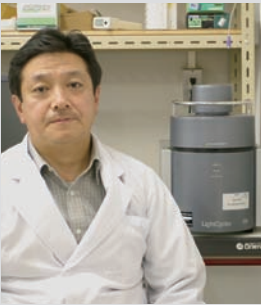


日周体内時計は季節時計に四季を告げる

高脂血症治療薬がマウスの季節時計を動かすことを発見



石田 直理雄

いしだのりお

n.ishida@aist.go.jp

生物機能工学研究部門
生物時計研究グループ
研究グループ長 兼 上席研究員
(つくばセンター)

生物時計の分子機構を遺伝子から行動のレベルまで研究しています。哺乳類からショウジョウバエまでを対象として進化的、比較生理的に研究しています。24時間のリズムばかりでなく、月周期や年周期のリズムも分子のレベルで明らかにしたいと思っています。

関連情報：

● 共同研究者

大石 勝隆 (産総研)、勢井 宏義 (徳島大学医学部)

● 参考文献

[1] N.Ishida: *Neuroscience Res.*, 57(4), 483 - 490 (2007) .

[2] H.Shirai *et al.* : *Biochem. biophys. Res. Commun.* , 357, 679 - 682 (2007) .

[3] K.Oishi *et al.* : *NeuroReport* 19 (4) , 487 - 489 (2008) .

[4] S.Chikahisa *et al.* : *Endocrinology*, 149, 10, 5262 - 5271 (2008) .

[5] K.Oishi *et al.* : *FEBS Lett.* 582 , 25 - 26, 3639 - 3642 (2008) .

● プレス発表

2007年4月25日「高脂血症治療薬による睡眠障害の新しい治療効果」

2008年10月9日「日周体内時計は季節時計に四季を告げる」

冬眠と季節病

社会の24時間活動化、高齢化、IT化などによって冬季うつ病などの季節病が介護の現場などでも増えています。私たちのような冬眠しなくなった哺乳類においても、冬眠時代の分子メカニズムが残されている可能性を示唆しており^[1]、このメカニズムを解明することで、冬季うつ病のような治療の難しい病気に対する治療法の開発が可能になると期待されます。

フィブレートが動物の冬眠などの体内季節時計に影響

高脂血症治療薬であるフィブレートの投与が日周体内時計を進める効果があることを発見したときの実験条件は、昼夜均等12時間(12時間の昼間と、12時間の夜間)でした^[2]。今回、マウスの体内季節時計について調べるために、人工的に昼間を長くした条件(長日[夏]条件)あるいは、逆に夜間を長くした条件(短日[冬]条件)下で飼育しました^[3]。長日条件としては18時間の昼間と6時間の夜間を設定し、短日条件としては6時間の昼間と18時間の夜間を設定した結果、フィブレート投与による日周体内時計の位相前進効果は長日条件で飼育した時にだけ見られ、短日条件では見られませんでした。次に昼夜が12時間ずつ均等になる条件で、2週間フィブレートを餌に混ぜて飼育してから、体温・筋電図を24時間測定した結果、2週間のフィブレート投与によって冬眠のような一過性の低体温現象が起きたことが確認されました(図1)^[4]。また、脳波・

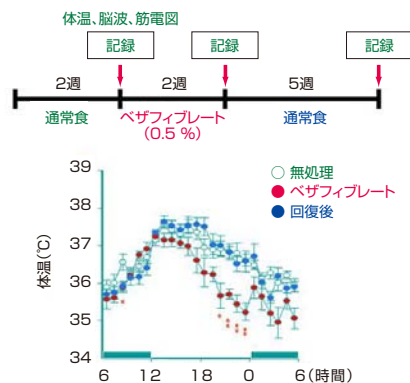


図1 体内の日内変動マウスを全実験期間(9週間)、昼夜均等12時間の条件で飼育し、フィブレート食を2週間投与

筋電図から深いノンレム睡眠状態が継続して睡眠時間も長くなることが観察されました。さらに、6時間の睡眠妨害(断眠)を加えると、フィブレート投与群では冬眠のような深い睡眠が持続的に見られました。図1にはフィブレート投与前①、投与後②、投与後通常食を5週間与えた後③の24時間体温測定の結果を示します。フィブレート投与の影響は通常食を5週間与えた後にはなくなっていることがわかります。

フィブレートが体内季節時計に影響を与える分子メカニズムを解明するために、フィブレート投与によって増加する物質を探索したところ、肝臓から線維芽細胞増殖因子(FGF21)^[5]が、脳内視床下部においてニューロペプチドY(NPY)^[4]が確認されました(図2)。FGF21は絶食でも誘導されることが知られており、冬眠または日内休眠する動物が秋口に絶食するタイミングを想起させます。今回の研究から時計遺伝子Clock/Bmalに制御される日周体内時計は核内受容体PPARαを介して体内季節時計をも動かすことが明らかになりました(図2)。

新しい治療方法の開発を目指して

今後は、特にマウスへのフィブレート投与による抗うつ効果や抗不安効果の確認、末梢時計から脳内時計への伝達分子の同定、長日条件下で特異的に時計を動かす分子メカニズムの解明などを目指します。それらの分子メカニズムの解明を通じて、現在治療の難しい冬季うつ病などの創薬のターゲットとなりうる伝達分子情報を提供していきたいと考えています。

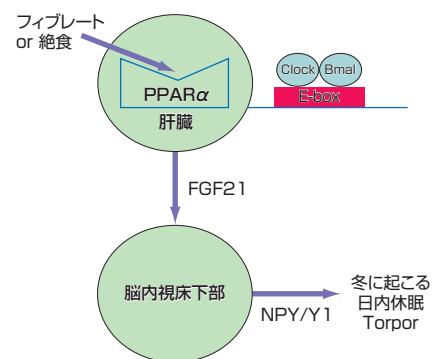


図2 核内受容体PPARαは日周時計から季節時計への鍵分子