

MS01-5 時計遺伝子を基盤としたメタボリックシンドローム予防ならびに治療戦略

○榛葉 繁紀¹

¹日本大薬

メタボリックシンドローム発症の要因は多様であるが、最近になり、シフトワークとメタボリックシンドロームとの関係が疫学調査により明らかにされた。シフトワークによるメタボリックシンドローム発症メカニズムは明らかではないが、体内時計(サーカディアンリズム)のかく乱に伴う内分泌系の異常ならびにエネルギー代謝の変化が関与すると予想される。生体のサーカディアンリズムは複数の時計遺伝子により制御されており、中でも Brain and Muscle Arnt like protein 1 (BMAL1)はサーカディアンリズム制御のマスターレギュレーターであるとともにヒト SNP 解析によりⅡ型糖尿病ならびに高血圧発症との関連が示されている。またメタボリックシンドローム患者の脂肪組織において BMAL1 の機能不全が指摘されており、BMAL1 の機能異常がメタボリックシンドローム発症に強く関与することが示唆される。本研究では、BMAL1 によるエネルギー代謝制御とその破綻によるメタボリックシンドローム発症メカニズムを理解する目的で組織特異的 BMAL1 欠損(KO)マウスを作製し、その解析を行った。

その結果、BMAL1 欠損により、肝臓においてはインスリン感受性が増加し、血糖値の上昇が抑制されるが、その反面、利用可能な糖質量の減少を補うために脂肪組織における脂質の分解を亢進させ、エネルギー源としての脂質の利用を促すことが示された。すなわち肝臓における BMAL1 は、肝臓におけるインスリン感受性の制御を中心に全身のエネルギー代謝制御に関与することが示された。本研究で得られた成果は、時計遺伝子 BMAL1 による代謝制御の一端を明らかにしたものであり、規則正しい生活時間の維持がメタボリックシンドローム予防につながることを示唆するものである。