

論文審査の要旨

報告番号	総研第 710 号	学位申請者	白川 由紀恵
審査委員	主査	後藤 哲哉	学位 博士 (医学 <u>歯学</u> 学術)
	副査	佐藤 友昭	副査 栗原 崇
	副査	松永 明	副査 比地岡 浩志

Circadian rhythm of PERIOD2::LUCIFERASE expression in the trigeminal ganglion of mice
(マウスの三叉神経節における PERIOD2::LUCIFERASE 発現の概日リズム)

哺乳類では、概日振動が様々な器官や組織に内在し、睡眠/覚醒、ホルモン分泌などに影響を与えている。哺乳類の概日システムは、視交叉上核 (以下 SCN) にある主時計と、その他の末梢時計群からなる振動的な階層構造である。近年、マウスの三叉神経支配領域における痛みの日内変動が報告された。そこで学位申請者らは、マウスの三叉神経節の概日リズムを調べるとともに、哺乳類の時計遺伝子のうち重要な構成要素として働くクリプトクロム遺伝子 (以下 *Cry*) の役割を検討することを目的とした。

雄の C57BL/6J マウスを用いて、SCN と三叉神経節における免疫組織化学染色を行い、PER2 発現を確認した。また、PERIOD2::LUCIFERASE (以下 PER2::LUC) ノックインマウスを用いた生物発光実験を行った。片側の三叉神経節と視交叉上核を含む脳切片を培養し、生物発光イメージング撮影と光電子増倍管を用いた生物発光測定実験を行った。さらに、*Cry1*^{-/-}ノックアウトマウス、*Cry2*^{-/-}ノックアウトマウスを用いて、同様の生物発光測定実験を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) PER2 は視交叉上核と三叉神経節の両方とも主に神経細胞で発現している。
- 2) 三叉神経節の組織全体に日内変動がある。
- 3) 全ての遺伝子型で PER2::LUC レベルに明瞭な概日リズムがある。三叉神経節は SCN と比較し、1st peak の位相は遅れており、周期は有意に短い。
- 4) *Cry1*^{-/-}では位相が早くなり、周期は短縮、*Cry2*^{-/-}では位相が遅くなり、周期は延長する。
- 5) 三叉神経節の周期と SCN の周期には相関関係がある。

三叉神経節では、PER2 の発現に組織特異的かつ自律的な概日リズムが見られた。三叉神経節における組織レベルでの概日リズムは、主に神経細胞からのシグナルによって生成されていることが示唆された。また、*Cry1* と *Cry2* が SCN と三叉神経節における PER2::LUC の発現において、周期と位相の両方を調節していることが示唆された。今回、三叉神経節に自律的な概日リズムが存在することを初めて示した。つまり、三叉神経節が伝達する感覚には日内変動があることを示唆している。今後は、三叉神経系の様々な疾患と概日リズムとの関係に着目した新たな治療法の開発が期待される。

本研究は、三叉神経節の組織特異的で自律的な概日リズムと、その制御機構を報告した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。