

各報道機関担当記者 殿

### 体内時計の新たな神経メカニズムを発見！

金沢大学医薬保健研究域医学系の三枝理博准教授および櫻井武教授と北海道大学，理化学研究所の研究グループは，**神経ペプチド・バソプレシンを産生する神経細胞が体内時計の機能に重要な役割を果たし，概日リズムの周期や活動時間の長さを決定することを明らかにしました。**

今回の発見は，**睡眠障害のみならず，さまざまな精神疾患やメタボリックシンドロームなど，生活リズムの乱れに関連する疾患・健康障害への対処に応用できると期待されます。**

この研究成果は米国の科学雑誌「Neuron」のオンライン版に3月4日12時（米国東部標準時間）に掲載されました。

#### 【掲載論文】

Cellular clocks in AVP neurons of the SCN are critical for interneuronal coupling regulating circadian behavior rhythm

（視交叉上核バソプレシン産生神経細胞の細胞概日時計は神経細胞間の相互連絡の調節を通して行動の概日リズムを制御する）

（著者）三枝 理博，小野 大輔，長谷川 恵美，岡本 仁，本間 研一，本間 さと，櫻井 武

#### 【研究内容・掲載誌等に関する問合せ先】

金沢大学医薬保健研究域医学系  
准教授 三枝 理博（みえだ みちひろ）  
TEL：076-265-2171，2173  
FAX：076-234-4224  
E-mail：mieda@med.kanazawa-u.ac.jp

#### 【担当】

金沢大学総務部広報室  
本庄 淑子（ほんじょう よしこ）  
TEL：076-264-5024  
E-mail：koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学医薬保健系事務部  
総務課医学総務係  
萬道 奈央子（まんどう なおこ）  
TEL：076-265-2109  
E-mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp

## 研究背景

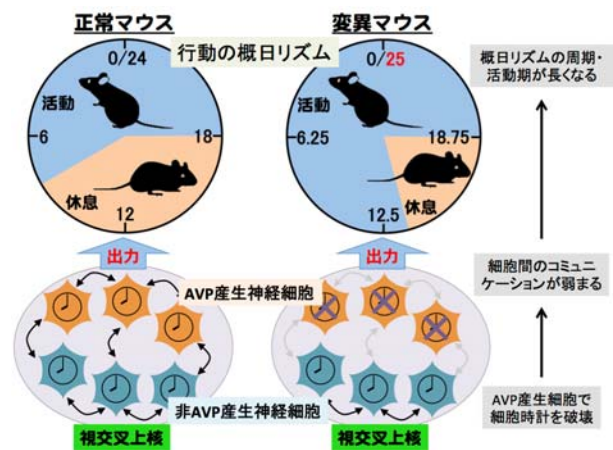
ヒトを含む哺乳動物の行動やさまざまな身体機能（ホルモン分泌、自律神経機能、等々）は、約24時間周期のリズム（概日リズム）を刻んでいます。概日リズムは脳内の視床下部の一部、視交叉上核に存在する体内時計により制御されており、例えば1日のどの時間帯で起きて活動するか、大まかなパターンが決められます。海外旅行で時差ボケになるのは、体内時計が現地時間にすぐには馴染めないためと考えられます。また、夜間勤務などによる概日リズムの乱れは睡眠障害のみならず、さまざまな精神疾患、癌やメタボリックシンドロームの危険性を高めると報告されています。したがって、体内時計のメカニズムを理解し、体内時計を制御する方法（例えば薬剤）を開発することは、生活リズムが乱れがちな現代社会においては、大きな意義を持つと思われます。

## 研究内容

視交叉上核は約2万個の神経細胞でできています。この神経細胞群は均一な集団ではなく、性質の異なる複数のタイプの神経細胞から成り立っています。各神経細胞は自分自身で概日リズムを刻む能力をある程度は持ちますが、視交叉上核・体内時計として強固で安定した概日リズムを発振するためには、神経細胞間でネットワークを形成して互いにコミュニケーションを取り合うことが必要です。この約20年で、各細胞内でリズムを刻む遺伝子・分子メカニズム（細胞時計）についてはかなり明らかになりましたが、視交叉上核・体内時計の本質である神経ネットワークの動作メカニズムについては、ほとんど明らかになっていませんでした。

我々は、視交叉上核神経細胞の各タイプがどのような役割を担うのかを明らかにすることが重要と考えました。そこでまず、もっとも数の多い（約40%）、**アルギニンバソプレシン (AVP) という神経ペプチドを産生する神経細胞に注目し**、このタイプの細胞だけで細胞時計を破壊した変異マウスを作製しました。体内時計の異常を調べるために、常に光を遮断した恒暗環境下でマウスを飼育し、ケージ内を自発的に動きまわる行動の概日リズムを解析すると、正常なマウスは24時間より少し短い周期を示すのに対し、変異マウスは周期が約1時間長くなっていました（図）。ヒトで例えると、毎日1時間ずつ生活リズムが遅れていくようなものです。さらに、1日内（1周期内）には活発な活動期と睡眠の多い休息期がありますが、変異マウスは活動期が正常マウスに比べて約5時間も長くなり（約19時間）、その分休息期が短くなりました（図）。また、明暗（昼夜）環境下で飼育し、明暗サイクルを8時間早めて時差を起こすと、変異マウスは正常マウスに比べ約5日早く新たな明暗環境に行動リズムが順応し（約8日）、体内時計の機能が弱まっていると考えられました。変異マウスの視交叉上核を詳しく調べてみると、神経細胞間コミュニケーションに重要な複数の遺伝子の産生量が、AVP産生神経細胞で激減していました。また、各AVP産生神経細胞が刻む概日リズムが弱く不安定で、周期は長くなっていました。以上の結果から、**AVP産生神経細胞において細胞時計がきちんと機能すると、神経細胞間コミュニケーションに重要な分子が産生されてネットワーク機能が高まって、視交叉上核の発振する概日リズムが安定し、適切な周期および活動時間帯で行動するように調節されることが分かりました。**

これまで AVP 産生神経細胞は、体内時計のリズム発振には関与しないと考えられてきましたが今回の結果は従来の見解を覆し、**AVP 産生神経細胞が概日リズム周期および活動期の決定に重要であることが分かりました**。これにより、AVP 産生神経細胞を新たなターゲットとする、効率的に体内時計を調節する技術の開発に繋がる可能性が期待できます。



図：バソプレシン (AVP) 産生神経細胞は体内時計の機能に重要な役割を果たす。