

第7回 朝食欠食と生活習慣病2（血栓症）

今回も時間栄養学からみた生活習慣病の発症についての内容です。肥満（特に内臓肥満型）や糖尿病、高血圧、脂質異常症の患者さんは血栓症を発症しやすく、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症者にはこれら生活習慣病の患者さんが多いのも事実です。新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染者が重篤な呼吸困難に陥るのは肺炎が悪化するからですが、体内で悪玉のサイトカイン類が増加して（サイトカインストーム）血管内皮細胞が障害される結果、肺の血管が血栓で詰まる肺塞栓症も発症します。第7回では、普段から朝食を摂取していると血栓症の発症を予防できることについて解説します。

様々な身体的症状は1日の特定の時間帯に出現しやすい

1日の中で様々な身体的症状を生じやすい時間帯があるのはご存じでしょうか（第1回WEB講座の図3をご覧ください）。いつもこの時間になると咳が出やすいとか、手指の関節や膝、腰が痛くなるなど、症状が悪化しやすい時刻があることは昔から伝えられてきた経験則でもあります。交通事故の発生が多い朝方は、ドライバーが眠いから当然と思われるでしょうが、実はそれだけではなく、体内時計による様々な調節が上手く働かなくなる生活様式と関係があるのかも知れません。今回話題にする、脳梗塞や心筋梗塞などの血栓症は特に午前中に発症することが多い疾患として知られています。

脳卒中には種々タイプ（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作（脳への血流が一時的に悪くなる脳梗塞の前兆段階））がありますが、いずれも血圧の変動と関連性が深いので、朝は脳卒中が増える危険な時間帯です。図1に示しますように、脳卒中の発症頻度を3時間ごとに調べた海外の多くの被検者によるデータ¹⁾では、最も頻度の高い脳梗塞（脳血管が閉塞する血栓症）だけでなく、一過性脳虚血発作や脳出血（くも膜下出血を含む）も、午前7時半～10時半にピークが見られ、また心筋梗塞（心臓の血管（冠状動脈）が閉塞する血栓症）も同様に午前中に発症しやすい結果でした（ただし、心筋梗塞では夜8～9時頃にも小さなピークが見られました。また、脳梗塞も夜8時頃にも小さなピークが見られるとの報告²⁾もあります）。これらの循環器系疾患は発症後直ちに発見されないことも多いので、正確な発症時刻を特定するのは難しいのですが、日本人でも脳梗塞や脳出血はやはり午前中に発症することが多いと報告されています³⁾。

脳卒中(脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作)と心筋梗塞の発症時刻

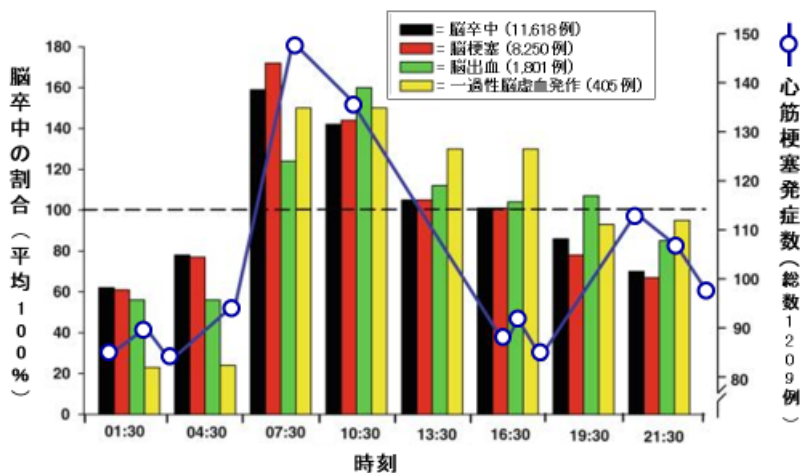


図1

Greg Atkinson et al.: *Eur. J. Appl. Physiol.*, 108, 15-29 (2010)を一部改変

その理由は血圧との関連性にあります。一般的に血圧は夜間の睡眠中に低くなりますが、日内変動が認められるコルチゾール（血圧や血糖値を上昇させる副腎皮質ホルモン）の分泌が朝方にかけて顕著に上昇すると共に、起床後の活動が始まることで交感神経が興奮し、朝は急激な血圧上昇（モーニングサージと呼ばれる）が起こります。これは、身体を活動しやすい状態に誘導してくれる正常な生理作用です。ところが、体調不良やストレス増大、過労などの環境下にあたり、加齢により血管の柔軟性が失われてくると、過度な血圧上昇の繰返しによって血管が傷つきやすくなり、午前中に循環器系の疾患が発症しやすくなります。

一方、私たちの体内では血管の損傷を防ぐための機構も備わっており、その中心的な役割を担っているのが血管内皮細胞です。

血管内皮細胞の機能（血栓形成と血液凝固・線溶系、トロンボモジュリン）

血液中の酸素や栄養素などが血管（多くは微小な毛細血管）を介して全身の細胞に届けられ、また代謝老廃物が血液中に回収されることによって、末梢組織の機能は維持されています。血管内皮細胞は血流と接する血管内空を覆う最内層の細胞で、血管としての機能は主にこの細胞が担っていて、血栓も内皮細胞の膜表面で形成されます。血管（内皮細胞）は血流によって絶えず傷つきますが、直ちに修復されています。ところが、酸素や栄養が不足したり、高濃度の糖・脂質、活性酸素、細菌、ウイルス、悪玉のサイトカインなどの生理活性

物質が増加して内皮細胞に修復力を越えるダメージが及ぶと、傷口が大きくなって、そこに血栓が生じてしまいます。

ここで、血栓ができる機構について説明します。(微小)血管が損傷を受けてから修復されて血流が再開する過程は、一次止血から二次止血へと進み、さらに止血された後に線維素溶解系(線溶系)によって血栓(血餅)が溶解して退縮するという順序です(図2)。

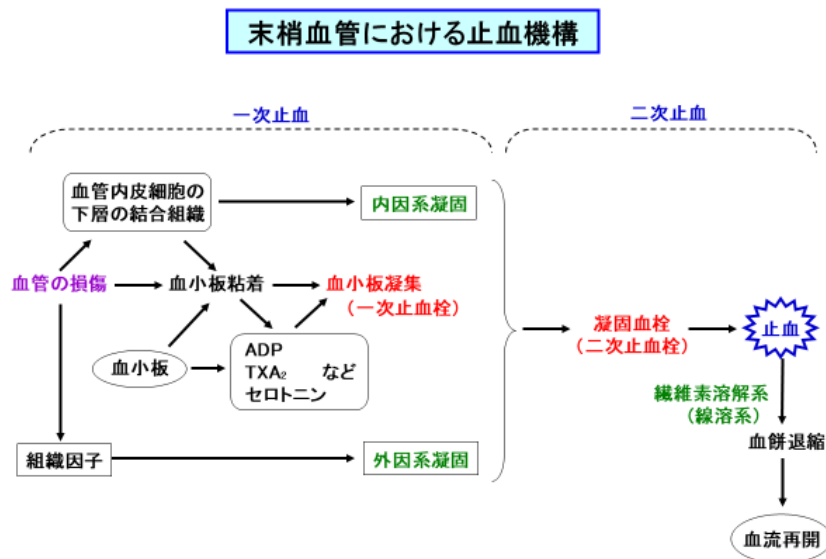


図2

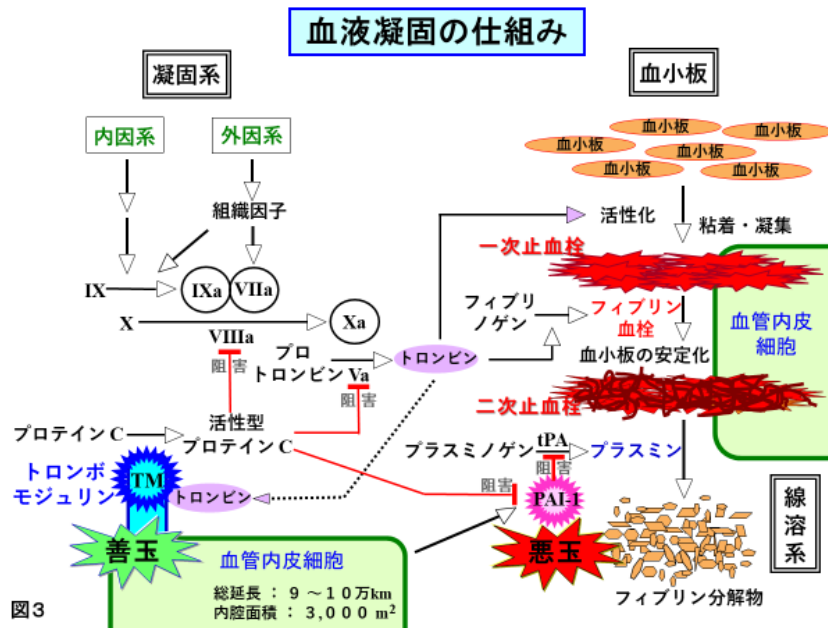


図3

血管の傷口が小さい場合は、応急処置としてそこに血小板が集まって保護をし(血小板による一次止血栓)、その下層で内皮細胞の修復が進みますが、通常

は凝集した血小板の膜成分（リン脂質）を足場に血流中の血液凝固因子が集積して、最終的にトロンビン（タンパク質分解酵素）がフィブリノゲンの一部を切断し、フィブリンという繊維（フィブリンによる二次止血栓）を産生させます。これがいわゆる「血栓」で、傷口がしっかりと覆われて血管（内皮細胞）の修復が進みます（図3）。その後、修復が完成すると血流の邪魔になるこの血栓（フィブリン血栓）は、プラスミンと呼ばれる線溶系のタンパク質分解酵素によって分解され、もとの滑らかな血管の表面に戻ります。しかし、トロンビン産生が高まり過ぎたり、プラスミン活性が弱かったりすると、フィブリン血栓が増え過ぎて次第に血流が滞り、さらに血小板や凝固因子が集積して血栓形成が増大する結果、血流が途絶えてしまう血栓症が発症します。因みに、抗血栓薬には血小板凝集抑制薬やトロンビンなどの凝固因子の産生や働きを抑制する薬、プラスミン活性を高める薬などがあります。

さて、血管内皮細胞の膜表面にはトロンビンの産生が過剰にならないようにする監視役とも言えるタンパク質がいくつか存在しています。すでに、第3回 Web 講座に登場した「トロンボモジュリン (TM)」がその代表的な監視役の抗血栓性因子で、このタンパク質がプロテインCの活性化を介してトロンビン産生を適度に調節し、また悪玉 PAI-1（血栓を溶かすプラスミンの働きを抑える）を阻害する結果、過剰な血栓形成を抑制しています（図3）。逆に、TM が減少してしまうと血栓ができやすくなります。そして、ポイントになるのが、このTMの発現が時計遺伝子（産生される体内時計）の概日リズムに同調して増減を繰り返すことです（第3回 Web 講座の図3）。従って、体内時計に影響する食事の仕方（特に朝食摂取）が血栓症の発生にとって極めて重要になる訳です。

朝食を抜くと血栓症を発症しやすい

トロンボモジュリン (TM) の概日リズムは時計遺伝子ピリオド (Per) やクリプトクローム (Cry) と同様に増減し、活動期に高まり、就寝期に減少します。図4に著者らが行ったマウスの肺血管を試料にした TM 遺伝子 (Tm) 発現の日内変動を示します⁴⁾。マウスが餌を食べる時間帯は行動している夜間（消灯時間帯）がほとんどで、昼間（点灯時間帯）にはほぼ摂取しません。このように自由摂食しているときのマウスの Tm 発現は Per 発現と同様に行動開始頃が一番高い状態です（図4 A）。一方、普段は餌を食べない昼の時間帯の明期にだけ餌を与えて飼育すると、Tm と Per の発現ピークは昼間の方に移動し、行動している夜の時間帯の発現量が著しく低下していました（図4 B）。

マウス肺におけるトロンボモジュリンmRNA発現の概日リズムは制限給餌によって時間的な移相を生じる

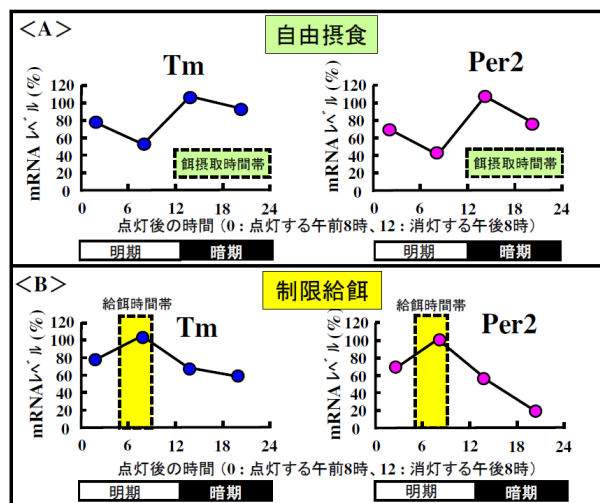


図4

Takeda, N. et al. : J. Biol. Chem., 282, 32561-32567 (2007) を改変

この制限給餌の実験は、人が朝食を食べずに遅い時間帯になって一気にたくさん食べる食事スタイルを真似たものです。マウスでの結果を人の行動リズムに外挿して考えますと、本来なら活性が高い状態にある午前中での Tm 発現が低下してしまう、すなわち、朝食を摂取しないと血栓症を発症しやすい午前中において血管内皮細胞の働きが好ましくない状態になっていることを示唆しています。

また、肥満との関連性が強い高脂肪食の TM 抗原量と Tm 遺伝子発現に及ぼす影響を調べたところ、牛肉などに多く含まれる飽和脂肪酸を摂取しても、過剰でない限りはそれほど悪い作用は認められませんでした。中鎖脂肪酸やトランス脂肪酸を含む高脂肪食（低炭水化物食）を多量に摂取すると、TM (Tm) の概日リズムが乱れ、血栓症を発症しやすくなる結果になりました⁵⁾。ココナッツなどヤシ科植物の種子に豊富に含まれる中鎖脂肪酸は吸収と消化に優れているので、上手に利用すれば栄養補給などで利用価値がありますが、長期に渡って多量に摂取するのは血栓症の発症予防にとっては好ましくない可能性があります。また、植物油や魚油に対して部分的に水素添加することで半固体や固体の油脂（マーガリンやショートニングなど）を製造する工程や、油脂を高温にして脱臭する際に生成するトランス脂肪酸（牛などの反すう動物に由来する乳製品や肉には多少含まれている）は、日本人の平均摂取量が少ないことから大きな問題として取り上げられていませんが（注1）、午前中に発症頻度の高い血栓症を防ぐためには、やはり過剰な摂取は禁物と考えられます。

注1：農林水産省のホームページ内の「トランス脂肪酸に関する国際機関の取組（更新日：2020年4月27日）」⁶⁾と「すぐにわかるトランス脂肪酸（更新日：2020年4月27日）」の一部を抜粋して以下に記載します⁷⁾。

世界保健機関（WHO）は、2003年に生活習慣病を防ぐために食事からとる栄養素の量の目標を公表しました。脂質のうち、飽和脂肪酸やトランス脂肪酸については上限量を設定し、それより多くとらないようにすることを目標としました。トランス脂肪酸については、とる量を総摂取エネルギーの1%に相当する量よりも少なくすることが目標です。これは、脂質を多くとっている国では、多くのトランス脂肪酸をとり続けると、冠動脈性心疾患のリスクが高まるという研究結果があったためです。

さらに、WHOは2018年5月に食品中のトランス脂肪酸を減らすための行動計画を公表しています。

なお、農林水産省は、平成17-19（2005-2007）年度に、日本人のトランス脂肪酸の摂取量を推定するための調査研究を実施しました。その結果、日本人がとっているトランス脂肪酸の平均的な量は、総摂取エネルギーの0.44～0.47%に相当する量でした。

また、食品安全委員会の食品健康影響評価⁸⁾でも、日本人がとっているトランス脂肪酸の量について、農林水産省の調査と同じような結果を示しており、「通常の食生活では健康への影響は小さいと考えられる」としています。

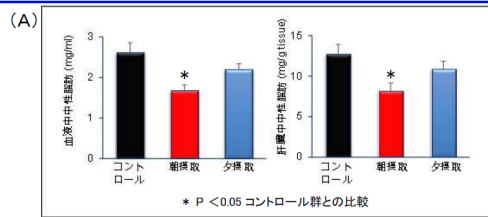
血管にとって適切な食事とは

「人は血管とともに老いる」と述べたのは100年以上も前に没した内科医ウィリアム・オスラー博士の名言ですが、現在でも老化は体内、特に血管のダメージによると考えられており、その対策が生活習慣病の予防、延いては健康寿命延伸、そしてコロナ禍で心配な現在では感染後の重症化の予防にも繋がると考えられます。体内で酸化や糖化、ストレスによる炎症状態が進むと、様々な成分（例えば、血液中のタンパク質や臓器・組織の細胞、特に血流と接する血管内皮細胞膜表面のタンパク質など）が本来の機能を損なわれて役割を果たせない状態になります。したがって、食事の面からみた血栓症の発症予防も、1）抗酸化性食品の持続的摂取、2）血糖値スパイクを招かないような朝食摂取や糖の制限摂取、3）脂肪細胞から悪いサイトカインを分泌させないように、高脂肪・高コレステロール食の過剰摂取制限が中心です。

今回話題にした血管内皮細胞の表面での過剰な血栓形成を防ぐトロンボモジュリン (Tm) の発現を高める食材には、ビタミン A 酸 (レチノイン酸) やリコピンなどがあります⁹⁾。レチノイン酸は体内でビタミン A から造られ、そのビタミン A はβカロテン (プロビタミン A) から造られますので、普段からβカロテンの豊富な黄色・橙色・赤色系の野菜や果物 (ニンジン、カボチャ、トマトやスイカなど) を摂取することは血管の抗血栓作用を高めることとなります。私たちが行った実験では、ビタミン A 酸は血管における Tm の働きを高めるだけでなく、炎症を抑制する働き (炎症性サイトカインや PAI-1 などの悪玉血栓形成因子の産生を低下させる作用) も有していることが判明しており¹⁰⁾、良く知られているビタミン A の抗酸化作用の効果と合わせて、緑色を含めた色鮮やかな野菜や果物は、葉酸も豊富で血管の老化を予防するために推奨したい食材です。最近になって、ビタミン A 酸によるシグナル伝達が脳の発達に重要であることが報告¹¹⁾され、認知症予防に役立つ可能性も想定されています。ビタミン A は脂溶性ビタミンなので、油を上手く利用した調理法により摂取効率が上がります。一方、サプリメントは脂溶性の成分に限らず、たとえ水溶性成分であっても過剰摂取になって体内代謝に悪影響を及ぼすことがあるので、特別な場合を除いては毎日の様々な食材から摂取することをお勧めします。

さて、多くの方は、魚油による血液サラサラ効果についてご存じと思います。青魚に豊富なω-3系 (n-3系とも言われます) の多価不飽和脂肪酸 (DHA や EPA) は、脂質異常症を改善すること (悪玉の LDL コレステロール低下作用、善玉の HDL コレステロール上昇作用、中性脂肪低下作用) により、動脈硬化や血栓症を予防できるとされています。それでは、青魚は1日の中でいつ摂取すると脂質改善効果が高いのでしょうか。このことについて、マウスを用いて調べた報告¹²⁾を図5に示します。血液中及び肝臓中の中性脂肪の低減効果は、DHA や EPA を夕食よりも朝食で摂取する方が優れており (図5 A)、実際に両脂肪酸の血中濃度は朝食摂取が夕食摂取より有意に高い結果でした (図5 B)。したがって、時間栄養学の視点では、血栓症の発症を防ぐために朝食には和食系のアジやサバ (できれば新鮮で油の乗った青魚) を摂取するのがより効果的であると考えられます。朝からサンマやマグロを食べる人は少数派かも知れませんが、これらには DHA や EPA が豊富です。また、プリン体に気を付けるべきですが、魚卵にも多く含まれています。

魚油の朝摂取による血液中及び肝臓中中性脂肪の低減効果(1日の平均値)



魚油の摂取による血液中DHAとEPA濃度の増加(1日の平均値)

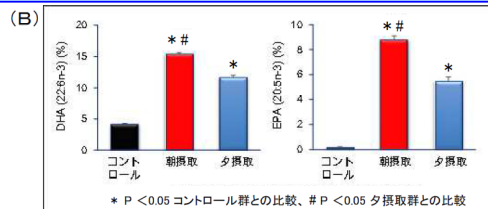


図5 産総研、マルニチロ共同プレス発表(2016年11月1日)、Oishi, K., et al. : *J.Nutr.Biochem.* 52, 45-53 (2018)

朝食欠食は動脈硬化有病率を増加させると報告されています¹³⁾。朝食の効用は前述した通りですが、近年では「血管を若返らせる」とか、「血管を強くする」、「血管をよみがえらせる」と言ったフレーズで血管の老化を食事で予防するために書かれた雑誌や書籍が多数発刊されています。その内容は、主に野菜、果物、全粒穀物、豆類、ナッツ、 ω -3系の植物油(エゴマ油、アマニ油)や青魚(DHA、EPA)、海藻などの食材の摂取を推奨するものです。動脈硬化は血管内皮細胞の機能低下によって始まりますが、血流が速くなると内皮細胞で産生・放出される一酸化窒素(NO)が増加して、内皮(内膜)の外側(中膜)にある平滑筋の緊張が緩む結果、血管が拡張します。「血管をしなやかにする」のフレーズで登場するNOですが、その原料になるタンパク質をしっかり摂ることや、血流を上げるウォーキングなどの有酸素運動をすることは、動脈硬化の発症や悪化の予防に役立つと考えられています。(注2)

注2：血管内皮細胞で産生される一酸化窒素(NO)には、血管の平滑筋(細胞)に作用して血管を拡張させる作用(降圧作用)がありますが、その他にも内皮細胞由来の血管拡張因子として数種類が知られています。ナッツ類や大豆、赤身肉にはNOの原料が豊富に含まれています。また、血管内皮細胞の膜に存在するタンパク質のTie2(タイツー)受容体は、マメ科やスパイス系の植物の吸収によって活性化され、血管を丈夫にするとされています。

いずれにしても、特定の食材(成分)を多量に摂取するのは適当でなく、基本的に朝食の摂取と様々な食品をバランスよく摂る食生活が重要でしょう。

参考文献

- 1) Atkinson, G., *et al.*: Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **108**, 15-29 (2010)
- 2) Casetta, I. *et al.*: Patient demographic and clinical features and circadian variation in onset of ischemic stroke, *Arch. Neurol.*, **59**, 48-53 (2002)
- 3) 寺山靖夫: 脳血管障害 (特集 概日リズムと疾患 : 病態・診断・治療の最新知見), 日本臨床, **71**, 2130-2134 (2013)
- 4) Takeda, N., *et al.*: Thrombomodulin is a clock-controlled gene in vascular endothelial cells, *J. Biol. Chem.*, **282**, 32561-32567 (2007)
- 5) 堀江修一: 女子栄養大学栄養科学研究所年報, **26**, 39-50 (2021)
- 6) 農林水産省ホームページ, トランス脂肪酸に関する国際機関の取組,
www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/trans_fat/t_kokusai/
- 7) 農林水産省ホームページ, すぐにわかるトランス脂肪酸,
www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/trans_fat/t_wakaru/
- 8) 食品安全委員会: 新開発食品評価書, 食品に含まれるトランス脂肪酸,
1—157 (2012)
- 9) Horie, S., *et al.*: Retinoic Acid Stimulates Expression of Thrombomodulin, a Cell Surface Anti-coagulant Glycoprotein, on Human Endothelial Cells: Difference between Up-regulation of Thrombomodulin by Retinoic Acid and cAMP, *Biochem. J.*, **281**, 149-154 (1992)
- 10) 堀江修一ら: 血管内皮細胞の産生する止血調節因子の発現異常とその制御,
臨床病理, **92**, 167-177 (1992)
- 11) Shibata, M., *et al.*: Regulation of prefrontal patterning and connectivity by retinoic acid, *Nature*, **598**, 483-488 (2021)
- 12) Oishi, K., *et al.*: Dietary fish oil differentially ameliorates high-fructose diet-induced hepatic steatosis and hyperlipidemia in mice depending on time of feeding, *J. Nutr. Biochem.*, **52**, 45-53 (2018)
- 13) Uzhova, I., *et al.*: Importance of Breakfast in Atherosclerosis Disease: Insights From the PESA Study, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **70**, 1833-1842 (2017)