

150 神経回路選別技術の新規開発に基づく「目覚め」の解明	三宅 崇仁
-------------------------------	-------

【目的】 生物時計は地球の自転に伴う昼夜の規則正しい環境変動に体内の代謝応答などを同調させる、生命にとって最も根源的な「時間」の仕組みである。生物時計の中核は視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus : SCN) にあり、外部環境変化 (光明暗情報) が眼 (網膜) を介して SCN を刺激することにより、SCN やその支配下にある全身の時計を調律する。生物時計を調律する神経回路には、網膜から直接 SCN へ投射するものと (直接路)、網膜から膝状体間葉 (intergeniculate leaflet : IGL) を経由して SCN へ投射するものがある (間接路) (下図)。これまで、直接路は光情報を基とした SCN 時計の調律 (光同調) に重要であり、間接路は IGL で光情報と光以外の情報 (食事・温度等) を統合し SCN 時計を調律する (非光同調) と示されてきた。しかし、全身の生物時計の時刻を決定する SCN 時計の調律に関わるこの 2 種類の神経回路が、SCN 内部で最終的にどのように統合されるのかは今でもわかっていない。本研究では、この SCN における複雑な時刻調律機構の一端を明らかにすることを目的に、新規遺伝学的ツールの開発を行った。

【方法】 本研究課題では、脳に対する光の影響を調べることから、従来用いられてきた光遺伝学的手法を用いることはできないため、本研究では、①化学遺伝学的に神経活動を操作する新技術の開発、および②シナプス局所へのタンパク質輸送最適化を、細胞評価系 (Tango assay・GloSensor assay・Fura-2 イメージング) と動物個体を用いて行った。

【結果】 本研究において開発した約 350 アミノ酸の小型 DREADD (G_rまたは G_q-coupling) は、人工リガンド依存的な β-アレスチン集積・cAMP または Ca²⁺シグナリングを示した。この新 DREADD をマウス脳内に AAV を用いて導入し、マウス行動・体温を、人工リガンドを用いて人為的に操作することに成功した。次に、複雑な回路を検証するため、膜タンパク質をシナプス局所に移行させる配列の探索を行った。その結果、シナプス局在タンパク質の細胞内ドメインを別の膜タンパク質に付与することで、膜タンパク質をシナプス前・後膜それぞれに輸送できることがわかった。

本研究課題の背景 および 解決したい問い

