

時計因子CLOCKおよびBMAL1の障害は低インスリン血症および糖尿病を引き起こす

Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes
Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. *Nature* 2010; 466: 627-31.

ご了承下さい

埼玉医科大学総合医療センター内分泌・糖尿病内科 押谷奈都子 Natsuko Oshitani

松田 昌文 Masafumi Matsuda

はじめに

米国では2009年5月にbromocriptin(Cycloset[®])が糖尿病治療薬としてFDAから認可を受けた。2010年版のWashington manualの薬物リストにも掲載され、糖尿病の標準的治療薬の1つとして世界的に知られることになった。この薬物の作用機序は脳視床下部に作用し、概日リズムの乱れを正常化させることにあるとされ、耐糖能異常と概日リズムの乱れの関連はインスリン抵抗性を介して理解してきた。体内時計を司る遺伝子の研究も進み日本人の2型糖尿病患者の末梢血白血球の体内時計関連遺伝子の発現が低下していることも示されている¹。一方で血糖上昇には膵β細胞の機能および量的な障害の影響が大きいことが確立されてきている。そこで概日リズムの乱れとインスリン分泌との関連についても関心を持たれていた。

論文概要

体内分子時計のシステムは組織代謝の律速酵素の日内変動を調節し代謝を一定に調節している。インスリン分泌の律動的な調節が2型糖尿病患者で乱れていることは知られているが、概日リズムを調節している体内時計システムとの関連は不明であった。そこでまず膵臓ランゲルハンス島に体内時計遺伝子(*Per2*, *Bmal1*, *Rev-erb α*, *Dbp*)の発現が存在し、転写因子CLOCKとBMAL1

の蛋白量が律動的に変化することを確認した。次に *Clock*と*Bmal1*の変異マウスでは成長(*Ccnd1*, *Gsk3b*, *Hnf4a*, *Hnf1a*, *Pdx1*, *Neurod1*)、ブドウ糖センサー(*Glut2* (*Slc2a2*), *Gck*)とインスリンシグナル伝達(*Insr*, *Irs2*, *PI3K*(別名*Pik3r1*), *Akt2*)関連遺伝子のmRNAの日内変動が遅延していることが観察された。そして *Clock*と*Bmal1*の変異マウスではどちらの変異でも耐糖能異常とインスリン分泌低下と加齢による膵島のサイズと増殖に障害を認めた。さらにCre recombinaseを発現させる因子としてPDX1を利用し膵β細胞において特異的に *Bmal1*遺伝子をknock out(図1)し時計システムを障害したところ、膵β細胞の機能が障害されインスリン分泌が低下し糖尿病となった(図2)。

まとめ・考察

本研究により膵β細胞自体の持つ分子時計システムがインスリン分泌と睡眠・覚醒サイクルとの協調において一定の役割を果たしていることが証明され、膵臓の時計システムが解除されると糖尿病発症の引き金となる可能性が示唆された。

*Nature*誌の編集者も「2型糖尿病のような代謝疾患の病態を深く理解し治療するために膵β細胞自体の持つ体内時計システムについてこの研究の知見は重要なものである」としている。

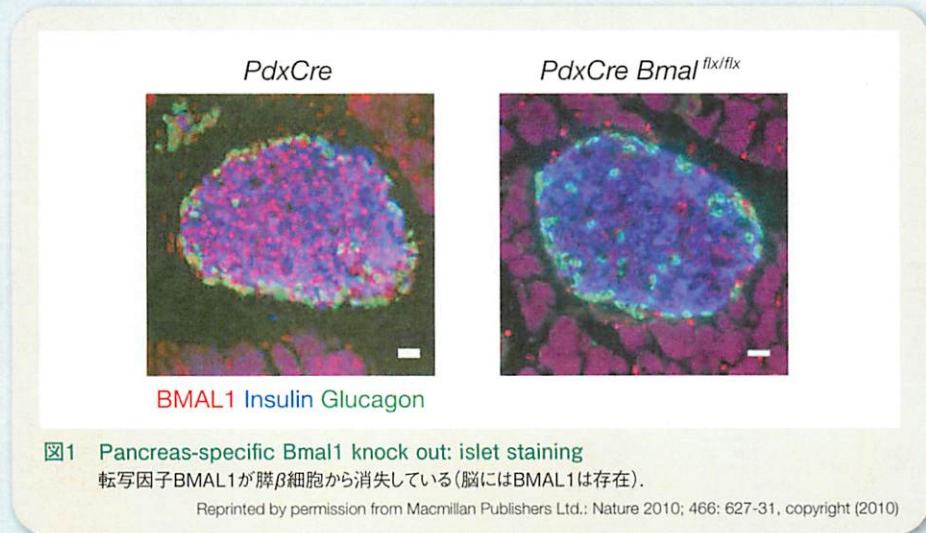


図1 Pancreas-specific Bmal1 knock out: islet staining

転写因子BMAL1が膵β細胞から消失している(脳にはBMAL1は存在).

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd.: *Nature* 2010; 466: 627-31, copyright (2010)

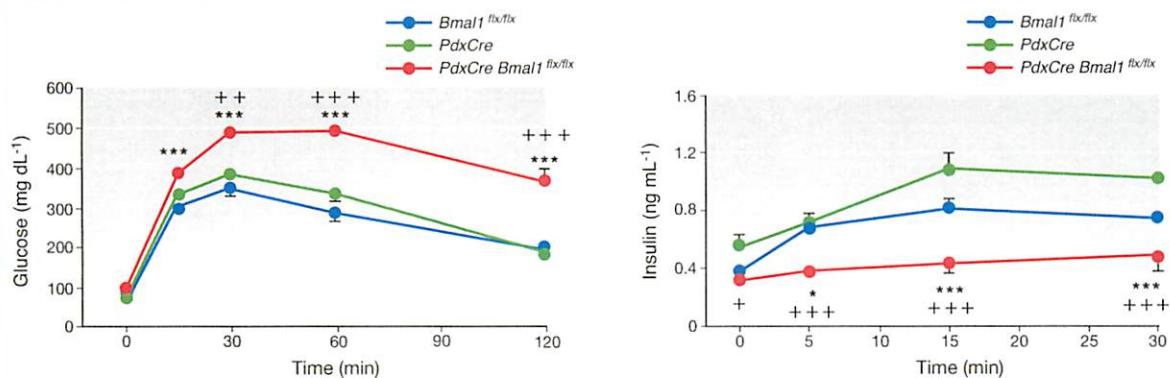


図2 膵β細胞のBmal1発現消失 (*PdxCre Bmal1*^{flx/flx}) で認められたインスリン分泌低下と血糖上昇

2-4月齢のマウスを使用。ブドウ糖負荷試験による耐糖能試験は14時間絶食後に2g/kg体重のブドウ糖を腹腔内注射し血糖を測定した。インスリン分泌には3g/kg体重のブドウ糖を腹腔内注射し血漿インスリン濃度を測定した。

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd.: *Nature* 2010; 466: 627-31, copyright (2010)

付 記

この研究では膵β細胞からの時計遺伝子(*Per2*)の発現を経時的に観察するために, *Per2*^{Luc} knock-inマウス(Period2とルシフェラーゼを融合させた蛋白を発現)を作製している。周期的に時計遺伝子(*Per2*)の発現を反映する蛍光を発する状況はWEBサイト(http://www.nature.com/nature/journal/v466/n7306/fp/nature09253_ja.html)から動画

(nature09253-s2.mov, nature09253-s3.mov)で観ることができる。また, *Clock*遺伝子変異 (*Clock*^{A19/A19}) のマウスと野生マウスの臍島での遺伝子の発現をマイクロアレイで比較し257の遺伝子発現に変化を認め, その詳細もsupplementに報告している。

REFERENCES

- 1) Ando H, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, et al: Clock gene expression in peripheral leucocytes of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 329-35.

International Review of Diabetes Vol.2 No.4

Over Seas 海外文献紹介 1

(糖尿病の成因について)

埼玉医科大学総合医療センター

内分泌・糖尿病内科 押谷奈都子(Natsuko Oshitani), 松田昌文(Masafumi Matsuda)

時計因子 CLOCK および BMAL1 の障害は低インスリン血症および糖尿病を引き起こす

Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes.

Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, Ivanova G, Omura C, Mo S, Vitaterna MH, Lopez JP, Philipson LH, Bradfield CA, Crosby SD, JeBailey L, Wang X, Takahashi JS, Bass J.

Nature 2010; 466:627-31.

はじめに

米国では 2009 年 5 月に bromocriptin (Cycloset®)が糖尿病治療薬として FDA から認可を受けた。2010 年版の Washington manual の薬物リストにも掲載され糖尿病の標準的治療薬のひとつとして世界的に知られることとなった。この薬物の作用機序は脳視床下部に作用し概日リズムの乱れを正常化させることにあるとされ、耐糖能異常と概日リズムの乱れの関連はインスリン抵抗性を介して理解されてきた。体内時計を司る遺伝子の研究も進み日本人の 2 型糖尿病患者の末梢血白血球の体内時計関連遺伝子の発現が低下していることも示されている(Diabetologia 2009; 52:329-35)。一方で血糖上昇には β 細胞の機能及び量的な障害の影響が大きいことが確立されてきている。そこで概日リズムの乱れとインスリン分泌との関連についても関心が持たれていた。

論文概要

体内分子時計のシステムは組織代謝の律速酵素の日内変動を調節し代謝を一定に調節している。インスリン分泌の律動的な調節が 2 型糖尿病患者で乱れていることは知られているが、概日リズムを調節している体内時計システムとの関連は不明であった。そこでまず臍臓ランゲルハンス島に体内時計遺伝子(*Per2*, *Bmal1*, *Rev-erba*, *Dbp*)の発現が存在し転写因子 CLOCK と BMAL1 の蛋白量が律動的に変化することを確認した。次に *Clock* と *Bmal1* の変異マウスでは成長(*Ccnd1*, *Gsk3b*, *Hnf4a*, *Hnf1a*, *Pdx1*, *Neurod1*), ブドウ糖センサー(*Glut2* (*Slc2a2*), *Gck*)とインスリンシグナル伝達(*Insr*, *Irs2*, *PI3K* (別名 *Pik3r1*),

Akt2 関連遺伝子の mRNA の日内変動が遅延していることが観察された。そして *Clock* と *Bmal1* の変異マウスではどちらの変異でも耐糖能異常とインスリン分泌低下と加齢による胰島のサイズと増殖に障害を認めた。さらに Cre recombinase を発現させる因子として PDX1 を利用し胰 β 細胞において特異的に *Bmal1* 遺伝子を knock out(図 1) し時計システムを障害したところ胰 β 細胞の機能が障害されインスリン分泌が低下し糖尿病となった(図 2)。

まとめ・考察

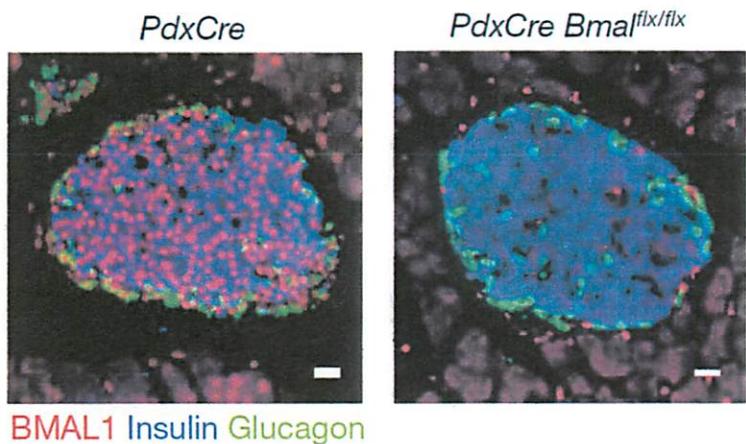
本研究により胰 β 細胞自体の持つ分子時計システムがインスリン分泌と睡眠・覚醒サイクルとの協調において一定の役割を果たしていることが証明され、胰臓の時計システムが解除されると糖尿病発症の引き金となる可能性が示唆された。

雑誌の編集者も「2型糖尿病のような代謝疾患の病態を深く理解し治療するために胰 β 細胞自体の持つ体内時計システムについてこの研究の知見は重要なものである。」としている。

付記

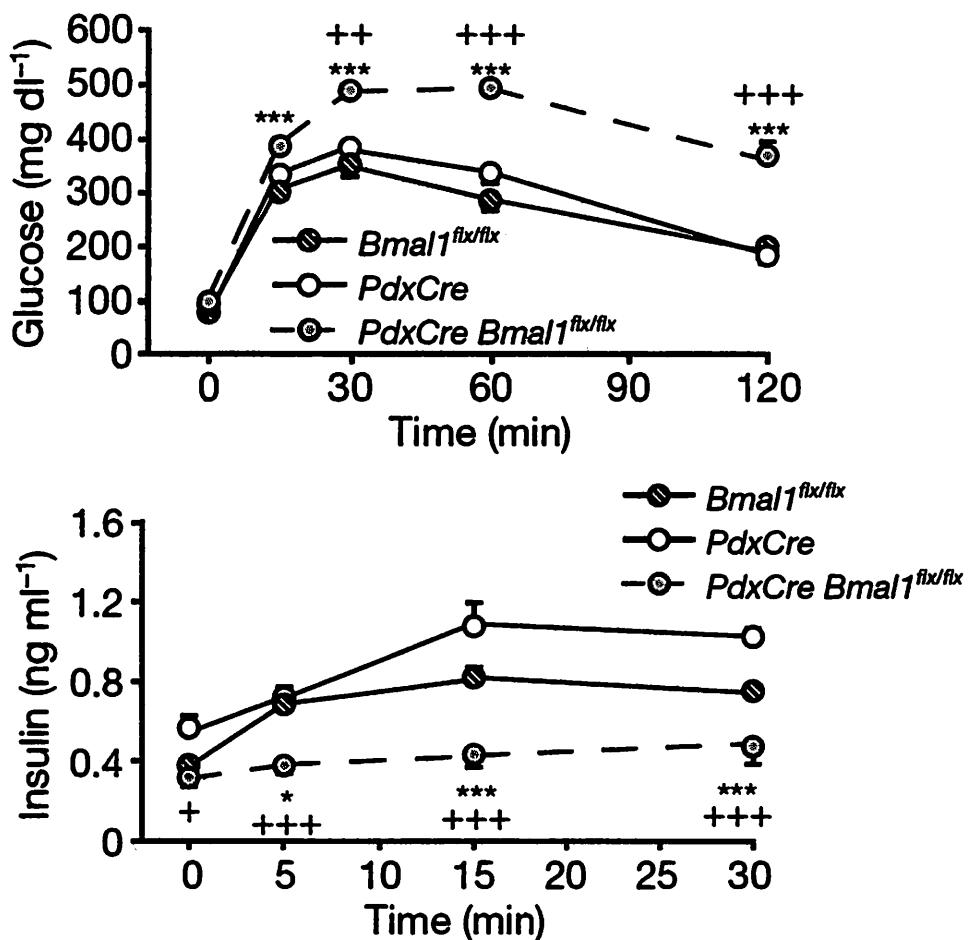
この研究では胰 β 細胞からのインスリン分泌を経時的に観察するために *Per2^{Luc}* knock-in マウス(Period2 とルシフェラーゼを融合させた蛋白を発現)を作成している。周期的にインスリン分泌を反映する蛍光を発する状況は WEB サイト(http://www.nature.com/nature/journal/v466/n7306/fp/nature09253_ja.html)から動画(nature09253-s2.mov, nature09253-s3.mov)で観ることができる。また、*Clock* 遺伝子変異(*Clock^{A19/A19}*)のマウスと野生マウスの胰島での遺伝子の発現をマイクロアレーで比較し 257 の遺伝子発現に変化を認めその詳細も supplement に報告している。

図1 Pancreas-specific Bmal1 knockout: islet staining



転写因子 BMAL1 が胰 β 細胞から消失している。(脳には BMAL1 は存在)

図2 脾 β 細胞の*Bmal1*発現消失(*PdxCre Bmal1^{flx/flx}*)で認められたインスリン分泌低下と血糖上昇



(2~4月齢のマウスを使用。ブドウ糖負荷試験による耐糖能試験は14時間絶食後に2g/kg 体重のブドウ糖を腹腔内注射し血糖を測定した。インスリン分泌には3g/kg 体重のブドウ糖を腹腔内注射し血漿インスリン濃度を測定した。)

FAX

| | |
|--------------|---------------|
| 送信日 11/9 '11 | 送信枚数(含本紙) 1 枚 |
|--------------|---------------|

| | | |
|-------|---|------|
| TO. | 株式会社メディカルレビュー社 大阪本社編集部 FAX 06-6223-1414 TEL 06-6223-1556 E-MAIL editor1-l@m-review.co.jp | 佐藤寛之 |
| FROM. | 論文修正依頼書類 - 押谷 京子・松田昌文 | |

MESSAGE:

【International Review of Diabetes 2巻4号】著者校正について

- 特に修正はない
 修正がある

(修正箇所があるページのみを同時にご送信下さい)

※ 11月12日(金)までに、ご返信いただけますと幸甚です。

※ ご協力ありがとうございました。

2010年11月4日

埼玉医科大学総合医療センター
内分泌・糖尿病内科
教授 松田 昌文 先生 御侍史

学術情報誌『International Review of Diabetes』2巻4号
著者校正のお願い

拝啓 時下、先生におかれましては益々ご清祥のこととお喜び申し上げます。

この度は弊社学術誌『International Review of Diabetes』におきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

大変遅ればせながら、先生にご執筆いただいた「海外文献紹介」の校正刷が出来上がりましたので、下記要領にてご校正をお願いする次第です。

先生のご送稿より、大変長くお時間をいただいてしまい、まことに申し訳ございません。

記

- ① ご校正は「朱筆」で、校正刷に直接ご記入ください。
- ② 編集部からの疑問点、加筆・確認をお願いしたい箇所につきましては「青字」にて記入しております。ご検討・ご教示くださいますようお願い申し上げます（校正刷の「黒字」は編集部での校正です）。
- ③ 大幅な加筆・修正がございます場合はプリントアウト書類をご同封くださいますようお願い申し上げます（下記メールアドレスにご送信いただいても結構です）。
- ④ お忙しいなか、短期間にて大変恐縮ではございますが、発行期日の関係上、〆切を
11月12日（金）投函・送信
とさせていただきたく、お願い申し上げます
(FAX送信の場合、同封のFAX返信用紙をご利用ください)。
校正刷のみご返却くださいませ。

なお、ご不明な点がございます場合は、本誌担当の佐藤までご連絡くださいませ。

以上、お手数をお掛けいたしますが、ご高配の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

敬具

株式会社メディカルレビュー社 大阪本社
『International Review of Diabetes』編集部 佐藤寛之 池増実咲
TEL 06-6223-1556 FAX 06-6223-1414
E-mail editor1-l@m-review.co.jp
(↑小文字のエル)