<総説>

脂質の時間栄養学

柴田 重信、池田 祐子

早稲田大学 先進理工学部 生理・薬理研究室

〒162-8480 東京都新宿区若松町 2-2

早稲田大学先端生命医科学センター(TWIns)

電話番号:03-5369-7318 E-mail:shibatas@waseda.jp

キーワード:体内時計、時間栄養学、朝食、脂質、時計遺伝子

Chrono-nutrition of macro-nutrition including lipids

Shigenobu Shibata, Yuko Ikeda

Laboratory of Physiology and Pharmacology,

School of Advanced Science and Engineering, Waseda University

Wakamatsu-cho 2-2, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8480, Japan

Summary

In mammals, the circadian clock system regulates many physiological functions such as feeding, sleep-wake behavior, hormones and metabolism. Regular feeding pattern can entrain peripheral circadian clock system, whereas circadian clock can control absorption/ metabolism of food and nutrition. Thus, the interaction between food/nutrition and circadian clock is so-called as “chrono-nutrition”. For example, a bigger meal for breakfast is effective for protection from obesity, and also for entrainment of peripheral circadian clock. Intake of high fat diet disturbed the circadian clock and this clock disturbance potentiates the obesity. Circadian clock system exists in the white adipose tissue, and clock gene such as *Bmal1* controls the

differentiation of adipose cells and accumulation of fat in the cells. We demonstrated that fish oil, especially tuna oil, containing rich DHA/EPA increased insulin secretion and entrained peripheral circadian clock. Talking about nutrition including lipids, the idea of “chrono-nutrition” may become important and provide new aspects of the form of nutrition action.

Key words: Circadian clock, Chrono-nutrition, breakfast, lipids, clock gene

はじめに

近年、体内時計を分子基盤とする研究が急速に進み、シアノバクテリアからマウス、ヒトにいたるまでのリズム現象を調べる学問として「時間生物学」が発展してきた。特に哺乳動物の体内時計は、日々の睡眠覚醒やホルモン分泌、代謝などの生理現象を制御していることが分かっている¹⁾。その機構の中枢を成すのは、脳にある視交叉上核(SCN)であり中枢時計と呼ばれ¹⁾、さらに、各末梢臓器にも末梢時計と呼ばれる個々の時計が存在し、中枢時計と同様に約 24 時間周期を刻む^{2, 3)}。この時間生物学を基盤とし、薬物の投与時刻・タイミングを考慮した学問を時間薬理学と言い、実践的に応用もされ始めている。この“薬物”を“食事”、“運動”に変えて考える学問のことを「時間栄養学」(図 1) や「時間運動学」という。本総説では、摂食パターンが抗肥満効果に及ぼす影響の研究や、体内時計を動かす力を持つ食品成分についての研究結果を述べる。

Fig. 1. The relationship between circadian clock and nutrition. Food/nutrition affect the circadian clock phase, amplitude and period. On the other hand, circadian clock controls dynamic process of food-nutrition.

1. 体内時計とマクロニュートリエントの消化・吸収

小腸における栄養素の吸収には時間的秩序があり、このことが効率的な栄養素吸収に役立っている。小腸の糖吸収システムでは、糖輸送システムを担うトランスポーター遺伝子である *Sglt1*, *Glut2*, *Glut5* や、そのタンパク質発現に顕著な昼夜のリズム発現が認められる⁴⁾。いずれも活動期の始まりにピークを有することから、摂食行動に先

立ち前もってトランスポーターの働きを高めておき、糖がスムーズに吸収されるよう調整されていると考えられる。また、リズムの発現ピークは給餌時刻を変えると、その時刻に引っ張られるように移動することから、体内時計で調節された摂食リズムが二次的にこれらのトランスポーターのリズム形成の同調因子となっている⁵⁾。タンパク質はアミノ酸として、あるいはジペプチドやトリペプチドとして PEPT1 の働きにより吸収される。*Pept1* 遺伝子には DBP 結合部位があり、これを介して、リズム性の発現を示し、先の糖のトランスポーターと同様に活動期の始めに活発になる。このリズム性の発現は小腸に発現している時計遺伝子と同様に絶食や迷走神経除去では影響を受けないが、給餌時刻の変更で位相が変わることから、食餌性リズムで形成されるリズムの可能性が高い。脂肪の吸収にかかわるトランスポーターにもリズム性が見られる。脂肪酸やコレステロールを輸送する系である DGAT/FABP や apoB/MTP などの遺伝子発現には顕著なリズムが見られ、活動期の開始に発現量が多い^{6,7,8)}。

2. 食事のタイミングと肥満

近年、朝食の欠食や、夜食の摂取は、肥満になりやすいことが知られており、規則正しく朝食・昼食・夕食を摂取することが推奨されている。当研究室ではマウスを用いて、この知見を科学的に実証した。高脂肪食を用いて、1日の総摂食量が等しくなるように、以下の4群を用意した。朝食1食(活動期の始まり)、夕食1食(非活動期の始まり)、朝食と夕食2食を3:1、1:3に振り分けて与えた。この4群に加え自由摂食群も用意し、1週間ごとに体重を測定して8週間飼育した(図2)。その結果、2食群よりも1食群の方が、脂肪組織や肝臓における β 酸化関連遺伝子の発現が低下し、体重増加が顕著であった。朝食と夕食の2食摂取群においては、朝食にウェ

Fig. 2. The Influence of meal pattern on body weight increase. High fat diet was given as 5 different meal patterns. One meal per day increased BW, and bigger supper increase BW in 2 meals per day schedule (Fuse et al., J. Circadian Rhythms, 2012.).

Fig. 3. The different effect of breakfast and supper on RER and energy expenditure in mice with one meal per day. High fat diet was given for 4 hrs during early phase of active period (breakfast) or during late phase (supper). Breakfast group showed increase of lipolysis during inactive period (Sasaki et al., Chronobiology International, 2014.).

イトを置いた群で体重増加は抑制されることが分かった⁹⁾。さらに肥満女性を対象とした研究においても、朝食にウェイトを置くと肥満が解消されることも報告されている¹⁰⁾。

朝食または夕食に高脂肪食を与えるマウスの実験において、呼吸商を測定すると、朝食群の方が脂質を消費する時間が長く (図 3A)、消費カロリーも上昇しやすいことが分かり (図 3B)、そのことが体重抑制に繋がっていると考えられる¹¹⁾。ヒトを対象とした研究も報告があり、夕食の時間帯よりも朝食の時間帯の方が、インスリンの分泌が良く、感受性も高い¹²⁾。

近年注目を浴びている、特定保健用食品も摂取タイミングによって、効果の異なる

ことが当研究室の実験により分かってきた。現在、当研究室で着目している特定保健用食品である α -シクロデキストリン(α -CD)は、中性脂肪やコレステロール、血糖値の上昇抑制効果を持つ¹³⁾。血中トリグリセリドや血糖値の上昇抑制は、非活動期である夕や夜よりも、活動期である朝や昼の時間帯の方が顕著に見られた。このことから α -CDは、朝食や昼食の際、同時摂取することで、より効果を発揮すると考えられる。

3. 体内時計のリセットに効果的な食事内容

体内時計の同調(リセット)は、食事内容によって異なる。当研究室ではマウスの実験により、グリセミック・インデックス(GI)値が高い、つまり血糖値、インスリンが上昇しやすい食事が、体内時計をリセットしやすいことが分かった^{14,15)}。また、三大栄養素に着目した研究も進んでいる。炭水化物の中では、消化が速く、インスリン分泌を上昇させるイモ類デンプンが、より体内時計をリセットしやすい¹⁶⁾。脂質においては、魚油が体内時計のリセットに効果的である。DHAやEPAなどのオメガ3系の脂肪酸を多く含む魚油は大腸に存在するGPR(G protein-coupled receptor) 120を介して、インクレチンであるGLP-1を上昇させ、インスリン分泌を上昇させる^{17,18)}。魚油の中でも、DHA・EPAをより豊富に含んでいるマグロ油が、インスリン分泌を有意に上昇させ、体内時計のリセットを引き起こしていることが分かった(図4)。さ

Fig. 4. Effect of fish oil administration on insulin secretion and phase delay of liver clock in mice. Oral administration of each oil (0.1 ml/mouse) for 3days at early time of light phase caused insulin secretion and phase-delay of liver clock in PER2::LUC TG mice. Small live block was dissected and monitored bioluminescence rhythm under ex-vivo condition

らに GPR120 ノックアウトマウスや、インスリン分泌阻害薬であるストレプトゾトシンで処置したマウスでは、魚油によるリセット効果は見られなかった。

またインスリン分泌を上昇させる栄養素以外でも、体内時計のリセットに関わる食品成分は多く存在すると考えられる。コーヒーに含まれるカフェインは、その一つである。カフェインも先の章で述べたように、摂取タイミングによって体内時計に異なる影響を及ぼす。夕方や夜中の時間帯での摂取は、体内時計を大きく動かすが、朝の摂取は体内時計に影響を及ぼすことがない。さらに、慢性的に摂取していると cAMP の上昇を介して、体内時計の周期が延長していくということも明らかとなった¹⁹⁾。

4. 脂肪組織の体内時計と脂質代謝

白色脂肪組織に体内時計システムが存在することはよく知られている^{20,21)}。この脂肪組織は中性脂肪としてエネルギーを蓄えているが、絶食が起こると脂肪分解が進み、遊離脂肪酸とグリセロールとして血中に放出される。一方、血中の遊離脂肪酸、中性脂肪、グリセロールはマウス、ヒトいずれでも摂食とは無関係なリズムを示し^{22,23)}、これは脂肪組織の転写リズム^(22,24)や酵素活性のリズム^{22,25)}による。時計遺伝子の変異は脂質代謝の異常をもたらす。例えば Bmal1 機能の脱落は *in vivo*, *in vitro* を通して、脂肪細胞の分化を妨げ脂肪蓄積を阻害する^{26,27,28)}。Clock ミュータントマウスを用いた研究からは、Clock ミュータントマウスは、通常のマウスが休息期である日中でも摂食行動を呈するため、高カロリー食を負荷すると体重増加が加速されてメタボリックシンドローム様の症状を示すようになることが指摘されている²⁹⁾。また、Per2 ミュータントマウスは、休息期にも摂食行動が盛んなことから、夜食症のモデルであると言われている。一方、高カロリー食を与え続けたマウスでは生体リズムや時計遺伝子発現リズムに異常が生じていることが報告されているが、糖尿病モデルマウスや2型糖尿病患者の末梢血を用いた解析においても、時計遺伝子発現リズムの異常が指摘され、生体リズムの破綻とメタボリックシンドロームの発症には密接な関連性があることが示唆されている。つまり体内時計の異常とメタボリックシンドロームは相互に関係が深い。

おわりに

現代社会ではシフトワーカーの増加など、規則正しい食生活を送ることが困難な人々が多く存在している。体内時計の乱れは身体の不調にも繋がり、社会活動に支障

を来してしまう可能性も高い。本章で述べたように、体内時計という概念を考慮にいれながら、食事の時間や内容を今一度、考え直す必要があるのではないかと考える。薬に頼らず、食事によって肥満などの生活習慣病の予防・改善を行うことができれば、医療費の削減にも繋がる。また今回の研究結果は、1日を基準とした”時間栄養学”について述べてきたが、ヒトは一週間という単位で生活サイクルを送っているため、”週間栄養学”という概念も取り入れ、更なる研究が必要とされている。

謝辞

本稿を執筆するにあたり、実験を遂行してくださった、早稲田大学 先進理工学部 柴田重信研究室の皆様、深く感謝し謝辞といたします。本研究の一部は、総合科学技術・イノベーション会議の SIP 戦略的イノベーション創造プログラム)「次世代農林水産業創造技術」(管理法人：農研機構 生物系特定産業技術研究支援センター)によって実施した。

参考文献

1. Bass J, Takahashi JS. *Science*, 330:1349-54, 2010.
2. Hara R, Wan K, Wakamatsu H, Aida R, Moriya T, Akiyama M, Shibata S. *Genes Cells*, 3:269-78, 2001.
3. Pando MP, Morse D, Cermakian N, Sassone-Corsi P. *Cell*, 110(1):107-17, 2002.
4. Fatima J, Iqbal CW, Houghton SG, Kasperek MS, Duenes JA, Zheng Y, Sarr MG. *J. Gastrointest Surg*, 13(4):634-41, 2008.
5. Zabielski R. *J Physiol. Pharmacol.*, 55 Suppl. 2:19-32, 2004.
6. Pan X, Hussain MM. *J. Biol. Chem.*, 282(34):24707-19, 2007.
7. Pan X, Hussain MM. *J. Lipid Res.*, 50(9):1800-13, 2009.
8. Pan X, Zhang Y, Wang L, Hussain MM. *Cell Metab.*, 12(2):174-86, 2010.
9. Fuse Y, Hirao A, Kuroda H, Otsuka M, Tahara Y, Shibata S. *J. Circadian Rhythms*, 10:4, 2012.
10. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. *Obesity*, 12:2504-12, 2013.
11. Sasaki H, Ohtsu T, Ikeda Y, Tsubosaka M, Shibata S. *Chronobiol. Int.*, 31(9):959-75, 2014.
12. Sonnier T, Rood J, Gimble JM, Peterson CM. *J. Diabetes Complications*, 28(6):836-43, 2014.
13. Artiss JD, Brogan K, Brucal M, Moqhaddam M, Jen KL. *Metabolism*, 55(2):195-

- 202, 2006.
14. Hirao A, Tahara Y, Kimura I, Shibata S. *PLoS One*, 4(9):e6909, 2009.
 15. Tahara Y, Otsuka M, Fuse Y, Hirao A, Shibata S. *J. Biol. Rhythms*, 26(3):230-40, 2011.
 16. Itokawa M, Hirao A, Nagahama H, Otsuka M, Ohtsu T, Furutani N et al. *Nutr. Res.*, 33(2):109-19, 2013.
 17. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaqa H, Fan W et al. *Cell*, 142(5):687-98, 2010.
 18. Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M et al. *Nat. Med.*, 11(1):90-4, 2004.
 19. Narishige S, Kuwahara M, Shinozaki A, Okada S, Ikeda Y, Kamagata M et al. *Br. J. Pharmacol.*, 171(24):5858-69, 2014.
 20. Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T et al. *Endocrinology*, 146(12):5631-6, 2005.
 21. Ptitsyn AA, Zvonc S, Conrad SA, Scott LK, Mynatt RL, Gimble JM. *PLoS Comput. Biol.*, 2(3):e16, 2006.
 22. Shostak A, Meyer-Kovac J, Oster H. *Diabetes*, 62(7):2195-203, 2013.
 23. Dallmann R, Viola AU, Tarokh L, Cajiochen C, Brown SA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109(7):2625-9, 2012.
 24. Paschos GK, Ibrahim S, Song WL, Kunieda T, Grant G, Reyes TM. *Nat. Med.*, 18(12):1768-77, 2012.
 25. Le Martlet G, Claudel T, Gatfield D, Schaad O, Kornmann B, Lo Sasso G et al. *PLoS Biol.*, 7(9):e1000181, 2009.
 26. Gimble JM, Sutton GM, Bunnell BA, Ptitsyn AA, Floyd ZE. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 7(2):98-107, 2011.
 27. Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, Astarita G, Hirayama J, Amin RH et al. *Cell Metab.*, 12(5):509-20, 2010.
 28. Shimba S, Ishii N, Ohta Y, Ohno T, Watabe Y, Hayashi M et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(34):12071-6, 2005.
 29. Shibata S, Tahara Y, Hirao A. *Adv Drug Deliv Rev.*, 62(9-10):918-27, 2010.