

2023 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

三宅 崇仁

京都大学 大学院薬学研究科
助教

神経間シナプス接続捕捉システムが明かす「時刻」の出力回路基盤

研究成果の概要

我々は、地球の自転に伴う緩やかな外部環境変化に適応するために、内なる時を刻むシステムとして体内時計を持ち、それにより体温や睡眠覚醒をはじめとしたさまざまな生理的現象にリズムをもたらす。たとえば概日体温リズムは、全身の細胞時計の時刻を同調させるために必要である (Cell Rep 2023)。体内時計の中核は視交叉上核 (SCN) にあり、SCN は眼の網膜から光情報入力を受けることで、体内の時刻を外部環境の時刻に合わせ、SCN 以外の脳部位へその情報を伝達する。しかし、SCN がどのような神経回路を介して脳全体へ時刻情報を伝え、体温や睡眠覚醒等の時刻を定めるのかはあまりわかっていない。

本研究では、神経間シナプス接続捕捉システムを創り、SCN 時刻出力回路の同定を目指す。2023 年度は、シナプス接続捕捉システムと共に使用する遺伝学的ツールを新たに開発した。化学遺伝学的ツールである DREADD は、その生物学的に不活性な人工化合物によってのみ活性化特性から、生体内の神経活動を化学遺伝学的に操作するツールとして広く利用されている。DREADD を脳神経細胞に導入するためには、アデノ随伴ウイルス (AAV) が一般的に使用されるが、AAV にパッケージ可能な DNA 長には制限があるため、複数の遺伝学ツールの同時搭載等による高度化のために、個々のツールの小型化が望まれていた。今回、私は小型化 DREADD miniD_{oi} を開発した。in vitro (リガンド特異性、G タンパク質サブタイプ選択性など) および in vivo (マウス) における機能評価にて、miniD_{oi} は従来 DREADD と比べて非劣勢であることがわかった。最後にこの小型の利点を活かし、化学遺伝学による同一神経細胞活動双方向制御も行った。

今後は、本技術を用いて、SCN が生理的概日リズムを制御する神経回路の機能同定を行いたい。

【代表的な原著論文情報】

1) Miyake, T.*, Inoue, Y.*, Shao, X., Seta, T., Aoki, Y., Nguyen Pham, K.T., Shichino, Y., Sasaki, J., Sasaki, T., Ikawa, M., Yamaguchi, Y., Okamura, H., Iwasaki, S., Doi, M. “Minimal upstream open reading frame of *Per2* mediates phase fitness of the circadian clock to day/night physiological body temperature rhythm”, Cell Reports, vol. 42, No. 3, pp.112157, 2023