

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：25406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11607

研究課題名(和文)朝食が血管内皮機能および心理的・身体的ストレスに対する循環応答に果たす役割

研究課題名(英文)The role of breakfast on endothelial function and circulatory response to mental and physical stress in human

研究代表者

鍛島 秀明(Kashima, Hideaki)

県立広島大学・地域創生学部・准教授

研究者番号：40714746

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：朝食欠食は循環器疾患の発症リスクを高める危険因子の一つであることが報告されている。一方、なぜ朝食欠食が循環器疾患の発症リスクを高める機序は不明である。そこで本研究では、朝食摂取習慣を有する者を対象に、1回の朝食欠食が循環器機能のバイオマーカーである上腕動脈血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。血管内皮機能は、就寝時から起床時に最も低く、日中から午後の早い時間帯にピークを迎える、といった日内リズムを刻む。血管内皮機能は、超音波診断装置を用いて、血流依存性血管拡張法により評価した。1回の朝食欠食は日中の血管内皮機能を低く推移させる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、不規則な食習慣である「朝食欠食、夜中の夕食摂取」が、なぜ循環器疾患の発症リスクを引き上げるのか、の問いを基礎的ならびに実学的な切り口から検討し、疫学研究の結果を裏付ける知見を見出した。具体的には次の4点である。1：朝食欠食は、日中の血管内皮機能を低下させる。2：夜食と朝食欠食の組み合わせも同様に、日中の血管内皮機能を低下させる。3：朝食欠食は午前中の精神ストレス時の昇圧応答を亢進させる。4：食後高血糖を呈する朝食は運動時の昇圧応答を亢進させる。これらの結果から、循環器疾患の発症予防の観点から、朝食・夕食を規則正しく摂取することに加え、食事内容にも配慮した栄養教育の必要性を示した。

研究成果の概要(英文)：Epidemiological studies and meta-analyses have reported an association between breakfast skipping and cardiovascular disease. However, whether acute breakfast skipping affects a cardiovascular outcome (e.g. vascular endothelial function: VEF) remains unclear. VEF displays a circadian rhythm that attenuates in the morning and gradually improves in the daytime. We hypothesised that breakfast skipping suppresses the improvement of VEF in the daytime in healthy breakfast eaters. VEF in BA was evaluated using the flow-mediated dilation (FMD) method by ultrasonography before and after breakfast and lunch. We suggest that a single bout of breakfast skipping suppresses the VEF of BA in the early afternoon.

研究分野：健康科学

キーワード：血管内皮機能 朝食欠食 血中グルコース 血漿インスリン 血漿遊離脂肪酸 サークレディアンリズム
夜食 ストレス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

朝日の光で目覚め、夕暮れと共に身体は休息、そして睡眠へと導かれていく。この覚醒から睡眠までのリズムを生み出す仕組みが「体内時計」である。体内時計は中枢および末梢のあらゆる臓器に存在する。体内時計の調節(同調)には「光」が最も有効で、光の情報は、網膜、視神経を通り、脳内視床下部の視交叉上核(SCN)へと伝わる。SCNは、その他の末梢臓器の体内時計を同調させるという役割から、中枢時計と称されている。それに対し、食事は、光と同様に、各臓器(消化管、肝臓、膵臓、心臓など)の末梢時計を同調させる作用(食事性同調)を有する(Takahashi et al., 2017)。食事性同調には、中枢時計であるSCNを破壊した場合でも、末梢時計を正しく同調させるという特徴がある(Tahara et al., 2011)。このことは、食事が起点となり、各末梢臓器の生体リズムを調整できるという傍証である。興味深いことに、朝食は、夕食に比べて、食事性同調の作用が強いことがわかっている(Hirao et al., 2010)。つまり、朝食を規則正しく食べることで、各末梢臓器の体内時計は乱れることなく、生理的な役割を適切に果たすことが可能となる。この点は、朝食が正常な生理機能へ果たす恩恵効果の一つである。

現在、複数の研究グループにより、朝食摂取の有無が1日のエネルギー代謝、糖・脂質代謝などの「代謝系」に与える影響について報告されている(e.g. Ogata et al., 2019)。一方、「循環器系」に着目した介入研究は存在せず、未開拓の研究領域である。そこで、本研究の核心をなす学術的な「問い」とは、「朝食が循環器系の生理機能に果たす役割とは？」である。この問いを明らかにするには、朝食摂取の有無がその後の循環器系の諸機能(例:血管内皮機能)にどのような影響を及ぼすのか、といった基礎的な実験が研究の第一歩となる。

循環器疾患の発症や進展には動脈硬化が深く関与する。動脈硬化の発症は「血管内皮機能の軽微な低下」から生じる(Green et al., 2017)。したがって、血管内皮機能を正常な状態に保つことは、循環器疾患の発症や進展を抑える上では重要となる。そこで申請者らは、循環器疾患の発症リスクを評価する指標として「血管内皮機能」を採用し現在まで研究を進めている(Miura et al., 2021)。血管内皮機能は、就寝時から起床時に最も低く、日中から午後の早い段階でピークを迎える(Thosar et al., 2018)。先に述べたように、食事の中でも「朝食」は、各末梢臓器の体内時計を同調させる作用が強い。したがって、朝食を規則正しく摂取すれば、食事の時刻に追従し、血管内皮機能は適切なリズムを刻むと想定される。

朝食欠食が種々の生理応答に及ぼす影響を検討した研究の多くは、実験前日の夕食を早い時間帯に摂取させている。一方、朝食欠食者では夕食の摂取時刻が遅いことが報告されている(Huashan Bi et al., 2015)。疫学研究の報告によると、朝食欠食の習慣に「夜中の夕食摂取」の習慣が並存すると、より一層、循環器疾患の発症リスクが高まるという(Vieira Musse et al., 2019)。一方、「朝食欠食」と「夕食摂取時刻の遅延」といった2つの食習慣が及ぼす生理作用を検討した研究はない。

一般的に、身体的・精神的ストレスに曝露されると血圧は上昇する。血圧の上昇が慢性的に続くと、血管内皮が損傷し、その機能が損なわれ、ひいては動脈硬化を発症する。身体的・精神的ストレスに対する血圧上昇の程度は、午前中に最も高く、午後に向かって小さくなることが報告されている(Thosar et al., 2019)。Thosar et al., (2019)の報告は、午前中の循環機能は午後と比べて脆弱であることを報告した多数の先行研究と一致している。動脈硬化の予防の観点から、午前中、身体的・精神的ストレスに対する血圧応答を和らげる生活習慣を見出すことは重要である。興味深いことに、精神的ストレスに対する血圧応答は、朝食後30分目に減弱することが報告されている(Someya et al., 2010)。この結果は、朝食を摂取することが、精神的ストレスに対する血圧応答を和らげる可能性を示唆している。一方、現時点では、その効果がどのくらい持続するかは不明である。朝食を摂取した場合、デスクワークや肉体労働を模したストレスを与えると、朝食欠食の条件に比べて、血圧上昇が抑制されるのでは」と仮説される。

2. 研究の目的

不規則な食習慣である「朝食欠食、夜中の夕食摂取」が、なぜ循環器疾患の発症リスクを引き上げるのか、の「問い」を基礎的ならびに実学的な切り口から解き明かす。本研究では、次に述べる4点を実施した。1:朝食摂取の有無が日中の血管内皮機能に及ぼす影響、2:異なる夕食の摂取時刻と朝食摂取の有無が血管内皮機能に及ぼす影響、3:異なるグリセミック指数の朝食摂取が静的掌握運動時の昇圧応答に及ぼす影響、4:異なる夕食の摂取時刻と朝食摂取の有無が精神ストレスに対する血圧応答に及ぼす影響。

3. 研究の方法

<実験1>

健康な若年成人8名(女性5名、男性3名)が、実験対象者として2回の実験プロトコールにランダムな順序で参加した。実験対象者は実験前日に規定食(ご飯、野菜味噌汁、鯖缶)を19時00分~19時30分に摂取した。実験当日8時に実験室を訪問し、20分間の仰臥位安静後、同じ姿勢で10分間のベースライン測定を行った(8:30)。実験対象者は8:30~9:00に朝食(シリアル、トマトスープ、サラダチキン、牛乳)を摂取(Eat条件)あるいは欠食(Skip条件)し、12:00~12:30に昼食(ハヤシライス、野菜ジュース)を摂取した。8:30, 10:00, 12:00, 13:30

及び 15:30 に、右上腕動脈を対象に血管内皮機能 (FMD) 検査を行った。FMD 検査とは、対象とする前腕部をカフで 5 分間阻血後に開放し、その直後に急増する血流が血管壁に対するシエアストレス (SS) となり、血管内皮細胞の一酸化窒素の放出を惹起し、血管自体をどの程度、拡張させるかを測定して、血管内皮機能を評価する方法である。具体的な評価指標は、カフ阻血 1 分前の血管径をベースラインとし、それに対する最大血管拡張率 (%FMD) である。一方、カフ開放後の SS の大きさに応じて、%FMD の値が変動することが報告されている (Padilla et al., 2008)。したがって、FMD 検査中に SS の指標であるシエアレイト (SR: 血流速度/血管径) を連続的に測定し、カフ解放後から血管径が最高値に到達する時間までの SR 積算量 (SRAUC) を求め、その値で %FMD を除した (%FMD/SRAUC)。さらに、各時刻の %FMD/SRAUC からベースライン値を差し引いた値を変化量として求め、10:00 から 15:30 までの曲線下面積 (AUC) を計算した。実験対象者の指先から微量採血し、血中グルコース濃度 (BG) を測定した。微量採血で得た血液の一部は遠心分離し、血漿として冷凍保存した。そして後日、専用キットを用いて血漿インスリン (PI) 及び血漿遊離脂肪酸 (FFA) を測定した。

<実験 2>

健康な若年成人 10 名 (女性 5 名, 男性 5 名) が、実験対象者として 3 回の実験プロトコールにランダムな順序で参加した。実験対象者は実験前日に規定食 (ご飯, 野菜味噌汁, 鯖缶) を 19 時 00 分~19 時 30 分 (Evening) あるいは 23 時 00 分~23 時 30 分 (Night) の間に摂取した。実験当日 8 時に実験室を訪問し、20 分間の仰臥位安静後、同じ姿勢で 10 分間のベースライン測定を行った (8:30)。実験対象者は 8:30~9:00 に朝食 (シリアル, トマトスープ, サラダチキン, 牛乳) を摂取 [Evening+Eat (EE 条件) あるいは Night+Eat (NE 条件)], あるいは欠食 [Night+Skip (NS 条件)] し、12:00~12:30 に昼食 (ハヤシライス, 野菜ジュース) を摂取した。実験 1 と同時刻に、右上腕動脈を対象に FMD 検査及び採血・血液データの分析を行った。

<実験 3>

朝食摂取習慣を有する健康な若年者 14 名 (男性 7 名, 女性 7 名) が実験に参加した。実験前日、被験者は、19 時 00 分~19 時 30 分 (カレーライス, 野菜ジュース約 550kcal)] を摂取した。被験者は 1 日 1 回のペースで合計 3 回の実験プロトコールにランダムな順序で参加した。被験者は、9 時 10 分~9 時 30 分に 2 種類の朝食 (HGI: コーンフレーク, ポテト, バター, 低脂肪牛乳, 約 404kcal/体重 50kg, LGI: オールブラン, リンゴ, はちみつ, 牛乳, 約 420kcal/体重 50kg) を摂取 (HGI 条件, LGI 条件), あるいは欠食 (control 条件) し、その後 60 分間の座位安静を保った。朝食摂取前, 朝食摂取後 60 分に、被験者は最大随意筋力の 30% の負荷で静的掌握運動 (SHG-ex) を 2 分間行い、その後 240mmHg のカフ圧で 2 分間の動脈阻血を行った (運動後虚血, PMEI)。SHG-ex 及び PMEI 時の平均血圧は連続血圧計を用いて測定した。SHG-ex 及び PMEI 時の平均血圧は、SHG-ex 開始 2 分前の平均値からの変化量として算出した。朝食摂取前及び摂取後 15 分, 30 分及び 60 分に被験者の指先から採血し、BG, PI 及び血漿トリグリセリド (TG) を測定した。

<実験 4>

健康な若年成人 10 名 (女性 5 名, 男性 5 名) が、実験対象者として 3 回の実験プロトコールにランダムな順序で参加した。実験対象者は実験前日に実験 2 と同様な規定食を同時刻 [19 時 00 分~19 時 30 分 (Evening) あるいは 23 時 00 分~23 時 30 分 (Night)] の間に摂取した。実験当日 8 時に実験室を訪問し、20 分間の仰臥位安静後、同じ姿勢で 6 分間のベースライン測定を行った (8:30)。実験対象者は 8:30~9:00 に朝食 (シリアル, トマトスープ, サラダチキン, 牛乳) を摂取 [Evening+Eat (EE 条件) あるいは Night+Eat (NE 条件)], あるいは欠食 [Night+Skip (NS 条件)] し、12:00~12:30 に昼食 (ハヤシライス, 野菜ジュース) を摂取した。8:30, 10:00, 12:00, 13:30 及び 15:30 に、合計 6 分間で構成される精神ストレス試験を実施した。精神ストレス試験開始 10 分前から仰臥位安静にし、2 分間の暗算 (991-999 からランダムに選ばれた数を基準に 17 を引き続ける) を行った後に、回復期として 2 分間の安静を保った。各回のストレス負荷を統制するために、被験者にはできる限り早く暗算するように指示した。被験者が計算を間違えた場合は、実験者から正しい数値が指示され、その値から減算を再び開始した。各時刻において、暗算による解答数, 誤解答数, 正答率を計算した。精神ストレス試験中を通して、心拍数 (HR) と血圧 (BP) は心電計を用いて測定した。BP はオシロメトリック法を用いた。被験者の左上腕部にカフを装着し収縮期血圧, 拡張期血圧及び平均血圧を測定した。精神ストレス試験中、HR は連続的に、BP は実験開始から 30 秒毎に測定した。

4. 研究成果

<実験 1>

朝食摂取後、BG 及び PI は Eat 条件でのみ増加し、昼食後は両条件共に増加した (Fig. 1)。昼食後の BG は Eat 条件に比べて Skip 条件が有意に高かった。朝食摂取後、FFA は Eat 条件でのみ低下し、昼食後は両条件共に低下した。昼食後の FFA は Eat 条件に比べて Skip 条件が有意に低かった。%FMD/SRAUC の AUC は、Eat 条件に比べて Skip 条件が有意に低かった (Fig. 2)。朝食欠食は、日中の血管内皮機能を低く推移させる可能性が示唆された。

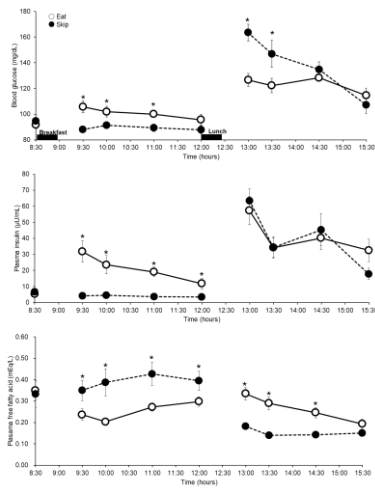


Figure 1. Time course of blood glucose (upper panel), plasma insulin (middle panel) and plasma free fatty acid (lower panel) after breakfast eating or skipping. Data are present as mean values \pm standard error (SE). *: vs. Eat, $P < 0.05$. Mean values \pm SE. *: vs. Eat, $P < 0.05$.

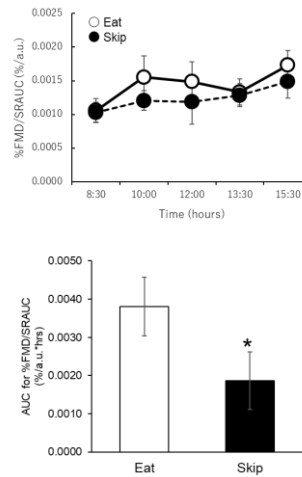


Figure 2. Time course of endothelial function of brachial artery (upper panel) and area under the curve for endothelial function (lower panel) after breakfast eating or skipping. Data are present as mean values \pm SE. *: vs. Eat, $P < 0.05$.

<実験 2 >

朝食摂取後, BG 及び PI は EE 条件及び NE 条件で増加し, 昼食後は全ての条件で増加した (Fig. 3)。昼食後の BG 及び PI は EE 条件及び NE 条件に比べて NS 条件が有意に高かった。朝食摂取後, FFA は EE 条件及び NE 条件で低下し, 昼食後は全ての条件で低下した。昼食後の FFA は, EE 条件及び NE 条件に比べて NS 条件が有意に低かった (Fig. 4)。また, EE 条件に比べて NS 条件が有意に低かった (Fig. 4)。また, EE 条件に比べて NE 条件が低い傾向が認められた。夜間の夕食摂取に引き続き朝食欠食は, 日中の血管内皮機能を低く推移させる可能性が示唆された。

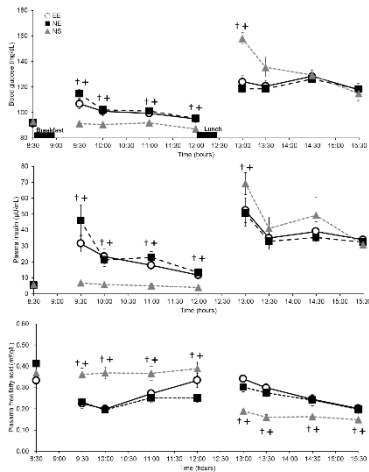


Figure 3. Time course of blood glucose (upper panel), plasma insulin (middle panel) and plasma free fatty acid (lower panel) after either eating or skipping breakfast following evening or night time eating. Data are present as mean values \pm SE. †: NS vs. EE, +: NS vs. NE, $p < 0.05$.

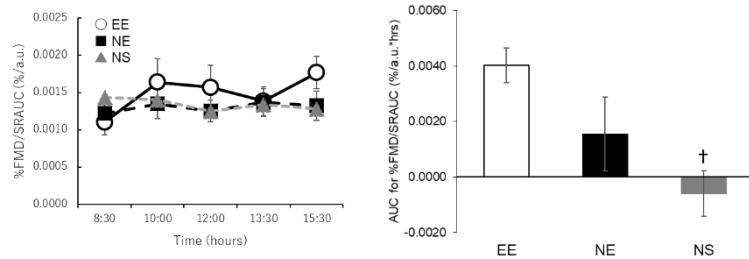


Figure 4. Effects of night eating and breakfast skipping on endothelial function of brachial artery (upper panel) and area under the curve for endothelial function (lower panel). EE: evening time and breakfast eating, NE: night time and breakfast eating and NS: night time eating and

<実験 3>

BG 及び PI は、HGI 条件及び LGI 条件で増加し、食後 15 及び 60 分で、HGI 条件が LGI 条件に比べて有意に高かった。TG は 3 条件間で違いがなかった。SHG-ex 時における Δ 平均血圧は、食後 60 分で HGI 及び LGI 条件が Control 条件に比べて有意に高かった (Fig. 5)。また、SHG-ex 時の Δ 平均血圧は、BG_{0-60min} の曲線下面積と有意な正の相関関係を示した。食後の血糖値の上昇は静的掌握運動時の昇圧応答を増大する可能性が示された。

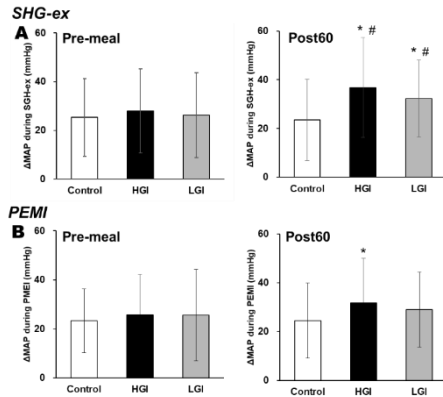


Figure 5. Changes in blood pressure from pre-exercise during SHG-ex and PEMI before (pre-meal) and 60 min after consuming (HGI or LGI) or not consuming (control) breakfast. Data are present as mean \pm SD. # $P < 0.05$ HGI vs. control. * $P < 0.05$ vs. Pre-meal in HGI.

<実験 4>

全ての試行において、早朝ベースライン (8:30) 時点における精神ストレス時の昇圧応答は他の時刻に比べて高い傾向が認められた。朝食を欠食した NS 条件では、10:00 における精神ストレス時の昇圧応答が EE 条件及び NE 条件に比べて有意に高かった (Fig. 6)。その他の時刻では条件間に有意差は認められなかった。夜間の夕食摂取の翌日に朝食を欠食すると、精神ストレス時の昇圧応答が高い値で推移する可能性が示唆された。

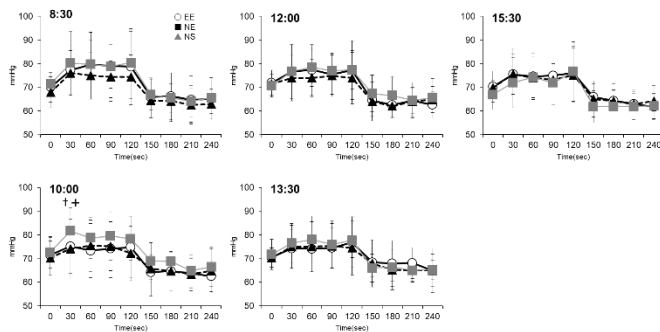


Figure 6. Time course of pressor responses to mental arithmetic stress after either eating or skipping breakfast following evening or night time eating. Data are present as mean values \pm SD. †: NS vs. EE, +: NS vs. NE, $p < 0.05$.

5. まとめ

本研究では、朝食欠食が血管内皮機能および心理的・身体的ストレスに対する循環応答に及ぼす影響を検討した。朝食を摂取すると、日中の血管内皮機能が向上したのに対して、朝食を欠食すると、その機能向上が認められなかった。さらに、夜間に夕食を摂取し、その翌日に朝食を摂取した場合でも、日中の血管内皮機能の向上が認められなかった。つまり、夕食を規則正しく摂取することも、日中の循環機能の向上に重要であることが示唆された。また、朝食の摂取は、午前中の精神ストレス時の昇圧応答を軽減することが示された。一方、血中グルコース濃度が顕著に上昇するような朝食を摂取すると運動時の昇圧応答が亢進する可能性が示された。以上のことから、心理的・身体的ストレスに対する昇圧応答を軽減するには、朝食の内容にも留意する必要があるだろう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miura Kohei, Kashima Hideaki, Namura Saki, Morimoto Marina, Endo Masako Y., Oue Anna, Fukuba Yoshiyuki	4. 巻 30
2. 論文標題 Effects of cooling or warming of the distal upper limb on skin vascular conductance and brachial artery shear profiles during cycling exercise	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Research in Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 308 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15438627.2021.1872573	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miura Kohei, Kashima Hideaki, Morimoto Marina, Namura Saki, Yamaoka Endo Masako, Oue Anna, Fukuba Yoshiyuki	4. 巻 28
2. 論文標題 Effects of Unilateral Arm Warming or Cooling on the Modulation of Brachial Artery Shear Stress and Endothelial Function during Leg Exercise in Humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 271 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.55731	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鍛島 秀明 , 藤本 萌花 , 山岡 (遠藤) 雅子 , 三浦 朗 , 福場 良之
2. 発表標題 朝食欠食が日中の上腕動脈血管内皮機能及び血糖調節に及ぼす影響
3. 学会等名 第75回日本体力医学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	福場 良之 (Fukuba Yoshiyuki) (00165309)	広島国際大学・健康スポーツ学部・教授 (35413)	血管内皮機能の解析プログラムの作成

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------