



食品・栄養成分と生体概日リズムの相互作用に関する研究

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構/食品総合研究所 主任研究員 大池 秀明

はじめに

人類を含め、地球上の多くの生物は体内時計と呼ばれる内因性概日リズムを備えている。体内時計は全身の個々の細胞に存在するが、動物の場合は機能面から、活動時刻を支配する脳の中枢時計と、各組織における生理作用を支配する末梢時計に二分される。中枢時計は主に明暗サイクルに同調し、末梢時計は食事リズムに同調する。私は、食事情報により末梢時計が規定されるのであれば、食事内容や食品成分によっても体内時計が変化するのでないかと考えた。研究開始時点(2007年)において、個々の食品成分が体内時計に影響を与えるという報告は皆無に等しかった。

1. レスベラトロールによる哺乳類培養細胞の概日リズム変化

ラット由来の線維芽細胞株(Rat-1)を利用し、*in vitro*で時計遺伝子の概日発現リズムを可視化し、そこに様々な食品成分を添加してリズムに影響を与えるものを探索した。その結果、赤ワインに含まれるポリフェノールとして知られるレスベラトロールに、時計遺伝子の概日発現リズムを変化させる作用があることを見出した(Oike and Kobori 2008 BBB, 時間生物学会: 図1)。これは、特定の機能性食品成分が体内時計を動かすことを示した初めての報告となった。

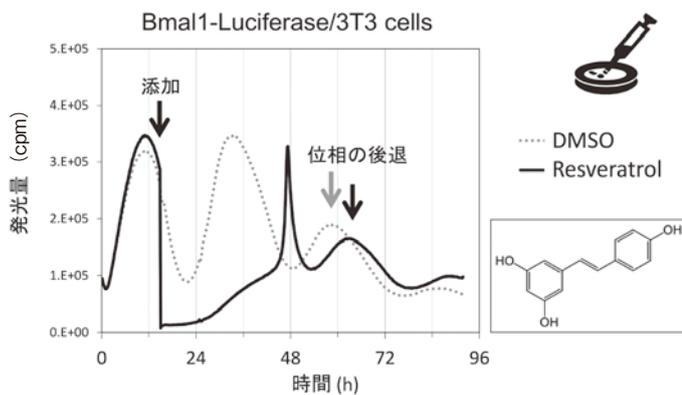


図1 レスベラトロール添加による細胞概日リズムの位相変化

2. 高食塩食による末梢体内時計の前進作用

その後、*in vivo*での解析に重点を移し、高食塩食がマウスの末梢体内時計を前進させることを見出した(Oike *et al.*, 2010 BBRC)。高食塩食を2週間以上自由摂食させておくことのみで、中枢時計は変化しないが、肝臓、腎臓、肺などの末梢時計が約3時間前進していた。メカニズムとして、高食塩食は通常食よりも食後血糖の上昇が急激であり、食事による末梢時計のリセットシグナルが強く入ることにより前進することが示唆された。肝臓でマイクロアレイ解析を行ったところ、各種代謝関連遺伝子の概日発現リズムもすべて3時間程度前進しており、組織の生理リズム全体が体内時計に同調して前倒しになっていると考えられ

た。高食塩食摂取による高血圧や代謝異常などの生活習慣病の発症には不明な点が多く、体内時計変化の観点から説明できるかもしれない。いずれにせよ、特定の食事成分が、動物の体内時計を変化させることを明らかにしたのは、高脂肪食に続く、世界で2例目の仕事となった。

3. カフェインによる体内時計の伸長

さらに、カフェインが*in vitro*および*in vivo*の両方で体内時計を伸長させることを見出した(Oike *et al.*, 2011 BBRC)。まず、*in vitro*の培養細胞(ヒトU2OS, マウス3T3)で濃度依存的な体内時計伸長作用が確認された。続いて*ex vivo*のマウス肝臓片および脳スライス培養でも同様の結果が得られた。最後に、マウスにカフェイン溶液を飲用させたところ、やはり濃度依存的な概日行動リズムの伸長作用が認められ、市販のインスタントコーヒーでも同様の作用が確認された(デカフェのコーヒーでは効果なし; 図2)。

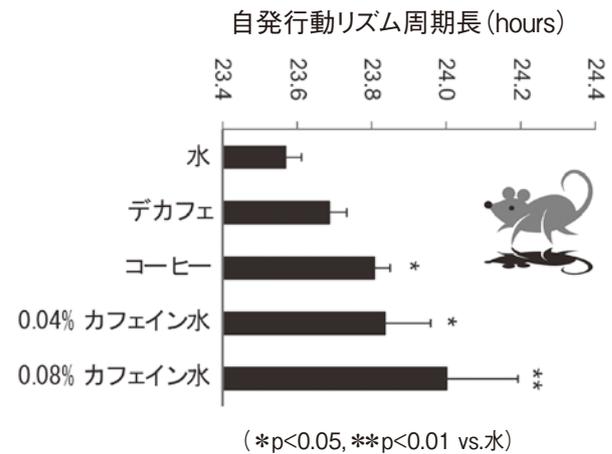
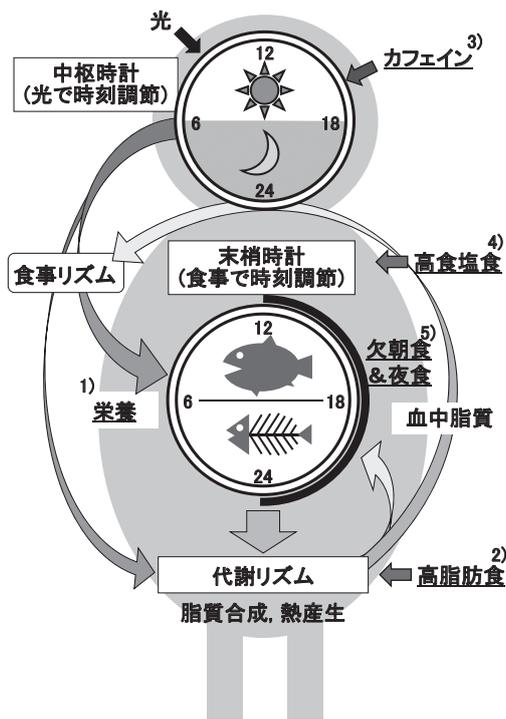


図2 カフェイン飲用によるマウス行動周期の伸長

4. 食事による末梢体内時計のリセット機構の解明

食事時刻に合わせて末梢時計がリズムを刻む機構を調べるため、まず、マウスを使って、食餌時刻が肝臓の時計に与える影響を調べた。その結果、1回の食餌時刻を変化させるだけで、マウスの肝臓時計は最大4時間ほど変化することが明らかになった(Oike *et al.*, 2011 PLoS One)。さらに、これを利用して、体内時計の同調に必要な栄養素を検証し、糖(炭水化物)とアミノ酸(タンパク質)の混合栄養が必須であることを明らかにした。つまり、ヒトに当てはめると、朝食により体内時計をリセットする(体内時計に朝であることを知らせる)ためには、パン、ジュースなどの炭水化物ばかりでは効果が不十分である可能性が高く、卵などのタンパク源を同時に摂取することで充分なりセット効果が期待できるものと想定される。朝食のバランスが午前中の知的作業効率や仕事量に影響を与える(おにぎりのみは、同カロリーの定食よりも仕事の効率が落ちる)という報告があり、まさに体内時計のリセットによる効果ではないかと解釈可能である。



## 時間栄養学(Chrono-nutrition)

◇栄養/食品成分による体内時計の調節

- 1) 朝食(糖+アミノ酸)により体内時計がリセットされる
- 2) 高脂肪食は体内時計を伸長・減弱させる
- 3) カフェインは体内時計を伸長させる
- 4) 高食塩食は末梢体内時計を前進させる

◆食事時刻による栄養効果の違い

- 5) 朝食抜き、夜食、時差ボケは太りやすい

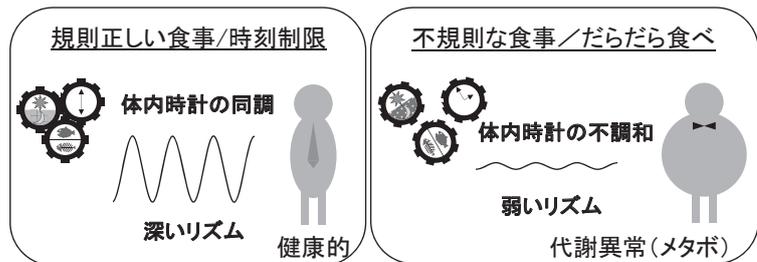


図3 時間栄養学の紹介

5. 時差ボケモデルによる肥満の誘導と食事時刻固定による予防  
ヒトの疫学調査から、看護師や工場の交替勤務(シフトワーク)は肥満や代謝異常のリスクを高めることが指摘されているが、その機序については、ほとんど不明である。そこで、マウス飼育の明暗サイクルを週2回6時間ずつ前進させることのみで、簡単に肥満を誘発する時差ボケ(シフトワーク)肥満モデル実験系を構築した(Oike *et al.*, 2015 BBRC)。この実験系では、通常食を使用し、明暗サイクルを定期的に前進させるだけで、摂食量は増えずに体重が増加し、脂肪の蓄積やグルコース不耐性が認められることから、時差ボケ(シフトワーク)誘発肥満の良いモデルになると考えられる。また、明暗サイクルは時差ボケ環境のままでも、食餌時刻を固定することで肥満の誘発が抑えられたことから、肥満の原因は光そのものではなく、食餌時刻の時差ボケに起因することが明らかとなった。今後、体内時計によるエネルギー代謝制御機構を明らかにし、不規則な食生活で肥満が誘発されるメカニズムの解明を目指している。

おわりに

食品は生命を維持するためのエネルギー源という根本的な価値に加え、嗜好性や生体調節機能(健康機能)といったヒトを魅了する要素を併せ持っている。上述の通り食品・栄養成分と体内時計は相互に作用しあっており、高食塩食やカフェインなど、我々が日常的に摂取する食品成分で、実際に動物の体内時計は変化している。また、食事摂取時刻の違いにより、同じカロリーの摂取でも代謝に与える影響は異なっており、最近では、体内時計の概念を取り入れた新たな栄養学の枠組みが作られている(時間栄養学:図3)。規則正しい食習慣は、規則正しい体内リズム

を生み、身体が本来有する生理機能を充分に発揮して、健康で充実した生活につながると考えられる。時間栄養学は、このような食育や健康増進において非常に重要な知見を提供する学問分野であり(Oike *et al.*, 2014 Curr Nutr Rep), 2014年には時間栄養科学学会の立ち上げに至っている。現在は、新たな研究展開として、機能性食品研究に応用させ、機能性の効果がより高く現れる摂取時刻の研究に取り組んでいる。このように、時間栄養学は、食育や健康増進への科学的根拠となる学問であると共に、機能性食品や健康食品への産業応用も期待できるまさに実学であり、今後の農芸化学の発展に大きく貢献するものであると考えている。

謝辞 本研究は、農研機構/食品総合研究所において、多くの研究協力者の支援を受けて遂行されました。まず、日頃の研究生生活の支えとなっている妻、両親に感謝を伝えます。そして、新しい研究課題への挑戦を支え続けていただいている小堀真珠子ユニット長、並びに、機能性評価技術ユニットのメンバーに感謝の意を表します。また、体内時計研究に関して、様々なご指導ご協力を賜っております産業技術総合研究所・生物時計グループの大石勝隆先生、石田直理雄先生、並びに、グループメンバーに感謝申し上げます。東大農学部時代より10年以上に渡りご指導・ご鞭撻を賜っております、東京大学大学院農学生命科学研究科の阿部啓子先生、並びに、生物機能開発化学研究室関係者の皆様に感謝の意を表します。最後に、農芸化学会の活動を共にしているさんわかメンバー、そして、温かいご支援を頂いております三輪清志産学官学術交流委員長・副会長、並びに、関係者の皆様に心より御礼申し上げます。