

## 総括

第1章から、摂食による概日リズムの同調は、炭水化物の分解産物であるグルコースが同調因子として働き、末梢組織における *mPer2* 発現上昇を引き起こす事が重要であろうと考えられた。またグルコースはそれ単独では餌ほど強い同調因子とはなり得ないことが判明した。すなわち炭水化物以外の成分も関与している可能性が考えられる。また末梢組織の同調の際には、餌そのもの以外に体温変化など2次的要因がそれを補佐する可能性も考えられた。[Science 247 (1990) 975-978.]

第2章から、糖尿病により末梢組織の時計発振は減弱するが、活動期(摂食時間)に合わせたインスリンの連日投与により減弱を回復することが出来ることが分かった。また、糖尿病状態でも、インスリン投与でも中心時計である SCN の時計発振は影響されない事が分かった。[Turk, J.S. Takahashi, Mutagenesis and mapping of a mouse gene, *Clock* つまり、餌による末梢組織における体内時計の同調は、グルコースそしてグルコースを取り込むインスリンが関与している可能性が示唆された。グルコースおよびインスリンは末梢組織における *Per* などの時計遺伝子発現を上昇させるが、その機構は以下のように推察される。[98] 1564-1569.]

絶食下に摂食をしたりグルコースを摂取すると、血中のグルコース濃度が増え、インスリンによって細胞にグルコースが取り込まれる。このことが細胞内のレドックスを変化させ、NAD:NADH の比率を NADH 優位にさせる。NADH が増加すると CLOCK と BMAL1 の二量体形成が促進され、*Per* などの時計遺伝子の<sup>上流</sup>にある E-Box への作用が増加し、転写が促進されることになる。グルコースの連日投与あるいは糖尿病時のインスリンの連日注射により、この作用が連日繰り返される事によって、より強いリズムとなり末梢組織体内時計を同調させるものと推察される。[light photoreceptors in the

今まで餌による末梢組織における体内時計の同調機構の詳細は不明であったが、今回の研究によりその機構の一部を解明できたと考える。これにより、糖尿病患者のリズム異常を連日のインスリン投与により改善できる可能性がある。また、昼夜逆転勤務による仕事能率の低下や時差ぼけなど、中枢時計と末梢時計の乖離が原因の一員と思われる障害の解決への一助となると確信する。[99] 193-205.]

[10] A. Bakula, F. Damiola, U. Schibler, A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells, *Cell* 93 (1998) 929-937.

[11] S. Yamazaki, R. Numano, M. Abe, A. Hida, R. Takahashi, M. Ueda, G.D. Block, Y. Sakaki, M. Menaker, H. Tei, Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats, *Science* 288 (2000) 682-685.

[12] R.E. Mistlberger, Circadian food-anticipatory activity: formal models and physiological mechanisms, *Neurosci Biobehav Rev.* 18 (1994) 171-195.

[13] B. Rusak, G. Groos, Suprachiasmatic stimulation phase shifts rodent circadian rhythms, *Science* 215 (1982) 1407-1409.