

## 体内時計を用いた理想的な食生活作りのために

## Circadian Rhythm and Ideal Eating Habits

平 尾 彰 子, 柴 田 重 信

Akiko Hirao and Shigenobu Shibata

早稲田大学先進理工学部生理・薬理研究室

**要 旨** 我々の体内に存在する体内時計は約 24 時間の周期で毎日時を刻んでおり、体内時計は疾病の発症リズムや投薬治療に影響を与える。体内時計と薬の関係を調べる時間薬理学と同様に、体内時計と栄養・食の関係を調べる“時間栄養学”の重要性について解説した。栄養物の吸収・消化・代謝に関わる酵素のほとんどは体内時計の支配下にあるので、食事のタイミングで肥満が予防できうる。一方、規則正しい食餌のタイミングがマウスの時遺伝子発現リズムをリセットできた。食事の間隔では長い絶食後の給餌でインスリン上昇に伴って体内時計の食餌性のリセットが起こることを見出した。また、食事内容では消化しやすいデンプンの重要性を見出した。現代人の抱える病気の多くが、食事療法を必要としているのが現状であるため、我々はより、臨床応用が可能なモデルマウス作りを目指している。体内時計にやさしい食事パターンが健康維持、改善に役立つと考えている。

**キーワード**：時間栄養学，体内時計，時計遺伝子，生活リズム，メタボリックシンドローム

## 1. はじめに

我々の体内には頭皮の毛根から血液まで末梢組織や大脳皮質などの脳組織に体内時計が存在しているが、その統率者が視床下部の視交叉上核 (SCN), 通称体内時計の主時計である。毎朝起きて朝日を浴びることが、網膜から SCN へ光刺激のシグナルを送ることになり、全身の時計に一日の始まりを伝え 24 時間周期に同調させる。我々は地球の自転とともに一日 24 時間の生活を強いられている。しかし、光同調機構を介した体内時計同調が存在するにあたって光刺激を感知出来ない、あるいは感知が困難な盲目の方や視神経が十分発達していない赤ちゃんはこの光同調が困難であると考え。ではどのように体内時計を 24 時間のリズムに合わせているのか、という疑問にたどり着くが光と同等といわれる同調刺激が存在する。その重要な刺激こそが食事である。光による同調機構を光刺激性同調とするならば、その刺激による同調機構は“食事性同調”と呼ぶに等しい<sup>1)</sup>。

この食事性同調機構は光同調機構に比べて非常に面白い仕組みを持っているのが特徴で、光同調機構と同じように SCN に体内時計同調のシグナルを送れないが、SCN を介さずに直接全身の時計にシグナルを送ることが出来る。つまり、マウスやラットは本来夜行性であるが、昼の短い時間だけ食餌を与える制限給餌 (Restricted Feeding; RF) を行くと、大脳皮質などの脳時計において食餌性リズム発振機構 (Food

Entrainable Circadian Oscillator; FEO) が出現し、新たな主時計としての機能を持つようになる。その表現系として脳時計においては、食餌の時間が近くなるにつれて、夜行性のはずのマウスが昼に活動するようになり (Food Anticipatory Activity; FAA), 末梢臓器においてはその時計が給餌性末梢時計 (Food Entrainable Peripheral Oscillator; FEPO) を示す<sup>2)</sup>。したがって規則的な食事の重要性が示唆されるのである。これらのリズムも 24 時間周期を描いており、食餌の時間に合わせて覚醒状態、活動量、体温、インスリン、およびコルチコステロン遊離を含む多数の生理的新陳代謝機能がピークを迎える。

## 2. 時間栄養学の定義

病気の症状にリズム現象が見られることはよく知られており、例えば喘息の発作は明け方に多く、また虚血性心疾患も朝から午前中に多い。実際明け方の喘息発作を抑えるために、ちょうど発症しそうな時刻に血中濃度が高まる工夫をした薬がある。つまり、薬は朝・昼・夜と均等に飲むのではなく、時間を考慮した飲み方が重要となってくる。このような薬物の投与方法を研究する学問を「時間薬理学」といい、睡眠覚醒リズムの異常や時差ぼけ軽減のために、メラトニンのような体内時計に作用する薬物を見出す研究が行われ、実際に最近ロゼレムというメラトニン受容体刺激薬の国内販売が開始された。このように薬物が体内時計にどのように効くかを調べる学問を便宜上「体内時計作用薬理学」と呼ぶことにする。同じような視点で栄養を考えると、「時間栄養学」としての側面と「体内時計作用栄養学」としての側面が見えてく

〒 162-8480 東京都新宿区若松町 2-2  
TEL: 03-5369-7318; FAX/TEL: 03-3341-9815  
2012 年 2 月 14 日受付

るのである。夜食は太ると言う言葉は、「時間栄養学」を意味する言葉であるが、そのサイエンスとしての裏づけは弱い。エネルギー代謝やトランスポーターに関わる多くの遺伝子群が日内リズム変動していることを考えると<sup>3)</sup>、食事は栄養素等の構成や量といった情報のみならず、何時取るかという時刻の情報も重要な問題になってくる。「体内時計作用栄養学」は、栄養素を含む食物が体内時計に働きかけることで体内時計を同調するため、朝ごはんや時差ぼけの際に何を食べたらいいのか、そしてその食事性同調による体内時計のリズムが生体の生理機能にどう影響してくるのかを確認することが出来る。食事性同調機構を研究するにあたって一番に考慮すべき点は、やはり人間への応用である。

### 3. 何を食べたらいいのか—三大栄養素の観点から—<sup>4)</sup>

食事から摂る栄養の中で最も重要なのが、糖質・たんぱく質・脂質の3大栄養素と呼ばれるものである。人間に必要な栄養素は約50種類あるといわれているが、その栄養素を大きく分類すると「糖質」「脂質」「たんぱく質」である。栄養素全体の中でも特に摂取量の多いこれらの三大栄養素が大きな柱となり私たちの活動を支えており、大きな特徴として「私たちが生きていくうえでのエネルギー源となること」があげられる。これらは直接身体材料になったり、エネルギー源になる栄養素で、摂取量が増えた時に体にその影響が出やすいという性質がある。

我々は、エネルギーの源であるグルコースのみの摂食では体内時計の同調効果が発揮せず、栄養素をグルコースと組み合わせることが重要であることを見つけ、バランスの良い食事の重要性を示唆した<sup>4)</sup>。つまりこの三大栄養素がどれ一つとして欠けても体内時計の同調効果が十分に現れないのである。しかし、三大栄養素にも様々な種類が存在する。そこで、三大栄養素のなかでそれぞれの種類の食物が同調効果に寄与しているかに着目した。

#### 3.1 糖質（炭水化物）

炭水化物はエネルギー源として最も重要で、特に穀類・芋類などのデンプンが食糧として大きな比重を占めている。日本では、1日の総摂取エネルギーの60%程度を炭水化物から

得ているデータもある。炭水化物は、1g当たり4kcalのエネルギーを産生し熱や力のもとになるが、エネルギー源としてすぐに利用されない場合は、グリコーゲンに合成され肝臓や筋肉に貯蔵されたり、脂肪となって皮下に貯蔵され肥満などのファクターになる。

デンプン質の中で我々は、芋デンプンよりも穀類デンプンのほうが時計を同調しやすいということを見出した。実際、電子顕微鏡で写真を見ると、その形状は芋デンプンが他のデンプンと明らかに違うことが解り、消化の違い、インスリン分泌の違いが体内時計への差を生んだと言及する(図1)。実際インスリンが末梢時計の同調に重要であることを報告している<sup>5)</sup>。

#### 3.2 脂質

脂肪の摂り過ぎは非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) の原因となる。運動や食事といった生活習慣の改善によってよくなる場合があり良性疾患と軽く考えられているものの、脂肪性肝炎にいたる場合があるだけでなくメタボリックシンドローム発症にも関係していることがわかっている。実際時計遺伝子の *Bmal1* が脂肪蓄積にかかわっていることが知られている<sup>6)</sup>。

植物性油過剰摂取による脂肪肝では転写因子 *PPAR $\gamma$*  の発現量増加及び活性化が認められ、脂肪酸の肝臓への流入をつかさどる *CD36* の発現量も増加した。また脂肪を、バター(動物性油)に換えた場合でも、脂肪肝を発症し、肝臓では転写因子 *SREBP-1c* と *PPAR $\gamma$*  の発現量増加及び活性化が認められた。しかし、魚油は動物性油でありながら脂肪肝を発症せず、砂糖摂取による脂肪肝を改善した<sup>7)</sup>。魚油に含まれている  $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸は、*GPR120* を介してインクレチンの増加を引き起こし、そのことがインスリンの分泌増大を引き起こすことが知られている<sup>8)</sup>。先に述べたように消化が良いデンプン質はインスリン分泌も起こしやすいので、魚油は体内時計の同調効果を示す可能性が考えられる。実際、脂質部分の大豆油を魚油に置換した餌を摂取させたところ、驚くことに体内時計の同調効果が確認出来た<sup>9)</sup>。魚油は *DHA*, *EPA* などの不飽和脂肪酸が豊富な油であり、これらの脂肪酸を与えると血中インスリン値が増加することも確認している。

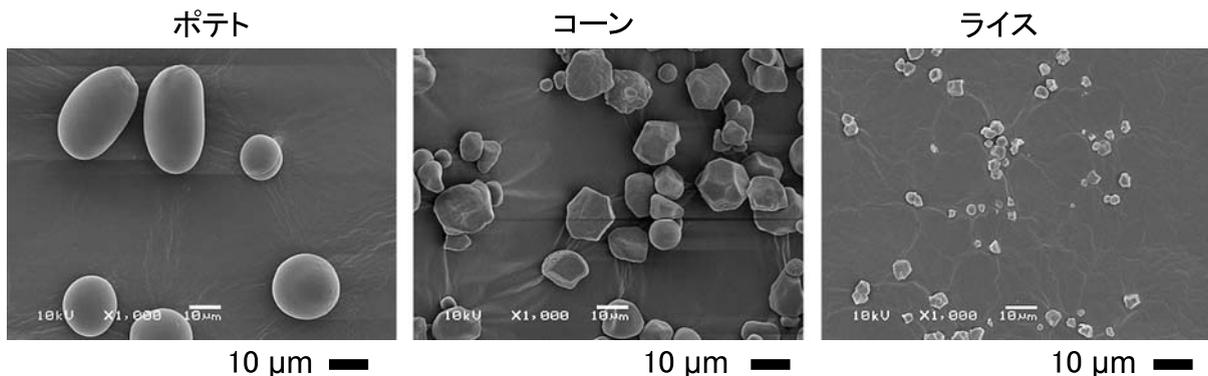


図1 電子顕微鏡でスターチの表面を観察した写真

### 3.3 たんぱく質

たんぱく質も脂質同様に動的に入れ替わっているの、ま  
ずはたんぱく質からアミノ酸に分解され、糖原性アミノ酸(ア  
ラニン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸)は糖新生  
によってブドウ糖を生み出し、ケト原生アミノ酸(ロイシン、  
リシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシンなど)、  
特にロイシンは脂肪酸やケトン体を生み出すという代謝の過  
程を経るとというのが原則である。ケト原生アミノ酸の中で、  
どのようにしてもブドウ糖に置き換わることができないのは  
ロイシンとリシンだけで、結果として、ほとんどのアミノ酸  
はブドウ糖への転換が可能である。これは、脂質が約1割程  
度しかブドウ糖に転換されないのと比較するとかなり多い比  
率といえる。しかし、たんぱく質は、腸内の酵素で容易にブ  
ドウ糖に化ける糖質に比べれば、肝臓での糖新生のプロセス  
を経てゆっくりと糖に化けていくので、糖質のように一気に  
血糖値を上げたりはしない。逆に言えば、ゆっくり、ジワジ  
ワと血糖値を上げる存在でもある。

消化のよいデンプン質などの血糖値をあげやすい食事、イ  
ンスリンを分泌しやすい食事が体内時計同調に関わると考察  
している。したがって、たんぱく質は必要不可欠な栄養素で  
はあるが、単独で与えた場合は、同調効果は弱いと思われる。

## 4. いつたべたらいいのか—朝食と夜食—

### 4.1 朝食

近年朝食の欠食が目立ち、特に訴える症状として、いら  
らする、体がだるい、集中力がない、飽きっぽい、じっとす  
わってられない、生あくびが出るなどがあげられる。さら  
にはっきりした疾患がないのにただ漠然と気分が悪いとい  
う訴え、いわゆる不定愁訴が見られ、動悸、息切れ、発汗、め  
まい、頭痛などを伴う。不定愁訴は今や年齢には関係なく子  
供達にまで現れ、これらが「キレル」子供の原因の一部にも  
なっているという報告もある<sup>10)</sup>。

朝食の欠食が体内時計に及ぼす効果を、食事性同調にお  
ける朝食の重要性で調べることにした。そこで、朝食の効果を  
調べるために、マウスを使って1日2食を与える実験をした。  
1食は8時間の間隔をあげ、もう1食は16時間の間隔をあ  
けると、8時間の間隔をあけた食事は夕食、16時間の間隔  
をあけた食事は朝食に相当する。ブラックファースト  
(breakfast)は絶食(fast)を破る(break)という意味から、  
まさに長い絶食をあけた食事が朝食となる。この実験では、  
マウスに与える餌の量を、朝食と夕食で変え—つまり朝食に  
8、夕食に0から始め、以下、6:2、4:4というように比率  
を変えて肝臓の時計遺伝子の発現リズムを調べた。すると、  
当然、朝食の比率が高いときは朝食側に時計遺伝子が発現の  
リズムのピークが来た状態で体内時計が同調されるが、夕食  
5:朝食3や夕食4:朝食4でも朝食側にピークが見られた。  
つまり、朝と夕に同じ量を食べていても朝食の方に体内時計  
が同調しやすいということになる<sup>11)</sup>。今回は1日2食の実験  
であったが、1日3食でも同じことがいえると推測される。

また、夜型と朝型の大学生の食の嗜好性を調べたデータに  
よると、夜型の大学生は脂質やスナック菓子、麺類を好むの  
に対し、朝型の学生はご飯、野菜、乳製品を好み、朝食の欠  
食率が低いことが知られている<sup>12)</sup>。また、ダイエットブーム  
も重なり、一日一食で過ごす人も多い。しかし、たとえ一食  
が朝ごはんだけでも、体重、体脂肪が分食したものより増  
加するという研究結果もある。

### 4.2 夜食

昔から定説としてあるのは「夜食べてすぐ寝ると、余った  
カロリーが消費されず、そのまま脂肪として蓄えられてしま  
う」というものである。確かにこれも本当のことではあるが、  
これだけを原因だと考えると「残業続きで寝るのはいつも明  
け方近く」という人なら、夜中の12時過ぎにごはんを食べ  
ても太らないということになってしまう。

体内時計を制御するBmal1というたんぱく質が、夜の  
10時から明け方の2時ごろ最も増えるが、都合の悪いことに、  
体に脂肪を溜めこむ性質を持っていることが解った<sup>6)</sup>。よっ  
て、仮にトータルの摂取カロリーが同じでも、この時間帯に  
摂取するほうがより太りやすいのである。さらに「深夜の食  
事が当たり前」といった生活によって体内時計が狂うと、こ  
のBmal1が減るべきときに減りにくくなり、そのことによ  
りさらに太るという悪循環におちいってしまう。

しかし、時には、おなかがすいて我慢できないということ  
もあるのが当たり前のように起こる。深夜まで残業をする  
ときなどは、体内時計に同調しにくい食事(穀類デンプン、グ  
ルコース単品など)を摂るほかに、どのような食べ方をした  
らいいのかを調べるのが時間栄養学の目指すところである。  
では実際に、どのような夜食を食べることが体内時計の同調  
を防げるのかをIVIS(In Vivo Imaging System)によって視  
覚的に観察した。この装置の画期的なところは、従来のよう  
に数多くのマウスを安楽死させることなく、1匹のマウスを  
視覚的にその体内リズムを発光値によって経時的な観察する  
ことが出来るところにある(図2)<sup>13)</sup>。

夜食を夜遅くに食べると体内時計は夜型に同調することを  
確認したことから、どのような夜食の摂り方が一番体内時計  
同調しにくいかを検証した。その結果、分食という方法にた  
どりついた。夜の食事を午後22時以降に取らせると、体内  
時計の位相は夜方向にずれる。そこで、午後22時取る餌  
を2分割し、午後18時に夕食の総量の約半分の軽食を食べ、  
午後22時に、のこり半分の食事をとると驚くべきことに体内  
時計の夜型方向への同調が抑えられたのである。

## 5. 終わりに

時間栄養学という学問を追求して思うことがある。私  
たち生物は一日を生きる時に常に一日の食生活とともに生活  
しているということ。ダイエットという意味が“食事”で  
あることを忘れ、ダイエットは苦しい、痩せること、太らな  
いことは大変と認識していることが多い。しかし、多くの  
人たちに時間栄養学を知ってもらうことが、常にダイエットと

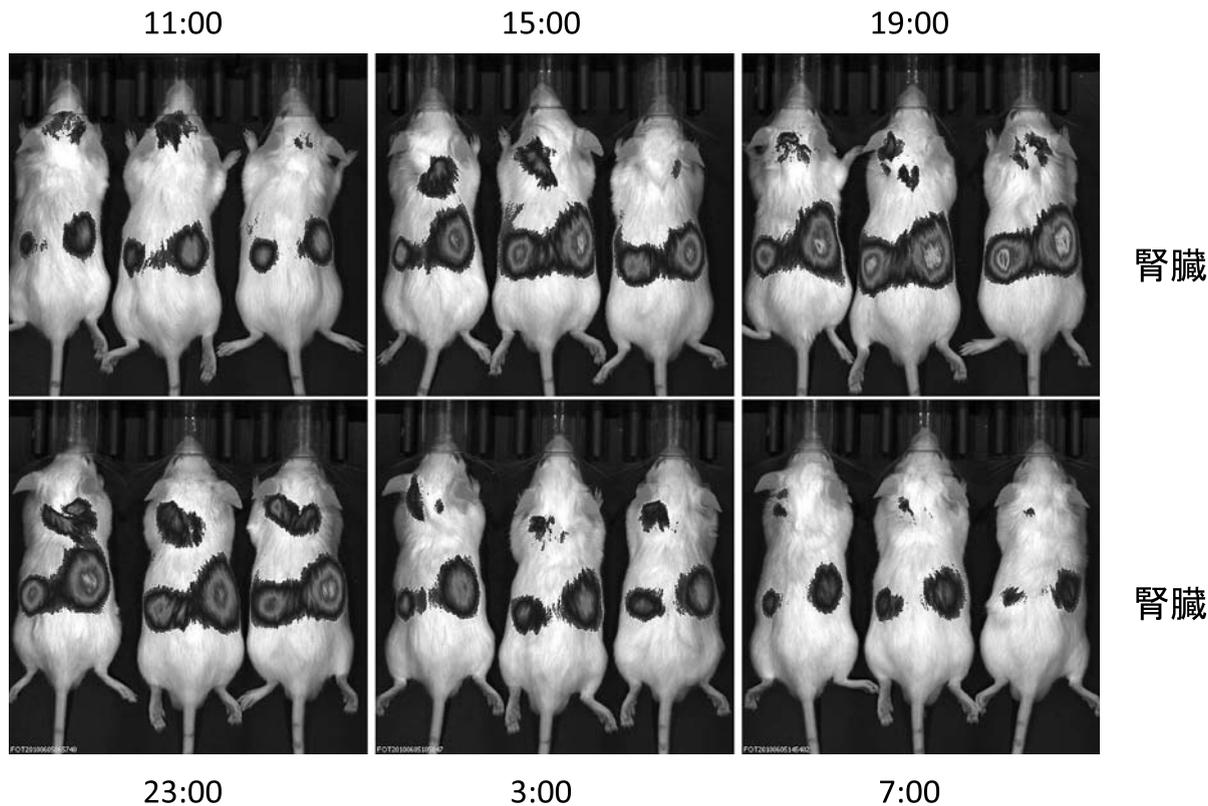


図2 時計遺伝子 *Per2::luciferase* ノックインマウスの腎臓において、ルシフェリンを皮下投与したのちに撮影した発光リズムの様子

向き合う心、そして健康な体をともしする力を手に入れることに繋がることを確信している。豊かな人生は豊かな食生活から。そんな毎日を送って欲しい、そして私自身も送っていきたくて考えている。

#### 文 献

- 1) Shibata, S., Tahara, Y. and Hirao, A.: *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 62, 918–927 (2010)
- 2) Tahara, Y., Hirao, A., Moriya, T., Kudo, T. and Shibata, S.: *J. Biol. Rhythms.*, Feb; 25(1), 9–18 (2010)
- 3) Delezie, J. and Challet, E.: *Ann. N Y Acad. Sci. Review*, Dec; 1243, 30–46 (2011)
- 4) Hirao, A., Tahara, Y., Kimura, I. and Shibata, S.: *PLoS One.*, 4, e6909 (2009)
- 5) Tahara, Y., Otsuka, M., Fuse, Y., Hirao, A. and Shibata, S.: *J. Biol. Rhythms.*, Jun; 26(3), 230–240 (2011)
- 6) Shimba, S., Ishii, N., Ohta, Y., Ohno, T., Watabe, Y., Hayashi, M., Wada, T., Aoyagi, T. and Tezuka, M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Aug 23; 102(34), 12071–12076 (2005)
- 7) Yamazaki, T., Nakamori, A., Sasaki, E., Wada, S., Ezaki, O., Yamazaki, T., Nakamori, A., Sasaki, E., Wada, S. and Ezaki, O.: *Hepatology.*, Dec; 46(6), 1779–1790 (2007)
- 8) Morishita, M., Tanaka, T., Shida, T. and Takayama, K.: *J. Control Release.*, 8; 132(2), 99–104 (2008)
- 9) Hirao, A.: 2012 Society for Research on Biological Rhythms Meeting in Sandestin annual meeting abstract (2012)
- 10) 有田秀穂：脳内物質のシステム神経生理学，中外医学社刊 (2006)
- 11) Hirao, A., Nagahama, H., Tsuboi, T., Hirao, M., Tahara, Y. and Shibata, S.: *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.*, 299, G, 1045–1053 (2009)
- 12) Sato-Mito, N., Sasaki, S., Murakami, K., Okubo, H., Takahashi, Y., Shibata, S., Yamada, K. and Sato, K.: *Sleep Med.*, Mar; 12(3), 289–294 (2011)
- 13) Tahara, Y., Kuroda, H., Saito, K., Nakajima, Y., Kubo, Y., Ohnishi, N., Seo, Y., Otsuka, M., Fuse, F., Ohura, Y., Komatsu, T., Moriya, Y., Okada, S., Furutani, N., Hirao, A., Horikawa, K., Kudo, T. and Shibata, S.: *Current Biology*, in press (2012)