

令和3年2月2日

各報道機関担当記者 殿

体内時計のオン・オフタイマー設定機構の一端を解明

金沢大学医薬保健研究域医学系の前島隆司准教授，三枝理博教授らと，明治大学，東邦大学，自然科学研究機構の共同研究グループは，**体内時計が動物の行動する時間帯を設定する制御メカニズムの一端を明らかにしました。**

ヒトを含む哺乳類の行動や睡眠，様々な身体機能は，約24時間周期のリズム（サーカディアンリズム，概日リズム）を保つように調節されています。サーカディアン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，1日のどの時間帯に起きて行動するかなどの大まかなパターンが決められています。

視交叉上核内の個々の神経細胞には，時計遺伝子（※1）を中心とした，リズムを生み出す分子機構が備わっています。しかし，そのリズムに即して適切な時間帯に動物の行動や覚醒を引き起こすメカニズムについては，不明な点が多く残されていました。

本研究グループは，**視交叉上核の一部の神経細胞から放出される神経伝達物質 GABA（※2）によって，時計遺伝子リズムの適切な時間枠に視交叉上核の神経活動を限定することで，動物の行動が適切な時間帯に起きることを見出しました。**

時計が正確でも，オン・オフタイマーの設定が狂っていたら，意味を成しません。このような体内時計における作動時間帯の設定メカニズムを明らかにすることで，体内時計に即した睡眠・覚醒制御機構や様々な身体機能の発現機構の理解が深まり，睡眠障害，自律神経失調，メタボリックシンドロームなど，生活リズムの乱れに起因する様々な疾患・健康障害の治療・改善に応用できると期待されます。

本研究成果は，2021年2月1日15時（東部標準時間）以降に米国科学アカデミー紀要のオンライン版に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- 体内時計は時計遺伝子によって時を刻むが、動物が覚醒し行動を起こす時間帯を設定するメカニズムはよく分かっていない。
- 体内時計として機能する脳部位・視交叉上核において、GABA を介する神経細胞間の情報伝達が、神経の活動を適切な時間帯に限定させ、行動を起こす時間を設定することが分かった。
- 体内時計が行動や身体機能をオン・オフに設定する仕組みの理解は、体内時計の変調に起因する睡眠障害や身体疾患に対する新たな治療法の開発に道を拓くと期待される。

【研究の背景】

ヒトを含む哺乳動物の行動や睡眠・覚醒、様々な身体機能（体温、ホルモン分泌、自律神経機能、等々）は、体内時計により約24時間周期のリズム（サーカディアンリズム、概日リズム）に保たれています。脳内の視床下部には体内時計として機能する視交叉上核が存在しており、時刻情報を全身に配信しています。視交叉上核には神経伝達物質 GABA を放出する約2万個の神経細胞が存在していますが、均一な細胞集団ではなく、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。個々の神経細胞には、時計遺伝子を中心とした、リズムを生み出す分子機構（分子時計）が備わっていますが、それらの神経細胞がどのようにコミュニケーションを取り合い、適切な時間帯に動物の行動や覚醒を引き起こすように時間情報を作り出しているのか、そのメカニズムについて不明な点が多く残されてきました。

【研究成果の概要】

今回、視交叉上核内に存在する神経細胞のうち、“バソプレシン”という物質を産生する神経細胞から放出される GABA の働きにより、視交叉上核内の神経細胞の活動が時計遺伝子リズムの適切な時間枠に限定され、それに伴い動物の行動が適切な時間帯に起きることを、世界で初めて明らかにしました。まず、バソプレシン産生神経細胞からの GABA 放出が昼間に高まるというサーカディアンリズムがあることを見出しました。次に、遺伝子工学により、バソプレシン産生神経細胞からのみ GABA が放出されない性質を持つ遺伝子改変マウスを作成し、解析を行いました。そのマウスでは、時計遺伝子によって駆動される視交叉上核の分子時計はほぼ正常に時を刻んでいましたが、ケージ内を動き回る行動は、分子時計を基準にとると、行動の開始時刻は早まり、終了時刻は遅れ、結果として行動の始まりから終わりまでの間隔（活動期）が正常マウスに比べ5時間以上長くなっていました。また、視交叉上核の神経細胞の電氣的な活動（神経発火活動）は、正常マウスでは昼に高く夜に低い単峰性のリズムを示しますが、この遺伝子改変マウスでは昼に加えて夜にも活動のピークを生じるという二峰性のリズムを示し、マウスの行動はその神経活動が低下するリズムの谷間に起きていることが分かりま

した。

【研究成果の意義】

時計が正確でも、オン・オフタイマーの設定が狂っていたら、まだ寝ていても良い時刻に起こされてしまいます。今回の研究成果は、このような体内時計上に正確にタイマーの作動時間帯を設定するメカニズムの一端を解明したものとと言えます。

現代社会では生活リズムが乱れがちです。体内時計の乱れは、睡眠障害はもとより、さまざまな精神疾患、癌やメタボリックシンドロームの発症を高めると報告されています。今回、視交叉上核内での GABA を介した神経細胞間コミュニケーションの役割が見出されました。これは、体内時計機構において、細胞内の時計遺伝子メカニズムと協調して機能する、新たな制御階層の発見とみなされます。今後、この機構を踏まえた体内時計の医学的及び薬学的介入方法の開発に繋がると期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業，日本医療研究開発機構，武田科学振興財団，上原記念生命科学財団，山田科学振興財団，第一三共生命科学振興財団，花王健康科学研究会，金沢大学超然プロジェクトなどの支援を受けて実施されました。

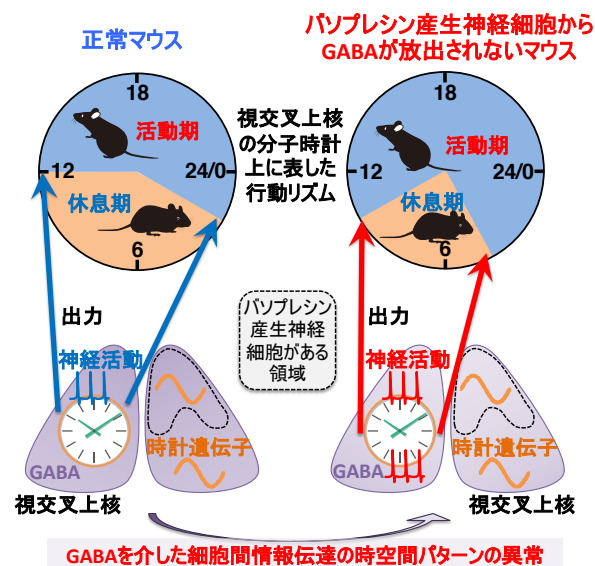


図. バソプレシン産生ニューロンは、神経伝達物質 GABA を介し、視交叉上核の神経活動を制約し、動物が行動する時間帯を決めている。視交叉上核内のほぼ全ての神経細胞は神経伝達物質 GABA を持つ。遺伝子工学により、背側部に存在するバソプレシン産生神経細胞のみ GABA の放出能力を損なわせても、時計遺伝子に駆動される分子時計は正常に時を刻む。しかし、視交叉上核内の神経細胞の電気的活動は昼と夜それぞれにピークができる二峰性のリズムを生じる。それに伴い、マウスの行動リズムも二峰性

に変化し、行動の開始時刻が早まり、終了時刻は遅れる。

【掲載論文】

雑誌名：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
(米国科学アカデミー紀要)

論文名：GABA from vasopressin neurons regulates the time at which suprachiasmatic nucleus molecular clocks enable circadian behavior

(バソプレシン産生ニューロンから放出される GABA は、視交叉上核の分子時計が何時に行動を引き起こすかを制御する)

著者名：Takashi Maejima¹, Yusuke Tsuno¹, Shota Miyazaki², Yousuke Tsuneoka³, Emi Hasegawa¹, Md Tarikul Islam¹, Ryosuke Enoki⁴, Takahiro J. Nakamura², Michihiro Mieda¹

(前島 隆司, 津野 祐輔, 宮崎 翔太, 恒岡 洋右, 長谷川 恵美, Md Tarikul Islam, 榎木 亮介, 中村 孝博, 三枝 理博)

1. 金沢大学 医薬保健研究域 医学系
2. 明治大学 農学部 生命科学科
3. 東邦大学 医学部 医学科
4. 自然科学研究機構 生命創成探究センター

掲載日時：2021 年 2 月 1 日 15 時（東部標準時間）以降

DOI：10.1073/pnas.2010168118

【用語解説】

※1 時計遺伝子

細胞内でサーカディアンリズムを司る遺伝子群。Clock, Period 遺伝子などがある。2017 年のノーベル生理学・医学賞は、最初の時計遺伝子を発見し、体内時計に関わる基本的な分子メカニズムを解明した 3 氏に授与された。

※2 GABA (γ-アミノ酪酸)

脳内の主要な抑制性の神経伝達物質。神経細胞同士は、神経伝達物質を介して情報伝達を行う。しかしながら、視交叉上核では、GABA が興奮性に働く可能性も考えられている。

【本件に関するお問い合わせ先】

<本研究内容に関すること>

金沢大学医薬保健研究域医学系 統合神経生理学 教授
三枝 理博（みえだ みちひろ）

TEL: 076-265-2170

Fax: 076-234-4224

E-mail: mieda@med.kanazawa-u.ac.jp

<広報担当>

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係
堺 淳（さかい あつし）

Tel : 076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp