

## 第 23 回生殖バイオロジー東京シンポジウム

P-2

大阪, 2024.09.07-08

食事摂取の時間的違いは雌マウスの概日リズムを変化させ生殖能に大きな影響を与える

松本寛史<sup>(1,2)</sup>、橋本周<sup>(2)</sup>、水野里志<sup>(1)</sup>、福田愛作<sup>(1)</sup>、森本義晴<sup>(3)</sup>

(1)IVF 大阪クリニック

(2)大阪公立大学大学院医学系研究科リプロダクティブサイエンス研究所

(3)HORAC グランフロント大阪クリニック

### 背景

哺乳動物の生殖は、視交叉上核をペースメーカーとして作り出される概日リズムに制御されている。食事は栄養素やホルモンを介して、組織の概日リズムに変化をもたらす。一方、食事摂取の時間的違いが女性の概日リズムや生殖能へ与える影響は、これまで十分に評価されていない。本研究では、活動期の前半または後半に制限して通常食を摂取した雌マウスの生殖能を調べ、食事摂取の時間的違いが生殖能に与える影響を評価した。

### 方法

6 週齢の C57BL/6J 雌マウスを 2 群に分け、通常食（タンパク質 29.9%、脂肪 11.6%、炭水化物 58.5%）を ZT12:00~ZT20:00（朝食摂取）、または ZT16:00~ZT24:00（朝食抜き）に摂取させた。5 週間後、膣塗抹標本より発情周期の長さを測定した（n=62）。次に発情前期における LH レベルの日内変動を評価した。また視床下部における時計遺伝子(Bmal1、Reverb- $\alpha$ )転写の日内変動を評価した。さらに、40 日間雄マウスと交配させ、妊娠と出産を評価した（n=34）。

### 結果

両群の 5 週間の餌の摂取量と 5 週間後の体重は同程度であった。朝食摂取群の発情周期は朝食抜き群に比べて短かった( $7.2 \pm 1.8$  vs  $9.4 \pm 3.0$ ,  $p=0.002$ )。通常発情前期の活動期開始時に観察される LH サージは、朝食摂取群では認められたが、朝食抜き群では認められなかった。朝食抜き群では時計遺伝子 mRNA レベルのピークが、朝食摂取群に比べて 4~8 時間遅れていた。40 日間の交配後、朝食摂取群は 82.4%(14/17)が妊娠・出産し、朝食抜き群は 17.6%(3/17)が妊娠・出産した( $p<0.001$ )。

### 考察

朝食摂取に比べて、朝食抜きの食習慣はエネルギー摂取や体重を変化させなかった一方で、発情周期を延長させ、LH サージに乱れを生じ、出産率を大きく減少させた。この食習慣の

違いは、LH サージを制御する視床下部における時計遺伝子の日内変動にも変化をもたらした。本研究は、朝食を抜く習慣が内分泌環境の乱れや発情周期の長期化により不妊につながることを示唆しており、これは食事開始時間の違いがもたらす概日リズムの乱れに起因している可能性がある。