

令和8年1月29日

各報道機関担当記者 様

体内時計中枢の基本メカニズムを解明

金沢大学医薬保健学総合研究科医学専攻博士課程4年の王墨涵、医薬保健研究域医学系の三枝理博教授らの研究グループは、体内時計中枢である視交叉上核の神経ネットワークが頑強な概日リズムを生み出すための基本メカニズムを解明しました。

ヒトを含む哺乳類では、昼夜の変化に対応して、睡眠や行動、体温、ホルモン分泌などが約24時間の周期で調節されています。このような1日のリズムは概日（サーカディアン）リズムと呼ばれています。概日リズムを生み出す体内時計の中枢は、脳の視床下部にある視交叉上核に存在します。視交叉上核は多種・多数の神経細胞からなる神経ネットワークですが、どのようにして強く安定した概日リズムを生み出しているのか、その詳しい仕組みはこれまで十分に分かっていませんでした。

本研究では、視交叉上核の中で、バソプレシン（※1）を産生する神経細胞と血管作動性腸管ペプチド（※2）を産生する神経細胞が、互いに影響を及ぼし合うフィードバック回路を形成し、この細胞間のやり取りによって、約24時間周期の安定した概日リズムが生み出されていることが明らかになりました。

時差を伴う旅行や交代制勤務、概日リズム睡眠覚醒障害（※3）などにより体内時計が昼夜の変化と合わなくなると、日常生活にさまざまな支障が生じます。そのため、概日リズムがどのように作られているのかを理解することは、健康を維持するうえで非常に重要です。本研究の成果は、将来、睡眠障害や自律神経の乱れ、メタボリックシンドロームなど、体内時計の乱れに起因するさまざまな疾患や健康障害の予防・治療につながることを期待されます。

本研究成果は、2026年1月5日に英国科学誌『Nature Communications』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

ヒトを含む哺乳動物の行動や睡眠・覚醒、体温、ホルモン分泌、自律神経機能などのさまざまな身体機能は、体内時計によって約 24 時間周期のリズム（概日リズム、サーカディアンリズム）に調節されています。これは、昼夜の変化に合わせて身体の状態を最適に保つための仕組みと考えられています。

時計遺伝子（※4）の発見により、細胞の中には約 24 時間周期で動く分子レベルの仕組み（細胞時計、TTFL：転写翻訳フィードバックループ）が存在することが分かってきました。細胞時計は体中のほぼ全ての細胞が持っています。しかし、細胞時計は精度が高いわけではなく、細胞ごとに周期には数時間のばらつきがあります。それにもかかわらず、私たちの身体全体では正確な 24 時間リズムが保たれています。この正確なリズムを作り出しているのが、脳の視床下部にある中枢時計・視交叉上核です。視交叉上核は、全身の数多くの細胞時計を同期させ、個体として統一の取れた概日リズムを維持する役割を担っています。中枢時計の働きは、末梢の細胞と共通である細胞内の時計遺伝子だけでは説明できず、視交叉上核内の神経細胞ネットワークが重要であると考えられてきましたが、その動作原理の詳細は不明でした。

【研究成果の概要】

血管作動性腸管ペプチド（VIP）を欠損したマウスは、約 22.5 時間という短い周期で、しかも弱い概日リズムを示します。本研究では最新の生体内長期神経活動計測法と遺伝子工学を駆使し、この短く弱いリズムが、視交叉上核内のバソプレシン産生神経細胞によって生み出されていることを明らかにしました。

一連の実験結果から、次の仕組みが明らかになりました。

- ① バソプレシン産生神経細胞は概日リズムを生み出す時計細胞であり、本来の周期はやや短く（約 22.5 時間）、リズムの揺れも小さい。
- ② このリズムに合わせて VIP 産生神経細胞が活動し、VIP を放出する。
- ③ 放出された VIP は、バソプレシン産生神経細胞に作用し、リズムを遅らせて周期を 24 時間に整えるとともに、揺れを大きくする。

このようなフィードバックループの仕組みによって、視交叉上核は乱れにくく安定した概日リズムを生み出していることが分かりました。例えば、ブランコに乗った子どもの背中を押すことで揺れが大きくなり、揺れの周期も長くなる様子に似ています。私たちは、この視交叉上核の神経ネットワークがつくる仕組みを、細胞内の分子レベルの時計メカニズムである TTFL にちなみ、**SNFL（視交叉上核神経性フィードバックループ：SCN Neuronal Feedback Loop）**と名付けました。

【今後の展開】

今後は、バソプレシン産生神経細胞と VIP 産生神経細胞の間で、どのような分子の仕組みによって情報がやり取りされているのか、またバソプレシン産生神経細胞のリズム周期が他の細胞より短くなる理由など、SNFL の詳細をさらに解明していく予定

です。

現代社会では生活リズムが乱れやすく、体内時計の乱れは睡眠障害だけでなく、うつ病やがん、メタボリックシンドロームなどの発症リスクを高めることが報告されています。中枢時計の仕組みを明らかにし、概日リズムを調整する技術の開発につなげることで、体内時計の乱れに起因するさまざまな健康障害に対する新たな予防法や治療法が見いだされることが期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、武田科学振興財団、テルモ生命科学振興財団、光科学技術研究振興財団、小柳財団、ノバルティス科学振興財団、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラムの支援を受けて実施されました。

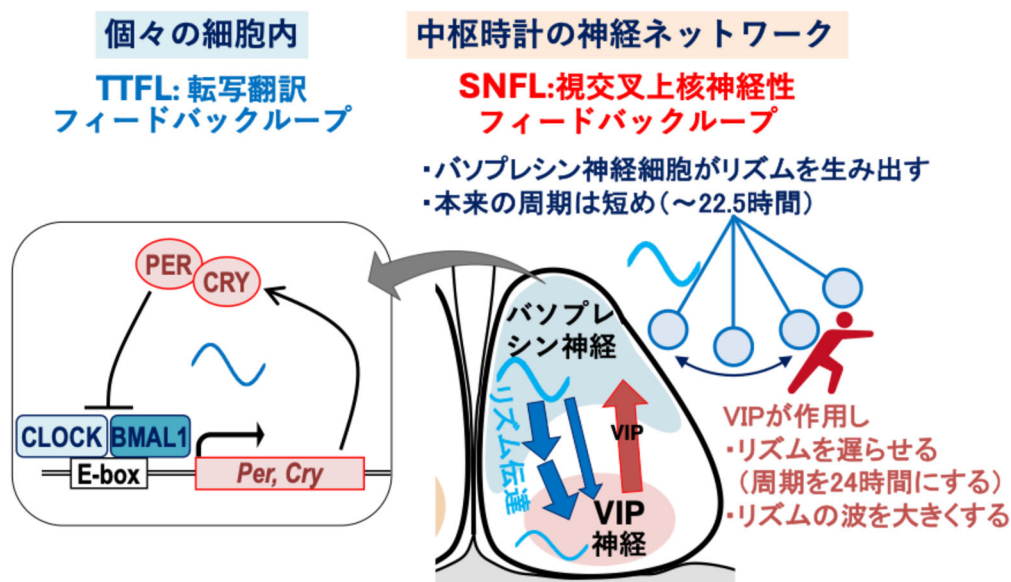


図1 視交叉上核のフィードバック神経回路が強く安定した概日リズムを生み出す

体内時計中枢である視交叉上核は、約二万の神経細胞からなる神経ネットワークであり、それぞれの細胞は、時計遺伝子による細胞内の時計分子メカニズム (TTFL) を持っている。視交叉上核が中枢時計として機能するために、TTFL は必要であるが、十分ではない。細胞内メカニズムに加えて、バソプレシン産生神経細胞と VIP 産生神経細胞が互いに影響し合う (フィードバック神経回路 SNFL を介した双方向性のコミュニケーション) ことで、強固で安定した約 24 時間周期の概日リズムを生み出している。

【掲載論文】

雑誌名 : *Nature Communications*

論文名 : Neuronal feedback loop of the suprachiasmatic nucleus generates robust circadian rhythms

(視交叉上核における神経性フィードバックループが堅牢な概日リズムを生成する)

著者名 : Mohan Wang, Yusuke Tsuno, Yubo Peng, Md Tariqul Islam, Ayako Matsui, Takashi Maejima, and Michihiro Mieda

(王墨涵、津野祐輔、彭雨波、モハメド・タリクル・イスラム、松井綾子、前島隆司、三枝理博)

掲載日時 : 2026 年 1 月 5 日にオンライン版に掲載

DOI : 10.1038/s41467-025-68218-x

URL : <https://www.nature.com/articles/s41467-025-68218-x>

【用語解説】

※1 バソプレシン

9 アミノ酸からなるペプチド。ヒトを含むほとんどの哺乳類のバソプレシンは第 8 番目のアミノ酸がアルギニンであることから、アルギニンバソプレシン (AVP) と呼ばれる。抗利尿ホルモンとしての機能が良く知られており、視床下部から放出され腎臓での水の再吸収を増加させることで、利尿を妨げる働きをする。しかし、視交叉上核が産生するバソプレシンは、抗利尿ホルモンとしての役割は持たず、その役割の詳細は未知である。

※2 血管作動性腸管ペプチド (VIP)

28 アミノ酸残基で構成されるペプチドホルモン。血管を広げて血液量を増やす作用を持つホルモンとして発見された。消化管、膵臓、脳の視床下部の視交叉上核を含む部位で産生される。視交叉上核において血管作動性腸管ペプチド陽性細胞は、網膜からの直接投射を受け、環境光によって概日リズムのタイミングを調節する機能を持っている。またこのペプチドを欠損することで、概日リズムが障害されることが明らかになっている。

※3 概日リズム睡眠覚醒障害

体内時計に起因する覚醒と睡眠の周期やタイミングが、社会生活を送る上で望ましい時間帯からずれてしまう睡眠障害の総称。主なものに、4～5 時間以上の時差時間

帯のフライトにより心身不調が起こる時差型（時差ぼけ）、交代勤務に起因する交代勤務型、早すぎる時間に目覚めてしまう睡眠相前進型、睡眠をとる時間が後退してしまう睡眠相後退型、周期が24時間からずれてしまう自由継続型がある。

※4 時計遺伝子

概日リズムや体内時計をつかさどる遺伝子群を指す。現在、中核時計遺伝子と呼ばれているのは、Per1、Per2、Cry1、Cry2、Clock、Bmal1 の4ファミリー6種である。これらの遺伝子の変異体の多くは、概日リズムの異常を示す。ショウジョウバエから最初の時計遺伝子 Period が単離された後、哺乳類にも存在することが明らかになった。時計遺伝子が転写・翻訳され、産生された時計タンパク質が、自分自身の転写制御を抑制するフィードバックループ（TTFL：transcription-translation feedback loop）を形成し、このループが1回転するのに約24時間かかることが、細胞レベルでの概日リズム発振の分子機構の本体と考えられている。

【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

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

山田 里奈（やまだ りな）

TEL：076-265-2109

E-mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp