

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11670

研究課題名（和文）個々人の体内時計に基づく食後糖代謝予測モデルの構築と糖尿病予防への応用

研究課題名（英文）Prediction model of postprandial glucose metabolism based on an individual circadian rhythms and its application to diabetes prevention

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） 4,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、個々の体内時計・生体リズムを考慮した食後血糖値予測モデルを構築し、糖尿病予防への活用を目指すこととした。また、食事や機能性食品の血糖値抑制効果の個人差をもたらす要因を探索し、個別化栄養学への応用を目指した。主な結果として、我々の研究データからは精度の高い血糖値予測モデルの構築には至らなかった。一方、食事や機能性食品摂取に伴う血糖値抑制効果は、摂取するタイミングや個々の腸内細菌叢により異なる可能性が示された。今後は、長期的な食事や機能性食品の摂取タイミングの違いが食後糖代謝の個人差や腸内細菌叢に及ぼす影響について検討していく必要があると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、食事や機能性食品の摂取による血糖値応答には個人差があり、その個人差を引き起こす要因が体内時計と腸内細菌叢にあると仮説を立て、研究を実施した。本研究の成果は、個々の生体リズムや食事タイミングに加え、常在的な腸内細菌叢の組成により血糖値応答が異なることが明らかになった。よって、食後血糖値における個人差要因の解明に寄与するとともに機能性食品や飲料の選択にも、1日の摂取タイミングや個々が有する腸内細菌叢を考慮することの重要性を示している。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to establish a prediction model of postprandial glucose metabolism based on an individual circadian rhythms, and to apply this model to diabetes prevention. We also explored the factors that cause individual differences in the glucose lowering effects of meal and functional food, and aimed to apply the results to precision nutrition. The main finding is that we have not been able to predict blood glucose levels with high accuracy from our data. On the other hand, it was shown that the effect of blood glucose lowering effects by diet and functional food intake may change depending on the timing of intake and individual intestinal microbiota.

研究分野：時間栄養学

キーワード：体内時計 食後血糖値 腸内細菌 機能性食品

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでの栄養・食生活分野の研究データの蓄積は、「日本人の食事摂取基準(2020年版)」に代表されるように集団を対象としたポピュレーションアプローチを可能にした。これにより栄養摂取不足による栄養問題は改善し、エネルギーの過剰摂取に伴う肥満や生活習慣病予防に関する基準やガイドラインも作成されている。実際に申請者らも、食事摂取基準に基づき様々な栄養・食生活に関する実験・介入研究を実施し、対象者の栄養・食生活の評価も「日本人の食事摂取基準」や各種ガイドラインに照らし合わせて実施してきた。一方で、個々のライフスタイルの多様化や社会構造の変化により、個々の状況が異なり、従来のポピュレーションアプローチに加え、個別化栄養学の重要性が高まっている。これまでは、栄養・食生活を含む多様な生活習慣に加え、個々の基本特性(性、年齢、健康状態など)や遺伝的背景まで考慮したオーダーメイド型の栄養・食生活の実現は非常に困難であった。しかし、近年のゲノム、メタボローム、マイクロバイオームなどに代表されるような生物学的な分析技術に加え、それを処理する機械学習などの情報技術、人工知能技術(AI)の発展は個別化栄養学の確立に向けた新しい波を引き起こしている。

近年では日々の生理指標(身体組成、行動リズム、睡眠・覚醒リズム、血圧、血糖値など)のアルゴリズムから個々にあった栄養・食生活を提案できる可能性を示唆する報告もある(Berry et al. *Nature Medicine*, 2020)。別の報告では、管理栄養士の処方した食事メニューとAIに予測・作成させた食事メニューを用意し食後血糖値に及ぼす影響を比較した結果、同等の効果が得られたことが報告されている(Zeevi et al. *Cell*, 2015)。しかしながら、栄養・食生活は国家・人種間でも異なり、食後血糖値を含む糖代謝反応は人種間でも異なるため、日本人を対象とした検証が必要である。また、申請者が進めている個々の体内時計や生体リズムの観点を取り込んだ時間栄養学的視点に着目した検証は行われていない。また緑茶や食物繊維などで血糖値抑制効果を検証した我々の臨床試験においてレスポンド(効果がある対象者)とノンレスポンド(効果がない対象者)が存在することが示されている(Takahashi et al. *J Nutr Biochem*, 2019, *Nutrients*, 2020)。これらの要因は明らかになっていないが、近年では個々の腸内細菌叢(マイクロバイオーム)が食後血糖値の個人差を引き起こす要因となっていることから(Berry et al. *Nature Medicine*, 2020, Kovatcheva-Datchary et al. *Cell Metabolism*, 2015)本研究ではこれらの関係も明らかにし、個別化栄養の応用ツールとして特定保健用食品や機能性食品の活用を目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、個々の体内時計・生活リズムを考慮した食後血糖値予測モデルを構築し、糖尿病予防への活用を目指すこととする。また、特定保健用食品や機能性食品の血糖値抑制効果の個人差をもたらす要因を探索し、個別化栄養学への応用を目指す。本研究課題の仮説として、これまでの我々の検討が、性・年齢などの基本特性、体格指標、健康状態に加え、食事条件などの実験条件を一定にした中で実施しているデータであることから、それら以外の要因があると考えている。一つは、朝型・夜型などの体内時計の表現型(遺伝的素因)、二つ目は、日々の生活リズム(食事タイミング・入眠・起床時間)、三つ目は、個々の腸内細菌叢である。本研究は、機能性食品・飲料の個別化栄養への応用ツールとしても活用できる可能性がある。

3. 研究の方法

【研究課題】健康な成人を対象として日常生活下における様々な生体情報を1週間程度取得した。なお2日間は、規定食を提供し、食事負荷試験を実施した。評価項目は、持続型血糖値センサー(評価期間は連続的に計測)、腸内細菌叢、栄養・食生活の評価(食事タイミング・食習慣に関する質問紙調査)、基本特性(性、年齢など)、体格指標(身長、体重、BMI、体脂肪、筋肉量など)、活動量(3軸加速度計)、心拍数・血圧、その他の生活習慣などの質問紙調査などを実施した。

【研究課題】朝食と夕食時における代謝応答ならびに血中代謝物質の網羅的解析を行い、食事タイミングと絶食時間に着目した食後代謝の比較を行った。研究(1):29名の若年男女に朝食試行(8時)と夕食試行(17-18時:昼食有り)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、血糖値、血中インスリン濃度を測定した。研究(2):15名の若年男女に朝食試行(8時)と夕食試行(17-18時:昼食無し)の2試行を実施した。その他の条件は、研究(1)と同様にした。対象者のうち5名は、空腹時と食後60分にヒューマンメタボロームを用いた血中代謝物質の網羅的解析を実施した。

【研究課題③】健康な若年者12名(40歳未満)を対象とした。各対象者は、(1)朝のプラセボ試行(08:00;MP試行)、(2)夕方のプラセボ試行(18:00;EP試行)、(3)朝のMLE試行(08:00;

MM 試行) および(4) 夕方の MLE 試行(18:00; EM 試行)の合計 4 試行を行った。すべての試行において 10 時間以上の絶食時間(水以外のすべての飲食物を摂取しない)を設けた。MP 試行と MM 試行においては、08:00、EP 試験と EM 試験においては、18:00 に来研するように依頼した。すべての試験で、空腹時ならびに食後 30、60、120、180 分後に採取した。血液中の評価指標は、グルコース、インスリン濃度であった。試験食は、総エネルギー量を各対象者における推定平均エネルギー必要量の 40%に調整した高炭水化物食とした。また、対象者は、朝食または夕食時に、プラセボ錠(セルロース、各錠剤 6 錠/1mg/合計 6mg、DNJ なし)または DNJ を含む桑の葉エキス(MLE 錠)(DNJ、各錠剤 6 錠/1mg/合計 6mg)のいずれかを摂取した。さらに、各試行以外の期間に検便を採取し、個々の腸内細菌叢を評価した。

【研究課題】 健常若年男性 13 名を対象とし、1) PHGG 試行、2) プラセボ試行の 2 試行を行う二重盲検クロスオーバー試験を実施した。対象者は、試行前に糞便を採取し、腸内細菌叢を評価した。各試行では、朝食時、昼食時に規定食とともに PHGG あるいはプラセボを摂取し、夕食は規定食のみを摂取した。持続型グルコース濃度測定器を用いて朝食、昼食、夕食時の間質液中のグルコース濃度を測定し、試行間の比較を実施した。また、各食後における曲線下面積(AUC)ならびに最大値を算出し、AUC と最大値の低下率から R 群(7 人)、NR 群(6 人)に分け、個々の腸内細菌叢との関連を検討した。

4. 研究成果

【研究課題】 本研究課題を通して、若齢者から中高年者に至るまで様々なライフステージにおける食後血糖値の評価、各種健康関連指標の評価、実験室ベースの食事負荷試験にてデータを蓄積してきた。今後の予定として、これまでの研究データのデータベース化を進める。現時点で、食後血糖値を主要評価項目とし、機械学習を行い、個々の食後血糖値を予測するアルゴリズムを検討しているが、精度の高い血糖値予測モデルの構築には至っていない。現在、海外における血糖値予測モデルでの検証を進めているが、耐糖能の国家間の違いや腸内細菌叢も国家間でタイプが異なるため、海外での予測モデルの適用は困難であると考えられる。よって、国内のデータベースの蓄積とそのデータを用いた他の機械学習や分析手法による血糖値予測を検証するとともに、今後も対象数を蓄積していくことが重要である。

【研究課題】 研究(1): 血糖値は、夕食後 120 分時点において朝食試行と比較して夕食試行で有意な高値を示した($P < 0.01$)。インスリン濃度は、試行間の違いは認められなかった。研究(2): 血糖値は夕食後 60 分、120 分時点において朝食試行と比較して夕食試行で有意な高値を示した($P < 0.01$)。インスリン濃度は、食後 30 分時点において夕食試行と比較して朝食試行において有意な高値を示したが($P < 0.01$)、30 分以降は夕食試行で高い傾向を示した。また研究(2)の結果から、血中代謝物質の PLS 解析から、食事前および食事のタイミング(朝食・夕食)で区分されることが明らかになった(寄与率: PLS1(食事前) = 47.4%、PLS2(食事タイミング) = 35.3%)。朝と夕方試行間で食時前後の変化率で個々の代謝物を比較した結果、オキソペンタン酸、トリゴネリン、グルタミン酸、フェニルアラニンに有意差がみられた($P < 0.05$)。以上の結果から、日中の長時間の絶食(昼食欠食)は、その後のインスリン機能を低下させ、夕食時における耐糖能を低下させる可能性が示された。また、朝食と夕食時の代謝動態は異なるパターンがみられ、複数の代謝物質では、食事前の変動に食事タイミングによる違いが認められた。

本研究の成果は、国内の関連学会でポスター発表ならびにシンポジウム講演を行い、今後、国際誌への論文投稿を進める予定である。

【研究課題③】 EM 試行における食事摂取後 120 分のグルコース濃度は、EP 試行におけるグルコース濃度と比較して有意に低いことが示された($P < 0.01$)。また、EP 試行と比較して EM 試行におけるグルコース濃度の iAUC は有意に低いことが示された($P < 0.01$)。また MM 試行における食後 120 分のインスリン濃度($P < 0.05$)は、MP 試行におけるインスリン濃度と比較して有意に低いことが示された。また、EM 試行における食後 180 分のインスリン濃度($P < 0.05$)は、EP 試行と比較して有意に低いことが示された。

本研究において、夕食時に MLE を摂取すると、グルコース濃度の iAUC と食後グルコース濃度の上昇が有意に抑制されることが明らかになった。これらの結果から、夕食時の MLE 摂取は、糖尿病発症に関連する耐糖能の改善に有効であることが示唆された。また、本研究は時間栄養学の観点から、抗糖尿病効果を高めるための MLE 摂取のタイミングに関する新規のエビデンスを提供するものと考えられる。さらに、個々の腸内細菌叢の評価から、Blautia 菌を多く有する対象者ほど MLE 摂取による血糖値抑制効果が高い傾向が認められた。よって、栄養素や食事による血糖値抑制作用の検証では、個々の腸内細菌叢との検討をみていくことも重要である。

本研究成果は、国内の関連学会で口頭発表を行い、国際誌に掲載された(Takahashi et al. Eur J Clin Nutr, 2023)。今後は、長期的な MLE の摂取タイミングの違いが食後糖代謝や糖尿病リスクに及ぼす影響について検討していく必要があると考えられる。

【研究課題】 グルコース濃度は、プラセボ試行と比較して PHGG 試行で夕食摂取後 45 分に有意

に低かった ($p < 0.01$)。R 群では、PHGG 摂取により食後 45 分、60 分、105 分のグルコース濃度が有意に低かった ($p < 0.05$)。AUC ならびに最大値も R 群で有意に低値を示したが ($p < 0.01$ 、 $p < 0.001$)、NR 群では試行間に有意差は認められなかった。また、Firmicutes 門の存在量とグルコース濃度の最大値の低下率に有意な負の相関が認められた ($r = -0.676$, $p < 0.01$)。さらに、R 群では Firmicutes 門の存在量が有意に低値を示した ($p < 0.01$)。

本研究では、食物繊維の摂取による血糖値抑制効果には個人差があり、その個人差を引き起こす要因が腸内細菌叢にあると仮説を立て、PHGG 摂取による血糖値抑制効果と、常在的な腸内細菌叢の関係性について検証を行った。その結果、PHGG 摂取により夕食時において Placebo 摂取と比較して有意にグルコース濃度を低下させることが示された。また、血糖値抑制効果と Firmicutes 門には相関関係が見られたことから、PHGG 摂取による血糖値抑制効果は常在的な腸内細菌叢の組成により影響を受ける可能性が示唆された。

本研究の成果は、国内の関連学会でポスターならびに口頭発表を予定しており、今後、国内外のシンポジウムなどを通じた成果発表や国際誌への論文投稿を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takahashi Masaki, Mineshita Yui, Yamagami Jumpei, Wang Chunyi, Fujihira Kyoko, Tahara Yu, Kim Hyeon-Ki, Nakaoka Takashi, Shibata Shigenobu	4. 巻 77
2. 論文標題 Effects of the timing of acute mulberry leaf extract intake on postprandial glucose metabolism in healthy adults: a randomised, placebo-controlled, double-blind study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 468 ~ 473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41430-023-01259-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Xiao Keyi, Furutani Akiko, Sasaki Hiroyuki, Takahashi Masaki, Shibata Shigenobu	4. 巻 15
2. 論文標題 Effect of a High Protein Diet at Breakfast on Postprandial Glucose Level at Dinner Time in Healthy Adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15010085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Masaki, Tahara Yu	4. 巻 68
2. 論文標題 Timing of Food/Nutrient Intake and Its Health Benefits	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 S2 ~ S4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.68.S2	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 Takahashi Masaki, Fukazawa Mayuko, Tahara Yu, Kim Hyeon-Ki, Tanisawa Kumpei, Ito Tomoko, Nakaoka Takashi, Higuchi Mitsuru, Shibata Shigenobu	4. 巻 40
2. 論文標題 Association between circadian clock gene expressions and meal timing in young and older adults	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chronobiology International	6. 最初と最後の頁 1235 ~ 1243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07420528.2023.2256855	査読の有無 有
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16件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 高橋将記
2. 発表標題 ライフステージと時間栄養学
3. 学会等名 第9回日本時間栄養学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋将記
2. 発表標題 ヒトの時間栄養学・時間運動学のエビデンスの現状と課題
3. 学会等名 第29回日本時間生物学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王春弋、峯下由衣、藤平杏子、田原優、金鉉基、中岡隆志、柴田重信、高橋将記
2. 発表標題 日中の絶食は夜間の絶食と比較して食後血糖値を高める
3. 学会等名 第76回日本栄養食糧学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 峯下由衣、高橋将記、山上隼平、王春弋、藤平杏子、田原優、金鉉基、中岡隆志、柴田重信
2. 発表標題 1-デオキシノジリマイシン摂取の食後血糖値抑制効果は朝食より夕食で高い
3. 学会等名 第76回日本栄養食糧学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王春弋、尾崎真実帆、峯下由衣、藤平杏子、田原優、金鉉基、中岡隆志、柴田重信、高橋将記
2. 発表標題 昼食欠食が耐糖能およびインクレチンに与える影響
3. 学会等名 第9回日本時間栄養学会
4. 発表年 2022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
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

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 個別化栄養学の確立と社会実装に向けた取り組み
3. 学会等名 Tokyo Tech Research Festival (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福家冴佳、尾崎真実帆、藤平杏子、金鉉基、中岡隆志、柴田重信、高橋将記
2. 発表標題 ヒトの朝食と夕食における酸化ストレスならびに抗酸化能力の変動
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋将記、王春弋、峯下由衣、藤平杏子、田原優、金鉉基、中岡隆志、柴田重信
2. 発表標題 時間栄養学的視点に基づく食後の血中代謝物質の網羅的解析-食事タイミングと絶食時間に着目した検証-
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaki Takahashi
2. 発表標題 Chrono-nutrition and health promotion
3. 学会等名 The International Conference on Adaptations and Nutrition in Sports (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Saeka Fuke, Kyoko Fujihira, Chunyi Wang, Masaki Takahashi
2. 発表標題 Effects of the timing of meal and sulforaphane intake on postprandial oxidative stress and antioxidant capacity in healthy adults
3. 学会等名 The International Conference on Adaptations and Nutrition in Sports (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋将記
2. 発表標題 ヒトの時間栄養学・時間運動学のエビデンスの現状-代謝・内分泌系に着目して-
3. 学会等名 第29回精神神経内分泌免疫学 (PNEI) 研究集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福家冴佳、藤平杏子、田原敦志、酒井哲志、王春弋、費薇、大橋海音、鍛島秀明、高橋将記
2. 発表標題 健康成人における胃排出速度と体内時計・生体リズムとの関連
3. 学会等名 第10回日本時間栄養学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 酒井哲志、藤平杏子、大橋海音、福家冴佳、WANG CHUNYI、FEI WEI、安部綾、田原優、高橋将記
2. 発表標題 グアーガム分解物の摂取による夕食時の血糖値抑制効果に関する研究
3. 学会等名 第10回日本時間栄養学会学術大会
4. 発表年 2023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
---------	---------