

時を見失ったマウスたち

Eye-damaged mice lose sight of the time

特定の網膜細胞を除去されたマウスでは、体内時計の進み具合が変わってしまう。

doi:10.1038/news.2008.885/11 June 2008

Lucas Laursen

マウスの網膜にある特定の光感受性細胞を除去すると、物を見ることは問題なくできるものの、体内時計の微調整ができなくなることが明らかになった。この発見によって、哺乳類が24時間周期の概日リズムを維持するためには網膜による光の感知が不可欠であることを裏づける証拠が、また新たに得られたことになる。

この光感受性細胞はメラノプシン発現網膜神経節細胞 (mRGC) とよばれるもので、マウスでこの細胞がないと体内時計が23.5時間周期に短縮し、それがしだいに日常の活動に影響を及ぼしていく。ソーク研究所(米国カリフォルニア州ラホヤ)のSatchidananda Panda率いる研究チームはそのことを明らかにし、学術専門誌 *PLoS ONE* に報告した¹。

哺乳類はもともと、光がない状態では、およそ23.5時間周期で睡眠と覚醒を繰り返す。そのため、光を手がかりにして、外界の24時間周期のリズムに合わせる必要がある。mRGCは、脳の視覚野へ情報を送るほかの網膜細胞と違って、光の強さのみを感知する細胞である。この細胞は光色素であるメラノプシンを作り出しており、メラノプシンは、脳が瞳孔のサイズや何種類かのホルモンの量、毎日の睡眠を制御するのを手助けしている。

検証のきざしはマウス系統

Pandaの研究チームは、mRGCにジフテリア毒素への感受性をもたせたマウス系統で調べた。ジフテリア毒素を投与すると血流中からmRGCへ達し、およそ90パーセントのmRGCが活動を停止したが、そのほかの網膜細胞は損なわれなかった。

この方法を用いるにあたって、Pandaは、「ジフテリア毒素が血液網膜関門をくぐり抜けるかどうか、確信が



もうこんな時間？ 網膜の一部を損傷したマウスは体内時計の微調整ができなくなる。

あったわけではありません。でも、ラッキーなことになりました」という。

毒素でmRGCを欠損させたマウスでは、真っ暗闇に置かれたマウスと同じように、体内時計が23.5時間周期に戻った。また、毒素投与後2週間で、マウスは瞳孔のサイズを調節することもできなくなった。その場合でもマウスは、クリフ(断崖)検査とよばれる視覚能力検査で道を進むことができた。この検査で、マウスは台の上から安全な着地面に飛び移ることができ、残りの視覚系はまだ損なわれていないことがわかったのである。

Pandaたちの得た結果は、変異マウスを用いた最近の研究結果²を追認するものだ。*Nature*に掲載されたこちらの研究では、遺伝学的手法によってマウスのmRGCが変性するようプログラムし、これらの細胞が体内時計の重要な構成要素の1つであることを明らかにした。

*Nature*掲載論文の著者の1人である英国オックスフォード大学のMark Hankinsは、「今回用いた新しい手法によって、どの時期に望みの細胞に変化を起こすかを定めることができます」と語っている。

睡眠障害にも関係？

Pandaの話によれば、研究の次のス

テップは、マウスの一生のもっと早い段階でmRGCを除去して、発育中に光情報が得られないことを補えるかどうかを調べることだという。Hankinsは、「今回の手法を使って、さまざまな段階でmRGC除去の影響を調べ、その影響がわかれば、興味深い洞察が得られるでしょう」と話し、まだどちらの研究チームもそこまでいっていないと語った。

「非常に重要な問題は、睡眠障害をもつ人がこれらの細胞を欠損しているかどうかです」とPandaは付け加えた。

もしそうなら、mRGCは「極めて画期的な薬剤標的」になると彼はいう。特に今回は、化学物質がこれらの細胞へ入り込めることが明らかになった。「薬剤による暗闇」を作り出したり、睡眠障害のある患者で眼の光感知能力を回復させたりすることが、やがてできるようになるかもしれない、とPandaは語った。

この分野で睡眠療法を取り上げる研究はもっと多くなるのではないかとHankinsは考えている。「mRGCにおける光シグナル伝達の仕組みが詳しくわかれば、薬剤の標的をあぶり出すことができるかもしれません」。

1. Hatori, M. et al. *PLoS ONE* 3, e2451 (2008).

2. Güler, A. D. et al. *Nature* 453, 102-105 (2008).