

第7回ILSI Japanライフサイエンスシンポジウム

時間学：時計遺伝子から寿命の回数券テロメアへ

2月15日(水)14:30-15:15 女子栄養大学 副学長 香川靖雄

朝食を充実。ゆっくり食。朝:昼:夕=3:3:4のエネルギー配分に。21時以降は軽食

「健康寿命の延伸につなげる栄養学の新たな切り口」として、時間栄養学が重視される。時計遺伝子とテロメアの発見は従来の栄養学、ライフサイエンスを大きく前進させた。時間栄養学によって肥満、高血圧などの生活習慣病予防と、心身の活力の向上によって、有意義な健康寿命が延伸できるからである。何時、どのような朝、昼、夕の割合で、どの順で摂取するか健康寿命に大きく影響する。時間栄養学を応用して、学業や競技の成績を向上させ、生活習慣病、認知症を予防し、医療介護費を大幅に削減できた。

香川靖雄編：日本栄養・食糧学会監修「時間栄養学」女子栄養大学出版部

新しい栄養学の流れ4分野の融合

① 遺伝子栄養学
多型対応最適栄養
個人差の重視

食事摂取基準
で策定されて
いない新項目

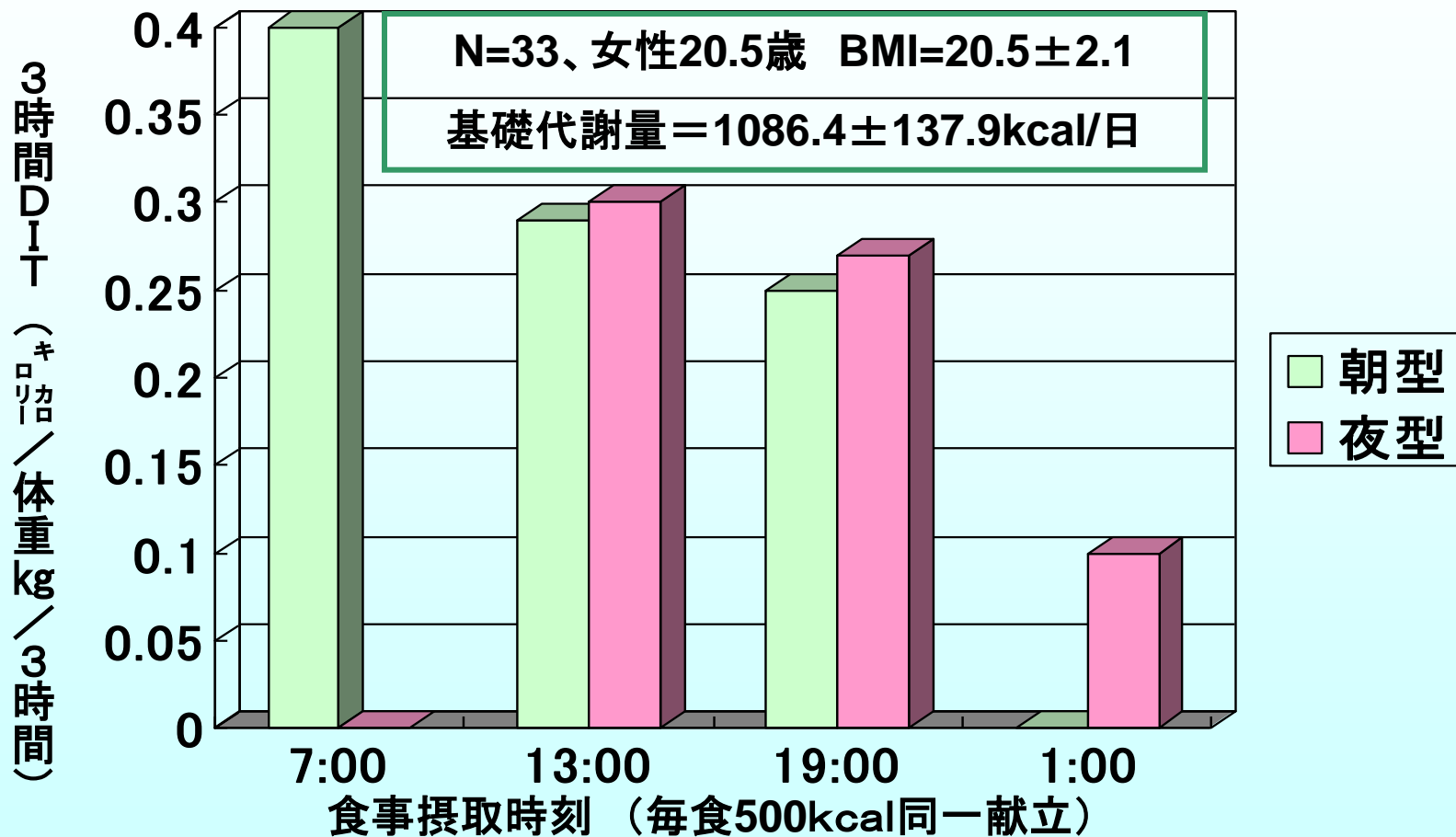
② 時間栄養学
最適摂取時刻、
速度、順、配分

新しい栄養学の4つ
の栄養学が互いに
重複発展して行く

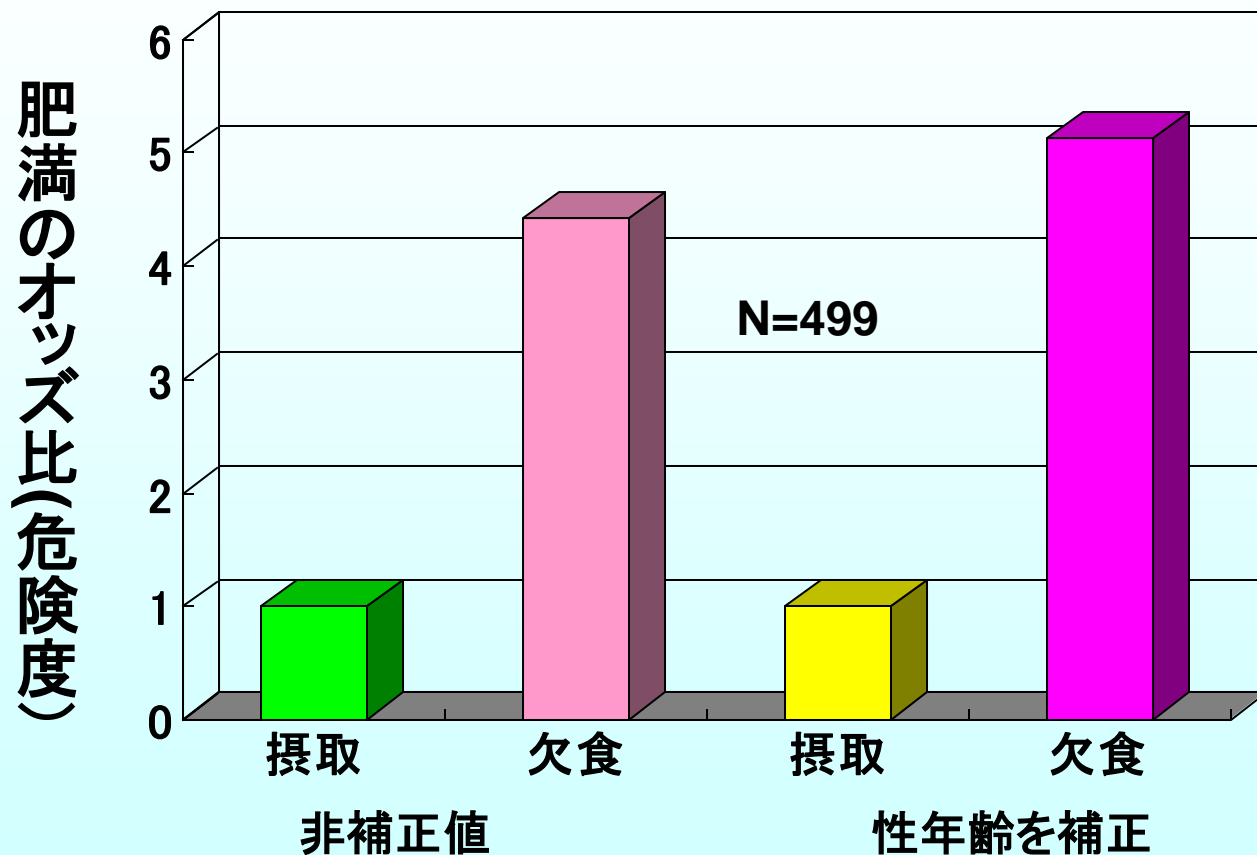
③ 精神栄養学
最適精神活動活性化
精神障害の予防

④ 一次予防栄養学
健康寿命 (healthspan)
テロメア維持への寄与

図1. 同一カロリー-同一献立でも食事誘発性熱産生は4倍も異なる。朝は心身の活動に、夜は肥満に消費



朝食欠食による肥満の頻度予測値



Ma Y. et al. Am J.Epidemiol 158:85-92(2003)

時間栄養学は栄養科学部門でベストセラー1位

時間栄養学

時計遺伝子と食事のリズム

監修 日本栄養・食糧学会



時間栄養学

時計遺伝子と食事のリズム

登録情報

単行本: 158ページ

出版社: 女子栄養大学出版部 (2009/02)

ISBN-10: 4789554333

ISBN-13: 978-4789554336

発売日: 2009/02

商品の寸法: 25.4 x 18 x 1.6 cm

おすすめ度: ★★★★★ (1カスターレビュー)

Amazon.co.jp ランキング: 本 - 5,762位 ([本のベストセラー](#))

各カテゴリー内でのランキング:

1位 - 本 > [医学・薬学](#) > [食品・栄養学](#) > [栄養科学](#)

26位 - 本 > [医学・薬学](#) > [医療関連科学](#)

ベスト

[監修]
日本栄養・食糧学会

[編著]
香川靖雄

[著]
柴田重信
小田裕昭
加藤秀夫
堀江修一
榛葉繁紀

chrononutrition

糖尿病患者急増

糖尿病患者数増加率

35
30
25
20
15
10
5
0

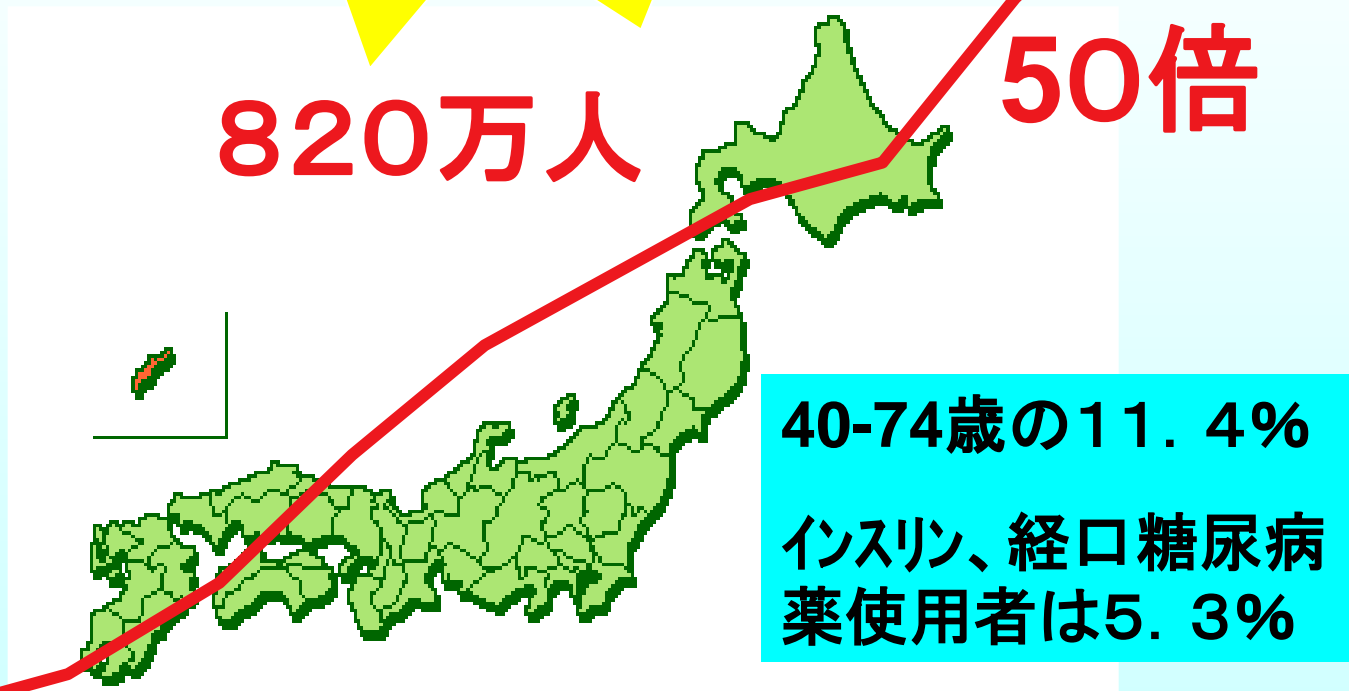
1955 60 65 70 75 80 85 90 95 2001→6

820万人

50倍

40-74歳の11.4%

インスリン、経口糖尿病薬使用者は5.3%



1975-2009の33年間で 摂取エネルギー量は17%減、中高年肥満は40%も増加

日本人のエネルギー摂取量の推移

糖尿病と肥満増加は飽食のためではない。

日本人の現在のエネルギー摂取量は餓死者の出た1946年1903kcalより低い。



2009年1861kcal

肥満者増加の背景

■ 運動不足

■ 生活リズムの乱れ

(朝食の欠食)

■ 高脂肪食

(栄養バランスの乱れ)

遠赤外線サーモグラフィーによる体表温度画像表示

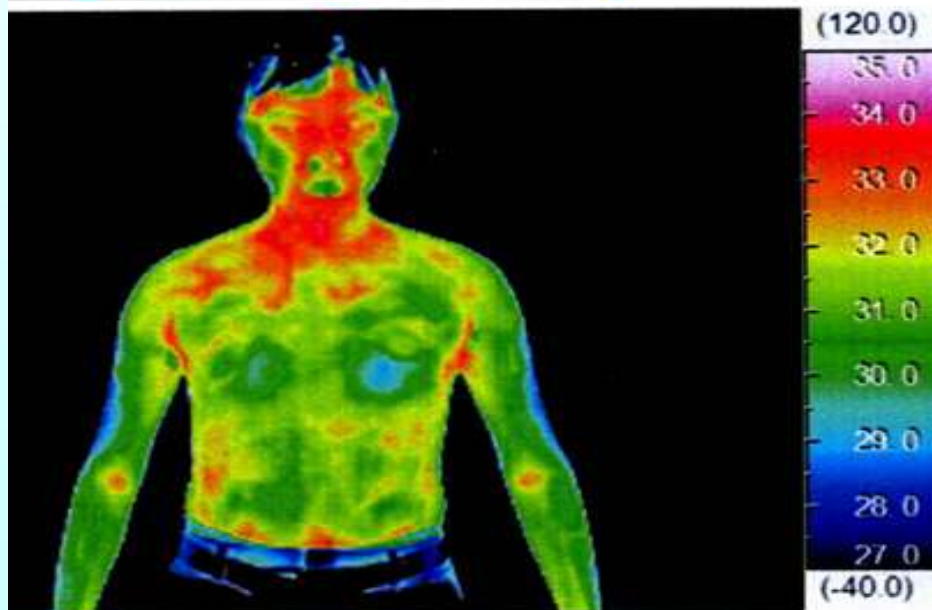
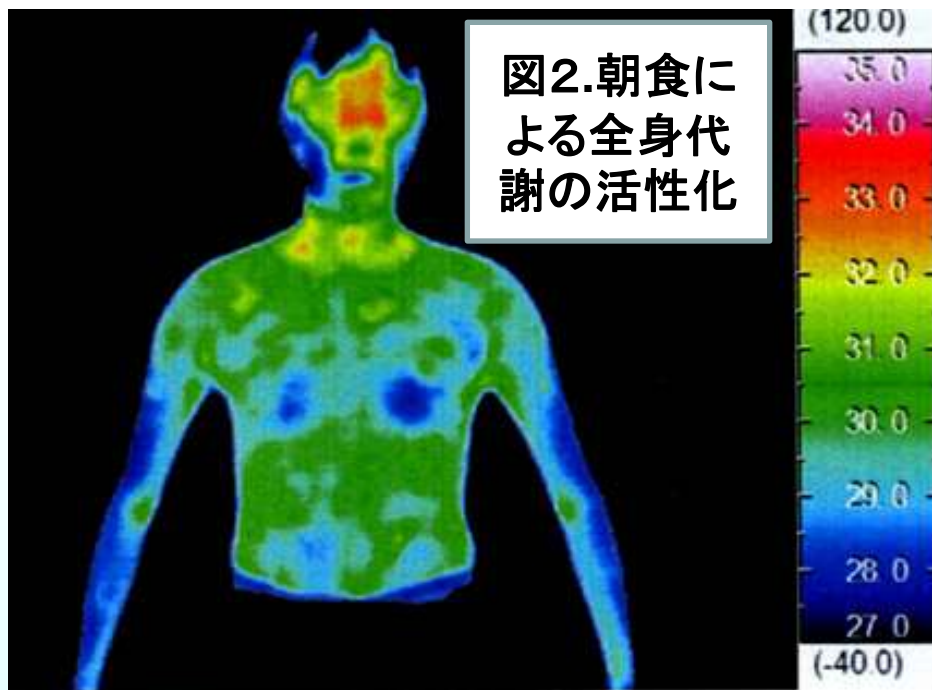
朝食欠食で人体はエネルギー節約反応

朝食摂取前の低代謝活性

朝食摂取で内臓時計遺伝子活発化

朝食摂取後の心身代謝の活性化

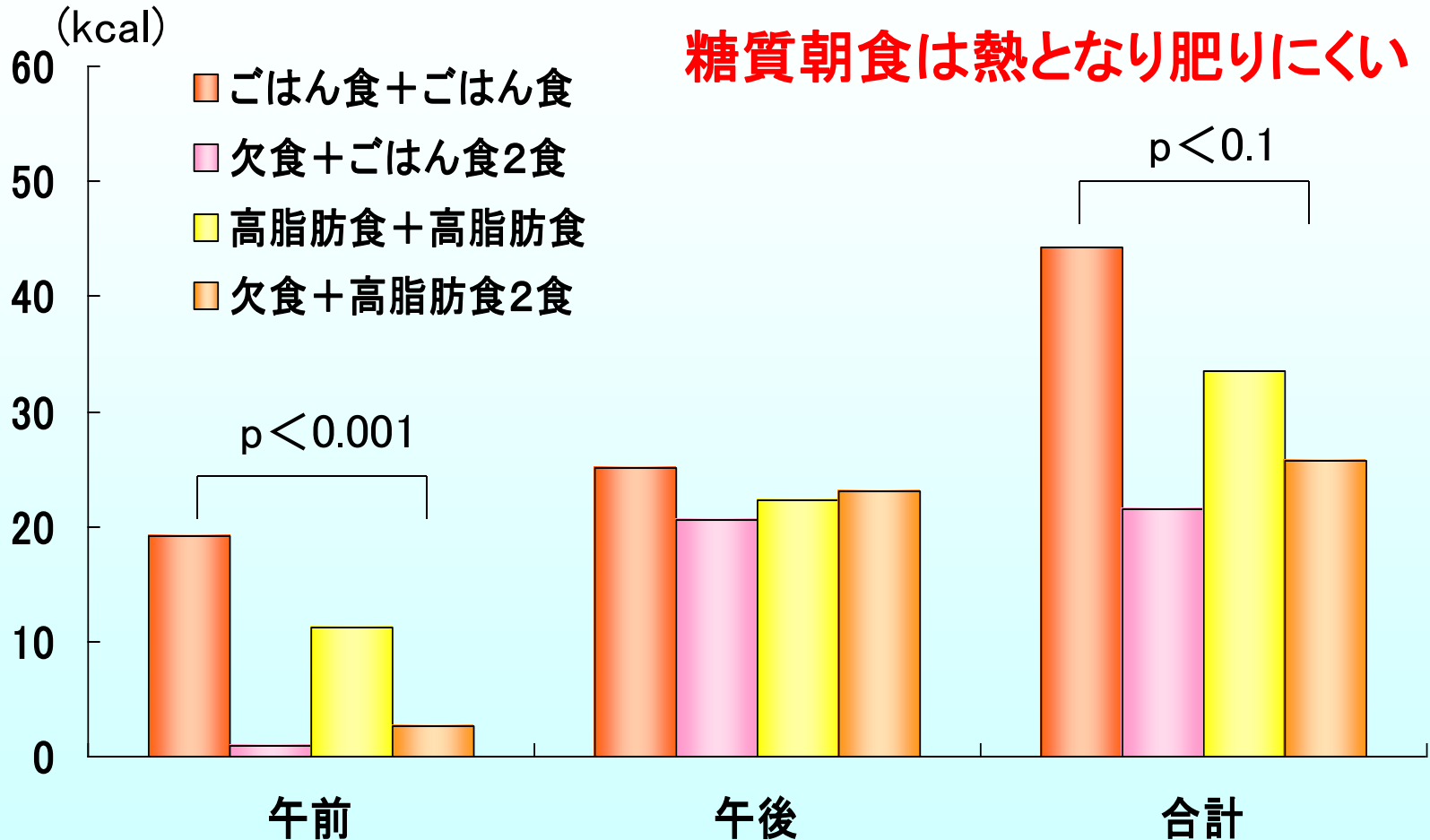
図2.朝食による全身代謝の活性化



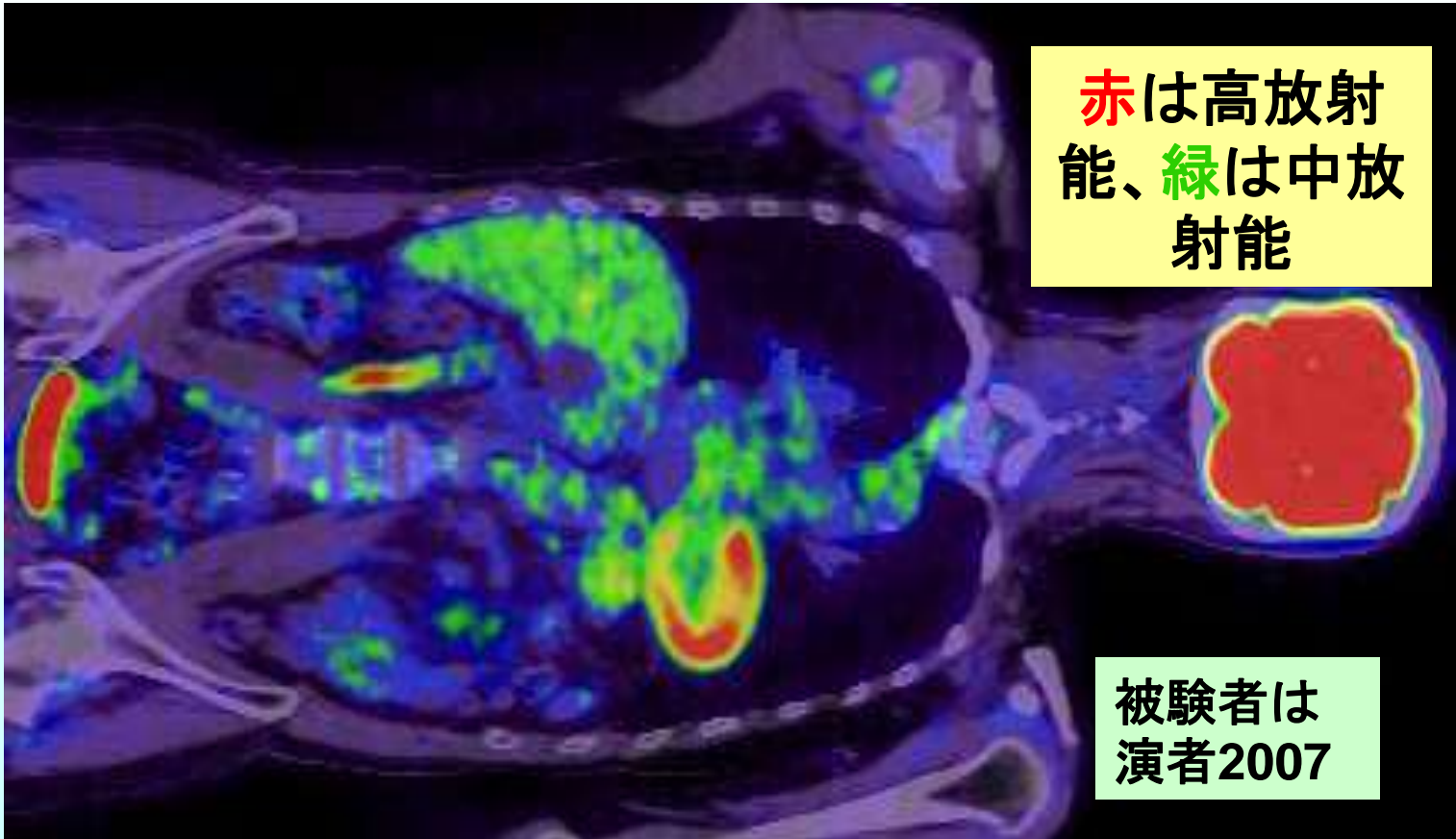
30

34

食事パターンによる食事誘発性熱産生の比較



朝食欠食後は脳にはグルコース代謝が集中して脳の活動の維持を図る。血糖低下で脳機能低下。

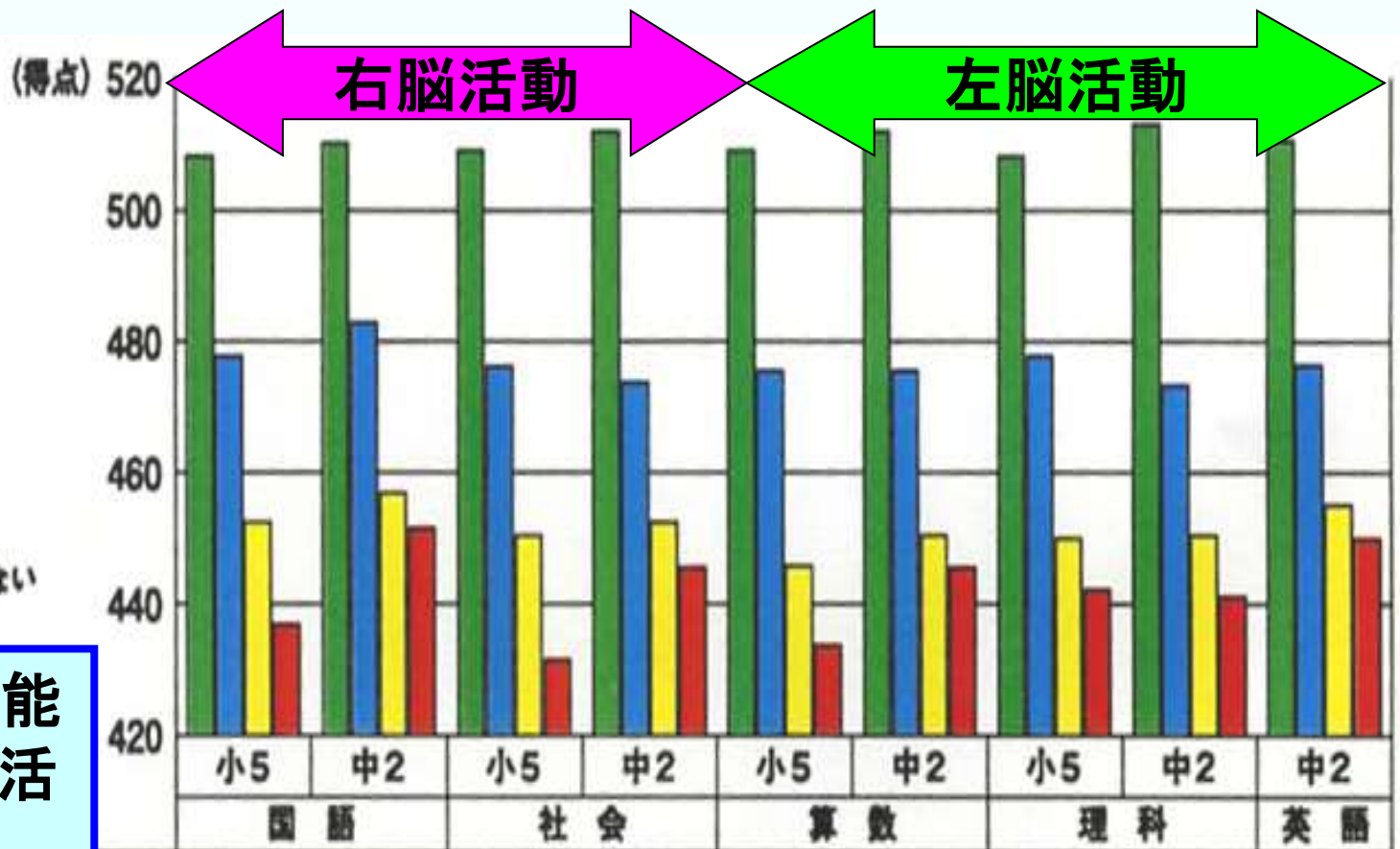


^{18}F -デオキシグルコース投与後の陽子CT像 脳、心臓、肝臓の活発な糖代謝

朝食摂取と成績の相関。全国学力試験。国立教育科学研究所調査（文部科学省、平成16年）

国際的な食と学業成績の論文集はJ Am Diet Assoc 105: 743-760 (2005)

知育



右脳左脳機能に共通の脳活性化がある。

食事・睡眠を28時間周期に変えて10週続けると神経機能、内分泌機能に乱れが出て前糖尿病状態になる。

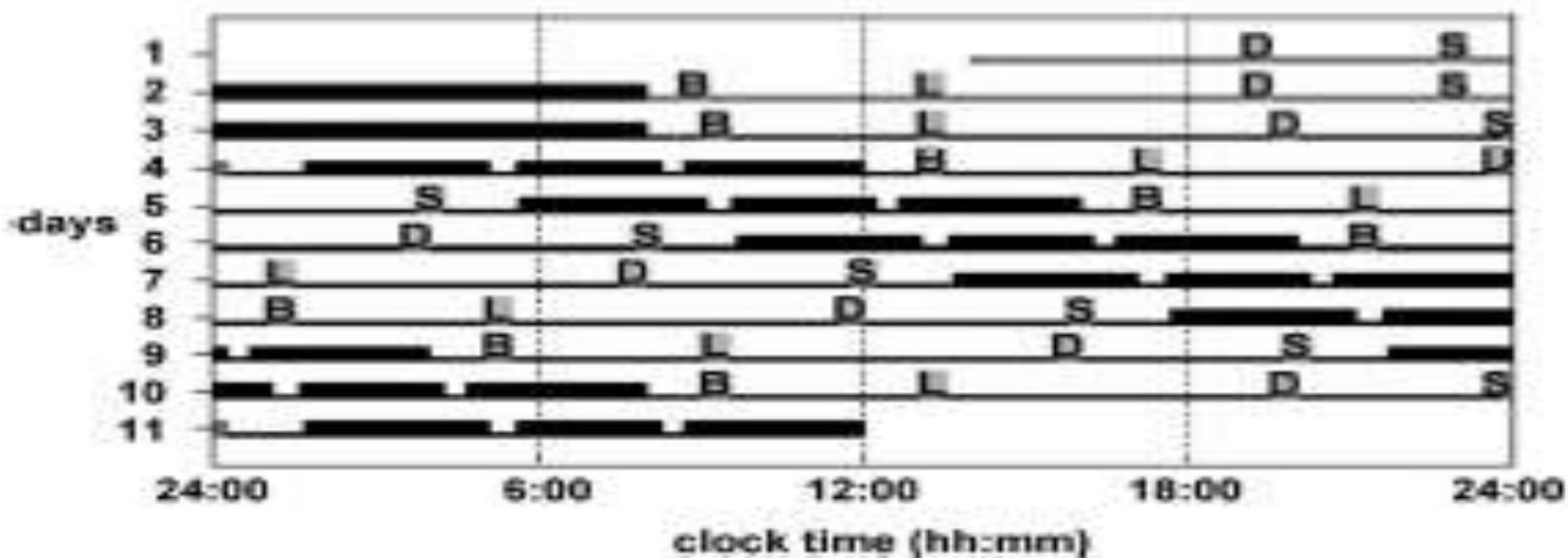
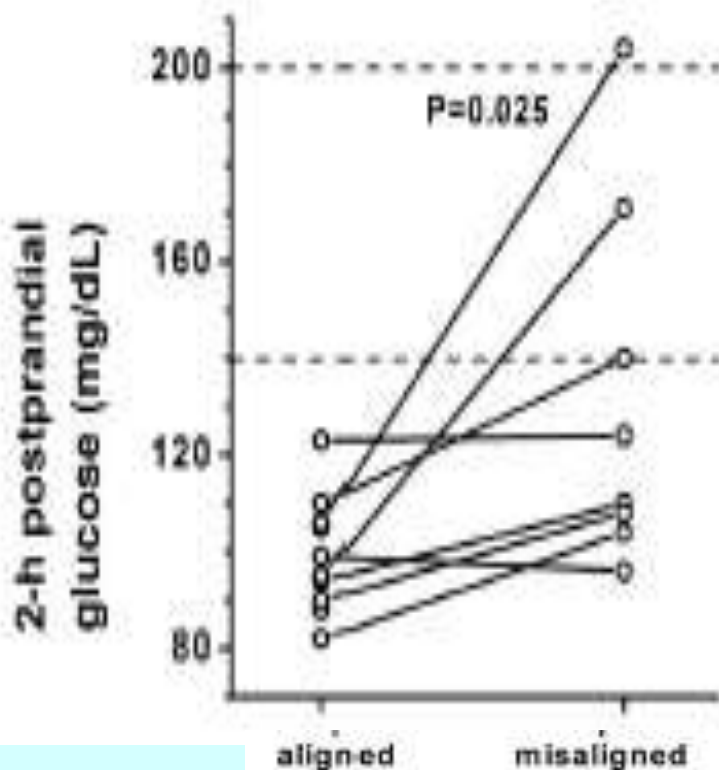


Fig. 1. ■睡眠時間 B:朝食 L:昼食 D:夕食 S:夜食 baseline days and night (7 recurring 28-h "days" in dim light (example subject had habitual bedtime of 24:00). Thick horizontal bars, sleep episodes (interspersed by 2 brief awakenings to perform pulmonary function measurements); gray bars, meal times; B, breakfast; L, lunch; D, dinner; S, snack; thin open horizontal bars, waking episodes of days 1 and 2 at room light intensity (~90 lux); thin black horizontal bars, waking episodes on days 3-11 in dim light (~1.8 lux).

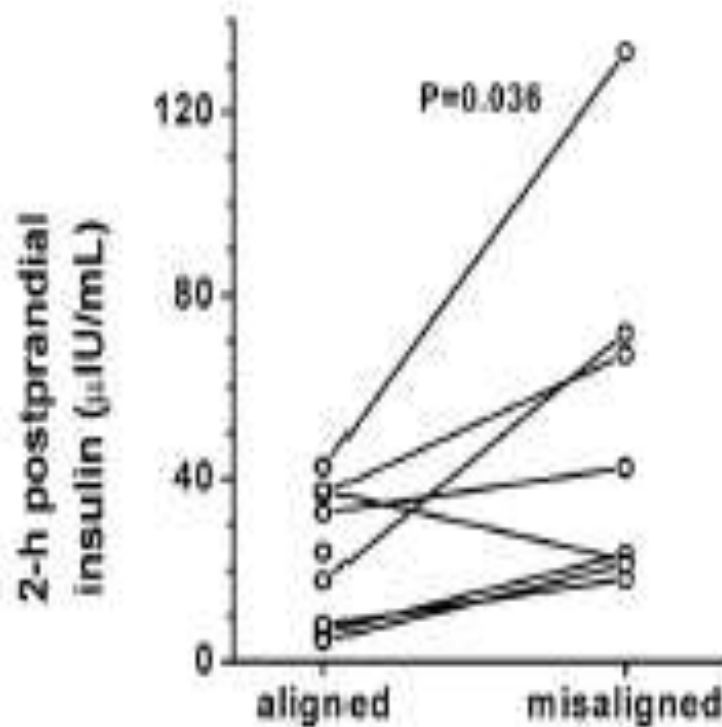
ハーバード大学医学部 Scheer FAJL et al. Proc Natl Acad Sci 106: 4453-4458 (2009)

1日4時間ずつ食事時間を後にずらして10週目に8人中3人は食後高血糖の前糖尿病状態になった。

血糖食後2時間値 (mg/dL)

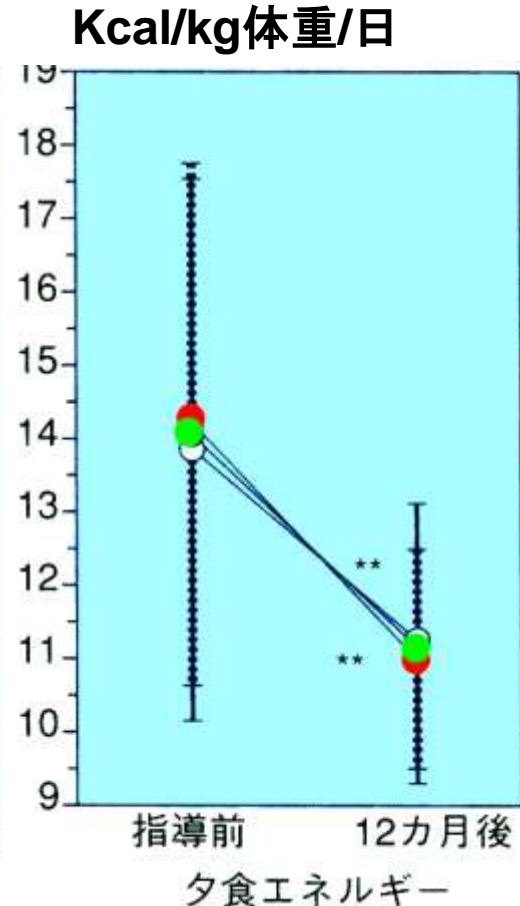
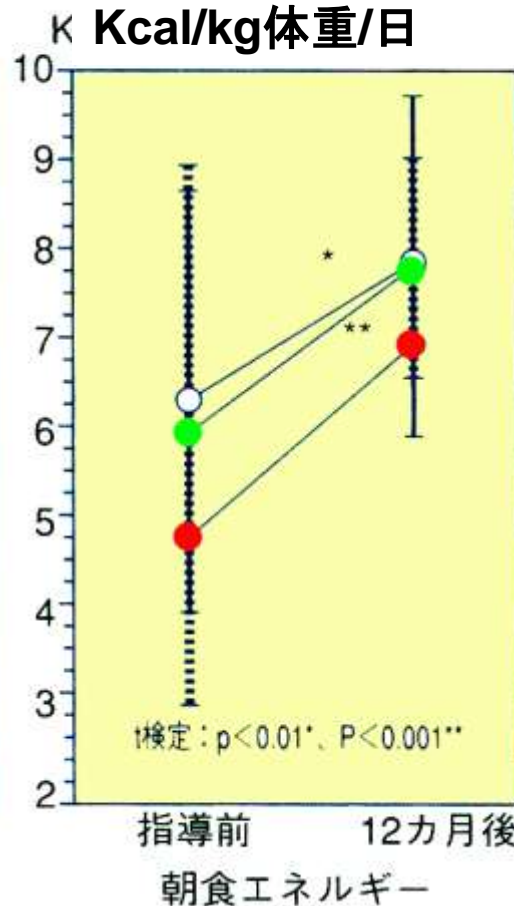
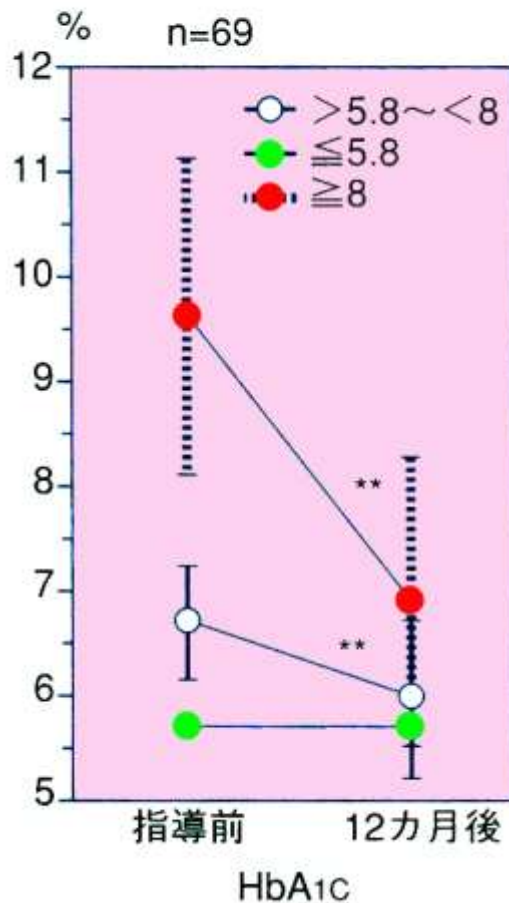


インスリン食後2時間値 (μU/mL)



朝食を増して夕食を減らすと血糖が正常化する。
 総エネルギー：指導前 39.5 ± 6.6 、指導後 33.4 ± 4.9 (kcal/kg体重/日)

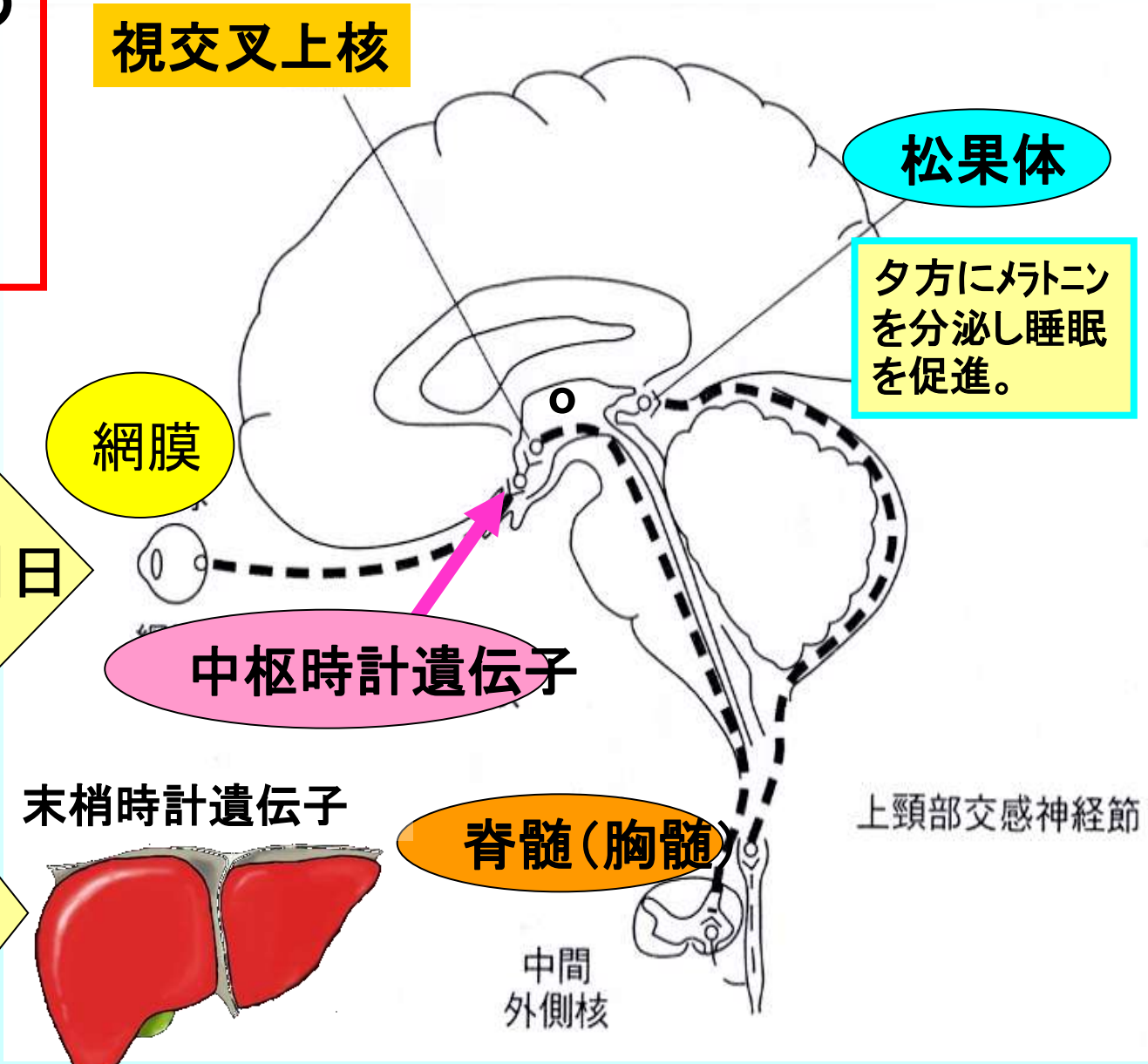
指導前後のHbA_{1c}と朝食・夕食エネルギーの変化

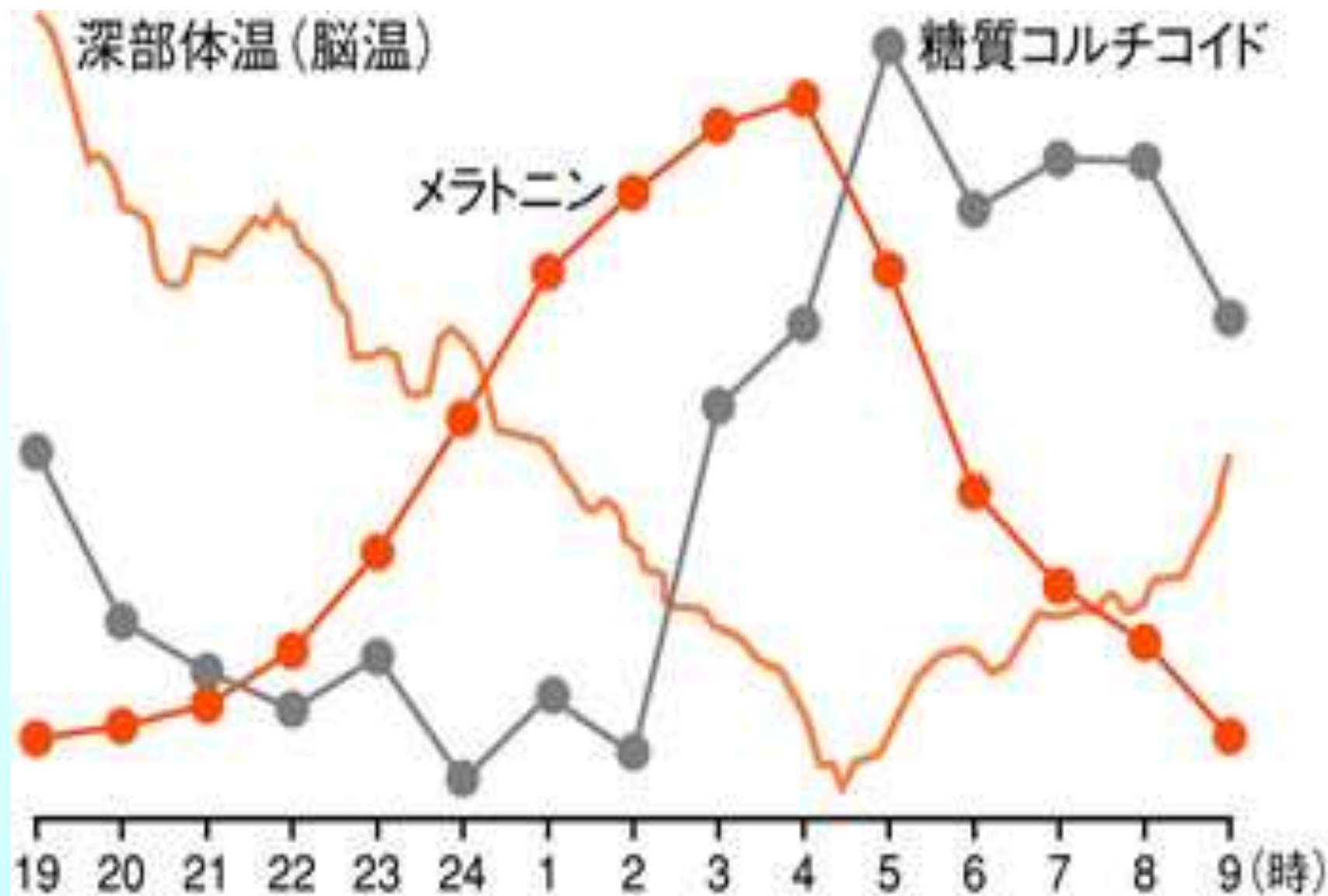


時計遺伝子の局在と位相の朝日、朝食によるリセット。

網膜の朝日

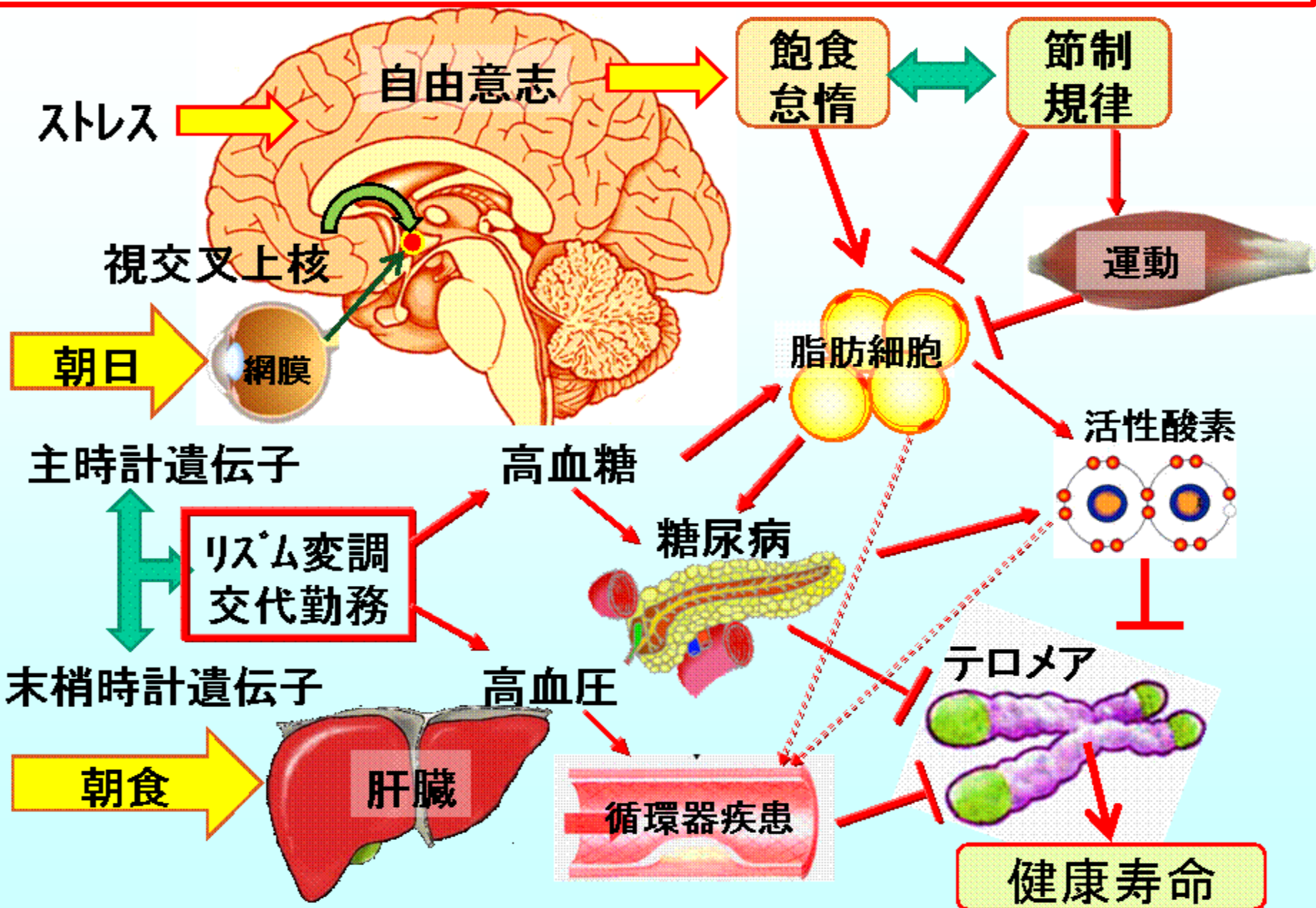
朝食



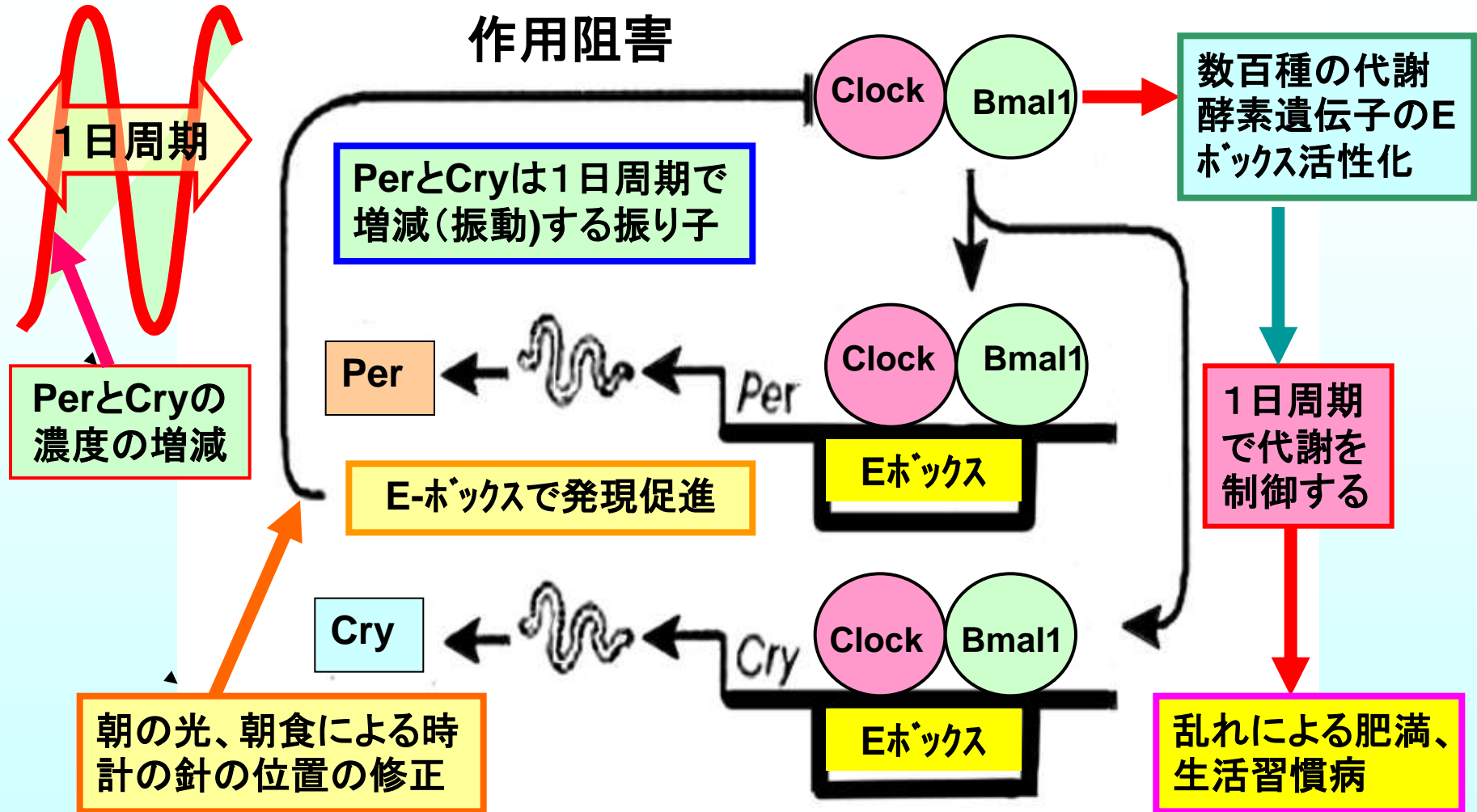


(日本医事新報No.4190-P11より)

図3. 時計遺伝子のリズム変調は高血糖、高血圧、活性酸素を介してテロメアの健康寿命へ



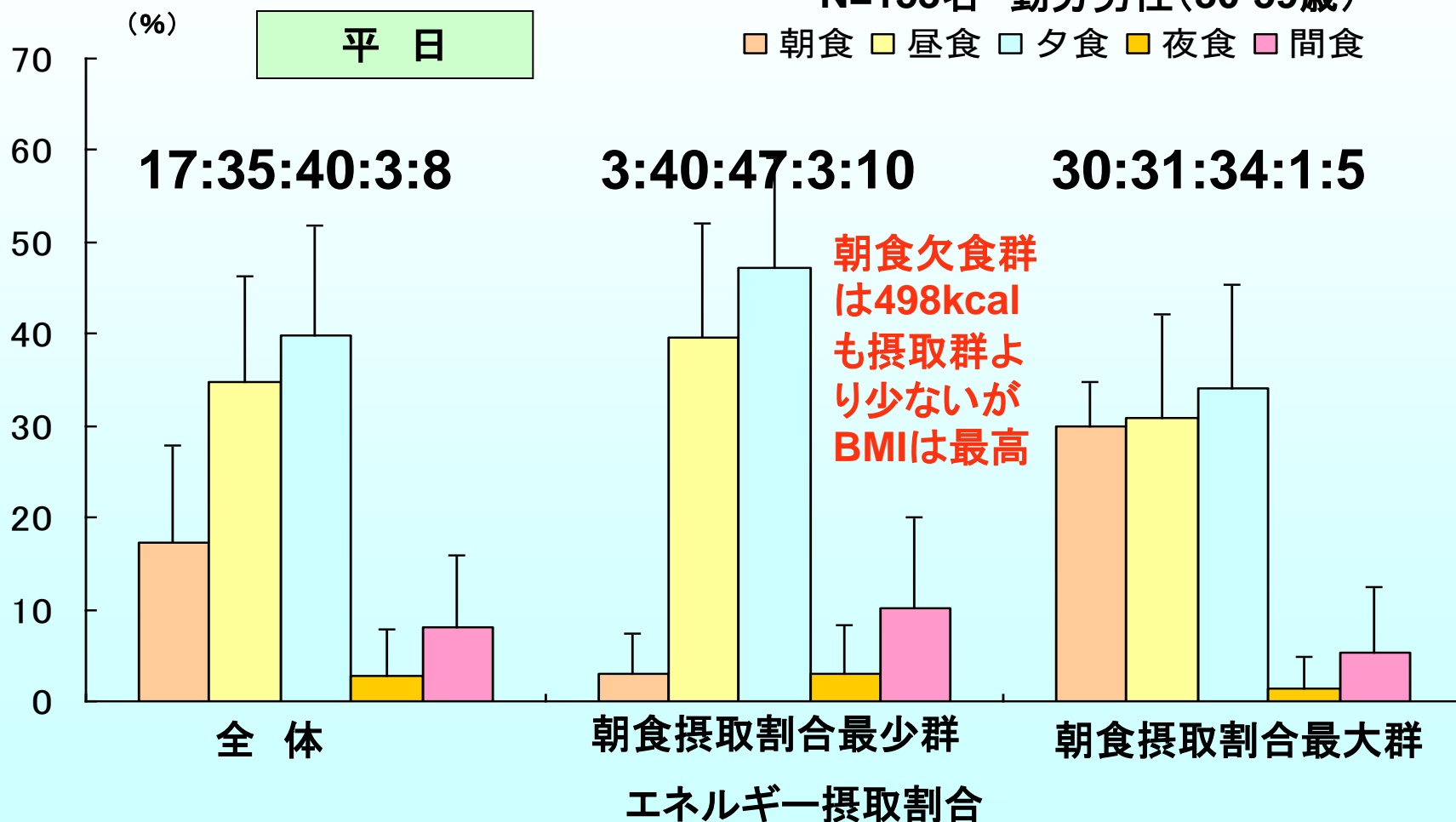
主要時計遺伝子による概日リズムの発振機構



朝食摂取割合4分位最少群と最大群の 朝・昼・夕・夜・間食のエネルギー摂取割合

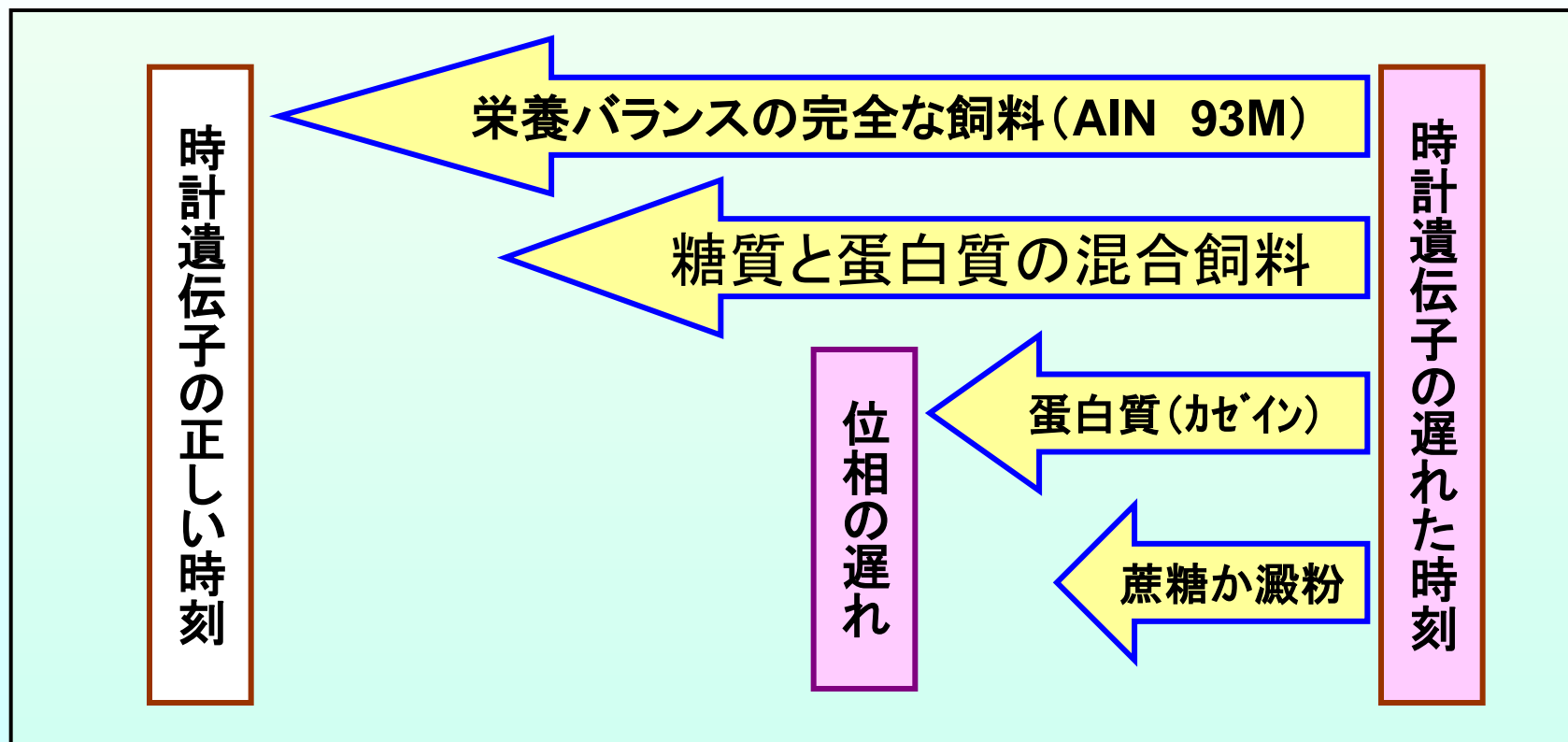
N=153名 勤労男性(30-59歳)

■ 朝食 ■ 昼食 ■ 夕食 ■ 夜食 ■ 間食



栄養素のバランスが肝時計遺伝子の位相同調に必要

Hirao A et al.: PLoS One 4:e6909 (2009)



栄養バランスのとれた古来からの朝食でないとき計遺伝子の位相を朝に合わせることができない。



アメリカン・ブレックファースト



コンチネンタル・ブレックファースト

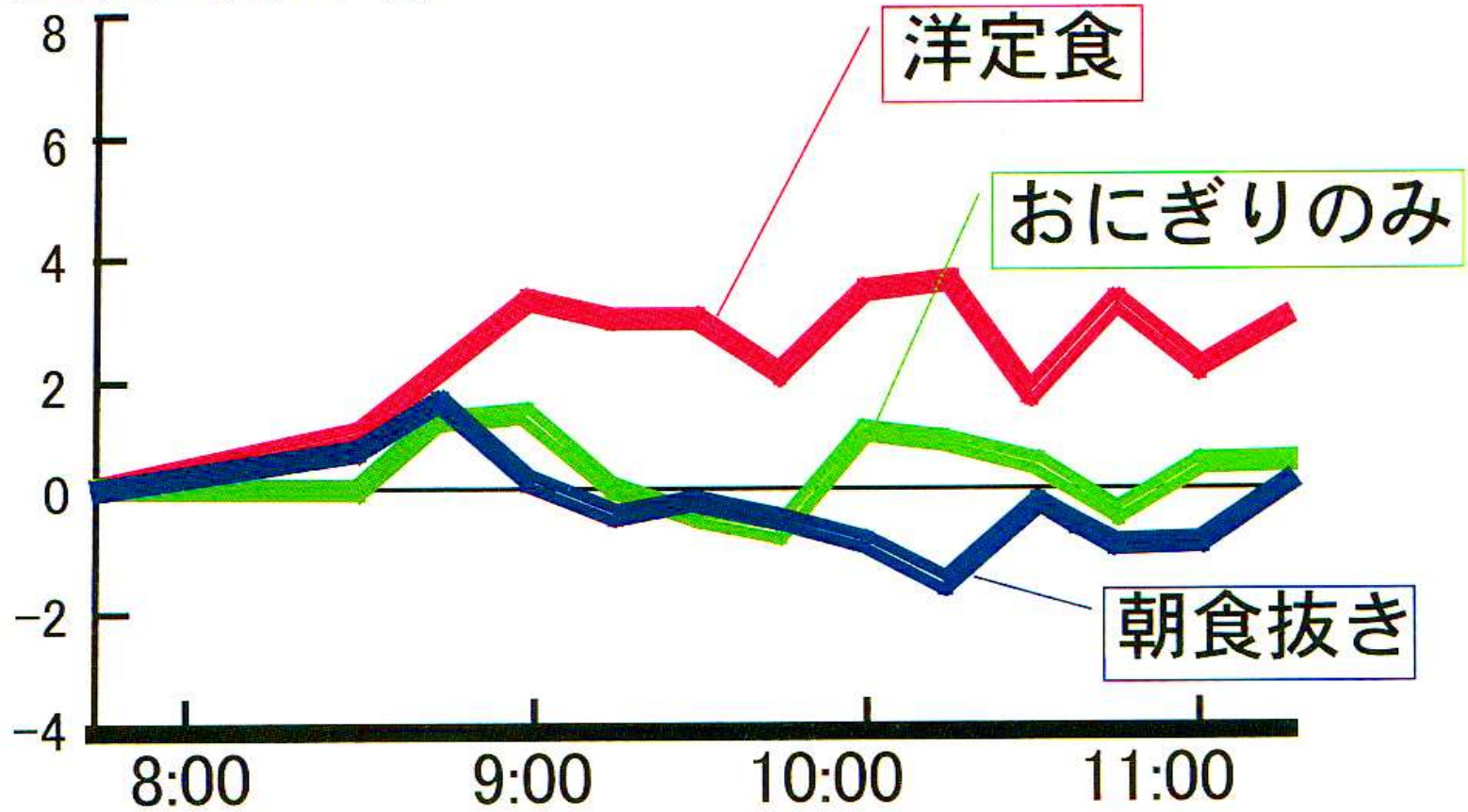
栄養に関する遺伝子の人種差

	白人	日本人
エネルギー所要量	3000kcal	2200kcal
エネルギー関連多型	エネルギー多消費型	飢餓抵抗型
牛乳耐性	(+)	(-)
アルコール代謝	強い	弱い
農耕文化	牧畜中心	稲作中心



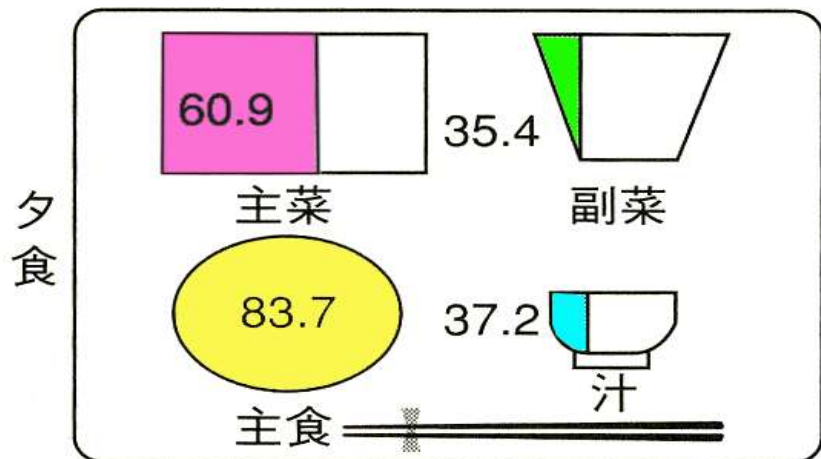
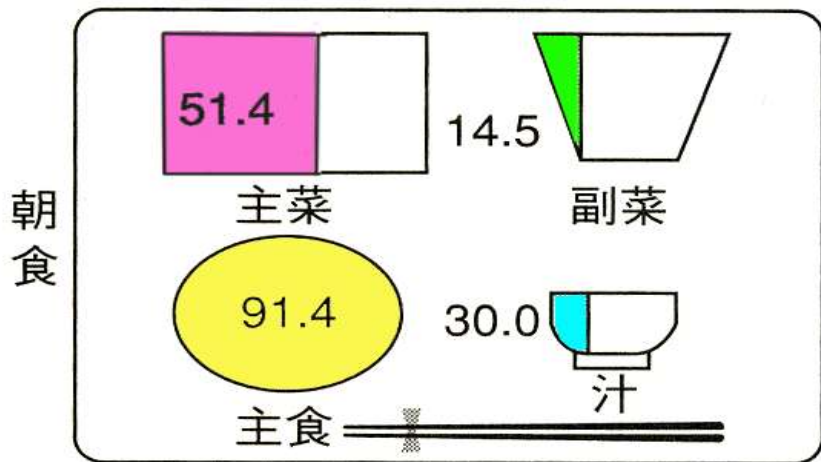
栄養バランスの朝食が脳機能を高める。

暗算作業量の変化(/分)

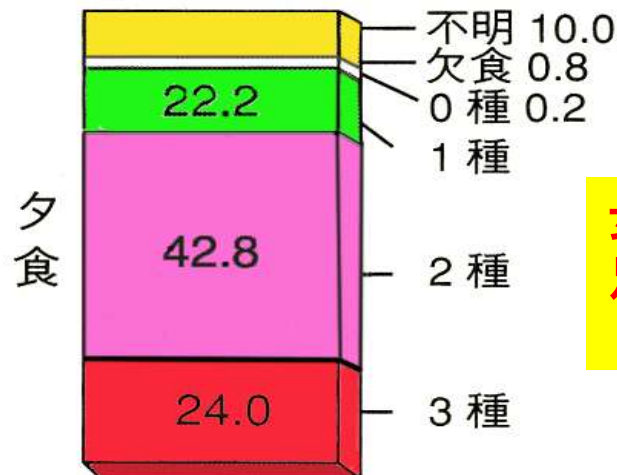
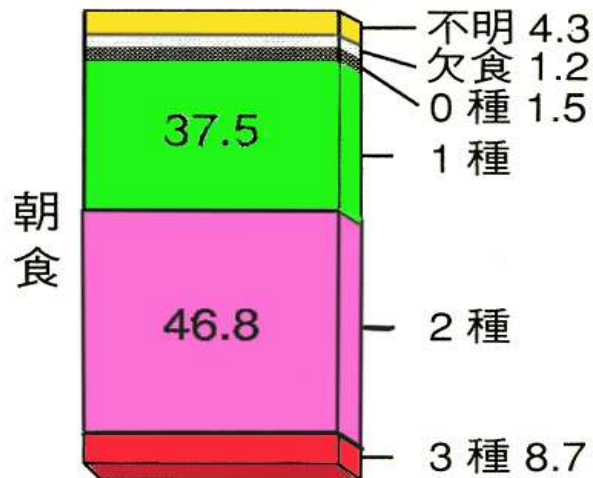


朝食を摂ってもその質が問題： 主菜・副菜・汁の揃った朝食は9%

主食・主菜・副菜とその組み合わせからみた食事パターン (%)



主食・副菜がそろそろ数 (%)



蛋白質が不足な朝食では内臓の時計遺伝子のリセットは出来ない。

女子栄養大学
足立己幸教授
調査

四群点数法の基本：肥満の解決法

第1群 卵、乳・乳製品
1日卵1点、乳・乳製品で2点食べる

牛乳 140g 1点
卵 50g 1点
プロセスチーズ 24g 1点

第2群 魚介、肉、豆・豆製品
1日魚介1点、肉1点、豆・豆製品で1点食べる

カツオ 65g 1点
もめん豆腐 105g 1点
牛もも赤身肉 70g 1点

第1-3群は毎日摂る。

基本 1日3点 写真はチョイス例。牛乳が苦手ならヨーグルトでもOK。

基本 1日3点 魚介はA GROUPかB GROUPを優先に。量の多い豆腐は食べすぎ防止にも。

第3群 野菜、芋、果物
1日野菜350g、芋1点、果物を1点食べる

緑黄色野菜 120g 1点
じゃが芋 100g 1点
淡色野菜 230g 1点
みかん 200g 1点

第4群 穀物、砂糖、油脂、嗜好品、調味料
個人に合わせて1日の総エネルギーを調整

二杯少し多めに2杯 (3点×2杯) 330g 6点
食パン1枚 60g 2点
砂糖大勺2+小さ勺1種 21g 1点
油大勺2回 18g 2点

第4群だけを調節する。

基本 1日3点 野菜は水分が多いのでかさも大きく、食べる種類も多いため350gを1点として扱う。

基本 1日11点 写真は20点の場合 穀物を優先的にとる。嗜好品・調味料は油脂と砂糖分の点数に含む。

メタボリックシンドロームの改善には 運動と食事の両方の介入が効果的

朝食は必ず摂る。朝昼夕=3:3:4の比とする
昼は1キロカロリーは1円と覚える(売店昼食品)*
夜9時以後の食事は少なく。野菜先に食べる

*おにぎり、そば、ハンバーガー等々。

120kcal/日の運動=3,000歩
30分の速歩を週5回
1日の歩数を3,000歩増す

組合せ

120kcal/日の減食
小おにぎり1個
ハンバーガー半分

1ヶ月間継続

体重(脂肪)1kg \div 腹囲1cm
脂肪1kg=7,200kcal

内臓脂肪の約2%減少
腹囲が約4mm減少
体重が約0.4kg減少

内臓脂肪の約5%減少
腹囲が約10mm減少
体重が約1.0kg減少

8ヶ月間継続

3ヶ月間継続

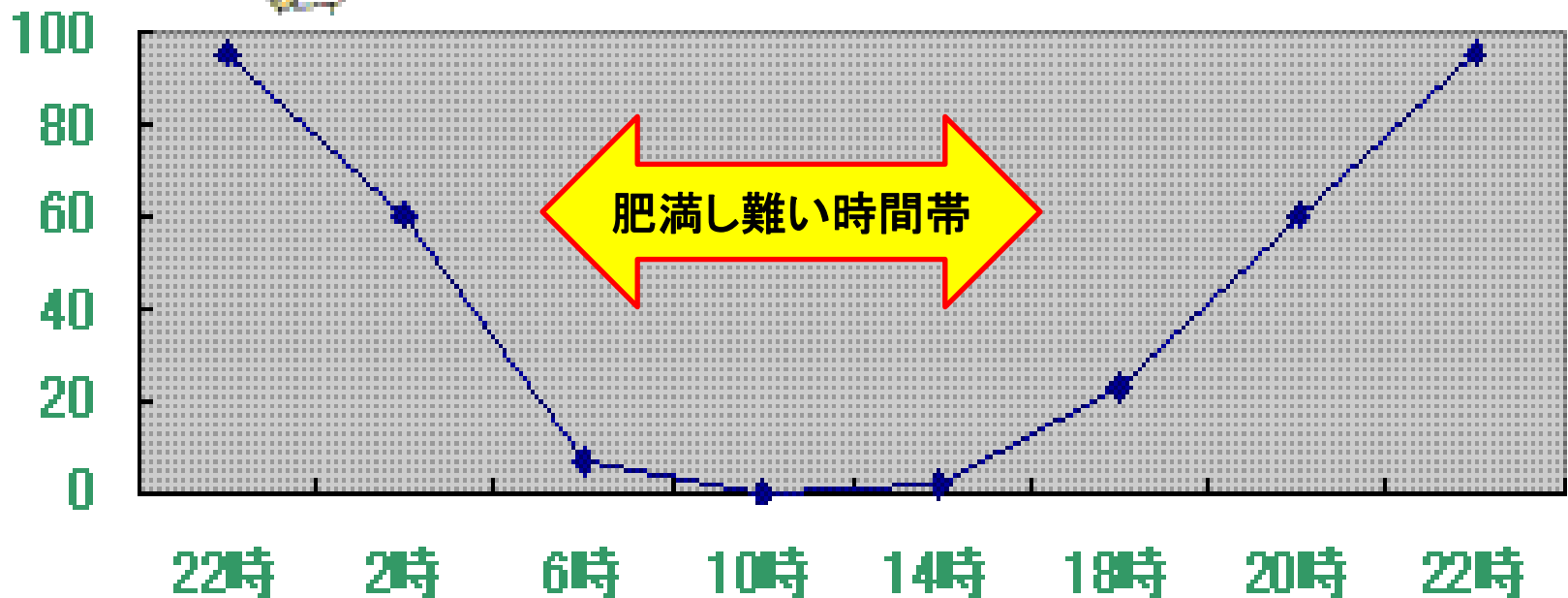
3kg、3cmの減少
血圧、血糖値、中性脂肪の低下

時計遺伝子蛋白質Bmal1の日周リズム

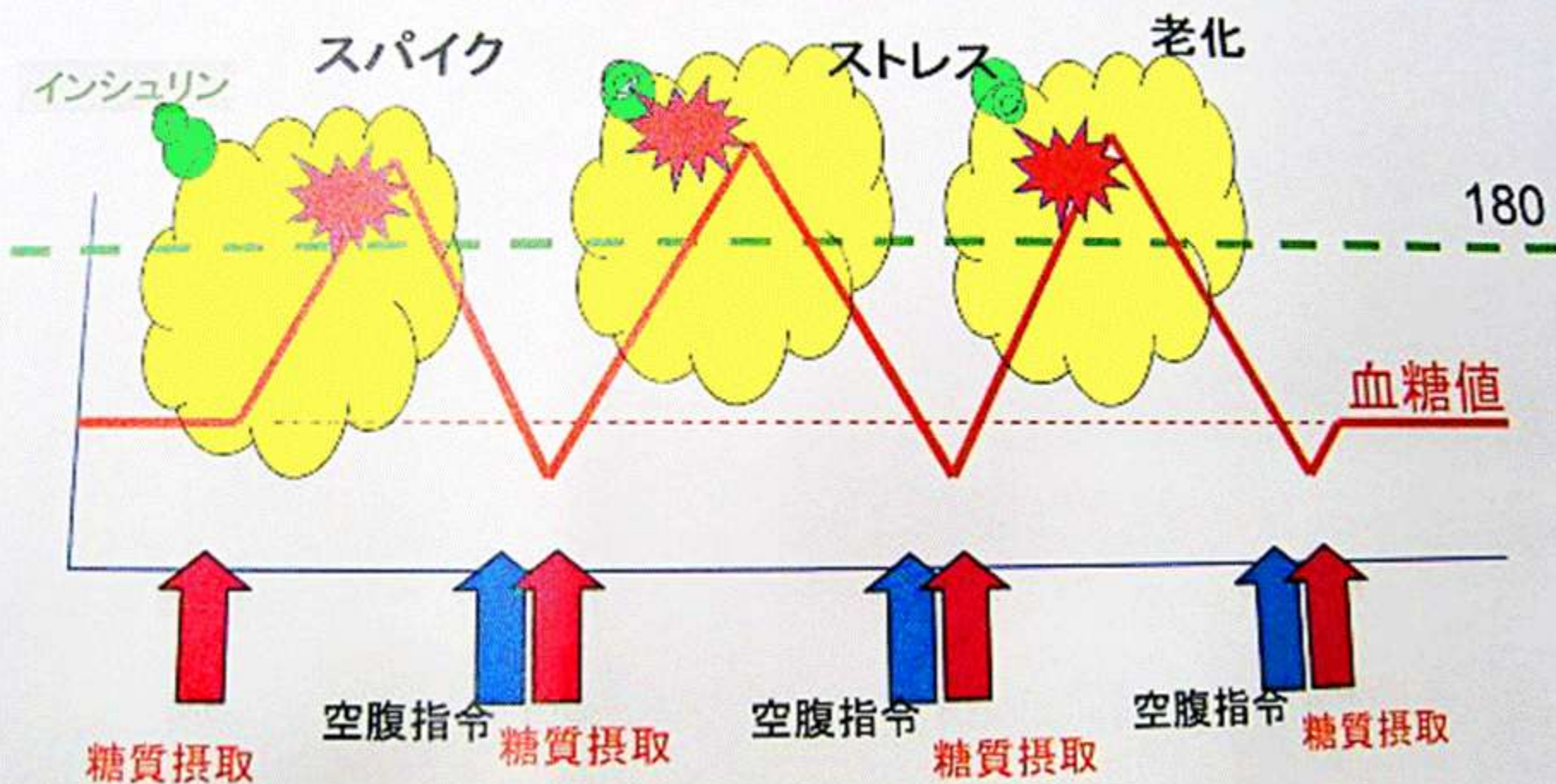
Bmal1は脂肪合成を促進するので夜食で肥満



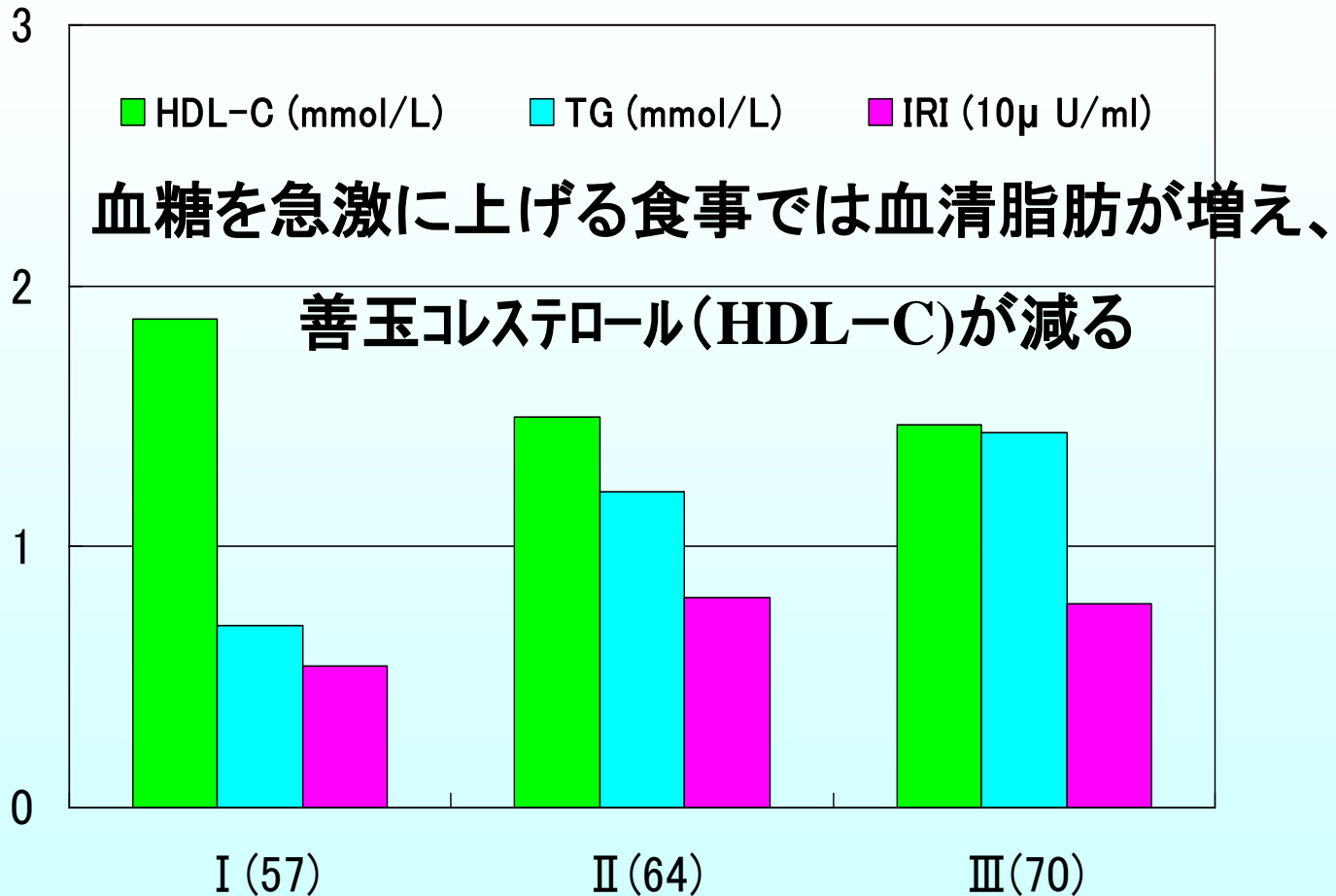
たんぱく質(BMAL1)の1日の周期



急激な血糖値上昇(180mg/dl)に対しインスリンが分泌されて脂肪を合成する。
ゆっくりと食べ、野菜から食べ、全粒穀類や酢で吸収速度を低下させる。



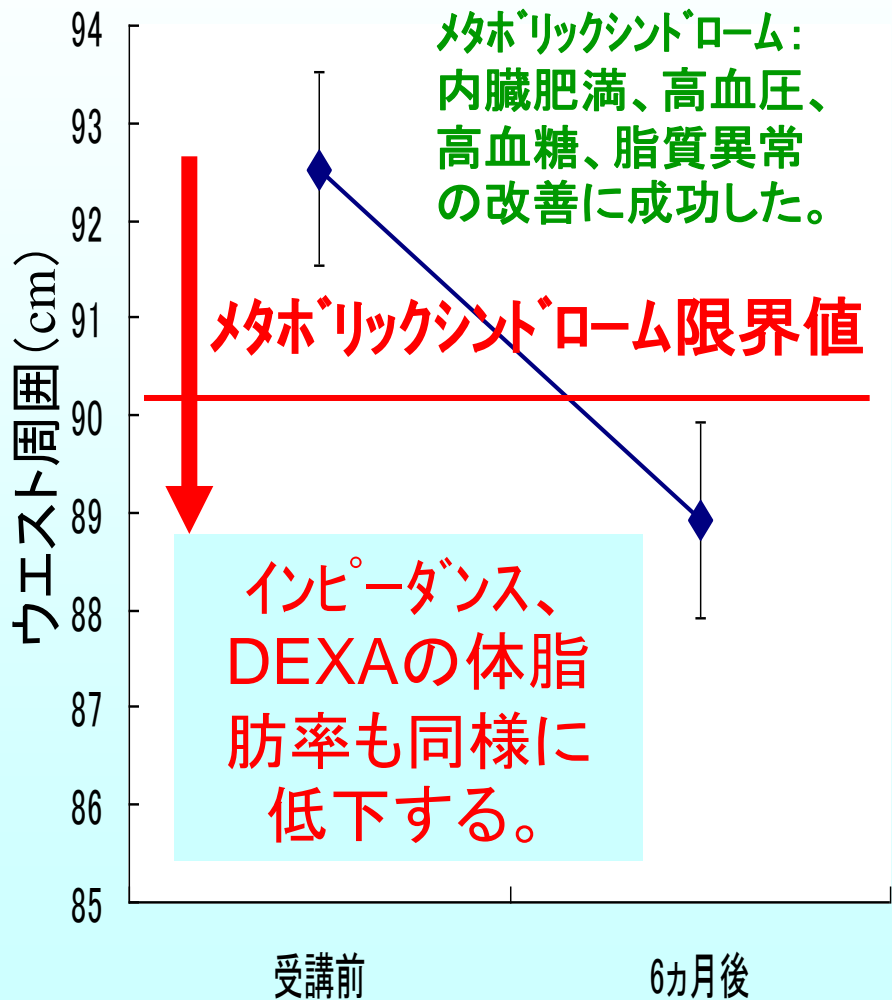
肥満を防ぐには血糖の急激な上昇を防ぐ。そのために、1口25回噛み、野菜から先に食べ、穀類は未精白



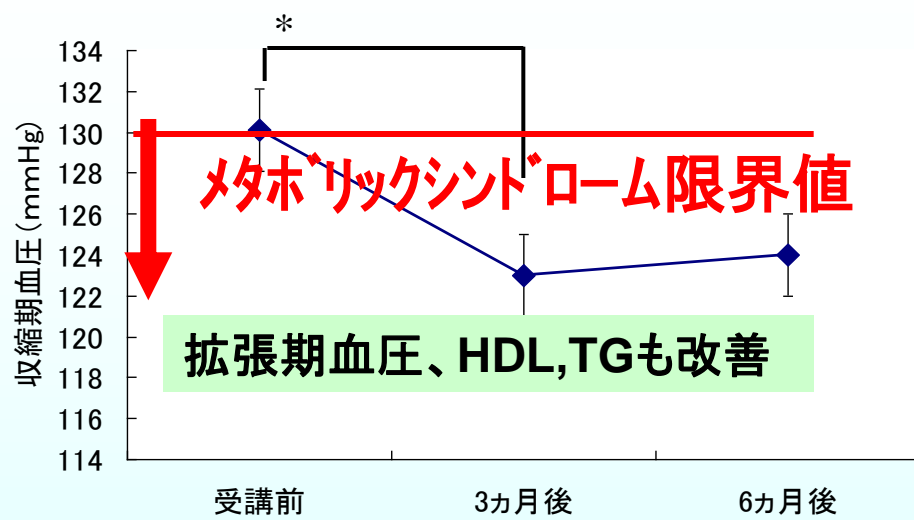
食餌の血糖の上がり易さの3段階

女子栄養大学栄養クリニックでのメタリックシンドローム治療

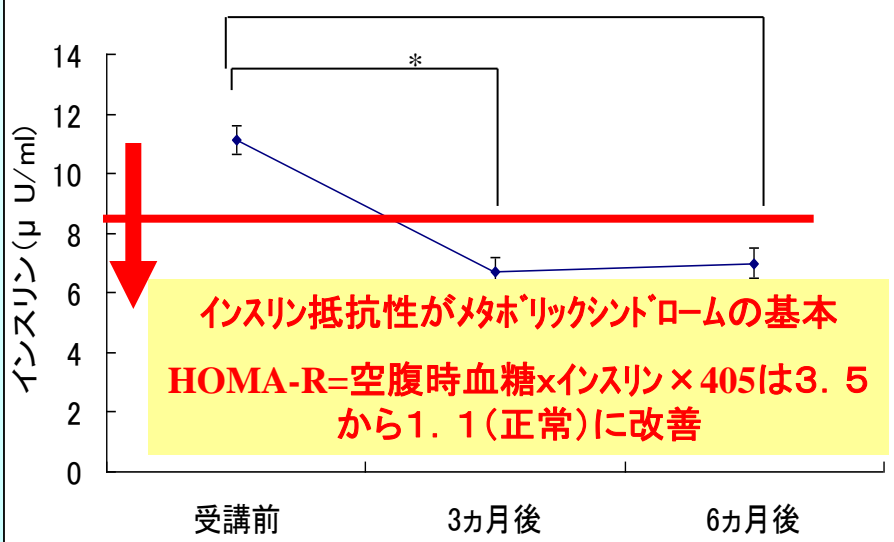
ウエスト周囲(cm)



収縮期血圧



* インスリン



県別Na排出量全寮制自治医大学生(24時間尿) 同一献立の食事でも調味料と汁を摂る量で地域差

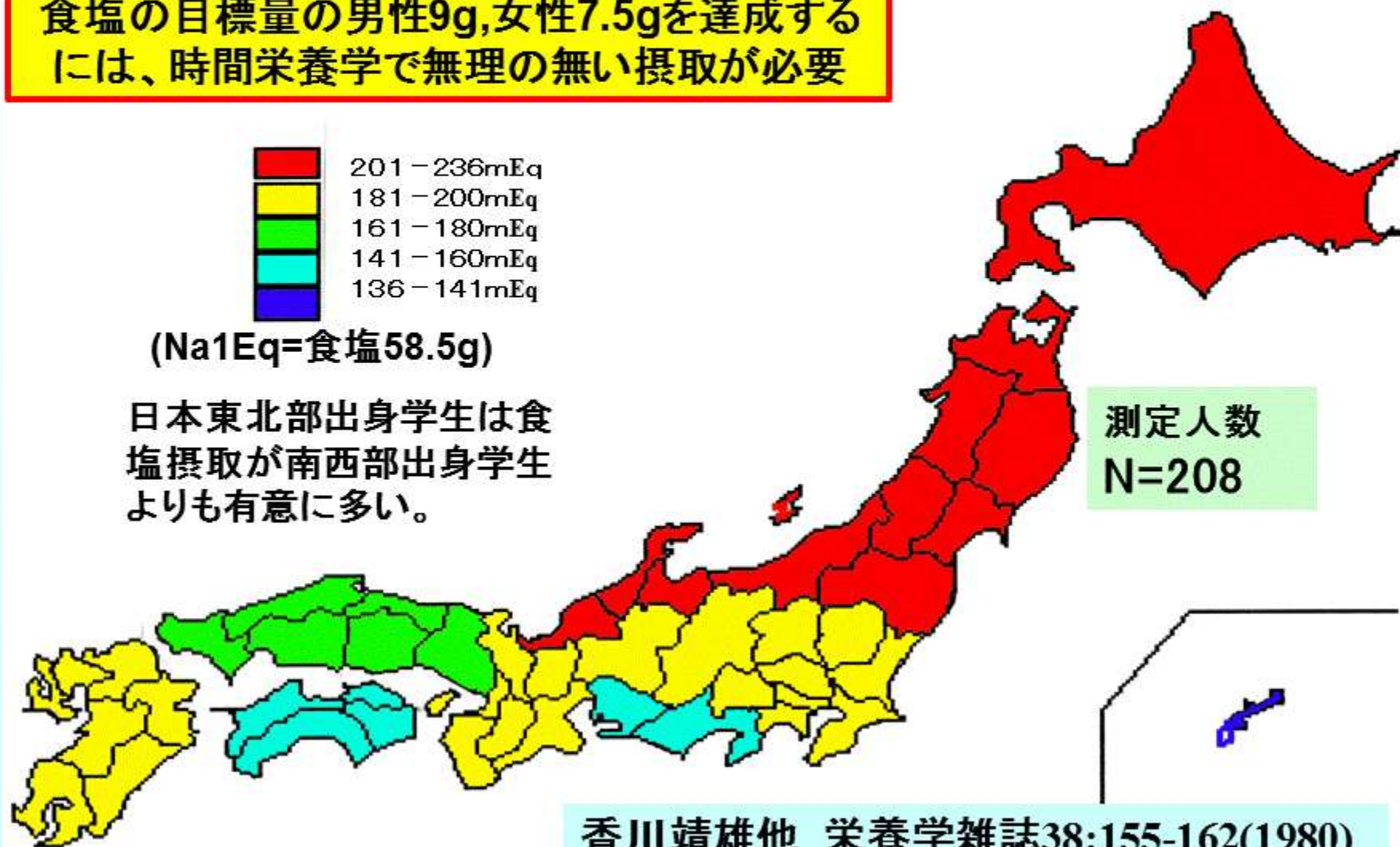
食塩の目標量の男性9g,女性7.5gを達成するには、時間栄養学で無理の無い摂取が必要



(Na1Eq=食塩58.5g)

日本東北部出身学生は食塩摂取が南西部出身学生よりも有意に多い。

測定人数
N=208



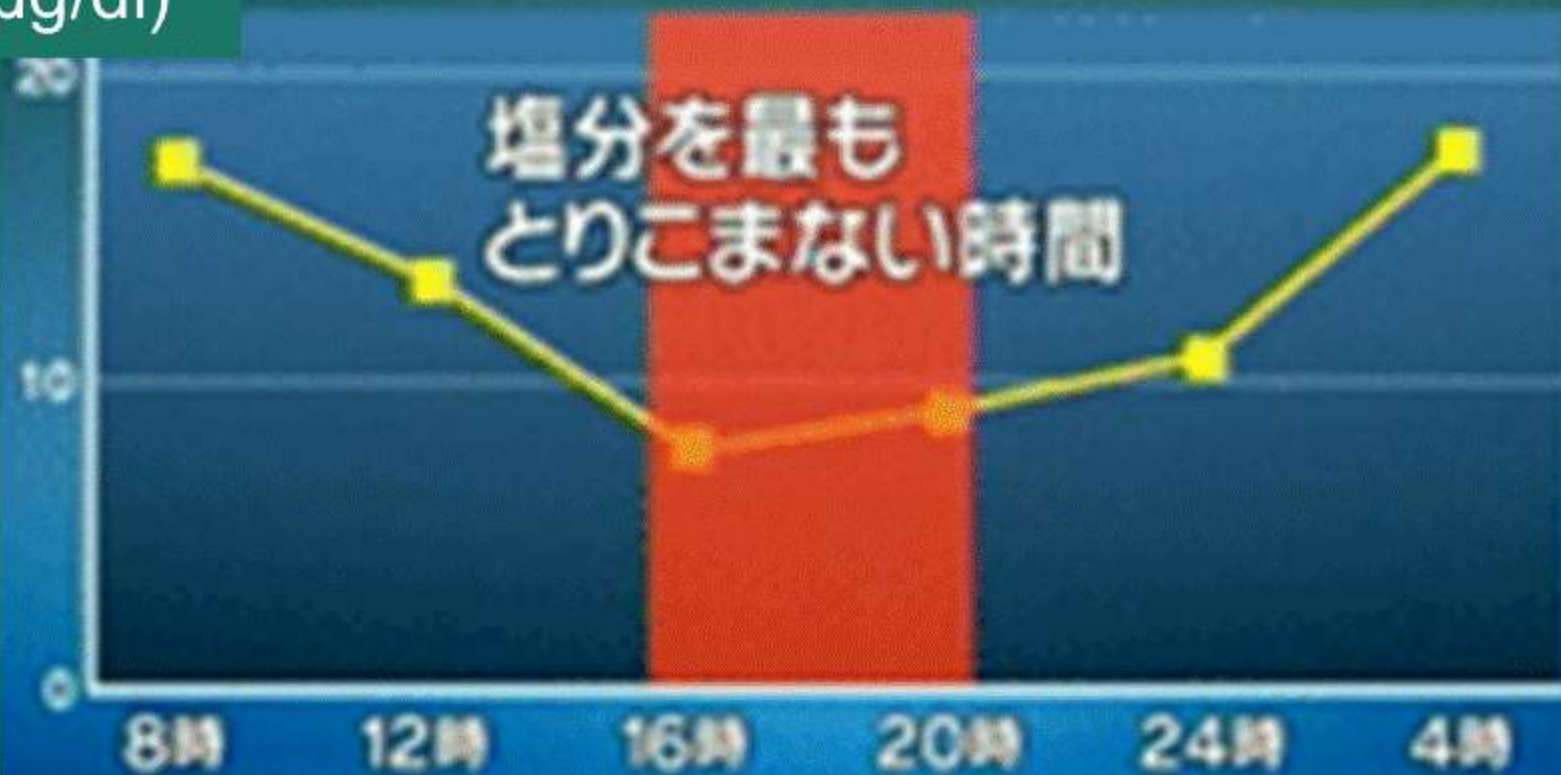
食塩を摂取するなら夕食：長続きする食生活

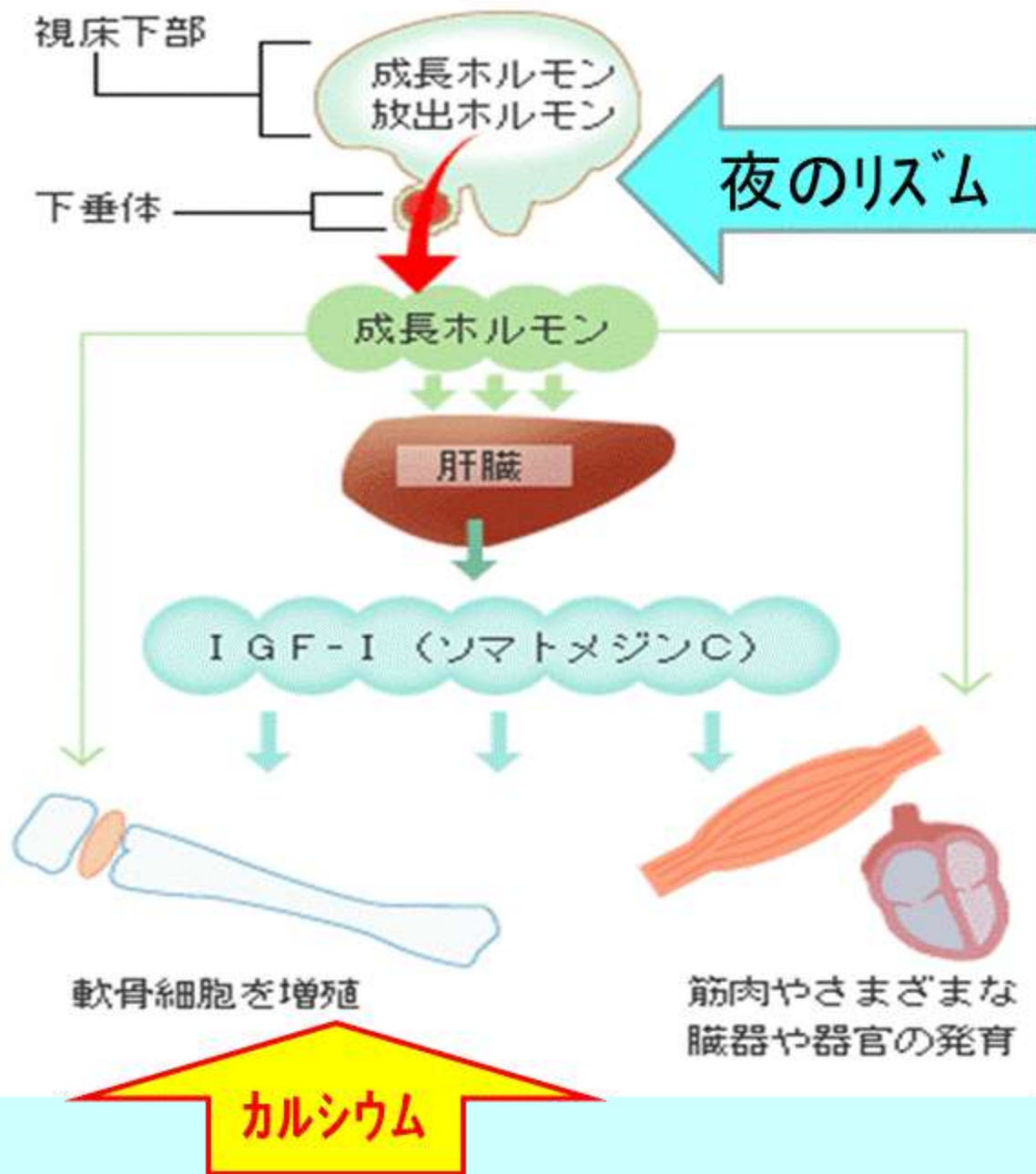
加藤秀夫 他: *JJPEN*23:557-593 (2001)

塩分とりこみホルモンの1日の変化図

($\mu\text{g}/\text{dl}$)

血中アルドステロン濃度



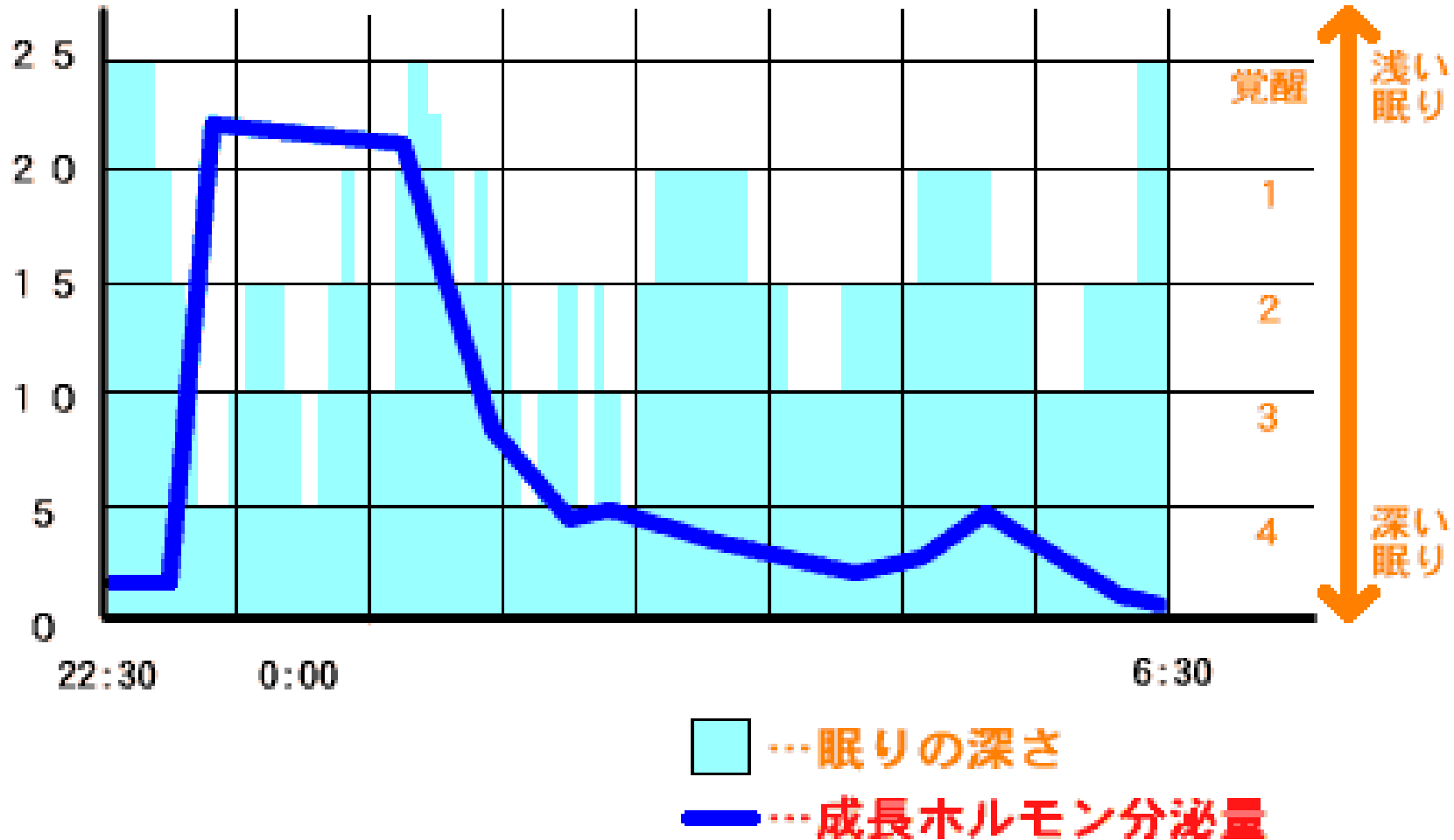


骨粗鬆症予防 のCa摂取法

成長ホルモン
は就寝初期
に分泌され
るのでカルシウ
ムもその時期
数時間前に
摂取する。

寝る子は育つ。成長ホルモンは22時から1時がピークなのでカルシウムは夕食で補給し骨形成

μg / ml



生物にも2種類の時計がある。時計遺伝子のリズムと寿命の回数券テロメア

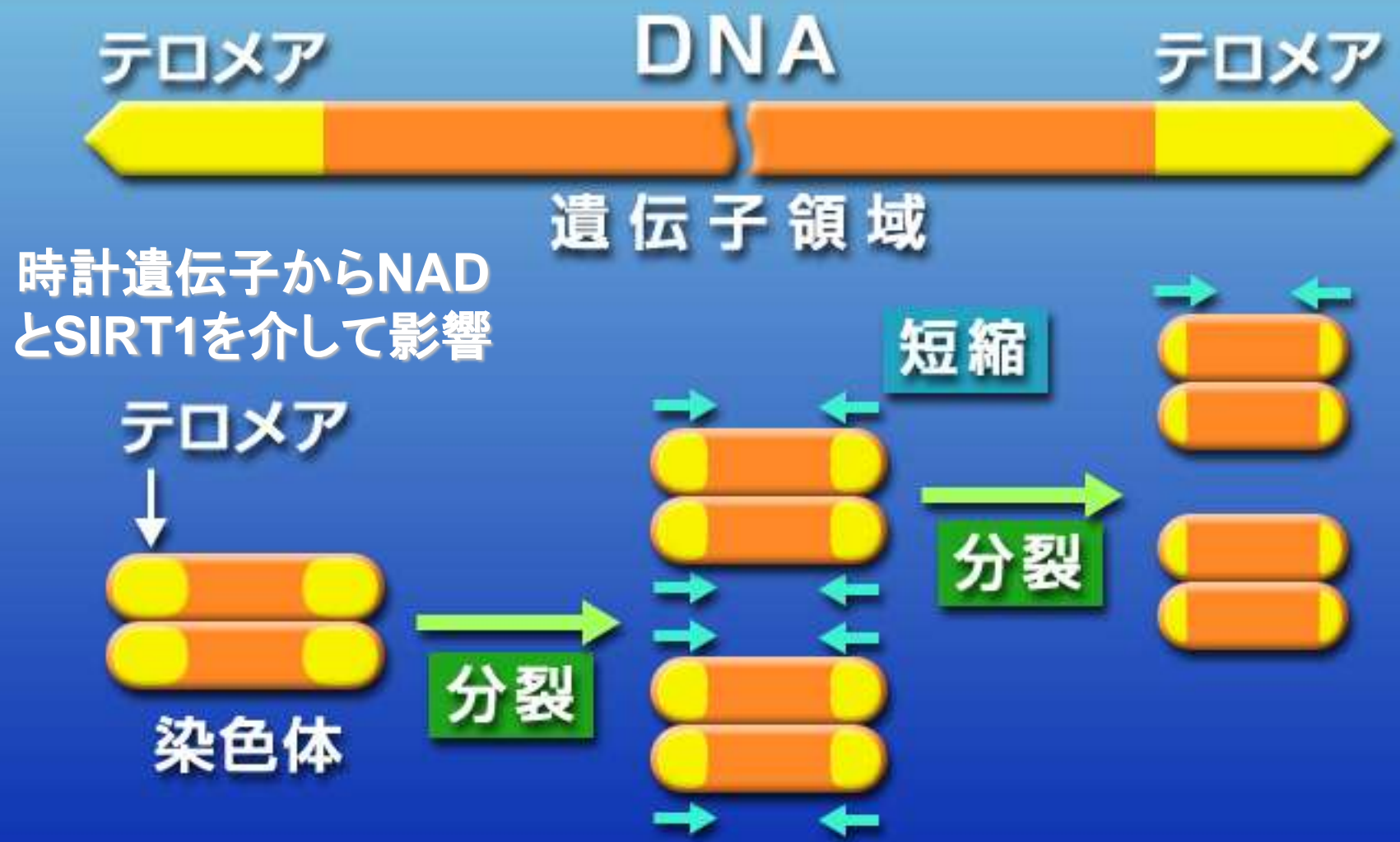


振り子時計 : Oscillatory Clock
日周リズムと時計遺伝子



砂時計 : Hourglass Clock
老化とテロメア

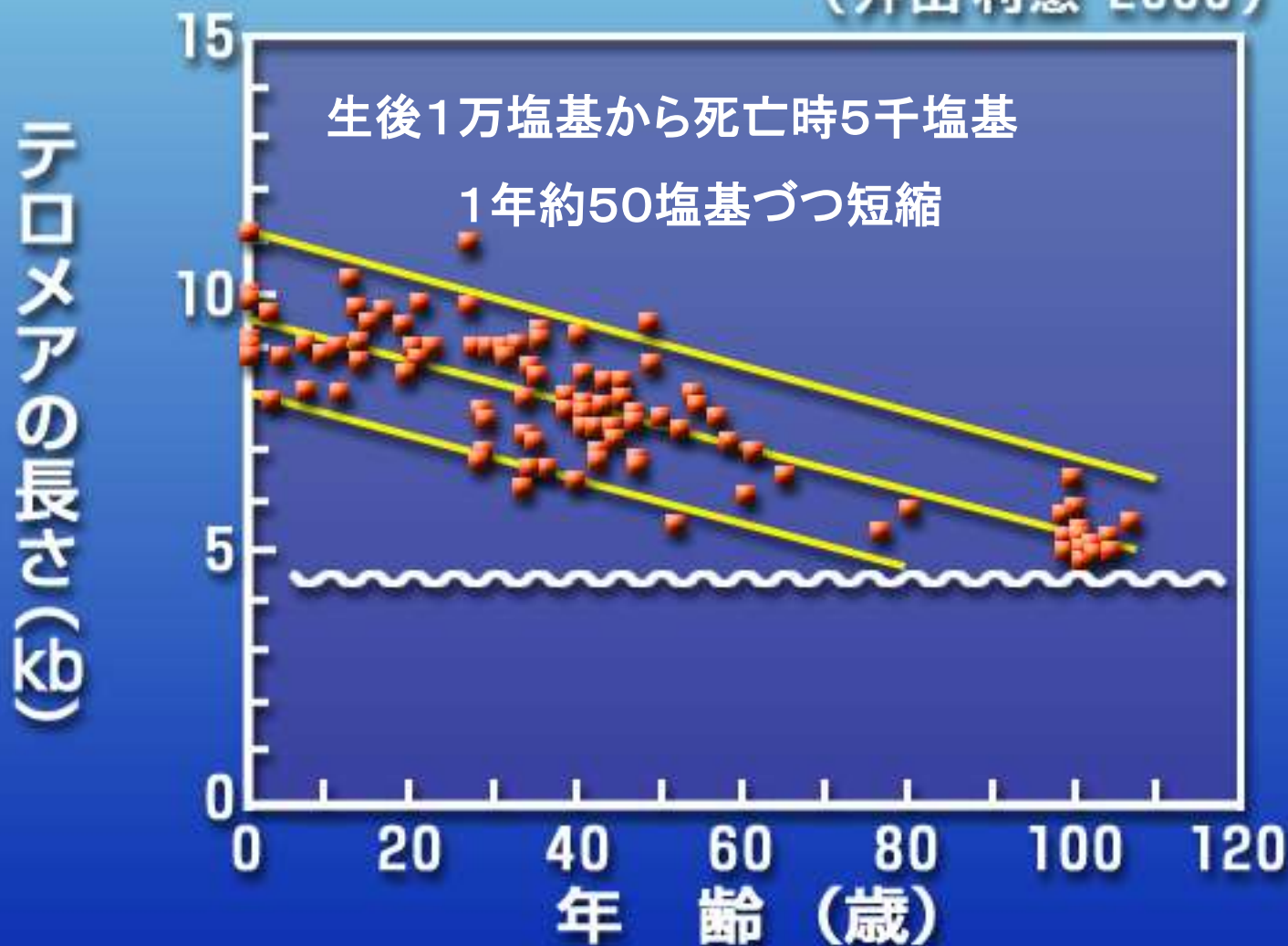
細胞分裂時計 テロメアと細胞分裂



DNA複製時に末端のRNAプライマー部分が短縮する。

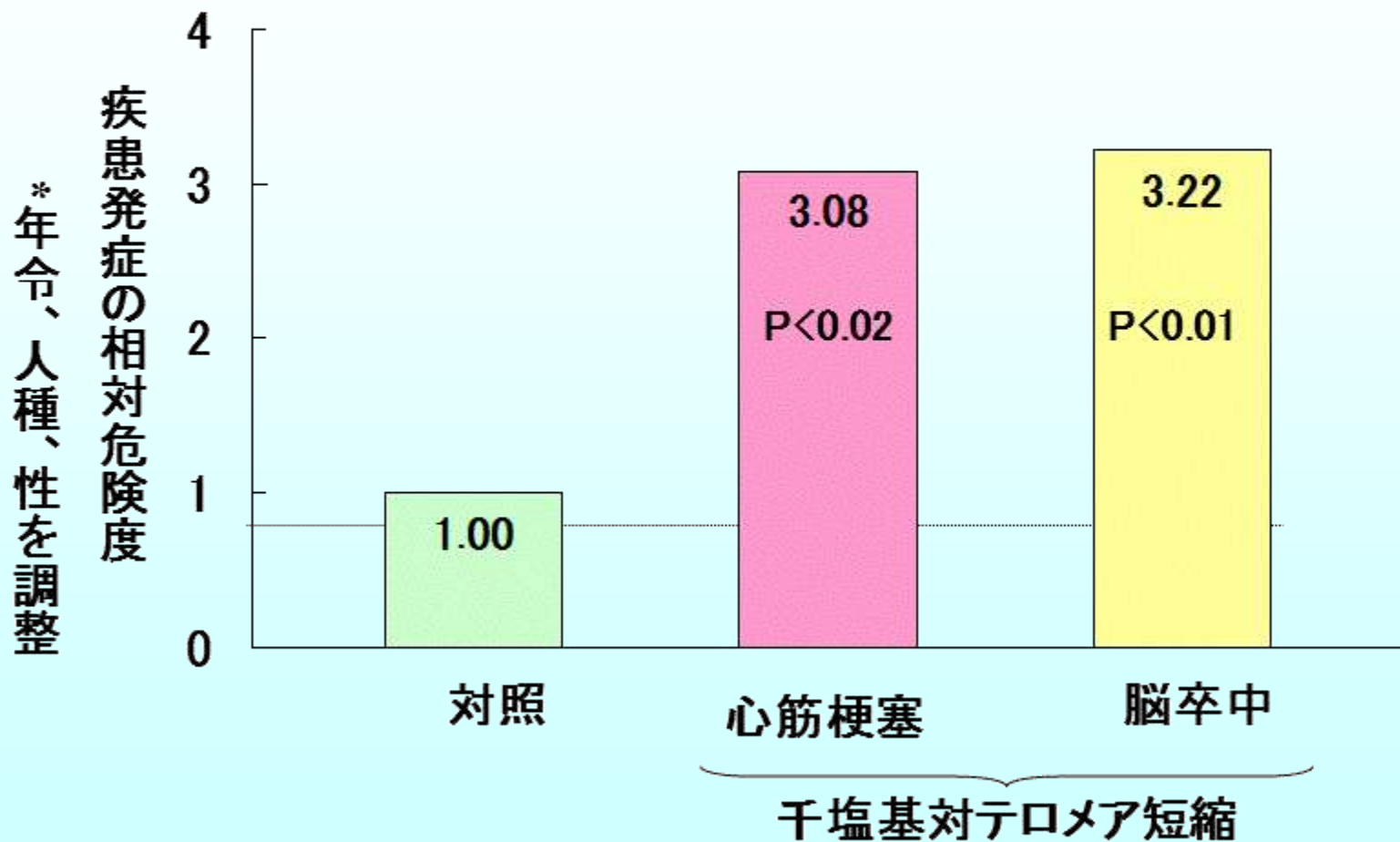
テロメアの長さ と 年齢

(井出利憲 2000)



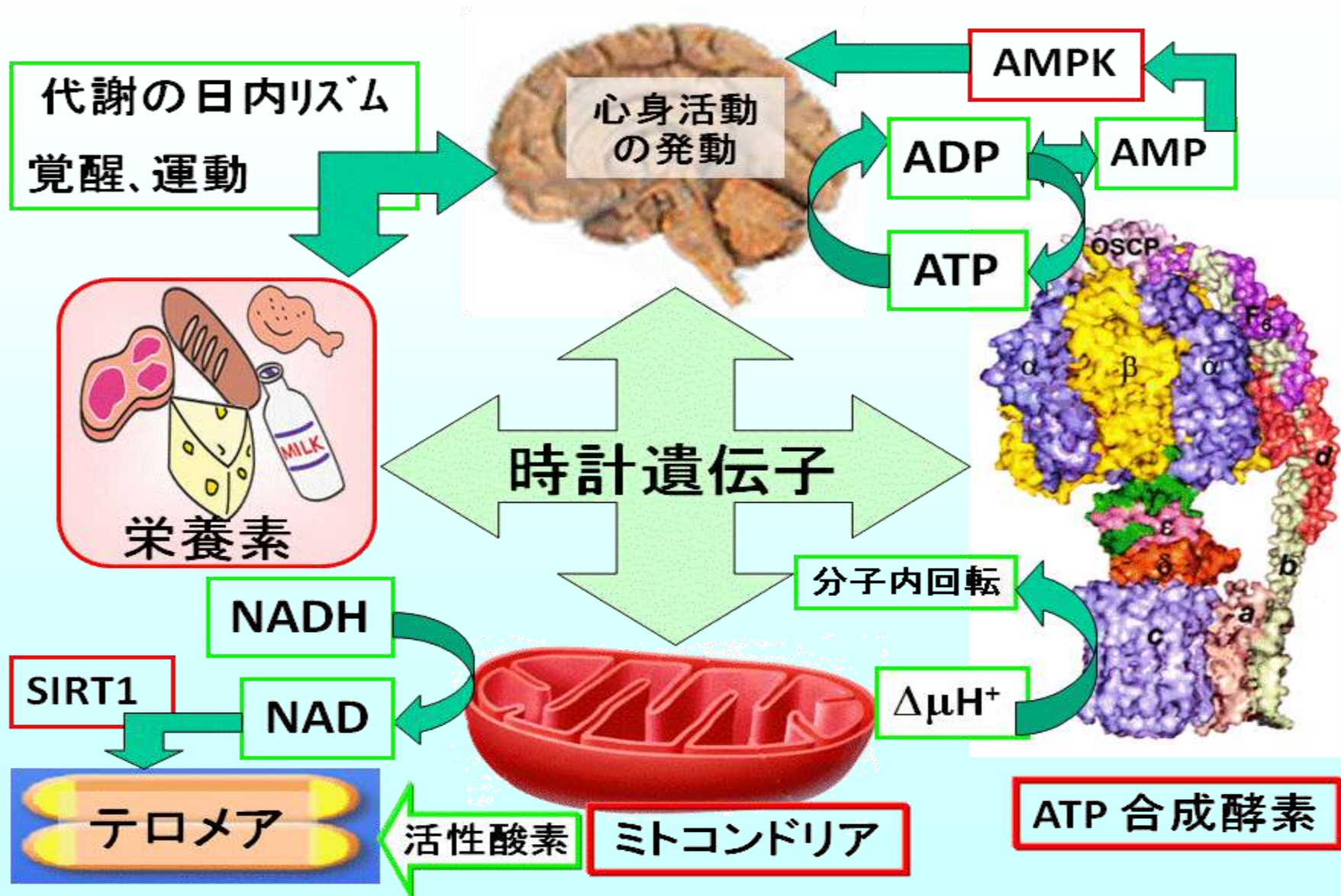
7年間でテロメアが千塩基対短くなると心筋梗塞、 脳卒中発症が約3倍に増える

Cardiovascular Health Studyのコホート5,201名中の415名、75歳以下



文献: Fitzpatrick AL et al Am. J. Epidemiol 165: 14-21 (2007)

図4. 時計遺伝子と燃料計AMPK、長寿遺伝子SIRTを介するテロメアの維持

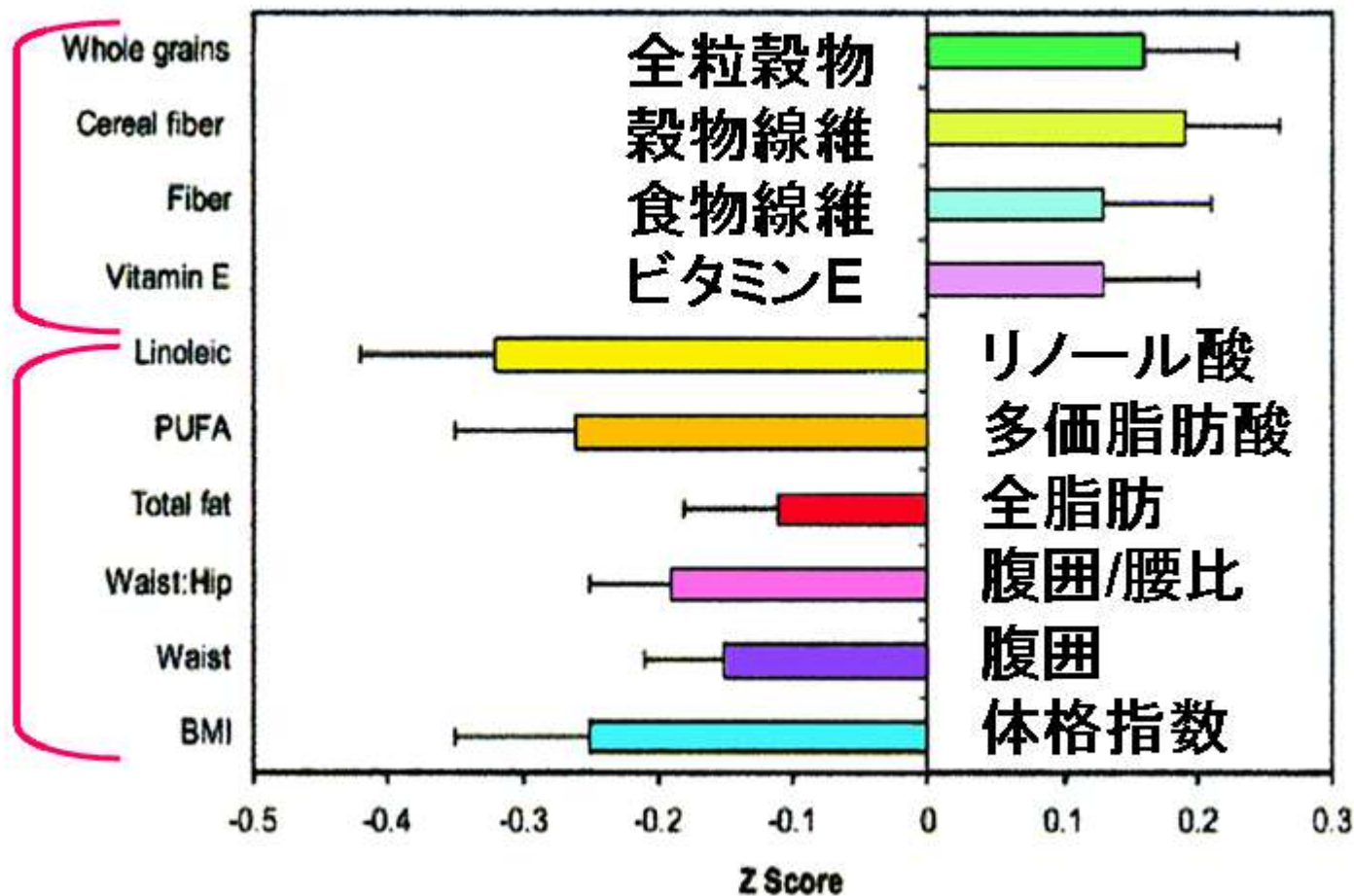


テロメアを保つ線維、ビタミンE、損傷する肥満度、脂肪、リノール酸
 Cassidy A et al. Am J Clin Nutr 91:1273-1280 (2010)

図5

テロメアに良い

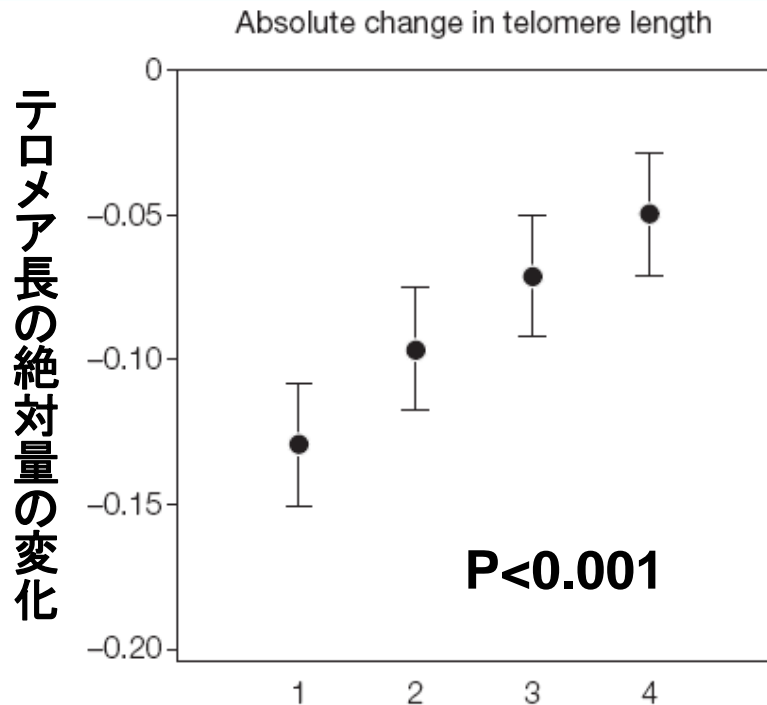
テロメアに良くない



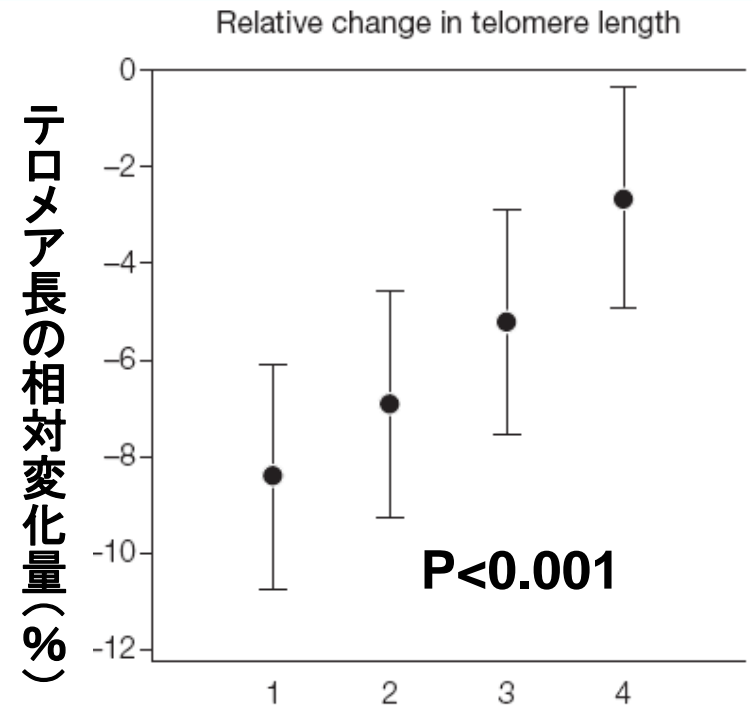
白血球のテロメア長と栄養摂取量、体格を検討

FIGURE 2. Relative effect of body composition and dietary factors on telomere length (change in z score) in the Nurses' Health Study (comparison)

血清EPA+DHAとテロメア長の減少量 6年間追跡調査 血清濃度が低いほど短縮



血清EPA+DHAの4段階区分



血清EPA+DHAの4段階区分

Farzaneh-Far R et al. JAMA. 2010;303(3):250-257.

肉食動物は植物性脂質変換に欠損： $\Delta 6d$, β CMO

カロテンをビタミンA
に変える β カロテ
ン酸素添加酵
素の欠損。



リノール酸、リルン酸からAA,DHAを合成する $\Delta 6$ 不飽和化酵素の欠損。



ヒトにも α リルン酸からDHA, EPAへの変換能の低い多型やカロテンからビタミンAの変換能の低い多型



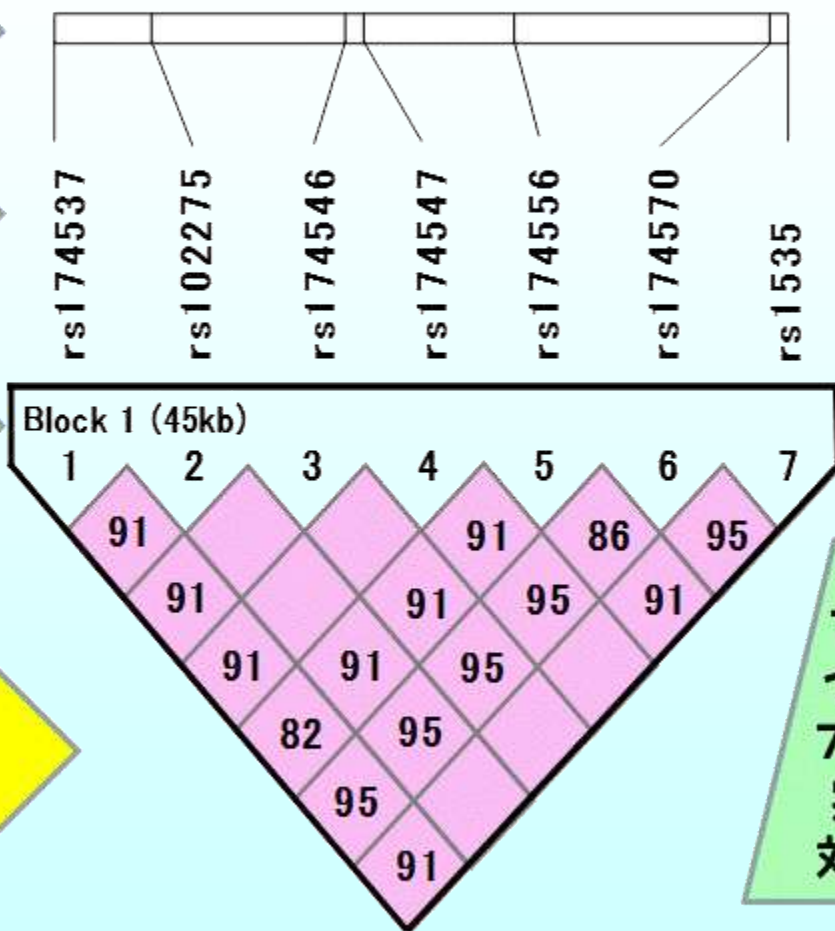
モンゴル人の $\Delta 5$ 脂肪酸不飽和化酵素(*FADS1*)座位の2点間の
 一塩基多型連鎖不平衡ハプロタイプブロック: 箱内に r^2 を示す。
 日本人の14%が多型ホモ(pairwise linkage disequilibrium diagram)

染色体上の位置

一塩基多型番号

連鎖不平衡の塊

1番と5番の多型の間の連鎖の大きさは82である。



このブロックの染色体上の長さは45kb

dbSNP RefSNPアクセス番号: rs#

7種の多型間の2個ずつの組合せは2の7乗=128もあるが、実際はほとんどが1対の組合せしかない。

中山、香川、岩本他. Hum.Genet 127: 685-690 (2010)

遺伝子型別の介入前血漿PL画分中ARA/LA比

遺伝子/SNP	M/m	n	MM	n	Mm	n	mm
FADS1							
rs174547	T/C	16	0.41 ± 0.13 a	27	0.38 ± 0.06 a	9	0.29 ± 0.06 b
FADS2							
rs498793	T/C	39	0.37 ± 0.11	12	0.38 ± 0.05	1	0.40
ELOVL5							
rs239714 2	C/G	28	0.37 ± 0.12	19	0.38 ± 0.05	5	0.40 ± 0.0

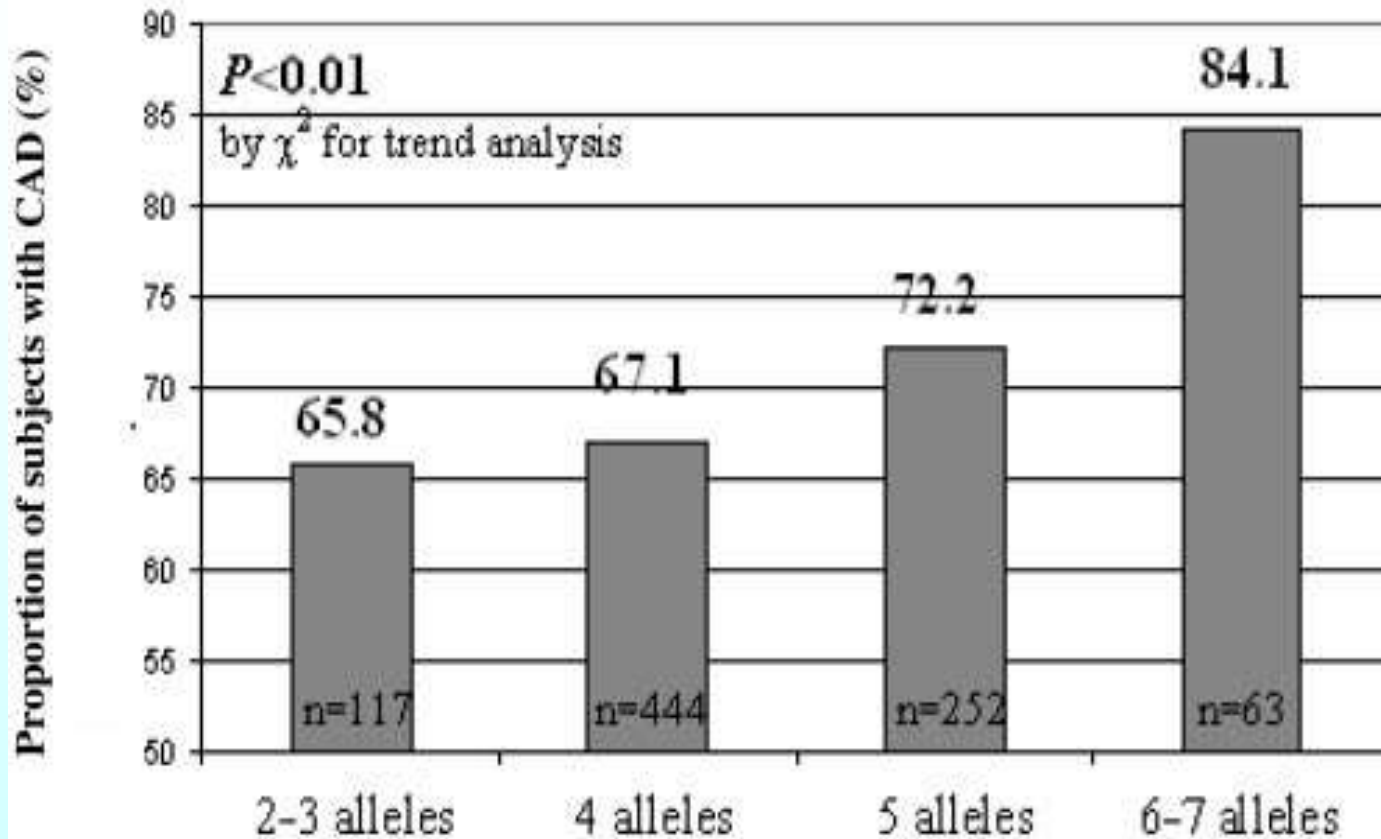
※群間比較をANOVA後Tukeyにて多重比較を行った。

※rs174468は98%がMM型であったため解析除外。川端、香川、2012データ

rs174547において、mm群でARA/LA比は有意に低値を示した(P<0.05)。

不飽和化酵素の多型の数と冠動脈疾患の頻度

冠動脈疾患患者の割合(%)



2-3多型 4多型 5多型 6-7多型
アラキドン酸/リノール酸比率を上げる多型の数
Martinelli, N et al. Am J Clin Nutr 88: 941-949 (2008)

栄養指導の良否は実績で判定



東洋大が10時間51分36秒の大会新記録で2年ぶりの総合優勝を果たした。昨年は僅差で準優勝、いずれも全選手が好走している。読売新聞ニュース

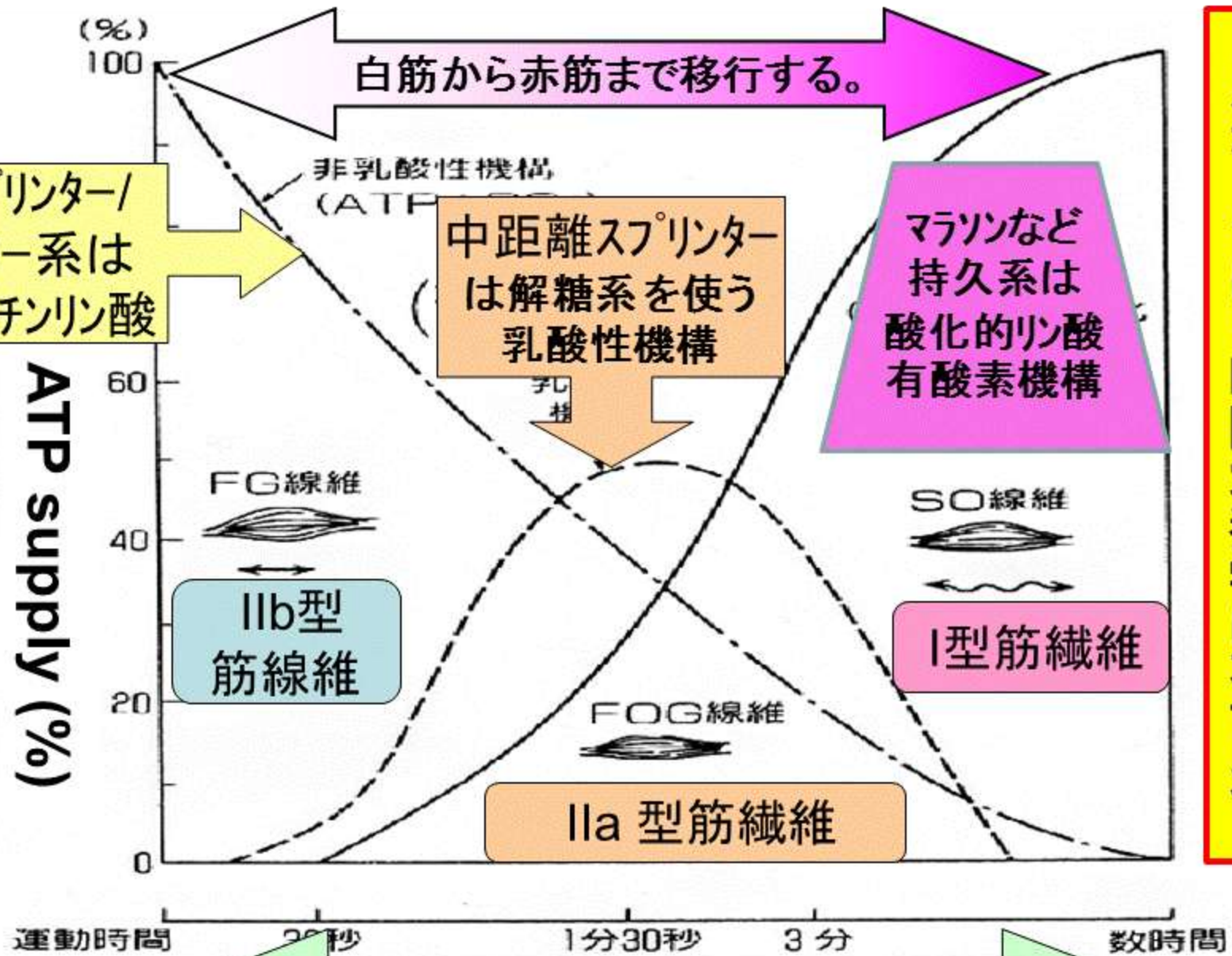
箱根の「神」 食事で！ 女子栄養大学の成果

年末～試合日の食事は栄大が提供

酒井俊幸監督の知り合いの管理栄養士さんに1昨年からの栄養管理指導をしてもらっている。

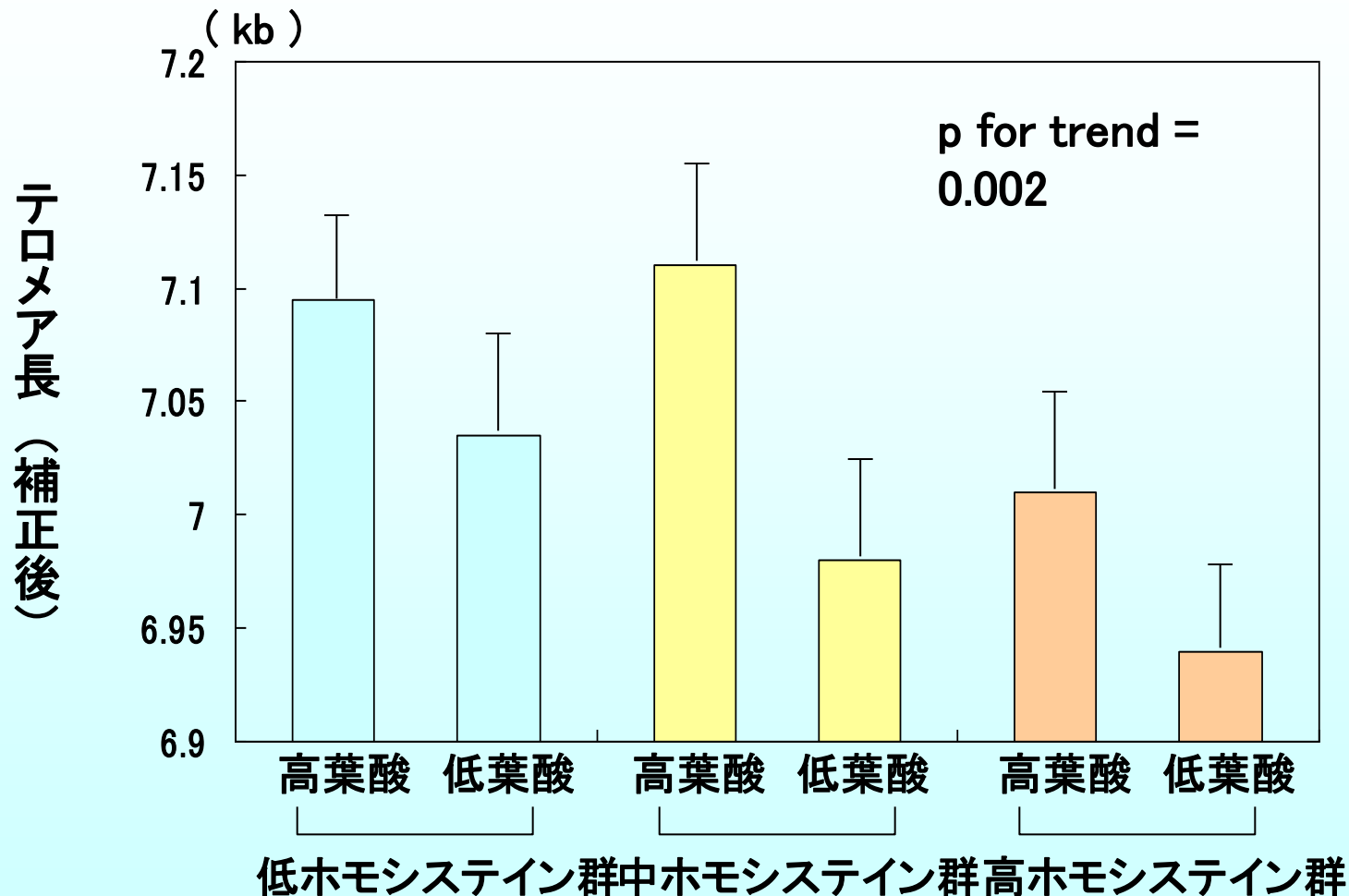
元日の午後7時、箱根駅伝発走の号砲を13時間後に控え、東洋大学の“山の神”柏原竜二選手(20)は神奈川・平塚の宿舎で夕食後のデザートにヨーグルトを食べていた。翌日、山登りの難関5区をぶっちぎりの区間新で走破、大会最優秀選手にも選ばれた。

②④



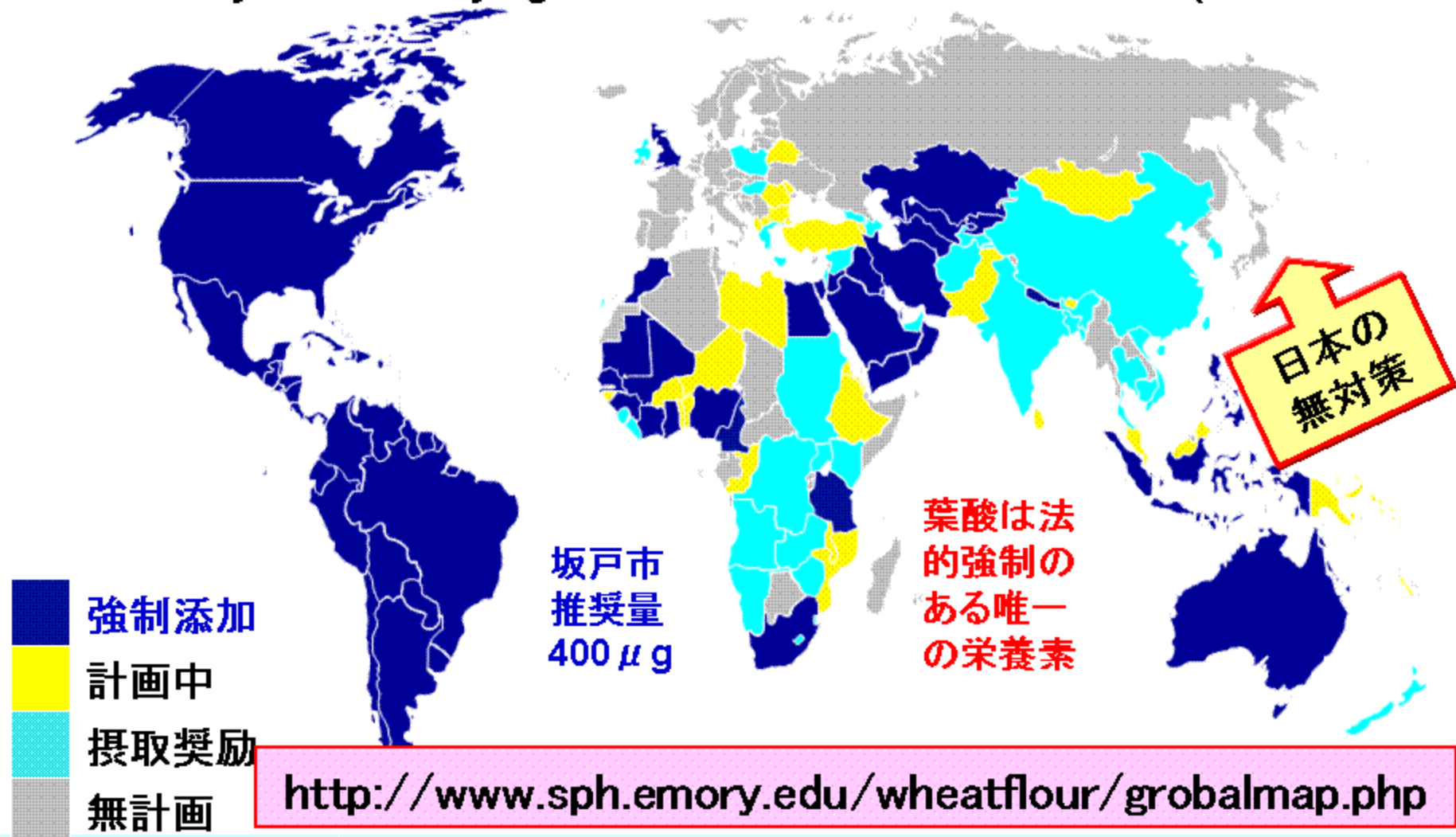
スポーツにも時間栄養学は不可欠

葉酸が不足すると有害なホモシステイン濃度が上昇して組織を損傷し寿命の回数券のテロメア長が短縮する。



世界60力国で米を含む穀類への法的葉酸強化 Compulsory Folate Fortification of Cereals by 60 Countries

January 2012: Fortifying with at least iron and/or folic acid (64力国)



2010年日本栄養改善学会講演：葉酸栄養の改善は葉酸米で

House Wellness

ごはんの
おいしさは
そのまま

毎日補給、ごはんで葉酸

葉酸米

葉酸 200 μ g 配合*

ビタミンB1・B6・B12 配合

*本品0.75g (1合当たりの目安量)に含まれる成分

女子栄養大学との共同開発品

お米に
まぜて
炊くだけ!!

いつものごはんて、
健康をサポートする葉酸と
ビタミンB1、B6、B12を
摂ることができる強化米です。

50g (25g袋×2)

ご使用方法

- ①『葉酸米』を洗米後のお米 (または無洗米) に、**洗わずにそのまま**加えてください。
- ②水加減をし、まぜ合わせ、いつもどおりに炊飯してください。

※写真は小さじ約1/2杯、3合分です。スプーンは付いていません。

『葉酸米』0.75g (1合当たりの目安量) に含まれる
成分栄養成分含量・栄養素等表示基準値に占める割合

栄養素	栄養素等 表示基準値	『葉酸米』 (0.75g/標準)		精白米
ビタミンB1	1.0mg	1.4	140%	0.08
ビタミンB6	1.0mg	0.5	50%	0.12
ビタミンB12	2.0mg	2.4	120%	0
葉酸	200 μ g	200	100%	12

『葉酸米』の栄養成分含量

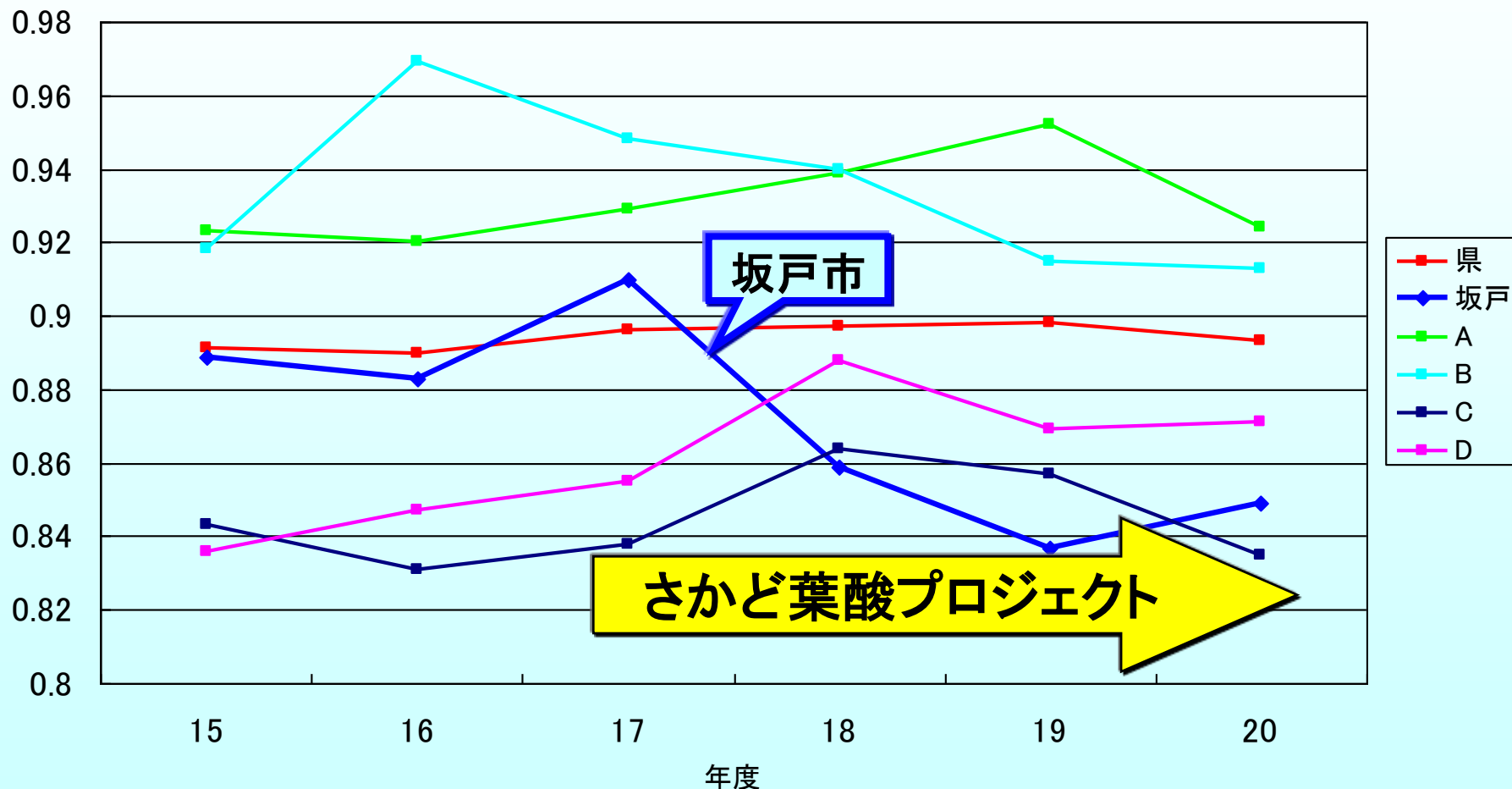
『葉酸米』の栄養素等表示基準値に占める割合

朝ごはん摂取運動



成人式で冊子配布

図6. 本研究による心筋梗塞・脳卒中・認知症の激減
 (坂戸市民医療費削減10億円 医療費全国の85%)
 第28回日本医学会総会(2011) 内閣府食育表彰



※厚生労働省HP(医療費地域差指数) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/hoken/iryomap/>(給付費ベース)

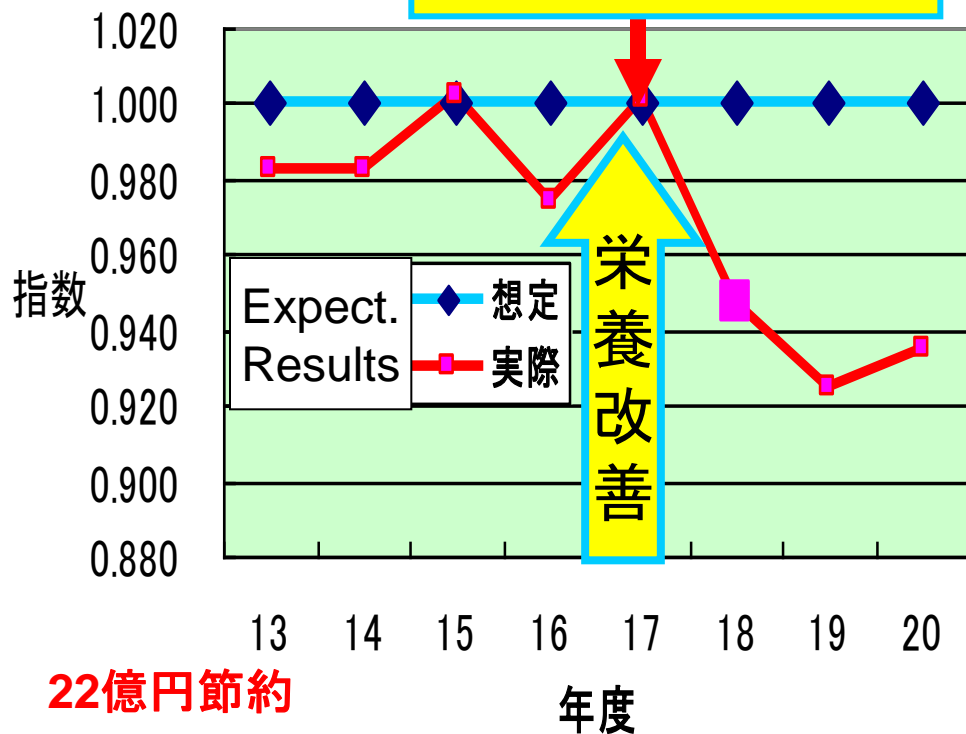
※H20は、後期高齢者医療制度の創設に伴い、給付費等の範囲が大きくなっているため、単純比較はできない。

時間栄養学を含む「さかど葉酸プロジェクト」の成果

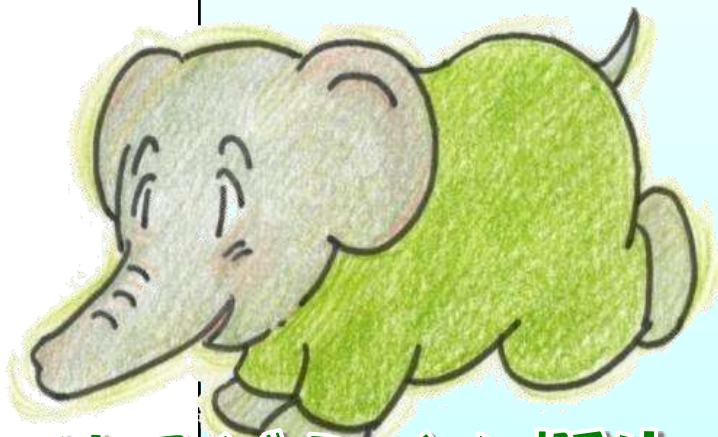
医療介護費減少

想定と実際(指数)

Nutritional intervention



第28回日本医学会総会
講演と展示 2011 東京



やるぞうくん誕生!

坂戸市の形から...健康づくりマスコットキャラクター