1月12日（水） 第332回　関西眼疾患研究会

「幹細胞と体内時計」

八木田　和弘　先生　（京都府立医科大学　神経生理学）

時間生物学（Chronobiology）とは、生物に内在する体内時計を研究する学問分野である。 このなかで周期性生命現象、生物リズムのうち、特に概日リズム（サーカリズム）について、八木田先生のこれまでの業績と現在の研究対象について講演いただいた。

一般に体内時計としては、[太陽](http://ja.wikipedia.org/wiki/%E5%A4%AA%E9%99%BD)や[月](http://ja.wikipedia.org/wiki/%E6%9C%88)が作り出す一日、一年、潮汐などに適応する[睡眠周期](http://ja.wikipedia.org/w/index.php?title=%E7%9D%A1%E7%9C%A0%E5%91%A8%E6%9C%9F&action=edit&redlink=1)や、発生において数十分～数時間のリズムを刻む分節時計などが知られる。またこれまでに精神神経疾患、特にうつ病に生体リズム障害が関与しているとされている事実や、癌の発生について発癌性タンパク質への関与、眼科領域では緑内障との関連が指摘されていることについて、最新の論文をもとにエビデンスにもとづいてお話しいただいた。

体内時計を規定する要素として、①自律性；体内に持っている自身の時間リズム、②同調性；約２４時間周期で自身の時間リズムに同調する、③温度補償性；酵素反応など一般の生命現象と違い、概日リズムは温度に左右されない、の３つがあげられるという。また体内時計遺伝子としては既知のものが多数存在し、相互にポジティブまたはネガティブフィードバックによる制御がされており、その中核は視交叉上核であるとされる。ただし末梢の体細胞にも同様の性質をもつものがあり、たとえば網膜ガングリオン細胞には、１/１００の割合でメラノプシン陽性細胞あり、これが体内時計の光同調性を担うという。

先生はこの体内時計の仕組みに興味をもたれ多くの業績があるが、今回は特に次の３点について、ご自身のお仕事を踏まえ、詳しく講演していただいた。①全身にある体内時計、②ホタルの光で細胞時計を可視化、③概日時計の発生（時の刻みはじめ）についてである。①について、従来は前出の視交叉上核以外に体内時計遺伝子を持つ細胞はないと考えられていたが、先生は各臓器の細胞でこれらの遺伝子（mPer1）の発現をタイムコードで解析し、調べたすべての臓器で、概日リズムを認めたという。さらに抹消細胞として線維芽細胞で実験したところ、同様のリズムを示した。体内時計遺伝子であるCry1/Cry2をそれぞれもしくは同時にノックアウトしたマウスは、概日リズムがそれぞれ短く、または長くなるが、これらのマウスの抹消細胞も同様にリズムが短く、長くなるという末梢細胞リズムの同調を認めた。以上より抹消細胞の概日リズムは、各個体の視交叉上核にシンクロしていると考えられる。②続いて蛍ルシフェラーゼを体内時計遺伝子のプロモーターに導入して遺伝子発現を発光で測定する方法で、リアルタイムに解析する装置について解説があった。円盤が回転して同時に複数の培養ディッシュやウェルプレート上の細胞の発光をリアルタイムに測定、撮影できる装置が研究室に導入されているとのことであった。③ヒトは生後２-３か月で初めて睡眠覚醒リズムが出てくるとされるが、より原始的なリズムである体温リズムは出生直後からあることが知られている。概日リズムの発生について調べるため、先生は発光因子を導入した発光マウスＥＳ細胞を作成した。この細胞を用いた実験によりＥＳ細胞の状態では発光リズムがないことがわかった。次にＥＳ細胞をレチノイン酸で神経幹細胞に分化誘導すると、約２週間で概日リズムが発生し、このリズムが約２３時間周期と良好な値を示すことが分かった。さらにこれらの細胞を、山中因子を用いてiPS細胞化すると、再度リズムを失うことを確認した。このiPS細胞を再々度分化誘導すると、また約２週間でリズムを再現することも確認した。以上より、概日リズムの発生は分化開始後約２週間と予測され、同時に生殖細胞を含む幹細胞には、概日リズムがないことが分かった。つまり概日時計の成立は細胞の分化と密接に関連していることが示されたことになる。

最後に、自己組織化メカニズムは生命科学における普遍的なテーマであるとして、分子間、細胞間、臓器及び組織間のネットワークのメカニズム解明を目標にしており、特に概日リズムは心身の健康維持に深く関与する生命機能として、各種疾患の予防につなげることが今後の研究テーマであると締めくくられた。

（文責：中井義典）