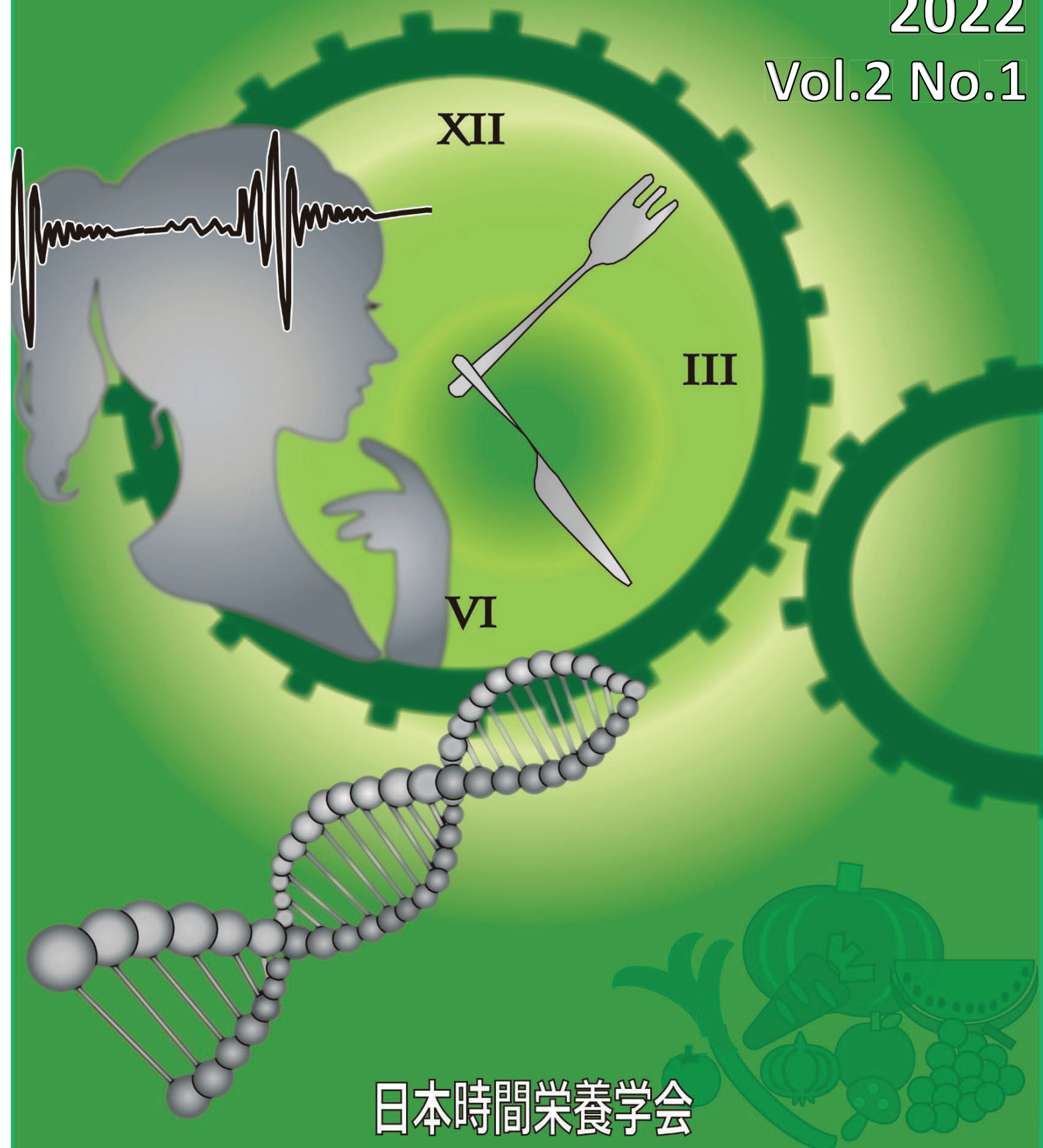


時間栄養学研究の最前線

~ Progress in Chrono-Nutrition ~

2022

Vol.2 No.1



日本時間栄養学会

食欲や味覚に対する概日時計制御メカニズムと時間栄養学的展望

早稲田大学 理工学術院

原口 敦嗣

■要旨

第8回日本時間栄養学会学術大会のテーマに含まれていた「美味しさ」や「食欲」は複雑なメカニズムによって制御されているが、概日変動を示すことも報告されている。食欲(厳密には「空腹感」が適切かもしれない)や味覚(美味しさ)の制御機構に関する研究や概日時計の関わりなどに関する報告は多くあるが、時間栄養学的なアプローチによる報告はまだ少ない。そこで本稿では、食欲・味覚(特に塩味と甘味)・hedonic appetite(快楽のための食事欲)に対する概日時計の制御機構について紹介しつつ、時間栄養学的展望について考察していきたい。

■食欲の概日リズムと制御メカニズムについて

多くのヒトは1日2~3食の食生活を送っているが、食欲は食事のタイミングや摂取カロリー量とは関係なくしっかりとした概日変動を示すことが知られている(1)。実際に健常者を対象とした先行研究により、主観的幸福度スケール(visual analogue scale; VAS)を用いて空腹感を経時的に測定したところ、主観的朝方に低く、主観的夜に高くなる概日変動を示すことが報告されている(1)。この結果は、多くのヒトが朝食時よりも夕食時の食事量が増えてしまうことから、受け入れられる結果だと思われる。一方、マウスなどのげっ歯類の摂食リズムを調べてみると、活動期(暗期)に1日の約60-80%の食餌を摂取し、また活動期開始時の活動量の増加に合わせて摂食量が増えることが報告されており(2)、一見上述したヒトを対象とした研究結果と差異があるように感じられる。この違いとしてヒトの空腹感の概日変動に関しては、睡眠中に満腹中枢を刺激するレプチンを放出することで食欲を抑制し(3)、その抑制が朝の覚醒時まで引き継がれることや(1)、就寝前にエネルギーを多めに摂取して就寝中のエネルギー消費を抑えることで、就寝中の絶食によるエネルギー枯渇を回避していることが要因として示唆されている(1)。このように、生活スタイルに応じてヒトとマウスなどの実験動物との間で摂食リズムに多少の差異はあるものの、基本的に活動期に食事(もしくは食餌)を摂取し、非活動期はほとんど摂取しないというリズムを示す。このことから、摂食量制御や食欲のリズム形成に対する基本的な制御メカニズムは共通していると言える。

次に食欲に対する制御メカニズムに関して簡潔に紹介したいと思う。食欲は主に視床下部によって制御されており、その中でも弓状核(ARC)、室傍核(PVN)、外側野(LHA)などがより関与している(4)。弓状核には、プロオピオメラノコルチン(Pro-opiomelanocortin; POMC)(5)やコカイン-アンフェタミン調節転写物(cocaine and amphetamine regulated transcript; CART)(6)と言った摂食を抑制する神経ペプチドを発現するニューロンと、神

経ペプチド Y(neuropeptide Y; NPY)やアグーチ関連ペプチド(agouti-related peptide; AgRP)(7)と言った摂食を促進する神経ペプチドを発現するニューロンが混在しており、摂食調節の中心的な役割を果たしている。POMC/CART ニューロンはレプチンやインスリンにより活性化され、またグレリンによって抑制されるのに対して(8)、NPY/AgRP ニューロンはグレリンによって活性化され、またレプチンやペプチド YY(PYY)によって抑制される(9)。これは POMC が α -メラノサイト刺激ホルモン(α -MSH)などの前駆体であり、 α -MSH がメラノコルチン受容体 3(MCR3)や MCR4 と結合することで食欲を抑制するのに対して(10, 11)、NPY は Y1 受容体に(12)、また AgRP は MCR3 や MCR4 のアンタゴニストとして作用することで(13)、MCR3 や MCR4 の下流の食欲抑制シグナルを阻害するためだとされている。以上のような弓状核の POMC/CART ニューロンや NPY/AgRP ニューロンの活性が、室傍核や外側野などに投射されることで、視床下部として摂食行動を制御している(図 1)(8)。

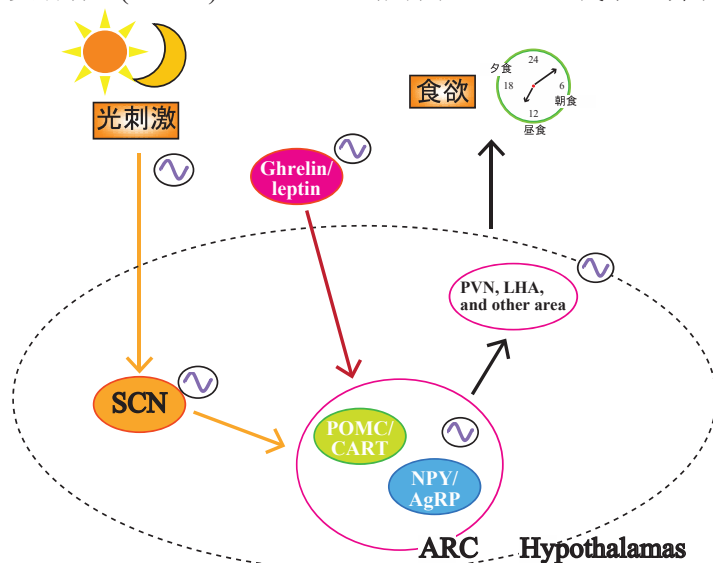


図 1 食欲制御の概略図

上述したようなメカニズムで制御されている食欲だが、概日時計によっても制御されている。実際に、太陽の日の出・日の入りからなる明暗変化や時計などの時刻情報から隔離された環境であっても、ヒトは睡眠覚醒リズムや体温変動と同様に食欲も概日変動を示すことが報告されている(14)。制御機構に対する概日時計の関与は複数報告されており、例えば解剖学的研究により、SCN に存在する投射ニューロンが弓状核や室傍核に作用することが報告されており(15)、食欲の概日変動において重要だと考えられている(16)。他には時計遺伝子の関与も報告されており、脳特異的に *Rev-erba* を欠損することで恒暗条件下における摂食量の概日変動が消失すること(17)、全身において *Per2* を欠損することで視床下部における α -MSH 発現量の概日変動を減弱させ、これにより摂食量の活動期・非活動期の差が消失してしまうこと(18)、*Clock* 変異マウスは摂食量の活動期・非活動期の差が消失してしまうこと(19)などが報告されている。後半の時計遺伝子の欠損や変異の実験に関しては、摂食リズムだけではなく、1日を通した行動リズムにも影響を及ぼしている関係上、時計遺伝子の欠損や変異により摂食リズムが消失しているのか(直接的な影響)、時計遺伝子の欠損や変異により1日を通した行動リズムが変容しているために摂食リズムが消失しているのか(間接的な影響)については慎重に議論する必要があると思われる。

直接的か間接的かは不明な部分も多いが、概日時計が1日を通した食欲の概日変動に
関与しているのは事実であり、実際に概日時計を乱す恒明条件下で飼育しているマウス
は摂食量の日内変動が消失することが知られている(20)。以上のことから、日頃の生活
リズムを概日時計に合わせて規則正しくすることは、食欲を正常に保つ上でも重要だと
言える。

■味覚の概日リズムと制御メカニズムについて

味覚とは主に舌で感じる感覚であり、塩味、甘味、酸味、苦味、うま味の5種類の味
を検出でき、それぞれナトリウムイオン、糖、酸、キニン、グルタミン酸などに応答し
ていることが知られている。ヒトを対象にうま味以外の4味の味覚閾値の日内変動につ
いて評価した報告がいくつかあり、塩味と甘味に関する味覚閾値は日内変動しているこ
とが報告されている(21, 22)。日内変動が報告されていない酸味や苦味に関しては、腐敗
や毒物などに対する防御機構としての意味合いもあり、概日変動を示さないのではない
かと考えられている(23)。また、うま味が味覚に含まれるようになったのは2000年ごろ
からであり、このような検証は行われていないようである。

塩味に関しては、3時間ごとに食塩認識閾値を測定したところ、正午ごろに最低値(つ
まり塩味に敏感)を示すような概日変動を示すことが報告されている(24)。また、この実
験では唾液中のナトリウム濃度や血中アルドステロン量(副腎から分泌されるホルモン
で、ナトリウムを保持し、カリウムを排出するように腎臓に働きかける)なども同時に
測定しており、食塩認識閾値と唾液中ナトリウム濃度が同様のリズムを刻むこと、唾液中
ナトリウム濃度と血中アルドステロン量との間に負の相関があることが示されている。
以上のことから、血中のアルドステロン量の日内変動が唾液中のナトリウム濃度に
影響を及ぼすことで、塩味に関する味覚閾値は日内変動しているとされている(24)。

一方、味覚に関しては、朝方に糖認識閾値が低く(つまり甘味に対して敏感)、夜にな
るにつれて高くなる日内変動を示すことが報告されている(22)。この変動は血中レプチ
ン濃度の変動と同様のリズムであり、レプチンが甘味に関して重要であることが示唆さ
れている(22)。味覚を認識するメカニズムとしては、味細胞にある甘味受容体
(T1R2+T1R3)が糖などの甘味物質と結合することで、味細胞が興奮し、その刺激が脳に
伝わり甘味を認識する。このシグナルに対して、味細胞にはレプチン受容体(OB-Rb)が
存在し、レプチンと結合することで細胞の興奮性を抑制することで糖認識閾値が高くな
るとされている(25)。実際にマウスを用いた先行研究により、レプチン受容体が欠損し
ている *db/db* マウスは、レプチンを投与されても甘味に対する閾値が高くないことが
報告されている(26)。また、このような甘味に対する味覚閾値の日内変動は、過体重
や肥満のヒトでは確認されず、原因として日中を通して血中のレプチン量が高く、常に
甘味に対する感受性が低くなっているためだと報告されている(27)。

日本人を対象とした調査により、朝食と比較して糖や塩分の摂取量が増加しているこ

とが報告されている(28)。特に塩分摂取量は摂取カロリー量の増加比以上に増加している。もちろん全体の摂取カロリー量も増加しているため、味覚閾値の変動だけが関与しているとは言えないが、味覚閾値の変動が糖や塩分の摂取量に寄与している可能性は否定できない。以上のことから、朝食に比べて夕食では必然的に塩分や糖分の摂取量が増えている可能性があり、このように味覚閾値が変動していることを認識して料理をすることで(特に夕食時)、健康維持などに貢献できるのかもしれない。

■ Hedonic appetite (快樂のための食事欲)の概日リズムと制御メカニズムに関して

食事(食餌)を摂取するという行為には2種類の動機があり、1つは先に述べた食欲であり、もう一つはこの章で述べる hedonic appetite(快樂のための食事欲)である。満腹であってもデザートを食べられてしまう、いわゆる別腹に近いかもしれない。マウスを用いた先行研究により、嗜好性の高い食事(高脂肪食や砂糖水など)の過剰摂取カロリー量は非活動期で多い、つまり非活動期に余計にカロリーを摂取してしまうことが報告されている(29)。高脂肪食をマウスに自由摂食条件下で与えると、活動期と非活動期の摂取カロリー量のリズムが消失するのは(30)、このようなことが原因の一因となっているのかもしれない。

では、hedonic appetite のリズムはどのように制御されているのか。hedonic appetite を含んだ hedonic behavior は主に中脳の腹側被蓋野に存在するドーパミン神経により制御されている。実際に、腹側被蓋野におけるドーパミン分泌量が低下すると、hedonic appetite が低下することが報告されている(31, 32)。また、hedonic appetite の日内変動には概日時計が関与していることも報告されており、*Per1/2* の変異マウスや *Bmal1* 欠損マウスでは hedonic appetite の日内変動が消失してしまうこと(29)、腹側被蓋野の *Bmal1* をノックダウンさせることで非活動期前半のカロリーの過剰摂取が抑制されることが分かっている(29)。

恒明条件やシフトワーク様光条件などの概日時計を乱すような光条件下で hedonic appetite による過剰摂食カロリー量の増減やリズムが変化するか消失するかについては調べられていないが、腹側被蓋野における概日時計が hedonic appetite を制御する上で重要な部位であり、hedonic appetite を制御する上で腹側被蓋野における概日時計が治療対象となりうることが推察される。

■ おわりに

近年、食事を摂取できる時間帯を制限する TRF(time restricted feeding)に注目が集まっており、ヒトを対象とした研究により TRF の健康への貢献度の高さが報告されている(33, 34)。甘味に関する味覚閾値の日内変動は朝食欠食(1日2食)や夕食のみ(1日1食)の条件下では弱くなることや(22)、生活パターンを変えずに食事を摂取するタイミングのみを6.5時間ずらすと血中レプチンの分泌リズムをも5-7時間程度ずれること(35)、塩

味の味覚閾値変動に関与していた血中アルドステロン量は副腎皮質刺激ホルモンの影響を受けて概日リズムを形成していることから(36)、TRFは食欲や味覚などの日内変動にも影響を与えることで、TRF実施による健康向上に貢献しているのかもしれない。

食事のタイミングや内容を吟味する時間栄養学的研究は、その多くが体重や血中脂質量などへの効果に着目して行われてきたが、食欲や味覚へのアプローチも可能なのかもしれない。例えば、夜間の塩味や甘味に対する感受性の鈍化を鈍らせることで夕食での塩分や糖分摂取を抑制するなどが可能なのかもしれない。現状、時間栄養学的検証はほとんど行われていないが、今後そのような研究が増えることに期待する。

■参考文献

1. F. A. Scheer, C. J. Morris, S. A. Shea, The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors. *Obesity (Silver Spring, Md.)* **21**, 421-423 (2013).
2. D. K. Sindelar, R. D. Palmiter, S. C. Woods, M. W. Schwartz, Attenuated feeding responses to circadian and palatability cues in mice lacking neuropeptide Y. *Peptides* **26**, 2597-2602 (2005).
3. C. Simon, C. Gronfier, J. L. Schlienger, G. Brandenberger, Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 1893-1899 (1998).
4. H. R. Berthoud, Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **26**, 393-428 (2002).
5. S. A. Joseph, W. H. Pilcher, K. M. Knigge, Anatomy of the corticotropin-releasing factor and opiomelanocortin systems of the brain. *Fed. Proc.* **44**, 100-107 (1985).
6. P. Kristensen *et al.*, Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* **393**, 72-76 (1998).
7. C. Broberger, J. Johansen, C. Johansson, M. Schalling, T. Hökfelt, The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95**, 15043-15048 (1998).
8. C. Broberger, Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. *J. Intern. Med.* **258**, 301-327 (2005).
9. T. M. Hahn, J. F. Breininger, D. G. Baskin, M. W. Schwartz, Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat. Neurosci.* **1**, 271-272 (1998).
10. A. A. Butler *et al.*, A unique metabolic syndrome causes obesity in the melanocortin-3 receptor-deficient mouse. *Endocrinology* **141**, 3518-3521 (2000).
11. A. A. Butler *et al.*, Melanocortin-4 receptor is required for acute homeostatic responses to

- increased dietary fat. *Nat. Neurosci.* **4**, 605-611 (2001).
12. Y. Hu *et al.*, Identification of a novel hypothalamic neuropeptide Y receptor associated with feeding behavior. *J. Biol. Chem.* **271**, 26315-26319 (1996).
 13. J. Voisey, L. Carroll, A. van Daal, Melanocortins and their receptors and antagonists. *Curr. Drug Targets* **4**, 586-597 (2003).
 14. J. Aschoff, C. von Goetz, C. Wildgruber, R. A. Wever, Meal timing in humans during isolation without time cues. *J. Biol. Rhythms* **1**, 151-162 (1986).
 15. F. K. Stephan, K. J. Berkley, R. L. Moss, Efferent connections of the rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience* **6**, 2625-2641 (1981).
 16. K. Saeb-Parsy *et al.*, Neural connections of hypothalamic neuroendocrine nuclei in the rat. *J. Neuroendocrinol.* **12**, 635-648 (2000).
 17. S. Sen *et al.*, Expression of the clock gene *Rev-erb α* in the brain controls the circadian organisation of food intake and locomotor activity, but not daily variations of energy metabolism. *J. Neuroendocrinol.* **30**, (2018).
 18. S. Yang *et al.*, The role of *mPer2* clock gene in glucocorticoid and feeding rhythms. *Endocrinology* **150**, 2153-2160 (2009).
 19. F. W. Turek *et al.*, Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* **308**, 1043-1045 (2005).
 20. D. Yamamuro *et al.*, Peripheral circadian rhythms in the liver and white adipose tissue of mice are attenuated by constant light and restored by time-restricted feeding. *PLoS One* **15**, e0234439 (2020).
 21. 中村 亜紀, "生活活動リズムの違いが食嗜好に及ぼす影響," (浦上財団研究報告書 **19**, 121-127, 2012).
 22. Y. Nakamura *et al.*, Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels. *Diabetes* **57**, 2661-2665 (2008).
 23. 大越 ひろ, "食の官能評価入門," (光生館, 16-21, 2009).
 24. A. Fujimura, H. Kajiyama, T. Tateishi, A. Ebihara, Circadian rhythm in recognition threshold of salt taste in healthy subjects. *Am. J. Physiol.* **259**, R931-935 (1990).
 25. N. Horio *et al.*, New frontiers in gut nutrient sensor research: nutrient sensors in the gastrointestinal tract: modulation of sweet taste sensitivity by leptin. *J. Pharmacol. Sci.* **112**, 8-12 (2010).
 26. K. Kawai, K. Sugimoto, K. Nakashima, H. Miura, Y. Ninomiya, Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**, 11044-11049 (2000).
 27. K. Sanematsu, Y. Nakamura, M. Nomura, N. Shigemura, Y. Ninomiya, Diurnal Variation of Sweet Taste Recognition Thresholds Is Absent in Overweight and Obese Humans. *Nutrients* **10**, (2018).

28. K. Murakami *et al.*, Characterisation of breakfast, lunch, dinner and snacks in the Japanese context: an exploratory cross-sectional analysis. *Public Health Nutr.*, 1-13 (2020).
29. C. E. Koch *et al.*, Circadian regulation of hedonic appetite in mice by clocks in dopaminergic neurons of the VTA. *Nat Commun* **11**, 3071 (2020).
30. A. Kohsaka *et al.*, High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab.* **6**, 414-421 (2007).
31. X. Zhuang, J. Masson, J. A. Gingrich, S. Rayport, R. Hen, Targeted gene expression in dopamine and serotonin neurons of the mouse brain. *J. Neurosci. Methods* **143**, 27-32 (2005).
32. M. Lutter, E. J. Nestler, Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J. Nutr.* **139**, 629-632 (2009).
33. S. Gill, S. Panda, A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab.* **22**, 789-798 (2015).
34. H. S. Waldman, L. I. Renteria, M. J. McAllister, Time-restricted feeding for the prevention of cardiometabolic diseases in high-stress occupations: a mechanistic review. *Nutr. Rev.* **78**, 459-464 (2020).
35. D. A. Schoeller, L. K. Cella, M. K. Sinha, J. F. Caro, Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J. Clin. Invest.* **100**, 1882-1887 (1997).
36. D. C. Kem *et al.*, Circadian rhythm of plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism. *J. Clin. Invest.* **52**, 2272-2277 (1973).

血中リン濃度の日内リズム形成と慢性腎臓病

滋賀県立大学大学院人間文化化学研究院
臨床栄養学研究室 桑原頌治、辰巳佐和子（文責）

要旨

慢性腎臓病（Chronic kidney disease: CKD）は1330万人、成人の8人に1人が罹患しており、新たな国民病と認識されている。また腎機能は加齢とともに低下するため、超高齢社会の我が国では患者数は増加している。CKDの発症や進行には生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂質異常症など）が強く関連するため、食事のタイミングを含め時間栄養学の考え方が重要である。CKD患者の死因として、心血管系の石灰化があり、血清リン濃度の上昇はそのリスク因子となる。CKDの進行を抑止するために、リン栄養管理が重要視されているが、時間栄養学を考慮したリン栄養療法は未だ存在しない。そこでリン栄養管理の一助となり得る、血中リン濃度の日内リズム形成機序について紹介し、考察したい。

・リンの生理学的役割

リンは地球上最も豊富な元素のひとつであり、そしてリンはすべての生命にとって不可欠である。リンは植物性食品、動物性食品など様々な食品に含まれておりタンパク質との関連が深い。近年の食生活における加工食品の増加により、様々な形態のリンが体内リン代謝に影響を与えている。成人の体内には約850gのリンが存在しており、生体で6番目に多いミネラルである。その大部分はカルシウムと共にハイドロキシアパタイト（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ）としておよそ85%が骨に蓄積される。そして残りの約15%が軟組織（肝臓、筋肉など）に、1%未満が細胞外液、細胞内液および細胞膜に含まれる。

リンの生理作用としては、生体膜を構成するリン脂質、エネルギー源の担い手となるATPやGTPの成分となり、核酸であるDNAやRNAを構成する。またリン酸イオンは体内のpHを調節する。そして、リンはタンパク質のリン酸化や脱リン酸化を介した多数の細胞内シグナル伝達や酵素反応にも必須のミネラルである（図1）。このように生体内で重要な役割を担うことから、血中リン濃度は厳密に維持される必要がある。

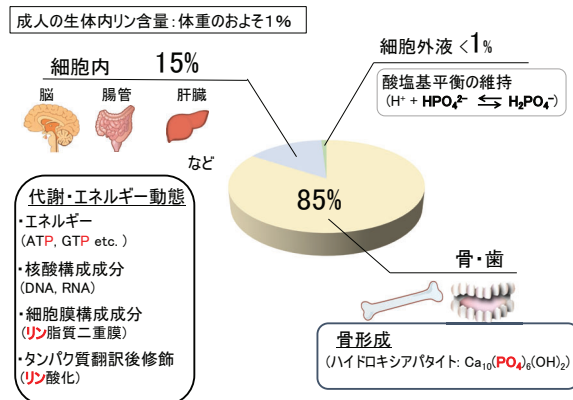


図1 生体内における無機リン酸 (Pi) の役割

・血中リン濃度の調節系

血中リン濃度は主に腸管吸収、骨代謝（骨形成・吸収）、腎臓における排泄と再吸収によりその恒常性が維持される。特に腎臓からの再吸収能は、リン恒常性維持に重要な役割を果たしているため、その調節は生体内リン恒常性維持の中核と考えられている(1)。腎尿細管におけるリン再吸収・排泄を制御する巧妙な調節系が複数の臓器と相互作用して存在することが知られている。リン代謝調ホルモンとしては、腎臓を中心とし、副甲状腺より分

泌される副甲状腺ホルモン(PTH)や骨細胞より分泌される線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23)、活性型ビタミン D [1, 25-ジヒドロキシビタミン D3 (1, 25(OH)₂D)] といった複数のホルモンにより調節されている(2)。また肝臓と腎臓を結ぶ新しいリン代謝系として Nampt/NAD系の存在が明らかにされた(3, 4)。

Nampt は、ニコチンアミド(NAM)から NAD⁺を合成する経路の最初の律速酵素であり、NAD⁺代謝調節に必須である(5) (図 2)。NAD 代謝の研究はこの 10 年で目覚ましい発展を遂げており、NAD⁺生合成酵素である Nampt を介した NAD⁺生合成経路は、リン代謝のみならず、様々な代謝、日内リズム、炎症、老化など、多くの生命現象の制御において極めて重要な役割を担っている(6-8)。また 1970 年にはマウスやラットの臓器中の NAD⁺量には 24 時間周期の日内リズムが存在することがわかっている(9)。そして、時計遺伝子が Nampt の発現を制御し、細胞内 NAD 量を調節していることが明らかにされている(10)。

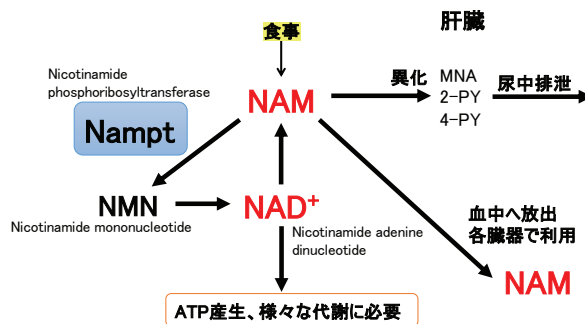


図2 Namptを介したNAD合成系

・血中リン濃度の日内リズムとCKD

腎機能が正常な人でも、空腹時血清リン濃度が高い場合、死亡リスクの上昇と相関があるという報告がある(11-13)。血清リン濃度の上昇が死亡リスクを増大させるメカニズムとして、血管石灰化(14, 15)や血管内皮機能障害によるものが想定されている(16)。

一方、腎機能の低下したCKD患者を含め無作為に測定した血清リン濃度と死亡リスクを検討した研究では、死亡との関連を示すもの(17-19)と関連を示さないもの(20, 21)がある。これらの研究結果の違いは、食事摂取が血清リン濃度の日内リズム形成に影響を及ぼすことが関与する。つまり採血をする時間帯によって血清リン濃度が異なるためであると考えられている。

ヒトにおいて血清リン濃度は、2つの大きなピークを持つ日内リズムを形成することがわかっている。血清リン濃度は朝食後に一旦下がり、昼食後に上昇し早い時間帯に一つめのピークに達し維持される。そして夕食後一旦低下し、その後早朝に最もリン濃度の高い2つ目のピークをもつという日内リズムを示すことが知られており、食事との関連が深い(22)。また血清リン濃度の朝食後の低下は、細胞内へリンが移行することや骨によるリンの緩衝作用によると示唆されている(23)。食事からのリン摂取量が多いほど24時間の平均血清リン濃度は高くなり、特に午後の早い時間の上昇は食事性リン摂取量が多いと高くなり、リン制限によって減少する(24)。また、興味深いことに、アメリカの全国健康栄養調査(NHANES III)の結果から、早朝空腹時の血清リン濃度が高いほど心血管疾患による死亡のリスクが上昇することがわかっている。一方で非空腹時の血清リン濃度は死亡率の上昇と関連しない(25)。よって高いリン血症に基づく心血管疾患のリスクや予後予測は、空腹時の血清リン濃度を指標にすることで、改善されると考えられている。

特にCKDの進行に伴う腎機能の低下は尿中リン排泄量を減少させ、血中リン濃度の上昇を誘発する。高リン血症は心血管疾患を誘導し、死亡リスクを上昇させ、生命予後に関わる

ため、採血時間を少なくとも一定にしてモニタリングすることが重要である(26)。

現在 CKD 患者の高リン血症改善は、リン吸着剤を用いた薬物療法とリン摂取量を減少させる栄養管理が中心である。しかしながら、血中リン濃度と食事性リン摂取量との関係は健康者または透析を受けていない保存期 CKD 患者において相関しないという報告も示されている(27)。さらに、維持透析患者の死亡リスクは、早朝空腹時のリン濃度が規定するとされていることから、早朝空腹時の血中リン濃度を減少させる必要がある(25)。

また CKD 患者において血中リン濃度の日内リズムの振幅が低下することもわかっている(26)(図3)。これらの報告から、

CKD 患者の腎機能悪化および、心血管疾患を抑止するためには血中リン濃度を是正が必須であり、血中リン濃度の日内リズムを理解する必要があると認識されていた。Miyagawa らによりマウスにおける血中リン濃度の日内

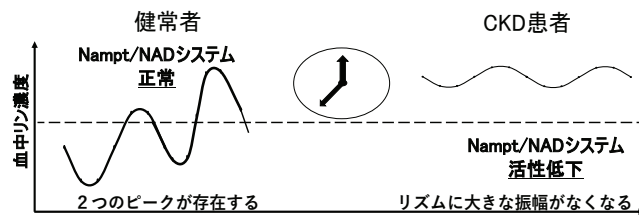


図3 健康者とCKD患者の血中リン濃度の日内リズム

リズムの詳細が検討された。マウスを絶食させると、血中リン濃度は著しく上昇し、日内変動が大きく乱れることから、食事摂取の影響が強いことを示している。また原尿よりリン再吸収を担う、近位尿細管に局在するナトリウム依存性リン酸トランスポーターNpt2aとNpt2cタンパク質発現にはダイナミックな日内リズムが存在し尿中リン排泄のリズムと血中リン濃度のリズムと相関することがわかった。さらに、Npt2a/Npt2c KOマウスでは完全に血中リン濃度の日内リズムが消失した(28)。また全身性Namp1ヘテロ欠損マウスにおいて、NADレベルは肝臓、腎臓および腸で有意に減少し、血中リン濃度の日内リズムは著しく減弱した。さらに肝臓特異的Namp1欠損マウスでは、尿中リン排泄が著しく上昇しているにもかかわらず、休息期(明期)の血中リン濃度が非常に高く、異常な血中リン濃度の日内リズムを形成すること明らかとなっている(28)。また、我々の最近のデータより肝臓特異的Namp1欠損マウスの骨格筋および骨中のリン含有量は低下し、腎臓のリン含有量は上昇傾向にあることも分かっている。この結果からも、血中リン濃度の日内リズムには、NAD/Namp1経路が必須であり、肝臓Namp1活性はリン組織移行を制御する可能性があると考えられる(図4)。

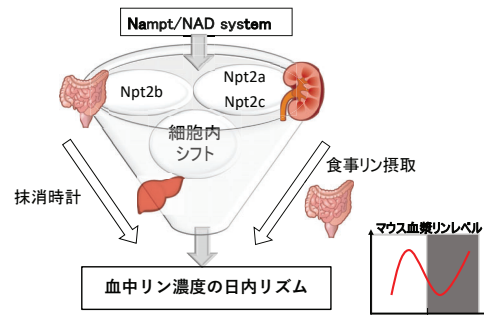


図4 Namp1/NAD系と細胞内移行を介した血中リン濃度の日内リズム形成
Namp1/NAD系は、ナトリウム依存性リン酸トランスポーターである腎臓Npt2a、Npt2c、腸管Npt2bの発現を制御し、リン排泄リン吸収を調整する。また各種組織の細胞内へのリン移行を制御する可能性がある。その結果、血漿リン酸レベルの日内リズムが形成されると想定される。

・CKDとNAM療法

最後に、Namp1/NAD経路を活性化させる、NAM療法について紹介する。NAMの服薬はCKD患者の高リン血症改善に有効であることが知られている。血液透析患者において、NAMは腸管でのリン吸収を抑制する、リン吸着剤と併用することにより、血清リンを効果的に減少させる(29)。血中リン濃度の日内リズム形成にNamp1/NAD系の制御が関与するマウスでの知見から、早朝空腹時の透析患者の血清リン濃度の制御不良を予測すると、Namp1/NADを介した軟組織(肝臓など)からのリン移行障害や組織からのリン放出が透析患者の血清リン濃度の上昇に強く関わる可能性がある(28, 30)。しかしながら、ニコチンやその化

合物が末期腎臓病患者の高リン酸血症の治療薬として推奨できるようになるには、薬力学、薬物動態および安全性に関するより多くのデータが必要であると考えられる。

おわりに

CKD 患者の血中リン濃度の管理において、その日内リズム形成機序のさらなる解明は必須である。NHANES III 調査結果では、20 歳以上の参加者 12,984 人において、朝食までが 12 時間以上の絶食の集団の血清リン濃度は、12 時間以下の絶食の集団よりも低値を示すことが分かっている (25)。早朝空腹時の血中リン濃度を低下させるために、夕食から朝食までの食間がどの程度であることが良いのか？さらに Nampt/NAD 系を活性化させる食事内容を含め、検討を進めることは、CKD 進展予防につながる時間栄養学を考慮したリン管理法の構築につながると考えられる。

・引用文献

1. Miyamoto K, Haito-Sugino S, et al. Sodium-dependent phosphate cotransporters: lessons from gene knockout and mutation studies. *J Pharm Sci.* 2011;100(9):3719-30.
2. Tatsumi S, Miyagawa A, et al. Regulation of renal phosphate handling: inter-organ communication in health and disease. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(1):1-10.
3. Nomura K, Tatsumi S, et al. Hepatectomy-related hypophosphatemia: a novel phosphaturic factor in the liver-kidney axis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):761-72.
4. Tatsumi S, Katai K, et al. NAD metabolism and the SLC34 family: evidence for a liver-kidney axis regulating inorganic phosphate. *Pflugers Arch.* 2019;471(1):109-22.
5. Revollo JR, Grimm AA, et al. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem.* 2004;279(49):50754-63.
6. Imai S. The NAD World: a new systemic regulatory network for metabolism and aging--Sirt1, systemic NAD biosynthesis, and their importance. *Cell Biochem Biophys.* 2009;53(2):65-74.
7. Imai S, Guarente L. NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol.* 2014;24(8):464-71.
8. Ramsey KM, Yoshino J, et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science.* 2009;324(5927):651-4.
9. Powanda MC, Wannemacher RW, Jr. Evidence for a linear correlation between the level of dietary tryptophan and hepatic NAD concentration and for a systematic variation in tissue NAD concentration in the mouse and the rat. *J Nutr.* 1970;100(12):1471-8.
10. Nakahata Y, Sahar S, et al. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science.* 2009;324(5927):654-7.
11. Foley RN, Collins AJ, et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(2):397-404.
12. Dhingra R, Sullivan LM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007;167(9):879-85.
13. Tonelli M, Sacks F, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005;112(17):2627-33.

14. Haut LL, Alfrey AC, et al. Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney Int.* 1980;17(6):722-31.
15. Tuttle KR, Short RA. Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1968-73.
16. Shuto E, Taketani Y, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(7):1504-12.
17. Kovesdy CP, Anderson JE, et al. Outcomes associated with serum phosphorus level in males with non-dialysis dependent chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2010;73(4):268-75.
18. Voormolen N, Noordzij M, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(10):2909-16.
19. Kestenbaum B, Sampson JN, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):520-8.
20. Menon V, Greene T, et al. Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(3):455-63.
21. Mehrotra R, Peralta CA, et al. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;84(5):989-97.
22. Becker GJ, Walker RG, et al. Phosphate levels--time for a rethink? *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2321-4.
23. Ix JH, Anderson CA, et al. Effect of dietary phosphate intake on the circadian rhythm of serum phosphate concentrations in chronic kidney disease: a crossover study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(5):1392-7.
24. Portale AA, Halloran BP, et al. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest.* 1987;80(4):1147-54.
25. Chang AR, Grams ME. Serum phosphorus and mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): effect modification by fasting. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):567-73.
26. Isakova T, Xie H, et al. Daily variability in mineral metabolites in CKD and effects of dietary calcium and calcitriol. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(5):820-8.
27. Selamet U, Tighiouart H, et al. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3-5: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 2016;89(1):176-84.
28. Miyagawa A, Tatsumi S, et al. The sodium phosphate cotransporter family and nicotinamide phosphoribosyltransferase contribute to the daily oscillation of plasma inorganic phosphate concentration. *Kidney Int.* 2018;93(5):1073-85.
29. Ketteler M, Wiecek A, et al. Efficacy and Safety of a Novel Nicotinamide Modified-Release Formulation in the Treatment of Refractory Hyperphosphatemia in Patients Receiving Hemodialysis-A Randomized Clinical Trial. *Kidney Int Rep.* 2021;6(3):594-604.
30. Isakova T, Block G. The phosphate bucket list. *Kidney Int.* 2018;93(5):1033-5.

時間栄養学研究の最前線 ～Progress in Chrono-Nutrition～ Vol. 2 No. 1

発行 2022年1月31日

日本時間栄養学会事務局

大石 勝隆