

2012 年度 SFC 研究所プロジェクト補助

「光、食事での概日リズム制御による人類の健康と幸せ」

研究成果報告書

平成 25 年 2 月 28 日

研究代表者： 渡辺光博（政策・メディア研究所 教授）

1. 研究概要

我々の光環境・食環境はこの100年の間に大きく変動し、人体の進化はそれに追いついておらず、様々な問題を引き起こしている。申請研究は、これまで検討が不十分であった、代謝調節と概日リズムという2つのシステムがどのように統合して生体の恒常性を維持しているかを解明するものである。高脂肪食負荷マウス・異なる波長の光を照射したマウスの代謝調節因子・概日リズムにかかわる因子を網羅的遺伝子解析、網羅的代謝産物解析を行い、2つの関わりを明らかにしていく。本研究結果からは、将来的に都市創造など社会生活に対する重要知見も得られ、波及効果も大きいと考えている。

2. 研究組織

渡辺 光博	慶應義塾大学大学院 教授	研究統括・実施
坪田 一男	慶應義塾大学医学部 教授	マウス概日リズムの検討
神成 淳司	慶應義塾大学環境情報学部 准教授	マウス行動解析
和田 智之	理化学研究所 ユニットリーダー	マウスへ異なる波長の光の照射
井上 浩義	慶應義塾大学医学部 教授	概日リズム制御に関わる機能性食品の抽出

3. 当該研究開発の連絡窓口

学校法人慶應義塾 慶應義塾大学 SFC研究所

ℓ 309 渡辺教授室 (直通:046-649-3516)

τ 42 渡辺研究室 (内線:)

4. 研究目的

食生活も大きく変動し、2004年WHOは総会にて、全世界の病死者の約60%に肥満が関与しており、その割合は、2020年には約73%にまで増加すると報告し、今やメタボリックシンドロームは全世界的な問題といえる。生体のエネルギー代謝調節メカニズムを解明し、代謝疾患を効果的に治療することは、今日、世界共通の課題であり、人類のQOL向上に不可欠である。しかし、これまで多方面からの検討が行われてきたにもかかわらず、未だ、肥満、糖尿病やエネルギー代謝を効率よく改善する方法がないのが現状である。メタボリックシンドローム・肥満人口の増加には、食事の欧米化のみならず、光環境の自由に伴う食事の時間帯および回数等、摂食行動などの生活リズムの変化も大きな一因であると考えられている。

摂食行動・エネルギー代謝は、さまざまな分子機構によって制御されているが、大きく分けると2つのシステムの支配下にある。第一は、“ホメオスターシスによる制御”である。これは、生体が外部環境に関係なく、生体内部のエネルギーバランスの増減を敏感に察知してエネルギーの出納を一定に保つシステムである。2つめは、外部環境(とくに明暗周期)に同調させるための“体内時計による制御”である。これら2つのシステムの存在により、生体は明暗周期に合わせてエネルギー代謝・摂食行動を促進あるいは抑制することができる。

代謝調節と概日リズムという2つのシステムの研究は、この15年で大きな発展を遂げた。しかしながら、ヒトをはじめとする哺乳類が、これら2つの機能をどのように統合して概日リズムを生みだしているのかは明らかになっていない。つまり、生体がどのような光を感知し、視交叉上核の分子時計が発振したリズムを、どのように中枢に伝え、どのようにホメオスターシスをコントロールしているのか。また、伝達されたリズムは中枢の分子時計を同期させるのか、それとも神経ペプチドの発現に直接作用するのか、食と精神疾患はどこでリンクするのか等、解明されなければならない問題は多い。

本研究では、遺伝的肥満マウスはできるだけ使用せず、ヒトの肥満に近い高脂肪食負荷肥満モデル動物を使用し、これらの動物における行動リズムの異常を行動生理学的そして分子生物学的に解析することで、概日リズムの制御機構を解明することを目的とした。

更に検討を推進しメカニズムが解明されることにより、1、経済損失4兆円にも及び、最近急速に増加したLEDディスプレイから照射されるブルーライトにより益々深刻化する睡眠障害、2、光と密接に関与があるとされる躁うつ病などの精神疾患、3、光を考慮したオフィスや家のより良い生活空間設計、4、人間工学に基づいたより良い都市計画など人類がより幸せに、ごきげんに生きるための重要知見、5、薬物の作用する時刻が薬効や副作用に大きく影響を受けることから、薬物投与の時刻を考慮する投与法等、様々な波及効果が得られると考える(図1)。



図1

5. 研究成果

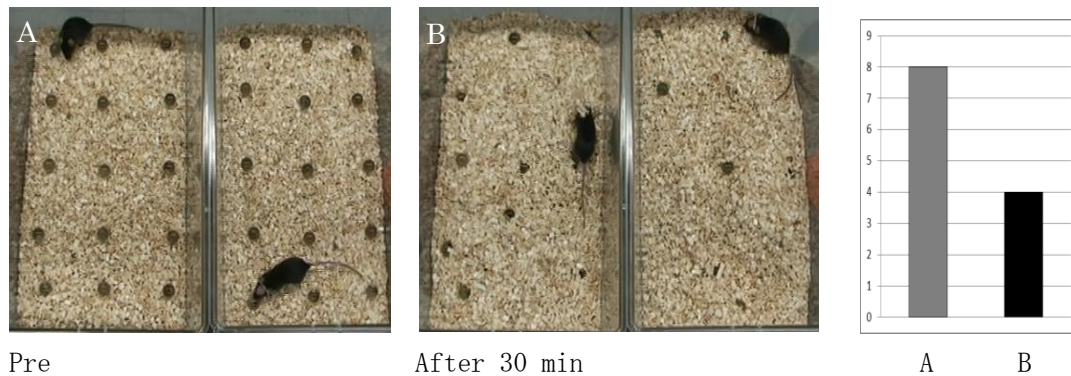
5-1 各種モデル動物の作成とサンプル集積

チャールズリバー社より6週齢のオスのC57BL/6Jマウスを購入し、明暗環境下で飼育(12時間明期、12時間暗期、朝8時30分点灯、室温23℃)、制限給餌の実験を除いては餌と水は自由に与えた。食餌は高脂肪食(リサーチダイエット社、60%kcal)を与え、3ヶ月齢になるまで飼育した。また同様の高脂肪食負荷を通常肥満・糖尿病モデルマウス(レプチンシグナル欠損マウス)であるdb/dbマウスに対して行った。これらの動物モデルより、脳(視交叉上核)、三叉神経節、網膜、肝臓、白色脂肪組織、褐色脂肪組織、回腸、糞便などのサンプルを採材し保存した。これは次年度以降、遺伝子発現の変化についてRT-PCRを主体としたmRNA計測に使用する。

5-2 各種モデル動物の行動解析

高脂肪食負荷を施したモデル動物およびある遺伝子の欠損動物に対して、以下二点の行動実験系を構築した。

5-2-1 Marble burying Test (ビー玉試験) : 抗不安薬のスクリーニングテストとして汎用的に活用されている。これは、神経系のセロトニン再取り込機能に係る障害（繰り返し固執する反復行動：強迫行動）を特に反映するといわれ、本研究における各種ストレスの評価系として最も適合する。同一条件下で多数のMarbleを埋める動物ほど、意欲が高い。



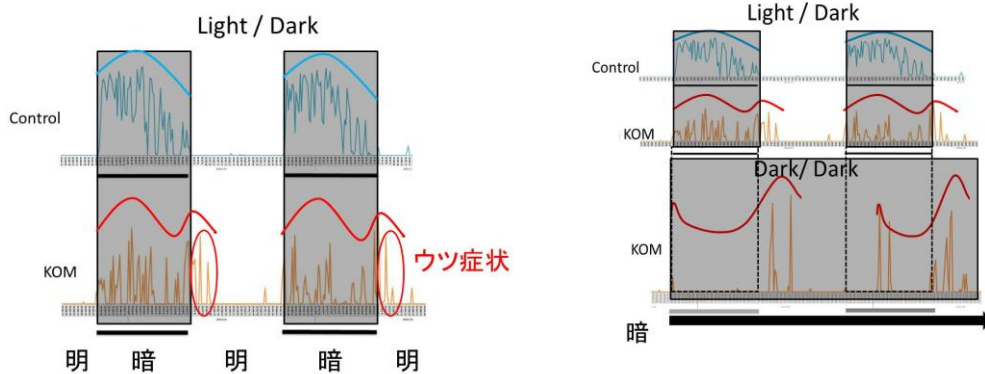
上記は、Wisker pad (頬部) にCapsaicinパッチによる刺激を加えたモデル動物のTest例。コントロール (B) に比べて、モデル動物 (A) はMarbleの埋葬数が少ない。

5-2-2 輪廻し試験

動物の概日リズムを検討する上で、現在最も重要とされている試験。密閉・遮光された飼育スペースに回し車を置き、その回転数を解析することで動物の運動量と覚醒、睡眠のリズムを検出できる。

我々は、このシステムを用いてある遺伝子欠損動物 (K0) を用いて検討した。

遺伝子K0動物においては、明期において体内時計をリセットする機構の機能不全が検出された。これはウツの病態モデルで検出される二峰性の運動量変化であり、精神疾患と概日リズムが関連する重要な知見である (左図)。同様の輪廻し試験を明期を無くした (暗室で飼育するモデル) で検討したところ、内在性の概日リズムについても、K0動物では、コントロールに比較して運動量とそのリズム形成に非常な異常が見られた (右図)。これらの詳細なメカニズム解析を次年度以降推進する。



5-3 動物の概日リズムとSIRT 発現解析

光の受け手として重要な網膜と代謝機関として重要な肝臓のサンプルを用い様々な mRNA 発現量を計測した。

6 次年度以降の展望

本年度確立した計測系を活用し、次年度以降、異なる食餌や遺伝子欠損マウスなど複数の疾病モデルに対し、各種薬剤や、物理療法などの効果判定と評価を行う。これらの検討により、時計遺伝子と代謝に係る各種因子の影響を解明し、ヘルスサイエンス領域研究の基盤を形成する。

