

令和元年6月21日

脳内の概日時計における抑制性神経の機能を発見！

名古屋大学環境医学研究所の 小野 大輔 助教、山中 章弘 教授らの研究グループは、北海道大学の 本間 研一 名誉教授、同大学脳科学研究教育センター 本間 さと 客員教授、群馬大学の 柳川 右千夫 教授との共同研究で、睡眠・覚醒リズムを調節する概日時計中枢の GABA 作動性神経（抑制性の伝達物質である GABA を遊離する神経）が、概日リズムの出力に関わることを明らかにしました。

私たちは睡眠・覚醒だけでなく、体温、ホルモン分泌など様々な生理機能に 24 時間の周期性を示します。本研究結果から、これらの生理機能を調節するメカニズムが明らかになり、概日時計が関与する疾患の治療法開発の進展が期待されます。

この研究成果は、2019 年 6 月 21 日付（日本時間 19 時）英国科学雑誌 Communications Biology オンライン版に掲載されます。

この研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究 B、若手研究 B、挑戦的萌芽研究、新学術領域研究、上原記念生命科学財団、中島記念国際交流財団、GSK ジャパン研究助成、興和生命科学振興財団、武田科学振興財団、加藤記念バイオサイエンス振興財団の支援のもとで行われたものです。

【ポイント】

- ① 概日時計の中核である視交叉上核¹⁾の GABA²⁾機能を欠損させると、視交叉上核神経細胞に高頻度の自発的な発火が引き起こされる。
- ② GABA 機能欠損に伴う高頻度の自発発火により、視交叉上核神経細胞内のカルシウムイオン濃度の上昇が引き起こされる。
- ③ アデノ随伴ウイルス³⁾を用いた視交叉上核の GABA 機能低下により、マウスの自発行動リズムが破綻する。

【研究背景と内容】

私たちの睡眠・覚醒のサイクルは、1日24時間毎に繰り返されています。この24時間のリズムを担うのが“概日時計”であり、概日時計の中核が視床下部の“視交叉上核”に存在します。視交叉上核は、そのほとんどが抑制性の神経伝達物質である GABA 陽性細胞であることが知られていますが、視交叉上核における GABA の機能はよくわかっていませんでした。

私たちは、GABA 合成酵素⁴⁾やトランスポーター⁵⁾欠損マウスの視交叉上核から、発光・蛍光イメージングと多電極ディッシュ⁶⁾を用い、時計遺伝子、細胞内カルシウムイオン、神経活動を同時に計測しました。GABA 機能欠損マウスの視交叉上核は、時計遺伝子の概日リズムは正常であったものの、神経活動には高頻度自発発火が確認でき、それと同時に細胞内カルシウムイオンの上昇が観察されました。これらの結果は、視交叉上核の GABA は時計遺伝子による概日リズム発振には必要ないが、そこからの出力にあたる細胞内カルシウムイオンや神経活動に大きな影響を与えていることを意味します。

次に、視交叉上核からの出力である行動リズムへの機能の影響を検証しました。アデノ随伴ウイルスを用いて、マウスの視交叉上核特異的に GABA トランスポーターを欠損させたマウスを作成し、自発行動量を計測しました。その結果、視交叉上核特異的 GABA 機能欠損マウスの自発行動量は低下し、概日リズムは破綻しました(図1)。この結果は、視交叉上核の GABA は睡眠・覚醒リズムの出力に影響を与えていることを示します。

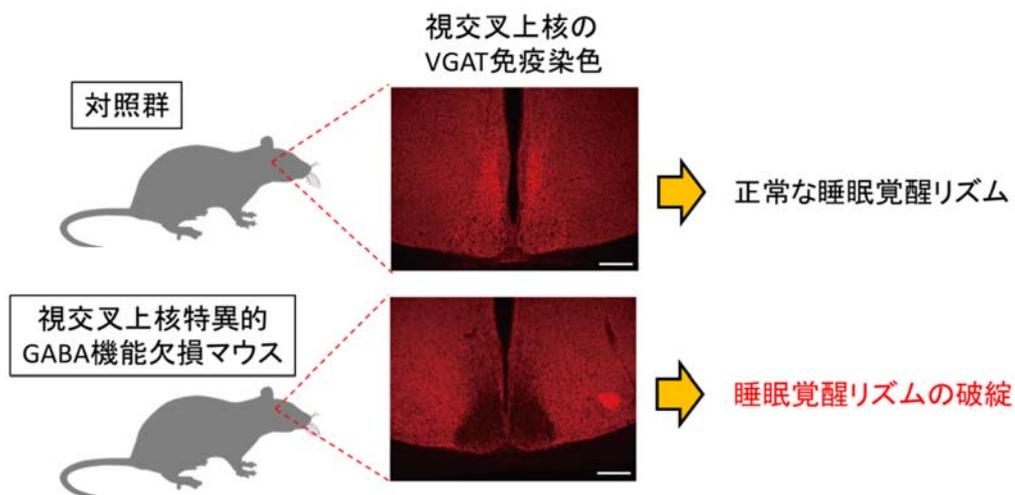


図1：視交叉上核のVGATを欠損させたマウスは睡眠覚醒リズムが破綻する

【成果の意義】

これまで、視交叉上核内の細胞間ネットワークメカニズムに注目した研究が多く行われてきました。しかし、睡眠・覚醒や体温調節、ホルモン分泌などの様々な生理機能の時間調節は、視交叉上核のリズムだけでは説明できず、各機能へどのように出力されているか解明することが重要です。本研究結果から、これらの生理機能の調節に関わる神経経路が明らかにされ、概日時計が関与する様々な疾患の新しい治療法が開発されることが期待されます。

【用語説明】

- 1) 視交叉上核：視神経が交叉する視交叉の上に位置する神経細胞の集合。哺乳類における概日時計の中核。
- 2) GABA: γ -アミノ酪酸。脳内において抑制性の神経細胞に発現する神経伝達物質。
- 3) アデノ随伴ウイルス：動物細胞に感染し、特定の遺伝子を細胞に導入する事が可能な非病原性ウイルス。
- 4) GABA 合成酵素：抑制性の神経伝達物質 GABA を合成するのに必要な酵素。
- 5) GABA トランスポーター：抑制性の神経伝達物質 GABA をシナプス小胞に取り込むために必要な輸送体。シナプス小胞は、神経細胞の興奮に応じて細胞膜に融合し、神経伝達物質を放出する。
- 6) 多電極ディッシュ：微小電極が底面に敷き詰められた細胞培養用ディッシュ。神経細胞を培養しながら、長期間神経活動を計測する事が出来る。

【論文情報】

雑誌名：Communications Biology (2019年6月21日付(日本時間19時))

論文タイトル：GABA in the suprachiasmatic nucleus refines circadian output rhythms in mice

著者：Daisuke Ono^{1,2}, Ken-ichi Honma³, Yuchio Yanagawa⁴, Akihiro Yamanaka^{1,2}, and Sato Honma³

¹Department of Neuroscience II, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, Japan

²Department of Neural Regulation, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan

³Research and Education Center for Brain Science, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, 060-8638, Japan

⁴Department of Genetic and Behavioral Neuroscience, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma, 371-8511, Japan

DOI:10.1038/s42003-019-0483-6

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Com_Bio_20190621en.pdf