

肥満や生活習慣病予防に期待

食欲・食行動を支配する脳内の「腹時計」を発見

本学医薬保健研究域医学系の三枝理博准教授と櫻井武教授は、食餌のタイミングに応じて時を刻む体内時計「腹時計」が脳に存在し、その遺伝子メカニズムは昼夜に応じて時を刻む体内時計（光同調性概日ペースメーカー）と共通の時計遺伝子が関与していること、腹時計が欠損すると適切なタイミングで餌を探して十分量摂食することができなくなることを明らかにしました。

今後、この腹時計がいかにして食餌によって制御され、また食欲・食行動や様々な身体機能を支配しているのかを明らかにし、さらには腹時計を自在に制御する薬剤や方法を開発する事で、将来、肥満や生活習慣病を予防する新たな手段が発見されることが期待されます。

ヒトをはじめ全ての哺乳動物は、様々な身体機能や行動パターンを約24時間周期で制御する体内時計・概日（サーカディアン）リズムを持っています。どの細胞にも時計遺伝子は発現していますが、体全体の概日周期をあわせるマスタークロックは、脳内の「視交叉上核」と呼ばれる場所にあります。この視交叉上核は眼から伝わる光の有無、つまり昼夜の変化に従って時を刻むので、「光同調性概日ペースメーカー」とも呼ばれます。

光同調性概日ペースメーカーの座である視交叉上核を破壊した動物でも、食餌に同調した概日行動パターンは正常に保たれます。この行動パターンを支配するはずの食餌同調性概日ペースメーカー（ここでは仮に「腹時計」と呼びます）は視交叉上核以外の場所にあると考えられます。しかし、それがどこにあるのか、どんな遺伝子メカニズムを用いているのか、激しい論争が続いていました。

■論文タイトル：

Bmal1 in the nervous system is essential for normal adaptation of circadian locomotor activity and food intake to periodic feeding

（自発活動リズムおよび摂食の周期的給餌への適応は神経系での *Bmal1* 発現が必須である）

■著者：Michihiro Mieda and Takeshi Sakurai (三枝 理博, 櫻井 武)

本件照会先：医薬保健研究域医学系 三枝
TEL 265-2171, 2173
担 当：広報戦略室 松本
TEL 264-5024

食欲・食行動を支配する脳内の「腹時計」

[本研究の背景]

ヒトをはじめ全ての哺乳動物は、様々な身体機能や行動パターンを約24時間周期で制御する体内時計・概日（サーカディアン）リズムを持っています。どの細胞にも時計遺伝子は発現していますが、体全体の概日周期をあわせるマスタークロックは、脳内の「視交叉上核」と呼ばれる場所にあります。この視交叉上核は眼から伝わる光の有無、つまり昼夜の変化に従って時を刻むので、「光同調性概日ペースメーカー」とも呼ばれます。例えばマウスなど夜行性の動物の場合、いつでも餌がある状態では、視交叉上核の光同調性概日ペースメーカーによって、「夜は行動・摂食し、昼は眠る」というように行動パターンが規定されています。しかし、餌が昼間の一定の時間帯でのみ得られるような環境に置かれると（昼間制限給餌）、マウスは光同調性のマスタークロックを無視し、給餌時間の直前数時間にわたり餌を盛んに探し求める行動を示し、給餌時間に十分量摂食するように順応します。興味深いことに、光同調性概日ペースメーカーの座である視交叉上核を破壊した動物でも、食餌に同調した概日行動パターンは正常に保たれます。したがって、この行動パターンを支配するはずの食餌同調性概日ペースメーカー（ここでは仮に「腹時計」と呼びます）は視交叉上核以外の場所にあると考えられます。しかし、これまでのところ、それがどこにあるのか、どんな遺伝子メカニズムを用いているのか、激しい論争が続いていました。

[本研究の成果]

今回研究チームは、光同調性概日ペースメーカーに必須の時計遺伝子 *Bmal1* の働きを、視交叉上核ではほぼ正常に残したまま、脳の他の場所で大幅に低下させたマウスを作成し、このマウスでは「腹時計」の機能が非常に弱くなることを見いだしました。昼間制限給餌の環境下で餌を探す行動が殆ど観察されず、また給餌時間内の摂食量が正常なマウスに比べて約30%も減少しました。その結果、体重が約10%減少しました。

「腹時計」を欠損したマウスでも昼間制限給餌下にしばらく置いておくと、ゆっくりではありますがこの環境に順応します。正常マウスが昼間制限給餌下に置かれてから4-5日で餌探索行動を示すようになるのに対し、腹時計欠損マウスは約2週間かかります。しかしながら面白いことに、欠損マウスの餌探索行動は、食餌同調性概日ペースメーカーによって制御されるのではなく、単純に空腹感が餌探索行動を惹起していると考えられました。

従って、次のようなモデルが考えられます。摂食は生存に必要不可欠であるので、空腹になると覚醒レベルが亢進し餌を探す、とのプログラムを動物は元々備えています。お腹が空くとなかなか眠れないことを、多くの方が実際に経験したことがあると思います。しかし自然界では、空腹だからと言ってむやみに餌を探し回るのではなく、餌を期待できる時間なのか、捕食されるリスクは高くないか、暑すぎないか（寒すぎないか）など、周囲の状況に合わせて生存の可能性を最大にする必要があります。そのため、視交叉上核の光同調性概日ペースメーカーが昼夜の情報に基づき、不適切なタイミングで餌を探索するのを抑えています。けれども、毎日おおよそ同じ時間に餌にありつける状況になれば、脳内にある腹時計が働き始め、光同調性概日ペースメーカーからの抑制をタイミング良く解除して餌探索行動を惹起し、効率よく摂食・消化・吸収できるように体内の身体機能を整えることで、この様な状況に速やかに順応します。

このような複雑なメカニズム故、これまでの多くの研究は結果的に不適切な実験方法・解釈をとっていたと思われる。今回の研究によって「腹時計」が脳に存在し、その遺伝子メカニズムは光同調性概日ペースメーカーと共通の時計遺伝子が関与していること、腹時計が欠損すると適切なタイミングで餌を探して分量摂食することができなくなることが明らかになりました。

[今後の展開]

近年、ヒトに於いても、睡眠時間や食事の時刻などのライフスタイルと、肥満やメタボリック・シンドロームの発症との間に密接な関係があることが注目されています。また、海外旅行に伴う時差ぼけは、朝に日光を浴びる、夜メラトニンを服用する等と並んで、規則正しく食事をとる、すなわち腹時計を調節することがその解消方法として挙げられます。

自然界での厳しい生存競争を勝ち抜くために動物が獲得したと考えられる「腹時計」ですが、飽食の現代社会では、夜遅い時間に間食をする習慣がつくと、脳内の腹時計が働いてしまっただけで知らず知らずのうちに食べ物を探し求めてしまい、良くないと思いながらもなかなかやめられないのかも知れません。更に悪いことに、腹時計は摂取したカロリーを効率よく吸収・蓄えてしまいます。

ヒトのライフスタイルは社会的・文化的要因や各個人の意志など、様々な因子に左右されますが、無意識のレベルでの「腹時計」の影響もあります。今後、この腹時計がいかにして食餌によって制御され、またいかにして食欲・食行動や様々な身体機能を支配しているのかを明らかにし、さらには腹時計を自在に

制御する薬剤や方法を開発する事で、将来、肥満や生活習慣病を予防する新たな手段が発見されることが期待されます。

— 正常マウス
— 腹時計欠損マウス

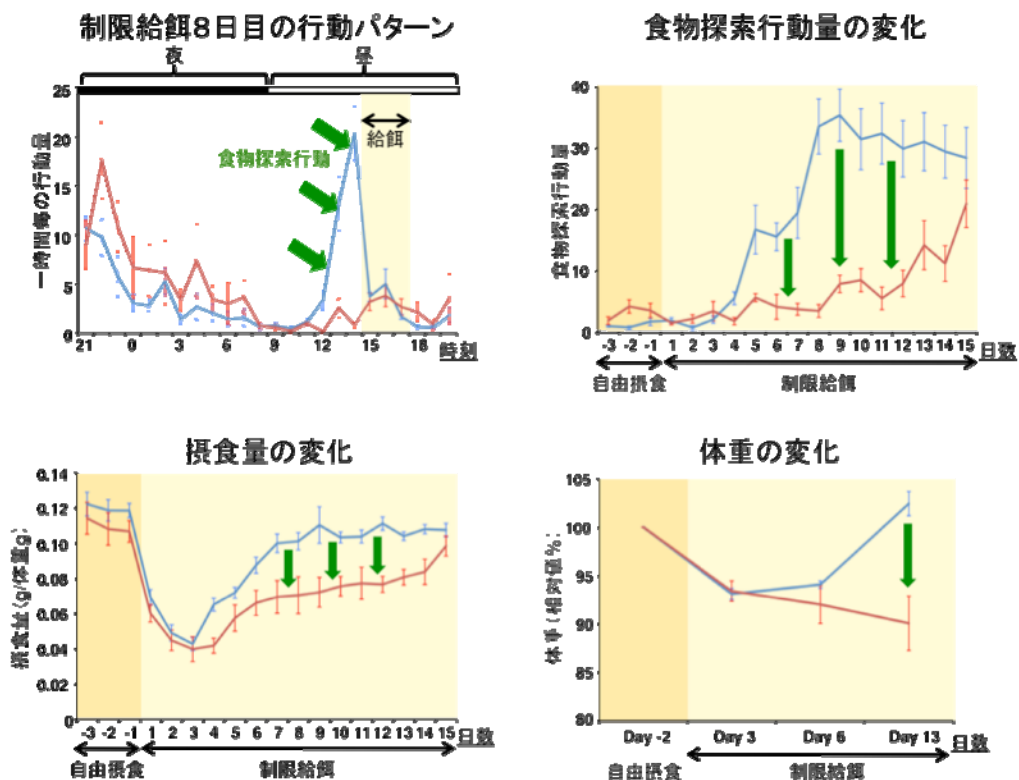


図1 脳内の「腹時計」を欠損することで生じる異常

[左上]：昼間制限給餌下で飼育して8日目の行動量の日内変動。正常マウスは15-18時の給餌時間を予測してその直前2-3時間餌を探索するのに対し(緑矢印)、腹時計欠損マウスではこの行動が殆ど観察されません。[右上]：食物探索行動量の毎日の変化。正常マウスでは制限給餌下4-5日で食物探索行動が観察され始め8日目でプラトーに達するのに比べ、腹時計欠損マウスは食物探索行動を示し始めるのに非常に時間がかかります。[左下]：正常マウスは、制限給餌下で最初こそ十分量摂食できませんが、速やかに環境に順応して摂食量をほぼ元の量に戻すことができます。腹時計欠損マウスでは十分量摂食することがなかなかできません。[右下]：その結果、正常マウスは制限給餌下13日目で元の体重を回復しているのに対し、腹時計欠損マウスは体重を減らし続けています。

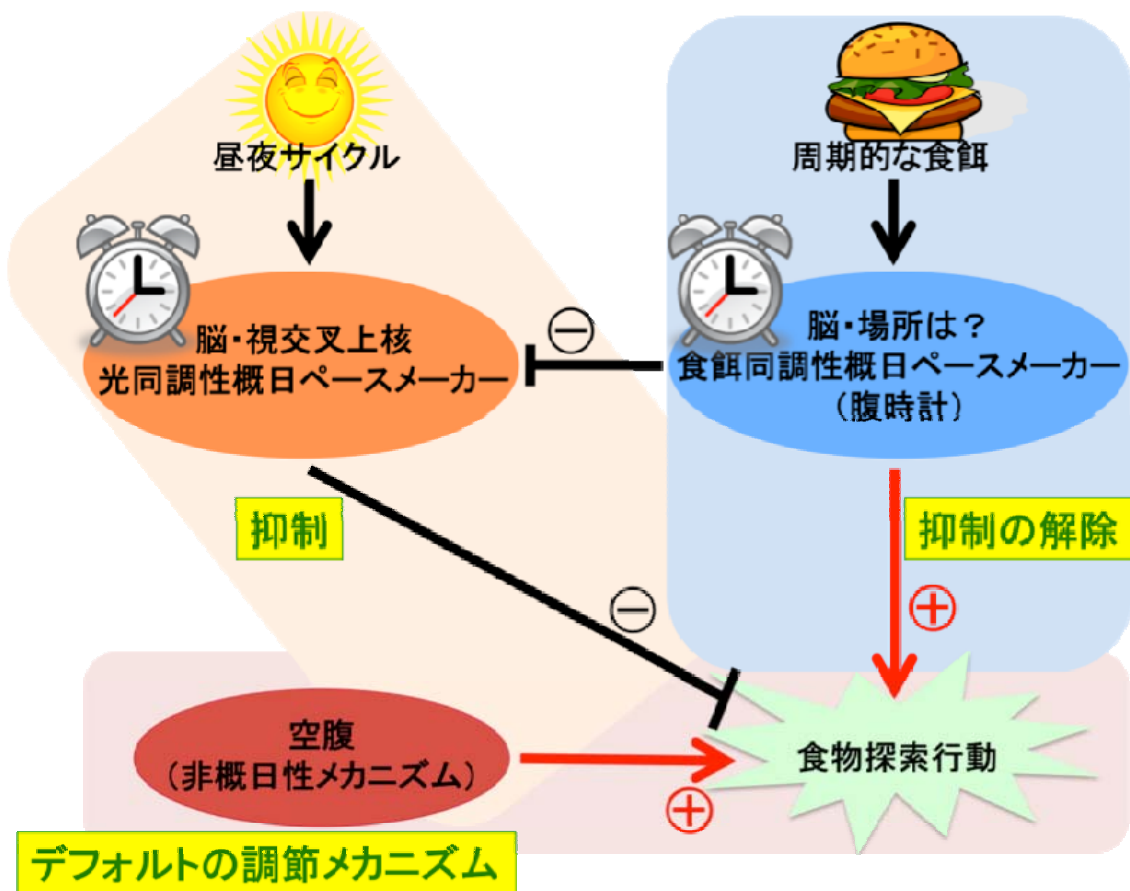


図2 腹時計の役割を示したモデル

摂食は生存に必要不可欠であるので、空腹になると覚醒レベルが亢進し餌を探
す、とのプログラムを動物は元々備えています。しかし自然界では、空腹だか
らと言ってむやみに餌を探し回るのではなく、餌を期待できる時間なのか、捕
食されるリスクは高くないか、暑すぎないか（寒すぎないか）など、周囲の状
況に合わせて生存の可能性を最大にする必要があります。そのため、視交叉上
核の光同調性概日ペースメーカーが昼夜の情報に基づき、不適当なタイミン
グで餌を探索するのを抑えています。けれども、毎日おおよそ同じ時間に餌にあ
りつける状況になれば、脳内にある腹時計が働き始め、光同調性概日ペー
スメーカーからの抑制をタイミング良く解除して餌探索行動を惹起し、効率よく摂
食・消化・吸収できるように体内の身体機能を整えることで、このような状況に
速やかに順応します。

・論文タイトル :

Bmal1 in the nervous system is essential for normal adaptation of circadian locomotor activity and food intake to periodic feeding

(自発活動リズムおよび摂食の周期的給餌への適応は神経系での *Bmal1* 発現が必須である)

・著者 : Michihiro Mieda and Takeshi Sakurai

三枝 理博、櫻井 武

・掲載日

Journal of Neuroscience (米国神経科学学会誌), 10月26日(水)

著者プロフィール

・三枝 理博 (みえだ みちひろ)

1970年埼玉県生まれ。東京大学大学院理学系研究科修了。博士(理学)。
慶應義塾大学医学部助手、理化学研究所脳科学総合研究センター研究員、
テキサス大学ヒューマンフロンティアサイエンスプログラム長期フェロー、東
京医科歯科大学難治疾患研究所助教を経て、現在、金沢大学医学系准教授
研究テーマ：概日リズム、睡眠・覚醒の神経メカニズム

・櫻井 武 (さくらい たけし)

1964年東京生まれ。筑波大学大学院医学研究科修了。医師、医学博士。日本学
術振興会特別研究員、筑波大学基礎医学系講師、テキサス大学ハワードヒュー
ズ医学研究所研究員、筑波大学大学院人間総合科学研究科准教授を経て、現在、
金沢大学医学部教授。

2001年2月 つくば奨励賞(若手研究者部門)受賞

2009年12月 第14回安藤百福賞 大賞受賞

問い合わせ先

金沢大学 医薬保健研究域 医学系 分子神経科学・統合生理学 准教授

三枝 理博

金沢市宝町13-1

TEL: 076-265-2171, 2173、FAX: 076-234-4224

e-mail: mieda@med.kanazawa-u.ac.jp