

# 時間栄養学・時間運動学と健康増進

青山 晋也<sup>1</sup>・柴田 重信<sup>2\*</sup>

## はじめに

睡眠・覚醒リズムや体温などには1周期が約24時間の概日リズムがあり、これは体内時計によって駆動されることが知られている。体内時計は*Period (Per)*, *Cryptochrome (Cry)*, *Brain and muscle ARNT-like 1 (Bmal1)*, *Circadian locomotor output cycles kaput (Clock)*といった時計遺伝子群の転写・翻訳を介したネガティブ・フィードバックループによって構成されており、これが1周期約24時間といったリズムを作り出すシステムとなっている(図1)。このシステムは脳や心臓、肝臓、脂肪組織などの全身に幅広く存在し、各組織の生理機能の概日リズムを調節していると考えられている。各組織の体内時計はそれぞれの組織でバラバラに時を刻んでいるわけではなく、全身で統制がとられている。この統制は脳の視床下部視交叉上核(suprachiasmatic nucleus: SCN)に存在する体内時計が行っており、SCNの体内時計を中枢時計と呼ぶ。中枢時計からの信号は、SCN以外の脳や末梢組織に、ホルモンなどの液性因子や神経因子により伝達され、脳や末梢組織の時刻の統制を行う。SCN以外の脳の体内時計を脳時計、末梢組織のものを末梢時計という。体内時計を構成する時計遺伝子群の発現周期は1周期“ちょうど”24時間ではなく、“約”24時間であることが知られており、微調整を行う必要がある。光は中枢時計の調整を行うもっとも強力な刺激であり、朝に太陽の光を浴びると、その刺激は目から視神経を通してSCNに伝達され、体内時計の時刻合わせ(同調)が行われる。

本稿では、体内時計を調節する因子として食事・運動

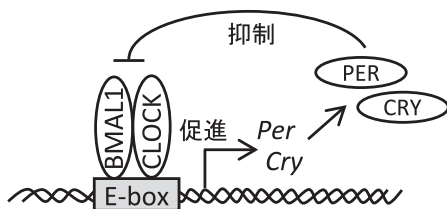


図1. 時計遺伝子のネガティブ・フィードバックループ。BMAL1とCLOCKの複合体がE-boxに結合すると*Per*や*Cry*の転写が活性化する。増加したPERやCRYはBMAL1とCRYによる転写を抑制する。

の役割と、食事・運動のタイミングの効果について紹介し、体内時計と食事・運動の関係について二つの側面から概説したい(図2)。

## 食事による体内時計の調節

ヒトの体内時計は1日が24時間より少し長く、日光などの外的な環境要因により同調を行うことによってちょうど24時間に調節される。SCNに存在する中枢時計において光が主たる調節因子であると述べたが、肝臓などの末梢組織にとっては中枢時計からの制御以外に、食事でも強力な同調因子として知られている<sup>1)</sup>。これはマウスなどを用いた研究でよく調べられている。マウスは活動期である暗期に食餌を摂るが、食餌をほとんど摂らない時刻である明期に摂食させると肝臓において*Per2*の増加や時計遺伝子の一つである*Rev-erba*の減少が見られ<sup>2)</sup>、最終的に肝臓の時計遺伝子のリズムが食餌時刻に同調する。この時、中枢時計であるSCNの時計遺伝

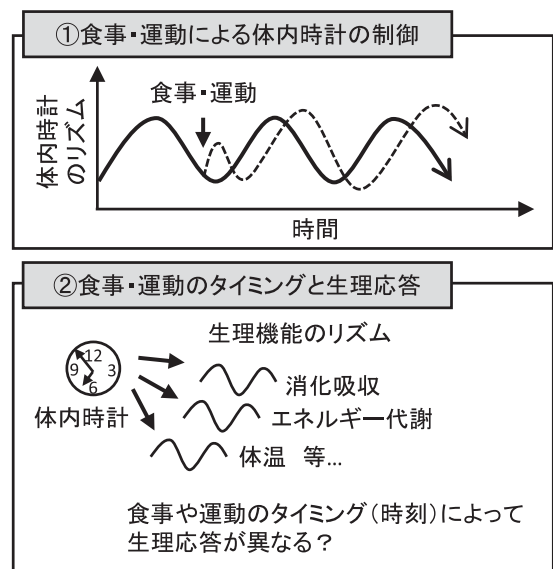


図2. 時間栄養学と時間運動学の二つの側面。食事・運動と体内時計の関係には二つの側面があり、食事・運動による体内時計のリズムの調節をみる側面と食事・運動のタイミングによる生理応答の違いをみる側面がある。前者は主に体内時計の周期やメリハリ(振幅)への食事・運動の影響について評価を行い、後者は体内時計によって作られるさまざまな生理機能の概日リズムを利用し、食事や運動のタイミングに伴う効果を考える。

著者紹介 <sup>1</sup>早稲田大学重点領域研究機構(研究院助教)

<sup>2\*</sup>早稲田大学理工学術院(教授) E-mail: shibatasa@waseda.jp

子のリズムは変化しないことが知られている。したがって食餌には末梢時計を同調させる機能があり、その作用は中枢時計を介さずに行われると考えられている<sup>1)</sup>。この食餌時刻に対する肝臓における時計遺伝子の応答は、インスリン分泌に依存し、インスリンの投与によっても同様の応答が見られたことから<sup>2)</sup>、食餌による末梢時計の調節にはインスリンが重要な役割を果たすと考えられている。このことから炭水化物などのインスリンの分泌を促す食品の摂取が末梢時計の時刻合わせに有効であることが想像でき、これまで筆者らは末梢時計の調節作用を有する栄養素、食品因子の探索を行ってきた。たとえば、トウモロコシでんぷんとジャガイモでんぷんを比較したところ、インスリン分泌量の多いジャガイモでんぷんの方が末梢時計の調節作用が大きいことや<sup>3)</sup>、魚油に含まれるDHAとEPAも体内時計の調節作用を持ち、それにはG-protein coupled receptor 120からglucagon-like peptide-1の分泌を介したインスリンの増加が関与していることを報告している<sup>4)</sup>。また一方で、インスリン分泌不全を示すストレプトゾトシン投与マウスでも食餌による末梢時計の同調作用が観察されることが報告されており<sup>5)</sup>、他の因子の存在も考えられている。近年、消化管から分泌されるoxyntomodulinと呼ばれるホルモンが、食後に増加し、肝臓の時計遺伝子の発現を変化させることが報告されている<sup>6)</sup>。栄養素以外では、筆者らはカフェイン<sup>7)</sup>や柑橘系に含まれるポリメトキシフラボンであるノビレチン<sup>8)</sup>にも体内時計調節作用があることを報告している。カフェインに関する研究はヒトでも証明されており、夜間のカフェインの摂取はメラトニン分泌のピーク時刻を後ろにずらす(体内時計を乱す)ことが報告されている<sup>9)</sup>。

### 体内時計を考慮した食事による健康増進

糖代謝や脂質代謝は概日リズムを示すことが知られており、このリズムには一部に体内時計が関与している。Clock変異マウスや脂肪組織特異的*Bmall* KOマウスが肥満を示すことや<sup>10,11)</sup>、肝臓特異的または骨格筋特異的*Bmall* KOマウスが糖代謝異常を引き起こす<sup>12,13)</sup>ことから、末梢時計の乱れが代謝異常を引き起こすことが示唆されている。このことから体内時計によって作られる代謝のリズムに合わせて、食事の時刻を考慮することは生活習慣病予防にも重要であると考えられる。実際に、食餌時刻と代謝異常の関係はマウスを用いた研究でよく調べられている。マウスに通常食を摂取させた場合、活動期である暗期に摂食行動が見られるが、高脂肪食を摂取させると非活動期である明期にも摂食行動が見られ、摂

食リズムや体内時計の乱れが観察される<sup>14)</sup>。高脂肪食による体内時計の乱れは、摂取時刻を活動期に制限することで改善が見られ<sup>15)</sup>、摂取カロリー量には差がないにもかかわらず、摂取時刻の制限が高脂肪食による過体重や糖・脂質代謝異常を改善することが知られている<sup>15,16)</sup>。これらの報告は、体内時計の乱れを予防できれば、代謝異常も予防できることを示唆している。高脂肪食による体内時計の乱れの一つに時計遺伝子のメリハリがなくなることがある。つまり1日の中での時計遺伝子の発現量の増減が小さくなることである。先ほども述べたノビレチンには時計遺伝子の一つであるRAR-related orphan receptor (ROR)  $\alpha/\gamma$ に結合することで、時計遺伝子のメリハリを高める作用があることが発見され、ノビレチンの摂取は高脂肪食摂取による体内時計の乱れを改善することを通して、肥満を改善することが報告されている<sup>17)</sup>。また、食餌の摂取パターンと肥満との関連についても報告されている。マウスを1日2回の食餌条件すなわち活動期の前期と後期に餌を与えるような条件で飼育した場合、前期に高脂肪食、後期に通常食を摂取したマウスの体重は前期に通常食、後期に高脂肪食を摂取したマウスの体重に比べて低いことが報告されており<sup>18)</sup>、脂質摂取量は一緒でも摂取するタイミングにより肥満が予防されることが報告されている。同様の結果はラットを用いた研究でも報告されており、活動期に3回の食餌(朝食・昼食・夕食:均等に摂取)を摂取させたラットと最初の食餌(朝食)を欠食したラット、最後の食餌(夕食)を欠食させたラットを比べると、夕食を欠食したラットにおいて体重が減少した<sup>19)</sup>。これらの結果から夕食からのカロリー摂取は肥満につながると考えられている。このような食事時刻が肥満に及ぼす影響はヒトでも確認されている。摂取カロリーの制限は肥満の改善に効果的であることはよく知られているが、肥満女性を対象に朝食からの摂取カロリーの制限と夕食からの摂取カロリーの制限研究では、両者ともにカロリー制限による体重減少は認められたが、夕食からの摂取カロリーを制限した方が効果的であり、食事時刻は肥満の改善を目指すうえで重要な因子であることが明らかになっている<sup>20)</sup>。

### 運動による体内時計の調節

体内時計が食事によって調節されることを述べたが、運動も体内時計を調節する因子であることが知られている。運動による体内時計の調節についてはこれまで、げっ歯類を用いた研究が数多く行われている。マウスは暗期によく活動し、非活動期である明期ではほとんど活動しない。このような条件下で、非活動期である明期に習慣

的に運動を行わせた後、骨格筋や肺などの末梢組織を摘出し、*ex-vivo*の条件下で体内時計 (*Per2*) のリズムを測定すると、運動を行ったマウスの骨格筋や肺では *Per2* のリズムが変化することが明らかとなっている<sup>21)</sup>。この時、中枢時計である SCN の体内時計 (*Per2*) のリズムは運動による影響を受けていなかった。筆者らもまた、マウスの非活動期である明期に運動を負荷した場合、肝臓などの末梢組織の体内時計 (*PER2*) のリズムが運動を行うことにより変化することを *in-vivo* imaging system を用いて報告している<sup>22)</sup>。さらにこの運動による体内時計調節作用は運動の種類、すなわち自発的または強制的な運動によっても異なることが分かっている。マウスへのトレッドミルによる強制的な運動と輪回しによる自発的な運動はともに体内時計を動かすが、その作用は強制的な運動の方が強かった。この作用には強制的な運動によって誘導されるコルチコステロンの上昇や自律神経の活性化が重要な役割を果たすことが明らかとなっている。このような作用は運動だけでなく、心理的または社会的にストレスフルな状況下でも引き起こされ、ストレスは強力な末梢時計調節作用を持つことが知られている<sup>23)</sup>。したがって、ストレスフルな状況であることが、強制的な運動が自発運動よりも強力な体内時計調節作用を持つ原因であると考えられる。

近年、ヒトにおいても体内時計の評価が行われている。1日5時間おきに5回骨格筋の生検を行った場合、時計遺伝子がヒトの骨格筋においてもリズムを刻んでおり、時計遺伝子だけでなく、骨格筋のミトコンドリア活性にも日内変動があることが報告されている<sup>24)</sup>。Zambonらは、運動の前後で骨格筋を生検した場合、時計遺伝子の発現量が異なることを報告しており、運動によるヒトの骨格筋の体内時計の調節作用が存在することが知られている<sup>25)</sup>。筆者らもまた高齢者の体内時計を評価するために1日4時間おきに採取した顎鬚の毛包細胞を用いて、時計遺伝子の一つである *PER3* の発現リズムを測定した結果、高齢者においても発現リズムは見られ、さらに *PER3* の発現リズムのメリハリ (1日の中での発現量の高低差) には身体活動量 (中等度以上の強度の活動) や体力 (最大酸素摂取量) との間に正の相関があるというヒトにおける体内時計と身体機能の関連について報告している<sup>26)</sup>。

### 運動実施時刻による生理機能の調節

習慣的な運動が肥満や糖尿病予防、筋機能維持に有効なことはよく知られている。エネルギー代謝や脂質代謝には概日リズムが存在することからも、運動による代謝調節作用は、運動のタイミングによって異なる可能性が

考えられるが、運動のタイミングとその効果の関係については報告が少ないのが現状である。

*Clock* 変異マウスや *Rev-erba* KO マウスは筋力や持久力が低下していることが知られており<sup>27,28)</sup>、*Rev-erba* KO マウスの持久力低下には骨格筋のオートファジー活性化によるミトコンドリア機能の低下が関与していることが分かっている<sup>28)</sup>。このことは体内時計が運動機能の調節に関わっていることを意味しており、実際にヒトにおいても筋力や持久力といった運動パフォーマンスには日内変動があることが報告されている。ほとんどの報告で、持久力などの運動パフォーマンスは朝方に低く、夕方に高くなる<sup>29)</sup>。運動パフォーマンスの日内変動は体温の日内変動と似た挙動を示し、この日内変動には体温が関与していると考えられている<sup>29)</sup>。Souissiらは運動パフォーマンスの日内変動に対して運動トレーニングの実施時刻の影響について調べている<sup>30)</sup>。先ほども述べたように、運動習慣のないヒトでは持久力は朝方に低く、夕方に高い日内変動を示す。このような日内変動に対して、朝にトレーニングを行ったヒトは1日の中で朝方の持久力の増加が顕著に現れ、朝と夕方の持久力の日内変動が小さくなる。一方で、夕方にトレーニングを行ったヒトは朝方の持久力には大きな影響はみられず、夕方の持久力が増加し、持久力の日内変動が大きくなった。つまり、日々のトレーニングの実施時刻によって、その効果の現れ方が異なることが報告されている。

また、エネルギー代謝に対する運動の実施タイミングに関する研究では、食前と食後で運動のタイミング効果が異なることが報告されている。ヒトを対象にした研究で朝食前または朝食後、昼食後、夕食後の運動は、朝食前の運動でのみ、24時間の脂質酸化が増加することが報告されており<sup>31)</sup>、運動のタイミングを評価する際には時刻と食事のタイミングを考慮することが重要であると考えられている。食餌と運動のタイミングによる効果は、筆者らもマウスを用いた研究結果で確認している。マウスに輪回し運動を活動期前期 (マウスにとって朝) または活動期後期 (マウスによって夕) に行わせた場合、活動期後期の運動の方が高脂肪食による体重増加を抑えた<sup>32)</sup>。しかし、このような条件で飼育した場合、摂食タイミングも異なっており、実際には朝に運動しているマウスは食餌を主に運動後に行っており、反対に夕方に運動を行っているマウスは食餌を主に運動前に行っており、単純に運動のタイミング効果だけでなく、食餌タイミングの影響も現れていることが分かった。近年、食事条件をコントロールした状態での運動のタイミング効果について評価した報告がある。健康な男性を対象に、朝

食、昼食、夕食すべての食事のカロリー、各栄養素のエネルギー比率を一定にした条件で、朝の運動または夕方の運動を実施した。各時刻の運動は、食後3時間後に実施されている。このような条件で同強度の運動を行うと、運動直後の血中インターロイキン6やアドレナリン濃度は運動直後に増加するが、その程度は夕方の運動の方が大きい<sup>33)</sup>。さらにインターロイキン6は脂肪の分解を促進することが知られているが、運動後の血中遊離脂肪酸濃度の増加が夕方の運動を行ったヒトで確認されており、食後の運動においては夕方の方が脂肪の分解を促進している可能性が示されている。しかしながら、この運動のタイミングに伴う効果の違いは短期的な影響しか評価されておらず、今後長期的な評価により、体重や脂肪重量に及ぼす影響について明らかになることが期待される。

#### 謝 辞

本研究(の一部)は、内閣府の戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)「次世代農林水産業創造技術」(管理法人:生研支援センター)により実施したものである。

#### 文 献

- 1) Tahara, Y. and Shibata, S.: *Neuroscience*, **253**, 78 (2013).
- 2) Tahara, Y. et al.: *J. Biol. Rhythms.*, **26**, 3 (2011).
- 3) Itokawa, M. et al.: *Nutr. Res.*, **33**, 2 (2013).
- 4) Furutani, A. et al.: *PLoS One*, **10**, 7 (2015).
- 5) Oishi, K. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **317**, 2 (2004).
- 6) Landgraf, D. et al.: *Elife*, **4**, e06253 (2015).
- 7) Narishige, S. et al.: *Br. J. Pharmacol.*, **171**, 24 (2014).
- 8) Shinozaki, A. et al.: *PLoS One*, (In press).
- 9) Burke, T. M. et al.: *Sci. Transl. Med.*, **7**, 305 (2015).
- 10) Paschos, G. K. et al.: *Nat. Med.*, **18**, 12 (2012).
- 11) Turek, F. W. et al.: *Science*, **308**, 5724 (2005).
- 12) Dyar, K. A. et al.: *Mol. Metab.*, **3**, 1 (2014).
- 13) Lamia, K. A. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 39 (2008).
- 14) Kohsaka, A. et al.: *Cell Metab.*, **6**, 5 (2007).
- 15) Chaix, A. et al.: *Cell Metab.*, **20**, 6 (2014).
- 16) Hatori, M. et al.: *Cell Metab.*, **15**, 6 (2012).
- 17) He, B. et al.: *Cell Metab.*, **23**, 4 (2016).
- 18) Bray, M. S. et al.: *Int. J. Obes. (Lond)*, **34**, 11 (2010).
- 19) Wu, T. et al.: *Chronobiol. Int.*, **28**, 10 (2011).
- 20) Jakubowicz, D. et al.: *Obesity (Silver Spring)*, **21**, 12 (2013).
- 21) Wolff, G. and Esser, K. A.: *Med. Sci. Sports Exerc.*, **44**, 9 (2012).
- 22) Sasaki, H. et al.: *Sci. Rep.*, **6**, 27607 (2016).
- 23) Tahara, Y. et al.: *Sci. Rep.*, **5**, 11417 (2015).
- 24) van Moorsel, D. et al.: *Mol. Metab.*, **5**, 8 (2016).
- 25) Zambon, A. C. et al.: *Genome Biol.*, **4**, 10 (2003).
- 26) Takahashi, M. et al.: *Sci. Rep.*, **7**, 39771 (2017).
- 27) Andrews, J. L. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 44 (2010).
- 28) Woldt, E. et al.: *Nat. Med.*, **19**, 8 (2013).
- 29) Chtourou, H. and Souissi N.: *J. Strength Cond. Res.*, **26**, 7 (2012).
- 30) Souissi, N. et al.: *J. Sports Sci.*, **20**, 11 (2002).
- 31) Iwayama, K. et al.: *EBioMedicine*, **2**, 12 (2015).
- 32) Sasaki, H. et al.: *Chronobiol. Int.*, **31**, 9 (2014).
- 33) Kim, H. K. et al.: *PLoS One*, **10**, 9 (2015).