

食事時刻がヒトの生体リズムおよび エネルギー代謝調節に与える影響

北海道大学 山 仲 勇二郎
(共同研究者) 同 橋 本 聡 子
同 山 田 淑 子
同 本 間 研 一

Effects of Restricted Meal Schedule on Human Circadian Rhythm and Energy Metabolism

by

Yujiro Yamanaka, Satoko Hashimoto,
Yoshiko Yamada, Ken-ichi Honma
Hokkaido University

ABSTRACT

The aim of the present study is to examine whether appearance of pre-meal anticipatory hormone peak and entrainability to daily restricted meal schedule under temporal isolation facility in adult male subjects. Ten subjects were participated in the present study. The subjects stayed in the facility for 15 days. From day 1 to day 2, 3 meals were provided at fixed time (8:00, 12:00, 18:00). Afterwards, meal was provided once a day for 8 days from day 4 to day 11 (restricted meal schedule). During this restricted meal schedule, the subjects were divided into two groups. One group took the meal at fixed time at 18:00. In another group, the time of meal was decided by the subjects themselves. As a result, the pre-meal peak was not detected in plasma melatonin, cortisol, insulin, ghrelin, and leptin in the both two groups. On the other hand, the sleep-wake cycle was entrained to the daily restricted meal schedule with a

period of 24 h, whereas circadian rhythm of plasma melatonin was significantly phase-delayed. These finding indicated that the so-called food entrainable circadian rhythm failed to appear in humans under the present conditions, but the meal schedule act as a potent zeitgeber for the sleep-wake cycle but not for the circadian pacemaker.

要 旨

本研究では、健康成人男性を対象に外界の昼夜変化や時刻情報を排除した時間隔離実験室内でヒトの生物時計機構に他のは乳類で報告されている食事時刻を予知する食事時刻依存性概日リズムが出現するか、規則的な食事スケジュールにヒトの生物時計が同調するかを検証した。実験では、健康成人男性が15日間隔離実験室に滞在し、1日1食の食事スケジュールを8日間おこなった。実験室内の光照度は200lux未満の低照度に設定した。その際、食事時刻を一定時刻に固定した群（食事固定群、5名）と被験者自身が決める群（食事自由群、5名）の2群にわけ、1日1食の食事スケジュールに対する睡眠覚醒リズム、血中ホルモンリズムの変化を調べた。その結果、食事固定群、食事自由群共に、今回調べたメラトニン、コルチゾル、インスリン、グレリン、レプチンには、食事前のホルモン濃度の上昇はみられなかった。睡眠覚醒リズムは両実験群共に実験期間中に有意な位相変化は認められず、24時間周期を示した。血中メラトニンのリズムは、1日1食の食事スケジュール後では両群共に有意に位相後退した。以上より、本実験条件ではヒトの食事時刻依存性概日リズムは発現しないこと、1日1回の食事スケジュールは睡眠覚醒リズムの同調因子として作用するが、生物時計には影響しないことが示唆された。

緒 言

ヒトの行動、体温、ホルモン分泌など生理機能

を長期間にわたり計測すると24時間を1周期とする概日リズムが観察される。概日リズムは昼夜変化のない恒常環境下でも持続する（フリーラン）がその周期は約25時間となる¹⁾。概日リズムは生体内に備わった生物時計により駆動される。生物時計は生体機能の時間的恒常性を維持する体内機構であり、周期的に変化する環境下で生理機能の最適化を図っている。ほ乳類の生物時計中枢は視床下部の視交叉上核と呼ばれる神経核に局在する。近年の生物発光技術を応用した分子生物学的研究により視交叉上核以外の肝臓や筋など全身の末梢組織にも時計遺伝子が発現し、自律振動する生物時計（末梢時計）が存在することが明らかになってきた²⁾。すなわち、ほ乳類の生物時計は中枢時計である視交叉上核と各組織に存在する末梢時計からなる階層的多振動体システムからなり、その内的調和が安定した生体リズムの表出と柔軟な環境周期への同調を保証していると考えられる。

中枢時計である視交叉上核は、外界の昼夜変化といった光情報を同調因子とするのに対し、末梢時計は食事や身体運動といった光以外の環境因子に同調する^{3,4)}。特に食事に対する末梢時計の同調機構についてはよく研究されている。マウスやラットなどの夜行性げっ歯類では、24時間いつでも餌を摂取できる条件下では活動期である暗期に摂食行動がみられる。一方、摂食可能な時刻を昼間に限定する周期的制限給餌を行うと、制限された時間帯で摂食行動をとるようになるだけでなく、1週間～10日ほどで給餌時刻の数時間前から活動量や血中コルチコステロン濃度の上昇が

みられ、従来の暗期の行動やホルモン分泌が抑制される。これらの給餌前の活動亢進は、制限給餌から元の自由に摂取できる条件に移行しても、24時間絶食などの特定の条件下で再現し、給餌前活動亢進の背後に振動機構、食事性概日振動体、が存在することが示されている。また、制限給餌に対する反応は、視交叉上核を破壊した動物でも消失しないことから視交叉上核には存在せず、食事性概日振動体は末梢時計の1つとして存在することが想定されている。

ヒトの生物時計は、外界の昼夜変化に同調し、光により調節されている⁵⁾。しかし、光以外の環境因子がヒト生物時計に作用するか否かについてはこれまで結論は出ていなかった。我々は、これまでに昼夜変化などの環境変化や時刻の手がかりから隔絶された住居型の時間隔離実験室を用いて、ヒトの生物時計が厳密な生活スケジュールや習慣的な身体運動に同調する機構（非光同調）が存在することを報告している^{6,7)}。ヒトの摂食行動は、中枢時計である視交叉上核に支配されると想定されるが、食事性概日振動体の存在についての実験的証拠は未だに得られていない。生活習慣が多様化した現代では、生物時計の支配に逆らい昼夜を問わず活動する生活を強いられる者も多く、生体リズムの乱れがエネルギー代謝調節に影響することが報告されている^{8,9)}。

本研究の目的は、他のほ乳類で認められている食事パターンに同調する食事性概日振動体の存在をヒトにおいて検証すると共に、食事パターンが睡眠覚醒リズムやエネルギー代謝調節に影響を与えるか否かを光環境や気温湿度を統制した住居型隔離実験室において明らかにすることである。

1. 研究方法

1.1 被験者

被験者は、健康成人男性10名〔年齢 23.2 ± 2.9 歳、身長 172.7 ± 4.5 cm、体重 68.7 ± 4.2 kg、Body

Mass Index (kg/m^2) 23.1 ± 1.3] である。被験者は、事前に問診票により循環器疾患、内分泌疾患、精神疾患の既往歴がなく、現在治療中の疾患がないこと、深夜アルバイトへの従事、4週間以内の時差地域への海外渡航歴がないことを確認した。また、医療機関において血液・尿生化学検査を行い、異常がないことを確認した。

本研究は、北海道大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施された。また、実験に先立ち、全ての被験者に本研究の主旨、実験内容を詳しく説明し、実験参加に対し文書による同意を得た。

1.2 住居型隔離実験施設

実験施設は、被験者が居住する隔離実験室と隔離実験室内の照明やデータ収集をするための操作室からなる。隔離実験室は、約24㎡、天井の高さが2.3mで、実験室は居室とトイレ・シャワー室、そして外部への通路となる前室の3つの部分からなっている。窓はなく、外の光は入らない。壁、床、天井はすべて防音性の素材で覆われ、100db以下の音は遮断する。前室には冷蔵庫が置かれており、被験者の食事提供に利用する。実験室内の照明は、天井に設置された白色蛍光灯より提供さされる。室内には、ベッド、勉強机、安楽椅子、電子レンジ、冷蔵庫、CDプレーヤー、ビデオデッキが置かれている。時刻の手がかりとなる時計、ラジオ、テレビ等は置いていない。被験者は実験期間中、時計、携帯電話、パソコン等の電子機器、通信機器を実験室内へ持ち込むことはできない。

1.3 実験スケジュール

実験開始2週間前より自記式の睡眠日誌と腕時計型行動測定計 (Actiwatch-L, 米国, ミニミッター社製) を用いて被験者の実験開始までの睡眠覚醒リズムを測定した。被験者は、実験開始日の17時までには時間隔離実験室に入室し、15日間住居型隔離実験室に滞在した。実験室内でのス

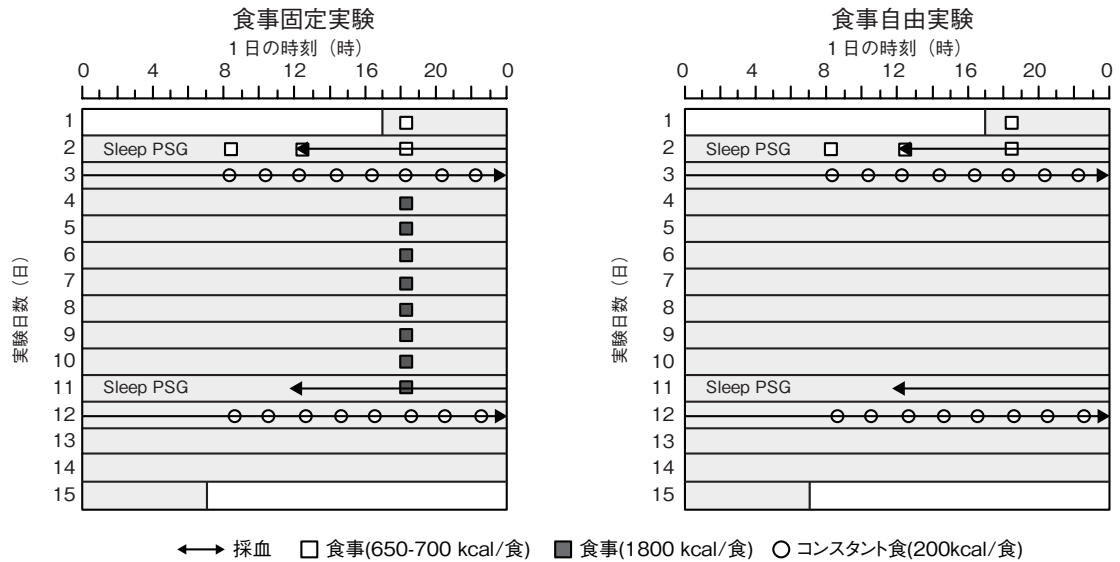


図1 隔離実験室内での実験スケジュール

スケジュールを図1に示す。実験室内の光照度は、覚醒時にはヒト生物時計の光同調の影響を排除するため被験者の目の高さで200ルクス未満の低照度、就寝時には約0ルクスとした。実験期間中、被験者の睡眠時間は制限せず、被験者自身のリズムで生活するよう指示した。ただし、昼寝は禁止しとした。1回の実験に参加する被験者は、2～3名である。実験期間中の被験者同士の交流はなく、時刻のてがかりからは一切隔離された。

実験1. 食事回数を1日1回とし、食事時刻を1日の一定時刻に固定した実験（以下、食事固定群）

実験1日目～2日目は、1日3回の食事を8時、12時、18時に摂取させた。1回のカロリー量は、約650～700kcalとした。実験3日目は、起床から2時間ごとに200kcalの軽食（カロリーメイト、大塚製薬、日本）を8回摂取させた。実験4日目～12日目までの8日間は、食事回数は1日1回とし、18時に約1800kcalの食事を摂取させた。食事内容は、主食（白米）、主菜・副菜（食卓便、日清医療食品、日本）、汁物、果物あるいは果汁100%ジュース、その他（ヨーグルトあるいは牛乳）

を基本とした。実験期間中、被験者は提供した食事をすべて摂取した。

実験13日目には、再び起床から2時間ごとに200kcalの軽食（カロリーメイト）を8回摂取させた。食事時刻までに被験者が起床していない場合は、食事時刻の30分前に実験者がインターホンにより起床を指示した。実験14日目～15日目は、食事時刻・回数は制限せず、約700kcalの食事を被験者自身のタイミングで摂取させた。血糖値および血中のホルモン濃度を測定するための採血は、実験2日目12時～実験4日目0時、実験12日目12時～実験14日目0時までの36時間、前腕皮静脈下にカテーテルを留置し、1時間ごとに採血を実施した。

実験2. 食事回数を1回とし、食事時刻を自由とした実験（以下、食事自由群）

実験4日目～12日目までの8日間は、食事回数は1日1回とし、被験者の希望する時刻に食事を摂取させた。その他の実験スケジュールは、実験1と同じである。

1. 4 測定項目

1. 4. 1 睡眠覚醒リズム

被験者の睡眠覚醒リズムは、実験室内のベッド下部に設置された圧センサー、ベッドランプ（就寝時にベッドランプを消すように指示した）により測定した。測定データは実験操作室のパソコンへ有線で転送され、被験者の状態をリアルタイムに観察することが可能である。また、実験期間中は非利き腕に腕時計型行動測定装置を装着して生活させ、実験終了後にデータをダウンロードし解析した。

1. 4. 2 深部体温リズム

実験期間中、被験者の直腸温を測定するため、有線サーミスタープローベ(401-J, 日本, YSI社製)を肛門より約10cm挿入し直腸温を排便およびシャワー時を除き、30秒間隔で連続測定した。

1. 4. 3 血糖値

実験2日目12時～4日目0時、実験12日目12時～14日目0時に留置カテーテルによる1時間ごとの連続採血を36時間行い、全血約2 μ lを血糖自己測定器（アキュチェックコンパクトプラス, 日本, ロシュ・ダイアグノスティックス社製）を用いて血糖値を測定した。

1. 4. 4 血中ホルモンリズム

採血した血液（約5ml）直ちに遠心処理（4℃, 20分, 3000rpm）し、血漿部分を分離、ホルモンアッセイまで-30℃で冷凍保存した。本研究では、メラトニン、コルチゾル、レプチンの濃度測定にはラジオイムノアッセイ法、インスリン、グレリンの濃度測定にはELISA法により行った。

1. 4. 5 体重

実験期間中、起床時および就寝前に体重を測定した。

1. 5 データ解析方法

1. 5. 1 睡眠覚醒リズム

上述のベッド圧センサーを用いて測定した睡眠

覚醒リズムから判定した就寝位相を睡眠覚醒リズムの指標とし、実験期間中の位相変化量を解析した。

1. 5. 2 血中メラトニンリズム

1時間間隔で測定した血中メラトニンリズムデータを3時間の移動平均処理を行い、既報の幾何学的方法⁷⁾を用いて、頂値位相を計算し、1回目と2回目の頂値位相の位相変化量を解析した。

1. 5. 3 食事時刻依存性概日リズム

食事固定群はスケジュールで定めた食事時刻（18時）、食事自由群は被験者自身が選択した食事時刻の3時間前からのコルチゾル濃度と通常の食事条件時の濃度を比較することにより食事時刻依存性概日リズムの存在を検証した。

1. 5. 4 インスリン濃度

食事習慣がエネルギー代謝調節に与える影響を検証するため、スケジュールで定めた食事時刻前（空腹時）、食後1時間、2時間のインスリン濃度を比較した。

1. 6 統計処理

時系列データの解析には繰り返しのある分散分析および対応のある t 検定により解析した。各ホルモンのリズム有意性は一元配置分散分析により解析した。実験群間の平均値の差は、対応のない t 検定により解析した。有意水準は、 $P<0.05$ に設定した。

2. 結果

実験期間中の睡眠覚醒リズムとメラトニンリズムピーク位相を示したアクトグラム、血中メラトニンリズム、コルチゾルの典型例を図2に示す。

2. 1 睡眠覚醒リズム

実験室内のベッド圧センサーから判定した被験者の就寝時刻位相を繰り返しのある分散分析（主

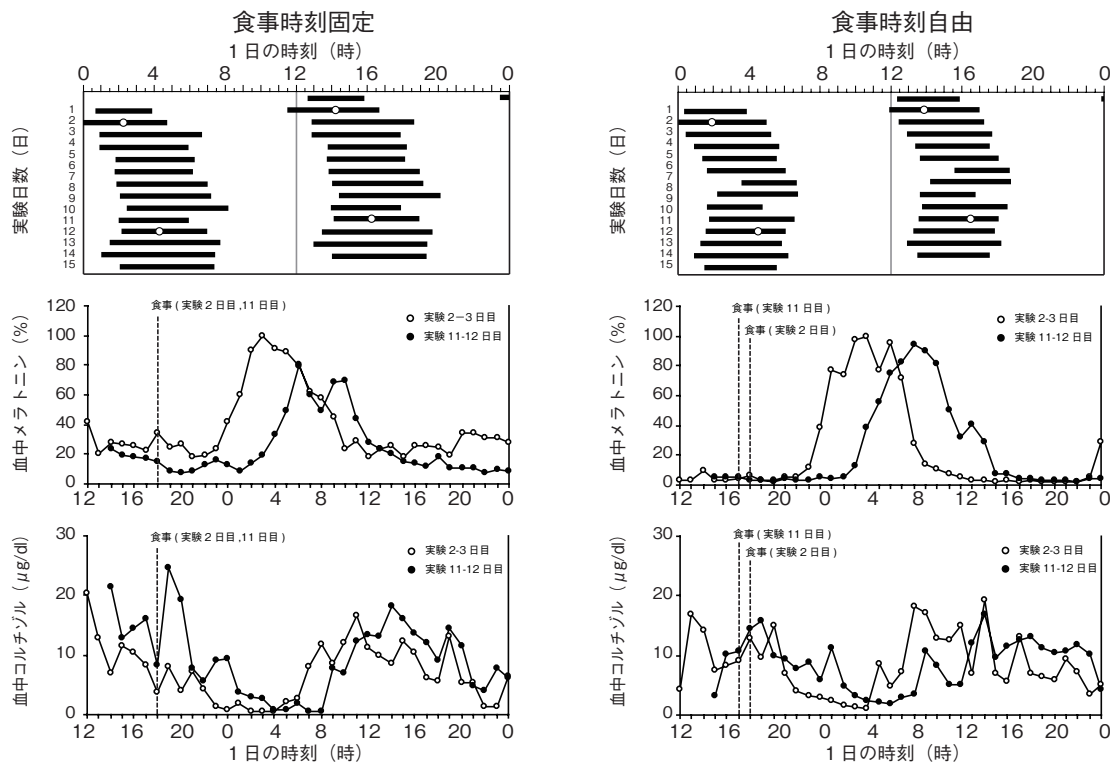


図2 実験期間中の睡眠覚醒リズム、メラトニン、コルチゾルリズムの典型例

実験期間中の睡眠覚醒リズムとメラトニンピーク位相の推移(上) 黒いバーは被験者の睡眠時間帯、白い丸はメラトニンリズムピーク位相を示す。食事時刻固定群(左)、食事時刻自由群(右)共に、1日1回の食事スケジュール期間中には睡眠覚醒リズムのフリーランが阻止されている。実験2日目と実験11日目に測定した血中メラトニン(中)、コルチゾルリズム(下)の典型例。食事時刻固定群(左)、食事時刻自由群(右)共に、1日1回の食事スケジュール後ではメラトニン(中)およびコルチゾル(下)リズムは位相後退している。また食事時刻(破線)前のコルチゾル濃度は、1日1回の食事スケジュール後においても食事前のコルチゾル濃度の上昇は認められていない。

効果：実験日数)により解析した結果、食事固定群、食事自由群共に実験期間中の就寝時刻には有意な変化は認められなかった。また、1日1回の食事を24時間周期で摂取するスケジュール期間(実験4日目から11日目)の就寝開始位相のフリーラン周期の平均値は、食事固定群では 24.0 ± 0.2 時間(平均 ± 標準偏差)、食事自由群では 24.1 ± 0.5 時間であり両群共に24.0時間とは有意な差は認められなかった。

2.2 メラトニンリズム

メラトニンリズム頂値位相の実験2日目(1日3回の食事スケジュール)から実験11日目(1日1回18時の食事スケジュールの最終日)にかけての位相変化量を比較したところ、食事固定

群では -2.4 ± 1.4 時間、食事自由群では -3.2 ± 2.3 時間であり、両群共に有意に位相後退していた($P=0.02$, $P=0.03$, 対応のある t 検定)。両群間の位相後退量には有意な差は認められなかった。位相変化量から計算したメラトニンリズムのフリーラン周期は食事固定群では 24.3 ± 0.2 時間、食事自由群では 24.4 ± 0.3 時間であり、両群共に24時間に比較して有意に長い周期を示した($P=0.02$, $P=0.03$, 1標本の t 検定)。

2.3 コルチゾルリズム

食事固定実験では、1日1回18時の食事スケジュールにより食事誘導性概日リズムが形成されるかを実験2日目での食事時刻の3時間前(15時)から食事時刻(18時)までの4時点のコルチゾ

ル濃度を基準値とし、実験11日目の同時刻でのコルチゾル濃度との差の有意性を検討した。その結果、食事3時間前から食事時刻までのコルチゾル濃度に有意な変化は認められなかった（実験2日目 vs. 実験11日目：15時 $11.9 \pm 4.1 \mu\text{g/dl}$ vs. $11.7 \pm 3.3 \mu\text{g/dl}$, 16時 $15.2 \pm 6.2 \mu\text{g}$ vs. $11.7 \pm 4.5 \mu\text{g/dl}$, 17時 $10.6 \pm 4.1 \mu\text{g}$ vs. $12.2 \pm 5.9 \mu\text{g/dl}$, 18時 $8.9 \pm 5.3 \mu\text{g/dl}$ vs. $12.0 \pm 6.2 \mu\text{g/dl}$ ）。食事自由実験では、1日1回の食事を自由に摂取させたため、各被験者の実験11日目の食事時刻の3時間前から食事時刻までにコルチゾル濃度を解析したが、食事3時間前から食事時刻までにコルチゾル濃度の有意な上昇は認められなかった（3時間前 $17.8 \pm 7.6 \mu\text{g/dl}$, 2時間前 $11.7 \pm 7.2 \mu\text{g/dl}$, 1時間前 $15.5 \pm 6.3 \mu\text{g/dl}$, 食事時刻 $8.9 \pm 4.3 \mu\text{g/dl}$ ）。

2. 4 インスリン

1日3食の食事条件（実験2日目）におけるインスリン濃度は、食後1時間後（19時）に食事前（18時）より有意に上昇し（18時 vs. 19時, $4.1 \pm 1.9\text{mU/L}$ vs. $51.3 \pm 27.3\text{mU/L}$, $P < 0.01$ 対応のある t 検定）、最高値を示したのち徐々に低下し、食後5時間後には食事前のレベルに戻った。食事固定群では、実験2日目では食後1時間後に最高値を示したが、実験11日目では食後のインスリン濃度は食後1時間後には食事前に比較し有意に上昇し（ $3.7 \pm 2.1\text{mU/L}$ vs. $83.0 \pm 34.7\text{mU/L}$, $P < 0.05$, 対応のある t 検定）、食後3時間後に最高値（ $133.2 \pm 33.3\text{mU/L}$ ）に達した。実験2日目のインスリン濃度と比較したところ、実験11日目では食後2時間後～6時間後では有意に上昇していた（ $P < 0.05$, 対応のある t 検定）。食事自由実験では、食事固定実験と同様に食後3時間後に最高値を示した（ $166.1 \pm 117.8\text{mU/L}$ ）が、食後4時間後には食事前のレベルに低下した。実験11日目の両群間のインスリン濃度には有意な差は認められなかった。実験3日目、12日目の定カロリー食（200kcal）を2時

間間隔で摂取させた際のインスリン濃度は、両日間で有意な差は認められなかった。

2. 5 レプチン

レプチンは、実験2日目では睡眠時に分泌濃度が高くなる概日リズムがみられた。食事固定群、食事自由群共に、実験11日目では実験2日目に比較してリズムの位相後退がみられた。一部の被験者では、睡眠時の濃度が低下し、リズムが平坦化していた。また、食事前ピークはみられなかった。

2. 6 グレリン

グレリンは、個人差が大きく実験2日目、実験11日目共に一部の被験者では睡眠時に濃度が高くなる概日リズムがみられた。しかし、食事固定群、食事自由群共に食事前ピークはみられなかった。

2. 7 体重

実験開始時（実験2日目）、1日1回の食事スケジュール最終日（実験10日目）、実験最終日（実験15日目）の起床時体重を比較した結果、食事固定群、食事自由群共に実験開始時に比較し食事スケジュール最終日では体重は有意に減少した（食事固定群 $-1.1 \pm 0.5\text{kg}$, 食事自由群 $-1.8 \pm 0.3\text{kg}$, $P < 0.01$, 対応のある t 検定）実験最終日においても実験開始時に比較し有意に減少していたが、食事スケジュール最終日からの有意な変化は認められなかった。

3. 考 察

3. 1 食事時刻依存性概日リズム

本研究は、ヒトを対象にフリーラン環境下で1日1回の食事スケジュールに対して食事時刻依存性概日リズム（食事前ピーク）が出現するかを厳密に管理された実験環境下で初めて検証したが、

今回測定したメラトニン、コルチゾル、インスリン、グレリン、レプチンには食事前ピークは認められなかった。

夜行性げっ歯類を対象とした実験で報告されてきた食事時刻依存性概日リズムの特性から本研究の結果を考察する。昼夜変化の存在する環境下でマウスやラット等を飼育すると、自由に摂取できる条件下では摂食行動は暗期に集中し、1日の摂食量の80%以上が暗期で摂取される¹⁰⁾。摂食行動にみられる概日リズムは、視交叉上核を破壊すると摂食リズムは消失するが、1日あたりの摂食量は変化しない¹¹⁾。つまり、摂食行動は生物時計中枢である視交叉上核に依存していると考えられる。

動物を自由摂食から食事時刻を制限する制限給餌に移行すると1週間から10日の移行期を経て、給餌時刻前に活動量が上昇する給餌前ピークが現れる。給餌前ピークの大きさは、制限給餌の長さ(摂食量)、制限給餌の時刻、給餌前の絶食期間に影響される。制限給餌の長さを4時間から12時間まで変化させた実験では、制限給餌の長さが長くなると活動の給餌前ピークが低下する¹²⁾。給餌前ピークの大きさは、動物が摂食行動を行う暗期の制限給餌に比較し、摂食行動が少ない明期の制限給餌で増加する¹³⁾。また、1時間の給餌を1日2回時間を変えて行くと、より期間が長い絶食に引き続く給餌時刻の前に給餌前ピークが形成される¹⁴⁾。給餌前ピークが活動に表現されるまでの期間は、制限給餌前に絶食期間を与えることで短縮することが報告されており、生体内のエネルギー状態の変化も給餌前ピークの出現に関わっていることが推測される。

本研究では、1日1回の食事を夕食の時間帯(18時)に固定し、約1800kcalの食事を8日間摂取させた。ヒトを対象にフリーラン環境下で食事時刻依存性概日リズムの存在を検証した研究は本研究が最初であったが、通常の生活下における予備

的実験では、食事時刻を朝か夜のどちらかに制限する食事スケジュールを2週間行い、食事時刻により体重変化に有意な差を認めただけでなく、夜の食事をとった被験者の約30%に食事前血中コルチゾル濃度の上昇が認められ、ヒトにも食事時刻依存性概日リズムが存在することが示唆された(本間、未発表データ)。今回の実験では予備実験の結果をもとに夕食の時間帯で1日1回の食事を与えたが食事前ピークは認められなかった。この結果の原因としては、食事スケジュールの期間が8日間と短期間であったため、食事前ピークが形成されなかったかもしれない。今後、食事期間をさらに延長した際に食事前ピークが形成されるかを検証する実験が必要である。

3.2 食事スケジュールによる睡眠覚醒リズムの非光同調

本研究では、食事固定群、食事自由群共に1日1回の食事スケジュール期間中の睡眠覚醒リズムは、フリーラン条件下であるにも関わらず24時間周期を示すが、生物時計に強く支配される血中メラトニンリズムは有意に位相後退し、両リズム間で位相関係が変化した。

ヒトの生物時計を調節する強力な同調因子は、他の生物と同様に環境の明暗周期(高照度光)である。しかし、ヒトの生物時計機構には他のほ乳類にはない2つの特徴があり、フリーラン条件下で睡眠覚醒リズムとメラトニンや深部体温リズムが異なる周期でフリーランする内的脱同調現象^{15,16)}、低照度環境下で厳密な生活スケジュールに睡眠覚醒リズムのみが同調し、メラトニンリズムがフリーランする睡眠覚醒リズムの部分同調である⁶⁾。内的脱同調や睡眠覚醒リズムの部分同調を説明するモデルとして、2振動体モデルが想定されている。振動体Iは高照度光を同調因子とし、体温、メラトニンリズムを制御する。振動体IIは厳密な生活スケジュールといった社会的因子(非

光因子)を同調とし、睡眠覚醒リズムを制御する。振動体Ⅰは生物時計中枢である視交叉上核に局在することが想定されるが、振動体Ⅱの局在は不明である。我々は、現在までに生活スケジュールや習慣的な身体運動がヒトのメラトニンリズム、睡眠覚醒リズムに影響する非光同調機構をもつことを明らかにしてきた。

動物を対象とした実験では、制限給餌によって出現する給餌前ピークは周期的制限給餌スケジュールを中止しても数日間持続し、消失するが絶食にすると再び出現する。さらに、視交叉上核を破壊した動物でもみられる。つまり、給餌前ピークの背後には周期的制限給餌に同調する振動機構(食事性概日振動体)が視交叉上核外に存在すると考えられる。また、給餌前ピークは制限給餌の周期により変化し、22時間~31時間の範囲でのみ出現することから、食事性概日振動体は概日系の振動機構であることが想定される^{17,18)}。恒常環境下で動物の行動リズムがフリーランする条件下での制限給餌スケジュールを行っても、行動のフリーランリズム¹⁹⁾、視交叉上核の電気活動リズム²⁰⁾、時計遺伝子発現リズム²¹⁾、視交叉上核の支配を受ける松果体メラトニンリズム²²⁾には影響しない。一方、視交叉上核外の脳部位や肝臓などの末梢組織における時計遺伝子発現リズムは制限給餌スケジュールに同調することが報告されている^{3,21)}。これらの知見をまとめると、自由摂食条件下では食事性概日振動体は視交叉上核の支配下にあるが、制限給餌により視交叉上核の支配から乖離し、制限給餌に同調した給餌前ピークが形成され则认为される。

上述の食事性概日リズムとその背後にある食事性概日振動体の特徴は、食事という非光刺激を同調因子とする点、非光因子により視交叉上核の支配から乖離し独自のリズムを形成する点でヒトの睡眠覚醒リズムを制御する振動機構と共通する部分がある。今回の食事固定実験で1日1回、24

時間の食事スケジュールに睡眠覚醒リズムの同調がみられたが、食事のどの要因が睡眠覚醒リズムの同調因子として作用したのかは不明である。我々の先行研究では、低照度の隔離実験室での運動や厳密な生活スケジュールが睡眠覚醒リズムの同調を促進するが、メラトニンリズムに対する作用が弱いことを報告した^{6,7)}。運動や厳密な生活スケジュールによる睡眠覚醒リズムの非光同調(部分同調)は、非光因子が被験者の覚醒レベルを上昇させ、交感神経系を介して睡眠覚醒リズムを制御する振動機構に作用するという仮説をたてた。本実験では、1日1回の食事では次の食事までの期間には空腹感が増加するが、空腹時には交感神経活動が増加することで貯蔵エネルギーの分解を促進し、血糖値を維持するように働くことが推測される。このような食事に伴う交感神経系の周期的な上昇が睡眠覚醒リズムの同調因子として作用したのかもしれない。

本実験では、食事固定実験だけでなく食事自由実験においても睡眠覚醒リズムは24時間周期を示し、フリーランが阻止された。過去のフリーラン実験では、1日3回の食事を被験者が選択したタイミングで摂取させた際には、睡眠覚醒リズムは約25時間の周期でフリーランすることから、1日1回の食事スケジュールが睡眠覚醒リズムに影響したと推測される。食事自由実験では、1日1回の食事時刻は、食事時刻自由実験では、平均2.7時間であり、多くの被験者が朝方に食事を摂取しており、食事固定群での起床後から食事までの時間(平均6.5時間)に比較して短縮していた。つまり、1日1回の食事を覚醒時の前半~中間に摂取する食事スケジュールにより睡眠覚醒リズムのフリーランが阻止された。しかし、特定位相での食事が睡眠覚醒リズムの同調因子として作用するか否かは食事時刻を変えた条件で、位相変化を検証する必要がある。

3. 3 エネルギー代謝調節

本実験では、実験2日目、11日目における空腹時のインスリン濃度（基礎分泌）には有意な変化が認められなかったが、食後のインスリン濃度（追加分泌）は実験2日目に比較し、11日目では有意に上昇していた。また、一定のカロリー（200kcal）を2時間間隔で摂取した際のインスリン濃度には、実験3日目と12日目の間に有意な差が認められなかった。これらの結果は、8日間の1日1回の食事がインスリンの基礎分泌、追加分泌にあたる影響は少ないと考えられる。実験11日目において、食後のインスリン濃度が実験2日目に比較し増加していたのは、1回の食事による摂取量に依存した反応であると推測される。

4. まとめ

本実験では、健康成人男性を対象に厳密にコントロールされた時間隔離実験室内で食事時刻依存性概日リズムが存在するか否かを検証した。1日1回24時間周期の食事スケジュールでは食事前ピークは出現しないことがわかった。規則正しい食事スケジュールは、メラトニンリズムには影響しないが、睡眠覚醒リズムの同調因子として作用し、フリーランを阻止する効果をもつことがわかった。現時点では当初の実験計画で目標としていた被験者数を得ることができなかった。今後、被験者数を追加して統計処理を行う予定である。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、研究助成を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Wever R.A.: The circadian system of man: Results of experiments under temporal isolation. New York: Springer, (1979)
- 2) Yamazaki S., Numano R., Abe M., Hida A.,

Takahashi R., Ueda M., Block G.D., Sakaki, Y., Menaker, M., Tei, H.: Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats., *Science*, **288**: 682-685 (2000)

- 3) Stokkan K.A., Yamazaki S., Tei H., Sakaki Y., Menaker M.: Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding., *Science*, **291**: 490-493 (2001)
- 4) Yamanaka Y., Honma S., Honma K.: Scheduled exposures to a novel environment with a running-wheel differentially accelerate re-entrainment of mice peripheral clocks to new light-dark cycles., *Genes. Cells.*, **13**: 497-507 (2008)
- 5) Honma K., Honma S., Wada T.: Entrainment of human circadian rhythms by artificial bright light cycles., *Experientia*, **43**: 572-574 (1987)
- 6) Hashimoto S., Nakamura K., Honma S., Honma K.: Non-photic entrainment of human rest-activity cycle independent of circadian pacemaker., *Sleep Biol. Rhythms.*, **2**: 29-36 (2004)
- 7) Yamanaka Y., Hashimoto S., Tanahashi Y., Nishide S., Honma S., Honma K.: Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **298**: R681-R691 (2010)
- 8) Van Cauter E., Polonsky K.S., Scheen A.J.: Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation., *Endocr. Rev.*, **5**: 716-738 (1997)
- 9) McHill A.W., Melanson E.L., Higgins J., Connick E., Moehlman T.M., Stothard E.R., Wright K.P.Jr.: Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **111**(48) : 17302-17307 (2014)
- 10) Zucker I.: Light-dark rhythms in rat eating and drinking behavior., *Physiol. Behav.*, **6**: 115-126 (1971)
- 11) Nagai K., Nishio T., Nakagawa H., Nakamura S., Fukuda Y.: Effect of bilateral lesions of the suprachiasmatic nuclei on the circadian rhythm of food intake., *Brain Res.*, **142**: 384-389 (1978)
- 12) Stephan F.K., Becker G.: Entrainment of anticipatory activity to various durations of food access., *Physiology & Behavior*, **46**: 731-741 (1989)
- 13) Stephan F.K.: The role of period and phase in interactions between feeding- and light-entrainable

- circadian rhythms., *Physiology & Behavior.*, **36**: 151-158 (1986)
- 14) Honma K., Honma S., Hiroshige T.: Feeding associated corticosterone peak in rats under various feeding cycles., *Am. J. Physiol.*, **246**: R721-R726 (1984)
 - 15) Aschoff J.: Circadian rhythms in man., *Science.*, **148**: 1427–1432 (1965)
 - 16) Honma K., Hashimoto S., Endo T., Honma S.: Light and plasma melatonin rhythm in humans., *Biol. Signals*, **6**: 307-312 (1997)
 - 17) Boulos Z., Rosenwasser A.M., Terman M.: Feeding schedules and the circadian organization of behavior in the rat., *Behav. Brain Res.*, **1**: 39–65 (1980)
 - 18) Stephan F.K.: Limits of entrainment to periodic feeding in rats with suprachiasmatic lesions., *J. Comp. Physiol. A.*, **143**: 401-410 (1981)
 - 19) Honma K., von Goetz C., Aschoff J.: Effects of restricted daily feeding on freerunning circadian rhythms in rats., *Physiol. Behav.*, **30**: 905-913 (1983)
 - 20) Inouye S.: Restricted daily feeding does not entrain circadian rhythms of the suprachiasmatic nucleus in the rat., *Brain Research*, **232**: 194-199 (1982)
 - 21) Abe H., Honma S., Honma K.: Daily restricted feeding resets the circadian clock in the suprachiasmatic nucleus of CS mice., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **292**: R607–R615 (2007)
 - 22) Kalsbeek A., Barassin S., van Heerikhuizen J.J., van der Vliet J., R. M. Buijs R.M.: Restricted daytime feeding attenuates reentrainment of the circadian melatonin rhythm after an 8-h phase advance of the light-dark cycle., *J. Biol. Rhythms.*, **15**: 57-66 (2000)