

高脂血症治療薬による睡眠障害の治療効果

フィブレート製剤による体内時計の制御



大石 勝隆

おおいし かつたか

k-ooishi@aist.go.jp

生物機能工学研究部門
生物時計研究グループ
主任研究員
(つくばセンター)

産総研入所以来、哺乳類における体内時計の分子機構について研究しています。体内時計は、脳内だけではなくほとんど全身の組織に存在しています(末梢時計)。この末梢時計の機能と役割について、脂質代謝系や血液の凝固線溶系を中心として研究してきました。従来の健康医療分野に、時間軸を考慮に入れた新たな概念を提唱していきたいと考えています。

関連情報：

● 参考文献

1. K.Oishi et al., J. Biol. Chem., 278, 41519-41527, 2003.
2. K.Oishi et al., Biochem. J., 386, 575-581, 2005.
3. K. Oishi et al., FEBS Lett., 580, 127-130, 2006.
4. K. Oishi et al., J. Thromb. Haemost., 4, 1774-80, 2006.
5. H. Shirai et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 357, 679-682, 2007.

● 共同研究者

白井秀徳、石田直理雄(産総研)、柴田重信(早稲田大学)

● プレス発表

2007年4月25日「高脂血症治療薬による睡眠障害の新しい治療効果」

睡眠障害の治療

現在、遺伝性の睡眠障害に加えて、社会生活の24時間化に伴うさまざまな睡眠障害が大きな社会問題になっています。概日リズム睡眠障害と呼ばれる一連の睡眠障害の発症には、「体内時計」が関係していると考えられていますが、その詳細なメカニズムはまだ解明されていません。体内時計とは、地球上のほとんどすべての生物がもつ、地球の自転周期に一致した約24時間の概日リズムを刻むシステムです。近年、体内時計は時計遺伝子と呼ばれる遺伝子群によって構成されていることが明らかになってきました。

睡眠障害の治療法としては、特別な装置による高照度光療法や、ビタミンB₁₂やメラトニンの投与が一般的ですが、その作用メカニズムは明らかになっておらず、効果にも大きな個人差があります。そのため、新しい睡眠障害治療法の開発が望まれています。

体内時計への作用

私たちはこれまで、脂質代謝と体内時計の関係について研究してきました^[1-4]。今回私たちは、高脂血症治療薬として広く用いられているフィブレート系薬剤が、体内時計に作用することにより、睡眠障害の治療薬にもなる可能性を発見しました^[5]。フィブレート製剤は、本来、細胞の核内にある特異的な受容体PPAR α に結合して作用し、脂質代謝を改善する薬剤です。

夜行性の齧歯類であるマウスを通常の明暗環境で飼育すると、その活動時間帯は夜間(暗期)だけに限られます。ところが、このマウス

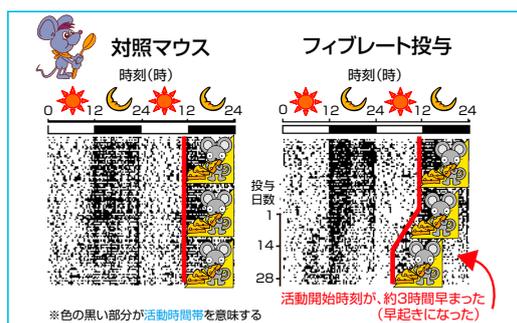
に、PPAR α に結合するフィブレートを餌とともに投与すると、活動時間帯が3時間程度前進(=早寝早起き)し、明期の後半から活動を始めるようになることを見つめました。また、体内時計にかかわる時計遺伝子の機能についても、時計遺伝子が最もよく働く時刻が3時間程度早くなっていました。さらに、活動時間帯が後退(極端な夜更かし朝寝坊)する睡眠相後退症候群(DSPS)のモデルマウス(時計遺伝子Clockの機能しないマウス)にフィブレートを投与すると、活動時間帯が正常になることが確認できました。

この発見は、核内受容体PPAR α をターゲットとした、新しい睡眠(リズム)障害治療薬や時差ぼけ改善薬などの開発につながるものと期待しています。

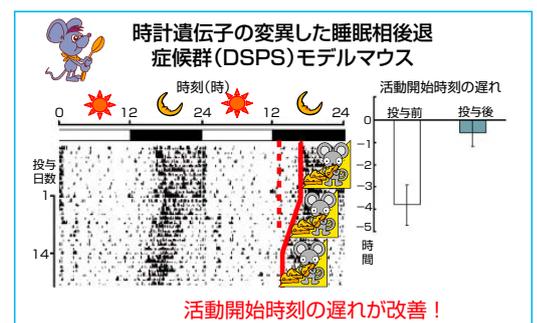
今後の予定

フィブレート系薬剤の脳神経系における主要な作用については、今までほとんど研究されておらず、体内時計に作用するメカニズムも現在は不明です。今後は、脳内での作用部位や、PPAR α が調節しているターゲット遺伝子の決定など、作用メカニズムの解明を目指します。

一方で、フィブレート系薬剤は、高脂血症治療薬として広く臨床で患者に投与されていますが、齧歯類とヒトでは体内時計に対する感受性が異なる可能性も考えられます。そのため、ヒトを対象として、フィブレート系薬剤の体内時計に対する影響を研究していかなければならないと考えています。



▲フィブレート投与による活動時間帯の前進



▲フィブレート投与によるリズム障害の治療