

時計遺伝子を制御する 2 つの分子時計

～2 つの生物時計の存在を世界で初めて分子レベルで実証～

ポイント

- ・体内時計を司る遺伝子「時計遺伝子」のうち、異なる 2 つの時計遺伝子を同時にリアルタイムで計測。
- ・マウス視交叉上核のスライス培養で、異なる周期をもつ分子時計が存在することを実証。
- ・生物時計が生後どのように発達していくかの解明に期待。

概要

北海道大学の本間研一名誉教授、同脳科学研究教育センターの本間さと客員教授、北海道医療大学の西出真也講師の研究グループは、マウスの分子時計^{*1}を構成する 2 つの時計遺伝子^{*2}の発現を同時に計測する技術を用いて、行動や血中ホルモン濃度などのリズムを制御する中枢時計である視交叉上核^{*3}のスライス培養により、両遺伝子が関与する 2 つの分子時計が、互いに異なる性質をもつ独立した時計であることを世界で初めて実証しました。

この 2 つの時計は成獣のマウスの細胞内では同じ速さで進みますが、出生初期の細胞では異なる速さで進み、外部刺激に対しても異なる反応を示します。本研究の結果により、細胞内に 2 つ以上の分子時計があることがわかり、これまで知られていた様々な時間現象を複数の時計の相互作用で説明できる可能性が出てきました。

本研究成果は、英国時間 2018 年 10 月 3 日（水）公開の Scientific Reports 誌に掲載されました。

【背景】

研究グループは、マウスの視交叉上核に存在する生物時計（中枢時計）を取り出し、培養環境下で昼夜変化を模倣した刺激を与えて生物時計の同調を観察しました。生物時計の 24 時間振動は、4 種の時計遺伝子の相互作用（フィードバックループ）で生じると考えられています。その一例として、時計遺伝子 Per を中心とするコア・ループと時計遺伝子 Bmal1 を中心とする Bmal1・ループが知られていましたが、両者の関係は不明でした。そこで、この 2 つの時計遺伝子を同じ視交叉上核標本で同時に測定し、外部刺激に対する反応性を調べました。反応性が異なると、異なる機構をもつ時計であることが証明されます。

【研究手法】

遺伝子 Bmal1 と Per2 の発現を、異なる 2 色の発光レポーターで同時に連続計測できる遺伝子組み換えマウスを用いることにより、同一組織内での両遺伝子の発現を解析することに成功しました。成獣あるいは出生初期マウスの視交叉上核培養系を用い、生物時計の異なる位相^{*4}で培養液を交換する外部刺激を与えた後、遺伝子発現リズムの変化を測定しました。その結果、中枢時計の神経ネットワークが出生初期マウスでは、外部刺激に対する反応が成獣マウスよりも大きくなりました。そこで、神経ネットワークを遮断する薬物を中枢時計に作用させた後に同じ刺激を与え、神経ネットワークの役割を調べました。

【研究成果】

培養系では、中枢時計への環境変化や体内の他組織からの影響が排除されるので、中枢時計はそれ自身もつ固有の周期で時を刻みます。この培養環境下で出生初期マウスの中枢時計の性質を調べてみると、同一組織で測定したにも関わらず Bmal1 時計は Per2 時計よりも速く進むことがわかりました。成獣マウスの2つの時計の速さには差がありませんでした。

また、培養組織に外部刺激を与えると、出生初期マウスでは Bmal1 時計と Per2 時計は異なる位相反応を示しました。以上より、Bmal1 時計と Per2 時計は本来異なる周期をもち、外部刺激に異なる反応を示すことがわかりました。

次に、神経ネットワーク、つまり神経細胞間の連絡を薬物で遮断して同様の実験を行いました。その結果、Bmal1 時計と Per2 時計が外部刺激に対し異なる反応を示しました。2つの時計の結合が発達過程で強固になっていると結論しました。

【今後への期待】

本研究成果により、分子時計の仕組みがいっそう明らかになり、生物時計のさまざまな仕組みをより明確に理解することができると期待できます。また、生後発達においては生物時計の反応性が異なることが推測され、小児期特有の様々なリズム障害の理解や予防に役立つものと思われます。

論文情報

論文名	Two coupled circadian oscillations regulate Bmal1-ELuc and Per2-SLR2 expression in the mouse suprachiasmatic nucleus. (2つの共役した概日振動体がマウス視交叉上核内 Bmal1-ELuc 及び Per2-SLR2 発現リズムを互いに独立して制御する)
著者名	西出真也 ^{1, #} , 本間さと ² , 本間研一 ³ (¹ 北海道大学大学院医学研究院, ² 北海道大学脳科学研究教育センター, ³ 北海道大学, #現所属 北海道医療大学)
雑誌名	Scientific Reports (自然科学の総合誌)
DOI	10.1038/s41598-018-32516-w
公表日	英国時間 2018 年 10 月 3 日 (水) (オンライン公開)

お問い合わせ先

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)

T E L 011-706-4778 F A X 011-706-4737 メール sathonma@med.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 分子時計 … 細胞内で、時計遺伝子とタンパク質が約 24 時間のリズムを作り出す仕組み。
- *2 時計遺伝子 … 細胞内で分子時計を構成する一連の遺伝子群。
- *3 視交叉上核 … 視床下部にある一対の神経核で、生物時計の中枢が存在する。
- *4 位相 … 生物時計の時刻に相当する。