



遺伝性リズム障害の原因を解明

研究成果のポイント

- ・行動リズムが消失する時計遺伝子 *Cryptochrome* (*Cry*)欠損マウスで、リズム消失の原因を突き止めた。
- ・*Cry* 欠損により離乳期前後に細胞間ネットワークが障害され、体内時計の機能が消失することを発見。
- ・*Cry* 欠損体内時計に出生初期の視交叉上核¹⁾ 液性因子を作用させると、リズムが回復することを証明。

研究成果の概要

哺乳類の睡眠覚醒やホルモン分泌に見られる 24 時間リズムを支配する体内時計が機能不全を起こすと、不眠や行動異常などのリズム障害が出現します。本研究では、体内時計の機能が完全に消失し、行動リズムが発現しない時計遺伝子 *Cryptochrome*(*Cry*)欠損マウスでは、体内時計を構成する個々の時計細胞はリズム発振機能を維持していますが、個々のリズムを同期させる細胞間ネットワークが働かないために、時計機能が消失していることを見出しました。細胞間ネットワークが完成するのは離乳期前後で、*Cry* 遺伝子はネットワークの発達に関与していると考えられます。さらに、細胞間ネットワークが発達しなかった *Cry* 欠損マウスの体内時計に出生直後の正常マウスから得られた脳組織（視交叉上核を含む）を作用させるとリズムが回復することを確認し、脳に含まれる液性物質が先天性リズム障害動物である *Cry* 欠損マウスの体内時計の正常化に有効であることを示しました。

論文発表の概要

研究論文名 : *Cryptochromes* are critical for the development of coherent circadian rhythms in the mouse suprachiasmatic nucleus
著者 : 氏名 (所属) 小野大輔, 本間さと, 本間研一 (北海道大学大学院医学研究科)
公表雑誌 : *Nature Communications*
公表日 : 日本時間 (現地時間) 2013 年 4 月 10 日 (水) 午前 0 時 (英国時間 4 月 9 日 午後 4 時)

研究成果の概要

(背景)

睡眠・覚醒、血圧、心拍数など、私たちの体の機能は、1日の中で規則的に変動しています。この1日を1周期とした現象を概日リズムと呼び、脳内の視床下部に位置する視交叉上核が体内時計中枢として概日リズムを調節しています。視交叉上核には沢山の概日リズムを発振する神経細胞が存在し、細胞内では時計遺伝子と呼ばれる一群の遺伝子が働いて約1日のリズムを発振しています。時計遺伝子が欠損すると、様々なリズム障害が起こります。特に時計遺伝子 *Cryptochrome*(*Cry*)を欠損した動物は概日リズムが全く認められません。しかし、これまで *Cry* 欠損がリズム障害を起こす理由は不明でした。

(研究手法と成果)

私たちは時計遺伝子発現のレポーターとして生物発光を用い、視交叉上核の組織、及び細胞レベルで概日リズムの生後発達を調べました。*Cry* を欠損したマウスの視交叉上核では、生後7日目までは個々の細胞リズムが同期していますが、離乳時期前後でリズムは脱同期し、体内時計として機能できない状態になっていました。私たちは、この生後初期に見られる個々の細胞リズムの同期には神経連絡と液性因子²⁾ が関わっていること、液性因子は新生児期にのみ分泌されていること、時計機能が消失した視交叉上核に液性因子を作用させるとリズムが回復することを明らかにしました。これらの結果から、視交叉上核では離乳時期に *Cry* が働いて細胞間ネットワークを形成し、成人型の体内時計を形成することが明らかになりました。

(今後への期待)

生後初期は脳内神経細胞のネットワークが劇的に変化する時期で、それに伴い様々な機能が形成されていきます。本研究から、体内時計の発達を促す因子の究明、さらには、リズム障害への治療法の開発につながることを期待できます。また、新たな脳内神経ネットワークの形成メカニズムの解明につながると期待されます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科 客員教授 本間 研一（ほんま けんいち）

TEL: 011-706-4737 FAX: 011-706-4727 E-mail: kenhonma@med.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~a10071/>

用語解説

1) 視交叉上核

視神経が交叉する視交叉の上に位置する神経細胞の集合。哺乳類における体内時計の中枢。

2) 液性因子

細胞が細胞外に分泌する物質で細胞間の情報を伝達する。