

体内時計を操作する

大石 勝隆

睡眠・覚醒や、体温、血圧、心拍数、ホルモン分泌、糖・脂質代謝、薬物代謝、免疫機能などのさまざまな生理機能にはサーカディアンリズム（概日リズム）が存在し（図1）、体内時計によって制御されている。体内時計は、シアノバクテリアからヒトに至るまで、地球上の動植物に普遍的に存在し、地球の自転周期にほぼ一致した約24時間周期のリズムを刻んでいる。

体内時計は、入力系、振動体、出力系の3要素から構成されるが、振動体による自律的なリズム発振機構については長い間不明であった。90年代後半、体内時計の研究は、まさに夜明けを迎え、*Period*や*Clock*、*Bmal1*、*Cryptochrome*といった時計遺伝子が、哺乳類から相次いで発見された。その後数年の間に、これら時計遺伝子によるリズム発振の基本的なメカニズムが明らかとなり、時計分子間の転写翻訳を介したネガティブフィードバックループモデルで説明されるようになった。その詳細については他著を参照されたい¹⁾。

哺乳類における体内時計の中核は、脳内視床下部の視交叉上核（SCN）に存在し、SCNを破壊した動物では、睡眠・覚醒などの個体レベルの概日リズムがすべて消失する。その一方で、これまで知られているすべての時計遺伝子は、SCNのみならず、心臓や肝臓、腎臓、皮膚、白血球、毛細胞に至るまで全身に発現しており、SCNと同様に約24時間周期で発現量の増減（日周発現）が認められる。時計遺伝子の日周発現は、多くの培養細胞でも認められ、哺乳類においては、SCNの中核時計を頂点とした体内時計の階層構造が存在する²⁾。さらにDNAマイクロアレイによる網羅的な発現遺伝子解析の結果から、さまざまな組織において数%から数十%の遺伝子が日周発現していることが判明し、組織特異的な生

理機能の概日リズム形成に関与している³⁾。

疾患の発症や症状にも概日リズムが存在し（図1）、遺伝子欠損マウスなどを用いた解析から、時計遺伝子が、行動リズムの制御のみならず、うつ病や、アルコール嗜好性、血栓症、肥満、糖尿病、高血圧、がんなどのさまざまな疾患の発症に関連している可能性が報告されている。したがって、体内時計（あるいは時計遺伝子の発現）を積極的に制御することができれば、睡眠障害をはじめとした精神疾患のみならず、さまざまな代謝性疾患の予防や改善に役立つものと期待される。最近では、さまざまな薬の薬効や副作用に着目した時間薬理学という学問が盛んに研究されており、投薬時刻を考慮することにより、抗がん剤投与による延命効果に大きな影響があることなども報告されている³⁾。

体内時計の制御法の開発においては、製薬企業などによる10万種類以上の化合物ライブラリーを用いた大規模スクリーニングが行われる一方で、食品栄養学的観点からの研究開発が行われている。前者は、細胞培養系を用いて時計分子によるリズム発振機構に対して直接作用する分子を探索するものであり^{4,5)}、後者は、実験動物を用いて個体レベルで体内時計に作用する食品等を探索するものである⁶⁾。以前から、摂食のタイミングが体内時計の強力な同調因子であることが知られていたが、最近の研究から特定の栄養素が体内時計の同調因子となる可能性が考えられている。

現代社会においては、社会の24時間化や急速な高齢化に伴い、約5人に1人が睡眠に問題を抱えていると言われている。睡眠障害は、精神的・肉体的・経済的な社会問題であり、2006年には、我が国の睡眠障害に起因する経済損失が3.5兆円との発表がなされている。現在の睡眠障害の治療は、睡眠薬の催眠作用に依存した対処療法的なものであるが、将来的には、体内時計に作用する食品やサプリメントを活用することにより、睡眠障害やさまざまな生活習慣病の予防や改善が可能になるかもしれない。

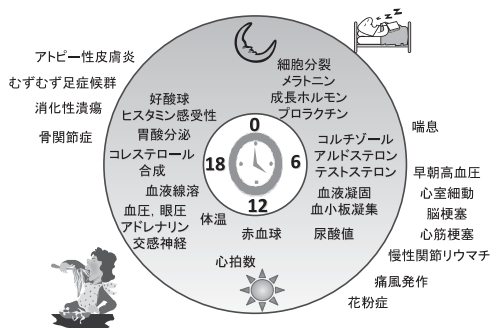


図1. 生理機能及び疾患発症の概日リズム

- 1) Takahashi, J. S. *et al.*: *Nat. Rev. Genet.*, **9**, 764 (2008).
- 2) 大石：時間生物学事典, p.158, 朝倉書店 (2008).
- 3) 吉山ら：生体リズムと時間治療, 薬事日報社 (2006).
- 4) Hirota, T. *et al.*: *PLoS Biol.*, **8**, e1000559 (2010).
- 5) Chen, Z. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **109**, 101 (2012).
- 6) 柴田：体内時計の科学と産業応用, シーエムシー出版 (2011).