

## ❖ 研究の背景

睡眠-覚醒リズム、循環機能のリズム、ホルモン分泌リズムなどに表出する概日リズムは、他の生理機能と同様に加齢の影響を受けることが知られています。この概日リズムの加齢は、アメフラシなどの軟体動物からほ乳類に至るまで、ほとんどの動物で認められる現象です。モデル動物であるマウスの概日輪回し行動は、加齢に伴って恒常暗条件下での活動周期の延長、活動量の低下、活動の断片化などが認められます。これらの生理現象に対する「体内時計加齢変化の作用点」の解明研究は、げっ歯類の研究を中心に1990年代より盛んに行われてきました。本研究グループは2011年に、体内時計中枢であるSCNにおける神経活動リズムの加齢による減弱を報告しました(Nakamura *et al.* 2011 *J. Neurosci.*)。この結果は、SCNからの時刻情報出力系の低下を示す重要なものでありましたが、細胞レベルでの加齢の影響は把握できていませんでした。

今回報告する研究結果は、「体内時計加齢変化の作用点」がSCN細胞の神経連絡にあることを明確に示しています。この点が本研究の特筆すべき点であり、今後の体内時計の加齢研究に大きな貢献をすることが予想されます。

また、ごく最近、本研究グループは、雌マウスを用いた検討で、加齢に伴う不妊症状は体内時計と光環境の不適合によって引き起こされることを報告しました(Takasu *et al.* 2015 *Cell Rep.*)。さらに、高齢者において、日中の光受容が注意力の増加、睡眠の質の改善に有効であるという報告が多くなされています。今回の「メリハリのない光環境が体内時計の加齢を細胞レベルで促進する」という結果は、雌の生殖機能の加齢変化や高齢者の生理機能にとって、日中の正しい光受容が重要であることを示しています。

## ❖ 本研究成果が社会に与える影響 (本研究成果の意義)

超高齢社会を迎えている日本の現状において、高齢者やその介護者のQOL(生活の質)の向上は急務であり、老化現象のメカニズムの解明は、喫緊の社会的問題を解決する糸口になる研究です。このような背景により、本研究の主旨である「体内時計加齢変化の作用点の解明」は、新しい治療方法確立、治療薬の開発などを促し社会に貢献する重要な課題であると考えられます。具体的に、本研究成果は、適切な光環境や生活習慣リズムがわたしたちのからだの生理機能の加齢を防止するために重要であることを示すものです。

## ❖ 用語説明

※1「概日リズム(サーカディアンリズム)」:地球上のあらゆる生物は約1日(概日)周期の体内時計機能を有しており、「昼間は活動し、夜間は休む」などの基本的スケジュールに備えて生理機能が変動します。通常、概日リズムは24時間周期に調節され、時刻情報がない(実験的)環境下では“およそ1日”周期で変動します。

※2「加齢変化」:年齢(週齢)の増加に伴う変化であり、生殖機能に限れば更年期から閉経にかけて誰もが自覚します。概日リズム機能もその例外ではなく、昼夜のメリハリの低下、調節性の低下等に表出されます。

※3「体内時計」:ほ乳類の場合、生体を構成するほぼすべての細胞が概日リズムを刻む分子機構を備えています。一方、視床下部・視交叉上核(SCN)は末梢細胞の概日リズムを調節し、生理機能が最適なタイミングで発揮されるようコントロールする「体内時計」中枢として働きます。

※4「脳・視床下部・視交叉上核(suprachiasmatic nucleus: SCN)」:視神経が交差する部位の直上に存在する神経核領域です。視神経から光のタイミング情報を入力し、様々な脳神経領域に時間情報を出力します。マウスではSCN神経核内に約2万個の細胞が存在します。SCNを損傷すると、生理機能の昼夜差が消失するだけでなく、性周期もみられなくなることが知られています。

※5 「時計遺伝子」：体内時計を司る遺伝子群で、十数種類の遺伝子の転写・翻訳によって細胞内で概日リズムを生み出す時計の本体です。時計遺伝子の発現には概日リズムが認められるものが多く、細胞リズムの指標となります。最近では、ホタル発光ルシフェラーゼなどの生物発光を用い、組織内での発現リズムを測定する方法が主流となっています。本研究でもこの方法を使用しました。

## ❖ 特記事項

※掲載誌：北米神経科学会オンラインジャーナル「*eNeuro*」

論文タイトル：Age-related changes in the circadian system unmasked by constant conditions

著者：Takahiro Nakamura, Wataru Nakamura, Isao Tokuda, Takahiro Ishikawa, Takashi Kudo, Christopher Colwell, Gene Block

DOI: 10.1523/ENEURO.0064-15.2015

※助成：本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金の一環として行われました。

※共同研究：本研究は、明治大学の国際提携校である米カリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）及び大阪大学、立命館大学、帝京平成大学との共同研究です。

## ❖ 図と図の説明

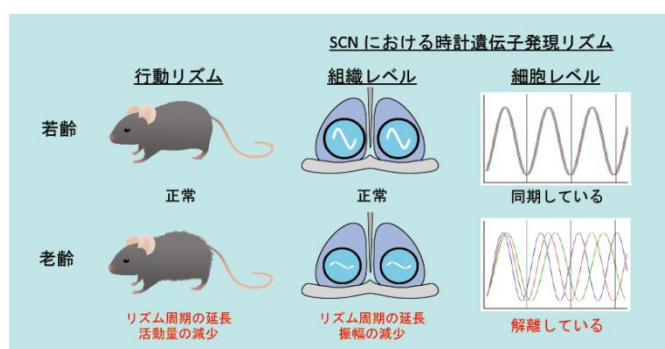


図1 体内時計加齢変化メカニズムの概要

マウスの輪回し活動を記録すると、その概日リズムは加齢によって、周期の延長、活動量の減少などが現れる。時計遺伝子発現を指標とした SCN への加齢の影響は、組織レベルでは行動リズムと同様に、周期の延長、振幅の減少が認められる。SCN 組織レベルでの加齢の影響を掘り下げると、SCN 細胞一つ一つは正常にリズムを刻んでいるが、そのリズムはそれぞれの細胞で同期せずにバラバラ

(解離している) になっている。個々の細胞のピークがずれると組織全体としてのリズムの振幅は減少する。

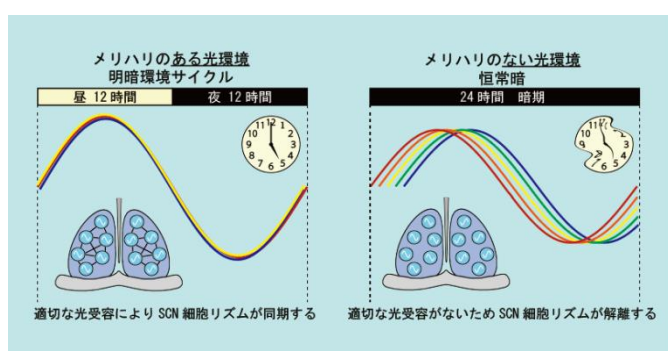


図2 メリハリのない光環境が体内時計の加齢を促進する

老齢マウスを通常の明暗条件で飼育した場合、時計遺伝子発現を指標とした SCN への加齢の影響は顕著ではない。しかし、メリハリのない光環境である恒常暗条件で 10 日間飼育した動物の SCN では細胞一つ一つのリズムがバラバラ (解離している) になり、SCN 組織レベルで振幅が小さいリズムしか刻めなくなる。