



Title	Function of BIT/SHPS-1 in Light Entrainment Mechanism of Biological Clock
Author(s)	中畑, 泰和
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43576
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	なか はた やす かず 中 畑 泰 和
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 7 7 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 14 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科生物科学専攻
学 位 論 文 名	Function of BIT/SHPS-1 in Light Entrainment Mechanism of Biological Clock (体内時計光同調機構における BIT/SHPS-1 の役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 永井 克也 (副査) 教 授 関口 清俊 教 授 岡田 雅人

論 文 内 容 の 要 旨

地球上の生物は約24時間周期の概日リズムを示す。このリズムは明暗など外部環境周期に同調するが、光による同調すなわち位相変化は主観的暗期においてのみ起こる。哺乳類の概日リズムは脳視床下部視交叉上核 (SCN) において形成され、その同調もこの部位で行われる。しかし現在のところ、光同調の分子機構は明らかではない。そこで私は、この光同調の分子機構を明らかにすることを目的として、研究を始めた。

まず私は、SCN において明期と暗期にチロシン残基のリン酸化に変化がある蛋白質の同定を行った。その結果、ラット SCN において明期にチロシンリン酸化のピークを持ち、日周変動を示す蛋白質として BIT(brain immunoglobulin-like molecule with tyrosine-based activation motifs)/SHPS-1を同定した。またこの蛋白質は暗期での光照射によりチロシンリン酸化レベルが上昇することも分かった。

次に、SCN において BIT/SHPS-1のチロシンリン酸化を上昇させることで光刺激と同様の位相変化を起こすことが可能かを検討した。この実験は BIT/SHPS-1モノクローナル抗体1D4を用いて行った。この抗体は、BIT/SHPS-1の細胞外ドメインを認識し、大脳皮質初代培養細胞に添加すると細胞内ドメインのチロシンリン酸化を惹起する事が確かめられている。まず、ラット SCN の直上に存在する第三脳室内への抗体投与により、SCN に存在する BIT/SHPS-1のチロシンリン酸化の上昇が、調べた全ての時間で確認できた。次に抗体投与 (BIT/SHPS-1のチロシンリン酸化の上昇) が概日リズムにどのような影響を与えるかを行動記録装置を用いて解析した。解析の結果、暗期でのみ位相変化を起こした。さらにこの変化は暗期前半と後半で異なる位相変化 (それぞれ位相後退、位相前進) を示した。これは、光刺激による位相変化と同様であった。以上の結果は、BIT/SHPS-1のチロシンリン酸化が概日リズムの位相変化を引き起こすことを示しており、BIT/SHPS-1はそのチロシンリン酸化により光同調機構に関与していることを強く示唆している。

外界の光情報は、網膜から SCN への直接的な投射経路である網膜-視床下部路を経て入力しており、この入力神経の主要伝達物質はグルタミン酸であることが明らかになっている。またグルタミン酸受容体のひとつである NMDA 受容体は体内時計光同調機構において重要な働きをしていると考えられている。そこで、NMDA 受容体の阻害剤である (+)-MK801を用いてラット SCN における BIT/SHPS-1と NMDA 受容体の関係を調べた。既に (+)-MK801は光刺激による位相変化を阻害することが報告されている。その結果、暗期後半での光刺激による BIT/SHPS-1のリン酸化は、(+)-MK801によりほぼ完全に抑えられた。一方、暗期前半では、このリン酸化は (+)-MK801では抑

えられなかった。これは、BIT/SHPS-1のリン酸化に至る経路がNMDA 受容体依存性と非依存性の少なくとも二つの経路が存在することを示している。またそれが時間依存的に異なることから、BIT/SHPS-1の下流情報伝達経路が位相前進もしくは後退を決定している可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、BIT/SHPS-1蛋白質のチロシン残基のリン酸化が哺乳類の体内時計の光による同調機構に関与することを明らかにした。即ち、そのリン酸化は動物の光照射により増加し、そのチロシンリン酸化を強制的に引き起こすと、光と同様の概日リズムの位相変化を引き起こすことを明らかにした。この研究成果は哺乳類の概日リズムの体内時計光同調機構を理解していく上で重要なものであり、博士（理学）の学位論文として十分価値があるものと認める。