

# 中枢概日時計の神経メカニズム

## Neural mechanisms underlying the central circadian clock

金沢大学 三枝理博

哺乳類の概日（サーカディアン）リズム制御中枢は視床下部・視交叉上核である。視交叉上核は中枢概日時計として機能して全身に時刻の情報を送り、様々な生体機能を調節する。概日時計システムは、地球の自転に伴う 24 時間周期の昼夜変化を予測して行動や体内環境を最適化するために進化した。一方現代社会では、時差や夜間勤務、生活習慣の乱れにより、概日リズムの変調は誰にでも起こりうる問題である。これは睡眠障害のみならず、気分障害、肥満・メタボリックシンドローム、がん等、様々な疾患・健康障害のリスクを増大する。したがって、概日リズム発振のメカニズムを理解し、概日リズム変調の効果的な予防方法・対処方法を見つけることは、大変重要である。

視交叉上核は約 2 万の神経細胞よりなる神経ネットワークである。2017 年のノーベル生理学医学賞が「概日リズムを生み出す遺伝子・分子メカニズムの発見」に授与されたように、個々の細胞内で概日リズムを刻む分子機構（細胞時計）についてはほぼ明らかになった。一方で、視交叉上核が堅牢で安定した概日リズムを発振するには、細胞時計だけでは十分でなく、視交叉上核細胞間コミュニケーションが必要不可欠であるが、このような神経ネットワークの動作原理はあまり明らかになっていない。

我々は視交叉上核ネットワークのメカニズムを理解する目的で、複数種類ある視交叉上核の神経細胞の中で、一種類のみで遺伝子操作を加えて細胞時計の性質を変化させ、概日行動リズムにどのような異常が現れるかを検討してきた。その結果、視交叉上核からの出力系であり、概日リズム発振には必要ないと見なされていたバソプレシン産生神経細胞が、視交叉上核神経ネットワークによる概日リズムの発振・周期決定に中心的な役割を担うことなどを見出した。本研究課題を含め、視交叉上核神経細胞の活動パターンを生体内で神経細胞種特異的に計測することに現在取り組んでいる。上述のように作成した種々の概日リズム異常マウスにおいて視交叉上核の神経活動がどのように変化しているかを明らかにすることで、細胞・神経ネットワークレベルでの異常を行動リズムの異常と結びつけることができると考えている。

中枢概日時計の周期が 24 時間から大きく外れると、外界の昼夜サイクルに合わせる事が難しくなる。実際、俗に言う宵っ張りの朝寝坊（夜型傾向）は概日周期が長いことが一因と考えられている。一方、時差ボケでは中枢概日時計の時刻が外界の時刻とずれている（位相がずれている）。歳をとると眠りが浅くなるのは、中枢概日時計の刻みが弱い（振幅が小さい）ためと考えられる。我々のこれまでの研究で、視交叉上核神経ネットワークレベルでは、バソプレシン神経細胞が概日リズムの振幅や周期を調節することが分かってきた。周期、位相、振幅、それぞれがどのように制御されているのか、中枢概日時計のメカニズムをさらに正確に理解することで、概日時計の乱れに起因するさまざまな健康障害・疾患に対し、最も適切な改善・治療法を見出すことができるようになると考えている。

### 【参考文献】

- Mieda M, et al., Cellular clocks in AVP neurons of the SCN are critical for interneuronal coupling regulating circadian behavior rhythm. *Neuron* 85, 1103-1116 (2015).
- Mieda M. The central circadian clock of the suprachiasmatic nucleus as an ensemble of multiple oscillatory neurons. *Neurosci Res*, in press.