

## マウス肝臓体内時計への給餌性同調における栄養素の効果

平尾 彰子 (Akiko Hirao) 指導：木村 一郎

### 【背景】

地球に存在する我々の生活は、24時間という周期で一日が刻まれている。しかし、人間の本来持っている1日の周期は25時間。このような25時間周期を持った事象・性質をサーカディアンリズム（概日リズム）と呼び、我々の生理機能（睡眠-覚醒、体温、摂食-排泄、ホルモンの分泌など）の多くにこのリズムが存在する (King et.al, 2000)。人間以外の生物も同様にサーカディアンリズムに沿った1日の周期を示しており、個々のサーカディアンリズムが存在する。このような生命活動におけるサーカディアンリズムを持つ機構を「体内時計」と呼び、様々な生理現象が体内時計にコントロールされて昼夜変動を繰り返している。

サーカディアンリズムの昼夜周期への同調は、特定時刻の光が体内時計をリセット（位相変位）することで生じる。マウスやラットは本来夜行性であるが、昼の短い時間だけ食餌を与える制限給餌（Restricted Feeding；RF）を行うと、食餌の時間が近くなるにつれて夜行性のはずのマウスが活動するようになる。(Food Anticipately Activity；FAA) (Mistlberger, 1994；Stephan, 2002；Krieger, 1972；Stephan et.al, 1972；Boulos et.al, 1980) これを、食餌性リズムと呼ぶ。

このリズムも24時間周期を示しており、食餌の時間に合わせて覚醒状態、活動量、体温、インシュリン、およびコルチコステロン遊離を含む多数の生理的新陳代謝機能がピークを迎える。

この、食餌性リズムの発振機構 (Food Entrainable Circadian Oscillation；FEO) はSCNを失っても肝臓やほかの部位に残ることは周知の事実である。また、RFは末梢臓器に発現する時計遺伝子発現リズムもシフトする。つまり、この同調因子は非光体内時計同調因子として光をマスキングして働いていると考えられ、SCNの時計遺伝子発現には影響を与えない。その一方で、食餌による概日リズム同調機構を引き起こす因子の候補として、グルコース等の糖・ホルモン・味覚等の感覚・温度等が考えられ、現在も様々な議論がなされている最中であり、全貌は未解明である。

そこで、食餌による末梢時計の同調機構を解明する事を目的として、食餌内容を変化させ、どの栄養成分が時計の

位相前進に関与しているのかという観点のもと、本研究は行われた。

### 【実験方法】

制限給餌による位相変動、同調効果はどのような条件で形成されるのかを明らかにするために、以下の基礎実験を行った。

- ① 一回の給餌で与える餌の量
- ② RFを行う日数
- ③ 比較対照群（コントロール群）の設定
- ④ サンプリング時間の設定
- ⑤ マスキング効果の検討

決定した条件をもとに、AIN-93M食をコントロール食とし、Per2::luciferase knock-inマウスに0.85g/10g BWの用量を24時間絶食の後に2日間、ZT6-10に与え、ルミサイクルによって時計遺伝子発現リズムを測定した。また、同様の栄養食を0.1g/mLの濃度で水に溶解し、各マウス0.33mL/10g BWの用量を経口投与、血糖値とGI値を測定し、解析した。

### 【結果、考察】

fasting群と比較すると、100%グルコース、100%シュクロース、100%コーンスターチ、100% GCS、または100% HACCSなどの単一栄養成分では位相前進を引き起こさなかったことから、肝臓時計の同調には、コントロール食 (AIN-93M) などのバランスのとれた食餌が重要であることが示唆された。

一方、14%カゼインと86%グルコースの組み合わせにおいては単一に近い栄養成分食ながら、位相前進を引き起こしたことから、少なくとも数種の栄養素の組み合わせが重要だと考えられた。また、その位相前進作用は血糖値の上昇と正の相関性を持つ。

本研究において、末梢時計の位相前進には、バランスのとれた食餌が重要であり、加えて血糖値の上昇、GI値が高いものほどその作用が著しいことがわかった。一方で、100%糖、100%タンパク質、100%油などの単一栄養成分食は位相前進に適さない。

これらの結果は海外旅行者の時差ボケや、シフトワーカーなどの生活不規則者の食事に応用ができ、その食事内容決定に大きく貢献できると考えられる。