

公益財団法人矢崎科学技術振興記念財団  
国際交流援助 研究発表 帰国報告書

公益財団法人矢崎科学技術振興記念財団  
理事長 殿

国際学術会議での研究発表を終えて帰国しましたので、下記の通り報告します。

2026 年 5 月 22 日

氏名 戸田拓郎

所属 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所

職位 大学院 博士課程 4 年生

1. 発表論文名

CRY-targeting compounds for the therapeutic regulation of sleep and metabolic disorders

日本語訳:CRY 調整化合物を用いた睡眠障害と代謝疾患の治療的制御

2. 国際学術会議の名称

The Society for Research on Biological Rhythms (SRBR) 2026 biennial meeting

日本語訳:2026 年生物リズム研究学会(SRBR)隔年大会

4. 国際学術会議の開催地(国、地名、会場名など)

アメリカ、フロリダ州、omni amelia island resort

5. 渡航期間

2026 年 5 月 9 日 ~ 2026 年 5 月 14 日

6. 国際学術会議発表の要旨

本発表では、概日時計の中核因子である CRY を標的とした低分子化合物を用いた生体での生理機能の調節や関連した慢性疾患の治療に有用である可能性について報告した。これまで、生体内で有効に作用する CRY 標的化合物は限られており、CRY を標的とした治療応用は十分に進んでいなかった。本研究では、生体内で使用可能な CRY アイソフォーム選択的化合物を新たに開発し、これらを用いることで、慢性時差ぼけマウスにおける治療効果に加え、肥満マウスにおける糖代謝改善効果を見出した。現地では、時間生物学分野を牽引する研究者から、化合物の作用機序、投与時刻依存性、および臨床応用に向けた課題について多くの質問や助言を受けた。これらの議論を通じて、本研究の意義と今後の発展性を再確認した。

7. 国大学術会議の動向

本学会には、世界有数の時間生物学分野の研究者が一堂に会し、概日時計の基礎的な分子機構から疾患応用に至るまで、最先端の研究成果や技術について活発な議論が行われていた。特に近年は、がん、神経変性疾患、炎症性疾患、代謝疾患など、多様な疾患の発症・進展と概日時計との関連に着目した応用研究が盛んに展開されていることが印象的であった。また、単一細胞を用いた従来の実験系に加え、オルガノイドや共培養系、組織特異的な解析手法など、より生体内環境に近い実験系を用いた概日時計研究が進展しており、研究対象や解析技術が大きく広がっていることを実感した。さらに、基礎研究で得られた知見を疾患理解や治療法開発へと結びつける研究が増えており、時間生物学が生命現象の理解にとどまらず、医学・創薬分野にも重要な貢献を果たしつつあることが示されていた。本学会への参加を通じて、時間生物学分野の国

際的な研究動向を直接把握できただけでなく、自身の研究を今後どのような方向へ発展させるべきかを考えるうえで、極めて有意義な機会となった。

以上

## 発表論文

CRY-targeting compounds for the therapeutic regulation of sleep and metabolic disorders

Takuro Toda<sup>1,2</sup>, Mui Iida<sup>1</sup>, Megumi Hatori<sup>1</sup>, Tsuyoshi Hirota<sup>1</sup>

1. Institute of Transformative Bio-Molecules (WPI-ITbM), Nagoya University

2. Molecular genetics, Nagoya University Graduate School of Medicine

Primary Category: Circadian Medicine

Secondary Category: Chemical Targeting of Clocks

### Abstract

The mammalian circadian clock regulates daily physiological rhythms, and its disruption by genetic mutations or shift work leads to sleep disorders, including chronic jet lag (CJL), and metabolic diseases. Cryptochrome (CRY) is a core component of the circadian clock and has two similar isoforms, CRY1 and CRY2. CRY1 mutation is associated with delayed sleep phase disorder, whereas CRY2 mutation is linked to Familial Advanced Sleep Phase. Moreover, mice lacking both *Cry1* and *Cry2* exhibit hyperglycemia, highlighting critical roles of CRY in sleep-wake rhythms and glucose regulation. However, it is highly challenging to regulate CRY *in vivo* and apply it to treatments of sleep disorders and diabetes mellitus.

Here we utilized small-molecule modulators of CRY function to investigate CRY biology and therapeutic potential. We developed a CRY1-selective compound (CRY1-A) and a CRY2-selective compound (CRY2-A), which are applicable in mice and penetrate blood-brain barrier, enabling direct assessment of CRY function in disease models. We examined their effects on sleep-wake rhythms and glucose metabolism *in vivo*. First, we evaluated their therapeutic effects in a CJL model. Mice treated orally with either CRY1-A or CRY2-A exhibited faster recovery of nocturnal activity ratios compared with vehicle-treated mice, indicating the improvement of CJL. We next assessed antidiabetic effects of these compounds in diet-induced obese mice. Oral administration of either compound markedly improved glucose tolerance. Consistent improvements were also observed in pyruvate and insulin tolerance tests, revealing suppression of hepatic gluconeogenesis and enhanced insulin sensitivity. While the suppressive role of CRY in hepatic gluconeogenesis has been previously reported, the finding that CRY improves insulin sensitivity represents a previously unrecognized function. We further identified new molecular mechanisms underlying improved insulin sensitivity and will present them at the meeting.

Collectively, these findings demonstrate that both CRY1 and CRY2 contribute to the resynchronization of disrupted sleep-wake rhythms and to the regulation of glucose metabolism, including insulin sensitivity. CRY-targeting compounds therefore represent promising therapeutic candidates for CJL and diabetes mellitus.