九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

体内時計機構におけるcholecystokinin-1受容体の関与

山川, 裕介

https://hdl.handle.net/2324/2236173

出版情報：Kyushu University, 2018, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

（様式５）

氏　　名　：山川　裕介

論文題名　：体内時計機構における cholecystokinin-1 受容体の関与

区　　分　：甲

論　文　内　容　の　要　旨

睡眠・覚醒、体温、ホルモン分泌等の生理現象は体内時計により制御され、外環境の周期的変化に対応した 24 時間のリズムが認められる。体内時計には発振機能があり、地球上のほぼ全ての生物は外環境より時間の情報が遮断された環境であっても、約 24 時間を周期とする概日リズムを示す。哺乳類において、体内時計中枢となる発振体が間脳視床下部に位置する視交叉上核(SCN)に存在していることが知られている。また、体内時計には光、食事、薬物などの外的因子による刺激により外環境に生体リズムの位相を同調させる極めて重要な機能がある。特に強い同調因子として働くのが光である。哺乳類において、光同調は網膜にて光を受容し、網膜視床下部路(RHT)を通って SCN へ光情報を伝達する経路が知られている。哺乳類における網膜は唯一の光受容器であり、視細胞層の桿体、錐体および神経節細胞層のメラノプシンにより光が受容される。網膜で受容された光は電気信号に変換されて伝達されていく。すなわち、RHT を経由して SCN に直接投射する神経の多くはメラノプシンを発現している内因性光感受性網膜神経節細胞(ipRGCs)からの単シナプス性の経路である。

一方、Cholecystokinin (CCK)は中枢神経系で働く重要な神経伝達ペプチドの一つであり、大脳皮質、視床下部、脳幹などに存在する。げっ歯類において CCK が SCN に分布していることが報告されている。加えて、網膜においても CCK が存在しており、ラットにおいてアマクリン細胞上に存在するという報告がある。CCK-1 受容体遺伝子特異的欠損型マウスを用いて同様の検討をしたところ、やはり光刺激による行動リズムの位相変化や時計遺伝子の発現促進の減弱、瞳孔反射の低下が認められている。この研究において、機能的な CCK-1 受容体の発現を検討し、SCN よりも網膜における発現が多いことも明らかとなった。すなわち、光同調への関与という点では、中枢である SCN ではなく、光を受容する網膜での役割が重要であることが示唆されている。しかし、詳細な関与の経路やメカニズムについては未だ明らかになっていない。また、網膜のみならず、視床下部において後部室傍核(PaPo)や背内側核(DMH)、腹内側核(VMH)および弓状核(ARC)での発現を確認している。前述のとおり、室傍核は出力系にも関与する領域であり、DMH は摂食に関与すると考えられている領域である。SCN には CCK の発現も認められることから、近傍の領域への出力や摂食などの非光同調への関与も考えられる。

そこで本研究では、第1章においてCCK-1受容体の光同調への関与について、特に光受容器である網膜に着目して検討を行った。その結果、網膜CckarmRNAは明期に発現が低下し、暗期に発現が増加するという日内リズムが存在することを明らかにした。さらに、CCK-1受容体KOマウスでは網膜における時計遺伝子Per1、Per2の発現リズムが消失することを明らかにし、CCK-1受容体が網膜概日リズムの維持に重要であることが示唆された。また、CCK-1受容体KOマウスにおいて、光刺激に対するSCN内の時計遺伝子Per1、Per2や最初期遺伝子c-Fosの発現が減少していたものの、網膜内Per1、Per2には影響が見られなかったことから、CCK-1受容体は光刺激伝達に関わるが、その全ての経路に関与

するものではないことが示唆された。

また、第2章において網膜以外のCCK-1受容体の関与について、SCNやメラトニンシグナルに着目し、検討を行った。第一節にてSCN内CalB陽性線維伸長の日内変動を検討した結果、CCK-1受容体KOマウスでは伸長に日内変動が認められなくなっており、SCN内の細胞間ネットワークに影響が出ている可能性があることが明らかとなった。第二節ではRAMの再同調促進作用は新規環境の暗期初期が効果的である可能性が示されたが、CCK-1受容体の欠損がある場合、その効果も減弱する事が示唆される。CCK-1受容体が関与する詳細なメカニズムは未だ明らかではない点が多いが、先行研究では縫線核からのSCNへのセロトニン神経投射への関与が報告されている。今後、より詳細にそれぞれの相互作用を検討することで、CCK-1受容体が関わるメカニズムを明らかにしていく必要がある。

現代社会では交代勤務やグローバル化、生活様式の多様化によって不規則な生活が常態化しつつある。それに伴う体内時計リズム失調は、睡眠障害や季節性情動障害を惹き起こす他、高血圧、糖尿病などの生活習慣病、がんなどの疾患のリスクファクターとなる。健康寿命を延ばし、高いQOLを維持するためにも体内時計機構を解明することは有益であると考えられる。本研究の成果がCCK-1受容体に関する機能的役割の解明の契機となり、体内時計機構の解明の一助となることが期待される。