

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：体内時計の時計遺伝子に基づく概日リズム調節メカニズムの解明
2. 研究開発代表者： 内匠 透（理化学研究所）
3. 相手国研究代表者： ボルデュゴフ グリゴリ（所属 チャリテ大学（ドイツ））
4. 研究開発の成果

地球上のすべての生命の生理的かつ行動的リズムは、地球の自転の周期である24時間周期にリンクしている。言わば概日リズムは地球上に生息するすべての生命体の基本的生理現象である。また自転の回転軸が傾いているため、日照時間の長さの違い起こり、夏や冬のような季節を生み出す。しかしながら、生命がこの年周性のリズムにどのように適応するかに関してはまだ不明な点が多い。ほ乳類の視床下部にある視交叉上核は中枢の概日時計であるだけでなく、季節性の時計にも関与する。約1万個からなる視交叉上核の神経細胞での概日周期ネットワークが季節性の日の長さをどのようにコードするかのメカニズムは不明である。すなわち、視交叉上核の個々の神経細胞は細胞自律的な概日リズムを有し、個々の神経細胞の同調により強固な概日リズムが構築されると考えられていたが、その詳細な機構の全貌は不明であった。

我々は数理モデル解析と実験を組み合わせる事により、この2振動体には同調のみならずGABA(γ-aminobutyric acid)を介する脱同調 (desynchronization) の機構が存在し、光(日)の長さによって制御されている、すなわち、視交叉上核が一日の時間のみならず、季節(年)の時間をコードする機構を提唱した。我々が見いだしたGABAを介する相互反発の細胞機構は、塩素(Cl) importer(NKCC)とCl exporter(KCC)の二つのClトランスポーターによる細胞内Cl濃度変化によりGABAが(高Cl濃度で)興奮性になったり、(低Cl濃度で)抑制性になったりすることで引き起こされる。実際、我々の結果では、長日環境において背側視交叉上核(dorsal suprachiasmatic nucleus, dSCN)でNkcc1/Kcc2(mRNA)が大きくなり、細胞内Cl濃度が上昇していた。

さらに、時計遺伝子モニターマウス(PER2::LUC)を用いて、脳内各組織での概日リズム振動の有無(大小)をスクリーニングしたところ、脈絡叢(choroid plexus, CP)が振幅、リズムの安定性という点でもっとも著明な概日リズムを示した。我々は数理モデル解析と実験を組み合わせる事により、脈絡叢における概日リズム周期の同調は、視交叉上核とは異なることを明らかにした。