

令和元年6月18日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00857

研究課題名(和文)遊離脂肪酸(FFA)に着目した時間栄養管理法の構築

研究課題名(英文)Studies of circadian rhythm for nutrition focusing on free fatty acids (FFA)

研究代表者

新井 英一 (Arai, Hidekazu)

静岡県立大学・食品栄養科学部・教授

研究者番号：60325256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：遅い時刻の夕食摂取が、比較的早めの夕食摂取に比して、どのような影響を及ぼすかについて、特に、食事摂取のタイミングと食後高血糖および血清遊離脂肪酸濃度との関係について検討した。健康者を対象に、異なる時間帯に規定の夕食を摂取した後、ならびに翌朝食時の試験食摂取後の血清パラメーターの変化について評価した。その結果、夜遅い時刻に夕食を摂取することで、夕食時だけでなく翌朝の食後において、血糖値が高値を示すことが明らかとなり、その変化に対して、食前の遊離脂肪酸濃度の関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

夜間の飲食が肥満やメタボリックシンドロームの発症に関与し、「時間栄養管理」の重要性が注目されているが、遅い時刻の夕食摂取がどのような影響を及ぼすかは不明であった。医療現場における栄養指導・栄養管理は、栄養素の「質・量」といった内容に重点が置かれ、「食行動・摂取タイミング」については、十分なエビデンスの構築がなされていなかった。本研究は、時間栄養管理といった新たな栄養管理法として、臨床の現場のみならず、学校をはじめとした食育の部分においても有効利用できる成果であったと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of late-time dinner intake relative to relatively early dinner intake. In particular, we examined the relationship between the timing of food intake and postprandial hyperglycemia and serum free fatty acid concentrations. Healthy subjects were evaluated for changes in serum parameters after taking regular meals at different times, and after taking the test food at the next breakfast. As a result, it was clear that taking in late dinner intake showed that the plasma glucose level was high not only at dinner but also after the next morning meal. Also, the change was suggested to be related to the preprandial serum free fatty acid concentration.

研究分野：栄養学

キーワード：遊離脂肪酸 時間栄養学 血糖値

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肥満をはじめとしたメタボリックシンドローム該当者の増加は、日本において大きな社会問題である。その原因として、運動不足やライフスタイルの多様化による生活リズムの乱れが影響していると考えられている。中でも食生活リズムの乱れ、すなわち頻回食や不規則な食事時間、朝食欠食、外食の増加など、食行動の特徴は体重増加に影響を与えると報告されている。国民健康・栄養調査の結果によると、夜 21 時以降に夕食を開始する者は、平成元年では 4.4 %であったのに対し、平成 20 年では 11.4 %であり、この 20 年間で 2 倍以上にまで増加している。夜食摂取の習慣は肥満者に多く見られることや、夜勤労働者は日中労働者に比してメタボリックシンドロームの発症リスクが高いことから、健康的な生活を送る上で、食事の「量」や「質」だけではなく、摂取する「タイミング」も重要であると考えられる。

近年、時間栄養学の研究領域が注目されている。生体リズムは明暗サイクルに影響を受けるとされていたが、摂食サイクルによっても消化に関与する臓器が影響を受ける事が明らかとなってきた。エネルギー代謝や栄養素輸送に関与する遺伝子の多くは、摂食サイクルによって発現を調節されていることから、食事を摂取する「タイミング」という“時を刻む”情報がますます重要な意味を持つと考えられる。

これまでに我々は、遊離脂肪酸 (FFA) と代謝調節の関係に着目し研究に従事してきた。FFA 濃度は絶食期に生体のエネルギー恒常性を維持する反応の結果、上昇する。また、肥満や糖尿病の病態において、増加した FFA 濃度はインスリン抵抗性の要因の 1 つになることが示されている。我々は高 GI 食品を摂取することで、高血糖、高インスリン血症を誘発し、それに伴う FFA 濃度の変化が次回の食後血糖管理に大きく関与することを明らかとし、低 GI 食の有効性について報告した (セカンドミールエフェクト: Metabolism 2007)。さらに、生活習慣病で見られる代謝障害は、若年期からの生活習慣の蓄積により徐々に進行すると考えられている。しかしながら、若年者における空腹時の検査指標は正常値を示すケースが多く、早期の代謝変化を示す適切なバイオマーカーおよび測定法が確立されていない。そこで、食後の代謝変化に注目し、若年者の代謝状態 (健康度) を示す指標について検討を行った (J Clin Biochem Nutr 2014)。

その結果、BMI および空腹時の検査値が正常値を示す対象者において、食後の血糖値および血清インスリン値に大きな差異が認められ、特に空腹時から食後 30 分までの血糖値および血清インスリン値の上昇量 (PG, IRI) が代謝変化を表す指標になることを同定した。さらに

PG 高値群では、空腹時 FFA 濃度およびエネルギー代謝を用いて算出した糖質酸化量が有意に高値を示すことを報告した。

以上のことから、FFA は食後の代謝動態と密接な関係を有するが、FFA を規定している因子の存在ならびにメカニズムは明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

本研究は、若年者を対象に食事摂取の「タイミング」と「食後高血糖」との関係性を明らかにするとともに、時間栄養管理に着目した代謝動態、特に血清 FFA 濃度の役割およびその調節因子を同定することを目的とした。また、血清 FFA 濃度と関連する食習慣や食事について、関連性を見出すことも目的に追加した。さらに、2 型糖尿病患者を対象に血清 FFA 濃度および生活習慣、食習慣との関係性について検討を行った。

### 3. 研究の方法

対象者は健常者 20 名を解析対象とした。夕食を 17: 30 に摂取する Early dinner (ED 群) と 22: 30 に摂取する Late dinner (LD 群) のクロスオーバー試験を 3 日間にわたり実施した。1 日目は規定夕食を摂取させ、2 日目は 7: 30 に早朝空腹時の採血を行い、その後 2 時間半おきに計 7 回の採血を実施し、代謝応答の日内変動を観察した。3 回の食事時刻は朝食 7: 30 および昼食 12: 30、夕食は ED 群 17: 30、LD 群 22: 30 に設定し、採血後に規定食を摂取させた。3 日目は、早朝空腹時の採血後に試験食品の負荷試験を行った。負荷後 30 分に採血を行い、血糖 (PG) 値、インスリン (IRI) 値および血清遊離脂肪酸 (FFA) 値の結果を用いて、前日の夕食摂取時刻の違いによる影響を評価した。さらに健常な若年者 109 名を対象とし、空腹時採血および食物摂取頻度調査を実施し血清濃度との関連性を評価した。

対象者は共同研究先であるクリニック、総合病院に通院中の糖尿病患者 94 名とし、自己記入式の生活時間調査票および簡易型自記式食事歴質問票を配布し、2 週間の生活時間および食習慣の調査を行い、食生活時間 (時刻) および睡眠時間 (時刻) と身体所見やエネルギー・栄養摂取量との関連性について評価した。

### 4. 研究成果

LD 群は ED 群に比して、翌朝の血糖上昇量 (PG) は有意に高くなり、インスリン上昇量 (IRI) も高値を示した (変化を図 1 に示す。PG: ED 群  $8.5 \pm 5$  mg/dL、LD 群  $16.7 \pm 7$  mg/dL,  $p < 0.05$ 、IRI: ED 群  $30.1 \pm 7.2$   $\mu$ U/mL、LD 群  $46.7 \pm 6.8$   $\mu$ U/mL,  $p < 0.05$ )。また、PG と IRI が増大し

た要因として朝食摂取前の FFA 値との関係を解析した結果、食前の FFA 値が高い程 PG および IRI も高くなる可能性が示された ( $r=0.45, p<0.01$ )。さらに、負荷試験前日における夕食摂取前の FFA 値において、LD 群は ED 群に比して高値を示した (図 2)。

考察点として、夜遅い時刻に夕食を摂取することで、夕食時だけでなく翌朝の食後において、血糖の上昇量が高値を示すことが示唆された。また、この現象には食前の FFA 値の関与が考えられる。食後高血糖は肥満や糖尿病の前段階から観察され、心血管疾患死の独立した危険因子として報告されている。夕食摂取後と翌朝の耐糖能悪化という二重の負の作用は、長期にわたることで糖尿病やメタボリックシンドローム発症リスクとなりうる。本研究より、食事の量や質に加えて、「タイミング」に重点を置いた栄養管理の重要性が示唆された。しかしながら、遊離脂肪酸の上昇を誘発するメカニズムについては明らかにする事ができなかったため、今後の課題である。

一方、FFA 濃度の変化に対して、内臓脂肪の蓄積および食事の量との関連性が示唆されているため、食事内容や食行動、社会的要因といったさまざまな環境要因に着目し、評価を行った結果、内臓脂肪量と遊離脂肪酸濃度と正の相関関係を見出した。さらに、食習慣との関係性を詳細に検討した結果、菓子類摂取の頻度、血清ミネラル成分との関係についても関係性を示すことを見出した。現在、詳細を検討中である。

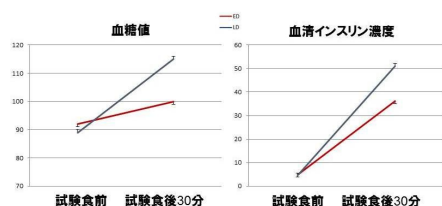


図 1 試験 3 日目試験食負荷後の血糖値および血清インスリン濃度の変化

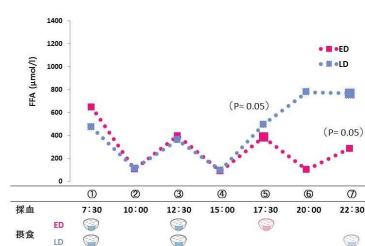


図 2 試験 2 日目から 3 日目の血清遊離脂肪酸濃度の変化

「時」に関する様々な指標と肥満および食事性因子の関連性を検討した結果、夕食時刻が遅いほど、また就寝時刻の変動が大きいほど BMI が高値を示した。一方、食事時刻が遅いほど、また、食事および就寝時刻の変動が大きいほど食事摂取量は減少した。一方、夜食摂取者は夜食を摂取しない人に比べて、就寝時刻の遅延や食事・睡眠に関する複数の項目における個人内変動の増大がみられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

(1) Kosugi R, Nakatani E, Okamoto K, Aoshima S, Arai H, Inoue T.: Effects of Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (dapagliflozin) on food intake and plasma fibroblast growth factor 21 levels in type 2 diabetes patients. *Endocr J.* 2019 May 25

〔学会発表〕(計 7 件)

(1) 岡本憲典、佐久間理英、芹澤陽子、高橋玲子、井上達秀、新井英一「SGLT2 阻害薬服用患者における栄養状態の評価」第 12 回日本栄養改善学会中国支部会 (岡山) 2016 年 6 月

(2) 新井英一、金澤真希子、浅井寿彦、佐久間理英「2 型糖尿病患者における食事・睡眠時間管理の重要性」第 5 回日本栄養改善学会東海支部会 (名古屋) 2016 年 6 月

(3) 山本純暉、佐久間理英、新井英一「エネルギー・糖質制限下における脂質・脂肪酸比率の違いが代謝に及ぼす影響」第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会 (京都) 2017 年 1 月

(4) 岡本憲典、芹澤陽子、青島早栄子、高橋玲子、井上達秀、馬屋原理英子、佐久間理英、新井英一「SGLT2 阻害薬服用患者における血糖管理指標と摂取栄養素量との関係」第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会 (京都) 2017 年 1 月

(5) 菊地実奈子、佐久間理英、市川陽子、新井英一「内臓脂肪量に寄与する食習慣および社会的要因の検討」第 64 回日本栄養改善学会総会 (徳島) 2017 年 9 月

(6) 齋藤瑛介、佐久間理英、成島悠里、川上由香、新井英一「若年健常者において習慣的な菓子類摂取は血清リン濃度と関係する」第 6 回日本栄養代謝研究会 (大阪) 2018 年 7 月

(7) 金子麻由、川上由香、佐久間理英、新井英一「若年者におけるマグネシウム摂取量の評価およびカルシウム・リン代謝指標との関連性」第 65 回日本栄養改善学会総会(新潟)2018 年 9 月

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ なし

## 6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：佐久間理英、川上由香、岡本憲典、山本純暉、  
ローマ字氏名：SAKUMA Masae, KAWAKAMI YUKA, OKAMOTO Kensuke, YAMAMOTO Jyunki,

研究協力者氏名：菊地実奈子、川本桂祐、成島悠里、金澤真希子  
ローマ字氏名：KIKUCHI Minako, KAWAMOTO Keisuke, NARISHIMA Yuri, KANAZAWA Makiko

研究協力者氏名：八木捺季、秋山 萌、金子麻由  
ローマ字氏名：YAGI Natsuki, AKIYAMA Megumu, KANEKO Mayu

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、研究者個人に帰属されます。