

ストレスホルモンが体内時計を動かす？

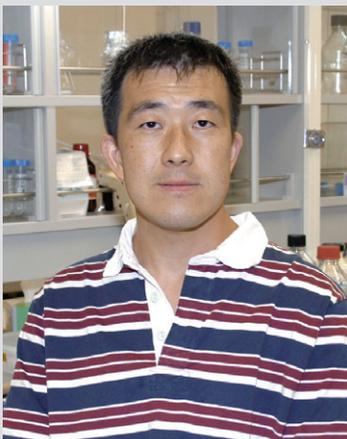
時計遺伝子による日周リズムの多重制御機構

体内時計は、脳内の時計中枢（SCN）だけではなく、肝臓や心臓などの末梢臓器にも存在している。肝臓では約 10% の遺伝子が約 24 時間周期で働いており（日周発現）、さまざまな代謝の概日（ほぼ 1 日単位の）リズムを調節している。時計遺伝子は、転写因子として直接他の遺伝子の発現リズムを制御する一方で、ホルモン分泌の調節を介して間接的により多くの遺伝子の日周発現を制御しているという可能性が示された。

Circadian clock exists even in peripheral tissues, as well as in the suprachiasmatic nucleus (SCN; the central clock in mammals). About 10% of hepatic genes are transcriptionally regulated in a circadian manner. We found that two types of circadian controlled genes are located in the liver; one type is governed by core components of the circadian clock such as CLOCK and BMAL, and the other is directly dependent on the glucocorticoid hormones secreted from the adrenal gland in a circadian manner. Multiple pathways seem to participate in conveying the time cue from the SCN to peripheral clocks in mammals.

大石 勝隆 Katsutaka Oishi
k-ooishi@aist.go.jp
生物機能工学研究部門
生物時計研究グループ 研究員

1998 年より哺乳類における生物時計の研究を行っている。時計遺伝子が種を越えて高度に保存されていることから分かるように、サーカディアン（概日）リズムは、生物の生存にとって非常に重要な役割を担っている。個体の生命活動のリズムは、体内時計によって最も合理的に制御されるように進化してきたと考えられ、時計遺伝子によるリズム発振機構の解明は、さまざまな疾患の発症予防や治療法に応用することが可能である。医学、生命科学の従来からの知見に、時間軸も考慮に入れた新しい概念を見出しに行きたいと考えている。



哺乳類の中枢時計と末梢時計

バクテリアからヒトまで地球上のほぼ全ての生物には、約24時間の周期を刻む体内時計が存在する。哺乳類では、睡眠覚醒や体温、血圧、ホルモン合成や免疫機能などさまざまな生理現象において概日リズムが観察される。哺乳類の体内時計中枢は、視床下部の視交叉上核（SCN）に存在しており、ここを電気破壊すると概日リズムが消失することが知られている。90年代後半の「時計遺伝子」と呼ばれる遺伝子群の発見

は、体内時計の実体を分子レベルで明らかにし、現在はClockやBMALとよばれる時計遺伝子間の相互作用によるフィードバックモデルが提唱されている。われわれは、時計遺伝子が、時計中枢であるSCN以外にも、心臓や肺、肝臓、腎臓、脾臓、さらには末梢白血球に至るまで多くの組織で日周発現していることを発見した。さらに、中枢時計が何らかの機構により末梢時計を支配している可能性を示した(図1)¹⁾。

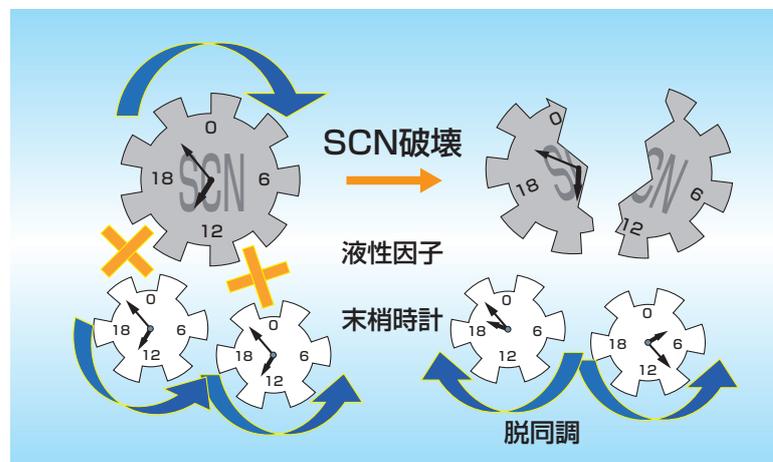


図1 中枢時計による末梢時計の制御

哺乳類の末梢時計は、視交叉上核（SCN）にある中枢時計によって、液性因子を介して制御されている。SCNを破壊すると、末梢時計間の同調が失われる。

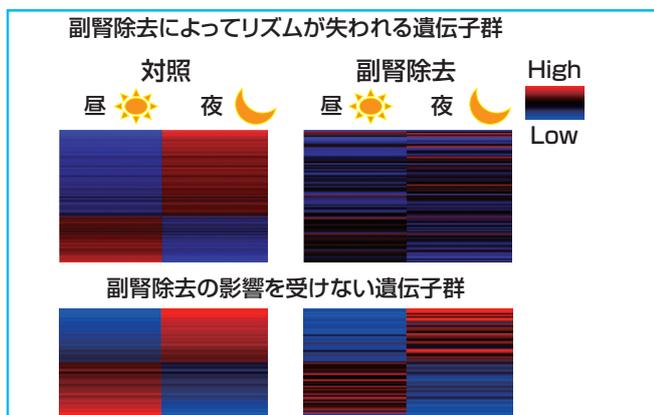


図2 マウスの肝臓で日周発現する遺伝子群の発現プロファイル
日周発現する遺伝子のうち、副腎除去 (ADX) により 100 遺伝子のリズムが消失した (上段)。一方、69 遺伝子の日周発現は副腎除去の影響を受けなかった (下段)。

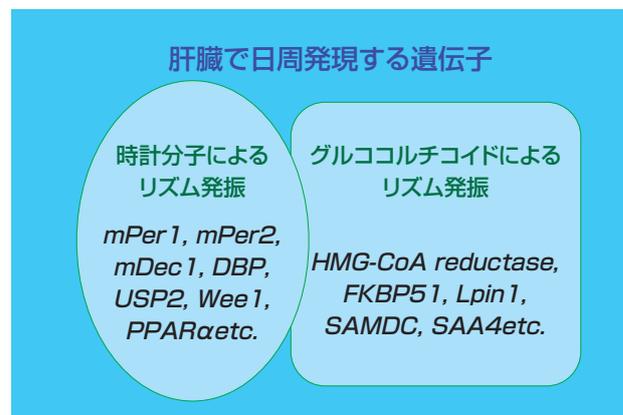


図3 肝臓で日周発現する遺伝子のリズム発振機構
肝臓で日周発現する遺伝子には、時計分子 (CLOCK) によって直接転写制御されているタイプと、グルココルチコイドによってリズムが制御されているタイプがある。各遺伝子の詳細に関しては、関連情報 4) の文献を参照。

遺伝子発現からみた肝臓の末梢時計

最近、肝臓で発現する遺伝子の約 10% が日周発現していることが報告された。肝臓では、脂質代謝や糖代謝、薬物代謝などに概日リズムが存在しており、今後その仕組みが分子レベルで解明されるものと期待される。では、いったい末梢臓器における時計遺伝子の役割は何であろうか? われわれは、時計遺伝子 *Clock* の変異マウスを用いた網羅的遺伝子発現解析により、肝臓で日周発現する遺伝子のうち、100 を越える遺伝子の発現リズムが CLOCK の変異により影響を受けていることを発見した²⁾。また、脂肪酸代謝において中心的な役割を担っている PPAR α 遺伝子の日周発現が、CLOCK によって直接に制御されていることを証明した³⁾。

ストレスホルモン

では、肝臓における遺伝子の日周発現は、全て時計分子によって直接制御されているのであろうか? 結論から言うと、答えは No である。われわれは、ストレスホルモンとして知られるグルココルチコイド (GC) に着目して、肝臓での遺伝子の日周発現における役割

を調べた。GC は、脳からの指令で副腎皮質から分泌され、さまざまな遺伝子の働きを制御する。また、その分泌には顕著な日内リズムが存在している。副腎を除去した (ADX) マウスと正常マウスについて網羅的な遺伝子発現解析による比較を行った結果、日周発現していた遺伝子の半数以上が、ADX によりその発現リズムを失っていることがわかった (図2)⁴⁾。さらに興味深いのは、CLOCK 分子によって直接に制御されている遺伝子群の日周発現は、ADX による影響を全く受けなかったことである。

これらをまとめると、肝臓においては、時計分子によって直接にリズムが作られている遺伝子群と、ストレスホルモンである GC によってリズムが作られている遺伝子群の二つに分けられる (図3)。ところが、GC の分泌リズム

自体が、脳内あるいは副腎における時計遺伝子によって制御されているので (未発表データ)、時計遺伝子は、直接転写因子としてだけでなく、ホルモン分泌の調節などを介して多重的に遺伝子の日周発現を支配しているものと考えられる。

健康医療分野への貢献の期待

体内時計 (時計遺伝子) は、不眠や時差ぼけのみならず、鬱病や癌、生活習慣病との関連性も指摘されている。われわれは、糖尿病に伴う血栓傾向に時計遺伝子が関与している可能性を示した⁵⁾。投薬時刻による薬効や副作用の違いを考える時間薬理学も注目されている。体内時計の研究は、今まさに基礎から臨床へと発展しつつあり、健康医療分野に大きく貢献できるものと期待される。

関連情報:

- ¹⁾ K. Sakamoto, T. Nagase, H. Fukui et al.: J Biol Chem, Vol. 273, 27039-27042 (1998) .
- ²⁾ K. Oishi, K. Miyazaki, K. Kadota, et al.: J Biol Chem, Vol. 278, 41519-41527 (2003) .
- ³⁾ K. Oishi, H. Shirai, N. Ishida: Biochem J, Vol. 386, 575-581 (2005) .
- ⁴⁾ K. Oishi, N. Amagai, H. Shirai, et al.: DNA Res, in press (2005) .
- ⁵⁾ K. Oishi, N. Ohkura, N. Amagai, N. Ishida: FEBS Lett, Vol. 579, 3555-3559 (2005) .