

平成 27 年 3 月 5 日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

体内時計のペースメーカー細胞を特定

～ 睡眠覚醒を司るキープレイヤー ～

研究成果のポイント

1. 体内時計の中樞が脳の視交叉上核にあることは知られていたが、視交叉上核内のどの細胞群が時計の調節を行なっているのかは分かっていなかった。
2. 体内時計のペースメーカーとしてはたらく神経細胞群を特定した。
3. この細胞群からの神経伝達が体内時計の同調において重要であることを示した。
4. 行動リズムをリモートコントロールでオン・オフできるマウスを世界で初めて開発した。

国立大学法人 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (International Institute for Integrative Sleep Medicine, WPI-IIIS) 柳沢正史機構長は、米国テキサス大学サウスウェスタン医学センターの Joseph S. Takahashi 教授らとの共同研究により、マウス脳内に体内時計を調節するペースメーカー細胞が存在することを証明しました。体内時計は脳の視床下部、視交叉上核内にある神経細胞によって調節されていることはすでに知られていましたが、具体的にどの細胞群が中心的な役割を担っているのかは明らかになっていませんでした。本研究では、視交叉上核にあるニューロメジンS産生細胞群が、マスタークロックとして機能していることを、世界で初めて突き止めました。

この成果は、2015年3月4日(日本時間5日午前2時)付で「Neuron」誌オンライン版にて公開される予定です。

研究の背景

視床下部の視交叉上核は、全身の生化学的、生理学的及び行動学的プロセスにおける約 24 時間の概日リズムを制御しており、複数の遺伝子が関与するフィードバック機構によってリズムが形成されていることが知られています。マウスの視交叉上核は、100 以上の神経伝達物質・神経ペプチド、サイトカイン、成長因子などを分泌する約 20,000 個のニューロン群を含んでおり、これらシグナリング分子の一部は、視交叉上核ニューロン間で周期の長さと同調させるプロセスである、細胞間カップリングに関与していると考えられています。しかし、視交叉上核のどのセルタイプが体内時計の同調現象に関与しているのかは未知でした。

研究内容と成果

研究グループは、視交叉上核のみで産生される神経ペプチド、ニューロメジン S (NMS) に注目しました。マウスを用いた最新の分子遺伝学的手法を組み合わせることにより、NMS を産生する神経細胞群の体内時

計を任意のタイミングで可逆的に操作し、行動リズムをリモートコントロールでオン・オフできる世界初のシステムを構築しました。そしてこの系を用いることで、次の諸点を明らかにしました：

- (1) NMS 細胞群のクロック分子 (*Bmal1*, *Per2*) の振動を止めると、視交叉上核全体および行動のリズムもなくなる。
- (2) クロック分子の長周期変異体 *Clock^{Δ9}* の発現により NMS 細胞群のリズム周期を遅くすると、視交叉上核全体および行動のリズムも遅くなる。
- (3) NMS 細胞群からの神経伝達を阻害すると、視交叉上核全体および行動のリズムがなくなる。

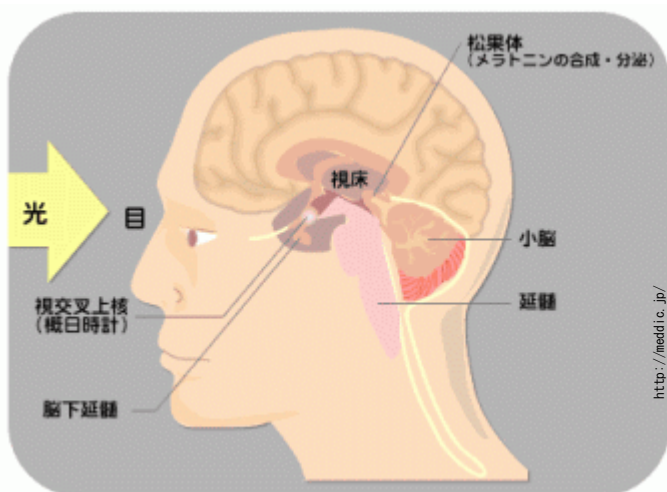
これらの結果は、視交叉上核にある神経細胞の約 40% を占める NMS 産生細胞群が、マスタークロックとして機能していることを明確に示しています。ただし興味深いことに、NMS そのものをノックアウトしても何も起こらなかったことから、このプロセスにおいて重要な神経伝達物質は未だ不明です。

今後の展開

NMS 細胞群が使っている神経伝達物質がまったく未知のものなのか、あるいは既知のもの組み合わせなのかなど、実態をさらに追求していくことで、体内時計の同調現象の全容解明につながります。さらにこの神経細胞群をターゲットとして、概日リズム障害に関連した疾患の診断・治療が可能になると期待されます。

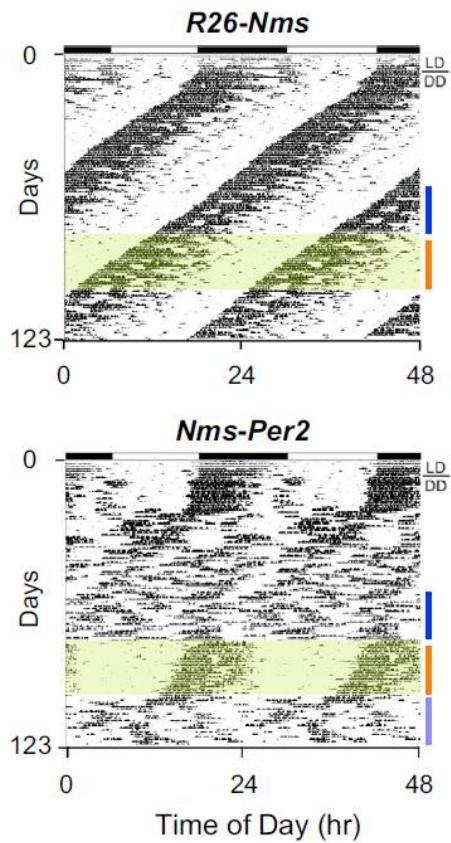
*本研究は、米国国立衛生研究所およびハワード・ヒューズ医学研究所の支援により実施されました。また、国際統合睡眠医科学研究機構 (IIS) は、文部科学省・世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) により支援を受け、設立されました。

参考図



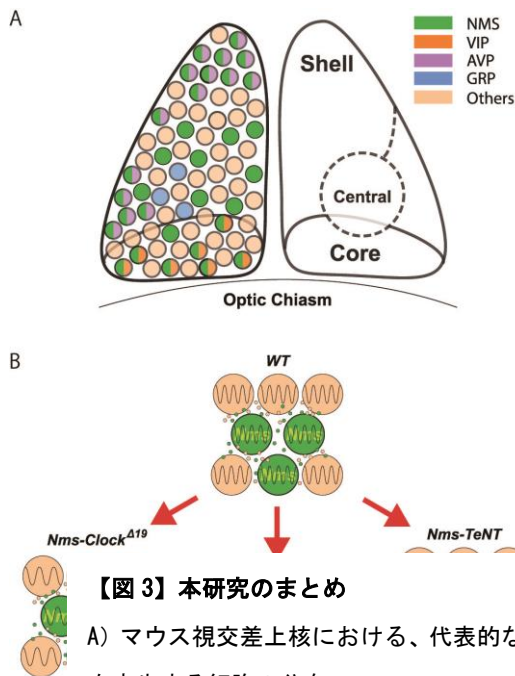
【図1】体内時計の中枢、視交叉上核

約 24 時間（概日周期）を刻む体内時計は身体中のほぼ全ての細胞に存在するが、全身の時計を統合するマスタークロックは脳の視床下部の視交叉上核にある。眼の網膜には周囲の明るさを感じ取る特別な神経細胞があって、この細胞からのシグナルが直接に視交叉上核に送られることによって体内時計が毎日リセットされ、地球の自転と同期している。



【図2】 行動リズムのリモートコントロールの例

NMS ニューロンにおける *Per2* 遺伝子発現の振動を薬物 (Dox) 投与でコントロールできるようにしたマウス (下図) では、振動オフ時には概日リズムが乱れるが、オンにしたとき (黄色の領域) は対照マウス (上図) に類似したリズムが回復する。オフに戻すと再びリズムが乱れる。



【図3】 本研究のまとめ

- A) マウス視交差上核における、代表的な神経ペプチドを産生する細胞の分布。
- B) NMS 細胞群 (緑) のリズムを操作すると、行動リズムに同じ変化が反映されることから、この細胞群が体内時計の統合に必要充分であることが判る。

掲載論文

【題名】

Neuromedin S-Producing Neurons Act as Essential Pacemakers in the Suprachiasmatic Nucleus to Couple Clock Neurons and Dictate Circadian Rhythms

【著者名】

Ivan T. Lee, Alexander S. Chang, Manabu Manandhar, Yongli Shan, Junmei Fan, Mariko Izumo, Yuichi Ikeda, Toshiyuki Motoike, Shelly Dixon, Jeffrey E. Seinfeld, Joseph S. Takahashi, Masashi Yanagisawa

【掲載誌】

Neuron 85, 1086-1102 2015年3月4日号(米国東部時間午後12時オンライン版掲載予定)

お問い合わせ先

柳沢 正史(やなぎさわ まさし)

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS)機構長/教授