

# 時間栄養学

～時計遺伝子と食事のリズム～

# 時間生物学

**生物の周期的現象の研究領域**  
**寿命・季節・月・日などを単位とする**  
**生物のリズム**

# 生物がもつ4つの時計1---エイジング研究の最前線2004引用---

夜明けとともに花開くアサガオ・秋に南へと旅するカモ？

## 第一の時計---インターバルタイマー

基底核には線条体という構造があり、そこでは非常に多くの神経結合でつながった神経細胞と、知覚・記憶・思考をつかさどる脳の中核である大脳皮質による高次の認識能力の協同作用。

黄信号のときに、ブレーキを踏むか、アクセルを踏むか、瞬時に計算して判断ストップウォッチと同じ機能で、学習しながらタイマーをリセットする。

## 第二の時計---体の中の24時間リズム

脳の視交叉上核という神経細胞の塊には中枢時計遺伝子がリズムを刻む。体温は毎日午後遅くか夕方早くにピークに達し、起床する数時間前に最も低い血圧が上昇し始めるのは大体午前6時から7時の間。ストレスホルモンであるコルチゾールの分泌は夜より朝の方が10〜20倍も高い。視交叉上核が血圧・体温・活動レベル・覚醒度などのリズムを駆動していることが明らか。体のさまざまな機能を昼夜の周期に同調させている。

2002年にハーバード大学の研究者たちは、24時間周期で発現が変動するような遺伝子をマウスの心臓と肝臓で合わせて1000以上も発見。両組織では遺伝子の種類が異なり、概日リズムの位相もずれていた。心臓の遺伝子発現がピークに達する時間は、肝臓のものとは何時間もずれている。肝臓は消化において重要な役割を果たしているから、毎日の食事のリズムが影響しても不思議はない。

# 生物がもつ4つの時計2—エイジング研究の最前線2004引用—

## 第三の時計——四季をつかさどる時計

ほとんどの動物は、はっきりした季節周期を持っていて、毎年決まった時期に移動、冬眠 交尾、換羽などを行う。季節周期も昼と夜の長さをはかる概日時計により管理されている。視交叉上核と松果体が暗さを感知しメラトニンを分泌。ハムスターは1日の明暗の長さが12時間か12時間15分なのかを区別できる。明暗が12時間のときは性腺は発達しないが、12時間15分なら発達する。

現代文明は人類の季節に対する感受性をなくした。人間は眠る時刻が変わっても、一年中同じ時刻に起きる傾向があることが明らかになっている。たいていはイヌの散歩や通勤・通学などのためだ。そのため特に緯度の高い地域では、冬になると夜明けの2～3時間前に目を覚ます人が多くなる。そういう人たちの睡眠覚醒周期は、光の合図とは時間帯がずれてしまう。冬季うつ病などと呼ばれる病気は日照時間と日常生活が一致していないことで説明できる。米国では10月から3月までの数カ月間に、大人の20人に1人が季節性感情障害になり、体重増加や無気力、疲労などの抑うつ症状を訴える——人類の季節周期の痕跡

## 第四の時計——寿命は変えられない？

寿命をはかる時計に今のところ最も近いと考えられているのは細胞分裂時計だ。

この時計は、細胞分裂の回数を記録する。砂の1粒1粒が1回の細胞分裂をあらわす砂時計のようなものだ。砂時計の砂粒に限りがあるように、人間の正常な体細胞が分裂する回数にも限界があるらしい。体細胞を培養すると60～100回は細胞分裂が起こるが、その後は止まってしまう。「とつぜん成長しなくなってしまう」

細胞分裂の回数を規定する要因として「テロメア」やその他の因子の研究が進行中。

「おそらく神経細胞はほとんど分裂しないから神経系細胞は老化とは無縁。一方、免疫系老化には細胞老化が深く関係しているだろう」

# 時間栄養学～時計遺伝子と食事リズム～

栄養学を時間生物学の位置から研究する学問。  
覚醒睡眠などで広く知られている  
日周リズムを対象。  
体内時計と食事の関係は  
「時間栄養学」というひとつの学問として  
食育・予防医学・健康科学などの分野で研究

時間栄養学の理論は  
アンチエイジング浦添モデルの方性  
が間違っていなかったことを  
示唆している。

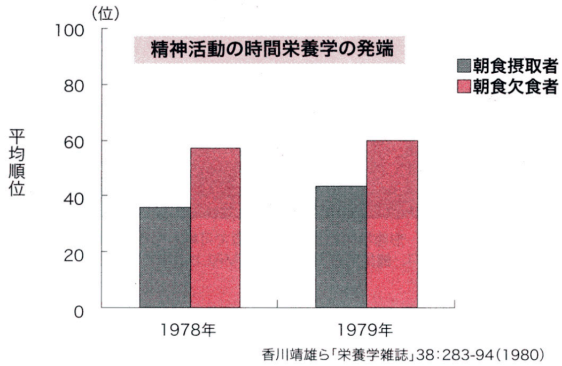
この稿の引用は「時間栄養学」から

# 時計遺伝子と食事リズム

-----時間栄養学(2009)引用-----

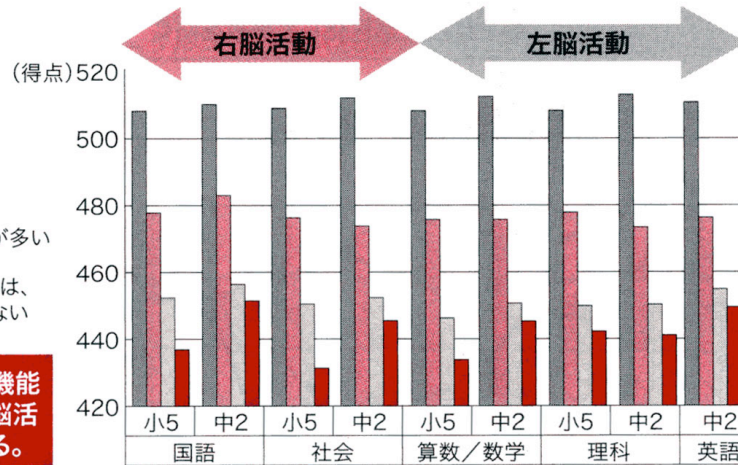
## 朝食摂取者と欠食者の学業成績の順位

朝食を摂取した学生は学業成績が高い  
全寮制、同一授業、同一食堂の自治医大生を対象

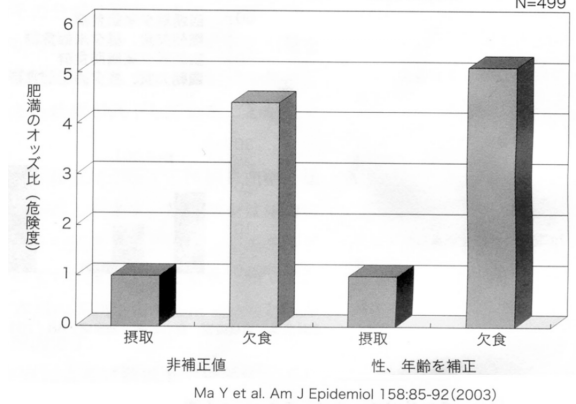


必ずとる  
たいていとる  
とらないことが多い  
まったく、または、ほとんどとらない

右脳左脳機能に共通の脳活性化がある。

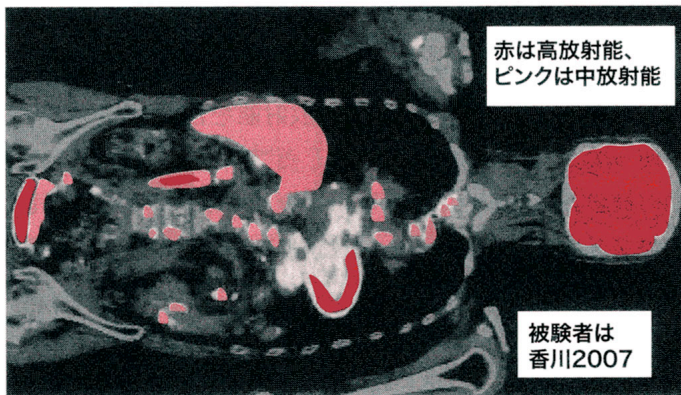


## 朝食欠食による肥満の頻度予測値



## <sup>18</sup>F-デオキシグルコース投与後の陽子CT像

朝食欠食後は脳にはグルコース代謝が集中して脳の活動の維持を図る。  
血糖低下で脳機能低下。



脳、心臓、肝臓の活発な糖代謝が見られる

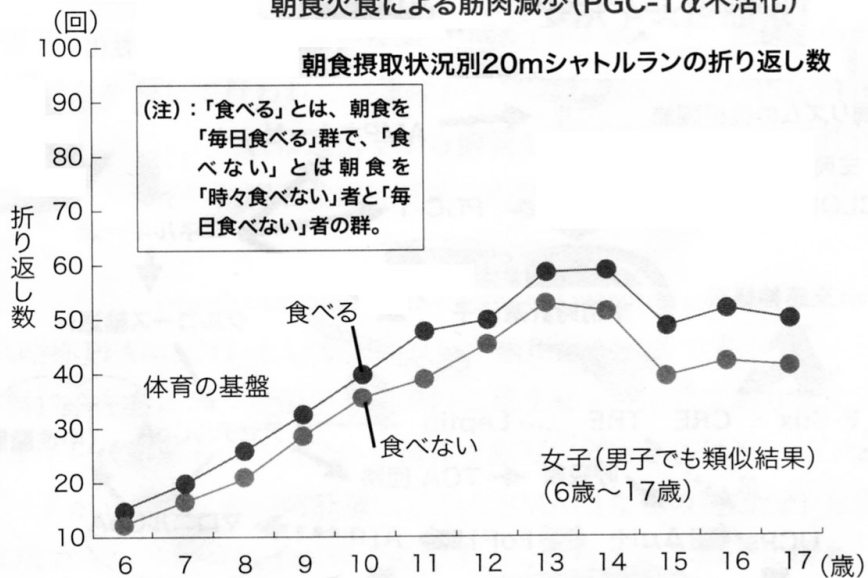
## 朝食と脳の活動・肥満との関係

朝食をとるかとらないかで、学業成績に明確な影響。朝食の摂食が、学業成績を左右する大きな決定要因。脳のエネルギー源にはグルコース。朝食は海馬のグルコース量を増やし、成績が向上。

肥満の人でも、朝食を欠食すると、肝臓のグリコーゲンが減ってくれば、筋肉を取り崩してでもグルコース代謝を行い脳の活動を維持。

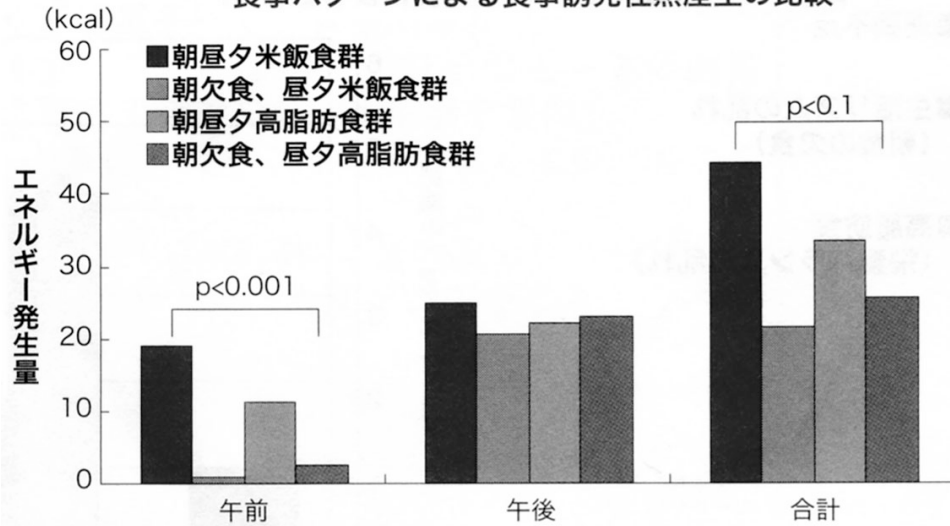
筋肉減少は体力と基礎代謝の低下を招き、朝食欠の減食を続けても、昼夜の食事量の増大により太ることになる。朝食欠での減量は不可能。

### 朝食欠食による筋肉減少(PGC-1 $\alpha$ 不活化)



文部科学省 体力運動能力調査結果(2005)

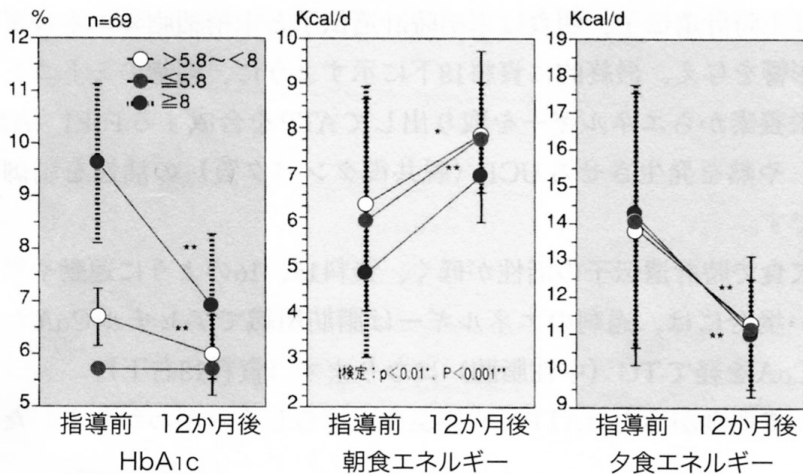
### 食事パターンによる食事誘発性熱産生の比較



永井成美、坂根直樹、森谷敏夫「糖尿病」48:761-70(2005)

### 指導前後のHbA1cと朝食・夕食エネルギーの変化

朝食を増やして夕食を減らすと血糖が正常化する。  
日本人の夜型生活が糖尿病増加の一因



足立香代子「栄養学雑誌」56:159-70(1998)

### 朝食欠食による筋肉減少(PGC-1 $\alpha$ 不活性化)

時計遺伝子活動とエネルギー代謝の相互作用の機構は、細胞の中のさまざまな要素を介して行われ、中でも重要なのがPGC-1 $\alpha$ というタンパク質。これは遺伝子から情報を転写するとき共活性化因子として、エネルギー代謝と給餌性(食餌性)リズムの時間遺伝子を統括。給餌性リズムの乱れはPGC-1 $\alpha$ 不活性化を招き、運動能力を低下させ、肥満の原因となる。

### 1日に同エネルギー量の米飯食か高脂肪食の朝食の有無で合計4群で調査。

米飯朝食-脳の唯一のエネルギー源である糖質を摂取-心身が朝から活性化。1日合計エネルギー発生量が4群で最も高い。朝食欠食-午前の活力が減るだけでなく、1日合計のエネルギー発生量が減り太ることになる。

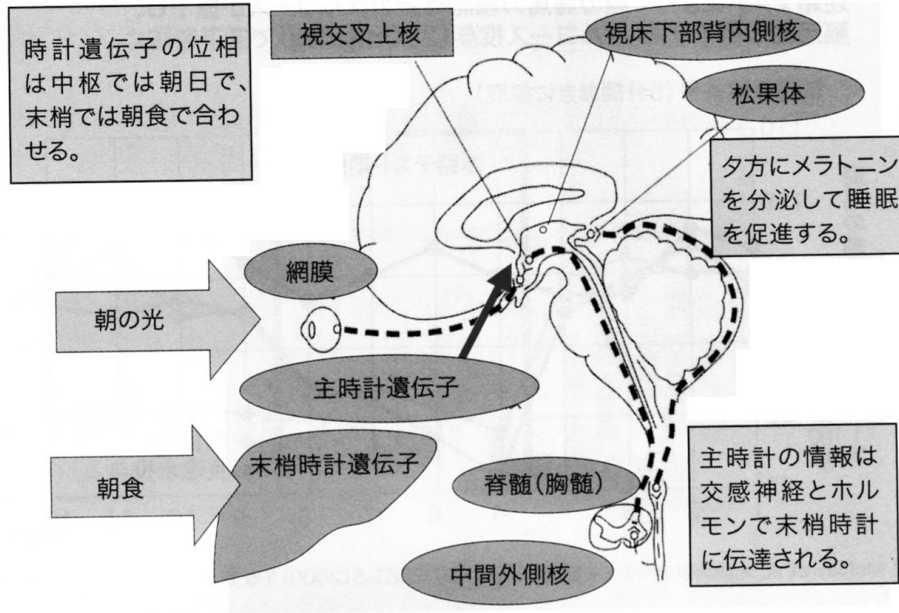
高脂肪食-脳は脂質を使えない。欠食よりはエネルギー発生量が多いが、米飯食には及ばない。

朝食を摂取した人としなかった人とで、体外への熱放出量は朝食を欠食した人のほうの体温が低く、エネルギー代謝も低下。

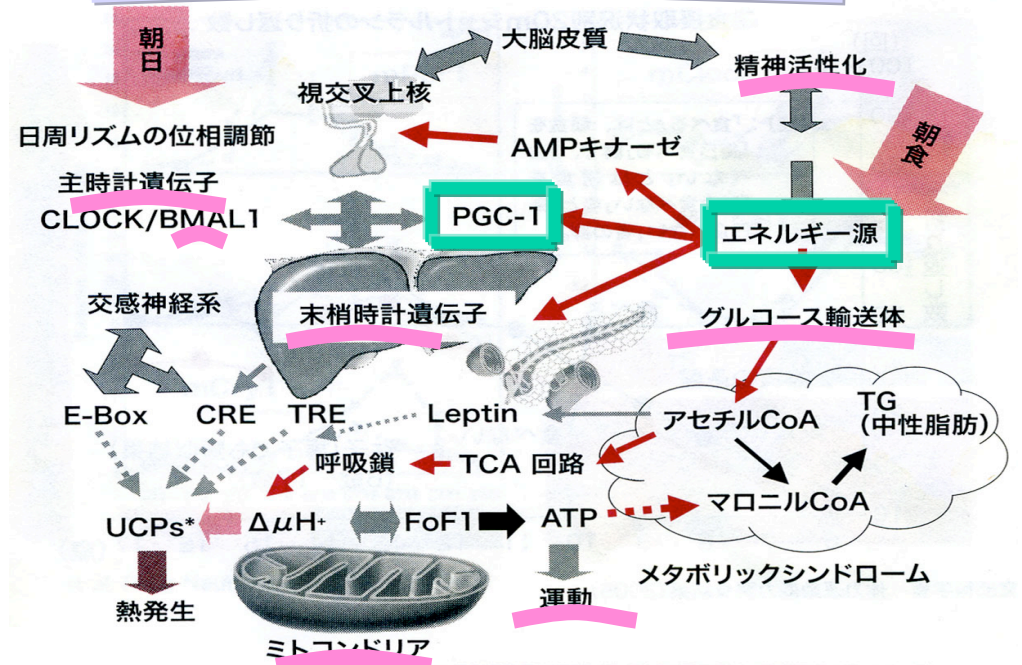
### 栄養指導に時間栄養学を

エネルギー量を変えずに朝食を増やして、夕食からその分だけ減らすことによって、重症の糖尿病患者のHbA1cが減少。

朝の光と朝食が時計遺伝子に与える影響(模式図)

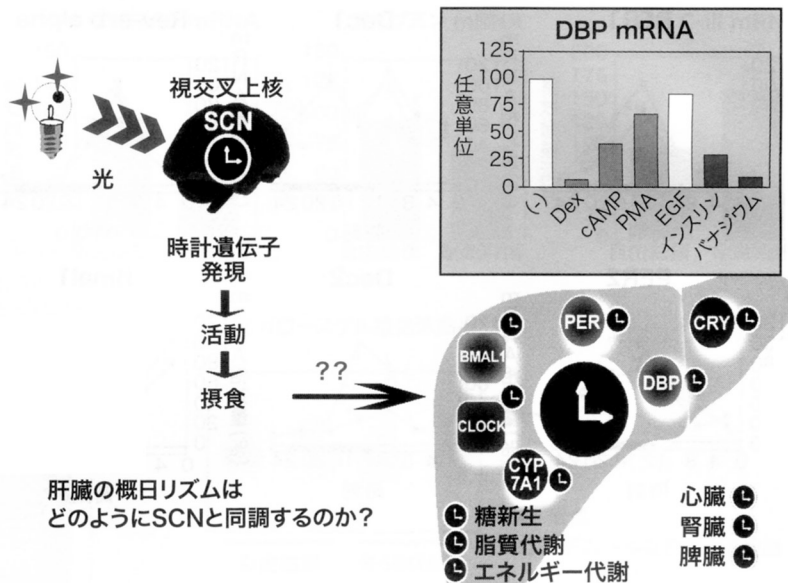


朝食が時計遺伝子に関係し、活力を生み出すしくみ(模式図)



Kagawa Y et al. Current Topics in Biochemical Research 9:1-28(2007)

哺乳動物における肝臓時計と中枢時計との同調機構



### 朝の光と朝食が時計遺伝子に影響を与える

主時計遺伝子は、朝の光で位相を毎朝修正し、概日リズムを1日24時間の日周リズムに変え、末梢時計遺伝子の位相に影響。末梢時計遺伝子は肝臓・肺・腎臓・心臓・筋肉などに存在し朝食など摂食活動で位相を修正、主時計遺伝子に影響。

### 第2章-時計遺伝子と食餌リズム (柴田重信)

朝食が肝臓の時計遺伝子のリセットに重要な役割を果たしている。朝食の量が多いと夕食をあまり食べなくてもほとんど変化しない。逆に夕食を沢山食べると時計が後ろにずれてくる。

### 第3章-肝細胞の時間栄養学 (小田裕昭)

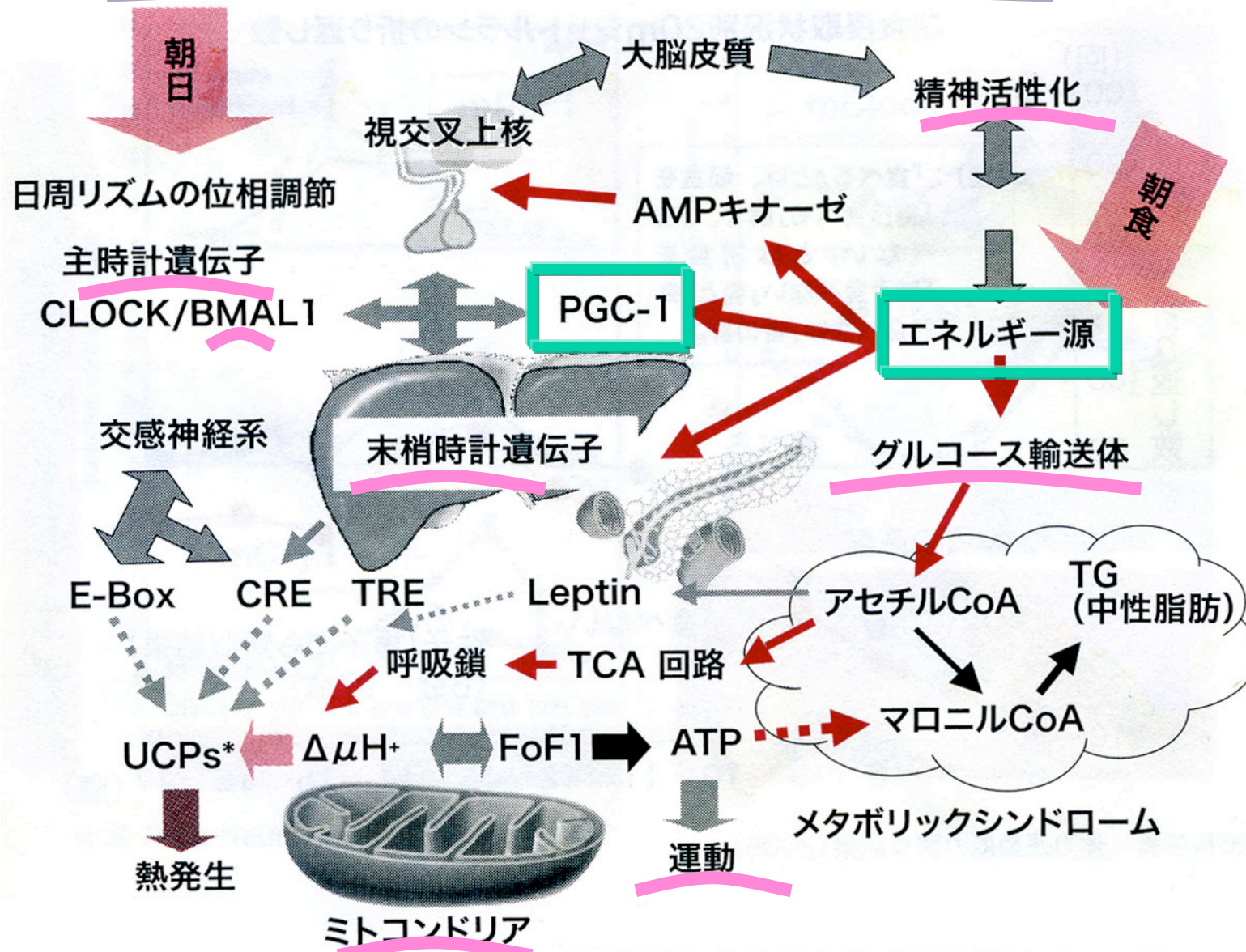
肝臓の時計遺伝子は、視交叉上核とは別に摂食によって独立。末梢の時計の同調には、食事のタイミングが重要。インスリンが重要な役割を果たしている。

### 第6章-肝細胞の時間栄養学 (榛葉繁紀)

BMAL1は概日リズムを制御するタンパク質で夜間に増加する。脂肪細胞における脂肪酸・コレステロール合成を活性化し、脂肪酸分化を制御、脂質の蓄積を増大

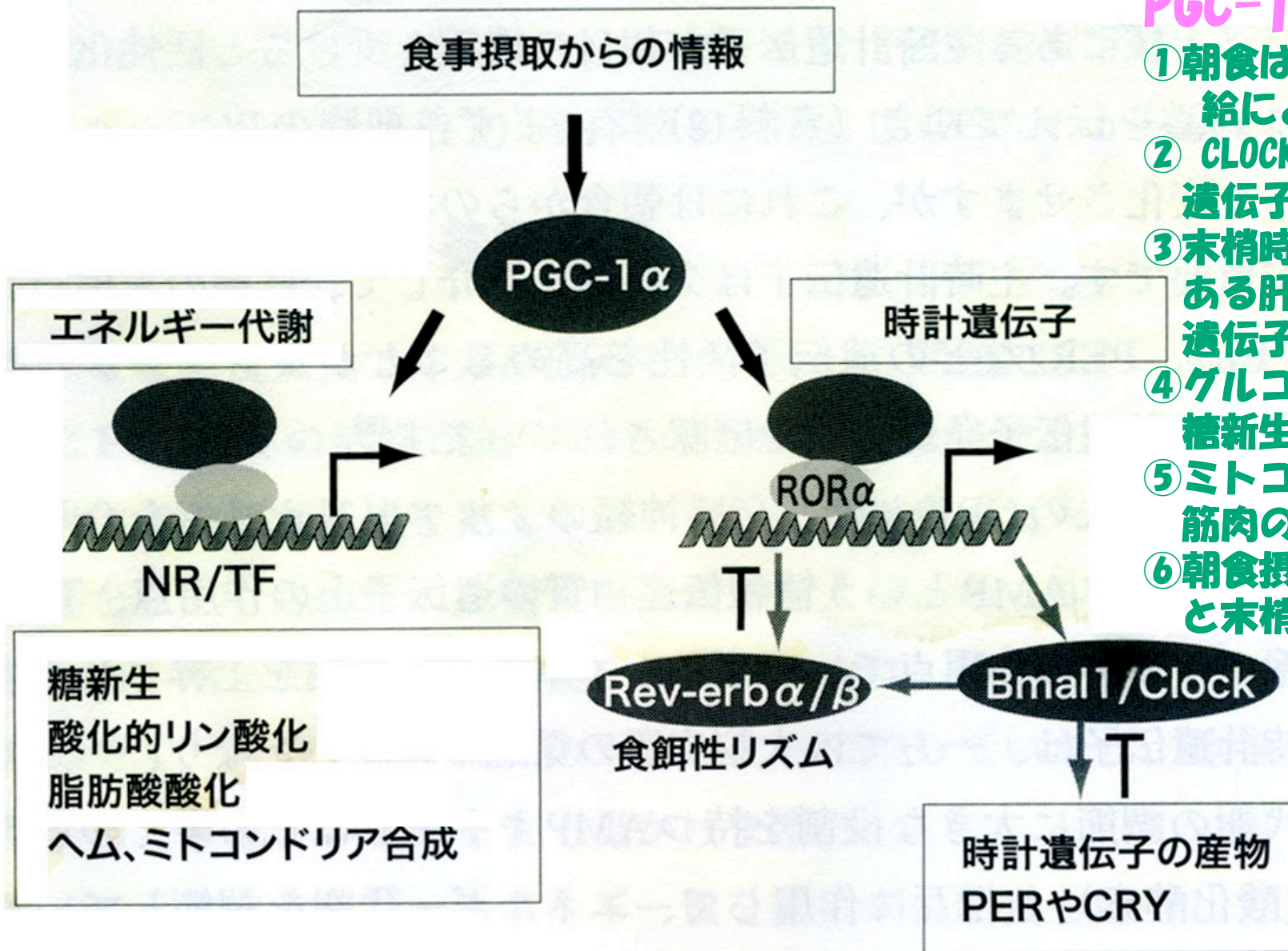


# 朝食が時計遺伝子に関係し、活力を生み出すしくみ(模式図)



Kagawa Y et al. Current Topics in Biochemical Research 9:1-28(2007)

# 共活性化因子PGC-1 $\alpha$ によるエネルギー代謝と時計遺伝子の統括



## PGC-1 $\alpha$ の作用

- ①朝食は脳へのブドウ糖供給による精神活動活性化
- ② CLOCK/BMAL1の主時計遺伝子へ影響。
- ③末梢時計遺伝子の中枢である肝臓へ働き、主時計遺伝子へ影響を与える。
- ④グルコース輸送により糖新生にかかわる。
- ⑤ミトコンドリアの増加筋肉の合成を促す作用。
- ⑥朝食摂取は主時計遺伝子と末梢時計遺伝子の同調  
脳や末梢のエネルギー代謝やミトコンドリアや筋肉合成に大きな影響を与える。