

〈5〉時計遺伝子 Per 3 によるゴナドトロピン分泌の制御機構の解明と女性生殖疾患の関連

内匠 透

神戸大学医学部第二解剖学講座

生体リズム、特に約24時間周期の概日リズム (circadian rhythm) はほとんどすべての生物にみられる基本的生命現象である。女性生殖機能における生体リズムには、月経のみならず、分娩における陣痛、子宮収縮等の日内リズムが知られている。これらは視床下部、下垂体、性腺系相互間の神経内分泌調節によるものである。一方、ヒトを含めた哺乳類にも時計遺伝子が存在することが最近明らかになった。

我々は、哺乳類リズムセンターである視床下部視交叉上核 (SCN) のみならず、ゴナドトロピン (LH、FSH) 分泌及びそのリズム調節に関与する腹内側核 (VMH) や弓状核 (Arc)、終板器官 (OVLt)、さらには下垂体にも強くしかもリズムミツクに発現する Per 3 時計遺伝子を単離、解析した。VMH、Arcにおいても夜に高いリズム状の発現が見られた。OVLtにおいては、昼をピークとする SCN 型の明らかな概日リズムが見られた。OVLtは黄体化ホルモンや卵胞刺激ホルモンの分泌リズムや発熱反応等に関係しており、ホルモン分泌や体温調節のリズムとの関連が注目される。また、hPer 3 に、マウスには見られない18アミノ酸 (54ヌクレオチド) の繰り返し構造 (VNTR ; variable number of tandem repeat) を発見した。白人の集団ではこのリピートを欠く人から2~4回リピートを有する人がいることが判明した。また、日本人114人を解析したところ、3回リピートが、またその遺伝子型は3, 3型が最も多いことが明らかになった。さらに、hPer 3 には少なくとも2種類のスプライシングバリエーションが存在し、また少なくとも28個のSNPs (single nucleotide polymorphisms) としての可能ヌクレオチドが存在することを明らかにした。

参考文献

1. Takumi T., et al. A light independent oscillatory gene mPer3 in mouse SCN and OVLt. E.M.B.O. Journal, 17:4753 ~ 4759, 1998.
2. Maebayashi Y., et al. A putative transcription factor with seven zinc-finger motif identified in the developing suprachiasmatic nucleus by the differential display PCR method. Journal of Neuroscience, 19:10176 ~ 10183, 1999.