



博士 (人間科学) 学位論文 概要書

げっ歯類体内時計の薬物誘導位相変化における
時計遺伝子 *Period* の発現動態

2002年1月

早稲田大学大学院人間科学研究科

堀川和政

指導教授 柴田重信

生物でみられる約 24 時間の周期的現象、概日リズムは正常人の睡眠 - 覚醒リズムをはじめとする種々の生理現象で認められる。哺乳動物において、この概日リズムの発生源すなわち体内時計は視床下部に位置する一対の高密度な細胞集団、視交叉上核 (SCN: suprachiasmatic nucleus) に存在すると考えられている。体内時計の重要な機能の 1 つに外界の周期的変動に自身の振動を合わせるという同調機能がある。生物は恒暗状態など外界の時間を知る手がかりがないときには個体固有の概日リズムを呈すること (自由継続あるいはフリーランリズムと呼ぶ。) が知られているが、生物はこの同調機能により自由継続したリズム現象を外界の明暗サイクルや社会的因子に毎日合わせることで正確な 24 時間周期のリズムを維持することができる。哺乳動物において光情報は強力な同調因子と考えられている。体内時計にとって夜に相当する時間帯のはじめに光刺激を与えると概日リズムの位相が後退し、夜にあたる時間帯の終わりに与えると位相の前進が生じる。恒暗条件下で昼に相当する時間帯に光刺激をしても位相に変化はみられない。概日リズムの光同調にはこうしたゲーティング機構が存在するがその分子機構は不明であった。

一方、光のみならず光以外による刺激も体内時計を同調させることが知られている。実際、セロトニン 1A/7 受容体作動薬(±)8-OH-DPAT は昼間作用させることで SCN の神経活動リズムやハムスターの輪回し行動リズムの位相を前進させることが知られている。最近の研究から時計遺伝子 *Period* が光刺激に応答し SCN で一過的に誘導されることがわかり、時計遺伝子 *Period* と光同調との関連性が示唆されている。しかしながら、非光同調の分子機構に関する報告はまだない。そこで、本研究において非光同調時における時計遺伝子 *Period* の役割を検討した。実験動物は、体内時計非光同調の行動実験に最適なゴールデンハムスターを用い、まず、ハムスター *Period1*、*Period2* および *Period3* のクローニングを試みた。ハムスターの各 *Period* 遺伝子の塩基配列はヒト、マウスの *Period* 遺伝子群とそれぞれ高い相同性を示し、SCN および他の脳内部位における発現分布もマウスの実験報告と一致していた。すなわち、ハムスターの *Period* 遺伝子群は SCN で極めて強く発現しておりその発現パターンは昼高く夜低い概日リズムを呈していること、光刺激に対する *Period1* および *Period2* の発現応答は SCN の腹外側部位で一過的に生じることが確認できた。次に、SCN における *Period* 遺伝子群が(±)8-OH-DPAT の投与による輪回し行動リズムの位相変化と相関性を持つ発現動態を示すかどうかにつき解析した。昼間の(±)8-OH-DPAT 投与により SCN の *Period1* および *Period2* の発現は一過的に減少し、(+)-8-OH-DPAT (セロトニン 7 受容体に特異的) は(±)体より強力であることが明らかになった。その用量依存性や時刻依存性は輪回し行動リズムの位相変化と全く一致していた。発現分布による解析からは、*Period1* は SCN 全体で減少し、*Period2* は腹外側部で顕著に減少することがわかった。また、ベンゾジアゼピン系薬剤であるトリアゾラムも *Period1* および *Period2* の発現を減少させた。*Period3* の発現は使用薬物や投薬時刻に関わらず変化を示さなかった。

このことから、非光同調も光同調と同様に *Period* 遺伝子の発現制御にゲーティング機構

が存在し、非光刺激による SCN の時刻依存的な *Period1* および *Period2* の一過的な発現減少が非光同調時にみられる行動リズムの位相変化を規定している可能性が示唆された。