

## 概日リズムを調節する小分子化合物の糖尿病治療への応用

渡辺信元

概日リズムは体内の様々な作用に関与しているため、その経路に作用する小分子は体内時計と関連する様々な病気（不眠症、循環器系異常、癌、メタボリックな異常）の治療に有効である。今回紹介する文献の著者らは、培養骨肉腫細胞を利用して概日リズムに関与するタンパク質を標的とする小分子探索系を構築し、興味深い化合物を得てきている。今回得られた概日リズムを長期化する化合物は、その後の解析から概日リズムを制御するクリプトクロムの分解を阻害し安定化することが明らかになった。物質は糖尿病治療への応用の可能性も示唆されている。利用されている探索系は単純であるが確実に興味深い化合物を得ることに優れており、得られた化合物の解析は他の分野にも応用しうる手順で進められており、参考になる点が多く紹介したい。

### 紹介論文

Identification of small molecule activators of cryptochrome

Hirota, T. et al and Kay, S.A. (Division of Biological Sciences and Center for Chronobiology, University of California San Diego, La Jolla, CA 92093, USA etc)

*Science*, 337, 1094-7 (2012)

### 要旨

概日リズムの異常はメタボリックなものなどを含め様々な病気の原因となっている。体内時計の機能を制御できるような小分子化合物はそのような病気の治療法となり得ると考えられるが、時計機能を担うタンパク質を選択的に制御するような物質は少ししか知られていない。細胞レベルでの表現型スクリーニングによってクリプトクロム(CRY)に特異的に相互作用する小分子 KL001 を同定した。KL001 は CRY のユビキチン化依存分解を阻害することで概日リズムを長くする。KL001 を使い、また数学的モデリングと組み合わせ、CRY1 と CRY2 が周期調節に似たような役割を共有していることを明らかにした。さらに KL001 による CRY の安定化は初代肝細胞でのグルカゴンに誘導される糖新生を阻害した。従って KL001 は CRY 依存経路の研究ツールとなるだけでなく糖尿病の時計機能に依存した治療法開発にも役立つ。