

時間栄養学

小田 裕昭[✉]・中島 俊介・孫 淑敏・金 多恩

名古屋大学大学院生命農学研究科

古くから「規則正しい食生活は健康に秘訣だ」といわれている。時間生物学の進歩が概日時計の転写ネガティブ・フィードバック制御を明らかにし、体のすべての細胞がその時計システムを備えており、肝臓をはじめとして内臓の時計が食事により同調を受けることがわかった。食事のタイミングは、内臓時計の同調を介して脂質代謝をはじめとするマクロ栄養素の代謝を制御している。そして、不規則な食生活をする、脂質代謝異常を誘発して、肥満やメタボリックシンドロームなどに結びつくことが分かった。一方、規則正しい食生活をする、メタボリックシンドロームの予防になることもわかった。食事のタイミングは健康的な体内時計を形成し、この食事のタイミングによって形成される体内時計は個人の定量的な体質としてとらえることができる。概日リズムをはじめとするさまざまな生体リズムの総体をリズムーム (rhythmore) としてとらえると、健康を維持するため個人化対応した医療や栄養学の基盤データとしてとらえることが可能になる。食事のタイミングが、メタボリックシンドロームや生活習慣病に影響を及ぼすことを明らかにした時間栄養学について紹介する。

1. はじめに 現代日本食の問題点と栄養学の課題

すべての必須栄養素は20世紀半ばには決められ、栄養素の不足による疾患は理論上解決されることになった（「不足の栄養学」）。そのほぼ同時代に栄養素の過剰の時代になり、栄養の過剰による肥満や生活習慣が問題視されるようになった（「過剰の栄養学」）。時代の要請にこたえ、栄養学は基礎から実生活へ対応するようになり、肥満や生活習慣病の増加を予防しようと、エネルギーや飽和脂肪酸を多く含む食品の取り過ぎに取り組んできた。米国を中心にいわゆるジャンクフードを減らそうというキャンペーンが行われ、成功を収めている一方で、脂質からのエネルギー摂取が減るものの肥満が増えるなど皮肉な状況も生まれてきた¹。「不足の栄養学」に効果的であった集団に対する栄養指導が、「過剰の栄養学」にうまく対応できていないことが分かり、現在ではもっと個人に対応した「最適化の栄養学（プレジジョン栄養学）」が求められるようになってきている²。生活習慣病の予防だけでなく、例えば運動選手が、パフォーマンスを上げるためにどうしたらいいか、健康で健やかな加齢をどう実現していくかなど個人に対応した栄養学が求められている。

日本食は、和食としてユネスコ無形文化遺産に登録

されるなど、健康的な食事としてだけでなく、日本の食文化が世界から注目を浴びている。それでは、私たちが食べている現代の日本食は果たして健康食なのだろうか。「国民健康・栄養調査」を、栄養必要量を科学的に決めた「日本人の食事摂取基準」と比較すると、食物繊維とカリウムが不足し、一部のビタミンをもっと取った方が良く、ナトリウムが過剰であることがわかる。この問題は野菜と魚と調味料の摂取の問題と置き換えることができると考えている。野菜の摂取が十分でなく、減少傾向ですらある。野菜は若い頃の食習慣が年を取っても変化しないことが明らかとなり、温野菜でぎゅっと詰めるなど野菜を食べるスタイルを変える必要がある。難しい問題であるが、減塩は成功していない大きな課題である。これが現代の日本食の現状である。

2. 最新栄養学：時間栄養学と腸内細菌栄養学

このような背景の中、最近になりかつての栄養学で認識されてこなかった健康に大きな影響を及ぼす栄養学的知見が明らかになってきた。その一つが腸内細菌の重要性である³。これまで以上に食物繊維など大腸まで届く食品成分と腸内細菌の関係が健康に重要だということがわかってきた⁴。もう一つが、食事の

タイミングの「時間栄養学」である⁵。つまり、どんなものを食べていてもタイミングが悪かったら不健康になる^{6,7}。何を食べるか以上に食べるタイミングが重要だということがわかってきた。

平成30年国民健康・栄養調査によると、日本人の5分の1から6分の1は糖尿病が強く疑われている。特に男性では肥満が増えている。エネルギー摂取は若干減っているにもかかわらずこの現象が起きている。上で述べたような、特定栄養素の過不足によるものではない。それでは、他にどのような因子が問題であろうか。やはり食が重要であろうと考え、私たちは、「何を食べるか」だけでなく、食べ方（食スタイル）が重視だろうと考えた。

これまで栄養学は、主に「何を」食べるのかに注目しすぎてきた。私たちは、「誰が(Who)」「何を(What)」「いつ(When)」「どこで(Where)」「どのように(How)」食べるのか、「食の5W1H(食スタイル)」、つまり食べ方を総合的に考えて初めて栄養を理解できるはずであると考えようになった(「なぜ(Why)」については、⁸を参照)。古い日本の書物でも朝食の重要性が指摘されており^{9,10}、私たちは経験的に食事のタイミングの重要性を認識していた。実際、夜勤する人に冠状動脈疾患や肥満などの病気が多いことは以前からわかっていた¹¹。また、シフトワーカーとガンに関連も指摘されてきた¹²。現代社会では頑張っている人たちほど、乱れた生活を送っているのが現状である。これら仕事柄規則正しい生活ができない人も多い。時間生物学の進歩から、食べるタイミングを考えた「時間栄養学」が成功を収めるようになってきた。古川は(以下敬称はすべて略す)、平均寿命を左右する因子が「富」と「情報」であること示した¹³。「富」の増加とともに食べたいものはほとんど何でも食べられるようになり、食べ物、食べ方の「情報」が平均寿命、健康寿命を向上させるカギになっている。

3. 時間栄養学の潮流

生物時計は、生物の基本現象の一つとして広く認識され、臨床的には睡眠障害の問題として重要な課題であった。1971年にショウジョウバエのリズム異常変異体が発見された¹⁴。1984年には *period* というショウジョウバエの時計遺伝子が発見され¹⁵、生物時計が遺伝子に書かれた情報であることがわかりノーベル賞につながった。その間、1994年には日本時間生物学会が設立された。1997年にマウス *Period* とともに *Clock* がクローニングされ、E-boxへ結合する *Clock-Bmal1* による転写のネガティブ・フィードバック制

御機構が生物時計の基本であることが解明された¹⁶。さらに翻訳後修飾によっても概日時計が制御されることが明らかとなった¹⁷。第3の制御機構として、mRNAの安定性制御による概日リズムの形成が示唆されるようになった¹⁸。私たちも、ラット肝臓で時計遺伝子の中で、少数の時計遺伝子のリズムが mRNAの安定性によって制御される可能性を見出した(未発表)。

一方多くの代謝的、生化学的現象にもリズムがあることが1980年代には盛んに調べられた。代謝の中心である肝臓では、その分化表現型を決める肝臓特異的転写因子が次々をクローニングされ、肝臓発生ならびに肝臓分化表現型の分子的背景が明らかになった¹⁹。肝臓特異的転写因子の中で、*DBP*は離乳後に急激に発現が亢進するため、肝臓発生の最後に発現しその成熟、つまり大人の肝臓にする転写因子であると考えられた。1990年に *DBP*をクローニングした Schiblerらは、同じ年に *DBP*が概日リズムを示すことを報告した^{20,21}。第1著者の夜型のポストドクとその後に研究室に参画した朝型の博士課程の学生が得た異なる結果に悩んだことから、*DBP*が概日リズムを示し時計遺伝子に含まれる転写因子である発見につながったことは有名な逸話である²²。私たちも創薬研究に必要な初代培養肝細胞の機能を肝臓レベルに維持させるため、液性因子や細胞外マトリクスなどを検討する中で、1995年に肝臓特異的転写因子の *HNF-4*が肝臓分化表現型を決定する上で最も重要であることを見出した²³。さらに肝臓特異的転写因子としての *DBP*の肝分化に与える影響を調べていた。ラット初代培養肝細胞は、ラット肝臓から肝細胞を調製して、普通午前中から培養を始めることになる。初代培養には生存率の良い肝細胞を調製しなければいけないため、それに手こずると夕方から夜にかけて培養を開始することがある。ところが *DBP*の発現に大きなばらつきがあり安定しないという問題に突き当たった。通常の培養細胞であれば、培養開始時間を0時間とするが、初代培養肝細胞では、何時に調整しようが、ラットが生きていたら何時かということを基準に時間を合わせるとデータがそろった。これをきっかけに、肝細胞の時間生物学に参入することになった。2005年に初代培養肝細胞が生きていたら刻んだはずの肝臓のリズムを記憶していることが分かった²⁴。さらに2012年に肝細胞を、本来の形態と異なる薄く扁平な単層で培養するとリズムがすぐに消失してしまうが、3次元培養すると長期に時計が回ることがわかった²⁵。インスリンやいくつかのチロシンリン酸化を介するサイト

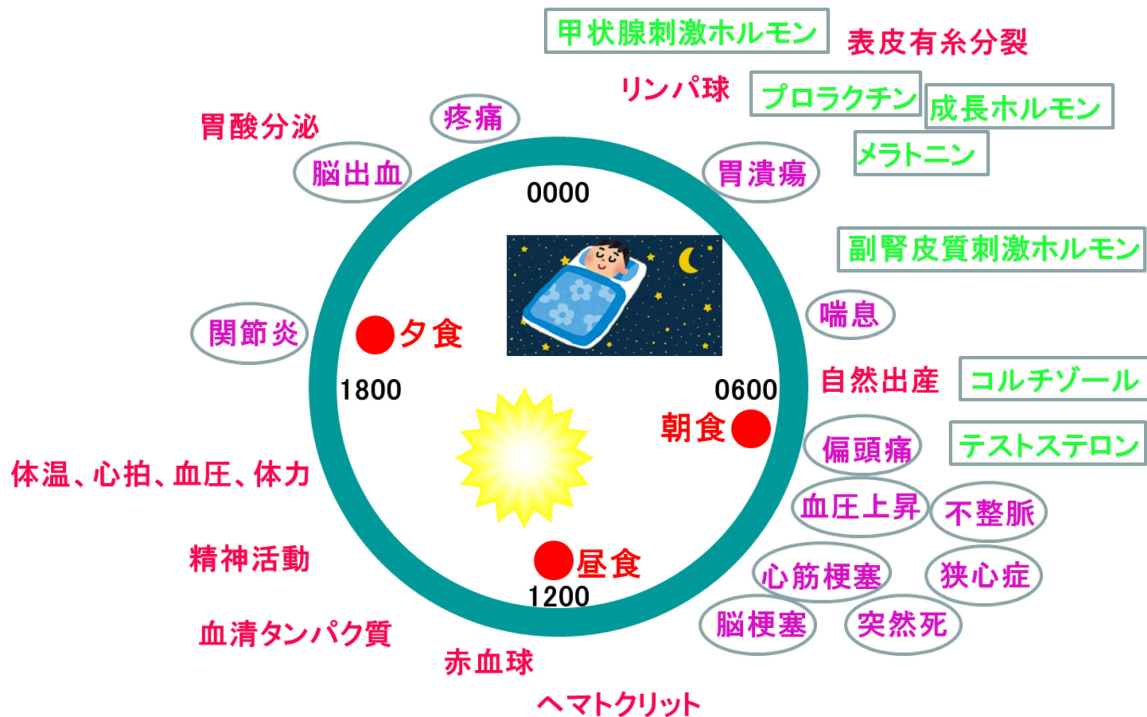


図1 24時間時計で表した生理機能や疾患の起きやすい時間帯の概略図
生理現象だけでなく、疾患の発症や死亡する時間帯も概日時計によって制御を受けている。ホルモンを四角で囲み、疾患を楕円で囲んだ。

カインに肝細胞の時計遺伝子を動かす作用が見つかった²⁵。2000年には摂食は、脳の視交叉上核 (SCN) の同調作用を示さないものの、末梢組織の時計の強い同調因子であることが示された²⁶。私たちも、同時期に肝細胞の時間的・栄養学的制御の重要性に気付くようになり、摂食タイミングを制御させる実験に舵を切った。そして、2005年には、私たちが編集した栄養学のテキストで2005年初めて、時間栄養学という項目を作った²⁷。もちろん著者以外にも多くの研究者が食事のタイミングの重要性に気づいて研究を開始していた。そして、2008年に香川が日本栄養・食糧学会の大会でシンポジウムを企画し、このシンポジウムを基に2009年には世界で最初の『時間栄養学』と題する本が出版された⁵。2014年には柴田が中心になって時間栄養学研究会を立ち上げ、柴田の尽力により2020年に日本時間栄養学会へ発展することになった。時間栄養学は、近年急激に浸透するようになり、日本人の食事摂取基準でも取り上げられるようになった。この時間栄養学が、エネルギー摂取が減っているにもかかわらず増える肥満やメタボの謎を解くカギとしてクローズアップされるようになってきた。

4. 時計遺伝子と代謝

私たちの体の中には、多くの日周リズムがあり、例

えば夜中に成長ホルモンの分泌が多いことが知られている。一方、「魔の時間」といわれる突然死が多い時間帯が存在する²⁸。顕著なのが午前中と夕方において、特に午前の時間帯は心筋梗塞、脳梗塞などが起きやすい生理現象が集中するまさに魔の時間である。胃潰瘍がひどくなる時間帯が早朝であるとか、病気の起きる時間帯だけでなく、死ぬ時間にも死因により日周リズムがあることが知られている(図1)。精神的、身体的にパフォーマンスの高くなる時間帯も知られていて²⁹、そのせいもあってか昔からオリンピックの決勝が午後に行われることが多い。想像しているよりも、はるかに私たちの体は時間(内在的な概日時計)に制御されていることがよくわかる。

生物が内在的時計(概日時計)を持たなければならない理由として2つのことが考えられる。「未来予測性」と「機能的分業」である。「未来予測性」は主に餌の獲得と捕食から逃れるためになくてならない機能である。哺乳類は、恐竜が休んでいる夜に活動していたため、多くの哺乳類はいまでも夜行性である。恐竜がいなくなり、一部のものだけが餌の獲得に有利な昼間に活動するようになったと考えられる。「機能的分業」は、多くの複雑な細胞機能の時間的分業を可能にする作用である。細胞増殖は一般に光の少ない夜に行われ³⁰、昼は活動に必要な分化機能が行われる。多く

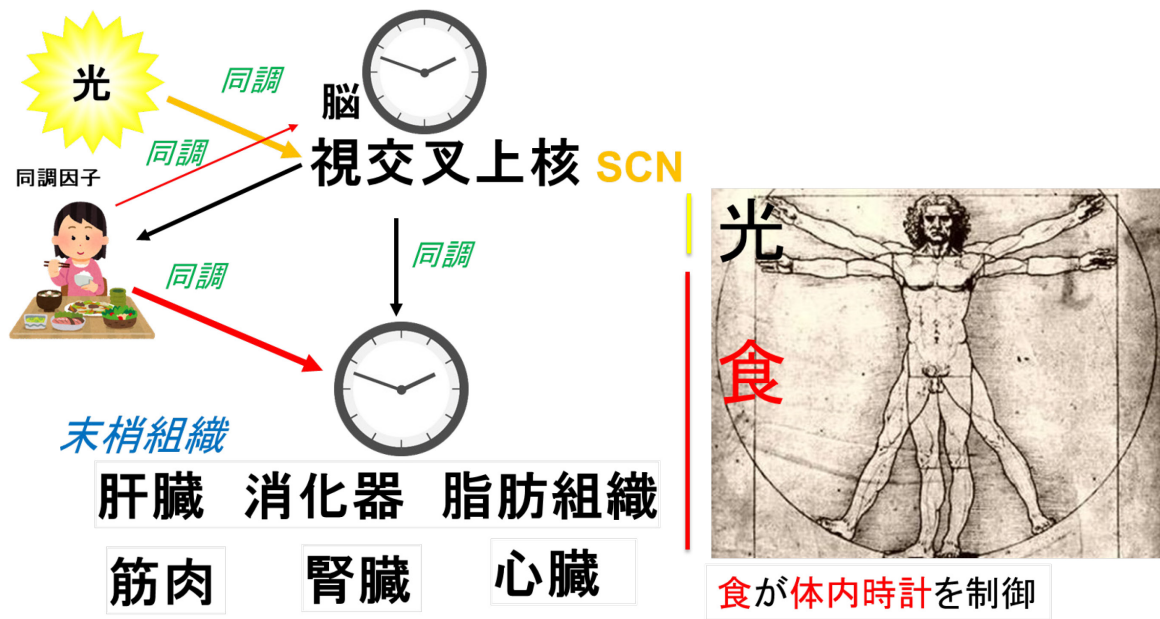


図2 食事は末梢臓器の強い同調因子として働く
視交叉上核(SCN)のマスター時計は、光だけによって同調を受けるが、末梢組織の時計は食事によって同調を受ける。脳の一部も食事により同調を受ける。

の生化学的代謝経路は、多くを他の代謝系と共通にしている。時間的分業を行わないと代謝はスムーズに流れることができなくなる。例えば、糖新生と解糖系が同時に動くということはありません、代謝的矛盾を回避するために、時間的機能分業は必須の機能である。

生物時計の研究は、はじめ脳の時計に注目して進められ、SCNにマスター時計があることが解明された。そして自律的に強い24時間の振動を示している。その結果、体の時計は、光の刺激を受けたSCN時計が体全体を制御していると理解されるようになった。しかし、末梢の細胞でも時計を持っていることが分かり、現在ではすべての細胞が独自の24時間の時計を持っていて、それが臓器の時計となり、臓器間を同調させる因子を介して統合的な時計を形成していると解されている³¹。したがって、重要なのは同調因子である。通常、太陽光により同調を受けた脳時計が自律神経系や内分泌系を介して末梢組織を制御し、それによって体全体の時計が統御される。つまり、光が最も強い同調因子である。

ところが、摂食タイミングを逆転させると消化器系のリズムが逆転してくることが分かり、消化器系の時計の同調因子は光の制御より食事の方が強いことがわかった²⁶。食事は内臓において最も強い同調因子であることが理解されるようになった(図2)。少なくとも首から下の大部分の臓器の時計の同調因子は食事といっても差し支えないほどである。具体的には、肝臓、腎臓、心臓、膵臓、脂肪組織、筋肉などである

^{25,26}。概日時計が存在する理由がタイムリーに食物を得ることにあった点を考えると、これは合理的な応答である。太陽光をペースメーカーに使っていたのは、食事をする時間を合わせるのに必要だったからであり、重要なのは食事であった。さらに、一部の研究では、食事がSCN以外の脳の時計も同調させることが報告されている³²。

遺伝子レベルで調べると、肝臓・心臓・大腸などほとんどの臓器で10%ほどの遺伝子はリズムを刻んでいる³³⁻³⁵。同じ遺伝子でも臓器ごとにそのピーク時間は異なり、臓器独自の時計が回っていることがわかる。そして、それぞれの臓器時計が協調的なネットワークを作りクロストークしている状態が健康な状態と考えられる。内臓に対する強い同調因子が食事であると述べてきたが、普通の生活では、太陽光に合わせて規則正しい食事をとっている限り体の時計は太陽の光に同調している。しかし、現代社会では、そのような生活をするのが困難な人が多くなってきている。先に述べた動物実験で行われたような、摂食タイミングを逆転させたような食生活をしている人が多くなっている。

時計遺伝子のノックアウトマウスを使った実験は、時計遺伝子の欠損が行動異常を起こすことを示した。それだけでなく、時計遺伝子の欠損が代謝異常を導くことを見つけた。2005年に発表されたClock変異マウスが肥満とメタボリックシンドロームを起こすという報告は大きな注目を浴びた³⁶。さらにBmal1が

肥満に重要であることが明らかになった^{37,38}。当初想像されていたリズム異常だけでなく、ノックアウトマウスにおいてみられた代謝異常は、概日時計と末梢の代謝が強く結びついていることを明らかにした。

ヒトでは、*PER2*の遺伝子変異により遺伝的早起き症候群が報告されているが³⁹、代謝異常を伴う時計遺伝子の変異は報告されていない。ヒトで重篤な時計遺伝子の変異が見つかっていないことは、時計遺伝子が生存にとって必須な要素であることを示している。すでに述べたように、シフトワーカーなど不規則な食生活をする人に疾患が多い。不規則な生活、食生活はそれ自身が様々な疾患発症を早めている。しかし、そのメカニズムが明らかにされていないため、生物時計の重要性に医療関係者も十分に注意を払っていない状況であった。

5. 不規則な摂食タイミングと脂質代謝異常

肝臓をはじめとする消化器系の時計は食事タイミングの影響を直接受け、消化器系の時計の異常は代謝異常に結びつく^{6,7}。食事タイミングは時計遺伝子の発現を変動させることで代謝異常を引き起こし、肥満やメタボにつながることを示している。同調因子のずれによるリズムの位相のずれが重大な生化学的・生理学的影響を与える。これは同調因子のタイミングの重要性を示すものである。メタボリックシンドロームは、脂質代謝異常に始まり、インスリン抵抗性を基盤とする未病(前疾患)状態を指す。メタボリックシンドロームの予防は、最終的に動脈硬化症の予防を目指すものであり、病態においても血清リポタンパク質代謝をはじめ脂質代謝の改善を目指すものである。肥満などの脂質代謝の異常は、複数のがんに関連することも明らかにされている。多くの生活習慣病の裏には、脂質代謝の異常がある。そこで、私たちは遺伝的改変をしていない動物を用いて、様々な不規則な食事タイミングによって体内時計を乱す実験を行い、脂質代謝に及ぼす影響を検討した。

(1) ダラダラ食い(昼夜のメリハリのない食生活)

夜行性のラットに制限給餌、例えば昼だけ給餌させると、肝臓時計は昼夜逆転するが、しばらくするとそれになれてしまう。不規則な食生活をさせるため、昼夜の区別なくダラダラ食べる給餌プロトコルを考案した。ダラダラ食いでは肝臓の概日時計に異常が生じ、血中コレステロール(主にVLDL)が上昇した(ラットにはLDLがない)⁶。不規則な食事タイミングだけで脂質代謝を異常にすることを実験的に示した最

初の研究である。これは、時計遺伝子をはじめコレステロールの異化代謝、つまり胆汁酸合成の律速酵素*CYP7A1*の遺伝子発現の概日リズムのピーク(位相)が前にずれたためであることがわかった。

この研究において、肝臓から分泌されるアルブミンやアポリポタンパク質A-I(Apo A-I)が転写にリズムがあるものの、mRNAにリズムがないことを見出した。mRNAの半減期が長いため、転写レベルのリズムがmRNAに反映されない。そして、その転写リズムはダラダラ食いによって失われてしまった。血清アルブミンの維持は高齢者にとって重要であり、Apo A-IはHDL(高密度リポタンパク質)の主要アポリポタンパク質である。なぜそのような多大な労力を払ってまで転写リズムを維持しているのか。食事のタイミングによって転写のリズムを長期に維持することが、血清濃度の維持、または健康の結びつく可能性がある。

(2) 夜食症候群

夜間だけ食べることで肥満になる夜食症候群といわれる現象が知られている⁴⁰。動物の食事タイミングを逆転させると、時計遺伝子は完全に逆転することはすでに述べてきた。ところが、肝臓の脂質代謝の遺伝子発現リズムは完全に逆転することはなく、血中コレステロールが増加することを見出した(未発表)。

(3) 朝食欠食

先進国では、若い人たちのおよそ30%が朝食をちゃんととっていない。朝食欠食は、観察研究から肥満になりやすいことが報告されてきた⁴¹。そしてこれが長く続いた場合、メタボリックシンドロームや2型糖尿病に結びつく可能性が知られるようになった。しかし、そのメカニズムが十分に解明されておらず、これまで朝食の重要性として、例えば血糖値を増加させるためとか、セカンドミール効果などがあげられている。セカンドミール効果は、朝食を食べるとそれ以降の食後血糖値の増加が抑えられる現象である。

私たちは、朝食に強い体内時計同調作用があることから、朝食欠食は体内時計のズレを介して脂質代謝に栄養を及ぼしているのではないと考えた。ラットの活動期の最初に食べる食事を数時間遅らせると、体内時計にズレが生じ、脂質代謝の乱れを介して体重増加をもたらすことを示した⁷。朝食は、英語でbreakfastであるように、長期の絶食後の最初の食事であることが体内時計を同調させる作用として重要である。朝食欠食は、肝臓などの代謝の時計や体温の時計の変動を引き起こし、太りやすい体質を作っている。また、ヒ

トの実験でも、朝食を5時間ずらした場合に脂肪組織の時計が遅れることが示され⁴²、ヒトでも朝食欠食は体内時計のズレを起こしていることが明らかになった。

(4) 時間制限摂食

規則正しい食生活をさせると脂質代謝は正常化されるのであろうか。自由摂食させたマウス、ラットは8割の餌を活動期に食べるが、残りの2割を休息期に食べる。これはこれで実験室レベルでは、それなりに規則正しい食生活と考えられるが、完全に規則正しいわけではない。そこで休息期には全く食べない「超」規則正しい食生活をさせるとどうなるのであろうか。最近、「超」規則正しい食生活をすると、それだけで食事誘導性の肥満を抑制することが報告された⁴³。これはヒトでも起こることが、最近報告された⁴⁴。活動期だけ食べる「時間制限摂食」は、スクロースの過剰摂取による脂肪肝や高脂血症も改善する⁴⁵。これらは、不規則な食生活が健康に良くないだけでなく、規則正しい食生活が、積極的に健康に資することを実験的に示したものである。

6. 食事タイミングが脂質代謝を変動させるメカニズム

(1) インスリン

食事タイミングが体内時計を同調させる機構として、これまでにホルモンなどの液性因子、神経系、体温、栄養素、活動が仲介していることが知られている^{46,47}。食後に上昇する血糖値に低下させようと膵臓ランゲルハンス島β細胞から速やかにインスリンが分泌される。食事のタイミングはインスリンを介するだろうという仮説は、以前からあったが、十分に証明されていなかった。そこで私たちは、インスリンが位相反応極性を描く肝臓の強い同調因子であることを明らかにした²⁵。肝臓だけではなく、インスリンの標的臓器である脂肪組織や筋肉の同調因子でもある。また、朝食後のインスリンは肝臓時計を前進させるのに対して、夜食後のインスリンは肝臓時計を後退させる（位相反応曲線を示すため）。つまり、夜食はそれだけで脂質代謝異常を引き起こす可能性がある。同じ光刺激でも朝の太陽光は前進させるが、夜のスマホの光は後退させてしまう現象である。一方、グルカゴン遺伝子のノックアウトマウスを用いた実験から、絶食時に分泌されるグルカゴンには同調効果がほとんどない（未発表）。

(2) 物理的刺激

一方、このように栄養素が体の中に入って効くと考えられているが、経口摂取によって食物が消化器系を物理的に刺激することによる同調も知られている。副腎皮質から分泌されるグルココルチコイドホルモンは、活動期の直前からその濃度が高くなる概日リズムを刻んでいる。栄養素を経口的に投与する場合と、非経口的（腸管を介さず）に投与する場合を比較すると、グルココルチコイドホルモンのリズムは経口的に投与した場合に同調してリズムを刻むのに対して、非経口投与ではリズムが消失してしまうことがわかった。さらに、空腸を切除してみると、肝臓時計のリズムは変わらなかったが、グルココルチコイドのリズムが消失してしまった⁵。つまり、少なくともグルココルチコイドホルモンのリズムは、栄養素が吸収されて体内（血液）に入るかどうかではなく、腸管を介することが神経系の刺激になって同調させていることがわかる。

(3) グルコース

エネルギー源として最も重要なグルコースがリズムを同調させることが示されている^{48,49}。生存に重要なエネルギー源にリズムの同調作用があることは合理的である。これは培養細胞でも見られる現象であり、グルコースは培養細胞のリズムも同調させる。これは、培地交換によるpHなどの変化が大きいようである。実際に培地交換だけで時計がリセットされる。普通培養細胞を使う研究者は培地交換の時間をあまり気にしていない。研究対象にリズムがある場合、事前の培地交換の時間が結果に影響しかねないのである。しかし、視点を逆にしてみると、細胞であっても機能的分業をして代謝的矛盾は非効率的であるため、培養細胞を使って医薬品などの物質生産をする場合、あえて培地成分のリズムを加えた培養法が効果的であるかもしれない。

(4) フルクトース

フルクトースは反応性が高く毒性の高い糖質であり、グルコースに比べエネルギー源としての意義も低く、血中にほとんど検出されない。ヒトの歴史の中ではフルクトースを摂取する機会は多くはなかった。しかし、近年、スクロース、異性化糖をはじめとするフルクトースの摂取が格段に増えたため、WHOは健康への悪影響を減らすためその摂取を抑えるように勧告するようになった。

これまでエネルギーの過剰摂取、特に飽和脂肪酸の取りすぎが、肥満やメタボリックシンドロームの原因

とされてきた。最近になりスクロースや異性化糖などのフルクトースの取りすぎが、その原因として改めてクローズアップされるようになった。フルクトースの取りすぎは、脂肪肝やインスリン抵抗性、高脂血症、高尿酸血症、肥満などを引き起こすことが知られている⁵⁰。ヒトの観察研究では、フルクトースの取りすぎは肥満と関連することが知られているが⁵¹、高脂肪食に比べ肥満を伴わずに脂肪肝を起こすことが分かっている。この脂肪肝は、肝臓での脂肪合成が亢進することによって起こり、これがメタボリックシンドロームにつながると考えられている。肝臓の脂質合成系酵素は顕著な概日リズムを示すことが知られており、この振幅がフルクトースによって増大することが脂肪合成の亢進につながることが明らかになった⁵²。これが、活動期だけスクロースを摂取させる「時間制限摂食」が、脂肪肝や高脂血症を抑える原因でと考えられる⁴⁵。甘いものの誘惑も、食べるのを昼だけにすればその影響は限定的になるかもしれない。やせ型メタボの原因がすべてフルクトースの取り過ぎによるものではないが、肝臓脂質代謝のリズムの変動が原因になっている可能性がある。

日本人では、それほど肥満でないにもかかわらず、メタボリックシンドロームの基盤であるインスリン抵抗性が引き起こされることが知られている。肥満でなくても異所性脂肪蓄積として脂肪肝が良く見られている。脂肪肝というとアルコール性脂肪肝がよく知られているが、近年ほとんど飲酒歴がないにもかかわらず、脂肪肝と診断される例が多くなった。これが肝炎を伴う場合が問題となっており、アルコールによらない脂肪性の肝疾患全体を NAFLD と呼び、明らかな肝障害が起きた場合は NASH と診断される⁵⁰。やせ型メタボリックシンドロームで起きる脂肪肝の発症メカニズムはほとんどわかっていない。脂肪肝が形成されると、肝臓から中性脂肪の放出が増大して高中性脂肪血症を引き起こす。これが膵臓の脂肪蓄積を促しランゲルハンス島β細胞の機能を低下させて、2型糖尿病を発症する可能性がある⁵³。つまり、脂肪肝自身がやせている人のメタボリックシンドロームの原因になっている場合もある。フルクトースによる脂肪肝のメカニズムは、やせ型メタボリックシンドロームのモデルと使用できると考えられ、この脂肪肝の対策として、時間栄養学的介入の可能性が期待される。

(5) アミノ酸

食事因子として、糖質とタンパク質が肝臓の強い同調因子として働く⁵⁴。アミノ酸にも単独で同調作用が

あることがわかってきた。マウスにグルコースとアミノ酸を与えると、肝臓だけでなく SCN のリズムも同調されるという報告がある⁴⁸。ラット初代培養肝細胞に、単一アミノ酸を高濃度で処理したところ、多くのアミノ酸にそれぞれ異なった時計遺伝子を動かし、同調因子としての可能性が考えられる（未発表）。絶食時にはアミノ酸は血糖値維持のための糖新生の原料として利用されており、起床後のタンパク質・アミノ酸の補給は肝臓時計を同調させる作用があるかもしれない。

(6) 脂質

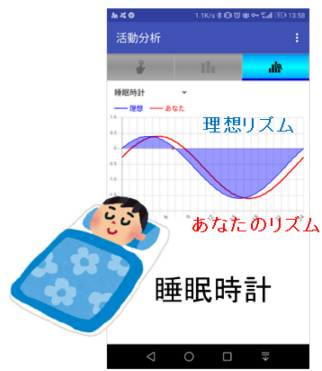
一方、脂質は同調因子としての可能性は否定的であったが、高脂肪食は1周期（1日）の長さ（周波数）を変えてしまうようである⁵⁵。マウスの1周期は、約23.5時間であるが、高脂肪食を与えるとほぼ24時間になってしまう。逆に、脂質の異化代謝を促進するクロフィブレートという薬剤は、高脂肪食で長くなった時計を元に戻す作用を有している⁵⁶。PPARαを介する経路がリズムの周期の長さを制御しているようである。

(7) その他の食品成分

他の栄養素でも、食塩やビタミンAも時計を同調させる作用が知られている。非栄養素であるレスベラトロールも時計を動かす作用が知られるようになり⁵⁷、食品中には概日時計を制御する実に多くの成分があることがわかる。毎日の食事は、同調因子で盛りだくさんであり、同調因子を食べているようなものである。したがって、普通の食事をしていれば、だいたい同調刺激になっていると考えられる。

7. スマートな食生活（SNS）と体内時計の可視化

これまでの知見から、体によいスマートな食生活（SNS: Smart Nutr Style）とはどういったものなのか。簡単にいえば、活動期に食べて休息期に食べない、昼夜のメリハリの規則正しい食生活である。活動期の最初の食事である朝食が同調に重要である。十分な絶食をしていないときの朝食は、同調効果は少ないだろう。また、夜食は肝臓の時計をかえって悪化させる方向に調整させてしまう。上で述べたように、食事は同調因子の束なので、糖質とタンパク質が入っている普通の食事であれば、十分効果は得られるであろうと思われる。それでは、食事は3回ちゃんと食べないといけないのか。歴史的に食事の回数は、近代になって2回から3回になったといわれている。食べ過ぎになっ



理想的な時計とのずれを算出する

- 睡眠時計** 睡眠中枢時計
- 活動時計** 活動中枢時計
- 代謝時計** メタボ時計、肝臓時計
- 便活時計** 大腸時計
- 美肌時計** 皮膚時計(トライアル中)



代謝時計改善によるダイエット(BMI変化)



図3 体内時計を可視化するスマートフォンアプリ「時間栄養学時計」

食事をしたときやトイレに行ったときにタップし、毎日の体重を入力する。睡眠時計や活動時計、代謝時計、腸活時計、BMI と体内時計のずれの関係などが計算されるようになっている。実証実験後、今年中に公開予定である。

とはいけないが、1日3回以下の場合より、4回、5回と回数が多い方が、肥満、血中脂質などの指標が正常範囲に入る割合が多くなっている。ただ、回数は増やしても夜食を取ってしまうと意味がないことも示されている。このように活動期の最初と最後の食事のタイミングが健康に重要な影響を及ぼしていることがおおよそ理解される。

ところが時間栄養学は、まだ臨床の場面で十分に活用されるような状況になっていない。その原因はヒトの体内時計を知ることが難しいからである。ヒトで体内時計を測ろうとすると、数時間おきに採血して白血球の時計遺伝子の発現リズムを調べることになる。また、コルチゾールなどの日周リズムを示すホルモンを測ることもできる(副腎時計)。少し侵襲性の低い方法として、数時間おきに髪の毛を数本抜いてその毛根細胞の時計遺伝子を測定する方法が報告されている⁵⁸。しかし、いずれも現実的でない。

そこで私たちは、上での述べてきたように食事のタ

イミング、特に朝食(そして、それを台無しにする夜食)のタイミングを記録することによって体内の代謝のリズムを推測するスマートフォンのアプリを作成している(「時間栄養学時計」今年中に公開予定; 図3)⁵⁹。食事のタイミングや排便、排尿をタップし、体重を入力すると、睡眠、活動のリズムの他、体内時計(代謝リズム)を計算するというものである。これを使えばおおよその体内時計を可視化でき、乱れていれば直すことができるかもしれない。体内時計を可視化して、時間栄養学的栄養介入を実現することが期待される。

8. 生物時計の健康科学・健康栄養学への将来展望

(1) プレシジョン栄養学

上で述べてきたように、個人に最適化された栄養学、「プレシジョン栄養学」、もしくは個人に最適化された医学、「プレシジョン医学」をするにあたり、個人の特性を最新の生命科学や情報通信技術を使って

明らかにする必要がある。その個人に最適な栄養を提供して、そのフィードバックを回すことにより、意識しなくても常に健康的な食生活を目指そうとするものである。ゲノム情報や健康診断の値をビッグデータとして使用して、人工知能 (AI) の助けを借りて行おうとするものである²。

概日時計は、同調を受け回り始めると、その後同調因子が来なくてもそのリズムを刻み続ける。つまり、時差ぼけのように、地球の裏側に移動してもしばらくは日本時間で体内時計は動き、1週間ぐらいで現地時間に慣れる。動物では食事による体内時計の時差調節も消化器系では1週間ほど、遅い臓器では数週間かかることが知られている⁶⁰。つまり、日常生活では、体内時計は食事によって制御される短中期的な「体質」であり、食事タイミングの介入によって改善可能なのである。体内時計という短中期的な体質の乱れが、長い期間続くと疾患につながる可能性がある。このように食事のタイミングは、健康体質や体質改善のカギである。同様に光の制御も睡眠との関係で体内時計を制御して、体質改善を導くものとして研究がされている。

プレジジョン医学やプレジジョン栄養学では、オミックスバイオロジーといわれるような網羅的解析(ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、マイクロバイオームなど)で得られた結果を情報通信技術、AI を使って個人の特性をまず明らかにする。そして個人対応する健康的な食事をそれぞれのライフスタイルに合わせて提供するものである。従来の栄養学は、これまでの知見をあてはめようとする「ルール指向型」であったが、プレジジョン栄養学はビッグデータから成果(アウトカム)を目指す「アウトカム指向型」への変換である。個人の特性というのは、これまで「一般に健康的」といわれた「ルール指向」のものではなく、たとえばアウトカムとして食後血糖値を例にとると、この人では寿司は食後血糖値を上げるがピザは上げないなどのようなデータの集積としてAIの助けを借りて出された個人の特性である。新しい分野というより、栄養学のパラダイムシフトのようなものである。個人の特性を特定した後は、最適な食事を提案することになる。現在、個人に最適化された栄養素を計算できるようにするN式パーソナル食事摂取基準というWebツールを公開している⁶¹。そしてその人に必要な栄養素をすべて満たす健康的なレシピの提案や、音声入力で食べたもののフィードバックするシステムもつくる予定がある。ここに、体内リズムという「体質」を加えることで、より健康な食

生活が送られると思われる。近い将来、意識しなくても健康的でおいしい食事ができ、少しでも身体に異常があればそれを予知して、未然に食事や運動によって健康を維持し、健やかな加齢と高いQOLのある幸福度が期待される。

(2) リズモーム (Rhythmome)

概日時計が個人を特定する「体質」の一つであることを述べてきたが、生物が持つ多様なリズムも個人の健康状態や「体質」を特徴づけるパラメーターとして利用することができると考えられる。医学や健康科学の分野では古くから生物のリズムを広く利用してきた。臨床で使用される心拍数、心電図、脳波、呼吸、体温、血圧、生理などの他にも、体節周期、概月周期、概年周期など非常に多くのリズムが私たちの身体の中には存在している。たとえば心電図などそれ単独での診断技術、解析方法も確立しているが、そこにはまだ隠れた情報(ビッグデータ)が多く潜んでいると思われる。これら多くのリズムを総体として考えて、秒から年にいたる時間軸のリズムの総体としてのリズモーム (rhythmome) としてとらえることで、これを健康科学における個人の特性を決めることができる(図4)。すでに確立した診断法は非常によい臨床検査法であるが、このデータのもつ、気づいていない些細なビッグデータとしてのアウトカムを推測する潜在的可能性を伸ばすものと考えられる。これは従来の確立した解析法に加え、リズムを三角関数、フーリエ変換などで細分化された定量的な数値に置き換え、他のデータと関連付けることで、プレジジョン医学やプレジジョン栄養学などデータ駆動型の健康科学へ応用可能である。

9. おわりに

ここまで述べてきた時間栄養学には、2つの側面がある。一つは、このタイミングで食べると良い、などといわれるような「良いタイミング」のことである。もう一つは、食事のタイミングが体内時計を同調させるなどの、「体内時計の正常化作用のタイミング」である。前者では、夜食を食べるとそのエネルギーは使用されないため、同じエネルギーでも朝昼に比べて太りやすいことになる。後者からは体内時計を乱す作用があるということを示している。したがって、夜食は二重にメタボリックシンドロームへ進める作用があることになる。一方朝食は、前者からは絶食のため下がった血糖値をあげるため糖の補給や糖新生の原料であるアミノ酸補給に効果的な良いタイミングであ

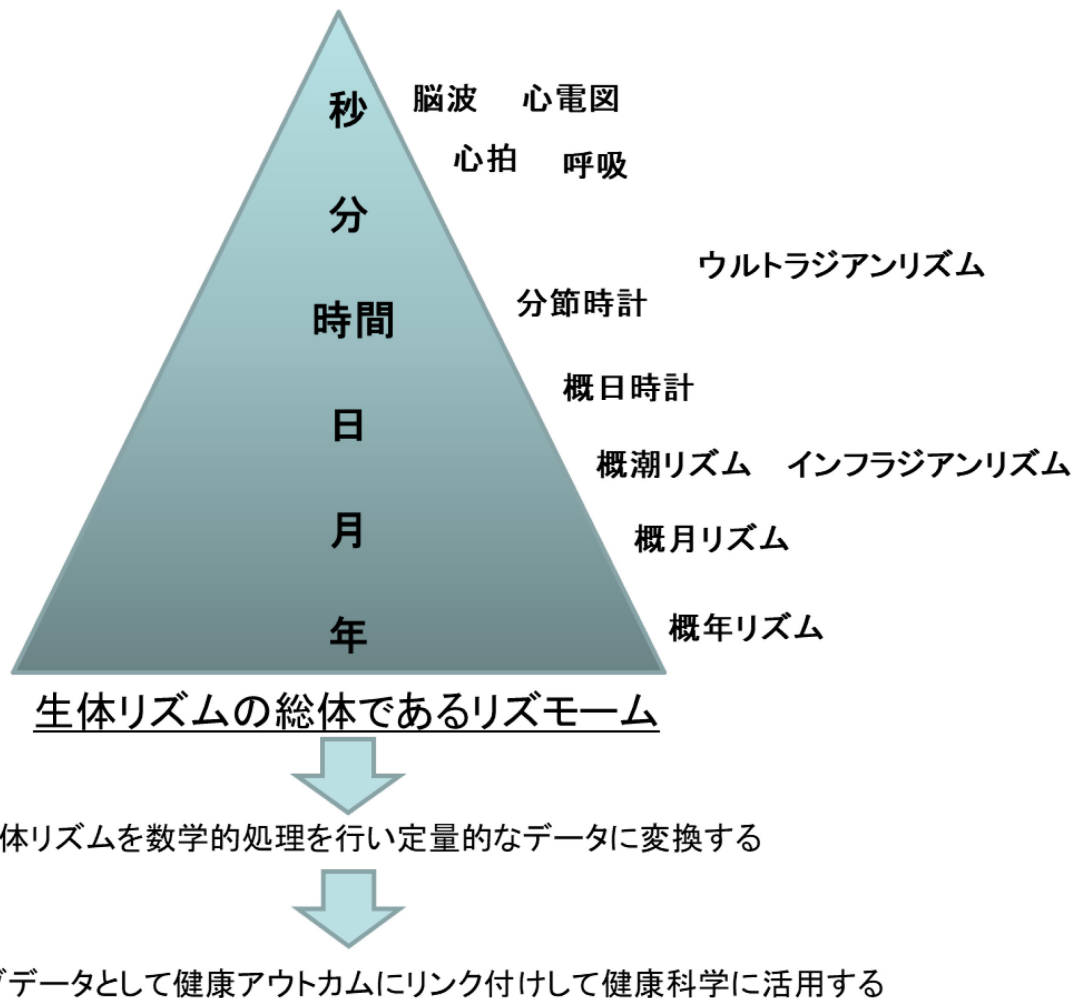


図4 リズームの概念図とその活用
 生体リズムの総体としてのリズムーム (rhythmome) を健康科学のビッグデータに利用する概念図

り、後者からは体内時計を正常化させて健康になるタイミングの食事でもある。特に後者の体内時計同調作用は、食事のタイミングによって体質改善をすることを意味する。時間栄養学以外にも、時間薬理学では、効果を最大限に発揮する投与時間や、副作用を最小限にする投与時間などが研究されている。薬の投与だけでなく治療やリハビリ、運動なども効果的な時間が知られるようになってきている。これらの基盤は正常な体内時計である。この正常な体内時計を作るのが時間栄養学の役割である。時間栄養学は、すべての「時間〇〇学」の基盤を支える分野である。食事だけでなく投薬、リハビリなどの効果を相乗的に上げ、総合的な予防医療の新アプローチになることも期待される。

栄養学はこれまで主に何を食べるかに注目してきたが、食べ方(食の5W1H)を考えて、規則正しく賢い食スタイル(SNS)を確立することがこれからの課題である。フランス人画家のドラクロアは、「私たち

は、何か生産するためだけに働くのではなく、「時」に価値を与えるために働くのだ」といったといわれている。「時」に価値を与えるとは、人生に意味を与え豊かにすることである。そこで私は、「食べることは、体を作るためだけに働くのではなく、概日時計を通してその「時」に健康という価値を与えるため働くのだ」と言い換えられると思っている。食は、そのタイミングを通して、私たちの健康を養い、生命をより豊かなものにする。分子生物学的分析的解析を複合的座標軸において総合的に捉え、統合システムとしての生命体の理解を通じた栄養学研究と実践をしていきたい。

謝辞

本総説を書くにあたり貴重な情報をいただいた東京大学の深田吉孝、吉種光の両先生に感謝申し上げます。

参考文献

1. Lustig, R. H. in *Fat. Chance*, 9-21 (Avery, 2013)
2. 小田裕昭, 阪野朋子, 内田友乃, 池田彩子 プレシジョン栄養学が拓く未来の健康栄養学 一人対応型オーダーメイド栄養学を可能にする個別化技術と提供システムー. *化学と生物* **58**, in press (2020).
3. Mohajeri, H. H. *et al.* The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur. J. Nutr.* **57**, S1-S14 (2018).
4. Anderson, J. W, *et al.* Health benefits of dietary fiber. *Nutr. Rev.* **67**, 188-205 (2009).
5. 香川靖雄, 柴田重信, 小田裕昭, 加藤秀夫, 堀江修一, 榛葉繁樹 *時間栄養学*, 女子栄養大学出版部 (2009).
6. Yamajuku, D. *et al.* Regular feeding plays an important role in cholesterol homeostasis through the liver circadian clock. *Circ. Res.* **105**, 545-548 (2009).
7. Shimizu, H. *et al.* Delayed first active-phase meal, a breakfast skipping model, led to increased body weight and shifted the circadian oscillation of the hepatic clock and lipid metabolism-related genes in rats fed a high-fat diet. *PLOS ONE* **13**, e0206669 (2018).
8. 小田裕昭 必須アミノ酸、非必須アミノ酸 その2つを分けるもの. *日本栄養・食糧学会誌*, **60**, 137-149 (2007).
9. 福沢論吉 養生の心得. *福沢論吉全集* 第20巻, 岩波書店 (1971).
10. 関寛 養生心得草. *命の洗濯*, 警醒社 (1912).
11. Knutsson, A. Health disorders of shift workers. *Occup. Med.* **53**, 103-108 (2003).
12. Kubo, T. *et al.* Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: Findings from the Japan collaborative cohort study. *Am. J. Epidemiol.* **164**, 549-555 (2006).
13. 古川俊之 長寿社会は終焉を迎えるか. *成人病と栄養* 167-200 光生館 (1992).
14. Konopka, R. J., & Benzer, S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **68**, 2112-2116 (1971).
15. Zehring, W. A. *et al.* P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. *Cell* **39**, 369-376 (1984).
16. King, D. P. *et al.* Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* **89**, 641-653 (1997).
17. Hirano, A. *et al.* FBXL21 regulates oscillation of the circadian clock through ubiquitination and stabilization of Cryptochromes. *Cell* **152**, 1106-1118 (2013).
18. Koike, N. *et al.* Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science* **338**, 349-354 (2012).
19. 小田裕昭 培養肝細胞の機能維持に関する細胞生物学的・分子栄養学的研究. *日本農芸化学会誌* **75**, 1267-1274 (2001).
20. Mueller, C. R., Maire, P., & Schibler, U. DBP, a liver-enriched transcriptional activator, is expressed late in ontogeny and its tissue specificity is determined posttranscriptionally. *Cell* **61**, 279-91 (1990).
21. Wuarin, J., & Schibler, U. Expression of the liver-enriched transcriptional activator protein DBP follows a stringent circadian rhythm. *Cell* **63**, 1257-1266 (1990).
22. Schilber, U. Signaling within the mammalian circadian timing. In *Dynamics of Circadian Oscillation in the Cell*. (ed Honma, K.) 3-21 (2014).
23. Oda, H., Nozawa, K., Hitomi, Y., & Kakinuma, A. Laminin-rich extracellular matrix maintains high level of hepatocyte nuclear factor 4 in rat hepatocyte culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **212**, 800-805 (1995).
24. 小田裕昭 肝細胞の形態による分化制御機構の解析と日周リズム. *バイオサイエンスとインダストリー* **63**, 97-100 (2005).
25. Yamajuku, D. *et al.* Real-time monitoring in three-dimensional hepatocytes reveals that insulin acts as a synchronizer for liver clock. *Sci. Rep.* **2**, 439 (2012).
26. Damiola, F. *et al.* Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev.* **14**, 2950-2961 (2000).
27. 小田裕昭 ライフスタイルと栄養. *健康栄養学* (小田裕昭, 加藤久典, 関泰一郎 編) 275-283 共立出版 (2005).

28. 田村康二 編著 時間診療学 永井書店 (2001).
29. Facer-Childs, E., & Brandstaetter R. The impact of circadian phenotype and time since awakening on diurnal performance in athletes. *Curr. Biol.* **25**, 518-522 (2015).
30. Johnson, C. H. Circadian clocks and cell division *Cell Cycle* **9**, 3864-3873 (2010).
31. Asher, G., & Schibler, U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metab.* **13**, 125-137 (2011).
32. Iwanaga, H. *et al.* *Per2* gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and liver differentially respond to nutrition factors in rats. *J. Parent. Ent. Nutr.* **29**, 157-161 (2005).
33. Storch, K. F. *et al.* Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature* **417**, 78-83 (2002).
34. Panda, S. *et al.* Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* **109**, 307-320 (2002).
35. Hoogerwerf, W. A. *et al.* Transcriptional profiling of mRNA expression in the mouse distal colon. *Gastroenterology* **135**, 2019-2029 (2008).
36. Turek, F. W. *et al.* Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science* **308**, 1043-1045 (2005).
37. Kondratov, R. V., Kondratova, A. A., Gorbacheva, V. Y., Vykhovanets, O. V., & Antoch, M. P. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev.* **20**, 1868-1873 (2006).
38. Shimba, S. *et al.* Brain and muscle arnt-like protein 1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**, 12071-12076 (2005).
39. Toh, K. L. *et al.* An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* **291**, 1040-1043 (2001).
40. Stunkard, A. J., Grace, W. J., & Wolff, H. G. The night-eating syndrome: A pattern of food intake among certain obese patients. *Am. J. Med.* **19**, 78-86 (1955).
41. Watanabe, Y. *et al.* Skipping breakfast is correlated with obesity. *J. Rural. Med.* **9**, 51-58 (2014).
42. Wehrens, S. M. T. *et al.* Meal timing regulates the human circadian. *Curr. Biol.* **27**, 1768-1775 (2017).
43. Hatori, M. *et al.* Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab.* **15**, 848-860 (2012).
44. Wilkinson, M. J. *et al.* Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. *Cell Metab.* **31**, 92-104 (2020).
45. Sun, S. *et al.* Time-restricted feeding suppresses excess sucrose-induced plasma and liver lipid accumulation in rats. *PLOS ONE* **13**, e0201261 (2018).
46. 小田裕昭 不規則な摂食タイミングが肝臓概日時計異常とコレステロール代謝異常を導く分子メカニズムの解析. *オレオサイエンス* **15**, 61-67 (2015).
47. 小田裕昭, 孫淑敏, 金多恩 時間栄養学からみた糖尿病・メタボリックシンドローム. *プラクティス* **36**, 167-174 (2019).
48. Stephan, F. K. & Davidson, A. J. Glucose, but not fat, phase shifts the feeding-entrained circadian clock. *Physiol. Behav.* **65**, 277-288 (1998).
49. Hirota, T. *et al.* Glucose down-regulates *per1* and *per2* mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured rat-1 fibroblasts. *J. Biol. Chem.* **277**, 44244-44251 (2002).
50. 小田裕昭, 中島俊介 肝臓と時間栄養学. *食と医療* **12**, 18-24 (2020).
51. Livesey, G. Fructose, obesity, and related epidemiology. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **50**, 26-28 (2010).
52. Sun, S. *et al.* Circadian rhythm-dependent induction of hepatic lipogenic gene expression in rats fed a high-sucrose diet. *J. Biol. Chem.* **294**, 15206-15217 (2019).
53. Al-Mrabeih, A. *et al.* Hepatic lipoprotein export and remission of human type 2 diabetes after weight loss. *Cell Metab.* **31**, 233-249 (2020).
54. Hirao, A., Tahara, Y., Kimura, I., & Shibata, S. A balanced diet is necessary for proper entrainment signals of the mouse liver clock.

- PLOS ONE* **4**, e6909 (2009).
55. Kohsake, A. *et al.* High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab.* **6**, 411-421 (2007).
 56. Shirai, H., Oishi, K., Kudo, T., Shibata, S., & Ishida, N. PPAR α is a potential therapeutic target of drugs to treat circadian rhythm sleep disorders. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **357**, 679-682 (2007).
 57. 小田裕昭 時間栄養学. *ILSI Japan* **110**, 21-30 (2012).
 58. Akashi, M. *et al.* Noninvasive method for assessing the human circadian clock using follicle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 15643-15648 (2010).
 59. 小田裕昭, 中島俊介、孫淑敏 食事のリズムと脂質代謝. *臨床栄養学* **136**, in press (2020).
 60. Wu, T. *et al.* Effects of light cues on re-entrainment of the food-dominated peripheral clocks in mammals. *Gene* **419**, 27-34 (2018).
 61. “N 式パーソナル食事摂取基準 2015 年版” <https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~jtaiman/>