

時間栄養学について

早稲田大学 先進理工学部

教授 柴田重信

(講演要旨)

1. はじめに

2017 年のノーベル生理学・医学賞で話題になった「体内時計」ですが、体内時計遺伝子は、35 年ほど前、ショウジョウバエで初めて発見されました。その後、ヒトを含めた哺乳類でも時計遺伝子が見つかり、健康、疾病、食と時間の関係も注目されるようになってきました。体内時計には、90 分、1 日、1 ヶ月といった周期によっていくつか種類があり、およそ 24 時間周期の「サーカディアンリズム (概日リズム)」がメインの時計です。ヒトのサーカディアンリズムは、実際は 24 時間より少し長いので、リセットしなければ時計が遅れ気味になっていきます。

疾病の発症には時間的要因もあり、例えば、虚血性心疾患や気管支喘息では、深夜から早朝にかけて発作が起こりやすいというデータがあります¹⁾。また、午前中にはアレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチ、心筋梗塞、脳梗塞といった疾患の発作が起こりやすく、亡くなる方も多いため「魔の時間帯」と言われています。

2. 体内時計の仕組み

初めて哺乳類に体内遺伝子が見つかった当時、体内時計は脳の中にだけあり、身体全体のリズムを支配していると考えられていました。しかし、研究が進むにつれ、脳以外にもたくさんの時計があることが分かりました。例えば、肝臓、腎臓、膵臓、腸などの臓器にも体内時計があります。腎臓でいえば、夜の就寝中にはトイレに行く回数が少ないことも、体内時計の働きといえは納得ができます。では、身体の中のたくさんの時計をどのように制御しているのでしょうか。それは、脳に視交叉上核という主時計があり、この時計が指揮者のように末梢組織の時計を指揮し、オーケストラが音楽を奏でるかのよう、全体の調和を取っています (図 1)。このシステムが狂うことが病気に繋がります。

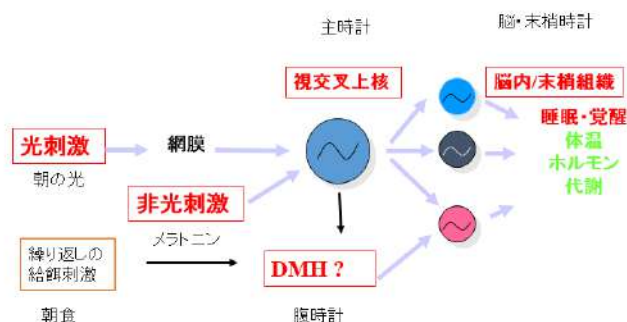


図1 体内時計の仕組み

脳の時計である視交叉上核は、目に近い場所にあり、光でリセットします。このため、ヒトのサーカディアンリズムで 24 時間より長い部分、15 分から 30 分ほどは、朝の光によって切り上げられて、24 時間に合わせる仕組みになっています。

一方で、最近話題になっているスマートフォンなどのブルーライトは、夜の光に相当します。夜の光は、時計を遅らせるという性質があるため、もともと 24 時間より長い体内時計がますます長くなり、夜更かし型になっていきます。また、朝の食事也很重要で、末梢の時計に影響します。例えば肝臓の場合、食事を摂ると肝臓にブドウ糖が取り込まれ、インスリンが時計のシグナルを動かします。そして、長く絶食したあとの食事が時計のリセットに大きな役割を持つとされています。このように、体内時計には 2 種類の仕組みがあり、一つは視交叉上核で目から入った光が時計を動かし、もう一つは末梢組織で、食事の影響を受けて時計を合わせるということがわかってきました。

3. 時計が乱れる要因とそのリスク

これらの時計が乱れると、どうなるのでしょうか。現在、体内時計遺伝子は約 20 個見つっていますが、実際にその時計の故障のようなことが起こっています。時計が乱れる要因は、主に 3 つに分類されます²⁾。一つ目は、遺伝的な要因です。生まれ持った性質として、どうしても体内時計が合わせられない人が 10 人中に 1 人くらいはいるのではないかと考えられています。二つ目は、環境要因です。シフトワークや時差のあるところで仕事をしている人が直面する要因であり、非常に負荷がかかります。そして三つ目は、生理的要因です。これはひとことで言えば、老化にあたります。

これらの要因によって体内時計に負荷がかかると、結果として、不眠症、メタボリックシンドローム、感情障害、そして腫瘍といった疾患のリスクになります。WHO によれば、体内時計の機能不全が腫瘍の発生に繋がるリスクは、たばこに匹敵するということです。具体的には、乳がん、前立腺がん、大腸がんのリスクになっていることがよく知られています。

4. 体内時計によい食事とは

時間栄養学では、食べ物が体内時計にどのような影響を及ぼすのかを考えます。あるマウスの実験では、本来、マウスが寝ている時間帯に給餌をしました。体内時計をずらす影響力が大きい食物を調べるために、

GI 値(消化のしやすさを示す数値)が異なるコーンスターチを与えると、GI 値が高い(消化しやすい)コーンスターチを与えたほうが、体内時計のリセット効果が強く表れました³⁾。

実際には体内時計を動かすのはブドウ糖です。ブドウ糖が取り込まれたときに出てくるインスリンが重要ですが、朝食時のインスリンのシグナルは、非常に強く出ます。それは、睡眠中、絶食したあとで食べるためにスイッチが入りやすいからなのです。量を多く食べる必要はなく、適量を食べれば体内時計は動きます。

5. 朝食を食べないと身体が時差ボケに

ヒトの実験では、メラトニンの分泌量で脳の体内時計を計ります。光と食事が体内時計に及ぼす影響を調べるために、被験者が食事を摂る時間を 2 日間、7 時、12 時、17 時としたのちに、5 時間ずらして 12 時、17 時、22 時にします。そして光は一定の時間に点灯、消灯をします。すると、脳の体内時計は全く影響されませんでした⁴⁾。つまり、脳は食事ではなく、光に影響を受けて体内時計をリセットするということです。

一方、末梢組織である肝臓の時計を調べると、2.5 時間遅れていました。これは、一定であろうとする脳の体内時計と、5 時間ずれようとする肝臓の時計が引っ張り合い、間をとって 2.5 時間のずれとなったのです。朝食を食べずに出勤したら、席についても頭が働かない、というのはこの状態であり、これを研究者は「朝食時差ボケ」と呼んでいます。この結果からも、朝食は体内時計をリセットする意味でも非常に重要であることが分かります。

ここでレーズンの栄養価を見てみると、炭水化物が多く含まれています。果糖とブドウ糖が半々で入っているため、十分なリセット効果があるのではないかと考えられます。

6. イヌリンの摂取は朝がお勧め

レーズンにも入っているイヌリンは、マウスの実験では、夕方よりも朝摂ると pH が下がりやすく、短鎖脂肪酸の産生が高まりました⁵⁾。つまり、イヌリンを摂るなら夜よりも朝食で摂ったほうが良いという結果が出ています。

イヌリンを含む菊芋の実験でも興味深い結果が出ています。イヌリンが多く含まれる菊芋には、水溶性食物繊維と、難水溶性食物繊維の両方が含まれています。難水溶性食物繊維は、水溶性食物繊維の足場となったり、腸の動きを活発にしたりするため、この 2 種類の食物繊維が入っている方が良い効果が得られるという結果が出ています⁶⁾。

体内時計は、全生物が持っていますが、細菌だけが持っていません。腸内細菌も体内時計を持っていないため、宿主である私たち自身が食事を摂る時間に気をつけることが重要です。本人が不規則な生活を送っていると、腸内細菌にいくら良質な餌を与えても、よい働き

はしてくれません。

食物繊維の観点でいうと、レーズンは理想的で、水溶性食物繊維と、不水溶性食物繊維の両方がバランスよく含まれているため、腸内細菌によい影響を与えるとと言えるのではないかと思います。

7. 栄養を摂る時間・回数と体重変化

マウスの実験では、1 日に 1 食、朝または夕方に高脂肪食を与えると、朝の方が太りにくいことが分かりました。また、1 日 1 食よりも 2 食の方が、さらには朝食にウエイトを置いた食餌の方が、太りにくいということが分かってきました⁷⁾(図 2)。

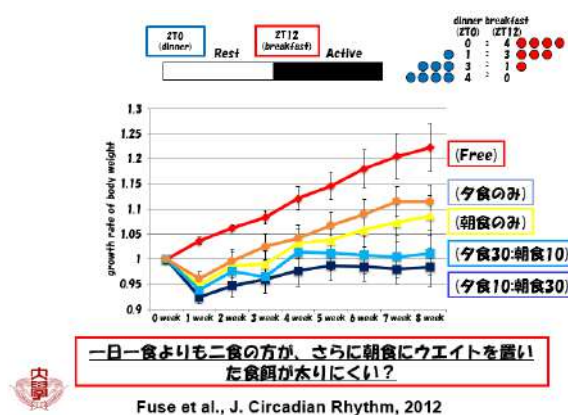


図 2 体重変化率における食事パターンの影響

ヨーロッパのヒトの研究では、体重 90kg の女性に朝、昼、夕と朝食を摂る比率を変えることで、どんな影響があるのかということ調べました。一つ目のパターンでは、朝に 700kcal、昼に 500kcal、夜に 200kcal 摂食し、二つ目のパターンでは、朝に 200kcal、昼に 500kcal、夜に 700kcal しました。すると、一つ目のパターンのように、朝食にウエイトを置いた方が痩せるという結果が出ました⁸⁾。

では、私たちの実生活での食事の割合はどうかというと、さまざまな研究で 2:3:5 となっているというデータが出ています。夕食の 5 は多すぎるため、そのうち 1 を朝食に替え、3:3:4 とすることをお勧めしています。

8. セカンドミール効果

セカンドミール効果とは、1 食目に食べた食事の内容が、2 食目の食事後の血糖値に及ぼす効果を言います。ある企業のデータでは、1 食目に食物繊維が含まれる大豆入りの煎餅を食べた場合と、大豆が入っていない煎餅を食べた場合とでは、2 食目に同じ食事を摂ったとしても、1 食目に大豆入りの煎餅を食べたほうが血糖値の上がり方が抑えられるという結果が出ました⁹⁾。また、1 食目を摂らなかった場合では、1 食目を摂ったいずれの場合よりも 2 食目の血糖値がぐっと上がってしまいました。これは、絶食の時間が長すぎるためです。

朝食と昼食は食事の間隔が 4 時間ほどなので、朝食は昼食へのセカンドミール効果が強く表れる一方、昼食と夕食は間隔が長いのでセカンドミール効果は起こりにくいと考えられます。同様に、間食と夕食ではセカンドミール効果が強く表れると考えられます。

9. セカンドミール効果を狙った「攻めの間食」

企業との共同研究の中で、「攻めの間食」という言葉が作られました。これまで、おやつを含めた間食は「よくないもの」とされてきましたが、この間食を、もっと合理的に食べようというのが「攻めの間食」の概念です。私たちは、サラリーマンでも子どもでも、昼食から夕食までの時間が空きすぎているために、その間におやつを食べます。せっかく食べるなら合理的に、夕食の血糖値を抑えるものを、ということになります。ではどのような食事の内容が良いのかを調べてみると、食物繊維、低 GI、そして高タンパク質が良いということが分かっています。

10. 血糖スパイクの予防

私はこの半年ほど、血糖値のモニターを 24 時間身に付けて、私自身の血糖値を記録し続けています。その中で、食べるタイミングを変えながら、一口サイズの羊羹を食べるという実験をしました(図 3)。食べるタイミングは、夕食の約 4 時間前と、夕食の直後です。夕食前に羊羹を食べ、その後、夕食を食べた際の血糖値は、羊羹を食べずに夕食を食べたときの血糖値よりも低くなりました。そして、羊羹を食後にだけ食べたときは、当然ながら食べなかった時よりも血糖値がかなり上がりました¹⁰⁾。

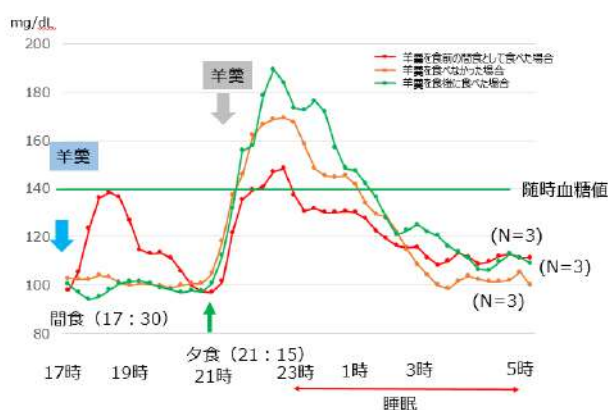


図 3 羊羹を食べるタイミングと血糖スパイク

血糖スパイクを予防するには、上手に間食を摂るのがよいということが分かってきました。ある企業のデータでは、食物繊維が豊富なおから入りのクッキーを間食に食べた場合、おからが入っていないクッキーを食べた時よりも夕食後の血糖値が抑えられたという結果が出ています¹¹⁾。糖尿病の患者さんなど、食事に配慮が必要な方が間食をする場合は、何を、いつ食べるか、といったことが重要になってきます。

11. 時間栄養学のまとめ

- 長時間絶食後の食事(朝食)は体内時計をリセットしやすい。
Hirao et al., Plos One, 2009
- 夜遅い食事は体内時計を遅らせるため、夜早い食事との分食で解消。
Tahara et al., Current Biology, 2012
Kuroda et al., Scientific reports, 2012
- 食事内容はインスリンを上げやすい食事がリセットしやすい。
Tahara et al., J. Biological Rhythm, 2010
Itokawa et al., Nutrition Res., 2013
Furutani et al., PLoS One, 2015
- 腸内細菌産物の短鎖脂肪酸は、体内時計をリセットできる。
Tahara et al., Scientific Reports, 2018
- 朝食にウエイトを置いた食事は太りにくい。
Fuse et al., J. Circadian Rhythm, 2012
Sasaki et al., Chronobiology International., 2014, 2015
- 1食より分食が太りにくい。
Fuse et al., J. Circadian Rhythm, 2012
- 非活動期の高カロリー食(夜食)は太りやすい。

※文献

- 1) Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease. J Clin Invest. 2018 Jun 1;128(6):2157-2167. doi: 10.1172/JCI80590. Epub 2018 Jun 1. Review.
- 2) Bechtold DA, Gibbs JE, Loudon AS Circadian dysfunction in disease. Trends Pharmacol Sci. 2010 May;31(5):191-8. Epub 2010 Feb 18.
- 3) Hirao A, Tahara Y, Kimura I, Shibata S. A balanced diet is necessary for proper entrainment signals of the mouse liver clock. PLoS One. 2009 Sep 7;4(9):e6909. doi: 10.1371/journal.pone.0006909.
- 4) Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, Skene DJ, Johnston JD. Meal Timing Regulates the Human Circadian System. Curr Biol. 2017 Jun 19;27(12):1768-1775.e3. doi: 10.1016/j.cub.2017.04.059. Epub 2017 Jun 1.
- 5) Miyakawa D, Sasaki H, Shibata S, unpublished observation
- 6) Sasaki H, Miyakawa D, Shibata S, unpublished observation
- 7) Fuse Y, Hirao A, Kuroda H, Otsuka M, Tahara Y, Shibata S. Differential roles of breakfast only (one meal per day) and a bigger breakfast with a small dinner (two meals per day) in mice fed a high-fat diet with regard to induced obesity and lipid metabolism. J Circadian Rhythms. 2012 May 15;10(1):4. doi: 10.1186/1740-3391-10-4.
- 8) Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. Obesity (Silver Spring). 2013 Dec;21(12):2504-12. doi: 10.1002/oby.20460. Epub 2013 Jul 2.
- 9) 岩下聡、桜井政夫、陶山徹、早瀬秀樹、満園良一、山下大介、濱田広一郎。大豆配合焼き菓子の血糖応答とそのセカンドミール効果に関する検討 薬理と治療 5 (36) 別冊, ライフサイエンス出版; 2008
- 10) Shibata S ら(unpublished observation)
- 11) Shibata S ら(unpublished observation)

※2018 年 9 月 18 日

「カリフォルニア・レーズン協会 記者発表会」講演より