

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔平成29年度研究進捗評価用〕

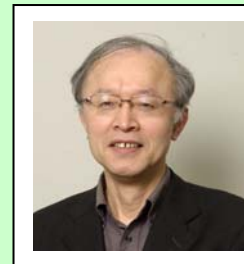
平成26年度採択分  
平成29年3月17日現在

時間栄養学を視点とした機能性食品成分の探索と応用研究  
Basic and applied studies of chrononutrition based on  
development of functional foods and nutrients

課題番号：26220201

柴田 重信 (SHIBATA SHIGENOBU)

早稲田大学・理工学術院・教授



研究の概要

体内時計と食・栄養の相互作用を明らかにし、体内時計の振幅・位相などに影響する機能性食品群を開発する。また、トクホや機能性食品の朝や夕摂取のいずれが効果的かであるかを、マウスとヒトの介入試験で明らかにする。また体内時計の不調に伴った健康障害を改善する機能性食品群を見出す。サイエンスに基づく時間栄養の実践でヒトの健康寿命延伸に貢献する。

研究分野：複合領域、生活科学、食生活学

キーワード：体内時計、時間栄養学、機能性食品、マウス、ヒト

1. 研究開始当初の背景

哺乳動物の体内時計遺伝子 *Per1*, *Clock* が発見され時計の分子機構の解明が進んだ。時計遺伝子は視交叉上核（主時計）、脳部位（脳時計）さらに末梢臓器（末梢時計）にも強く発現し、機能と結びついている。体内時計は周期、位相、振幅の構成要素がある。食品成分が周期、位相、振幅に影響すれば、体内時計調整の機能性食品の開発が可能となる。一方、機能性食品の吸収・効果・代謝にはリズム性の制御があるので、朝・夕の摂取時間で効果に差が出る可能性が考えられる。

2. 研究の目的

(1)食品成分、トクホなどの時計位相、周期、振幅に対する作用をスクリーニングし、有効成分を同定する。(2)機能性食品を朝食と夕食に与えた場合の作用の差異を明らかにする。(3)食品を与え、ヒトの時計（髭の毛包細胞でのmRNAリズム）の位相と振幅にどのように作用するかを調べる。リズムが乱れた人（シフトワーク、極端な夜型、海外旅行者、うつ病）を対象に機能性食品が有効か否かを検証する。

3. 研究の方法

**Per2::luc** マウスの胎児線維芽細胞を用いて、生物発光リズムを指標にして、漢方薬、生薬、機能性食品成分等の体内時計に対する作用を、振幅、周期、リズムの強さについて調べる。マウス研究は、多岐に渡って行う。

**Per2::Luc** マウスのインビボイメージングによる、末梢臓器のリズムの位相や振幅に対す

る、各種成分の効果を調べる。また、高脂肪食、高糖食によるメタボリックシンドローム・腸内細菌叢不調が、機能性成分の朝・夕いずれの投与で予防できるか否かを調べる。後肢懸垂のサルコペニアモデル、卵巣切除の骨粗しょう症モデル、慢性ストレスの不眠症モデルマウスなどを用意し、これらの予防効果が朝夕のいずれで顕著であるかを調べる。オルニチンや牛乳成分の朝摂取が体内時計をリセットできるかヒト髭の時計遺伝子で調べる。あるいは、朝夕の水溶性食物繊維のいずれが腸内細菌・認知・睡眠に有効かを、糞便の細菌叢・有機酸、質問紙等で調べる。

4. これまでの成果

**(A) 体内時計作用栄養学。(1)**ノビレチンに周期延長、振幅増大、位相同調作用が見つかった (PLoS ONE, 2017)。したがって極端な朝型で体内時計が衰えている高齢者の食材開発が期待できる。**(2)**カフェイン。細胞・マウスを用いて、夜間の摂取が体内時計を乱し、夜型化を助長し、逆に朝の摂取は覚醒させるとともに朝型化させることが分かった (Br. J. Pharmacol. 2014)。**(3)**魚油やDHA/EPAにはインスリンの増大に伴う肝臓の同調効果が確かめられた (PLoS ONE, 2015、日本水産との共同研究)。将来、ヒトの朝ごはんに応用可能だと考えている。**(4)**肝機能改善などを有するオルニチンはインスリン分泌を高め特に肝臓の体内時計をリセットすることが分かった (Scientific Reports, 2016、キリンとの共同研究)。**(5)**生薬約40種類を、周期・振幅の観点と位相の観点から調べ、猪苓、柴胡は体内時計の位相に影響を及ぼす可能性

が見出された (Nutrition Research, revised 2017)。(6)ネムノキ。ネムノキは途中滴下の実験で、大きき位相前進と、後退の両作用を有することから、広く時計調整食品として開発可能であることが分かった (共同特許出願中、コンビとの共同研究)。(7)食事のタイミングの影響。12時間や18時間周期ではダメで、24時間周期に近い食べ方が同調しやすいことが分かった。(Scientific Reports, 2015)。(8)老化・ストレスマウス。老化マウスでは中枢時計からの末梢時計への交感神経性の制御が弱くなっていることが判明した。(NPJ aging an mechanism of disease, 2016)。睡眠に入る頃の心理・物理のいずれのストレスも、時計遺伝子の発現を平坦化、魔の時間であることが分かった (Scientific Reports, 2015)。

**(B) 時間栄養学。**(1)朝食と夕食のタンパク質や分岐鎖アミノ酸の含量比を変えたところ、いずれも朝食に多く、夕食に少ない群の筋肥大率が、有意に大きかった。この研究成果をヒトの介入試験で検証している。

(2)マウスの2食実験で、難消化性デキストリン、茶カテキンの夕食時の摂取がより効果的であることが分かった。本研究も、高濃度カテキン茶を使ったヒトの介入試験を実施中であり、来年度には結果が出る。

(3)カフェインの夕摂取は体内時計を夜型化し、朝摂取より抗肥満効果が弱かった。(4)プレ・プロバイオティックスの摂取タイミングの研究は皆無である。セルロースをイヌリンや難消化性デキストリンに置換したAIN-93M食は腸内細菌を活発にし、酢酸・酪酸・プロピオン酸を増やし、pHを低下させ、自然免疫に重要なIgAを増加させた。**(C) ヒトの研究。**(1)ヒトで活動的であればPer3遺伝子の振幅が大きくなることを見出した (Scientific Reports, 2016)。(2)茶カテキンの摂取タイミングと血糖抑制作用。途中経過であるが、夕摂取の方が血糖上昇の抑制作用が見られる傾向にあるが、被験者を足す必要がある。

#### 5. 今後の計画

**(A) 体内時計作用栄養学。**時計遺伝子のClockに変異が入った、Clock変異マウスにPer2::LUCマウスを掛け合わせたマウスを用意し、体内時計の異常を本年度までに見出した食材が改善効果を有するか否かを調べる。社会的時差ボケモデル、拘束ストレスモデルマウスを作成し、これらの体内時計異常を食品成分で改善できるか否か調べる。評価法は、培養細胞レベルあるいは、インビボイメージングを用いておこなう。γオリザノールとその部分構造であるフェルラ酸が、体内時計の周期延長と振幅増大をもたらしたので、これらの成分を含む米油、あるいは玄米加工品の体内時計に対する作用を調べ、体内時計から見た玄米食の

有用性をヒトの介入試験で評価する。**(B) 時間栄養学。**メタボリックシンドロームモデルでオリゴ糖の時間栄養学的視点で、朝食と夕食のいずれが効果的に抑制をもたらすかを引き続き調べていく。また、時間的な効果の違いを説明できる、細胞内シグナル、分子メカニズムも積極的に解明していく。また、オリゴ糖含有食材は、時間栄養の視点の朝食・夕食で、肥満、睡眠、骨密度、腸内菌細菌叢の違いをマウス・ヒトで調べる。海藻類、酒かす、納豆など発酵製品、菊芋、ゴボウ等の根菜類など日本特有の食材に注目して研究を進める。モデルマウスは、肥満や不眠症になりやすく、Clock変異マウスは肥満・不眠・筋量低下・骨量低下になることが知られている。そこで、機能性食品成分がこれらのモデルマウスの症状改善する可能性についても調べる。

#### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(1) Takahashi M, Haraguchi A, Tahara Y, Aoki N, Fukazawa M, Tanisawa K, Ito T, Nakaoka T, Higuchi M, Shibata S. Positive association between physical activity and PER3 expression in older adults. Sci Rep. 7:39771,2017

(2) Tahara Y & Shibata S. Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 13:217-226,2016.

(3) Fukuda T, Haraguchi A, Kuwahara M, Nakamura K, Hamaguchi Y, Ikeda Y, Ishida Y, Wang G, Shirakawa C, Tanihata Y, Ohara K, Shibata S. l-Ornithine affects peripheral clock gene expression in mice. Sci Rep. 6:34665, 2016.

(4) Furutani A, Ikeda Y, Itokawa M, Nagahama H, Ohtsu T, Furutani N, Kamagata M, Yang ZH, Hirasawa A, Tahara Y, Shibata S. Fish Oil Accelerates Diet-Induced Entrainment of the Mouse Peripheral Clock via GPR120. PLoS One. 10(7):e0132472,2015.

(5) Tahara Y, Shiraiishi T, Kikuchi Y, Haraguchi A, Kuriki D, Sasaki H, Motohashi H, Sakai T, Shibata S. Entrainment of the mouse circadian clock by sub-acute physical and psychological stress. Sci Rep. 5:11417, 2015.

2016年 食創会「第20回安藤百福賞 優秀賞」(公財)安藤スポーツ・食文化振興財団

ホームページ等

<https://www.waseda-shibatasa.com/>