

〔原 著〕

食事性肥満の成因 第1報

—摂食時間,回数及び時刻の影響について—

増田 敦子 須永 清

Etiology of Obesity 1.

—Effect of Feeding Period, Frequency and Time on Obesity—

Atsuko MASUDA, Kiyoshi SUNAGA

要旨 正常な ICR 系マウスの7週齢の雌を用いて,摂食量を増加させることなく肥満化をもたらす因子として,摂食時間の制限及び摂食時間帯について検討した。

まず,制限摂食群の体重,摂食量,体比重及び腹腔内脂肪量について調べ,24時間摂食群(対照群)と比較検討し,次のような結果を得た。

- 1) マウスの場合,1日1回の摂食で開始時の体重を維持するには最低3時間必要であった。
- 2) 1日の摂食時間を3時間以上にした場合,制限摂食群では1日総摂食量は対照群の90~70%に減少するが,両群ほぼ同じ体重維持を示した。制限摂食群の1時間当たりの摂食量は対照群の0.5g以下に対して,0.5g以上2.7gまでと逆に数倍の増加を示した。
- 3) 体比重は対照群に比べて,いずれの制限摂食群も低下が見られ,肥満化の傾向を示した。
- 4) 腹腔内脂肪量は摂食回数が1日1回の制限摂食群では対照群に比べて減少を,1日2回,3回,4回の制限摂食群では増加を示した。このことは体比重のみで肥満化を判定することには問題があると考えられる。

次に,制限摂食の場合の摂食時間帯について検討し,次のような結果を得た。

同じ摂食時間,摂食回数でもその摂食をより活動期後半の時間帯,特に就眠期直前に行かせた方がより強い肥満化傾向を示した。

Key words Obesity

Food Intake

Body Density

Abdominal Fat Content

I. はじめに

食事性肥満の原因は従来,主として過食であると考えられて来た。しかし一方 Stunkard らは臨床的な調査から肥満者は過食というより,特異的な摂食パターンを持っていることを特徴としており,これを“night-eating syndrome”として報告している¹⁾。そこで,どのような摂食パターンが摂食量の増加なしに肥満化をもたらすかどうか,マウ

スを用いて検討することにした。本報では,マウスの摂食時間を制限しその摂食の時間,回数及び時刻を変えて飼育し,体重,摂食量,体比重及び腹腔内脂肪量がどのように変化するか検討した。

II. 実験材料及び方法

1. 実験材料

実験動物は ICR 系マウスの7週齢の雌(28~30g)を,えさは固形飼料(マウス飼育用 CE-2)をそれぞれ日本クレア株式会社より購入した。1群を5頭とし,摂食は24時間自由に,あるいは制限したが,水はどの群も24時間自由に与えた。飼

千葉大学看護学部機能代謝学講座

Department of Physiology and Biochemistry,
School of Nursing, Chiba University

育室の照明は毎日21時より翌日9時まで点燈し、温度は21～22℃、湿度55～60%とした。

2. 実験方法

1) 体重測定：毎日9時、自動上皿天秤（研精工業株式会社 TOP-E、精度±0.05 g）を用いて行った。体重は実験開始日を100とした%を平均値及び標準誤差で表示した。t検定は $P < 0.05$ の場合、有意差ありとした。

2) 摂食量測定：24時間摂食群では毎日9時、制限する群では摂食終了後、上述の自動上皿天秤を用いて行った。摂食量は1日または1時間当たり1頭の摂食量(g)を平均値及び標準誤差で示した。その際、制限する群では摂食パターンに適応し摂食量が安定して来る実験開始7日目以後の値を用いた。

3) 体比重測定：エーテル麻酔したマウスを直示上皿天秤（ザルトリウスー1106、精度±0.005 g）で秤量し、あらかじめ正確に400 mlの水を入れた500 mlのメスシリンダーに沈め、手早く増加した水量を測り体積とした。秤量した体重をこれで除したものを体比重とし、平均値及び標準誤差で表示した。

4) 腹腔内脂肪量の測定：マウスをエーテルで軽く麻酔をかけ、頸動・静脈を切断し、充分瀉血した後に開腹し、腹腔内の主として生殖器、腎臓周辺の脂肪を摘出し、直ちに直示上皿天秤で秤量した。腹腔内脂肪量は体重当たりの%を平均値及び標準誤差で表示した。

III. 実験結果

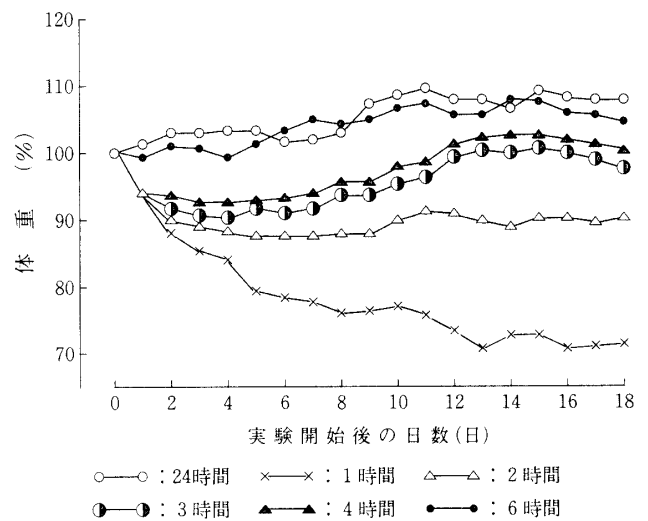
1. 体重及び摂食量に対する摂食時間の影響

実験動物として用いたマウスは本来“nibbler”で、少しずつ24時間摂食している。しかし、1日の摂食量を活動期（消燈時）と非活動期（点燈時）に分けると、その80%は活動期に摂食している（表1）。そこでまず、摂食を活動期に1日1回、摂食時間を9時より1、2、3、4、6時間にそれぞれ制限したマウスを5頭ずつ5群つくり、それぞれ18日間飼育し、各群の毎日の体重変化及び摂食量を24時間摂食群（対照群）と比較検討した。図1で示すように、摂食時間を6時間に制限しても体重減少は認められず、対照群と同程度の体重が

表1. 1日摂食量の活動期(Dark) 非活動期(Light)における量と割合

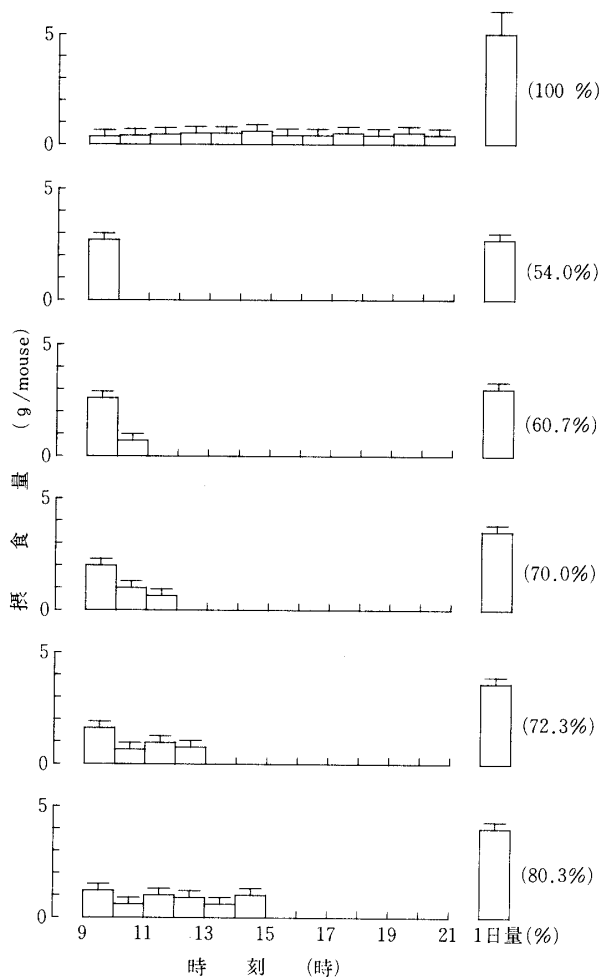
Daily Mean of Food Intake	Dark (9:00～21:00)	Light (21:00～9:00)
4.99 g/mouse (100%)	4.03 g/mouse (80.7%)	0.96 g/mouse (19.3%)

図1. 体重に対する摂食時間の影響



維持された。一方、それ以下に摂食時間を制限すると実験開始後に10%程度の体重減少が認められるが、3、4時間摂食群では14日後には開始時の体重まで回復してきた。しかし、2時間摂食群では実験開始後90%以下にまで減少し、以後この体重を維持し、少なくとも実験期間中は開始時の体重に戻ることはなかった。1時間摂食群では体重減少が著しく、実験期間中に1頭死亡し、残りも14日後には70%まで減少し、回復は見られなかった。次に1日摂食量は図2に示すように、摂食時間が長い程多く、一方、1時間当たりの摂食量は逆に摂食時間が短い程多くなり、対照群ではどの時間帯をとっても0.5 g以下であるのに対して、制限摂食群では0.5 g以上で、特に摂食開始後、最初の1時間の摂食量は1 g以上を示し、1時間摂食群では2.65 gと約6倍の摂食量を示した。以上の結果は、1日3時間の摂食群では1日摂食量が対照群の70%でも、同一体重の維持が可能であることを示している。次に、1日の摂食時間を一

図2. 摂食量に対する摂食時間の影響



定にし、摂食回数を変えて検討を試みた。

2. 体重、摂食量、体比重及び腹腔内脂肪量に対する摂食回数の影響

5頭ずつ4群づくり、1群は24時間摂食群(対照群)とし、残り3群は摂食時間を4時間とし、1群は9時より4時間1回、1群は9時及び15時より2時間ずつ2回、残り1群は9時、12時、15時及び18時より1時間ずつ4回摂食させ、12日間飼育した。まず、各群の毎日の体重変化を図3に示した。4回摂食群では、摂食量は対照群の90%であったが、実験開始後の体重減少は見られず、対照群とほぼ同じで、むしろより増加傾向の体重変化を示した。一方、2回摂食群では、摂食量は対照群の74%で、開始後の体重減少が見られるが、1日1回の摂食群と異なり、早期に回復を示し、4日目以後はほぼ対照群と同じ体重変化を示した。この時の1日摂食量及び1時間当たりの摂食量は

図3. 体重に対する摂食回数の影響

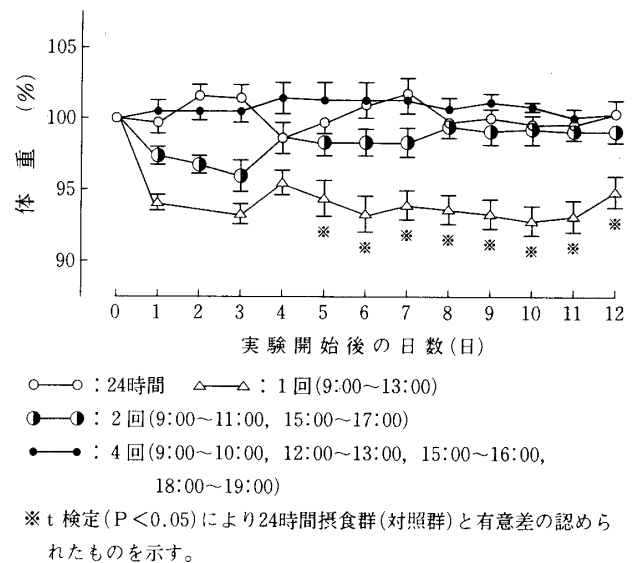


図4. 摂食量に対する摂食回数の影響

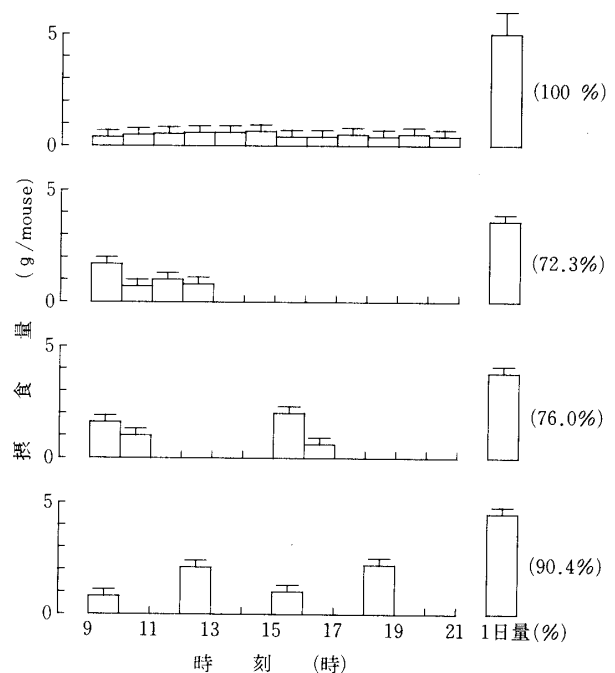
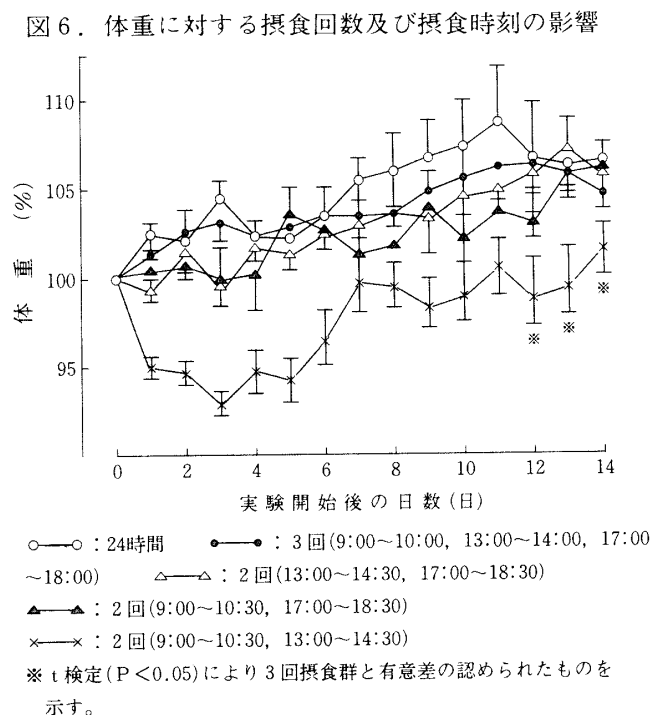
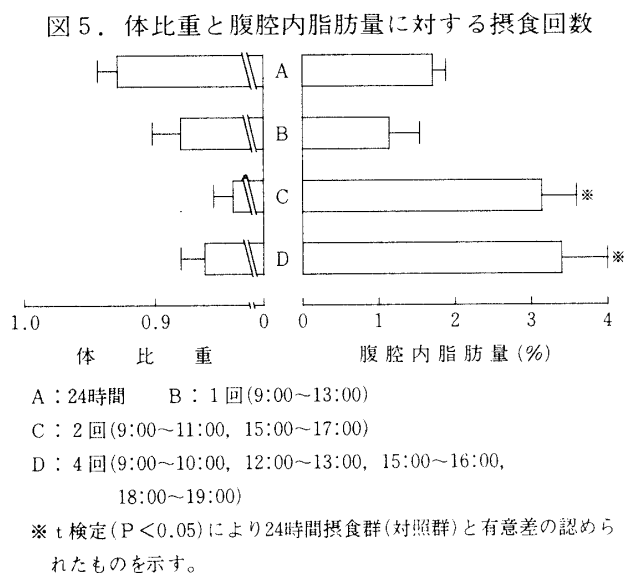


図4に示すように、1日摂食量は対照群と比べ、当然の事ながら、4時間に制限した各群とも有意に少なく、制限摂食群の間では摂食回数の多い群程、多くなっている。一方、1時間当たりの摂食量は対照群が0.5gを越えることはないのに対して、制限摂食群ではほとんど0.5gを越えており、特に1回、2回摂食の場合、摂食開始後、最初の1時間の摂食量は1g以上を示した。しかし、4回摂食群で1g以上になったのは2回で、2回摂食群

と同様であった。さらに、この実験の12日目の体比重及び腹腔内脂肪量を測定し、図5に示した。まず、体比重は対照群と比べ、制限摂食群はいずれも低下しており、特に2回、4回摂食群では有意の低下が見られた。しかし、脂肪量は対照群より有意の増加を示したのは、2回、4回摂食群でほぼ同量を示し、1回摂食群はむしろ減少を示した。

次に、1日3回の摂食を9時、13時、17時よりそれぞれ1時間として、摂食時間は同じ3時間の



まま、回数を2回にした場合を摂食時刻の相異から3種の摂食を行なわせたマウスについて同様の事を検討した。

3. 体重、摂食量、体比重及び腹腔内脂肪量に対する摂食回数及び時刻の影響

5頭ずつ5群づくり、1群は24時間摂食群(対照群)とし、残り4群は摂食時間を3時間とし、その内1群は摂食回数を3回とした。残り3群は摂食を13時と17時、9時と17時、9時と13時の2回とし、1回の摂食時間を1時間半とし、14日間飼育し、毎日体重と摂食量を測定した。各群の毎日の体重変化を図6に示した。まず、1時間ずつ3回の摂食では先の3時間1回の摂食で見られた初期の減少は認められず、対照群とほぼ同じ傾向を示した。次に、摂食回数を2回にすると、9時と13時摂食群は実験開始直後から著しい減少が見られ、その後回復するものの3回摂食群と比較すると有意の減少を示した。一方、9時と17時、13時と17時両摂食群では初期の体重減少は見られず、3回摂食群とほぼ同じ体重変化で、各群の間に有意の差は認められなかった。1日摂食量は図7に

図7. 摂食量に対する摂食回数及び摂食時刻の影響

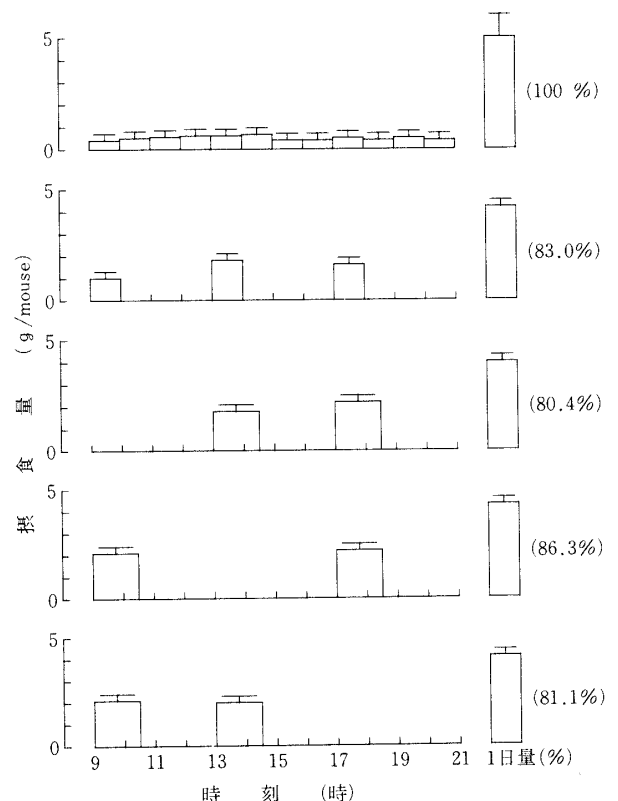
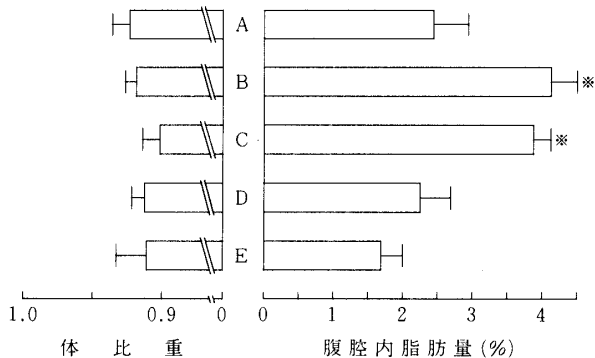


図8. 体比重と腹腔内脂肪量に対する
摂食回数及び摂食時刻の影響



A: 24時間

B: 3回(9:00~10:00, 13:00~14:00, 17:00~18:00)

C: 2回(13:00~14:30, 17:00~18:30)

D: 2回(9:00~10:30, 17:00~18:30)

E: 2回(9:00~10:30, 13:00~14:30)

※ t検定 ($P < 0.05$) により24時間摂食群(対照群)と有意差の認められたものを示す。

示すように、2回摂食群の内、9時と17時摂食群は3回摂食群より多く、他の2回摂食群は3回摂食群より少なく、13時と17時摂食群が最も少ない摂食量を示した。単位時間当たりの摂食量は3回摂食群、2回摂食群いずれも1g以上を示した。

次に、各群の14日目の体比重及び腹腔内脂肪量を図8に示した。まず、体比重は対照群と比べていずれの群も低下が見られ、特に13時と17時摂食群に強く低下が見られた。一方、脂肪量は3回摂食群と13時と17時摂食群が対照群と比較し、有意の増加を示した。体重減少の著しい9時と13時摂食群が対照群と有意の差はないが、減少を示した。

IV. 考 察

実験動物としてのマウスやラットはえさを数日分を充分与えても、まとめて大量に摂食することはなく、少なくとも活動期では毎時間ほぼ同量を摂食するパターン (nibbling 型) を示し、1日摂食量も毎日ほとんど変わらず、成熟期に達すると通常体重もほぼ安定している。すなわち、脳の視床下部中枢が正常なマウスやラットの場合、自由摂食では摂食量を増加させ、肥満させることはむずかしい。したがって、過食による肥満の実験の多くは視床下部中枢を薬物あるいは電気刺激により破壊したり、stomach-tube を使って大量のえさを摂食させている。しかし、今回の実験はむしろ

正常な動物の肥満化が摂食量の増加なしに、摂食方法の変化により可能かどうかを試みた。

まず、問題は肥満の判定基準である。肥満を脂肪量の体重に占める割合が異常に増加した状態と定義すると、体重と脂肪量を測定する必要がある。一般に、体重と脂肪量は比例関係にあるとされ、身長に対する標準体重からの隔たりで肥満を判定している。しかし、肥満は体重増加を伴うとは限らないので、それだけで判定するのは危険である²⁾という指摘もある。すなわち、体重が変わらなくても脂肪の絶対量の増減で相対的な割合も変化してくるので、やはり脂肪の絶対量を測定する必要がある。動物実験では脂肪量を測定する方法として、脂溶性サイクロプロパンや放射性クリプトンの脂肪組織への取り込みを見ている。臨床的には皮下脂肪厚を測定しており、皮下脂肪厚が体比重法で求められる脂肪量とよく相関することが知られている。しかし、げっ歯類には皮下脂肪は認められない。そこで、この研究では体比重及び比較的代謝が活発で、分離もしやすい腹腔内脂肪量の体重に占める割合を肥満の判定基準とした。

まず、24時間摂食群 (対照群) と比較して摂食時間を制限した群の1日摂食量はかなり少ない (対照群の70~80%) にもかかわらず、18日後の体重は9時より1回1時間及び2時間摂食群以外は対照群とほぼ同じか、むしろ増加を示した。同様なことはラットですでに報告されており、この場合ラットは単位時間当たりの摂食量が多いためか、1日1時間のみの摂食でも体重維持ができ (Tepperman & Tepperman)³⁾、2時間の摂食では10週後で24時間自由摂食ラットより30%も重くなった (Hollified & Parson)⁴⁾とされている。

一方、1時間当たりの摂食量は対照群では0.5gを越えないが、制限摂食群では摂食開始後1時間の摂食量に限ると常に1gを越え、特に1日1時間、2時間摂食の場合は2.7g前後の摂食量を示した。当然の事ながら、摂食回数または摂食時間が増すにつれて摂食開始後1時間の摂食量は減少し、摂食回数が4回以上または摂食時間が6時間以上になると、必ずしも1gを越えなかった。体重当たりの腹腔内脂肪量は対照群と比較して摂食

を制限した群は9時より1回及び9時と13時の2回摂食群を除き、有意の増加を示した。このことは先に引用した Hollified と Parson⁴⁾の報告を追試した Stevenson らの実験条件はすべて同じにしたにもかかわらず体重及び摂食量の増加については再現できなかったが、*in vitro* で脂肪合成と肝グリコーゲンの増加は再現できた⁵⁾という報告と一致する。一方、体比重については制限摂食群は例外なく対照群より低下を示した。このことは、肥満を脂肪量の体重に占める割合の増加とすると、体比重のみを肥満の指標とするには問題があることを示している。

ところで、今回の実験や Stevenson らの実験で摂食時間を制限すると摂食量の増加がないにもかかわらず肥満化傾向が見られた原因として、まず1時間当たりの摂食量の増加が考えられる。すなわち、24時間摂食群 (nibbling 型) では、1時間当たりの量は1日を通して0.5 g を越えることなく、吸収される食物が肝臓の調節能力の範囲内にとどまっているので血中 (大循環) の物質、特に血糖はほとんど変化しないと考えられる。しかし、制限摂食群 (meal-eating 型) では、1日摂食量は少なくなるが、1時間当たりの摂食量は3～8倍に増加する。すなわち、摂食開始後数時間は肝臓の調節能力をはるかに越える量の物質が入ってくることになると考えられる。したがって、摂食後に血中物質、特に最もよく調節されているとされている血糖も大きな上昇を示し、これに伴って肝外の脂肪組織で糖の脂肪化が促進されと考えられる。摂食時間を制限すると肝外組織で脂肪合成に重要な経路である六炭糖リン酸側路の酵素活性が上昇するという報告⁶⁾⁷⁾⁸⁾がその可能性を示唆している。

次に、今回の実験結果から第2の肥満化因子として摂食時刻が挙げられる。すなわち、摂食時間を一定にして摂食時刻と脂肪量の関係を見ると、活動期後半の摂食は活動期前半の摂食に比べ、摂食量はそれほど相異が見られないのに体重増加、特に体重当たりの腹腔内脂肪量の増加をより強くもたらすことを示している。これは肥満者に特有な摂食パターンとして Stunkard ら¹⁾が報告してい

る “night-eating syndrome” の中の夜間の摂食と一致するものと考えられる。この理由として、活動期前半の摂食では、吸収される糖のかなりの部分が直接活動エネルギーとして利用されるのに対して、活動期後半の摂食では、吸収される糖のかなりの部分が非活動期に脂肪化またはタンパク質化され、貯蔵されることが考えられる。

ところで、これら動物実験の結果をヒトに当てはめてみると、ヒトの肝臓は単位時間当たりの摂食量が1日摂食量の $\frac{1}{3}$ でも対応できる十分に高い調節能力を持っているので、摂食前後の血糖はそれほど大きな変化を示さない。しかし、ヒトにおいても通常3回の食事を2回、1回にし、単位時間当たりの摂食量を増加させるとその影響は出てくるものと思われる。その可能性を示すものとして、摂食回数を1回にすると耐糖能の低下⁹⁾や高コレステロール血症をきたす傾向にある¹⁰⁾という報告がある。また1日の食事を3、5、7回にした学童の体重/身長比と皮下脂肪厚を比較した報告¹¹⁾で3回の食事をさせた学童に増加の傾向が示されている。またヒトの場合、意識的に単位時間当たりの摂食量を増加させることも可能であると考えられる。したがってヒトの場合も、1日の摂食回数を減らし1回の摂食量を多くしたり、同じ摂食回数で同じ摂食量でも、1回の摂食時間をより短く (早食い) することで肝臓の単位時間当たりの調節能力を越えさせること、かつそれを活動期後半、特に非活動期直前に、つまり就眠前に行うことはより肥満化を促進するものと考えられる。

文 献

- 1) Stunkard, A. J., Grace, W. J., and Wolff, H. G.: The night-eating syndrome: Pattern of food intake among certain obese patients, *Am. J. Med.*, 19: 78—86, 1955
- 2) Mayer, J.: Genetic, traumatic and environmental factors in the etiology of obesity, *Physiol. Rev.*, 33: 472—507, 1953
- 3) Tepperman, J. and Tepperman, H. M.: Effects of antecedent food intake pattern on hepatic lipogenesis, *Am. J. Physiol.*, 193: 55—64, 1958
- 4) Hollified, G. and Parson, W.: Metabolic adap-

tations of a "stuff and starve" feeding program.

II Obesity and the persistence of adaptive changes in adipose tissue and liver occurring in rats limited to a short daily feeding period, *J. Clin. Invest.*, 41 : 250—253, 1962

- 5) Stevenson, J. A. F., V. Feleki., A. Szlavko and J. R. Beaton. : Food restriction and lipogenesis in the rat, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 116 : 178—182, 1964
- 6) Cohn, C. and D. Joseph. : Effect of rate of ingestion of diet on hexosemonophosphate shunt activity, *Am. J. Physiol.*, 197 : 1347—1349, 1959
- 7) Cohn, C. and D. Joseph. : Role of rate of ingestion of diet on regulation of intermediary metabolism ("meal eating" vs. "nibbling"), *Metabolism*, 9 : 492—500, 1960
- 8) Hollified, G. and Parson, W. : Metabolic adaptation to a "stuff and starve" feeding program. I Studies of adipose tissue and liver glycogen in rats limited to a short daily feeding period, *J. Clin. Invest.*, 41 : 245—249, 1962
- 9) Gwinup, G., Byron, R. C., Roush, W. H., Kruger, F. A. and Hamwi, G. J. : Effect of nibbling versus gorging on glucose tolerance, *Lancet*, 2 : 165—167, 1963
- 10) Gwinup, G., Byron, R. C., Roush, W. H., Kruger, F. A. and Hamwi, G. J. : Effect of nibbling versus gorging on serum lipids in man, *Am. J. Clin. Nutr.*, 13 : 209—213, 1963
- 11) Fábry, P., Hejda, S., Černý, K., Ošancová, K. and Pechar, J. : Effect of meal frequency in school-children. Changes in the weight-height proportion and skinfold thickness, *Am. J. Clin. Nutr.*, 18 : 358—361, 1966

Summary

This paper described the factors that caused obesity without increases of daily food intakes in intact mice. Female mice of the ICR strain, weighing 28 to 30g, were used in this study. The results showed as follows;

At first, after feeding times for mice were restricted, body weights and food intakes were measured daily, and body densities and abdominal fat contents were estimated after two or three weeks.

- 1) When the feeding frequency was once a day, three hours as the feeding time were required at least for maintaining the same body weights as those of control mice.
- 2) The shorter the feeding time was, the more the hourly food intake was. In this case, as a matter of course, the daily food intakes were less than in control mice.
- 3) All restricted feeding mice showed that their body densities were lower than those of control mice. On the other hand, among the restricted feeding mice, those whose feeding frequency was two, three and four times a day showed that their abdominal fat contents were higher than those of control mice.

Secondarily, when the feeding time and frequency were fixed, the mice whose feeding period was set at the latter of the active term (dark term), that is, immediately before the sleeping term (light term), showed that their abdominal fat contents were higher than at the earlier.