

氏名	吉崎 貴大
学位(専攻分野の名称)	博士(食品栄養学)
学位記番号	甲第 669号
学位授与の日付	平成 26年 3月 20日
学位論文題目	ヒトにおける心臓自律神経活動の日周リズムに対する食事の影響
論文審査委員	主査 教授・保健学博士 川野 因 教授・医学博士 鈴木 和春 教授・博士(身体教育学) 上岡 洋晴 博士(教育学) 東郷 史治*

論文内容の要旨

はじめに

近年、肥満によるメタボリックシンドロームや心血管系疾患に罹る人々が増加しており社会問題となっている。これらの疾患発症には昼夜逆転などの不規則な生活による概日リズムの乱れが密接に関わる可能性がある。

生体の概日リズム(出力系)は、概日時計(振動体)から生じ、同調因子(入力系)による調節を受けており、これら三つによって時計機構が構成されている。この時計機構では、光刺激が同調因子となって概日時計である視床下部視交叉上核に作用し、メラトニンや深部体温などの概日リズムが出現する。そして、この概日リズムは睡眠との間で一定の時間関係を保っている(同調)。一方、ラットなどの動物実験では、食事や身体活動などの非光刺激も概日リズムと睡眠との時間関係の乱れ(脱同調)を誘発し、このことが代謝異常や疾病発症に関わる可能性も報告されているが、実際にヒトを対象として食事と概日リズムとの関連を検討した報告はない。

ヒトの概日リズムの測定には、外界からの隔離、断眠およびベッドレストといった厳しい実験条件や、侵襲度が高い指標を用いる必要がある。しかし、これらの実験条件や手法は実際の日常生活とは乖離しており、フィールド調査や新たな研究への発展・応用、そして外部妥当性の評価が難しい。それゆえ、非侵襲的かつ生理学的な指標を用いて概日リズムを評価する必要がある。

ところで、心拍変動の周波数解析は非侵襲的に自律神経活動を評価できる。すなわち、ホルター心電図計を装着することで、心電図を無拘束状態で長時間にわたって連続的に記録できるため、この手法は様々な分野で活用されている。

自律神経活動は、一般に昼夜で変化する概日リズムを

示すが、日常生活下で捉えることのできる24時間の変動は日周リズムのことである。この日周リズムには、内因性の概日リズムに対する睡眠や身体活動といった外部刺激の影響も含まれている。そのため、日周リズムの測定は概日リズムの直接的な絶対評価とはならないが、主要な外部刺激を対照集団と統一することで、概日リズムの相対的な群間差を推測できると考えられる。

我が国では近年、朝食欠食者や夕食時刻が遅い者が漸増し、このような食生活上の問題が概日リズムの乱れを生じさせている可能性が十分に考えられる。そこで本研究は、1)生活リズムが乱れがちな交代制勤務者を対象に、心臓自律神経活動の24時間の日周リズムを非侵襲的に評価するとともに、同調因子となり得る睡眠や食生活の実態を把握すること、また、2)成人男性を対象に食事時刻の違いが心臓自律神経活動の24時間の日周リズムと血中脂質に及ぼす影響について検討し、ヒトにおける心臓自律神経活動の日周リズムに対する食事の影響を明らかにすることを目的とした。

1章 交代制勤務者の心臓自律神経活動の24時間の日周リズムと食・生活行動と

1. 心臓自律神経活動の24時間の日周リズム

昼夜逆転の生活が頻繁に繰り返される交代制勤務者は概日リズムが乱れている可能性が考えられる。そこで、日勤者と交代制勤務者を対象に、心臓自律神経活動の日周リズムを評価することを目的とした。介護老人保健施設に従事する看護師・介護士で、調査日の1か月前から投薬治療を受けていない健康な女性27名(日勤群14名、交代群13名)を対象とした。また、参加条件として、5ヶ月以上は現在の勤務シフトで週40-46時間勤務

* 東京大学准教授(東京大学大学院教育学研究科)

していること、心疾患による既往が無いこと、25-55歳であることとした。日勤勤務者は09:00-18:00の時間帯のみで勤務し、交代制勤務者は09:00-18:00と18:00-09:00の時間帯の両方で勤務する者とした。測定は夜勤勤務日から 3.1 ± 1.6 日後の日勤日に行い、測定日の前日は日勤勤務あるいは休日であり、測定当日の日勤者と交代制勤務者の業務内容は変わらなかった。また、測定当日は飲酒、喫煙、カフェインの摂取、中等度以上の運動をできるだけ控え、普段と同じように生活するように依頼した。さらに、参加者の自己申告によって月経周期を把握し、測定日が排卵期(月経から5-12日間)となるよう調整した。調査項目は、24時間心電図、歩数、睡眠・食事記録とした。得られた心電図から心拍変動を算出し、周波数解析を行った。そして、交感神経活動を示すLF/HF、迷走神経活動を示すHF nuを評価指標とした。さらに、コサイナー法による余弦曲線の最適化を行い、心臓自律神経活動の日周リズムの振幅と位相を評価した。本調査は、事前に倫理面や個人情報保護への配慮を盛り込んだ調査計画書を作成し、労働安全衛生総合研究所倫理委員会の承認を得た。

参加者の現在の勤務形態の平均継続年数は 5.4 ± 5.1 年であった。交代制勤務者の1週間当たりの平均日勤回数は3回、夜勤回数は1回であり、交代制勤務者の1ヶ月当たりの夜勤回数は4.5回であった。測定当日の就寝時刻、起床時刻、睡眠時間は日勤群と交代群との間に有意な差はみられなかった。また、1日のエネルギー摂取量、朝食時、昼食時および夕食時のエネルギー摂取割合およびそれぞれの食事時刻には両群間で有意な差はみられなかった。測定当日の日の出および日の入り時刻はそれぞれ05:11-06:00、17:18-18:08であり、両群間に有意な差はみられなかった。また、歩数の日周リズムの頂点位相は両群間で有意な差はみられなかった。一方、心臓自律神経活動の日周リズムの頂点位相は、交代制勤務者のHF power、HF nuおよびLF/HFが日勤者に比べてそれぞれ2.5時間、1.3時間、2.2時間ほど有意に後退していた。このことから、睡眠、食事、歩数といった外部刺激が同じ日勤日であるにもかかわらず、交代制勤務者の心臓自律神経活動の日周リズムの位相は日勤者に比べて後退していることが明らかになった。

2. 食生活を始めた生活行動の実態

交代制勤務を伴う女性看護師および介護士を対象に、食生活を始めた生活行動の実態を明らかにすることとした。1章-1と同じ施設に勤務する女性職員169名のうち、調査への同意が得られた132名(看護師49名、介護士83名;20-63歳)を対象に、食事や生活習慣に

関する自記式質問票を配布した。そして、本研究では調査票に記入漏れのない105名(日勤群36名;交代群69名)を解析対象とし、現在の勤務時間帯が9:00-18:00である者を日勤群、9:00-18:00と18:00-9:00の両方の時間帯に従事している者を交代群とした。調査実施にあたり、事前に倫理面や個人情報保護への配慮を盛り込んだ調査計画書を作成し、労働安全衛生総合研究所倫理委員会および東京農業大学倫理審査委員会の承認を得た。

日勤群と交代群の平均年齢はそれぞれ 41.3 ± 11.2 歳および 37.2 ± 10.0 歳、勤務経験年数は 8.9 ± 8.1 年および 7.7 ± 6.7 年であり、両群間に有意な差はみられなかった。生活時間調査を用いて各時間帯に睡眠および食事を行っている者が全体に占める割合(睡眠食事行為者率)を調べたところ、日勤群と交代群の日勤日の睡眠および食事行為者率は同じ時間帯に分布していた。一方、交代群内では睡眠や食事をとっている時間帯が勤務シフトによって異なっていた。つまり、朝食を摂っていない者の割合を勤務シフト別(日勤日、夜勤入り日、夜勤明け日)にみると、それぞれ11.6%、31.9%、34.8%であり、夜勤入り日と夜勤明け日が有意に高値を示した。これらのことから、交代制勤務は普段の睡眠や食事を始めた生活行動が不規則であり、このことが同調因子となって交代制勤務者の日周リズムの後退に影響している可能性が考えられる。

2章 食事時刻の変化が心臓自律神経活動の24時間の日周リズムに及ぼす影響

1. 食事時刻の後退が24時間の日周リズムに及ぼす影響

1日3回の食事時刻を遅らせることが心臓自律神経活動の日周リズムの位相に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。研究デザインは前後比較試験とした。対象は健康な成人男性(22.4 ± 0.4 歳、7名)で、1日の最初の食事を8:00頃までに摂取し、1日3回の食事時刻が規則的である者を公募した。参加者の生活リズムを安定させるため、研究開始前の少なくとも1ヶ月間は規則正しい生活を心がけること、開始前の1週間は8:00、13:00および18:00に食事を摂るよう指示をした。その後、2週間にわたり1日3回の食事を13:00、18:00、23:00に提供した。エネルギー摂取量はハリスベネディクトの式に基づいて個別に調整し、3食のエネルギー摂取量の割合は等価(1:1:1)とした。介入期間中は提供された食事以外の飲食は全て禁止し、飲料はカフェインや熱量を含まないものを選ぶよう依頼した。さ

らに、睡眠時刻は一定(00:00-06:00)となるよう指示し、飲酒、昼寝、中強度以上の身体活動は控えるよう依頼した。その他の生活行動は制限せず、普段通りに生活するよう依頼した。介入前後の2回の測定では、測定前日の16:00から測定翌日の08:00まで40時間にわたって参加者を指定の宿泊施設(室温23-25°C)に滞在させた。なお、介入前後の測定日の睡眠時刻(就寝00:00;起床06:00)は同様にし、静かに読書するなど、睡眠時を除いて可能な限り座位安静を保つよう指示をした。測定当日は起床後(06:30)、空腹状態で身長、体重、体脂肪率を測定し、08:00から24時間にわたって心電図を連続的に記録した。心電図のデータ処理・解析は1章-1と同様とした。本研究実施の際には、事前に東京農業大学倫理審査委員会による承認を受けるとともに、参加者には事前に研究の目的、プロトコル、健康への影響を説明した後に、書面によるインフォームドコンセントを得た。

参加者の体重、BMI、体脂肪率、エネルギー消費量は、介入前後で有意な差がみられなかった。心臓自律神経活動(HR, SD of RRI, LF power, HF power, LF/HF, %HF)の24時間平均値は介入前後で有意な差がみられなかった。また、介入前後ともに自律神経活動指標は昼夜で変化する日周リズムを示した。そこで、心臓自律神経活動の日周リズムの頂点位相を比較した結果、介入後のHR, SD of RRI および LF/HF の日周リズムの頂点位相は介入前に比べて有意に後退した(1.7-3.5 h)。この結果から、食事時刻を遅らせることが心臓自律神経活動の日周リズムの位相を後退させる可能性が示唆された。

2. 食事時刻の前進が24時間の日周リズムと血中脂質に及ぼす影響

朝食欠食者を対象に、1日3回の食事時刻を早めること、すなわち朝に食事を摂ることが心臓自律神経活動の日周リズムの位相と血中脂質にどのような影響を及ぼすかを検討した。研究デザインは並行比較試験とし、測定は2週間の介入前後で行った。参加者として予め朝食欠食習慣があり、普段から13:00、18:00および23:00頃に食事を摂っている健康な成人男性を公募した。必要サンプル数の設定には、日周リズムの頂点位相に有意な差が見られた2章-1の結果を参照した。また、参加者の生活リズムを安定させるために、研究開始前の1ヶ月間は規則正しい生活を心がけること、そして開始前の1週間は13:00、18:00および23:00に食事を摂ることを指示をした。参加者は13:00、18:00および23:00の食事時刻を維持する対照群(6名)と、08:00、13:

00および18:00に食事を摂る前進群(8名)の2群に分けた。研究期間中(2週間)の食事提供やコンプライアンスの確認は、2章-1と同様に行った。そして、介入前後の測定日では測定前日の16:00から測定翌日の08:00まで40時間にわたって参加者を指定の宿泊施設(室温23-25°C)に滞在させ、食事(1食目13:00;2食目18:00;3食目23:00)や睡眠時刻(就寝00:00;起床06:00)は前進群と対照群で同じ条件とし、日中は静かに読書するなど可能な限り座位安静を保つよう指示をした。測定当日は起床後(06:30)、空腹状態で身長、体重、体脂肪率を測定し、07:00に採血を行い、08:00から24時間にわたって心電図を連続的に記録した。心電図のデータ処理・解析は1章-1と同様とした。本研究実施の際には、事前に東京農業大学倫理審査委員会による承認を受けるとともに、参加者には事前に研究の目的、プロトコル、健康への影響を説明した後に、書面によるインフォームドコンセントを得た。

介入前の年齢、BMI、体脂肪率は前進群と対照群との間に有意な差がみられなかった。また、介入前の血糖値、遊離脂肪酸、中性脂肪、血清インスリン、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール濃度、HOMA-IR および HOMA- β においても両群間に有意な差がみられなかった。さらに、介入前の心臓自律神経活動の日周リズムの頂点位相も両群間に有意な差がみられなかった。

そこで、食事時刻の前進が血液生化学指標や心臓自律神経活動の頂点位相へ及ぼす影響を評価したところ、中性脂肪、総コレステロール、LDLコレステロール濃度の介入前後の変化量は前進群が対照群に比べて有意に低値を示し、前進群の血中脂質が介入によって減少した。また、心臓自律神経活動の日周リズムの頂点位相においても、前進群のLF powerの位相変化量(-3.2 ± 1.2 h)は対照群(1.9 ± 2.0 h)に比べて有意に低値を示した。さらに、前進群の%HFの位相変化量(-1.2 ± 0.5 h)も対照群(0.5 ± 0.6 h)に比べて有意に低値を示し、前進群の心臓自律神経活動の日周リズムの頂点位相が介入によって早い時間帯に分布した。この結果は、朝食欠食者において食事時刻の変化が日周リズムの位相調節と密接に関わること、更には脂質代謝にも影響を及ぼす可能性があることを示唆している。

おわりに

我が国では肥満者の増加、24時間型社会の到来による不規則な生活行動、朝食欠食といった食生活上の乱れが指摘されている。本研究では昼夜逆転の生活が繰り返

される交代制勤務者の食事時刻や睡眠時刻，さらには心臓自律神経活動の日周リズムを生理学的に評価するとともに，食事時刻の違いが心臓自律神経活動の日周リズムの位相および血中脂質に及ぼす影響について検討した。その結果，1) 交代制勤務者に代表される不規則な生活リズムを持つ者は食事時刻や心臓自律神経活動の日周リズムが乱れる可能性があること，2) 食事時刻は心臓自律神経活動の日周リズムの位相や，血中脂質濃度に影響を及ぼすことが明らかとなった。これらの知見は，食事

時刻が心臓自律神経活動の時計機構の同調に重要な役割を担っており，脂質代謝にも影響を及ぼす可能性を示唆している。

今後，朝食欠食や遅い夕食習慣を持つ人々や，看護師・介護士などの様々な交代制勤務に従事する人々を対象に，食事摂取タイミングを整えることが概日リズムを同調させ，健康の維持・増進につながる可能性について長期的に検討する必要がある。

審査報告概要

哺乳動物などでは視床下部視交叉上核の主時計が刻む概日リズムと末梢組織などの従時計との間に一定の時間関係（同調）があり，内部環境が保持されているが，近年，この同調状態の乱れと各種疾患発症との間に関わりのあることが明らかになってきた。本論文では，ヒトを対象に，概日リズムに支配される心臓自律神経活動の日周リズムを評価した結果，昼夜逆転生活を繰り返す交代制勤務者は1) 日勤者と比較して位相が後退し，2) 食事や睡眠時刻に乱れがある事，ヒトを被験者とした3) 前後比較試験や4) 並行比較試験にて，起床・睡眠時刻を一定に保持した条件下での一日3回の食事時刻が心臓

自律神経活動の日周リズムの位相を変化させ，脂質代謝にも影響することを明らかにした。本論文内容は，ヒトにおいて食事の摂取タイミングが自律神経系の概日リズム調節にかかわる可能性を明らかにした最初の報告であり，時間栄養学の視点から食事の役割を明らかにした学術的価値の高い成果である。また，管理栄養士など栄養学の専門家による栄養・食教育場面に本研究成果の活用と発展が期待できるものである。

よって，審査員一同は博士（食品栄養学）の学位を授与する価値があると判断した。