

## 摂食リズムの乱れはマウスにおける脂質合成を亢進させ

### 食餌性肥満を促進する

日大生産工(院) ○山崎 春香 東理大(院) 橋本 千秋 産総研 中尾 玲子  
産総研・東理大院・東大院 大石 勝隆 日大生産工 野呂 知加子

#### 1 まえがき

睡眠・覚醒や体温のみならず、糖・脂質代謝やホルモンの分泌、食物の消化・吸収などの様々な生理機能には約24時間の概日リズムが存在し、体内時計により制御されている<sup>(1)</sup>。一方、シフトワークや夜勤による体内時計の乱れや朝食欠食や夜食症などの摂食リズムの乱れが肥満や糖尿病、メタボリックシンドロームなどの罹患リスクを増加させていることが知られている<sup>(2)</sup>。夜行性のマウスにおいても摂食時刻の違いにより肥満の程度が異なることが報告されているが、そのメカニズムについては解明されていない<sup>(3)</sup>。本研究では、マウスにおける摂食時間帯の違いが、食餌性肥満の発症に与える影響について検討するとともに、その分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

#### 2 実験方法および測定方法

マウス（C57BL/6J、雄性、6週齢）を明期12時間、暗期12時間の環境下に於て、回転輪付ケージで十分量の餌と水を与え、自由に摂餌できる環境で飼育した。餌は高脂肪高ショ糖食 F2HFHSD（脂肪 54.5%、タンパク質 17.2%、炭水化物 28.3%：カロリー比）を用いた。2週間の馴化後、朝、昼、夕、夜のいずれかの時間帯に時間制限給餌を行った。朝摂餌群は4時から12時、昼摂餌群は10時から18時、夕摂餌群は16時から24時、夜摂餌群は22時から6時に餌を与えた（図1）。時間制限給餌期間中、体重および摂餌量を測定した。13日後、摂餌開始時刻から6時間後に血漿、肝臓、白色脂肪組織、視床下部を採取した。飼育中の輪回し行動はChronobiology kitを用いて1分間ごとに連続測定した。

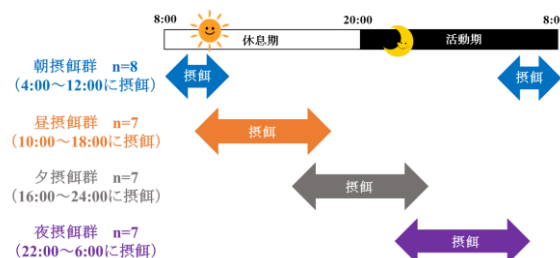


図1 各群の摂餌時刻

血漿中および肝臓中の脂質量として、中性脂肪量、コレステロール量、遊離脂肪酸量を測定した。血漿においてはグルコース量、肝臓においては総脂質量も測定した。

肝臓、白色脂肪組織、視床下部からcDNAを合成し、RT-PCRで遺伝子の発現量を測定した。肝臓、白色脂肪組織においては、脂肪酸合成関連遺伝子 *Fas*, *Scd1*, *Acc1* の発現量、視床下部においては食欲調節ペプチドの遺伝子 *Agrp*, *Npy* の発現量を測定した。

#### 3 実験結果

回転輪の輪回し行動は、いずれの群においても明暗サイクルに同調した夜行性の活動リズムを示したが、昼摂餌群においては、暗期後半の活動量が顕著に減少し、1日当たりの総活動量も有意に減少した。摂餌量は群間で差が見られなかった。一方、昼摂餌群では、他群に比べてと体重増加、肝臓中の総脂質量、中性脂肪量、遊離脂肪酸量の増加が認められた。また、昼摂餌群では、肝臓や白色脂肪において、脂肪酸合成に関わる律速酵素遺伝子である *Fas*, *Acc1*, *Scd1* の mRNA 発現が亢進しており、このことが血中や臓器中における脂質増加の原因であると考えられた。

## Disrupted feeding rhythm induces obesity with hyperinsulinemia, hypercholesterolemia and fatty liver in mice

Haruka YAMAZAKI, Chiaki HASHIMOTO, Reiko NAKAO,  
Katsutaka OISHI and Chikako YOSHIDA-NORO

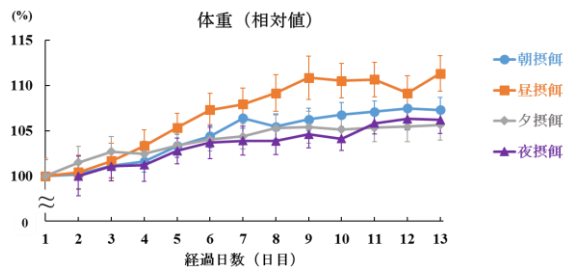


図2 体重の増加率

時間制限給餌1日目の体重を100%とした。

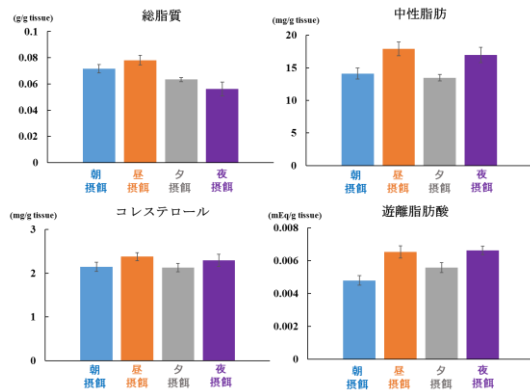


図3 肝臓中の脂質量

摂餌開始時刻から6時間後に肝臓を摘出し、総脂質量、中性脂肪量、コレステロール量、遊離脂肪酸量を測定した。測定値は肝臓の重量で補正した。

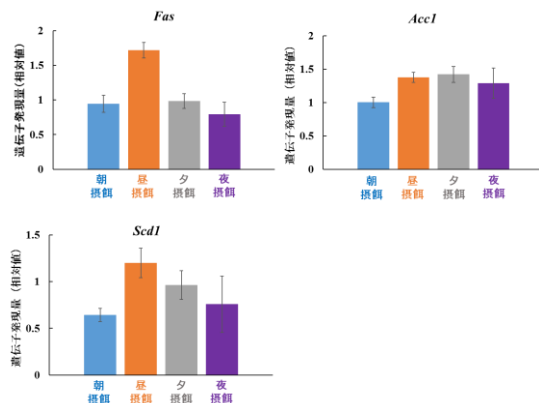


図4 肝臓における脂肪酸合成関連遺伝子

摂餌開始時刻から6時間後に肝臓を摘出し、脂肪酸合成関連遺伝子遺伝子Fas、Acc1、Scd1の発現量をRealtime RT-PCR法を用いて測定した。遺伝子発現量は、Actb遺伝子発現量で補正した相対値を示した。

## 4 考察

マウスにおいて休息期である昼の時間制限給餌は体重増加を引き起こすことがわかった。また、その体重増加の原因として、活動量の減少、肝臓での脂肪酸合成の亢進が考えられた。しかし、そのメカニズムについては今回の結果からは解明することができなかった。今後、脂肪酸合成を促進するホルモンであるインスリンの作用に着目し、昼摂餌による肝臓中の脂肪酸合成亢進に対するインスリンの役割を検討する予定である。

また、昼摂餌群では暗期後半に活動量が減少していた。これは、休息期である明期に起きて摂餌をすることによる睡眠時間の減少を補うために、暗期後半に眠ったことが原因だと考えられる。昼摂餌群は睡眠・覚醒リズムの乱れ、すなわち睡眠障害を引き起こすかどうかを今後、脳波測定を行うことで明らかにしていく。

### 「参考文献」

- 1) 柴田重信 監修、「体内時計の科学と産業応用」株式会社シーエムシー出版、(2011) p.1-10
- 2) Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med.*;58(11), (2011) p.747-52.
- 3) Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)*;17, (2009) p.2100-2.