

イメージング技術を用いた生体機能の Cutting Edge

八木田和弘

京都府立医科大学大学院医学研究科統合生理学

一生にわたって刻み続ける概日時計は、生体における計時機構の基盤を担い、環境変化に合わせた生体リズムを生み出す内因性の自律振動体である。哺乳類の場合、睡眠覚醒、体温、血圧、心拍数、肝機能、消化管蠕動運動、内分泌、エネルギー代謝など、極めて多岐にわたる生理現象の日内変動（概日リズム）を制御している。概日時計は時計遺伝子と呼ばれる一連の遺伝子群によって成り立っており、概日リズムの中核である視交叉上核のみならず、全身のほとんどの臓器・組織を構成する細胞に備わっていることが知られている。そのため、概日時計の医学的生理的意義の解明には「細胞レベル - 臓器レベル - 個体レベル」といった階層を貫いたトータルな解析システムが必要となる。

最近、我々は、遺伝子改変技術及び発生工学技術と定量的リアルタイム・イメージングを駆使し、ES 細胞には概日時計の振動が見られないこと、しかし分化誘導することで *in vitro* で細胞自律性に概日時計の形成が起こること、さらにリプログラミングし iPS 細胞にすることで再び概日時計が消失すること、を明らかにした。この結果を踏まえ、遺伝子変異 ES 細胞を用いて *in vitro* 概日リズム形成アッセイによる概日リズム異常スクリーニング法を確立した。さらに、現在は取得した概日リズム異常を来す変異 ES 細胞を用いてキメラマウスを作製し、組織内での概日時計障害が生体に及ぼす影響について検討している。

近年、イメージング技術の目覚ましい進歩によって、生体機能を「生きたまま」あるいは「あるがまま」観察することが可能になってきている。特に、生物毒性の低いルシフェラーゼを用いた生物発光による長期間連続イメージングが注目を集めてきており、本講演では、我々が進めている発生工学技術と発光イメージングの融合による概日リズム研究について紹介する。