



## 生物時計の生後発達を制御する神経ペプチドの同定に成功

### 研究成果のポイント

- ・ 生後発達に伴い生物時計の神経ネットワークに機能変化が生じる。
- ・ 神経ペプチド VIP は新生児期の生物時計（視交叉上核）の細胞間カップリングを制御することを発見。
- ・ 神経ペプチド AVP は時計遺伝子 Cry 依存的に発現し細胞間カップリングを制御することを発見。
- ・ 視交叉上核の振動細胞には複数のサブタイプが存在し、VIP、AVP がこれらを統合して時計機能を維持。

### 研究成果の概要

睡眠・覚醒など様々な生体機能には 24 時間周期のリズムが認められ、私たちヒトを含めた哺乳類では、これらのリズムは視床下部視交叉上核<sup>※1</sup>に存在する生物時計により調節されています。生物時計は約 1 万個の神経細胞からできており、一つひとつの細胞が振動しています。視交叉上核が時計として機能するためには、これらの多数の振動細胞を結合する神経ネットワークが必要です。生物時計は出生前から振動を開始します。本間客員教授らの研究グループは以前、生後発達に伴い視交叉上核の神経ネットワークが質的に変化することを示し、この変化には時計遺伝子である Cryptochrome (Cry) が関係することを明らかにしました。しかし Cry が視交叉上核の神経ネットワークをどう変化させるのか、それにはどのような分子が関係するのかは不明でした。

本研究では、発光タンパク質であるルシフェラーゼを利用して、時計遺伝子発現リズムを光イメージングで可視化することで、生物時計の解析を可能にしました。その結果、視交叉上核神経ネットワークの発達に伴う機能変化に、血管作動性腸管ペプチド (VIP) とアルギニンバソプレシン (AVP) が関与していることを発見しました。VIP は新生児期における視交叉上核神経ネットワークの機能維持に必須ですが、成長とともにその役割は低下し、その後 Cry 依存的に発現する AVP が重要になります。これらの神経ペプチド (VIP、AVP) は視交叉上核の領域振動体の形成と結合に関わっていることも明らかになりました。本研究成果は、発達過程における生物時計の機能維持に係る神経ネットワークを分子レベルで明らかにし、今後、小児の行動リズム異常や睡眠障害を伴うことの多い発達障害などの病態解明に結び付くことが期待されます。

本研究は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補助金により実施されました。

## 論文発表の概要

研究論文名：Differential roles of AVP and VIP signaling in development of neural networks for coherent circadian rhythms in the SCN (AVP と VIP は視交叉上核の概日リズム形成のための神経ネットワーク発達に独自の役割をもつ)

著者：小野大輔（北海道大学大学院医学研究科，現 名古屋大学環境医学研究所），本間さと（北海道大学脳科学研究教育センター），本間研一（北海道大学）

公表雑誌：Science Advances（Science 社の発行するオープンアクセスジャーナル）

公表日：日本時間（現地時間） 2016 年 9 月 10 日（土）午前 3 時（米国東部時間 2016 年 9 月 9 日（金）午後 2 時）（オンライン公開）

## 研究成果の概要

### （背景）

睡眠・覚醒，体温などの様々な生理機能は約 1 日の周期で変動しています。これを概日リズムと呼び，哺乳類ではその中枢（生物時計）が視床下部視交叉上核にあります。視交叉上核は片側およそ 1 万個の固有の周期をもつ振動神経細胞が密集した神経核で，個々の細胞の概日リズムは細胞間のリズム情報伝達（カップリング）により同期し，安定した 24 時間のリズムが生み出されます。これまで，時計遺伝子 *Cry* の欠損マウスは振動そのものが消失していると考えられてきました。しかし研究グループは，*Cry* が欠損していても個々の視交叉上核細胞には概日リズムが存在し，生後発達に伴い細胞の概日リズムが脱同調し，視交叉上核全体として概日リズムが消失したように見えることを明らかにしました（Ono et al., Nature Communications 2013）。しかし，*Cry* がどのような分子を介して発達依存性に視交叉上核の細胞間同調に関わっているのかは不明でした。

### （研究手法・研究成果）

研究グループは視交叉上核に発現する 2 つの神経ペプチド（VIP, AVP）に着目しました。*Cry* 欠損マウスの視交叉上核の新生児期に見られる概日リズム発現に対する VIP の役割を明らかにする目的で，*Cry* 欠損マウスと VIP の機能が消失した VIP 受容体（VPAC2）欠損マウスから，その両方を欠損している *Cry*/VPAC2 欠損マウスを作成し，ホタルの発光タンパク質であるルシフェラーゼを用いて，視交叉上核細胞の時計遺伝子 *Per2* のタンパク質の概日変動を計測しました。その結果，*Cry*/VPAC2 欠損マウスでは視交叉上核の個々の細胞リズムが脱同期し，全体での概日リズムは幼若マウスでも成獣でも消失していることがわかりました。興味深いことに，これらのマウスでも視交叉上核内には幾つかの振動細胞のクラスターが残存していました。これらの結果から，*Cry* 欠損マウスでは，新生児期には主に VIP を介した神経ネットワークの機能により神経核全体の概日リズムが形成されていることがわかりました。次に，視交叉上核における AVP の役割を明らかにするため，*Avp* の発現を発光イメージングにより評価しました。その結果，*Cry* 欠損マウスの視交叉上核は新生児，成獣ともに *Avp* の発現量が低下しており，AVP を含む視交叉上核の移植で概日リズムが回復することがわかりました。これらの結果は，成獣における概日リズムの消失は神経ネットワークを維持する AVP 機能の喪失であることを示しています。

### （今後への期待）

本研究は，生後発達における視交叉上核の神経ペプチドの機能を明らかにした初めての報告であり，小児期の行動リズム異常や睡眠障害を伴うことの多い発達障害の治療に結び付くことが期待されます。

## お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学脳科学研究教育センター 客員教授 本間 さと（ほんま さと）  
TEL：011-706-4778 FAX：011-706-4737 E-mail：sathonma@med.hokudai.ac.jp  
ホームページ：<http://www.chronomedicine-sapporo.com/>

### 〔用語解説〕

1. 視交叉上核：間脳視床下部に存在し、脳底部で視神経が交叉する視交叉上に位置する神経細胞の集合。哺乳類における生物時計の中核。