

2019年3月

<海外文献紹介>

Time-Restricted Feeding Prevents Obesity and Metabolic Syndrome in Mice Lacking a Circadian Clock

Amandine Chaix *et al.*

Cell Metabolism 28: 303-319 (2019).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30174302>

食餌制限による寿命延伸効果は、多くの研究者によって明らかにされていますが、近年、時間制限摂食（Time-restricted feeding）にも注目が集まっています。概日時計を破壊したマウスでは、肥満などの代謝異常を示すことから、代謝調節において概日時計は重要な役割を持つことが考えられてきました。しかし、時計遺伝子の変異体では、摂食パターンに障害が見られるため、これらの変異体における代謝異常が、時計遺伝子が破壊されたことによる直接的な影響なのか、摂食パターンの障害による二次的な影響なのかについては明らかにされていませんでした。本論文では、時間制限摂食によって摂食パターンを修正することで、時計遺伝子の変異体においても代謝異常を防ぐことができることを示しています。

筆者らは、異なる3系統の時計遺伝子ノックアウトマウス（*Cry1*;*Cry2* double KO、Liver-specific *Rev-erb-α* and $-\beta$ double KO、Liver-specific *Bmal1* KO）を用いて、高脂肪食に24時間アクセス可能なグループ（自由摂食）と夜間の10時間のみアクセス可能なグループ（時間制限摂食）に分けて実験を行なっています。その結果、時間制限摂食のグループでは、摂食量や運動量は自由摂食グループと変化がないにも関わらず、時計遺伝子の変異体においても野生型と同様に、高脂肪食による体重の増加が見られませんでした。また、時間制限摂食によって、全身および肝臓での脂肪の蓄積が抑制されていました。そして、トランスクリプトーム解析、メタボローム解析の結果、遺伝子型に関わらず、時間制限摂食によって肝臓でのストレス応答関連遺伝子群の発現が上昇していることがわかりました。さらに、時計遺伝子変異体で消失していた、AMPK や mTOR などの栄養感知シグナルパスウェイの日内変動のリズムが、時間制限摂食によって改善されることがわかりました。以上の結果から、時間制限摂食による代謝異常抑制効果は、概日時計非依存的なものであることがわかりました。これらの成果は、概日時計の機能が減弱することが知られている高齢者や、夜勤勤務者など

においても、時間制限摂食が有効である可能性を示しています。しかしながら、本文中でも述べられている様に、本研究では老齢個体を用いた実験は行なっていないため、老齢個体においても時間制限摂食による効果があるのかどうか、さらなる研究が期待されます。(文責：赤木一考)