

食事と体内時計

早稲田大学、理工学術院、柴田重信

(<http://www.waseda.jp/sem-shibatas/>)

体内時計の基礎的な話

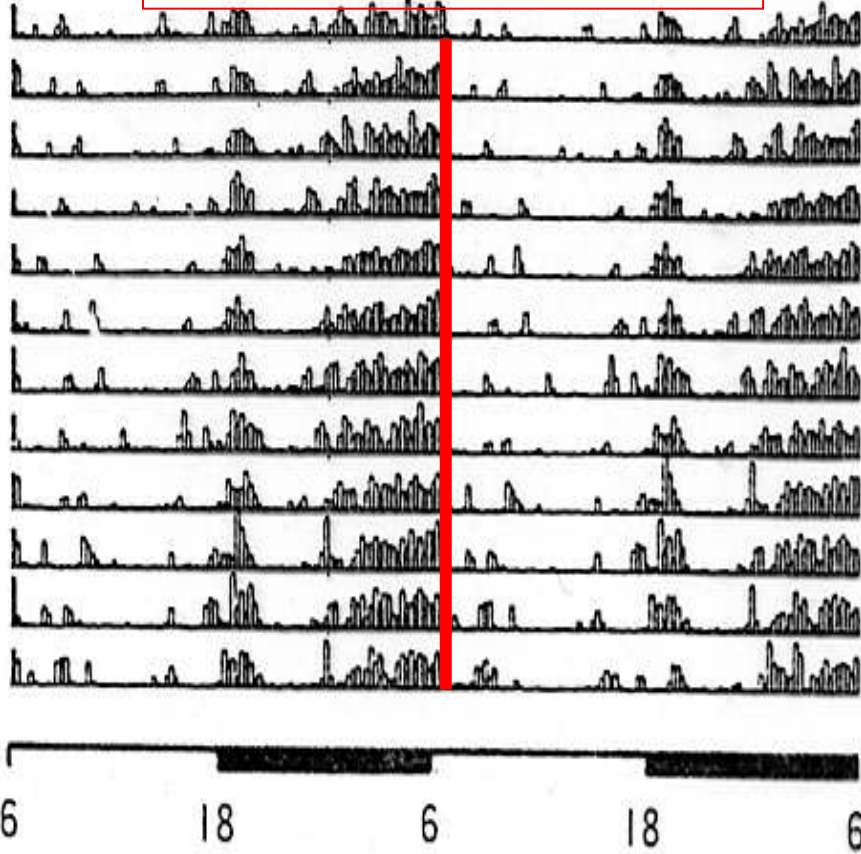
体内時計とは何か？

- (1) **ウルトラディアンリズム (90分周期) : 睡眠・覚醒**
- (2) **サーカディアンリズム (24時間周期) : 一般的**
- (3) **サーカルーナリズム (1月周期) : 月経**
- (4) **サーカアニュアルリズム (1年周期) : 繁殖**

体内時計は生体に周期変動をもたらす仕組みであり、周期が短いものから、長いものまである。この中で、時計遺伝子が発見され、分子基盤がわかっているのはサーカディアンリズムだけである。

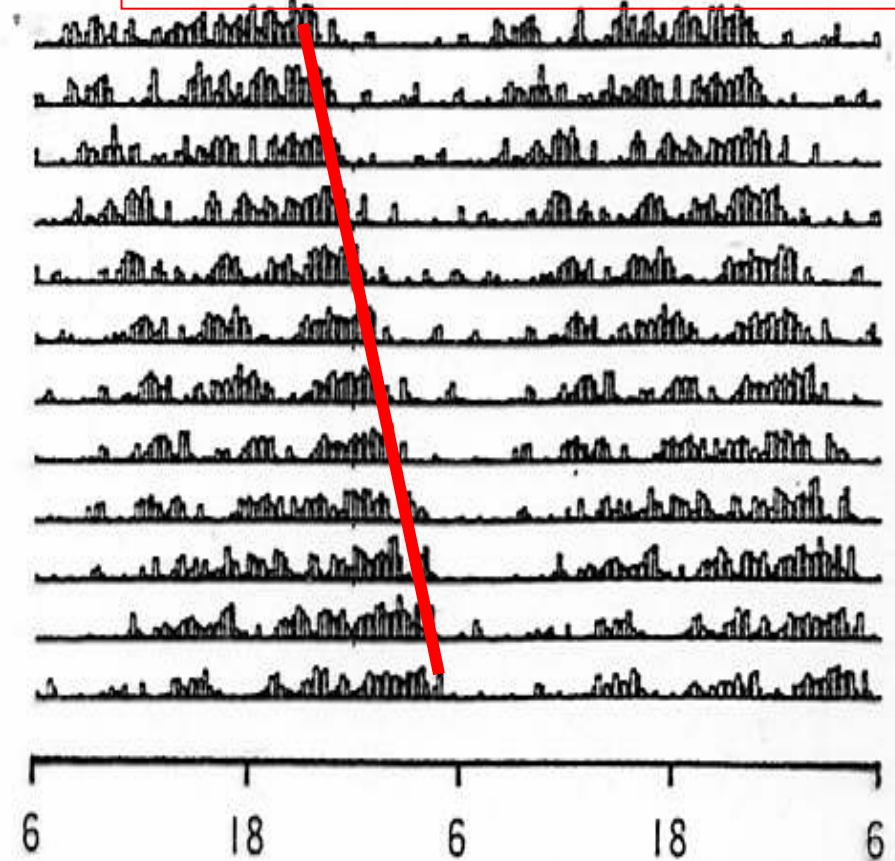
同調リズム

日内リズム、日周リズム



フリーランリズム

概日リズム、サーカディアンリズム



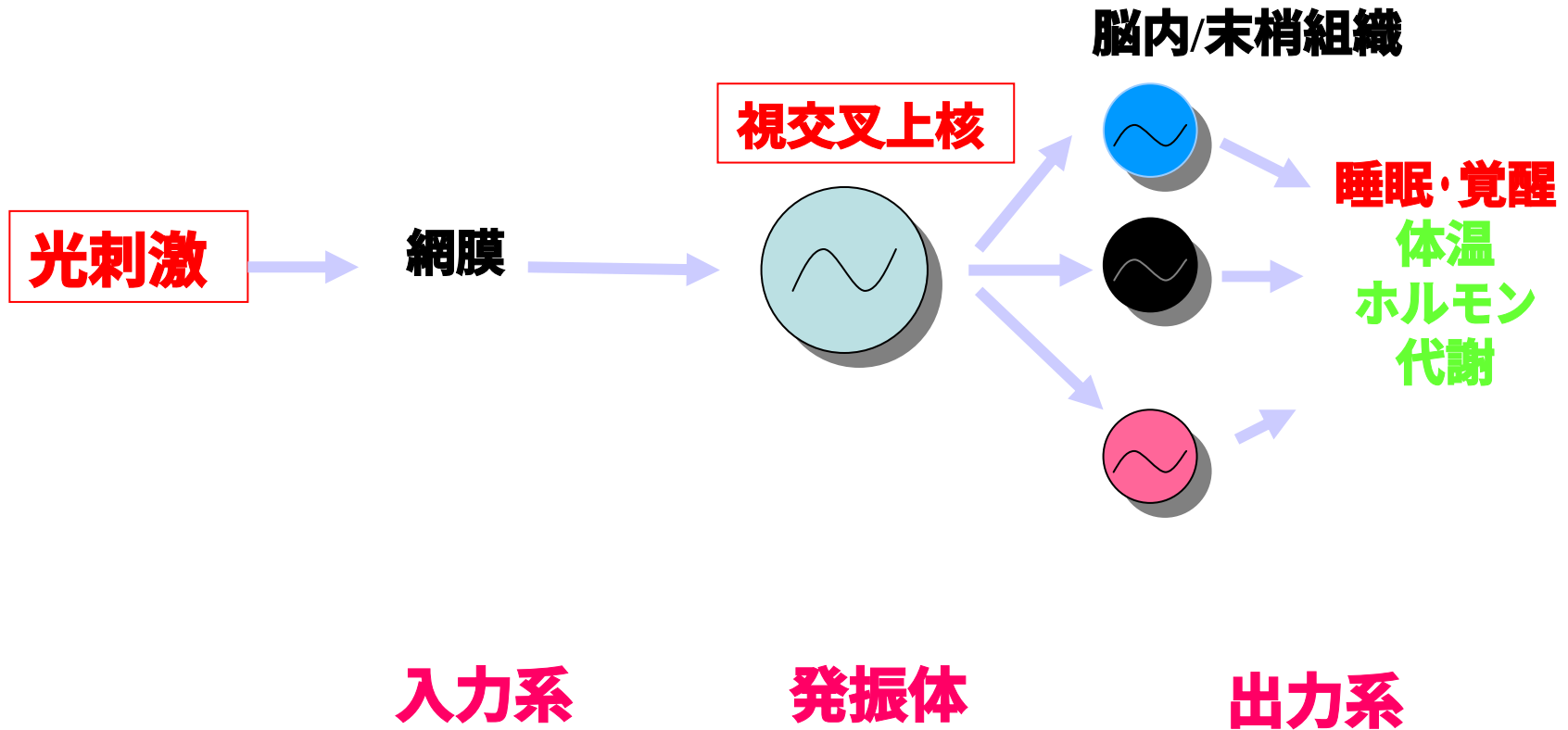
時刻(h)

ラットの活動量のリズム。左側は12時間の明期と12時間の暗期に同調している。右側は恒常的な暗期で飼育しているため、活動開始が遅れている。つまり24時間より長い周期のリズムが見られる。

日内リズムの代表例

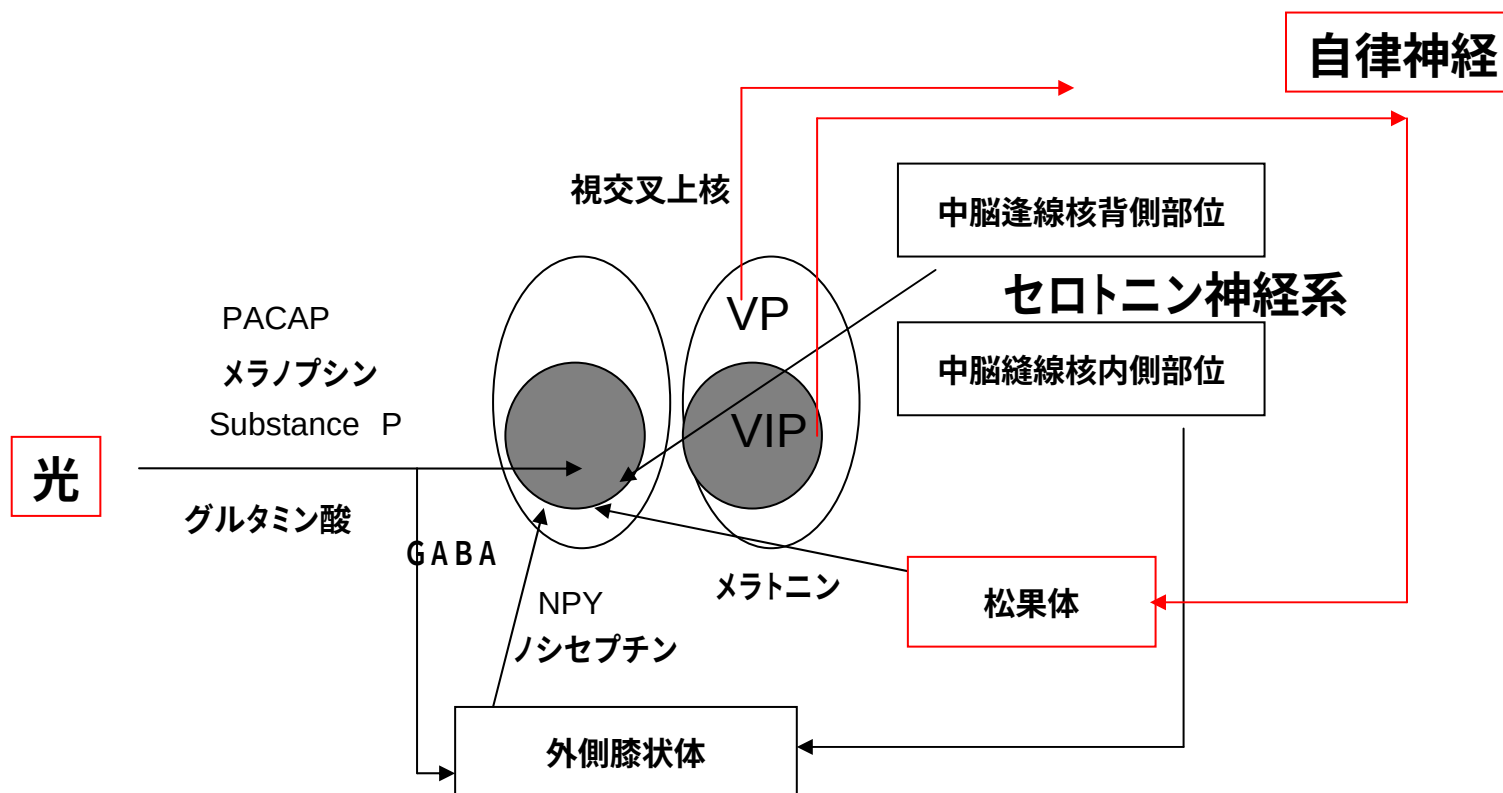
- (1) 身体活動
- (2) 体温 (深部体温)
- (3) ホルモン量 (コルチゾール、メラトニン)
(成長ホルモン)
- (4) 睡眠一覚醒
- (5) 消化・代謝活動
- (6) 心・血管運動
- (7) 免疫系

体内時計の仕組み



体内時計は3つの部分から構成されている。約24時間で振動する発振体、約24時間周期をぴったり24時間に合わせる入力系、この信号を他の臓器などに伝える出力系がある。次の図には、神経の連絡から見た模式図が書いてある。

視交叉上核の入力・出力



視交叉上核の入力/出力の模式図

視交叉上核に向かう矢印は24時間より長い周期を24時間にあわせるための同調入力で、赤線は視交叉上核からの信号が他の脳や、末梢の臓器に伝える信号で、神経性のものと液性（ホルモン、栄養因子）のものがある。松果体はメラトニンを介して、入力と出力の両方の系を持っている。

概日リズムは外因性か、それとも内因性か ？

(地球が24時間周期回っているから、単に24時間変動を示すのか？)

宇宙空間での研究 → 毛利さんが赤パンカビを宇宙空間で飼育しても90分周期でなく、24時間周期であった。

時計遺伝子の発見 → 時計遺伝子を壊すとリズムがなくなることから、DNAに組み込まれた機能である。

自由継続の周期の違い → もしも地球の自転そのものを反映するとしたらすべての動物や人は24時間であるはずであるが、24時間より長い種も短い種もいる。



時計遺伝子を使った内因性のリズムである。

体内時計の3要素

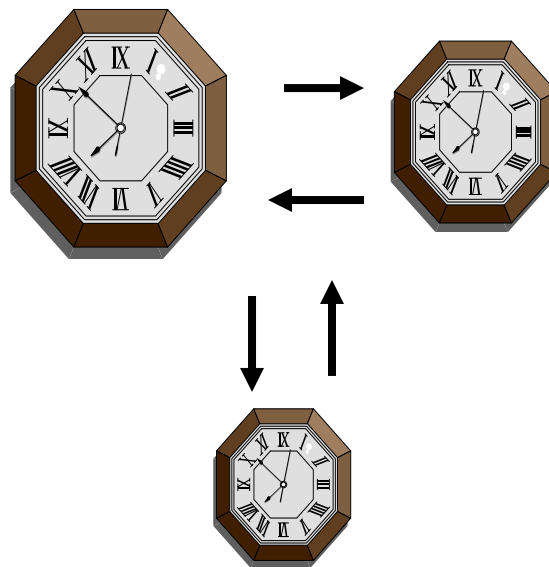
周期 → 24時間に近い周期を持つが、時計遺伝子が壊れると長くなったり、短くなったりする。また、老化すると短めになる。

位相 → グリニッジを標準時間として、時刻を決めているように体内時計も標準時間に対する時刻の進みや遅れを決める。視交叉上核を標準時間とすると、マウスの肺や肝臓などにある時計の時刻は遅れていることが分かっている。

振幅 → 振動の大きさであり、体温の日内リズム変動の大きさは小さいが、血中のメラトニン量や肝臓にある酵素では数倍に変動するものもある。老化が進むと一般的に振幅が小さくなる。



視交差上核時計



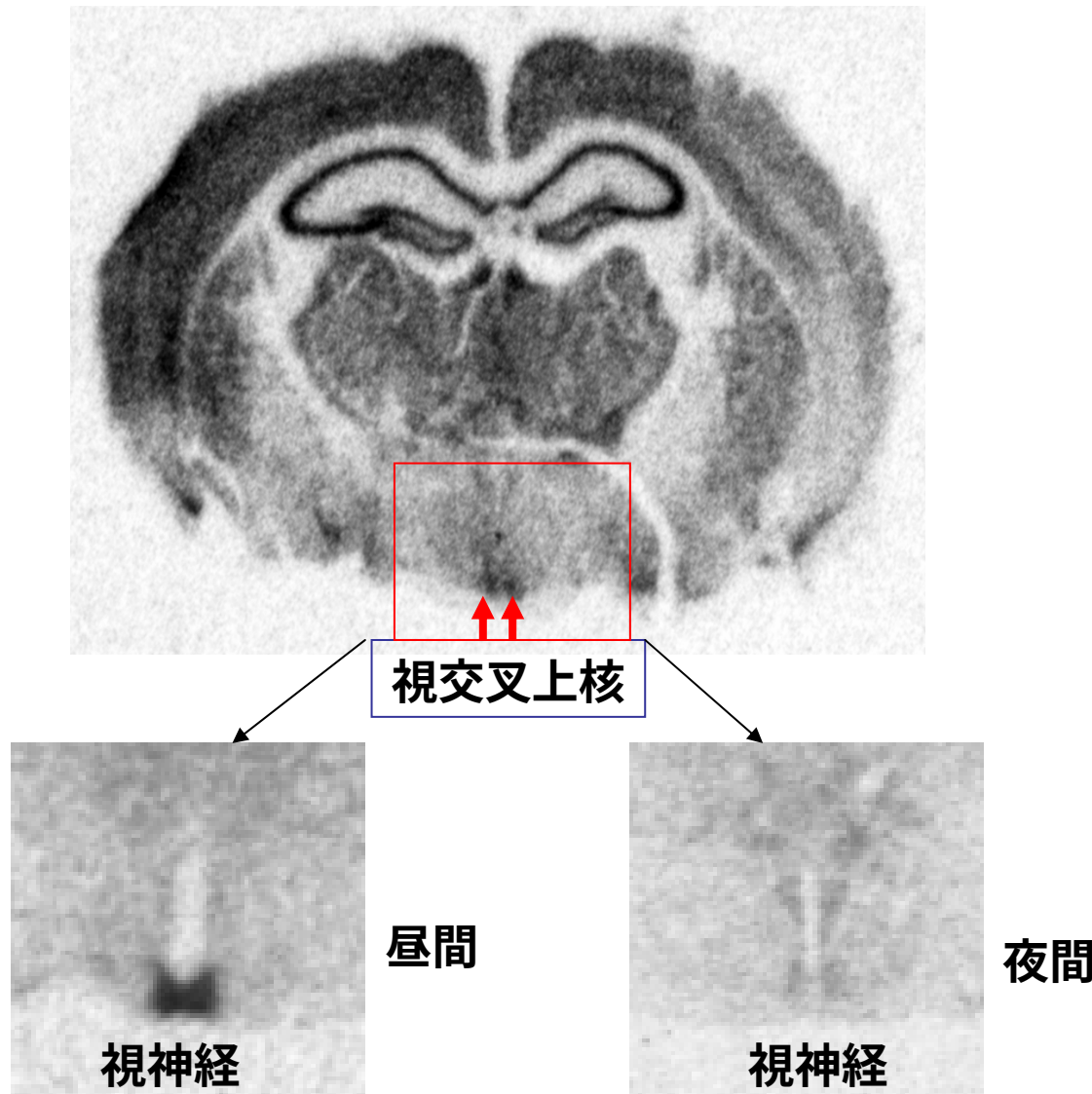
脳時計

末梢臓器時計

時計遺伝子が発見されて以来、視交差上核、大脳皮質、肝臓など、生体のほとんどあらゆる臓器にこの遺伝子が発現し、約24時間振動をしていることが分かった。視交差上核がオーケストラの指揮者で、他の場所が楽器のパートになり、指揮者のもとで、演奏ができていると、考えられています。しかしながら視交差上核が壊れると、それぞれのパートが勝手に演奏し、調和が保てなくなる。指揮者がどのような指示を出しているか、研究中である。

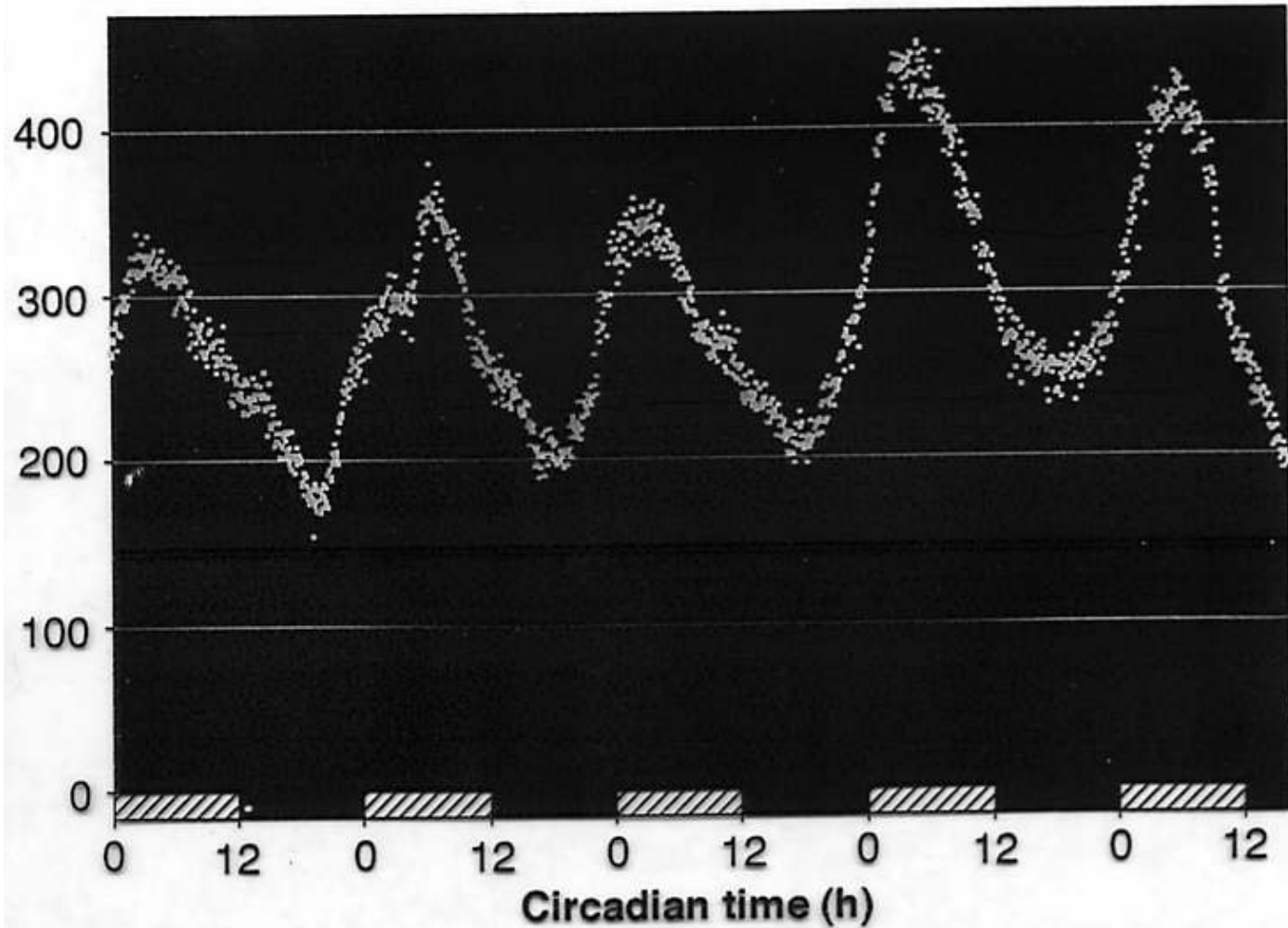
視交叉上核が主時計 (指揮者) である証拠

- (1) 破壊するとほとんどすべての日内リズム (体温、睡眠など) が消失する。
- (2) ここの神経核のエネルギー代謝や神経活動にリズムが見られる。
- (3) ここの神経核を取り出し、培養してもリズムが持続する。
- (4) 破壊後に、視交叉上核を移植するとリズムが再び回復する。

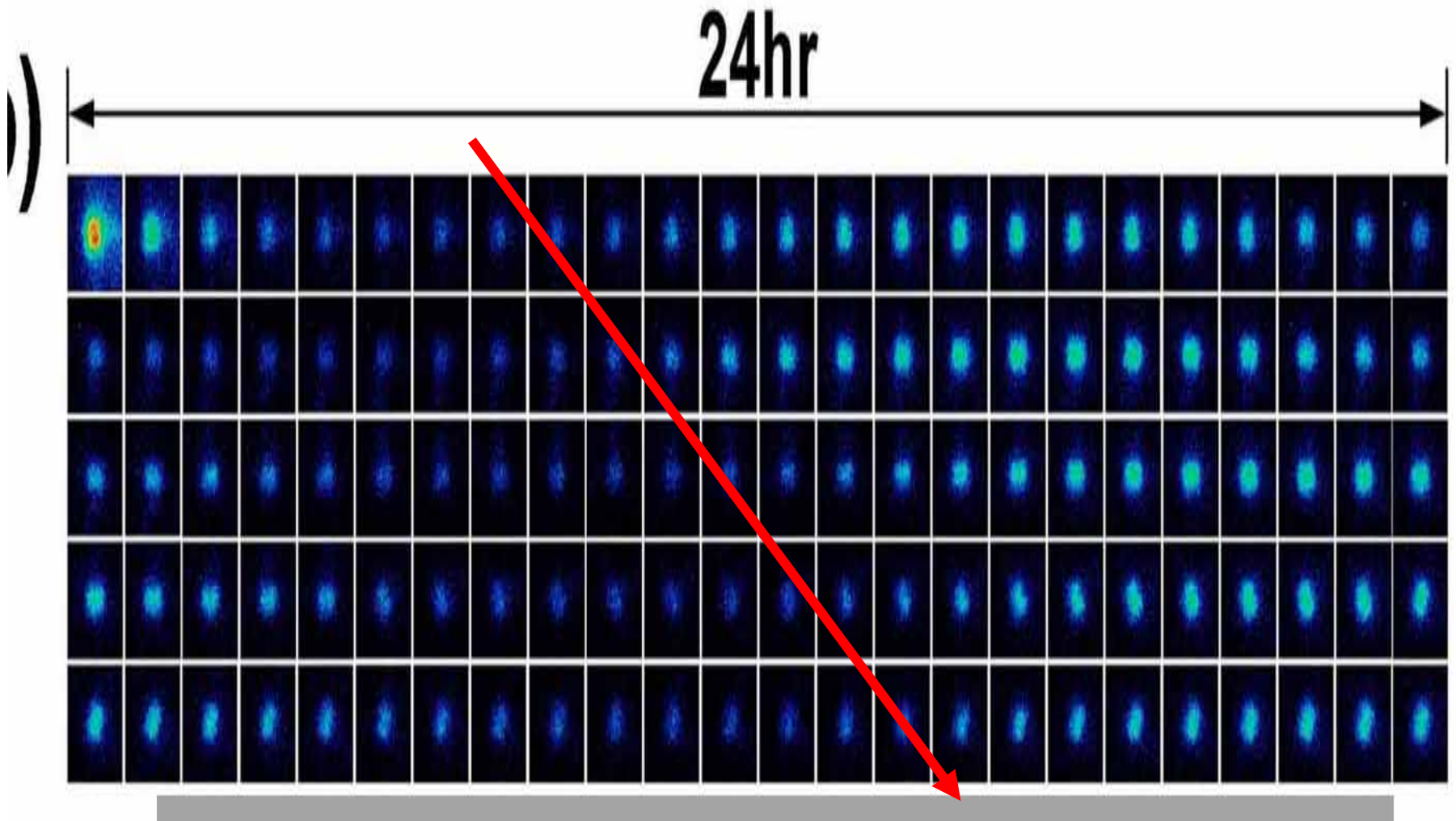


視交叉上核は視神経の直上に1対あり、約1万個の細胞から成ります。
時計遺伝子 (mPer1)は昼間には強く発現し、夜間にはほとんど発現しません

蛍光強度 (1分間あたりのカウント数)



mPer1遺伝子発現に伴って視交差上核の蛍光強度が強くなるようなマウス。視交差上核に細いファイバーを挿入し、5日間の蛍光強度を調べると見事な日内リズムが見られる

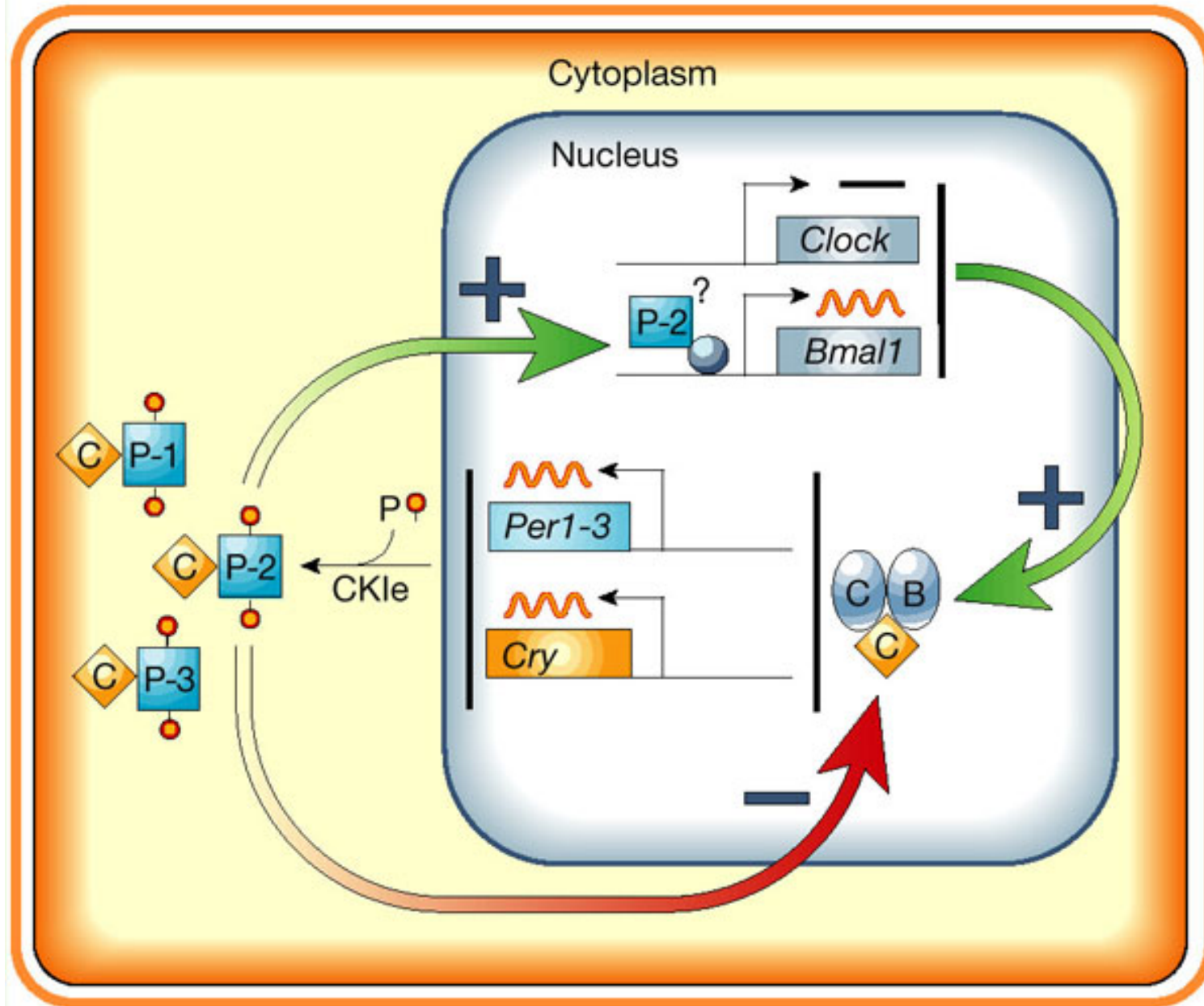


先に示したマウスの視交差上核を培養して観察すると、発光の強くなる時刻がだんだん後ろにずれていく (赤い矢印) ことから、24時間より長い周期で発光していることが分かる。

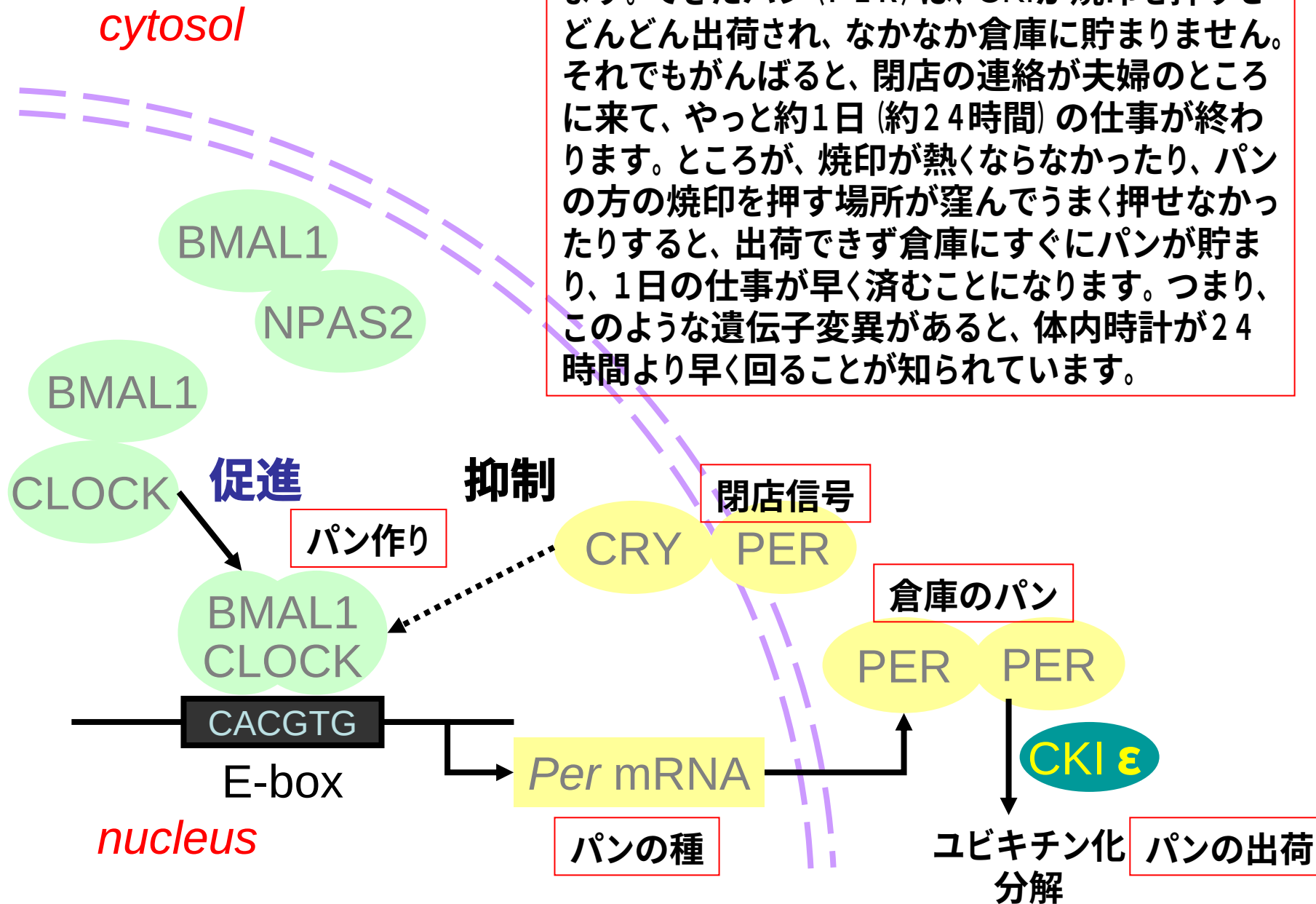
体内時計の発振の分子機構

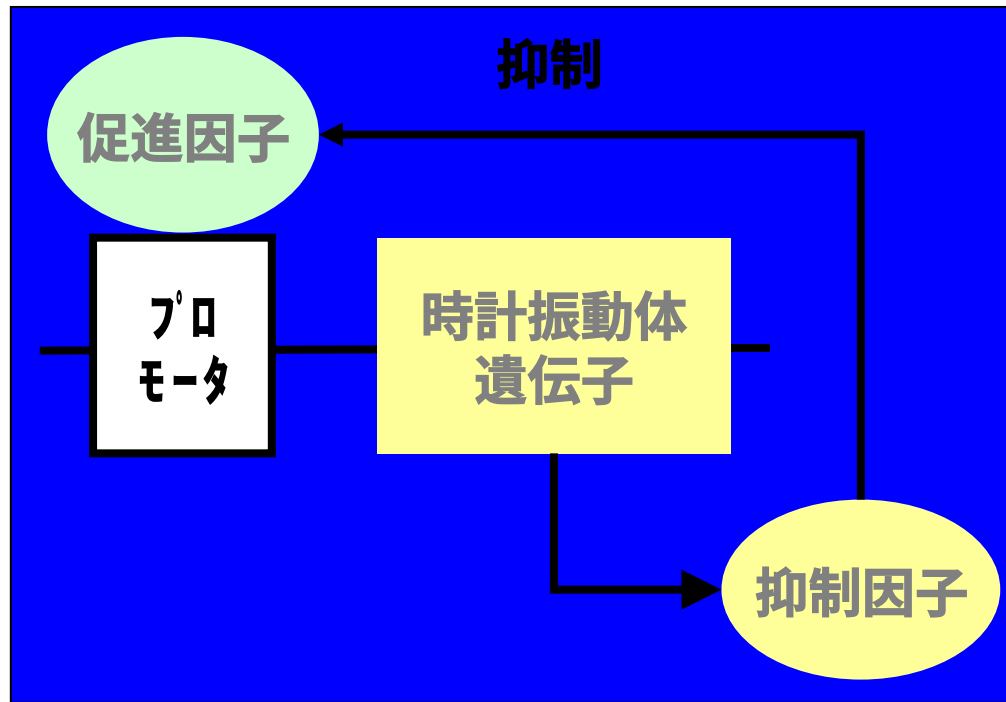
哺乳類における分子時計モデル

Clayton JD et al. (2001)より



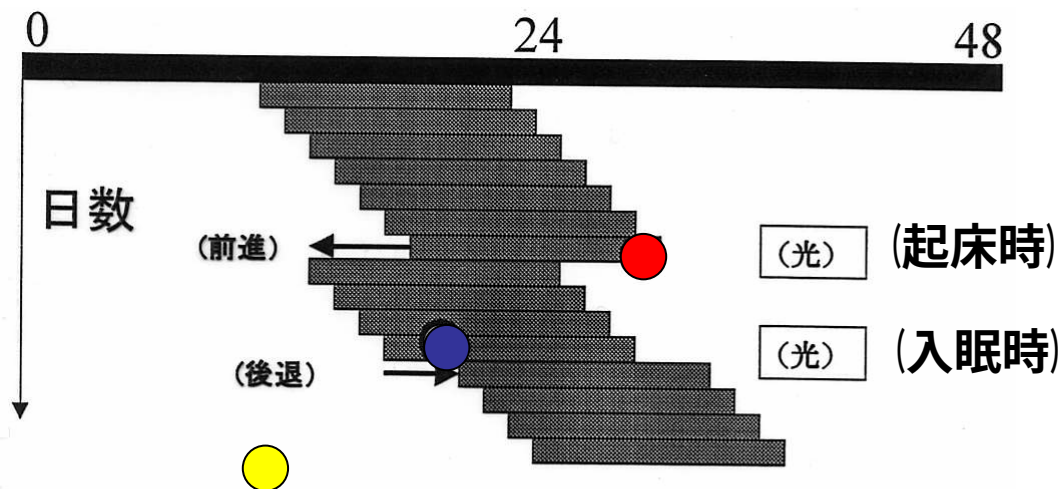
たとえば、BMAL1/CLOCK夫婦がパンを作ります。できたパン (PER) は、CKIが焼印を押すとどんどん出荷され、なかなか倉庫に貯まりません。それでもがんばると、閉店の連絡が夫婦のところに来て、やっと約1日 (約24時間) の仕事が終わります。ところが、焼印が熱くならなかったり、パンの方の焼印を押す場所が窪んでうまく押せなかったりすると、出荷できず倉庫にすぐにパンが貯まり、1日の仕事が早く済むことになります。つまり、このような遺伝子変異があると、体内時計が24時間より早く回ることが知られています。



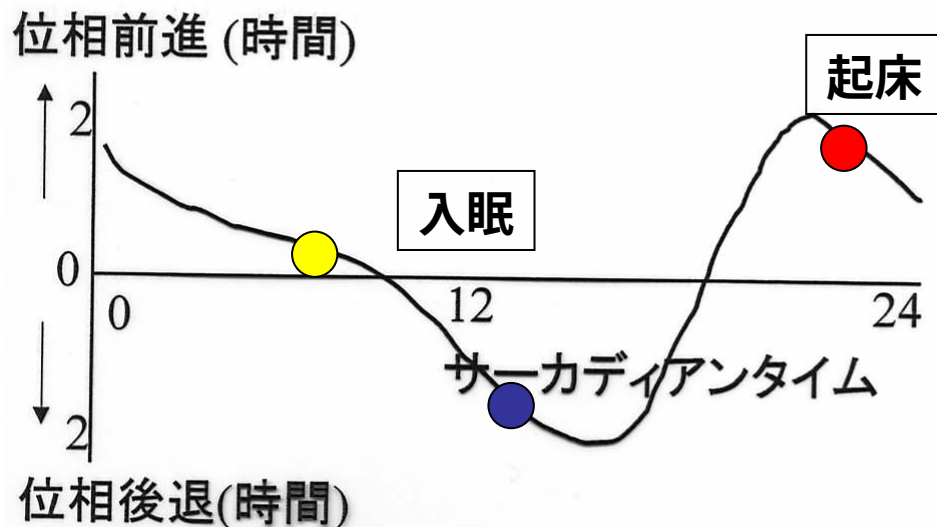


時計遺伝子が概日振動をするメカニズムは、上にしたような、タンパク質が自分自身の発現を抑制しているというフィードバックループで成り立っていると理解されています。つまりこの仕組みが一回りするのに24時間かかります。

24時間より長い体内時計を24時間に合わせるリセットは、朝方の日光が重要であることを次の図で示す。



光による位相反応曲線

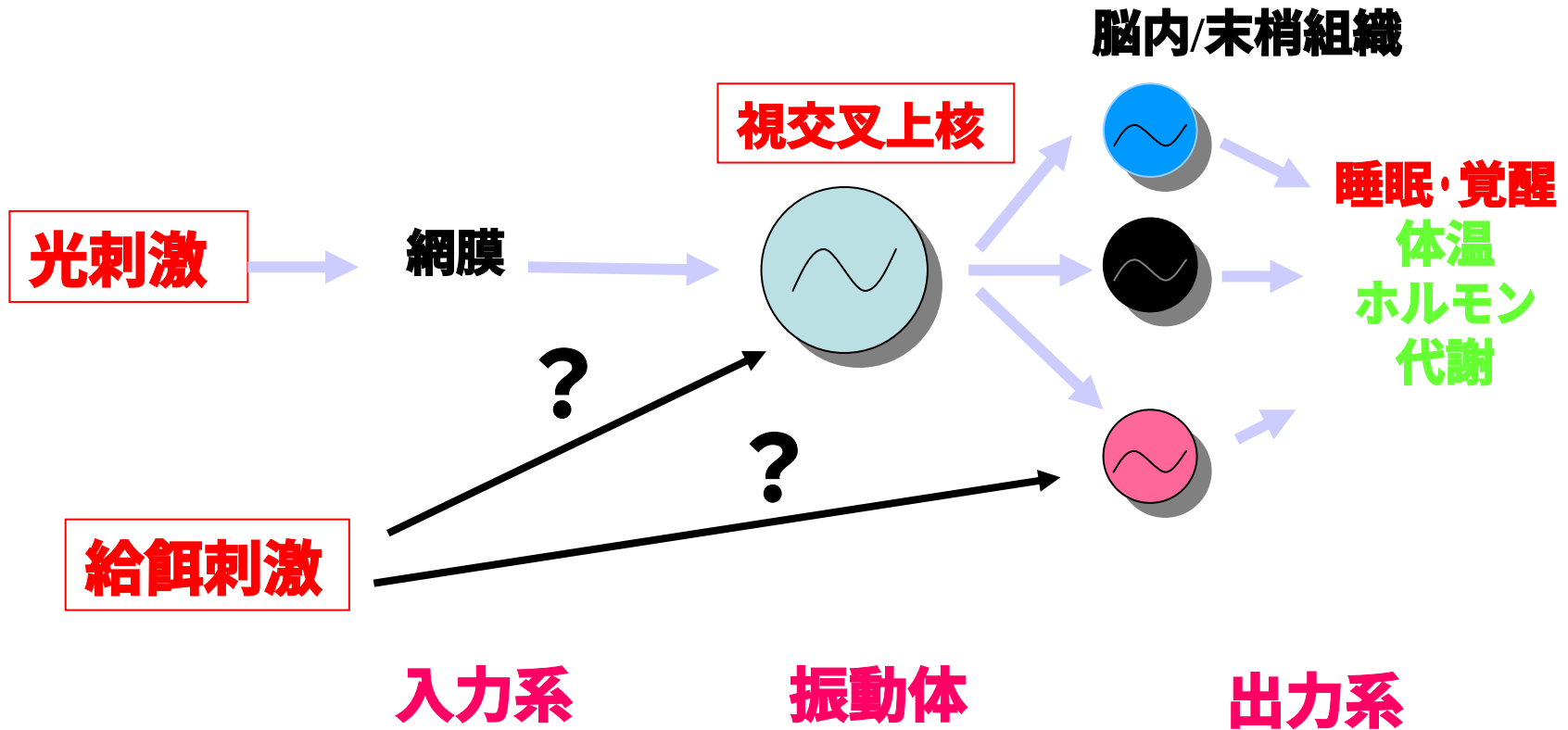


上の図は睡眠の模式図であり、暗闇の中では、入眠のタイミングが毎日後ろにずれていく。起床時(赤丸)に光照射をすると、次の日の入眠時刻が、早まる(前進)。一方、入眠してすぐに(青丸)光照射すると、次の日の入眠時刻が遅くなる(後退)。ところで、寝ていないとき(黄丸)に光照射しても、ずれない。

下図は、入眠するときを12時と定義し結果をプロットすると、図のような曲線が得られる。すなわち夜の前半に強い光を浴びると時計が遅れるようになり、朝起きるのがますますつらくなります。起床して朝日を浴びると時計が前に進み遅れなくて済みます。

光が体内時計のリセットに重要である一方で、今回のテーマである規則正しい食事が体内時計を整える可能性について考える。

体内時計の仕組み



体内時計の主時計は視交叉上核に存在する。この時計をリセットするのは朝の光である。しかしながら、他の脳部位や末梢の臓器にも時計があり、これは視交叉上核の支配下にあるが毎日の給餌刺激でもリセットできるのか？

制限給餌によるリズム形成に対する視交差上核破壊の影響

破壊していないマウス

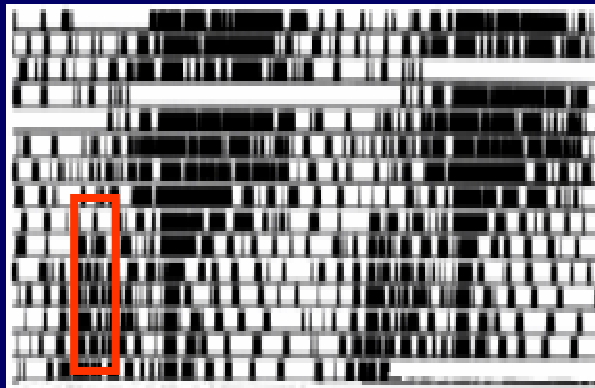
視交差上核の破壊マウス

明 暗 明 暗

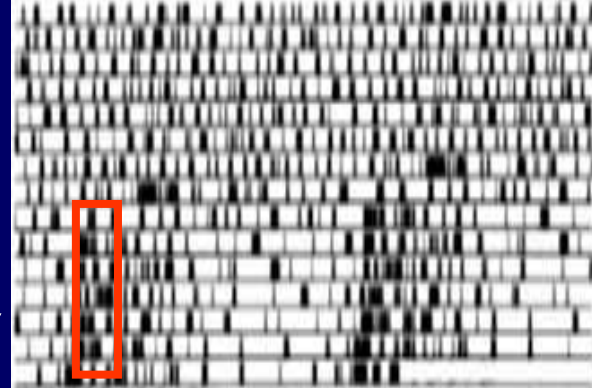
明 暗 明 暗



日数



日数

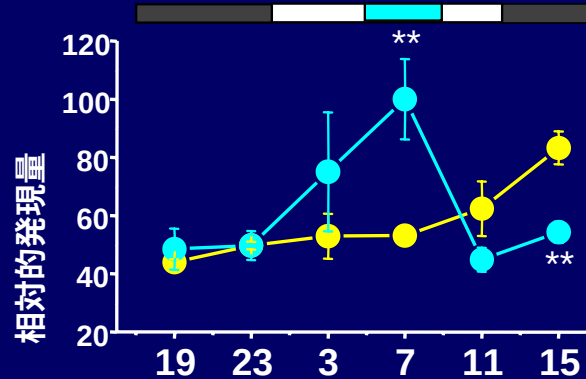


中心時計である視交差上核を破壊すると、マウスの活動リズムは消失する (右の図)。しかし、毎日一定時刻餌を与えると (赤の枠)、このマウスは再びリズムを出現する。普通のマウスでも昼間の一定時刻 (赤の枠) に餌を与えると、このマウスの活動は昼間に移り、夜行性から昼行性のネズミになった。この研究から言えることは、(1) 行動リズム (体温リズムも、図にはない) は光のリセットより食事のリセットに影響されやすい。(2) 視交差上核という中心時計がなくても、食事のリズムで24時間リズムを形成できる。

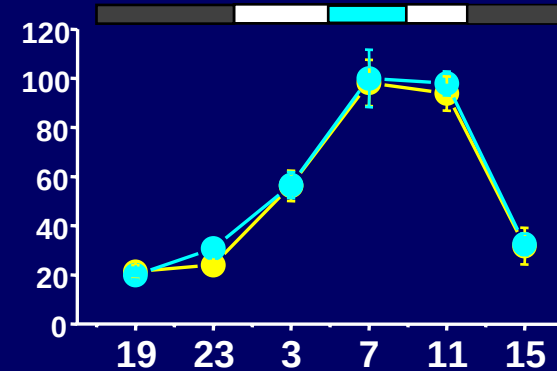
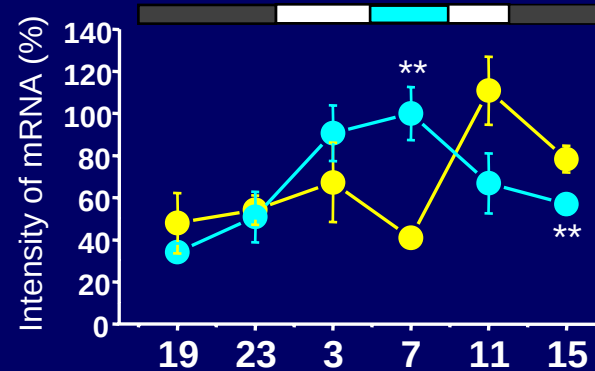
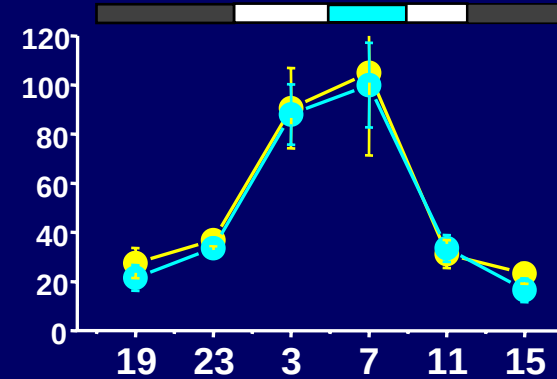
制限給餌時の大脳皮質および視交差上核における*Period*遺伝子発現リズムの変化

- 対照群
 - 制限給餌群
- mPer1*遺伝子
- mPer2*遺伝子

大脳皮質



視交差上核



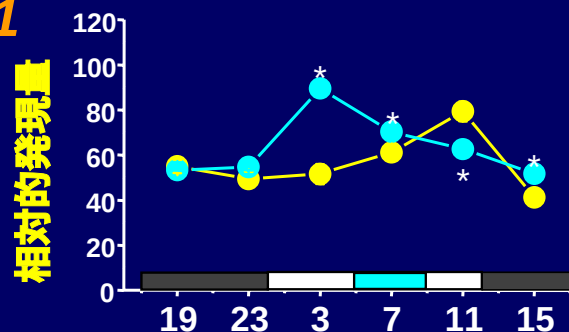
餌を昼間に6日間与えると、大脳皮質の時計遺伝子発現リズムは夜のピークが昼に移動する(青いライン)。一方、視交差上核では餌を昼間に与えても、時計遺伝子発現リズムは全く影響を受けなかった。グラフの白バーは昼間を、黒いバーは夜間を表す。水色のバーは、餌を与えていた時間帯を示す。

制限給餌時の肝臓における*Period*遺伝子発現リズムの変化

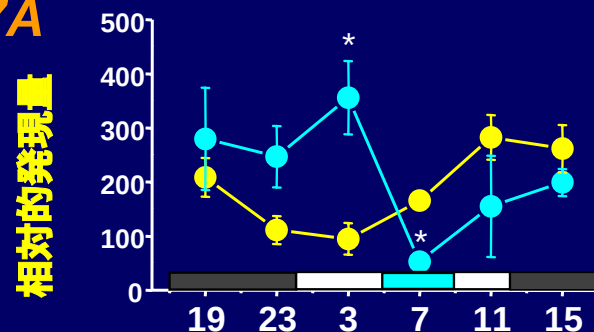
● 対照群

● 制限給餌群

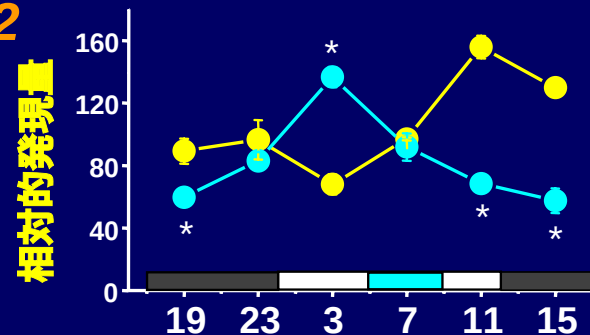
mPer1



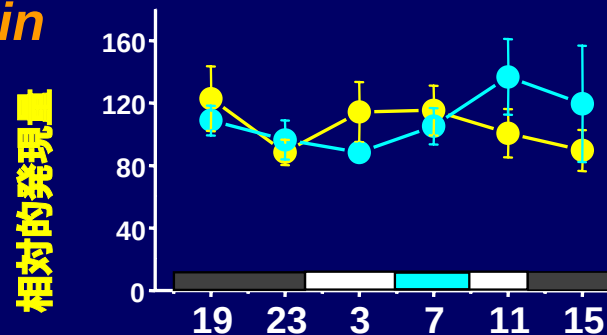
Cyp7A



mPer2

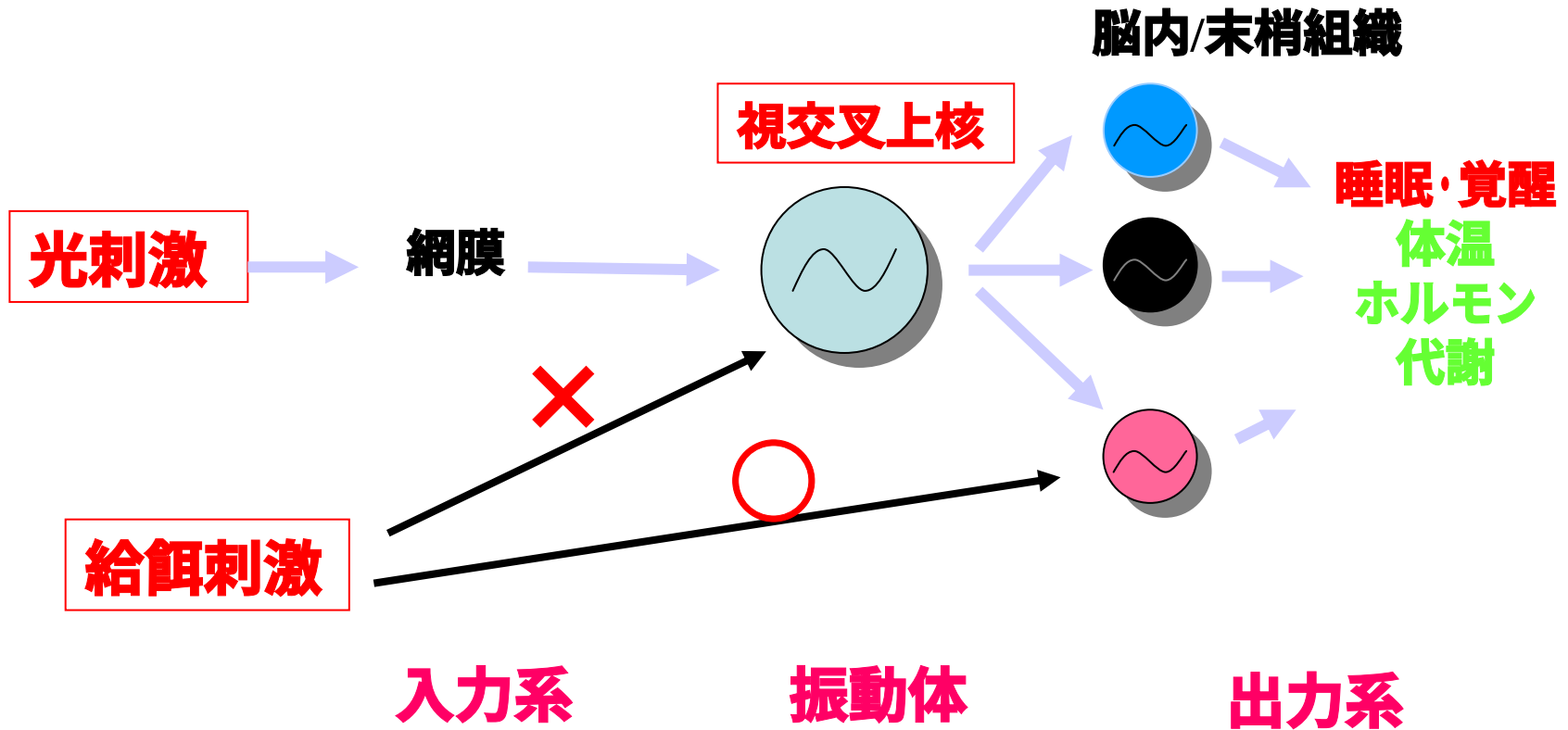


B-actin



餌を昼間に6日間与えると、肝臓の時計遺伝子発現リズムは夜のピークが昼に移動する(青いライン)。さらに、コレステロールを分解する酵素の遺伝子発現リズムもシフトした(*Cyp7A*)。グラフの白バーは昼間を、黒いバーは夜間を表す。水色のバーは、餌を与えていた時間帯を示す。

体内時計の仕組み



体内時計の主時計は視交叉上核に存在する。この時計をリセットするのは朝の光である。毎日の給餌刺激は、視交叉上核を介さずに、脳の時計や末梢時計リセットできる。したがって、規則正しい食事が大事である。

肥満・糖尿病モデルマウスではどうだろうか？

これらのマウスの摂食行動のリズム性が失われている？



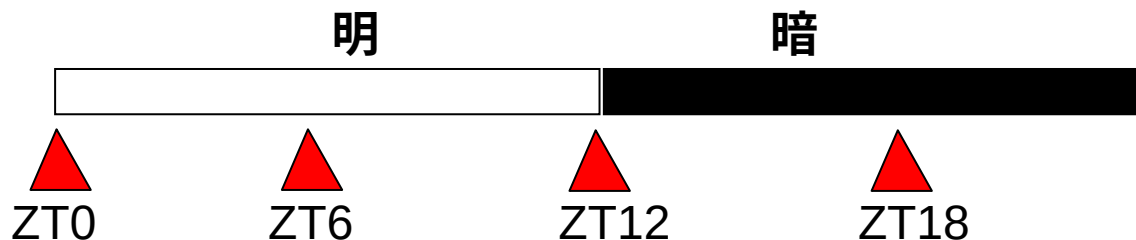
そうすると体内時計がこわれている？



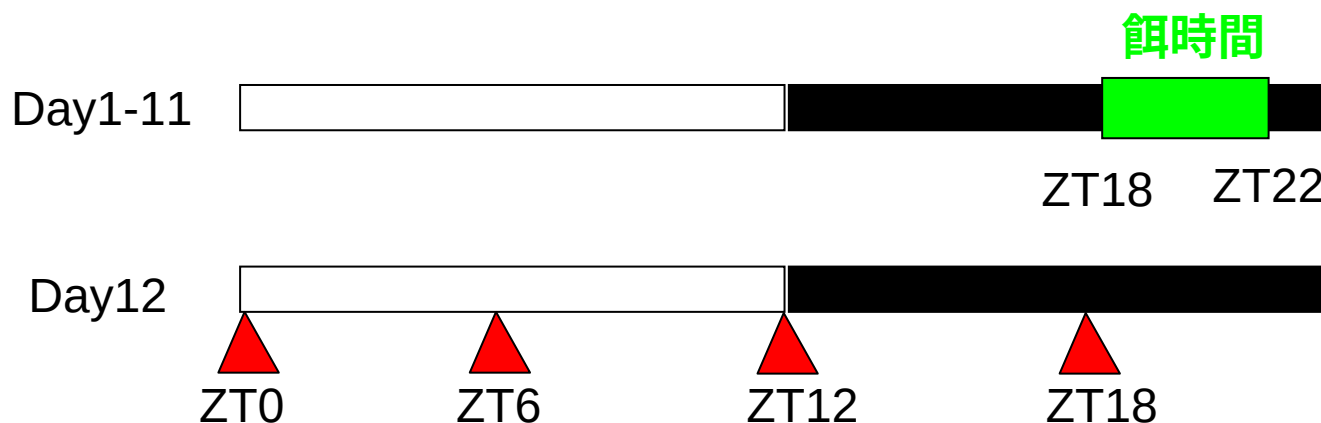
食事時間を守れば元に戻る？

方法

(1) 糖尿病モデルマウスの肝臓を下の4点でサンプリングした。



(2) 糖尿病モデルマウスに食事制限を行い、肝臓を下の4点でサンプリングした。



サンプリングスケジュール

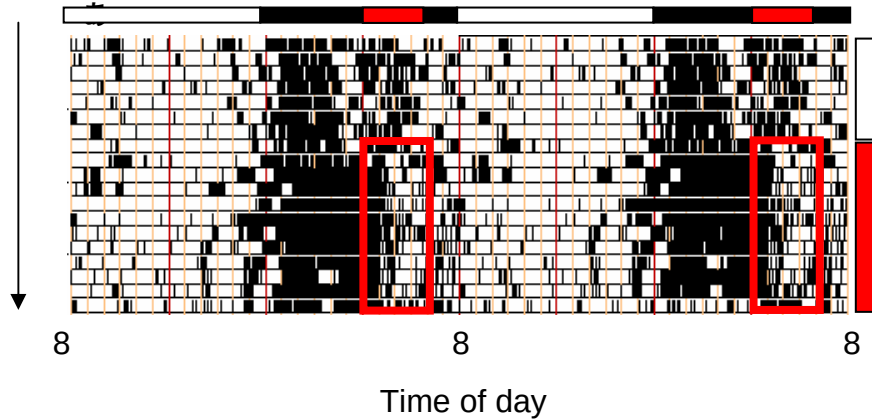
$db/+$ と db/db における食事制限前後の行動データ

$db/+$ (対照群)

日数

餌

餌

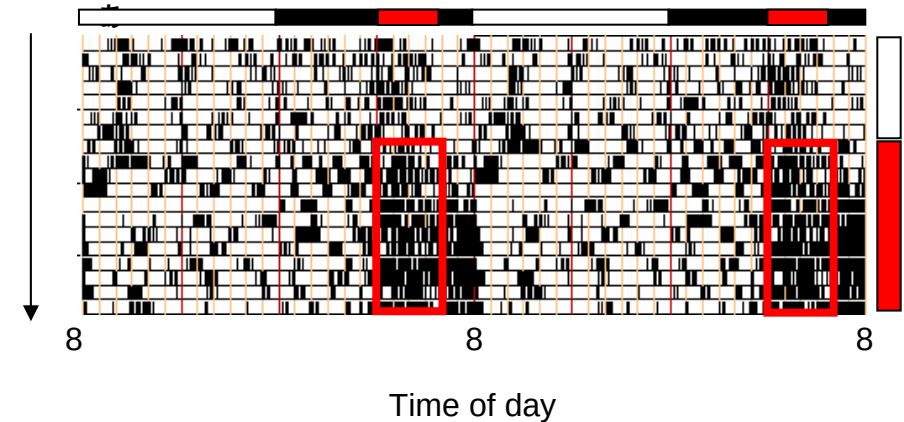


db/db (肥満・糖尿病マウス)

日数

餌

餌



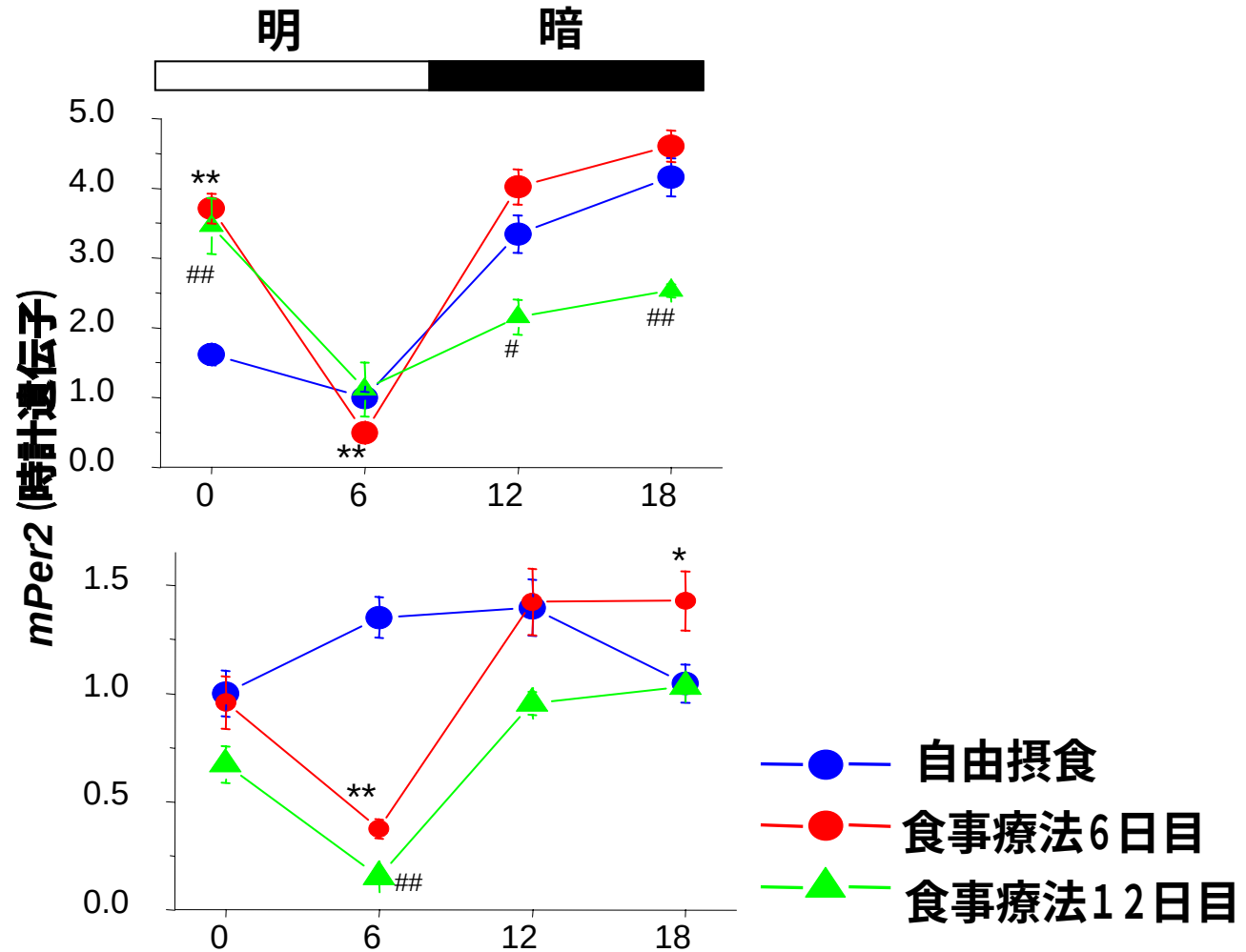
肥満マウスは活動リズムが消失していた (右側)、しかしながら給餌時間を夜間の一定時刻に設定すると (赤い枠)、夜行性のリズム性を取り戻した。

db/dbマウスの肝臓の時計遺伝子発現における夜間食事制限の効果

db/+ (対照群)



db/db (モデルマウス)



モデルマウスのmPer2時計遺伝子発現リズムが消失しているが、夜間の給餌制限で再びリズムを取り戻している。

食時間によって体内時計がリセットされるのであれば



海外旅行に行く人を対象に、食事時間を前もってハワイ時間に合わせていると

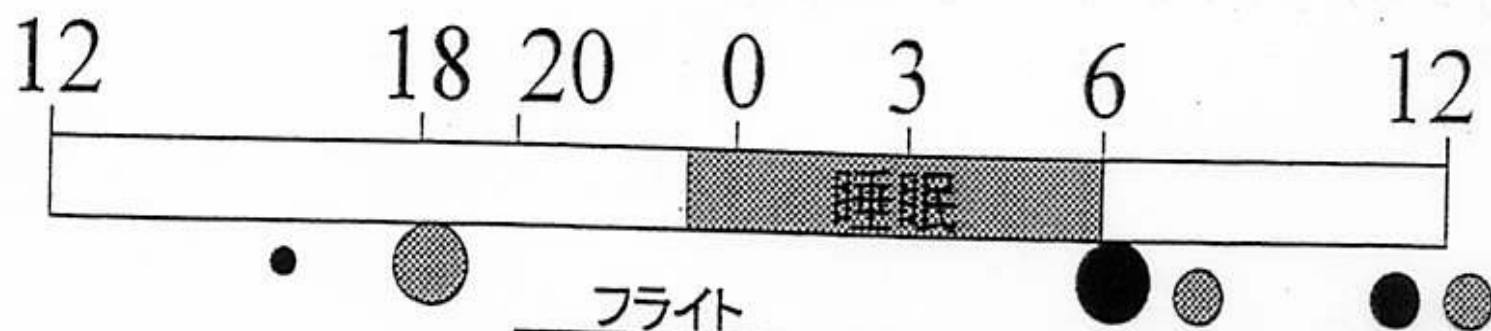


ハワイ時間に合わせやすくなり



現地での睡眠障害が解消できるか？

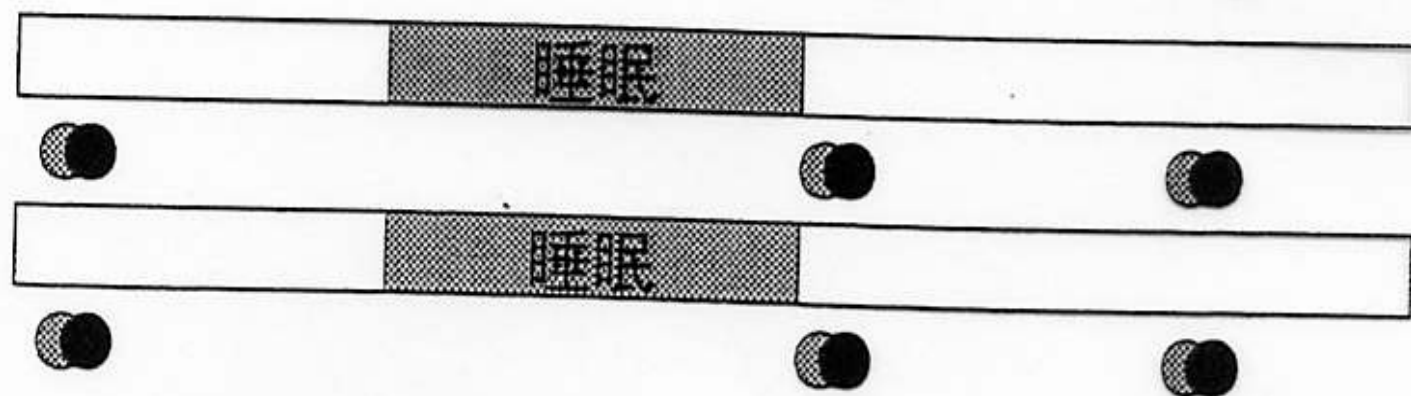
日本



移動中



アメリカ

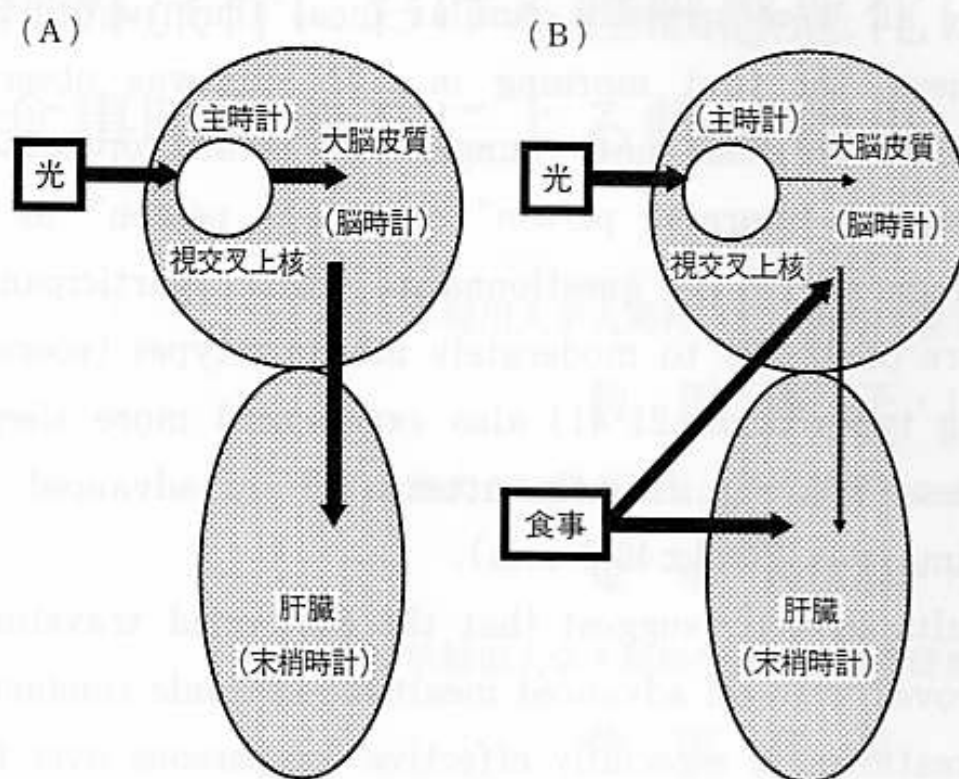


↑ 睡眠調査表の記入

● 普通食事を取っている状態

● 実践して頂きたいスケジュール

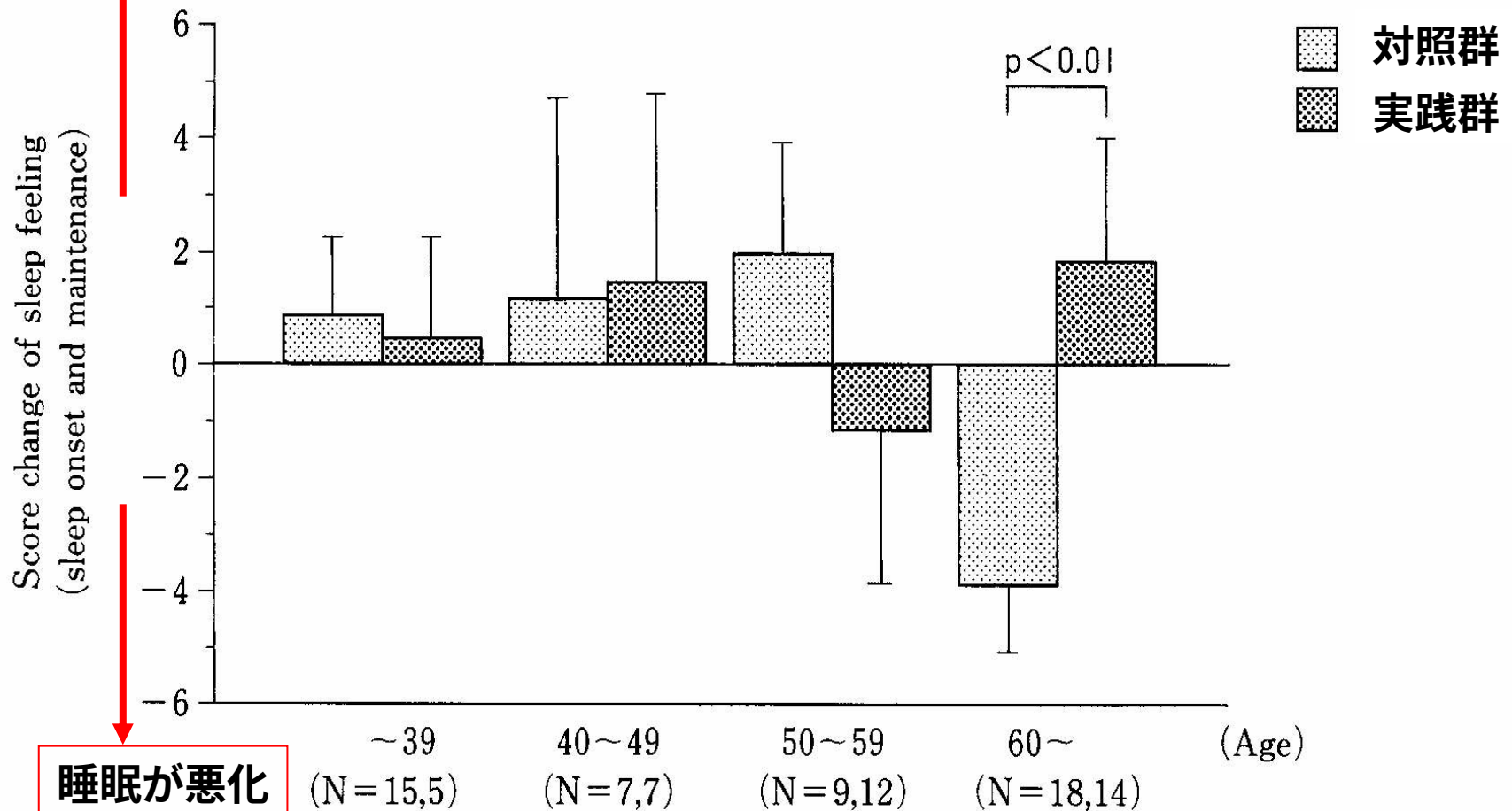
図1 体内時計の階層構造の模式図と研究仮説の説明



- (A) 目から入力した光が体内時計をリセットしている。新しい明暗環境に移動すると、現地の明暗環境の光刺激が視交叉上核（主時計）の時計をリセットし、その後大脳皮質（脳時計）、肝臓（末梢時計）の順に時間をかけてリセットしていく。この適応に必要とする期間に時差ぼけが起きると考えられている。
- (B) 研究の仮説を説明する図。食事時間の変更は大脳皮質や肝臓の時計遺伝子発現のリズムをリセットできるから、あらかじめ大脳皮質や肝臓の時計を現地の時間に合わせ、その後光環境の変化で主時計を合わせれば、先に述べたような適応に必要な期間が軽減できる可能性がある。したがって、時差ぼけ症状が軽減できる可能性がある。

睡眠が改善

(A)



高齢者ではハワイに行ったとき、睡眠が悪化する人が多かった。しかしながら
ハワイに行く3日前から、ハワイ時間に合わせた食事をしていると、睡眠障害が
軽減される

体内時計のリズム性維持には外界の明暗刺激**とともに**食事**のリズムが重要である。**

(1) 規則正しい睡眠リズムや食事のリズムを保っていると、外界の光刺激と食事が協力して生体のリズム形成を行う。

(2) 朝食を抜いたり、夜食を取る習慣は、体内時計の位相を後ろにずらすこととなり、夜型生活パターンを助長しやすくなる。