

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20126

研究課題名（和文）個々人の体内時計制御に基づくオーダーメイド型の食事内容の提案と臨床応用

研究課題名（英文）Suggestion for dietary contents based on individual circadian rhythms and clinical application

研究代表者

高橋 将記（Takahashi, Masaki）

東京工業大学・リベラルアーツ研究教育院・准教授

研究者番号：30711189

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、クロノタイプ（朝型・夜型）、社会的時差ボケ、時計遺伝子発現リズムの3つの生体リズムと食後代謝の関連を検討した。また、若齢者と高齢者で食事タイミングと生体リズムの関連を検討し、加齢に伴う生体リズムとその食事タイミングの関連を調査した。本研究の主な結果は、食後代謝を中心とした生体反応に個々人のクロノタイプや生体リズムを考慮する重要性を示しており、今後の体内時計に着目したオーダーメイド型の食生活の提案に向けてのエビデンスを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多様な社会生活や生活習慣が混在する現代社会において、個々人の生体リズムや生活リズムに合わせた生活習慣を考える重要性が高まっている。またシフトワーカーや夜勤勤務者、あるいは社会的時差ボケ（体内時計と生活時間のずれ）傾向のヒトなど生活習慣病リスクが高いヒトに対して個々人の生活リズムに合わせた食事内容を考える検討はなされていない。本研究課題では、朝型・夜型、社会的時差ボケの有無、時計遺伝子発現リズムの良・不良の3つの観点から生体リズムを評価し、糖尿病発症のリスク因子である食後代謝との関連を示した点が学術的かつ社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to investigate the associations chronotype, social jetlag, clock genes expression and postprandial metabolism in human. In addition, we investigated the relationship between clock gene expression and meal timing in young and older adults. The main findings of this study were that individual circadian rhythms influenced to postprandial metabolism. Therefore, we provide the evidences for considering to individual circadian rhythms for precision health.

研究分野：応用健康科学

キーワード：体内時計 糖代謝 クロノタイプ 時計遺伝子 加齢

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

体内時計は、生体内に周期をもたらす仕組みであり、睡眠・覚醒サイクル、食事に伴う消化・吸収・代謝サイクル、体温調節などの生理機能を制御している。また体内時計の乱れが、肥満や糖尿病をはじめとする生活習慣病の発症に関与することが明らかとなっている (West et al. Nature Communication, 2017; Morris et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2015)。さらに体内時計を制御する時計遺伝子 (*Per*, *Clock* など) は、視交叉上核 (SCN) あるいは末梢臓器の肝臓、膵臓、脂肪、骨格筋などに強力に発現することが示されており、また時計遺伝子の機能低下や機能不全が生活習慣病の発症に関わることが示唆されている。

これまでの栄養学的研究では、食事の内容、量、回数が食後代謝反応に及ぼす影響について多く検討されてきた。また近年、1日のタイミング (例: 朝食、昼食、夕食など) が食後代謝に及ぼす影響についても明らかになりつつある。時間栄養学は、栄養学に「体内時計 (いつ)」の観点を取り入れた考え方であり、栄養・食生活によって体内時計を制御すること (体内時計作用栄養学) と、体内時計による制御 (消化・吸収・代謝機能など) を考慮した栄養・食生活のタイミングを考える (時間栄養学) 2つの側面がある (高橋、臨床栄養、2017、高橋ら、医学のあゆみ、2016)。実際に、朝食欠食および夜食摂取は肥満や糖尿病のリスクを高めるなど食事のタイミングと生活習慣病発症との関連が示されている。また食事時刻を早める栄養介入が末梢組織の体内時計 (末梢時計) に作用し糖尿病リスクを低下させる可能性が示唆されている (Wehrens et al. Current Biology, 2017)。これらは時間栄養学的視点が肥満や生活習慣病予防に重要な役割を担うことを示している。一方で、個々人の体内時計を主観的・客観的に評価し、個々の体内時計制御に基づくオーダーメイド型の食事内容を検討するには至っていない。

多様な社会生活や生活習慣が混在する現代社会において、単に朝型生活が良く、夜型生活が悪いという観点のみでは難しい局面になっており、個々人の生体リズムや生活リズムに合わせた生活習慣を考える重要性が高まっていると考えられる。またシフトワーカーや夜勤勤務者、あるいは社会的時差ボケ (体内時計と生活時間のずれ) 傾向のヒトなど生活習慣病リスクが高いヒトに対して個々人の生活リズムに合わせた食事内容を考える検討はなされていない。本研究課題では、朝型・夜型、社会的時差ボケの有無、時計遺伝子発現リズムの良・不良の3つの観点から生体リズムを評価し、糖尿病発症のリスク因子である食後代謝との関連に着目する。

2. 研究の目的

本研究課題では、クロノタイプ (朝型・夜型)、社会的時差ボケ、時計遺伝子発現リズムの3つの観点から生体リズムを評価し、3つの生体ごとでの食後代謝を比較した (研究課題)。また、ヒューマンメタボロームにて代謝物を網羅的に測定し、生体リズムと代謝物の関連を検討した (研究課題)。さらに、若齢者と高齢者で食事タイミングと生体リズムの関連を検討し、加齢に伴う生体リズムとその食事タイミングの関連を調査した (研究課題)。最後に、絶食のタイミング (夜間絶食と日中絶食) と食後糖代謝への影響を検証した (研究課題)。

3. 研究の方法

研究課題

15名の若年男性に朝試行 (午前9時~) と夕方試行 (17時~) をランダム化クロスオーバーデザインで実施した。両試行とも同じ試験食 (各対象者の推定平均必要量の40%、エネルギー比率は炭水化物70%、脂質15%、タンパク質15%) を用いて食事負荷試験を行った。空腹時、食後30分、60分、120分に採血を行い、血中グルコース、インスリン濃度を測定した。また15名の対象者を朝型 (n=7)・夜型群 (n=8)、社会的時差ボケ有 (n=9)・無 (n=6) 群ならびに時計遺伝子 *PER3* 発現のピーク時刻の早い (n=7)・遅い群 (n=8) に分け、食後糖代謝を比較した。各対象者の生体リズムの判定は以下に行った。各対象者の朝型・夜型スコアは、朝型・夜型質問紙にて分類した。社会的時差ボケの算出は、平均的な平日・休日の就寝時間と起床時間の中央値の差を算出し、1時間以上の差がある対象者を社会的時差ボケ・有と判定し、1時間未満の対象者を社会的時差ボケ・無と判定した。時計遺伝子発現は、各対象者が日常生活下において、顎髭を午前6時から4時間ごとに6回 (翌日午前2時まで) 採取した。得られた顎髭から毛包細胞をRNA抽出し、リアルタイムPCRにて、*PER3* の時計遺伝子発現を評価し、ピーク時刻を算出した。対象者のピーク時刻の中央値により、ピーク時刻の早い・遅い群に分けた。

研究課題

8名の若年男性に朝試行 (午前9時~) と夕方試行 (17時~) をランダム化クロスオーバーデザインで実施した。両試行とも同じ試験食 (各対象者の推定平均必要量の40%、エネルギー比率は炭水化物70%、脂質15%、タンパク質15%) による食事負荷試験を行い、朝試行は、前日の22時以降、夕方試行は当日の12時半以降絶食とした。両試行とも空腹時、食後30分、60分、120分に採血を行い、血中代謝物質の評価をヒューマンメタボロームにより行った。また試験前に、各対象者のクロノタイプを朝型・夜型質問紙にて評価し、時計遺伝子発現リズムは顎髭を午前6時から4時間ごと午前2時まで採取し、研究課題と同様の方法で *PER3* 発現のピーク時刻を評価した。

ク時刻を算出した。

研究課題

若齢者 51 名 (平均年齢±標準誤差 : 24±1 歳) 、高齢者 35 名 (70±1 歳) を対象とし、日常生活下において顎鬚を午前 6 時から 4 時間ごとに 6 回 (翌日午前 2 時まで) 採取した。NR1D1、NR1D2 ならびに PER3 の時計遺伝子発現を評価し、各遺伝子の振幅、ピーク時刻、Goodness of fit (遺伝子発現リズムの良・不良) を算出した。また、平均的な朝食、昼食、夕食摂取時刻、起床・就寝時刻から、「就寝時刻から朝食時刻までの時間 (絶食時間として評価)」、「起床時刻から朝食時間までの時間」を算出し、時計遺伝子発現リズムとの関連を検討した。

研究課題

健康な成人男女 13 名 (男性 8 名、女性 5 名) を対象とした。各対象者は、夜間絶食後 (前日 22 時から翌日 8 時まで絶食) の朝食試行と日中の絶食後 (8 時-18 時まで絶食) の夕食試行に参加した。食事内容は、高炭水化物食 (炭水化物 70%、たんぱく質 15%、脂質 15%) とし、各対象者における推定エネルギー必要量の 40% の食事負荷量とした。採血は、空腹時、食後 30、60、120、180 分後とし血糖値、インスリン、遊離脂肪酸濃度を測定した。

4. 研究成果

研究課題

対象者全体での評価では、朝試行と比較して夕方試行において食後グルコース濃度が有意に高かったが (食後 60 分 : $P < 0.05$)、インスリン濃度は、両試行で統計学的な有意差は認められなかった。次に、生体リズムと食後代謝との関連を検討した結果、朝型群ならびに PER3 発現のピーク時刻が早い群では朝試行のインスリン濃度が夕方試行と比較して高い傾向にあった。社会的時差ボケの有・無の比較では、統計学的な有意差・傾向は認められなかった。

先行研究においても、朝食と比較して夕食時には食後血糖値が高いことが明らかになっている (Leung et al. Clinical Nutrition 2019; Morris et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2015)。このメカニズムとしては、小腸でのグルコースの取り込みに関わる GLUT4 や SGLT2 の日内変動が、関連している可能性が指摘されている (Poggiogalle et al. Metabolism, 2018)。またインスリン分泌および機能が朝で高く、夕方で低いことも要因として考えられている (Leung et al. Clinical Nutrition 2019)。本研究では、対象者全体のインスリン濃度は朝食と夕食で違いは認められなかった。この要因としては、対象者が正常な耐糖能を有する若齢者であったこと、先行研究の多くの報告は欧米を中心としたものであり、人種差の影響も考えられる。一方で、朝型・夜型や時計遺伝子のピーク時刻による比較の結果では、朝食と夕食で食後インスリン応答が異なる可能性が示された。したがって、本研究の結果は、食事のタイミングによるインスリン反応に個々人のクロノタイプや生体リズムを考慮する重要性を示唆している。

研究課題

朝型・夜型質問紙の結果から朝型 4 名、夜型 4 名に群分けした。また時計遺伝子 PER3 発現のピーク時刻を基に朝型群と夜型群の群分けした結果、朝型・夜型質問紙の評価と一致していた。朝型群では、夜型群と比較して両試行の解糖系・尿酸経路の物質 (乳酸、尿酸、キサンチンなど) ・アミノ酸代謝物質 (トリプトファン、メチオニン、チロシン、ロイシン、アスパラギンなど) の食後代謝が異なっていた。

最近の我々の報告から、食後の解糖系、TCA サイクル、アミノ酸代謝と関連する多くの代謝産物が朝食と比較して夕食で低下することを明らかにしている (Takahashi et al. Nutrients 2018)。本研究の結果から、空腹時や食後代謝は、特に朝型群において、個々人のクロノタイプや時計遺伝子のピーク時刻により評価される体内時計に関連する可能性が示唆された。

研究課題

高齢者では、若齢者と比較して NR1D2 と PER3 のピーク時刻が有意に早く (NR1D2 ; $P < 0.01$ 、PER3 ; $P < 0.05$)、午前 6 時の NR1D2 と PER3 発現が有意に高かった (NR1D2 ; $P < 0.01$ 、PER3 ; $P < 0.01$)。また高齢者では、若齢者と比較して昼食、夕食時刻ならびに起床・就寝時刻が有意に早く (すべて $P < 0.001$)、「絶食時間」は有意に長かった ($P < 0.001$)。時計遺伝子発現リズムとの関連では、若年者における「絶食時間」と NR1D1 の Goodness of fit が有意な負の相関を示した ($r = -0.470$ 、 $P < 0.01$)。また、若齢者における「起床時刻から朝食時間までの時間」と NR1D1 の Goodness of fit が有意な正の相関を示した ($r = 0.302$ 、 $P < 0.05$)。

これまでの報告から、加齢に伴い朝型になることが示されている (Lopez-Otin et al. Cell, 2013; Acosta-Rodriguez et al. Nature Communication, 2021)。実際に、高齢者では、若齢者と比較して昼食、夕食時刻ならびに起床・就寝時刻が早かった。一方で、ヒトを対象とした末梢時計に対する加齢の影響は明らかになっていない。本研究は、横断研究であるため因果関係は明らかではないが、顎鬚の毛包細胞により評価した末梢時計の評価により、高齢者では若年者と比較して末梢時計が前進していることが示された。さらに食事タイミングと時計遺伝子発現の評価の結果から、「絶食時間が長いこと」および「起床時刻から朝食時間までの時間が短いこと」は、若齢者における時計遺伝子発現リズムが良好であることと関連することが示された。

研究課題

血糖値は、食後 30、60、120、180 分時点と AUC において夜間絶食と比較して日中絶食において有意な高値を示した ($P < 0.05$)。インスリン濃度は、食後 30 分時点において日中絶食と比較して夜間絶食において有意な高値を示したが ($P < 0.05$)、それ以降の食後変動においては日中絶食で高い傾向を示し、AUC において有意差を認めなかった。遊離脂肪酸濃度は、空腹時、食後 30 分時点ならびに AUC において日中絶食で有意な高値を示した ($P < 0.05$)。

上述のように、朝食と比較して夕食時に食後血糖値が高いことが明らかになっている。本研究では、絶食時間を揃えた条件間で比較しても同様の結果が得られた。また日中絶食時には、夜間絶食時と比較して、生活活動を中心とした身体活動量の増加に伴い、空腹感が高まり、遊離脂肪酸が上昇する。実際に、夜間絶食時では、日中絶食時と比較して空腹時から食後 60 分に遊離脂肪酸が高値を示した。この上昇した遊離脂肪酸が、インスリン抵抗性を高め、日中絶食後の夕食時における食後血糖値を高めている可能性がある。以上の結果から、日中の絶食は、夜間の絶食と比較してその後の食後血糖値を高めることが示された。

研究課題 - までのまとめ

本研究課題を通して、個々人の体内時計（朝型・夜型などのクロノタイプ、時計遺伝子発現リズム）と食後糖代謝との関連が明らかになった。また起床から朝食までの時間などの食行動、絶食のタイミング（夜間と日中）が、その後の食後糖代謝に影響を及ぼす可能性が示された。

今後の課題

本研究課題では、当初の計画では高齢者や糖尿病予備軍を対象にクロノタイプ（朝型・夜型）、社会的時差ボケ、時計遺伝子発現リズムと食後代謝との関連を検討し、臨床応用を目指した取り組みを開始する予定であった。一方で、新型コロナウイルスの影響もあり、高リスク群における検証が実施できなかった。今後、本研究課題で得られた知見も踏まえ、糖尿病リスクの高い対象者あるいは耐糖能異常を有する対象者を含め検証を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 高橋将記	4. 巻 36
2. 論文標題 茶カテキンと抗肥満効果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Functional Food	6. 最初と最後の頁 44-48
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 高橋将記	4. 巻 16
2. 論文標題 体内時計と免疫 栄養・運動による健康増進の観点から	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 食と医療	6. 最初と最後の頁 43-49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 高橋将記	4. 巻 12
2. 論文標題 糖とエネルギー代謝	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 食と医療	6. 最初と最後の頁 48-53
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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7件（うち招待講演 4件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Masaki Takahashi
2. 発表標題 Timing effect of meal and functional food on postprandial glucose metabolism
3. 学会等名 The 14th International Congress of Physiological Anthropology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 将記、尾崎 真実帆、姜 文一、佐々木 裕之、深澤 真由子、岩上 珠生、林 佩群、金 鉉基、青山 晋也、柴田 重信
2. 発表標題 若年成人におけるクロノタイプならびに時計遺伝子発現と食後代謝との関連
3. 学会等名 第64回日本栄養改善学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 将記、尾崎真実帆、坪坂美来、深澤真由子、金鉉基、田原優、柴田重信
2. 発表標題 個々人の生体リズムと食後代謝との関連
3. 学会等名 第6回時間栄養科学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 将記
2. 発表標題 時間栄養学・時間運動学の肥満・糖尿病予防への応用とメタボローム活用の可能性
3. 学会等名 HMT メタボロームWebセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 将記
2. 発表標題 時間栄養学・時間運動学を活用した肥満・糖尿病予防
3. 学会等名 第17回日本栄養改善学会・中国支部学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 将記、金 鉉基
2. 発表標題 時間運動学的視点に基づく肥満・糖尿病予防
3. 学会等名 第76回日本体力医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 将記
2. 発表標題 食後・運動時代謝と時間栄養
3. 学会等名 日本スポーツ栄養学会 第7回大会（招待講演）
4. 発表年 2021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

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