

---

# ヒト体内時計の異常モデル動物を用いて、 体内時計を正常化する鶏卵含有成分を同定する

公立小松大学保健医療学部臨床工学科・教授 平山 順

---

## ■ 目的

体内時計は、睡眠、代謝、または血圧といった多様な生理機能に観察される日周変動を作り出す恒常性維持機構である。研究代表者は、ヒトと共通の体内時計を持つゼブラフィッシュを用いて、体内時計の制御に異常を呈する遺伝子改変個体を作成している。また、共同研究により、鶏卵に含まれる代謝産物を複数準備している。本研究は、これらの代謝産物から、上記の体内時計の制御異常を示すモデル動物の体内時計を正常化する能力を持つ分子を選定することを目指した。

## ■ 方法

ゼブラフィッシュの器官形成は 28°C で飼育下、受精後 2 日目までに完了し稚魚は受精後 5 日目より行動を開始する。この行動の日周変動は、脳の松果体に存在する細胞時計により形成される。ゼブラフィッシュの細胞時計は、器官形成が完了する受精後 2 から 4 日目の間に、松果体を含む各組織内の細胞に形成されていく。各細胞に形成された細胞時計の周期の位相は、外界の光に応答し互いに組織内で同調する。この結果、松果体を含む組織・器官レベルの時計が機能的になり、行動などの概日リズム(行動リズム)が形成される。本研究では、この光による細胞時計の同調と行動リズムを指標にして、体内時計を評価した。

## ■ 結果および考察

先行論文の通り、野生型のゼブラフィッシュ稚魚に、光照射を行うと行動リズムが形成された。また、同様の条件の体内時計の制御に異常を呈する遺伝子改変 (*zPer2/zCry1a* DKO) ゼブラフィッシュの行動リズムの形成率は低下した。次に、*zPer2/zCry1a* DKO 個体の行動リズムの形成率を増加させる代謝産物を探索した。その結果、グルコースの代謝産物の一つで処理した場合に、部分的に *zPer2/zCry1a* DKO 個体の行動リズムの形成が回復することを見出した。

## ■ 結語

本研究は、遺伝子改変ゼブラフィッシュを用いて、その稚魚の行動を指標として概日リズムを評価することにより、グルコースの代謝産物の一つが体内時計の障害を緩和する可能性を見出した。同定した代謝産物は、殺菌作用や腸内環境を改善する作用があることが報告されている。その一方で、同代謝産物は、糖尿病などの様々な病態で過剰に増加し、酸化ストレスなどの生体に負の影響を与えることも報告されている。今後の研究では、同定した代謝産物がどのように *zPer2/zCry1a* DKO 個体の行動リズムの形成を改善させているかを明らかにしたいと考えている。研究代表者は、細胞時計をバイオプローブを用いて可視化する系を構築しているので、同代謝産物で処理した DKO ゼブラフィッシュでは細胞時計の組織内同調が改善するかを確認することを計画している。また今後の成果を、“細胞時計を調節し体内時計を適切に維持する”というタマゴ(鶏卵)の新規の食品機能の提唱につなげたいと考えている。

最後に、本研究を助成していただきました一般財団法人旗影会に深謝いたします。