

4

特集 『時間』を軸に考えた糖尿病治療の新展開

体内時計と栄養

田原 優
UCLA

24時間ピッタリではない我々の体内時計は、常に時刻を調節する必要がある。時刻調節は時差ぼけ解消につながるが、慢性的な時差ぼけは生活習慣病などの疾患発症リスクを高める。各臓器にある末梢時計は、中枢時計からの時刻調節とともに、食事・栄養などの外界からの刺激でも時刻調節が行われる。その食事調節のメカニズムは、絶食と食事の2段階で、肝臓などの時計遺伝子発現を変化させる。とくに、絶食中のPPAR α 、CREBシグナルの活性化、さらに食後のインスリン、オキシントモジュリンの分泌が、時計遺伝子の転写促進・抑制につながる。DHA/EPAはインスリン経路を活性化させることで、食事による時計調節を強める。また、カフェインやポリフェノール（ノビレチンなど）は、時計遺伝子発現リズムの振幅や周期、ピーク時刻を変化させる。肥満は体内時計を減弱させるが、規則正しい食パターンや、ノビレチンの投与は、肥満による影響を抑制する。時間栄養学は、このような体内時計を調節する機能性栄養素の探索とともに、従来の栄養学に「いつ？」という新たな視点を取り入れた学問であり、本章でその一部を紹介する。

はじめに

2017年のノーベル賞は、時計遺伝子の発見と体内時計の分子メカニズム解明であった。ショウジョウバエの時計遺伝子発見は1980年代であったが、1990年代後半に次々と見つかった哺乳類の時計遺伝子によって、体内時計研究はさらに盛況になったといえる。とくに時計遺伝子をノックアウトまたは変異させたマウスは、生活習慣病や糖尿病、がん、精神疾患様のフェノタイプを示したことから、時計遺伝子が多くの疾患を制御していることがわかった。また、疫学調査からも、慢性的な時差ぼけ状態が同様の疾患のリスクファクターになりうる事が明らかになった。これら最近の知見から、体内時計を健康に保つことが重要であ

ることは明らかであり、その方法を議論する必要がある。本章では、体内時計の「時刻合わせ」機能に着目し、食事や栄養がいかに体内時計を調節しているのかを紹介する。食・栄養による時計リセットパワーは、末梢臓器の時計にはとても効果的であり、最近では新たに「時間栄養学」として活発に研究が進められている。

時差ぼけと疾患

体内時計の「時刻合わせ」がいかに重要かを考えるために、体内時計が狂った状態がいかに健康に被害を及ぼすのかをまず紹介する。体内時計が乱れた状態として一番身近なものは「時差ぼけ」である。海外旅行に行った際に、

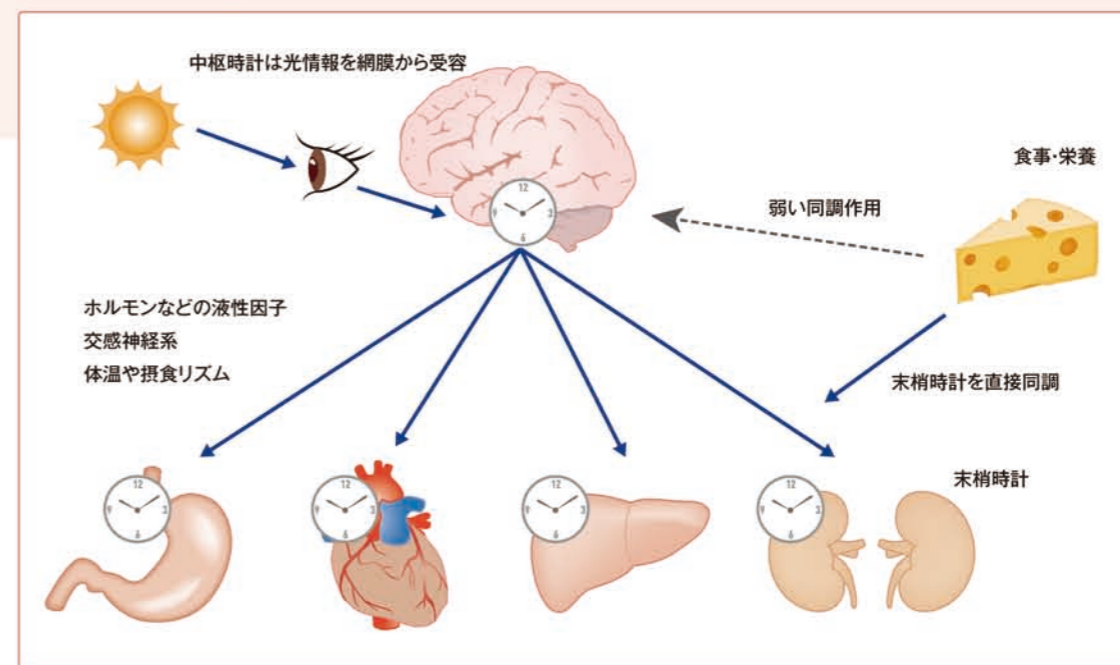


図1 中枢時計と末梢時計の概略図

視床下部の視交叉上核(SCN)に存在する中枢時計、各臓器に存在する末梢時計。中枢時計は網膜から来る明暗環境に対して同調(時刻合わせ)する。中枢時計は、この時刻情報をさまざまな経路を使い末梢時計まで伝達する。一方、末梢時計は食事などの刺激に対して直接同調することもできる。中枢時計は、食事の影響は小さく、明暗環境刺激が優位となる。

感じる眠気、頭痛、腹痛、または認知機能の低下は、体内時計の時刻と、外界の時計の時刻によるズレが起こす現象である。とくに、体内時計は遅らせるよりも早めるほうが時間がかかることから、西回りよりも東回りの旅で時差ぼけ具合が強くなる。わかりやすい例では、米国のメジャーリーグにおいて、西海岸から東海岸への遠征は、逆方向の遠征に比べ、成績が悪いという統計結果がある^{1,2)}。一方で、時差ぼけが長期に続く状態は、夜間交代勤務者で起こると考えられている^{3,4)}。夜間交代勤務を経験した看護師は、経験していない看護師に比べ、2型糖尿病や乳がんの罹患率増加などが報告されている⁵⁻⁷⁾。また、男性では前立腺がんの罹患率増加が報告されている。よって、交代勤務による健康被害は明らかであるが、24時間社会である現代では、約20%の方がなんらかの形で夜間勤務を行っているといわれており、なかなか解決できない社会問題であるだろう。

また、夜間交代勤務者以外でも「社会的時差ぼけ」という、平日・週末間の生活パターンによる時差ぼけが最近話題である。とくに、夜型の人では週末に夜型化しやすく、平日は学校・仕事のため朝型化せざるをえないことから、社会的時差ぼけ度合いが大きくなりやすい。最近の研究

結果では、社会的時差ぼけが大きい人ほど、肥満になりやすいという報告がある⁸⁾。また、社会的時差ぼけが大きいほど、学業成績がよくないという結果もある。さらに、マウスで明暗環境を変えることで作出した社会的時差ぼけでは、妊娠効率の低下が起こることがわかっている⁹⁾。これらの結果から、いかに普段の時差ぼけを減らすことが重要であるかがわかる。

体内時計の時刻合わせ

哺乳類の体内時計は、図1に示すとおり、脳内視床下部の視交叉上核に存在する中枢時計、また、その他の脳部位を含むほぼすべての臓器、細胞に存在する末梢時計に分けて考えることができる¹⁰⁾。マウスにおいて、中枢時計を破壊すると、睡眠・覚醒リズム、ホルモン分泌の日内変動などあらゆる生体内の日内リズムが消失することから、中枢時計が全身の末梢時計を支配していることがわかっている¹¹⁾。つまり、中枢時計は、末梢時計に今何時なのか？という時刻情報を送ることで、末梢時計の時