

## メラノーマ癌細胞のマウス肺転移に及ぼす食餌摂取時刻の影響

○平石 さゆり<sup>1</sup>, 香川 靖雄<sup>1</sup>, 堀江 修一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>女子栄養大)

【目的】概日リズムは中枢時計に支配されているが、末梢の各組織にも食事によって強く影響を受ける時計遺伝子によって独自のリズムが刻まれていることが知られている。一方、疫学研究から昼夜シフト制の勤労者では、乳癌や前立腺癌の発生率が増加すると報告されている。そこで、給餌時刻を変化させて末梢の時計遺伝子の発現を攪乱した場合に、癌の転移能が亢進するか、マウスを用いて検討した。

【方法】ICR 雄性マウスを生後 6 週齢から昼給餌群(11:00~17:00 に餌を摂取させる群)と、夜給餌群(マウスが通常行動している消灯時刻 20:00~8:00 に昼給餌群の平均量と同じ餌量を与える群)に分けて普通食を 8 週間与えた。給餌開始から 6 週目にマウスの尾静脈から癌細胞(マウスメラノーマ)を投与し、8 週目の 14:00 に解剖して肺への転移癌結節数を計測した。別のマウスを同様に昼あるいは夜に給餌して癌細胞を投与し、実験開始後 8 週目に 8:00 から 6 時間毎に肝臓を採取して RNA を単離回収し、時計遺伝子の *Per-2* と癌転移関連因子の mRNA 量の変化を RT-PCR 法で検討した。

【結果】昼給餌群の肺への癌転移結節数は夜給餌群よりも約 3 倍と有意に多くなった。夜給餌群のマウス肝の *Per-2* の発現は 20:00 がピークとなる概日リズムがみられたが、昼給餌群ではその位相が前進した。夜給餌群のマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-2、P-セレクチン、VCAM-1 の mRNA 量は何れも 20:00 にピークとなる日周リズムを示した。昼給餌群の MMP-2 の mRNA 量は夜給餌群より若干増加した。昼給餌により、P-セレクチンの mRNA の発現リズムは位相が前進し、VCAM-1 では日周リズムがほぼ消失した。

【考察】食餌時刻を昼間に制限すると概日リズムが崩れ、MMP-2 の発現亢進や接着因子の発現異常が生じ、癌の転移が起こりやすくなると考えられた。したがって、適切な時刻に食事を取ることは、癌の発症や悪化の防止をする上で必要なことと考えられる。