生活習慣病の予防や改善を目指した時間栄養学

Chrono-nutrition Studies on Metabolic Diseases

大石 勝隆

¹ 国立研究開発法人産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門 食健康機能研究グループ 研究グループ長

² 東京理科大学大学院 理工学研究科 客員准教授

³ 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 客員教授

⁴ 筑波大学 グローバル教育院 教授(協働)

Katsutaka OISHI

¹ Healthy Food Science Research Group, Cellular and Molecular Biotechnology Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japan.

² Department of Applied Biological Science, Graduate School of Science and Technology, Tokyo University of Science, Japan.

³ Department of Computational Biology and Medical Sciences, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Japan.

⁴ School of Integrative and Global Majors (SIGMA), University of Tsukuba, Japan.

論文要旨: 健康の維持増進を目的とした従来の栄養学は、食品の栄養成分に焦点を当てた、食事の質と量に関する研究が中心であった。一方、食物の消化、吸収、代謝機能には日内リズム(サーカディアンリズム)が存在し、睡眠覚醒リズムや体温のリズムなどとともに、体内時計によって制御されている。従って、これらのサーカディアンリズムの乱れは、睡眠障害や生活習慣病などの様々な疾患を引き起こすことが知られている。最近になって、時間栄養学という研究分野が注目されている。時間栄養学とは、食品の機能性を利用した睡眠の改善や、生体リズムを利用した食リズムの改善などによって健康機能の向上を目指す学問のことである。本稿では、時間制限摂食による糖尿病や肥満症などの生活習慣病の改善効果について最近の知見を紹介する。

Abstract: The quality and quantity of nutrition are well-accepted determinants of health. On the other hand, endogenous circadian clock governs daily nutritional rhythms such as nutrient digestion, absorption, and metabolism, which are coordinated by behavioral rhythms such as activity-rest and feeding-fasting cycles. Therefore, circadian rhythm disruption causes various physiological impairments such as sleep disorders and metabolic diseases. Chrono-nutrition is the research field that studies the time-of-day effect of food intake on health and that develops the functional food that improves circadian rhythms of physical performance. In the present review, I have tried to summarize the recent studies on the effectiveness of time-restricted feeding on the prevention and improvement of metabolic diseases, such as diabetes and obesity.

Key words: chrono-nutrition, diabetes, obesity, time-restricted eating, functional food.

1 体内時計と生体リズム

バクテリアからヒトに至るまで地球上の多くの生物には体内時計が存在し、様々な生理機能の概日リズムを制御している。哺乳類においては、睡眠覚醒サイクルや、深部体温、心拍数、血圧などの他にも、自律神経活動や糖・脂質代謝、免疫機能や血小板凝集能、細胞分裂、ホルモンの分泌などに概日リズムが観察され、その多くが体内時計によって制御されている(Fig. 1)。コルチゾー

ルやアルドステロンといった副腎皮質ホルモンは、早朝の時間帯に分泌が高まり、睡眠促進作用をもつメラトニンは、夜間に松果体から分泌される。また、肝臓におけるコレステロール合成は夕刻から夜間にかけて活発になることが知られている。このように、様々な生理機能に概日リズムが存在することから、いくつかの疾患の発症や症状にも概日リズムが存在する。例えば、呼吸機能が低下する早朝の時間帯には、喘息発作の発症リスクが高まり、血小板凝集能が高く、血液線溶活性が低い午前中には、脳梗塞や心筋梗塞といった血栓症のリスクが高まることが知られている。痛風発作についても、血中尿酸

連絡者: 大石 勝隆
E-mail: k-ooishi@aist.go.jp

Fig. 1 ヒトの生理機能の日内リズムと疾患の好発時刻

視交叉上核 (SCN) の中枢時計が 末梢時計を制御している

Fig. 2 哺乳類の体内時計の階層構造

値が高くなる早朝が好発時刻となっている。消化性潰瘍やアトピー性皮膚炎の症状が夜間の前半に重くなることなども知られている。

哺乳類における体内時計の中枢は、脳内視床下部の視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) に存在する。実験動物においてこの神経核を破壊すると、前述したほとんどの概日リズムが消失する。1990年代後半には、哺乳類の体内時計が、時計遺伝子とよばれる10~20個程度の遺伝子によって制御されていることが明らかとなり、時計遺伝子によるリズム発振メカニズムは、時計分子間の転写・翻訳を介したネガティブフィードバックループモデルによって説明されている¹⁾。時計遺伝子の日周発現は、体内時計の中枢であるSCNのみならず、肝臓や心臓、腎臓、骨格筋、末梢白血球に至るまで、ほ

とんどすべての末梢組織で認められることから、SCNの中枢時計に対して、末梢時計の存在が明らかとなった。時計遺伝子の日周発現は、培養細胞においても観察されることから、個々の細胞にリズムを刻むための要素がすべて備わっているものと考えられる。その一方で、個体レベルでは、SCNの中枢時計が、神経系や、インスリンやグルココルチコイドといった液性因子を時刻情報として、末梢時計を同調させているものと考えられる (Fig. 2)。

DNAマイクロアレイによる網羅的な発現遺伝子解析により、肝臓や脂肪組織などの末梢組織において、時計遺伝子以外にも多くの遺伝子の発現量が1日の中で変動していることが明らかとなった。肝臓では、10%以上の遺伝子が日周発現しており、糖新生に関わる *Pck1* や糖

生体リズムの制御

食品の機能性を利用し、**生体リズムを積極的に制御**することにより、**体内時計機能や睡眠の改善**を目指す栄養学研究

生体リズムの利用

体内時計によって制御される消化・吸収・代謝機能の生体リズムを有効に利用し、**食品の機能性、特に一次機能（栄養機能）や三次機能（生体調節機能）、を高めるための摂取方法**に関する研究

Fig. 3 時間栄養学 (chrono-nutrition)

代謝に関わる *Gck*, グリコーゲン合成に関わる *Gys2*, コレステロール合成に関わる *Hmgcr* など、肝臓の重要な機能を担っている遺伝子の発現量は、1日の中で大きく変動している。このような臓器特異的な多くの遺伝子の日周発現が、個体における生理機能の概日リズムを作り出しているものと考えられる。SCN の中枢時計が外界の明暗サイクルに従って時計の針を合わせるのに対して、肝臓の末梢時計は、摂食のリズムによって大きく影響を受けることが知られている。一方、骨格筋の時計は、摂食による影響を受けにくく、SCN からの神経情報によって時計の針を合わせているようである。従って、夜食や朝食欠食などの不適切な摂食リズムは、個体内における中枢時計と末梢時計、あるいは末梢時計間の脱同調を引き起こし、生体リズムの乱れや疾患の発症につながるものと考えられる。

2 時間栄養と糖尿病

近年、時間栄養学という研究分野が注目されている。従来の栄養学では、疾患の予防や健康の維持増進のために、「何をどれだけ食べるべきか」といった問題に重点が置かれてきたが、時間栄養学では、「いつ食べるべきか」といった新たな視点が加わることとなる。時間栄養学には、大きく2つの方向性が存在し、食品や食品成分の機能性を利用することによって、生体リズムや睡眠の改善を目指す研究と、体内時計によって制御されている消化・吸収・代謝などの生体リズムを利用して、食品の一次機能（栄養機能）や三次機能（生体防御、代謝改善、老化制御、疾患の予防・回復などの生体調節機能）の改善や

向上を目指す研究である（Fig. 3）。食品の機能性を利用した時間栄養学では、2015年に始まった食品の新たな機能性表示制度により、これまでに多くの睡眠改善効果を有する食品が商品化されている²⁾。

ヒトや実験動物を対象とした多くの研究により、時間制限摂食が、肥満症や糖尿病などの生活習慣病の予防や改善に効果がある可能性が示されている³⁾。例えば、朝食欠食が、血中 LDL コレステロールの増加や脂肪の蓄積のみならず、糖尿病の発症リスクを増加させる一方で、1日の食事を16:00までに終わらせる時間制限摂食（アーリーダイニングとも言われる）は、肥満や糖尿病の発症リスクのみならず、血圧や冠状動脈性心疾患の発症リスクも低減させる⁴⁾。糖尿病予備軍の男性を対象とした6時間の時間制限摂食（8:00～14:00）では、5週間後に、酸化ストレスの減少や血圧の低下、インスリン感受性の改善が認められている⁵⁾。肥満者を対象としたランダム化クロスオーバー試験では、早い時間帯（8:00～17:00）の時間制限摂食と遅い時間帯（12:00～21:00）の時間制限摂食の糖代謝改善効果を比較したところ、7日後には両群ともに食後血糖値や空腹時中性脂肪の低減が認められた一方で、空腹時血糖値の減少は、早い時間帯の時間制限摂食群においてのみ認められている⁶⁾。このように、時間制限摂食による代謝改善効果には、食事のタイミングと絶食時間の長さの2つの要素が重要であり、これらの時間栄養学的アプローチにより、薬物に依存しない生活習慣病の予防や改善が可能かもしれない。

インスリンの感受性には朝に高まる日内リズムが存在し、同じ食事を摂取した場合、血糖値の上昇は夕食時に

比べて朝食時に抑制されることが知られている。また最近では、野菜から先に食べる「ベジファースト」が血糖値の急激な上昇を抑えて、血糖値の上昇に伴うインスリンの分泌を緩やかにする健康法として定着してきているが、1日のうちで最初に摂った食事が、次の食事の際の食後血糖値に影響するという「セカンドミール効果」⁷⁾が注目されている。これは、1日の最初に、糖質が少なめで食物繊維を豊富に含む食事を摂取すると、2回目の食事においても食後血糖値の上昇を抑制する効果があるというものである。実際、同じエネルギー量の食事を1日3回摂取した場合と朝食欠食により2回しか摂取しなかった場合で比較すると、朝食欠食群では1食分の摂取エネルギーが少ないのにも関わらず、昼食後の血糖値が大きく上昇し、1日の平均血糖値が両群間で等しくなった⁸⁾。夕食のタイミングについても血糖コントロールにとって重要であり、健常者を対象に、朝食と昼食の時刻を揃えて、夕食のみを就寝4時間前と就寝30分前に摂取させた場合で比較すると、1日のエネルギー代謝が同一であった一方で、1日の平均血糖値や翌朝の朝食後血糖値が後者で有意に高値を示した⁹⁾。従って、糖尿病の予防や改善のためには、食物繊維の豊富な朝食を摂ることと、就寝直前の夕食の摂取を避けることが重要である。

3 時間栄養と肥満症

肥満は、主にエネルギーの供給が消費に対して過剰となることによって生じ、過食などの食行動の異常や、肝臓や脂肪、骨格筋などのエネルギー代謝臓器での脂質代謝異常などが原因となっている。一方、エネルギー代謝(基礎代謝)には、活動期に高く、睡眠時(非活動期)に低くなる日内リズムが存在する。このエネルギー代謝の日内リズムは、活動のリズムに起因するものではなく、体内時計によって直接的に制御されている¹⁰⁾。エネルギー代謝の日内リズムと関連して、食事誘発性熱産生(Diet-induced Thermogenesis, DIT)にも日内リズムが存在し¹¹⁾、7:00、13:00、19:00に同一カロリーの食事を摂取した場合、7:00のDITが最も高値を示す¹²⁾。

前述のように、朝食欠食や生活リズムの夜型化などによる摂食リズムの乱れは、肥満症のリスクを増大させる³⁾。動物を用いた研究においても、活動リズムに一致した時間制限給餌によって肥満が抑制され¹³⁾、活動リズムに反する時間制限給餌によって肥満が促進する¹⁴⁾ことが報告されていたが、そのメカニズムについては不明であった。我々は、マウスを用いた時間制限給餌実験により、摂食のタイミングと食餌性肥満との関連性について実験を行った。活動期である暗期にのみ高脂肪高シヨ糖食を食べさせたマウス(活動期摂餌群)と非活動期であ

る明期にのみ高脂肪高シヨ糖食を食べさせたマウス(非活動期摂餌群)で比較を行ったところ、活動期摂餌群に比べて非活動期摂餌群では、摂取する餌の量はほとんど等しいにもかかわらず、たった1週間で脂肪蓄積の増加に伴う体重増加が認められた。また、遺伝子発現解析の結果からは、非活動期摂餌群の肝臓や脂肪組織では、脂肪酸合成が亢進している可能性が認められた。以上の結果より、非活動期(ヒトにおける夜間)の摂食は、短期間で脂肪の蓄積を伴う肥満を促進する可能性が考えられた¹⁵⁾。興味深いことに、この非活動期の摂食による肥満には、運動習慣による改善効果が認められないばかりか¹⁶⁾、骨格筋の萎縮を伴う筋力の低下も認められ¹⁷⁾、適切なタイミングでの摂食は、肥満や筋萎縮などによる生活習慣病の予防や改善に重要であると思われる。

非活動期の時間制限給餌は内分泌系にも影響し、レプチン(摂食によって脂肪細胞から分泌され、視床下部に作用することで、食欲を抑制するとともに全身の代謝を促進するホルモン)の作用を強く障害する(レプチン抵抗性)ことを明らかにした。さらに、このレプチン抵抗性のモデル動物である*db/db*マウス(レプチン受容体の遺伝的変異マウス)においては、非活動期時間制限給餌の影響を受けないことから、非活動期の摂食による肥満の促進には、レプチン抵抗性が関与している可能性を明らかにした¹⁸⁾(Fig. 4)。

4 機能性食品による代謝改善効果と時間栄養

代謝改善を目的とした機能性食品が数多く存在するが、その至適摂取時刻に関しては、これまでほとんど明らかにされてこなかった。我々は、食品成分の機能性に関する時間栄養学研究として、脂質代謝改善効果を有するドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)を含む魚油に着目し、摂取時刻の違いがその機能性に与える影響について検討を行った¹⁹⁾。肝臓への脂肪の蓄積を促進する高果糖食と、魚油を含む高果糖食を用意し、マウスを3群(終日高果糖食を与えた「対照群」、マウスにとって朝食に該当する活動開始の時間帯のみ魚油の入った餌を与え、残りの時間は高果糖食を与えた「魚油朝摂取群」、マウスにとって夕食に該当する活動終了の時間帯のみ魚油の入った餌を与え、残りの時間は高果糖食を与えた「魚油夕摂取群」)に分けて2週間の飼育を行った。その結果、血液中の魚油成分(DHAやEPA)濃度は、魚油朝摂取群において夕摂取群に比べて有意に高値となっており、血液中や肝臓中の中性脂肪低減効果も、朝摂取群で有意に認められた。糞便を用いた解析により、活動開始時間帯(ヒトにおける朝食時)には、魚油の吸収効率が高くなっていることが判明した

Fig. 4 食リズムの乱れに伴う肥満促進のメカニズム

Fig. 5 魚油の摂取時刻の違いが脂質代謝改善効果に及ぼす影響。* $p < 0.05$ 対照群との比較, # $p < 0.05$ 夕摂取群との比較。

(Fig. 5)。

そこで、ヒトにおいても魚油による脂質代謝改善効果

に摂取時刻が影響する可能性を調べることにした。
DHA と EPA を強化した魚肉ソーセージとプラセボソー

セージを用いて、朝夕1本ずつ8週間摂取してもらったところ、DHA・EPA強化ソーセージを朝に摂取した群において、中性脂肪やコレステロール、飽和脂肪酸の低減効果が強く認められた。従って、ヒトにおいても、摂取時刻の違いが魚油の機能性に影響する可能性が考えられる(論文投稿中)。

DHAやEPAには、大腸のGPR120という受容体を介してインクレチンGLP-1の分泌を促進させる効果が報告されている²⁰⁾。インスリンは末梢時計のリセット効果を有しており、朝の魚油の摂取は、GLP-1分泌を介した膵β細胞からのインスリン分泌を誘導することにより、末梢時計のリセットに寄与している可能性が考えられる²⁰⁾。

ゴマに含まれるセサミンには、血中や肝臓中の中性脂肪やコレステロールを低減させる効果が知られている。高脂肪食を負荷したラットに対するセサミン投与の実験では、セサミンを活動開始時刻に摂取させた方が、活動終了時刻に摂取させた場合に比べて、コレステロール代謝の改善効果が高まることが報告されている²¹⁾。

リコピンはトマトに含まれるカロテノイドであり、抗酸化作用によりさまざまな疾患の予防効果が知られている。リコピンの吸収に対する摂取時刻の影響について、動物とヒトを対象として調べた報告がある²²⁾。リコピンは、動物でもヒトでも活動期の初期に吸収が高まることが示され、さらに、摂取前の絶食時間に依存して吸収が高まることが報告されているが、今のところその分子メカニズムは不明である。

緑茶の主要なポリフェノールであるカテキンには、血糖値の降下作用が知られている。濃カテキン緑茶の食後血糖値の抑制効果を朝食時と夕食時で比較したところ、インスリンの分泌に対しては朝夕で差異が認められなかった一方で、血糖値の上昇は、夕食時の緑茶摂取によって顕著に抑制されることが報告されている^{23, 24)}。

近年、腸内細菌叢の乱れが宿主の代謝、免疫、脳機能などに影響することが明らかとなってきた。次世代シーケンサーを用いた網羅的な解析により、腸内細菌叢が1日の食餌のリズムに従ってダイナミックに変動していることも知られている。大豆タンパク質²⁵⁾や、ゴボウや菊芋に含まれる水溶性食物繊維イヌリン²⁶⁾のプレバイオティクス効果について、マウスを用いて朝夕で比較した研究があり、ともに朝食時の摂取の方が効果的であることが報告されている。興味深いことに、イヌリンを多く含むゴボウによるプレバイオティクス効果については、上記と同様のマウスを使った実験により、夕食時の摂取がより効果的であることが報告されており²⁷⁾、同一の機能性成分であっても、その成分を含有する食品の

種類や形態によって、摂取する至適タイミングが異なる可能性も考えられる。

5 おわりに

超高齢社会の到来によって、健康寿命の延伸は喫緊の課題となっている。生活習慣病や睡眠障害などの様々な疾患に対しては、発症を未病段階で予防することが重要であると考えられる。時間栄養学は、食育やシフトワークの効率化などを通してQOLの向上に広く貢献するものと期待される。

文 献

- 1) Weaver, D.R. *J. Biol. Rhythms* **13**, 100-112 (1998).
- 2) 大石勝隆. アグリバイオ **4**, 618-622 (2020). (Oishi, K. *Agricultural biotechnology* **4**, 618-622 (2020))
- 3) Chaix, A.; Manoogian, E.N.C.; Melkani, G.C.; Panda, S. *Annu. Rev. Nutr.* **39**, 291-315 (2019).
- 4) Paoli, A.; Tinsley, G.; Bianco, A.; Moro, T. *Nutrients* **11**, 719 (2019).
- 5) Sutton, E.F.; Beyl, R.; Early, K.S.; Cefalu, W.T.; Ravussin, E.; Peterson, C.M. *Cell Metab.* **27**, 1212-1221.e3 (2018).
- 6) Hutchison, A.T.; Regmi, P.; Manoogian, E.N.C.; Fleischner, J.G.; Wittert, G.A.; Panda, S.; Heilbronn, L.K. *Obesity (Silver Spring)* **27**, 724-732 (2019).
- 7) Jenkins, D.J.; Wolever, T.M.; Taylor, R.H.; Griffiths, C.; Krzeminska, K.; Lawrie, J.A.; Bennett, C.M.; Goff, D.V.; Sarson, D.L.; Bloom, S.R. *Am. J. Clin. Nutr.* **35**, 1339-1346 (1982).
- 8) Ogata, H.; Hatamoto, Y.; Goto, Y.; Tajiri, E.; Yoshimura, E.; Kiyono, K.; Uehara, Y.; Kawanaka, K.; Omi, N.; Tanaka, H. *Br. J. Nutr.* **122**, 431-440 (2019).
- 9) Sato, M.; Nakamura, K.; Ogata, H.; Miyashita, A.; Nagasaka, S.; Omi, N.; Yamaguchi, S.; Hibi, M.; Umeda, T.; Nakaji, S.; Tokuyama, K. *Obes. Res. Clin. Pract.* **5**, e169-266 (2011).
- 10) Zitting, K.M.; Vujovic, N.; Yuan, R.K.; Isherwood, C.M.; Medina, J.E.; Wang, W.; Buxton, O.M.; Williams, J.S.; Czeisler, C.A.; Duffy, J.F. *Curr. Biol.* **28**, 3685-3690.e3 (2018).
- 11) Morris, C.J.; Garcia, J.I.; Myers, S.; Yang, J.N.; Trienekens, N.; Scheer, F.A. *Obesity (Silver Spring)* **23**, 2053-2058 (2015).
- 12) 関野由香, 柏絵理子, 中村丁次. 日本栄養・食糧学会誌 **63**, 101-106 (2010). (Sekino, Y. *et al. Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi* **63**, 101-106 (2010))
- 13) Hatori, M.; Vollmers, C.; Zarrinpar, A.; DiTacchio, L.; Bushong, E.A.; Gill, S.; Leblanc, M.; Chaix, A.; Joens, M.; Fitzpatrick, J.A.; Ellisman, M.H.; Panda, S. *Cell Metab.* **15**, 848-860 (2012).
- 14) Arble, D.M.; Bass, J.; Laposky, A.D.; Vitaterna, M.H.; Turek, F.W. *Obesity (Silver Spring)* **17**, 2100-2102 (2009).
- 15) Yasumoto, Y.; Hashimoto, C.; Nakao, R.; Yamazaki, H.;

- Hiroshima, H.; Nemoto, T.; Yamamoto, S.; Sakurai, M.; Oike, H.; Wada, N.; Yoshida-Noro, C.; Oishi, K. *Metabolism* **65**, 714-727 (2016).
- 16) Okauchi, H.; Hashimoto, C.; Nakao, R.; Oishi, K. *Chronobiol. Int.* **36**, 57-74 (2019).
- 17) Abe, T.; Kazama, R.; Okauchi, H.; Oishi, K. *Arch. Biochem. Biophys.* **677**, 108160 (2019).
- 18) Oishi, K.; Hashimoto, C. *Chronobiol. Int.* **35**, 1576-1594 (2018).
- 19) Oishi, K.; Konishi, T.; Hashimoto, C.; Yamamoto, S.; Takahashi, Y.; Shiina, Y. *J. Nutr. Biochem.* **52**, 45-53 (2018).
- 20) Furutani, A.; Ikeda, Y.; Itokawa, M.; Nagahama, H.; Ohtsu, T.; Furutani, N.; Kamagata, M.; Yang, Z.H.; Hirasawa, A.; Tahara, Y.; Shibata, S. *PLoS One* **10**, e0132472 (2015).
- 21) Tateishi, N.; Morita, S.; Yamazaki, I.; Okumura, H.; Kominami, M.; Akazawa, S.; Funaki, A.; Tomimori, N.; Rogi, T.; Shibata, H.; Shibata, S. *Chronobiol. Int.* **37**, 493-509 (2020).
- 22) 青木雄大, 吉田和敬, 信田幸大, 砂堀諭, 西田由香, 加藤秀夫, 菅沼大行. 日本栄養・食糧学会誌 **70**, 147-155 (2017). (Aoki, Y. *et al.* *Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi* **70**, 147-155 (2017))
- 23) Takahashi, M.; Ozaki, M.; Miyashita, M.; Fukazawa, M.; Nakaoka, T.; Wakisaka, T.; Matsui, Y.; Hibi, M.; Osaki, N.; Shibata, S. *J. Nutr. Biochem.* **73**, 108221 (2019).
- 24) Takahashi, M.; Ozaki, M.; Tsubosaka, M.; Kim, H.K.; Sasaki, H.; Matsui, Y.; Hibi, M.; Osaki, N.; Miyashita, M.; Shibata, S. *Nutrients* **12**, 565 (2020).
- 25) Tamura, K.; Sasaki, H.; Shiga, K.; Miyakawa, H.; Shibata, S. *Nutrients* **12**, 87 (2019).
- 26) Sasaki, H.; Miyakawa, H.; Watanabe, A.; Nakayama, Y.; Lyu, Y.; Hama, K.; Shibata, S. *Nutrients* **11**, 2802 (2019).
- 27) Watanabe, A.; Sasaki, H.; Miyakawa, H.; Nakayama, Y.; Lyu, Y.; Shibata, S. *Microorganisms* **8**, 220 (2020).