

体内時計に関する最新成果 2 報

－ 周期長を決めるメカニズム －

－ インスリンによる時刻調節 －

本研究所の明石研究室の最新成果が Cell Press の刊行するオンラインジャーナル *Cell Reports* に 2014 年 5 月 1 日（論文 1: Akashi et al.）、7 月 10 日（論文 2: Sato et al.）に掲載されました。

論文 1 では、ピリオドと呼ばれる時計遺伝子産物が体内時計を構成する因子のうち「遺伝子の抑制因子」の働きを一時的に無力化することによって「時間の遅れ」をつくり出し、体内時計の約 24 時間という長い周期の生成に役立っていることを明らかにしました（裏面解説①）。この研究成果は体内時計の周期長を決めるメカニズムを解明し、時間生物学の基礎研究の発展に貢献するものです。

論文 2 では、昼間制限給餌条件下のマウスに、食事前にインスリン特異的阻害剤を投与して体内時計を観察した結果、インスリンが肝臓の体内時計を調節していることを明らかにしました（裏面解説②）。この研究成果は食事による体内時計の調節機構の全容解明に役立つことが期待されます。

これらの研究は明石教授が研究代表者をつとめる最先端・次世代研究開発支援プログラムの助成を受けて行われました。



論文 1 . Akashi M, Okamoto A, Tsuchiya Y, Todo T, Nishida E, Node K. A Positive Role for PERIOD in Mammalian Circadian Gene Expression. *Cell Reports* 7(4): 1056–1064, 2014.

論文 2 . Sato M, Murakami M, Node K, Matsumura R, Akashi M. The Role of the Endocrine System in Feeding-Induced Tissue-Specific Circadian Entrainment. *Cell Reports*, Published online (July 10, 2014), DOI: 10.1016/j.celrep.2014.06.015

☆以上の研究成果は国内外のメディアでも広く報道されました。

<国内>

- ・読売新聞『体内時計周期の仕組み解明「ピリオドたんぱく質」作用』（2014 年 5 月 13 日）
- ・中国新聞『インスリンが体内時計調節』（2014 年 7 月 11 日）
- ・読売新聞『インスリン体内時計調節 食事関係の臓器に作用 山口大教授ら解明』（2014 年 7 月 18 日）
- ・読売新聞の医療サイト Yomi Dr.『インスリン体内時計調節 山口大教授ら解明』（2014 年 7 月 18 日）
- ・Yahoo ニュース『山口大、食事による体内時計の調節にインスリンが関与していることを発見』（2014 年 7 月 15 日）

<海外>

- ・TIME “Your Food Influences Your Body’s Internal Clock” (2014 年 7 月 11 日)
- ・The Times “A fry-up before take-off is one way to avoid jet lag” (2014 年 7 月 11 日)
- ・NBC Today “Sleep problems? Carbs at night · but not too late · may help” (2014 年 7 月 11 日)
- ・The Huffington Post “Got Jet Lag? Food Choices Can Help -- And Here’s How, According To New Study” (2014 年 7 月 11 日)
- ・Telegraph “Could snacking help you beat jet lag?” (2014 年 7 月 11 日)
- ・Daily Mail “A big breakfast before flying is one way to beat jet lag: ‘Carb-loading’ could reset passengers’ body clocks on a long-haul trip” (2014 年 7 月 11 日)
- ・New Scientist “Food influences body clock and may ease jet lag” (2014 年 7 月 11 日)
- ・Discover “Jet Lag Snacks: How Foods Affect Your Body’s Internal Clock” (2014 年 7 月 11 日)

☆論文 2 は、UCLA の Joseph Pisegna 教授の推薦により F1000 Prime に選定されました。

<http://f1000.com/prime/thefaculty/member/2875917821280920>

（F1000 は、研究者が読むべき論文を選ぶ際の一つの指標となっています。F1000 の選考員はノーベル賞受賞者、Royal Society フェロー、NAS メンバーなど含むトップ研究者から構成され、選ばれるのは日々出版される論文のうちの 0.2% となっております。）

解説①

体内時計の周期長を決めるメカニズム

Akashi et al. (2014) *Cell Reports* 7(4): 1056–1064.

約 24 時間の体内リズムをつくる体内時計（専門的には概日時計とよばれる）によって、私たちの体は睡眠覚醒をはじめとする様々な身体機能の約 1 日の変動を示す。私たちの身体機能は遺伝子が絶えず働くことによって制御されているが、体内時計の役割はこれら数多くの遺伝子の活性において約 1 日のリズムを発生させることである。それによって、私たちのありとあらゆる身体機能においてリズムがうまれる。

体内時計を構成する因子は、「遺伝子の活性化因子」と「遺伝子の抑制因子」の 2 つに大別される。これらが交互に作用することで、数々の遺伝子の活性において一日のリズムがつけられるのである。つまり、活性化因子が遺伝子を活性化するが、時間とともに増加した抑制因子が活性化因子の機能を抑制する。時間が経つとともに抑制因子はしだいに分解され、再び活性化因子が遺伝子を活性化する。しかしながら、通常の化学反応速度の考え方によると、約 24 時間という長い周期を持続的に作り出すには何か特別なメカニズムの存在が必要であると考えられてきた。

我々が注目したのは、1997 年に東京大学のグループによって発見されたペリオドという時計遺伝子が設計するタンパク質である。このタンパク質は、体内時計が正常に機能するために必須の部品であることがわかっていたが、その役割については矛盾や不明な点が多かった。明石教授らの研究グループは、このペリオドは、体内時計を構成する因子のうち「遺伝子の抑制因子」の働きを一時的に無力化することによって「時間の遅れ」をつくり出しており、体内時計の約 24 時間という長い周期をつくり出すために役立っていることを明らかにした。〈解説：明石 真 時間学研究所・教授〉

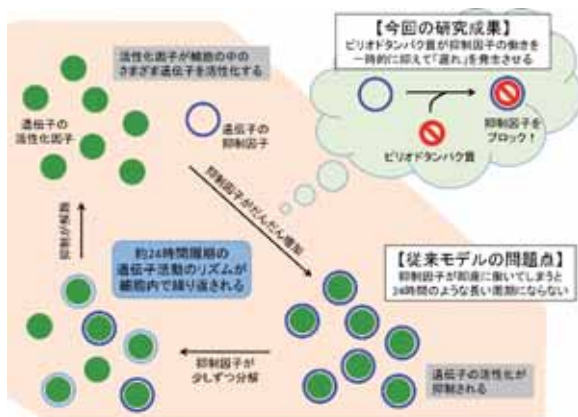


図 1-1 従来の体内時計のメカニズムのモデル

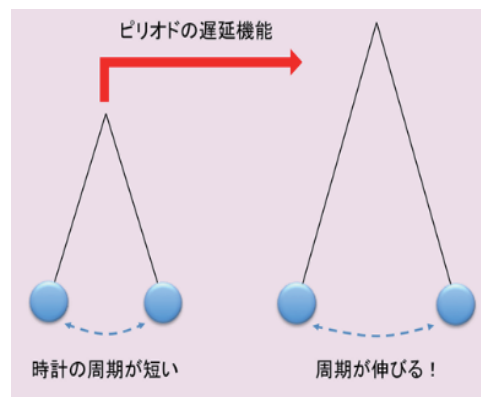


図 1-2 「時間の遅れ」を作り出す仕組みのイメージ

解説②

概日時計を調節するインスリン

Sato et al. (2014) *Cell Reports*, Published online (July 10, 2014), DOI: 10.1016/j.celrep.2014.06.015.

いわずもがなインスリンは食後に血糖値を調節することでよく知られているホルモンである。概日時計は約 24 時間周期の概日リズムを生み出す体内時計であり、最近我々はインスリンが肝臓と脂肪組織の概日時計を調節していることを明らかにした。

食事が概日時計を調節する可能性が示唆されたのは、1922 年、アメリカの心理学者 Curt Richter によってであった。夜行性であるマウスはいつでも餌を食べられる条件下では暗い時間帯に好んで食べる。しかし、餌を明るい時刻に限定して与える（昼間制限給餌）と、マウスの活動は給餌の数時間前から活発化するようになり、定時に餌を得られなくてもその予期行動は数日続いたのである。昼間制限給餌はその後多くの研究者を魅了し、昼間制限給餌が活動量のみならず体温やさまざまなホルモンの日周変動、さらにはあらゆる臓器の概日時計をも調節することがわかってきた。

食事の何がこうした変化をもたらしているのだろうか。我々は昼間制限給餌条件下のマウスに食事前にインスリン特異的阻害剤を投与し、概日時計を観察した。すると、肝臓の概日時計の給餌時刻への同調反応が遅くなった。また、肝臓と脂肪組織を組織培養下においてインスリンで刺激し、インスリンが概日時計の時刻を「直接」動かすことを明らかにした。さらに、インスリンによる肝臓の時刻調節には食餌時刻に依存した方向性があり、明るい時刻の前半では時計を遅らせる方向に作用していることがわかった。

以上、インスリンが食事に伴って概日時計を調節していることが明らかとなった。しかしながら、本研究でインスリン特異的阻害剤を投与していても肝臓での同調反応が消失はせず、インスリン非感受性の組織ではインスリン投与による時刻調節がほとんど認められなかった。これらのことより、食事による概日時計の調節はインスリン以外にも複雑な機序を含んでいると考えられ、今後はその全容解明が求められる。〈解説：佐藤 美穂 時間学研究所・特命助教〉

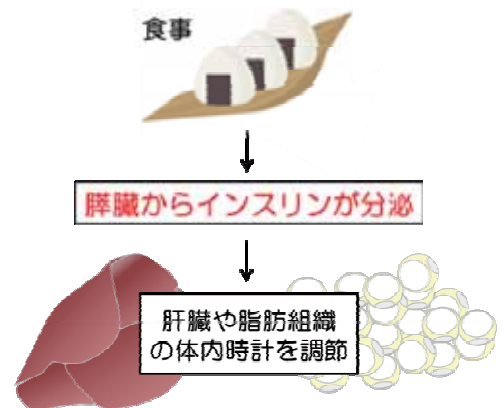


図 2. インスリンが食後に体内時計を調節するメカニズム