

特集 パーフェクト24時間血圧コントロールを目指す 睡眠・サーカディアン高血圧治療

I-1 生体のサーカディアンリズムとその意義

中岡隆志¹⁾, 大塚邦明²⁾

1) 東京女子医科大学東医療センター 准教授
2) 東京女子医科大学東医療センター 教授

ヒトをはじめとする哺乳動物のサーカディアンリズムの主時計は、視床下部視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus: SCN) にあり、その分子機構は時計遺伝子の転写・翻訳と産物の核移行に基づく、ネガティブフィードバック機構である。SCNにある主時計が、身体のおぼすすべての細胞にある末梢時計を同調することにより、統一のとれた時計機構が形成される。この主時計による末梢時計の同調には、自律神経系が主な働きをしている。近年、体内時計の non-clock function が注目され、時計機構と高血圧・高脂血症・糖尿病などの生活習慣病、あるいは骨粗鬆症・発がんなどのかかわりが検討されている。SCN がサーカディアンリズムの体内時計として機能する以外に、自律神経制御中枢として機能することにより、血圧・心拍数などの循環系や、血糖・脂質などの代謝系を調節していることも忘れてはならない。

ヒトを含む哺乳類の時計機構が明らかにされている。米国の Takahashi らは、ショウジョウバエやアカパンカビについての時計機構を明らかにしたのについて、哺乳類での時計遺伝子の探索を始め、1997年、マウスで第5染色体にある時計遺伝子 *Clock* を見だし、そのクローニングに成功した。偶然にもこの発表と同年に、埼玉医科大学の池田らによって、もうひとつ別の時計遺伝子が見いだされ、*Bmal1* と命名された。

Clock と *Bmal1* の発見と同年の1997年に、日本と米国の2つの研究グループが、第17染色体にある時計遺伝子 *Per* を発見し、そのクローニングに成功している。それゆえ1997年は、時計遺伝子元年といわれている。

1999年には2種類の時計遺伝子 *Cry* が発見され、それぞれ *Cry1* と *Cry2* と名づけられた。*Cry1* と *Cry2* は互いに拮抗的に働きつつ、サーカディアンリズムの周期を調節する役割を担っている。

2002年には、*Clock*, *Bmal1*, *Per*, *Cry* に次ぐ第5, 第6,

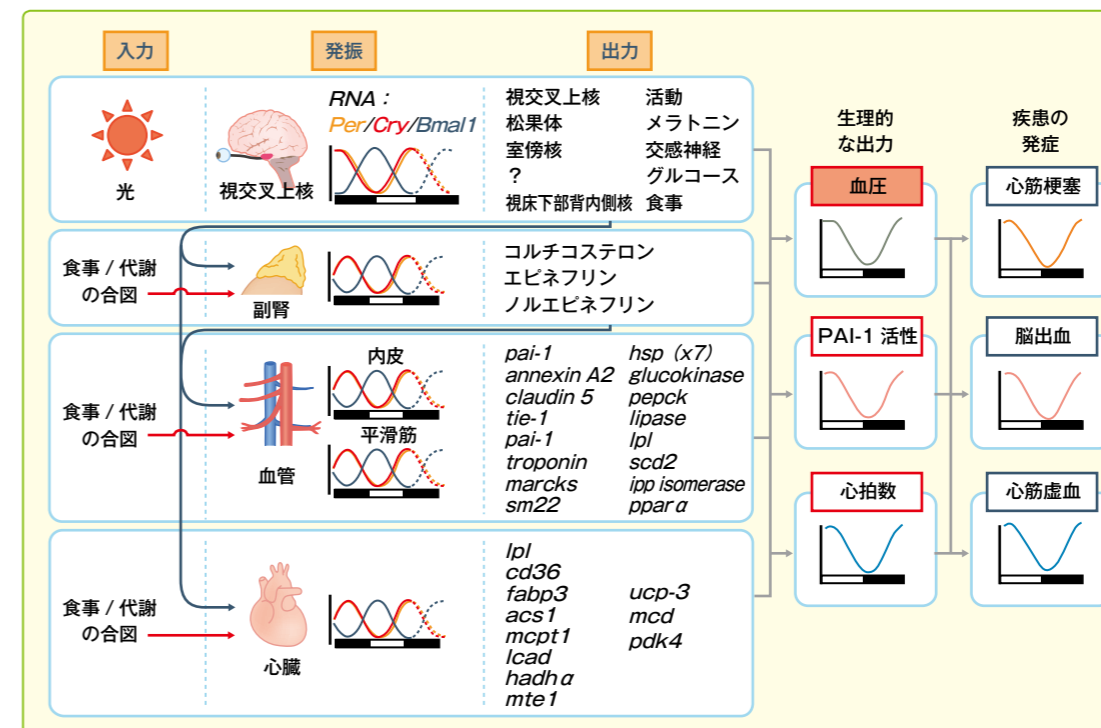


図1 光を介して環境の変化を察知し、その情報を子時計に送る。主時計と子時計との連絡網(文献¹⁾より引用改変)
網膜で受光した光情報は、まず脳の主時計に連絡される。主時計は環境の変化を確認し、体内時刻と時刻合わせをした後、その時計情報を交感神経を中心とする自律神経系を連絡網として、末梢組織に連絡する。この末梢組織への連絡路は、脳内で何度も神経細胞を替えり、全身の細胞や組織からの情報を得つつ、主時計の指令を末梢にまで伝達する。肥満・メタボリックシンドロームへの影響も同様で、主時計からの指令は、交感神経系を介して副腎・血管・心臓に連絡され、サーカディアンリズムがつくり出されている。主時計と子時計は、相互に運動しつつ生命の営みを統括し、病気の発症を予防している。

第7の時計遺伝子、*Dec*, *Reverba* と *Ror* が発見された。*Clock* と *Bmal1* の蛋白質は互いにヘテロ2量体を形成し、概日時計関連遺伝子の転写を活性化するエンハンサーの E-box に結合し、*Per*, *Cry*, *Dec*, *Reverba*, *Ror* の転写を促進する。時計蛋白である DEC は、同じく時計蛋白である CLOCK/BMAL1 が E-box に結合することを拮抗的に抑制する。時計蛋白 REVERB α (核内受容体でもある) は *Bmal1* の転写を抑制し、一方、時計蛋白 ROR は、*Bmal1* の転写を活性化する。

コアの時計遺伝子と時計蛋白とからなる時計機構に、核内受容体でもある時計遺伝子が連携して、時が刻まれる。時計遺伝子の発現と時計蛋白への転写・翻訳は、このように繊細に調節され、サーカディアンリズムが創出されている。

エピジェネティックな時計機構

サーカディアンリズムの分子機構は、転写と翻訳の強固なフィードバックから成り立っており、コアグループと呼ばれている。しかし、この転写が活性化されたり抑制

されたりする機構については、十分には明らかにされていなかった。最近、エピジェネティックな制御機構のかかわりが注目されている²⁻¹⁰⁾。転写因子がクロマチンヒストン蛋白質を修飾し、それに伴いクロマチン構造が変化するというエピジェネティックな現象が、その主たる制御機構である。

時計遺伝子から時計蛋白への転写・翻訳には、クロマチンの構造変化を伴う(図2)。クロマチンは線維状の糸のようなもので、ヒストン蛋白質からなるヒストンコアと、それに巻きついたDNA、そしてそれらをつなぐDNAの糸からできている。ヒストンコアとそれに巻きついたDNAは凝縮した構造を形作っているため、時計遺伝子から時計蛋白への転写・翻訳を活性化するには、まずDNAとヒストンコアとの強い結合をゆるめることが必要である。そこでクロマチン再構成複合体の働きを利用して、ヒストン蛋白質のN末端配列をアセチル化する。

アセチル化と脱アセチル化の繰り返しにより、クロマチン構造はリズムカルに変化し、その構造の変化が、転写・翻訳のリズムに移行して、サーカディアンリズムが表出される。サーカディアンリズム発現の背景には、このようなエピジェネティックなコアグループ制御機構が

時を刻むコアグループ

1972年、哺乳動物の生体時計が、脳の視床下部にあり、視床下部のSCNが生体時計であることが発見された。その25年後の1997年に、個々の時計細胞に6種類のコアとなる時計遺伝子があり、約24時間(サーカディアン)のリズムで時を刻んでいることが明らかにされた。

一方、脳にある生体時計とは別に、今では日周発現する遺伝子群が、心臓・血管・肝臓・腎臓から皮膚・粘膜に至るまで、ほとんどの末梢組織に存在することや、さらにヒトにおいては、数十兆という大部分の細胞で、分子時計(コアグループ)が回っていることが明らかにされている。この末梢時計は中枢時計と連動しつつ、多重の階層構造として一体となってサーカディアンリズムを創出している(図1)¹⁾。