



博士（人間科学）学位論文 概要書

光同調及び制限給餌性同調におけるマウス *Per* 遺伝子の役割解明

2001年7月

早稲田大学大学院人間科学研究科

若松 永憲

指導教授 柴田 重信

高度に複雑に発達した社会において我々はかつての生活環境とは大きく異なる状況の中での生活を余儀なくされている。昼夜の別なく働き続けるシフトワーカーによってヒューマンエラーはここ数年増大の一途をたどっている。また、時差ぼけなどという症例が報告されたのは高速の移動手段の発達が生み出したまさに現代病である。これらは、みな体内リズムを外部環境に同調できない事によって引き起こされる現象である。

リズム異常はある種の精神疾患との間に共通の症状がみられることなどから、単に身体に引き起こす生理学的な変化だけでなく、情動・高次の脳機能の形成と発達に深く関わるものとして注目されている。

近年の分子生物学の発達により、生命科学のあらゆる分野で分子レベルの研究が盛んになり、文字通り日進月歩の早さで研究が推進されるようになった。しかし、そのような革命的な早さで研究が進んでいるのは、それまでに地道な研究の積み重ねによって確固たる地盤が気づかれていた領域であり、リズム研究はまさにその好例であるといえる。リズム研究は時計遺伝子の発見からわずか4、5年の間に急速な進歩を遂げ、数多くの報告がなされてきたが、それはこれまでの、遺伝学、生理学、生化学の研究基盤があったからこそ花開いたものである。

我々の研究室においても、単に分子レベルの解析のみを追及するのではなく、その成果を個体のリズム機能の調節に還元し、創薬につなげる事を意識したテーマ設定となっている。今回ここに報告した内容も時計遺伝子の発現が個体のリズム発振にどのような機能を発揮するのか、いかなる入力刺激によって個体のリズムを同調し得るかを解明しようとした試みであった。

外界の手がかりがない状態では動物の行動やホルモンリズムは24時間よりずれたいわゆるサーカディアンリズム（概日リズム）を示すようになる。このようなサーカディアンリズムを24時間に固定するのが同調作用であり、光同調や制限給餌刺激による同調などが知られている本研究では光同調や制限給餌同調に体内時計遺伝子である *mPer1* や *mPer2* がどのように関わっているのかについて追求した。

第1章では、光の入力刺激によって個体が示す同調作用に対して、時計遺伝子がどのような機能を持つかについて調べたものであった。光の照射によって惹起される時計遺伝子 *mPer1*, *mPer2* の発現は行動のリズムの位相を変動させるのに必要なものである事がわかった。また、その際にグルタミン酸の放出系を利用している事も示唆された。この光同調の際に2つの時計遺伝子は互いに機能を補強し合い、高い同調効果を示している事も明らかとなった。これらの遺伝子及び遺伝子産物が直接ダイマーを形成して機能を補完しているのか、それとも間に第3者が介在するのかは分かっていない。また、いかなる反応によってグルタミン酸放出系を駆動しているのかは分からない。しかし、今回の実験の知見から *mPer1*, *mPer2* の機能を亢進あるいは量的な増加をもたらす薬剤の開発、発見ができればリズム同調薬として利用できる可能性が期待された。

第2章では、給餌刺激による *mPer1*, *mPer2* そしてその下流に位置する *Dbp* や *Cyp7a* 遺伝子の発現プロファイルを明らかにし、制限給餌同調とこれらの遺伝子発現に密接な関与があるか否かについて調べた。本研究は主時計のある視交叉状核 (SCN) と現在ローカル時計があると考えられている大脳皮質などの脳領域及び肝臓の時計機構にも着目して遂行した。

*mPer1* や *mPer2* の発現を調べた結果、SCN は昼型の SCN 以外の脳領域および肝臓では夜型の発現パターンを示した。この大脳皮質や肝臓の夜型のパターンが制限給餌を行う事により、昼型にパターンを変えた。一方、SCN は制限給餌を行っても全く影響されなかった。この現象は光刺激のない恒暗条件でも見られた。

*mPer1*, *mPer2* の発現はリズムの位相を変動させるということが第1章の結果から明らかとなっているので、この第2章の結果とあわせて考えると食事の刺激をリズムの同調因子として活用できる可能性が示された。

最後に、本研究から *mPer* 遺伝子が主時計でも末梢でもリズム同調因子として重要な役割を果たしている事が示唆された。また、末梢においては光よりも給餌刺激によって同調作用を示す事が分かった。特に、肝臓などの食事の影響が大きいと考えられる部位ではその効果が高いと考えられる。現在のところ、光療法や薬物治療などがリズム疾患の改善に有効だとされているが、食習慣の改善によって適切なリズムに沿った生活を維持できる可能性が本研究の結果から示された。