



Title	Total parenteral nutrition entrains the central and peripheral circadian clocks.
Author(s)	三木, 宏文
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46003">https://hdl.handle.net/11094/46003</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	三木 宏文
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 18951 号
学位授与年月日	平成 16 年 6 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Total parenteral nutrition entrains the central and peripheral circadian clocks. (中枢性及び末梢性体内時計制御因子としての完全静脈栄養法の効果)
論文審査委員	(主査) 教授 門田 守人
	(副査) 教授 福田 淳 教授 武田 雅俊

## 論文内容の要旨

## (目的)

哺乳類の体内時計は視床下部の視交差上核 (Suprachiasmatic Nucleus : 以下 SCN) に存在し、約 24 時間周期の自己発振性のリズム (サークルディアンリズム) を作り出し、血圧、脈拍、深部体温、睡眠・覚醒サイクル、摂食行動、飲水行動、消化吸収、代謝等の生物にとって基本的な生理学的、生化学的過程を制御している。このリズムは外部環境の変化のない恒常条件下におくとその生物種に固有の周期でフリーランするが、通常、生物は明暗周期など外部環境の変化が生じると自己の体内時計をそれに同調させることでホメオスタシスを維持している。同調因子としては明暗刺激が最も強力な因子として知られており、同調機構についても詳細に研究されているが、輸液や栄養の影響についてはあまり知られていない。本研究の目的は、栄養投与のスケジュールの違いが SCN と肝臓の体内時計遺伝子発現にどのような影響を及ぼすのかをラット高カロリー輸液モデルを用いて明らかにすることである。

## (方法)

6 週齢の雄性 Wistar ラットに高カロリー輸液用のカテーテルを挿入し、これらラットを自由摂食群 (以下コントロール群) 、ラットの摂食行動に合わせて夜間のみ輸液を投与する夜間高カロリー輸液投与群 (以下夜間群) 、ラットの休息期に投与する昼間高カロリー輸液投与群 (以下昼間群) の 3 群に分け、12 時間サイクル明暗環境下で飼育した。7 日間それぞれのスケジュールで高カロリー輸液を投与後、4 時間毎 (Zeitgeber Time ; 以下 ZT02、06、10、14、18、22) にラットを犠死させ、脳と肝のサンプルを採取した。代表的な時計遺伝子の一つである rat period2 (以下 rPer2) と、時計遺伝子群と連携して発現に日内変動を示す rat D-site Binding Protein (以下 rDBP) のメッセンジャーRNA (以下 mRNA) の発現をそれぞれ in situ hybridization 法と、Northern blot analysis 法にて測定した。

## (成績)

SCN における rPer2 mRNA の発現は、コントロール群では ZT18 をピークとした日内変動を示した。夜間群ではコントロール群と同様の日内変動を示したが、昼間群では日内変動は ZT10 にピークを示し、位相の移動が見られた。SCN における rDBP mRNA の発現は、コントロール群、夜間群とともに ZT06 をピークとした日内変動を示した。しかし、昼間群では ZT14 にピークを示し、位相の移動が見られた。

一方、肝臓でのこれらの遺伝子発現は、*rPer2 mRNA*についてはコントロール群、夜間群とともにZT18をピークとする夜間高発現の日内変動を示したのに対し、昼間群では完全にその位相が逆転した。*rDBP mRNA*についても同様に完全逆転パターンを示した。

これらの位相移動はSCN、肝臓ともに高カロリー輸液開始後1日目より始まり、2日目以降には7日目の位相にはほぼ一致していた。

時計遺伝子発現の日内変動の位相変化をSCNと肝臓で比較すると、位相変化の程度は、SCNに比べ、肝臓における変化の方がより大きく、両者の間で乖離がみられた。

#### (総括)

ラット輸液モデルを用いて、高カロリー輸液の投与スケジュールの違いが、中枢および末梢の体内時計に及ぼす影響を検討したところ、本来の摂食行動に相反する昼間高カロリー輸液はSCNと肝臓の時計遺伝子発現の位相を変化させ、さらに両者のリズムの位相が乖離することが明らかとなった。この結果は、輸液栄養刺激が、光と同様、体内時計の強力な同調因子の一つであることを示すものであり、しかも、末梢性体内時計が中枢性時計の制御を受けずに独立して栄養により制御されることを示唆するものである。本研究の結果は、現在医療の現場で行なわれているヒトのサーカディアンリズムを無視した輸液・栄養療法のあり方に注意を喚起するものであり、栄養療法を行なうに際してはサーカディアンリズムを考慮した工夫が必要であると考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

完全静脈栄養法(TPN)は、広く臨床で用いられているが、肝機能障害や胆汁鬱滯等の合併症が発生していくことがある。この原因として様々な要因が考えられているが、間欠的にTPNを行うことでこれらの合併症が軽減されることから、サーカディアンリズムを無視した持続的な栄養投与が一因と考えられるようになってきた。本研究は、生体の持つ本来の栄養摂取リズムに反する経静脈的栄養投与が、体内時計にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的としたものである。

明暗環境下でラットの本来の栄養摂取リズムに反する昼間のみの経静脈的栄養(diurnal TPN)を7日間行うと、自由摂食群(control FED)および夜間TPN投与群(nocturnal TPN)と比較して、体内時計の中枢である視交叉上核(SCN)と肝臓における時計遺伝子(*rPer2*)や時計関連遺伝子(*rDBP*)の発現位相に変化がみられた。SCNでは8時間、肝臓では12時間と中枢と末梢で位相変化の程度に差があったため、TPN投与早期の時計遺伝子の発現を検討したところ、*rPer2*の位相変化はSCN、肝臓ともにTPN開始後1日目から始まり、2日目にはほぼ7日目に近いリズム形成がみられ、位相変化の応答性に差はみられなかった。本研究のように、経静脈的栄養投与がSCNでの時計遺伝子や時計関連遺伝子の位相変化を生じたという報告はこれまでにない。さらに、従来の認識である末梢時計が中枢時計の完全制御下にあるとは本研究の結果からは必ずしも断定できず、末梢時計が、かなりの程度で独立性を持って動いていることを示唆する結果であった。

現在、臨床上一般に行われている中心静脈栄養管理法は24時間の持続投与で行われることが多く、ヒトの休息期にも栄養が投与されているのが実状である。このことが完全静脈栄養法の代謝面での合併症誘発の一因となっている可能性があり、生体の本来持つリズムを考慮した栄養管理を工夫することが重要であることを裏付けるものである。臨床医学上、患者のQOL向上に寄与することが期待される結果であり、博士の学位に値するものと認める。