

(様式 1-2)

提出日：2021 年 5 月 14 日

2020 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## (2) 研究成果の概要

課題名	神経回路特異的神経毒素発現による体内時計機能可逆的加齢マウスの作出		
研究代表者	氏名	中村 渉	
	所属機関名・部局名	長崎大学・歯学部	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	疋田 貴俊 (高次脳機能学研究室)		
<p>哺乳類のサーカディアン時計中枢は視床下部・視交叉上核に局在し、あらゆる生理機能の日周リズムを制御して生体が効率よく活動する基盤となる。視交叉上核が如何にサーカディアンリズムを刻むのか、その分子メカニズムについては急速に理解が進んできた。サーカディアンリズムの分子振動を構成する時計遺伝子群の改変マウスの中には致死的な系統は認められない一方で、高血圧をはじめとする生活習慣病のリスクが高まり、うつ病等精神疾患モデル動物とする報告もある。加齢による行動リズムの断片化やリズム周期の短縮や延長、シフトワークや時差ボケに対する適応性の低下は、サーカディアンリズム障害の症状を呈し、体内時計機能の特性変容に起因するものと考えられてきた。加齢に伴うサーカディアンリズム出力の減弱が如何に性周期不整をはじめとする病態生理に作用するかを明確に理解するためには、視交叉上核に生じる加齢変化を分子・細胞・神経回路・個体レベルで探索する必要がある。</p> <p>本研究グループでは、加齢の影響により視交叉上核の神経活動リズム出力の減衰をきたし、これは単一細胞間のサーカディアンリズム共役機構の破綻に起因することを報告している。そこで、蛋白質研究所高次脳機能学研究室において開発された TeNT マウスを用い、生体レベルにおける行動実験を通し、体内時計中枢（視交叉上核）特異的な神経回路操作をおこなっている。また、視交叉上核における単一神経細胞のサーカディアンリズム動態を可視化するため、時計遺伝子である <i>Per2::Luciferase</i> レポーターノックインマウスから作成した脳組織切片の生物発光イメージングを有効なツールとして使用している。2020 年度は、TeNT マウスを用いた視交叉上核における <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> 双方に共通する可逆的神経毒素発現系の確立を行った。<i>in vitro</i> 系において、視交叉上核脳スライスにおける <i>Per2</i> 発現のサーカディアンリズムを指標として、可逆的神経回路制御の妥当性を検証した。また、<i>in vivo</i> 系において、視交叉上核局所微量注入（マイクロインジェクション）を行い、組織学的に、また、行動測定による機能的解析から、可逆的神経回路制御の妥当性を検証した。</p>			