

(続紙 1)

京都大学	博士（生命科学）	氏名	明 智煥
論文題目	Period Coding of Light Information in the Suprachiasmatic Nucleus （視交叉上核の概日リズムにおける周期依存性新規メカニズム）		
(論文内容の要旨)			
約 24 時間周期の概日リズムは、24 時間周期で自転する地球上に生存するほとんどすべての生物が有する基本的生命現象である。哺乳類は概日リズムだけでなく、日長の変動する季節変化に対応した生物リズムを持つ。視床下部にある視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) は概日リズムと共に季節リズムを担っていることが知られている。SCN は約 20,000 個の神経細胞によって構成され、時計遺伝子発現によって概日リズムを制御している。SCN 細胞が作り出すリズムは堅固な安定性、すなわち自立的である一方、外部刺激に合わせる鋭敏性も持っている。多くの研究者がこの堅固な安定性と鋭敏性の両立のメカニズム解明に取り組んでいるが、未だ不明な点が多い。単一細胞のレベルでは、時計遺伝子発現によって概日リズムを形成するが季節リズムを説明することができないのに対して、SCN 組織レベルでは、概日リズムと季節リズムが同時に制御されていることが近年明らかにされた。このことは、SCN の神経細胞が相互に影響しあってネットワークを形成し、概日リズムと季節リズムを同時に形成していることを示唆している。しかしながら、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。そこで本研究では、SCN のネットワークの変化を Bmal1 レポーターイメージング系で観察しながら、振動子モデルを使ってネットワークのメカニズムを明らかにした。 今回の実験では、レポーター遺伝子であるルシフェラーゼを従来のものより 10 倍以上明るい発光量を出すことできる新規ルシフェラーゼ (ELuc) をコアの時計遺伝子 Bmal1 プロモーター下に連結したトランスジェニックマウスを、Bmal1 レポーターイメージング系 (Bmal1-ELuc) として用いた。Bmal1-ELuc でみられる概日リズム周期は行動の概日リズム周期とよく相関する。SCN スライスでみられる BMAL1 振動は全体として完全には同期せず、短周期の振動体と長周期の振動体が SCN のそれぞれ背側及び腹側にサブグループとして不連続に存在した。さらに、薬物 (TTX や gabazine) 投与や物理的切断によっても、これらの特徴的なトポグラフィーは影響を受けなかった。Bmal1 リズム周期のサブグループでの違いは周期の違いに依存することを発見した。また、in vivo レベルの生理実験において、SCN の Bmal1 リズム周期は日長に依存して変動することを明らかにした。これらの実験結果は振動モデルを用いたコンピューターシミュレーションの結果とも一致した。以上の結果は、SCN 全体の堅固な概日リズム形成には、従来考えられていた単純な細胞間カップリングが強く影響するのではなく、細胞間カップリングの性質はより複雑なものである可能性を示唆するものである。すなわち、SCN のような系統発生的に古い神経系でのネットワーク構造における予期せぬ複雑性を見出したとともに、内因性の周期が概日リズム情報の保持に重要であること、さらに、この周期が SCN における季節性コードの基礎となっていることを示唆している。			

(論文審査の結果の要旨)

哺乳類の視交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)は概日リズムを制御するだけではなく、季節繁殖を行う動物にとって重要な季節リズムの制御にも関わっていることが知られている。ショウジョウバエでは、異なる日照時間依存的周期変動特性をもつ2つの概日リズムネットワークにより季節リズムが制御されるが、哺乳類のSCNにこのような複数の概日リズムネットワークが存在するか不明である。申請者は、SCN神経回路内に、このような複数の周期変動特性をもつ概日リズムネットワークが存在するか明らかにするために、時計遺伝子Bmal1プロモーター下に従来のルシフェラーゼと比較して10倍以上明るい発光を特徴とする新規ルシフェラーゼ (ELuc) を発現するトランスジェニックマウスを作成し、ルシフェラーゼの活性を指標に概日リズムの解析を行った。SCNスライスを使ってイメージングを行ったところ、SCNの背側部と腹側部が異なる周期特性を持つことを見いだした。さらにこのSCNにおける概日リズムの周期が日照時間依存的に変動することを明らかにした。以上の結果は、SCN神経回路内の背側部および腹側部の概日リズムネットワークが日照時間依存的に変動し季節性情報を符号化している可能性を示唆する。さらにこの概日リズムネットワークの細胞間機構を明らかにするために、薬理的あるいは物理的な神経伝達遮断を行ったところ、SCN背側部および腹側部の概日リズム周期特性は変化しなかった。これは、従来考えられていたようなシナプスを介した神経伝達とは異なるメカニズムによりこの概日リズムネットワークが形成されていることを意味する。

以上の成果は、生物時計の中枢性制御機構の理解に大きく寄与するものである。従って、本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。また、平成24年6月12日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日