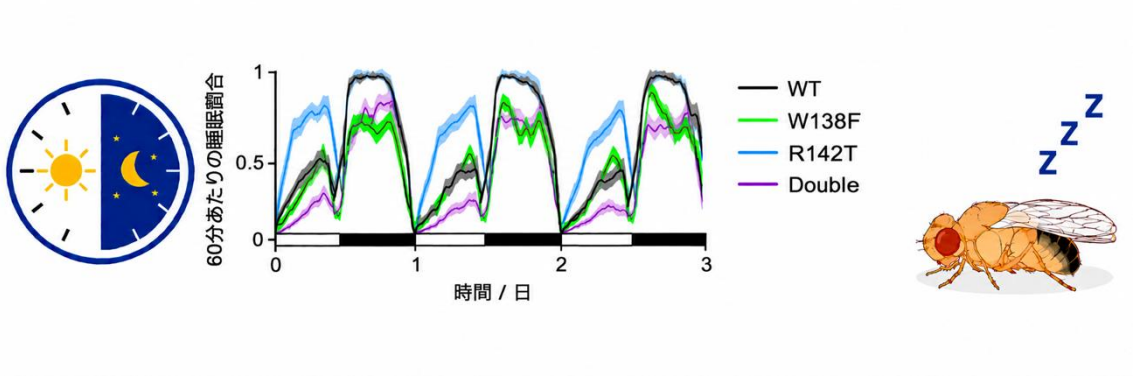



図 1 ショウジョウバエの Mesh1 変異による睡眠への影響

興味深いことに、これらの変異体では、体内の ppGpp 量に有意な変化は認められませんでした。この結果は、Mesh1 の NADPH に対する酵素活性が睡眠の調節に関与するという考えを支持しています。ただし、W138F 変異は ppGpp 分解活性も低下させるため、ppGpp 代謝の関与を完全に否定することはできません。

また、変異体の代謝物を網羅的に解析したところ、Mesh1 の変異によってさまざまな代謝物の蓄積状態が変化することも明らかになりました。

これらの結果から、Mesh1 は単に ppGpp を分解する酵素として働くだけでなく、NADPH をはじめとする細胞内の代謝と睡眠行動を結びつける役割を持つ可能性が示されました。

**●社会的インパクト**

睡眠障害は現代社会における大きな健康課題の 1 つであり、その分子メカニズムの解明は、睡眠の質の改善や睡眠障害の理解に向けた基礎研究として重要です。

これまで睡眠の研究では、神経伝達物質や体内時計、神経回路などに注目した研究が進められてきました。一方、近年では、細胞内の代謝状態そのものと睡眠の調節との関係が注目されています。

本研究は、細胞内の NADPH 代謝に関わる酵素 Mesh1 が睡眠行動に影響することを示した点で、こうした研究に新たな知見を加えるものです。特に、細菌のストレス応答に関わる酵素と進化的なつながりを持つ Mesh1 が、動物では睡眠の調節にも関与する可能性が示されたことは、生命現象の進化を理解するうえでも興味深い成果といえます。

Mesh1 はヒトにも存在することから、今回の成果は、将来的にヒトの睡眠調節における代謝の役割を理解するための手がかりとなりえます。ただし、現段階ではショウジ

ョウバエで得られた知見であり、ヒトの睡眠障害との直接的な関係や治療への応用が示されたわけではありません。

**●今後の展開**

今後は、Mesh1 がどのような分子機構を通じて睡眠を調節しているのかを、さらに詳しく調べる必要があります。

特に重要なのは、睡眠を制御する神経細胞において、Mesh1 の酵素活性が NADPH や $NADP^+$の量、さらには細胞内の酸化還元状態にどのような影響を及ぼすのかを解明することです。本研究ではショウジョウバエ個体全体の代謝物を解析しましたが、睡眠に関わる特定の神経細胞で生じている代謝変化については明らかになっていません。

また、Mesh1 は NADPH と ppGpp の両方に作用するため、それぞれの酵素活性が睡眠調節に果たす役割を、より厳密に区別することも重要です。そのため、今後は両酵素活性を選択的に変化させる変異体の作製や、神経細胞に限定した遺伝子操作、代謝解析などを進めることが考えられます。

さらに、Mesh1 はショウジョウバエだけでなくヒトを含む多くの動物に保存されていることから、他の動物においても同様の仕組みが存在するのかを検証することも必要です。

これらの研究を通じて、細胞内の代謝状態と睡眠を結びつける新たな分子機構の解明が進み、将来的には睡眠の生理的意義や睡眠障害の発症機構に対する理解が深まることが期待されます。

**●付記**

本研究は科学研究費助成事業（19K22418、26K01635）と和田薫幸会の研究助成より実施しました。

**【参考文献】**

[1] Kempf et al. (2019) *Nature* 568, 230-234.
[2] Sun et al. (2010) *Nat Struct. Mol. Biol.* 17, 1188-1194
[3] Ito et al. (2020) *Commun. Biol.* 3, 1-11
[4] Ding et al. (2020) *Nat. Metab.* 2, 270-277

**【用語説明】**

（1） **Mesh1（メッシュワン）**：ヒトやショウジョウバエなどの動物に存在する酵素。細菌のストレス応答に関わる ppGpp を分解する働きに加え、NADPH からリン酸基を取り除く働きを持つ。

（2） **ppGpp（グアノシン四リン酸）**：細菌が栄養不足などのストレスに応答する際

に働くシグナル分子。遺伝子発現や代謝を調節する。近年、動物からも検出されているが、その生理的役割には不明な点が多い。

(3) **NADPH（還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）**：細胞内の物質合成や抗酸化反応などに必要な補酵素。細胞内の酸化還元状態の維持に重要な役割を果たす。

(4) **ゲノム編集**：生物の DNA 配列を狙った位置で改変する技術。本研究では、Mesh1 遺伝子の特定のアミノ酸を置換したショウジョウバエを作製するために利用した。

(5) **睡眠の分断（睡眠断片化）**：睡眠中に覚醒する回数や時間が増え、連続した睡眠が妨げられること。本研究では、Mesh1 の変異体で睡眠時間の短縮に加え、睡眠開始の遅延や睡眠中の覚醒時間の増加が認められた。

(6) **NADPH の脱リン酸化活性**：NADPH からリン酸基を取り除き、NADH へと変換する酵素の働き。Mesh1 が持つ酵素活性の 1 つであり、本研究では睡眠調節との関係に着目した。

**【論文情報】**

掲載誌：*iScience*
論文タイトル：NADPH phosphatase activity of Mesh1 contributes to sleep regulation in *Drosophila*
著者：Taro Ishikawa, Yohei Nitta, Jiro Osaka, Takanari Nemoto, Doshun Ito, Ryosuke Sasaki, Shouta Nonoyama, Akira Oikawa, Atsushi Sugie, Takashi Suzuki and Shinji Masuda
DOI：10.1016/j.isci.2026.118140

**【研究者プロフィール】**

増田 真二（マスダ シンジ） Shinji Masuda
東京科学大学 生命理工学院 生命理工学系　教授
研究分野：分子生理学、光合成科学

及川 彰（オイカワ アキラ） Akira OIKAWA
京都大学 大学院農学研究科 農学専攻　教授
研究分野：品質評価学、生物有機化学

杉江 淳（スギエ アツシ） Atsushi SUGIE
京都工芸繊維大学 応用生物学系　教授（ショウジョウバエ遺伝資源センター長）
研究分野：遺伝学、神経科学