

# アディポネクチンによる概日時計制御機構の解明

和田 平

日本大学薬学部

## 【目的】

世界的に進む社会生活の24時間化に伴い生活習慣病の発症リスクが増加している。これは体内時計の変調に起因すると考えられているが、その詳細は明らかではない。そこで本研究は、概日時計の変調に起因した生活習慣病の発症メカニズムを、代謝調節因子であるアディポネクチンによる概日時計システム制御の観点から明らかにする。

## 【方法】

アディポネクチン欠損 (Adn(-/-)) はアディポネクチンヘテロ欠損 (Adn(+/-)) マウスを交配させて自家繁殖し、実験に供した。本実験では同服より得られた Adn(+/+) マウスを Control マウスとして使用した。

## 【結果および考察】

アディポネクチン欠損 (Adn(-/-)) マウスの視床下部および肝臓において、時計遺伝子の発現パターンに変化が認められた。血清トリグリセリド量ならびに血清コレステロール量に関して、Control マウスでは日内変動を示さなかったが、Adn(-/-) マウスでは明確な日内変動を示した。一方、VLDL 分泌能に関しては、Control マウスでは日内変動が認められたが、Adn(-/-) マウスでは消失した。そこで、肝臓における代謝関連遺伝子の発現量を測定したところ、VLDL 分泌関連遺伝子の発現パターンに変化が見られた。

アディポネクチンによる概日時計制御機構を明らかにするため、概日リズムを同調させた初代肝細胞にアディポネクチン受容体作動薬 (アディポロン) を作用させたところ、時計遺伝子の発現量及び振幅が低下した。そこで、種々のアディポロン類縁体ライブラリーを化学合成法により構築し、より高いアディポネクチンシグナル活性を示す誘導体を探した。その結果、作製した誘導体の中に、アディポネクチンシグナル活性の増加および持続性の増大を示す化合物を見出した。また、動物実験のためのアディポロンを安定的に供給できる大量合成法を確立した。さらに、合成したアディポロン塩酸塩が、既存のアディポ

ロンと同程度以上の高いアディポネクチンシグナル活性を示すことを見出した。

【総括】アディポネクチンは、概日時計制御機構を介して時間依存的にエネルギー代謝を制御することが示された。

【謝辞】

本研究の一部は、平成30年度日本大学薬学部共同研究助成金の支援により行われた。