

体内時計と肥満

Molecular clock and obesity

○榛葉 繁紀¹(¹日本大薬)

肥満は糖尿病、高血圧および高脂血症の主因であり、ひいては動脈硬化をはじめとする様々な致死的な疾患をひき起こす。脂肪細胞は従来、単に中性脂肪を蓄積する受け身の細胞として認識されてきたが、肥満遺伝子の産物であるレプチンの発見以来、脂肪細胞が内分泌器官として積極的にエネルギーホメオスタシスの維持に重要な役割を担っていることが明らかにされてきた。脂肪細胞への分化の始動および成熟脂肪細胞の肥大化には摂食条件、栄養条件などの環境因子さらには生体内リズムが引き金になっていると考えられる。そこで我々は脂肪細胞機能を制御する転写因子を検索したところ体内時計の調節を司る転写因子である BMAL1 の発現が脂肪細胞分化とともに増加することを見出した。さらに脂肪細胞におけるサーカディアンリズムの存在が *in vivo* ならびに *in vitro* のいずれにおいても確認された (Aoyagi et al, 2004)。アデノウイルス系を用いて脂肪細胞において BMAL1 を過剰発現させたところ SREBP-1 をはじめとする多くの脂質代謝制御転写因子、さらにはそれらの標的遺伝子である脂質代謝系の酵素群の発現が誘導された。その一方で BMAL1 により抑制される遺伝子のひとつとして分化制御因子である Hes-1 が同定された。また BMAL1 の発現は糖代謝ならびに脂質代謝のいずれも亢進した。これらに加え本発表では抗糖尿病薬であるチアゾリジン誘導体の時間薬理的検討の結果を併せて報告する。