

# 概日時計と動脈硬化

明石 真<sup>1)</sup>, 野出孝一<sup>2)</sup>

1) 山口大学 時間学研究所 時間生物学研究室 教授

2) 佐賀大学 医学部 循環器内科 教授

太古より地球はほぼ24時間の周期で自転を繰り返してきた。これによって生じる自然環境のダイナミックな日内変動に適応するために、生物は約24時間周期の体内時計である「概日時計」を獲得した。概日時計が環境日内変動と同調して機能することで、生物は地球上において効率的かつ健康的に生存することができる。しかし、現代人の生活の環境および習慣においては、概日時計が正常に機能し続けることは難しい。これまで、多くのインパクトある研究報告によって、概日時計の機能不全は糖尿病の危険因子であることが明確に示されてきた。そして、糖尿病は動脈硬化の重大な危険因子であることから、動脈硬化の発症においても概日時計の機能不全は間接的な危険因子とみなされる。とはいえ、実際に、この機能不全は動脈硬化を進行させるのだろうか。LDL受容体機能欠損マウスを用いた筆者らの最近の研究を紹介しながら、この可能性について概説したい。

## 概日時計の体内中枢

単細胞生物のバクテリアから多細胞生物のヒトに至るまで、地球上のほとんどの生物は地球の自転と同様な周期長の体内時計(概日時計)をもっており、この時計は行動生理機能において約24時間周期のリズム(概日リズム)をもたらしている。ほとんどすべての生物が進化の過程で獲得維持してきたことから推察されることであるが、概日時計をもつことは地球上での生存において大いに有利であると考えられる。たとえば、この自律的な概日リズムのおかげで、日の出前あるいは日没前であっても朝あるいは夜が来ることを体は予測しているかのように、目を覚ます前から起床後の活動に備えて体温や血圧は上昇を始め、外が暗くなる前から体は休息の準備に入る。環境の変化に対して単に受動的に適応するよりも、周期的な変化を予測するように能動的に適応することで生存競争上有利に

なると想像できる。しかし、地球の自転からの脱同調を繰り返して生活する現代人にとっては概日時計の存在意義は失われているばかりか、慢性的な時差ぼけを患うことにより、その存在は身体パフォーマンスの低下や疾患リスクの原因にすらなっている。したがって、地球の自転と同調した行動生理機能の概日リズムを生み出してこそ、概日時計は生物に恩恵をもたらすのである。

行動生理機能の概日リズムが地球の自転によって生じる環境変動と同調するよう維持されるためには、概日時計の位相が常に微調節される必要があるが、これには光刺激(自然環境下においては主に太陽光)が最も主要な入力シグナルとなる(図1)。哺乳類の場合、概日時計の調節に必要な光入力、唯一網膜を介して行われることがわかっている。とりわけ、青色波長域の光が概日時計調節において最も強力に作用する。光は網膜に存在する視細胞や一部の網膜神経節細胞で受容され、視神経を介して視交叉に密着する間脳視床下部の神経核に伝達される。この直径1 mmにも満たない小さな神経核は「視交叉

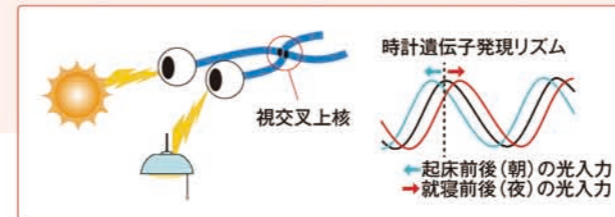


図1 光による概日時計位相調節と位相応答性

網膜の視細胞や網膜神経節細胞で受容された光刺激は、視神経を介して視交叉上核に伝わることで、視交叉上核における時計遺伝子発現リズムの位相が修正される。その後、視交叉上核は他臓器の位相を調節する。光入力のタイミングによって位相修正の方向が異なっており、この性質は「位相応答性」と呼ばれている。図ではヒトのような昼行性生物における位相応答性の例を示している。

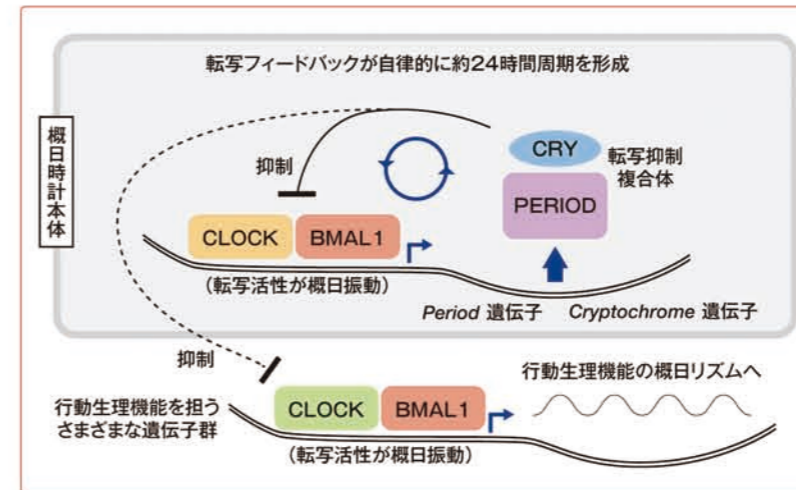


図2 概日時計の分子モデル

哺乳類の概日時計は、転写因子BMAL1とCLOCK、転写抑制因子PERとCRYが構成する転写フィードバックシステムによって形成される。BMAL1とCLOCKはPerおよびCry遺伝子を活性化し、これにより発現したPERとCRYはBMAL1とCLOCKを抑制する。この負のフィードバック回路により、BMAL1とCLOCKの転写活性レベルにおいて概日リズムが作られる。BMAL1とCLOCKが標的とする行動生理機能にかかわる遺伝子は多数存在しており、これらの遺伝子においても発現リズムが発生することとなる。

上核」と呼ばれており、全身の細胞に備わる概日時計を統合する中枢として機能している。光刺激によって、まず、視交叉上核における概日時計の位相調節が行われ、次に、視交叉上核からのシグナルによって全身にわたって存在する無数の概日時計が位相調節されることで、地球の自転からの脱同調を防いでいる。重要なことに、光の効果はその入力タイミングで異なっており、この性質は「位相応答性」と呼ばれている。たとえば、ヒトのような昼行性生物の場合、起床前後の光入力は概日時計を進めるのに対して、就寝前後の光入力は概日時計を遅らせてしまう。また、昼や午後の光入力では概日時計の位相はあまり変化しない。

## 概日時計の分子機構

2017年10月に米国の研究者3名による概日時計の研究結果に対して、ノーベル医学生理学賞が贈られた。彼らの研究の礎となった論文が、別の2名の研究者によ

て1971年に発表されている。すなわち、ショウジョウバエの突然変異体のなかから行動概日リズムにおいて異常をもつ個体が発見されたことから、特定の遺伝子が概日時計を制御していることが強く示唆されたのである<sup>1)</sup>。彼らは染色体上におけるこの遺伝子のおよその位置までも特定している。後に上述の3名によって1984年に同定されたこの遺伝子は“Period”と名づけられ<sup>2,3)</sup>、1997年に哺乳類のホモログPeriod1が東京大学のグループによって同定された<sup>4)</sup>。その後は苛烈な研究競争によって、次々と哺乳類の時計遺伝子がクローニングされ、1999年には概日時計の分子モデルが提唱されるに至っている<sup>5)</sup>。

このモデルの主役は4つの遺伝子である。時計遺伝子Period (Per)とCryptochrome (Cry)はそれぞれ転写抑制因子PERとCRYをコードしており、時計遺伝子Bmal1とClockはそれぞれ転写因子BMAL1とCLOCKをコードしている。転写因子のBMAL1とCLOCK蛋白質は二量体を形成することでPerおよびCry遺伝子を活性化し、それによって発現量が増加した転写抑制因子のPERとCRY蛋白質は、BMAL1とCLOCKの活性を抑制する(図2)。その後、発現が停止したPERとCRYは分解に