

氏名：柳沢 正史 Masashi Yanagisawa, M.D., Ph.D.  
所属：筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）  
代表学会：米国睡眠学会

日本睡眠学会（理事）・日本神経科学学会（理事）



略歴：

1985年 筑波大学医学専門学群卒業  
1988年 筑波大学大学院医学研究科 博士課程修了（医学博士）  
1989年 筑波大学基礎医学系薬理学 講師  
1991年 京都大学医学部第一薬理学 講師  
1991年 テキサス大学サウスウェスタン医学センター 准教授 兼 ハワードヒューズ医学研究所 准研究員  
1996年 同大学 教授 兼 同研究所 研究員（2014年3月まで）  
1998年 The Patrick E. Haggerty Distinguished Chair in Basic Biomedical Science, UTSW  
2001年 ERATO「柳沢オーファン受容体プロジェクト」総括責任者（2007年3月まで）  
2010年 内閣府 最先端研究開発支援プログラム（FIRST）中心研究者（2014年3月まで）  
筑波大学 教授兼任  
2012年 文部科学省 WPIプログラム 国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）機構長（現任）  
2014年 テキサス大学サウスウェスタン医学センター 客員教授（現任）  
2021年 ムーンショット型研究開発事業 プログラムマネージャー

主な受賞歴：

2003年 米国科学アカデミー正会員に選出  
2016年 紫綬褒章  
2017年 エルウィン・フォン・ベルツ賞（パーリンガーインゲルハイム社）  
2018年 朝日賞（朝日新聞文化財団）  
2018年 慶應医学賞（慶應義塾医学振興基金）  
2019年 高峰記念第一三共賞（第一三共生命科学研究振興財団）  
2019年 文化功労者  
2022年 時実利彦記念賞（日本神経科学学会）  
2023年 ブレークスルー賞 生命科学部門  
2023年 クラリベイト引用栄誉賞

研究概要：

柳沢は1988年、筑波大学の大学院生のときに内皮由来血管収縮因子エンドセリンを同定した。1998-1999年には、テキサス大学にて神経ペプチドオレキシンをオーファン受容体リガンドとして発見、オレキシン欠乏が覚醒障害ナルコレプシーを引き起こすことを見出した。これらの発見はいずれも、各々の受容体を標的とする臨床医薬（それぞれ肺高血圧症治療薬、不眠症治療薬）の上市へと結実している。近年、柳沢らはランダム突然変異マウスの大規模な順遺伝学解析により、睡眠量と睡眠圧が著しく増加するSleepy家系とレム睡眠が減少するDreamless家系を同定した。さらに、SIK3蛋白質キナーゼ分子の機能獲得型変異であるSleepyマウスと断眠マウスの脳リン酸化プロテオーム解析により、特定のシナプス蛋白質群のリン酸化の累積的亢進が睡眠圧（眠気）の本体である可能性が提示され、2022年にはLKB1-SIK3-HDAC4/5が、睡眠圧を表現する分子パスウェイの一部であることが示された。

代表的論文：

- 1) Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., Masaki, T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415, 1988
- 2) Sakurai, T., Yanagisawa, M., Takuwa, Y., Miyazaki, H., Kimura, S., Goto, K., Masaki, T. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 348: 732-735, 1990
- 3) Xu, D., Emoto, N., Giaid, A., Slaughter, C., Kaw, S., de Wit, D., Yanagisawa, M. ECE-1: A membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell* 78: 473-485, 1994
- 4) Baynash, A.G., Hosoda, K., Giaid, A., Richardson, J.A., Emoto, N., Hammer, R.E., Yanagisawa, M. Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell* 79: 1277-1285, 1994
- 5) Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R.M., Tanaka, H., Williams, S.C., Richardson, J.A., Kozlowski, G.P., Wilson, S., Arch, J.R.S., Buckingham, R.E., Haynes, A.C., Carr, S.A., Annan, R.S., McNulty, D.E., Liu, W.S., Terrett, J.A., Elshourbagy, N.A., Bergsma, D.J., Yanagisawa, M. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92: 573-585, 1998
- 6) Chemelli, R.M., Willie, J.T., Sinton, C.M., Elmquist, J.K., Scammell, T., Lee, C., Richardson, J.A., Williams, S.C., Xiong, Y., Kisanuki, Y., Fitch, T.E., Nakazato, M., Hammer, R.E., Saper, C.B., Yanagisawa, M. Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98: 437-451, 1999
- 7) Ikeda, Y., Kumagai, H., Skach, A., Sato, M., Yanagisawa, M. Modulation of circadian glucocorticoid oscillation through adrenal opioid-CXCR7 signaling alters emotional behavior. *Cell* 155: 1323-1336, 2013

- 8) Lee, I.T., Chang, A.S., Manandhar, M., Shan, Y., Fan, J., Izumo, M., Ikeda, Y., Motoike, T., Dixon, S., Seinfeld, E.J., Takahashi, S.J., Yanagisawa, M. Neuromedin S-Producing Neurons Act as Essential Pacemakers in the Suprachiasmatic Nucleus to Couple Clock Neurons and Dictate Circadian Rhythms. *Neuron* 85: 1086-1102, 2015
- 9) Nagahara, T., Saitoh, T., Kutsumura, N., Irukayama-Tomobe, Y., Ogawa, Y., Kuroda, D., Gouda, H., Kumagai, H., Fujii, H., Yanagisawa, M., Nagase, H. Design and Synthesis of Non-Peptide, Selective Orexin Receptor 2 Agonists. *J. Med. Chem.* 58: 7931-7937, 2015
- 10) Funato H., Miyoshi C., Fujiyama T., Kanda T., Sato M., Wang Z., Ma J., Nakane S., Tomita J., Ikkyu A., Kakizaki M., Hotta N., Kanno S., Komiya H., Asano F., Honda T., Kim J.S., Harano K., Muramoto H., Yonezawa T., Mizuno S., Miyazaki S., Connor L., Kumar V., Miura I., Suzuki T., Watanabe A., Abe M., Sugiyama F., Takahashi S., Sakimura K., Hayashi Y., Liu Q., Kume K., Wakana S., Takahashi J.S., Yanagisawa M. Forward genetic analysis of sleep in randomly mutagenized mice. *Nature* 539: 378-383, 2016
- 11) Ogawa, Y., Irukayama-Tomobe, Y., Murakoshi, N., Kiyama, M., Ishikawa, Y., Hosokawa, N., Tominaga, H., Uchida, S., Kimura, S., Kanuka, M., Morita, M., Hamada, M., Takahashi, S., Hayashi, Y., Yanagisawa, M. Peripherally administered orexin improves survival of mice with endotoxin shock. *eLife* DOI: 10.7554/eLife.21055, 2016
- 12) Nagase, H., Yamamoto, N., Yata, M., Ohnishi, S., Okada, T., Saitoh, T., Kutsumura, N., Nagumo, Y., Irukayama-Tomobe, Y., Ishikawa, Y., Ogawa, Y., Hirayama, S., Kuroda, D., Watanabe, Y., Gouda, H., Yanagisawa, M. Design and Synthesis of Potent and Highly Selective Orexin 1 Receptor Antagonists with a Morphinan Skeleton and Their Pharmacologies. *J. Med. Chem.* 60: 1018-1040, 2017
- 13) Irukayama-Tomobe, Y., Ogawa, Y., Tominaga, H., Ishikawa, Y., Hosokawa, N., Ambai, S., Kawabe, Y., Uchida, S., Nakajima, R., Saitoh, T., Kanda, T., Vogt, K., Sakurai, T., Nagase, H., Yanagisawa, M. A non-peptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114: 5731-5736, 2017
- 14) Kaushik, M.K., Aritake, K., Imanishi, A., Kanbayashi, T., Ichikawa, T., Shimizu, T., Urade, Y., Yanagisawa, M. Continuous intrathecal orexin delivery inhibits cataplexy in a murine model of narcolepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115:6046-6051, 2018
- 15) Wang, Z., Ma, J., Miyoshi, C., Li, Y., Sato, M., Ogawa, Y., Lou, T., Ma, C., Gao, X., Lee, C., Yang, X., Zhou, S., Hotta-Hirashima, N., Klewe-Nebenius, D., Ikkyu A., Kakizaki, M., Kanno, S., Cao, L., Peng, J., Yu, Y., Funato, H., Yanagisawa, M., Liu, Q. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. *Nature* 558: 435-439, 2018
- 16) Honda, T., Fujiyama, T., Miyoshi, C., Ikkyu, A., Hotta-Hirashima, N., Kanno, S., Mizuno, S., Sugiyama, F., Takahashi, S., Funato, H., Yanagisawa, M. A single phosphorylation site of SIK3 regulates daily sleep amounts and sleep need in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115: 10458-10463, 2018
- 17) Miyoshi, C., Kim, S.J., Ezaki, T., Ikkyu, A., Kanno, M., Kakizaki, M., Yamada, M., Wakana, S., Yanagisawa, M., Funato, H. Methodology and theoretical basis of forward genetic screening for sleep/wakefulness in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116: 16062-16067, 2019
- 18) Yamabe, M., Horie, K., Shiokawa, H., Funato, H., Yanagisawa, M., Kitagawa, H. MC-SleepNet: Large-scale Sleep Stage Scoring in Mice by Deep Neural Networks. *Scientific Reports* 9: 15793, 2019
- 19) Takahashi, T., Sunagawa, G., Soya, S., Abe, M., Sakurai, K., Ishikawa, K., Yanagisawa, M., Hama, H., Hasegawa, E., Miyawaki, A., Sakimura, K., Takahashi, M., Sakurai, T. A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents. *Nature* 583: 109-114, 2020
- 20) Kumar, D., Koyanagi, I., Carrier-Ruiz, A., Vergara, P., Srinivasan, S., Sugaya, Y., Kasuya, M., Yu, T.S., Vogt, K., Muratani, M., Ohnishi, T., Singh, S., Teixeira, C.M., Chérasse, Y., Naoi, T., Wang, S.H., Nondhalee, P., Osman, B.A., Kaneko, N., Sawamoto, K., Kerner, S.G., Sakurai, T., McHugh, T.J., Kano, M., Yanagisawa, M., Sakaguchi, M. Sparse Activity of Hippocampal Adult-Born Neurons during REM Sleep Is Necessary for Memory Consolidation. *Neuron* 107: 552-565, 2020
- 21) Hirose, Y., Kitazono, T., Sezaki, M., Abe, M., Sakimura, K., Funato, H., Handa, H., Vogt, K., Yanagisawa, M. Hypnotic effect of thalidomide is independent of teratogenic ubiquitin/proteasome pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 117: 23106-23112, 2020
- 22) Ogawa, Y., Miyoshi, C., Obana, N., Yajima, K., Hotta, N., Ikkyu, A., Kanno, S., Soga, T., Fukuda, S., Yanagisawa, M. Gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment alters the sleep/wake architecture and sleep EEG power spectra in mice. *Scientific Reports* 10: 19554, 2020
- 23) Kaushik, M.K., Aritake, K., Imanishi, A., Kanbayashi, T., Urade, Y., Yanagisawa, M. Induction of narcolepsy-like symptoms by orexin receptor antagonists in mice. *Sleep* 44: zsab043, 2021
- 24) Iwasaki, K., Fujiyama, T., Nakata, S., Park, M., Miyoshi, C., Hotta, N., Ikkyu, A., Kakizaki, M., Sugiyama, F., Mizuno, S., Abe, M., Sakimura, K., Takahashi, S., Funato, H., Yanagisawa, M. Induction of mutant *Sik3* Sleepy allele in neurons in late infancy increases sleep need. *Journal of Neuroscience* 41: 2733-2746, 2021
- 25) Suzuki-Abe, H., Sonomura, K., Nakata, S., Miyoshi, K., Mahmoud, A., Hotta-Hirashima, N., Miyoshi, C., Sato, T., Funato, H., Yanagisawa, M. Metabolomic and pharmacologic analyses of brain substances associated with sleep pressure in mice. *Neuroscience Research* 117: 16-24, 2022
- 26) Kim, S.J., Hotta-Hirashima, N., Asano, F., Kitazono, T., Iwasaki, K., Nakata, S., Komiya, H., Asama, N., Matsuoka, T., Fujiyama T., Ikkyu, A., Kakizaki, M., Kanno, S., Choi, J., Kumar, D., Tsukamoto, T., Mahmoud, A., Mizuno, S., Miyazaki, S., Tsuneoka, Y., Sugiyama, F., Takahashi, S., Hayashi, Y., Muratani, M., Liu, Q., Miyoshi, C., Yanagisawa, M., Funato, H. Kinase signalling in excitatory neurons regulates sleep quantity and depth. *Nature* 612: 512-518, 2022
- 27) Zhou, R., Wang, G., Li, Q., Meng, F., Liu, C., Gan, R., Ju, D., Liao, M., Xu, J., Sang, D., Gao, X., Zhou, S., Wu, K., Sun, Q., Guo, Y., Wu, C., Chen, Z., Chen, L., Shi, B., Wang, H., Wang, X., Li, H., Cai, T., Bin, L., Wang, F., Funato, H., Yanagisawa, M., Zhang, E.E., Liu, Q. A signaling pathway for transcriptional regulation of sleep amount in mice. *Nature* 612: 519-527, 2022
- 28) Asano, F., Kim, S.J., Fujiyama, T., Miyoshi, C., Hotta-Hirashima, N., Asama, N., Iwasaki, K., Kakizaki, M., Mizuno, S., Mieda, M., Sugiyama, F., Takahashi, T., Shi, S., Hirano, A., Funato, H., Yanagisawa, M. SIK<sub>3</sub>HDAC<sub>4</sub> in the suprachiasmatic nucleus regulates the timing of arousal at the dark onset and circadian period in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 120, 2023