

## 巻 頭 言

### －体内時計と体内恒常性－

永井克也

大阪大学蛋白質研究所

「規則正しい生活をするようにしたらうつ病のような症状は消えました！」と言われて、私はすぐさま「その甘いものを欲しがりませんでしたか？」と尋ねていました。1995年アムステルダムで開催されたオランダ脳研究所主催のサマースクールで、私の講演後にNIHのDr. Wehrから「冬季うつ病の患者が何故甘いものを欲しがるか貴方の研究結果から説明できるのではないか？」と質問されたことがあるからです。

私は、院生時代にラット肝臓の糖新生経路の律速酵素であるPEPCKの活性に日周リズムを認めて以来、概日リズムの形成機構に関する研究に従事しました。この研究では自律神経遮断剤を使用した実験により、PEPCK活性の日周リズムの形成には自律神経が関与する結果を得ました。その後、PEPCK活性の日周リズムの位相が摂食時刻に依存するので摂食行動の概日リズムの研究に従事し、視床下部視交叉上核 (SCN) の電気破壊により摂食行動の概日リズムが消失することを認め、1978年に報告しました。この年には、Biorhythms and Its Central Mechanismという内藤財団のシンポジウムが、恩師須田正己先生と中川八郎先生、早石修先生を世話人として東京で開催され、私も出席させて頂きました。Pittendrigh、Strumwasser、Lynch、Klein、Zatz、Weitzman、Krieger、Moore、Schwartz、Zucker、Moore-EdeやHalbergといった海外からの演者の中に、Menakerの代理として大学院生であったJoseph S. Takahashiが出席していたのを覚えています。米国留学中に研究した2-deoxy-D-glucose (2 DG)の脳内投与による自律神経制御を介する高血糖反応に、日周リズムの有無があるかを帰国後検討しました。その結果、日周リズムが認められたので、SCN破壊効果を調べたところ、2 DG高血糖反応自体が消失していました (Biomedical Res. 5:55, 1984)。この事実は、SCNが自律神経の制御を介して2 DG高血糖反応に関与することを示します。当時ラットの自律神経活動を電気生理学的に測定できるのは新潟大学の新島旭教授だけだったので、新島先生に測定をお願いしたところ、2 DG脳内投与後に肝臓、副腎、膵臓などの糖代謝関連臓器の自律神経活動が変化し、SCNの電気破壊でそれらの変化が消失することが明らかになりました。このことから、SCNから末梢臓器への自律神経連絡路が存在することが考えられました。その後、北米神経科学会で白色脂肪組織に神経を逆行するウイルスであるPRV (Pseudorabies virus) を注入するとSCNに逆行するという発表に出会い、その意味を尋ねたところ、「不思議だ、分からない！」という答えが返ってきました。そこで、同様の方法でオランダ脳研究所のBuijs博士と共同研究を行い、膵臓に投与したPRVが脊髄や脳の交感神経と副交感神経の中継核を逆行して1週間後にSCNまで達すること、および横隔膜下でこれら両神経を切断するとSCNまで達しないことを認めました (J.Comp. Neurol. 431: 405, 2001)。このことは膵臓へのSCNからの自律神経経路の存在を示しています。

哺乳類の概日リズムの主時計がSCNにあり、概日リズムの分子機構が時計遺伝子の転写、翻訳と産物の核移行に基づくfeedback 機構であることは読者もご存知だと思います。SCNにある主時計が末梢時計を同調することにより、統一のとれたリズムが形成されるのですが、筆者らは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すると考えています。筆者らもSCNの時計関連蛋白質の探索を行い、光照射によりSCNでBIT/DHPD-1/SHPS-a蛋白質のチロシンリン酸化が起り、SCNでのBITのリン酸化が体内時計の位相移動を引き起すこと (Brain Res. 976:194, 2003) を認めました。このことは、SCNでのBITのチロシンリン酸化が体内時計の同調に関与することを示唆します。上記のように、SCNが自律神経の中核として機能し、血糖調節に関与することを示す結果を得ていますが、SCNでのBITのチロシンリン酸化は副腎や腎臓の交感神経活動を興奮させて胃の副交感神経の活動を抑制し、血圧を低下させる (Taniguchi et al. Neurosci. Lett. in press, 2006) ことも認めているので、体内時計の分子機構が自律神経制御を介する血糖を含む体内恒常性維持に関与すると考えています。最近、Turekらはclock mutantのマウスが肥満しメタボリックシンドロームを示す (Science

308: 1043, 2005) と報告し、Fuらはleptinによる骨形成の調節が*per*、*cry* や*bmall* などのmutantで異常になる (Cell 122:803, 2005) と報告するなど、代謝調節に時計機構が関連することを示す結果が報告されています。筆者らも、光 (J. Autonom. Nerv. Syst. 40:155, 1992)、匂い (Brain Res. 1058: 44, 2005)、音楽、乳酸菌 (Neurosci. Lett. 389: 109, 2005) などや血液中のL-carnosine濃度 (Am. J. Physiol. 288: R447, 2005) 等の体内外環境の変化による自律神経活動や血圧などの変動が、SCNの電気破壊で消失することを認めています。これらのSCN破壊実験にみられる変化は、同時に破壊されるSCNの通過神経線維の切断による可能性も否定できませんが、最近遺伝子変異により概日リズムの消失したマウスでも、SCN破壊と同様に匂い刺激による自律神経活動や血圧の変化が消失する事実を認めました (未発表)。この事実は、BITの結果も相俟って概日リズムの主時計の分子機構そのものが自律神経制御を介した体内恒常性維持に関与することを示唆しています。

冒頭の会話の主は、高卒後米国の専門学校に留学して帰国後のOL時代にうつ状態になり、2年近く心療内科を回っても治らなかったのも、自ら書物を読み勉強して体内時計の重要性を悟ったと言い、その間「甘いものが欲しかった」と述べました。体内時計の異常によるうつ状態は時差ぼけ状態であり、自律神経が十分に働かずそのために血糖値が上がらないので甘いものを欲しがったのでしょう。このように、SCNに存在する哺乳類の概日時計は自律神経系やホルモンの調節を介して、リズム形成も含み体内環境の恒常性維持に重要な働きをしていると考えられます。こう考えると、肥満時のメタボリックシンドロームにも体内時計の異常が関与しているのかも知れません。