



概日リズム中枢の神経細胞ネットワークを新手法で可視化 —神経細胞同士のコミュニケーションのメカニズムを解明—

研究成果のポイント

- ・ほ乳類の生物時計中枢の神経細胞ネットワークの可視化に成功。
- ・多数の神経細胞から細胞内カルシウム濃度変化を数日にわたり計測。
- ・神経細胞同士が相互連絡することで、正確かつ強靱な1日のリズムが形成されることを解明。
- ・今後の睡眠覚醒リズム障害の予防や治療、時間治療法の開発などへの応用に期待。

研究成果の概要

睡眠覚醒をはじめとする約1日周期の体内の様々なリズム（概日リズム）は、脳視床下部の視交叉上核こうきじょうかくに存在する生物時計によってつくられます。視交叉上核では、約2万個の神経細胞がネットワークを形成していますが、今まで細胞間のコミュニケーションを解析する良い方法がありませんでした。本研究では、蛍光カルシウムセンサーと高感度イメージング法により、細胞内カルシウム濃度の変化を指標に神経細胞の活動を計測することで、視交叉上核の神経細胞ネットワークの高精度の可視化に世界で初めて成功しました。細胞内カルシウム濃度変化の概日リズムを網羅的に解析した結果、視交叉上核の生物時計では、異なる性質を持つ神経細胞集団のネットワークが互いに連絡することで、正確で強靱なリズムを刻むことを明らかにしました。

そして、本研究で開発した新しいイメージング手法を用いることで、今後神経ネットワークレベルでの生物時計の解明をさらに進めることができます。概日リズムの破綻は、体と心に様々な変調を引き起こすことが知られており、24時間社会を迎えた現代社会において、生物時計のメカニズム解明とリズム調整法の開発は最優先で取り組む課題です。本研究成果は、今後の睡眠覚醒リズム障害の予防や治療、時間治療法の開発など広く応用が期待されます。

なお、本研究成果は2012年12月4日に科学雑誌「Proceedings of the National Academy of Sciences」のオンライン速報版 (<http://www.pnas.org/>) で公開されました。また、文部科学省先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」及び文部科学省特別研究経費「先端的な光イメージング研究拠点形成プロジェクト」などの助成を受けて行われました。

論文発表の概要

研究論文名：Topological specificity and hierarchical network of the circadian calcium rhythm in the suprachiasmatic nucleus（視交叉上核における概日カルシウムリズムの位相特異性と階層的ネットワーク）

著者：氏名 榎木亮介（北海道大学大学院医学研究科）、黒田茂（公立はこだて未来大学）、小野大輔

(北海道大学大学院医学研究科), Mazahir T Hasan (ドイツマックスプランク研究所), 上田哲男 (北海道大学電子科学研究所), 本間さと (北海道大学大学院医学研究科), 本間研一 (北海道大学大学院医学研究科)

公表雑誌: 米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Sciences)

公表日: 米国東部時間 2012年12月4日

研究成果の概要

(背景)

哺乳類の概日リズムの中核は、脳深部の視床下部の視交叉上核に存在します。リスやネズミなどのげっ歯類の視交叉上核は、右脳と左脳の両脳で約2万個の神経細胞からなる小型の神経集団であり、網膜からの外界の光情報を受け取り、光環境情報を統合して全身の細胞に情報を発振し、最終的に睡眠や覚醒といった約24時間の動物行動のリズムを制御します。近年の研究により、視交叉上核の1つひとつの神経細胞は、時計遺伝子の発現パターンや放出する神経伝達物質など、様々なレベルで多種多様な特性を持つことがわかってきました。また神経細胞同士は、シナプス結合や液性因子などにより相互にコミュニケーションすることや、ネットワーク内で部位特異的な機能があるなど、視交叉上核は単純な細胞の集合体ではなく、細胞間や領域間で情報連絡を行う神経ネットワークであることがわかってきました。しかしながら、従来の電気生理学的手法や発光タンパク質を用いた可視化解析では得られる情報が不十分で、神経細胞同士のコミュニケーションの方法や、神経細胞ネットワークとしての働きを詳細かつ正確に捉えることはできていませんでした。

(研究手法)

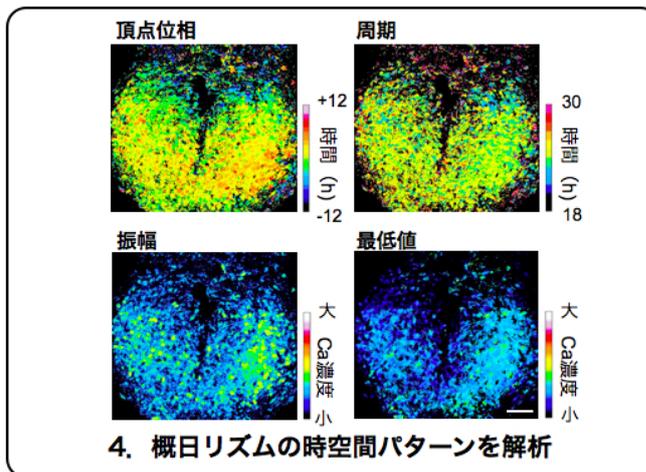
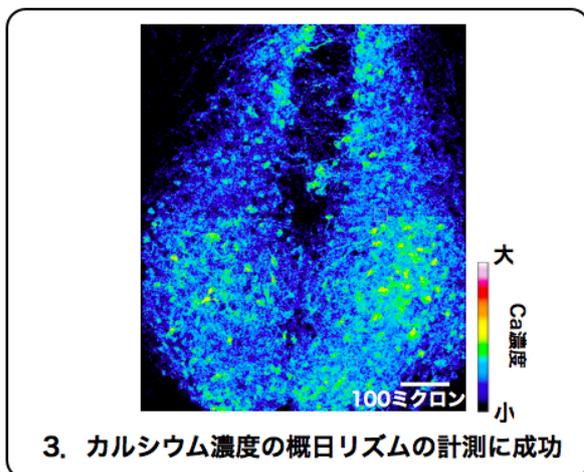
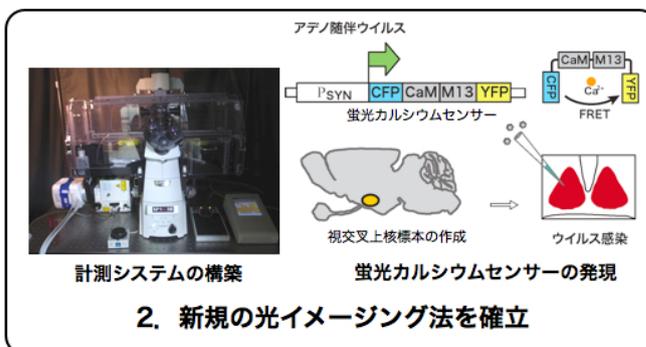
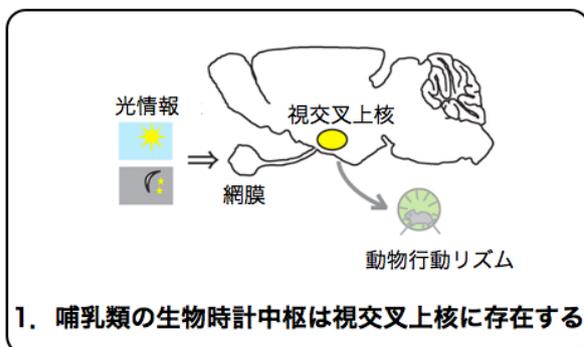
本研究では、超高感度カメラと共焦点顕微鏡などからなる長期イメージング観察用のシステムを独自に構築することで、超微弱光照射でのイメージング観察を可能とし、数日に渡る神経ネットワークの活動の計測を可能としました。さらにアデノ随伴ウイルスを用い、蛍光カルシウムセンサーを視交叉上核の神経ネットワークに発現させる実験手法を確立しました。これにより、視交叉上核に存在する全ての細胞から、概日カルシウムリズムを測定することに世界で初めて成功しました。さらに、得られた計測データから、概日リズムを特徴づけるリズムパラメーターを自動的に計測し、空間的に疑似カラー表示する独自のプログラムを作成し、概日カルシウムリズムの時空間パターンを解析することにも成功しました。

(研究成果)

概日カルシウムリズムの視交叉上核内の領域間や細胞間の概日リズムの性質の違いを比較することで、視交叉上核には少なくとも2つの異なる振動体(リズムを刻む細胞集団)が存在し、これらの領域は普段は細胞間連絡をしていることがわかりました。さらに研究では、神経活動を阻害する薬剤を投与することで、これらの2振動体は独自にリズムを刻み始めることを見出しました。これらの結果は、視交叉上核の神経ネットワークは、神経細胞の細胞間や領域間の相互連絡により、全体として正確で強靱な概日リズムを刻むことを示しています。

(今後への期待)

本研究で開発した新たな観察手法により、今後はより詳細な神経細胞ネットワークの作動メカニズムの解明に繋がると期待されます。特に、概日リズムの破綻は様々な体と心の変調を引き起こし、様々な非生物学的な環境に24時間晒される現代社会において、そのメカニズムの解明は最優先で取り組む課題であり、概日リズムを神経ネットワークレベルで理解することは、医学研究や臨床治療への応用まで含めた研究が可能になると期待されます。



お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究科・光バイオイメージング部門 助教 榎木 亮介 (えのき りょうすけ)

TEL : 011-706-4780 FAX : 011-706-4737 E-mail : enoki@pop.med.hokudai.ac.jp

ホームページ :

<http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~a10071/> (時間医学講座)

<http://www.med.hokudai.ac.jp/~imaging/> (先端的光イメージング研究拠点形成プロジェクト)