

平成 28 年 8 月 26 日

各報道機関担当記者 殿

体内時計が刻む 1 日の長さを決める細胞を発見！

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前教授（現・筑波大学教授）と、理化学研究所の研究グループは、脳内物質“バソプレシン”を産生する神経細胞が体内時計の周期（1 日の長さ）を決めることを明らかにしました。

我々のほぼ全ての身体機能は体内時計により調節されます。今回の発見は、睡眠障害、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さまざまな疾患・健康障害の治療・改善に応用できると期待されます。

この研究成果は米国の科学雑誌「Current Biology」のオンライン版に 8 月 25 日 12 時（米国東部標準時間）に掲載されました。本成果の一部は、文部科学省・日本学術振興会の科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

雑誌名：Current Biology

論文名：Manipulating the Cellular Circadian Period of Arginine Vasopressin Neurons Alters the Behavioral Circadian Period. (AVP ニューロンの細胞時計の周期に応じて概日行動リズムの周期も変化する)

著者名：Michihiro Mieda, Hitoshi Okamoto, Takeshi Sakurai （三枝理博，岡本仁，櫻井武）

News Release

【研究背景】

ヒトを含む哺乳動物の行動や様々な身体機能（体温、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、1日のどの時間帯に起きて活動するかなどの、大まかなパターンが決められます（図1）。**体内時計の刻む時刻と外界の時刻がずれると、さまざまな問題が生じます。**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、大きな意義を持ちます。

【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（図2）。多くの神経細胞が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い、視交叉上核全体として時刻情報を全身に送ります。これまでに、視交叉上核の一部の神経細胞が体内時計の周期（1日の長さ）を決めているとの報告がありますが、報告された神経細胞群は未だ多くの種類の神経細胞を含んでおり、具体的にどのタイプの神経細胞が体内時計の周期を決めるのか、明らかになっていませんでした。

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が体内時計の周期を決めることを、世界で初めて突き止めました。**バソプレシン産生神経細胞が生み出すリズムの周期を遺伝子操作により長くすると、体内時計により制御されるマウスの行動リズムの周期も約1時間長くなりました。逆にバソプレシン産生神経細胞のリズムの周期を短くすると、行動リズムの周期も約30分短くなりました（図3）。

体内時計の周期が24時間から大きく外れると、外界の昼夜サイクル（24時間周期）に合わせるのが難しくなります。実際、俗に言う宵っ張りの朝寝坊（夜型傾向）は体内時計の周期が長いことが一因と考えられています。一方、時差ボケでは体内時計の時刻が外界の時刻とずれています（位相がずれている）。歳をとると眠りが浅くなるのは、体内時計の刻みが弱い（振幅が小さい）ためと考えられています。我々は以前、バソプレシン産生神経細胞が体内時計の振幅を大きくすることも見出しています。**周期、位相、振幅、それぞれがどのように制御されているのか、体内時計のメカニズムを正確に理解することで、体内時計の乱れに起因するさまざまな健康障害・疾患に対し、最も適切な改善・治療法を見出すことができるようになりますと期待されます。**

News Release

【説明図】

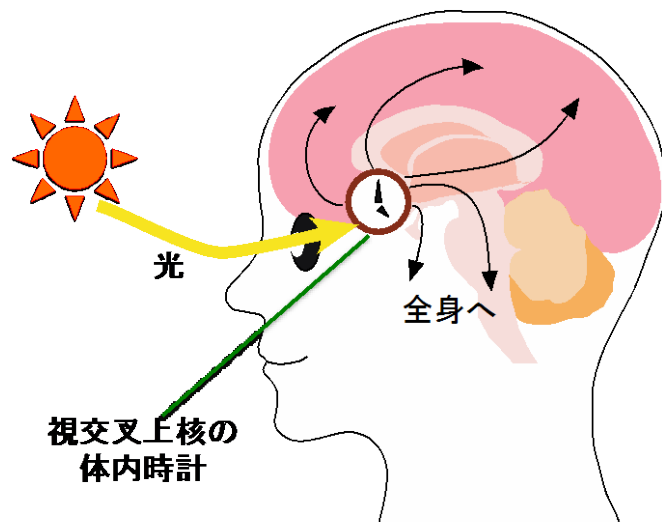


図1. 哺乳類の概日リズムの中核・視交叉上核の体内時計

概日リズムを制御する体内時計は、脳の視床下部の一部である視交叉上核にある。体内時計が持つ周期（“約”24時間）と地球の自転周期（24時間）とのずれは、周囲の光の情報が眼の網膜を通して視交叉上核に伝えられて、体内時計が毎日リセットされることで、解消される。視交叉上核の発振する時刻情報は全身に送られ、さまざまな身体機能を調節する。

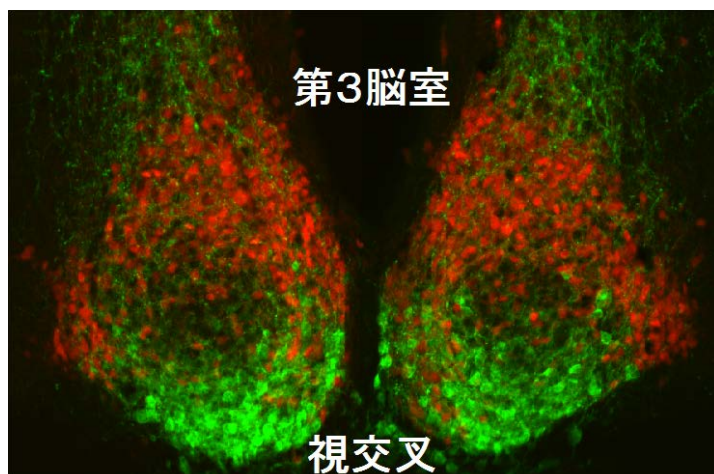


図2. 視交叉上核の神経ネットワーク

視交叉上核はさまざまなタイプの神経細胞が互いにコミュニケーションを取り合い、概日リズムを発振している。視交叉上核に含まれる代表的な2種類の神経細胞、バソプレシン産生神経細胞と血管作動性腸間ペプチド産生神経細胞を、それぞれ赤と緑に染色した。下部に存在する血管作動性腸間ペプチド産生神経細胞（緑）が上方に細い神経突起を伸ばしているのが観察される。

News Release

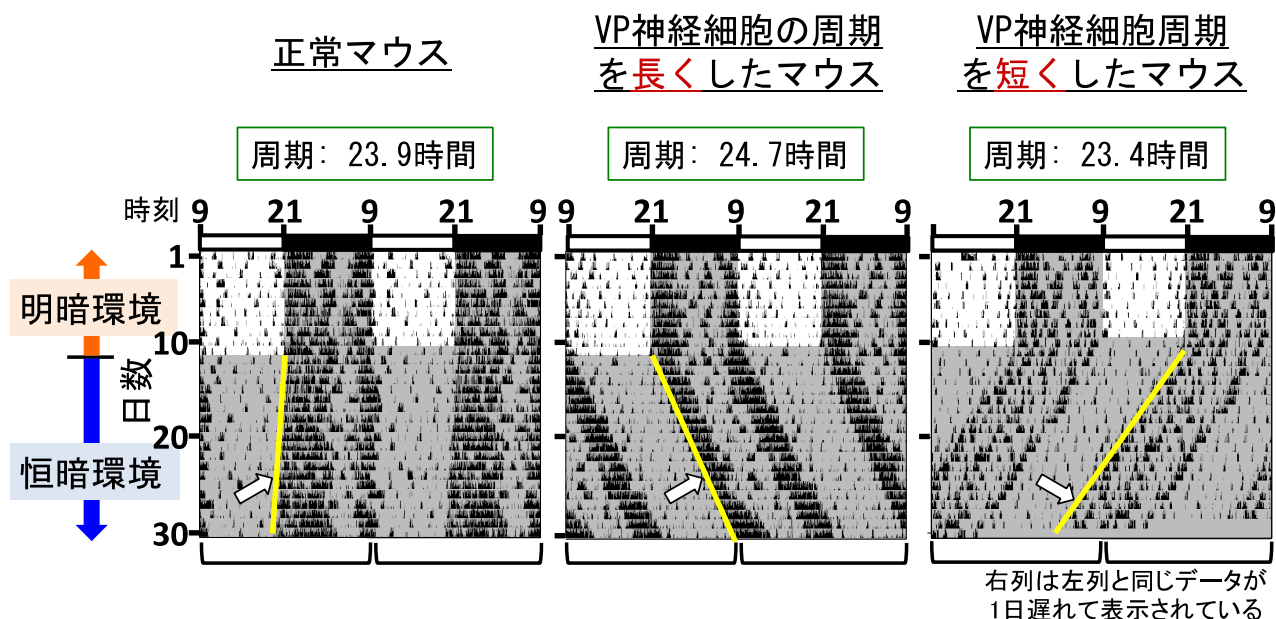


図3. 行動の概日リズム

細かい縦線はその時刻に動いたことを表す。マウスは夜行性なので、夜に主に活動する。体内時計の働きで、恒暗環境（一日中消灯）でもマウスは明瞭な行動の概日リズムを示す。バソプレシン（VP）産生神経細胞が生み出すリズムの周期に応じて、行動リズムの周期も変化する。矢印で示されている実線が垂直なら周期が24時間。

【本件に関するお問い合わせ先】

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

【広報担当】

金沢大学総務部広報室戦略企画係
桶作 彩華（おけさく あやか）
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