

奨励金No.1635

食事時間が全身恒常性維持と健康に与える影響の 統合オミクス解析による理解

羽鳥 恵

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 特任准教授

Understanding the effects of time-restricted eating on the whole-body homeostasis

Megumi Hatori

Nagoya University, Institute of Transformative Bio-Molecules,
Project Associate Professor



食事量を減らすカロリー制限は代謝改善に効果があるが継続が難しい。そこで、食事時間に着目した「時間制限摂食」を提案した。同じ量を食べても食事時間を一部の時間帯に制限すると肥満が防がれる。一方、ヒトでは夜遅い食事が悪影響を及ぼすことは経験的に知られる。そこで、マウスで多様な時間制限摂食条件を実施し統合オミクス解析を行い、全身への影響を明らかにした。本ビッグデータは検索可能なウェブサイトとして公開予定である。

Calorie restriction can improve metabolic health, but it is difficult to maintain long-term. I therefore focused not on reducing food intake but on restricting the timing of eating, proposing time-restricted feeding (TRF). Limiting food access to a specific daily window prevents obesity even when total intake is unchanged. In humans, late-night eating is also known to have negative effects. I tested multiple TRF schedules in mice and performed integrated omics analyses to clarify their impact on whole-body homeostasis. The resulting large-scale dataset will be made publicly available through a searchable website.

1. 研究内容

1. はじめに

メタボリックシンドロームは、感染症罹患時の脆弱性を高めるのみならず、心血管疾患、脳卒中、失明や糖尿病性腎不全といった重篤疾患を引き起こし、最終的には死亡リスクの増大につながる。日本では中高年男性の約半数がメタボリックシンドロームまたはその予備軍とされ、重要な社会的課題となっている。一方で、運動不足は体力や時間、環境要因により多くの人に共通する問題であり、簡便で持続可能な肥満対策の確立が求められている。また、シフトワークに代表される概日時計の乱れが肥満リスクを高めることから、体内時

計の調整は健康維持に不可欠である。

これまでに、食事の「量」ではなく摂食の「時間」に着目し、食事の時間を制限すること、すなわち時間制限摂食が代謝改善に有効であることを実証してきた（図）¹⁾。さらにマウスでは寿命延長効果も報告されている²⁾。しかしながら、その作用機序については未だ十分に理解されていない。

そこで本研究は、摂食時間帯の違いが生体に及ぼす影響を包括的に解析することを目的としている。時間依存的な遺伝子発現制御の観点から、体内時計と食事エネルギー代謝を結ぶ分子基盤の解明を目指した。すなわち、食事時間の調節による概日リズムへの介入が代謝制御や肥満抑制にどの

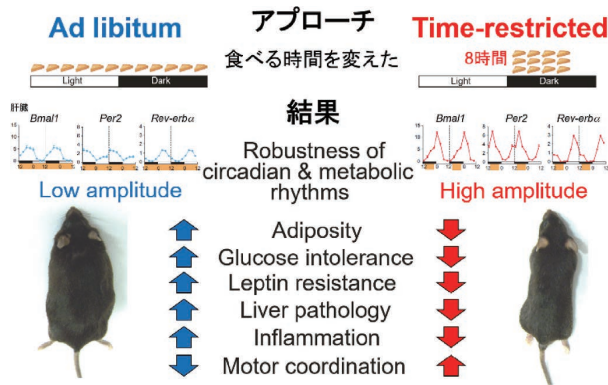


図 時間制限摂食

ようにつながるかを体系的に明らかにする。本アプローチは、時間軸に基づく肥満代謝制御の理解を深化させる試みである。

2. 研究方法、成果と考察

野生型マウスを明暗 12 時間周期で飼育し、餌条件（通常食・高脂肪食）および摂食可能時間（自由摂食、活動期前半 8 時間、後半 8 時間）を操作した時間制限摂食モデルを構築した。摂食量、体重、耐糖能を評価するとともに、4 時間ごとに臓器を採取し、特に肝臓を中心として遺伝子発現の包括的解析を行った。その結果、同一の食事内容であっても摂食時間帯の違いにより、遺伝子発現および代謝応答が大きく異なることを明らかにした。さらに、これらの発現情報を統合し、対象遺伝子を入力することで時間依存的な発現パターンを可視化できる検索基盤の構築に取り組んでいる。時間制御が代謝調節の重要な要因であることを示すと同時に、分子ネットワークレベルでの理解の重要性を示唆している。

3. まとめ

本研究においては、摂食の時間に着目した時間制限摂食が代謝および全身恒常性に及ぼす影響を、遺伝子発現制御の観点から包括的に解析している。マウスを用いた検討により、同一の食事内容であっても摂食時間帯の違いにより、体重変化や耐糖能などの表現型のみならず、肝臓を中心とした

遺伝子発現および代謝応答が大きく異なることを明らかにしている。さらに、複数臓器における時間依存的な発現変動を網羅的に解析し、分子間の相互関係に基づく制御ネットワークの変化を明らかにするとともに、その結果を統合的に可視化する検索基盤を構築中である。本成果は「いつ食べるか」が健康に与える影響の分子基盤を提示するものであり、時間栄養学の深化および生活習慣病予防への応用、さらには新規治療戦略の創出につながることが期待される。加えて、生活習慣の改善指針の科学的根拠として社会実装への展開も期待される。

4. 今後の課題

摂食の時間帯が全身の恒常性維持および遺伝子発現制御に深く関与することを明らかにした。今後は、同定された因子群の機能解析を進め、時間制限摂食の分子機構の解明をさらに深化させる必要がある。あわせて、構築した検索基盤についても機能拡張と一般公開を視野に入れ、研究基盤としての活用を促進することが重要である。また、食事だけではなく光入力も概日時計を同調させる重要な外的因子であることから、両者の統合的理解が求められる。これまでの夜行性マウスでの知見を踏まえ、今後は昼行性の霊長類モデルを用いた検証を行い、ヒトへの外挿可能性を高めることが重要である。これまでの研究ではマウスが主に用いられてきたが、研究結果をヒトの健康維持に直接応用することは難しい。なぜならば昼行性動物と夜行性動物では応答と時間帯が逆である上、マウスの摂食時間は夜間に限定されず一日を通じて高脂肪食の摂食行動を行う。ヒトと齧歯類では消化管構造や代謝などの生体機能のギャップも無視できない。マウスでは食糞を介する菌叢の伝播と再構築が行われ、ヒトとは大きく異なる。つまり、霊長類のモデル生物を用いる研究が待たれている。これにより、より実生活に即した最適な摂食タイミングの科学的根拠の確立が期待される。

5. 参考文献

- 1) Hatori, M. et al., Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab* 15(6): 848-860 (2012).
- 2) Acosta-Rodríguez, V. et al., Circadian alignment of early onset caloric restriction promotes longevity in male C57BL/6J mice. *Science* 376(6598): 1192-1202 (2022).

2. 発表（研究成果の発表）

Hatori M. Environmental Control of Circadian Rhythms: Insights from Feeding and Melanopsin Modulation., April 10 Friday, 2026, 2026 Annual Meeting of the Chinese Society for Cell Biology · Hefei & 16th International Congress of Cell Biology & 10th Asian Pacific Organization for Cell Biology (APOCB) Congress” (2026 CSCB/ICCB/APOCB Joint Meeting), Hefei, China.