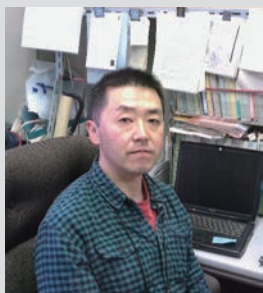


睡眠障害改善に効果が期待されるハルミン

生体リズムを制御し、概日リズムの周期を延長



大西 芳秋

おおにし よしあき

y-onishi@aist.go.jp

バイオメディカル研究部門
生物時計研究グループ
主任研究員
(つくばセンター)

クロマチンレベルでの遺伝子転写調節機構の解析を進めてきました。生物には外部環境変化に対して繊細な調節機構が内在しており、この生物細胞固有の調節メカニズムを明らかにし、得られた知見を産業応用することを目指しています。

関連情報：

● 共同研究者

大石勝隆、河野泰広、山崎幸苗（産総研）

● 用語説明

※ 概日リズム：約 24 時間周期で変動する生理現象で、動物、植物、菌類、藻類などほとんどの生物に存在している。

● 参考文献

Y. Onishi *et al.*: *Bioscience Report*, in press.

睡眠改善剤の現状

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、時計遺伝子によって構成されている体内時計が関係しているものと考えられています。その詳細なメカニズムは明らかになっていません。これまでの治療方法のほとんどは作用メカニズムが不明であるか、または体内時計の位相を調節することにより生体リズムを正常化させようとするものであり、体内時計の周期の異常に起因する睡眠障害の根本的な治療法とはなっていません。このような睡眠障害の根本的な改善のため、概日周期を調節する睡眠改善剤の開発が強く望まれていました。しかし、これまで詳細な概日周期を検出する実験方法が確立されていなかったこともあり、もっぱら概日リズムのリセットが主に解析されてきました。そのため、概日周期を改善する物質を効率的にかつ確実に検出するための実験手法の確立と根本的な睡眠改善剤の開発が望まれていました。

ハルミンの生体リズム制御作用の発見

生物時計調節の中心となる時計遺伝子 *Bmal1* の概日リズム転写に必要な最小プロモーター領域にレポーターとなるルシフェラーゼ遺伝子を繋ぎ、安定に概日リズムを刻みながらルシフェラーゼを生産するレポーター細胞株を樹立しました。樹立した細胞株に種々の物質を作用させて、ルシフェラーゼ活性をモニターすることにより、概日周期を調節する睡眠改善剤を探索し

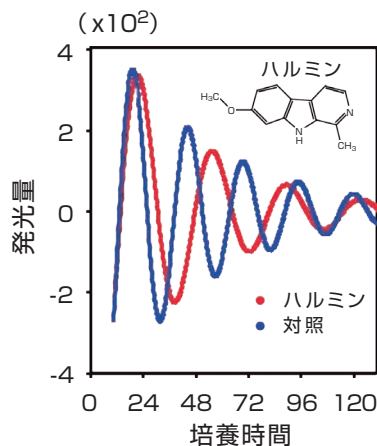


図1 レポーター細胞株を用いたハルミンによる概日周期延長の測定

ました。その結果、ハーブ類などの植物成分や生体内物質であるハルマラアルカロイド（インドールアルカロイドの一種）のハルミンが、*Bmal1* 遺伝子の転写リズムの周期を延長させることを発見し（図1、対照:25.8時間、ハルミン:30.9時間）、概日リズムの障害に起因した疾患の治療または予防効果の可能性を見出しました。

さらに、①ハルミン濃度を変化させて概日リズムを観察していくことによりハルミンの概日周期延長作用に濃度依存性が存在すること、②ハルミンに細胞内の転写調節因子 *RORα* を核内に移行させる機能があることを見出したことから、ハルミンが細胞質中の *RORα* を核内に移行させることで、*Bmal1* 遺伝子プロモーター領域に存在している *RORE* 配列に結合する機会を増大させ、*Bmal1* 遺伝子発現誘導を促進した結果、概日リズムの延長を起こすメカニズムが示唆されました（図2）。

今後の展開

ハルミンなどのハルマラアルカロイドは、ハーブ類など食用または嗜好品用植物の成分や生体内物質であることから安全性についての懸念は低く、概日周期改善用の医薬組成物としての可能性を検討していきたいと考えています。また、さらに今回開発した実験方法を用いてさらなる生体リズム制御作用のある物質の探索も期待しています。

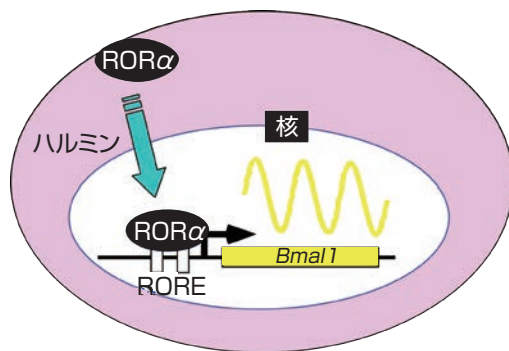


図2 ハルミンは *RORα* の核内移行を増加させることにより概日周期延長を引き起こす