

講演記録

健康科学に貢献する体内時計の研究

柴田 重信

早稲田大学 先進理工学部 電気・情報生命工学科 教授

司会：塚本 義則

中部大学 生物機能開発研究所 所長

以下の記録は、生物機能開発研究所と生命健康科学研究所の主催により 2018 年 11 月 7 日(水)に中部大学 不言実行館1階 アクティブホールにて開催された、第 13 回中部大学ライフサイエンスフォーラムの講演を収録したものです。

○司会(塚本)

ただいまより第 2 部の講演Ⅱに移らせていただきます。

演者の柴田重信先生は、早稲田大学の先進理工学部 電気・情報生命工学科でご研究をされています。

1976 年に九州大学薬学部をご卒業になり、1981 年に薬学研究科博士課程単位取得退学をされた翌年から九州大学薬学部の助手を務められ、3 年後の 1985 年にニューヨーク州立大学のリサーチアソシエートを経験され、1994 年からは九州大学薬学部助教授(薬理学)として研究をされています。1996 年、早稲田大学人間科学部の教授になられた後、2006 年から早稲田大学先進理工学部電気・情報生命工学科の教授になられ、現在に至っています。この間、東京農工大及び東京女子医大においても客員教授を歴任しておられます。現在のキャンパスとしては、早稲田大学のメインキャンパス以外の TWIns という東京女子医大と一緒に建てた施設で研究をなさっているとのことでした。

先生は非常にユニークな研究領域を開拓しておられまして、ご専門の薬理学から時間との関連で時間薬理学という新たな研究領域を開発され、加えて、われわれ応用生物と非常に身近な食品との関係でも、いわゆる体内

時計をメインに、時間とのかかわりでいろいろな領域とコンジュゲーションされ、時間栄養学という新しい研究領域を開拓しておられることでも有名です。現在、日本時間生物学会副理事長、時間栄養科学研究会会長を歴任しておられ、当然ながら、ご本人自体が薬剤師の免許をお持ちですし、臨床検査技師の資格もお持ちです。非常に多岐にわたるご研究、ご活躍をしておられまして、ホームページを拝見しますと十何ページにもわたる大量の講演もおこなっておられ、世界中から引く手あまたの先生です。

私自身も、1 年生を対象に、バイオの世界で体内時計の話の毎年ちらっとさせていただいているのですが、今日はまさに体内時計の本来の先生から研究内容を拝聴できるということで、個人的にも非常に楽しみにしております。通常、人間は 24.5 時間のサーカディアンリズムで毎日を過ごしているのですが、望ましくは 24 時間であり、この 0.5 時間の差をいかに修正するのかということがありまして、先生は特にこれを非常にうまくコントロールされるお一人でもあるとお聞きしております。いわゆる閏年みたいなものですが、ある一定の法則で時間を調整する機能に巧みな人は、非常にリズムよく生活ができるといことなのかもしれないと思っております。

実は私自身、過去何十年も朝食を抜いておりました。別に寝坊をするわけではないのですが、朝飯を食べないまま生活をしていたのです。しかし、先生のご研究の成果のたまものといいますか、やはり朝食は必ずとらなければいけないということを耳にする機会がたくさんありまして、よく理屈がわからないまま、それ以降は、昼食を

抜くことはあっても、朝食は必ずとるようにしております。サーカディアンリズムとの関連により、いつ食事をするのが大事か、いつ薬を投与するのが大事かというような点で、われわれが今まで考えもつかなかったような世界があるといったお話を、今日は先生から多岐にわたってご紹介いただけるのではないかと考えて楽しみにしております。

では、柴田先生、よろしく願いいたします。

○柴田

塚本先生、過分なご紹介をどうもありがとうございます。また、このような発表の機会をいただきまして、関係の各先生方、どうもありがとうございます。それでは、早速始めたいと思います。

先ほどご紹介がありましたように、去年、体内時計の研究がノーベル賞をとりました。今から 35 年ほど前、1984 年の論文においてショウジョウバエのグループでモレキュラーメカニズムがわかり、その研究を発端としていろいろな時計遺伝子が見つかってきました。現在は約 20 ぐらいですが、皆さんが持つ時計の歯車や電池といった役割も随分わかるようになってきました。その間において、体内時計の研究をどう応用するのかというところで、やはり人の健康に非常にかかわることであったため、健康科学がより加味されつつ応用研究が広がったことによって、去年ノーベル賞が与えられたのではないかと理解しております。

われわれの体が持つ体内時計には、いろいろな時計があると考えられています。

まず、90 分の時計、ウルトラディアンリズムが少し知られています。寝入って深い睡眠に入り、また浅くなるまで、場合によっては中途覚醒も起こったりしますが、その周期が 90 分ほどと言われています。この周期自身のモレキュラーメカニズムはまだほとんどわかっていませんので、今のところこれを長くしたり短くしたりすることはできません。

しかしながら、24 時間周期のサーカディアンリズムについては、いろいろなことがわかってきております。先ほどご説明がありましたように、これはおよそ 1 日のリズムですが、24 時間ぴったりではありません。いろいろな人で実際に調べてみますと、24 時間より短い人はおらず、皆

さん 24 時間よりは長いものの、人によって長さが少しずつ違うことがわかっています。

それから、1週間周期のウィークリーリズムも非常に注目されています。なぜかという、特に最近は平日と休日で過ごし方が随分違う人がいるからです。具体的に言えば、学生さんなども割とそうだと思います。平日は授業があるので仕方なく早起きして 1 限目から出てきているものの、土日になった途端に昼ぐらいにしか起きてこないわけです。実はそういう人たちの体内時計は狂い出しているのだといった話も後ほどしようと思います。去年「睡眠負債」という言葉がはやりましたが、なぜそれが起こるのかという、1週間のリズムがうまく働かないことによって起こってくるのです。

それから、もっと長い 1 月のサーカルーナリズムが一般的に人で見られるのは、女性の生理周期です。大体 28 日程度だと思いますが、われわれはこういったものも研究しています。女性であれば「ルナルナ」というのをご存じの方も多いと思います。あれはいわゆる生理日を予測するシステムなのですが、実はそれに 1 日のリズムが非常にかかわってまいりまして、社会的時差ボケが起こりそうな人たちに関しては当てにくくなるといったことがあるのです。ですから、最近それを出しているエムティーアイという会社と共同研究をし、より当たる予想技術のシステムをつくろうとしております。また、1年のリズムは、動物にはよく見られますが、人の場合はほとんど見られませんので、飛ばしていきたいと思います。

こういった研究が健康科学とどうかかわるのかといいますと、時間によって発症する病気が違うということが言われています。明け方に喘息が起こりやすいことは、実際に喘息を患っていらっしゃる方でしたら非常によくわかるかと思います。もう一時すると、アレルギー性鼻炎が出てきます。これは花粉症に代表されますが、花粉症の方は、起きてすぐぐらいに調子が悪いのです。よくよく考えますと、抗原抗体反応から議論をするなら、抗原、つまり花粉がいつ飛んでいるのかというと、朝早くから頑張っているわけではなくて、昼ごろ一生懸命飛ばしているのですから、昼ごろ一番悪くなってもよさそうに思いますよね。それなのになぜ朝ぐあいが悪いのかといいますと、IgE の受容体系のほうに時計の制御が入っているため、ヒス

タミン分泌が時間制御になっているからなのです。これはわれわれも含めて有名な論文がいくつか出ておりまして、既によくわかっております。こういったことから、体内時計をうまく調節することが、われわれの健康、あるいは病気の発症にもかかわるのではないかということがわかってまいりました。

ショウジョウバエで *period* という時計遺伝子を見つけたことによってノーベル賞をもらわれたわけですが、そういったモレキュラーを見つけたこと以外に、もう一つ大きな理由がありました。それは 24 時間の仕組みです。CK1 ϵ という役者を持つてくることによって、時間引き延ばしでフィードバックをかける。つまり、皆さんの教科書レベルでは、メッセンジャーをつくって、たんぱくをつくってというときに、24 時間もかかっていたのではだめで、さっさとつくるわけですね。しかしながら、これが特殊な仕組みになっていて、引き延ばして引き延ばしてこのシステムを 24 時間で動かすようにつくり上げていったことによって、われわれは時計として役立つ仕組みを持ちえたのです。今日は、時間の関係で、このメカニズムの詳細はさておき、よりアウトプットのほうの話をしたいと思います。

哺乳動物で体内時計が見つかったのは 1997 年のことで、これも 20 年ほど前の話です。そのとき、われわれは、脳の中に主時計があることは大体わかっていました。脳がいろいろなことを支配しており、脳の時計こそがわれわれの朝昼晩を起こしているのだと。しかし、1997 年に見出した時計遺伝子の発現パターンを見ると、不思議なことに、肝臓や腎臓といった末梢の組織にもたくさん見られたのですね。ということは、肝臓や腎臓も、そこで何か時間制御に関係するような仕事をしているのだろう。よくよく考えたら確かにそうで、肝臓に解毒作用があるといつても、お酒を朝飲むときと夜飲むときでは大分違うのかもしれないと思うようになってくるわけです。

そうすると、やはり各場所に時計があることに意味があるのではないかということで、現在ではすべての細胞に時計があると考えられるようになっていきます。そうなりますと、今度は何十兆という時計が皆さんの体にあるという大変なことになるわけですね。私はどれを見て生活したらいいのだろうという状況になります。ただ、人間の体

はよくできていまして、視交叉上核が主時計、標準時計になっているわけです。それ以外は末梢時計、子時計という言い方をします。オーケストラでいうと、主時計がタクトを振る係、末梢時計が楽器であって、楽器がタクトを見ていれば、そろそろ肝臓の時間ですね、そろそろ腸の時間ですねと視交叉上核が調和よく教えることにより、ハーモニーを保って生体を維持できているということです。ですから、この関係がうまくいかないと、いわゆる時差ボケ状態になって、不調の原因になるというふうに現在考えられています。

ただ、この全体のシステムが 24 時間ぴったりでなく少し長いので、うまく合わせないとおくれちゃってしまうのですね。皆さんたちもよく経験すると思いますが、すぐ夜更かししてしまう。なぜ夜更かしするのかというと、われわれの体内時計はもともと 24 時間より長いので、24 時間に合わせない限りずるずる後ろへ行くわけです。つまり、宵っ張りになってくる。そうならないようにするためには朝の光が重要です。これはよく言われていることですが、朝の光が体内時計を 24.5 時間から 30 分前にぱっと持ってくるのです。

一方、末梢時計、特に肝臓といったエネルギー代謝にかかわるようなものは、食事が体内時計を合わせることがわかってまいりました。中でも朝食が非常に重要である。これもわれわれが最初に発見したことです。皆さんもおわかりのように、朝食というのは、一番長く絶食して食べる食事ですね。朝食を「breakfast」、つまり断食(fast)を破る(break)と言いますが、実はこの長く絶食することに意味があるのです。その後に食事をすると、グルコースが入ってインスリンが出て、そのシグナルを使って時計を合わせる、そういう仕組みができています。普通は真っ暗な中で朝ご飯を食べる人はおりませんから、朝起きて、ごく普通に電気をつけて朝ご飯を食べていけば、知らないうちにわれわれの時計はちゃんと合うということです。逆に言えば、それをやめると変になるということがわかってまいりました。

体内時計にはいろいろな負荷がかかります。どういったことが考えられるのかといいますと、一つ目は遺伝的要因(Genetic)です。どうしても夜型タイプで、宵っ張りになって寝られない人がいます。例えば、次の日に会議や

講義があるから本当は 11～12 時には寝たいのに、2 時ぐらいにならないと寝られない。そうすると、もちろん起きる時間も遅くなります。こういった遺伝的問題が生まれつきある人は、*per3* という時計遺伝子に SNPs が入っているわけです。あるいは逆に、お年寄りには朝早い方が多いのですが、別に年をとってなくても、遺伝的にどうしても朝早く起きてしまうタイプの方もいます。

時計遺伝子は今 20 ほどありますが、SNPs がたくさん見つかっていまして、その組み合わせ等でこれがわかってきます。割合はなかなか見積もれないのですが、遺伝子的にどうしても朝型あるいは夜型といった方が、恐らく 1 割はいるのだろう、ひょっとしたら 2 割ぐらいいるのかもしれないということを皆さん言うておられます。そういう人たちは、遺伝的に朝型、夜型が規定されていますので、なかなか直しようがないのです。つまり、いくら朝ちゃんと早起きなさいと言っても難しいということです。

二つ目の環境要因 (Environmental) は、シフトワークが一番よく知られています。徹夜をするとか、夜アルバイトに行くとか、そういったことが影響します。

三つ目の生理要因 (Physiological) は、エイジング、年をとることです。

こういった負荷によって、脳でいえば、もちろん不眠症にもなりますし、感情障害、うつ病にもなりやすく、これがすごく問題になっています。シフトワークを長く続ければ続けるほど、そういったリスクが上がってくるということも疫学調査でよくわかってきております。末梢ではメタボリックシンドロームが起りやすいですし、アレルギーや炎症も時計が制御していますので、喘息やアレルギー疾患を持つ人がシフトに入ったりすると、より悪化することがよく知られています。また、腫瘍で特に問題になっているのが乳がんや前立腺がんや大腸がんです。これも疫学調査がたくさんありまして、非常にリスクファクターが上がっており、かなり要注意であることがわかってまいりました。WHO ではこのリスクをたばこの一つ下に位置づけております。

こういった時計について調べたいのですが、われわれが健常人を対象にしようすると、実はなかなか方法がないのです。ヨーロッパでは普通に皮下脂肪をどんどんとって研究できるのですが、日本では健常者の皮下

脂肪をとることができませんし、唾液では難しい。そこで、人で見ると一つのやり方としてわれわれが工夫したのは、ひげを抜いて毛母細胞を使うというものです。細胞そのものをとるという点では毛母細胞が意外にいいのです。そこから RNA を抽出して見ております。

そうしますと、これは *per3* という時計遺伝子ですが、このようにきれいに見えます。ちょうど今は一番低い時間ですが、ここから夜に向かってだんだん上がっていくというきれいなパターンが出ます。実はこれは私のデータです。私は人に見せられるぐらいの体内時計を持っておりますので、お見せしております。ところが、すぐ下のグラフを見ていただきますと、ピークの位置が右側にあって、少しおくらしています。がたがたと汚く、ピークが後ろになっているということは、うちの研究室の A 君であることがわかるわけです。昼ぐらいにしか来ませんし、時々サボっております。遺伝子発現を見ただけでなるほどと思うマーカーになっているのですが、これを何とかしていい形に持っていくことができないかという研究もしているわけです。

さて、皆さんもスマホ問題というのをご存じかと思いますが、夜ブルーライトを浴びると体内時計が遅くなることが、大学生はもちろんですが、特に中高生でもすごく問題になっています。メラトニンが睡眠を起しやすきことは有名ですが、夜遅くにブルーライトの強いテレビを見るとメラトニンの分泌が下がり、入眠障害が起こるのです。武田薬品がメラトニン受容体のアゴニストを睡眠薬として発売していますが、それもメラトニンが睡眠を起しやすきからなのですね。加えて、朝の光は時計を前に進めるのですが、夜遅い光は時計をおくらせるわけです。ですから、夜遅い時間にブルーライトを浴びると、メラトニンが出なくて寝にくくなり、かつ体内時計がおくれるという二つのことが起こるのです。宵っ張りの人は寝にくく、なかなか眠くならなくてラッキーと思うかもしれませんが、それはなぜかという体内時計がおくらしているからであって、これが非常にさまざまな問題を起すわけです。

そこでわれわれは、シャープさんと一緒に RGB が変わるテレビをつくり、実際に早稲田の学生さんたちに実験をしてもらいました。青色光を半分に減らすかわりに赤色光を増やしたテレビの画面は、もちろんブルーをゼ

ロにしましてはカラーになりませんから半分なのですが、見かけ上あまり変わらないことがわかるかと思いますが、学生さんに研究室へ3回来てもらい、1回目は、ただぼーっとして唾液をとったら終わり、寝て帰れば5,000円です。でも、次の週はどうするのかというと、「釣りバカ日誌」を見てもらいます。低輝度、中輝度、高輝度で、ブルーが半分のものを見るかそのまものものを見るかはランダムになっています。そして、最後の3回目に今度は逆のほうを見てもらいます。

われわれが非常に苦労したのは、何を見てもらうのかということです。大学生ですから、主におじさんが見る「釣りバカ日誌」を見ている人はおらず、それはよかったと思います。それから、シャープの人が大変な計算をしてくれまして、シリーズ15作目と17作目は赤と緑と青が全く同じ割合で出てくることがわかりました。もう一つ、上映の長さも1分ぐらいしか違いません。そして、もちろんマドンナは違うのですね。違わないと寝てしまいますから。この15作と17作を使えば一応比較できるだろうということで、研究を試みたわけです。

何がわかったのかというと、まず、低輝度、つまり暗くしていれば、どちらも何の影響もありませんでした。全体的に明かりが少ないわけですから、それはそうなのかもしれません。ところが、通常輝度、高輝度で見ると、普通のライトでは明らかにメラトニンの分泌がマイナスになりました。つまり、光を浴びたことによりメラトニンが出にくくなって寝にくくなり、時計がおくれるということが起こるのです。しかしながら、ブルーを半分に落とすと、大分よくなりました。

ただ、このテレビは売れなかったのですね。なぜかというと、150万円にもなるからです。では、これを解消するにはどうしたらいいのか。実はテレビなど必要ないのですね。ブルーライトをカットする眼鏡をかけて見ればいいだけの話です。今はそういうものが売られております。

同じようなことを、これはPNASですが、本とKindleでやってみました。つまり、寝るときに本を見る人とKindleタイプを見る人とではどう違うのかということです。Kindleは向こうから光が出てくるわけです。想像どおり、本のほうは何も悪さをしませんで、メラトニンも早くから上がって

いますが、Kindleになると遅くから上がり、これだけ時間がおくれています。おくれて上がってくるということは、体内時計をおくらせているわけです。ですから、皆さん方の中にも本を読んで寝たい方がいらっしゃると思いますが、少なくともKindleやスマホを見ながら寝ようとするのは間違いで、普通の本を見たほうがいいということであり、ます。

まとめますと、夜遅い光、特に青色光は体内時計をおくらせ、メラトニンの分泌を低下させるので、ますますの悪化を起こさせるけれども、朝の光は体内時計を進め、コルチゾールという覚醒ホルモンもよく出させるので、よりわれわれの体を合わせやすくさせるということです。

さて、本題に入りたいと思います。われわれは今、時間栄養学という学問を一生懸命つくろうとしているわけですが、時間栄養学というのはどういう位置づけになるのか。

まず、時間薬理学というものがあります。体内時計を中心に、例えば、武田のメラトニン受容体のアゴニストという薬があります。これを飲む時間を変えると時差ボケにいいのですね。実際、時差ボケになるようなところへ外国旅行に行く人は、これを処方してもらう場合が結構多いようです。体内時計を合わせ、かつ眠りを起こしますから、非常にいいのです。ただ、アメリカではメラトニンそのものが普通に売られていますから、それを使っております。一方、昔から有名なコレステロールを下げるスタチン系の薬がありますが、コレステロールの合成酵素の活性率は夕方から夜に高いのですね。ですから、最初に日本でつくられたときの処方には、必ず夕方に飲みましようとして書いてありました。最近では1回1錠のものが出てきまして朝処方も多いのですが、実際にきくのはそういう時間です。それはなぜかというと、先ほど言いましたように、酵素活性の時間が違うからです。

同じようなことを時間栄養学でも考えてみます。朝ご飯が体内時計を合わせるのなら、朝ご飯の中身は何がいいのか、朝という定義は何なのか、朝起きたらすぐに食べないといけないのかといった問題があることがわかります。もう一つは、最近トクホといった機能性食品が非常にたくさん売り出されていますが、これはいつとつたらいいのか。先ほどのスタチンではありませんが、少なくとも薬

の場合、いつ飲むのかが処方にちゃんと書いてあります。ところが、こちらには書いてありません。消費者庁が書いてはいけないと言うからです。われわれは今これにクレームをつけようとしております。なぜかという、「機能性」と言った以上、その機能によって食品がわれわれの体との相互作用を持つからです。われわれの体には時計があり、1日の中で変動しますから、やはりこういうものにもきく時間があるのではないかと。実際にデータもいくつかありますので、そういうお話をしたいと思います。

それから、同様に時間運動学というものも考えられます。われわれの生体の健康を維持するため、食と運動の組み合わせは非常に重要です。この運動についても、有酸素運動、いわゆる散歩を毎朝するのが体によく、時計を合わせやすいのか、あるいは、そんな時間がない人は夜ジムに行って一生懸命走ってもいいのか、そういった問題が非常に出てくるわけですね。一方、例えば、体重を下げるため、抗肥満のために運動をしようとするとき、どの時間に運動をすると一番効率的なのかといったことも非常にわかるようになってきました。今最も重要なのはオリンピックです。オリンピックで一番記録を出す時間は何時なのか。その時間に自分の時計を合わせないと、なかなかいい記録が出ないのです。われわれは今、実はオリンピック絡みでそういう研究もいろいろおこなっております。

こういったことについて、今日は1時間しかありませんので、かいつまんでお話をしたいと思います。

まず、体内時計作用栄養学、体内時計をどのように合わせるのかといったことです。

ネズミは夜行性なので、夜になると朝ご飯を食べ、夜の終わりに夕ご飯を食べます。そこで、ネズミが寝ているときに、わざとたたき起こして食べさせてみました。ネズミにとっては非常に迷惑ですが、そこしか食べられないので、仕方なく食べるわけですね。このときに肝臓の時計をレポーターで全部チェックし、時計がどう動いているのかを見ています。仮説としては、早く食べるので、仕方なく時計が左側に動くのではないかと考えておりました。見てみますと、やはり仮説どおり、もともと時計の位置から左に動いています。普通によく売っているえさをやったら、ちゃんと動いたということです。これは一番い

いえさと言われているので、使っておられる方も多いかと思います。

次に、これだけではおもしろくないからということで、えさの中身をいろいろ変えてみました。そうしたところ、血糖値を上げやすいもの、いわゆるGI値の高いものが時計を合わせることがわかってきました。われわれはグルコースそのものでないことはよくわかっておりました。それに伴って起こるインスリンシグナル系を使って時計を動かしているのであって、これは2009年に論文を出してからほぼ10年になるのですが、その間に論文が四つほど出ています。ノックアウトの研究などいろいろなことをし、ほかのところもやっておりますし、われわれも追加しております。結論としては、やはりインスリンシグナルが重要でして、つまり、朝ご飯が大事だというときに、そこには炭水化物が入っていないといけない、青汁1杯ではちょっと朝ご飯にならないということを言っているわけです。

では、ほかにもそういう候補はあるのかということで、われわれはコーヒーについて調べております。コーヒーを飲み過ぎて亡くなった人がいるとかで、最近カフェインはあまり旗色がよくありません。そこで、先ほどと同じようにネズミをたたき起こしてカフェインを飲ませるという実験をしたのです。これもまたネズミにはいい迷惑なのですが、仕方なく飲んでくれました。そうすると、ネズミの肝臓や腎臓の時計遺伝子は、青や黒がコントロールですが、赤のカフェイン群はやはり左側に行っています。つまり、変な時間にカフェインをとると、そちらに時計が引っ張っていかれるのです。夜遅い時間にコーヒーを飲むと夜型化するというのが結論です。考えてみたら、学生さんたちは、今から一生懸命レポートを書かなければいけないからということで夜遅くに青色光を浴びると、体内時計がおくれ、メラトニンも出ず、かつコーヒーを飲むとますます悪化するわけですね。三拍子そろっていいよ夜型人間をつくることにつながるのです。

われわれはネズミで調べたのですが、その次の年に人で実験したものが出ております。体内時計がどれだけおくれたのかが縦軸にとってありまして、コーヒーを飲むと1時間ほどおくれます。夜の光でも2時間以上おくれます。もともと夜の光もだめなのですが、暗い中でコーヒーを飲む人はあまりいまして、明るくしてコーヒーを飲む

と、やはりこれが一番最悪で、時計が 2.5 時間ほど動いております。夜コーヒーを飲むと覚醒が起こって寝られないから飲むではいけないという皆さんの普通の知識は正しいですね。さらに、今日の私の講演を聞かれたら、もう一つまずいのは、時計がますますおくれで夜型に拍車がかかることであるとおわかりかと思います。

次に、この研究はわれわれでなく、去年 *Current Biology* に出たものですが、おもしろいので少し紹介したいと思います。電気を 7 時につけて 23 時に消すということで明暗をずっと一定にし、そこへ被験者を呼んできて、朝食と昼食と夕食を、7 時と 12 時と 17 時に食べてもらい、その後同一被験者で 5 時間おくらせて 12 時と 17 時と 22 時に食べてもらい、体内時計のプロファイルを見ています。後者は朝ご飯を食べない、いわゆる朝食欠食のパターンになります。

これにより、まず、明暗は一定にしているため、視交叉上核という脳の時計が光でリセットする仕組みはどちらも変わらないことが、メラトニンやコルチゾールのリズムからわかりました。しかしながら食事は変えていますので、そちらはどうなったのかというと、皮下脂肪で見た遺伝子発現から、末梢時計のほうは 2.5 時間ほどおくれれておりました。朝ご飯を食べず、5 時間後の昼からスタートしても、体内時計が 5 時間おくれるのかというと、決してそうはならないのですね。これはなぜかという、末梢時計は 5 時間行きたがるのですが、視交叉上核の時計がもとに戻すよう引っ張るので、真ん中で手を打って 2.5 時間で抑える状態になっているわけです。

体の中の時計のバランスが悪い状態を時差ボケというのですが、こういった朝食で起こる時差ボケのことを私は「朝食時差ボケ」と言っております。例えば、大学生が朝起きて、時間がないからと朝ご飯を食べずに 1 限目に来ると、頭がぼーっとしていて先生の声がよく聞こえないという、これを「朝食時差ボケ」と呼ぶわけです。しばらくするとやっと元気が出てきて、2 限目からは頑張ろうといったことになるのですね。これは一般的にわかりやすいかと思います。

先ほど申しましたように、われわれは、末梢の体内時計同調に、炭水化物、インスリン系が大事であると言っております。しかし、糖尿病の人はこのシグナルを使えま

せん。では、インスリンが使えない状況ではどうなっているのか。そこでわれわれは、これについても糖尿病のネズミを使って研究し、ある程度たんぱく質がリッチなものを食べてもらおうと、IGF-1 がインスリンと似たような働きをして時計を動かすことをプレス発表しております。結論として、朝ご飯には、おにぎりと一緒に納豆や卵を食べたりパンにチーズや牛乳を加えたりすると両方が動くということで、両方のパスを残しておけば片方がだめなときはもう片方を使えますので、時計を合わせやすくなるのではないかということがわかってまいりました。アミノ酸中でも大事なのはシステインなのではないかというところまで行っております。

ほかに体内時計を合わせる食系はないのかということでわれわれがもう一つ試みたのが *Prebiotics* です。今はやっている水溶性の食物繊維です。これがバクテリア、腸内細菌で使われると、SCFA と言われる短鎖脂肪酸、代表的には酢酸や酪酸をつくります。こういったものには GPR という受容体があるのですね。そういうのをリガンドと言いまして、こういうものにくっつくわけです。くっつくと何らかの仕事ができます。昔は、SCFA は大腸でつくられてそこにだけいると思われていたのですが、最近はどうでなく、ちゃんと吸収され、場合によっては血液中にも出ていくと言われています。ということは、やはり全身性に影響する可能性があるのですね。

実際に時計を動かすことができるので、食べる時間を変えるといいということをわれわれは言っております。後で少しお話しますが、*Prebiotics* は朝とると非常にいいことがわかってまいりました。最近では、高たんぱく質食でも、また腸内細菌産物の短鎖脂肪酸でも、体内時計をリセットできるといった論文をいくつか出してあります。

次に、時間栄養学のほうの話をしたいと思います。

トクホはいつ飲んだらいいか、機能性食品をいつ食べたらいいかについては、結構論文が出ております。

例えば、2017 年にカゴメがリコピンについてのデータを出しています。カゴメのジュースはいつ飲んだら一番いいのかと聞かれるわけですね。それに答えるために、ネズミと人で実験しております。どちらの実験も測っているのは血中濃度だけでして、リコピンの持ついろいろな機能がどうなったのかは実はわからないのですが、少な

くとも血液の中への入りやすさは時間によって違っており、朝がよいとのことでした。やはり絶食時間が長い状態のときに飲むと上がるわけです。

同じような論文で、魚油で有名な DHA と EPA についても、実は朝なのですね。薬から考えても、一般的に脂溶性の高いものは朝に吸収がよいのです。胆汁酸分泌などいろいろなことを考えますと、普通にそういうことが起こるのだらうと思います。皆さんも、もし体の中の血中濃度を上げたければ、朝ご飯と一緒にそういうものを食べると上がりやすいということです。

われわれは水溶性食物繊維をいつとったらいいかも調べています。水溶性食物繊維をとると時計を合わせやすいので、朝食食べると朝に時計を合わせやすいことはわかっていたのですが、本当に朝食食べていいのか。これはイヌリンを使ったネズミでの実験ですが、水溶性食物繊維を朝食べるネズミと夕方食べるネズミに分け、大腸をとってきて、その中の pH とトータル短鎖脂肪酸を見ました。赤が朝、黒が夜ですが、赤のほうがトータル短鎖脂肪酸の山が大きく、pH の谷が深いことが見てとれると思います。つまり、短鎖脂肪酸ができますので、酸ですから、もちろん pH が下がるということです。赤がいいということは、つまり朝とると非常にいいということがわかってきました。

そこで、これは PERMANOVA で分析しておりますが、一つ大きく見ていただきたいのは、腸内細菌をとってきて β ダイバーシティでコントロールと朝と夕を見ると、このように少し囲み込むことができるのです。もちろんネズミそれぞれの個体差はありますが、これを見ていただくと、コントロールより離れた位置にあるのは朝群で、夜群ではないことがわかります。つまり、朝食食べることは、コントロールとは違うプロファイルを持つということです。 β ダイバーシティが高くなる。ということは、朝食食べたほうが多様性をもたらしやすいのではないか。もちろん個々のどういった細菌がどういうプロファイルを持っているのかを見ることもできるわけですが、全体的にそう言えることがわかってまいりました。

われわれはこういった研究からいろいろ考えているのですが、もう一つ、皆さんたちも興味がおありかと思うのは、農業という意味では菊芋がいいので、それもやって

みております。実はイヌリンが一番入っている食べ物が菊芋なのですね。では、イヌリンと菊芋では何が違うのか。イヌリンは水溶性 100% ですが、菊芋あるいはゴボウになった途端に難水溶性と一緒に入ってくるわけです。そこでわれわれは、難水溶性と水溶性に意味があるのか、違いがあるのかということをやってみました。

まず、2.5% の水溶性でこれだけでできています。そして、こちらを見ていただくと、1.25 の水溶性と 1.25 の難水溶性です。要するに、トータル 2.5 ののだけれども、水溶性としては半分になっていて、その分、難水溶性を入れているのです。そうすると、こちらのほうがいいわけですね。つまり、イヌリン単体より、菊芋やゴボウそのものを食べたほうがいいということです。これは農水省が喜ぶ結果でして、SIP で農水省のプロジェクトをしているので、イヌリン単体のほうがよくきくと言ったらえらく怒られたことでしょうが、菊芋がきいたのは幸いでした。やはり要らないものが入っているわけではないのですね。

われわれは、この介入試験もしております。高齢者を対象に、1 週目はコントロールを採便し、2 週目は菊芋パウダー 5g の介入をしてまた採便しました。24 時間血糖モニターもしています。最近皆さんも「血糖値スパイク」という言葉をよく聞かれると思いますが、いつもそれが起こっていると血管障害が起こりやすいことが非常によく知られています。

この結果として、便秘尺度やトイレのぐあいを見ると、菊芋を朝食べた人のほうが便通がよかった。特に介入前のスコアから便秘ぎみとされていた 7 人を朝群と夕群で見ると、やはり朝のほうがよかったです。この実験では全員が朝採便をしていますから、菊芋を朝食べますと、そこから 24 時間たっていることになります。一方、菊芋を夜食べますと、12 時間しかたっておりません。ですから、当初は夜のほうがきくだろうと思っていました。でも、実際には朝のほうがききましたので、これは時計のせいなのではないかということで、今いろいろ解析しているところです。なぜか朝食べるといいということがわかっております。

ただ、このときも個人差がすごく大きくなりました。先ほどと同じように β ダイバーシティを見ているのですが、それぞれの人でプレとポストを比べたとき、何が一番大きく

影響するかというと、個人差なのです。ですから、工夫して個人差を分けようということで、一つの試みとして PERMANOVA で朝摂食の人と夕摂食の人の統計量を見ております。そうしますと、朝のほうの方が夕方よりプレとポストの差が大きい、つまり変化率が大きい。言葉を変えて言えば、夕食でとる人は効果が出にくいということになります。ただ、これも個人差が結構ありまして、大きく変わる人もいれば、あまり変わらない人もいます。こういう人たちがどういう食生活をしていたのか、まだ出たばかりのデータですので、今解析をしているところです。

いずれにせよ「朝」というのが非常に重要なキーワードであるわけですが、今度はやせるプログラムを考えようということで、太った女性に摂取カロリーで介入をしてみました。朝 700、昼 500、夜 200 にするか、朝 200、昼 500、夜 700 にするかという介入をしたのです。中身は一緒に、食べ方を変えるわけです。そうすると、全体的にカロリーを減らしていますから、夕食を主体に食べている人も一度はやせそうになるのですが、リバウンドが起こってしまいました。一方、朝を主体に食べている人はどんどんやせていきました。同じものを食べてやせたいのならば、朝しっかり食べ、夜に食べてはいけないということがわかりました。

今度は先ほどの菊芋の介入研究における血糖値の日内リズムをお見せしたいと思います。朝と夕方に菊芋パウダーで介入し、プレとポストを見ると、介入したほうが全部低いことがわかります。24時間の血糖値を1週間分平均して AUC を見ると、明らかに朝のほうがより落ちていきます。もちろん夕方でも落ちますので、食べないよりは食べたほうがいいのですが、同じ食べるなら朝のほうがいいということです。やはり菊芋は朝食食べたほうがいいということがわかってまいりました。

朝食、昼食、夕食で見てみましたところ、朝食で食べると、次の昼食や夕食にも非常に影響が出ています。このように2食目、3食目に影響が出ることを「セカンドミール効果」と呼びます。つまり、最初にいい食事を食べると、次の食事に非常に影響するのです。ただし、夕食ではセカンドミール効果が出ません。なぜかというと、夕食を食べてから次の朝飯まで12時間ほどあくからです。長過ぎてセカンドにならないわけです。4時間ずつ程度の非

常に短い間隔で食べると、こういう効果が出やすいことがわかってまいりました。朝に菊芋パウダーを食べますと、腸にもいいし、1日の血糖値を気にせず食べていけるのではないかとことです。

セカンドミール効果というのはおもしろいですよね。例えばこの人は、朝ご飯を7時に食べ、昼ご飯を12時に食べ、晩ご飯を9時半に食べております。ちょっと残業などをしますと、このようになることも多いかと思います。この場合、昼から晩までの間に間食を食べたくなるわけですね。何か食べるのならば、セカンドミール効果を考えて食べたほうがいいのではないかと。この人はだれかといいますと、実は私です。空腹時血糖値のヘモグロビン A1c は正常値ですが、実際にやってみたら、びっくりすることに昼間に結構いいご飯を食べているようなイメージになりました。糖尿病の医者からはちょっと血糖値が高過ぎるからもう少し減らしたほうがいいと言われましたが、いずれにしても、この中で私は36種類の間食を食べてみたのです。羊羹やカステラなど、わざといろいろなものを用意して、どうなるのかを試しました。

これは一つの例ですが、グリコのフレンドベーカリーとおからだからを比べますと、全く同じカロリーで、比率も同じなのですが、片方にはファイバーがものすごく入っていました。そうすると、ファイバーが入っているほうが、間食を食べているときはもちろん、その後も血糖値が低くなるということで、こちらのほうがいいことがわかってまいりました。

横軸に夕食時の血糖値、縦軸に間食時の血糖値をとりますと、きれいな相関が出ています。朝ご飯と昼ご飯でも相関が出ます。先ほどのお年寄り15名ずつでおこなった介入試験のデータと全く一緒で、ちゃんとセカンドミール効果が出ているわけです。私が自分自身でやった研究では間食を導入していますので昼食-夕食の影響は出ないわけですが、介入効果は非常によく出たということで、われわれとしては、「攻めの間食」というキャッチフレーズを商標登録し、今まで間食は食べないほうがいいと言われてきましたが、特に糖尿病の方などは食べたいとおっしゃるわけですから、それなら少しでもいい食べ方はないかということで考えているところです。今から QOL を上げるためにはこういうことが重要なのではない

かということがわかってまいりました。

次に、今度はたんぱく質の話をしたいと思います。

たんぱく質をどれだけ食べているのかを調べた研究があります。ノンフレイル、プレフレイル、フレイルで体重当たりの1日のたんぱく質の摂取量を見ると、1.06g ということで、フレイルであろうがなかろうが全く差はありません。しかし、よくよく見ると、おもしろいことに、フレイルの人はノンフレイルの人に比べて朝食の食べ方がえらく悪く、有意差が一番ついております。つまり、フレイルになるのは、たんぱく質の量そのものでなく、朝ちゃんと摂食しているかどうか非常に依存しているという結論がこの論文では出ているわけです。

実際、アメリカでお年寄りから若い方まで全部調べたデータを見ますと、たんぱく質の摂取量は朝が圧倒的に少なく、昼はそこそこで、夜に無駄食いしている状態です。また、これはバイオプシーをしたアメリカの実験データですが、朝昼夜に30g, 30g, 30g で食べたときと10g, 20g, 60g で食べたときでは、前者のほうが筋タンパク質合成率がちゃんと上がっています。夜無駄食いし、朝足りていない人は合成率が悪いので、そういう食べ方ではまずいということがわかっております。

この論文の欠点は何かという点、60g, 20g, 10g というような逆パターンをしていないことです。そこまではパーフェクトであろうということで、われわれはそれをネズミでやってみました。食事のとり方を変え、朝が多い、全部均等、夕方が多いという3種のネズミをつくり、アキレス腱を切ると足底筋の筋増大が起こってくるので、そのモデルを使いました。そうすると、先ほど人のデータにありましたように、夕食が多くてもだめなのはそのとおりで、均等のほうがよかったのです。しかし、驚いたことに、朝食が多いほうがもっとよかったのです。

これはなぜなのかをいろいろ調べまして、もう少しで論文が出るのですが、オートファジーが非常にかかっています。つまり、夜食でたんぱく質を少な目にとって長く絶食しますと、そこにオートファジーがかかり、質のよいたんぱく質が朝入ってきたときにたんぱく質合成系がぐっと動くようなシステムが働くのではないかとわかってまいりました。長大な論文ですので中身を全部説明することはできないのですが、結論として、やはり朝がよ

いということになりました。

同様にもう一方でわれわれが考えたのは、リハビリについてです。これは最近論文を出したのですが、運動はどうなのかということです。朝リハビリをするのと、夕方リハビリをするのとで違いがあるのか。

ネズミの尻尾を吊り下げますと、後ろ足が浮いてしまい、いわゆる廃用性の萎縮が起こってまいります。そういったときに、そのままのものとリハビリとして後ろ足を朝だけ動かしたものと夕方だけ動かしたもので筋重量を比べますと、ずっと吊り下げているものが一番低いのは当たり前ですが、朝リハビリしたネズミは随分戻っているのに対して、夕方リハビリしたネズミは、全く戻らないことはないにせよ、いま一つなのです。

なぜこんなことが起こるのかといいますと、これは Atrogin というものが一番必要なファクターになっております。いわゆる筋肉の分解系に働くメインの遺伝子ですが、この働きが時間制御になっているわけです。つまり、いつでも筋肉を壊しているのではなく、より筋肉を壊す時間があるのであって、そういう時間にリハビリをしてもあまり意味がないということです。筋肉をあまり壊さない時間に一生懸命リハビリをするのがよいというストーリーですが、いずれにしても、こういうところにも時間軸の問題が出てくるということです。われわれとしては、朝が重要なので、朝ご飯を食べてリハビリをしましょうということを言っております。

皆さんも、仕方なく朝から運動をして学校へ来たのなら、なぜそのときにたんぱく質を食べないのか。運動プラス朝ご飯というのが非常にいいのです。運動は日ごろからちゃんとしているのですから、朝ご飯にたんぱく質を食べていただきたい。少なくとも、大学へ来てからでもいいから、プロテインを飲むなり何なりして朝ご飯をとったほうが、あなたの筋肉維持にはいいですよということを言いたいと思います。

これは今年出た瀧本先生たちの論文であります。1万人ほど調べておられますが、朝昼夜でたんぱく質がどれだけ足りていないのかという研究です。1食で20gより少ない場合を足りていないと考えますと、男性も女性も、年齢別にもいろいろ分けてあるものの、いずれにせよ朝ご飯で足りていない人が8割方います。つまり、朝ご飯を全

然食べていないということです。昼になると、男性は大分いいのですが、女性は相変わらずあまり食べておりません。夕方になると、食べていない人はおらず、ほとんどの人はちゃんと十分食べています。つまり、夕方は無駄食いになっているということです。

1日の食事を10とすると、多くの方の比率は大体2:3:5になっています。朝が2、昼が3、夜が5という割合で食べていまして、夜の5が無駄食いなのです。この1食分のたんぱくをぜひ朝に持っていただきたい。そうすると、3:3:4になりますから、多分よくなるだろうと思います。

たんぱく質が朝多い人と夕方多い人に分けると何が違うのかといいますと、いろいろ調べておりますが、ウォーキングステップ数が違います。つまり、朝からたんぱくを食べている人はしゃきしゃき歩き、元気がいいけれども、夜がたっぷり食べている人はあまり歩いておらず、食って寝ているだけであるということを言っているわけです。

世の中には朝型の人と夜型の人がいるという話をしましたが、われわれの調査によると、朝型の人は、一般的に朝しっかり食べ、昼もそこそこ食べ、夜もまあまあ食べています。基準値で0.4g/kg BWを食べていれば、大体間に合っています。夜型の人は、確かに夜はしっかり食べているのですが、朝が足りていません。実際に筋肉量や握力を調べてみると、やはり朝しっかり食べている人のほうがいいわけです。

調査だけでなく、介入研究もしております。朝10gのたんぱくを食べてもらいます。これはなぜかという、先ほどのデータから見て大体10gしか食べておりませんから、あと10g足せばちょうど20gになるということで、そういう介入をしました。その前後でアクティブ群とプラセボ群を見ますと、介入後のアクティブ群はステップ数も多く、中強度運動も上がっています。やはりちゃんと食べていることが運動活性を上げ、それが筋肉にいいのではないかと思います。これについては、われわれだけでなく、ほかにも同様の論文があります。これはホエイとビタミンDを使った実験ですが、ホエイとビタミンDを朝食食べていると筋肉保持によいという論文が2017年に出ております。

われわれはいろいろな研究をしていますが、そのうち

の一つに食育があります。今私が食育の委員長をしている港区で、1万人ぐらいの小学生と中学生に朝ご飯を食べてきたかを聞くと、9割方が毎日食べているというところに手を挙げます。調査研究をすると大体そのぐらいです。

ただし、次の質問が重要で、朝ご飯にたんぱく質を食べているかを聞くわけですが、お肉、魚、卵、乳製品、大豆製品などが主なたんぱく源ですが、5項目について十分、普通、少し、全然のうちどれかと聞きますと、最悪の人はどれも全く食べておりません。1項目4点ずつで、最低が20点、最高が5点なのですが、私は、5点の子などいないだろう、毎日朝からそんなに食べているなんてえらい大金持ちで、旅館の飯でもあるまいしと思っていました。ところが、中には5点の子もいたのです。朝食でのたんぱくのとり方がどう違うのか、このように分類してみると、おもしろいことに、20点や19点といった全く足りていない人が500人ほどいます。つまり、食べたと言っているくせに、実はたんぱくは何も食べていないわけです。

クラスター解析などもいろいろしておりますが、相関性もわかりやすいかということで、朝食でのたんぱくの取り方が悪い人、普通の人、いい人に三等分して見てみると、朝たんぱくを食べていない人は、勉強ができない、体力がない、運動をしないという結果になりました。ただ、5点の人のデータがどうも怪しいのです。全部適当に丸をつけたのではないかな。これがなければ非常にきれいなデータになるのですが、よけれませんからこういうことになっております。

なぜこうなるのかが非常に重要ですが、寝るまでLEDを使用しているかを聞いてみたところ、朝食がたんぱく質不足の子のほうが多く使っておりました。スマホをがんがんしております。そうすると、起床時刻が平日と休日であらう違ってきます。平日は、たんぱくを食べていなくても、仕方がないので、何か口にくわえて一生懸命学校へ行っているわけです。ところが休日になると、やれやれということで、12時ぐらいにしか起きてこない。つまり、この差が大きくなることを「社会的時差ボケ(Social Jetlag)」と言うわけです。

私、講演の際には皆さんによく朝型か夜型かを聞くのですが、今日は想像すればわかります。学生さんは夜

型に手を挙げる人が多いかと思います。普通の講演会ですと手を挙げていただいております、夜型に手を挙げた人はぼろくそに言われます。

10 年ほど前、管理栄養士の方が私の研究室に来て、何か研究したいとおっしゃるので、3,000 人ほどの女子学生を対象に、朝型と夜型に区分して調査研究をいたしました。朝型は23時に寝て6時に起きる人、夜型は1時半に寝て9時半に起きる人ということで、どちらかにきちんと分類できた人たちに何を食べているのかなどいろいろ聞いてみました。朝型の人、たんぱく、炭水化物、お米、野菜、卵、乳製品といったいいものを食べております。夜型の人、脂肪、麺、お菓子、油です。これはまづいのではないかということになるわけですが、実は BMI には差がありませんでした。さすが女子学生。大学1・2年生ですと、まだ若いから差が出ないのですね。では、中年のおばさんになったときどうなるのか。もっと顕著に出るのではないかということで、今それをやろうとしています。

例えば、これは人間ドックのデータですが、朝型、中間型、夜型で見ると、夜型の人、代謝異常、糖尿病、筋萎縮、内臓脂肪と、どれもオッズ比で悪いのですね。つまり危険性が高いということがわかります。これは男性と女性で分けていますが、特に男性の夜型の人には要注意です。リスクが高くなることがわかっています。夜型の特徴として、生活習慣病になりやすく、また、なりやすい食品を好む、学業が不振、朝のパフォーマンスが悪い、朝食欠食しやすい、社会的時差ボケになりやすいといったことが言われています。

社会的時差ボケについて、皆さんにも非常に関係すると思うので、少しだけお話ししたいと思います。平日は朝ちゃんと起きるけれども、休日になるとちょっと遅目になるといった場合でも、その差が2時間以内ならオーケーです。4時間離れますとアウトです。

いろいろな論文があるのですが、例えばイタリアの論文ですと、学校がある平日は、朝型の人、22時に寝て6時に起き、夜型の人、23時に寝て7時に起きるということで、割と同じような位置に針があります。ところが、学校がないとき、夜型の人、1時に寝て12時ごろ起きています。これがいわゆる社会的時差ボケの大きい人ということ

とです。

社会的時差ボケには定義があります。どう計算するかというと、就寝と起床の midpoint をとって、平日と休日と比べるのですね。例えば、この夜型の人、就寝時間と起床時間の真ん中を見ると、平日は3時ぐらいなのに、休日は6時ぐらいになっています。そうすると、3時間もずれていることになります。この数字が大きければ大きいほどアウトで、1時間以内ならばオーケーです。平日と休日に何時に寝て起きているかを聞くだけで、社会的時差ボケがよくわかります。夜型の人、数学、理科、国語、全ての科目の成績が悪く、ルールをよく破るので要注意ということが書いてあります。

平日は、入眠時間は相変わらず遅いのに、仕方なく起きるので、睡眠時間が4～5時間になってつらい。週末になると、いつもよりちょっと遅い時間に寝て、12時ぐらいにゆっくり起きることができる。こういう人の体内時計は、実はそちらなのですね。仕方なく早起きしているほうは見せかけ、にせ物で、12時に起きるほうが本当の姿です。世の中の実際の時間軸に対して3～4時間後ろ側が本当の姿ということは、日本にいながらインド人の体内時計であるということです。では、「あなたはインドから来たのですか」というと、「いやいや、私は日本にいますよ」と、それはおかしいですね。

日本にやってきたインドの人に「Youは何しに日本へ？」とついていって、「昨日はどうでしたか」、「ちょっと寝にくかったです」、「何ですか」、「やっぱり日本は4時間ぐらいずれているから」と、これは正しい。インドの人が日本に来たら、ちゃんとそう答えます。ところが、日本に住んでいる人は答えられないのです。つまり、時差ボケしていることさえわからなくなって、時差ボケにぼけているわけです。これが一番つらいのですね。自分に自意識がない。

これをどうしたらいいのかというと、一つは、やはり時計を前に持つてくること。つらいでしょうが、これが一番オーソドックスです。もう一つは、社会の時間を2時間ぐらいい後ろにすること。つまり、1限目が朝9時にスタートするほうがいけないということで、11時にスタートしてもらう。実際にヨーロッパの高校でそうしたところがあって、成績がよかったのだそうです。今のわれわれにとっては、オ

オリンピックに絡んで夏時間の問題がありますが、サマータイムは大反対されましたよね。私は朝型ですから何の問題ありませんが、夜型の皆さんは、ただでさえ2時間ぐらい遅くしたいのに、なぜ2時間も前にするのかと。政治家のじいさんたちはみんな朝型ですから何も関係ないのですが、皆さん方にはいい迷惑です。競技時間だけ早くすることが最近決まりましたが、これが正しい姿です。みんなに迷惑がかかりますから競技時間だけ早くしてくださいというわけです。

また、横軸に社会的時差ボケの大きさをとりますと、それが大きければ大きいほど肥満率が高いことがわかっています。それから、実はたばこを吸う人が多いのですね。心当たりのある方もおられるかもしれません。たばこを吸う方は、よく考えたら自分には社会的時差ボケがあると気づくことがあるわけです。それから、GPA のスコアも極端に悪い。ですから、やはり社会的時差ボケはなくなったほうがいいと言えます。

われわれは、社会的時差ボケがある人の場合、月曜日は月曜病だとしても、金曜日には少しはまともになっているだろう、そして、朝型の人の場合、月曜でも金曜でもしゅきとした生活をしているだろうという仮説を立て、月曜日と金曜日に被験者のひげを抜いて時計を調べてみました。結果を見ると、朝型の人が月曜でも金曜でも同じ形というのはそのとおりだったのですが、夜型の人は、山の形自体は同じで横にずれるだけという仮説を立てていたのに、実際はべたっとしております。つまり、時計が死んでいるわけです。最近論文を出したのですが、社会的時差ボケの人は常にぼけていて、いつもよくわからない状態なのではないか。かわいそうなことになっているので、こういう人たちを何とかしないといけないと思っています。朝型の人はほとんど差がないのですが、夜型の人は個人差もたくさん出ており、ばらばらになりやすいということがよくわかりました。

次に、時間運動学です。いつ運動をしたらいいのか。

私は新聞などにもいろいろな記事を書いているのですが、少なくとも皆さん方にやめてほしいのは、24 時間ジムで夜の 11 時ごろから走ることです。あれはまさに夜型を助長しています。おまけに、真っ暗な中で走る人はいません、電気をつけて走りますから、ブルーライト問

題と相まって、相加的あるいは相乗的にますます夜型化します。

一般に運動はしたほうが良いと言われますが、本当に運動が時計を動かすのかということで、われわれはネズミに自発的な運動と強制的な運動をしてもらいました。強制運動のほうは、走るのをやめられないように、刺激が入る仕組みになっています。ネズミも強制的に走るとは嫌がるのですね。皆さんたちで言えば、お医者さんから運動しないと太ると言われて仕方なくやっている人と、大好きでお堀の周りを一生懸命走っている人とではどれほどの違いがあるのかといったことです。

この実験から、実はストレスに依存することがわかってきました。嫌々運動をするとすごくストレスが上がり、コルチコステロンがものすごく出るのです。好きで運動しているときにはほとんど出ません。嫌々ながら運動していると、時計がすごくずれるのです。われわれはこれをプレス発表し、NHK にも取り上げてもらっております。特に夕方から夜の運動によって時計がより壊れやすいので、同じストレスがかかるなら朝から午前中のほうがいいのかもわかりません。普通に考えても、夕方から寝る前にすごいストレスがかかったらつらくて寝にくいだろうと思うわけですが、そのとおりでありまして、時計も崩れやすいことがわかっています。

では、いつ運動したらいいのかということですが、体重を減らすための運動については、ネズミに高脂肪食を食べさせ、各時間に運動させてみましたところ、実は夕方に運動をさせるとやせやすいという結果が出ております。これは人でもよく言われることでして、少し体温が高いときのほうが化学反応が起こりやすい、つまりエネルギー代謝として燃えやすい状態になっているので、やせやすいということが言われています。

もう一つ、これはわれわれのデータではないのですが、朝型の人と中間型の人と夜型の人を用意して、いつどれだけ頑張って自転車をこげるかというパフォーマンスを見た研究です。朝型の人が一番自転車こぎを頑張れるのは昼過ぎごろです。中間型の人はどうかというと、もう少し遅くて 4~5 時です。夜型の人は、さすがに夜型だけあって、夜の 10 時ぐらいに頑張れるのですね。つまり、夜型の人は夜絶好調になるわけですが、こういう人は朝

絶不調でして、ここが問題です。つまり、朝型の人は非常に安定しており、いつやらせても仕事がちゃんとできるのですが、夜型の人は一発屋で、やるときはやっても、だめなときはだめなのです。われわれはこういうことをよく知っていますので、学生さんに研究をしてもらおうとき、短期に集中してほしいものは夜型の人に、コンスタントにデータを出してほしいものは朝型の人をお願いするわけです。こういうことが今から非常に重要になってくるのではないかと思います。

また、今は休息学も非常に重要になっております。睡眠ではなく、いつ休むのかということです。皆さんご存じと思いますが、最近では、会社で仕事があつて遅くなったりする場合、11 時間は休みなさいということを政府が言っているのです。しかし、休めばいつでもいいのかというと、そうではないのです。ある時間から11 時間休むというとき、朝型の人と夜型の人では意味が違うのです。つまり、人それぞれ時計が違うので、長さでなく時刻を加味しないと意味がないわけです。

こういったことから、われわれは今、AI の技術を使って、こういうときにこういう運動をしたらいい、こういうときにこういう食べ物を食べたらいいと、それぞれの人に一番合った時間をサジェスチョンするようなことを考えております。センサー技術がどんどん進んでおります中で、センサーのデータをとるのは時間軸なので、そこが非常に重要なのです。おのずと体内時計のことを考えないと処理できないというわけで、時間軸の健康科学というものを今推奨しております。

今日お話したようなことについて、私はもう 2 年ほど毎日新聞の「医療プレミアム」というところでいろいろと記事を書いております。最初は無料だったのですが、お金がないということで、最近はお金をとっているようです。『食べる時間を変えれば健康になる 時間栄養学入門』、『Q&A ですらすらわかる体内時計健康法』など、本も書いておりますので、興味があればどうぞ読んでみてください。

それでは、ご清聴どうもありがとうございました。(拍手)

○司会(塚本)

柴田先生、どうもありがとうございました。

なぜ朝食を食べなければいけないのか、完璧とは言えませんが、その理由がよく理解できました。特にたんぱく質を朝ちゃんととらなければいけないということは、私だけでなく、中高年以上の方にとって共通の課題なのかもしれません。今日は非常に多岐にわたって、時間との関係が健康にものすごく大きな影響を与えていることがよく理解できたかと思います。

では、残り 10 分程度になりましたが、せつかくの機会です。質問のある方、ぜひ挙手をお願いします。いかがですか。

○フロア1

非常に興味深い、おもしろいお話をありがとうございました。生命医科の岩本と申します。

まず、私は朝あまりたんぱくを食べていないのですが、たんぱくをとるとしたらどういものがいいのかというのが一つです。

それから、先生のお話で GPR41/43 というのがありましたが、あれはノックアウトマウスを使われたのでしょうか。

○柴田

実際の論文のときは、GPR120 のノックアウトしか手に入らなかったのも、実は GPR120 で動かしています。実は GPR120 は——すみません。DHA や EPA の受容体としてやった実験がありまして、そのときは GPR120 を使えたのです。あれはわれわれが使ったのではなくて、論文的にそういうことが言われているので、そういうもののリガンドになっているだろうと。特に、先生ご存じのように、交感神経系などにも次にパヌウエイとして動かしていくことがありますので、GPR41/43 系で動かすと、恐らくわれわれとしたら、体の中に入っていって、それが最終的には交感神経系みたいところに作用しながら時計を動かしているのではないかと、そんなイメージになっています。ただ、われわれの研究ではノックアウトまでは使っていません。

○フロア1

お聞きしたかったのは、GPR41/43 は受容体ですけれども、先生が考えてみえるのは神経においての受容体がということでしょうか。

○柴田

それは多分、腸の上皮細胞型ですね。そちら側にも

一部発現しているという話があります。それは、その論文を見てもいくつか発現が出たりしていますので、やはり最終的にどこがというのは言いにくいみたいです。

○フロア1

そうですか。わかりました。ありがとうございます。

GPR41/43 は上皮からの吸収にきいているというような理解がなかったものですから、ちょっと私が不勉強で、その辺もしあれでしたら、ご確認していただけるかと思います。

三つ目に、夜型の学生はスマホを使っていたりして成績も悪いとのことですが、こういう統計は逆もあるのではないかと。つまり、スマホを使ったり成績が悪くてなかなか勉強がはかどらないから、逆に夜型になっていくというか。

○柴田

その因果関係はわからないのですが、私が見ている感じでは悪循環っぽいですね。つまり、成績が悪いから夜も頑張らないといけなくなり、ブルーライトを浴びてますます朝が間に合わなくなり、1・2 時間目がいま一つぱっとしなくて成績がまた調子悪くなるといったことで、やはりそれをどこかで断ち切らないと難しいということがあります。ただ、実際問題としてどうするのかは、一概に成績を上げるといっても、ベーシックにそれぞれ能力に個人差がありますから、やはりなかなか難しいと思われま

す。いずれにしても、一般論から言えば、夜に頑張ると、自分としても一見効率よくやっているように思えるのですね。ところが、全体的に見ると、やはり朝のほうが脳の働きもいいし、効率もいいのです。夜はやっている感じがするだけで、要は、自己満足という部分があるのではないかと。そういう人たちは、なるべく朝を利用するよう心がけ直してみると、意外とそちらのほうがいい場合もあるのではないかと思います。

最初の質問については、朝食のたんぱく質としてどんな種類がいいのか、われわれも少し研究しております。人に一番近いたんぱく、いわゆる動物たんぱくが一番よくて、次が魚、その次が植物とよく言われますが、その割には差がありませんでした。つまり、たんぱく質の種類については、われわれの実験系ではそこまで差が出なかったのですね。ですから、もちろんアミノ酸スコアがもとも

と少ないようなたんぱくはだめですが、普通の植物由来のもの、大豆由来のたんぱくなどでも非常にいいと思います。

○フロア1

明日から気をつけます。どうもありがとうございました。

○フロア2

先生の話は 3 回ほど聞いておりますが、今日は非常にまとまった話で、大変勉強になりました。

まず、体内時計に影響する遺伝因子と環境因子について、それらはどのぐらいの割合で影響されるのでしょうか。

○柴田

そこら辺は難しいのですが、どこまで遺伝的要因なのか、なかなか調べようがないのですね。ですから、GWAS のデータの見積もりやいろいろなことで、ある程度これぐらいではないかと。ただ、そうやって見てみると、われわれの感触では、意外と環境要因が大きいのではないかという気がしております。ですから、一部には無理な人がいて、そういう人たちはかなり病的なので、しっかり治療しないと難しいのですが、ごく普通の人は何とかすれば少しはよくなるのではないかと思います。

○フロア2

それがはっきりわかれば、自己管理で直るのか、あるいは、学生に合わせて研究テーマを考えなければいけないのかがわかるかと思ひまして。

○柴田

例えば、自分は夜型だという人に、どれぐらいから夜型なのか、朝型にしようと試みたことはあるのかといったことを聞いてみてください。それで、小さいころからずっと夜型で、受験のときなどに朝早く起きて勉強しようとしてもうまくいかなかったと答えるような子は、多分なかなか難しいのだらうと思います。要するに、遺伝的要因の可能性が高い。また、家族のことを聞いてみると、夜型の家系だといった話をしたりもするわけです。

○フロア2

若い人の夜型の問題と、年とともに体内時計の周期がずれる、あるいは遺伝子の発現のめり張りが違うというのは、やはりパターンが違うのでしょうか。

○柴田

その辺もよくわからないのですね。エイジング効果はすごく出ていまして、年をとると時計の位相が前側に動く、朝型の人が増えるというのは、もちろん一般的にも統計的に見てもそうなのですが、なぜそうになっていくのかを光の話だけで説明できるのかというと、実は必ずしもそうではないのです。いろんな意見がある中で、一つは、24時間周期のループの分子の働きが少しずつ変わっていき、時計が少しずつ前倒しに、つまり早目に回るのではないかという説があり、これが説明としては一番わかりやすいのですが、ただ、人ではなかなかそういったことを調べられないので、全部ネズミのデータからの類推なのです。もちろんこれからは、いろいろなバイオプシーもできるようになりますし、われわれもお年寄りのひげを抜いて結構たくさんやっていますので、少しずつわかってくるのではないかと考えております。

○フロア2

われわれには学生の生活管理はできず、メラトニンを飲ませるわけにもいかないのですが、食事である成分をといった方向の開発はないのでしょうか。われわれはノビレチンの研究をしておりますが、機能性表示も含めて、そういう商品が出たらすごく学生指導が楽になるのではないかという気がするのです。

○柴田

私もそういうものを見つければ大金持ちになれるのではないかと考えておりますが、まだまだ難しいですね。いろいろなことがされていて、先生はノビレチンをやっておられますし、私のところもビトロ系ではすごくよくきております。ただ、残念ながら、ビボ系に持ってくると若干ききが悪い。もちろん分子メカニズムで動いていきますので、もっと画期的なものをとわれわれも含めていろんなところでスクリーニングをかけているのですが、内緒にしている部分もあるとは思いますが、まだこれだというものが出てきていないようですね。安全性が担保されていて、割と安く、手に入ると、そういう三拍子がそろったようなものは、ちょっと今のところ出てきておりません。

○フロア2

メラトンを飲むというのは、やはりリスクがあるのですか。

○柴田

いや、私自身はあまりないと思っています。ただ、残念ながら日本では手に入らないのでね。

○フロア2

ありがとうございました。

○フロア3

大変おもしろいお話をありがとうございました。

この分野は専門ではないので、本当に素人の立場でお尋ねしたいのですが、日本で生活しているときは朝型であっても、国際学会で12～13時間ずれているヨーロッパやアメリカへ行った場合、日本で朝型であることがあだになり、体の中が夜型パターンになるということなのでしょうか。飛行機の中で寝ないようにして、到着したらすぐに寝て、朝昼の調整をするようにはしているのですが。

○柴田

そういう研究はいろいろあります。朝型の人は、性格的に、あるいはいろいろな面で割と固定的で、リジッドな感じなのですね。夜型の人は、逆に動きやすく、合わせやすいという面があります。これはシフトワークなどをさせるとよくわかりまして、夜型タイプの人は割とシフトワークが続きやすく、朝型タイプの人はそれが非常にハードになってしまいます。ということは、朝型タイプの人が国際学会へ行きますと、一般的には向こうに合わせにくいのです。メラトニンを使うという手もあろうかと思いますが、運動、食事、光という三つの要素をうまく時間に使い、少しでも早く向こうに合わせるしかないのかなと思います。

もちろんわれわれからも、先ほどお見せした本や毎日新聞の記事などの中で、例えば、日本からロスに飛ぶときとロスから日本に帰るときにどうしたらいいのかなど、きちんと書いております。特に日本からロスへ飛ぶときは時計が前進しますから、東京からは3便出ていますが、日本発が夕方なのか、朝なのか、夜なのかによって、この機内食はパスしたほうがいいのか、対処法が違うことを書いています。そういったものも少し参考になるかと思います。

○司会(塚本)

私からも一つ質問したいのですが、最後のほうのスライドに週間運動学、週間栄養学というのがあったかと思えます。あれはどういったことを研究なさっているのですか。

ようか.

○柴田

先ほど少し言いましたが、人の場合には1週間という単位があるわけです。1週間で見たときに、例えば、平日は運動できないので、休日にまとめて運動しようとする方もいらっしゃると思いますが、それがどのぐらい影響するのか。平日と休日の運動パターンの違いで時計はどう動くのかといったことです。

1 週間の平日と休日のパターンというモデルについては、実はネズミですと難しいのですが、われわれはこういう研究をしております。ネズミに5 日間はまずい飯を食べさせ、2 日間はおいしい飯を食べさせるのです。その逆もやりまして、5 日間は接待のような飯を食べさせ、2 日間だけまずい飯を食べさせました。ネズミにそういう設定をしますと、最初はわからないのですが、1 カ月を越すころには、何かしらそういうパターンがあることがわかってくるわけです。メモリーを使ってそういうことが起きているのではないかと考えられますが、われわれとしては、1週間というのはわれわれの社会生活において大事な単位ですので、何とかネズミでもそういうモデルをつくらうとしております。人に関しても、そういった調査研究あるいは介入研究を、今からよりやっていこうと思っているところです。

○司会(塚本)

休みである土日の2 日間と平日の違いという感じですね。

○柴田

そうです。こういう話をすると、「先生の話を知っていると息苦しくなります。月曜から日曜まで毎日、常に同じ生活をせよということですか」と言われます。そのとおりだと答えると、「それでは身がもちませんよ。週1回ぐらいサボっても大丈夫ですか」と。確かに週1回ぐらいは、自分へのご褒美でおいしいものを食べようとかいったこともよくありますよね。これについては、体内時計の性質から調べると、1 日は大丈夫です。つまり、1 日ぐらい夜更かしをしようが何をしようが、そういうものはパータベーションできるシステムになっているのです。ただ、2 日、3 日となっていくと、だんだんそちらのほうへ引っ張られるような印象を持っております。

○司会(塚本)

では、まだいろいろ質問があるかもしれませんが、時間になりましたので、これで質問を終わらせていただきたいと思います。

改めてもう一度、柴田先生にお礼の意味を込めて拍手を贈りたいと思います。ありがとうございました。(拍手)
(了)