

令和8年8月7日

各報道機関文教担当記者 様

体内時計の「夜をつくるイオンチャネル」を特定 —夜間に神経活動を抑制する新たな仕組みを解明—

金沢大学医薬保健学総合研究科医学専攻博士課程4年のジェフン・ジュン、医薬保健研究域医学系の前島隆司准教授、津野祐輔講師、三枝理博教授と、北海道大学、東京大学の共同研究グループは、**脳内の体内時計中枢において、夜間の神経活動を抑制する仕組みの中核を担うイオンチャネルを新たに特定しました。**

特定されたのは GIRK チャネル（※1）と呼ばれるイオンチャネルで、活性化されると細胞内から細胞外へカリウムイオンを流出させ、神経細胞の活動を抑える働きをします。本研究により、GIRK チャネルが、体内時計中枢である視交叉上核において、昼と夜で異なった神経活動パターン作り出す中心的な役割を担うことが明らかになりました。研究グループは、視交叉上核を構成する神経細胞のうち、プロキネティシン2（Prok2）（※2）というシグナル分子を放出する特定の細胞集団に着目して研究を進めました。その結果、Prok2 産生神経細胞は昼間に活動が高く、夜間には低下するという日内リズムを持っており、その夜間の活動を抑制させる分子実体として GIRK チャネルが働いていることを突き止めました。さらに、遺伝子工学的手法を用いて、マウスの Prok2 産生神経細胞から GIRK チャネルを除去すると、神経活動の日内リズムが失われるだけでなく、マウスの一日の活動リズムが乱れることも示されました。特に、夜行性のマウスにおいて夜間に活動を開始する時刻が著しく遅れるという特徴は、ヒトの概日リズム睡眠・覚醒障害（※3）のうち、いわゆる朝寝坊型の睡眠相後退症候群の症状と類似しています。**本研究は、体内時計が昼と夜で活動を切り替える分子メカニズムの理解を大きく前進させる成果であるとともに、睡眠・覚醒障害や自律神経機能の異常など、体内時計の乱れに起因する疾患の新たな予防と治療法の開発につながることで期待されます。**

本研究成果は、2026年7月31日に米国科学誌『The Journal of Neuroscience』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

ヒトを含む哺乳類は、昼夜の生活リズムに合わせて体内環境を調節するため、脳内に視交叉上核（しこうさじょうかく）という体内時計の司令塔（中枢時計）を備えています。視交叉上核から発せられる時間情報は、脳や自律神経系、消化器、循環器など全身の組織へ伝えられ、それぞれの生理機能が適切な時刻に効率よく働くように調節されています。視交叉上核は性質の異なる複数種の神経細胞から構成されており、それらが相互に情報をやり取りすることで、約 24 時間周期の安定したリズムを作り出しています。このリズムの源となる仕組みとして、時計遺伝子（※4）が約 24 時間周期で転写—翻訳を繰り返す過程がよく知られています。近年では、この時計遺伝子が生み出すリズムを体内の時刻情報として、脳や全身へ伝えるためには、神経細胞同士が電気的な活動によって情報伝達を行うことが不可欠であることが分かってきました。実際に、視交叉上核の多くの神経細胞は、昼間に活発に活動し、夜間には活動を低下させる日内リズムを示します。一般的に、神経細胞の電気的活動は、細胞膜に存在するさまざまな種類のイオンチャネルの相互作用によって精緻に制御されています。しかし、昼と夜で神経細胞の活動を切り替えるスイッチ役となるイオンチャネルが何なのか、またどのように働くのかについては十分に分かっていませんでした。

【研究成果の概要】

本研究では、視交叉上核を構成する神経細胞のうち、一日の行動リズムの制御に重要な役割を担うと考えられているプロキネティシン 2（Prok2）産生神経細胞に着目して研究を進め、以下の成果を得ました。

- ① Prok2 産生神経細胞は、昼間に高い興奮性を示し、夜間には興奮性が低下するという日内変動を示すことを、電気生理学的解析により明らかにしました。
- ② GIRK チャネルは夜間特異的に G タンパク質依存的な活性化を受け、膜電位（※5）を持続的に過分極させることで、神経活動を抑制していることを明らかにしました。
- ③ 免疫蛍光染色および遺伝子解析により、Prok2 産生神経細胞では、GIRK1 および GIRK3 が GIRK チャネルを構成するサブユニットとして発現していることを明らかにしました。
- ④ in vivo ゲノム編集（※6）により、Prok2 産生神経細胞特異的に GIRK3 を欠失させると、夜間の神経活動の抑制が消失するとともに、マウスの一日の活動リズムに異常（活動開始時刻の遅延や概日リズム周期の延長など）が生じることを明らかにしました。
- ⑤ さらに、Prok2 産生神経細胞特異的に GIRK3 を欠失させると、視交叉上核回路の神経活動パターンにも変化が生じることを明らかにしました。

以上の結果から、GIRK チャネルは Prok2 産生神経細胞において夜間特異的な抑制機構の中核として機能し、神経細胞が夜間に活動しにくい状態を作り出すことで、昼夜の活動の切り替えを支えていることが明らかになりました。さらに、GIRK3 を欠失させると行動リズムや視交叉上核回路の神経活動に変化が生じることから、この機構が体内時計機能の維持に重要な役割を果たしていることが示唆されました。

【今後の展開】

本研究では、体内時計の中枢である視交叉上核において、Prok2 産生神経細胞が昼と夜で活動状態を切り替える仕組みの一端を明らかにしました。本研究で観察されたマウスの活動リズムの異常は、ヒトの概日リズム睡眠・覚醒障害で観察される症状と類似していますが、ヒトで同様の仕組みが働いているかについては今後の検証が必要です。

本研究を端緒として、体内時計が昼と夜の違いを作り出す分子メカニズムの理解がさらに進むことで、体内時計の乱れに起因する疾患に対する新たな治療戦略の創出が期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（課題番号：JP24K02137（前島隆司）、JP22H04926（山崎美和子）、JP25K02440（三枝理博））、先端バイオイメージング支援プラットフォーム、武田科学振興財団、テルモ生命科学振興財団、難治疾患研究所、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2135（ジェフン・ジュン、王墨涵）の支援を受けて実施されました。

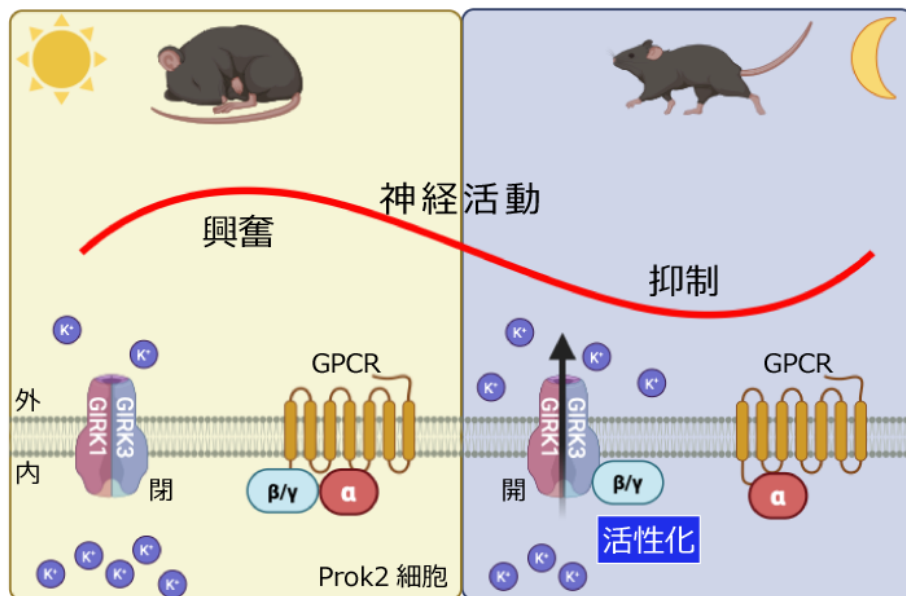


図1 夜間特異的な GIRK チャネルの活性化により、昼夜の電氣的活動の差を生じる様子。

視交叉上核の Prok2 産生神経細胞には GIRK1 と GIRK3 サブユニットで構成される GIRK チャネルが発現する。GIRK チャネルが夜間特異的に活性化され、 K^+ イオンを通す穴が開く。 K^+ イオンの流出に伴って膜電位が低くなることで神経細胞の興奮が抑えられる。GIRK チャネルは G タンパク質共役型受容体 (GPCR) により活性化されることがよく知られてはいるが、夜間特異的に活性化されるメカニズムの解明は今後の課題である。

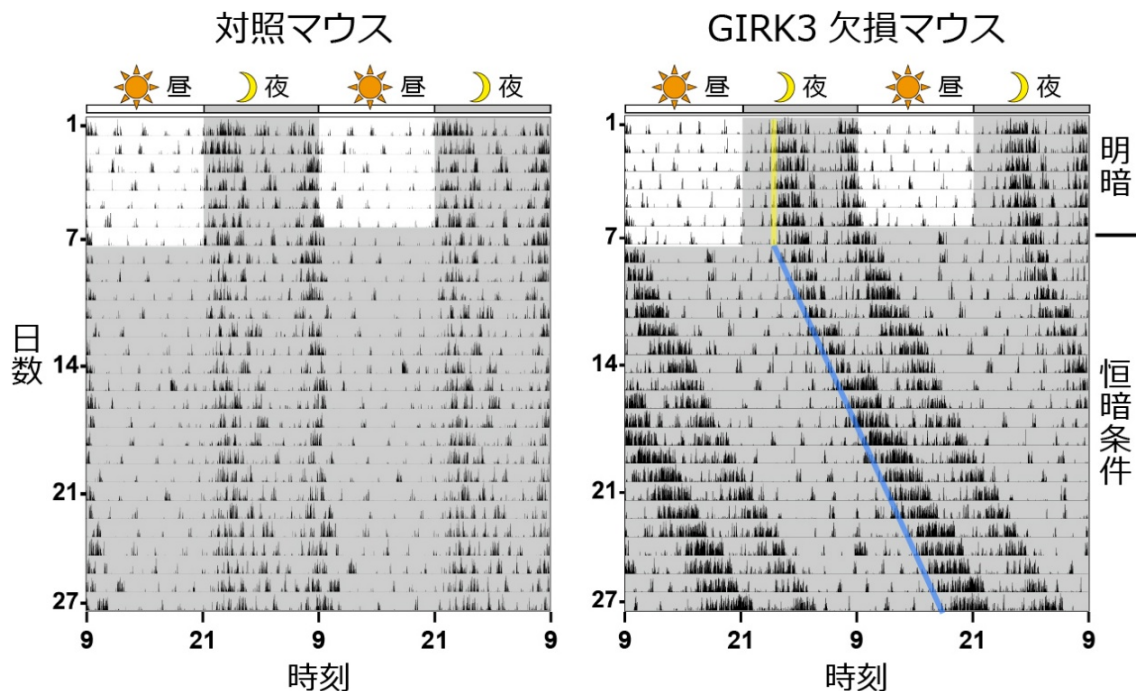


図2 対象マウス(左)と Prok2 産生神経細胞特異的 GIRK3 欠損マウス(右)の活動リズム

黒線の模様からマウスが活動している時間が分かる。横軸には単位時間当たりの活動量（黒線）を2日分（48時間）並べ、縦軸にはそのようなデータを3週間分配置している。背景が灰色の時間帯では照明が落ちている。通常、夜行性のマウスは夜になるとすぐに行動を開始するが、GIRK3 欠損マウスでは照明が落ちてから約3時間経ってからようやく行動を開始した（黄色線）。また、昼に光が差さない恒暗条件（7日目以降）では、対象マウスは約24時間周期の概日リズムを示したが、GIRK3 欠損マウスは24.5～25.1時間の長いリズム周期を示した（青線：行動時間帯が毎日少しずつ右にずれていくことで判断される）。

【掲載論文】

雑誌名： *The Journal of Neuroscience*

論文名： GIRK Channels Regulate Circadian Rhythms of Excitability in Prokineticin 2 Neurons of the Suprachiasmatic Nucleus and Modulate Behavioral Circadian Rhythms.

（GIRK チャンネルは、視交叉上核のプロキネシン2産生ニューロンにおける興奮性の概日リズムを制御し、行動の概日リズムを調節する）

著者名： Jaehun Jung, Takashi Maejima, Miwako Yamasaki, Yusuke Tsuno, Mohan Wang, Yuichi Hiraoka, Masahiko Watanabe, and Michihiro Mieda

（ジェフン・ジュン、前島隆司、山崎美和子、津野祐輔、王墨涵、平岡優一、渡辺雅彦、三枝理博）

掲載日時：2026 年 7 月 31 日にオンライン版に掲載

DOI：10.1523/JNEUROSCI.0260-26.2026

URL：https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0260-26.2026

【用語解説】

※1 GIRK チャネル

G タンパク質共役型内向き整流性カリウムチャネル（G protein-coupled Inwardly Rectifying K⁺ channel）の略称。神経細胞の膜に存在するイオンチャネルの一種で、G タンパク質によって活性化されるとカリウムイオン（K⁺）を細胞外へ流出させ、神経細胞を活動しにくい状態にする。

※2 プロキネティシン 2（Prokineticin 2: Prok2）

細胞から分泌される 81 アミノ酸からなるペプチド（アミノ酸がつながった分子）の一種。さまざまな細胞で情報を伝えるシグナル分子として働く。脳の体内時計中枢である視交叉上核にも発現し、核内の神経細胞間の情報伝達を担うとともに、視交叉上核内で作り出された時間情報を他の脳領域へ伝える役割も担っている。

※3 概日リズム睡眠・覚醒障害

体内時計の機能異常によって、覚醒と睡眠の周期やタイミングが社会生活に適した時刻からずれてしまう睡眠・覚醒障害の総称。代表的なものに、航空移動によって心身の不調が生じる時差型（時差ぼけ）、交代勤務に伴って生じる交代勤務型、通常より早い時刻に眠くなり早朝に目覚める睡眠相前進型、睡眠や起床の時刻が大きく後ろへずれる睡眠相後退型、周期が 24 時間より長くなり就寝・起床時間が毎日少しずつ遅れていく非 24 時間型（自由継続型）などがある。

※4 時計遺伝子

細胞内で約 24 時間周期の概日リズムを生み出す遺伝子群。*Clock*、*Bmal1*、*Per1/2*、*Cry1/2* 遺伝子などが知られている。これらが互いに作用しながら周期的に働くことで、体内時計のリズムが維持されている。時計遺伝子は多くの遺伝子の発現を制御しており、神経細胞の昼夜の活動リズムを生み出すイオンチャネルやその機能を調節する分子の発現にも影響を与えていると考えられている。

※5 膜電位

細胞膜の内側と外側の間に生じる電気的な電位差のこと。細胞膜に発現するイオンチャネルを通してナトリウムイオン（Na⁺）やカリウムイオン（K⁺）などが出入りすることで変化する。活動電位の発生に関わる電位依存性チャネル群が存在する一方で、基底レ

ベルの膜電位を定める漏洩（背景）チャネル群が存在している。一般的に、基底レベルの膜電位が低くなる（過分極する）と活動電位が生じにくくなる。本研究では、GIRK チャネルがそのような夜間特異的な漏洩チャネルとして働き、カリウムイオンの流出によって膜電位が低下（過分極）して、神経細胞の活動が抑えられることが示された。

※6 in vivo ゲノム編集

生体内（in vivo）で目的の遺伝子を改変または除去する遺伝子工学的手法。遺伝情報を持つ DNA を切断する酵素 Cas9 と標的となる遺伝子を認識するガイド RNA を利用して行われる。本研究では、Prok2 産生神経細胞だけで Cas9 と GIRK3 のガイド RNA が発現するように工夫して、GIRK3 遺伝子を選択的に欠損させた。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授

前島 隆司（まえじま たかし）

TEL : 076-265-2173

FAX : 076-234-4224

E-mail : tmaejima@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