

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	空腹時のクロマチンにおける体内時計と空腹関連内分泌因子の協調性の探索		
研究テーマ (英文)	Study on the coordination between circadian clocks and fasting-related endocrine factors at the chromatin level.		
研究期間	2019 年 ~ 2022 年	研究機関名	慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科
研究代表者	氏名	(漢字)	木内 謙一郎
		(カタカナ)	キノウチ ケンイチロウ
		(英文)	Kenichiro Kinouchi
	所属機関・職名	慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 専任講師	
共同研究者 * 2名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に3人目以降を追記してください。	氏名	(漢字)	宮下 和季
		(カタカナ)	ミヤシタ カズトシ
		(英文)	Kazutoshi Miyashita
	所属機関・職名	国際医療福祉大学三田病院 教授	
	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
所属機関・職名			

概要 (600 字~800 字程度にまとめてください。)

内分泌学における重要な概念の一つとして、臓器間ネットワークによる恒常性の維持が挙げられる。昼夜の変化に対する代謝の恒常性を維持する機構として、体内時計は概日リズムの制御に重要な分子である。視床下部に発現する中枢の体内時計は光に同期し、神経因子や液性因子を介して末梢組織の体内時計を統括する。また、末梢組織の概日リズムは中枢の体内時計による制御の他にも、食事を摂取するタイミングに依存することが分かっている。組織固有の体内時計の振動は光シグナルや他臓器からの周期的なインプットと共に、組織特異的な代謝リズムを生み出している。しかし、空腹が体内時計や概日遺伝子発現リズムにどのように作用するのかについては未だ解明されていない点が多い。本研究では、空腹に対する生体応答に概日時間依存性が存在するかの検討を通じて、空腹時の体内時計と空腹関連内分泌因子のクロマチンにおける協調性を探索することを目標としている。8~12 週齢の雄の野生型ならびに時計遺伝子 *Bmal1* 欠損マウスを通常食群ならびに 24 時間絶食群に分けて、肝臓、骨格筋のトランスクリプトーム解析を実施した。興味深いことに、暗期よりも明期に絶食で誘導される遺伝子は、肝臓ではインスリン抵抗性、FOXO シグナル、グルカゴンシグナルが、骨格筋ではユビキチンによる蛋白分解の経路が多いのに対し、逆に明期よりも暗期に絶食で誘導される遺伝子は、肝臓、骨格筋ともに脂質代謝の経路が多いことが明らかとなった。更に、これらの絶食応答の代謝日内変動は *Bmal1* 欠損マウスで減弱することから、内分泌ホルモンの概日時間特異的な絶食応答のゲーティングに、概日時計が重要な役割を果たしていることが示唆された。今後、肝臓特異的な *Bmal1* 欠損マウスの絶食応答を解析することで、肝臓と肝臓以外の時計が、どのように概日時間特異的な絶食応答に関与するのか、検討していく予定である。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	Circadian rhythms in the tissue-specificity from metabolism to immunity: insights from omics studies				
	著者名	Kinouchi K, et al.	雑誌名	Molecular Aspects of Medicine		
	ページ	1~12	発行年	2 0 2 1	巻号	80
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	~	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Circadian rhythms are autonomous, sustainable oscillation of organisms to preserve homeostasis in synchrony with environmental day-night cycles. The intrinsic rhythms are primarily driven by the circadian clock, which orchestrates daily rhythms of metabolism, physiology, and behavior. Feeding-fasting rhythms entrain peripheral circadian clocks, emphasizing the notion that temporal patterns of nutrient availability and accompanying endocrine response impact clock functions. Whilst a number of molecular mechanisms by which nutrient sensing pathways are integrated into clock output pathways have been uncovered, it remains to be defined how clock-mediated transcriptional regulation is altered by fasting. Clock deficient (*Bmal1*^{-/-}) and control mice were subjected to ad libitum feeding or 24hr fasting, and samples were collected at two time points (zeitgeber time (ZT) 8 and 20, wherein light turns on at ZT0 and off at ZT12). Of interest, transcriptome analysis revealed that fasting-induced genes preferentially in daytime were enriched with gluconeogenesis and protein catabolic process in the liver and muscle, respectively, while those in nighttime were overrepresented with lipid metabolism in both tissues. Such temporal response to fasting was attenuated by ablation of *Bmal1*, suggesting that employment of specific metabolic substrates is likely gated in a daily manner. Using the liver-specific *Bmal1* knockout mice, we plan to decipher how hepatic and extrahepatic clocks engage in the response to fasting in a circadian fashion.