

毛包細胞を用いた時計遺伝子発現リズムは 高齢者の生体リズム指標として有用である

試験研究計画名：高齢者に配慮した時間栄養・運動に基づく次世代型食・運動レシピの開発
研究代表機関名：学校法人 早稲田大学

背景とわらい：

ヒトの中枢性の生体リズムは、加齢に伴い前進し、1日の振幅（メリハリ）が低下することが示されています。従って、日常的な栄養・食生活、身体活動ならびに睡眠習慣により生体リズムを調節・改善することは重要と考えられます。一方で、高齢者を対象に、末梢性の生体リズムを評価する生体リズム指標の検証は十分ではなく、特に若齢者との比較や各個々人の生活習慣との関連は明らかとなっていません。我々は、高齢者を対象に顎鬚の毛包細胞からの時計遺伝子発現リズムを評価し、この発現リズムを若齢者と比較しました。さらに質問紙調査による生体リズム（朝型・夜型などのクロノタイプ）、食事タイミング、身体活動・体力、起床・睡眠時刻などの生活習慣との関連性を検討し、毛包細胞を用いた時計遺伝子発現の生体リズム指標としての有用性を検証しました。

特長と効果：

まず、高齢者 36 名と若年者 24 名の時計遺伝子発現リズムを比較した結果から、若年者と同様に高齢者においても *PER3*、*NR1D1*、*NR1D2* の概日リズムが確認されました。従って、毛包細胞を用いた時計遺伝子発現リズムは、高齢者における生体リズムの指標として有用であることが示されました。次に、若年者と比較した時の高齢者の時計遺伝子発現リズムの特徴として、ピーク時刻が前進し、発現リズムの強さを示す振幅が低い傾向がみられました（図 1）。これらの結果は、加齢に伴う体内時計の変化を毛包細胞における時計遺伝子発現により評価できることを示唆しています。さらに、時計遺伝子の発現リズムと質問紙調査における生体リズム（朝型・夜型などのクロノタイプ）食事時刻（朝食、昼食、夕食）、身体活動量・体力ならびに睡眠の質と量などの生活習慣との関連性を検討しました。その結果、高齢者で夜型が少なかったことから、朝型・中間型の高齢者と若齢者を比較したところ、同じ朝型・中間型に分類されているにもかかわらず時計遺伝子の一つである *PER3* の Peak time が高齢者で前進傾向にありました（図 1）。生活習慣との関連をみると、食事のタイミング（朝食、昼食、夕食）のタ

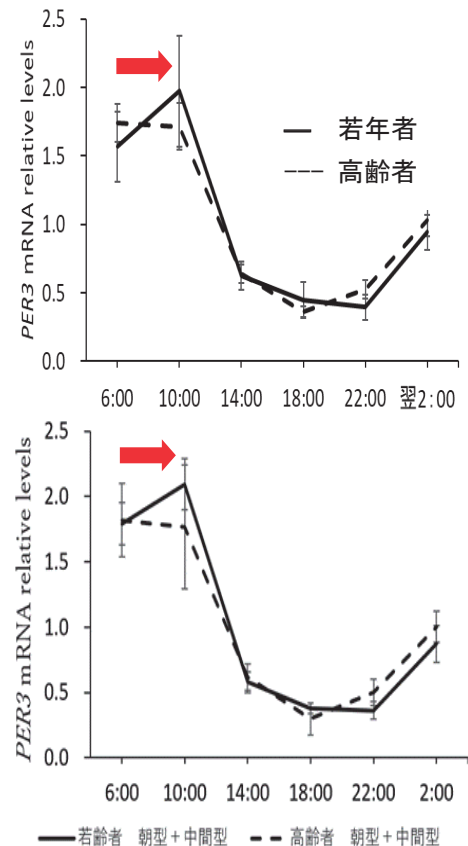


図 1 高齢者と若年者における毛包細胞を用いた時計遺伝子発現リズム解析

イミングと時計遺伝子発現リズムの明らかな関連は認められませんでした。時計遺伝子の一つである *PER3* の振幅と中等度強度以上の身体活動量ならびに最高酸素摂取量（体力指標の一つ）に正の相関関係が認められました。これらの結果は、日常的な身体活動量や体力が高い高齢者では、生体リズムが良好であることを示唆しています。ピッツバーグ質問紙を用いた睡眠の質と時計遺伝子発現リズムを検討した結果では、睡眠の質が不良の高齢者では、時計遺伝子の *PER3* のピーク時刻が後退することが明らかとなりました。一方で、時計遺伝子発現リズムと睡眠時間（長さ）との関連性は観察されませんでした。従って、睡眠の質が不良である高齢者は、体内時計が後退している可能性が示唆されました。

最後に、老化に伴う日内リズムの変化や皮膚機能の日内リズムの評価に有用なマーカー遺伝子を探索するため、経時的にサンプリングした毛包細胞から抽出した RNA を用いて網羅的遺伝子発現解析を行いました。その結果、*PER3* や他の時計遺伝子を含む 400 遺伝子についてリズム性が確認されました。また、皮膚機能に関連することが予想される水輸送関連遺伝子のリズム性についても確認でき、機能的食品や機能的成分含有スキンケア商品による皮膚の健康を、日内リズムの観点から評価する指標を見出すことが示唆されました。今後、リズム性の認められた遺伝子のカテゴリーの抽出や、高齢者と若年者においてリズム性のある遺伝子の比較を行う予定です。

社会実装の対象と可能性:

本研究成果は、毛包細胞を用いた時計遺伝子発現リズムの評価が高齢者の生体リズム指標として有用であることを示しました。また我々の実施したヒト介入研究では、3か月のイヌリン摂取が、高齢者の生体リズムを変化させることを示しました。近年の海外の研究では、ヒトの食事摂取時刻を後退させると、末梢組織における時計遺伝子発現リズムを後退させることが示されています。従って、食事タイミングあるいは食事内容によって高齢者における体内時計の加齢変化を調節できる可能性があると考えられます。日本人の食習慣から考えると、魚に含まれる DHA/EPA やシステインなどのアミノ酸を多く含む食品やメニューが有用となる可能性がありますので、今後の検証が望まれます。

参考文献:

- ・ Masaki Takahashi, Atsushi Haraguchi, Yu Tahara, Natsumi Aoki, Mayuko Fukazawa, Kumpei Tanisawa, Tomoko Ito, Takashi Nakaoka, Mitsuru Higuchi, Shigenobu Shibata: 2017 Positive association between physical activity and *PER3* expression in older adults, Scientific Reports, 7:39771.

研究担当機関名: 早稲田大学

研究担当者: 早稲田大学 高橋 将記、青山 晋也、金 鉉基、柴田 重信

問い合わせ先: 早稲田大学 先進理工学部 生理薬理学研究室 柴田 重信
 電話 : 03-5369-7318 E-mail : shibatasa@waseda.jp

作成日: 2019/03