

朝の食物繊維摂取と腸内細菌叢のバランス



早稲田大学 先進理工学研究科 電気・情報生命専攻
薬理学研究室 教授 柴田 重信

私たちの体には、ほぼ1日周期でリズムを刻む「体内時計」が備わっています。昼は活動的になり、夜は休息モードに入る基本的な生活リズムは、この体内時計のはたらきによるものです。近年、体内時計は腸内細菌叢にも影響を及ぼしていることがわかってきました。また、腸内細菌のエサとなる食物繊維を摂取する時間帯によって、腸内細菌叢のバランスが変動することが、早稲田大学の柴田重信先生らの研究で確認されています。『食べる時間でこんなに変わる時間栄養学入門』（講談社）などの著書もある柴田先生に、その研究の概要を伺いました。

体内時計と食事・栄養の関係とは

●まず、体内時計とはどのようなものかをお教えてください。

体内時計は、まさに我々の身体に備わった時計機構で、約1日を周期として時を刻み、ホルモンの分泌や代謝、睡眠リズムといった概日リズムがいじつを制御しています。例えば女性の生理は30日前後の周期で毎月訪れますが、これも体内時計のはたらきによるものです。1日周期だけでなく、季節性周期リズムによっても私たちの身体は変動することがわかっていますが、通常、体内時計という場合は、約1日を周期とする概日リズムを指します。

約1日というのは、ヒトの場合、24時間より15～20分程度長いと考えられているからです。したがって、このズレを調節する機構が必要となります。その機構は2つあり、一つは朝の光です。朝起きて光を浴びると、脳にある体内時計が24時間にリセットされます。もう一つは食事や運動です。朝の食事や午前中の運動が刺激となり、臓器や筋肉などにある体内時計が24時間に調節されます。

●体内時計は、脳だけでなく臓器や筋肉にもあるのですか。

体内時計を動かす元は「時計遺伝子」と呼ばれるもので、脳だけでなく肝臓、膵臓、肺、腎臓、骨格筋など末梢組織にも発現しています。脳の視床下部にある視交叉上核に発現している時計遺伝子は「主時計」、末梢組織で発現している時計遺伝子は「末梢時計」と呼ばれます。現在、20個程度の時計遺伝子が見つかっており、これらは時計を構成する針や歯車、電池などの部品の役割をしています。

●最近では「時間栄養学」という言葉を耳にしますが、これはどのようなものでしょうか。

時間栄養学とは、食・栄養と体内時計の関係を調べる学問で、2つの方向性があります。一つは、体内時計が食や栄養のはたらく時刻を規定していることを調べる学問。もう一つは、食や栄養が体内時計の周期や振幅、位相などに影響していることを調べる学問です。前述の、朝食が体内時計をリセットするというのは、後者の方向性での時間栄養学です。

後者の時間栄養学についてもう少し詳しく説明すると、最近、食品や食品成分の中に、体内時計

に作用する可能性のあるものが報告されています。例えば、グリシンやトリプトファン、L-セリン、 γ -アミノ酪酸 (GABA)、テアニン、オルニチン、ヒスチジンなどのアミノ酸が睡眠に関連する時計遺伝子の発現に影響を及ぼすことがわかっています。

●前者の、体内時計が食や栄養のはたらく時間を規定するという方向性では、どのような研究がありますか。

食事に含まれるたんぱく質は、アミノ酸やペプチドに分解されて吸収されます。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ことがわかっています。また、フレイル (加齢に伴い筋力など身体機能や認知機能の低下がみられる状態) に関する研究では、1日のたんぱく質の摂取量とともに、朝のたんぱく質摂取がフレイルに予防的にはたらくことも報告されています。例えば朝にたんぱく質を摂取する朝型高齢者は、夜に多く摂取する夜型高齢者より、筋量が多く、握力が高かったという報告もあります。

時計遺伝子と腸内細菌叢のバランス

●先生の研究では、腸内細菌のバランスも1日の中で変動しているとのことですが、これはどのようなことでしょうか。

体内時計は腸内細菌叢のバランスにも影響を及ぼしています。マウスを使った試験で、朝・昼・夜の糞便を調べたところ、朝と夜では明らかにそこに含まれる腸内細菌叢のプロファイルに違いがみられました。つまり、腸内細菌叢は1日の中でダイナミックに変動していることがわかったのです。マウスは、活動期に多くのエサを摂取したり運動したりする一方、休息期では腸の活動も低下するため、腸内細菌叢のバランスに変化が生じたと思われれます。

また、時計遺伝子のはたらかないマウスや、体内時計がずれた、つまりシフトワーク (交代制勤務) のような状態のマウスをつくって調べたところ、これらのマウスでは腸内細菌叢の多様性が低下することがわかりました。シフトワークモデルのマウスでは肥満の状態もみられました。興味深いことに、シフトワークモデルのマウスの糞便を正常な状

態で飼育しているマウスに移植すると、移植されたマウスも肥満となってしまったのです。このことから、肥満の原因の一部は腸内細菌叢の不調にあると考えられます。

朝の食物繊維摂取が腸内細菌叢の多様性を高める

●食物繊維の摂取時刻と腸内細菌叢の多様性の関係も研究されていますが、具体的にお聞かせください。

朝と夕に高脂肪食を与えている食生活不良のモデルマウスを2群に分け、水溶性食物繊維の一種であるイヌリンを片方は朝方、もう片方は夕方を与えました。実験開始後約2週間の腸の内容物を抽出し、食物繊維の代謝産物である短鎖脂肪酸などを測定したところ、朝方にイヌリンを摂取したマウスでは、夕方に摂取したマウスに比べ短鎖脂肪酸が多く産生されていました。また、腸内容物の水素イオン濃度を測定すると、朝にイヌリンを与えた群は酸性側に傾いており、悪玉菌の繁殖が阻害されていることが示唆されました。

さらに腸内細菌叢の多様性も、朝方にイヌリンを与えたマウスのほうが高いことがわかりました。腸内細菌叢が良くない状態はディスバイオシスと呼ばれますが、朝方にイヌリンを摂取するとディスバイオシスが改善されるわけです。

●なぜ、朝方の食物繊維摂取は夕方より良いのでしょうか。

その理由の一つとして、夕食前より朝食前のほうが長時間、絶食状態だったことが挙げられます。絶食状態が長かった朝ほど、腸の蠕動運動が活発である可能性が考えられるからです。

そこで、次にイヌリンを含む食事を1日1食、朝に食べるマウスと夜に食べるマウスで検討しました。つまりどちらの群も約20時間の絶食後に4時間程度食べることになります。その結果、pH、短鎖脂肪酸量、腸内細菌叢の多様性において、朝食群と夕食群の差はなくなりました。このことから、十分に絶食時間がとれた後の食事が腸内細菌叢の健康維持に重要な役割を果たしていることが推測されます。

●ヒトを対象とした試験についてはいかがでしょうか。

イヌリンを豊富に含む菊芋を朝食時に摂取した場合と夕食時に摂取した場合のいずれが腸内細菌叢にとって効果的かを調べてみました。

約30人の高齢者を2群に分け、7日間にわたり、朝食時もしくは夕食時に菊芋パウダー 5gを水に溶かして飲んでもらいました。そして、この試験開始前と7日間の菊芋パウダー摂取後に、糞便を採取してpH、短鎖脂肪酸量、腸内細菌叢の変化を調べました。また、便秘尺度という指標を用い、菊芋摂取が便秘にどのように作用したかも調べました。すると、菊芋摂取前と比較して、朝食摂取群に便秘が良くなった人が多い結果となりました(図1)。

試験前の予想では、夕方に食物繊維を摂取するほうが、翌朝の便秘に良い効果を及ぼすのではないかと考えていました。市販の便秘治療薬は、夕方服用すると翌朝快便となるタイプが多かったからです。では、なぜ朝食摂取のほうが効果的だったのでしょうか。その理由を次のように考えました。

ヒトの身体には時計機構が備わっていますが、腸内細菌は時計遺伝子を持っていないため、宿主である私たちの時計機構が腸内細菌に時刻情報を伝えていると思われまます。夕方から夜にかけては、私たちの腸は活動休止モードになります。腸の蠕動運動が不活発になり体温も低下するため、腸内細菌の活動性も低下し、食物繊維というエサが来ても十分に利用できません。一方、朝は腸の活動が盛んになるため、腸内細菌の活動性も上がり食物繊維を利用しやすくなるのではないのでしょうか。

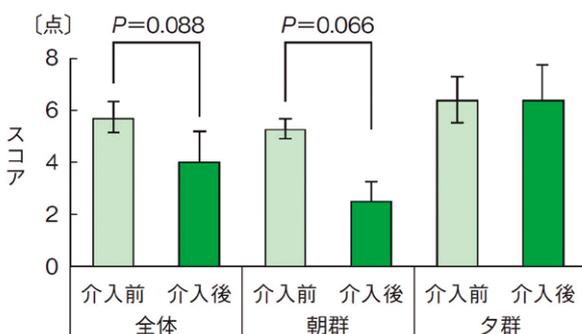


図1 菊芋の朝摂取と夕摂取による便秘スコアの比較
便秘尺度で5点以上の便秘だった人に対する、菊芋の朝摂取群と夕摂取群の比較。朝摂取群は、便秘の改善効果がみられた。すべての被験者は朝に排便習慣がある。
Kim, Chijikiら (Nutrients, 2020)

朝食時に菊芋を食べてから24時間後に快便をもたらすのは、菊芋を食べてからの経過時間ではなく、体内時計支配による腸内細菌への時刻情報伝達が大きな意味を持つと考えられます。朝食時の菊芋は消化管を通過して4～5時間後の昼頃には腸内細菌のエサになり、短鎖脂肪酸がつけられて腸内環境の改善が起こり、それが持続して翌朝の便秘で表れるということです。

なお、この試験では便秘尺度での変化は認められましたが、pHや短鎖脂肪酸、腸内細菌叢の構成要素については変化が確認できませんでした。個人間の差が大きく、菊芋の朝食摂取群と夕食摂取群の比較が行えなかったのです。

朝の食物繊維の摂取は 血糖値の上昇抑制にも効果的

●朝の食物繊維の摂取と血糖値の変動に関する研究も行われていますが、その内容をお教えください。

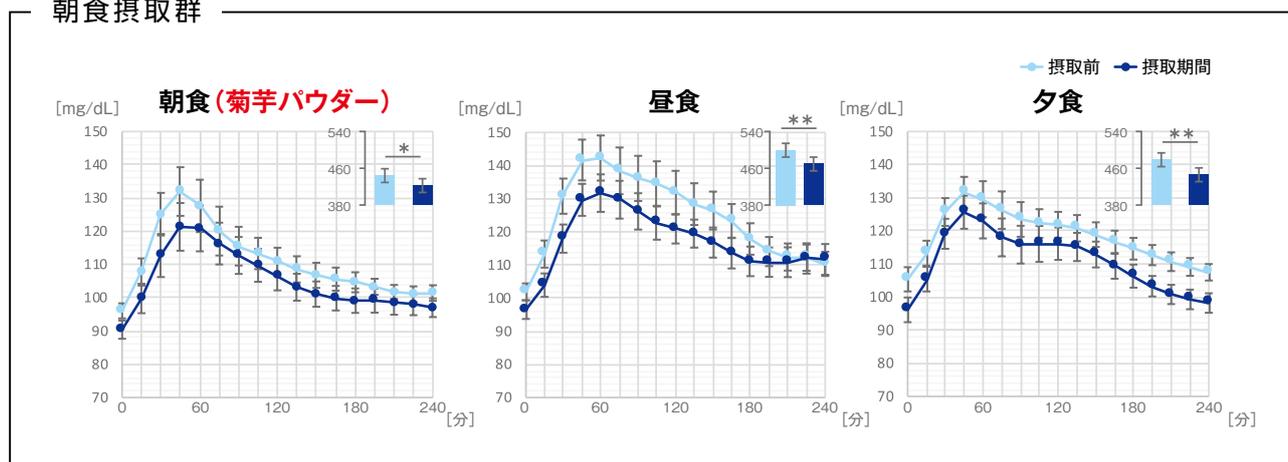
食物繊維は血糖値の上昇抑制に有効であることが多くの研究によって報告されています。そこで、食物繊維を朝食時に摂る場合と夕食時に摂る場合の血糖値の変動についても調べました。

65歳以上の健康な高齢者30名を、菊芋パウダー 5gの朝食摂取群と夕食摂取群に分け、15分ごとに24時間の血糖測定が可能な装置を腕につけて血糖値の変動を調べました。試験は2週間かけて行い、1週目はベースラインとして日常生活を維持し、2週目に菊芋パウダー食を摂取してもらいました。

菊芋摂取前後の食後血糖値を比較すると、朝食摂取群では朝・昼・夕の各食後で菊芋摂取前に比べ摂取後の血糖値の上昇が抑制されていました。一方、夕食摂取群では夕食と翌朝食においてのみ摂取前に比べて血糖値の上昇が抑制されていました(図2)。朝食摂取群で、朝食だけでなく昼食や夕食後の血糖値の上昇が抑制されたのは「セカンドミール効果」(*)によるもので、夕食摂取群では2食目である朝食までの時間が長いことからセカンドミール効果が小さいのだと思われます。

さらにこの試験では、菊芋を摂取することで血糖値が抑制されやすい人と、抑制されにくい人に

朝食摂取群



夕食摂取群

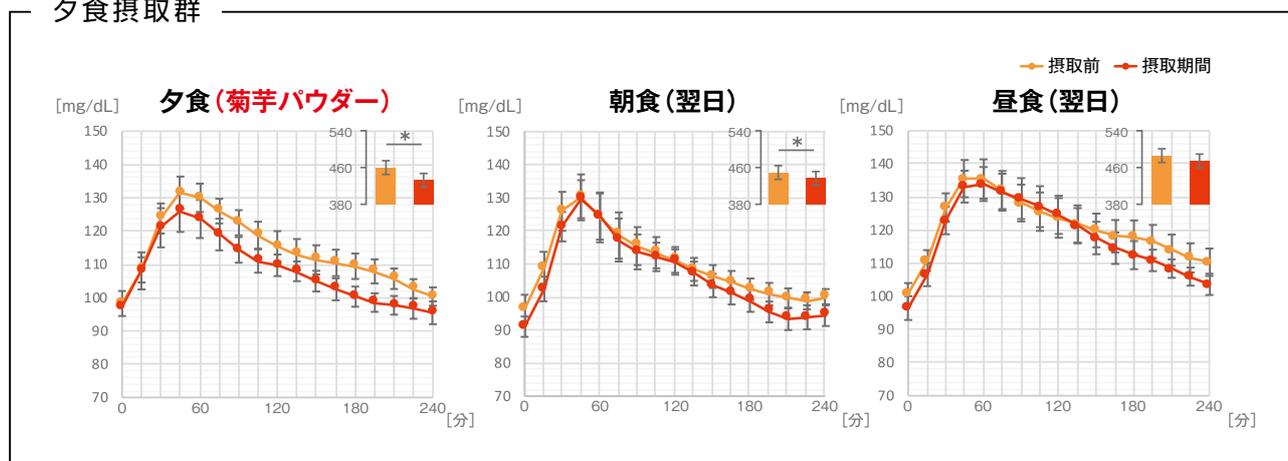


図2 菊芋の摂取タイミングによる各食事の血糖値変化

血糖値変動に対する、菊芋の朝食または夕食摂取での作用。折れ線グラフはそれぞれの食事の血糖の経時的変化(1週間分の平均値)で、棒グラフは1週間分の菊芋摂取前と摂取後の各食事の食後血糖上昇曲線下面積(AUC)。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Kim S(Nutrients, 2020)

分けて、腸内細菌のプロファイルも調べました。その結果、血糖値の抑制作用が強い人ほど、バクテロイデス門の細菌の割合が大きく、多いと肥満になりやすいといわれるファーミキュティス門の割合が小さくなっていました。このことから、菊芋の摂取によって血糖値が上昇しにくい人ほど、腸内細菌叢も良好な状態にあることが示唆されます。

*セカンドミール効果:最初の食事で血糖値が上がりにくい食事を摂ると、次の食事の後まで血糖値が上がりにくい状態が続くこと。

個人別栄養指導への 時間栄養学の活用を目指して

●時間栄養学の今後の展望をお聞かせください。

現在、「時間栄養学視点による個人健康管理システムの創出」というテーマで、科学技術振興機構(JST)のプロジェクトを進めています。これは、

朝型か夜型か、シフトワークかなど、生活リズムの視点を含めた個人別の時間栄養指導を目指すものです。

具体的には、スマホのアプリやセンサー、カメラなどを通して活動量や心拍数、食事記録などをとり、人工知能(AI)によってその人の生活リズムに合ったメニューや食事のタイミングなどをアドバイスできるシステムの構築を目指しています。また、減量プログラムの実行性を促進するために、「実行できたら飲食店のクーポンをプレゼントする」などゲーム感覚で楽しみながら取り組める仕組みも盛り込みたいと思っています。

AIを活用することで、人生100年時代の健康寿命の延伸が大いに期待されています。そのとき、「時間栄養学」は多大な貢献を果たすと信じています。