

糖とアミノ酸が朝のリズムを生み出す

—朝食による体内時計の時刻合わせ—

ポイント

- ・朝食の時間が遅れると、それだけでマウスの肝臓の体内時計が遅延することが判明しました。
- ・朝食時に糖とアミノ酸の両方の信号を受け取ると、肝臓の体内時計はリセットされ、新たなリズムを開始します。
- ・規則正しくバランスの取れた朝食により、規則正しい代謝リズムが形成されることが示唆されました。

概要

- ・ 農研機構 食品総合研究所（以下「食総研」という）は、三菱レイヨン、産業技術総合研究所と共同で、マウス肝臓の体内時計が1回の栄養摂取によって時刻合わせされる仕組みを解明しました。
- ・ 規則正しく毎日定時に食事を与えていたマウスに、1日だけ、開始時刻を遅らせて食事を与えると、それにより肝臓の体内時計が遅延することを示しました。
- ・ 食事の代わりに、ブドウ糖とアミノ酸の混合栄養液をマウスに注射すると、食事を摂取した場合と同様に肝臓の体内時計がリセットされることを明らかにしました。
- ・ DNA マイクロアレイ **ジェノパール™**（三菱レイヨン）を利用した解析により、Per2, Dec1 といった時計遺伝子の発現量が、食事の摂取により一過的に増加することを明らかにしました。
- ・ 肝臓の体内時計は、糖とアミノ酸の両者を含む食事（朝食）により毎日リセットされ、新たな代謝リズムを開始することが示唆されます。

予算：科研費 「21700778；食品による体内時計制御とそのメカニズムの解明（研究代表者：大池秀明）」

本研究成果は、オープンアクセス科学誌 PLoS ONE 6(8): e23709, Aug 25 (<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0023709>) に掲載されました。

開発の社会的背景

脂肪の燃焼、免疫、DNA 修復など基礎的な生命現象の多くは1日の中でリズムを持っており、そのリズムは体内時計によって決定されています。つまり体内時計の乱れは、生理機能を低下させ、肥満や生活習慣病、ガンなどを引き起こしやすくすると考えられています。最近では、朝食を抜く人や夜食を食べる人が増えていますが、不規則な食生活は、体内時計を乱す直接の原因になっていると考えられます。そこで、病気を未然に予防し、健康な生活を実現するために、食事と体内時計の関係を理解することが必須の課題となりつつあります。

研究の経緯

これまでの研究により、ヒトを含めた動物の体内には、多くの組織に体内時計が備わっていることが明らかになっています。また、内臓器の体内時計は、食事時間に合わせたリズムを刻んでおり、食事が重要なリセット因子となっていますが、その制御機構に関しては不明な部分が多く残っています。特に、肝臓の体内時計はエネルギー代謝のリズムを支配しており、食事によって直接的に制御されていると考えられていましたが、何の栄養素が、どの遺伝子の働きを介して、どのようにして制御しているのかは不明でした。

研究の内容・意義

1) 1回の食事遅延による肝臓体内時計の遅延

規則正しく定時に食事を与えていたマウスに、1日だけ、8時間遅延させて食事を与えると、肝臓の体内時計が4時間程度遅れることを示しました。(図1) これは、肝臓の体内時計が毎日(ヒトの場合は毎朝)の食事情報によりリセットされていることを意味しており、規則正しい食生活は、規則正しい代謝リズムを形成するのに役立つと考えられます。

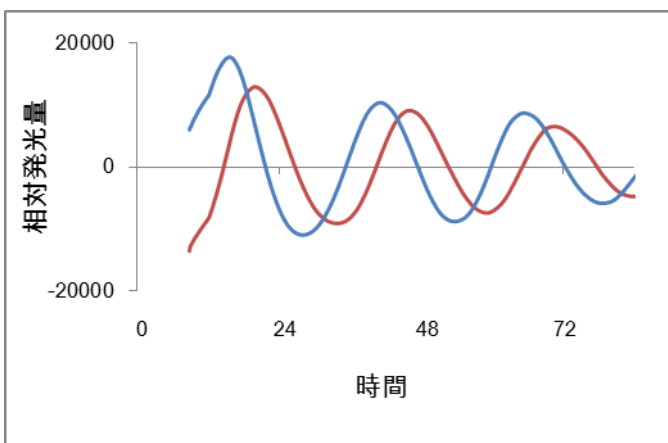


図1 マウス肝臓の体内時計リズム
規則正しく定時に食事を与えたマウス(青線)と1日だけ食事時刻を8時間遅延させたマウス(赤線)の肝臓体内時計のリズム。体内時計のリズムに合わせて発光するマウスから、食事後の肝臓を一部摘出し、発光リズムを観察した。食事遅延マウスのリズムは、定時に食事を与えたマウスより4時間程度遅れていた。

2) ブドウ糖+アミノ酸による肝臓体内時計のリセット

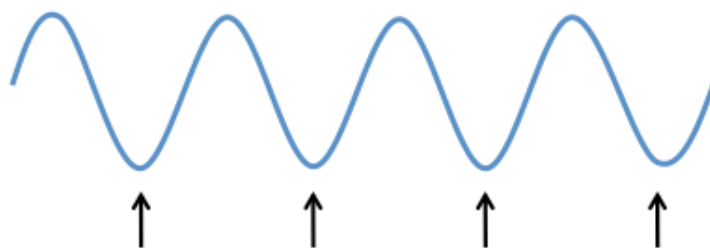
食事の代わりに、ブドウ糖とアミノ酸の混合栄養液をマウスに注射すると、食事を摂取した場合と同様に肝臓の時計がリセットされることを明らかにしました。また、ブドウ糖溶液のみ、あるいは、アミノ酸溶液のみではこの現象は起こらないことから、肝臓による食事情報の感知には、ブドウ糖とアミノ酸の両者が存在していることが重要であるとわかりました。この結果は、糖分とアミノ酸（タンパク質）を含む、バランスの良い食事（朝食）が体内時計のリセットに重要であることを示しています。（図2）

3) 食事摂取により働く遺伝子の解明

食事摂取の前後に肝臓で働いている遺伝子を、三菱レイヨンが開発した DNA マイクロアレイ **ジェノパール™** により解析しました。その結果、Per2, Dec1 といった時計遺伝子の発現量が、食事摂取の直後に増加することを明らかにしました。これらの遺伝子の働きにより、体内時計の時刻合わせ（リセット）が起こると考えられます。

図2 朝食と体内時計の関係(イメージ)

◎ 規則正しいバランスの良い朝食 → きれいで強いリズム



× 不規則でアンバランスな朝食 → 乱れた弱いリズム



体内時計は糖とアミノ酸の両方を含む朝食により毎日リセットされる

今後の予定・期待

今回の成果は、食事の開始時刻と内容がどのように体内時計に影響するのかを理解するうえで重要な知見を提供しました。今後、効率よく体内時計をリセットするための食事内容や食事の摂取方法の科学的根拠を明らかにして、病気を未然に防ぎ、健康を維持・増進するための食生活の提案を目指します。

用語の解説

体内時計

多くの生物が有する生体リズムで、ここでは、約 24 時間周期の概日リズム（サーカディアンリズム）のことを指します。哺乳類では、時計遺伝子と呼ばれる一連の遺伝子群が協奏的に働き、このリズムが生み出されると考えられています。

時計遺伝子

概日リズムを生み出す遺伝子の総称。ほとんどの時計遺伝子は、その機能自体に約 24 時間のリズムがある。Per1, Per2, Cry1, Bmal1, Clock, Dec1 などを含み、哺乳類では 20 種類程度が報告されています。

DNA マイクロアレイ

多数の遺伝子（DNA）の発現状況を一度に解析する手法。本研究では、三菱レイヨン開発のジェノパール™を使用。