

第6回 朝食欠食と生活習慣病1（糖尿病）

第5回 Web 講座では肥満と朝食摂取について取り上げましたが、時間栄養学の研究によると、全く同じ献立を食べても食事をするタイミングによって様々な生活習慣病の発症に違いが生じることが多数報告されています。今回は遅い時刻での夕食摂取や深夜に食事・菓子類を食べると太りやすくなる体内の仕組みについて、また肥満と関連性の深い糖尿病の発症や悪化が朝食摂取と関係があるのかについて解説します。

食事の回数・タイミングと太りやすさの関係

食事の回数や摂取する時間帯は食文化や社会生活と密接に関係しているので、日本で朝昼晩の規則正しい3食が市民の生活に取り入れられたのは江戸時代も後期になってから（西洋諸国でもトーマス・エジソンがトースターを発明して普及した約100年前から）と言われており、長い歴史からみると3食が習慣化したのは比較的最近のことです（注1）。現在でも（1回毎の容量に大小はあるものの）、1日に2食しか食べない国や4食以上食べる国もあるようですが、起床後の最初に摂った食事を朝食とするならば、前日から半日ほど絶食した状態をブレイクする朝食（ブレイクファースト）は、体内時計の存在が知られていなかったずっと以前から、全身の細胞を覚醒させる重要な役割を果たしていたと考えられます。

現代社会では、朝食を欠食したり、夕食が深夜になったりすることは珍しくありません。夜遅くに食物を摂取すると体内に脂肪が付きやすくて健康によくないことは周知の事実ですが、それは具体的にどうしてなのかを理解している人は少ないようです。前回の続きになりますが、食事と肥満との関係では時計遺伝子の日内変動が絡んでいます。キープレイヤーは第3回講座で登場した Bmal1（ビーマル）という時計遺伝子であり、またその設計図を基にして造られる分子時計の BMAL1 です。

BMAL1 は細胞（核）内で遺伝子 DNA に結合し、様々な生体成分が規則正しい概日リズムを繰り返すように制御をする体内時計タンパク質です（第3回講座、図3参照）。細胞内レベルは脂肪の量と密接な関係にあり、脂肪細胞の分化に伴って増加することがわかっています^{1),2)}（図1）。また、遺伝子操作をして BMAL1 を欠損させたノックアウトマウスの細胞では、過剰な栄養状態にしても脂肪は増えないし、逆に本来は脂肪を蓄積しない細胞に BMAL1 を大量に造らせると、

脂肪を蓄積するようになることも報告されています^{3),4)}。さらに、BMAL1は脂肪酸やコレステロールの合成促進に関与していて、脂肪の蓄積にはBMAL1が必要なことも事実です^{1),4)}。

「夜遅く食べると太る」仕組み ~体内時計タンパク(BMAL1)と肥満~

BMAL1に関する報告

- ・ DNAに結合し、体内時計が正常に働くよう調節する体内時計タンパク質(分子時計)
- ・ 細胞内のBMAL1量が多いと脂肪の量も多い(肥満に伴いBMAL1が増加する)
- ・ 脂肪細胞の分化に伴ってBMAL1が増加する
- ・ 脂肪を蓄積しない細胞に遺伝子操作でBMAL1を大量に合成させると脂肪が蓄積する
- ・ BMAL1を欠損させたマウスの脂肪細胞では過栄養状態でも細胞内の脂肪は増えない
- ・ 脂肪酸やコレステロールの合成に関与する
- ・ 昼間は体内でほとんど作られず、深夜になると増える

(体内レベルは午後10時から午前2時頃が最高で、最も少ない午後3時頃よりかなり多い)



(上記内容の参考文献は本文を参照)

- ・ 脂肪の蓄積にはBMAL1が必要である
- ・ 夜遅くの食事を避ければ肥満予防につながる

脂肪合成に関わるたんぱく質は夜に増加する

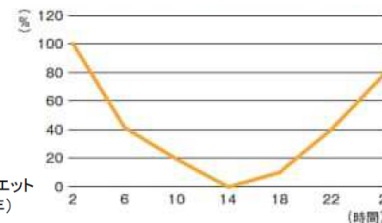


図1

右図の出典: 太らない時間に食べる! 体内時計ダイエット (マガジンハウス、監修・棟葉繁紀、2010年)

一方、BMAL1自らにも概日リズムがあり、24時間周期の増減を繰り返しています。したがって、体内の脂肪の蓄積に大きく関わるBMAL1が増える時間帯はいつなのかが太りやすさとの関係で知りたいところです。報告によると昼間は体内でほとんど作られず(最も少ないのが午後2~3時頃)、深夜になると増える(午前0時~2時頃が最高)とされています(図1)。著者らのマウスを用いた実験では、末梢組織におけるBmal1遺伝子の発現は活動を終えて休止期に入る頃(人の場合だと日が沈んでから就寝前)が最も高く、活動を開始する頃(人の場合だと夜明けから朝食を食べる頃)が最も低い結果でした。タンパク質の増減は遺伝子の発現時刻と同じか、多少遅れると仮定すると、人の細胞内BMAL1量は深夜に多くなり、朝から昼頃に低くなることとなります。基本的な肥満の防止には、継続的な運動をしてエネルギー消費を高めることや、しっかりと睡眠時間を確保して脂肪酸を十分に分解すること(夜の睡眠時でも絶えず働く心臓はエネルギー源として脂肪酸を消費する)が重要なのは当然ですが、糖質や

脂質が多いケーキやチョコレートなどやスナック菓子の摂取は明るい時間帯に限ることや、夜遅くなってからの食事を避けることが、BMAL1 の概日リズムを標的にした肥満の防止を進める上で効果があると考えられます（注2）。

注1：実際には、世界初の国立栄養研究所（1920年発足、現国立健康・栄養研究所）の初代所長である佐伯矩（栄養学の創始者と言われ、「栄養学の父」と称されています）が、1935年に1日3食を提唱し、国もそれを推奨したことで広く普及し、定着したと言われています。3大栄養素を毎回の食事でもバランスよく摂ると、別々に摂るよりも栄養効率が高いという研究成果に基づいています⁵⁾。

注2：人の試料を用いた Bmal1 遺伝子発現のデータは限られていますが、1人の唾液を用いた公開データ（株式会社資生堂）では、午前1時頃が最大で、午後9時に多少認められる以外は1日を通して僅かな発現量でした。一方、頭髪（1人）、顎髭（2人）、腕毛（1人）を用いた公開データ（ソニー株式会社）では、いずれも Bmal1 遺伝子発現に日内変動は認められるものの、ピーク時間はそれぞれ午後4時、午後8時、午前0時、午前6時と様々で、個人差が大きいことも考える必要がありそうです。さらに、食欲調節ホルモンなど種々ホルモンの分泌量やそれら受容体の発現量と感受性、関連する代謝酵素の変動など、様々な調節機構が絡んでいますので、体内の脂肪量が Bmal1 遺伝子発現量（BMAL1タンパク量）のみで決定されるわけではありません。

朝食を抜くと血糖値が上昇しやすくなる

健康診断には糖尿病やその予備軍であるかを調べるための検査項目がありますが、通常血糖値検査は早朝空腹時の血液を検体に行っているため、検査値を見ても自分は食後に血糖値が高くなるのかどうかはわかりません（注3）。近年では血管を損傷させないために食後の高血糖を如何に抑えるかが極めて重要であると考えられており、「血糖値スパイク（とげ）」と言われる食後の血糖値の乱高下（急上昇と引続いて生じる急降下）を引き起こす食事の仕方、すなわち、いつも朝食抜きで昼食を摂ることや、ずっと食べずに過ごして夕飯時に一気に多量に食べることは、避けなければなりません。図2と図3に朝食を摂取した場合と欠食した場合における1日の血糖値の変動について示します^{6),7)}。

朝昼夕の3食を摂取した場合と比較して、朝食抜きでは昼食後の血糖値が非常に高くなり、さらに昼食を摂取したにも拘わらず夕食後の血糖値が高くな

る結果でした。また、朝食と昼食を続けて欠食した場合には、夕食後により顕著な血糖値の上昇が見られました（図2）。朝食欠食による昼・夕食後の血糖値の上昇は、インスリン分泌応答の低下と関連していました（図3）。

欠食による1日の血糖値の変化

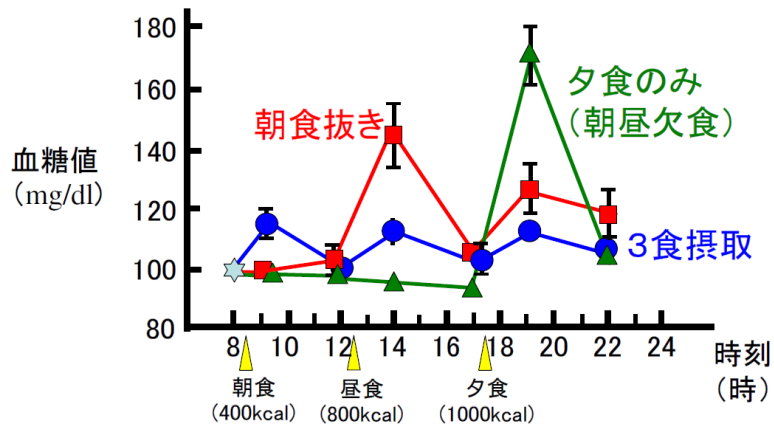


図2 出典：Nakamura Y et al., Diabetes, 57, 2661-5 (2008) を一部改変

朝食の摂取または欠食が血中グルコースとインスリン濃度に及ぼす影響

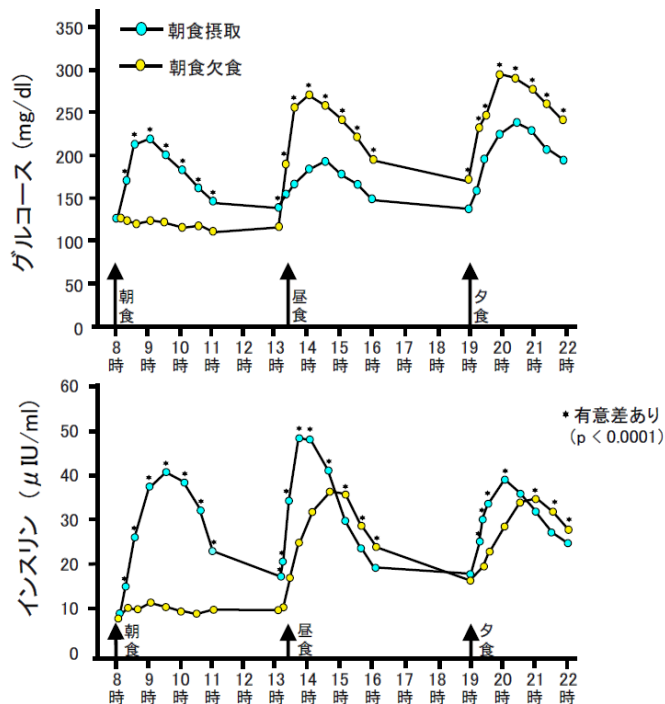


図3 D. Jakubowicz et al. Diabetes Care, 38, 1820-6 (2015) を一部改変

夕食以降の絶食をリセットするための朝食を摂らないと、エネルギー不足を補うために血中の遊離脂肪酸が増加し、インスリンの働きが悪くなることが知られています⁸⁾。また、インスリンの感受性は夜に比べて朝に高く、体内時計が乱れると膵臓のβ細胞からのインスリン分泌が低下することも報告されています⁹⁾。さらに、肥満や糖尿病の状態になると、慢性炎症が進行して脂肪細胞由来のサイトカイン類の分泌異常が生じ、インスリンが効きにくい体質（インスリン抵抗性）になって血管の障害が起こりやすくなってしまいます⁸⁾。したがって、インスリンの分泌を高めて血糖値の急激な上昇を抑制するために、そして全身の血管へのダメージを軽減するために、普段から3食を習慣付けた規則正しい食生活を送ることはとても大切です。実際に朝食を摂らないと2型糖尿病の発症リスクが明らかに高くなったとの報告¹⁰⁾（8つの調査研究をまとめた対象者が10万人以上になる総説論文）があります。

「セカンドミール効果」についてご存じの方も多いでしょうが、文字通りに1日の最初の食事（朝食）が次の食事（昼食）後の血糖値に影響することを意味します。1980年にジェンキンス氏（トロント大学）がグアー豆を摂取するとブドウ糖負荷後の血糖値が改善されることを示した研究¹¹⁾から発展したものです。ただし、この効果は食事の組成によっても異なります。同氏らは食品ごとの血糖値の上がりやすさを示す指標であるGI（グリセミックインデックス）の利用を提唱しました¹²⁾。GIの数値が低い食品の摂取は血糖値スパイクを和らげることに繋がります（注4）。

注3：必要に応じて、1回分の食事に相当する75gのブドウ糖（グルコース）飲料を飲んでから経時的に血糖値を測定する検査（経口ブドウ糖負荷試験）もあります。検診で糖尿病が疑われた場合以外では自由診療になりますが、この検査をすれば自分の食後の血糖状態について理解することができます。最近では持続血糖モニタリング（Continuous Glucose Monitoring: CGM）を利用することができるようになりました。これは、皮下に留置されたセンサーから間質液（血管と細胞の間の液）に含まれるブドウ糖の濃度を24時間連続的に調べる新しい測定法で、血糖値を反映するとされています。

一方、血糖値はグルコースの濃度を測定しているので、血管に悪影響を与えるフルクトース（果糖）やその糖化物の濃度が高くても検査値には反映されません。果糖（果糖ブドウ糖液糖など）が多く含まれているジュースやスポーツドリンクなどを常飲していると、血糖値（グルコース濃度）が基準範囲内で

も血管にダメージが及んでいる可能性があります。果糖は肥満抑制作用を持つレプチンや食欲促進作用を有するグレリンに影響せず、満腹中枢を介した食欲抑制作用が生じないので、摂り過ぎには注意が必要です。

また、日頃から血糖値が高い状態が続いているかどうかを調べる検査項目が糖化ヘモグロビン（HbA1c、ヘモグロビンエーワンシー）です。HbA1cは血液中で寿命が数か月間と長い赤血球の成分であるヘモグロビンにグルコースが化学的（自然）に結合したもので、過去1～2ヶ月の血糖値の平均を反映します。数値は全ヘモグロビンに対するその割合で表し、基準値は5.5%未満、5.6～5.9%が予備軍、6.0～6.4%が境界型、6.5%以上が糖尿病型です。日本糖尿病学会による血糖コントロールの指標は、血糖正常化を目指す目標値が6.0%未満、合併症予防のための目標値が7.0%未満、治療効果が困難な場合の目標値が8.0%未満です。目標値は年齢や病態の状況、環境などで異なり個別に設定されますが、一般に高齢者の基準は少し緩く設定されています。

注4：GIは食品に含まれる「糖質の吸収されやすさの指標」で、当該食品を摂取してから2時間後までに血液中にどれくらいグルコースが存在していたか（分布容積）を表します。白米やパンを標準としたグルコースの容積を基準（GI=100）としたときの当該食品の相対的数値（GI）は、一般的に大きいほど血糖値が急激に上昇しやすく、70以上を高GI食品（食パン、白米、うどんなど）、56～69を中GI食品（そば、パスタ、バナナなど）、55以下を低GI食品（葉野菜、キノコなど）としています。ただし、実際に食する食品中の糖質量や、グルコース以外の糖による影響については考慮されていないことなど、絶対的な指標になるわけではありません。一方、GL（グリセミック負荷、グリセミックロード）というハーバード大のグループが考案した（食品中の糖質の「量」を意識した）指標もあります。GLは当該食品に含まれる炭水化物量にGI値を乗じた数値の1/100で表し、実際に食事をしたときに上昇する血糖値の程度を表す指標としてより有用とされています。通常は20以上が高GL食品、19～11が中GL食品、10以下が低GL食品です。なお、2013年末に国立保健医療科学院から発表された日本人の2型糖尿病罹患者の大規模な追跡調査研究¹⁴⁾によると、女性では食事のGL値が高い場合に、また男性では脂肪の摂取量が多くて食事のGL値が高い場合に、糖尿病の発症リスクが高かった報告されています。

血糖状態を改善させる栄養指導と食事の仕方

2 型糖尿病患者に対して、簡便な栄養指導（検査値と身体計測を参照に要点のみを説明）により糖尿病状態が明らかに改善したとする報告¹³⁾があります。指導により改善した栄養関連項目の中にエネルギー摂取量がありますので、そのデータを見てみますと（表1）、被検者の指導前の朝食と夕食のエネルギー値（kcal/kg）は6.5と14.2でしたが、強く朝食摂取を推奨した訳ではないものの、指導3カ月後で8.0と11.2、6カ月後で7.7と11.3、12カ月後で7.6と11.5になり、僅か3カ月でエネルギーの一部が夕食から朝食に移行するような配分になりました。このときのHbA1cは指導3カ月後に顕著に減少し、その効果は指導1年後まで持続していて、糖尿病に対する朝食摂取の効果が認められる結果になっていました。

エネルギーとHbA1cの推移

（平均±標準偏差）

	指導前	指導後		
	(n=91)	3か月 (n=91)	6か月 (n=87)	12か月 (n=83)
総エネルギー(kcal/kg)	39.5 ± 6.6	32.4 ± 4.0**	33.4 ± 4.9**	33.4 ± 4.9**
朝食エネルギー(kcal/kg)	6.5 ± 2.7	8.0 ± 2.0**	7.7 ± 2.0*	7.6 ± 1.7*
昼食エネルギー(kcal/kg)	11.1 ± 2.4	10.6 ± 2.5ns	10.9 ± 2.0ns	10.7 ± 2.5ns
夕食エネルギー(kcal/kg)	14.2 ± 4.0	11.2 ± 2.3**	11.3 ± 2.3**	11.5 ± 2.3**
HbA1c (%)	8.0 ± 1.8	6.6 ± 1.1	6.4 ± 1.0	6.4 ± 0.9

t 検定: * p < 0.01, ** p < 0.001, ns 有意差なし（指導前 vs 指導後の各期間）

表1

足立香代子「栄養学雑誌」56: 159-70 (1998) の一部を抜粋

図4に野菜と糖質を摂取する順序と血糖値の変動について調べた報告¹⁵⁾を示します。健常者でも2型糖尿病患者でも、野菜を糖質より先に食べると、3食のいずれでも食後の血中グルコース濃度の上昇がしっかり抑えられていることがわかります。以前から、よく噛んでゆっくりと食べたり、食物繊維の多い野菜を先に食べることによって、糖質の吸収が抑えられて血糖値の上昇が緩や

かになり、またコレステロールの吸収が抑えられ、ナトリウムの排泄も亢進するとされてきましたが、近年では食物繊維の摂取によって腸内細菌叢の環境が改善されると、短鎖脂肪酸の産生が増えてインスリンの分泌を促進するホルモン（GLP-1）の分泌が高まり、結果として血糖値が制御されやすくなることもわかっています。一方、野菜に限らず、肉や魚をご飯より15分間先に摂取すると、胃から腸への消化物の移行が遅くなるとともにGLP-1の分泌が促進して、血糖値の上昇が抑制できることも報告されています¹⁶⁾。高齢者では先に野菜を十分量食べると空腹感が満たされ、摂取すべきタンパク質が不足する場合がありますので、食事をする際には野菜とタンパク質を先に食べ、糖質の摂取を少し（10分だけでも）遅らせるのが適当でしょう。

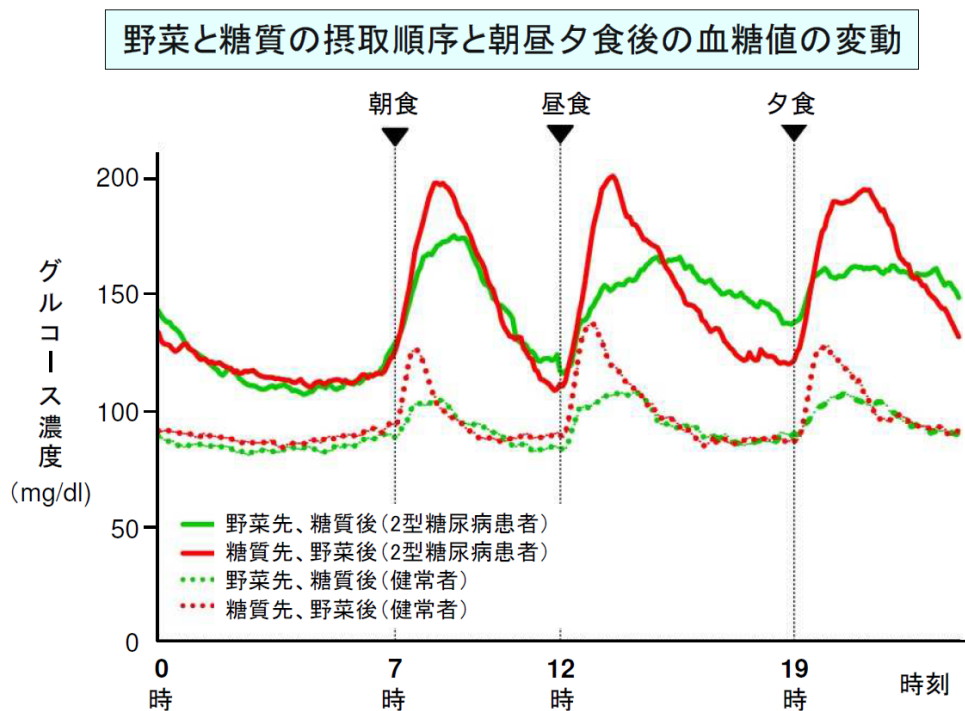


図4

Imai S et al. : J Clin Biochem Nutr., 54, 7-11 (2014) を一部改変

さらに、おやつを食べることや夕刻に軽い食事を摂ることによりドカ食いを抑えることができるので、糖尿病に対して有効であると報告^{17), 18)}されています。総摂取量が増えてはマイナス効果になりますが、急激な血糖値の上昇を抑えるために飲食を分散して摂ることは理にかなっています。全粒粉やおからなどから作られる食物繊維が豊富で低GIのクッキーや機能性おやつは小腹が空いたときのよい食材だと思われます。

参考文献

- 1) 榛葉繁紀：時間栄養学 ～時計遺伝子と食事のリズム～ 時計遺伝子による脂肪細胞機能（香川靖雄 編著），p137-153，女子栄養大学出版（2009）
- 2) Shimba, S., *et al.*: Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **102**, 12071-12076 (2005)
- 3) Shimba, S., *et al.*: Deficient of a clock gene, brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), induces dyslipidemia and ectopic fat formation, *PLoS One*, **6**, e25231 (2011)
- 4) 榛葉繁紀：時計遺伝子による代謝調節と疾患，化学と生物，**50**，794-800 (2012)
- 5) 並松信久：栄養学の形成と佐伯矩，京都産業大学論集(社会科学系列)，**34**，25-53 (2017)
- 6) Nakamura, Y., *et al.*: Diurnal Variation of Human Sweet Taste Recognition Thresholds Is Correlated With Plasma Leptin Levels, *Diabetes*, **57**, 2661-2665 (2008)
- 7) Jakubowicz, D., *et al.*: Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial, *Diabetes Care*, **38**, 1820-1826 (2015)
- 8) 石川耕，横手幸太郎：脂肪組織機能異常とインスリン抵抗性，日本内科学会雑誌，**102**，2691-2698 (2013)
- 9) Qian, J., *et al.*: Differential effects of the circadian system and circadian misalignment on insulin sensitivity and insulin secretion in humans, *Diabetes Obes. Metab.*, **20**, 2481-2485 (2018)
- 10) Bi, H., *et al.*: Breakfast skipping and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies, *Public Health Nutr.*, **18**, 3013-3019 (2015)
- 11) Jenkins, D. J., *et al.*: Improved glucose tolerance four hours after taking guar with glucose, *Diabetologia*, **19**, 21-24 (1980)
- 12) Jenkins, D. J., *et al.*: Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange, *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 362-366 (1981)

- 13) 足立香代子: インスリン非依存性糖尿病患者における簡便な栄養指導方法と指導継続期間の検討, 栄養学雑誌, **56**, 159-170 (1988)
- 14) Oba, S., *et al.*: Dietary glycemic index, glycemic load and incidence of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study, *Nutr J*, **12**, 165 (2013)
- 15) Imai, S., *et al.*: Effect of eating vegetables before carbohydrates on glucose excursions in patients with type 2 diabetes, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **54**, 7-11 (2014)
- 16) Kuwata, H., *et al.*: Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: a randomised, controlled crossover, exploratory trial, *Diabetologia*, **59**, 453-461 (2016)
- 17) Bonuccelli, S., *et al.*: Improved tolerance to sequential glucose loading (Staub-Traugott effect): size and mechanisms *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **297**: E532-E537 (2009)
- 18) 今井佐恵子, 梶山 静夫: 食べ方と食べる時間が血糖変動に影響を与える夕食は2回に分けて食べると糖尿病やメタボリックシンドロームの発症予防が期待できる, 化学と生物, **56**, 483-489 (2018)