

第12回 時間栄養学からみた食事の組成と今後の展望 ～体内時計に影響する成分によるアンチエイジング～

いよいよ最終回になりました。時間栄養学の核心は体内時計の働き（実際には時計遺伝子の発現）を如何に整えるかにありますので、本講座では起床後に朝日を浴びて朝食を摂ることの重要性や、それを支える睡眠や運動との関連性についてお伝えしてきました。食事の組成についてはその都度触れましたが、最終回では改めて朝食はどのような内容がいいのかについてお話ししたいと思います。また、近年では食事の組成に限らず、時計遺伝子に影響を及ぼす単一成分の研究が進んでいることから、それらによる効果についてもお伝えします。現在は一人ひとりの生活様式の違いから健康増進を規定する因子を洗い出して疾病予防に繋げる「人工知能による食事・睡眠・運動の管理」が進みつつありますので、時間栄養学と関連するプレジジョンメディシン（精密医療）の今後の展望についても話題にしたいと思います。

朝食では何をどのように摂れば良いのか

これまで本講座でお伝えしてきた朝食摂取が大切であること理由は、全身の細胞にある時計遺伝子の発現が食事による影響を受けるからでした。関連する事項としては、朝食は熱産生効率が高く太りにくい体質になることや、朝はインスリン感受性が高く朝食後はインスリンの分泌が良いこと（逆に朝食欠食すると脂肪酸が増加してインスリンの働きが悪くなること）がありました。また、朝は血栓ができやすく、免役能も低下しているため、血栓症や感染予防の観点からも朝食の摂取が勧められましたし、睡眠にかかわるホルモンの分泌を適正化するためにも規則正しく朝食を食べましょうとお伝えしてきました。それでは、改めて朝食にはどのような食材を摂るのがよいのでしょうか。

表1に朝食を含めた食事内容に関する知見について記載しました。食事はバランスの取れた献立が良いのは当然ですが、腸内細菌叢の生育環境を整える穀類や発酵食品の摂取に繋がる和食は朝食として大変に優れています。納豆や焼き魚に味噌汁と漬物、野菜が加われば、主食の炭水化物に加えて、タンパク質と脂質（オメガ3系のDHAとEPA）、さらに血管若返りに貢献できる抗酸化ビタミン類や脂溶性ビタミン類（A、D、E、K）、食物繊維も含まれているので、比較的簡単に必要な栄養素のほとんどを摂取できる最高の献立になります。また、牛乳はコップ1杯（180～200ml）で10g程度のタンパク質と200mg程のカルシ

ウムが含まれているので、できれば毎日飲んで欲しい飲料ですし、食後の緑茶も様々な健康効果をもたらすことが知られている良い飲み物です。さらに、完全栄養食品と言われる卵はビタミンCと食物繊維以外の栄養素をほぼ含み、タンパク質も豊富（分枝鎖アミノ酸などの必須アミノ酸も十分）なことから、コレステロールが非常に高い人でなければ一日 1~2 個を摂取するのは問題ないと考えられます（注1）。

表1

食事内容に関する知見

（献立には以下の研究結果が参考になる。）

- ・朝食として和食は優れている。（栄養バランスを整えやすく、腸内細菌叢の構築にも貢献できる。）
- ・夜食の摂取カロリーを朝食に回すと糖尿病患者のHbA1c値が著名に改善される。
- ・朝食時のグルコースの摂取は脳を活性化する。
- ・マウスの実験で、時計遺伝子の発現時間の異常（遅延）は餌の組成によって改善の程度が異なる。
→ 糖のみやタンパク質のみの摂取ではあまり改善できないが、糖とタンパク質の組合せでかなり改善される。（糖と脂質の組合せでもある程度改善できる。） <図1を参照>
- ・良質なタンパク質（アミノ酸）の摂取は、精神安定、睡眠誘発、食欲抑制、活力亢進などをもたらす。
トリプトファン → セロトニン（精神安定）、メラトニン（睡眠誘導）
ヒスチジン → ヒスタミン（食欲抑制、記憶と覚醒作用）
フェニルアラニン（チロシン） → ドーパミン（活力と認知機能亢進）、アドレナリン（交感神経興奮）
グルタミン酸：うまく利用すれば料理の塩分量を減らせる。（神経細胞には適度な摂取が大切。）
- ・過剰でないコレステロールを含む良質な脂質は、マウスの行動リズムを適正化し、記憶能力を維持する。（ただし、コレステロールの摂り過ぎは悪玉サイトカインの分泌を高める。コレステロールの酸化を防ぐために、抗酸化性の野菜や果物、青魚と一緒に摂取することが重要。）
- ・油の組成に注意する。（DHAやEPAなどのω3系多価不飽和脂肪酸は朝食時の吸収率が高い。）
- ・牛乳はタンパク質とカルシウムの供給源として重要。（バナナと一緒に摂取すれば、忙しい朝に最適。）
- ・食後の緑茶はリラックス効果を高めてストレスの産生を抑え、活性酸素の発生を防ぐ。

一般に和食の欠点として塩分が多くなることが指摘されていますが、実は塩分は栄養の吸収を高めることや、時計遺伝子を活性化することが報告されています。血圧が高い人は塩分を控える必要はありますが、腎機能がそれほど心配でない場合は、和食の摂取を一日の始まりに位置付けるのは大切な食習慣と言えるでしょう。

忙しい朝になってしまう場合は、栄養バランスが優れているバナナを1本食べて欲しいと思います。朝に今日も頑張ろうという前向きな気持ちになれば、ストレスも減る方向に向かいますが、その手助けをしてくれる報酬系の神経伝達物質ドーパミンはバナナに多量に含まれています¹⁾（注2）。100g当たり5mg程存在していて、朝方に高くなるストレス性ホルモンのコルチゾールの作用に拮抗して、やる気を高めてくれます。また、脳の働きに必要な糖質や不足しが

ちな食物繊維が多く、カリウムとマグネシウムやビタミンB群（特にビタミンB6）も豊富です。牛乳と一緒にバナナを摂れば、短期的には最低限の栄養素を摂取できそうです。でも、「バナナだけダイエット」のような偏った飲食では種々の栄養素が不足しますので、継続してはいけません。

また、朝に食欲がない人は、夕食が遅くて朝食を摂ることが習慣になっていない場合が多いので、まずは生活リズムを見直し、遅い時刻の食事では量を多く摂らないことが大事です。第5回WEB講座において、休息時に餌を与えないで飼育したマウスは太らないことを紹介しましたが²⁾、人の場合でも夕食後に長く時間を空けるほどメタボの改善効果が高く、朝食による体内時計のリセット効果が高くなることが報告されています³⁾（注3）。一方、気持ちが悪くて胃腸の調子がすぐれない人の場合は、無理をしないことが大切です。温かいミルクなどを少しだけ口にし、その後少しずつ改善することを心がけてください。

注1：体内に存在するコレステロールの由来は、肝臓を中心に体内で合成される内因性の割合が高く、食後に小腸から吸収される外因性の割合は10～30%程度とされています。摂取量が多いと合成量が低下するといった関連性もありますが、やはり毎日の食生活によって体内コレステロールレベルに影響が出ますので、摂り過ぎには注意が必要ですし、一緒に摂取する食材（食物繊維は吸収を低下させる）を上手く利用することも大切です。ただし、コレステロールの吸収率には20～80%と個人差が大きく、卵を摂取しても血中コレステロール値が高くなる人とそうなり難い人がいることがわかっています。

厚生労働省による日本人の食事摂取基準（2020年版、令和2年～6年の5年間）では、「脂質異常症の重症化予防の目的から、コレステロール摂取量は200mg/日未満に留めることが望ましい」と記載されています。これまでの摂取上限値は、「男性750mg/日、女性600mg/日」と多かったり（2010年版）、個人差が大きくて算定ができないことから「目標量なし」になったり（2015年版）しましたが、Sサイズ（約50g）の卵1個で200mg程度のコレステロールが存在しますので、現在は一日1個程度までが国の推奨量になります。

因みに、日本のコホート研究（2004年と2006年の報告⁴⁾）では、卵摂取量や血中コレステロール値と虚血性心疾患や脳卒中の死亡率、心筋梗塞発症率との間に有意な関連は認められておらず、また血中コレステロールレベルはコレステロールよりも飽和脂肪酸の摂取量と相関するとの報告もあることから、生体にとって重要なコレステロールの上限値を規定すべきではないとの報告や学会

の意見もあります。したがって、LDL コレステロールや HDL コレステロールを含めたコレステロールの基準値や摂取量をどのように設定すべきかについては、判断するのが難しい状況です。私は、超悪玉コレステロール（酸化変性 LDL）を産生させないような食生活をするのが重要と考えており、例えば卵を摂取する際に抗酸化性の食材と一緒に摂ることや、肉類（コレステロールに加えて飽和脂肪酸が多い）を食べるときには同時に野菜を十分に摂ることが大切と思っています。

注 2：ドーパミンは中枢神経系の神経伝達物質で、必須アミノ酸のフェニルアラニンからチロシン、L-ドーパを経て合成され、さらに交感神経系ホルモンのノルアドレナリン、アドレナリンに変換されます。ドーパミンはセロトニンやオキシトシンと共に「幸せホルモン」とも言われますが、これらの中でも意欲を高める作用を持つのが特徴的で、「快感ホルモン」と言われることもあります。チロシンをドーパに変換する酵素は補酵素として鉄が必要ですから、貧血気味の方は肉や魚（吸収されやすいヘム鉄を含む）、野菜や豆類（ビタミン C の存在下で吸収されやすくなる非ヘム鉄）を意識して摂ることが大切です。L-ドーパ（レボドパ）はパーキンソン病治療薬で、投与後に血液脳関門を通過してから脳内でドーパミンに変換されますが、バナナに含まれる脱炭酸酵素がレボドパを先にドーパミンにしてしまう（ビタミン B6 がその働きを高める）と脳内に供給できなくなりますので、酵素阻害剤が配合されていないレボドパを服薬している方は、バナナを摂取する時間に注意する必要があります。バナナには腸内細菌叢を整える働きや、免疫力を高める作用に加えて、リラックス効果を与えることも報告されていますが、その効果に大きく関与するセロトニンはバナナにたくさん含まれている訳ではなく、合成原料であるトリプトファンとビタミン B6 が豊富なことからバナナを摂取すると作られやすくなることがわかっています。なお、睡眠を誘発するメラトニンもトリプトファンからセロトニンを経て合成されます。メラトニンはインスリンの働きを改善するなどの糖代謝や脂質代謝にも深く関わっていますので、体内でトリプトファンが利用できないと睡眠に影響が出るだけでなく、様々な体調不良を起こします。⁵⁾

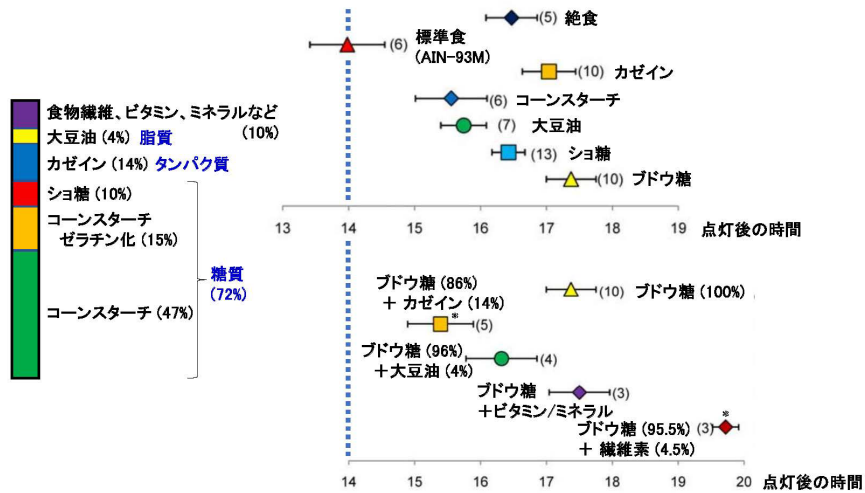
注 3：最近では、絶食による身体への良い効果が報告されるようになりました。絶食と関連する時間制限給餌（TRE：Time-restricted eating）は、マウスで行われてきた特定の時間のみに餌を与える実験法ですが、これを人の食生活に応

用した検討が行われています。各自が3回の食事時間を任意の12時間に設定し、残りの連続する12時間は何も食べない時間にした場合（TRE-12h、例えば、午前7時と午後7時が朝夕食で、昼食はその間のいつでも良い）、あるいは食事時間を10時間以内に設定した場合（TRE-10h）では、夕食から朝食までが8時間以下（TRE-16h<）と比較して、数か月以降の肥満やメタボの発症が抑えられたと報告されています⁶⁾。

時計遺伝子の発現を正常化させる栄養素に関するマウスでの研究

すでに、表1に記載していますが、時計遺伝子の発現が本来のピークになる時間からずれた場合に、どのような栄養素を摂ると改善しやすいのかについて、マウスで検討した Hirao ら⁷⁾の実験結果をお示しします（図1）。標準飼料を摂取しているときの時計遺伝子（Clock）の発現は飼育室の照明を消してから2時間後（図の中では点灯後の時間の「14」のとき）に最大になりますが、1日絶食させると約2時間半遅くなりました（位相が後退しました）。その後、図の説明の通りの条件で特定の栄養素（錠剤）を投与しますと、例えばコーンスターチ（トウモロコシデンプン）のような多糖類のみでも Clock の発現時間はかなり改善（同調）しますが、二糖類のショ糖ではあまり改善がみられず、単糖のブドウ糖（グルコース）だけではむしろ後退してしまうことがわかりました。大豆油だけでも良い効果がみられましたが、タンパク質（カゼイン）単独では時計遺伝子の発現が同調する結果にはなりませんでした。しかし、効果のなかったブドウ糖やカゼインを合わせて摂取した時には最も良い効果が認められ（大豆油とカゼインの併用効果はわかりませんが）、また脂質の摂取も時計遺伝子の発現にとって大切であるとの結果になりました。なお、このとき用いた糖質をブドウ糖からショ糖（スクロース）や果糖（フルクトース）に変えた場合は、その効果が弱くなりました（図には示していません）。

バランスの良い朝食の摂取は時計遺伝子の発現時間を正常化させる



標準飼料(AIN-93M)を摂取しているマウスを1日絶食させてから、各栄養素(錠剤)を体重10g当たり0.6g(1日目)、0.85g(2日目)摂取させ、末梢(肝臓)の時計遺伝子(Clock)の発現がピークになる時刻を測定した。横軸は飼育室の照明がONになった朝8時「0」からの時間で、照明がOFFになる12時間後の夜8時が「12」になる。標準飼料摂取時におけるClockの発現ピークは破線で示したように点灯14時間後(消灯2時間後)で、絶食によって約2.5時間後退するが、特定の栄養素の摂取により改善し、また逆に悪化する場合もある。(カッコ)内の数字は検体数で、結果は平均±標準誤差で表示した。

図1 Hirao A, et al., PLoS ONE, 4, e6909 (2009)を改変

これらの結果が人でも同じになるかは不明であり、また多糖類はアミロースとアミロペクチンの含量の違いにより水の吸収力や消化されやすさに大きな差があること（アミロース含量の高い難消化性デンプンはレジスタントスターチと言われる）や、タンパク質や脂質でもその組成が異なればそれぞれの性質に大きな違いがありますので、結果の解釈は慎重にすべきです。しかし、このデータを踏まえて多くの研究者は朝食にはバランスの取れた献立を摂取することを推奨し、また特に糖とタンパク質を摂取することが重要であると指摘しています。

栄養素のバランスをどうすべきか。糖質制限をするのは・・・。

朝食に摂るべき栄養素に関するマウスの実験結果では、体内時計を整える点においてバランスのよい食材が求められました。人においても、3大栄養素のPFC（P：タンパク質、F：脂質、C：炭水化物）にビタミンとミネラルを加えた5大栄養素（炭水化物を糖質と食物繊維に分けた6大栄養素）をバランス良く摂取することが基本であると考えられます。それらの摂取基準は厚生労働省から「日本人の食事摂取基準（2020年版）」として報告書にまとめられていますので、ここではあまり触れませんが、不足しがちな栄養素は、糖質、食物繊維、ビタミンA、B1、B2、B6、C、D、カルシウム、カリウム、マグネシウム、

亜鉛、鉄（男性を除く）と記載されています。炭水化物の不足は、糖質制限（低炭水化物ダイエット）が広く普及した影響が大きいと考えられますが、PFC バランスを維持する上で和食は良い食事なのに、炭水化物を減らすことに主眼をおくと、穀類に豊富な食物繊維の摂取量が減ってしまい、腸内細菌叢にとって悪い環境を引き起こす可能性があります。治療や過体重に問題がない人が炭水化物を減らして必要なエネルギーを維持するためには、脂質の摂り過ぎも気になりますから、胃腸に負担をかけるタンパク質を必要以上に摂らなければなりません。糖尿病での糖質制限は必要ですし、肥満の場合に摂取エネルギーを減らす目的で糖質を制限するのは悪くないのですが、特に高齢者ではエネルギー不足が心配な場合が多いので、糖質制限はほどほどにして、厚生労働省が推奨する PFC バランス（摂取エネルギーで、P：13～20%、F：20～30%、C：50～65%）（注4）を維持することが大切でしょう。なお、糖質制限食による長期的な影響についてはまだわかっていません。

ヒスタミンの原料になるヒスチジンを多く含む青魚を朝食に摂取すると、体内時計を朝方に合わせることができるとされています。しかし、良い栄養素を含むからと言って、毎日同じ主菜や副菜ばかりを長期間摂取するのは、特定の成分に偏りを生じて生体内代謝に悪影響を及ぼすことを忘れないでください。

注4：総エネルギー必要量は年齢や男女間の違いの他に、活動量により大きく異なります。平均的な運動をする 30～40 代の体重 55 kg の女性（体脂肪 24%）の場合では摂取エネルギーの目安は 40kcal/kg 体重なので、必要エネルギー量（体脂肪分の重量を除く）は $55 \times (1 - 0.24) \times 40$ で 1,672kcal/日になり、タンパク質（4kcal/1g）、脂質（9kcal/1g）、炭水化物 9kcal/1g）の配分をそれぞれ PFC バランス内の 17%、25%、58%にした場合では、タンパク質が 71.1 g、脂質が 46.4g、炭水化物が 107.8 g になります。一般的には身体の活動レベルを 3 区分し、基礎代謝量に乗じた数値を 1 日の消費エネルギー量（同量が必要エネルギー量）としますので、活動量を考慮した自身の日に必要なエネルギー量がわかれば計算は簡単です。現在は WEB 内で体重や活動レベルなどを入力すれば、個人の PFC バランス値（3 大栄養素の推奨グラム数）が直ぐに求められます。

体内時計の振幅と発現周期に影響を及ぼす成分の探索

体内時計の概日リズムに影響を及ぼす成分についての研究は早くから行われてきました。それは、私たちの食生活が体調に及ぼす影響を、食成分と体内時計の関係から明らかにしたかったからです。もともと、食事が末梢時計のリズムに影響すると考え始めたきっかけは、（中枢時計が存在する）脳の関与がない培養細胞に、栄養が豊富な培養液を添加すると体内時計にリズムが発生したことによります。すなわち、培養液中に存在する栄養素によって末梢の細胞の時計遺伝子が刺激を受けたことになるので、その中の成分の検索が進められた結果、最終的にインスリンとステロイドホルモンが主な因子であることが判明しました。

その後の研究で、食事由来の成分として明らかにされた代表がカフェインです^{8),9)}（後述します）。図2(A)に示しますように、時計遺伝子の発現への影響には、振幅が高く（または低く）なるか、あるいは周期が長く（または短く）なるかの2種類があります。一般に、振幅が高くなるとリズムにメリハリがついて強くて良い効果が現れている（若返る）と解釈されます。一方、周期長については、個人の症状にとって長短のどちらに是正するのが適切なのかで評価が異なります。実際の探索には振幅と周期長に対する成分の濃度依存性を調べて効果を明らかにする実験が行われています（B,C）。現在までに時計遺伝子の発現に大きな影響を与えたインスリンとカフェイン以外の食事関連成分として、赤ワインに含まれるレスベラトロール¹⁰⁾や植物由来のポリフェノールとフラボノイド、特に柑橘系のノビレチン¹¹⁾による振幅増強効果が良く知られています。

体内リズムの増幅と周期長に影響する成分の探索

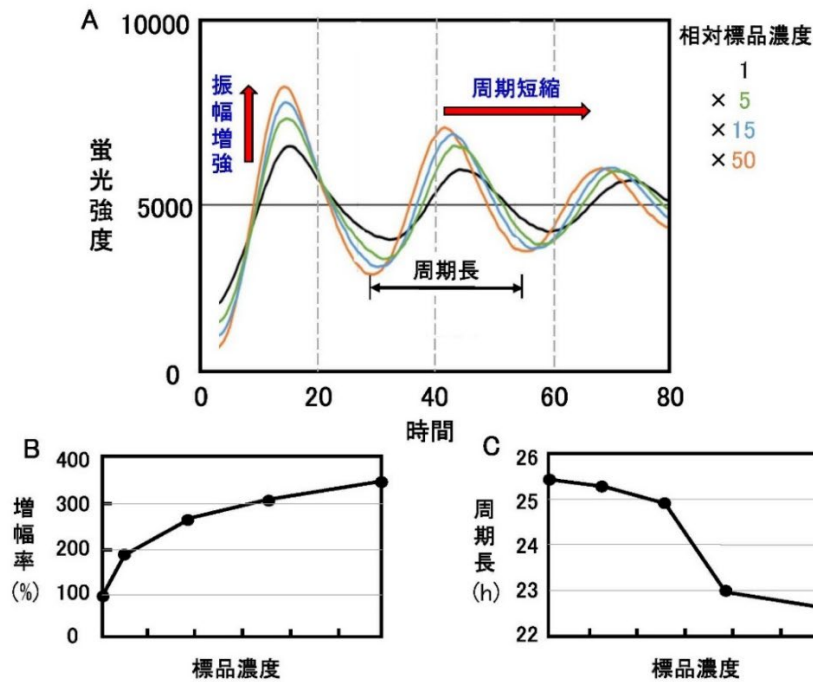


図2

高齢者は早朝に目覚める人が多く、日中や夕方に眠くなることも多いようですが、それは時計遺伝子の増幅が弱まったり、周期がズレてしまったりするためだと言われています。ノビレチンには体内時計の周期を延長する（位相を後退させる）作用があるので（図3）、高齢者に多いとされる睡眠相前進症候群の場合は柑橘類の果皮（シークワサーやポンカン、二ホンタチバナ（柑子）に多いのですが、温州ミカンにもある程度含まれており、丸ごとごとスムージーにする）を摂取するのは量的にやや少ないものの、良い対策になると考えられます。ノビレチンには骨格筋のミトコンドリアでATP産生を高め、活性酸素レベルを減少させる効果もあると報告¹²⁾されています。図3では、ノビレチンを0.1%含む餌（人だと恐らく数百mg/日）を食べさせたマウスでは高脂肪食を摂取しても体重が増えなくて（A）、脂肪細胞が小型化していること（B）、しかし、時計遺伝子Clockが働かないマウスではノビレチンの効果が出ないこと（A,B）から、ノビレチンの作用はClockを介していることがわかります。また、ノビレチンが投与された老齢マウス（20~22ヶ月齢）は、若いマウス（2~4ヶ月齢）と同じ様に、輪回しの運動能力が高く（C）、休息期（昼間）の睡眠もしっかりできていること（D）もわかります。

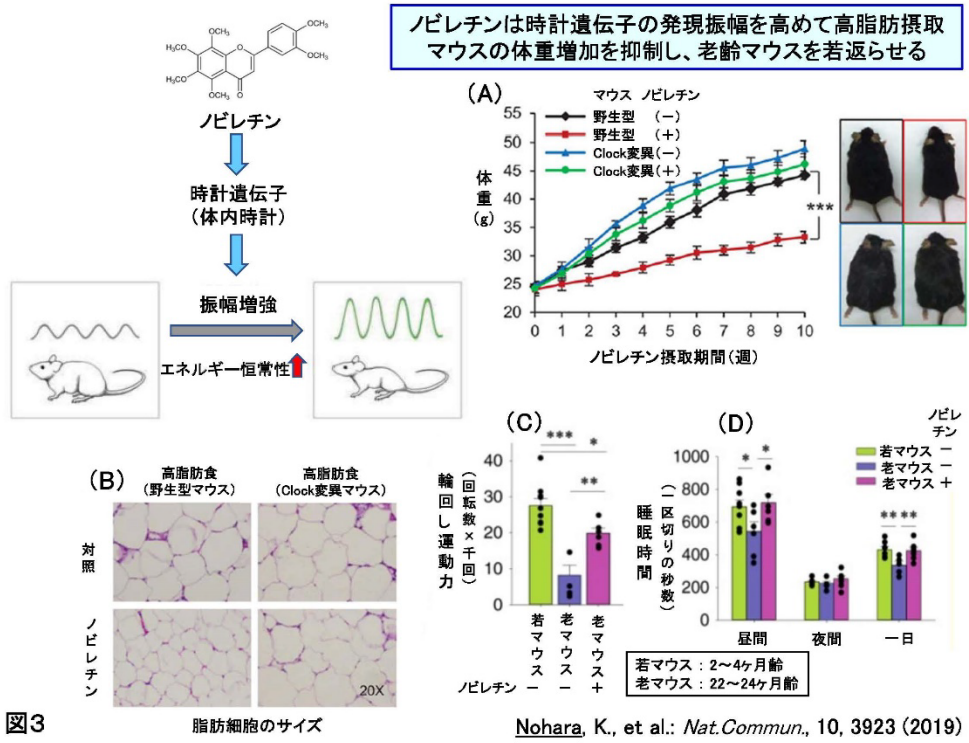


図3

Nohara, K., et al. *Nat. Commun.*, 10, 3923 (2019)

一方、カフェインについては、人とマウスの細胞やマウスの個体を用いた実験で、体内時計の発現の周期長が延びること、またマウスの活動や睡眠のリズムが良くなった結果が得られ、朝のコーヒーは体内時計をリセットする効果があるだろうと述べられています⁸⁾。ただし、カフェインの摂取によってメラトニンの分泌が遅れるので、通常は夕方以降にコーヒーを飲むのは好ましくありません。さらに、複数の臨床研究（論文 21 報）を総括した総説¹³⁾によると、少なくとも若い男性の被検者においては、運動する 1 時間前に 200mg 程度のカフェイン（コーヒー 2~3 杯）を摂取すると、無酸素運動よりも持久性の有酸素運動で効果があったと報告されており、交感神経を高める作用のあるカフェインをタイミング良く摂取するのは、体内時計を介した一日の活動を調整するのに適していると考えられます。

なお、細胞レベルの研究では、植物由来のフェノール類やトリテルペノイド類など多くの成分が時計遺伝子発現の振幅や周期に影響を及ぼす結果が出ており、コーヒーに含まれるポリフェノールのクロロゲン酸がカフェインの効果を高めている可能性を含めて、現在さらに実験が行われています。

時間栄養学的なアンチエイジングへのアプローチ

体内時計の働きは振幅が大きい方が良いと伝えましたが、加齢によりその振幅が弱くなることが知られています。その対処法として話題になったのが、体内時計のリプログラミング法です（図4）。

NAD⁺（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）はビタミンB群のナイアシン（ニコチン酸とニコチンアミド）を構成要素とする細胞内電子伝達体で、様々な酸化還元反応を触媒する酵素の補酵素です。NAD⁺は染色体を構成するヒストンタンパク質が脱アセチル化される際にも必須な成分で、その脱アセチル化を触媒する酵素としてSIRT1（サーチュイン1）（注5）が知られています。加齢に伴ってNAD⁺が減少すると報告されています^{14),15)}が、その細胞内レベルを上げることができれば、SIRT1の働きが高まる結果、様々な遺伝子の転写活性が促進されて、体内時計も正常化すると考えられます¹⁶⁾。

マウスの研究では、アンチエイジングにはカロリー制限が最も良いと報告されました¹⁷⁾（著者らは「エネルギー」ではなく、単位の名称である「カロリー」を使っています）。エネルギーを制限すると、肝臓においてNAD⁺が増加する結果、次のような代謝が進みます。すなわち、「NAD⁺増加（NAD⁺/NADH比↑）→SIRT1活性化→アセチルCoA合成酵素活性促進→アセチルCoA（酢酸）増加→タンパク質アセチル化」と進行して、老化により低下した細胞内タンパク質のアセチル化が回復し、時計遺伝子の活性が上昇して若いマウスのように振幅が高まった状態に戻すこと（リプログラミング）ができたとのこと（図4A）。

なお、前述したSIRT1を活性化する作用があるレスベラトロール（葡萄の皮に存在するポリフェノールの一種）¹⁰⁾は赤ワインに含まれていることから、長寿に繋がるアルコール飲料として有名になりました。ただし、赤ワインにはレスベラトロールが非常に豊富とは言えないので、効果を期待した飲みすぎによる悪い作用の方が心配かも知れません。

一方、NAD⁺の体内レベルを高めるためには、その前駆体を服用すればよいと考えるのは自然です。実際に若返り成分として、ニコチンアミド¹⁸⁾やニコチンアミドリボシド¹⁶⁾を投与した研究がなされ、概日リズムの乱れを補正する作用があったと報告されています（図4B）（注6）。また、種々サーチュインを活性化する薬の開発も大学と企業で活発に行われています。

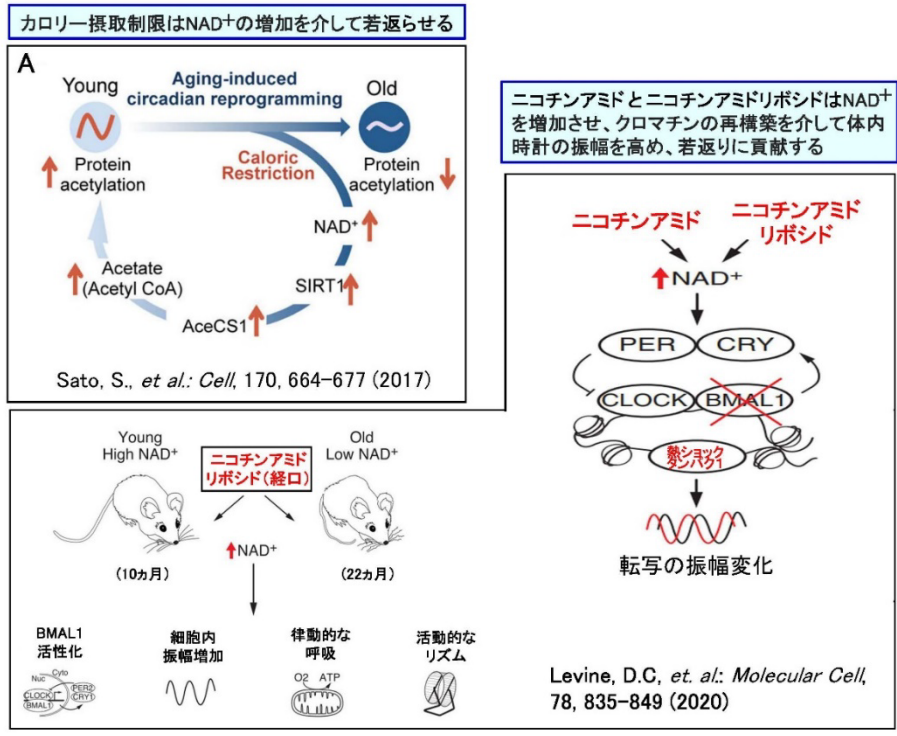


図4

注5 : SIRT1 (サーチュイン1) は、NAD⁺依存性脱アセチル化酵素であり、ヒストンタンパク質の脱アセチル化を促進することで、遺伝子の転写活性を高める作用を示します。その遺伝子は長寿遺伝子として知られていますが、元々は寿命の短い酵母を利用して行われた老化の研究で発見されたサーチュイン遺伝子 (Sir2: silent information regulator-2、サイレント情報調節因子-2)¹⁹⁾と類似した哺乳類の遺伝子です。「30%のエネルギー制限をするとアカゲザルの老化が抑えられて寿命が伸びたのは、サーチュイン遺伝子が関わっている」との報告²⁰⁾で長寿遺伝子として有名になりました。(その後、他の研究室で再現性が得られなかったことから、現在は共同で検討中です。)サーチュイン遺伝子は現在までに合計7種類 (Sirt1~7) が見つかっており、その中で最も重要とされるSirt1の翻訳タンパク質SIRT1は、ほぼ全身の細胞に存在して様々な機能の調節に関与し (特にミトコンドリアの産生を高めて効率よくエネルギーを造り出す²¹⁾)、記憶や老化との関連性が深いことも知られています²²⁾。なお、近年ではSIRT6がマウスの寿命を延ばすと報告され²³⁾、注目されています。

一方、真核細胞においてヒストンに囲まれた染色体末端部位に存在するテロメアと呼ばれる構造は、細胞分裂のたびに短くなるので、その長さが細胞分裂の回数を制限し、老化と密接に関係するとされています²⁴⁾。テロメアはアセ

チル化されると表面に露出して切り出されやすくなることから、SIRT1によるヒストンの脱アセチル化はテロメアを保護することで老化を防ぐと考えられています²⁵⁾。

なお、SIRT1以外の長寿遺伝子（タンパク質）として、人では細胞内情報伝達に関わるキナーゼ酵素類の mTOR (mammalian target of rapamycin) と AMPK (adenosine monophosphate kinase)（両者は SIRT や NAD⁺ との関係がありそうです）、インスリン/インスリン様成長因子 (IGF-1) などが知られており、酵母や線虫、マウスではその他にも報告されています²⁶⁾。

注 6：厚生労働省の日本人の食事摂取基準（2020年版）にあるナイアシンの「過剰摂取の回避」の項目には、「大量投与により消化器系や肝臓に障害が生じた例が報告されていることを考慮して、成人のニコチンアミドとニコチン酸の耐容上限量算定の参照値をそれぞれ 5mg/kg 体重/日と 1.25 mg/kg 体重/日」と記載されているので、これらのサプリメントなどを過剰に摂取するのは避けるべきでしょう。ナイアシンは様々な食品に含まれており、ほとんどの人が推奨量以上を摂取しているので、バランスよくいろいろな食品を利用していれば、皮膚症状を中心としたペラグラという欠乏症を発症することはないと考えられます。

AI による食事の管理（個別化栄養：Personalized Precision Nutrition）

現在は食事の内容、運動の強度、睡眠の質に加えて、それぞれのタイミングを記録して解析し、健康管理に役立てようとする方策がとても身近な存在になっています。すなわち、データ解析技術の進展に伴い、医療の分野だけでなく栄養学においても個人対応をすることが重要視されるようになってきました。スマートフォン内にダウンロードしたソフトで AI (artificial intelligence：人工知能) による管理（毎日の生活状況を記録して多くのデータと比較し、良きアドバイスを提示）してもらえれば、それほど負担を掛けずに現段階での最適と考えられる具体的な生活様式にシフトすることが可能です。もちろん、何がベストであるのかは、人間が文献などを利用して入力しているので、たとえ AI のディープラーニング（深層学習）機能を取り入れられていても、完璧であるとは言えませんが、大きな集団の平均値を目指すよりは、個々人の特徴が加味された結果を供与される点で、利用価値はあるように思います。さらに、も

しゲノム情報を利用した医療（プレシジョン医療）（注7）を栄養学に導入したプレシジョン栄養学（オーダーメイド栄養学、個人対応型栄養学）が普及すれば、より詳細なデータ解析が可能になります。その場合はゲノム情報に加えて、オミックス解析（ゲノムの解析情報を中心に、mRNA やタンパク質、代謝物など生体内分子を網羅的に調べる方法）の結果やウェアラブル端末で得られた他の情報を入力する必要があります。倫理的問題をクリアできるのであれば、予防医療にも貢献できるプレシジョン栄養学は今後価値が一層高まるものと考えられます。

実際に報告されている解析結果の論文²⁷⁾⁻²⁹⁾を図5に示します。これらの論文のポイントは、遺伝子情報などで明らかになった個人の体質に合わせて、適切な食事（栄養）を提案するという考え方です。①²⁷⁾、②²⁸⁾、③²⁹⁾の報告は、いずれも信頼性の高いコホート研究で、食事調査と様々な検査によって得られたデータを利用してAIによる解析を行った結果、対象者に対して、①では食後の高血糖を制御することができ、②では発症すると予想される様々な疾患を未然に発見し、食生活の行動変容を導くことができ、③では食後の血糖値と中性脂肪値をほぼ正確に予測して、体内時計を正常化する方策を提案できました。いずれも大変に有効な手法であると述べられています。

AIによる食事の管理が進展している（これからのプレジジョン栄養学）

- ① Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses
Zeevi, D., et al. *Cell*, **163**, 1079–1094 (2015)
- ② A Longitudinal Big Data Approach for Precision Health
Schüssler-Florenza Rose, S.M., et al., *Nat.Med.*, **25**, 792–804 (2019)
- ③ Human Postprandial Responses to Food and Potential for Precision Nutrition
Berry, S.E., et al., *Nat.Med.*, **26**, 964–973 (2020)

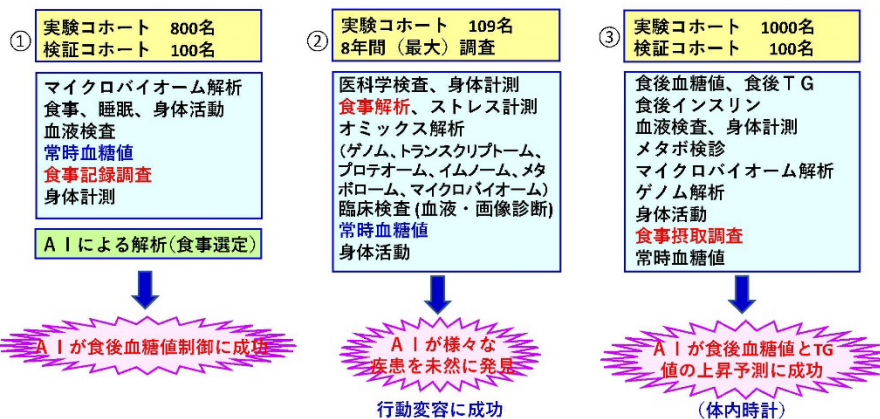


図5

注7：プレジジョン医療とは、一人ひとりの遺伝子、環境、ライフスタイルの違いを考慮して予防や治療法の確立をめざす医療のことで、先進医療や精密医療、高精度医療とも呼ばれます。2015年1月、アメリカのオバマ大統領（当時）が一般教書演説の中で、「プレジジョンメディシン・イニシアティブ（先進医療計画）」を発表してから、世界的に注目度が高まりました。遺伝子解析技術や健康医療に関する膨大なデータを収集・分析するデジタル技術が進展したことで、特にがん治療の分野においてプレジジョン医療の取り組みが進み、成果も得られています。狭義では、がん遺伝子の変異を標的にして最適治療（薬）を利用する医療のようですが、生活環境やライフスタイルの違いを基にして特定の疾患が発症しやすい集団を分類する点では、時間栄養学との関連性が深いとも言え、個人対応の食事（栄養）を提案するためのプレジジョン栄養学への期待も高まっています。

終わりに

これまでお伝えしてきた食、睡眠、運動の内容を中心に、「時間栄養学からみた望ましい生活様式」として表2にまとめましたので、参考にしてください。

表2

時間栄養学からみた生活パターン

- 1：食事は朝食を重視し、バランスよい食材で！**
- ・起床後に朝日を浴び、その後早目（1時間以内）に朝食を摂る。
 - ・可能な限り、三大栄養素（PFCバランス）を意識した内容にする。
 - ・食物繊維を十分に摂り、腸内細菌叢の環境を整える。
 - ・夜食を控え、食事の間隔（特に夕食と朝食）は空ける。
 - ・夕食が遅くなる場合は夕刻に分食し、夜遅い食事は軽めにする。
 - ・間食はほどほどに（ティータイムは午後3時）。
 - ・血管へのダメージを防ぐために、食べる順番と抗酸化性食品の摂取を意識する。
 - ・食事はできれば、家族と一緒に楽しく食べよう（共食は健康の源）。
- 2：質のよい睡眠で、生活習慣病の発症を防ぐ！**
- ・1日7時間程度の睡眠は、ホルモンバランスを良くし、認知症予防にも繋がる。
 - ・休日も平日との差2時間以内に起床する（ジェットラグを減らしましょう）。
 - ・昼寝をするなら、午後の早めの時間帯で30分以内に。
 - ・アルコールは控えめにし、カフェインを含む飲料の摂取は遅くない時刻までに。
 - ・就寝前は照明を抑え、電子機器の利用をやめてリラックスできるように。
 - ・熟睡できれば、脂肪を貯めない体質になり、内臓脂肪が増えない（寝ないと太る）。
 - ・質の良い睡眠は炎症性サイトカインの分泌を低下させ、血栓症の発症を抑える。
- 3：継続的な運動で体内代謝を活性化し、気分転換で健康的な身体に！**
- ・軽運動を継続すると、腸内細菌叢の質と量が高まる。
 - ・適度な運動はストレス発散になり、良い睡眠に繋がる。
 - ・パフォーマンスは午後の方が高く、超早起きの人は夕方の運動がよい。
 - ・食後の運動は脂肪燃焼効率が高い（必ずしも早朝が良いとは限らない）。

さて、人類は誕生してからずっと、「周囲に情報を如何に届け、また周囲から如何に情報を入手するか」によって、自らやグループの利益獲得に大きな差を生み出しながら生きてきました。過去、現在を問わず、（戦争が情報戦であるように、）研究やそこから派生する健康についても、如何に正確な情報を入手するかで、また他人に伝えるかで、恩恵を受けるかどうかの差を生じてしまうでしょう。フェイクニュースが氾濫する中で健康情報の取捨選択をするのはなかなか難しいことですし、最先端の研究も時間経過により覆ることも珍しくありません。しかし、特に金銭がからむ健康情報に関しては慎重に対応する必要があります。少なくとも、裏付けのある査読者が判定して掲載された研究論文（できれば過去の報告と比較できる新しい論文、交絡因子や因果関係（第4回 WEB 講座参照）について適切に対応している論文）が引用されているか、あるいは公の研究機関の発表資料などを参考にしているかが判断の基準であり、そうでない掲載文や広告などは自分勝手な取り扱いになっている可能性が高くなります。TVなどのメディアでは少人数の被験者で天然成分やサプリメントなどの効果を謳う放送がありますが、正しく評価できない内容も多く、あくまでも娯楽番組として考える必要があります。

インターネットの普及に伴い、自分が好む情報しか見なくなるフィルターバブルに陥ることも身近で、本当に他人ごとではなく、不安になれば不確かな情

報に傾斜してしまうことは十分に考えられます。また、特に困るのは、一般則では考えられないような特別な人が稀にいることです。例えば、有名人が「私は朝食を食べなくてもこんなに健康」などとマスメディアで主張されると、その影響は非常に大きいので、一部の研究者をがっかりさせることもあります。もちろん、時間栄養学の研究もまだ不明なところがたくさんあります。基本的な時計遺伝子以外の類似の時計遺伝子による代償機能に関する研究は不十分ですし、条件の違いで研究機関毎のデータに差異を生じたり、動物実験が必ずしも人に外挿できないことや、長期的な影響はすぐにはわからないことなど、今後の検討を待たないと判明しないことも数多くあります。ただし、時計遺伝子の働きを欠失した場合に様々な不都合な現象が生じる結果から、体内時計が私たちの健康に大きく関わっていることは間違いなく、食事や運動、睡眠の視点から体内時計を整える生活をすることは健康を維持する上で極めて重要と考えられます。

コロナ禍でオンデマンド文化が普及する状況下で、私たちの普段のコミュニケーションは直接接触せずに済みますことが多くなりました。確かに IT 技術を利用することは利点も多いのですが、その一方で、高齢者施設で個別に食事を摂っている人たちや、給食を無言で食べている子どもたちの様子を見てみると、楽しく食事をするのが如何に大切であるのかについて改めて考えさせられます。本 12 回の WEB 講座を通して、時間栄養学の視点から朝食を摂ることの重要性を中心にしてお伝えしてきましたが、もっと大切なのは楽しく食事をするための環境作りだと思います。第 9 回 WEB 講座の中で、瞑想を続けると遺伝子発現に良い変化が現れることを紹介しましたが、もしかしたら談話しながら食事をする人と孤食者との間では、体内時計関連遺伝子の発現に違いがあるかも？ 知れません。できれば家族揃った団らんの中で早目の夕食を摂り、明るい気持ちで迎えた朝にゆったりと朝食を摂ることができれば、健康的な一日のサイクル（朝日・朝食・運動・睡眠サイクル）が回るでしょう（図 6）。

朝食摂取が昼の活動、夜の睡眠充実に繋がり、生活習慣病を予防できる
バランスの良い5大栄養素の摂取と、持続的な運動で全身の細胞を若返らせる

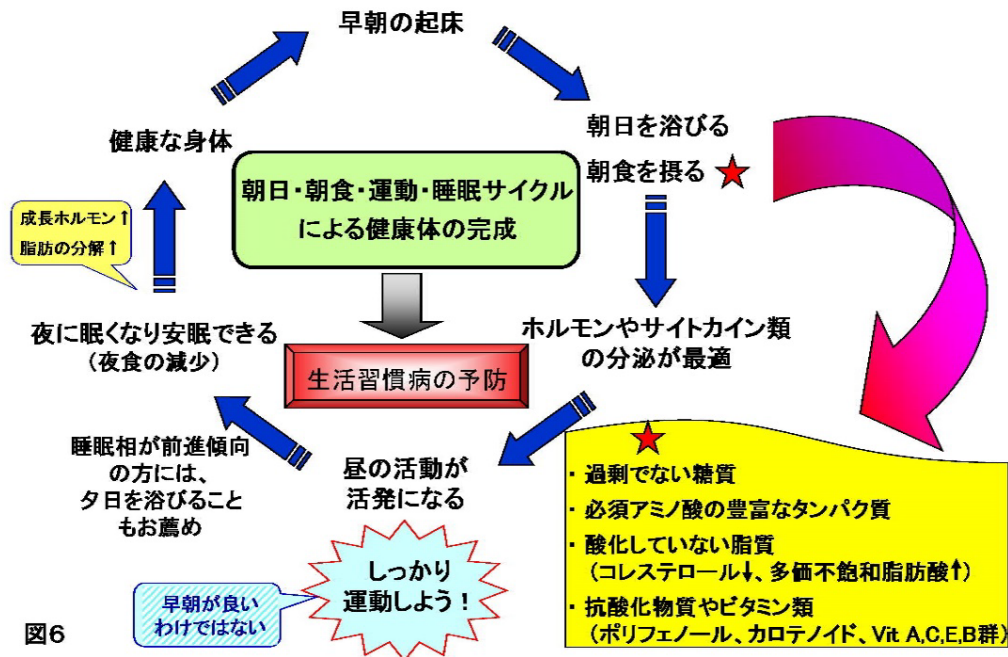


図6

すべての病はストレスから始まると言っても過言ではありません。几帳面に休日まで体内時計を正確にコントロールすることを意識していると逆にストレスになってしまう方もおられるでしょう。ジェットラグが気になるころですが、考え方を少し緩くして（週に1~2回は起床を2時間位まで遅くできると考えて）食生活を楽しむことも大切です。体内時計は多少の遊びを許すような曖昧さを有していると私は考えています。

第12回までお付き合いいただき、ありがとうございました。

本講座は栄養科学研究所副所長の香川雅春先生に精査していただきました。ここに心より御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Kanazawa, K. & Sakakibara, H.: High content of dopamine, a strong antioxidant, in Cavendish banana, *J. Agric. Food Chem.*, **48**, 844-848 (2000)
- 2) Hatori, M., *et al.*: Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet, *Cell Metab.*, **15**, 848-860 (2012)
- 3) Moon, S., *et al.*: Beneficial Effects of Time-Restricted Eating on

- Metabolic Diseases: A Systemic Review and Meta-Analysis, *Nutrients*, **12**, 1267 (2020)
- 4) Nakamura Y, *et al.*: Egg consumption, serum total cholesterol concentrations and coronary heart disease incidence: Japan Public Health Center-based prospective study. *Br. J. Nutr.*, **96**, 921-928 (2006)
 - 5) Cipolla-Neto, L., *et al.*: Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review, *J. Pineal Res.*, **56**, 371-381 (2014)
 - 6) Longo, V.D. & Panda, S.: Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan, *Cell Metab.*, **23**, 1048-1059 (2016)
 - 7) Hirao A., *et al.*: A Balanced Diet Is Necessary for Proper Entrainment Signals of the Mouse Liver Clock, *PLoS ONE*, **4**, e6909 (2009)
 - 8) Oike, H., *et al.*: Caffeine lengthens circadian rhythms in mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **410**, 654-658 (2011)
 - 9) Burke, T.M., *et al.*: Effects of caffeine on the human circadian clock *in vivo* and *in vitro*, *Sci. Transl. Med.*, **7**, 305ra146 (2015)
 - 10) Baur, J.A., *et al.*: Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet, *Nature*, **444**, 337-342 (2006)
 - 11) Shinozaki, A., *et al.*: Potent Effects of Flavonoid Nobiletin on Amplitude, Period, and Phase of the Circadian Clock Rhythm in PER2::LUCIFERASE Mouse Embryonic Fibroblasts, *PLoS One*, **12**, e0170904 (2017)
 - 12) Nohara, K., *et al.*: Nobiletin fortifies mitochondrial respiration in skeletal muscle to promote healthy aging against metabolic challenge, *Nat. Commun.*, **10**, 3923 (2019)
 - 13) Grgic, J., *et al.*: Wake up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance—an umbrella review of 21 published meta-analyses, *Br. J. Sports Med.*, **54**, 681-688 (2020)
 - 14) Braidy, N., *et al.*: Age Related Changes in NAD⁺ Metabolism Oxidative Stress and Sirt1 Activity in Wistar Rats, *PLoS One*, **6**, e19194 (2011)
 - 15) Camacho-Pereira, J., *et al.*: CD38 dictates age-related NAD decline

- and mitochondrial dysfunction through a SIRT3-dependent mechanism, *Cell Metab.*, **23**, 1127-1139 (2016)
- 16) Levine, D.C, *et al.*: NAD⁺ Controls Circadian Reprogramming through PER2 Nuclear Translocation to Counter Aging, *Molecular Cell*, **78**, 835-849 (2020)
 - 17) Sato, S., *et al.*: Circadian Reprogramming in the Liver Identifies Metabolic Pathways of Aging, *Cell*, **170**, 664-677 (2017)
 - 18) Picciotto, N.E., *et al.*: Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses vascular dysfunction and oxidative stress with aging in mice, *Aging Cell*, **15**, 522-530 (2016)
 - 19) Imai, S., *et al.*: Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase, *Nature*, **403**, 795-800 (2000)
 - 20) Colman, R.J., *et al.*: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys, *Science*, **325**, 201-204 (2009)
 - 21) Zhang, T., *et al.*, SIRT1-dependent regulation of chromatin and transcription: Linking NAD⁺ metabolism and signaling to the control of cellular functions. *Biochim. Biochys. Acta*, **1804**, 1666-1675 (2010)
 - 22) Imai, S., & Guarente, L.: NAD⁺ and sirtuins in aging and disease, *Trends Cell Biol.*, **24**, 464-471 (2014)
 - 23) Roichman, A., *et al.*: Restoration of energy homeostasis by SIRT6 extends healthy lifespan, *Nature Communications*, **12**, 3208 (2021)
 - 24) Kim, S., *et al.*: Telomere maintenance genes SIRT1 and XRCC6 impact age-related decline in telomere length but only SIRT1 is associated with human longevity, *Biogerontology*, **13**, 119-131 (2012)
 - 25) Palacios, J.A., *et al.*: SIRT1 contributes to telomere maintenance and augments global homologous recombination, *J. Cell Biol.*, **191**, 1299-1313 (2010)
 - 26) Barzilai, N., *et al.*: The critical role of metabolic pathways in aging, *Diabetes*, **61**, 1315-1322 (2012).
 - 27) Zeevi, D., *et al.*: Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses, *Cell*, **163**, 1079-1094 (2015)
 - 28) Schüssler-Fiorenza Rose, S.M., *et al.*: A Longitudinal Big Data

Approach for Precision Health, *Nat.Med.*, **25**, 792–804 (2019)

- 29) Berry, S.E., *et al.*: Human Postprandial Responses to Food and Potential for Precision Nutrition, *Nat.Med.*, **26**, 964–973 (2020)