

令和元年6月18日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03254

研究課題名(和文) 運動が生体リズムと時計遺伝子発現に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effect of exercise on gene expression of clock gene and biological rhythm.

研究代表者

徳山 薫平 (Tokuyama, Kumpei)

筑波大学・体育系・教授

研究者番号：00207565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：24時間社会と呼ばれる現在のわが国では、生活習慣の多様化に伴い、運動する時間帯にも大きな個人差がある。本申請は運動する時間帯の違いが白血球の時計遺伝子発現に影響を及ぼすか検討した。健康男性10名を被験者として検討した。朝夕いずれの運動(最大酸素摂取量の50%強度で60分)においても運動直後にBMAL1のmRNAが増大し、結果としてBMAL1の遺伝子発現リズムが朝運動で前進し、夕方の運動で後退することを見出した。1回の運動の影響を検討した本研究では他の時計遺伝子には顕著な影響を認めることは無かったが、運動する時間帯の違いが白血球の時計遺伝子の発現に影響することを示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

24時間社会と呼ばれる現在のわが国では、生活習慣の多様化に伴い、総務省の調査では運動する時間帯にも大きな個人差があることが示されている。夕食や就寝の時刻が年々遅くなっており、本来の生体リズムと乖離した状態の健康への悪影響が指摘されている。同様に運動する時間帯が異なればその健康作用も大きく異なる可能性が指摘されており本研究の担当者らは運動する時間帯が異なると脂肪酸化への影響が異なることを以前の基盤研究の成果で示してきた。本研究では見方を変えて、運動すること自体が体内時計を調節する可能性を示唆した。食事や就寝時刻が遅延する傾向が続く現状において運動、特に早朝の運動の新たな機能が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Molecular mechanism of biological clock has been identified in central nervous system (SCN) and peripheral tissues such as liver, adipose tissue, skeletal muscle, leukocyte etc. Light-dark cycle entrains biological clock of SCN, and meal influence clock gene expression in liver. Present research assessed the effect of exercise on gene expression of clock genes in leukocyte.

10 young healthy male subjects exercise at 50% their maximal oxygen consumption for 60 min before breakfast or after lunch, and gene expression of clock genes (BMAL1, CLOCK, CRY1, etc) were assessed in leukocyte. Gene expression of BMAL1 was upregulated after exercise, resulting in forward and delayed shift of acrophase of gene expression assed by cosinor method. After a single bout of exercise gene expression of one clock gene BMAL1, but not the entire clock gene expression, was modified. Furthermore, physiological meaning of the change in BMAL1 in leukocyte remained to be studied.

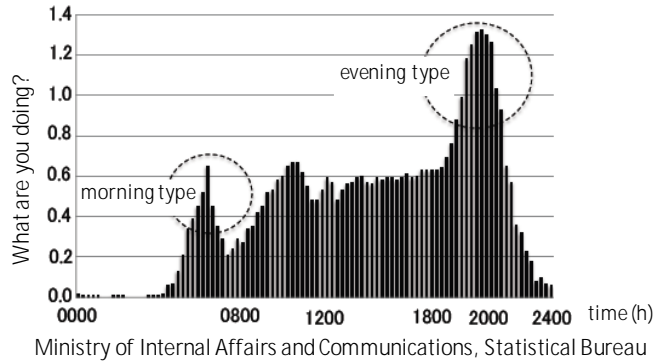
研究分野：運動栄養学

キーワード：体内時計 時計遺伝子 BMAL1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生活習慣の多様化 (社会的背景)



24時間社会と呼ばれる現在のわが国では、生活習慣の多様化に伴い、運動する時間帯にも大きな個人差がある。総務省の調査では、多くの有職者が週日に運動するのは夕刻から夜の早い時刻であるが、朝食前に運動する者のピークも認められる。本申請の目的は運動する時間帯の違いが生体リズム (代謝、体温、睡眠) 及び体内時計に及ぼす影響を検討することにある。

生体リズム

代謝や体温の日内変動は、食事や運動などの行動を起点とする機序と、体内時計と呼ばれる内因性のリズムの制御を受ける。ほぼ24時間の周期で時刻を刻む体内時計は、光 (特に朝に光を浴びること) と食事 (特に絶食の後の最初の食事となる朝食) を同調因子としている。体内時計と著しく調和を欠いた食事のリズム (遅い夕食や朝食欠食) や体内時計の消失は肥満や糖尿病等のリスクを高めることが最近の研究から明らかになっており、時間栄養学という新たな視点が提唱されている。朝食が脂肪組織や肝臓の体内時計の調整に重要であるように、朝食前の運動も体内時計の調整に有効であるか否かについては、実験的な証拠が示されていない。しかし、体温などの生体リズムが夕方運動で進み、真夜中の運動で遅れることが既に示されており、朝食前の運動が体内時計の調節に関与する可能性も十分に考えられる。

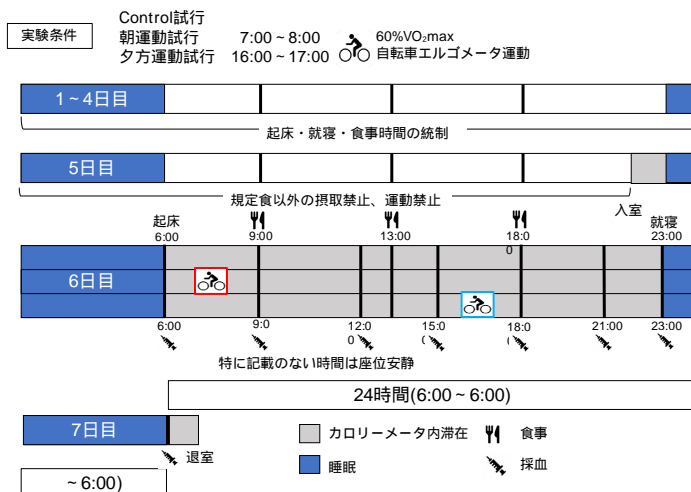
生体リズム解析の新たなアプローチ: 時計遺伝子

ヒトの生体リズムは、これまでは深部体温やメラトニン分泌などの生理学的指標として研究されてきた。近年、体内時計の実体として時計遺伝子 (clock, B-mall など) と総称される転写因子ネットワークが解明され、その時計遺伝子がほぼ全ての細胞で発現していることが明らかになったことを契機とし、毛根、口腔内粘膜あるいは血球を採取して時計遺伝子発現の日内変動の位相、振幅等を解析する手法が確立された。

2. 研究の目的

生体リズムの指標として時計遺伝子の発現をヒトで調べ、早朝空腹時に行う運動と夕方に行う運動の違いが体内時計に及ぼす影響を検討する。なお、対照として運動を行わない試行も行い3条件で比較した。

3. 研究の方法

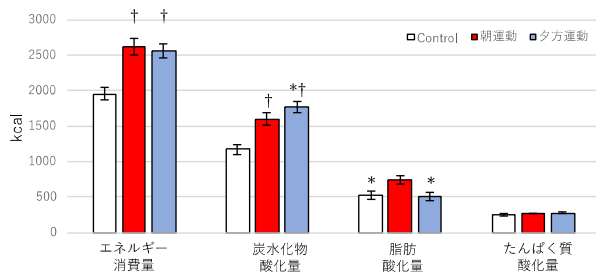


健常な一般男性 10 名を被験者とし、エネルギー代謝測定室であるカロリーメータ内で、運動なし試行、朝運動試行、夕方運動試行の3試行をそれぞれ行った。

1週間前から測定終了まで活動量計と生活記録によって、起床時刻 6:00、就寝時刻 23:00、食事時刻 9:00、13:00、18:00 に生活統制を行った。カロリーメータ入室前日に持続血中グルコース濃度測定器を装着した。血中グルコース濃度測定の補正のために自己血糖測定を行った。

カロリーメータ入室当日は、被験者に移動や家事などの日常生活

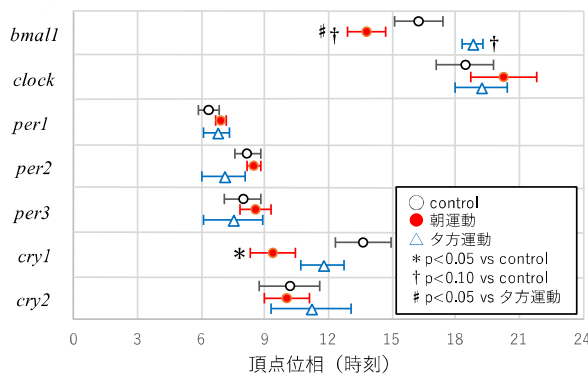
に必要な行動以外は極力避けて生活してもらい、運動は禁止とした。食事はこちらが指定したものを摂取し、規定食と水以外の飲食は禁止とした。カロリーメータ入室後、23:00 に就寝とした。滞在中は特に記述のない時間は座位安静を保つように指示し、テレビの視聴、読書など静的な活動は許可した。トイレは運動中を除いて自由に行ってもらい、蓄尿してもらった。朝運動試行では 7:00 から、夕方運動試行では 16:00 から 60%VO₂max の強度で 60 分間の自転車エルゴメータ運動を行った。採血は 6:00、9:00、12:00、15:00、18:00、21:00、23:00 に行った。退室日は起床後すぐに採血を行い、1 時間座位安静を保った後退室とした。酸素摂取量、二酸化炭素排出量、尿中窒素排泄量、深部体温、血中グルコース濃度、血球細胞の時計遺伝子発現を測定項目とした。



4. 研究成果

24 時間のエネルギー消費量は朝運動試行と夕方運動試行で差がみられないにも関わらず、24 時間の脂質酸化量は朝運動試行で夕方運動試行よりも高く、夕方運動試行の脂質酸化量は運動なし試行と差がみられず、先行研究の結果と一致した。夕方運動試行では運動なし試行、朝運動試行の 2 試行と比較して、睡眠開始時の体温が高く、睡眠による体温低下

も少なかった。血中グルコース濃度の 24 時間の経時変化は 3 試行で差はみられなかった。しかし、運動中のみをみると、夕方運動時では顕著な低下がみられたにも関わらず、朝運動時ではみられなかった。



BMAL1 の発現リズムのピークは、運動なし試行で 15:00、朝運動試行で 9:00、夕方運動試行で 18:00 であり、朝運動でリズムの前進傾向が、夕方運動で後退傾向がみられた。また、各運動試行において運動後に BMAL1 の発現量の増加がみられた。CLOCK の発現リズムのピークは、運動なし試行で 21:00、朝運動試行で 12:00、夕方運動試行で 15:00 であり、朝運動、夕方運動ともにリズムの前進傾向がみられたが朝運動の方が大きく前進した。PER3 の発現リズムのピークは、運動なし試行で 12:00、朝運動試行で 9:00、夕方運動試行 12:00 であり、朝運動でリズムの前進傾向がみられたが、夕方運動では運動なし試行とピークの時間帯に差がみられなかった。CRY1 の発現リズムのピークは、運動なし試行で 12:00、朝運動試行で 9:00、夕方運動試行で 12:00 であり、朝運動でリズムの前進傾向がみられたが、夕方運動では運動なし試行とピークの時間帯に差がみられなかった。これらの結果から、朝運動で時計遺伝子発現リズムを前進させる傾向がみられるが、夕方運動は遺伝子に

よって前進、後退、変化なしの傾向がそれぞれみられたため、明確な効果はみられなかった。

睡眠開始と同時に深部体温は低下し、睡眠中に最低点を示す。夕方運動試行が睡眠開始時の体温低下量が少なく、睡眠中の体温も高いのは、夕方に行った運動により上昇した深部体温が、睡眠にまで影響を与えていることを示し、深部体温のリズムを遅延させたと考えられる。血中グルコース濃度の概日リズムは食事による影響が大きく、試行間で食事のタイミングは同じだったため、差がみられなかったと考えられる。この結果から、血中グルコース濃度の概日リズムは、食事による影響が大きく、運動による影響は小さいことが考えられる。

時計遺伝子発現リズムや生体リズムに対して運動が影響を与えている可能性があり、時計遺伝子の結果から朝運動はリズムを前進させる効果、深部体温の結果から夕方運動はリズムを後退させる効果があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Ogata H, Kayaba M, Tanaka Y, Yajima K, Iwayama K, Ando A, Park I, Kiyono K, Omi N, Satoh M, Tokuyama K. Effect of skipping breakfast for 6 days on energy metabolism and diurnal rhythm of blood glucose in young healthy Japanese males. American Journal of Clinical Nutrition (査読有、電子公開 16 May 2019)

〔学会発表〕(計 2 件)

田中喜晃, 緒形ひとみ, 萱場桃子, 岩山海渡, 矢島克彦, 安藤啓, 朴寅成, 鈴木稚寛, 大住陽香, 張思萌, 荒木章裕, 高橋啓悟, 麻見直美, 鍋倉賢治, 佐藤誠, 徳山薫平. 運動が時計遺伝子発現に及ぼす影響. 第 5 回時間栄養科学研究会, 2018 年 08 月 埼玉

田中喜晃、岩山海渡、小川彩音、萱場桃子、矢島克彦、緒形ひとみ、安藤啓、朴寅成、麻見直美、鍋倉賢治、佐藤誠、徳山薫平。運動時刻の違いが血中成分に及ぼす影響。第71回日本栄養・食糧学会大会，2017年05月 沖縄

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：麻見 直美

ローマ字氏名：Omi Naomi

所属研究機関名：筑波大学

部局名：体育系

職名：准教授

研究者番号(8桁)：10300005

研究分担者氏名：鍋倉 賢治

ローマ字氏名：Nabekura Yoshiharu

所属研究機関名：筑波大学

部局名：体育系

職名：教授

研究者番号(8桁)：60237584

研究分担者氏名：緒形 ひとみ

ローマ字氏名：Ogata Hitomi

所属研究機関名：広島大学

部局名：大学院総合科学研究科

職名：助教

研究者番号(8桁)：80455930

研究分担者氏名：萱場 桃子

ローマ字氏名：Kayaba Momoko

所属研究機関名：公益財団法人神経研究所

部局名：研究部

職名：研究員

研究者番号(8桁): 20759055

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。