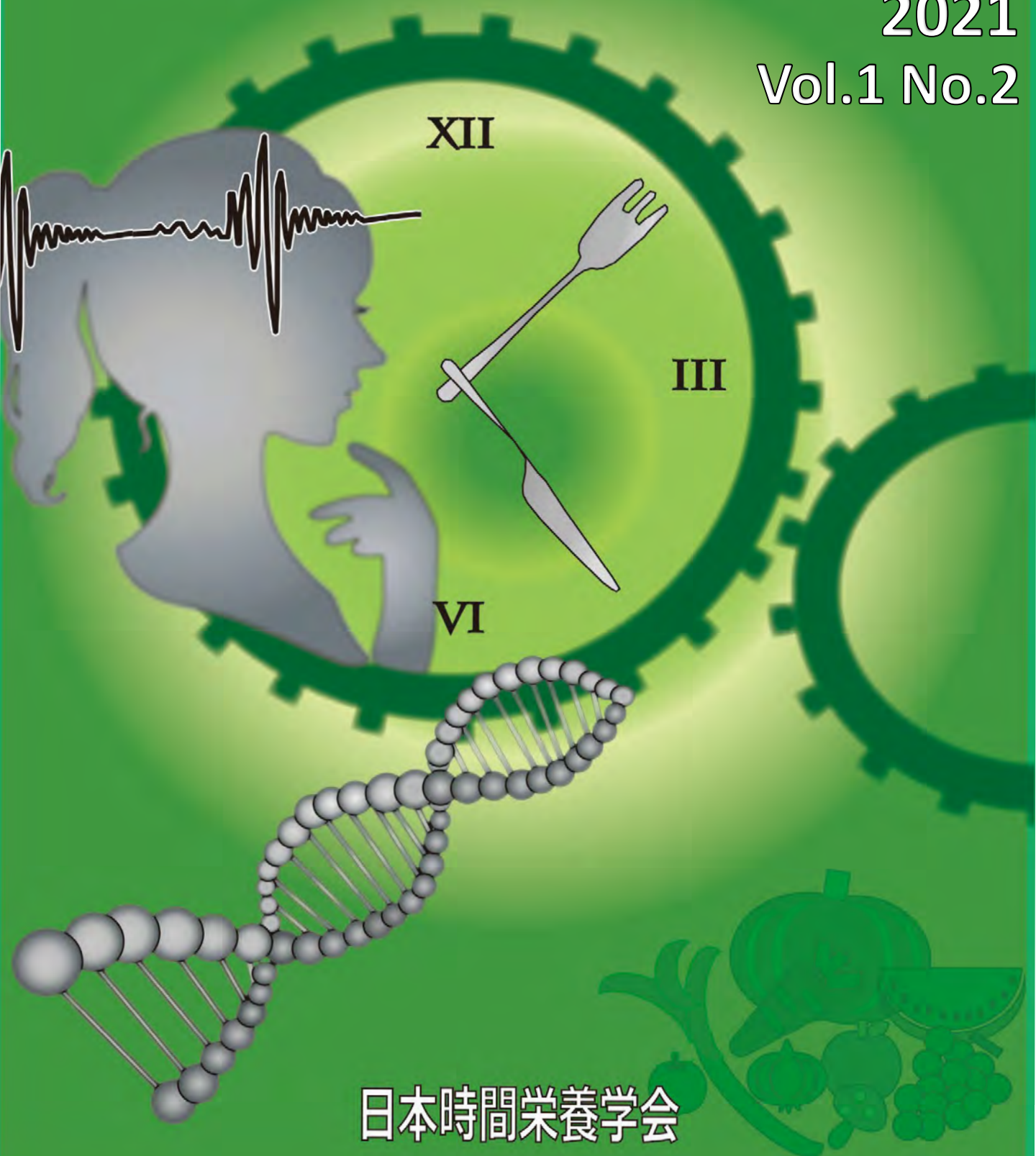


時間栄養学研究の最前線

~ Progress in Chrono-Nutrition ~

2021

Vol.1 No.2



日本時間栄養学会

時間栄養学における動物実験代替法の可能性

九州大学大学院農学研究院

Dan Yang、福島早記、洲崎礼記、安尾しのぶ（文責）

■要旨

時間栄養学は、食や栄養と概日時計の相互作用を追求する学問であり、概日時計の仕組みに基づいた健康科学への応用において重要な役割をもつ。時間栄養学の焦点は、食べる時刻による代謝調整および疾病予防、栄養バランスや特定の栄養素による概日時計の調節など多岐にわたる。いずれも食行動や食欲、栄養摂取後の多臓器にわたる複合的な影響、ライフステージの影響などが根本にあり、多くの基礎メカニズムはマウスやラットを用いた実験で解明され、ヒトの研究で実証されてきた。一方で、動物福祉や研究の効率化といった観点から、哺乳動物を用いた実験を細胞実験や系統発生的下位動物を用いる方法等に置き換える代替法が、世界的に重要視されつつある。本総説では、時間栄養学における動物実験代替法の可能性について、細胞モデルの研究やヒトの組織を用いたリズム評価法、非哺乳動物における知見などを俯瞰する。

■はじめに

概日時計は階層構造となっており、哺乳類では主時計である視交叉上核（SCN）が各臓器に存在する末梢時計の時刻情報を統合している。さらに SCN や末梢時計は構成細胞の一つ一つに概日振動体が存在する。栄養や食事のタイミングは主に末梢時計に影響を及ぼすが、ホルモン・神経回路経由で、あるいは脳に移行できる栄養素が直接的に、SCN や中枢組織にも作用し得る。したがって、食や栄養の影響を調べるための細胞モデルとして、末梢時計細胞や SCN 細胞が重要な位置付けにある。また、非侵襲的に採取できるヒトの末梢組織を用いたリズム評価法は、栄養学的介入研究で利用価値が高い。さらに、食-生物間の相互作用が進化的に保存されていれば、系統発生的下位動物の使用も選択肢に入る。これらのポイントについて、以下に概説していく。

■末梢時計の細胞モデルを用いた時間栄養学

培養下において細胞の概日リズムを検出するには、経時的に細胞を採取して時計遺伝子の発現を調べる方法や、時計遺伝子の転写活性やタンパク質産生をルシフェラーゼなどの発光レポーターで検出する方法が用いられる。これらの方法により、生体における末梢臓器や線維芽細胞は、組織片培養下や分散培養下で約 24 時間のリズムを示すことが明らかとなっている^{1,2)}。細胞株ではラット由来の Rat-1 線維芽細胞、マウス由来の NIH3T3 線維芽細胞、ヒト由来の U2OS 骨肉腫細胞が明確なリズムを示すため^{2,3)}、栄養素やホルモンの概日リズム調節機能の評価によく用いられる。細胞株のリズムは培養下で減衰するが、血清刺激やデキサメタゾン刺激によって回復し、少なくとも 2 週間は持続するため²⁾、長期実験も可能である。ただし、培地交換のみでも概日時計がリセット

されるため、培地交換とともに栄養素等の処理を行う場合はコントロールを適切に設定する必要がある。

細胞株を使うメリットは、(1) 生体のような吸収・消化・組織分布の過程や神経・ホルモン環境の影響などを排除して、栄養素や食品成分の細胞に対する影響を検出できること、(2) 遺伝子導入や RNAi などターゲットを絞ったメカニズムの解析が比較的簡便にできること、(3) 多数の候補物質の機能性をハイスループットに評価できること、などが挙げられる。(1)については、モデルが生体環境から遠ざかるというデメリットもあるが、細胞時計そのものに対する効果を評価するには重要である。このデメリットを補完する方法として、細胞株の培養下において、培養温度の周期的設定やホルモン処理などを行い、生体環境の一部を組み入れることが可能である。例えば、肝臓では局所的な概日時計によるリズム出力に加えて、全身的な深部体温に駆動されるリズム成分が存在する⁴⁾。また末梢細胞のリズム位相はインスリンやグルココルチコイドにより調節される^{3,5)}。したがって、食事誘発性熱産生や深部体温リズム、摂食後のホルモン状態と末梢時計の関係性などに着目する研究では、目的に応じて培養条件をシミュレーションした細胞モデルが役立つと思われる。

これまでに、細胞モデルを利用して、概日リズム周期や位相を調節できる栄養素や食品成分が多数報告されてきた。例えば、カフェインは U2OS 細胞や NIH3T3 細胞の概日周期を延長させることが示され⁶⁾、実験動物個体やヒトでも周期延長や位相シフト効果が確認された^{7,8)}。また、ポリフェノール的一种であるレスベラトロールは Rat-1 細胞の概日リズムの位相シフトを誘導する⁹⁾。我々は最近、抗加齢効果やオートファジー誘導効果などが知られるスペルミジン(ポリアミンの一つで納豆などの発酵食品に多く含有)が、NIH3T3 細胞の *Bmall* 転写活性リズムの位相前進を誘導することを見出した¹⁰⁾。これらの知見は、新しい機能性食品の開発につながる可能性がある一方で、慢性的処理と一過的処理の違いや時刻依存性により効果が異なるため、応用の際には注意が必要である。例えば、スペルミジンは NIH3T3 細胞において、一過的処理で位相前進を強く引き起こす一方で、位相後退への効果は弱く、慢性的処理では逆に概日リズムが消失する¹⁰⁾。ただしマウス個体への混餌投与では活動リズムを阻害せず、加齢による周期延長を回復させる¹¹⁾。

■中枢時計の細胞モデルを用いた時間栄養学の可能性

マウス生体由来の SCN 組織片の概日リズムは極めてロバストで、培養下で 30 日以上持続する¹²⁾。1999 年に確立されたラット胎仔 SCN 由来の不死化細胞、SCN2.2 は 2-デオキシグルコース取り込みや時計遺伝子の発現リズムといった生体 SCN で見られるリズムを示す¹³⁻¹⁵⁾。ただし、トランスクリプトームを SCN2.2 と生体 SCN で比較すると、半分程度のオーバーラップである¹⁵⁾。生体 SCN を局所破壊して行動リズムが消失したラットに SCN2.2 細胞を移植すると行動リズムが回復するが、NIH3T3 細胞の移植では回復しない¹³⁾。また、SCN2.2 細胞の培養ディッシュに NIH3T3 細胞を半透膜に乗せて

共培養すると、NIH3T3 細胞の *Per1* 発現のリズムが誘発される¹⁴⁾。生体由来の SCN 切片と NIH3T3 細胞を共培養しても同様の効果が見られる¹⁶⁾。以上より、SCN2.2 は主時計としての自律的なリズム振動と、液性因子を介した末梢時計同調作用を有する興味深い細胞モデルである。

現在のところ、SCN2.2 細胞を用いた栄養学的研究は報告されていない。我々は NIH3T3 細胞と SCN2.2 細胞の両方を研究に用いているが、SCN2.2 細胞は比較的概日リズムが弱く、これまでの報告でも見られるように周期性が不安定である^{13,14)}。このため、細胞時計の代表モデルとしては、安定的なリズムを検出できる末梢細胞のほうが適している。しかし、SCN2.2 細胞でも数サイクルの概日周期は検出できるため、短期の影響に限れば時間栄養学の研究に活用可能である。例えば、現代社会において夜間の光による位相後退（概日時計の夜型化）は深刻な問題であり、光の影響を緩和する栄養学的手段が望まれる。夜の光は網膜視床下部経路でグルタミン酸や PACAP を介して SCN に伝達され、位相後退を引き起こされる。この分子経路については、SCN2.2 細胞でも確認されており、グルタミン酸刺激により cAMP responsive element 活性が時刻依存的に誘導される¹⁷⁾。SCN2.2 細胞を用いて、当該経路を遮断できるような栄養素が見つければ、概日時計の夜型化予防に貢献できる可能性がある。

■ヒトの組織を用いた時間栄養学

ヒトの概日リズムを簡便に評価できれば、実験動物を介さずに直接ヒトでの知見が得られる。また、細胞や実験動物で解明された知見をヒトで実証しやすくなる。ヒトの概日リズムの評価法には、血中あるいは唾液中のメラトニン濃度推移から dim light melatonin onset（薄明下におけるメラトニン分泌開始時刻）を推定する方法や、各種ホルモンおよび代謝物濃度のリズム、白血球の時計遺伝子発現リズムの解析などが用いられてきた。より非侵襲的な方法として、経時的に採取した毛根細胞における時計遺伝子の発現リズムを測る方法が開発された¹⁸⁾。この方法では、数時間おきに 24 時間以上にわたるサンプル採取が必要となるため、被験者の睡眠に影響する。これを解決するため、単回採取サンプルにおける 6 遺伝子の発現や、3 時点採取サンプルにおける 2 遺伝子の発現から、概日リズムを推定する数理モデルが報告されている^{19,20)}。さらに、単回採取した皮膚や毛根細胞を用いて、時計遺伝子の発現を発光レポーターで検出できるように操作し、培養下でリズムを計測する方法がある^{21,22)}。実際に、睡眠相後退症候群や夜食症候群の患者において、経時的に採取された毛根細胞における時計遺伝子の発現は症状や食事タイミングと関連する²³⁾。また、毛根細胞の *Per3* 等の発現リズムはクロノタイプや社会的時差ぼけと相関があるという²⁴⁾。

以上の方法は、末梢時計の概日リズム評価に重要な役割を果たす一方で、多臓器間ネットワークとしての概日時計システムの一部であることに注意が必要である。特に摂食リズムの変化は、複数の臓器間のリズム位相にずれを生じやすい²⁵⁾。このような脱同調

に着目する場合は、複数臓器に由来する生理指標やホルモン指標をあわせて評価することが重要である。

■非哺乳動物を用いた時間栄養学

時間栄養学は社会応用研究としての側面のみでなく、食・栄養環境と概日時計の関わりという進化保存的側面を背景にもつ。このため、非哺乳動物を用いたメカニズムの研究が可能である。実際に、齧歯類やヒトで多く報告されている時間制限給餌/摂食 (TRF/TRE) の影響について、非哺乳動物を用いた知見が報告されている。ショウジョウバエを用いた実験では、給餌時間を日中の 12 時間に制限する TRF により、睡眠改善や体重増加の抑制²⁶⁾、心臓機能の老化抑制²⁶⁾、高脂肪食誘導性の肥満による代謝異常の改善²⁷⁾、筋肉のパフォーマンスの向上²⁷⁾などが報告されている。TRF の効果は、概日時計が減弱する恒明条件下においても認められている²⁷⁾。他方、非活動期である夜間に TRF を行なった場合は、哺乳類のように時計遺伝子のリズム位相が摂食時刻に同調しないなど²⁸⁾、メカニズムの比較には注意を要する。ショウジョウバエは哺乳類に比較して、遺伝子操作が容易であることや世代間隔が短く飼育が容易であることなどのメリットがある。生物特性に注意を払った上で、関連遺伝子の解析といった研究に活用可能と思われる。

哺乳類以外の脊椎動物でも TRF の影響が調べられている。ゼブラフィンチにおいて、明期後半の 4 時間に TRF を行なった結果、探索行動の増加や視床下部におけるゴナドトロピン放出ホルモンやアンドロゲン・エストロゲン受容体の発現増加、肝臓における代謝関連遺伝子の変化が見られた²⁹⁾。ゼブラフィッシュでは、明期あるいは暗期の TRF や恒明条件下での TRF が、肝臓の *Per1* や脂質代謝関連遺伝子の発現リズム位相に影響を及ぼすことが報告されている^{30,31)}。鳥類や魚類も動物実験の倫理面から考慮するべき位置付けにあるが、家禽や養殖魚の増産を目的とする動物生産分野では、マウスやラットよりも有用な情報が得られるであろう。

■おわりに

時間栄養学では様々な代替法利用の可能性がある一方で (図 1)、生体が必要となる研究も数多くある。培養下での細胞や系統発生的下位動物では、細胞をとりまく環境が哺乳類の生体と乖離するため、哺乳類生体における結果の検証が必要である。妊娠期や哺乳期といった哺乳類の特性基盤に基づく研究や、季節リズムなどの長いスパンの研究についても、細胞や無脊椎動物では難しい。ヒトでの応用を目指す場合は、最終的にはヒトにおける試験が必要となるが、臨床試験を行う前提として、安全性や有効性、作用経路等が前臨床試験で明らかにされている必要がある。

動物実験の倫理基準は「3R の原則」が重要であり、Replacement (代替法の利用)、Reduction (動物数の削減)、Refinement (方法の洗練、動物の苦痛軽減) を指す。哺乳類をはじめとする脊椎動物にしても無脊椎動物にしても、用いるモデルの生物学的特性

や限界を把握した上で、可能な限り代替法を活用しながら、Reduction と Refinement に努める必要がある。

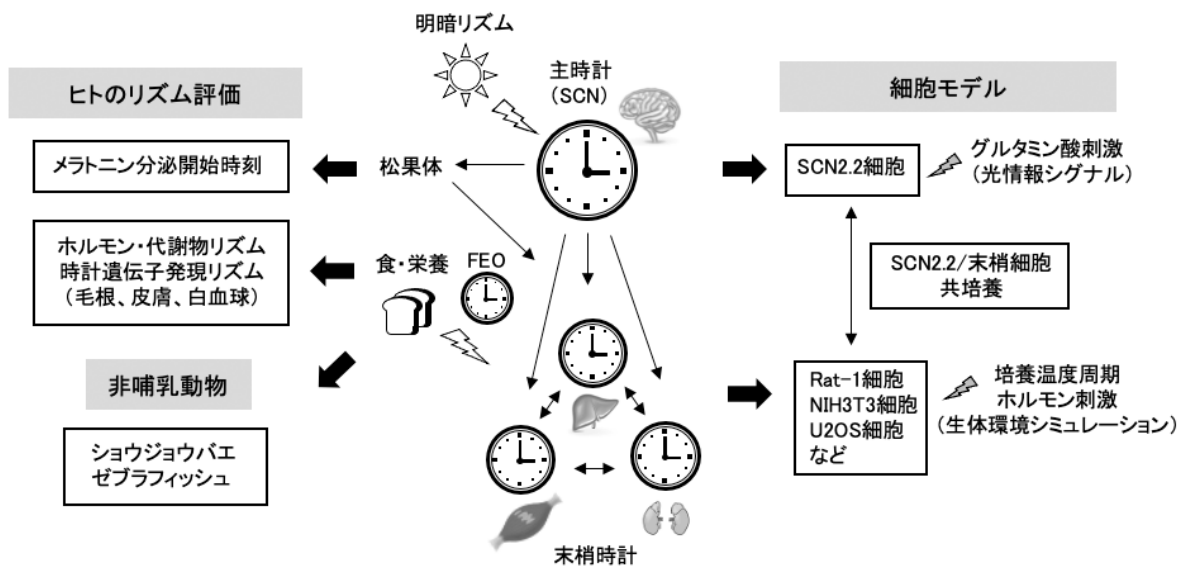


図 1 時間栄養学で活用可能な代替法
SCN:視交叉上核, FEO:摂食同調振動体

■参考文献

- 1) S.H. Yoo, S. Yamazaki, P.L. Lowrey, K. Shimomura, C.H. Ko, E.D. Buhr, S.M. Siepk, H.K. Hong, W.J. Oh, O.J. Yoo, M. Menaker, J.S. Takahashi, PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (2004) 5339-5346.
- 2) D.K. Welsh, S.H. Yoo, A.C. Liu, J.S. Takahashi, S.A. Kay, Bioluminescence imaging of individual fibroblasts reveals persistent, independently phased circadian rhythms of clock gene expression, *Curr Biol* 14 (2004) 2289-2295.
- 3) E. Nagoshi, C. Saini, C. Bauer, T. Laroche, F. Naef, U. Schibler, Circadian gene expression in individual fibroblasts: cell-autonomous and self-sustained oscillators pass time to daughter cells, *Cell* 119 (2004) 693-705.
- 4) B. Kornmann, O. Schaad, H. Bujard, J.S. Takahashi, U. Schibler, System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock, *PLoS Biol* 5 (2007) e34.
- 5) M. Sato, M. Murakami, K. Node, R. Matsumura, M. Akashi, The role of the endocrine system in feeding-induced tissue-specific circadian entrainment, *Cell Rep* 8 (2014) 393-401.
- 6) H. Oike, M. Kobori, T. Suzuki, N. Ishida, Caffeine lengthens circadian rhythms in mice, *Biochem Biophys Res Commun* 410 (2011) 654-658.
- 7) S. Narishige, M. Kuwahara, A. Shinozaki, S. Okada, Y. Ikeda, M. Kamagata, Y. Tahara, S. Shibata, Effects of caffeine on circadian phase, amplitude and period evaluated in cells in vitro and peripheral organs in vivo in PER2::LUCIFERASE mice, *Br J Pharmacol* 171 (2014) 5858-5869.
- 8) T.M. Burke, R.R. Markwald, A.W. McHill, E.D. Chinoy, J.A. Snider, S.C. Bessman, C.M. Jung, J.S. O'Neill, K.P. Wright, Jr., Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro, *Sci Transl Med* 7 (2015) 305ra146.
- 9) H. Oike, Modulation of circadian clocks by nutrients and food factors, *Biosci Biotechnol Biochem* 81 (2017) 863-870.
- 10) D. Yang, H. Oike, M. Furuse, S. Yasuo, Spermidine resets circadian clock phase in NIH3T3 cells, *Biomed Res (Tokyo)*, in press.
- 11) Z. Zwihaft, R. Aviram, M. Shalev, L. Rouso-Noori, J. Kraut-Cohen, M. Golik, A. Brandis, H. Reinke, A. Aharoni, C. Kahana, G. Asher, Circadian clock control by polyamine levels through a mechanism that declines with age, *Cell Metab* 22 (2015) 874-885.
- 12) S. Yamazaki, R. Numano, M. Abe, A. Hida, R. Takahashi, M. Ueda, G.D. Block, Y. Sakaki, M. Menaker, H. Tei, Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats, *Science* 288 (2000) 682-685.
- 13) D.J. Earnest, F.Q. Liang, M. Ratcliff, V.M. Cassone, Immortal time: circadian clock properties of rat suprachiasmatic cell lines, *Science* 283 (1999) 693-695.

- 14) G. Allen, J. Rappe, D.J. Earnest, V.M. Cassone, Oscillating on borrowed time: diffusible signals from immortalized suprachiasmatic nucleus cells regulate circadian rhythmicity in cultured fibroblasts, *J Neurosci* 21 (2001) 7937-7943.
- 15) G.J. Menger, G.C. Allen, N. Neuendorff, S.S. Nahm, T.L. Thomas, V.M. Cassone, D.J. Earnest, Circadian profiling of the transcriptome in NIH/3T3 fibroblasts: comparison with rhythmic gene expression in SCN2.2 cells and the rat SCN, *Physiol Genomics* 29 (2007) 280-289.
- 16) N. Li, Y. Cai, X. Zuo, S. Xu, Y. Zhang, P. Chan, Y.A. Zhang, Suprachiasmatic nucleus slices induce molecular oscillations in fibroblasts, *Biochem Biophys Res Commun* 377 (2008) 1179-1184.
- 17) W.J. Hurst, J.W. Mitchell, M.U. Gillette, Synchronization and phase-resetting by glutamate of an immortalized SCN cell line, *Biochem Biophys Res Commun* 298 (2002) 133-143.
- 18) M. Akashi, H. Soma, T. Yamamoto, A. Tsugitomi, S. Yamashita, T. Yamamoto, E. Nishida, A. Yasuda, J.K. Liao, K. Node, Noninvasive method for assessing the human circadian clock using hair follicle cells, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 (2010) 15643-15648.
- 19) T. Lee, C.H. Cho, W.R. Kim, J.H. Moon, S. Kim, D. Geum, H.P. In, H.J. Lee, Development of model based on clock gene expression of human hair follicle cells to estimate circadian time, *Chronobiol Int* 37 (2020) 993-1001.
- 20) M. Akashi, R. Sogawa, R. Matsumura, A. Nishida, R. Nakamura, I.T. Tokuda, K. Node, A detection method for latent circadian rhythm sleep-wake disorder, *EBioMedicine* 62 (2020) 103080.
- 21) A. Hida, S. Kitamura, Y. Ohsawa, M. Enomoto, Y. Katayose, Y. Motomura, Y. Moriguchi, K. Nozaki, M. Watanabe, S. Aritake, S. Higuchi, M. Kato, Y. Kamei, S. Yamazaki, Y. Goto, M. Ikeda, K. Mishima, In vitro circadian period is associated with circadian/sleep preference, *Sci Rep* 3 (2013) 2074.
- 22) A. Yamaguchi, R. Matsumura, T. Matsuzaki, W. Nakamura, K. Node, M. Akashi, A simple method using ex vivo culture of hair follicle tissue to investigate intrinsic circadian characteristics in humans, *Sci Rep* 7 (2017) 6824.
- 23) A. Haraguchi, Y. Komada, Y. Inoue, S. Shibata, Correlation among clock gene expression rhythms, sleep quality, and meal conditions in delayed sleep-wake phase disorder and night eating syndrome, *Chronobiol Int* 36 (2019) 770-783, 10.1080/07420528.2019.1585366.
- 24) M. Takahashi, Y. Tahara, M. Tsubosaka, M. Fukazawa, M. Ozaki, T. Iwakami, T. Nakaoka, S. Shibata, Chronotype and social jetlag influence human circadian clock gene expression, *Sci Rep* 8 (2018) 10152.
- 25) F. Damiola, N. Le Minh, N. Preitner, B. Kornmann, F. Fleury-Olela, U. Schibler, Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus, *Genes Dev* 14 (2000) 2950-2961.

- 26) S. Gill, H.D. Le, G.C. Melkani, S. Panda, Time-restricted feeding attenuates age-related cardiac decline in *Drosophila*, *Science* 347 (2015) 1265-1269.
- 27) J.E. Villanueva, C. Livelo, A.S. Trujillo, S. Chandran, B. Woodworth, L. Andrade, H.D. Le, U. Manor, S. Panda, G.C. Melkani, Time-restricted feeding restores muscle function in *Drosophila* models of obesity and circadian-rhythm disruption, *Nat Commun* 10 (2019) 2700.
- 28) K. Oishi, M. Shiota, K. Sakamoto, M. Kasamatsu, N. Ishida, Feeding is not a more potent Zeitgeber than the light-dark cycle in *Drosophila*, *Neuroreport* 15 (2004) 739-743.
- 29) A. Prabhat, T. Batra, V. Kumar, Effects of timed food availability on reproduction and metabolism in zebra finches: Molecular insights into homeostatic adaptation to food-restriction in diurnal vertebrates, *Horm Behav* 125 (2020) 104820.
- 30) J.F. López-Olmeda, E.V. Tartaglione, H.O. de la Iglesia, F.J. Sánchez-Vázquez, Feeding entrainment of food-anticipatory activity and *per1* expression in the brain and liver of zebrafish under different lighting and feeding conditions, *Chronobiol Int* 27 (2010) 1380-1400.
- 31) J.F. Paredes, J.F. López-Olmeda, F.J. Martínez, F.J. Sánchez-Vázquez, Daily rhythms of lipid metabolic gene expression in zebra fish liver: Response to light/dark and feeding cycles, *Chronobiol Int* 32 (2015) 1438-1448.

データ駆動型プレジジョン栄養学の現状と時間栄養学の活用

阪野朋子¹、内田友乃²、池田彩子³、小田裕昭^{4,5}

1. 名古屋女子大学短期大学部
2. 愛知学泉大学
3. 名古屋学芸大学
4. 名古屋大学大学院生命農学研究科
5. 責任著者

■ 要旨

ゲノム解析を通して個人の特性を決められるようになった後、網羅的なマルチオミックス解析方法が開発された。さらに情報技術やAI（人工知能）の発達によって精密な個別化が可能になり、健康のアウトカムに最適な食事を提供できるようになってきた。このような栄養学をプレジジョン栄養学と呼ぶ。これまで主に生物学的な情報を個別化に利用してきたが、最近ではウェアラブルデバイスなどから得られる身体情報を利用することによって個別化するという試みが多くされている。このように集積した個人のビッグデータが牽引役となっていくことをデータ駆動型という。これまでとは180度異なった栄養学のアプローチである。体内時計は健康に重要であるだけでなく、一度回り始めると一定期間回り続ける「体質」であり、個人を特徴づけた個別化情報でもある。生物リズムの総体として捉えるリズムームは重要な「体質」である。特に代謝の体内時計は食習慣と深く関わり、食を通して変えられる「体質」である。時間栄養学的に体内時計を制御することは、プレジジョン栄養学において重要な戦略となる。

■ はじめに

個別化栄養学の必要性が唱えられるようになってから久しい¹⁾。当初はヒトゲノムプロジェクトが終了し、ゲノム解析を通して個人の特性をはっきりとさせる研究が主であった。個別化栄養学は、これまでオーダーメイド栄養学、テーラーメイド栄養学ともいわれてきた。しかし、個人のゲノム情報がわかったとしても、それがどのような栄養介入に結びつくのかわかっていなかった。その後、ゲノム情報以外の網羅的オミックス解析が開発され、個人の特性を精密に決める技術革新が行われてきた。さらに腸内細菌叢の健康への影響がわかるにつれてその重要性が認識され、マイクロバイオーームも最も重要な網羅的な個別化情報になってきた²⁾。そして、それらの情報をAIが素早く処理し、高速通信技術によりアドバイスを容易に提示することが可能になってきている³⁾。このように集積した膨大なビッグデータを元に個人に最適化させる栄養学を進めるデータ駆動型栄養学の可能性が見えてきた^{4,5)}。この新たな個別化栄養学の試みは先進栄養学、精密栄養学、プレジジョン栄養学と呼ばれるようになってきている。プレジジョン栄養学の大きな特徴は、まず様々な情報を取得し、多面的に解析して、データが牽引する（データ駆動型）の栄養学を構築しようとする試みである⁴⁾

5) (図1)。これは、従来の栄養学のように、まず栄養学的知見（これをここではルール、法則と呼ぶ）をすべての人に当てはめようとする「ルール指向型」ではなく、個別のビッグデータの解析結果を重視するものであり、視点を180度転換させるものである。本総説では、データ駆動型プレジジョン栄養学の現状を解説し 現在抱えている問題点や今後の課題を解説する。そして時間栄養学のプレジジョン栄養学への活用を述べる。

■ 個別化栄養学が求められている

実践栄養学では、多くの国で一般化された集団に対応させた食事ガイドラインが策定されてきた。日本では主に集団に対応した「日本人の食事摂取基準」がある⁶⁾。栄養学研究の集大成であり、実践の場面では、ガイドラインのルールを演繹的に個人にあてはめる「ルール指向型」であった。これらのガイドラインは世界中で成功を収めてきた。これは一般化されて、一律に指導するものであり、オーダーメイドに比べると、ちょうどフリーサイズの栄養学ということもできる。これらのガイドラインは、特に栄養素が不足していた「不足の栄養学(不足に対応した栄養学)」の非常に有効な手段として成功してきた。しかしメタボリックシンドロームや生活習慣病のように、栄養素の不足が原因ではなく、むしろ過剰が問題となる「過剰の栄養学(過剰に対応した栄養学)」に時代が変わって、食事ガイドラインの有効性には疑問が呈されるようになってきた⁷⁾。このような状況で、「日本人の食事摂取基準」では2015年版ではじめて生活習慣病の重症化予防に対応するようになった。また、現在の特定健診、特定保健指導が体重低下や心血管疾患の低減にあまり有効でないこともわかってきた⁸⁾。食事ガイドラインがある程度個別化されているとはいえ、一律の指導の枠組みはあまり機能していない。栄養素の不足には個人差が大きくないため集団向けのガイドラインが有効だが、過剰となった場合には個人差大きいため個別化した方が有効であることを示している。

■ プレジジョン予防医療：データ駆動型プレジジョン栄養学

プレジジョン医学は、オバマ元アメリカ大統領の一般教書演説によって広く知られるようになった。ゲノム情報を使って個人対応させた精密医療を推進しようとするものである。医学の分野では早くから特定の遺伝子の変異によって疾患が発症する遺伝病や遺伝子の変異による特定疾患への感受性がよく研究されてきた。またSNPsに代表されるようなわずかな変異が環境因子と相互作用してある疾患になりやすさ、いわゆるゲノムに由来する「体質」も膨大な数が調べられるようになってきた⁹⁾。変異した遺伝子の蓄積により発症するがんでは、薬剤感受性などが詳細に調べられ、2019年から日本でもがんゲノム医療に保険適用がされるようになった。

医療では、一般に患者にある疾患の症状が現れて病院に行く「単一疾患対応型医療」が主流であった。しかし、生活習慣病の多くは、前病状態が蓄積されてきてはじめて症状が現れるため、症状が現れてからでは完治することが困難であり、予防に重点を置いた医療が行われるようになってきた。特定健診に代表されるスクリーニング型の予防医療が始まった。また、症状が現れていない未病状態でどのような疾患が起こるか推測しなければならぬため、様々な情報を集めて様々な疾患に対応する必要がある（「多疾患対応型医療」）。

一方、従来の栄養学は、これまでの知見が集積されたガイドラインを個人あてはめようとする「ルール指向型」であった。しかし、生活習慣病やメタボリックシンドロームのような多疾患対応型の予防医療の一翼を担う栄養学では、栄養素が不足しているわけではないため、単独もしくは複数の栄養素摂取を一律に指導するのは難しい。

このように未病状態から多疾患に対応するのは、まだ起きてない病気を予想することに近いため、個人の属性や体質を明らかにして精密に対応することが鍵だと考えられるようになった。ビッグデータの時代になり個人の情報が網羅的に集められるようになり、これらのデータから個人の特性を明らかにできるようになってきた。これらのデータは理屈上どのようなアウトカム（成果）にも関連付けられることができるため、それぞれの人の個別のアウトカムに合わせて計算させることで最適な方法を見つけることができる（「アウトカム指向型」）。予防医療では、アウトカムとして健康を目指すことになると思われるが、得られたビッグデータが駆動力となって疾患の初期症状を発見したり、その予防法を提案することになる。そして、その人に最適な食事を提案することになる。栄養学では、ビッグデータ駆動によるアウトカムを目指す「アウトカム指向型」への変換は、大きな変革を意味する。

普段の食生活では、何を食べるかは全く個人の自由であり、実生活においては個人の嗜好が最も重要な要素になる。すでに疾患が発症した後では、患者の判断を尊重するとはいえ、医療の選択肢は無限ではない。しかし、未病状態では、従来の「ルール指向型」方法で指導することは極めて困難である。栄養の難しさは個人の自由度が大きいことにある。したがって、個人の自由度を認め、嗜好性に合わせてオーダーメイドの食事提案がされて、ほとんど意識をせずに行えることが重要になってくる。

■ プレシジョン栄養学のモデル型

プレシジョン栄養学、個別化栄養学については、すでいくつかのコンセプトが提案されている^{4,5,10,11)}（図1）。プレシジョン医学の考え方を、予防医療の観点で栄養学に導入するというのが、基本的な考えである。プレシジョン医学では、ゲノム解析から始まり、オミックス生物学といわれるような網羅的解析（ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、マイクロバイオームなど）で得られたビッグデータやこれまでの身体検査、質問紙の情報をAI技術によって個人の特性をまず明らかにすることから始まる。そして、その個人に最適な医療を提供するものである。プレシジョン栄養学では、同じようにオミックス生物学で得られた網羅的なデータと身体検査、質問紙、ウェアラブルデバイスからの情報をもとに個人の特性を明らかにする。そして、その個人に最適な栄養や食事を提供し、そのフィードバックを回すことにより、意識しなくても常に健康的な食生活を目指そうとするものである。ただ、どこまでの情報を未病状態の人から採取できるのかが課題である（後述）。プレシジョン栄養学の枠組として、大きく3つに分けられる。1) 個別化するための個人のビッグデータを取得するステップ、2) 個人の特性に合わせた食事や運動を提案するステップ、3) 実際にどのような食事をとっているか評価してフィードバックするステップである。この枠組が巡回することによってよりその人のライフスタイルにあったプレシジョン栄養学が実践されることになる。これまでの研究では、1) の個人のビッグデータを取得して個別化することに主眼が置かれてきた。

データ駆動型個別化栄養の実践例は未だ多くない¹²⁻¹⁵⁾。Zeeviらは、個人差の大きい食後血糖値の上昇に与える食事因子の影響を検討し、初めてデータ駆動型個別化栄養の有効性を示した。食後血糖値の上昇は食品の糖質によって影響を受けるが、同じGI値の食品であっても食後血糖値の上昇には個人差が大きい。そこで彼らは、「データ駆動型」で「アウトカム指向型」の栄養学を実践した。食後血糖値上昇というアウトカムに対して、常時血糖測定のほか、マイクロバイーム、身体測定データ、問診データをAIが解析してルールを導き出して個別化対応させた。そして、AIにより個人に最適化された食事提案を行った。予想されたように、同じ食品成分でも血糖値が急激に上がる人や全く変わらない人がいた。食品によって個人差の出方もさまざまであり、食後血糖値は消化吸收という比較的単純な経路の結果にもかかわらず、個人の特性（「体質」）の影響がとても大きいことがわかった。次にこの情報を元にAIが計算した食事介入により食後血糖値の急激な増加をほとんど抑えることに成功した。これは、管理栄養士などの専門家による食事提案と遜色のない結果であった。さらにAIがどのように個人差を計算したかを逆算する試みを行い、影響を与える多くの因子の中でマイクロバイームに強い影響力があることを見出した。

他にも、定期的にさまざまなオミックス、臨床検査、画像診断、ウェアラブルデバイスからのデータを取得し、そこから多くの疾患の発症予測ができることが報告されている。その研究では、行動変容に成功したケースも見られ、食事と関わり合いのある個人差にマイクロバイームの影響が大きいことが示された。また、微量栄養素サプリメントの介入と各人の応答能をAIに計算させて個人対応させることに成功した例もある。

■ 個人の体質とは：個人差を決める因子

疾患の発症は、環境因子と遺伝因子が異なる割合で影響するといわれている。遺伝病と異なり、肥満やメタボリックシンドローム、生活習慣病は食事などの環境因子の影響が強いと考えられている。ところが、上述の食後血糖値上昇に見られるように、食事に対する応答にも個人差が大きい。そして、この大きい個人差は、遺伝子変異、特にSNPsと環境因子とが絡み合っている⁹⁾。ゲノム情報によって個人差が明らかになることが期待されたが、ヒトの遺伝子は99.9%同じであることは分かっており、SNPsだけでは代謝や生活習慣に関わる個人差をすべて説明することは難しいことが想像されていた。そこで他のオミックス生物学を組み合わせたマルチオミックス解析により、個人差が説明できる可能性が考えられた。ゲノムについては、エピゲノム修飾が後天的にゲノムに書かれる情報であり、長年の生活習慣を反映する可能性もあるため今後はエピゲノム解析も必要だろう。一方、これらのオミックス解析は、時間と労力がかかるため、現実的な課題もある。ゲノム情報はほとんど変化しないため、一生に何度も測る必要はないが、エピゲノムやオミックス解析は、どれくらいの頻度で行って、サンプルは血液なのか、どの臓器からサンプルを取得するのも課題になる。すでに述べてきたように、腸内細菌叢が疾患に重要な役割を果たすことが次々を明らかになり、個人差を決める因子としても重要であることがわかってきた。マイクロバイームは、他のオミックス解析に比べその多様性は圧倒的に大きい。非常に大きい個人差はむしろマイクロバイームの多様性の方が量的にも説明しやすい。特に食事と関係する個人差はマイクロバイームに由来する可能性は高い。

■ 体質としての体内時計 概日リズムと健康

これまでの時間栄養学の知見から、体によりスマートな食スタイル食生活（SNS: Smart Nutr Style）とはどういったものなのか。簡単にいえば、活動期に食べて休息期に食べない、昼夜のメリハリの規則正しい食生活である¹⁶⁻¹⁹。規則正しい食生活や適切は栄養素のタイミングは、多くの疾患予防に結びつくことが次々と明らかになってきている。時間栄養学の成果は、他の総説や本に多く紹介されている¹⁶⁻²¹。典型的な例が朝食である。活動期の最初の食事である朝食は体内時計の同調に重要である^{22,23}。十分な絶食をしていないときの朝食は、同調効果は少ないだろう。また、夜食は肝臓の時計をかえって悪化させる方向に調整させてしまう。朝食に関する観察研究では、朝食の利点が得られることが多い²⁴。しかし、介入研究では、有益な効果は必ずしも示されないことが多い。これは、実験手法に問題もあるかもしれないが、朝食それ自身に特別な効果があるというよりも、それを食べ続けているという習慣が作り出す効果と考えられる。つまり、朝食は健康的な「体質」を作っている。

体内時計は健康体質に直結する重要なパラメーターであり、ゲノム情報や健康診断の値と同様に重要な個別化情報である。概日時計は、遺伝子に書かれた内在的な時計であるため、いったん同調を受け回り始めると、その後はリズムを刻み続ける時計である。地球の裏側に移動した場合の時差ボケも、1週間ぐらいで現地時間に慣れてくる。食事による体内時計の時差調節も消化器系では1週間ほど、遅い臓器では数週間かかることが知られている。つまり、体内時計は食事によって制御される短中期的な「体質」であり、食事タイミングの介入によって改善可能な「体質」である。体内時計という短中期的な体質の乱れが、長い期間続くと疾患につながる可能性がある。このように食事のタイミングは、健康体質や体質改善の鍵である。

■ 生体リズムの網羅的な総体である”リズムーム” —生体リズムのビッグデータ化—

体内時計が、体の状態を表す「体質」の一つであることを述べてきたが、生物のもつ多くのリズムは、医学や健康科学の分野では古くから広く利用されてきた。臨床で使用される心拍数、心電図、脳波、呼吸、体温、血圧などの他にも、概月周期、概年周期など非常に多くのリズムが私たちの身体の中に存在している。すでに単独での診断技術、解析方法も確立しているリズムもあるが、ビッグデータとしては利用されていない。これら秒から年にいたる時間軸の生体リズムを総体として考えたリズムーム（rhythome）は、個別化予防医療である健康科学に利用可能である^{18,19}。従来の確立した解析法に加え、リズムを三角関数、フーリエ変換などで定量的な数値に置き換えることで、他のデータと関連付けることが容易になり、データ駆動型の健康科学への活用が期待される。

多くのリズムは非侵襲的な方法により取得することができ、特にウェアラブルデバイスとの親和性が高く、効果的に利用できるはずである。最近になりウェアラブルデバイスが急速に普及し、リアルタイムに活動量やエネルギー消費量、心拍数、睡眠時間を取得し多くの生体リズムを得ることができる。近い将来、血圧や血糖値も精度良く測定できるようになり、網羅的なリズムームも利用できるだろう。

■ 体内時計の可視化による健康科学への応用

ほとんどの人は規則正しい生活が良いことを知っていながらも、現代社会では難しい場合も多い。活躍しようとするほど不規則な生活になる皮肉な状況である。そこで、自分の体内時計を見える化して、健康に結びつけたいわけであるが、時間栄養学はまだ臨床の場面で十分に活用される状況になっていない。その原因はヒトの体内時計を調べるのが難しいからである。ヒトで体内時計を測ろうとすると、数時間おきに採血して白血球の時計遺伝子の発現リズムを調べたり、コルチゾールのリズムを測ることになる。侵襲性であるだけでなく、1日に何回か採血しないとイケない。侵襲性の低い方法として、数時間おきに髪の毛を数本抜いてその毛根細胞の時計遺伝子を測定する方法も報告されている。侵襲性の問題や手間がかかるのが現実的課題となる。やはり、非侵襲性的方法として、スマートフォンやウェアラブルデバイスなどを使った体内時計を見える化することが現実的のように思われる。そこで、私たちは、食事のタイミングを簡単に記録することによって体内の代謝のリズムを推測するスマートフォンのアプリを作成した（「時間栄養学時計」）（図2）。食事のタイミング、排便、排尿などの時刻に画面をタップして記録し、体重を入力すると、体内時計（代謝リズム）、腸活時計、睡眠時計、活動時計を計算してくれるアプリである。これを使用することでおよそその体内時計を可視化することができる。つまり、これが今の自分の「体質」であることがわかる。もし乱れていれば食生活を見直して改善することができる。このアプリは、メタボリックシンドロームの特定保健指導や、糖尿病の食事指導にも使って、時間栄養学的な栄養介入が実現される可能性がある。現在、非侵襲性的なカロリーセンサーや血糖値センサーなどのデバイスも開発されつつあり、摂食タイミングも自動で管理されるようになる。そうすれば手間が省け意識せずに体内時計を見える化できる日は近い。

■ データ駆動型プレジジョン栄養学の課題

1. プレジジョン栄養学に使うことができるビッグデータはまだ少ない

すでに述べてきたように、個別化する方法やその技術は眼を見張るものがある。プレジジョン医学の主流であるゲノム解析やオミックス解析は、現時点では時間や労力、費用がかかる場合が多く、未病の人を対象とした予防医療において利用するには費用対効果のバランスが良くない。また、未病に人が面倒なことをわざわざすることは期待できない。したがって、プレジジョン栄養学に多くの個別化情報を利用するのは現時点では難しい。まずはすでに日常的に行われている定期健診などのデータを利用することが現実的である。また非侵襲性的な観点からウェアラブルデバイスによる情報収集が現実的である。しかし、まだ共通プラットフォームができていないため、第三者がデータを自由に使用することができていない。食事履歴や食の嗜好性などFFQは重要な個人ビッグデータである。アンケート法による食事記録は短期間では良いが日常的に行うのは難しい。そのため、カメラで撮影して食事履歴と栄養素などを解析するサービスなどが始まっている²⁵⁾。まだ、精度や共通プラットフォームがないことの問題を抱えている。このようにまだプレジジョン栄養学に利用できるビッグデータは多くないが、プラットフォームの共通化は比較的早く対応できる可能性があり、期待

したい。解析精度を上げるために、これまでは測定法・解析法の改良が主に行われてきた。しかし、ビッグデータを使うプレジジョン栄養学の場合、一つ一つデータの精度が必ずしも高くなくても、多面的な多くのデータを使うことで精度を上げることができる。

2. アウトカムの設定が難しい

すでに述べてきたように、プレジジョン栄養学のアウトカムは、健康を維持し、健やかな加齢と高いQOLのある食生活である。アウトカムの設定はそれほど難しくないと考えてきた。しかし、実際に行おうとすると意外と難しい。概念的なアウトカムでは評価できず、定量的なアウトカムでなければならない。そして、測定に時間と労力のかかるアウトカムでは、予防医療としてのプレジジョン栄養学に使うことができない。さらにアウトカムは、ライフステージによって刻々と変化していくものである。子供の頃は感染症への抵抗性、成人期・中年期ではメタボリックシンドロームや生活習慣病予防、老年期ではフレイル予防・サルコペニア予防・健やかな加齢などと変化していく。さらにアウトカムは、いわゆる生物学的な健康だけに限らない。高いQOLを保つために、多くの項目がアウトカムになりうる。学業成績や、スポーツパフォーマンスなどもライフステージで変化するアウトカムである。いずれのアウトカムも簡単に定量化するのが難しく、現実的なアウトカムにできない。現時点では誰でもすぐに調べられるアウトカムとして、体重があげられる。ダイエットを希望する人が多いものの、今はこれぐらいしかアウトカムとして設定しづらい状況になっている。とは言っても、すでに述べてきたように、アウトカムは理屈上どんな項目も設定することができる。したがって、プレジジョン栄養学の考え方の応用範囲は広く、行動変容をアウトカムに設定すれば、プレジジョン行動変容も可能になる。

3. プレジジョン栄養学の実践プラットフォームがない

プレジジョン栄養学では、ビッグデータによって個別化をした後、食卓にプレジジョン栄養学を提供する必要がある。まずは各人の個人差や体質をその人に知らせて、嗜好に合わせて食事を提案して介入する（介入システム）。そして、その人が実際に何を食べたか追跡し評価して（評価システム）、新たな提案をするサイクルを回すことになる。多人数の未病人が意識せずに見えるためには、インターネットを利用して、Webやモバイルデバイスでインターフェイスにすることになる。

介入システム： インターネットのWebを利用した、ヨーロッパ7カ国による国際的な「Food4Me」プロジェクトによる実験が行われている⁴⁾。食事ガイドラインに食事履歴（FFQ）、身体測定、血液検査を使って、個人対応させるレベルを4第階に分けて、その効果を見たものである。集団をサブタイプ（メタボタイプ）に分類できることや、遺伝子型と栄養介入の関係も明らかにされつつある。これは、「ルール指向型」のアプローチではあるが、インターネットによる大規模な介入がどの程度の効果があるか調べる実証実験である。

私たちのグループも、性別、年齢、身体計測値、健康診断結果、生活活動強度など比較的容易に得られるデータを長期、中期、短期的な因子に分けて、個人の特性による個別化を行った。この方法は、既存のデータを使ってサブグループに類型化する試みである^{26,27)}。この方法によってすべての人は、100万通りのサブグループに類型化できることを示した。つま

り既存のデータであっても、類型化により簡単に限られた数字に絞り込み個別化できる。その類型化によって個別化した個人に必要な栄養素を決定し、パーソナルな食事摂取基準を計算できるようにした。それを誰でも簡単に計算できるようにWebツールとして「N式パーソナル食事摂取基準」を開発し公開した²⁸⁾。例えばメタボリックシンドロームや生活習慣病の可能性のある人には、健康になるように最適化された食事摂取基準が提供される。そのパーソナルな食事摂取基準も有限な数（約15万通り）に絞られる。そして、それに対応するメニューを提案するシステムの構築を試みている。この健康食メニューは個別ディッシュの組み合わせで構成しており、計算上およそ3000万食の組み合わせを用意すれば、すべての人に健康食メニューを毎食提供できることになる。健康的な主菜、副菜など個別ディッシュには、すべての栄養素情報だけでなく旬や食べ合わせなど属性が入れられており、食の嗜好性を反映できるようになっている。現在、個別ディッシュデータベースの構築を行い、その一部はブログで紹介している²⁹⁾。

ところが、ゲノム情報を含め個別化した人への有効な栄養介入のエビデンスはほとんど存在していない。つまり、個別対応された人がどのような食事をしたら、前病状態を改善することができるか明らかになっていない。そのため、個別化しても介入は一律の「ルール指向型」にならざるを得ないのが現状であり、その介入の効果は期待できない。そこで、個別化情報のポイントを拾い出し、それに合わせて介入ポイントに強弱をつけて指導することで効果があげられることが報告されている³⁰⁾。「データ駆動型」による個別化が行われるようになれば、エビデンスに基づいて介入できるが、それまでは従来の「ルール指向型」の指導を個別に強化する方法によることになる。

評価システム： 個別対応した健康食を提供した後は、実際に食べたものを追跡して評価する必要がある。食べた食事の成分を化学分析することは不可能なので、どのような方法も近似の仕方が異なるだけである。めざましい画像解析技術とAI技術の進歩からスマートフォンのカメラから量や栄養素計算までできるようになってきている。私たちは、食べたものをスマートフォンにしゃべることによって食事を記録する音声認識法を構築している。音声認識では、食べる前に写真を取らなくてよく、食事データベースの構築により高い精度を確保できると考えている。情報技術を使った記録法では、食事データベースが構築されるに従って精度が上がることになる。

上記のようなリアルタイムの食事調査は、その日に食べたものはわかるものの、長期に継続しない限り、嗜好性やその人の食行動を調べるのが難しい。以前から使われているFFQによる食事調査では、実際に食べたものの評価に用いるのは難しい上、時間と労力がかかる。しかし、FFQには行動変容に必要な嗜好性などの情報が多い。そこでクラウドを使って簡便なデジタルFFQを構築している。デジタルFFQでは、最初に簡単なアンケートをとるが、その後は少しずつ質問をしていく。同時にリアルタイム食事調査のデータを取り込むことで、少しずつFFQとしての精度を上げるものである。デジタルFFQは、リアルタイム食事調査と従来のFFQを融合させた中間に位置し、インターネットを使用してその人の食事だけでなく食スタイルや嗜好性などを評価できるシステムになると考えている。

■ おわりに

個人のビッグデータを駆動力として用いて、健康というアウトカムに向かって栄養学をすすめるプレジジョン栄養学を概説してきた。主に集団を対象とした食事ガイドラインが、過剰の栄養によるメタボリックシンドロームや生活習慣病の予防に十分に効果を発揮していないと評価されているが、プレジジョン栄養学はそこを補う手段として期待されている。それにとどまらず、データ駆動型プレジジョン栄養学は、もっと大きな可能性を秘めている。アウトカムを自由に設定できるだけでなく、また本人の努力に期待するのではなく、傍に寄り添い意識せずに実現できるシステムという優れた特徴を有している。

食の好みは一度出来上がるとなかなか変わらないことが知られている。長い習慣も変えることは難しい。その食の好みや習慣が良くないとわかっている場合でも、本人の努力に期待するだけでは行動変容は難しい。「ルール指向型」で教育効果に期待するだけではなく、介入の仕方を個別化して、自然に長く続けられるシステムが成功の鍵であろう。ウェアラブルデバイスやデジタルFFQなどから無理なくデータを取得し、データが駆動した個別化方法により栄養介入すれば、意識しなくても無理せず行動変容へ導くことが可能になると期待される。

■ 参考文献

- 1) 合田敏尚、岡崎光子責任編集. テーラーメイド個人対応栄養学. 2009: 建帛社
- 2) 野間口達洋、村上慎之介、福田真嗣. マイクロバイオーム・ベースド・プレジジョン栄養学. 臨床栄養 2020; 137: 320-326.
- 3) 中江悟司: IoT技術がもたらすプレジジョン栄養学の展望. 臨床栄養 2020; 137: 327-333.
- 4) 小田裕昭、阪野朋子、内田友乃、池田彩子. プレジジョン栄養学が拓く未来の健康栄養学 -個人対応型オーダーメイド栄養学を可能にする個別化技術と提供システム-. 化学と生物 2020; 58: 309-315.
- 5) 小田裕昭、阪野朋子、内田友乃、池田彩子. プレジジョン栄養学 -個別化栄養の現状と展望. 臨床栄養 2020; 137: 298-305.
- 6) 日本人の食事摂取基準 2020年版. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>
- 7) Bashiardes S, Godneva A, Elinav E, Segal E. Towards utilization of the human genome and microbiome for personalized nutrition. *Curr Opin Biotechnol* 2018; 51: 57-63.
- 8) Fukuma S, Iizuka T, Ikenoue T, Tsugawa Y. Association of the national health guidance intervention for obesity and cardiovascular risks with health outcomes among Japanese men. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1630-1637.
- 9) 西平順、佐藤浩二. プレジジョン栄養学におけるゲノム情報の活用 -食・生活習慣と健康情報および遺伝的背景の関係性解明. 臨床栄養 2020; 137: 311-319.
- 10) Verma M, Hontecillas R, Tubau-Juni N, Abedi V, Bassaganya-Riera J. Challenges in personalized nutrition and health. *Front Nutr* 2018; 5: 117.
- 11) Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *BMJ* 2018; 361: bmj.k2173.

- 12) Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell* 2015;163:1079-1094.
- 13) Berry SE, Valdes AM, Drew DA, et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med* 2020;26:964-973.
- 14) Mathias MG, Coelho-Landell CA, Scott-Boyer MP, et al. Clinical and vitamin response to a short-term multi-micronutrient intervention in Brazilian children and teens: From population data to interindividual responses. *Mol Nutr Food Res* 2018;62:e1700613.
- 15) Rose SMS, Contrepois K, Moneghetti KJ, et al. A longitudinal big data approach for precision health. *Nat Med* 2019;25:792-804.
- 16) Oda H. Chrononutrition. *J Nutr Sci Vitaminol* 2015; 61: S92-4.
- 17) 小田裕昭、中島俊介、孫淑敏. 食事のリズムと脂質代謝. *臨床栄養* 2020; 136: 334-341.
- 18) 小田裕昭、中島俊介、孫淑敏、金多恩. 時間栄養学. *時間生物学* 2020; 26: 21-33.
- 19) 小田裕昭、孫淑敏、金多恩、中島俊介. 時間栄養学. *ルミナコイド研究* 2020; 25: 1-10.
- 20) 香川靖雄、柴田重信、小田裕昭、加藤秀夫、堀江修一、榛葉繁紀. 時間栄養学. 2009; 女子栄養大学出版部.
- 21) 柴田重信編. 時間栄養学 時計遺伝子、体内時計、食生活をつなぐ. 2020: 化学同人.
- 22) Shimizu H, Hanzawa F, Kim D, Sun S, Laurent T, Umeki M, Ikeda S, Mochizuki S, Oda H. Delayed first active-phase meal, a breakfast-skipping model, led to increased body weight and shifted the circadian oscillation of the hepatic clock and lipid metabolism-related genes in rats fed a high-fat diet. *PLoS One* 2018; 13: e0206669.
- 23) Kim D, Hanzawa F, Sun S, et al. Delayed meal timing, a breakfast skipping model, increased hepatic lipid accumulation and adipose tissue weight by disrupting circadian oscillation in rats fed a high-cholesterol diet. *Front Nutr* 2021; 8: 681436.
- 24) 小田裕昭. 朝ごはんの効能. *健康教室* 2020; 841: 99-103.
- 25) 道江美貴子. 食事管理アプリによる個別栄養評価の取り組み. *臨床栄養* 2020; 137: 347-350.
- 26) 小田裕昭、内田友乃、阪野朋子、池田彩子. 「オーダーメイド個人対応型栄養学」実践を可能にするプラットフォームの構築: 健康実現3000万食レシピの提供システムの構築. *信学技報 (電子情報通信学会)* 2013; 113: 63-66.
- 27) 内田友乃、阪野朋子、池田彩子、小田裕昭. 日本人の食事摂取基準のプレジジョン栄養学への活用の試み. *臨床栄養* 2020; 137: 334-339.
- 28) “N式パーソナル食事摂取基準2015年版” <https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~jtaiaman/>
- 29) “健康レシピプロジェクトの料理日記” <https://recipenagoya.blogspot.com/p/blog-page.html>
- 30) Zubair N, Conomos MP, Hood L, Omenn GS, Price ND, Spring BJ, Magis AT, Lovejoy JC. Genetic predisposition impacts clinical changes in a lifestyle coaching program. *Sci Rep* 2019; 9: 6805.

プレジジョン栄養学の全体像

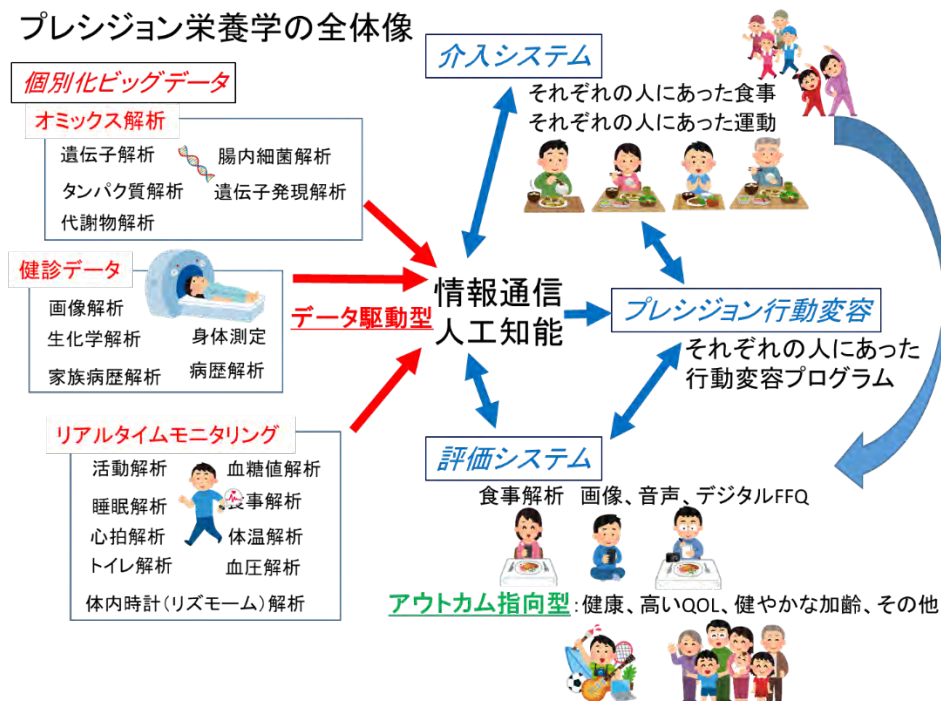


図1 プレジジョン栄養学の全体像

スマートフォンアプリ「時間栄養学時計」

理想的な時計とのズレを算出する

睡眠時計 睡眠中枢時計
 活動時計 活動中枢時計
 代謝時計 メタボ時計、肝臓時計
 便活時計 大腸時計
 美肌時計 皮膚時計(トライアル中)

代謝時計改善によるダイエット(BMI変化)

代謝時計のズレ

代謝時計の乱れを直してBMIの低下につなげる

図2 体内時計の可視化による健康科学への応用 スマートフォンアプリケーション「時間栄養学時計」

時間栄養学研究の最前線 ～Progress in Chrono-Nutrition～ Vol. 1 No. 2

発行 2021年10月18日

日本時間栄養学会事務局

大石 勝隆