

解禁日時:平成 29 年 8 月 4 日(金)午後 6 時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 29 年 8 月 2 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「概日リズムや運動を制御する神経細胞内で働く遺伝子を同定」 — 概日リズム障害と加齢依存的な運動異常を示す変異マウスの作出 —

#### 【ポイント】

- 神経細胞による概日リズムや運動の制御は生体の恒常性維持のために必須である。
- 神経細胞で特異的に *MKK7* 遺伝子を破壊したマウスは概日リズムや活動量に異常を示すこと、加齢に伴って著しい運動異常を示すことを明らかにしました。
- 概日リズム障害や加齢依存的に運動能が低下する原因の一つとして、*MKK7* の活性低下の可能性が考えられる。

東京医科歯科大学難治疾患研究所の仁科博史教授、山崎世和特任助教(現エール大学)、出来(有馬)誉恵大学院生の研究グループは、早稲田大学先進理工学部の柴田重信教授、名古屋大学環境医学研究所の山中宏二教授、金沢大学医学系の河崎洋志教授、東京大学医科学研究所の山梨裕司教授、東京女子医大医学部の松岡雅人教授、米国カリフォルニア大学の Jamey D. Marth 教授、オーストリア国 IMBA の Josef M. Penninger 教授との共同研究で、概日リズムや運動の制御に重要な遺伝子を同定しました。この研究は、文部科学省科学研究費補助金、公益法人上原記念生命科学財団、難治疾患共同研究拠点などの支援の下で行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Scientific Reports* に、2017 年 8 月 4 日午前 10 時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

#### 【研究の背景】

研究グループでは、リン酸化酵素である *MKK7* が哺乳動物培養細胞に内在する細胞時計の制御に関わること、マウスの神経系の発生に必須の役割を果たし、生後すぐに致死となることを報告してきました。しかしながら、成体マウスの神経細胞における役割は不明でした。そこで成体マウスの神経細胞特異的な *MKK7* 欠損マウスを作出し、*MKK7* の機能解析を行いました。

#### 【研究成果の概要】

興味深いことに、*MKK7* 欠損マウスは活動の概日リズム周期や活動量に異常をきたし(図1)、さらに加齢に伴って後肢に顕著な筋力の低下を示すことを明らかにしました(図2)。筋力の低下には骨格筋の萎縮と脊髄の

軸索変性が付随しました。以上の結果は、MKK7 は成体の神経細胞において概日リズム制御ならび運動能の保持に必須の役割を果たすことを示唆します。

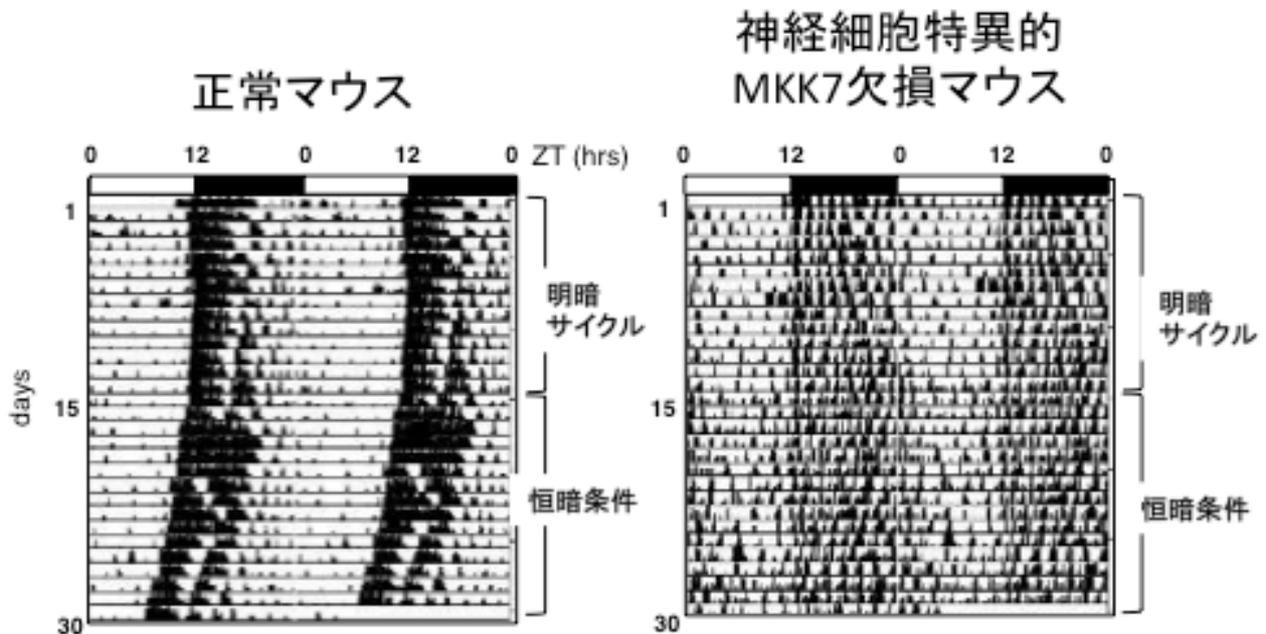


図1 神経細胞特異的 MKK7 欠損マウスの活動記録

マウスは夜行性であり、正常マウス（左）は明るい時間帯（0-12時）に睡眠し、暗い時間帯（12-0時）に活動する。一方、神経細胞特異的 MKK7 欠損マウス（右）は、暗い時間帯での活動が低下している。図中に散在する黒い領域はマウスが活動していることを示す。



図2 神経細胞特異的 MKK7 欠損マウスの加齢依存的な筋力低下

2.5ヶ月齢では正常マウスと MKK7 欠損マウスでは後ろ足の開きに差はなかったが、加齢とともに（8ヶ

月以降) MKK7 欠損マウスで後ろ足の開き狭くなり、20 ヶ月齢では完全に後ろ足が開けなくなった。

### 【研究成果の意義】

最近、ヒトの統合失調症患者の中に *MKK7* 遺伝子に変異が報告され注目されている。概日リズム障害や加齢依存的な運動能低下に関する本研究成果は、今後、精神や運動に障害を持つヒト疾患の原因解明に貢献する可能性がある。

### 【論文情報】(英文で記載)

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: Age-dependent motor dysfunction due to neuron-specific disruption of stress-activated protein kinase MKK7

### 【問い合わせ先】

#### <研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所

発生再生生物学分野 仁科 博史(ニシナ ヒロシ)

TEL: 03-5803-4659 FAX: 03-5803-5829

E-mail: nishina.dbio@mri.tmd.ac.jp

#### <報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp