



健康の鍵は生活リズムにあり

塩谷, 英之

(Citation)

神戸大学公開講座, 40

(Issue Date)

2009-10

(Resource Type)

learning object

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/81001669>



健康の鍵は生活リズムにあり

大学院保健学研究科・准教授・塩谷 英之

生物は自分の体の中に一日のリズムを作り出すシステムつまりリズム発生機構（生物時計）を持っています。そしてこの生物時計により約 24 時間のリズム（概日リズム）が刻まれ、地球の自転に伴う一日のリズムすなわち「昼」と「夜」に順応することができます。我々の様々な重要な生理現象(睡眠・体温・心拍・血圧・ホルモン分泌など)はこの生物時計によりコントロールされた 24 時間の概日リズムを持つこととなります。そして生物時計の示す概日リズムと一致した生活リズムで暮らしている人は健康を保ちやすく、一致しない環境で過ごしている人は健康を保ちにくいと考えられます。生物時計の示す概日リズムと一致しない生活リズムで暮らしている人の代表はシフトワーカーの人々で確かにシフトワーカーの人々が様々な疾病に罹患しやすいことは明らかにされています。しかしシフトワーカーの人のような昼夜が逆転するような大きな生活リズムの乱れでなく、日常生活の小さい生活リズムの乱れが病気につながる可能性に我々の研究室では注目しています。その生活の小さな乱れの中で最も重要な一つの因子が食事であり、その中でも特に食事の摂取時間が重要と考えています。又これとは逆に運動には心拍・血圧のリズムをより健康的で心筋梗塞などになりにくいリズムに変化させる効果があることも明らかにしました。本講演では健康維持のためにどの時間帯に何をすべきかあるいは何をすべきではないかという考え方、すなわち健康維持を時間という観点から考えていきたいと思います。我々はこの考え方を時間健康学と名付けて、その確立を目指しています。

MEMO

健康の鍵は生活リズムにあり ー時間健康学の世界へようこそー

神戸大学大学院保健学研究科 塩谷英之

(1) 1日のリズムを作る生物時計

地球の自転に伴う一日のリズムすなわち「昼」と「夜」のリズムは生物にとって重要な因子です。そしてほとんど全ての生物はこの約一日周期のリズムに順応することで生命を維持してきたといえます。では一体生物はどのようにしてこの1日のリズムを自分のものとしてきたのでしょうか。実は長年の研究により生物は自分の体の中に一日のリズムを作り出すシステムつまりリズム発生機構（生物時計）を持つことが明らかになってきました。そしてこの生物時計は哺乳類においては脳内視床下部の視交叉上核に存在することが明らかにされています。この生物時計の本体は *Clock*, *Bmal1*, *Per* (*Period*), *Cry* の4種類の時計遺伝子から転写される4種類のたんぱく質群によって成り立つ砂時計のようなものです。簡単に言うところの生物時計のリズム発振の仕組みは、細胞内の時計遺伝子の産物であるたんぱく質がちょうど砂時計の砂にあたり、その砂があるリズムで落ちて消えることにより時間を刻むのと同じように約24時間の時間を刻むと考えるとわかりやすいと思います。具体的には *CLOCK*、*BMAL1* 蛋白がヘテロダイマーを形成し、それが *Period* や *Cry* 遺伝子の転写を促進し、それにより *PER* 蛋白や *CRY* 蛋白が産生されます。そして産出された *PER* 蛋白は *CRY* 蛋白と結合して今度は *CLOCK*/*BMAL1* による転写促進作用を抑制し、その結果 *PER* 蛋白と *CRY* 蛋白の産出は低下していきます。そしてこのようなオートフィードバックにより一定の周期（約24時間）を生み出すこととなります。この生物時計により刻まれる約24時間リズムを概日リズム（サーカディアンリズム）と呼びます。そしてこのリズムが固有の生物のリズムになりますが、生物は外部の環境因子にその周期を同調させることが可能です。つまり外部因子（同調因子）の影響に応じて周期や位相を変化させることができます。このような生物リズムの同調能力の作用により生物は多様な環境下においても効率よく生活ができるわけです。そして同調因子の中で最も強い因子は光刺激、すなわち明暗サイクルです。この明暗サイクルが「昼」と「夜」のリズムであり、このリズムに適応して人は昼活動し、夜休息することで効率よく生命を維持してきたと言えます。

(2) リズムはどのようにして末梢に伝わるか？

前述のように人における生物時計の中核は視交叉上核にあり、この中核の生

物時計を「中枢時計」と呼んでいます。さらに、肝臓、腎臓、心臓、肺などの臓器や筋肉、脂肪などのさまざまな末梢組織においても、同様に時計遺伝子は発現しており、自律的な概日リズムを刻むことができるとされています。これらは「中枢時計」に対して末梢時計と呼ばれています。さらにこの末梢時計は哺乳類では視交叉上核に存在する中枢時計の支配下にあるということも明らかにされています。そして生体内では、中枢時計が何らかの同調シグナルを末梢へ伝達して末梢時計のリズム位相を中枢時計に同調させていると考えられています。この中枢時計から末梢時計へのシグナルの伝達様式としては、ホルモンなどの液性調節および神経性の調節が想定されています。すなわち中枢時計からの概日リズムのシグナルはホルモンなどの液性因子中心に一部自律神経系を介した神経因子との双方により末梢時計に作用していると考えられていますがまだまだ不明な点も多く、今後のさらなる研究が待たれます。そして各臓器ならびに組織は中枢時計の概日リズムの元で各々が多様な生理機能を発揮し、それらが見事に統合されるという仕組みを構成しています。従って中枢時計が作り出すリズムに各組織はきっちりと同調し、調和を持って機能することが生体にとって非常に重要になってきます。

(3) 病気になる大きな原因－生物時計と生活リズムのずれ－

(A) 疾患にはそれぞれ起こりやすい時間帯がある

さて前章では中枢時計が体全体の生理現象を統括していることをお話ししました。そうすると睡眠・体温・心拍・血圧・ホルモン分泌などの我々生体にとって重要な生理現象は中枢時計にコントロールされたそれぞれの24時間の概日リズムを持つこととなります。言い換えれば、様々な生理現象が24時間周期のリズムを持ち、1日の中で特定の生理現象が起こりやすい時間帯が存在することとなります。そしてその結果いろんな病気が起こりやすい時間帯もきまってきます。例えばよく知られていることですが、喘息発作は夜間に起きやすいという特徴があります。これは副交感神経活動の高まる夜間に気管支の収縮が生じやすいことに関連しています。「寝る子は育つ」と言われますが、これは成長をつかさどる成長ホルモンは深夜1時頃に最高になる現象と関連しています。一方現在の社会において重要な疾患である心筋梗塞、脳梗塞は早朝に多発することが明らかになっています。そして心筋梗塞が早朝に多く発現する原因については、いくつか提唱されていますが、早朝に交感神経系が亢進することにより、血圧、心拍数が上昇することが原因として重要とされ、さらに早朝に血液凝固能が亢進することも一因として考えられています。つまり血圧や心拍は活動性の亢進する昼間に上昇し、夜間に低下するという本来中枢時計によって作られる概日リズムに従って変動するわけですが、このリズムが心筋梗塞や脳梗

塞が早朝に起こりやすい現象と関連しています。

ただここで大切なことは例えば心拍や血圧のリズムの中心をなすのはあくまで中枢時計によって作られる概日リズムですが、それに各個人の身体活動、その時々々の情動などが加味されて最終的に、その人の心拍・血圧のリズムとなるということです。これは何も心拍・血圧のリズムだけでなくいろんなホルモンの分泌されるリズムあるいは糖・脂質代謝リズムについても同じことがいえます。従って本来、中枢時計によって作られる概日リズムは各個人でほとんど変わらないのですが、心拍・血圧や各ホルモンの血中分泌リズムは各個人の生活リズムで大きく修飾されるということになります。例えば我々の中には本来中枢時計が示す概日リズムと一致した生活リズムで暮らしている人もいれば、中枢時計が示す概日リズムと全く一致しない環境で過ごしている人もいるということになります。そうすると当然考えられることとして、中枢時計が示す概日リズムと一致した生活リズムで暮らしている人は健康を保ちやすく、中枢時計が示す概日リズムと全く一致しない環境で過ごしている人は健康を保ちにくいと考えられそうですが実際にはどうでしょう。次にその点について考えていきたいと思えます。

(B) シフトワーカーは病気になりやすい

中枢時計の作り出すリズムと実際の生活リズムがずれるといろんな疾病に罹りやすくなるのでしょうか。この問題を考える時に最も参考になるのはいわゆるシフトワーカーの人達です。本来我々の中枢時計は光と同調し昼活動し、夜休息するというリズムを作り、全ての生理活性をそのリズムに協調させています。その中枢時計のリズムと生活リズムにずれが生じる代表は昼夜の労働が逆転する勤務が入るシフトワーカーの人達です。ではシフトワーカーの人達は実際にいろんな疾病に罹患しやすいのでしょうか。この疑問に対してはすでに多くの研究がなされています。その研究の中のいくつかを下記に紹介します。

例えば日本においてなされた40～59歳の男性17,649人を対象とした調査では、日中のみの労働者に比べてシフトワーカーにおいては虚血性心疾患による死亡の相対危険度は有意に高く、日中労働者の2.27倍であったと報告されています。またメタボリックシンドロームに発症に関しても、シフトワーカーにおけるメタボリックシンドローム発症のオッズ比は1.5を超え、さらにはメタボリックシンドローム発症時にみられるような炎症マーカーの増加が認められると報告されています。このようにシフトワーカーにおいては循環器疾患を中心とする疾患に罹りやすくなることが明らかにされています。ではシフトワーカーでなく、

普通に昼働き、夜休むという労働形態をとっていけば大丈夫かというところでもありません。実はシフトワーカーに見られるような極端な生物時計と生活リズムの乱れではなく、日常生活におけるささいな習慣による生活リズムの乱れでも大きく健康を損なう可能性があることを次にお話します。

(4) 日常生活のささいな習慣による生活リズムの乱れが病気につながる

(A) 食事

昼と夜が逆転したような生活は中枢時計のもたらす概日リズムを乱し、いろんな疾患に罹りやすくなることは前の章で述べましたが、そのように昼夜が逆転するような大きな生活の乱れではない、だれもがよく経験するかもしれない生活の中の小さな乱れが病気につながる可能性について考えていくことにします。その生活の中の小さな乱れの中で最も重要になる1つが**食事**です。現在わが国ではメタボリックシンドロームの概念を導入した特定検診・特定保健指導が実施され食事に関しては主として過栄養を改善するためのカロリー制限が指導されています。確かに過栄養時代ともいべき現在のわが国においてカロリー制限を中心とした栄養指導は大切ですが、ここで取り上げる食事の問題は**食事の摂取時間**です。もう少し具体的にいうと、同じ量の食事を摂取するにしても何時にその食事を取るかという事が非常に大切であることが最近明らかにされつつあります。そしてこの背景には中枢時計の中心となる時計遺伝子の産物である **CLOCK** 蛋白や **BMAL1** 蛋白は視交叉上核においては個体レベルでの概日リズム制御に関わっている一方で、これらの蛋白は末梢組織では糖・脂質代謝系の概日リズム制御に重要な役割を担っているという事実とおおいに関係があります。最近の研究によると時計遺伝子である *Clock* は、脳内中枢時計である視交叉上核においては個体レベルでの概日リズム制御に関わっている一方で、肝臓においては、糖・脂質代謝系の概日リズム制御に重要な役割を担い、**BMAL1** 蛋白は主として脂肪組織で糖・脂質代謝と関連していることが報告されつつあります。例えば **CLOCK** 蛋白が脂質代謝に係わる重要な働きをしている核内受容体 **PPAR α** 遺伝子を制御することによって脂肪酸代謝系全般の概日リズムを支配している可能性が報告されつつあります。この **PPAR α** は脂肪の異化に係わり、**PPAR α** 作用により脂肪はエネルギーに変換されます。そして人の場合、夜間に *Clock* が上昇することを考えると、睡眠時には脂肪が燃焼してエネルギーを産出すると考えられわけです。その結果、生体では活動期（すなわち摂取時間帯）においては糖質（グルコース）からエネルギーを得る一方で、休息期においては、脂肪酸からエネルギーを得るという機構が働いていると考えられます。一方、**BMAL1** 蛋白はどのような働きをするのでしょうか。最近の研究では **BMAL1** 蛋白は脂肪組織において **SREBP-1 α** ならびに **Rev-erb α** などの脂肪

酸合成に関与した転写因子を誘導し、脂肪細胞における脂肪酸ならびにコレステロール合成を活性化し、その一方で脂肪酸分解を抑制して細胞内における脂肪の蓄積を増加させると考えられています。そしてこの **BMAL1** 蛋白も夜間に上昇することを考慮すると夜間食事を摂取すると脂肪蓄積が起こりやすいということにつながるわけです。以上のことを簡単にまとめると、我々は昼には主として糖質からエネルギーを作りだし、通常食事を取らない夜間は脂肪酸からエネルギーを作り出すというエネルギー産生・消費機構が時計遺伝子の制御の元、長い年月続いてきたということになります。そして通常は食事を取らない夜間に食事を摂取するとそれは脂肪の蓄積すなわち肥満になりやすいというわけです。従ってメタボリックシンドロームの発症に関しては食事を摂取する時間が重要になります。事実、食事摂取時間の違いのみで摂取カロリーが同じであっても、血糖あるいはインスリン分泌の反応が異なるということは以前から報告されてきました。例えば正常人に朝の 10 時と夜の 10 時に同じ 770kcal の食事を摂取させた場合、朝に比べて夜に摂取した場合、有意に食後の血糖増加が著明で、血糖低下に必要なインスリン量も多いことが報告されています。又、同一カロリーの食事を夜間に摂取すると朝あるいは昼摂取する場合と比べて食後の中性脂肪の上昇度が高いことも知られています。これらのメカニズムについては完全には解明されていませんが、先程から述べているように夜間には糖質をエネルギーとして使用しにくいという生体が本来有している仕組みと関連しているものと推察されます。このようにみえてくると夜遅く食事を摂取する習慣は肥満、血糖上昇、脂質異常症を引き起こす、主因といっても過言ではないと思います。従ってメタボリックシンドロームを予防・改善するにはカロリー制限をするだけでは不十分であり、食事摂取時間が大切で、まず夕食は昼食よりもひかえめにする、そして夕食を夜遅く摂取しないことが大切であるといえます。はおおいにあると考えています。このように夜遅く食事を摂取すること、しかも高カロリーの食事を摂取することは百害あって一利なしで、生活習慣病の元凶に近いと私たちは考え、現在研究を続行しています。

(B) 運動

さて次に運動の話をしていきます。定期的に運動を行うことにより、糖尿病、高血圧を改善すること、さらに冠動脈疾患、脳梗塞、癌の予防効果も確かめられています。また定期的な運動習慣により副交感神経活動が高まり安静時心拍数が低下し、その結果生命予後の改善につながるとの報告もなされています。このように運動は現在の我々にとって非常に有益な健康増進効果を発揮しますが、運動の効果についてはまだまだ充分研究されたとはいえません。しかし運動習慣によって心拍や血圧のリズムをより健康で心筋梗塞などになりにくいリズム

に修飾することが可能になると思われます。このように運動を日常生活に取り入れることは心筋梗塞や脳梗塞を防ぐ意味でより望ましい心拍・血圧リズムを作るのに不可欠な存在といえるかもしれません。運動に関しては他にもまだまだ解明されていない素晴らしい効果が多くあると思われ、今後の研究の発展が待たれます。

(5) 生物時計に一致した生活リズムを

これまで述べてきたことをまとめると生物時計にできるだけ一致した生活リズムで毎日を暮らすことが健康維持に大切だということになります。私たちは本来、昼活動し、夜休息するというリズムを内在しているわけですから、このリズムに適応した生活を保つことがまさに健康を維持する鍵になります。昼は仕事をし、なるべく体を動かすようにし、食事は朝昼にしっかりと摂取する。それとは反対に夜には食事は控えめにし、しかもなるべく早い時間に摂取し、そしてなるべく早く就寝する。基本的に言えば、たったこれだけのこと、すなわちどの時間帯に何をすべきかあるいはすべきでないかを守るだけでも健康維持に多大な効果が期待できると考えています。そしてこのように**健康維持を時間という観点から考える**、すなわち**時間健康学の確立**を我々は目指そうと考えています。しかし時間健康学の研究はまだまだ始めたばかりで、例えば本小冊子では睡眠に関しては全く取り上げませんでした。今後検討していかなければならない重要な課題の1つですし、食事、運動に関してもさらに深く研究していかなければならないと思っています。現代の日本は改善されつつあるとはいえ、まだまだ長時間労働の社会です。コンビニの普及で24時間活動可能な社会になっています。このような社会において**時間**という観点から科学的に健康を見直すという試みは少なからず意義のあることであり、従来あまりなかった観点からのアプローチだとも思っています。