

Neural mechanisms underlying food-entrainable circadian rhythms

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19117

【総説】

食餌同期性概日リズムの神経メカニズム

Neural mechanisms underlying food-entrainable circadian rhythms

金沢大学大学院医学系研究科 分子神経科学・統合生理学
(生理学第二)

三 枝 理 博

はじめに

我々の体内で営まれる生理機能の殆どは、24時間前後の周期を持つ概日リズム(サーカディアンリズム)により調節される。よって、病気の成因や病態にも概日リズムが深く関わっていることは容易に想像できる。生物時計(後述)の異常による睡眠障害はもちろんのこと、例えばうつ病、特に季節性情緒障害(冬期うつ病、秋から冬にかけてうつ状態になり、春から夏にかけて正常気分になる)は概日リズムを調整する光療法が有効なことから概日リズムの変調との間に密接な関連があると考えられている。現代社会では活動する時間、空間ともに飛躍的に広がり、概日リズムの乱れにより健康を損なうリスクが大きくなった。大陸間移動による時差ぼけ、夜間労働者の健康障害(不眠症、心疾患、がん、糖尿病等のリスク増加)などが例である。

さらに、多くの疾患においてその症状は1日の中で変化する。病気の発症頻度が高い時間帯、症状や所見が悪化する時間帯、さらには投薬の効果が高く副作用が低い時間帯などを考慮した治療方法など、概日リズムと病気の関係は臨床にも応用されている。

従って、概日リズム制御の神経機構を理解することは、様々な生活スタイルにおける健康上のリスク、さらにはその対処方法の検討につながる。我々は摂食と概日リズムの相互作用について、その神経メカニズムを明らかにすべく研究を行ってきた。本稿では概日リズムの制御メカニズムを簡単に概説し、併せて我々の研究を紹介したい。

1. 概日リズムの制御メカニズム

全ての哺乳動物は、様々な生理機能や行動パターンを約24時間周期(概ね1日=概日)で制御する生物時計(体内時計)を持っている。この生物時計のお陰で、ヒトが昼夜変化から隔離された実験室で時計無し(フリーランリズム)の生活をしても、睡眠や体温の約24時間リズムは持続する(フリーランリズム)。我々哺乳類では、概日リズム制御の中核である生物時計は視床下部視交叉上核(suprachiasmatic nucleus: SCN)に存在する。概日リズムの伝達にはSCNから出る遠心性神経系を介し、自律神経系、内分泌系により行われる。従って、SCNを破壊すると全ての生理現象の概日リズムが消失する。フリーランリズムの周期は動物種によって異なるが、24時間から大きく外れることはない。しかしながら厳密に24時間ではないので、網膜から直接SCNに伝えられた光情報が、地球の自転に伴う外部環境の正確に24時間の明暗周期に一致させている(リズム同調)。従って、SCNの生物時計は光同期性クロックとしての機能を持つ。その性質上、我々の概日リズムは24時間より極端に周期の長い、あるいは極端に短い明暗サイクルには同調できない。

現在までに多くの時計遺伝子(概日リズムの基本振動の発生機構を構成する蛋白質をコードする遺伝子)が同定され、SCNが生物時計として機能するための分子機構について、かなり明らかになっている。実際には多くの遺伝子・蛋白質が関与する、複数のフィードバックループが絡み合った非常に複雑な機構であるが、そのコアにあるのは、時計遺伝子から転写・翻訳後産生された時計蛋白質が、自分自身の転写制御を抑制するというネガティブフィードバックループである。哺乳類の場合、ポジティブ因子であるCLOCKとBMAL1 (brain and muscle Arnt-like protein-1)のヘテロダイマーが、ネガティブ因子であるPer (period), Cry (cryptochrome)の転写を促進し、転写産物であるPER, CRYが核に移行してCLOCK/BMAL1の転写活性を抑制することで、自身の転写を抑制する基本メカニズムが中心になる。これにBMAL1自身のリズム的な転写調節や、時計蛋白質のリン酸化やアセチル化、分解などの翻訳後修飾が複雑に絡み合い、約24時間周期のリズム発振が行われている。

興味深いのは、同様の分子機構がSCNだけでなく殆どの末梢臓器や脳のSCN以外の領域にも存在し、SCNのリズムと同調して振動することである。末梢(SCN以外)の分子時計機構はそれぞれの臓器・組織が果たす生理機能の概日リズムを局所的に制御し、中核の生物時計(SCN)は末梢時計を駆動あるいは同調させて個体としてまとまりを持たせる、という概日リズム制御の階層構造が提唱されている。このモデルに基づき最近、中核時計と肝臓等の末梢時計との役割分担が徐々に明らかになり始めている。

時計遺伝子群によって構成される基本振動は、その細胞・臓器の機能に必要な遺伝子群の周期的な発現を直接・間接的に制御する。例えばニューロンならイオンチャネルや神経伝達物質の発現が振動することで電気的興奮性や神経伝達の日周期性が生まれ、肝臓では種々の代謝酵素や解毒酵素の発現が振動することで肝機能の日周期性が生まれると考えられている。

2. 食餌同期性概日リズム

哺乳類では概日リズムの主要な同調因子は光であり、SCNの生物時計が光同期性クロックとして機能することは上に述べたとおりであるが、光以外にも運動や摂食が同調因子として知られている。特に摂食はSCNとは独立の生物時計に対する同調因子と考えられており、SCNに次ぐ第二のリズムセンターの存在を示す点でも非常に興味深い。

例えばマウスやラットなど夜行性の動物の場合、いつでも餌がある状態(自由給餌)ではSCNの光同期性クロックによって、主に夜に活動・摂食し、昼は眠るように支配される。しかし、餌が昼間の一定の時間帯でのみ得られる環境に置かれると(制限給餌)、数日の移行期を経て、給餌時間内に十分量食餌する

ように順応するだけでなく、自発活動の24時間パターンが変化し、給餌を予知しているかのように給餌前数時間にわたり自発活動が非常に盛んになる(食餌予知行動)(図1)²⁾。この行動パターンは一度確立すると実際に給餌を行わなくてもしばらく持続する(フリーラン)ことから、背後には内因性の振動機構が存在していると考えられる。体温や消化管蠕動運動等、他の生理機能のリズムも同様に化する。即ち、制限給餌下では食餌に同調した新たな概日リズムが出現する。この現象は様々な動物種で観察され、SCNを破壊しても消失しないことから、SCNとは独立の生物時計(食餌同期性クロック、いわゆる「腹時計」とも言える)が制御すると考えられている。時計遺伝子発現の概日リズムは、SCNでは自由給餌下と制限給餌下で変わらないが、肝臓、肺などの末梢臓器や、大脳皮質、線条体などの脳領域では二つの条件で位相が変化することが報告されており、この事実もSCNとは独立の食餌同期性クロックの存在を支持する³⁾。しかしながら、食餌同期性クロックが実際にどこにあるのかは、明らかでなかった。

動物は、餌の有無や捕食のリスクなどの外部環境、および消化管機能やエネルギー摂取・消費バランスなどの内部環境に応じて食餌行動を適切なタイミングで行う必要がある。従って食餌を見込めるタイミングで自発活動を増加して食物を探索し、また効率の良い消化・吸収を行うための内部環境を整えることは、動物の生存にとって非常に有利であると考えられる。また近年ヒトに於いて、睡眠時間や食事の時刻等のライフスタイルと、肥満やメタボリック・シンドロームの発症との関連が注目されている。総摂取カロリー量の半分以上を夜に摂取する夜間摂食症候群は、欧米では正常体重群でも0.4%、肥満患者では約15%の罹患率が報告されており、日本でも認知度は低いが多いの患者が存在すると思われる⁴⁾。また、海外旅行に伴う時差ぼけは、朝に日光を浴びる、夜メラトニンを服用する等と並んで、規則正しく食事をとることがその解消方法として挙げられる。病体生理学的な視点から見れば、制限給餌は摂食のタイミングが概日リズムに与える影響を調べるのに良いパラダイムである。特に食餌予知行動は、神経性過食症や夜間摂食症候群で患者が食べ物を探し求める行動と類似の神経メカニズムにより制御されているかもしれない。このように、食餌同期性クロックは環境、生活習慣への適応、不適応のメカニズムを理解する上で重要であると考え、我々はその神経メカニズムを明らかにすることを目的として研究を行ってきた。

3. オレキシニューロンは食餌同期性クロックの出力系として機能し食餌予知行動を制御する

オレキシンは覚醒の維持に重要な神経ペプチドで、オレキシン作動性システムの破綻によりナルコレプシー(強い眠気と情動脱力発作を主症状とする睡眠障害)が生じることが、ヒト、マウス、ラット、イヌで示されている⁵⁾。オレキシンを発現するニューロン(オレキシニューロン)は視床下部脳弓周囲野に局限し、そこから中枢神経系の広範な領域に投射している。最近の薬理的、生理学的な研究により、オレキシニューロンは単に覚醒を安定化させているだけでなく、体内の栄養状態やストレス等の内的、外的要因に応じて覚醒を亢進し、また内分泌系、自律神経系をも調節して個体の内部環境を覚醒状態に対応させると考えられている。

制限給餌下で食餌予知行動が出現するには、動物は本来休息期である時間に覚醒し、活動しなくてはならない。この行動を

制御するのにオレキシニューロンは非常に適していると考え、オレキシニューロン欠損マウスにおける食餌同期性概日リズムを検討した⁶⁾。オレキシニューロン欠損マウスは、アタキシン-3(遺伝性脊髄小脳変性症の一つ、マチャド・ジョセフ病の原因遺伝子産物で、異常に伸張したポリグルタミン領域を持つ)のC末端半分をオレキシニューロンに特異的に発現させたトランスジェニックマウスで、オレキシニューロンが特異的に変性する。オレキシニューロン欠損マウスでは、野生型マウスに比べ食餌予知行動が顕著に減少していた(図1)。同様に、野生型マウスが給餌時間直前に顕著な覚醒量の増加・睡眠量の減少を示したのに対し、オレキシニューロン欠損マウスではこれらの変化が殆ど見られなかった。神経活動の指標であるFos蛋白質の発現を調べると、食餌予知行動の期間にオレキシニューロンでのFos蛋白質の発現が顕著に増加していた(図2)。従って、食餌予知行動中には実際にオレキシニューロンの活動が亢進していることが示された。これらの結果から、オレキシニューロンは食餌の予知に必要であると考えられる。その一方で、野生型マウス、オレキシニューロン欠損マウスともに、自由給餌下と比較し制限給餌下で睡眠・覚醒の昼夜リズムや肝臓における時計遺伝子の発現リズムの位相の逆転が観察された。これらの結果から、オレキシニューロンは食餌への同調自体には必要でなく、オレキシニューロン欠損マウスの食餌同期性クロックは正常であることが示唆された。従って、オレキシニューロンは食餌同期性クロックの出力系として機能し、食餌予知行動を制御すると考えられる。

4. 視床下部背内側核で食餌に同調した時計遺伝子発現リズムが誘導される

それでは、食餌同期性クロックはどこに存在するのであろうか。その存在部位を明らかにするために、今までに様々な脳領域の破壊実験が行われたが、どの試みも失敗に終わってきた。破壊実験ではあらかじめ検証する候補領域を決めなくてはならないこと、仮に破壊して食餌に同調できなくなったとしても、その領域が食餌同期性クロックそのものとして機能するのか、食餌同期性クロックへの入力経路、あるいはクロックからの出力経路上に位置するのか区別できないこと等が、このアプローチの欠点として挙げられる。

我々は食餌同期性クロックの存在部位を明らかにする目的で、

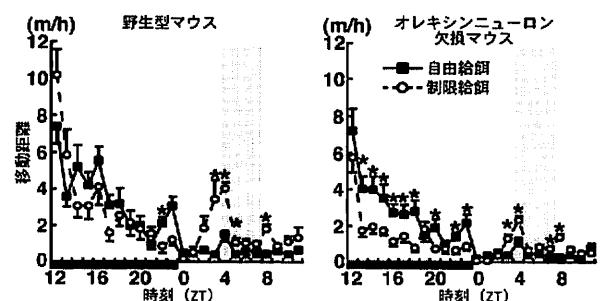


図1. オレキシニューロン欠損マウスの食餌予知行動
野生型マウスおよびオレキシニューロン欠損マウスの自由給餌下、制限給餌下(10日目)における一時間あたりの移動距離を示した。ZT0で点灯、ZT12で消灯、制限給餌下ではZT4からZT8のみで給餌した(灰色で印した時間帯)。制限給餌下で野生型マウスは給餌前2時間にわたり顕著な活動量の増加が見られるが、オレキシニューロン欠損マウスではこの増加が著しく減弱している。

Per1遺伝子 (マウスはPer1, 2, 3の3つのPer遺伝子を持ち、特にPer1とPer2が概日リズムに重要である) の発現が食餌に同期した概日リズムを刻む領域を、嗅球から延髄まで、マウスの脳全体にわたり隈無く検索した⁷⁾。上述のように時計の分子機構は多くの細胞・臓器に存在しており、近年ではPer1やPer2遺伝子発現の日周期性が生物時計のマーカーとして良く用いられている。

SCNにおけるPer1の発現は、自由給餌下、制限給餌下 (毎日ZT4-ZT8の4時間のみの給餌, 7日間飼育したマウス, ZT0で点灯, ZT12で消灯) とともに、昼に高く夜では殆ど見られなかった (図3)。一方大脳皮質や線条体では、自由摂食下では暗期に発現が高く、制限給餌下では明期に発現が高かった。これらの結果は、以前に他のグループから報告されている通りであった。

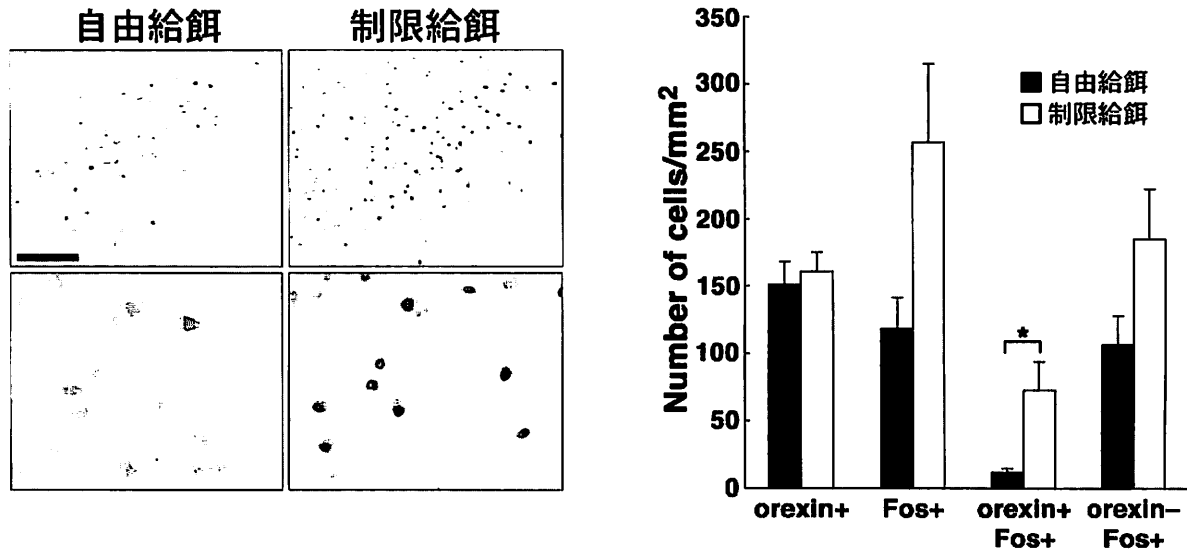


図2. 食餌予知行動時のオレキシンニューロン活性化

左パネルは自由給餌下および制限給餌下の給餌直前における視床下部外側野の免疫染色図。下段は上段の拡大図。細胞体の薄い染色が抗オレキシン抗体によるもので、細胞核の濃い染色が抗Fos抗体によるもの。右パネルは定量化したもので、制限給餌下ではFos陽性のオレキシンニューロン数が著しく増加する。

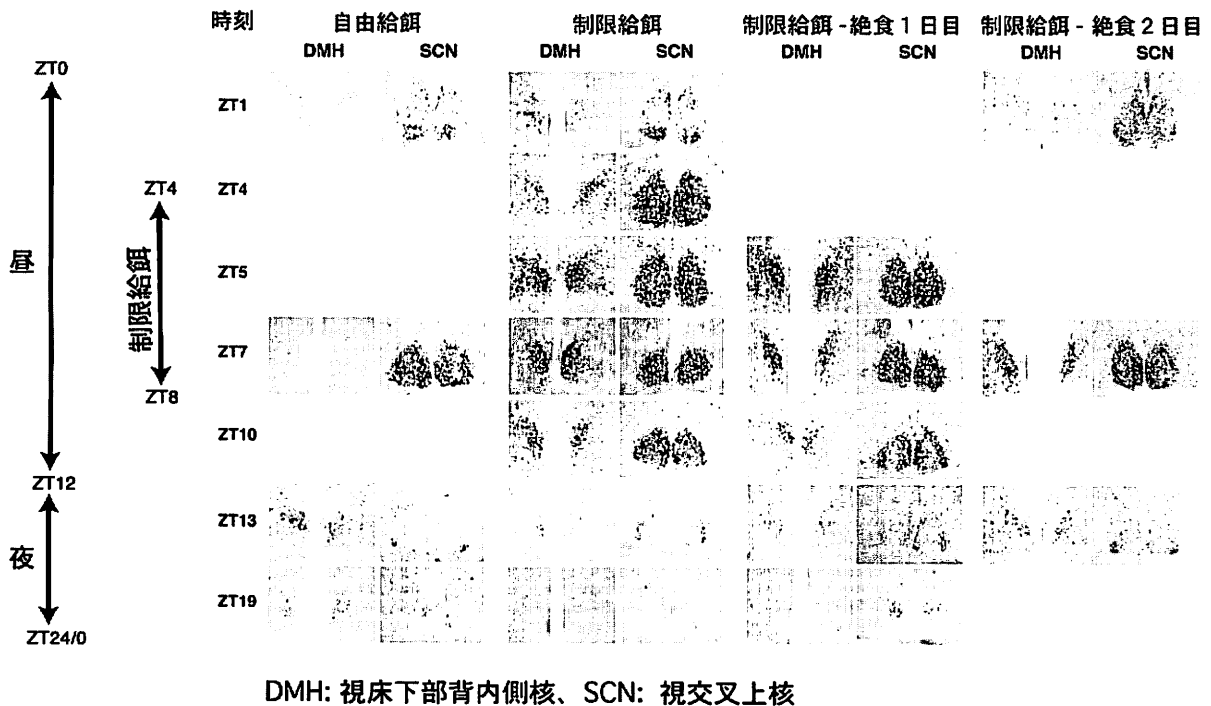


図3. 食餌に同調したPer1遺伝子発現の日周期性

in situ hybridization法によるPer1 mRNAの染色。光同期性クロックとして機能する視交叉上核 (SCN) では、給餌条件に関わらずPer1の発現は昼に高く、夜に低い。一方、視床下部背内側核 (DMH) では、常に餌のある自由給餌下では、Per1の発現は殆ど見られない。しかし、制限給餌下 (ZT4からZT8) では、給餌に同調したPer1遺伝子発現の日周期性が見られるようになる。一度このリズムが確立すると、実際には食餌しなくても同じタイミングでPer1遺伝子発現の日周期性が持続する (制限給餌-絶食一日目, 制限給餌-絶食二日目)。

興味深いことに我々は、視床下部背内側核 (dorsomedial hypothalamic nucleus: DMH) で、制限給餌下のみで新たに顕著なPer1発現リズムが出現することを見いだした(図3)。自由給餌下においては、DMHにおけるPer1の発現は、検討したいずれの時刻においても殆ど見られなかった。一方制限給餌下のマウスでは、食餌直前 (ZT4) では低レベルだが、食餌中 (ZT5, 7) に高い発現が見られ、食餌後に速やかに減少し、夜 (ZT13, 19) では殆ど見られなかった。DMHでのPer1の発現は、DMH緻密部の一部のニューロン群に局限していた (DOMFECニューロン = dorsomedial hypothalamic food-entrainable clock neuron)。DMHにおける食餌同期性のPer1発現が、単純に食餌に反応したものでないことを示すために、制限給餌下に7日間おいたマウスに対し、給餌時間に実際に給餌を行わずに、DMHにおけるPer1発現を検討した(図3)。その結果、実際に給餌した場合と同じタイミングで、DMHにおいてPer1の発現が見られた。この発現リズムは、さらにもう一日マウスを絶食下においても維持された。従って、DMHにおける食餌に同調したPer1発現の日周性は、食餌に依存しない自律的なリズムであることがわかった。このような、制限給餌下で新規に誘導されるPer1発現リズムを示す領域は、DMHのみであった。

DMHにおいてPer1発現リズムが食餌に同調していく過程を調べるため、制限給餌開始後1日目における変化について検討した。制限給餌1日目において、給餌開始1時間 (ZT5, =20時間の絶食後、再摂食1時間) で既にPer1の発現がDMHで観察された。この発現は給餌時間中にわたり維持され (ZT7)、給餌後速やかに減衰した (ZT10)。単なる絶食で給餌を行わなかったマウスではDMHでPer1は誘導されなかった。従って、食餌の情報が直接・間接的な経路でDMHに伝わり、Per1を速やかに誘導したと考えられる。また、毎日同じタイミングで食餌を繰り返すことにより、1週間以内に食餌非依存的なPer1の発現リズムという形で、食餌時刻がDMHに記憶されたと見える。

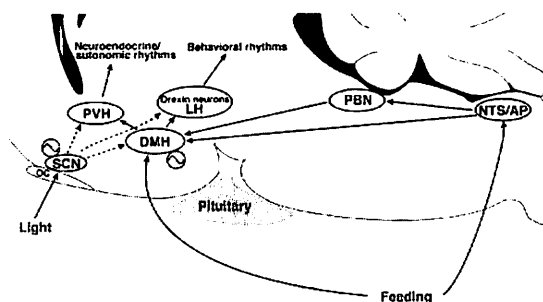


図4. 食餌同期性概日リズムを制御する神経メカニズムのモデル
自由給餌下では、視交叉上核 (SCN) の光同期性クロックがマスター・クロックとして働き、様々な身体機能や行動の概日周期を制御する。視床下部背内側核 (DMH) は視交叉上核からの時間情報を中継するとともに、液性及び神経性の経路により食餌や体内エネルギー蓄積量に関する情報を直接、間接的に受け取る。一方、餌が一日のうち一定の時間帯のみで得られるような環境下では、視床下部背内側核の食餌同期性クロックが、視交叉上核からの光同期性の時間情報とは無関係に、給餌のタイミングに合わせた時刻を刻み、食餌に同調した概日行動パターンを制御する。視交叉上核からの破線は、視交叉上核のマスター・クロックとしての役割が食餌パターンに左右されることを示す。AP: 最後野, LH: 視床下部外側野, NTS: 弧束核, OC: 視交叉, PBN: 結合腕傍核, PVH: 視床下部室傍核

食餌により速やかにPer1発現がDMHで誘導される現象は、光同期性クロックであるSCNとのアナロジーで考えると非常に興味深い。同調因子である光刺激に反応してSCNで速やかにPer1, Per2発現が誘導されることが知られており、このPer誘導が光への同調に重要なステップであると考えられている。

5. DMHは食餌同期性クロックとして食餌同期性概日リズムを制御する?

DMHは (1) SCNから投射を受ける, (2) レプチン等、体内のエネルギーバランスを反映する因子を感知する, (3) オレキシンニューロンを含む、睡眠・覚醒、自律神経系、内分泌系の制御中枢に投射を送る, (4) 破壊されると活動、睡眠・覚醒、ホルモン分泌等の概日リズムが失われる、等の性質があり、制限給餌下でSCNとは独立に出現する食餌同期性クロックの機能を担うのに非常に適している。さらに我々のPer1発現リズムの報告と同時期に、Saperのグループにより「DMH破壊ラットでは食餌同期性の概日行動リズムが現れない」との報告がなされた⁹⁾。彼らのデータだけでは、DMHが食餌同期性クロックとして機能するのか、食餌同期性クロックへの入力経路として機能するのか、あるいは食餌同期性クロックからの出力経路として機能するのか、区別できない。我々の結果はDMHが食餌同期性の概日時計分子機構を持つことを示しており、Saperらの結果と併せ、DMHが食餌同期性クロックとして機能し食餌同期性の概日行動リズムを制御することを強く示唆する(図4)。

しかしながら、DMHが本当に食餌同期性クロックの存在部位なのか、未だ議論が続いている。Saperらはグルタミン酸アゴニストであるイボテン酸を脳内に局所注入することにより、その興奮毒性で注入部位周辺に細胞体があるニューロンのみを殺し、DMHが食餌同期性リズムの出現に重要であることを示した。しかしながら他のグループで行ったDMH破壊実験では、微弱電流を局所的に流すことでその領域に位置する細胞体、神経線維共に焼く方法を用い、DMHを破壊しても食餌同期性概日リズムには影響がないと報告している。このような破壊方法の違いや、DMHを十分に破壊できているのか、DMH以外の領域に破壊は及んでいないのかなど、実験条件の違いにより異なる結果が生じた可能性が考えられる。

さらに最近では、時計遺伝子のノックアウトマウスを用いて食餌同期性概日リズムのメカニズムを解明しようという研究が盛んになっている。BMAL1ノックアウトマウスやPer2ノックアウトマウス (全身で時計の分子機構が欠損している) では、食餌同期性概日リズムが消失していることが報告された¹⁰⁾。これらの報告は、食餌同期性クロックも光同期性クロックと同様の分子時計機構を利用していることを示唆している。さらにSaperのグループは、BMAL1ノックアウトマウスのDMHのみにウイルスベクターを用いてBMAL1の発現をレスキューすると、食餌同期性概日リズムが回復することを示した (光同期性概日リズムは回復しない)。一方で、BMAL1やPer2ノックアウトマウスを用いた別の研究では、食餌予知行動の出現に野生型マウスと全く違いがないという報告もなされた¹⁰⁾。後者の結果は、現在までに知られている概日時計の分子機構とは全く違うメカニズムによって食餌同期性概日リズムが制御されていることを示唆している。

興味深いことに、BMAL1ノックアウトマウスで食餌予知行動が出現するとしても、その概日性が失われていることが示されている。光同期性クロックの明暗サイクルへの同調能と同様

に、食餌同期性概日リズムは、24時間より極端に長い、あるいは短い給餌サイクルには同調できないことが知られている。従って、野生型マウスでは例えば16時間周期で給餌された場合には食餌予知行動が出現しないのだが、BMAL1ノックアウトマウスでは顕著な食餌予知行動が出現する。つまり、BMAL1ノックアウトマウスでの(見かけ上の)食餌予知行動は、全身で生物時計が欠損しているときにのみに現れる、非概日性リズムということになる。

動物は絶食下で覚醒を亢進することが知られている。マウスも絶食下に置くと自発活動量が増加するが、このような環境下で睡眠を削ってでも食物を探索するための適応反応と考えられている。食餌は動物の生存のためにあまりにも重要なため、本総説で述べてきた食物探索行動の概日性の制御と同時に、単純なエネルギーバランスに基づいた制御など複数の制御メカニズムが並行して存在すると考えられる。BMAL1ノックアウトマウスが16時間周期の給餌に同調できるのは、概日性の調節が失われたためにエネルギーバランスによる制御が亢進したためかもしれない。

従って、食餌同期性概日リズムの制御におけるDMHの役割を厳密に検証するためには、なるべく特異的にDMH、特に食餌に同期したPer発現リズムを刻むDOMFECニューロンにおいて、細胞を破壊するのではなく時計機構を特異的に欠損させたマウスを作成し、検証しなくてはならない。我々は既にDOMFECニューロンに(比較的)特異的に発現する分子マーカーのスクリーニングを終え、その情報を基にDOMFECニューロンに特異的にCreリコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウスを入手した。このマウスをBMAL1 floxマウスとかけ合わせることでDOMFECニューロン特異的にBMAL1をノックアウトしたマウスを作成中であり、このマウスを用いることでDOMFECニューロンの概日時計機構が食餌同期性概日リズムにおいて果たす役割を検討する予定である。

おわりに

近年、睡眠時間や食事の時刻などのライフスタイルと、肥満やメタボリック・シンドロームの発症との間に密接な関係があることが注目されている。実際、概日リズムが消失するClock変異マウス(Clockは時計遺伝子の一つ、このマウスモデルでは時計機構が全身で障害されている)では摂食の昼夜リズム消失だけでなく、摂食量増加、肥満、メタボリックシンドローム等が生じる¹⁴⁾。SCNの中核時計と、脳内の摂食・エネルギー代謝を制御する領域の末梢時計、さらに肝臓など末梢臓器の末梢時計の間で、摂食行動やエネルギー代謝の調節においてどのような役割分担があるのか、今後の課題である。ヒトの食事リズムは全て概日リズムによって決まるわけではもちろんなく、エネルギー代謝のホメオスタシス、その場の雰囲気や状況から文化、習慣に至るまで、様々な要因に大きく作用される。しかしながら、意識には昇らないが食餌同期性クロックのような概日時計が大まかな食事パターンに影響を与えており、この時計が光同期性クロックに比べて遅れると夜間摂食症候群のような病態が出現する、と考えるのは合理的である。夜食の習慣がつくとなかなかやめられないのも、食餌同期性クロックが夜食の時間にセットされてしまっているのかもしれない。逆に食餌同期性クロックをうまく薬理的に調節できれば、夜間摂食症候群での

朝の食欲不振を解消できるかもしれない。食餌同期性クロックがいかにして摂食によって制御され、またいかにして食欲・食行動を支配しているのかを解明すること、また食餌同期性クロックを欠損したモデルマウスを詳しく解析することで、様々な食習慣・生活スタイルにおける健康上のリスクの評価、さらにはその対処方法の開発につながると期待する。

謝辞

本研究を遂行するにあたり御指導いただいた、柳沢正史教授(テキサス大学 サウスウエスタンメディカルセンター 分子遺伝学分野)、田中光一教授(東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子神経科学)、そして櫻井武教授(本医学系研究科 分子神経科学・統合生理学)に深謝いたします。また、今回の執筆の機会を与えていただきました金沢大学十全医学会 編集委員長 井関尚一教授並びに関係方々に厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) Lowrey PL and Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 5: 407-441, 2004.
- 2) Mistlberger RE. Circadian food-anticipatory activity: formal models and physiological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 18: 171-195, 1994.
- 3) Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y and Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 291: 490-493, 2001.
- 4) de Zwaan M, Burgard MA, Schenck CH and Mitchell JE. Night time eating: a review of the literature. *European Eating Disorders Review* 11: 7-24, 2003.
- 5) Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* 8: 171-181, 2007.
- 6) Mieda M, Williams SC, Sinton CM, Richardson JA, Sakurai T and Yanagisawa M. Orexin neurons function in an efferent pathway of a food-entrainable circadian oscillator in eliciting food-anticipatory activity and wakefulness. *J Neurosci* 24: 10493-10501, 2004.
- 7) Mieda M, Williams SC, Richardson JA, Tanaka K and Yanagisawa M. The dorsomedial hypothalamic nucleus as a putative food-entrainable circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 12150-12155, 2006.
- 8) Gooley JJ, Schomer A and Saper CB. The dorsomedial hypothalamic nucleus is critical for the expression of food-entrainable circadian rhythms. *Nat Neurosci* 9: 398-407, 2006.
- 9) Fuller PM, Lu J and Saper CB. Differential rescue of light- and food-entrainable circadian rhythms. *Science* 320: 1074-1077, 2008.
- 10) Storch KF and Weitz CJ. Daily rhythms of food-anticipatory behavioral activity do not require the known circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 6808-6813, 2009.
- 11) Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS and Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 308: 1043-1045, 2005.