

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：31102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26750051

研究課題名(和文) 時間栄養学的アプローチ構築のための摂食パターンと栄養代謝動態の解明

研究課題名(英文) Study of nutritional metabolism and feeding schedules for dietary therapy based on the chrono-nutrition

研究代表者

西田 由香 (NISHIDA, Yuka)

東北女子大学・家政学部・教授

研究者番号：40435053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：朝食欠食や夜食習慣のモデルラットにおいて、肝臓の時計遺伝子や脂質代謝関連遺伝子の発現リズムを検討した。肝臓におけるBmal1やPpar α 、Cpt1の遺伝子発現は、活動期最初の摂食時刻に応答した日内リズムを示した。生体リズムのリセットには、夕食よりも朝食時刻が重要であることが示唆された。また、1日の摂取栄養量は同一のまま砂糖の過食時間帯を変化させたところ、活動期後半に高砂糖食を摂取すると肝臓への脂肪蓄積が増加した。一方、インスリン抵抗性は高砂糖食の摂取時刻に関係なく誘発された。生活習慣病の予防と治療において、疾患別の時間栄養学の概念が必要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of irregular feeding schedules on the daily rhythms of hepatic genes expression in rats. Rats in control and late supper groups displayed similar expression profiles of hepatic genes (Bmal1, Ppar α , and Cpt1a), whereas the peak phase of those genes in late breakfast group were delayed. These results suggest that the time of first feeding on the active period determines the circadian rhythm in the liver. Next, we examined the effect of feeding time of excess sugar in rats consumed the same amount of diets per day. The liver levels of triglyceride increased by feeding excess sugar on the latter timing of active period. On the other hand, the insulin resistance was caused regardless of feeding time of excess sugar. The chrono-nutritional concept for each disease is necessary to the prevention and treatment of lifestyle-related disease.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：時間栄養学 摂食時刻 高砂糖食 高塩食 摂食パターン 脂質代謝 時計遺伝子 尿排泄リズム

1. 研究開始当初の背景

生体リズムは、体温、血圧、睡眠、エネルギー代謝などの基本的な生命活動や身体活動をコントロールしている。一方、摂食は生体リズムの形成・調節に密接に関与しており、不規則な食習慣による生体リズムの乱れが肥満や糖尿病など種々の生活習慣病を誘発することが明らかになっている。

食事に含まれる栄養素の量や質だけでなく、摂食時間帯を考慮した摂食パターンの違いによる代謝変化を明らかにし、時間栄養学の理論を確立することは、多様化するライフスタイルに応じた戦略的かつ具体的な食事療法の構築に寄与すると考えられる。

2. 研究の目的

- (1) 近年、ライフスタイルの多様化により生活習慣や食生活が不規則になりがちである。現代社会に増加している朝食欠食や遅い時間帯の夕食習慣による生体リズムへの影響を調べるために、肝臓の時計遺伝子や脂質代謝関連遺伝子の発現リズムを検討した。
- (2) 単糖類や砂糖の過剰摂取は、急激な血糖上昇を誘発し、耐糖能異常や食事誘発性脂肪肝の危険因子となる。糖尿病や脂肪肝の発症予防と糖質の摂取タイミングの関係を検討するため、砂糖の過剰摂取時刻を変化させて食後の血糖上昇や肝臓への脂肪蓄積を調べた。
- (3) 食塩の過剰摂取は高血圧や腎・心疾患のリスクを高めることから、減塩食が推奨されている。一方、生体に余分な食塩は速やかに尿排泄されることが望ましいが、腎臓でのナトリウム再吸収を促すアルドステロンには日内リズムが存在することが知られている。同じ高塩食でも、ナトリウムの尿排泄は摂食時刻や他の栄養素の影響を受けると考えられる。そこで、高塩食の栄養組成と摂取時刻の違いによる尿中ナトリウム排泄への影響を検討した。

3. 研究の方法

- (1) 朝食欠食または夜食習慣のモデルラットを飼育し、肝臓における時計遺伝子や脂質代謝関連遺伝子の発現リズムを検討した。
ラット 75 匹を 9 時～21 時を暗期（活動期）とする 12 時間明暗サイクルで飼育した。食餌組成は、高脂肪かつ高砂糖食（P17%, F38%, C45%うち 35%は砂糖）とし、1 日 3 回の摂食パターンの違いにより、コントロール群、朝食欠食群、夜食群の 3 群に分けた。食餌条件は、コントロール群は活動期に 3 回（9 時・13 時・

17 時）とし、朝食欠食群は活動期最初の食餌を 4 時間遅らせ、夜食群は活動期最後の食餌を明期に摂食させた。いずれの群も毎回の食餌を完食させ、1 日の栄養摂取量は同一とした。この摂食パターンで 4 週間飼育後、摂食前の 8 時から 4 時間毎に解剖・採血を行った。

- (2) ラット 20 匹を 9 時～21 時を暗期（活動期）とする 12 時間明暗サイクルで飼育し、食餌時刻は 1 日 3 回（9 時、14 時、19 時）とした。3 回のうち 1 回は高砂糖食で 1 日の半分の栄養量を与え、残り半分の栄養量は低砂糖食で 2 回に分けて与えた。高砂糖食の摂取時刻によりラットを 5 匹ずつ 3 群に分けた。残り 5 匹はコントロール群とし、1 日の砂糖量を 3 回の食事でも均等に与えた。全群の摂取エネルギーおよび砂糖量を統一して 4 週間飼育後、空腹時の 9 時に解剖・採血を行い、糖・脂質代謝関連因子を中心に分析した。
- (3) 健康な女性において、高塩食の栄養組成と摂取時刻の違いによる尿中ナトリウム排泄への影響を検討した。高塩食は、高脂肪かつ低たんぱく質、低カリウム、低食物繊維のカップ麺を用いた。健康な成人女性 7 名を対象に、1 食で 9.1g の食塩を含むカップ麺食を朝食、昼食、夕食のいずれかで摂取するクロスオーバー試験を実施した。カップ麺食の影響を明確に調べるために、実験食の 1 食前および次の 2 食は栄養バランスの整った低塩食（1.7g/食）を提供し、エネルギー量は高塩食、低塩食ともに 620kcal/食で統一した。採尿は、食後 2～3 時間（夜間 7 時間）間隔で食後 24 時間まで行い、尿中ナトリウム、カリウム排泄リズムを測定した。

4. 研究成果

- (1) 肝臓における Bmal1 や Ppar α , Cpt1 の遺伝子発現は、活動期最初の食餌時刻を遅らせた朝食欠食群では、摂食サイクルに反応した 4 時間遅れの日内リズムを示した。活動期最後の食餌時刻を遅らせた夜食群では発現リズムに変化は認めなかった。肝臓における遺伝子発現リズムは明暗サイクルに関係なく、摂食開始時刻に依存していた（図 1）。このことから、生体リズムのリセットには夕食より朝食時刻が重要であると考えられる。
一方、遅い時刻に朝食や夕食を摂取する食習慣では、肝臓における脂肪酸合成酵素の遺伝子発現量の増加やピーク時刻の変化が認められた。これは、活動時間帯と摂食パターンのズレを予知し、朝食や夕食時刻の遅れに備えて脂肪合成が促進したと考えられる（図 2）。

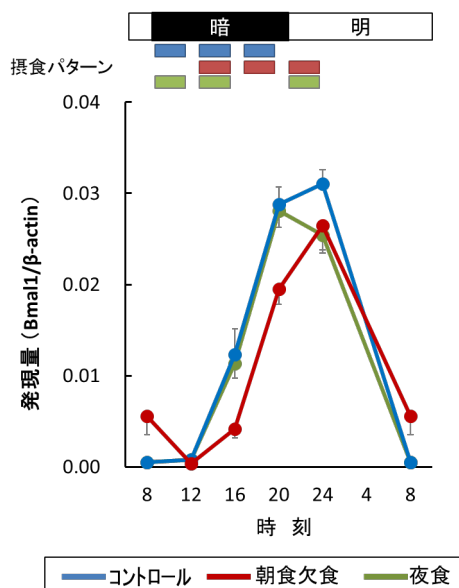


図 1. 摂食パターンの違いによる肝臓の Bmal1 遺伝子発現リズムへの影響

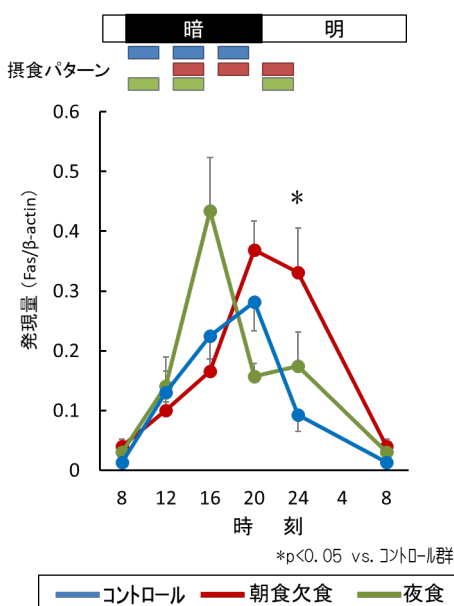


図 2. 摂食パターンの違いによる肝臓の脂肪酸合成酵素の遺伝子発現への影響

今回の結果では、体重、内臓脂肪量、および糖・脂質代謝指標において、摂食パターンの違いによる差は認められなかった。これは、1日の摂取栄養量が同一であったことと、食餌組成がどの群も高脂肪かつ高砂糖食であったことが要因と考えられる。活動期に規則正しく3回摂取したコントロール群でさえも、血中および肝臓の脂質代謝指標が高値を示したことは、食餌内容が悪ければ、摂食時刻に関係なく肥満や脂質異常を誘発する可能性を示している。

(2) 体重および体脂肪量は砂糖の過食時刻の違いによる差はなかった。1日の摂取エネルギー量を統一したことで、見かけの体重や体脂肪量に変化は生じなかったと考えられる。しかし、1日3回の食事のうち、いずれか1食に高砂糖食を摂取すると、3食均等に砂糖を摂取したコントロール群に比べて血中グルコースとインスリンが有意に増加した。高砂糖食の摂取時刻の違いによる差は認められなかったことから、砂糖の過食は時刻に関係なくインスリン抵抗性を誘発すると考えられる。また、高砂糖食を活動期後半に摂取すると、活動期前半の摂食に比べて肝臓中性脂肪が有意に増加した。

砂糖の過食時刻の違いによって、糖尿病や脂肪肝の発症リスクが変化する可能性が示唆された。

(3) ナトリウムの尿排泄は、カップ麺の摂取時刻や食後の経過時間に関係なく、夜23時頃にピーク、早朝に最も低い日内リズムを示した。しかし、どの時間帯にカップ麺を摂取しても食後5時間で尿排泄されたナトリウムは摂取量の20%程度と低く、摂取時刻の違いによる差はなかった。カップ麺で摂取した食塩は食後の尿排泄が遅く、体内に貯留しやすいことが明らかとなった。また、カリウム摂取量とナトリウム尿排泄にも関連はみられなかった。

今後は、高塩食と他の栄養素の組み合わせや摂取タイミングとナトリウム尿排泄の関係を明らかにする必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

- (1) 山田和歌子, 田中夏海, 花田玲子, 出口佳奈絵, 西田由香: カップ麺の摂取時刻とナトリウムの尿排泄量. 東北女子大学紀要. 55, 80-87 (2016), 査読無
- (2) 花田玲子, 出口佳奈絵, 山田和歌子, 田中夏海, 西田由香: 朝食の摂取量によるエネルギー消費への影響. 東北女子大学紀要. 55, 68-73 (2016), 査読無
- (3) 西田由香, 森廣真菜, 稲村彩香, 植田美都希, 稲岡麻衣, 出口佳奈絵: 脂質代謝関連遺伝子の日内リズムに及ぼす摂食パターンの影響. スポーツ医学研究会誌, 16, 12-18 (2016), 査読無
- (4) 前田朝美, 出口佳奈絵, 本橋綾, 加藤秀夫, 苧坂枝織, 西田由香: トマトの摂取時刻の違いによるリコピンの生体内利用. 東北女子大学紀要. 53, 89-95 (2014), 査読無
- (5) 農澤奈穂子, 吉本めぐみ, 下前友佳, 苧坂枝織, 加藤秀夫, 西田由香: 食餌の栄養組成と摂食時刻は減量効果に影響する

- か？. 広島スポーツ医学研究会誌. 15, 23-28 (2014), 査読無
- (6) 苧坂枝織, 伊達まなみ, 大塚捺生, 農澤奈穂子, 加藤秀夫, 西田由香: 仔ラットの食習慣における母ラットの関与. 広島スポーツ医学研究会誌. 15, 18-22(2014), 査読無

〔学会発表〕(計10件)

- (1) 西田由香, 山田和歌子, 花田玲子, 出口佳奈絵, 前田朝美, 加藤秀夫: 高塩食の摂取時刻とナトリウム・カリウムの尿排泄リズム. 第70回日本栄養・食糧学会, 2016年5月14日, 武庫川女子大学(兵庫・神戸市)
- (2) 出口佳奈絵, 花田玲子, 山田和歌子, 田中夏海, 前田朝美, 西田由香: 食事誘発性熱産生の日内変動と摂食パターン. 第63回日本栄養改善学会, 2016年9月8日, リンクステーションホール青森(青森・青森市)
- (3) Yuka Nishida, Kanae Ideguchi, Shiori Osaka, Nahoko Nouzawa, Asami Maeda, Hideo Kato: An irregular feeding schedule affects daily rhythms of hepatic genes expression on lipid metabolism in rats. 12th Asian Congress of Nutrition, 第69回日本栄養・食糧学会合同大会, 2015年5月17日, パシフィコ横浜(神奈川・横浜市)
- (4) 西田由香, 出口佳奈絵, 前田朝美, 加藤秀夫: 砂糖の摂取時刻の違いによる糖質代謝への影響. 第2回時間栄養科学研究会, 2015年9月2日, 早稲田大学(東京・新宿区)
- (5) 西田由香, 苧坂枝織, 農澤奈穂子, 出口佳奈絵, 加藤秀夫: 質的に異なる蛋白質摂取によるアミノ酸代謝リズムと臓器特異性. 第68回日本栄養・食糧学会, 2014年5月31日, 酪農学園大学(北海道・江別市)
- (6) 西田由香, 苧坂枝織, 農澤奈穂子, 出口佳奈絵, 前田朝美, 加藤秀夫: 朝食欠食や夜食習慣など摂食リズムの乱れは生活習慣病を誘発する. 第61回日本栄養改善学会, 2014年8月22日, パシフィコ横浜(神奈川・横浜市)
- 他4件

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西田 由香 (NISHIDA, Yuka)
東北女子大学 家政学部・教授
研究者番号: 40435053