

生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

三宅 崇仁

京都大学 大学院薬学研究科
助教

神経間シナプス接続捕捉システムが明かす「時刻」の出力回路基盤

研究成果の概要

我々は、地球の自転に伴う緩やかな外部環境変化に適応するために、内なる時を刻むシステムとして体内時計を持ち、それにより体温や睡眠覚醒をはじめとしたさまざまな生理的現象にリズムをもたらす。概日体温リズムは、全身の細胞時計の時刻を同調させるために必要であることを今年度明らかにした(Miyake et al., Cell Rep 2023)。体内時計の中核は脳視床下部にある視交叉上核(SCN)にあり、SCNは眼の網膜からの神経投射による光情報入力を受けることで、体内の時刻を外部環境の時刻に合わせ、SCN以外の脳部位へその時刻情報を伝達する。しかし、SCNがどのような神経回路を介して脳全体へ時刻情報を伝え、体温や睡眠覚醒等の時刻を規定するのかはあまりわかっていない。

そのような背景の下、本研究では、神経間シナプス接続捕捉システムを創り、SCN時刻出力回路の同定を行う。2022年度は、シナプス接続捕捉システムについて、システム分子のシナプス終末移行性の改善に成功した。また、ラットにおいてSCNからの主たる投射先として既に同定されていた室傍核下部領域(SPZ)の、マウスにおける機能を確かめるために、AAVによりマウスSPZに神経伝達阻害物質テタヌス毒素軽鎖を発現させ、そのマウスの行動・体温の概日リズムを評価した。ところが、ラットとは異なり、マウスSPZの機能を阻害しても、概日リズムの消失は見られなかった。その一方で、ラットとは異なり、SPZの機能阻害が恒常的暗条件下におけるマウス総行動量の増加を引き起こすことがわかった。既存のラットの報告では、化学物質による神経細胞除去(炎症性反応を伴う)を用いて概日リズムを評価していたため、用いた実験方法の差異が、異なる結果を生み出した可能性がある。

今後は、SPZ以外の脳領域を調べ、SCNが生理的概日リズムを制御する神経回路の探索を行いたい。

【代表的な原著論文情報】

1) “Minimal upstream open reading frame of Per2 mediates phase fitness of the circadian clock to day/night physiological body temperature rhythm”, Cell Reports, vol. 42, No. 3, pp.112157, 2023