News Release

令和８年１月２６日

各報道機関文教担当記者　　様

経口投与で体内時計を「進める」新化合物を発見

―時差ぼけや概日リズム障害の治療に新たな光―

「朝起きるのがつらい」「海外旅行の時差ぼけを早く治したい」―そんな願いを叶える鍵は、私たちの細胞にある『時計遺伝子（※1）』が握っています。金沢大学の程 肇名誉教授（元・旧三菱化学生命科学研究所主任研究員）、大阪大学大学院歯学研究科・ゲノム編集技術開発ユニットの高畑佳史准教授、豊橋技術科学大学次世代半導体・センサ科学研究所の沼野利佳教授、東京科学大学生命理工学院生命理工学系の瓜生耕一郎准教授らを含む共同研究グループは、**哺乳類の概日時計遺伝子 *Period1*（*Per1*）を特異的に誘導する化合物 Mic-628 を新たに発見しました。**

Mic-628 はマウスへの経口投与のタイミングによらず、概日時計中枢である脳の視交叉上核と、肺などの全身の末梢組織の時計を同時に前進させ、行動リズムも常に前進させることができます。分子レベルでは、Mic-628 が転写抑制因子 CRY1 タンパク質と直接結合し、転写因子 CLOCK-BMAL1 タンパク質を含む CLOCK-BMAL1- CRY1-Mic-628 複合体の形成を促進します。この複合体が、*Per1* 遺伝子転写のスイッチである「二重 E-box（※2）配列」に作用して、*Per1* の転写を特異的に活性化することが分かりました。さらに数理解析により、Mic-628 による安定した時計の前進作用の本質が、誘導された PER1 タンパク質自身による転写の「自己抑制機構」にあることを明らかにしました。

本知見は、**時差ぼけやシフトワークなどに伴う概日リズム（※3）障害に対し、より効果的な治療法の開発に、大きく寄与することが期待されます。**

本研究成果は、2026 年 1 月 23 日（米国東部時間）に米国科学アカデミー紀要『*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*（*PNAS*）』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

海外渡航や交代制勤務では、周囲の環境と体内時計（※4）の時刻のズレによって、強い時差ぼけや睡眠障害が生じることがあります。特に、日本からアメリカへ向かうような「東向き」の移動では、体内時計を前に進める（前進させる）必要があり、後退させる場合に比べて生理的に難しいことが知られています（図 1)。そのため、新しい環境に同調するまでに多くの時間を要します。しかし、光照射など体内時計を調整する既存の手法は、効果の発揮に適した作用時刻（タイミング）に制約が大きく、安定かつ簡便に時計を前進させる方法は確立されていませんでした。

【研究成果の概要】

本研究グループは、哺乳類の時計遺伝子 *Per1* のスイッチ（プロモーター上流にある転写因子結合配列「二重 E-box」）に選択的に作用し、*Per1* を特異的に誘導する化合物 Mic-628 を同定しました。Mic-628 をマウスに経口投与すると、投与するタイミングにかかわらず、概日時計中枢である脳の視交叉上核と肺などの末梢組織の時計が同時に前進し（図 2)、マウスの行動リズムも常に約 2 時間早まることが確認されました（図 3)。

そして、光周期を 6 時間前進させた時差ぼけモデルマウスに、Mic-628 を一回投与しただけで、通常約 7 日間かかる再同調期間が 4 日へと大幅に短縮されました。

次に、Mic-628 が示す極めて高い遺伝子誘導特異性（図 4）は、Mic-628 が転写抑制因子 CRY1 と結合することで、転写因子 CLOCK-BMAL1 複合体との相互作用を促し、この複合体が *Per1* 遺伝子転写のスイッチである二重 E-box 配列に特異的に作用する、という独自の分子機構に起因することを明らかにしました。

一方、光照射による前進または後退の両方向性同調とは異なり、Mic-628 が示す安定かつ恒常的な位相前進（※5）作用は、誘導された PER1 タンパク質自身による自己抑制フィードバック機構に基づくことを、数理モデル解析により理論的に明らかにしました（図 5)。

【今後の展開】

CLOCK-BMAL1-CRY1-Mic-628 複合体による *Per1* 遺伝子の新しい誘導機構や、誘導された PER1 が自ら転写を抑える自己抑制フィードバックが概日リズムの位相制御に果たす役割の解明は、体内時計がどのようにそして何のために作動しているのか ―その発振を支える転写・翻訳フィードバックループ（TTEL）（※6）制御機構（図 6）と生理学的意義をより包括的に理解を深める上で極めて重要な手がかりとなります。

Mic-628 のような「時計前進型」化合物は、従来は体内時計の同調が困難であった東向きフライトや交代制勤務に伴う概日リズム睡眠障害に対し、革新的な治療戦略となる

可能性があります。

さらに、Mic-628 は服用タイミングにかかわらず、体内時計を常に「進める」方向のみに働く、いわば“スマート薬”としての特性を持っています。

今後、安全性評価やヒトへの応用可能性の検証をすることで、実用的な時差ぼけ治療薬・体内時計調整薬としての開発が期待されます。

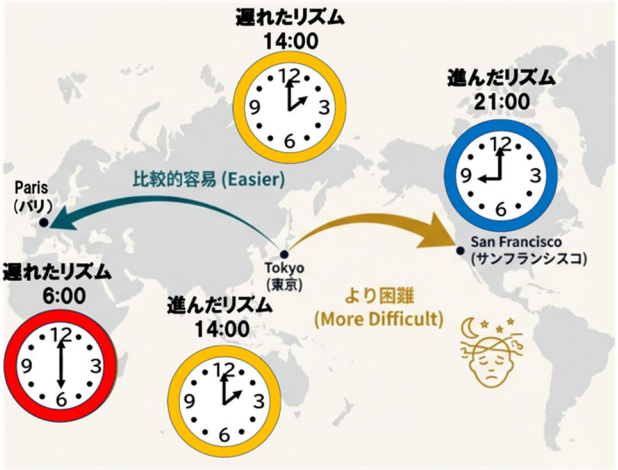

図１　東向きと西向きフライトに伴う体内時計の位相前進と位相後退作用

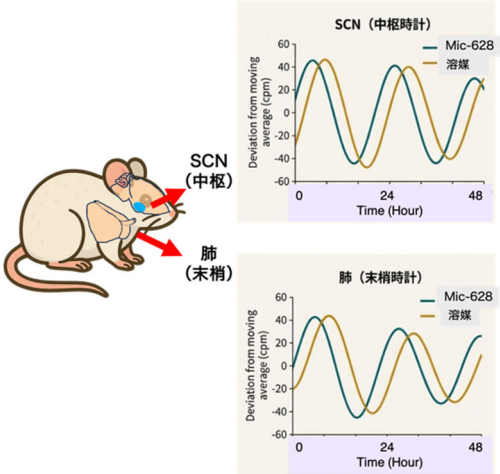

図２　Mic-628 による中枢時計（SCN）と末梢時計（肺）の位相前進作用

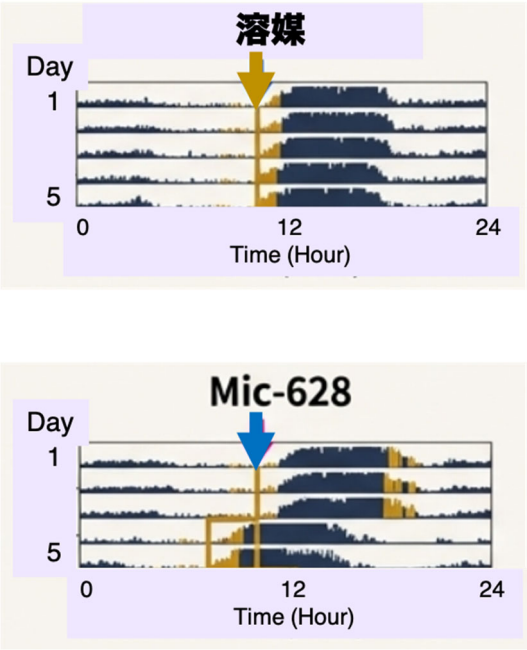

図３　Mic-628 経口投与による行動リズムの位相前進

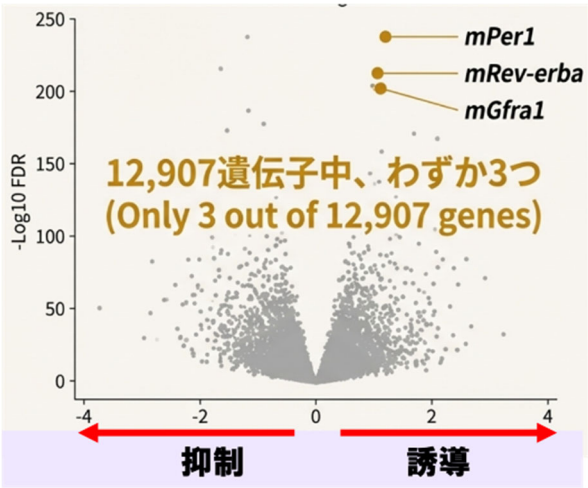

図４　Mic-628 が示す極めて特異性の高い遺伝子誘導作用

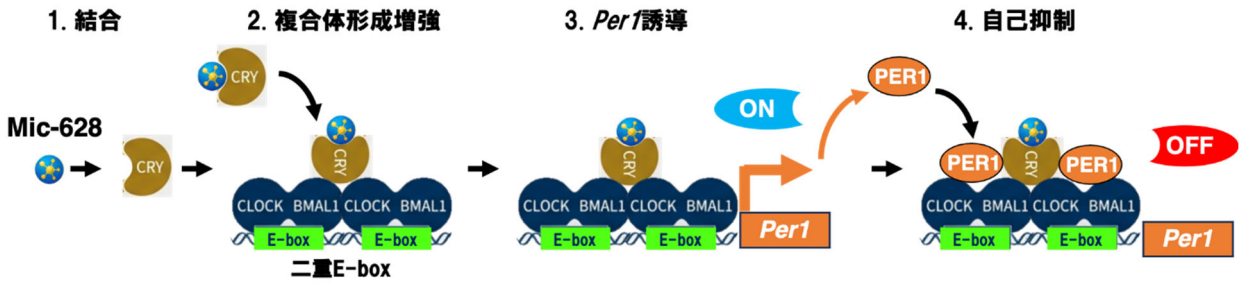

図５　Mic-628 による *Per1* 遺伝子誘導と PER1 タンパク質による自己抑制機構

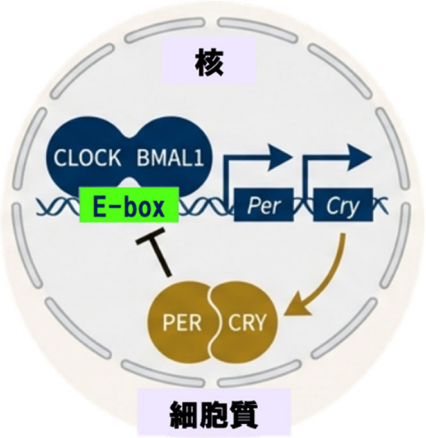

図６　時計遺伝子発現の転写・翻訳フィードバック制御機構

【掲載論文】

雑誌名：***Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America***

（***PNAS***）

論文名：A *Period1* inducer specifically advances circadian clock in mice
（*Period1* 遺伝子の特異的誘導化合物はマウスの概日時計を前進させる）

著者名：Yoshifumi Takahata, Yuki Kasashima, Takuya Yoshioka, Shusei Yashiki, Justina Kulikauskaite, Tomoaki Matsuura, Yuki Ohba, Hideaki Hasegawa, Naoki Yuri, Nagisa Iwai, Nanako Otsu, Mikiya Kitakata, Yuta Kitaguchi, Haruki Furune, Chihiro Omori, Mutsumi Mukai, Yuki Komamura-Kohno, Yi-Ying Huang, Matsumi Hirose, Nobuya Koike, Yoichi Yamada, Kazuo Nakazawa, Kumiko Ui-Tei, Yoshiyuki Sakaki, Rika Numano*, Koichiro Uriu* & Hajime Tei*

（高畑佳史、笠島悠暉、吉岡拓也、矢敷周聖、Justina Kulikauskaite、松浦知諒、大場祐希、長谷川英明、由利直樹、岩井渚紗、大津なな子、北方三輝也、北口裕太、古根陽輝、大森千尋、向井睦、駒村―河野有紀、黄怡瑩、廣瀬松美、小池宣也、山田洋一、中澤和雄、程久美子、榊佳之、沼野利佳*、瓜生耕一郎*、程肇*）

掲載日時：2026 年 1 月 23 日（米国東部時間）にオンライン版に掲載

DOI：10.1073/pnas.2509943123
URL：https://doi.org/10.1073/pnas.2509943123

本研究は、文科省科学研究費補助金　基盤(B) (23K27213)、澁谷学術文化スポーツ振興財団、及び三谷研究開発支援財団の支援を受けて実施されました。

【用語解説】

※1　時計遺伝子

体内時計を構成するする主要な遺伝子群（例：*Per1/2/3*、*Cry1/2*、*Clock*、*Bmal1*、*Rorα/β/γ*、*Rev-erbα/β*）。これらの遺伝子により下流の時計制御遺伝子群の発現リズムが制御されている。

※2　E-box

時計遺伝子の転写制御に関与する DNA 配列。CLOCK–BMAL1 転写因子複合体が結合する。この中で、Mic-628 の特異的誘導作用に必須で、*Per1* 及び *Rev-erba* 遺伝子プロモーター領域に存在する、9-10 塩基対間隔で並んだ 2 つの E-box 配列を二重 E-box と呼ぶ。

※3　概日リズム（サーカディアンリズム）

約 24 時間周期で繰り返される生体リズム。睡眠・覚醒やホルモン分泌などを制御する。

※4　体内時計

概日リズムを生成・維持する分子機構。哺乳類ではその中枢は脳の視交叉上核であるが末梢組織など全身の細胞にも存在する。

※5　位相前進

体内時計の位相（タイミング）を「早める」こと。東向きフライトの時差ぼけ解消に必要な作用。

※6　転写・翻訳フィードバックループ（TTFL）

時計遺伝子の転写産物（タンパク質）が自身の転写を抑制・促進する負/正のフィードバック機構。遅延を伴う TTFL が約 24 時間の遺伝子発現リズムを制御している。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学　名誉教授

程　　肇（てい　はじめ）

E-mail：tei@staff.kanazawa-u.ac.jp

大阪大学大学院　歯学研究科　准教授

高畑　佳史（たかはた　よしふみ）

TEL：　06-6879-2131

E-mail：takahata.yoshifumi.dent@osaka-u.ac.jp

豊橋技術科学大学 次世代半導体・センサ科学研究所　教授

沼野　利佳　（ぬまの　りか）

TEL：　0532-44-6909

E-mail：numano@eiiris.tut.ac.jp

東京科学大学　生命理工学院　生命理工学系　准教授

瓜生　耕一郎　（うりう　こういちろう）

TEL：　03-5734-3582

E-mail：uriu@bio.titech.ac.jp

■広報に関すること

金沢大学理工系事務部総務課総務係
西尾　美和（にしお　みわ）
TEL：076-234-6821
E-mail：s-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp

大阪大学歯学研究科総務課庶務係
八島　美里（やしま　みさと）
TEL：06-6879-2831
E-mail：si-soumu-syomu@office.osaka-u.ac.jp

豊橋技術科学大学総務課広報・地域連携室広報係
高柳 和寛（たかやなぎ　かずひろ）
TEL：0532-44-6506
E-mail：kouho@office.tut.ac.jp

東京科学大学 総務企画部広報課総務・メディアグループ
TEL：03-5734-2975
E-mail：media@adm.isct.ac.jp