

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24501028

研究課題名(和文) 時間栄養学を活用した生活習慣病予防と治療のための食事指導法開発についての研究

研究課題名(英文) The development of chrononutrition-based dietary instructions for the prevention and treatment of lifestyle-related diseases

研究代表者

津崎 ころこ (Tsuzaiki, Kokoro)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・研究員

研究者番号：80450881

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：脂質異常症を有する者を対象に、生活習慣(特に食事摂取時間)と、small dense LDLや時計遺伝子多型(CLOCK 3111T/C)との関連を検討した。TC/CC群と比較してTT群でsmall dense LDLを多く有する傾向あり、朝食時間は有意に早く、夜の絶食時間が有意に短かった。さらに、日勤勤務者ならびに交代勤務者に対して減量を目的とした教室を実施し、その効果を検証した。両群の介入前の体重に差はみられなかったが、介入前後において日勤勤務者と比較して交代勤務者では体重減少量が有意に小さかった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationships among eating schedule, lipoprotein metabolisms (small dense LDL; sdLDL), and the CLOCK 3111T/C polymorphism in women with dyslipidemia. In carriers of T/T homozygotes, the area of sdLDL was slightly higher than that in carriers of the C alleles (T/C or C/C). As carriers of T/T homozygotes had breakfast earlier, their morning fasting time was shorter than carriers of the C alleles. Interventions were performed simultaneously in rotating shift and day shift groups to assess whether the group-based lifestyle intervention affects body weight in male shift workers. There was no difference in body weight between the 2 groups before the intervention; however, weight loss was significantly smaller in the rotating shift group than that in day shift groups after the intervention.

研究分野：時間栄養学、予防医学、脂質学

キーワード：時間栄養学 脂質代謝 生活習慣病 食事指導 予防医学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 日本人の死因の上位を占める心臓疾患や脳卒中の原因は動脈硬化であり，その原因のひとつに血清脂質の異常が挙げられる．また，食生活の近代化や運動不足・ストレスの増加など，日本人のライフスタイルが大きく変化して生活習慣病やその予備軍が増加しており，対策が急務とされている．特に最近では，朝食欠食や夜遅い食事など，食事量のみならず食事を食べるタイミング（時間栄養学）が注目されている．実際 BMI が  $26.0\text{kg/m}^2$  以上の者において，昼夜交代勤務をしている者は昼間勤務者と比較して冠動脈疾患を発症するリスクがきわめて高い．よって本邦でも 2006 年から文部科学省より「早寝・早起き・朝ごはん」をスローガンに，幼少期からの食育活動が展開されている．

(2) 脂質・糖代謝は，体内の時計遺伝子群が自律的に作る概日リズムにより調整されている．特に末梢時計遺伝子は肝臓，筋肉，脂肪細胞など全身に存在し，食事を摂ることでリズムが作り出される．つまり食事するタイミングが乱れると概日リズムが乱れるため，これら代謝系へも影響を及ぼすことにつながる．我々は，夜遅い食事が内臓脂肪を蓄積させやすいこと，糖尿病患者では末梢血白血球上の時計遺伝子発現異常が起きること，健康人でもアルコール摂取などの要因で時計遺伝子群に影響を及ぼすことなどを報告している．しかし現状として，昼夜交代勤務体制や夜遅くまでの仕事など生活パターンそのものを変えすることは困難である．

(3) 食事によって血中内を流れる中性脂肪量について，正常では食後 2~4 時間をピークに徐々に減って通常に戻るところ，食後 4 時間

を過ぎてもピークが下がらず中性脂肪値が高値のままの状態（食後高脂血症）は中性脂肪に富んだりポ蛋白質（VLDL<sub>1</sub> など）が過剰に生成され，動脈硬化の発症・進展において LDL の中でもより動脈硬化惹起性の強い small dense LDL（sdLDL）の存在をも増やす可能性が示唆される．この sdLDL を有するタイプは，糖尿病などの生活習慣病，肥満，メタボリックシンドロームを呈している者，運動不足，喫煙，休肝日がない者などが挙げられる．また遺伝的背景から時計遺伝子多型と sdLDL との関連も指摘されている．

## 2. 研究の目的

個人のライフスタイルに併せたエネルギーや食事内容だけでなく，いつ食事を摂ると良いのかを意識した新しい視点での食事指導の展開が今後必要である．本研究では，(1) sdLDL を有するタイプに生活リズムが関与するかどうかを検証することを目的として，実際に食事を摂るタイミングや食事内容について調査を行い，さらに sdLDL の有無，時計遺伝子多型（*CLOCK* 3111T/C）の判定，睡眠状況などを相互的に解析すること，さらに，(2) 日勤や交代勤務者を対象に，減量を目的とした生活習慣病予防プログラムを開発してその実行可能性を検証するとともに，日勤勤務者との生活リズムの違いについて，食事面を中心に調査することを目的とする．

## 3. 研究の方法

(1) 対象者の選択基準は，20 歳以上，脂質異常症など生活習慣病を有する者，本研究に同意の得られた者とし，除外基準は，男性，中性脂肪値が  $400\text{mg/dL}$  以上，眠剤の服用有りとした．

採血する 12 時間以上前からの絶食を依頼

し、通常診療(保険診療)内で採血を実施し、血糖、血清インスリン、血清脂質等の数値を得た。また採血の残血清を用い、Lipoprint™システム(Quantimetrix社)によりsdLDLを測定した。口腔粘膜細胞を回収し、DNAを抽出した。時計遺伝子多型CLOCK 3111T/Cは、fluorescent allele-specific DNA primary assayを用いて判定した。

自記式アンケートにより生活習慣に関する調査を行った(飲酒、喫煙など)。運動習慣は国際標準化身体活動質問票(IPAQ)を用いた。遺伝的背景を考慮するために、心筋梗塞や脳梗塞等の既往歴ならびに家族歴についての質問欄も設けた。朝型・夜型質問票(MEQ)による「朝型タイプ」「夜型タイプ」の判定や、睡眠の質を評価するピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)も準備した。

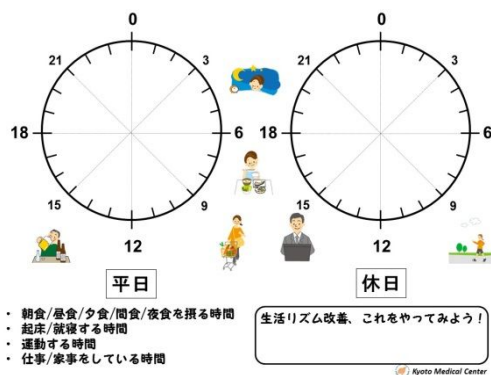


図1 一目でわかる一日の動き

平日ならびに休日の一日の活動について振り返れるような媒体を考案した(図1)。24時間を1周の円として、起床・就寝時間、食事を摂る時間、労働や家事の時間、運動する時間を対象者に記載していただいた。

対象者へ秤量法による3日間(平日2日、休日1日)の食事記録を依頼した。記入例を沿えた3日間分の記録用紙を渡し、実際に摂取した食事内容を朝・昼・夜および間食に分け、さらに食事した時間帯も記載していただいた。解析はHealthyMaker Pro(マッシュルー

ムソフト社)を用いた。

(2) 協力施設に勤務する交代勤務者及び日勤勤務者(20歳以上)のうち、2012年度の健診受診者へ6か月間の生活習慣予防プログラムへの参加を、保健師からe-mailなどで案内した。選択基準は、ALTが31IU/L以上、40歳以上で特定保健指導が必要な者、40歳未満で特定保健指導予備軍に該当する者とし、除外基準は女性とした。

6か月間の生活習慣予防プログラムは1回2時間、計3回とし、医師・管理栄養士・研究員による講義やグループ支援、保健師による行動目標設定・セルフモニタリングの指導などを実施した。介入前後で生活習慣に関するアンケートやMEQ等を実施した。食事調査は、食事内容のみならず摂取する時間の記載もしくは聞き取りを管理栄養士により実施した。

年齢、性別、服薬、身長、体重、腹囲、血圧、血糖、ヘモグロビンA1c、脂質、肝・腎機能等の一般的情報は、特定健診の結果より得た。体重の介入前後での比較には、介入前に相当する2012年度健診結果と、介入後に相当する2013年度健診結果を用いた。

#### 4. 研究成果

(1) 対象者はTT群32名(59±11歳, 23.6±2.9 kg/m<sup>2</sup>)ならびにTC/CC群11名(61±7歳, 24.6±2.9 kg/m<sup>2</sup>)。既報よりTT群を朝型、TC/CC群を夜型とした。身体組成ならびに血清脂質値について両群間で差はなかった。SdLDLは、以前に我々が報告した結果と同じく、TT群はTC/CC群と比較して有意に多く有することが示された(5.4±6.3 vs. 2.8±2.0%; P=0.046)。MEQはTT群で高い傾向であった。生活習慣アンケートより、TC/CC

群と比較して TT 群では、朝食を摂る時間が有意に早かった (6:24 vs. 7:10;  $p=0.031$ )。しかし、一日の最後に食事を摂る時間が遅く (19:14 vs. 18:16;  $P=0.040$ )、食べてから就寝までの時間が短く ( $4.2\pm 1.5$  vs.  $5.3\pm 2.3$  時間;  $P=0.045$ )、絶食時間が短かった ( $12.3\pm 1.7$  vs.  $14.0\pm 2.6$  時間;  $P=0.016$ )。以上から、朝型タイプの者が夜遅い食事を摂ると sdLDL を有する可能性が示唆された。

(2) 対象者は日勤勤務者 38 名 ( $47\pm 10$  歳、 $25.5\pm 3.0$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ならびに交代勤務者 13 名 ( $42\pm 11$  歳、 $25.1\pm 2.4$   $\text{kg}/\text{m}^2$ )。両群の介入前の体重に差はみられなかったが ( $71.6\pm 8.4$  vs.  $74.3\pm 8.3$   $\text{kg}$ ;  $P=0.307$ )、介入前後において日勤勤務者と比較して交代勤務者では体重減少量が有意に小さかった ( $-1.5\pm 3.1$  vs.  $1.0\pm 3.7$   $\text{kg}$ ;  $P=0.016$ )。MEQ より、日勤勤務者と比較して交代勤務者は有意に点数が低く ( $19\pm 1$  vs.  $15\pm 1$  点;  $P=0.005$ )、平均睡眠時間も短かった ( $6.5\pm 0.9$  vs.  $5.7\pm 0.6$  時間;  $P=0.005$ )。交代勤務者へのアンケート調査の結果から、交代勤務に就いてから体重が増加した理由として 22 時以降の食事が増えた、インスタント食品が増えた、間食が増えたなどが挙げられた。以上から本プログラムは、日勤勤務者に対して減量効果が認められたが、交代勤務者など生活リズムがなかなか変えられない者に対して「いつ食べるか、何を摂るか」に着目した食事指導法や食事調査票の確立が急務であると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15 件)

Yamaguchi M, Kotani K, Tsuzaki K, Takagi A, Motokubota N, Komai N, Sakane N, Moritani T, Nagai N. Circadian rhythm genes CLOCK and

PER3 polymorphisms and morning gastric motility in humans. PLoS One. 査読有、Vol. 10, No. 3, 2015, pp. e0120009.

Kotani K, Tsuzaki K, Sakane N. The relationship between gamma-glutamyltransferase (GGT), bilirubin (Bil) and small dense low-density lipoprotein (sdLDL) in asymptomatic subjects attending a clinic for screening dyslipidaemias. Ann Acad Med Singapore. 査読有、Vol. 43, No. 2, 2014, pp. 216-219.

Tsuzaki K, Kotani K, Fujiwara S, Sano Y, Sakane N; Mima Study Group. High-density lipoprotein size distribution can differ between subjects with alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. Clin Lab. 査読有、Vol. 60, No. 2, 2014, pp. 319-322.

Kotani K, Tsuzaki K, Fujiwara S, Sakane N. Sleep status and low-density lipoprotein particle size in a general Japanese female population: the MIMA study. Med Princ Pract. 査読有、Vol. 22, No. 5, 2013, pp. 510-512.

Yamaguchi M, Kotani K, Sakane N, Tsuzaki K, Takagi A, Wakisaka S, Moritani T, Nagai N. The CLOCK 3111T/C SNP is associated with morning gastric motility in healthy young women. Physiol Behav. 査読有、Vol. 107, No. 1, 2012, pp. 87-91.

〔学会発表〕(計 29 件)

Kotani K, Tsuzaki K, Ito Y, Sakane N. Correlation between the methods for high-density lipoprotein subfraction analyses: an electrophoretic method and a homogeneous assay method. The European Atherosclerosis Society 2015, Mar 22th-25<sup>th</sup>, 2015, Glasgow.

Tsuzaki K, Sukino S, Kotani K, Sakane N. The effect of lifestyle intervention on weight loss in male shift workers: a feasibility study. The 21st

Annual Meeting of Japanese Society for Chronobiology, Nov 7<sup>th</sup>-8<sup>th</sup>, 2014, Fukuoka.

津崎こころ . からだのリズムは食事から ~ “いつ食べる?”からはじめる時間栄養学 ~、健康アクション佐賀 2 1 県民会議、2014 年 10 月 28 日、佐賀 .

津崎こころ , 坂根直樹 , 小谷和彦 , 岡崎研太郎 , 佐藤寿一 , 鈴木貞夫 , 森田智視 , 和生 , 野田 光彦 , 葛谷英嗣 . 健診で空腹時血糖異常を示した交代勤務男性への電話支援による生活習慣介入効果: J-DOIT1 サブ解析、第 35 回日本肥満学会、2014 年 10 月 24-25 日、宮崎 .

津崎こころ . “いつ食べる?”からはじめる食とからだと心のリズム ~ 時間栄養学から生まれた早寝・早起き・朝ごはん ~ . 京都府中丹地区食育・学校給食研究大会 . 2014 年 8 月 5 日 . 京都 .

津崎こころ , 小谷和彦 , 山田和範 , 坂根直樹 . 食事負荷による LPL の食後高脂血症への関与について、第 57 回日本糖尿病学会学術集会、2014 年 5 月 22-24 日、大阪 .

津崎こころ . 時間栄養学から生まれた“早寝・早起き・朝ごはん” ~ いつ食べるかを意識した新しい食事指導法 ~、全国学校栄養士協議会京都府研究会、2014 年 2 月 14 日、京都 .

下崎ユカ , 二木佳子 . 「早寝・早起き、朝ごはん」の取り組み ~ こどもサンサンチャレンジ ~、第 2 回日本公衆衛生看護学術集会、2014 年 1 月 12-13 日、小田原 .

津崎こころ , 河口八重子 , 鋤納心 , 小谷和彦 , 坂根直樹 . 睡眠効率がメタボリックシンドローム構成因子に及ぼす影響、第 34 回日本肥満学会、2013 年 10 月 11-12 日、東京 .

Tsuzaki K, Kotani K, Yamada K, Sakane N. Effect of pitavastatin treatment on high-density lipoprotein subfractions by non-denaturing polyacrylamide gel electrophoresis in patients

with hypercholesterolemia. 2013 AACC annual meeting & Clinical Lab Expo 2013, July 28<sup>th</sup>-Aug 1<sup>st</sup>, 2013, Houston, TX, USA.

津崎こころ , 小谷和彦 , 山田和範 , 坂根直樹 . 生活習慣修正あるいは薬物療法における脂質プロファイル改善への効果、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013 年 5 月 16-18 日、熊本 .

津崎こころ , 松岡幸代 , 小谷和彦 , 坂根直樹 . 時計遺伝子多型と食事のリズムが脂質プロファイルに与える影響、第 33 回日本肥満学会、2012 年 10 月 11-12 日、京都 .

Tsuzaki K , Kotani K , Fujiwara S , Sakane N . The difference of high-density lipoprotein subfractions evaluated by non-denaturing polyacrylamide gel electrophoresis method between non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic fatty liver disease. American Association for Clinical Chemistry Annual meeting, July 15<sup>th</sup>-19<sup>th</sup>, 2012, Los Angeles.

津崎こころ . からだのリズムは食事から - 時計遺伝子と食事のリズム -、和歌山県市町村保健師協議会総会ならびに研修会、2012 年 6 月 5 日、和歌山 .

津崎こころ , 松岡幸代 , 小谷和彦 , 山田和範 , 坂根直樹 . 脂質異常症者の心血管発症に及ぼす要因: 糖尿病の影響、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月 17-19 日、横浜 .

〔図書〕(計 1 件)

津崎こころ . メディカ出版、Nutrition Care、外来で行われる特殊な血液検査には何があるの?、2014、pp. 30-31

## 6 . 研究組織

(1) 研究代表者

津崎 ころこ (TSUZAKI, Kokoro)

独立行政法人国立病院機構 (京都医療センター)  
ー臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・  
研究員

研究者番号：80450881

(2) 研究分担者

坂根 直樹 (SAKANE, Naoki)

独立行政法人国立病院機構 (京都医療センター)  
ー臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・  
研究室長 (予防医学)

研究者番号：40335443

小谷 和彦 (KOTANI, Kazuhiko)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60335510