

平成 24 年 5 月 28 日

## 不規則な食生活で不健康になる分子メカニズムを解明

名古屋大学大学院生命農学研究科の小田裕昭准教授を中心とする研究グループは、乱れた食事のタイミングが代謝異常を引き起こすメカニズムを明らかにしました。

食事の情報はインスリンにより媒介され、休息期（夜）の食事は肝臓時計を乱すこと、活動期（朝）の食事は肝臓時計を正常化させることを明らかにしました。食事のタイミングを規則正しくすることで、増加しているメタボリックシンドロームや生活習慣病を予防することが期待できます。

なお、本研究成果は、平成 24 年 6 月 1 日 18:00（日本時間）英国科学雑誌 Scientific Reports 電子版に掲載されます。

### 発表の概要：

健康の秘訣が、規則正しい生活と規則正しい食生活であることは、昔から洋の東西を問わずいわれています。しかし、これまでこの詳細なメカニズムやその寄与度はわかっていませんでした。

今回の研究で、不規則な食生活により生じる代謝異常のメカニズムを、バイオイメージング技術を用い遺伝子レベルで明らかにしました。食事を取ると分泌されるインスリンが肝臓時計を同調させる強力な因子であり、休息期の夜食は肝臓時計を異常にすることがわかりました。活動期の朝に食事を取ると一旦乱れた肝臓時計も正常化されることが説明されました。

さらにインスリンは、肝臓だけでなく脂肪組織などのメタボリックシンドロームに重要な臓器の時計を同調させる因子として働いていることが明らかとなりました。現在、日本人においてエネルギー摂取が増えていないにもかかわらず、肥満・糖尿病が増えていることは、不規則な食生活のためであるかもしれません。食事のタイミングを規則正しくすることで、増加しているメタボリックシンドロームや生活習慣病を予防することが期待できます。

## 不規則な食生活で不健康になる分子メカニズムを解明

### 【ポイント】

食事のタイミングが、肝臓時計を同調させるメカニズムを解明した。様々な同調因子が提唱されてきたが、本研究でインスリンが肝臓の同調因子として強力に働いていることを証明した。今回の研究では、バイオイメージング技術を用い、細胞培養でも動物個体の肝臓でもインスリンが肝臓時計を同調することを明らかにした。インスリンは、休息期に分泌されると肝臓時計は乱され、活動期に分泌されると正常化させることを明らかにした。つまり夜食が、肝臓時計を異常にさせて代謝異常を引き起こすメカニズムを明らかにすることができた。インスリンは、肝臓だけでなく、メタボリックシンドロームに重要な脂肪組織時計の同調にも関わっていることを明らかにした。本研究は、食事のタイミングは、私たちが思ってきた以上に健康に重要であることを示しており、食事のタイミングを規則正しくすることで、増加しているメタボリックシンドロームや生活習慣病を予防することが期待できる。

### 【背景】

現在日本では、エネルギー摂取が増加していないにもかかわらず、肥満・糖尿病が急速に増加してきている。つまり、メタボリックシンドロームの人が急速に増加してきている。その原因として、食のスタイルの変化が大きな影響を与えているのではないかといわれるようになってきた。そのなかでも、朝食の欠食をはじめとする食事のタイミングが重要な役割を果たしているのではないかと考えられるようになってきている。

昔から洋の東西を問わず、規則正しい食生活は、健康維持に欠かせないといわれてきたが、その重要性や寄与度がどの程度であるかについてはわかっていない。比較的最近になり、時計遺伝子が発見され、身体の概日時計(内在的な時計)が重要な生理作用を持っていることが明らかにされた。時計遺伝子をノックアウトしたマウスでは、代謝異常が生じメタボリックシンドロームを発症することが報告され、正常な動物においても、食事のタイミングを乱すと血中コレステロールが増加することを私たちは報告してきた。代謝の中枢をになう肝臓の時計は、主に食事の影響下にあることが知られており、不規則な食事のタイミングは肝臓時計を乱し、代謝異常を引き起こすことがわかってきた。

しかし、食事のタイミングがどのようにして肝臓時計を制御するかわかっていなかった。今回の研究は、この同調因子(シンクロナイザー)を捕まえようとしたものである。これまで様々な因子が提唱されてきたが、今回の研究でインスリンが強力な同調因子であることを証明することができた。インスリンが、本来分泌されるべきでない休息期に分泌されると肝臓時計は異常になり、活動期に分泌されると正常化することが明らかとなった。

## 【研究の内容】

実験動物としてラットを用いた。ラットは夜行性であるため、活動期は夜となるため、人と対比するため活動期、休息期と表現する。肝細胞の時計が、3次元培養することによりシャーレ上で長く維持されることを見出した。そこで、バイオイメーjing技術を用いて、リアルタイムに肝細胞時計を観察することにより、インスリンが同調因子として働いていることを証明した。実際には、時計遺伝子にルシフェラーゼ(蛍の発光を担う酵素)をつないだ遺伝子を導入したラットから肝細胞を調製し、肝細胞を3次元培養させ、その光をリアルタイムで観察することにより、インスリンの同調作用を証明した。実際には、位相反応曲線を示したため、同調因子であることが証明された(位相反応曲線について(用語説明も参照):概日時計の同調因子には、二面性があることがわかっている。例えば睡眠障害を強い光で治療する場合に、朝に強い光に当たると朝型に戻るが、夜に強い光に当たるとさらに夜型になってしまう。つまり、同じ刺激も時間帯によって逆の効果が出ることになる。このことを位相反応曲線が示されたという。これがあると同調因子であることがわかる。)。さらに、動物個体においても、インスリンを欠乏させた糖尿病ラットを用いてインスリンの効果を検討したところ、やはり位相反応曲線が示され、動物個体でもインスリンが肝臓時計の同調因子であることがわかった。そして、休息期(夜)のインスリン分泌は肝臓時計を異常にして、活動期のインスリンは正常化させることが明らかとなった。このインスリンの作用は、脂肪細胞でも観察された。

## 【成果の意義】

- 1) 肝臓時計の同調因子がインスリンであることを証明した。
- 2) 食事のタイミングはインスリンを介して、肝臓時計を制御することがわかった。
- 3) 不規則な食生活は不健康になるメカニズムを分子レベルで明らかにした。
- 4) 肝臓時計や脂肪時計を正常化させることにより、メタボリックシンドロームや生活習慣病の予防につながる可能性が明らかとなった。
- 5) 糖尿病では、肝臓時計異常を伴うため代謝異常が増強されていることが分かり、インスリンの投与タイミングが重要であることがわかった。

## 【用語説明】

**概日時計(概日リズム)**:生物が持っている約24時間の内在的時計を指す。遺伝子レベルで制御される時計で、すべての細胞がそれぞれ時計を持っている。少しずつずれる時計を同調因子が微調節を行い臓器全体、体全体の時計がちゃんと回るようにしている。体全体のマスター時計は脳の視交差上核にあり、光の刺激により同調されている。

**時計遺伝子**:細胞に概日リズムを作り出す遺伝子群を指す。コアの時計遺伝子は、時計遺伝子の転写のネガティブフィードバック機構によって約24時間の時を刻んでいる。

**位相反応曲線**:通常の刺激に対して、生物はある一方方向の反応を示すのが普通であるが、概日リズムの同調因子は、時間帯により全く逆の効果が観察される。これをグラフ化して、時

間帯によって反応が異なることを示すことにより概日リズムの同調因子であることを示すことができる。

**同調因子:**概日時計胞は約 24 時間の比較的正確な時計であるが、細胞一つ一つの時計は少しずつずれてきてしまう。そのずれを解消して、全体としてそろった統一のとれた時計にする必要があり、この全体を同調させる因子を同調因子(シンクロナイザー)という。同調因子は、時計発振を作るというよりは、微妙なずれを直す因子である。脳(視交叉上核)の時計の同調因子は、光(主に太陽光)である。一方、末梢組織は主に食事により同調を受ける。通常は、脳の指令に基づき摂食行動が起きそれにより末梢組織が同調することになるが、食事だけずらすと、末梢組織は脳のリズムと連動しなくなる。

**3 次元培養:**一般的に細胞は平ぺったく培養されるが、立体的(3 次元的)に培養することで機能に変化が出る場合がある。今回はシャーレに塗布する細胞外マトリクスを変えることを行って行った。

**バイオイメーキング技術:**細胞内のタンパク質などを光るような工夫をすることによって、細胞内で起きる現象(遺伝子の発現やタンパク質の移動やがん細胞の挙動など)を可視化させることによって、細胞や個体を生かしたまま(リアルタイムで)観察できる方法のこと。今回の実験では、蛍光を担うルシフェラーゼを時計遺伝子の制御下で発現させることにより、光の強弱により細胞の時計をそのまま(リアルタイムで)観察したものである。

**インスリン:**膵臓ランゲルハンス島ベータ細胞から分泌されるホルモンで、増加した血糖値を感知して血糖値を下げる作用がある。したがって、食後に分泌されるホルモンであり、食事によって増加した血糖値を下げる。糖尿病では、インスリンが分泌されないタイプ(I型)とメタボリックシンドロームで見られるインスリンの感受性が低下するタイプ(II型)がある。メタボリックシンドロームでは、その基盤にインスリンの感受性が下がること(インスリン抵抗性)が知られている。

#### 【論文名】

“Real-time monitoring in three-dimensional hepatocytes reveals that insulin acts as a synchronizer for liver clock”