



# 体内時計と食事・運動の関係性について

**柴田 重信** Ph.D., 薬剤師, 臨床検査技師, 早稲田大学先進理工学部電気・情報生命工学科 教授  
東京農工大学客員教授, 東京女子医科大学客員教授

菅義偉総理大臣は、様々な人と会ったりする「朝活」を日課としている。平日は午前5時ころに起床し、毎朝の散歩や柔軟運動、100回の腹筋運動を日課としている。この5時起床と、毎日40分の散歩を欠かさないことは私の朝活とも似ている。散歩のあとに朝食をとると身体が起きていた状態なので美味しくいただける。菅総理も私も、典型的な朝型人間である。夜型人間ではなく朝型人間であるメリットについては後述する。

## 1. 体内時計について

### 体内時計とは

体内にある時計は約1日の周期である概日リズム(サーカディアンリズム)や、それ以外に性周期リズムや季節性周期リズムなどが知られている。また、動物にはない、ヒトの社会特有の週間リズムも存在する。ところで、体内時計とは概日リズムを指すことが一般的である。約1日の周期というのは、ヒトの場合24時間より15～20分程度長いと考えられており、マウスでは逆に24時間より30分ほど短い周期をもつ系統もいる。地球の自転は24時間であるので、ヒトの場合は時計の針を毎日15～20分ほど進める刺激が必要である。体内時計を動かす外界の刺激を同調刺激と呼び、光や温度刺激、ある

いは食事や運動、ストレス刺激なども知られている。

地球の24時間周期に合って生活している時には、朝昼夕晩で体温や血圧などがリズム性の変化を示し、これを日内リズムや日周リズムと呼ぶ。逆に、同調刺激がない状態では、自分自身の体内時計の振る舞いでリズムを刻み、毎日体温や血圧のピーク時刻が15～20分程度後ろへずれ、このような状態のリズムをサーカディアンリズムと呼ぶ。したがって、ほとんどの人は日内リズムのみを示すことになる。体内時計に関する基礎知識は、総説(28,30)や本(24,27)を参照するとよい。

### 中枢時計と末梢時計

体内時計を動かす元は時計遺伝子と呼ばれるもので、ショウジョウバエで最初に発見され、体内時計の分野は2017年にノーベル医学生理学賞を受賞した。時計遺伝子は20個ほど見つかっており、針や電池、歯車の役割をしている。その後哺乳動物でも見つかり、驚いたことに脳の視床下部の視交叉上核と呼ばれる主時計に時計遺伝子は発現しているのみならず、肝臓、すい臓、肺、腎臓、あるいは骨格筋などの末梢組織でも発現していることがわかり、これを末梢時計と呼ぶことにした。実は、生体を構成しているすべての細

胞に時計機構が備わっていることがわかっている。それぞれの役割は、例えるならば主時計が指揮者で、末梢時計が楽器になり、指揮者の命令で楽器を鳴らす時間が決まっているような仕組みといえる。そしてそれぞれが全体としてハーモニーを保っていることが重要で、時差ボケなどになり、臓器が時間を無視して勝手に演奏したりすると不調の原因になる。また、脳の時計は朝の光刺激で時計を前進させ、末梢の肝臓や脾臓の時計は朝食で前進、肺や骨格筋は朝の運動で前進させるため、体内時計が遅れない朝型人間の形成には重要である。一方、夜の光や夜食・夜間の運動は、体内時計を後退させることが知られているので、夜型人間を形成させる。自分が朝型、中間型、夜型のいずれなのかを簡単に調べる方法がある。土日など、早朝出掛けるなどの用事がない時の入眠時間と起床時間の midpoint を取る。例えば、2時に寝て10時に起床であれば、midpoint は6時ということになる。この値は夜型である。1～2時であれば朝型、3～5時であれば中間型、6～8時であれば夜型である。夜型は全体的に不利なことが多く、朝型は、学校の成績、運動能力が優れ、うつや精神障害などのリスクが低いという(24,27)。

## 時差ボケ

### (A) 一過性の時差ボケとシフトワーク時差ボケ

時差ボケとは、自分の体内時計と外部の社会の時間とがずれた場合に生じる。海外旅行に行くと、自分の体内時計を現地の時刻に合わせるのに日数がかかり、このずれた状態を一過性の時差ボケと呼ぶ。夜勤や遅出のシフトなども同様に、自分の体内時計がシフト時間に合わせられない状態である。面白い試みとして、シフトを組む場合、朝型の人を朝出や昼出に従事させ、夜型の人を昼出から夜出に従事させると、上手くいく場合がある。

### (B) 社会的時差ボケ

海外旅行でも経験するが、体内時計を遅らせる方角(日本からヨーロッパ)よりも体内時計を進ませる方角(日本からアメリカ)は、つらい時差ボケをもたらす。また土日に夜更かししながらスマホで光を浴び夜食を食べると、体内時計が遅れ、土日は朝寝坊で、朝の光や朝食の前進効果をスキップして昼頃に起きてくる。つまり、土日でしっかり遅れた体内時計を、月曜日の朝の光と朝食で、遅れた分を含めて頑張って前進させようとするが、海外旅行でも述べたように追いつかなく、週末でやっと取り返すこととなる。これを繰り返している状態を社会的時差ボケと呼ぶ。平日は、0時に入眠し6時起床であれば、睡眠の midpoint は3時となり、先に示した休日では midpoint が6時であったので、6時引く3時で、社会的時差が3時間となる。時差が1時間以上あると心身ともに問題が起こりやすくなる。社会的時差ボケの大きさと、肥満、喫煙率、うつ症状発症、学校の成績の悪さは、相関する(24,27)。

### (C) 朝食時差ボケ

光が主時計に対して前進、後退にかかわる一方で、食事が末梢時計に対して

前進や後退にかかわるため、一定の光環境(7~23時は点灯、23~7時は消灯)の中であって、食事時刻のみ7時、12時、17時から、12時、17時、22時と5時間ずらすと、主時計の位相は変わらず、末梢時計のみ1~1.5時間の後退を示した(34)。言い換えれば、朝食欠食した学生の臓器の時計は、1時限目でなく2時限目頃から「朝ですよ」ということになる。

## 2. 食事と体内時計

食・栄養と体内時計の関係を調べる学問は「時間栄養学」と呼ばれている。時間栄養学は2つの方向性から成り立っている。第一に体内時計が食・栄養の働きを調節する方向性である(図1A)。時計遺伝子が胃・腸で栄養や食品成分の消化・吸収を、肝臓で分解・再構成を、腎臓で排泄を司っていることから、栄養や食品成分は摂取する時間によって作用強度が異なる可能性である。第二は食・栄養が主時計、末梢時計の周期や振幅のみならず、摂取のタイミングに応じて位相を前進や後退でリセットする可能性である(図1B)(28,30)。なお、時間栄養学の最新の教科書として、参考文献を参照

いただきたい(24)。

### 体内時計から食・栄養の働きを調整する方向性

#### (A) エネルギー代謝

同一内容の食事を朝、昼、夕、夜中にとった場合の血糖値の推移を調べると、夕食や夜食にとった場合に血糖値が高く、元に戻るまでに時間がかかった(31)。すなわち、夜遅い時間に大量のデンプン質を摂ると睡眠中まで高血糖が続き、睡眠に悪い影響を及ぼす可能性がある。また、夕食や夜食時の高血糖は脂肪へ変換されやすくなり、肥満のリスクになりやすい。肥満女性の減量プログラムで、1日を1,400 kcalとし、朝に重点を置いた食事(朝700、昼500、夕200 kcal)は、夕に重点を置いた食事(200、500、700 kcal)と比較して体重や胴回り長が低下する(12)。また、朝食と比較して、夕食はエネルギー消費に結びつく食事誘発性熱産生が低いので、遅い夕食や大量の夕食が肥満になりやすい要因のひとつになっている。したがって、夕食は低炭水化物が向いているであろう。現在、低炭水化物ダイエットが流行っているが、「あすけん」の食事アプリを用いた研究では、

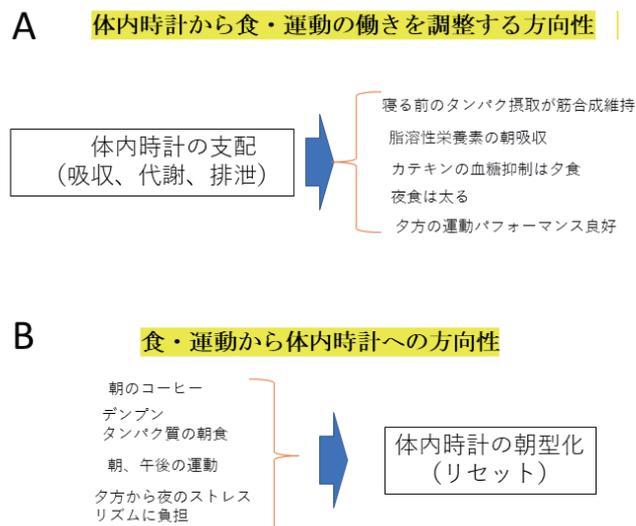


図1 体内時計と食・運動の関係を示した模式図

肥満予防として、夕食の低炭水化物ダイエットが効果的である可能性を未発表ながら見出した。イヌリンが乾燥重量当たり40～50%含まれている菊芋について、朝・夕の摂取タイミングの違いによる影響を24時間モニターの血糖抑制(1週目プレ測定、2週目介入測定)や便通・腸内細菌叢の視点で調査した(15)。朝食時の菊芋5g摂取は夕食時摂取と比較して、24時間血糖値が1週目より大きく低下した。さらに朝食群は、セカンドミール効果(血糖値を上げにくい食事をする、次の食事でも血糖値が上昇しにくい現象)で昼食・夕食での血糖抑制ももたらした。一方、夕食の菊芋群では夕食時の血糖を抑制できたが、翌日の朝食や昼食に対してセカンドミール効果はみられなかった。便通や腸内細菌叢に関しても、朝食時菊芋のほうが快便になり、腸内細菌の多様性変化が大きかった。以上、イヌリンやイヌリンを含む菊芋あるいはゴボウなどをデンプン質と一緒に朝食時に摂ることは、健康維持に寄与する可能性が示唆される。また、難消化性デキストリンも水溶性食物繊維としてよく知られており、同様の効果が期待できる。リコピン、DHA・EPAといった機能性表示食品のサプリメントの朝夕の摂取効果の違いを調査した研究があり、リコピンの血中濃度は朝で高値を示す。魚油はDHA・EPAの血中濃度や脂肪肝の抑制が朝投与でより効果的であった(18)。その理由は、朝食では胆汁の分泌が盛んなので、脂溶性物質の吸収が良いことに基づいている。

### (B) タンパク質代謝

タンパク質はアミノ酸やオリゴペプチドに分解され、吸収される。動物の研究では、朝から昼にかけてこれらの分解物の吸収が良いという。フレイル(加齢に伴い筋力など身体的機能や認知機能の低下がみられる状態をいう)

に関する研究では、1日のタンパク質摂取量とともに、朝のタンパク質摂取が予防的に働くという。日本人の健康栄養調査によると、朝食のタンパク質摂取は夕食の摂取の半分程度で、夕に摂取が多い人は歩行回数が少ない(11)。また、朝にタンパク質を多く摂取する朝型高齢者は、夜にタンパク質を多く摂取する夜型高齢者より、筋量が多く、握力が大きかった。また、歩行速度が大きく、髭の毛母細胞の時計遺伝子の発現で評価すると、振幅が増大していた。タンパク質代謝は、夜間に絶食のためオートファジーが働き分解系が進むが、朝食にタンパク質を摂ると、急激に合成系に傾く。また、朝にホエイタンパクとビタミンDを摂ると、筋肥大が進む。もちろん、夜間のオートファジーを防ぐため、寝る前にタンパクを摂るのは理に適っている。就寝30分前に30～40gカゼインタンパクを摂ると、若者・高齢者のいずれも終夜のタンパク質合成率は高まる(9,20)。

### 食・栄養から体内時計への方向性

#### (A) 三大栄養素の同調機構

マウスやラットの実験で、長い絶食後の食餌(breakfast)が血糖値を増大させ、その結果放出されるインスリンシグナルを介して肝臓などの末梢時計をリセットすることが広く知られている(2,28,30)。また、魚油に含まれるDHA・EPAはインクレチンの分泌を介して体内時計のリセット効果を強める(8)。先に述べたようにDHA・EPAの脂肪肝抑制は朝投与が効果的であったので、焼き魚やツナサラダを朝食で食べるのは理に適っている。糖尿病患者のようにインスリン分泌不全や耐性時には、タンパク質食を摂取することによるIGF-1(インスリン様成長因子)という物質を利用するとよい(10)。朝のタンパク質摂取量が少ないので、筋肉維持と体内時計リセットのいずれにおいても有効であるので、炭水化物と

タンパク質のバランスの良い食事を心がけることが大切である。難消化性の2糖類であるセロビオースは腸内細菌の餌になり、短鎖脂肪酸と呼ばれる酢酸や酪酸を産生させ、それが末梢時計のリセット効果に結びつく(29)。体内時計のリセットも含めて、朝食側にイヌリンや難消化性デキストリンなどの水溶性食物繊維を、夕食側に便の嵩を増す非水溶性食物繊維が便通に良いかもしれない。

夜遅い時間の摂食による高血糖は夜型化を助長するので、分食で主食を早い時間(17時ころ)に食べ、副食・副菜を遅い時間(21～22時ころ)にとるとよい。この分食パターンは、遅い時間の主食による高血糖の防止にも良い。同様に、夕食が遅い人は、16～17時に質の良い間食(タンパク・食物繊維が含まれる)をとると、セカンドミール効果で夕食時の高血糖を防ぐことができる(13)。

#### (B) 理想的な食事摂取のタイミング・カロリー摂取バランス

時間栄養学的な視点では、朝食を充実させ、もう一品のタンパク質を摂るように心がける。夜遅い大量の食事は避け、難しい場合は、分食や質の良い間食を使う。特に夕食の炭水化物は少なめにする。昼食は夕食の調整弁としてのとり方も勧められる。

### 3. 運動と体内時計

時間栄養学のところで述べたように、食と体内時計に似た関係を、運動でも論じることができる(図1)。これを時間運動学と呼び、体内時計が運動の働きに影響する側面(図1A)と、運動の体内時計に対する同調の側面(図1B)について解説する。以下の総説を参照するとよい(18,19)。

## 体内時計から運動の働きを調整する

### 方向性

#### (A) 運動時間帯によるエネルギー代謝の違い

朝方の運動と比較して、夕方の運動は、体温が高く、交感神経も活発化しやすいこともあり、エネルギー消費が大きく、抗肥満に役立つ(14)。健常者や2型糖尿病患者のいずれも、夕方の運動は24時間モニターした血糖値が低めに推移し、LDLコレステロール低下作用も報告されている。一方、1型糖尿病では、朝の運動が夜間の低血糖を回避するという。また、朝の空腹時の運動は、脂質を基質としてエネルギーが消費されるので痩せる可能性がある。さらに朝の運動は食欲を減らす効果もあり、良い睡眠をもたらし、これらも抗肥満に結びつく。つまり、自分の目的に合わせて朝運動か夕運動を選択するとよい。食事と運動タイミングについては、食事後の運動が高血糖の予防や、肥満予防に良い可能性が調査されている(図2)。

#### (B) 運動の時間帯による

##### パフォーマンス能力の違い

筋力や持久力などの運動能力は、昼と夜で変化を示す。一般に、人の運動能力は午前中は低く、ピーク時は午後遅くにあり、その日内変化は体温の変化と密接に関連している(5)。人の自転車漕ぎにおけるパフォーマンスの日内パターンは朝型・夜型によっても変化し、その変動は、夜型タイプの人で大きくなり、夜型は朝のパフォーマンスが極端に低い(1,2)。一方、朝型の人はパフォーマンスの日内変動が小さく、ほとんど1日中力を発揮できる。朝型・夜型の固有の昼夜パターンは水泳パフォーマンスでも観察されている(5,26)。耐久性運動能力は、いくつかの時計遺伝子が変異したマウスで変化することから、時計遺伝子による運動能力の調節を示唆している。Souissiらは運動パ

### 朝運動

食欲低下  
夜間の睡眠改善  
脂質の酸化(空腹時)

集中力を伴う運動の記録

### 夕運動

24時間血糖値の低下  
交感神経の活性化  
脂肪の分解

急性、持続性運動の記録

図2 朝運動と夕運動の効果の違いを示す

フォーマンスの日内変動に対して運動トレーニングの実施時刻の影響について調査している(26)。先ほども述べたように、運動習慣のない人では持久力は朝方に低く、夕方に高い日内変動を示す。このような日内変動に対して、朝にトレーニングを行なった人は1日の中で朝方の持久力の増加が顕著に現れ、朝と夕方の持久力の日内変動が小さくなる。一方で、夕方にトレーニングを行なった人は朝方の持久力には大きな影響はみられず、夕方の持久力が増加し、持久力の日内変動が大きくなった。つまり、日々のトレーニングの実施時刻によって、その効果の現れ方が異なることが報告されている。

### 運動から体内時計への方向性

#### (A) 運動による体内時計への同調

マウスやハムスターを用いた実験では、非活動期に無理に運動をさせると、その時刻に体内時計が同調されることがよく知られていた。このとき、脳のセロトニン神経が活発化して同調が起こる証拠に、脳のセロトニンを減らしておくと同調が起こらない。マウスの実験で、進んで行なう輪回し運動と無理に走らせるトレッドミル運動を比較すると、トレッドミル運動のほうが体内時計を同調させやすかった。その理由として、無理に走らせるトレッドミル運動は、ストレスホルモンであるコルチコイドホルモンとノルアドレナリンの分泌が、輪回し運動と比較すると非常に大きいことがわかった(21)。したがって、運動がストレスとなる場合は、時計を動かす可能性があることを

知っておくべきであろう。運動は肝臓や腎臓を同調させるが、骨格筋と肺ではより強力であった。確かに運動は筋肉そのものと、呼吸に関連する肺に働きかけるので納得がいく。ヒトでもマウスでも夜の始めの光が主時計の体内時計を後退させ、朝の光が前進させることを述べているが、運動の場合も同様で、マウスの実験で夜の運動は体内時計を後退させ、朝の運動は前進させた。ところでヒトの実験ではどうだろうか。メラトニン分泌リズムを指標に調査すると、朝から午後までの運動は体内時計を前進させ、19～22時にかけての運動は位相後退を引き起こした(35)。つまり、夜の運動は体内時計の夜型化に注意する必要があるだろう。また、規則正しい運動は体内時計が壊れた骨格筋のリズム性を戻すことができるという(7)。以上をまとめると、朝の光照射、朝食、朝の運動はいずれも体内時計の朝型化に寄与することがわかった。

## 4. 免疫と体内時計

### 体内時計と免疫・アレルギー系

細菌やウイルス、寄生虫など病原体が生体に侵入すると、免疫系が動員し、直ちに排除するように働く。哺乳類の場合、免疫系は自然免疫と獲得免疫に大きく2分することができる(3,6)(図3A)。自然免疫系の場合は主に、マクロファージや樹状細胞、ナチュラルキラー細胞(NK)が担っている。自然免疫系は特異な受容体(Toll-like receptor, TOL)を介して自然免疫担当細胞の活性化が起こる。一方、獲得免

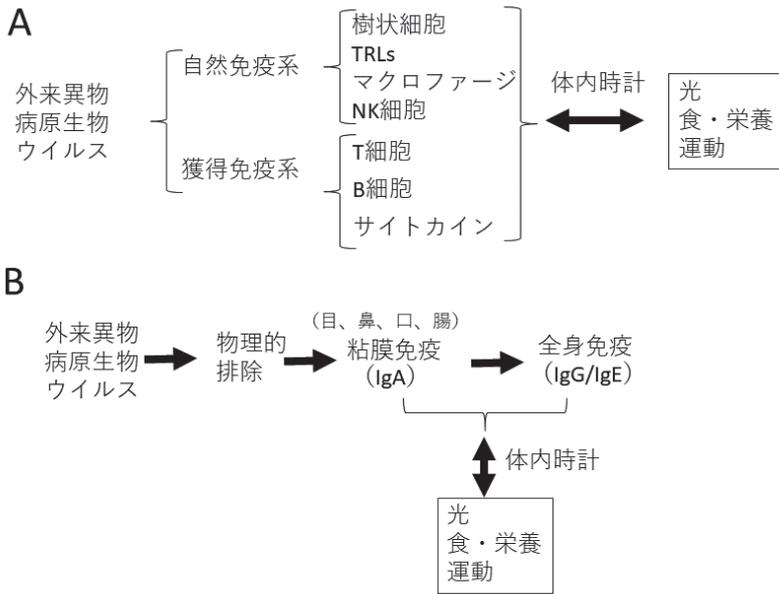


図3 体内時計と免疫系の関係を示す

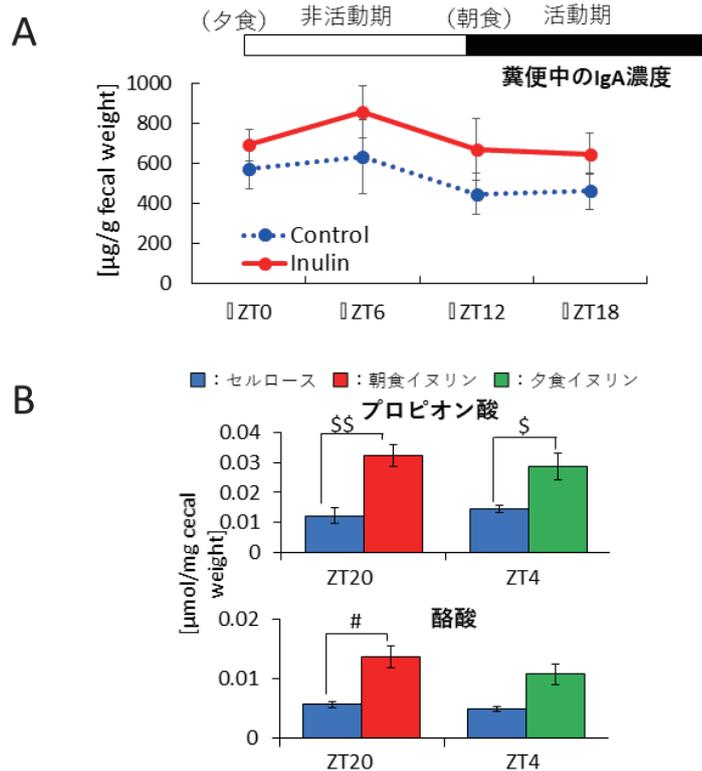


図4 イヌリン投与糞便中のIgAを増大させ(A)、盲腸の短鎖脂肪酸を産生し、朝投与がより効果的(B)

疫では、遺伝子の再構成を通して、無数の異なる抗原に対して、抗原特異性をもつ受容体がT細胞(キラー T細胞、ヘルパー T細胞)やB細胞の表面に発現し、外来抗原に対応している。また別の見方をすれば、異物が鼻腔、口腔、目、さらに腸管・皮膚バリアから侵入する恐れがあるので、うがいなどで物理的に洗い流すことが重要であり、次に粘膜免疫(目、鼻、口、腸)が重要で、ここではIgA(免疫グロブリンA)が重要な働きをしている。さらに、そこで防ぎきれない場合は全身免疫として防御を行っている(図3B)。そこで、それぞれの免疫系における体内時計との関係を述べ、その後時間栄養学的視点についての知見を加える。

#### (A) 粘膜免疫系

インフルエンザなど外敵の侵入を防ぐために働く仕組みには、粘膜免疫が重要である。この免疫物質は「IgA抗体」と呼ばれるものである。IgAは唾液や腸管粘膜に多く分泌され、分泌型のIgAは侵入してきた病原体にくっついて、これを無力化するように働く。インフルエンザワクチンには、IgAとIgG(免疫グロブリンG:血液中に最も多い免疫グロブリンで、感染防御の中心的な役割)に働きかけるものもある。ヒトの唾液中のIgA量には日内リズムがあり、朝6時ころに一番高く、それから急激に低下し9時ころから夜の23時まで低値を示す。マウスを用いると、唾液や大腸内容物を1日中測定することができる。そのリズムを調べると、いずれの部位でも非活動期に高く、活動期に低下していた(33)(図4A)。つまり、IgAは夜間に免疫防御を強くするために夜から早朝に高い可能性がある。また、体内時計に異常を起こしたマウスはIgAの量のリズム性が消失し、かつ低下していた。したがって、体内時計が不調な状態はIgAの防御系からみても不利だといえる。

## (B) 自然免疫系

まず外来の異物が侵入しないように、バリア機構をもつことが重要で、皮膚、肺、腸内腔壁などが考えられる(3)。実際、シフトワーカーでリズムが乱れた人や、食事リズムが乱れた人では、胃十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎や大腸がんの発生率が高まるが、これは腸管バリアが壊れ、グラム陰性菌由来のリポポリサッカライド(LPS)の腸内への侵入が原因であるという。確かに、腸のバリア機構に関連する分子の遺伝子発現はリズムを示し、非活動期はバリア機構が低下している。さらに時計遺伝子の変異マウスはこのバリアが1日中低下し、アルコールを飲ませた場合、アルコールの吸収も高まるという。

マウスの鼻腔にヘルペスウイルスを感染させた際のウイルスの増殖率に、感染させた時刻の影響が強く出て、活動期の終わりの(睡眠前)感染より、活動期の始め(朝に近い)は、10倍ほど高いことが知られている。この作用は、体内時計が変異したマウスで行なうと、1日を通して感染増大になるという(3)。また、同様の研究をインフルエンザの感染で調査した研究があるが、先のヘルペスウイルスの実験と同様に感染力が最大となる時刻が異なる(23)。インフルエンザウイルスを鼻から入れ、15日目の死亡率をみるという実験で、ウイルスを入れる時間が、活動期の遅い時間帯(就寝前)と活動期の始まる時間(マウスが起きる直前)とを比較したところ、活動期の終わり群の致死率が21%であるのに対し、活動期の始まる群の致死率が71%と非常に高いことがわかった(図5)。

血液中にあるリンパ球のひとつにNK細胞がある。自然免疫の最前線で、文字通り殺し屋として機能するリンパ球で、がん細胞やウイルスに感染した細胞を見つけると攻撃する。体内時計の異常なマウスは、NK細胞の働きが低下する。

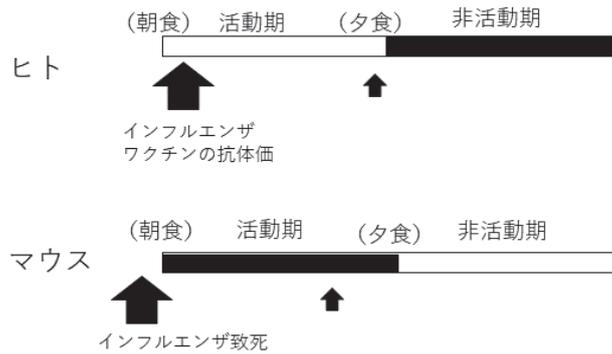


図5 インフルエンザウイルスのワクチン療法の時刻による差と  
インフルエンザウイルスの感染力の時刻による差  
文献(16,23)から作成

以上をまとめると、NK細胞の視点からも、「生活リズムを整えることは、ウイルス感染防御にも重要」「早朝はウイルスの感染により気をつけるべき時間帯」であると思われる。

## (C) 獲得免疫系

獲得免疫に関係するT細胞、B細胞のいずれも時計遺伝子を発現している(6)(図3)。また、時計遺伝子はマウスのリンパ節でも発現し、時計遺伝子の変異マウスではこのリズム性が消失する。また、T細胞の分化には時計遺伝子が重要であるとされている。

インフルエンザウイルスのワクチンをつつタイミングを考えてみよう。これは抗原特異的にT細胞を反応させIgGを増やし、その後メモリーT細胞に記憶させ、再び同じ抗原が提示された時に速やかに対応するためのシステムである。65歳以上の276名について、午前中(9~11時)に接種する場合と午後(15~17時)に接種する場合を比較し、1ヵ月後に抗体価を調べると、午前中群のほうが高いことがわかった(16)(図5)。これは、午前中は交感神経が上がり始め、リンパ節にT細胞やB細胞が高濃度に蓄積しているタイミングでワクチンを与えたので、効果が強く出たと考えられる。また、不眠症や睡眠はく奪の状態ではワクチンの効果が出にくいこと、免疫パラメーターは体内時

計の支配にある睡眠の影響を受けやすいことも知られている(4)。したがって、生活リズムを整えて、午前中にワクチン接種すると効果的であろう。

## (D) アレルギー (IgE)

花粉症やぜんそく、じんましんなどのアレルギー疾患は、夜間から明け方に症状が出やすいという特徴が知られている。花粉症は朝方にくしゃみ、鼻水などが起こりやすく、このことは「モーニングアタック」と呼ばれている(17,19)。考えてみると、抗原である花粉の飛散は昼間に高いことから、朝方に症状が強く出るとは説明できていなかったが、体内時計によりこの症状出現のリズム性を説明できる。アレルギー反応の大部分はマスト細胞と呼ばれる免疫細胞が、スギなどのアレルギー物質(アレルゲン)に反応してヒスタミンなどのくしゃみや鼻水、咳、じんましんなどを誘発する化学物質を放出することによって起こることが知られている。実際、アレルギー反応にかかわるIgE(免疫グロブリンE)のマスト細胞への働きかけに日内リズムがあり、朝にヒスタミン分泌が盛んになることがわかった。時計遺伝子の変異したマウスでは、このリズムが消失し、どの時間帯でもアレルギー反応が出ることがわかった。つまり体内時計は、マスト細胞のアレルゲンに対する感受性を、

活動期は鈍く(ヒトの明期、マウスの暗期)、休息(ヒトの暗期、マウスの明期)は敏感にしている。その結果、非活動の終わりにアレルゲンに曝露されるとマスト細胞が放出するヒスタミンの量が活動期よりはるかに高くなり、くしゃみや鼻水、咳、じんましんなどの反応も休息期に強くなると考えられる。これは、自然免疫系とも似ていて、早朝が要注意である。

#### (E) 免疫機能を上げる水溶性食物繊維や乳酸菌

マウスに水溶性食物繊維のイヌリンを与えると、この水溶性食物繊維が腸内細菌で分解され、乳酸、酢酸、酪酸、プロピオン酸などの短鎖脂肪酸が産生され、それに伴いpHが低下することがわかった(22)(**図4B**)。また、糞便中のIgAも増大した(**図4A**)。短鎖脂肪酸の中でも乳酸や酪酸はIgAを増加させ、腸のバリア機能を高めることから、水溶性食物摂取は結果的に病原微生物の侵入に効果的であるかもしれない。体内時計が異常なマウスは腸内細菌叢の多様性を低下させ、肥満になることが知られている。また、時差ボケした人の糞便をマウスに移植すると、このマウスは肥満になる。

イヌリンは、チコリや菊芋、ゴボウなどに多く含まれるほか、粉末状のサプリメント商品も展開されている。幼児の研究で、イヌリンやフルクタンなどの水溶性食物繊維の摂取はIgAを増大させ、麻疹のワクチンでIgGを増加させるという研究がある(32)。またイヌリンやフルクタンの摂取はアトピーやアレルギーに保護的に働くことも知られている。

植物由来の乳酸菌の死菌でヒトの唾液中のIgAが増大することも見出された。これは腸のパイエル板に作用しTRL2を介したIgAの増加が唾液中に反映されたものと考えられた。ヒトが実際摂取すると、この乳酸菌摂取が風

邪などの感染予防に役立つ(25)。しかしながら、時間栄養学的な視点での検討はなされていない。

#### 5. まとめ

体内時計はバクテリア(腸内細菌も含む)以外の地球上に棲む動植物すべてに兼ね備えた重要な生物機構である。当然、ヒトも体内時計をもっているため、このシステムに過剰な負荷がかかるような生活は、疾病の原因にもなる。したがって、食事・運動に体内時計の仕組みを上手に活用することができれば、より効率的な健康づくりが行なえるといえる。新型コロナウイルスをなんとか乗り越えていくために、手洗いを心がけることはもちろんだが、特に朝に注意をしながら、体内時計のリズムを整えることにも、ぜひ気をつけてみてはどうだろうか。◆

#### 参考文献

1. Aoyama, S, S Shibata. The Role of Circadian Rhythms in Muscular and Osseous Physiology and Their Regulation by Nutrition and Exercise. *Front Neurosci.* 11:63. 2017.
2. Aoyama, S, S Shibata. Time-of-Day-Dependent Physiological Responses to Meal and Exercise. *Front Nutr.* 7:18. 2020.
3. Baxter, M, DW Ray. Circadian rhythms in innate immunity and stress responses. *Immunology.* 2019.
4. Besedovsky, L, T Lange, M Haack. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev.* 99(3):1325-1380. 2019.
5. Chtourou H, N Souissi. The effect of training at a specific time of day: a review. *Strength Cond Res.* 26(7):1984-2005. 2012
6. Downton P, JO Early, JE Gibbs. Circadian rhythms in adaptive immunity. *Immunology.* 2019.
7. Erickson ML, KA Esser, WE Kraus, Buford TW, Redman LM. A Role for Exercise to Counter Skeletal Muscle Clock Disruption. *Exerc Sport Sci Rev.* 2020. Ahead of Print.
8. Furutani A, Y Ikeda, M Itokawa, H Nagahama, T Ohtsu, N Furutani, M Kamagata, ZH Yang, A Hirasawa, Y Tahara, S Shibata. Fish Oil Accelerates Diet-Induced Entrainment of the Mouse

Peripheral Clock via GPR120. *PLoS One.* 10(7):e0132472. 2015.

9. Groen BB, PT Res, B Pennings, E Hertle, JM Senden, WH Saris, LJ van Loon. Intragastric protein administration stimulates overnight muscle protein synthesis in elderly men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 302(1):E52-60. 2012.
10. Ikeda Y, M Kamagata, M Hirao, S Yasuda, S Iwami, H Sasaki, M Tsubosaka, Y Hattori, A Todoh, K Tamura, K Shiga, T Ohtsu, S Shibata. Glucagon and/or IGF-1 Production Regulates Resetting of the Liver Circadian Clock in Response to a Protein or Amino Acid-only Diet. *EBioMedicine.* 28:210-224. 2018.
11. Ishikawa-Takata, K, H Takimoto. Current protein and amino acid intakes among Japanese people: Analysis of the 2012 National Health and Nutrition Survey. *Geriatr Gerontol Int.* 18(5):723-731. 2018.
12. Jakubowicz, D, M Barnea, J Wainstein, O Froy. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring).* 21(12):2504-12. 2013.
13. Kajiyama, S, S Imai, Y Hashimoto, C Yamane, T Miyawaki, S Matsumoto, N Ozasa, M Tanaka, M Fukui. Divided consumption of late-night-dinner improves glucose excursions in young healthy women: A randomized cross-over clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 136:78-84. 2018.
14. Kim, HK, K Ando, H Tabata, M Konishi, M Takahashi, M Nishimaki, M Xiang, S Sakamoto. Effects of Different Intensities of Endurance Exercise in Morning and Evening on the Lipid Metabolism Response. *Sports Sci Med.* 15(3):467-476. 2016.
15. Kim, HK, H Chijiki, T Nanba, M Ozaki, H Sasaki, M Takahashi, S Shibata. Ingestion of Helianthus tuberosus at Breakfast Rather Than at Dinner Is More Effective for Suppressing Glucose Levels and Improving the Intestinal Microbiota in Older Adults. *Nutrients.* 3:12(10):E3035. 2020.
16. Long, JE, MT Drayson, AE Taylor, KM Toellner, JM Lord, AC Phillips. Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomised trial. *Vaccine.* 34(24):2679-2685. 2016.
17. Nakao, A. Circadian Regulation of the Biology of Allergic Disease: Clock Disruption Can Promote Allergy. *Front Immunol.* 11:1237. 2020.

18. Oishi, K, T Konishi, C Hashimoto, S Yamamoto, Y Takahashi, Y Shiina. 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.
19. Orihara, K, A Haraguchi, S Shibata. Crosstalk Among Circadian Rhythm, Obesity and Allergy. *Int J Mol Sci*. 21(5):1884. 2020.
20. Res, PT, B Groen, B Pennings, M Beelen, GA Wallis, AP Gijsen, JM Senden, LJ VAN Loon. Protein ingestion before sleep improves postexercise overnight recovery. *Med Sci Sports Exerc*. 44(8):1560-1569. 2012.
21. Sasaki, H, Y Hattori, Y Ikeda, M Kamagata, S Iwami, S Yasuda, Y Tahara, S Shibata. Forced rather than voluntary exercise entrains peripheral clocks via a corticosterone/noradrenaline increase in PER2::LUC mice. *Sci Rep*. 6:27607. 2016.
22. Sasaki, H, H Miyakawa, A Watanabe, Y Nakayama, Y Lyu, K Hama, S Shibata. Mice Microbiota Composition Changes by Inulin Feeding with a Long Fasting Period under a Two-Meals-Per-Day Schedule. *Nutrients*. 11(11):2802. 2019.
23. Sengupta, S, SY Tang, JC Devine, ST Anderson, S Nayak, SL Zhang, A Valenzuela, DG Fisher, GR Grant, CB López, GA FitzGerald. Circadian control of lung inflammation in influenza infection. *Nat Commun*. 10(1):4107. 2019.
24. 柴田重信(編). *時間栄養学*. 化学同人. 2020.
25. Shinkai, S, M Toba, T Saito, I Sato, M Tsubouchi, K Taira, K Kakumoto, T Inamatsu, H Yoshida, Y Fujiwara, T Fukaya, T Matsumoto, K Tateda, K Yamaguchi, N Kohda, S Kohno. Immunoprotective effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 in elderly adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 109(10):1856-1865. 2013.
26. Souissi, N, A Gauthier, B Sesboué, J Larue, D Davenne. Effects of regular training at the same time of day on diurnal fluctuations in muscular performance. *Sports Sci*. 20(11):929-37. 2002.
27. 田原優, 柴田重信. *体内時計健康法*. 杏林書院. 2017.
28. Tahara, Y, S Shibata. Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 13(4):217-226. 2016.
29. Tahara, Y, MYamazaki, H Sukigara, H Motohashi, H Sasaki, H Miyakawa, A Haraguchi, Y Ikeda, S Fukuda, S Shibata. Gut Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids Induce Circadian Clock Entrainment in Mouse Peripheral Tissue. *Sci Rep*. 8(1):1395. 2018.
30. Tahara, Y, S Shibata. Entrainment of the mouse circadian clock: Effects of stress, exercise, and nutrition. *Free Radic Biol Med*. 119:129-138. 2018.
31. Takahashi, M, M Ozaki, M Miyashita, M Fukazawa, T Nakaoka, T Wakisaka, Y Matsui, M Hibi, N Osaki, S Shibata. Effects of timing of acute catechin-rich green tea ingestion on postprandial glucose metabolism in healthy men. *J Nutr Biochem*. 73:108221. 2019.
32. Vogt, L, D Meyer, G Pullens, M Faas, M Smelt, K Venema, U Ramasamy, HA Schols, PD Vos. Immunological properties of inulin-type fructans. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 55(3):414-436. 2015.
33. Wada, M, K Orihara, M Kamagata, K Hama, H Sasaki, A Haraguchi, H Miyakawa, A Nakao, S Shibata. Circadian clock-dependent increase in salivary IgA secretion modulated by sympathetic receptor activation in mice. *Sci Rep*. 7(1):8802. 2017.
34. Wehrens, SMT, S Christou, C Isherwood, B Middleton, MA Gibbs, SN Archer, DJ Skene, JD Johnston. Meal Timing Regulates the Human Circadian System. *Curr Biol*. 27(12):1768-1775.e3. 2017.
35. Youngstedt, SD, JA Elliott, DF Kripke. Human circadian phase-response curves for exercise. *J Physiol*. 597(8):2253-2268. 2019.

#### 著者紹介



#### 柴田 重信 :

1976年、九州大学薬学部薬学科卒業。1981年、同大学大学院薬学研究科博士課程修了。九州大学薬学部助教授、早稲田大学人間科学部教授を経て、2003年より現職。専門は健康科学に寄与する生体リズムの仕組みの解明と応用研究。