

博士論文

エネルギー代謝と睡眠の相互作用：
運動と機能性食品摂取の影響

2017年7月

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 3年制博士課程

スポーツ医学専攻 運動栄養学研究室

朴 寅成

目次

List of Tables

List of Figures

原著論文

I. 緒言.....	6
II. 文献研究.....	9
III. 本研究の研究課題.....	27
IV. 【研究課題 1】睡眠時のエネルギー代謝と睡眠ステージの解析	
1. 緒言.....	29
2. 方法.....	30
3. 結果.....	40
4. 考察.....	48
5. 結論.....	50
V. 【研究課題 2】クロロゲン酸含有飲料の継続摂取が睡眠およびエネルギー代謝に与える影響	
1. 緒言.....	51
2. 方法.....	52
3. 結果.....	57
4. 考察.....	65
5. 結論.....	67
VI. 【研究課題 3】運動が睡眠およびエネルギー代謝に及ぼす影響	
1. 緒言.....	68
2. 方法.....	68
3. 結果.....	71
4. 考察.....	76
5. 結論.....	78
VII. 総合結論.....	79
謝辞.....	81
参考文献.....	82

List of Tables

- Table 1.** 睡眠ステージ間のエネルギー代謝に関する先行研究
- Table 2.** バスケットボール選手に十二分な睡眠を6週間継続させた実験
- Table 3.** 各睡眠ステージにおけるエネルギー代謝
- Table 4.** 時間の影響を調整した各睡眠ステージにおけるエネルギー代謝
- Table 5.** 被験者の身体的特性
- Table 6.** 睡眠ポリグラフィの評価項目
- Table 7.** 睡眠パラメーター
- Table 8.** 睡眠パラメーター
- Table 9.** 睡眠ステージシフト回数
- Table 10.** 各睡眠サイクルが始まる時間

List of Figures

- Figure 1.** マスクおよびフード
- Figure 2.** 間接熱量測定と比較
- Figure 3.** ヒトの睡眠経過図
- Figure 4.** 睡眠時無呼吸患者と一般成人の睡眠前後のタッピング実験
- Figure 5.** クロロゲン酸類の化学的分子構造
- Figure 6.** 被験者29名の睡眠構造における各睡眠ステージ変化
- Figure 7.** 睡眠時のエネルギー代謝: 生データ
- Figure 8.** 睡眠時のエネルギー代謝のセミパラメトリック分析
- Figure 9.** 睡眠ステージ間のエネルギー消費量の比較。
- Figure 10.** ヒューマン・カロリメーター
- Figure 11.** 試験飲料のボトル
- Figure 12.** 試験のプロトコール
- Figure 13.** 心拍数モニター
- Figure 14.** 心拍計
- Figure 15.** アクティグラフ
- Figure 16.** 耳式体温計
- Figure 17.** 国際脳波学会の標準法
- Figure 18.** 睡眠ポリグラフィの電極装着部位
- Figure 19.** 睡眠時エネルギー消費量、炭水化物酸化量、脂肪酸酸化量、RQ
- Figure 20.** 間接熱量測定全時間帯のエネルギー消費量、炭水化物酸化量、脂肪酸酸化量、RQ

- Figure 21.** 間接熱量測定全時間帯の心拍数の経時変化
- Figure 22.** 間接熱量測定全時間帯の LF/HF と HF
- Figure 23.** 間接熱量測定全時間帯の自律神経活動の経時変化
- Figure 24.** 間接熱量測定全時間帯の耳内体温
- Figure 25.** 間接熱量測定全時間帯の耳内体温の経時変化
- Figure 26.** 摂取期間の身体活動
- Figure 27.** クロロゲン酸摂取試行(●) / プラセボ摂取試行(○)間の δ パワー
- Figure 28.** クロロゲン酸摂取試行(■)とプラセボ試行(□)間の δ パワーdensity (00:00-01:00)
- Figure 29.** 実験のプロトコール
- Figure 30.** 8ch 皮膚温センサーの装着部位
- Figure 31.** 運動試行(●)とコントロール試行(○)間の δ パワー
- Figure 32.** 運動試行(■)とコントロール試行(□)間の δ パワーdensity (00:30-01:00)
- Figure 33.** 睡眠時のエネルギー消費量、炭水化物酸化量、脂質酸化量、タンパク質酸化量
- Figure 34.** 運動試行(●)とコントロール試行(○)間の睡眠時エネルギー消費量の経時変化
- Figure 35.** 運動試行(●)とコントロール試行(○)間の睡眠時炭水化物酸化量の経時変化
- Figure 36.** 運動試行(●)とコントロール試行(○)間の睡眠時脂質酸化量の経時変化
- Figure 37.** 運動試行(●)とコントロール試行(○)間の睡眠時呼吸商の経時変化
- Figure 38.** 運動試行(●)とコントロール試行(○)間の間接熱量測定機関全体の深部体温の経時変化
- Figure 39.** 運動試行(●)とコントロール試行(○)間の睡眠時 DPG の経時変化
- Figure 40.** 運動試行(●)とコントロール試行(○)間の睡眠時心拍数の経時変化
- Figure 41.** 運動試行(●)とコントロール試行(○)間の睡眠時交感神経活動の経時変化
- Figure 42.** 運動試行(●)とコントロール試行(○)間の睡眠時副交感神経活動の経時変化
- Figure 43.** 運動試行とコントロール試行の睡眠サイクルのタイミング(min)

原著論文

本博士論文は、以下の原著論文を加筆修正し、さらに未発表の研究成果を加え、まとめたものである。

1) **Insung Park**, Ryuji Ochiai, Hitomi Ogata, Momoko Kayaba, Sayaka Hari, Masanobu Hibi, Yoshihisa Katsuragi, Makoto Satoh, Kumpei Tokuyama.

Effects of subacute ingestion of chlorogenic acids on sleep architecture and energy metabolism through activity of the autonomic nervous system: a randomised, placebo-controlled, double-blinded crossover trial. *British Journal of Nutrition* (in press)

2) Momoko Kayaba*, **Insung Park***, Kaito Iwayama, Yumi Seya, Hitomi Ogata, Katsuhiko Yajima, Makoto Satoh, Kumpei Tokuyama. (***These authors contributed equally to this work.**)

Energy metabolism differs between sleep stages and begin to increase prior to awakening. *Metabolism* 69: 14-23, 2017.

【受賞歴】

37th Korea Society for Exercise Nutritionにて優秀発表受賞. Seoul, Korea. 27, May, 2016

I. 緒言

食事や運動、睡眠などの生活習慣が糖尿病、脂質異常症、高血圧および高尿酸血症などの発症に深く関与していると考えられることから、これらの疾患は生活習慣病と総称されている。近年、生活習慣病への罹患が増加しており、世界的な問題となっている。日本においても、主な死因のおよそ60%が生活習慣病に関連していると報告されており(1)、生活習慣病の予防や治療は重要な課題となっている。一般的に生活習慣病の予防と治療には食事や運動習慣の是正が推奨されており、健康増進に対する効果のある合理的な食事やトレーニングを考案することがスポーツ医学分野における重要な課題である。

生活習慣病の発症の機序としては肥満、特に内臓脂肪の過剰蓄積が上流にあり、それを基盤としてインスリン抵抗性および糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧などの危険因子が集積すると考えられている。肥満の予防には運動や食事など生活習慣の改善が大切であることが知られているが、多くの介入研究にも関わらず持続的な効果を得られた例は少なく、一時的な体重減少の後にリバウンド現象がみられることも多い(2)。

生活習慣病の予防と治療や、健康を維持するためには「運動」・「栄養」・「休養(睡眠)」が重要であり、これらの3要素間には相互作用がある。摂食を促すホルモンであるグレリン、また神経ペプチドのオレキシンは同時に安静時代謝の低下と覚醒を促す。一方、満腹感をもたらす因子(レプチン、インスリン、IL-6、GLP-1)は同時にエネルギー代謝を亢進させ、睡眠を促す(3)。つまり、エネルギー代謝の調節と睡眠・覚醒の制御は、これらの調節因子介して密接に関わっている。更に、睡眠中のエネルギー代謝も睡眠構造と関連している可能性があり、異なる睡眠ステージ間のエネルギー消費量に差があるとする報告がある一方、実験結果は必ずしも一致していない(4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)。また日本国民の約2割は睡眠が不十分であると感じており、睡眠障害の推計患者数は年々増加しているが(14)、肥満のリスクの一つとして睡眠不足を指摘する疫学調査が発表されている(15)。睡眠不足、就寝時刻の乱れや途中覚醒の増加による睡眠の分断化などが肥満や糖尿病などのリスク要因となることを示す疫学調査もある(16)。このように、睡眠とエネルギー代謝の調節機構がクロストークしていることを示す研究が多く報告されており、エネルギー代謝調節の異常である肥満については、睡眠も考慮して対策を考えることが重要であると考えられる。

肥満は長期間にわたる過剰なエネルギー摂取で発症することから、エネルギー消費量を増大させるか摂取量を減少させるかによって予防することが可能である。肥満予防の一つのツールとして代謝亢進作用があると考えられる特定保健用食品や機能性食品の利用があり、なかでもエフェドリン、カフェイン、カテキン、カプサイシンなどの生理活性物質が注目されてきた(17)。しかし、このような物質は交感神経系を刺激し、体温の変化を介して睡眠を妨げることも

示唆されており(17)、睡眠に対しての副作用を介してこれらの生理活性物質の抗肥満作用を減弱している可能性が考えられるが、実験的な検証は不十分である。

近年、交感神経系の刺激を介さずに肥満の予防や改善に役立つ可能性のある食品由来の生理活性物質も模索されており、研究が進んでいる。ポリフェノールの一種であるクロロゲン酸類を摂取することによって、ヒトの体重が減少したことや(18)、肥満者の内臓脂肪が減少したとなどが報告されている(19)。さらに、クロロゲン酸類を1週間継続摂取させた際には、呼吸商の低下と酸素消費量の増加が確認され、脂肪酸化の促進が認められているが(20)、脂肪酸化の亢進作用はクロロゲン酸類摂取後の短時間しか確認されておらず、長時間に亘って、また睡眠時のエネルギー代謝も含めて測定した研究は行われていない。

一方、生活習慣病の予防と治療のためには継続して適切な身体活動量を確保すること、すなわち運動を実施することも重要である(21)。肥満に対する運動療法では、運動量の増加によるエネルギー消費量の増大が目標とされている(22)。さらに、運動が体脂肪減少に及ぼす効果を検討するには、運動中のみならず運動後の回復期、特に睡眠時も含めた長時間のエネルギー代謝測定によって検討する必要がある。運動が睡眠に影響を与えることは、運動後の快眠として我々が日常的に経験することであり、実際にヒトや動物を用いた研究では運動後に睡眠量が増加することが報告されている(23, 24)。睡眠量や睡眠の質に影響を与える運動負荷や運動時間を明らかにするため、ヒトにおけるいくつかの研究がその後も行われている(25, 26)。しかし、運動が睡眠に好影響をもたらす機序は解明されておらず、いくつかの説が提唱されるに留まっている。

エネルギー代謝調節と睡眠・覚醒制御の相互関係を基に運動や食事の効果を検証するためには、従来の研究に用いられてきた実験装置や解析法のみならず新しい方法を導入することが重要であると考えられる。睡眠時のエネルギー代謝は就寝後の時間経過に伴う絶食時間の延長と睡眠中に変移する睡眠ステージの影響を受けると考えられる。これらが睡眠時エネルギー代謝に及ぼす影響を解析するためには、高時間分界能のヒューマン・カロリメーターが必要であり、本研究で用いたヒューマン・カロリメーターはその条件を満たす代謝測定装置である(27)。また睡眠脳波の解析においても専門家の判読に依存した睡眠ステージの判定に加えて、周波数解析や睡眠エピソード長、睡眠ステージの移行過程など様々な角度から解析を進めていく必要がある。本研究では特に、肥満の予防や改善に焦点を当て、食事(機能性食品の摂取)と運動が睡眠と睡眠時のエネルギー代謝に及ぼす影響を検討した。

II. 文献研究

1. エネルギー代謝について

人間は生きるうえで、食事からエネルギーを摂取し、体内での利用可能なエネルギーに変換して消費している。1日のエネルギー消費量は、基礎代謝量(60%)、食後熱産生量(10~15%)、身体活動性熱産生量(25~30%)の3つに分類して考察されることが多い(28)。

人間の生命維持において、必要な最低限のエネルギー量を基礎代謝量という。一般的に基礎代謝量は、「12時間程度の絶食後に安静仰臥位で、快適な室内空間で目覚めている状態での代謝量」と定義されている。食後熱産生とは食事摂取後の食物の消化、吸収、蓄積に必要なエネルギーのことで、このエネルギー消費量の亢進は食後数時間続く(29)。食後熱産生は、摂取したエネルギー量に対し、炭水化物で12%(30)、脂質で3%(31)、タンパク質で30%(32)とエネルギー基質により熱産生量が異なっている。通常の食事はそれらの混合物であるため、食後熱産生は摂取エネルギーの約10~15%であるといわれている(33)。睡眠中の代謝量は基礎代謝量よりも約10%低いとされ、エネルギー消費は体温や血糖値の変動と同様に、入眠後低下し、覚醒前に上昇する(34, 35)。基礎代謝量は成人以降では加齢とともに低下し、女性よりも男性のほうが大きく、筋肉量が多い人では高くなることが報告されている(36, 37, 38)。基礎代謝量の低下は活動量や食事量とも関係しており(39)、体重の増減はこれらの要素が複雑に関連した結果と考えられる。

1.2 肥満とエネルギー代謝について

健常人では、エネルギー摂取量とエネルギー消費量のバランスがほぼ釣り合っており、体重が一定に保たれることが多い。エネルギー摂取量が増加したり、エネルギー消費量が減少したりすると、相対的にエネルギー過剰となり、余剰エネルギーが主に中性脂肪として体内に蓄積されていく。エネルギーの不均衡はわずかであっても、それが長年続いた場合には肥満をもたらす(40)。肥満は単に体重が増加するだけでなく、体脂肪が増加した状態で、糖尿病、高脂血症、高血圧症などの生活習慣病の発症リスクが高くなることが報告されている(41, 42)。

肥満者や2型糖尿病患者では、健常者として比較して、食後熱産生が低下していることが報告されている(43, 44, 45)。食事に関するエネルギー代謝としては、食事摂取という行動と、その後の消化吸収によるエネルギー消費量の上昇がある。食事摂取後の消化吸収によるエネルギー消費量の亢進は食後数時間続き、これを食後熱産生と呼んでいる。食後熱産生のうち、グルコースからグリコーゲンを合成するのに必要なエネルギー量はグルコース誘発体熱産生量と呼ばれている。グルコースを摂取するとインスリンが分泌され、筋肉や肝臓に取り込まれるグルコース量が増加する(46)。取り込まれたグルコースの85%が筋肉に、5%が肝臓にグリコー

ゲンとして蓄えられる(47)。取り込まれずに血中に残ったグルコースが、エネルギー基質として優先的に酸化されると、脂肪の酸化量が低下し、体脂肪の増加につながると考えられている(48, 49)。血中グルコース濃度とインスリン濃度が上昇すると、血漿中のノルエピネフリンが上昇し、交感神経の働きが強くなるが(50)、同時にプロプラノロールを用いて β アドレナリン受容体を阻害すると、エネルギー消費量の上昇が半分程度に低下することが報告されており、グルコース誘発体熱産生量の半分は交感神経の働きによるものと考えられている(51)。

肥満者は、交感神経活動が低下していることが報告されている(52, 53)。交感神経活動の低下は、食後熱産生を低下させるだけでなく、脂質の酸化や体脂肪の分解を低下させることから、体重、体脂肪の増加につながると言われている(53)。また交感神経機能の低下は24時間のエネルギー消費量や睡眠時のエネルギー消費量も低下させることが報告されている(54)。

1.3 エネルギー代謝測定の方法

エネルギー代謝研究は、適切な食事量や運動の効果を検討する目的で発展してきた。エネルギー代謝測定には様々な方法があり、それぞれ特徴が異なるため目的に応じて方法を選択する必要がある。

・加速度計法

身体に装着した加速計の測定値に反映される身体の動きが酸素消費量と正相関することを利用してエネルギー消費量を推定する方法である。身体の動きを腕や胸、腰などに装着した携帯型の加速度計で記録することで、エネルギー消費量をかなり正確に推定できる(55)。加速度の連続記録から計算された身体活動に伴うエネルギー消費量を算出する方法は、後述の呼気分析や二重標識水法による測定結果との比較で検定され、エネルギー消費量を簡易に推定する方法として疫学調査などで用いられている。また、3軸の加速度の連続記録から身体活動の種類(横臥、座位、歩行、走行など)をかなりの確度で判定する解析方法が開発されている(56)。平地の歩行や走行の活動量は比較的正確に評価できるが、坂道など標高の変化に伴う活動や自転車運動など身体の一部のみを動かす活動では測定誤差が大きくなる。そのため身体の動きを伴わない基礎代謝や食後熱産生を正確に測定したい場合には直接熱量測定や間接熱量測定(呼気分析あるいは二重標識水法)によるエネルギー代謝測定が用いられる。

・直接熱量測定

直接熱量測定は代謝に伴って発生する熱量を直接測定する方法である。この原理は爆発熱量計として食品の熱量測定に用いられているが、断熱性が極めて高い大きな装置を組み立てればヒトのエネルギー代謝測定も可能である。しかし装置建設には莫大な費用がかかるため、あまり一般的ではない(57)。また、物体を床から棚に移動した場合には位置エネルギーとしてその一部が保存されるので、呼気分析によって算出されたエネルギー代謝よりも小さく評価される。また、直接熱量測定では酸化基質を評価することができないため、熱量以外を検討したい場合はその他の方法による測定が必要となる。

・二重標識水法 (DLW: Doubly Labeled Water)

水素と酸素の安定同位体で二重に標識した水($^2\text{H}_2^{18}\text{O}$)を服用し、その後の体水分中の各同位体比の減衰を1~2週間かけて比較する方法が二重標識水法である。同位体排出率の差から二酸化炭素排出量を求める間接熱量測定の一つである。この測定方法では機器の装着や行動上の制限が無く、自由な生活におけるエネルギー消費量を高い精度で測定できることが特長として挙げられる。この特長を生かした例として、ツール・ド・フランス自転車競技期間中のエネルギー消費量を測定した研究があり、レース期間のPAL (Physical Activity Level)が4.3~5.3と極めて高い値であったという報告がある(58)。ただし、二重標識水法によるエネルギー消費量測定では睡眠時間も含めた測定期間の平均値が算出されるので、特定の1日や特定の活動によるエネルギー消費量を抜き出して推定することはできない。また、酸化基質についても検討することができない。さらに二重標識水法による代謝測定を同一個人で繰り返して再現性を検討した報告によると、変動係数が8.2%と食事や運動などを管理下に置いて測定できるチャンバー法と比べるとエネルギー代謝測定の再現性は低い(59)。

・呼気採取による間接熱量測定

物質が燃焼した時に発生する熱は、その時に消費される酸素と発生する二酸化炭素の量と一定の関係にあるので、酸素消費量と二酸化炭素産生量からエネルギー消費量を間接的に推定できる。この間接熱量の最大の特長はエネルギー消費量のみならず酸化基質を推定できることである。

呼気の採取法にはマスク(あるいはマウスピース)、フードおよびチャンバーを用いる方法がある。運動中の呼気採取にはマスクを用いる方法が一般的で、呼気を採取しながらかなり激しい運動もできる。しかし、呼気の漏れを防ぐためにマスクを顔に強く押し付けて装着するので長時間の測定は苦痛を伴い、また測定中に水分や食事を摂取することができない。また、マウスピースによる呼気採取は過換気を引き起こすことで二酸化炭素産生量を増大させ、呼吸商を

上昇させるとの報告もある(60)。フードは身体への装着が強くないので長時間の連続測定が可能で、これにより睡眠時のエネルギー代謝も測定されている(Figure 1)(61)。しかし、立ち上がって歩き回することは出来ないので測定条件が安静時に限られる。

ヒューマン・カロリメーターは、部屋全体を丸ごと呼気採取用のフードにしたもので被験者が滞在した状態で排気・給気側のガス濃度と流量を 24 時間測定する(62)。呼気採取用のマスクやマウスピースを装着しないため、食事中や睡眠中のエネルギー代謝を測定することができる。本学に設置されているヒューマン・カロリメーターは、時間分解能が高く、精度の高い測定が可能となっている。炭水化物、脂質、タンパク質の三大栄養素のうち、炭水化物と脂肪は最終的に二酸化炭素と水にまで分解され、タンパク質は尿中窒素にまで分解されるので、呼吸分析からの酸素摂取量と二酸化炭素産生量に加えて尿中窒素量から、多くの場合 1%程度かそれ以下の誤差でエネルギー消費量が推定できる(63)。以上のようにエネルギー代謝測定には様々な方法が用いられているが、多くのエネルギー代謝の研究は間接熱量測定によって行なわれている。間接熱量測定の中でも呼気の採取方法は用いられる場面が異なり、目的に応じた方法が選択されている(Figure 2)。



Figure 1. マスクおよびフード(61)

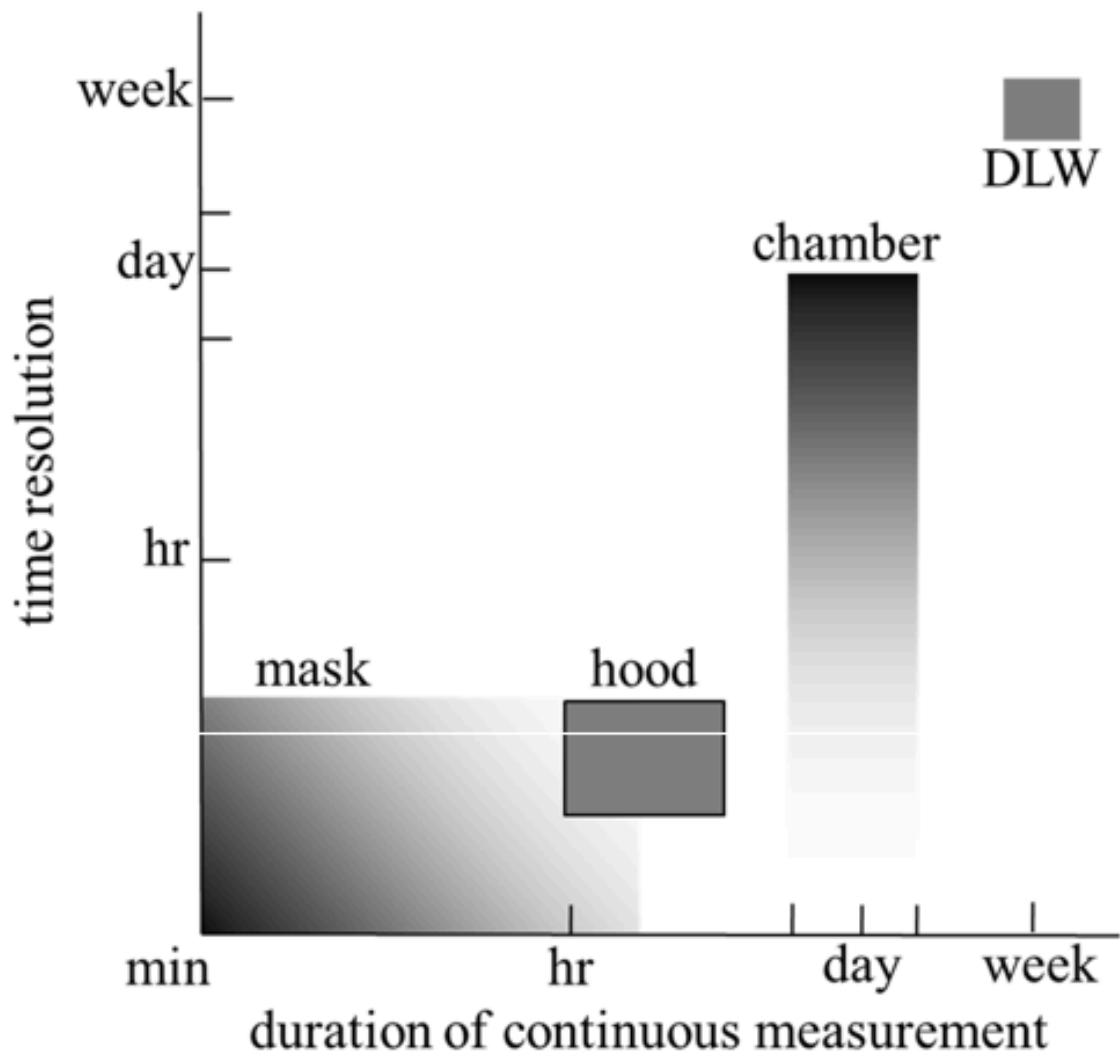


Figure 2. 間接熱量測定と比較(64)

1.4 基質酸化について

ヒトの主なエネルギー源は炭水化物と脂質である。体の状態によって、エネルギー産生の基質として多く利用される栄養素は異なる。概念的には、優先順位の高いエネルギー産生の基質は炭水化物であり、体内に炭水化物が不足すると脂質がエネルギー産生の基質として利用される。運動時には多くのエネルギーが消費されるが、運動時の炭水化物と脂質の利用比率は、運動の強度と運動の継続時間の二つの要素によって決定する。強度の高い運動では炭水化物酸化比率の上昇が見られ、脂肪の利用比率は低下し、炭水化物が主なエネルギー供給源となる(65)。一方、運動時間が長くなる持続的な運動では、脂質の酸化比率が高まり、脂質が主なエネルギー供給源となる(66)。このように運動中のみに着目すると、効率よく脂質酸化を増大させるためには低~中強度の運動を長時間行うことが理想的であると考えられる。し

かし、運動に関するエネルギー代謝は、運動中のみだけでなく、運動後にも着目する必要がある。運動後のエネルギー代謝は、直ちに安静時と同じレベルに戻るわけではなく、しばらく酸素摂取量が高い状態が続き、運動後も数時間続くこの現象は運動後過剰酸素摂取(Excess Postexercise Oxygen Consumption: EPOC)と呼ばれる(67)。EPOCも、運動中のエネルギー代謝と同様に運動の強度や継続時間に依存しており、低強度運動後や短時間の運動後にはEPOCは小さいが、高強度運動や長時間の運動後にはEPOCは増加することが報告されている(68)。

2. 睡眠

2.1 睡眠について

睡眠は生活を営む上で必要であるが、現代社会では多くの人が夜型生活などの睡眠習慣、睡眠不足や不眠症など睡眠に関連した問題を抱えている。睡眠不足や睡眠障害(不眠、睡眠呼吸障害、睡眠・覚醒リズムの乱れなど)は心身の健康にも大きく影響する。既存の疫学研究では、短時間の睡眠が肥満(69, 70, 71)、糖尿病などの内分泌疾患(72, 73, 74)、心疾患(75, 76)、高血圧(77, 78, 79)などの発症や高い死亡率(80, 81, 82)と関連があることが明らかになっている。睡眠不足が代謝疾患や肥満の発症、食欲に影響する機序としては、摂食を促すホルモン(グレリン)や神経ペプチド(オレキシン)が食欲亢進作用に寄与すると同時に安静時代謝の低下と覚醒を促し、肥満感をもたらす因子(レプチン、インスリン、IL-6、GLP-1)はエネルギー代謝を亢進させ、睡眠を促すという機序がある(3)。更に実験的に睡眠を短時間に制限すると、グレリンの分泌増加やレプチンの分泌低下を引き起こすことが実証されている(83)。

睡眠不足や睡眠障害は疲労感(84)やストレス(85)、うつや気分障害などの精神疾患(86, 87, 88)とも相互に関連しており、認知機能の低下(89)にも大きく影響する。このことから質の高い睡眠を十分に確保することは重要であると考えられる。

2.2 睡眠の概要

人生のおよそ3分の1は睡眠のためである。睡眠の目的やメカニズムは未だそのすべてが明らかになっていないが、精神・身体機能を維持するために睡眠が必要であることを誰しも経験的に知っている。

1924年に精神外科医 Hans Berger がヒトの脳波を発見し、睡眠現象を電氣的に測定することを可能にした。その後、1953年に Aserinsky と Kleitman らにより眼球が急速に動く REM (rapid eye movement) 睡眠が発見されて以降、睡眠の量と質を客観的に評価する方法として睡眠脳波と眼球運動の解析が用いられ、現在までかなりのスピードで睡眠に関する知識が蓄積されてきた。更に 1968年 Rechtschaffen と Kales (R&K) が睡眠ポリグラフィ検査(polysomnography:

PSG)における睡眠ステージ(sleep stage)の国際判定基準を報告し(90)、REM が出現する睡眠と、REM が出現しない睡眠(non-rapid eye movement: NREM)、そして目は覚めてはいないが脳波的には覚醒を示す(wake)の3種類に睡眠が分類されるようになった。若年正常者では、睡眠前半に深いNREM睡眠(stage 3)が出現し、睡眠後半は主に浅いNRME睡眠(stage 1, 2)が占める。入眠後90分程度で最初のREM睡眠が出現し、その後、NREM睡眠とREM睡眠が交互に対となって、90分から120分周期(睡眠周期)を形成し一晩で3回から5回繰り返される。睡眠全体に占める各睡眠の割合は、覚醒が5%、REM睡眠が20%、浅睡眠が50%、深睡眠が20%であるとされている(Figure 3)(91)。

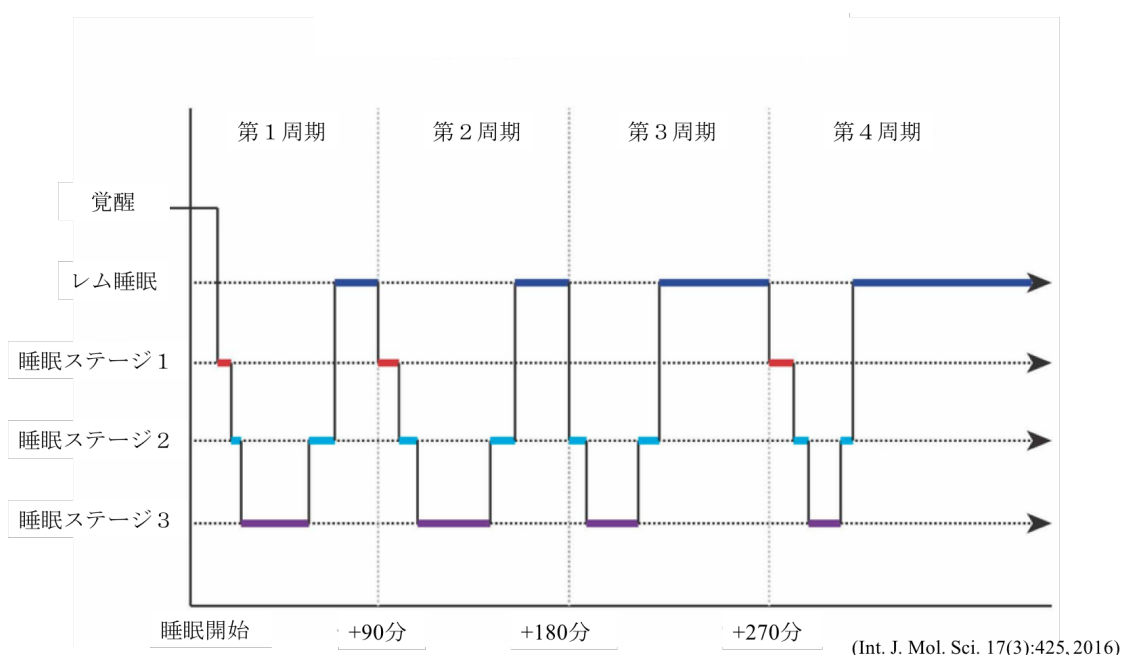


Figure 3. ヒトの睡眠経過図

・睡眠ステージ

睡眠は急速眼球運動を伴うREM睡眠と、NREM睡眠に大別され、それぞれが異なる役割を担っている。

NREM睡眠は、脳波の周波数や幾つかの特徴的な波形によって4つの段階(stage 1, 2, 3, 4)に分類されているが、2007年以降のアメリカ睡眠学会(AASM: American Academy of Sleep Medicine)の新ルールで睡眠ステージ3, 4を合わせて徐波睡眠(stage 3)とまとめられている(92)。覚醒している時の脳波ではβ波(14~30 Hzの周波数で覚醒している状態で出現)が脳全体に相当する領域で観察される。目を閉じて入眠期に入るとα波(8~13 Hzの周波数で安静・覚醒・閉眼状態で健常人の後頭部優位に出現)が出始め、さらに低い周波数のθ波(4~7 Hzの周波数でNREMに入る時に出現)が現れる。こうしてα波が全体の50%以下(50%以上は覚

醒)まで減少した状態を睡眠ステージ 1 と判定する。この段階では睡眠が不安定で、わずかな刺激で覚醒してしまう。やや睡眠が進行して睡眠ステージ 2 になると、睡眠紡錘波(sleep spindle)や、音に対する反応と言われている K 複合波が見られるようになる。さらに深くなると、 δ 波(0.5~3Hz の周波数で深睡眠の時出現)が全体の 20%以上を占める睡眠ステージ 3、40%以上を占めると睡眠ステージ 4 が出現する。

REM 睡眠は、前述の徐波睡眠の後に出現する。脳波は睡眠ステージ 1 に近く睡眠脳波の中では最も活動性があるのに対して、下顎筋などの抗重力筋や四肢筋は睡眠中最も弛緩するが、同時に夢を見る睡眠ステージでもある。心拍数や呼吸数は早くなる傾向にあり、リズムが不規則になることが多い。

REM 睡眠の心拍数は NREM 睡眠より 10%ほど多いとも言われている。血圧もまた、心拍数と同じように睡眠経過と共に低下する。脳血流と脳の酸素消費量はそれぞれ覚醒時よりも 10~18%減少するが、REM 睡眠では徐波睡眠時よりも 8%増加する、あるいは覚醒時と変化がないとの報告もある(93, 94)。また、睡眠時には消化管運動は抑制されるが、REM 睡眠と NREM 睡眠では大きな差はないと報告されている(94)。

・睡眠の周期性

NREM 睡眠と REM 睡眠は交互に出現し、NREM+REM を1サイクルとして、90 分から 110 分の周期で、一晩の間に 4 から 5 サイクル現れる(95, 96)。健康成人の睡眠は NREM 睡眠の浅い睡眠ステージから始まり、徐々に深い睡眠ステージへと移行する。入眠時から約 90~120 分後に最初の REM 睡眠が出現する。最初の REM 睡眠は比較的短く、10 分から 30 分ほどで終了し、その後再び浅い NREM 睡眠へ移行する。睡眠の前半では深睡眠が多く出現し、朝方になるほど REM 睡眠の割合が増加し長く持続するようになる(Figure 3)。

2.3 エネルギー消費量からみた NREM と REM 睡眠の特性

大脳の発達によって進化した睡眠だが、ラット、猫、モルモットの日齢と REM/NREM の出現割合の変化に関する検討によると、出生時に大脳皮質が成熟しているモルモットではおとなと同じ比率の徐波睡眠が出現している。しかし、生後に大脳皮質が急速に成熟するラットでは同様に徐波睡眠も出生後に急激に増加する(97)。このような徐波睡眠を持つ種に共通なのが恒温性である。生後すぐに自身で体温を維持することが出来ず母親の体温に依存するような恒温動物は徐波睡眠も見られない。その後、体温調節能力と徐波睡眠は共に発達する。この大脳皮質の発達に伴った徐波出現と恒温性の関係は、一定の体温を維持するために徐波睡眠によって脳活動を低下させる働きがあるとする説も提唱されている(98)。

REM睡眠は筋活動が最も抑制された睡眠であり、出生時に大脳皮質が未熟な種はREM睡眠のみであることから、個体発生的に「古い睡眠」と言われている(98)。このREM睡眠では、うさぎでは耳の血管が極限に近いほど収縮すること(99)、猫ではあえぎ呼吸が抑制されること(100)、ヒトでは発汗が著しく抑えられること等(101)が知られている。これらは、方法は異なるが放熱を抑制するという体温調節性の反応である。REM睡眠では放熱を抑制することでエネルギーを保存している。

2.4 睡眠ステージとエネルギー代謝における文献的考察

睡眠ステージとエネルギー消費量の検討は1965年のBrebbia(4)らが最初である。フード法と終夜睡眠ポリグラフィの同時測定を5名の被験者に行い、睡眠ステージ間の酸素摂取量($\dot{V}O_2$)を比較した。その結果、平均 $\dot{V}O_2$ は睡眠ステージ1、REM > 睡眠ステージ2 > 睡眠ステージ3であった。しかし、この検討で用いられている睡眠ステージの判定方法はREM睡眠が発見されて間もない1956年のもので、現在の国際脳波学会の基準法(R&K)(90)よりも古い。

Whiteらはマスク法を用いて21名の男女での睡眠ステージと $\dot{V}O_2$ と二酸化炭素産生量($\dot{V}CO_2$)の関係を検討している(5)。その結果、 $\dot{V}O_2$ と $\dot{V}CO_2$ は安静時と比較して睡眠中は有意に低下したものの、睡眠ステージ間での有意な差は認められなかった。この検討は唯一、睡眠効率(総睡眠時間 / 総臥床時間)が明記されているが、92~53%と被験者間のばらつきが大きく、平均77.1%と極めて低い。呼気ガスの採取にマスクを用いるこの測定法は、被験者の呼気ガスが室内の空気と希釈されることなく分析されるため正確であるが、空気漏れがないようにマスクを顔に密着させることや体動が制限されるため、身体的・精神的な負担となり正常な睡眠をとることは困難である(102)。これらの先駆的研究に続くフード法による研究では、覚醒と睡眠ステージ1は他のステージより $\dot{V}O_2$ が有意に高く、REMは睡眠ステージ2より有意に低かったとする報告がある。(103)。

室内に滞在するだけで $\dot{V}O_2$ と $\dot{V}CO_2$ の測定が可能であるカロリメーター法(human calorimeter)は、被験者の身体拘束がなく、長時間連続的に、精神・身体的負担を最小限に抑えて測定することができる(102)。この測定方法で睡眠ステージとエネルギー代謝を検討したFontvieilleの研究では、ベッドの周りを取り囲んだ程度の小さな(容積1000Lのプレクシグラス製)睡眠カロリメーターを使用している。29名の男女における睡眠中のエネルギー消費量は、睡眠ステージ2とREMにおいて睡眠ステージ3より有意に高いと報告している。しかし、この実験でのエネルギー代謝は5分間隔で計算されており、短いサイクルでのREMや睡眠ステージ3は検討から除外された可能性が高い(6)。

Table 1. 睡眠ステージ間のエネルギー代謝に関する先行研究

	各睡眠ステージによるエネルギー代謝
フード式 (4)	REM, stage 1 > stage 2 > stage 3
マスク式 (5)	wake > sleep (有意な差はない)
フード式 (101)	wake, stage 1 > stage 2, 3 / REM > stage 2 / stage 3 > stage 2
カロリーメーター (6)	REM, stage 2 > stage 3
カロリーメーター (11)	REM > stage 2, 3, 4

2.5 睡眠と肥満

睡眠時間を制限することにより肥満を誘発する生理学的変化が引き起こされるという報告がある(16, 104)。実験的に睡眠時間を制限すると血漿中のグレリンが増加し、レプチンが減少する(104, 105)。ヒトの睡眠時間と食事摂取カロリーの関係性を調べた研究によると、睡眠時間の制限によって摂取カロリーが増加することも確認されている(106)。また、夜間を通して睡眠を取らずに起きていた場合に増加する消費カロリーは微々たるものであり(7)、長時間起きていることによって余分な摂食を行うことで摂取カロリーが多くなってしまふことが分かっている。体脂肪減少を目的とする運動処方や食品の開発においても、単に脂肪酸化に対する影響を検討するのみに止まらず、睡眠への悪影響を介して食欲等に影響が無いことを併せて確認する必要があると考えられる。

2.6 基礎代謝と睡眠時エネルギー代謝

睡眠中のエネルギー消費量は、安静覚醒時より低く基礎代謝の約 90%程度であり、睡眠時常に一定ではなく、時間経過とともに変動することが知られている(6)。体温や血糖値などの変動と同じく、エネルギー消費は入眠時が最も高く、入眠直後から低下し、その後はわずかな増減を繰り返しつつも全体としては減少傾向を示し、覚醒 1~2 時間前からはわずかに上昇傾向になる(6)。

エネルギー代謝調節に関与するホルモンや神経ペプチドの多くは睡眠/覚醒の制御にも関与している。摂食を促すグレリンやオレキシンは覚醒を促し、一方満腹感をもたらすレプチンやインスリンなどはエネルギー代謝を亢進させ睡眠を促す(3)。睡眠と代謝関連ホルモンの関係については多くの研究が行われており、睡眠時間と血中ホルモンとの関連を調べた疫学研究(107)では短時間睡眠で血中レプチン値が低く、血中グレリン値が高いという結果が得られている。健常人を対象に 2 日間の睡眠制限(4 時間)を行った研究では、血中グレリン値が 28% 増加、血中レプチン値が 18% 減少、また空腹感や食欲も 23~24% 増加し、特に炭水化物を多

く含みカロリーが高い食品に対する食欲が増加した(83)。短時間睡眠は摂食に関連したホルモン分泌に影響を及ぼし、食行動を変化させ、その長期的な影響が肥満につながると考えられる。睡眠の質と量を確保することは肥満の予防においても重要である。

2.7 運動と睡眠

運動は睡眠に好影響を及ぼすと報告されている。メタアナリシス研究によると、運動の急性効果としては入眠潜時の短縮や深睡眠の増加、REM 潜時の延長、総睡眠時間の延長をもたらすこと、慢性効果としても入眠潜時の短縮、深睡眠の増加、REM 睡眠時間の短縮、総睡眠時間の延長、起床時刻の前進をもたらすことが確認されており、急性効果よりも慢性効果の方が大きいという結果であった(25)。運動がこのように睡眠へ好影響を及ぼすメカニズムについては疲労により睡眠欲求が高まることや運動時の深部体温の上昇により徐波睡眠が増加すると報告されており(108, 109)、運動の習慣化によってよく眠れるようになる (110)。しかし、運動を行うと睡眠に好影響を及ぼしたという報告がある一方、阻害されるという報告もあり、必ずしも一貫した見解は得られていない(111, 112, 113)。例えば、長時間にわたる持久性運動後には、覚醒の増加(24, 114)や睡眠潜時の延長(115)を伴って睡眠が阻害される。42.2km のマラソンを走った被験者 8 名(平均 40.8 歳)では、深睡眠が有意に減少したと報告されている(114)。一方、92km のウルトラ・マラソンを走った若いアスリート 6 名(平均 21.7 歳)では、深睡眠が有意に増加したと報告されている(24)。このような違いは、運動強度、運動時間、年齢差で違う結果が出たと考えられる(116)。また、12 週間のサイクリング運動(HR: 155~165 程度の強度)を 9 名の若い女性(平均 24 歳)行った結果でも睡眠に有意な影響はなかったと報告されている(117)。さらに、12 名の健康な男女(平均 25 歳、女性 9 名)で強度別に運動(treadmill exercise at 45%, 55%, 65%, 75% $\dot{V}O_2$ max and no-exercise)を行った研究でも総睡眠時間、深睡眠など睡眠に有意な影響はなかった(118)。このように運動と睡眠の関係については年齢、性差、運動習慣などの個人的な特性や具体的な運動内容によって大きく影響を受けるため、さらなる研究が必要であると考えられる。

近年、運動技能の学習後に十分な睡眠をとることが手続き記憶の固定に有利に作用することが明らかになっている。運動技能が睡眠の工夫で向上することを示した研究では、バスケットボール選手に十二分な睡眠(10 睡眠時間)を 6 週間継続させると、バスケットボールの技術や心理テストの成績が向上したと報告されている(119)(Table 2)。

Table 2. バスケットボール選手に十二分な睡眠を6週間継続させた実験

	ベースライン	十二分な睡眠
282 フィートスプリント (秒)	16.2 ± 0.61	15.5 ± 0.54
フリースロー (10 投中の成功回数)	7.9 ± 0.99	8.8 ± 0.97
3 ポイントシュート (15 投中の成功回数)	10.2 ± 2.14	11.6 ± 1.50
練習の自己評価 (1-10)	6.9 ± 1.41	8.8 ± 1.06
ゲームの自己評価 (1-10)	7.8 ± 1.07	8.8 ± 1.19

この研究では研究対象となったバスケットボール選手全員が十分な睡眠をとる生活をしていたためにパフォーマンス向上が十分な睡眠によってもたらされたのか、6週間のトレーニングがパフォーマンス向上に繋がったのかは不明であり、実験デザイン上の大きな欠点のある研究でもあった。より洗練された実験デザインの研究としては、指先の作業が睡眠時に上手になったという研究がある。コンピュータ画面上に表示された5つの数字をキーボードから入力する作業を素早く行わせると、最初の試技では30秒間に12回数字を打ち込むことができるが、これを繰り返すと次第に上達し、12回目の試技では20回近く正しい数字の組み合わせを入力することができるようになった。興味深いのは、睡眠後には22回以上正しい数字の組み合わせを入力できるように、上手になっていることである(睡眠が正常なコントロール群)。一方、睡眠時無呼吸の患者(睡眠時にリラックスすると気道が閉塞して無呼吸となり、重症な場合には2分程度呼吸が止まり、その度に目が覚めてしまい睡眠ステージ3が殆ど無い)では睡眠後にもパフォーマンスが向上してない(120)(Figure 4)。

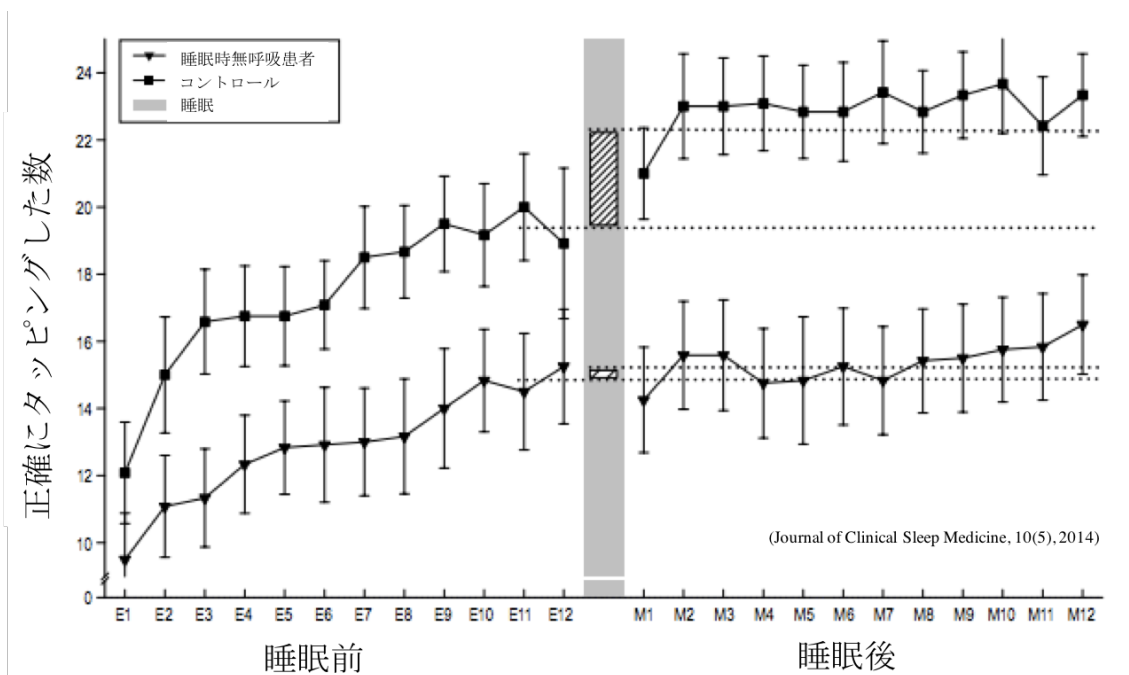


Figure 4. 睡眠時無呼吸患者と一般成人の睡眠前後のタッピング実験

前述したように睡眠は複数の睡眠ステージから構成されている。記憶の固定には REM 睡眠、睡眠ステージ 2 あるいは睡眠ステージ 3 が重要であるが、技の練習をしっかりと行ったならば、十分な睡眠をとることが重要であると考えられる。

2.8 食事と睡眠

食習慣については、女性において就寝前のカロリー摂取量と入眠潜時に正の相関があることや就寝前のカロリー摂取量と睡眠効率に負の相関があること、男女ともに就寝前の食事摂取が睡眠に負の影響を与えることが報告されており(121)、夜食を食べる習慣がある者や夕食を遅い遅刻に摂取する習慣がある者では睡眠の質に影響を及ぼしている可能性がある。睡眠に直接影響を及ぼす食品成分としては、コーヒーやお茶に含まれているカフェインが眠気を促すアデノシンの受容体に結合し覚醒を維持させること(122)や牛乳などに含まれているトリプトファンが代謝され、セロトニンを経てメラトニンになり眠気を誘発することが一般的に知られている(123)。また、摂食を促すグレリンは覚醒を促し、満腹感をもたらすレプチンやインスリンは睡眠を促す(3)というように、食事や睡眠に関わる調節因子が共有されており、食事や食習慣は睡眠を考える上で重要な要因である。

2.9 脂肪酸化を促す食品成分について

肥満の予防と解消には、エネルギー摂取量に比して消費量を増大させることが必要である。エネルギー消費量増大には、運動によるエネルギーの消費や基礎代謝量の増加はもちろん、代謝充進作用があると考えられる食品を摂取することがあげられる。カフェイン、エフェドリン、カプサイシン、およびカテキンのような成分は、エネルギー消費を増加させる可能性があり、体重減少や肥満予防に大事な役割を果たす方法として考えられる。

・カフェイン

カフェインはコーヒー1杯に60~80mg、紅茶に20~40mg、緑茶に30~50mg含まれているが、コーラなどのソフトドリンクにも350ml/canで40~50mgと、コーヒーや紅茶1杯当たりを相当する量が添加されている(124)。成人では、カフェインは経口摂取後、速やかに大部分が吸収されるが、最高血中濃度到達時間には個人差があり、30~120分である(125)。カフェインの半減期は2.5~4.5時間であるが年齢と肝機能によって半減期は異なる(126)。カフェインはメチルキサンチン誘導体に共通の活性として、cAMP(サイクリックAMP)を分解するphosphodiesterase(ホスホジエステラーゼ)を阻害してcAMP濃度を上昇させ、熱産生を引き起こすと考えられる(127)。ヒトを対象とした実験では、カフェイン摂取後食事摂取量が減少(128, 129)したと報告されており、エネルギー消費と食事摂取の両方に影響を及ぼしている。動物実験では、カフェイン摂取が体脂肪蓄積を減少させたと報告されている(130)。

カフェインは、 A_1 及び A_{2A} 受容体の拮抗薬としての機能も有する(131)。 A_1 及び A_{2A} 受容体は、NREM睡眠の発現中枢である視索前野の活動を促進するとともにドーパミン作動性神経を抑制する。これらの活動を阻害するカフェインは睡眠を抑制し、覚醒作用をもたらす。成人では100mg以上のカフェイン摂取は睡眠潜時の延長や睡眠時間の短縮を引き起こすことが報告されている(132)。一方、100mg未満では睡眠に対して著しい影響を及ぼさないという報告もある(133)。しかし、感受性の個人差を考慮すると、より少量のカフェインでも、睡眠に悪影響が生じると考えられる。

・エフェドリン

中国およびモンゴルに自生するマオウ属の植物であるシナマオウに含まれる交感神経を刺激物質であるエフェドリンは(134)、熱発生作用があると考えられている(135)。エフェドリンは、交感神経末端からのノルエピネフリン放出を促進し、 β -アドレナリン受容体を刺激することにより熱発生の増大を引き起こす(127)。動物実験では、エフェドリン投与によりエネルギー消費が約10%増加し、体重と体脂肪が減少したと報告されている(136)。ヒトにおける実験でも24時間エネルギー消費が3.6%増加し(137)、体重が減少したと同様の効果が報告されている(138)。

・カプサイシン

トウガラシの辛味成分であるカプサイシンは、エネルギー消費や熱産生を増加する作用がある。ラットを用いた研究では、カプサイシンの摂取が用量依存的にエピネフリン分泌を増大させ、熱発生を増加させることが報告されている(139, 140)。ヒトの実験では、コントロールと比べて唐辛子含有食事の摂取直後、エネルギー消費が増加したと報告されている(141)。さらに、唐辛子は食事摂取量の減少(142, 143)と食後のエネルギー消費(143)および脂質酸化の増加(141, 144)を引き起こすと報告されている。

しかし、カプサイシンは TRPV1(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1)を活性化させ(145)、体温の上昇を介して睡眠を妨げる可能性がある。

・カテキン

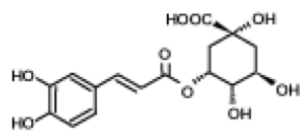
緑茶の中のカテキンは、ノルエピネフリンを分解する酵素であるカテコール O-メチルトランスフェラーゼ(catechol O-methyl-transferase)の阻害を介して熱産生および脂肪酸化を刺激する(146)。ヒトの実験では、緑茶抽出物の短期間摂取がエネルギー消費および脂肪酸化を増加させたことが報告されている(147)。緑茶抽出物には熱発生を刺激するカフェインも含まれているが、緑茶抽出物に含まれるカフェインのみを単独で摂取した場合よりも緑茶抽出物摂取後の熱産生が高いことから、茶カテキンのエネルギー消費増大効果が示唆されている(147)。ラットやマウスの実験では、エピガロカテキンガレートによる食事摂取の減少とエネルギー消費の増加が観察された(148, 149, 150)。ヒトの研究では、茶カテキン摂取が体重および体脂肪の有意な減少や(151, 152, 153)、エネルギー消費を増加させることが示された(154)。

・クロロゲン酸

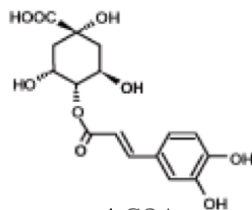
1) クロロゲン酸の生理作用

ポリフェノールの一種であるクロロゲン酸(chlorogenic acids)は、ヒドロキシ桂皮酸類(カフェ酸、フェルラ酸)とキナ酸がエステル結合した化合物である。クロロゲン酸類は、果物や野菜など多くの植物中に存在し、食物として長年摂取されてきた天然素材の物質である。なかでもコーヒーはクロロゲン酸類の含有量の多い食品として知られている。コーヒーに含まれている主要なクロロゲン酸類は、3-カフェオイルキナ酸(3-CQA)、4-カフェオイルキナ酸(4-CQA)、5-カフェオイルキナ酸(5-CQA)、3-フェルロイルキナ酸(3-FQA)、4-フェルロイルキナ酸(3-FQA)、5-フェルロイルキナ酸(3-FQA)であり、少量成分として 3, 4-ジカフェオイルキナ酸(3, 4-diCQA)、4, 5-ジカフェオイルキナ酸(4, 5-diCQA)、3, 5-ジカフェオイルキナ酸(3, 5-diCQA)も含まれている(Figure 5)(155)。

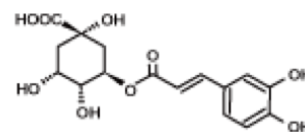
カフェオイルキナ酸 (CQA)



3-CQA

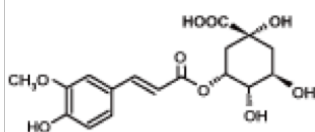


4-CQA

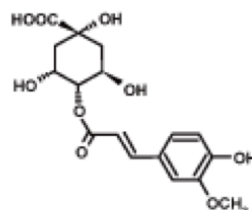


5-CQA

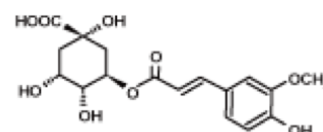
フェルロイルキナ酸 (FQA)



3-FQA

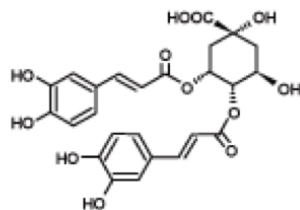


4-FQA

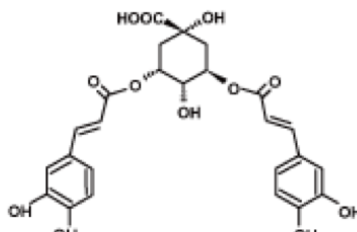


5-FQA

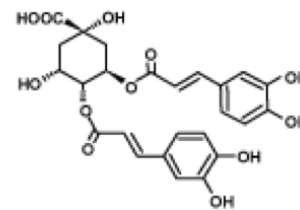
ジカフェオイルキナ酸 (diCQA)



3,4-diCQA



3,5-diCQA



4,5-diCQA

Figure 5. クロロゲン酸類の化学的分子構造

クロロゲン酸類の生理作用としては抗酸化作用(156)、抗発癌作用(157)、血圧改善作用(158)糖吸収遅延作用など(159) など、様々な生理作用が報告されている。

クロロゲン酸類の過剰摂取による重篤な副作用は認められていない。クロロゲン酸類 891mg を 4 週間継続摂取した場合の健康への影響を検証した研究では、一時的な胃酸分泌過多や下部食道括約筋圧の低下などが認められ、下痢や胸やけ、利尿作用などの消化器系、もしくは泌尿器系に関する症状が発現する可能性があったが、いずれも一過性で軽微なものであった(160)。このように、クロロゲン酸類は副作用を伴うことなく、様々な生理作用に関与する物質であると考えられる。

2) クロロゲン酸と脂質酸化

糖尿病のリスクに対するコーヒーの影響に関する総説で、カフェインやクロロゲン酸類には体重を低減する可能性があることが示唆されている(161)。5-カフェオイルキナ酸がマウスの肝臓中の中性脂肪蓄積を抑制することや、3-カフェオイルキナ酸やフェルオイルキナ酸類がマウス肝臓中のカルニチンパルミトイル転移酵素活性を高めることが見いだされている(162)。また、食餌依存性肥満モデルマウスに高脂肪高シヨ糖食を食べさせ、その餌中に生コーヒー豆抽出物を加えて15週間飼育することにより体脂肪蓄積に対する効果を検証した研究があり(163)、生コーヒー豆抽出物は用量依存的に体重、内臓脂肪、肝臓脂肪の増加を抑制し、肥満の抑制に有効であると報告されている。

クロロゲン酸類の継続摂取によるヒトの体脂肪に対する効果を調べるためにクロロゲン酸類297mg/本を用いた12週間の並行群間試験においては、体重、BMI、ウエスト周囲長、ヒップ周囲長、CTによる内臓脂肪面積、皮下脂肪面積および全脂肪面積が有意な低減を示したと報告されている(164)。更に、クロロゲン酸類359mg/本を1週間継続摂取したクロスオーバー試験では、クロロゲン酸類摂取後3.5時間までの間接熱量測定により、呼吸商の低下と酸素消費量の増加が確認され、ヒトにおける体脂肪減少効果も脂肪燃焼に起因することが示唆されている(20)。しかし、長時間の間接熱量測定を行い、クロロゲン酸類摂取がエネルギー代謝に及ぼす影響を検討した研究は報告されていない。

3) クロロゲン酸と睡眠

コーヒーは中枢神経系を刺激し、特にコーヒーに含まれるカフェインが眠気予防に使われているが(165)、多量のカフェイン摂取は利尿、血圧上昇、不整脈などの有害反応を引き起こす可能性がある(166, 167)。クロロゲン酸摂取によりラットの睡眠潜時が延長したとの研究が報告されているが(168)、ヒトの実験においてはクロロゲン酸の睡眠に対する有意な効果は観察されていない(168)。

III. 本研究の課題

文献研究の結果、以下の点が課題と考えられる。

1. エネルギー代謝の調節と睡眠の制御は調節因子を介して密接に関わっている可能性が示されている。さらに、睡眠時エネルギー代謝は睡眠ステージと就寝後の時間経過の影響を受けて変動すると考えられるが、睡眠時のエネルギー代謝と睡眠、特に睡眠ステージの違いがエネルギー代謝に及ぼす影響については一致した見解が得られてない。その理由としては、睡眠時のエネルギー代謝に及ぼす睡眠ステージと就寝後の時間経過の両者の影響が分別して解析されておらず、また測定例数少ないために統計解析力が弱いという統計解析上の問題点があった。更にヒューマン・カロリメーターを用いた先行研究の多くでは、測定の時間分解能に限界があり、30 秒単位で判定される睡眠ステージの変化を追うことができなかつたことが考えられる。

研究課題 1

睡眠時のエネルギー代謝(エネルギー消費と基質酸化)を世界最高レベルの時間分界能を有するヒューマン・カロリメーターを用いて測定し、睡眠ステージ及び睡眠開始後の時間経過の影響を分離して解析することで睡眠時エネルギー代謝の特徴を明らかにすることを目的とした。

2. エネルギー代謝を亢進させ、肥満予防に貢献する食事(機能性食品など特定の物質)は多く開発されている。しかし、エネルギー代謝の調節は睡眠の制御調節因子を共有していることからエネルギー代謝への介入は睡眠にも影響する可能性が考えられる。従って、エネルギー代謝の亢進を目的として特定の物質を摂取する場合においても、それが睡眠に悪影響を及ぼさないことを確認する必要がある。クロロゲン酸類摂取が脂肪酸化を促進する効果は摂取直後に認められているが、長時間に亘って、特に睡眠時のエネルギー代謝を測定した研究は行われていない。

研究課題 2

ヒューマン・カロリメーターと睡眠ポリグラフィを用いて、エネルギー代謝と睡眠時脳波を解析し、クロロゲン酸類の摂取がエネルギー代謝と睡眠の質に及ぼす影響について検証することを目的とした。

3. 運動が睡眠に好影響をもたらすと知られており、睡眠量や睡眠の質に対する運動の影響については、現在も多くの研究が行われている。その結果は必ずしも一貫した見解ではない。このように運動と睡眠の関係については年齢、性差、運動習慣などの個人的な特性や具体的な運動内容によって大きく影響を受けるため、さらなる研究が必要であると考えられる。一方、エネルギー代謝調節と睡眠制御はその調節因子を共有して協働している分子機構も明らかになりつつある。

研究課題 3

メタアナリシスの結果を基に、睡眠に好影響を及ぼすと考えられる運動の条件を設定、エネルギー代謝に加え、従来では解析法が不十分である睡眠の質を周波数解析や睡眠エピソード長、睡眠の伸縮など多様な角度から解析を進めていくことを目的とした。

IV. 【研究課題 1】 睡眠時のエネルギー代謝と睡眠ステージの解析

1. 緒言

Belloc と Breslow による疫学調査において、健康の維持に関連する 7 つの健康習慣が示されている: 1) 十分な睡眠、2) 運動、3) 朝食摂取、4) 間食禁止、5) 適切な体重の維持、6) 適切な飲酒、7) 禁煙(169)。そのうち、十分な睡眠と適切な体重の維持が健康に及ぼす影響については多くの研究がなされており、最近の報告では、睡眠と体重調節を関係付ける幾つかの証拠が挙げられている。疫学研究では、6 時間以下の短い睡眠は肥満と関連していることが明らかになっている(170, 171, 172)。また、代謝と睡眠の神経内分泌調節についての近年の研究成果からは、エネルギー代謝の調節と睡眠の制御は調節因子を介して密接に関わっている可能性が示されている。たとえば、オレキシン、レプチン、メラトニンなどは睡眠や覚醒およびエネルギーバランスの調節に作用する(3, 173, 174)。また、健康な男性 12 名に睡眠制限(2 日間 4 時間)実験を行った結果、食欲亢進作用のあるグレリンが 28% 増加、空腹感と食欲が 23、24% 増加、食欲抑制作用のあるレプチンが 18% 減少したと報告されている(83)。更に睡眠中のエネルギー代謝も睡眠構造と関連している可能性がある。異なる睡眠ステージ間のエネルギー消費量に差があると、幾つかの研究で報告されているが、睡眠時のエネルギー代謝と睡眠ステージの関連において一致した見解は得られてない(4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)。先行研究における結果の不一致の原因としては、被験者の数の不足($n = 6, 7, 13$)、統計解析に用いられた方法が必ずしも妥当ではなかつたこと(7, 10, 13)、そして従来のカロリメーターでのエネルギー代謝測定はでは時間分解能に限界(175)があり、30 秒単位で判定される睡眠ステージの変化を追うことができないことが考えられる。

睡眠中には睡眠欲が徐々に減少し、睡眠とエネルギー代謝の間における制御クロストークによってエネルギー代謝も変わると考えられる。さらに、睡眠ステージ間の移動によるエネルギー代謝の変動がそれに重なっていると考えられる。18 名の健康な被験者を対象に睡眠時のエネルギー代謝測定を行った結果、睡眠開始直後からエネルギー代謝率が急速に低下し、その減少は体重、BMI、除脂肪量と負の相関があると報告されている(176)。一方、起床前にエネルギー消費量が増加するという幾つかの報告があるが統計的な検討はされていない(4, 5, 6, 11, 12)。さらに、以前の研究での睡眠時代謝の時系列解析は、エネルギー代謝の変動に対して睡眠ステージの影響を除外していないため、入眠後の時間経過と睡眠ステージの影響を分けて解析する必要があると考えられる。

本研究は睡眠ステージ間でエネルギー代謝が異なり、覚醒前にエネルギー消費量が増加すると仮定して睡眠開始後の睡眠ステージ及び時間の影響を分離して睡眠時エネルギー代謝の特徴を明らかにすることを目的とした。睡眠ステージの効果についてパラメトリック分析を

用い、時間の効果についてノンパラメトリック分析を適用するセミパラメトリック解析を行った。

2. 方法

2.1 被験者

本研究の被験者は健康な若年男女 29 名(男性 25 名と女性 4 名)であった。年齢は 23 ± 3 歳、BMI は $23 \pm 2 \text{ kg/m}^2$ 、そして体脂肪は男性が $16.7 \pm 4.3 \%$ 、女性は $21.6 \pm 1.0 \%$ であった。そのうち、10 名の男性はアスリートであったが、実験日には運動を控えるように指示した。被験者はエネルギー代謝及び睡眠に影響を与えると考えられる変数を除外するため、健常者、非喫煙者、シフトワーカーではない者、不規則な睡眠覚醒習慣がない者、睡眠のエネルギー代謝に影響を及ぼす薬を服用していない者を事前に確認し募集した。本研究への参加に際して被験者には事前に実験の主旨、内容および起こりうる危険性について説明し、被験者本人が同意書への署名をした後に実験を実施した。本研究は筑波大学大学院人間総合科学研究科研究倫理委員会の承認を受け、また全ての被験者に研究の目的・手順を詳細に説明し、参加の同意を得て実施した。

2.2. 実験デザイン

本研究は被験者の睡眠の質を維持した状態でエネルギー代謝を測定することを重視した。したがって、普段とは異なる特殊な環境下で生じる途中覚醒の増加による睡眠効率の低下などを特徴とする **first night effect** を減じるために、本実験の前に 1 回はヒューマン・カロリメーターにて睡眠ポリグラフィを装着した上で宿泊を伴う測定を行った。2 回目の本実験では、被験者は就寝 5 時間前に夕食を摂取し、就寝 2 時間前にヒューマン・カロリメーターに入室した。そして被験者の習慣的な睡眠時間である 8 時間とした。被験者の就寝前の 3 食は PAL(身体活動レベル: Physical Activity Level) $1.4 \sim 1.75$ (2817 ± 426 and $2383 \pm 273 \text{ kcal/day}$ for male and female, respectively) で計算した日本人食事摂取基準に基づいて提供した。三大栄養素の比率は、タンパク質・脂質・炭水化物の比率が $14.6 \pm 1.1 : 24.3 \pm 2.5 : 59.7 \pm 3.1 \%$ とした。被験者は提供された食事をすべて摂取し、飲料は水とした。

2.3. 測定項目

2.3.1. 脳波測定

睡眠は、Alice5(Philips Respironics GK, Japan)を用いて睡眠ポリグラフィ検査を行った。4 つの脳波(electroencephalogram: EEG; C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1)、2 つの眼球運動(electrooculogram: EOG)及びオトガイ筋-筋電図(electromyogram: EMG)の電極を装着した。

1 エポックは 30 秒ごとに記録され、睡眠ステージ 1、睡眠ステージ 2、深睡眠(SWS)、REM 睡眠、および覚醒(WASO)と標準基準(90)に従って記録された。睡眠潜時は覚醒として分類した。

2.3.2. ヒューマン・カロリメーターによるエネルギー代謝測定

ヒューマン・カロリメーター(FHC-15S、富士医科産業株式会社、千葉)はヒトのエネルギー代謝を間接熱量測定、つまり酸素摂取量と二酸化炭素産生量から測定する装置の一種で、密閉された室内(2.00 × 3.45 × 2.10m)には必要最低限の設備(トイレ、洗面台、ベッド、机、インターフォン、テレビ機能のついたパーソナルコンピューター等)が備えられている。

ヒューマン・カロリメーターの最大の特徴は、呼吸採取のためにマスク等の装着が不要のため、普段の生活状態で長時間にわたりエネルギー代謝の測定が可能なことである。24 時間以上の測定、食事や睡眠時間の測定を行うには適した測定方法である。

本装置は pull タイプのカロリメーターで、室内の空気はファンで十分に混合された後に一定濃度(70L/分)で室外に排気される一方、それを補う量の外気が一定状態(25°C、湿度 55%)に調整された後に室内に供給される。排気速度は質量流量制御装置(CMQ02、山武社、東京)で制御され、室内より排出される空気中のガス濃度をオンラインのプロセス質量分析計(VG Prima δB, Thermo Electron, Winsford, UK)で 15 秒毎に測定した。校正ガス(O₂, 15%、CO₂, 5%)の連続測定における標準偏差として定義されたその精度は、O₂では 0.0016%、CO₂では 0.0011%であった。その後、酸素消費量($\dot{V}O_2$)と二酸化炭素産生量($\dot{V}CO_2$)を 1 分間隔で Deconvolution アルゴリズムを用いて計算した(175)。

カロリメータ滞在中は畜尿し、その一部を用いて尿中窒素をケルダール法で定量した。エネルギー消費量と基質酸化の値は入室中の尿中窒素排泄量速度(\dot{N})が一定であることを仮定して以下の式を使用して計算した:

- 炭水化物酸化量(kcal/min)={4.55 $\dot{V}CO_2$ (L/min) - 3.21 $\dot{V}O_2$ (L/min) - 2.87 \dot{N} (g/min)}×3.74
- 脂質酸化量(kcal /min)={1.67 $\dot{V}O_2$ (L/min) - 1.67 $\dot{V}CO_2$ (L/min) - 1.92 \dot{N} (g/min)}×9.50
- たんぱく質酸化量(kcal/min)= \dot{N} (g/min)×25.625
- エネルギー消費量(kcal/min)=炭水化物酸化量(kcal/min) + 脂肪酸酸化量(kcal/min) + たんぱく質酸化量(kcal/min)
- 呼吸商= $\dot{V}CO_2$ (L/min) / $\dot{V}O_2$ (L/min)

2.3.3 体組成

体組成計(BC-118E, TANITA Co., Tokyo, Japan)を用い、体重及び体脂肪率、除脂肪量の測定を行った。

2.4. 統計処理

結果は全て平均値±標準誤差で示した。統計ソフトウェア R(ver 3.0.0) (177)の SemiPar パッケージを用いて睡眠開始後の睡眠ステージおよび睡眠時エネルギー代謝をセミパラメトリック回帰分析で行った。睡眠ステージの影響についてはパラメトリック分析を用い、時間の影響についてはノンパラメトリック分析を用いた(178)。全ての統計処理においては平均値±標準誤差 (Mean ± SEM)で示し、有意水準は 5%未満とした。表、グラフで有意差を示す場合は、 $p < 0.05$: * を用いた。

3. 結果

3.1. 睡眠構築

総臥床時間、総睡眠時間、睡眠潜時および睡眠効率は、それぞれ 480 分、 450 ± 3 分、 8.7 ± 1.7 分および $93.9\pm 0.7\%$ であった。被験者全体の各睡眠ステージ時間の比率を下記の図で示す。睡眠ステージ 1 は $9.5\pm 0.7\%$ 、睡眠ステージ 2 では $51.9\pm 1.3\%$ 、SWS では $14.0\pm 1.5\%$ 、REM 睡眠は $18.5\pm 0.8\%$ を示した(Figure 6)。

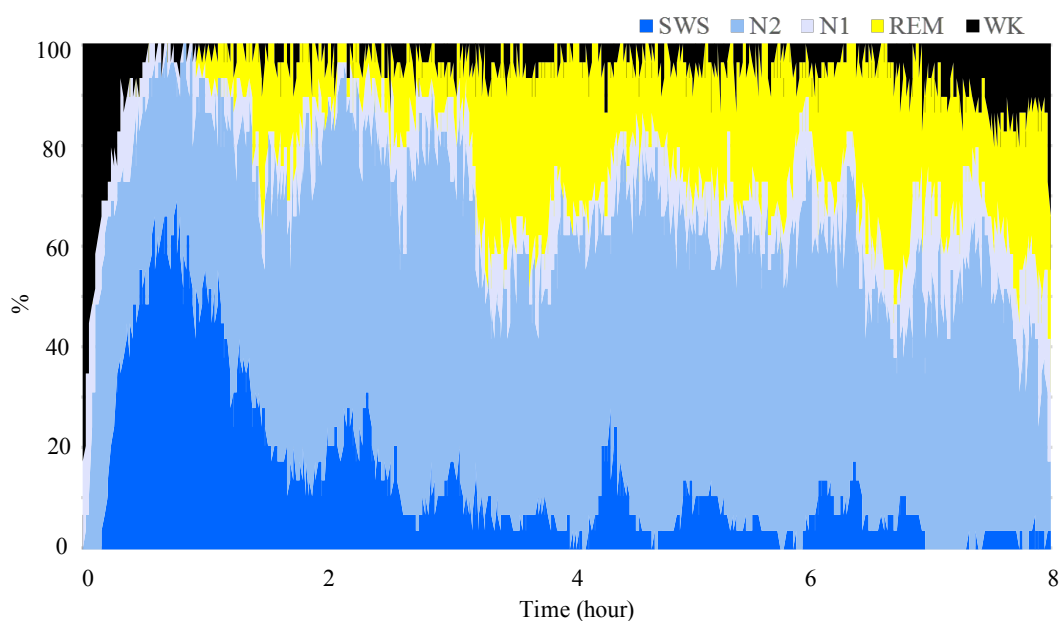


Figure 6. 30 秒毎に被験者 29 名が各睡眠ステージにあると判定された割合 (%) の経時変化を示した。睡眠前半は SWS の分布が多く、睡眠後半に行くほど wake と REM 徐々に増加した。

(Wake: 黒、stage 1: 白、stage 2: 水、SWS: 青、REM: 黄)

3.2. 睡眠時エネルギー代謝:生データの比較

エネルギー消費量、炭水化物酸化量及び RQ(呼吸商)は、睡眠の前半、特に睡眠の最初の 30 分間で顕著に低下した。この間にエネルギー消費量は 0.564kcal / min、炭水化物酸化量は 0.571kcal / min、RQ は 0.039 低下した。一方、覚醒する前にエネルギー消費量、炭水化物酸化量及び RQ(呼吸商)はわずかに増加した(Figure 7, left panel)。

起床前のエネルギー消費量の増加を確認するため、起床前の 1 時間のエネルギー消費量の平均と各々の時間の平均と比較した。エネルギー消費量、炭水化物酸化量、RQ の 1 時間毎の平均は、睡眠の前半に減少し、起床前に増加した。起床前の 1 時間のエネルギー消費量は、睡眠の 3 時間目、5 時間目、7 時間目のエネルギー消費量よりも有意に大きく、起床前の 1 時間の炭水化物酸化量および RQ は、睡眠の 3 時間目から 5 時間目の睡眠時より有意に大きかった。脂肪酸化量は睡眠の前半に増加し、その後減少した。

各睡眠ステージにおけるエネルギー代謝の結果は Table 3 および Figure 7 の right panel に示す。

Table 3. 各睡眠ステージにおけるエネルギー代謝

エネルギー消費量	WASO > stage 2, SWS, REM / stage 1 > stage 2, SWS / REM > SWS
炭水化物酸化量	WASO > stage 2, SWS, REM / stage 1 > stage 2, SWS
脂肪酸化量	n.s.
RQ	WASO > stage 2

WASO: 睡眠開始後覚醒

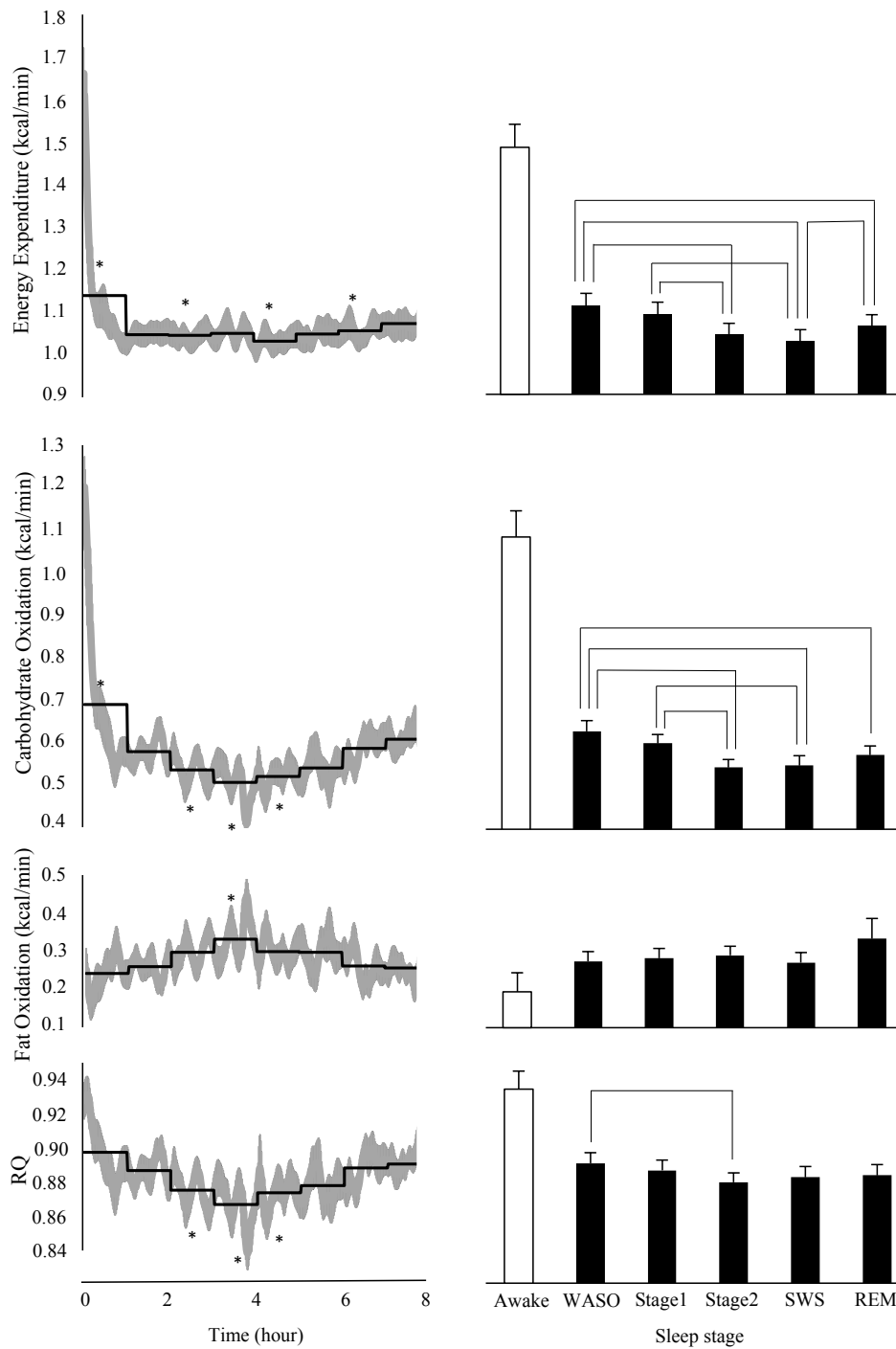


Figure 7. 睡眠時のエネルギー代謝：生データ。1 分間隔で睡眠中のエネルギー代謝の経時変化の平均値±標準誤差を灰色で、1 時間平均は黒色の線で示した。睡眠の最後の 1 時間と比べて時間毎の統計的な有意差を*で示した(P < 0.05) (left panel)。各睡眠ステージにおけるエネルギー代謝の平均値±標準誤差を示し、睡眠ステージ間の有意差を線で示した(P < 0.05) (right panel)。

3.3. 睡眠時エネルギー代謝:セミパラメトリック解析による検討

エネルギー代謝の経時変化は、セミパラメトリック回帰分析によって時間(Figure 8, left panel)の効果および睡眠ステージ(Figure 8, right panel)の効果を分別して評価した。エネルギー消費量、炭水化物酸化量、および RQ は、睡眠の前半に減少し、起床前に増加した。睡眠の最初の 30 分間にエネルギー消費量(0.430kcal / min)、炭水化物酸化量(0.364kcal / min)、RQ(0.0122)は急速に低下した。このことからエネルギー代謝の時間経過は睡眠ステージの影響を調整しても同様の経時変化を示すことが確認された。

起床前の 1 時間のエネルギー消費量は、睡眠の 3 時間目から 7 時間目より有意に大きかった。起床前の 1 時間の炭水化物酸化量は 3 時間目から 6 時間目の値よりも有意に大きかった。同様に、起床前の 1 時間の RQ は、4 時間目から 6 時間目より有意に大きかった。脂肪酸化量は睡眠の前半に増加し、その後減少した。

時間の影響を調整した後の各睡眠ステージにおけるエネルギー代謝の結果は Table 4 および Figure 8 の right panel に示す。

Table 4. 時間の影響を調整した各睡眠ステージにおけるエネルギー代謝

エネルギー消費量	WASO > stage 2, SWS, REM / stage 1 > stage 2, SWS / REM > SWS
炭水化物酸化量	WASO > stage 2, SWS / stage 1 > SWS
脂肪酸化量	n.s.
RQ	n.s.

WASO: 睡眠開始後覚醒

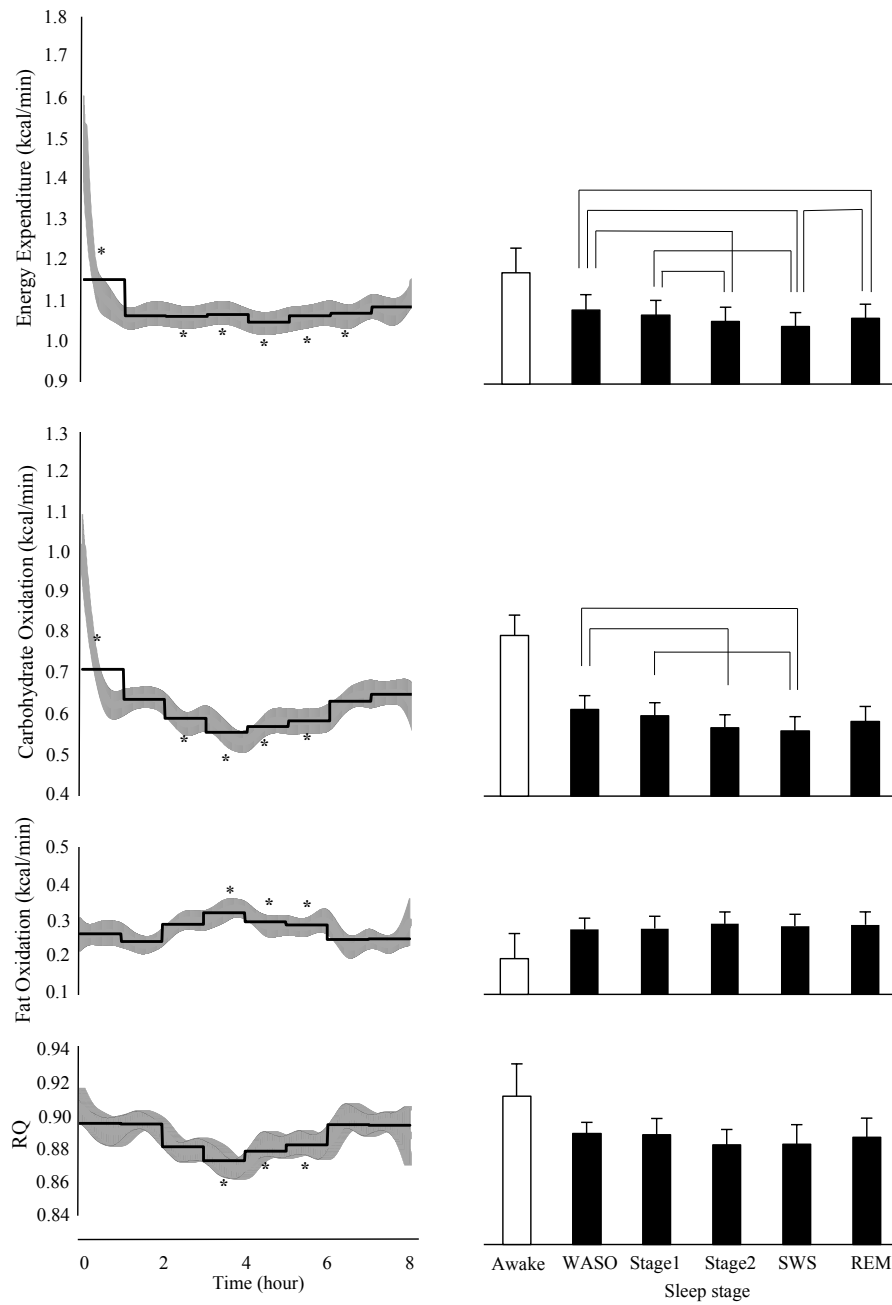


Figure 8. 睡眠時エネルギー代謝のセミパラメトリック分析: 睡眠時のエネルギー代謝は、セミパラメトリック回帰分析(睡眠ステージの影響についてはパラメトリック分析、時間の影響についてはノンパラメトリック分析)によって、時間の影響および睡眠ステージの影響を分離した。睡眠ステージの影響を調整したエネルギー代謝の時間経過の平均値±標準誤差は灰色で、1時間の平均値は黒線で示した。睡眠の最後の1時間と比べて時間毎の統計的な有意差を*で示した($P < 0.05$) (left panel)。時間の影響を調整した各睡眠ステージにおけるエネルギー代謝の平均値±標準誤差を示し、睡眠ステージ間の有意差を線で示した($P < 0.05$) (right panel)。

4. 考察

本研究ではヒューマン・カロリメーターを用いてマスクやフードよりも優れた睡眠環境下で間接熱量測定と睡眠脳波測定を行った。ガス濃度測定のために感度の高い質量分析計を使い、時間分解能を向上させるアルゴリズムを用いて計算した。睡眠時のエネルギー代謝を1分間隔で測定することで睡眠時のエネルギー代謝の統計的な有意差を検出することができた(179)。

起床前のエネルギー消費量が増加したという結果はいくつか報告されているが(4, 5, 6, 12)、いずれの研究においても統計的な解析はなされていなかった。しかし、本研究では起床前1時間のエネルギー消費量と炭水化物酸化量とその前の睡眠時間と比べて有意に増加したということが確認できた。SWSは睡眠前半に多く、REM睡眠は睡眠後半に多いという睡眠の特徴を考えると睡眠開始後の睡眠ステージと時間の影響を別々に分析する必要があると考えられる。そのため、セミパラメトリック回帰分析を用いて、睡眠開始後の睡眠ステージおよび時間の影響を評価した。

時間の影響を調整しても、睡眠中(stage 1、stage 2、SWS、REM、WASO)のエネルギー消費量は、覚醒中のエネルギー消費量よりも低く、更に睡眠ステージ間のエネルギー消費量が有意に異なるという結果を得た。エネルギー消費量はWASO、REM、NREM順で減少した。NREM睡眠の中は睡眠ステージ1、睡眠ステージ2、SWSの順に減少した。この結果が先行研究結果(4, 6, 7, 8, 10, 11)と矛盾していないことをFigure 9に示した。ヒューマン・カロリメーターを用いたいくつかの先行研究では、睡眠ステージ間のエネルギー消費量の差を一部または全部を確認することはできなかった。先行研究における不一致の原因としては、被験者の数の不足($n = 6, 7, 13$)、統計解析に用いられた方法が必ずしも妥当ではなかったこと(7, 10, 13)、そして従来のカロリメーターでのエネルギー代謝測定はでは時間分解能に限界(175)があり、30秒単位で判定される睡眠ステージの変化を追うことができないことが考えられる。

		Energy Expenditure			
		WASO	REM	Stage1	Stage2
SWS		7 10	6 11	6	4 6 8
Stage2		7	11		
Stage1					
REM			10		

Figure 9. 睡眠ステージ間のエネルギー消費量の比較。

灰ボックス:本研究での睡眠ステージ間のエネルギー消費の有意差を示しており、列に示した睡眠ステージは行に示した睡眠ステージよりもエネルギー消費が高い。濃い黒線:先行研究での睡眠ステージ間のエネルギー消費の有意差を示しており、列に示した睡眠ステージは行に示した睡眠ステージよりもエネルギー消費が高い。ボックス内の数字は、エネルギー消費量また、酸素消費量と睡眠ステージ間が比較された参考文献番号を示す。睡眠ステージ間のエネルギー消費の相対的な比較において、本研究結果と先行研究では矛盾していない。

人間の脳重量は体重の2%であるが、安静時代謝の20%を脳のエネルギー代謝が占めている(180, 181)。グルコースは成人の脳において必須エネルギー基質であり、脳のグルコース代謝は空腹安静時の全身のグルコース利用率の約50%を占める(182)。先行研究では、睡眠中の脳のグルコース代謝は、睡眠中の全身の炭水化物代謝量の変化を反映する可能性があると示唆されている。脳血流およびグルコース濃度の動静脈差から推定される脳のグルコース取り込みでは、睡眠ステージ2(3-10%)とSWS(25-44%)で脳酸素代謝量が低下したが、REM睡眠中は覚醒時と類似な値を示した(93, 183, 184)。¹⁸F-fluorodeoxyglucose(¹⁸F-FDG)を用いたPET検査研究では、脳のグルコース代謝が睡眠ステージによって異なることが示されている。覚醒時と比べて、NREM睡眠(主に睡眠ステージ2および睡眠ステージ3)およびSWSの脳グルコース代謝はそれぞれ23%および43.8%減少した。しかし、REM睡眠では覚醒時より増加した傾向を見せた(185, 186)。脳および全身のグルコース取り込みを測定した別の研究では、脳のグルコース代謝の低下が睡眠中の全身のグルコース利用の低下の約2/3も示していると報告されている(184)。

本研究では、睡眠時エネルギー代謝にセミパラメトリック回帰分析を適用し、睡眠開始後の時間経過と睡眠ステージの影響とに分けて解析した。睡眠開始後のエネルギー代謝の変化は、運動および食事の熱産生の影響、睡眠の影響、睡眠欲求の減少、サーカディアンリズム等を反映していると考えられる。通常就寝時間より3時間あるいは6時間遅らせて就寝した研究では、睡眠開始後に同程度のエネルギー消費量の減少が観察されている(187)。この結果は、睡眠開始時のエネルギー消費の急速な低下は睡眠自体の影響によるものであり、エネルギー代謝の日内変動や食後熱産生の影響が徐々に低下した結果ではないことを示唆している。睡眠開始後のエネルギー消費量と炭水化物酸化量の急速な減少は、睡眠ステージで調整した後も同様な傾向を示した。エネルギー消費量の急激な減少についてのもう一つの可能性は、睡眠潜時中のわずかな身体活動による代謝亢進作用の残存効果である。加速度計を用いた先行研究では、就寝後に体動が睡眠時の典型的なレベルにまで落ち着くまでには約20~30分かかったと報告されている(188, 189)。

深部体温の急激な低下が睡眠開始を引き起こし、深睡眠への移行を促進するという機序が可能性として考えられている(190, 191)。これは熱損失がエネルギー消費量に対して相対的に亢進した結果であると考えられている(192)。論文確認睡眠とエネルギー代謝の制御メカニズムのクロストークを考えると、睡眠開始前および睡眠開始直後のエネルギー消費量の急激な減少は、その後の睡眠構造(睡眠潜時、SWS、REM睡眠、各睡眠ステージの時間)に影響を与える可能性がある。最近の研究では、ヒューマン・カロリメーターを用いて褐色脂肪組織(BAT)活性の異なる被験者間で24時間のエネルギー消費量を比較した報告がある。統計的に有意ではないが、睡眠時のエネルギー消費量はBAT陽性被験者群が高く特に、起床直前に高かった(193)。

睡眠はヒトにおいて一般的に1日の中で最も長い絶食期間である。しかし、睡眠時エネルギー代謝の時間経過は、単に長期間の絶食の結果ではない。長期間の絶食が脂肪酸化を刺激すると考えられるにもかかわらず、睡眠後半には起床前からエネルギー消費量と炭水化物酸化量が増加していた。将来の体重増加と関連すると考えられているエネルギー代謝上の特徴の1つに、絶食中のエネルギー消費量やRQの減少が少ないということが指摘されている(194)。これまでの間接熱量測定を用いた研究では、睡眠後半の炭水化物酸化量が徐々に増加することについて議論されていないが、睡眠中の全身グルコース動態は本研究の結果と一致する。全身のグルコース取り込みと肝臓のグルコース産生は、睡眠前半に低下し、その後増加する(195, 196)。深夜になるとコルチゾールの分泌が増加し始め(197)、血液中の代謝産物濃度やホルモンの分泌が変わる: レプチン(198, 199)、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン、メラトニン、遊離脂肪酸はピークをむかえ(200)、エピネフリンは最低値になる(201)。睡眠中のエ

エネルギー消費量や基質酸化を睡眠の途中で変化させる原因についてはまだ解明されていない。

5. 結論

本研究では、睡眠時エネルギー代謝の特徴を示した。睡眠は1日のなかで最も長い絶食の期間であるが、エネルギー消費と炭水化物酸化は覚醒の2-3時間前から上昇に転じ、これはこの時間帯に多くなるWASOやREM睡眠の影響を除外しても認められた。また、睡眠時代謝(エネルギー消費量および炭水化物酸化量)が各睡眠ステージ間で異なることを示した。

V. 【研究課題 2】 クロロゲン酸含有飲料の継続摂取が睡眠およびエネルギー代謝に与える影響

1. 緒言

糖代謝異常、脂質代謝異常、血圧上昇など複数のリスクはそれぞれが小さくても、蓄積すると動脈硬化性疾患が高い比率で発症することが知られており、このような状態を「メタボリックシンドローム」と称している(62)。メタボリックシンドロームは医学的、医療経済的および社会的に大きな問題となっており、厚生労働省は 2008 年に、成人男性 2 人に 1 人、女性 5 人に 1 人がメタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)もしくはその予備軍であると推定した(202)。

メタボリックシンドローム発症の機序としては、肥満、特に内臓脂肪の過剰蓄積が上流にあり、それを基盤にしたインスリン抵抗性および糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧などの危険因子が集積することと考えられている(203)。メタボリックシンドロームの予防や改善には、まず内臓脂肪蓄積を減少させるための生活習慣(運動や食生活)の改善が重要となる(62)。このような状況から厚生労働省はメタボリックシンドロームの早期発見と、その生活改善指導を目的として、「高齢者医療確保法」に基づき「特定健診・特定保健指導」を 2008 年より開始した。それと並行して、特定の保健の目的で摂取すると当該保健の目的が期待できる食品を「特定保健用食品」として、消費者庁が許可する制度が 2009 年より始まっている(204)。特定保健用食品は、多岐にわたるが、体脂肪減少効果が期待できるものもあり、メタボリックシンドロームあるいはその予備軍に該当する人にとって有用な食品となる可能性が考えられる。

近年、ポリフェノール類による内臓脂肪低減効果が報告されており(205)、これらの摂取はメタボリックシンドロームの予防や改善に役立つと考えられている。ポリフェノール類は、体内の活性酸素により引き起こされるさまざまな障害(老化、癌、循環器疾患など)に対する保護作用を有する抗酸化物質であり、ジャガイモ、リンゴ、チョコレート、コーヒー、茶など幅広く食物中に分布している(206, 207)。また、コーヒーも疲労回復や眠気防止作用を持つ食品であり(208)、クロロゲン酸類(主成分: 5-カフェオイルキナ酸)といったカフェ酸またはフェルラ酸がキナ酸とエステル結合したポリフェノール類が含まれている(209)。

クロロゲン酸類はポリフェノールの一種であり、近年クロロゲン酸類を強化したコーヒーを摂取することによってヒトの体重が 12 週間で 5.4kg 減少したことが報告されており(18)、クロロゲン酸類を約 300mg 含むコーヒーを 12 週間継続摂取することによって血圧や血管内皮機能が改善したと報告されている(210, 211)。また、これまでに内臓脂肪が多く、肥満 1 度(Body Mass Index(BMI)25kg/m²以上 30kg/m²未満)の成人男女を対象として、一般的なコーヒーから吸着処理を行い、缶コーヒー(クロロゲン酸類 297mg/本)を 1 日 1 本 12 週間継続的に摂取させる臨床試験が実施され、内臓脂肪面積が 4.4cm²減少したと報告されている(19)。さらに、健康な男性に 359mg/本のクロロゲン酸類を 1 日 1 本 1 週間継続摂取させる試験を行い、摂取後 3.5 時

間までの呼気分析を行った結果、呼吸商の低下と酸素消費量の増加を確認し、脂肪酸化を促進することが認められた(20)。しかし、脂肪酸化の亢進作用はクロロゲン酸類摂取後の短時間しか確認されておらず、長時間に亘って、特に睡眠時のエネルギー代謝を測定した研究は行われていない。

日本人の約 2 割は睡眠が不十分であると感じており、睡眠障害による推計患者数が年々増加している(14)。また米国においても 6 時間以下の不十分な睡眠時間のヒトが増加したと報告されている(212)。その原因は場所を問わず仕事ができる環境が整い、社会の活動時間が益々長くなり、睡眠習慣の乱れを引き起こす 24 時間社会の拡大にあると考えられる。睡眠時間の減少や不眠症などの睡眠障害の解消は現在、社会に重要な課題になっている(213)。

エネルギー代謝の調節と睡眠の制御は調節因子(レプチン、グレリン等)を共有しており(3)、睡眠への介入はエネルギー代謝にも影響すると考えられる。例えば、睡眠時間の制限は摂食行動にも影響を及ぼす(214)。従って、体脂肪減少を目的とする介入の一環として特定の物質を摂取する場合においても、それが睡眠に悪影響を及ぼさないことを確認する必要がある。例えば、体脂肪減少効果が確認されているカテキンとカフェインの組み合わせもこの観点から再検証する必要がある(17)。一方、脂肪酸化促進効果が示唆されているクロロゲン酸類の摂取はエネルギー代謝の変化を介して睡眠にも好影響を及ぼしている可能性も考えられる。

クロロゲン酸類摂取が脂肪酸化を促進する効果は摂取直後に認められているが、長時間に亘って、特に睡眠時のエネルギー代謝を測定した研究は行われていない。本学に設置されているヒューマン・カロリメーターは、呼気採取用のマスクを装着せずにエネルギー代謝を測定することができるという特性があり、長時間の間接熱量測定ゴールドスタンダードと言われている(102)。

本研究の目的は、ヒューマン・カロリメーターと睡眠ポリグラフィを用いて、エネルギー代謝と睡眠時脳波を解析し、クロロゲン酸類 600mg の 5 日間継続摂取がエネルギー代謝と睡眠の質に及ぼす影響について検証することを目的とした。

2. 方法

2.1 被験者

被験者は睡眠に問題が無い 20 歳代から 30 歳代の健常な男女 9 名(男性:4 名、女性:5 名)の協力を得て行った(Table 5)。除外基準としては甲状腺疾患、糖尿病、炎症性腸疾患、腎不全、肝不全、胆道閉鎖症、膵炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患および膵線維性嚢胞症など代謝に影響を与えると思われる疾患及び睡眠時無呼吸症候群など睡眠関連疾患の既往がある者、喫煙習慣のある者、測定より過去 1 か月間に 2 kg 以上の体重変動があった者、1 日の平均飲酒量がエタノール換算で 30g 以上の者、高強度のトレーニングを週 2 回以上定期的に行って

いる者、また月経周期に大きな乱れのある女性は被験者から除外した。本研究は筑波大学大学院人間総合科学研究科研究倫理委員会の承認を受け、また全ての被験者に研究の目的・手順を詳細に説明し、参加の同意を得て実施した。

Table 5. 被験者の身体的特性

事前測定	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	体脂肪率(%)	BMI(kg/m ²)
プラセボ	25.7±1.1	169.9±3.0	63.9±3.2	24.6±2.3	21.8±0.5
クロロゲン酸			62.9±3.0	23.8±2.1	21.7±0.5

2.2 ヒューマン・カロリメーターの概要

ヒューマン・カロリメーター(FHC-15S、富士医科産業株式会社、千葉)はヒトのエネルギー代謝を間接熱量測定、つまり酸素摂取量と二酸化炭素産生量から測定する装置の一種で、密閉された室内(2.00 × 3.45 × 2.10m)には必要最低限の設備(トイレ、洗面台、ベッド、机、インターフォン、テレビ機能のついたパーソナルコンピューター等)が備えられている(Figure 10)。ヒューマン・カロリメーターの最大の特徴は、呼気採取のためにマスク等の装着が不要のため、普段の生活状態で長時間にわたりエネルギー代謝の測定が可能なことである。24 時間以上の測定、食事や睡眠時間の測定を行うには適した測定方法である。

本装置は pull タイプのカロリメーターで、室内の空気はファンで十分に混合された後に一定濃度(80L/分)で室外に排気される一方、それを補う量の外気が一定状態(25°C、湿度 55%)に調整された後に室内に供給される。排気速度は質量流量制御装置(CMQ02、山武社、東京)で制御され、室内より排出される空気中のガス濃度をオンラインのプロセス質量分析計(VG Prima δB、Thermo Electron, Winsford, UK)で 15 秒毎に測定した。

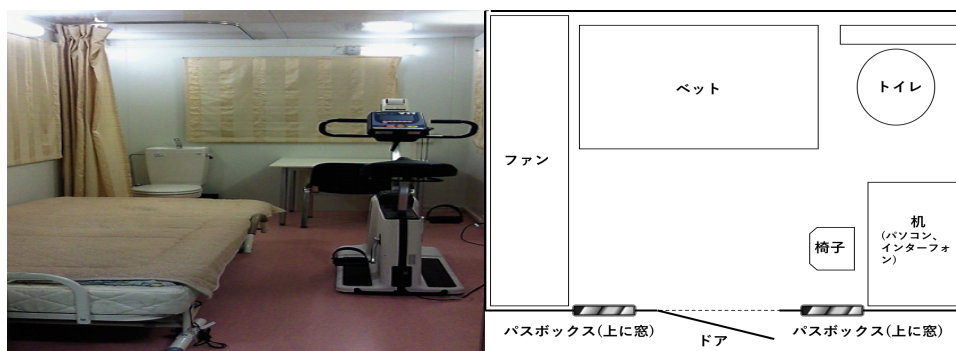


Figure 10. ヒューマン・カロリメーター

2.3 実験プロトコール

本研究は被験者が1期と2期にそれぞれクロロゲン酸あるいはプラセボの試験飲料を自宅で就寝10分前に飲用し、摂取5日目に実験室に来室し、ヒューマン・カロリメーターを用いたエネルギー代謝の測定と睡眠ポリグラフィを用いた睡眠脳波の測定を行った。翌日から2~4週間のウォッシュアウト期間を経て(女性の場合は生理周期が同一になるように設定)、試験飲料を替えて5日間摂取した後、同様にヒューマン・カロリメーターへの入室と睡眠脳波測定のカロスオーバー試験を行った。

睡眠ポリグラフィの電極などを装着してヒューマン・カロリメーター内で就寝する実験となるために、被験者が睡眠環境に適応し、通常通りに睡眠出来るのかを確認する必要がある。このため、本実験の測定前に、ヒューマン・カロリメーター内の環境と睡眠ポリグラフィの電極等の装着に適応することと、睡眠障害のスクリーニングを目的として予備試験を実施した。脳波解析結果の確認や睡眠に関するアンケートにより全ての被験者が通常の睡眠をとることができたことを確認した上、7日から10日の期間を空けて本試験の測定を行った。

① クロロゲン酸摂取

本研究で摂取させたクロロゲン酸含有飲料は安全性が確認されているクロロゲン酸(花王株式会社・ヒューマンヘルスケア研究センター・ヘルスケア食品研究所より提供)を用い、1日の摂取量は600mgとした。その組成比は9種のクロロゲン酸類を100%とした場合、カフェオイルキナ酸類が69%、フェルロイルキナ酸類が14%、ジカフェオイルキナ酸類が17%となるものを用いた。対照条件にはプラセボ飲料を用いた。両飲料の区別が分からないように外見や風味を調整した100mLのミニボトル(Figure 11)を被験者に渡し、5日間睡眠の10分前に1本を飲み切るよう指示した。確認のため、被験者には飲用直後、験者に連絡をするよう、また生活日誌に飲用時刻を記載させた。



Figure 11. 試験飲料のボトル

② 予備試験

被験者各々の睡眠習慣に合わせ、就寝 3 時間前にヒューマン・カロリメーターに入室してもらい、心拍呼吸送信機と睡眠ポリグラフィの電極など、及び耳式体温計の装着を行った。装着終了後ヒューマン・カロリメーターに入室してもらい、心拍呼吸送信機と睡眠ポリグラフィの動作確認を行った。本試験同様に 8 時間の睡眠をしてもらい、その期間のエネルギー代謝、脳波、体温を測定した。点灯時刻以前に目が覚めてしまった場合にも点灯まではベッドに仰向けの状態で安静に過ごすよう指示した。退室後、睡眠ポリグラフィと耳式体温計を外してから身体測定(体重、体脂肪率、身長、血圧、体温)を行い、睡眠に関するアンケート(PSQI、ESS、無呼吸症(Berlin Questionnaire))を書いてもらった。

※PSQI: ピッツバーグ睡眠質問票、ESS: Epworth Sleepiness Scale(昼間眠気調査票)

③ 本試験

Day 1～5: 各被験者はクロロゲン酸とプラセボ摂取の 2 試行を二重盲検法、クロスオーバー試験で行った。1 回の試験は 6 日間(カロリメーター入室前の day 1、day 2、day 3、day 4、カロリメーター入室後の day 5、day 6)に亘って行い(Figure 12)、各試行間は 2 週間~4 週間(女性の場合、生理周期が同一になるように計画)の間隔をあけた。また、試験の順番はランダムとした。

摂取期間中は通常の生活を維持しながら、睡眠の 10 分前にクロロゲン酸飲料またはプラセボ飲料を飲み切った。摂取期間中は普段の食生活を維持するように心がけ、暴飲暴食は避けるよう指示した。身体活動も普段の生活を維持し、強度の意図的な運動は避けるように指示した。摂取期間中は入浴時間を除き、アクティグラフ(マイクロミニ ZP 型、AMI 社、米国)を非利き腕に装着し、日中の活動状況や夜間の睡眠状況を確認した。被験者には介入期間中の疲労アンケート(VAS)及び食欲アンケート(VAS)に答えた上、毎日生活・食事日誌を記載してもらった。また、day 1、day 2 は自由食を 3 食摂取し、day 3 から被験者毎に算出した推定エネルギー必要量に見合った規定食を提供し、残さず摂取してもらった。摂取期間中はアルコールやコーヒーの摂取を禁止した。

Day 5～6: ヒューマン・カロリメーター滞在日である day 5 には被験者は 11 時までに研究室に入室し、出来るだけ外出せず、研究室内で過ごしてもらった。夕食の 2 時間前から体温測定、血圧測定、問診票記入、排尿、体重測定を行った。当日の体調を問診及び口頭で確認し、体調が悪ければ適宜試験開始の可否についての判断をした。その後、睡眠ポリグラフィの電極など、心拍計及び耳式体温計を装着した後、規定の夕食を摂取した。入室前にベッドで横になり心拍呼吸送信機や睡眠ポリグラフィの動作確認を行い、就寝 4 時間前よりヒューマン・カロリメーターへ入室した。ヒューマン・カロリメーター滞在中は被験者の安全管理や眠気防止の

ため、1時間おきに食欲アンケート(VAS)、疲労アンケート(VAS)、睡眠アンケート(SSS)及び体調アンケートを4回行った。就寝10分前に試験飲料を摂取してから被験者の睡眠習慣に合わせて睡眠時間に消灯し8時間後に起床した。起床後、食欲アンケート(VAS)、疲労アンケート(VAS)、睡眠アンケート(SSS)及び体調アンケートを1時間おきに書いてもらった。起床1時間後の朝食まで椅子に座って安静時代謝を測定し、その後規定の朝食をパスボックスを通して支給した。なお支給した食事は残さずに食べるように指示し、食べ終わった後は同じくパスボックスを通して食器を返却してもらった。在室中は水を自由に摂取可能となるように供給した。睡眠時間以外は座位安静を保つよう指示し、テレビの視聴、読書、パソコンの操作など静的な活動は行ってよいものとした。day 6の起床から5時間後に退室し、体温測定、血圧測定、体重測定を行って測定を終了とした。被験者はヒューマン・カロリメーター入室中には畜尿し、窒素測定に供した。上記をクロロゲン酸摂取試行あるいはプラセボ摂取試行としてランダムな順番で行った。

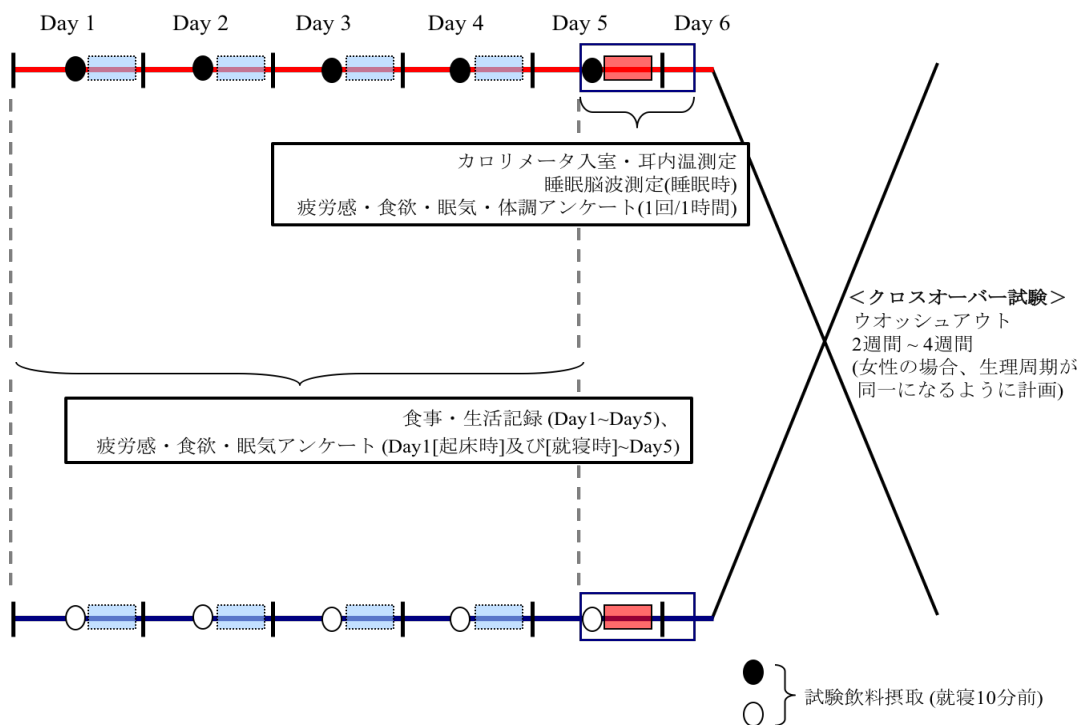


Figure 12. 試験のプロトコール

2.4 食事

被験者はday 1の朝食からday 2の夕食まで各自が用意した通常通りの食事を摂取し、day 3の朝食からday 6の朝食までの計10食は規定食を提供した。規定食の食事組成は日本人の平均的な食事とされている、タンパク質:脂質:炭水化物=15:30:55になるようにした。朝食、昼食、夕食のエネルギー比は30:30:40になるように設定した。また食事のエネルギー量の設

定には日本人の食事摂取基準に定められている基礎代謝基準値を用い、day 1 から day 5 までの PAL(身体活動指数)を 1.75 として各被験者の食事量を算出した。またヒューマン・カロリメーター内である day 6 の朝食は、身体活動指数を 1.3 として算出した値の食事を提供した。

2.5 測定項目

① 酸素摂取量、二酸化炭素排出量および尿中窒素排泄

ヒューマン・カロリメーターを用いて、day 5 の就寝 4 時間前から day 6 の起床 5 時間後の退室までの間、計 16 時間のエネルギー代謝測定を行った。測定中、ヒューマン・カロリメーター内は室温 25°C、湿度 55%、換気は 100L/分に保たれた。約 15 秒毎にヒューマン・カロリメーター内の酸素濃度及び二酸化炭素濃度を測定し、デコンボリューション法を用いた高時間分解能のアルゴリズムで被験者の 1 分毎の酸素摂取量、及び二酸化炭素排出量を算出した(175)。ヒューマン・カロリメーター滞在中には蓄尿を行い、尿量を測定後、窒素分析装置(微量全窒素分析装置 TN-110 型、株式会社三菱化学アナリテック、三重)を用いて尿中総窒素排泄量を測定した。

② 心拍数・交感神経活動

ヒューマン・カロリメーター入室前に心拍呼吸送信機(LX-3230, FUKUDA DENSHI, Co., Ltd., Tokyo, Japan)を装着した。測定データは患者監視用装置に送信、パーソナルコンピューターに転送した。転送されたデータは、心拍ゆらぎリアルタイム解析システム MemCalc / TARAWA(WDM32, GMS, Co., Ltd, Tokyo, Japan)により解析した(Figure 13, 14)。自律神経の活動の指標として心拍変動の低周波数成分(LF, 0.04-0.15Hz)と高周波数成分(HF, 0.15-0.4Hz)を計算し、LF/HF を交感神経の、HF を副交感神経活動の指標とした(215)。



Figure 13. 心拍数モニター

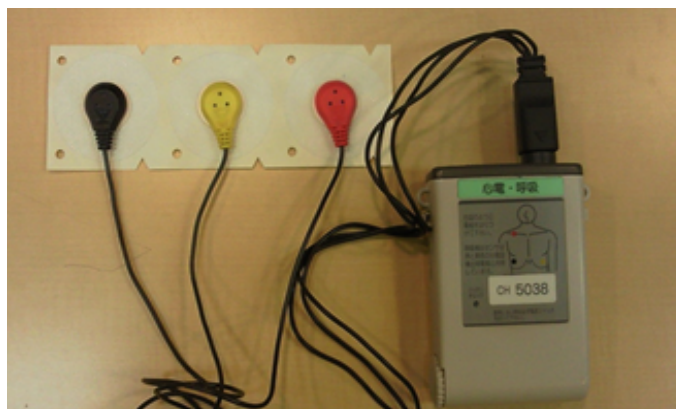


Figure 14. 心拍計

③ 身体活動量

試験飲料摂取期間中の被験者の身体活動量や夜の睡眠時間およびカロリメータ在室中の身体活動量をモニターするために、測定日の前日(day 0)就寝前より被験者の非利き腕にアクティグラフ(Figure 15)を装着させた。このデータは各試行間で身体活動量に明らかな差がないことを確認するために使用した。



Figure 15. アクティグラフ



Figure 16. 耳式体温計

④ 体重、体組成

被験者は予備実験、両試行のヒューマン・カロリメータの入室前・後に体組成計(BC-118E, TANITA Co., Tokyo, Japan)を用い、体重及び体脂肪率、除脂肪量の測定を行った。

⑤ 体温

被験者の体温の変化を測定するために、予備実験、両試行のヒューマン・カロリメータの入室前に耳式体温計(NKTC-IM003、日機装サーモ株式会社、東京)を装着(Figure 16)し、耳内の体温を連続的に測定した。

⑥ 質問紙

摂取期間中毎朝起床時、就寝前およびカロリメータ在室中に疲労、睡眠、及び食欲に関するアンケートを行い、VASによる主観的疲労感、主観的食欲、またOSAにより、起床時主観的睡眠感の評価を行った。

⑦ 脳波

・ 睡眠ポリグラフィ検査

本研究で測定した評価項目を Table 6 に示した。以下に測定項目の詳細を記載する。睡眠ポリグラフィ検査には PSG-1100(日本光電工業株式会社、東京)を使用し記録を行った。睡眠脳波の記録は 30 秒毎に行い、筑波大学附属病院の同一技師が目視による評価・判定を行った。

Table 6. 睡眠ポリグラフィの評価項目

記録項目	主な評価
脳波	睡眠ステージ、睡眠周期、REM 潜時、睡眠潜時
眼球運動	入眠およびレム睡眠の識別
オトガイ筋-筋電図	REM 睡眠の識別
酸素飽和度(SpO ₂)	無呼吸および低呼吸の判定、睡眠時無呼吸障害の重症度評価

・ 脳波

睡眠ポリグラフィに必要な脳波電極位置は中心部(C3、C4)と後頭部(O1、O2)から睡眠ステージ判定の指標である睡眠紡錘波、K 複合と、覚醒の指標である α 波を観察するために装着した(Figure 17)。中心部では α 波の出現が少ない例もあるので覚醒の判定を確実にするため、後頭部(O1、O2)からも脳波電極を装着した。基準電極(A1、A2)は、左右の耳朶におき、ボディアースとしての電極は前額部に装着した。全ての電極を装着後、接触抵抗を確認した。

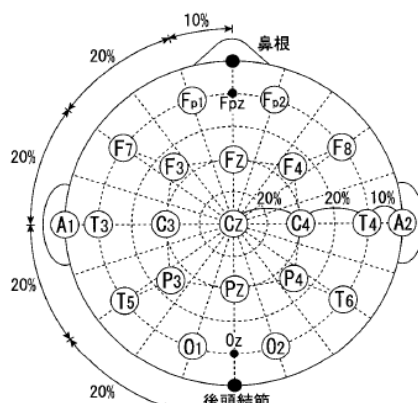


Figure 17. 国際脳波学会の標準法

・ 眼球運動

眼電図(Electrooculogram: EOG)は、右目眼窩外側縁の外側に 1cm、下に 1cm と左目眼窩外側縁の外側 1cm、上に 1cm の位置へ装着した電極と左耳朶 A1 にて測定した(Figure 18)。

- ・ オトガイ筋-筋電図

覚醒とレム睡眠の識別のためにオトガイ筋またはオトガイ下筋などの抗重力筋に 3cm 程度離して 2 個の電極を装着し、オトガイ筋-筋電図(Electromyogram: EMG)を記録した。(Figure 18)。

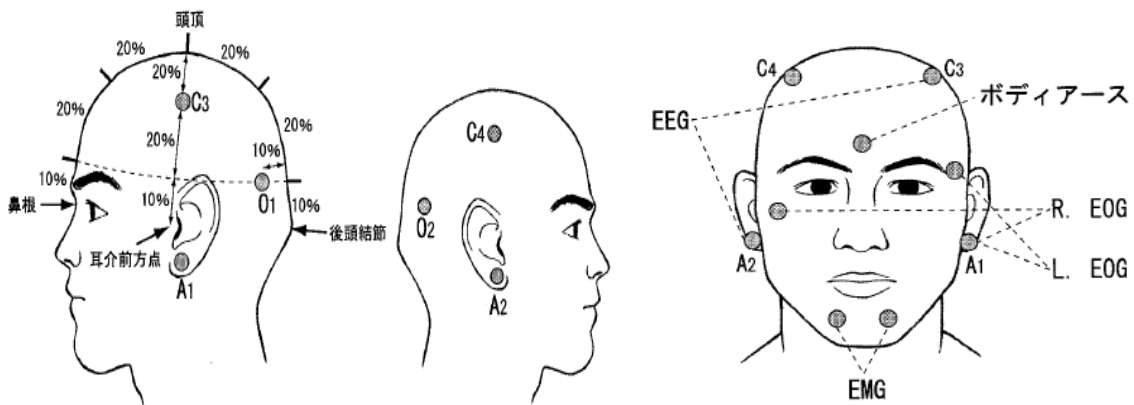


Figure 18. 睡眠ポリグラフィの電極装着部位

- ・ 酸素飽和度(SpO₂)

パルスオキシメータ(日本光電工業株式会社、東京)を用いて酸化ヘモグロビンの近赤外光に対する吸光度の差から SpO₂を連続的に測定し、無呼吸および低呼吸の判定、睡眠無呼吸障害の重症度評価に用いた。測定部位は指尖部とし、パルスオキシメータをテープで固定した。

2.6 データ・統計処理

ヒューマン・カロリメータを用いて測定、算出した酸素消費量($\dot{V}O_2$)、二酸化炭素産生量($\dot{V}CO_2$)及び尿中窒素排泄(減圧化学発光法)(\dot{N})から、1 分毎の炭水化物酸化量、脂質酸化量、タンパク質異化量、エネルギー消費量を以下の式を用いて算出した。

- ・ 炭水化物酸化量(kcal/min)={ $4.55\dot{V}CO_2$ (L/min) - $3.21\dot{V}O_2$ (L/min) - $2.87\dot{N}$ (g/min)} \times 3.74
- ・ 脂質酸化量(kcal /min)={ $1.67\dot{V}O_2$ (L/min) - $1.67\dot{V}CO_2$ (L/min) - $1.92\dot{N}$ (g/min)} \times 9.50
- ・ たんぱく質酸化量(kcal/min)= \dot{N} (g/min) \times 25.625
- ・ エネルギー消費量(kcal/min)=炭水化物酸化量(kcal/min) + 脂肪酸酸化量(kcal/min) + たんぱく質酸化量(kcal/min)
- ・ 呼吸商= $\dot{V}CO_2$ (L/min) / $\dot{V}O_2$ (L/min)

脳波周波数解析は C3-A2 の脳波に対して高速フーリエ変換(Fast Fourier Transform)技術を用いて脳波定量解析を行った。脳波記録は高速フーリエ変換を行い、5 秒間の単位でパワースペクトルを算出した。δ パワーのスペクトル分布は 0.75-4.00 Hz であり、30 秒毎の睡眠時の δ パワー量は脳波の 6 つの 5 秒間の単位を平均したパワー(μV^2)として計算した(216)。

クロロゲン酸摂取試行とプラセボ摂取試行のエネルギー代謝、睡眠、自律神経活動の比較については対応のある t 検定により検討した。また、経時変化については 2-way ANOVA により検討し、Bonferroni 法を用いて多重比較検定を行った。全ての統計処理においては平均値 \pm 標準誤差(Mean \pm SEM)で示し、有意水準は 5%未満とした。表、グラフで有意差を示す場合は、 $p < 0.05$: *、 $p < 0.01$: **、 $p < 0.001$: *** を用いた。

3. 結果

3.1 エネルギー代謝

3.1.1 睡眠時エネルギー代謝

睡眠時のエネルギー消費量には、クロロゲン酸摂取試行とプラセボ摂取試行間で有意な差はみられなかった。睡眠時の炭水化物酸化量にもクロロゲン酸摂取試行とプラセボ摂取試行間で有意な差はみられなかった。しかし、睡眠時の脂質酸化量はプラセボ摂取試行と比較してクロロゲン酸摂取試行が有意に増加した($p < 0.05$)。睡眠時の呼吸商(RQ)は、クロロゲン酸摂取試行とプラセボ摂取試行間で有意な差はみられなかった。(Figure 19)

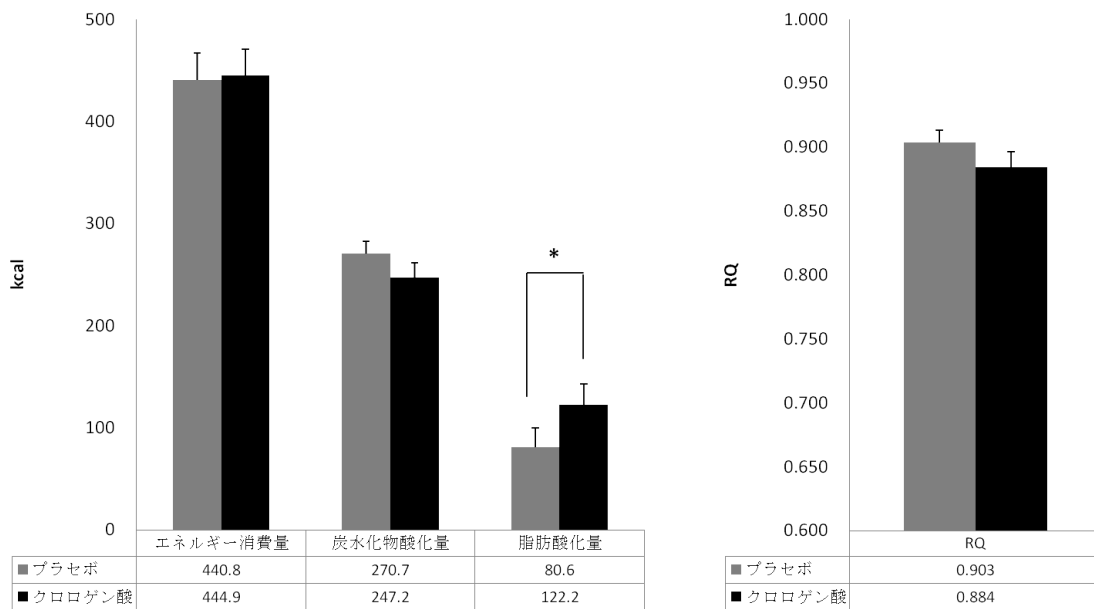


Figure 19. 睡眠時エネルギー消費量、炭水化物酸化量、脂質酸化量、RQ

3.1.2 間接熱量測定全時間帯(16時間)のエネルギー代謝

間接熱量測定全時間帯のエネルギー消費量は、クロロゲン酸摂取試行とプラセボ摂取試行間で有意な差はみられなかった。また炭水化物酸化量にも両試行間で有意な差はみられなかった。しかし、脂質酸化量はプラセボ摂取試行と比較してクロロゲン酸摂取試行が有意に増加した($p < 0.05$)。間接熱量測定全時間帯の呼吸商(RQ)には、クロロゲン酸摂取試行とプラセボ摂取試行間で有意な差はみられなかった。(Figure 20)

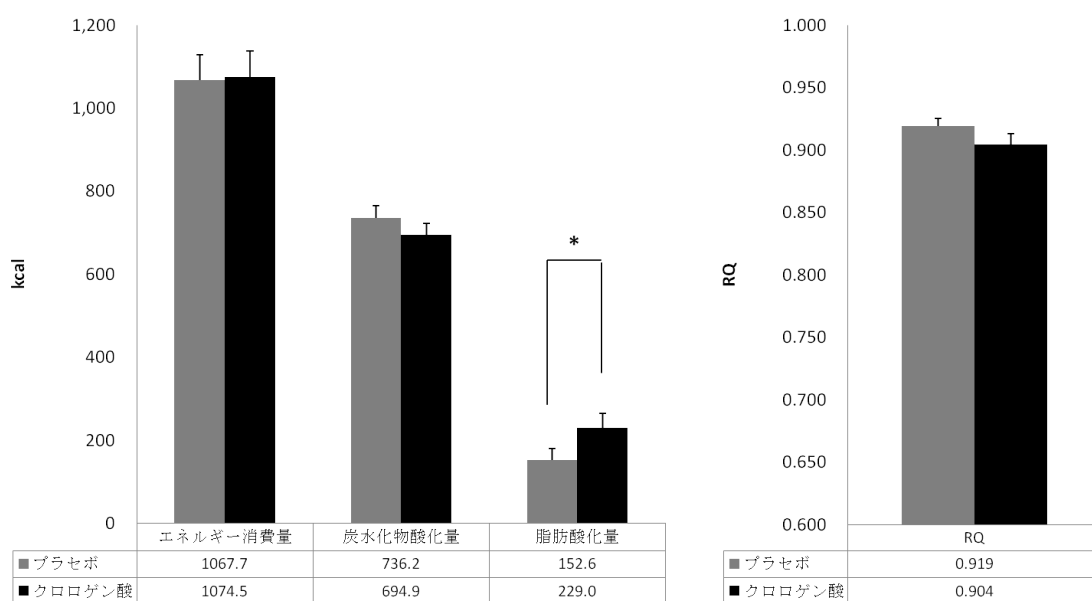


Figure 20. 間接熱量測定全時間帯のエネルギー消費量、炭水化物酸化量、脂質酸化量、RQ

3.2 心拍変動

心拍数の経時変化にはクロロゲン酸摂取試行とプラセボ摂取試行間で有意な差はみられなかったが(Figure 21)、間接熱量測定全時間帯の心拍数の平均はプラセボ摂取試行(59.3 ± 1.7)と比較してクロロゲン酸摂取試行(57.6 ± 1.6)が有意に少なかった。

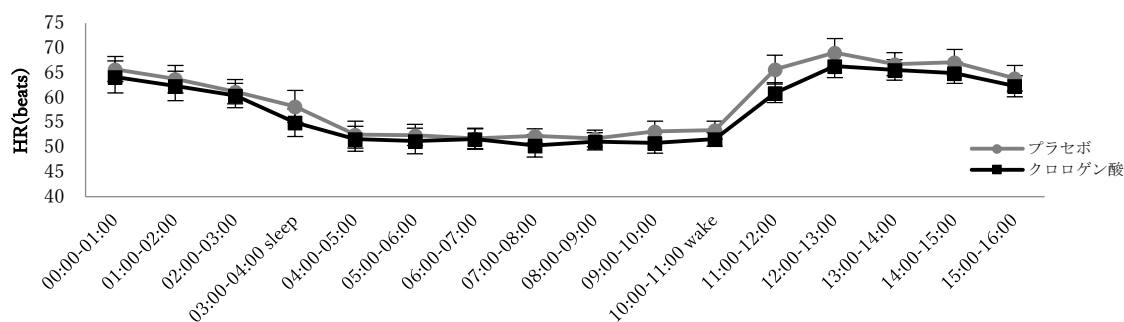


Figure 21. 間接熱量測定全時間帯の心拍数の経時変化

3.3 自律神経活動(交感神経、副交感神経)

交感神経の活動の指標である LF/HF の間接熱量全時間帯の平均値には、クロロゲン酸摂取試行とプラセボ摂取試行間で有意な差はみられなかった (Figure 22)。その経時変化においてはクロロゲン酸摂取試行がプラセボ摂取試行間より起床直後に増加したようにみえたが有意な差はみられなかった(Figure 23)。副交感神経の活動の指標である HF の平均値は、クロロゲン酸摂取試行がプラセボ摂取試行と比べ有意に増加した(Figure 22)。経時変化ではクロロゲン酸摂取試行がプラセボ摂取試行より睡眠後半に増加したようにみえたが有意な差はみられなかった(Figure 23)。

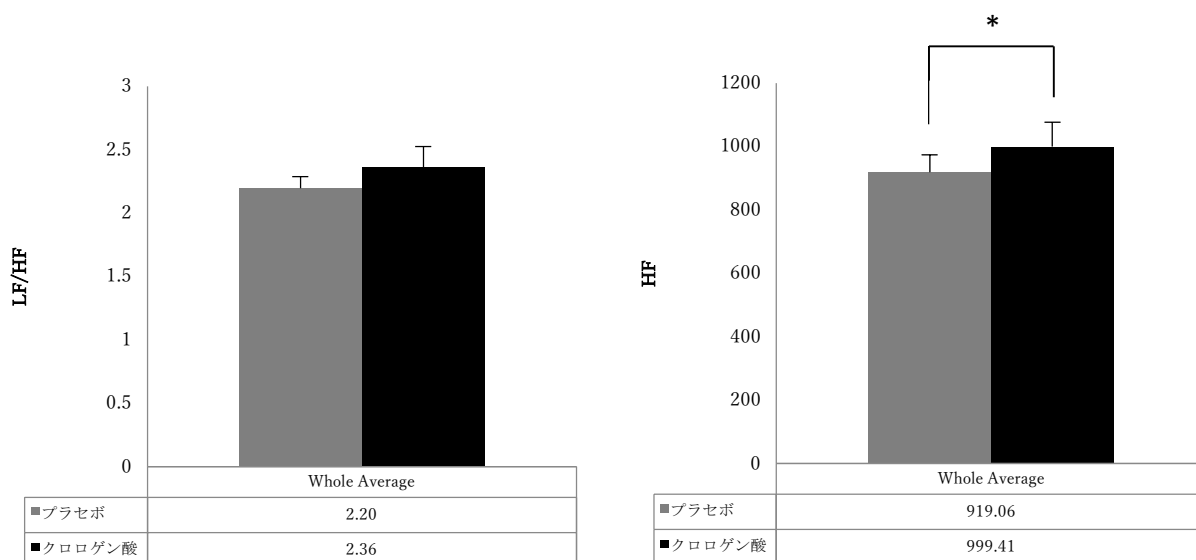


Figure 22. 間接熱量測定時の LF/HF と HF

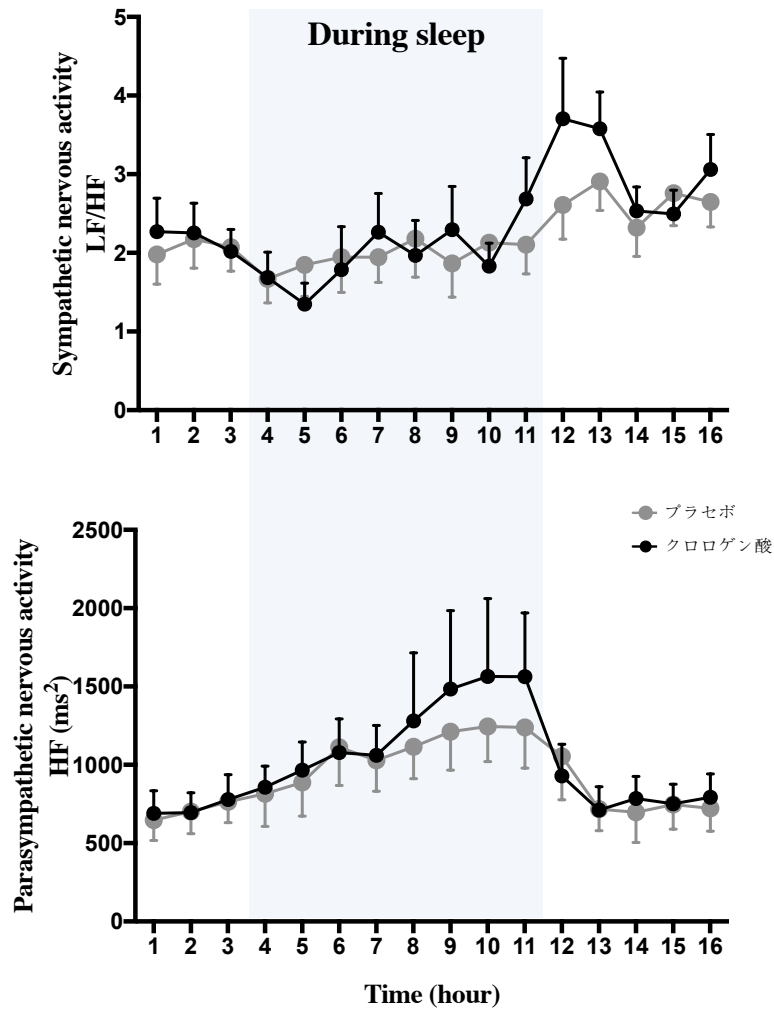


Figure 23. 間接熱量測定時の自律神経活動の経時変化

3.4 耳内体温

間接熱量測定全時間帯の耳内体温の平均はクロロゲン酸摂取試行がプラセボ摂取試行より有意に低かった(Figure 24)。また、耳内体温の経時変化においては両試行間に有意な差はなかった(Figure 25)。

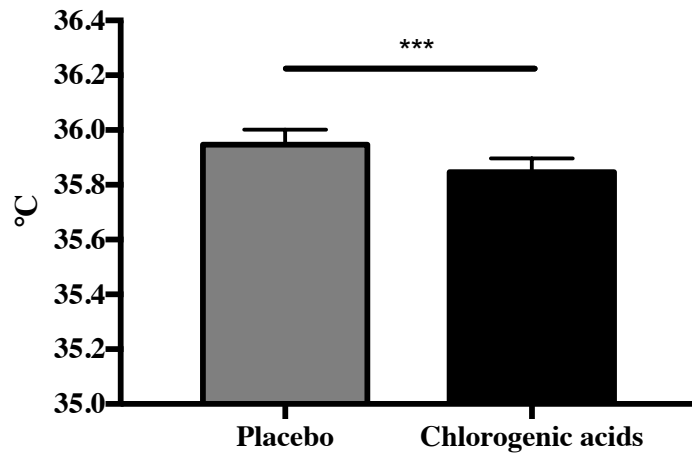


Figure 24. 間接熱量測定全時間帯の耳内体温

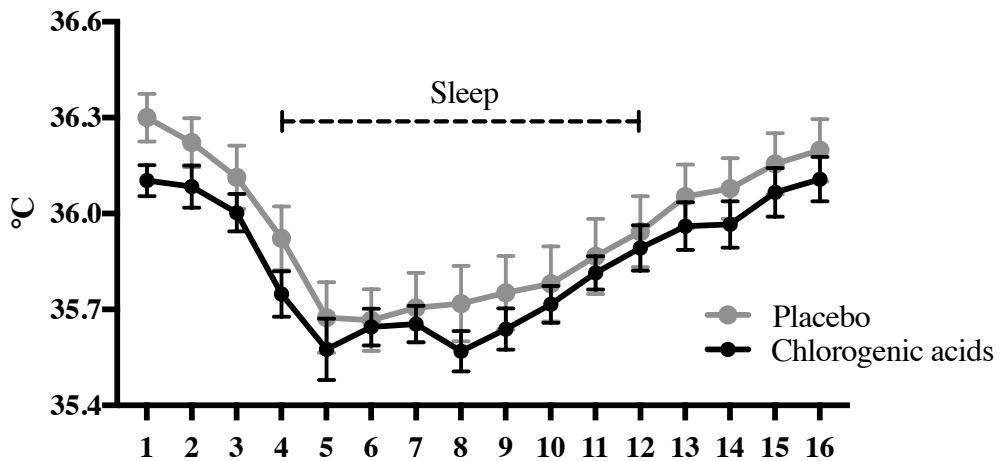


Figure 25. 間接熱量測定全時間帯の耳内体温の経時変化

3.5 身体活動

day 1 の朝から day 5 の入室、入室中まで身体活動量に、クロロゲン酸摂取試行とプラセボ摂取試行間で有意な差はみられなかった(Figure 26)。

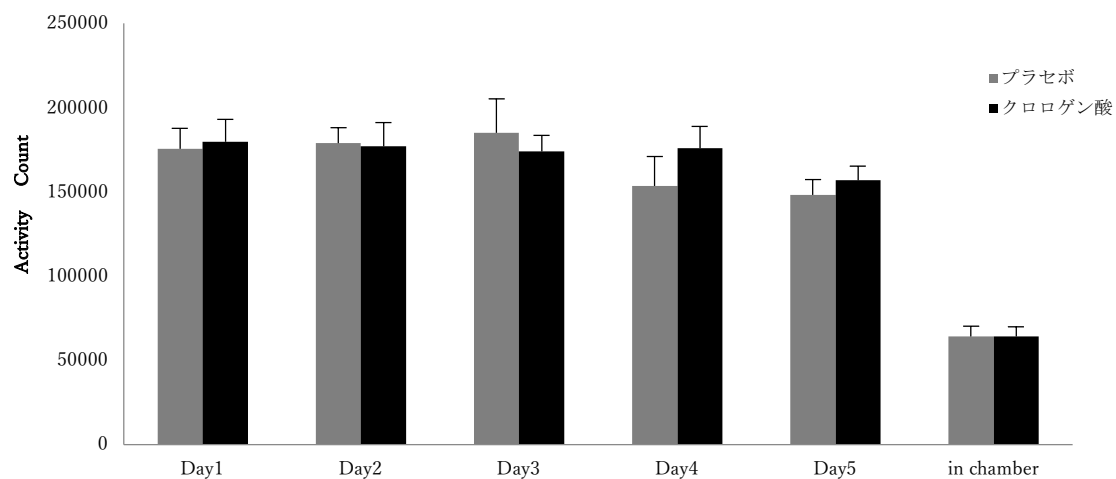


Figure 26. 摂取期間の身体活動

3.6 睡眠の質

3.6.1 睡眠時の脳波

睡眠潜時はクロロゲン酸摂取試行がプラセボ摂取試行と比べ有意に短縮された。しかし、その他の各値においては、クロロゲン酸摂取試行とプラセボ摂取試行間で有意な差はみられなかった(Table 7)。

Table 7. 睡眠パラメーター

	プラセボ (min)			クロロゲン酸 (min)			P value
総臥床時間 (TIB)	480			480			
入眠から最終覚醒までの時間 (SPT)	467.4	±	12.7	470.7	±	7.9	0.179
総睡眠時間 (TST)	436.2	±	12.5	444.2	±	11.6	0.268
WK	27.9	±	13.0	26.7	±	11.9	0.840
REM	87.8	±	20.9	88.3	±	20.1	0.956
Stage 1	58.4	±	20.9	56.7	±	13.0	0.792
Stage 2	274.1	±	31.2	279.8	±	35.5	0.428
Stage 3	12.8	±	13.0	15.7	±	12.5	0.258
Stage 4	2.9	±	6.0	3.6	±	6.9	0.665
睡眠潜時	15.6	±	13.4	8.7	±	8.1	0.043*
浅睡眠	332.4	±	27.8	336.4	±	28.4	0.526
深睡眠	15.7	±	16.8	19.2	±	17.4	0.256
睡眠効率(%)	90.9	±	2.6	92.5	±	2.4	0.275

3.6.2 δ Power & Delta power density (%)

睡眠脳波の周波数解析から算出したデルタパワーの経時変化を Figure 27 に示す。クロロゲン酸摂取試行がプラセボ摂取試行と比べて睡眠1時間目にデルタパワーが増加する傾向をみせたがその差は統計学的に有意とはならなかった ($P = 0.08$)。

総パワー値でデルタパワー値を割った値を δ パワーdensity という。睡眠時全体ではクロロゲン酸摂取試行とプラセボ試行の δ パワーdensity には両試行間有意な差はみられなかった。しかし、クロロゲン酸摂取試行がプラセボ摂取試行と比べて睡眠1時間目に δ パワーdensity が高い傾向をみせた ($P = 0.08$) (Figure 28)。

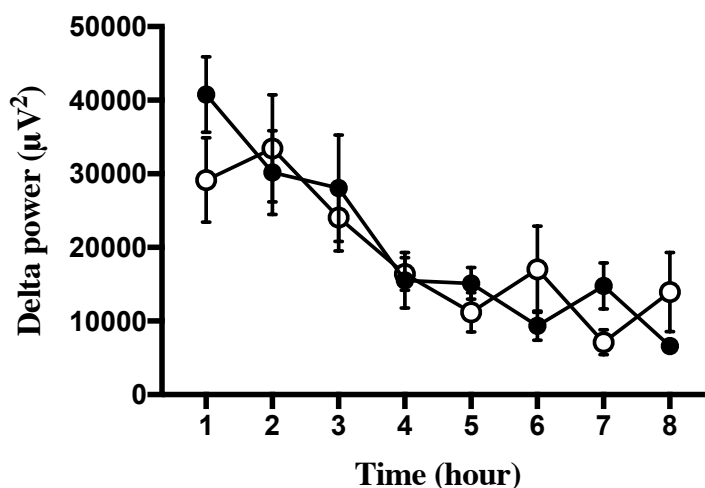


Figure 27. クロロゲン酸摂取試行(●)とプラセボ摂取試行(○)の δ パワー

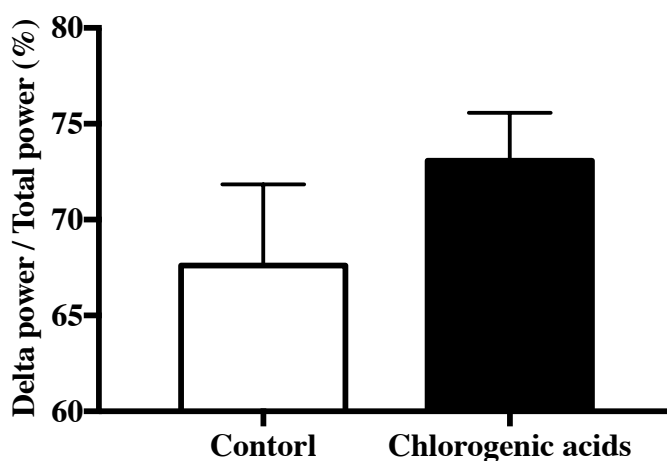


Figure 28. クロロゲン酸摂取試行(■)とプラセボ試行(□)の睡眠1時間目の平均 δ パワーdensity。

4. 考察

本研究では、被験者がヒューマン・カロリメーターでの生活及び睡眠に慣れるために予備実験を行い、実験環境下での睡眠に支障がないことを確認した。更に睡眠効率率はクロロゲン酸摂取試行が 90.9%、プラセボ摂取試行が 92.5%となっており、20 代の一般的な睡眠効率の 86.2%を上回っている(217)。被験者は通常の睡眠をとることができ、睡眠の正確なデータを得ることができたと考えられる。

本研究では女性も被験者として参加しており、女性被験者は月経周期を考慮して 2 試行いずれも同じ月経周期に実施した。月経周期は卵胞期と黄体期の 2 つの周期に分けられるが、卵胞期は月経初日から排卵まで、黄体期は排卵後から次の月経が確認される時までの期間を示す(218)。2 つの周期間では基質酸化に影響を与えるエストロゲンとプロゲステロンの濃度が増加し、卵胞期で排卵刺激ホルモンが増加してエストロゲン濃度がプロゲステロン濃度を上回る。月経 14 日目頃にエストロゲンの上昇がピークに達して排卵が誘発される。その後黄体期では、エストロゲンとプロゲステロンがともに上昇する(219, 220, 221)。卵胞期と黄体期の運動中の基質酸化を調べた研究では、卵胞期より黄体期で脂肪酸化量が増加し、炭水化物酸化量は減少したと報告されている(222, 223)。

本研究で用いたクロロゲン酸飲料の安全性検証のため健常な成人男性 35 名を対象に 1 日 3 本(60 分以内にまとめて摂取)4 週間継続摂取(297mg/本)させた実験では、収縮期血圧で有意な変動が認められたが、正常域の範囲内であった。血液検査項目において、一部の検査項目において(LDH、クレアチニン、クロール、マグネシウム)統計学的に有意な変動が認められたがその変化は微小であった。また尿検査においては有意な変動は認められなかった。副作用として軽微で一過性の消化器系、もしくは腎・泌尿器系に関する症状が認められたが、最終的に試験責任医師は、クロロゲン酸飲料の過剰摂取は安全性上の問題となる事象は認められなかったと評価している。この軽微で一過性の消化器系、腎・泌尿器系に関する症状については一般コーヒーの摂取量に応じて、胃酸分泌促進や下部食道括約筋圧の低下などが発症すると報告されている(224)。さらに、コーヒーに含まれているカフェインにより利尿作用が報告されている(225)。先行研究で認められた症状も一般的なコーヒーやカフェインを摂取した時と同様であり、安全な食料であると考えられる(160)。

本研究では、クロロゲン酸含有飲料の摂取によって睡眠中の脂肪酸化が増加した。動物実験では、クロロゲン酸類およびクロロゲン酸の化合物が多く含まれているコーヒー豆抽出物がマウスの内臓脂肪蓄積や体重増加の抑制作用があると報告されている。クロロゲン酸類およびクロロゲン酸化合物は、肝臓における CPT(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ)活性を上昇させ、脂肪酸化を促進すると考えられる(162)。人を対象にした先行研究では、短時間(3.5 時間)の間接熱量測定によりクロロゲン酸類(359 mg)の摂取後に脂肪酸化が増加したこと

が確認されている(20)。この結果は、クロロゲン酸類を 12 週間毎日の摂取した実験で体重減少を見せたヒトの研究と矛盾しない(18)。

本研究に於いては、睡眠中の脂肪酸化を刺激するクロロゲン酸類の効果は、カプサイシン、カテキンおよびカフェインのような交感神経作用の効果とは違い、睡眠構造に悪い影響を及ぼすことはなかった。カプサイシンは TRPV1 を活性化し(145)、体温の変化を介して睡眠を妨げる。カフェインにはアデノシン A_{2A} 受容体の阻害効果があり、覚醒を増加させる(226)。カテキン類の睡眠への影響は評価されていない。睡眠潜時の短縮はクロロゲン酸類の代謝産物であるフェルラ酸の影響である可能性が考えられる。マウスの実験では、フェルラ酸は用量依存的に pentobarbital による睡眠の時間を延長し、睡眠潜時を短縮したと報告されている(227)。クロロゲン酸類はメチル化によって代謝され、経口投与の 1~2 時間後にフェルラ酸として血漿中に現れる(228, 229)。しかし、クロロゲン酸類(クロロゲン酸 500mg/kg、カフェイン酸 200mg/kg)の摂取によってラットの睡眠潜時が有意に増加したという報告もあり(168)、本研究の結果と矛盾する先行研究もある。ヒトの研究で用いられるクロロゲン酸類摂取用量は動物実験の摂取用量より非常に少なく、被験者は毎日のコーヒーおよび野菜の摂取によってクロロゲン酸類に対する反応が修飾されている可能性があり、実験動物とは違っている。

自律神経系の機能にたいしては、クロロゲン酸類の摂取によって副交感神経系活性が増強され、心拍数を低下した。副交感神経系活動の増強はクロロゲン酸類の降圧効果と関連していくつかのメカニズムが考えられる: free radical(遊離基)産生の減少、free radicalの掃去、NO産生の刺激、およびアンジオテンシン変換酵素の抑制などが考えられる(230)。NO は、末梢組織における血管拡張効果に加えて、中枢および末梢神経系内の神経修飾物質(neuromodulator)として作用し、交感神経および副交感神経活動を調節する(231)。本研究の交感神経活動の経時変化を見ると、次の 2 点が明らかになった。睡眠開始前および睡眠開始 3 時間後まで、交感神経系および副交感神経系の活動は両試行の間で同じ動きを見せた。クロロゲン酸類の摂取が睡眠潜時を短くするメカニズムに関しては、クロロゲン酸類摂取の自律神経系活動への影響を介したものは考えられない。更にプラセボ試行と比べてクロロゲン酸類の摂取試行では、睡眠後半には副交感神経活動が高くなり、朝の覚醒後に交感神経活動が高くなった。これらのクロロゲン酸類摂取が自律神経機能に及ぼす影響は、安眠としつかりとした目覚めとして自覚される可能性があり、今後は睡眠の主観的調査等も含めて研究を進めてゆく必要がある。

5. 結論

本研究ではクロロゲン酸類の継続摂取がエネルギー代謝や睡眠の質に及ぼす影響について検討した。クロロゲン酸類の摂取が睡眠構造に悪い影響を与えることなく脂肪酸化を刺激することを示唆された。

VI. 【研究課題 3】 運動が睡眠およびエネルギー代謝に及ぼす影響

1. 緒言

日本人の約 2 割は睡眠が不十分であると感じており、睡眠障害による推計患者数は年々増加している。睡眠不足、睡眠時刻のずれや途中覚醒の増加による睡眠の分断化などが肥満や糖尿病などのリスク要因となることを疫学調査が示している(16)。

運動が睡眠に影響を与えることは、運動後の快眠として我々が日常的に経験することであり、実際にヒトや動物を用いた古い研究では運動後に睡眠量が増加することが報告されている(23, 24)。しかし、運動が睡眠に好影響をもたらす機序も解明されておらず、幾つかの説(消費したエネルギーの回復(116)、不安や抑うつ感情の減少(232)、概日リズムへの影響(233)および体温上昇(116)など)が提唱されるに止まっている状態である。

睡眠量や睡眠の質に対する運動の影響については、現在も多くの研究が行われている(25, 26)。しかし、運動と睡眠の関係については年齢、性差、運動習慣などの個人的な特性や具体的な運動内容によって大きく影響を受けるため、運動を行うと睡眠に好影響を及ぼしたという報告もあれば、阻害されたという報告もあり、必ずしも一貫した見解が得られているわけではない(111, 112, 113)。例えば、長時間にわたる持久性運動後には、覚醒の増加(24, 114)や睡眠潜時の延長(115)を伴ったという報告もある。また、42.2km のマラソンを走った 8 名(平均 40.8 歳)では、マラソン後に深睡眠が有意に減少したと報告されている(114)。一方、92km のマラソンを走った若いアスリート 6 名(平均 21.7 歳)では、深睡眠が有意に増加したと報告されている(24)。また、12 週間のサイクリング運動(HR: 155~165 程度の強度)を 9 名の若い女性(平均 24 歳)が行った場合にも睡眠に有意な影響はなかったと報告されている(117)。さらに、12 名の健康な男女(平均 25 歳、女性 9 名)で強度別に運動(treadmill exercise at 45%, 55%, 65%, 75% $\dot{V}O_2$ max and no-exercise)を行った研究でも総睡眠時間、深睡眠など睡眠に有意な影響はなかった(118)。このように運動と睡眠の関係については年齢、性差、運動習慣などの個人的な特性や具体的な運動内容によって大きく影響を受けるため、さらなる研究が必要であると考えられる。

一方で、エネルギー代謝の調節と睡眠・覚醒の制御は調節因子を共有して協調しており、摂食を促すホルモン(グレリン)や神経ペプチド(オレキシン)は同時に安静時代謝の低下と覚醒を促す。また、肥満感をもたらす因子(レプチン、インスリン、IL-6、GLP-1)は同時にエネルギー代謝を亢進させ、睡眠を促す(3)。

運動が睡眠に及ぼす影響については必ずしも意見の一致に至っていないが、本研究では、メタアナリシスの結果を基に、睡眠に好影響を及ぼすと考えられる運動の条件を設定した(26, 116)。具体的には 1 時間以上の運動を就寝 4-8 時間前設定した。更に、睡眠脳波の解析にお

いては従来から用いられてきた R&K 法に加えて、睡眠の質を多様な角度から解析して分析することを目的とした。

2. 方法

2.1 被験者

本研究の被験者は健康な若年男性 9 名であった。年齢は 23.8 ± 2.1 、BMI は 22.7 ± 0.6 kg/m^2 、そして体脂肪は $17.6 \pm 0.1\%$ であった。全ての被験者はエネルギー代謝及び睡眠に影響を与えると考えられる変数を除外するため、健常者、非喫煙者、シフトワーカー、不規則な睡眠覚醒習慣がない者、週 2 回以上の運動を行っていない者、睡眠のエネルギー代謝に影響を及ぼす薬の摂取していない者、睡眠に問題がない人(PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) ≤ 5)を事前に確認して募集した。実験日は運動やカフェインの摂取は避けるように指示した。本研究は筑波大学大学院人間総合科学研究科研究倫理委員会の承認を受け、また全ての被験者に研究の目的・手順を詳細に説明し、参加の同意を得て実施した。

2.2 実験デザイン

本実験の前に、任意の日に実験の流れを理解し、運動時のトレッドミルの操作、寝る環境及び睡眠ポリグラフィを装着して寝ることに慣れるための適応の 1 日練習泊を行った。

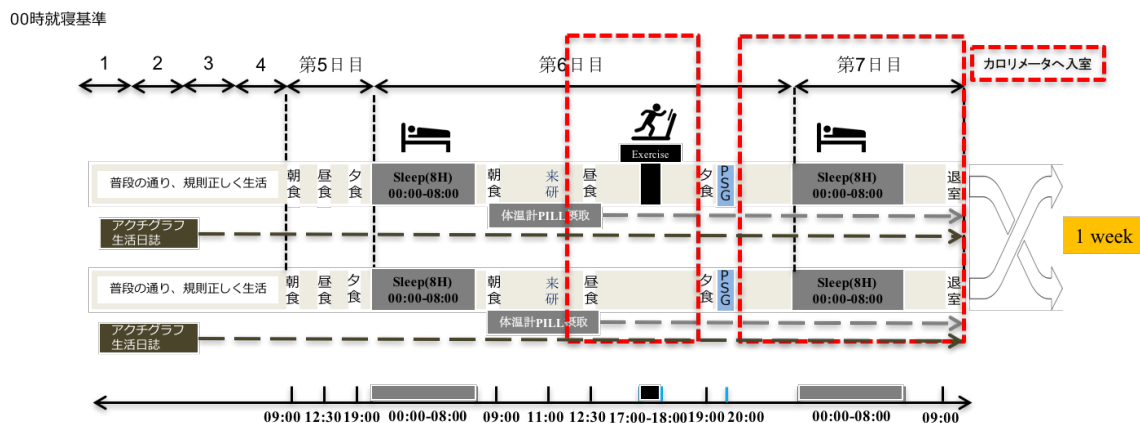


Figure 29. 実験のプロトコール

本実験では、運動試行とコントロール試行の 2 試行をランダムな順序で行わせた。被験者には実験日(運動試行は運動・コントロール試行は座位安静)の 5 日前から生活日誌を書いてもらい、アクチグラフィを非利き腕に装着して睡眠、覚醒リズムと身体活動量の測定を開始した。実

験日と同じような起床と就寝のスケジュールで通常の生活を送り、運動は控えるよう指示した。カロリメーター入室の前日は、被験者に合わせた提供した規定食を一定の時間に摂取し、通常の生活を過ごした。カロリメーター入室日には、昼食前に来研して深部体温カプセルを飲み込んだ後、昼食を摂取し、ヒューマン・カロリメーターに入室して代謝を測定した。入室 2 時間後、ウォームアップ(運動開始 30 分前からトレッドミルの準備、ランニング用シューズの履き替え及びストレッチ)及び運動準備を行った後に、就寝 7 時間前から $\dot{V}O_2\max$ 60%に相当する強度で 60 min 間トレッドミルによる有酸素運動実施し、運動終了後、汗を大型のシャワータオルで拭い、衣服の着替えを行なった。本実験の運動時間は夕食(就寝 5 時間前)前後 1 時間を空けて運動に不都合のないような設定の上、就寝 4-8 時間内で運動を終了するために運動時間が就寝 7 時間前の 1 時間運動になるように設定した。就寝 5 時間前に夕食を摂取し、PSG や皮膚温度センサー装着のためにヒューマン・カロリメーターから一時的に退室した。全ての電極を装着した後、動作確認を行ってから再びヒューマン・カロリメーターに入室して就寝準備をした。睡眠は被験者の普段の就寝時間に合わせて 8 時間とし、その間睡眠脳波を記録した。規定の運動および食事以外の時間帯は座位安静状態を保つよう指示し、テレビ視聴やインターネット利用、読書など座位での活動 許可した。7 日目には、起床後ヒューマン・カロリメーターから退室した。コントロール試行は運動試行と同様に行い、運動測定時間帯は座位安静で過ごした。両試行間のウォッシュアウトは 1 週間とした(Figure 29)。

2.3 測定項目

① 脳波

睡眠は、Alice5(Philips Respironics GK, Japan)を用いて睡眠ポリグラフィ検査を行った。6 つの脳波(Electroencephalogram: EEG; C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1 and F3-F4)、2 つの眼球運動(Electrooculogram: EOG)およびオトガイ筋の筋電図(electromyogram: EMG)の電極を装着した。1 エポックは 30 秒ごとに記録され、睡眠ステージ 1、睡眠ステージ 2、深睡眠(SWS)、REM 睡眠および覚醒(WASO)を標準基準に従って記録した。

② 深部体温

本研究では深部体温測定について飲み込み型の深部体温計を使用し、データ記録は 30 秒間隔で連続して深部体温を測定した。カプセルの大きさは 2.3×0.9 (cm)であり、温度センサー、送信機および電池が内蔵されている(CorTemp HT150002, HQ Inc., Palmetto, FL, US)。被験者は飲み込んだカプセルからのラジオ波を受信する受信機 $12(W) \times 2.5(D) \times 6(H)$ (cm)を常に携帯した(CorTemp HT150001, HQ Inc., Palmetto, FL, US)。携帯についてはベルト型の装着具を使用し腰部に固定し、生活に支障が出ないよう配慮して実施した。データは 30 秒

間隔で連続的に記録され、1時間ごとに平均化して結果を示した。飲み込み型の深部体温計は使用前に校正を行なった。カプセルを40度のお湯のコップの中に入れ、1分毎に白金抵抗デジタル温度計(CE-376、佐藤商事株式会社、川崎)の表示と10分間の比較により校正した。

③ 皮膚温

被験者の皮膚温の変化を測定するために、予備実験および両試行の運動後の時間に一時的にヒューマン・カロリメーターから退室し、8ch皮膚温体温計(NKTC-IM003、日機装サーモ株式会社、東京)のセンサーを装着した。皮膚温の指標として、末梢部皮膚温の4ヶ所と中心部皮膚温の4ヶ所に装着し(Figure 30)、その末梢部皮膚温と中心部皮膚温の差を以下に示す式に従って算出した(DPG: distal-proximal skin temperature gradient; 末梢部・中心部皮膚温勾配) (234, 235)。

- ・中心部皮膚温 = 右鎖骨 $\times 0.266$ + 右大腿直筋 $\times 0.347$ + へその1cm上 $\times 0.294$ + 額の中心 $\times 0.093$
- ・末梢部皮膚温 = 両手の甲中心 + 両足の甲中心の平均
- ・DPG = 末梢部皮膚温 - 中心部皮膚温

DPGのデータは30秒間隔で連続的に記録し、1時間ごとに平均化して結果を示した。

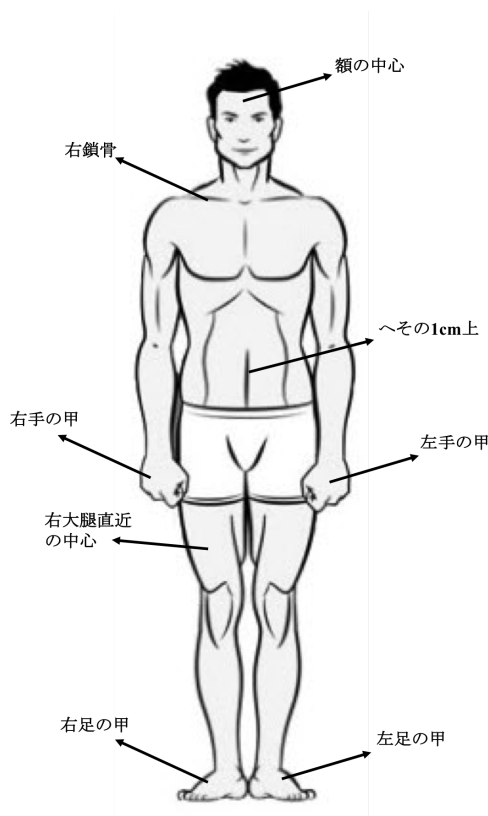


Figure 30. 8ch 皮膚温センサーの装着部位

④ 酸素摂取量・二酸化炭素排出量

ヒューマン・カロリメーターを用いてエネルギー代謝測定を行った。ヒューマン・カロリメーター内は、室温 25°C、湿度 55%、換気は 100L/分に保たれた。約 15 秒毎にヒューマン・カロリメーター内の酸素濃度及び二酸化炭素濃度を測定し、Deconvolution (デコンボリューション)法を用いた高時間分解能のアルゴリズムで被験者の 1 分毎の酸素摂取量、及び二酸化炭素排出量を算出した(175)。

⑤ 心拍数・交感神経活動

ヒューマン・カロリメーター入室前に心拍呼吸送信機(LX-3230, FUKUDA DENSHI, Co., Ltd., Tokyo, Japan)を装着した。測定データは患者監視用装置に送信され、パーソナルコンピュータに転送され、心拍ゆらぎリアルタイム解析システム MemCalc/TARAWA(WDM32, GMS, Co., Ltd, Tokyo, Japan)により解析した。自律神経の活動の指標として心拍変動の低周波数成分(LF, 0.04-0.15Hz)と高周波数成分(HF, 0.15-0.4Hz)を計算し、LF/HFを交感神経の、HFを副交感神経活動の指標とした(215)。

⑥ 体重・体組成

体組成計(BC-118E, TANITA Co., Tokyo, Japan)を用い、体重及び体脂肪率、除脂肪量の測定を行った。

⑦ 身体活動量

実験期間中の被験者の身体活動量や睡眠、覚醒リズムを確認するためにアクチグラフィ(ActiGraph wGT3X-BT, ActiGraph, LLC., FL, US)を非利き腕に装着した。実験開始日(1日目)から実験終了日(7日目)まで装着し、このデータは両試行間で身体活動量に明らかな差がないことを確認した。

⑧ データ解析・統計処理

ヒューマン・カロリメーターを用いて測定、算出した酸素消費量($\dot{V}O_2$)、二酸化炭素産生量($\dot{V}CO_2$)及び尿中窒素排泄(減圧化学発光法)(N)から、1分毎の炭水化物酸化量、脂質酸化量、タンパク質異化量、エネルギー消費量を以下の式を用いて算出した。

- 炭水化物酸化量(kcal/min)={ $4.55\dot{V}CO_2$ (L/min) - $3.21\dot{V}O_2$ (L/min) - $2.87\dot{N}$ (g/min)} $\times 3.74$
- 脂質酸化量(kcal/min)={ $1.67\dot{V}O_2$ (L/min) - $1.67\dot{V}CO_2$ (L/min) - $1.92\dot{N}$ (g/min)} $\times 9.50$
- たんぱく質酸化量(kcal/min)= \dot{N} (g/min) $\times 25.625$
- エネルギー消費量(kcal/min)=炭水化物酸化量(kcal/min) + 脂肪酸酸化量(kcal/min) + たんぱく質酸化量(kcal/min)
- 呼吸商= $\dot{V}CO_2$ (L/min) / $\dot{V}O_2$ (L/min)

脳波周波数解析は C3-A2 で記録された脳波に対して高速フーリエ変換(Fast Fourier Transform)を用いて行った。高速フーリエ変換により5秒間の単位毎にパワースペクトルを算出した。 δ パワースペクトル分布は0.75-4.00 Hzとし、30秒毎 δ パワー量は脳波の6つの5秒間の単位を平均したパワー(μV^2)で示した(216)。 δ パワー密度は総パワー値でデルタパワー値を除いて算出した。睡眠ステージ間(Wake、N1、N2、SWS、REM睡眠)の移行(stage shift)の数を睡眠分断化の指標として用いた。30秒毎に判定された睡眠ステージが他のステージに変わる回数をステージシフト回数として数えた。

運動試行とコントロール試行のエネルギー代謝および睡眠に関するパラメータの平均値の比較は対応のあるt検定により検討した。また、エネルギー代謝、睡眠、深部体温、DPG、自律神経活動の経時変化については2-way ANOVAにより検討し、有意差が認められた場合には事後検定としてBonferroni法を用いて多重比較検定を行った。全ての統計処理においては平均値 \pm 標準誤差(Mean \pm SEM)で示し、有意水準は5%未満とした。表、グラフで有意差を示す場合は、 $p < 0.1$: †、 $p < 0.05$: *、 $p < 0.01$: ** を用いた。

3. 結果

3.1 睡眠の質

3.1.1 睡眠構造と睡眠 stage shift

運動試行とコントロール試行の睡眠脳波の R&K 法に基づいた解析結果を Table 8 に示す。SWS は、運動試行がコントロール試行と比べ有意に短かった。また、REM 睡眠潜時は、運動試行がコントロール試行と比べて有意に短かった。その他の項目に有意な差はみられなかった。

また、睡眠分断化を確認するために睡眠ステージシフトを Table 9 に示す。SWS のステージシフト(SWS から他のステージへの移行回数)は運動試行がコントロール試行と比べて有意に少なかった。また、REM 睡眠のステージシフト(REM 睡眠から他のステージへの移行回数)は運動試行がコントロール試行より多い傾向をみせた。

Table 8. 睡眠パラメーター

Parameter	Control	Exercise	p value
Total bed time (min)	480	480	
Total sleep time (min)	449.2±8.7	459.6±6.7	0.137
Wake (min)	21.9±7.9	15.5±4.5	0.36
Sleep latency (min)	5.8±2.1	4.9±1.7	0.46
Sleep efficiency (%)	93.5±1.8	95.5±1.3	0.15
Stage 1 (min)	42.3±5.5	48.2±5.2	0.195
Stage 2 (min)	228.5±31.4	236.8±12.4	0.25
SWS (min)	101.6±7.6	90.8±6.8	0.007**
REM latency (min)	107.2±15.4	79.6±8.2	0.033*
REM sleep (min)	76.4±5.0	82.6±9.0	0.53

Table 9. 睡眠ステージシフト回数

Sleep stages	Control	Exercise	p value
Wake	19.4±3.2	18.6±3.5	0.784
N1	46.2±6.3	49.9±4.5	0.380
N2	54.2±4.6	52.2±3.3	0.556
SWS	17.7±3.2	12.3±1.7	0.039*
REM	9.4±1.7	12.1±1.7	0.071†
Total stage shift	147±13.9	145±9.9	0.856

3.1.2 δ Power & Delta power density (%)

運動試行とコントロール試行の睡眠脳波の周波解析結果を Figure 31 に示す。就寝 30 分から 60 分の δ パワーの平均値は運動試行がコントロール試行と比べて有意に増加した。

睡眠時全体では運動試行とコントロール試行の δ パワー密度には両試行間有意な差はなかった。しかし、経時変化で有意差があった就寝 30 分から 60 分の δ パワー密度は運動試行がコントロール試行に比べて有意に高かった(Figure 32)。

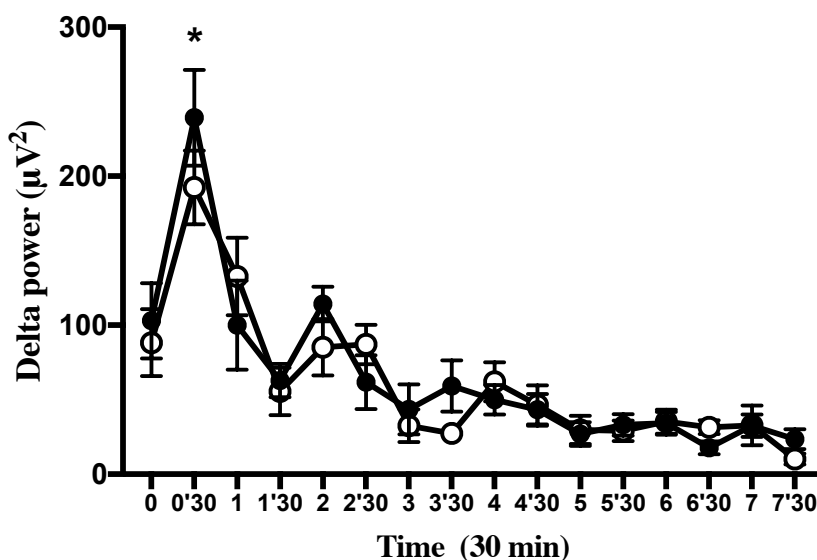


Figure 31. 運動試行(●)とコントロール試行(○)の δ パワー

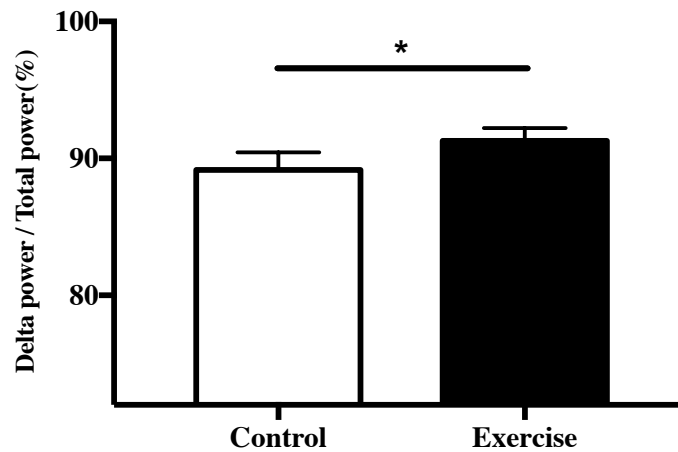


Figure 32. 運動試行(■)とコントロール試行(□)の睡眠の 30 分目の δ パワー密度 (00:30-01:00)

3.1.3 睡眠サイクルの伸縮

睡眠時における運動試行とコントロール試行の各睡眠サイクルに要した時間を Table 10 に示す。第 1 睡眠サイクルが運動試行でコントロール試行に比べて有意に短縮した。

Table 10. 各睡眠サイクルが始まる時間

	Control (min)	Exercise (min)	p value
Sleep Cycle 1	107.2±14.2	82.7±7.0	0.049*
Sleep Cycle 2	229.7±18.8	197.2±10.3	0.056†
Sleep Cycle 3	342.9±18.6	304.6±10.4	0.064†

3.2 エネルギー代謝

3.2.1 睡眠時エネルギー代謝

睡眠中のエネルギー消費量は、コントロールと比較して運動試行が有意に増加した($P < 0.05$)。睡眠中の炭水化物酸化量はコントロールと比較して運動試行が有意に減少した($P < 0.05$)、脂質酸化量はコントロールと比較して運動試行が有意に増加した($P < 0.05$)(Figure 33)。睡眠中の呼吸商は、コントロール試行と比べて運動試行が有意に低かった(コントロール試行: 0.88 ± 0.01 vs. 運動試行: 0.85 ± 0.01 , $P < 0.05$)。

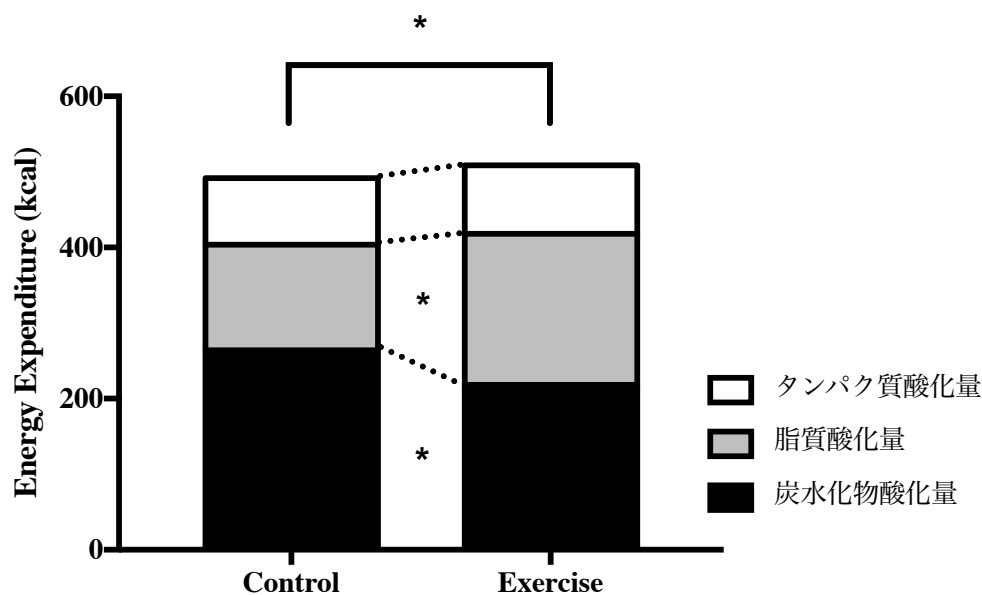


Figure 33. 睡眠時のエネルギー消費量、炭水化物酸化量、脂質酸化量、タンパク質酸化量

睡眠時のエネルギー消費量(Figure 34)、炭水化物酸化量(Figure 35)、脂質酸化量(Figure 36)、RQ(Figure 37)の1時間毎の経時変化は、運動試行とコントロール試行間で有意な差はなかった。

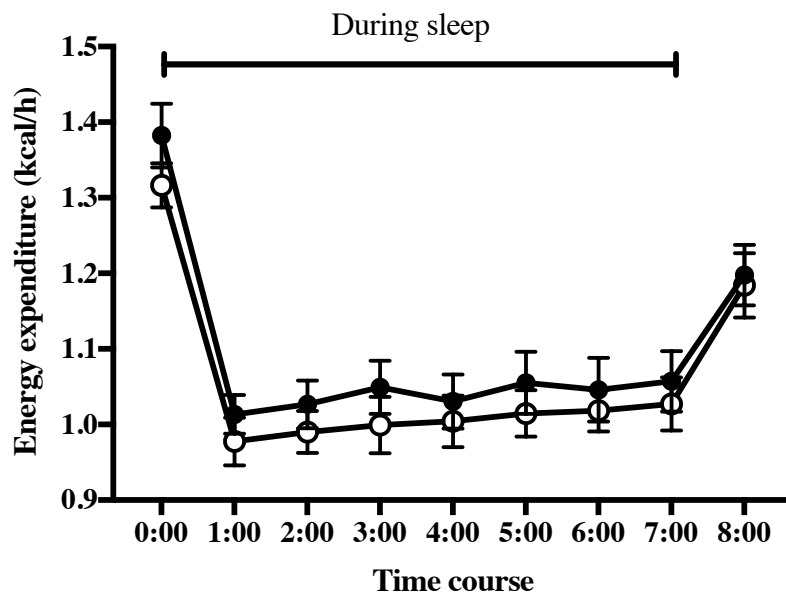


Figure 34. 運動試行(●)とコントロール試行(○)の睡眠時エネルギー消費量の経時変化

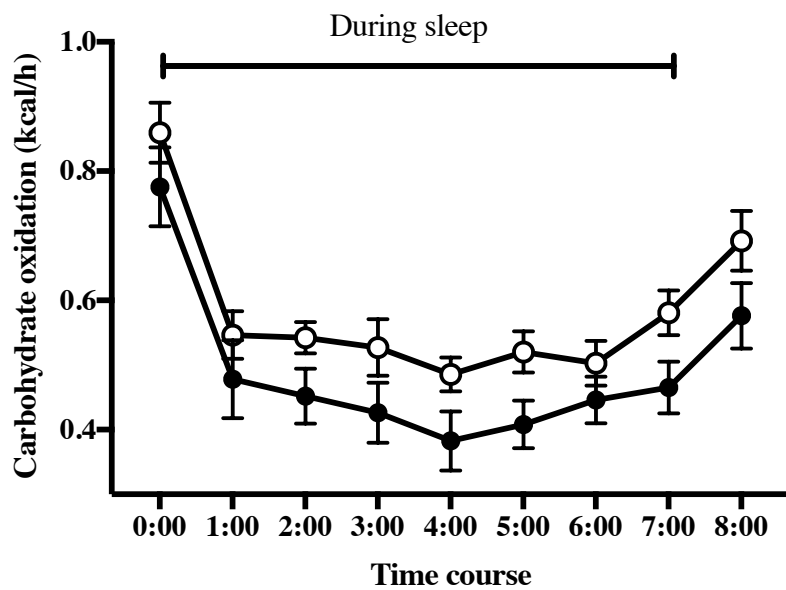


Figure 35. 運動試行(●)とコントロール試行(○)の睡眠時炭水化物酸化量の経時変化

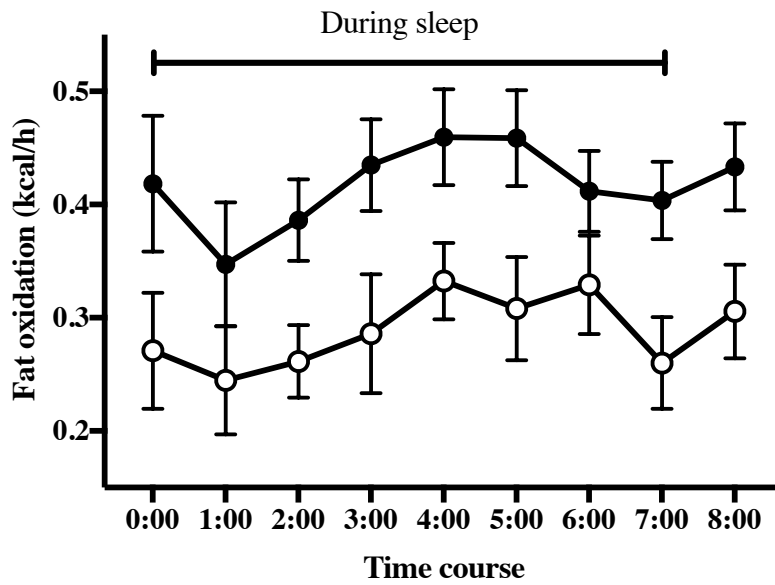


Figure 36. 運動試行(●)とコントロール試行(○)の睡眠時脂質酸化量の経時変化

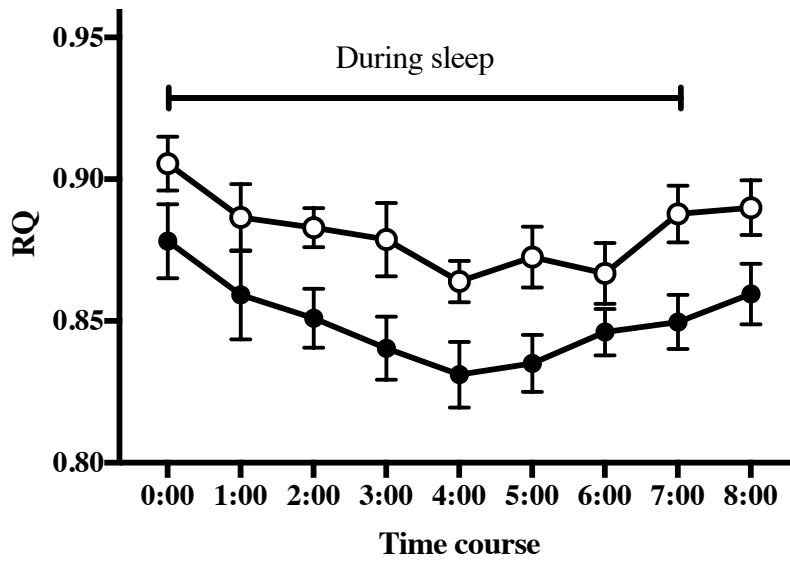


Figure 37. 運動試行(●)とコントロール試行(○)の睡眠時呼吸商の経時変化

3.3 深部体温

間接熱量測定を行った全時間帯の深部体温の経時変化では運動時間の1時間とその次の1時間において運動試行がコントロール試行より有意に高かった(Figure 38)。睡眠中の深部体温は、コントロールと比較して運動試行が低い傾向をみせた(Control: 36.35 ± 0.04 vs. Exercise: 36.28 ± 0.04 °C / 8h, $P = 0.07$)。

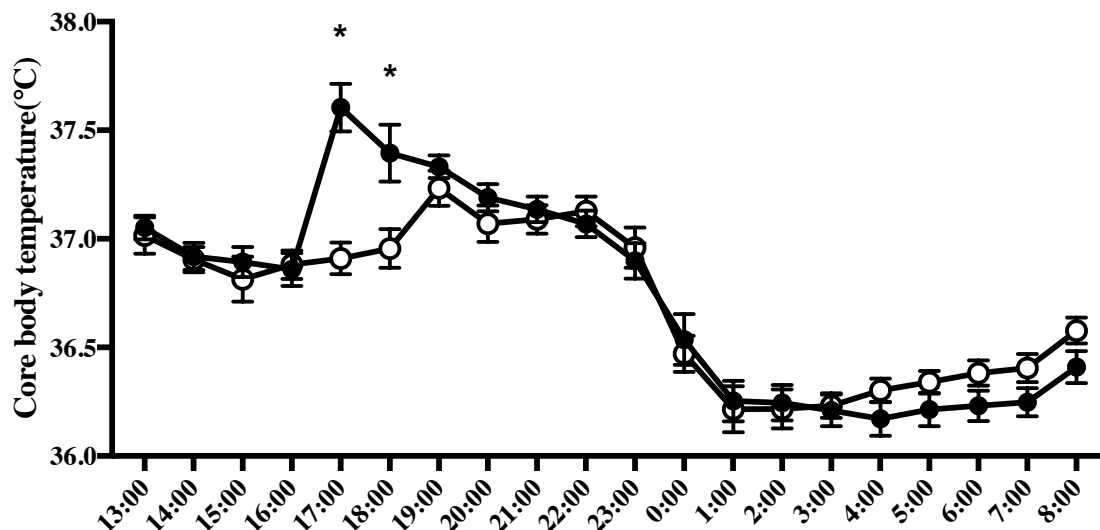


Figure 38. 運動試行(●)とコントロール試行(○)の深部体温の経時変化

3.4 皮膚温

末梢部皮膚温と中心部皮膚温の勾配を表す DPG の経時変化では運動試行とコントロール試行間に有意な差は見られなかった(Figure 39)。

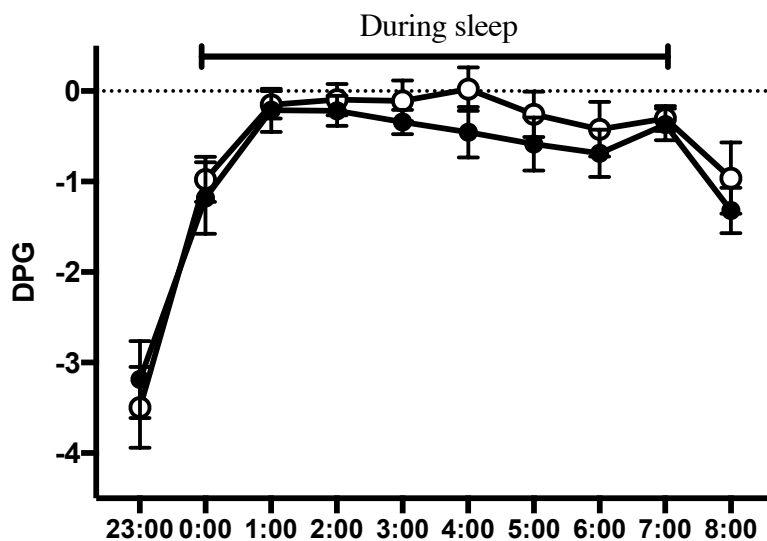


Figure 39. 運動試行(●)とコントロール試行(○)の睡眠時 DPG の経時変化

3.5 心拍数及び自律神経活動

睡眠時の心拍数(Figure 40)、交感神経活動(Figure 41)、副交感神経活動(Figure 42)においては運動試行とコントロール試行間に有意な差はなかった。

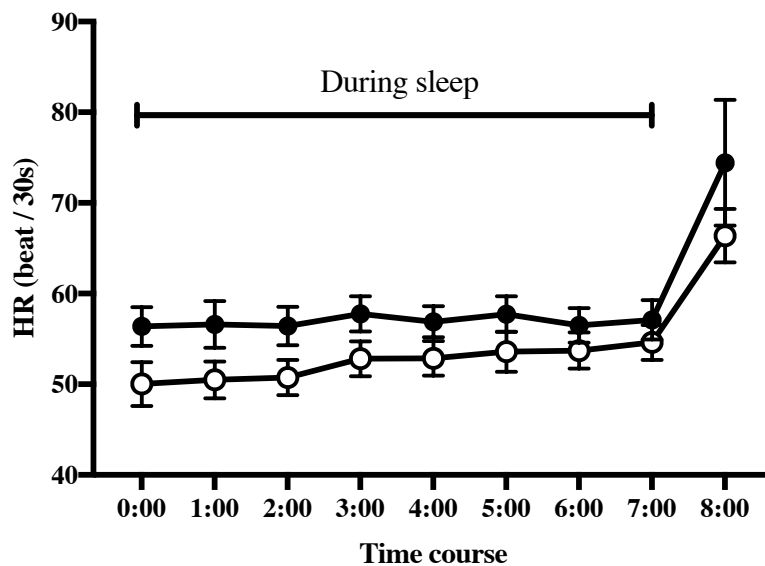


Figure 40. 運動試行(●)とコントロール試行(○)の睡眠時心拍数の経時変化

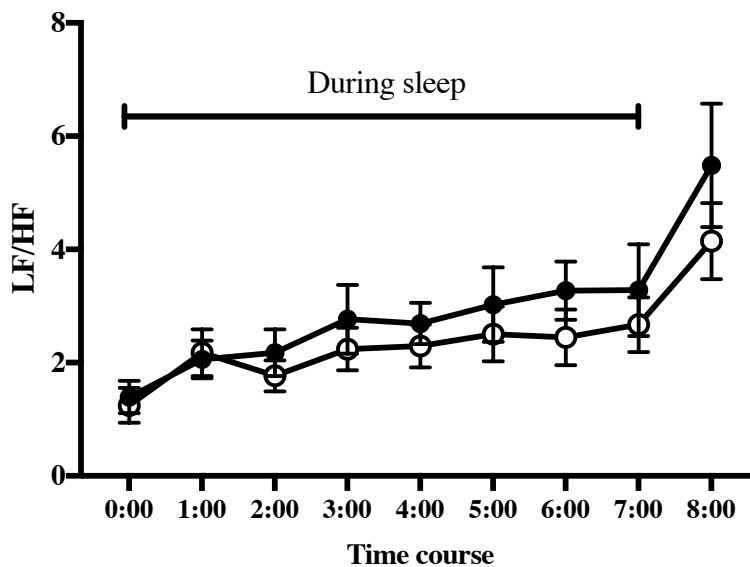


Figure 41. 運動試行(●)とコントロール試行(○)の睡眠時交感神経活動の経時変化

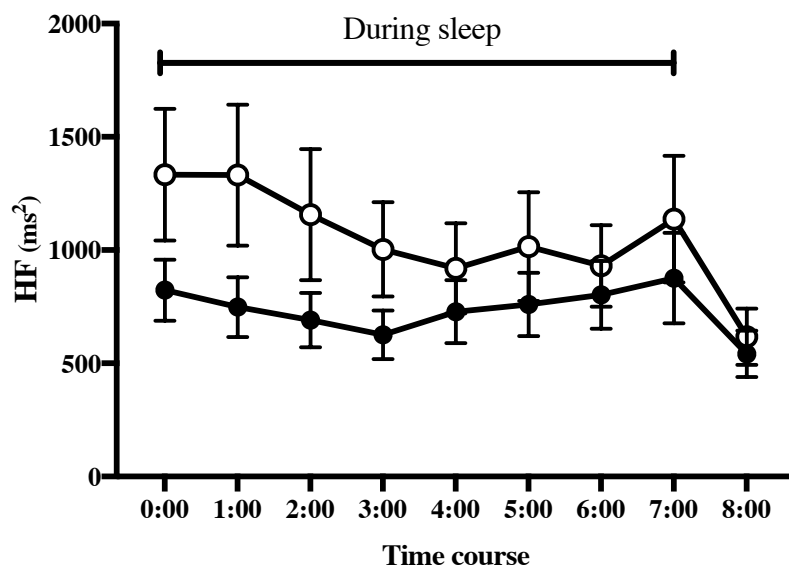


Figure 42. 運動試行(●)とコントロール試行(○)の睡眠時副交感神経活動の経時変化

4. 考察

本研究において、運動はREM潜時を短縮し、後続の睡眠サイクルの開始を早くした。しかし、この結果は運動がREM潜時を遅延させるという報告と一致しなかった。古い文献では、運動はSWSを増加することではなく、REM期間を有意に延長させ、睡眠サイクルのタイミングを遅くすると報告されている(112)。これは実験の効果(運動など)が直接的に睡眠ステージ自体の量的な性質を変えるより、睡眠サイクルのタイミングを変えることに重要な生理的な意味があるかもしれない。(Figure 43)

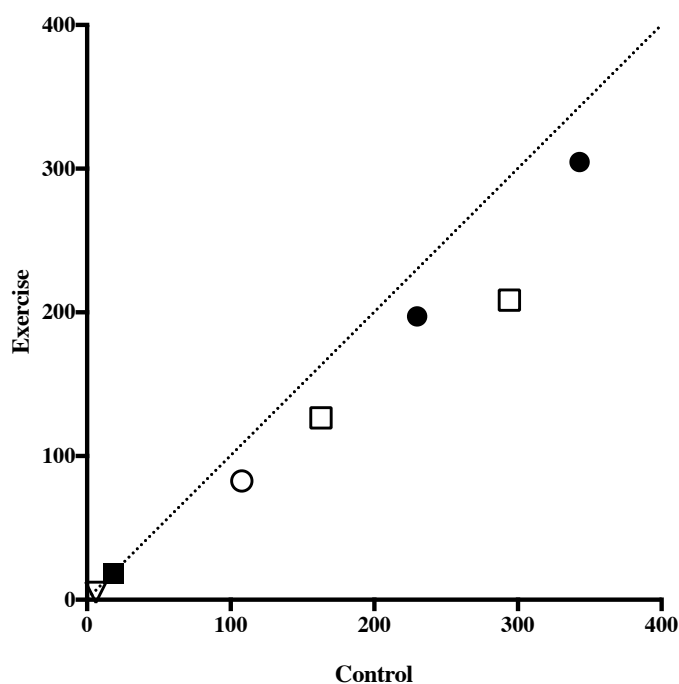


Figure 43. 運動試行とコントロール試行の睡眠サイクルのタイミング (min)

▽; 睡眠潜時、■; SWS 潜時、○; REM 潜時、□; 睡眠 2、3 の SWS 開始時刻、●; 睡眠 2、3 周期の REM 開始時刻

本実験では運動試行において第1周期のSWSとREM潜時の短縮が観察されたが、睡眠の第1周期において質の良い睡眠を早めに獲得し、第2周期以降の睡眠サイクルの開始時刻が早くなる傾向になったのかもしれない。さらなる研究を睡眠障害を有する被験者等でも行う必要があると考えられる。

入眠に関係がある因子(深部体温、深部体温の変化率、末梢部皮膚温、中心部皮膚温、末梢部-中心部皮膚温の差(DPG)、心拍数、メラトニン分泌、眠気アンケート)を同時測定し、どの因子が入眠を予測する指標として適切か確認するために実験を行った先行研究では、体幹から末梢への熱移動や末梢部での熱放散を反映している DPG が入眠を予測する因子とし

で最も重要であることが確認された(236)。この報告によると、入眠に関連が強いのは深部体温ではなく末梢部の血管拡張に伴う熱放散量の増加だと考えられている。このような体温変動と入眠を結びつけているメカニズムとしては、視索前野-前視床下部(Preoptic / anterior hypothalamus; POAH)に存在する脳温度感受性ニューロン系が関わっていると考えられている(237)。POAHは末梢血管を拡張させ熱放散量を増加させる体温調節機能を持つ一方、睡眠を調節する機能も持っていると言われる。動物実験では、POAHを部分的に加熱することで熱放散が増加し、NREM睡眠が誘発されると報告されている(238)。本研究で、両試行間にはDPGの差はみられなかった。そのため、運動試行がコントロール試行より入眠潜時が1分短縮した程度であり、DPGを変化させる影響を及ぼすには運動の強度や持続時間が十分ではなかった可能性が考えられる。

深部体温の結果に関しては、運動時間の1時間とその次の1時間に運動試行がコントロール試行より有意に高かったが、入眠時にはコントロール試行と比較して有意差は認められなかった。これまでの先行研究では、深部体温と深睡眠と関連性があると考えられている。普段トレーニングを行なっている被験者6名(平均21.5歳)に厚着をさせて75% $\dot{V}O_{2max}$ の運動強度で40分間2回のトレッドミル運動を行った結果、2.3°Cの体温上昇(運動後5分間の体温の平均)とSWSが有意に増加し(108)、普段トレーニングを行なっていない被験者6名が41°Cの風呂に90分間入り体温が1.8°C上昇すると(運動後5分間の体温の平均)、SWSが有意に増加したと報告されている(109)。また、普段練習を行なっている被験者8名(平均25.4歳)が80% $\dot{V}O_{2max}$ 強度で80分間のトレッドミル運動を行なった場合も有意にSWSが増加したと報告されている(239)。このように運動のみならず、受動的に体温を上昇させることも入眠時の深部体温低下を促し、徐波睡眠の増加に有効であると考えられていたが、本研究の結果とは一致しなかった。先行研究では、運動後もしくは受動的な体熱上昇直後に体温が1.5°C以上上昇していたが、本実験での運動直後の体温上昇は0.8°C(Control: 36.94°C vs. Exercise: 37.82°C)と小さかった。本実験で行った運動が深部体温を十分に上昇させるには運動の強度や持続時間が足りなかった可能性がある。92kmのマラソンを走った若いアスリート(平均21.7歳)では、深睡眠が有意に増加したと報告されている(24)。また、被験者(平均25.4歳)に80% $\dot{V}O_{2max}$ トレッドミル運動をさせると深睡眠が有意に増加したが、40% $\dot{V}O_{2max}$ トレッドミル運動では対象試行と比べて深睡眠にほとんど差はなかった(239)。このことから、深睡眠時間を増加させるためには本研究の運動強度より高強度運動が必要と考えられる。

本研究では運動試行でSWSが有意に減少したものの、睡眠前半に多く現れる脳波の δ パワーは運動試行がコントロール試行より有意に高値を示した。 δ 波は主にノンレム睡眠中の脳波である遅い周波数(1-4Hz)成分が主体であるが(240)、深い睡眠で顕著に出現することや、睡眠遮断後に増加することから、深い眠り、つまり「睡眠の質」の指標とされている。 δ パワー値

を総パワー値で除した値を δ パワー密度といいNREM睡眠の強度の尺度とされている(241)。就寝30分から60分間の平均 δ パワー密度では運動試行がコントロール試行より有意に高かった。運動後の睡眠前半に質の高い睡眠を得られ、熟眠ができた可能性が考えられる。

本研究で睡眠開始時に運動試行はコントロール試行と比べ、心拍数は少し高い値を、副交感神経活動は低い値を示した。さらに、睡眠時エネルギー消費量もコントロール試行より有意に高かった。特に脂肪酸化量が有意に高かった。経時変化で確認すると有意な区間はなかったが、入眠時の交感神経活動はほぼ同じ値をみせ、運動による興奮状態ではないことが確認された。

5. 結論

運動は睡眠時のエネルギー消費量と脂肪酸化を増大させる。睡眠脳波の δ パワー密度から深睡眠の質を推測すると運動後の睡眠前半に質の高い睡眠を得られ、熟眠ができた可能性が示唆された。また、運動は睡眠ステージの量的な性質を変えることに加えて、睡眠サイクルのタイミングを変えることを見出した。

VII. 総合結論

本博士論文では、エネルギー代謝と睡眠の相互作用について3つの研究課題を設定して検討した。研究課題1では、睡眠時のエネルギー代謝が就寝後の時間経過と睡眠ステージに影響を受けてダイナミックに変動しており、エネルギー代謝と睡眠の密接な関連を示した。睡眠は1日のなかで最も長い絶食の期間であるが、睡眠時の脂肪酸化量は睡眠前半に増加し、その後減少した。また、エネルギー消費と炭水化物酸化は覚醒の2-3時間前から上昇に転じ、これはこの時間帯に多くなるWASOやREM睡眠の影響として一部説明できるが、それを除外しても睡眠時エネルギー代謝の経時変化には大きな変動が認められた。したがって、睡眠時エネルギー代謝は単に絶食時のエネルギー代謝の延長ではないと考えられる。睡眠時代謝(エネルギー消費量および炭水化物酸化量)は各睡眠ステージ間で異なり、エネルギー消費ではWASO(中途覚醒) > 睡眠ステージ2、SWS(徐波睡眠)、REMの順で減少し、炭水化物酸化はWASO > 睡眠ステージ2、SWSの順であった。

エネルギー代謝調節と睡眠の制御のクロストークを前提にすると、食品成分と運動によるエネルギー代謝への介入においては睡眠についても検討する必要がある。研究課題2においてはエネルギー代謝を亢進させ、肥満予防に貢献する食事(機能性食品など特定の物質)の中、クロロゲン酸類の1週間に亘る継続摂取がエネルギー代謝と睡眠の質に及ぼす影響について検証した。クロロゲン酸類の摂取が睡眠潜時の短縮以外には睡眠に大きな影響を及ぼさなかったという事実は、この食品成分の効果の否定的な評価としてとらえるのではなく、「睡眠に悪影響を及ぼさずに脂肪酸化を亢進した」と肯定的に理解するべきことを提案した。研究課題3では、運動が睡眠と睡眠時エネルギー代謝に及ぼす影響を検討した。運動は睡眠時のエネルギー消費と脂肪酸化を増大させ、同時に睡眠構造にも影響を及ぼした。睡眠研究においてこれまで一般的に用いられてきたR&K法による検討では、一見、運動が睡眠の質を低下させたようにみえる結果であった。運動は睡眠に好影響を及ぼすという研究が多い一方で、本研究のように運動が深睡眠を減らすという報告もある。しかし、睡眠の質を脳波の周波数解析や睡眠ステージの移行過程という新しい観点からの分析を行うと、睡眠前半に多く現れる深睡眠の指標の一つである δ パワーは運動試行がコントロール試行より有意に増加し、睡眠の第1、2、3サイクルがより早期に出現するように変化した現象は、睡眠欲求を短時間で満たすように睡眠の質を運動が変えた可能性を示唆した。

睡眠時エネルギー代謝のダイナミックに変動や睡眠時エネルギー代謝が各睡眠ステージ間で異なることをみせた研究課題1と比べてエネルギー代謝(特に、脂肪酸化)は亢進するが睡眠には影響がないか微小な影響しかない研究課題2、3は一見矛盾した知見であるようだが、睡眠脳波の解析において専門家の判定に依存するR&Kの睡眠構造解析のみならず、周波

数解析や睡眠エピソード長、睡眠ステージの移行過程など様々な角度から解析を進めると、睡眠の質にも変化が生じていることが明らかとなった。クロロゲン酸類飲料の摂取では、睡眠前半に深睡眠の指標である δ パワーが増加し、運動は睡眠前半に δ パワー密度が増加させ、深睡眠の分断化を抑制した。したがって、クロロゲン酸の摂取や運動は脂肪酸化の促進はもちろん、良好な睡眠を獲得する手段として活用できることが期待される。さらに、様々な新しい睡眠解析により古典的な解析では得られなかった結果を検出することは意味があり、今後の睡眠研究へ必要不可欠であることが示唆された。エネルギー代謝の研究では、睡眠も同時に調べるということが重要であると考えられる。

本研究での事例だけではその詳細な機序を説明することは不十分である。睡眠時のエネルギー代謝の役割をさらに解明するためには睡眠に影響を及ぼす薬物を用いての検証や短時間覚醒-睡眠サイクル、睡眠剥奪など、他の実験デザインによる検証、また睡眠障害者、高齢者、男女比較のような多様な被験者による検証が必要だと考えられる。また、睡眠中の酸化基質の変動は血漿グルコース濃度およびエネルギー代謝や睡眠の制御に関与するレプチン、グレリン、成長ホルモンなどの血中濃度を同時測定することでその機序について説明できると考えられる。

謝辞

本稿を終えるにあたり、留学生として研究生2年間、修士課程2年間、博士課程3年間の計7年間、指導教員として常に私の研究にご尽力頂きました筑波大学人間総合科学研究科教授 徳山薫平先生に心より感謝いたします。徳山先生は、私の日本での父親のように感じています。本当にありがとうございました。

また、ご多忙の中審査を引き受けてくださった 佐藤誠教授・前田清司教授・麻見直美准教授には貴重なご指導、ご助言を賜りました。

そして実験の準備から測定の補助までご協力頂いた徳山研究室の皆様、測定の被検者として良い結果を出してくれた被検者の皆様、研究活動全域に渡りお世話になりました筑波大学スポーツ医学専攻の皆様にも心より感謝申し上げます。また、筑波大学という恵まれた研究環境で研究を行えたこと、大学院生活を支えてくれた韓国留学生達をはじめ、公私にわたり私を支えてくださいました皆様に感謝の意を捧げます。

最後に、7年間の海外留学生生活を支えてくれた愛する家族に厚くお礼を申し上げます。
한국에 계신 아버지, 어머니, 그리고 동생 지연이 우리 가족의 도움이 없었다면 이 박사 학위를 완성시킬 수 없었을 것 입니다. 이 깊은 은혜에 감사하며, 오늘을 위해 격려를 아끼지 않으셨던 우리 가족들 정말 감사합니다. 사랑합니다.

参考文献

1. 厚生労働省, 厚生労働白書, 2013.
2. BA Swinburn and WPT James. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutrition*. 7: 123-146, 2004
3. Stylianos Nicolaidis. Metabolic mechanism of wakefulness (and hunger) and sleep (and satiety): role of adenosine triphosphate and hypocretin and other peptides. *Metabolism*. 55: S24-29, 2006
4. Brebbia DR and Altshuler KZ. Oxygen consumption rate and electroencephalographic stage of sleep. *Science*. 150: 1621-1623, 1965
5. White DP, Weil JV, Zwillich CW. Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol*. 59: 384-391, 1985
6. Fontvieille AM, Rising R, Spraul M, et al. Relationship between sleep stages and metabolic rate in human. *Am J Physiol* 267: 732-737, 1994
7. Jung CM, Melanson EL, Frydendall EJ, et al. Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J Physiol*. 1(589): 235-244, 2011
8. Haskell EH, Palca JW, Walker JM, et al. Metabolism and thermoregulation during stages of sleep in humans exposed to heat and cold. *J Appl Physiol*. 51: 948-954, 1981
9. Palca JW, Walker JM, Berger RJ. Thermoregulation, metabolism, and stages of sleep in cold-exposed men. *J Appl Physiol*. 61: 940-947, 1986
10. Gonnissen HKJ, Drummen M, Esteban NR, et al. Overnight energy expenditure determined by whole-body indirect calorimetry does not differ during different sleep stages. *Am J Clin Nutr*. 98: 867-871, 2013
11. Katayose Y, Tasaki M, Ogata H, et al. Metabolic rate and fuel utilization during sleep assessed by whole-body indirect calorimetry. *Metabolism*. 58: 920-926. 2009
12. Webb P and Hiestand M. Sleep metabolism and age. *J Appl Physiol*. 38: 257-262, 1975
13. Stenlöf K, Grunstein R, Hedner J, et al. Energy expenditure in obstructive sleep apnea: effects of treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Physiol*. 271: E1036-E1043, 1996
14. 厚生労働省. 平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要, 2012
15. Guglielmo Beccuti and Silvana Pannain. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 14: 402-412, 2011

16. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, et al. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol.* 5: 253-261, 2009
17. Kristel Diepvens, Klaas R. Westerterp, and Margriet S. Westerterp-Plantenga. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 292: R77–R85, 2007
18. Thom E. The effect of chlorogenic acid enriched coffee on glucose absorption in healthy volunteers and its effect on body mass when used long-term in overweight and obese people. *J Int Med Res.*35: 900-908, 2007
19. Nagao T, Ochiai R, Watanabe T, et al. Visceral fat-reducing effect of continuous coffee beverage consumption in obese subjects. *Jpn Pharmacol Ther.* 37: 333-344, 2009
20. Noriyasu O, Satoko S, Takatoshi M, et al. Consumption of coffee polyphenols increases fat utilization in humans. *J Heal Sci.* 56: 745-751, 2010
21. 厚生労働省, 健康づくりのための身体活動基準, 2013
22. Williams & Wilkins. American College of Sports Medicine : Guidelines for exercise testing and prescription. (5th ed.), Baltimore, 1995
23. Hobson JA. Sleep after exercise. *Science.* 162(3861): 1503-1505, 1968
24. Shapiro CM, Bortz R, Mitchell D, et al. Slow-wave sleep: a recovery period after exercise. *Science.* 214(4526): 1253-1254, 1981
25. Kubitz KA, Landers DM, Petruzzello SJ, et al. The Effects of Acute and Chronic Exercise on Sleep A Meta-Analytic Review. *Sports Med.* 21(4): 277-291, 1996
26. Youngstedt SD, O'Connor PJ and Dishman RK. The effects of acute exercise on sleep: a quantitative synthesis. *Sleep.* 20(3): 203-214, 1997
27. Tokuyama K, Ogata H, Katayose Y, et al. Algorithm for transient response of whole body indirect calorimeter: deconvolution with a regularization parameter. *J Appl Physiol.* 106: 640-650, 2009
28. Levine JA. Noneexercise activity thermogenesis(NEAT). *environment and biology.* Am J Physiol. 286: E675-E685, 2004
29. Reed GW and Hill JO. Measuring thermic effect of food. *Am J Clin Nutr.* 63: 164-169, 1996
30. Thiebaut D, Schutz Y, Acheson K, et al. Energy cost of glucose storage in human during glucose-insulin infusions. *Am J Phys Endo Met.* 244: E216-221, 1983
31. Thiebaut D, Acheson K, Schutz Y, et al. Stimulation of thermogenesis in men after combined glucose-long-chain triglyceride infusion. *Am J Clin Nutr.* 37: 603-611, 1983

32. Shaw SN, Elwyn DH, Askanaji J, et al. Effects of increasing nitrogen intake on nitrogen balance and energy expenditure in nutritionally depleted adult patients receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 37: 930-40, 1983
33. Westerterp KR. Diet induced thermogenesis. *Nutr Metab (Lond).* 1: 5, 2004
34. Driver HS, Shulman I, Baker FC, et al. Energy content of the evening meal alters nocturnal body temperature but not sleep. *Physiol Behav.* 68: 17-23, 1999
35. Morgan L, Arendt J, Owens D, et al. Effect of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism. *J Endocrinol.* 157: 443-451, 1998
36. Zurlo F, Larson K, Bogardus C, et al. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest.* 86: 1423-1427, 1990
37. Thompson J and Manore MM. Predicted and measured resting metabolic rate of male and female endurance athletes. *J Am Diet Assoc.* 96: 30-34, 1996
38. Geissler CA, Dzumbira TM, Noor MI. Validation of a field technique for the measurement of energy expenditure: factorial method versus continuous respirometry. *Am J Clin Nutr.* 44: 596-602, 1986
39. Das SK, Moriguti JC, McCrory MA, et al. An underfeeding study in healthy men and women provides further evidence of impaired regulation of energy expenditure in old age. *J Nutr.* 131: 1833-1838, 2001
40. James O. Hill. Understanding and addressing the epidemic of obesity: An energy balance perspective. *Endocrine Review.* 27: 750-761, 2006
41. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric acid calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 4: 20-34, 1956
42. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death. 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed).* 288: 1401-1404, 1984
43. Segal KR, Albu J, Chun A, et al. Independent effect of obesity and insulin resistance on postprandial thermogenesis in men. *J Clin Invest.* 89: 824-833, 1992
44. Fontvielle AM, Lillioja S, Ferraro RT, et al. Twenty-four-hour energy expenditure in pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 35: 753-759, 1992
45. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic factors contributing to increased resting metabolic rate and decreased insulin-induced thermogenesis during the development of type2 diabetes. *Diabetes.* 48: 1607-1614, 1999

46. Schutz Y, Thiebaud D, Acheson KJ, et al. Thermogenesis induced by five different intravenous glucose / insulin infusion in healthy young men. *Clin Nutr.* 2: 93-96, 1983
47. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 237: E214-E223, 1979
48. Ravussin E, Bogardus C, Schwartz RS, et al. Thermic effect of infused glucose and insulin in man: decreased response with increased insulin resistance in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 72: 893-902, 1983
49. Golay A, Schutz Y, Felber JP, et al. Lack of thermogenic response to glucose / insulin in diabetic obese subjects. *Int J Obes.* 10: 107-116, 1985
50. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al. Effect of insulin and glucose infusion on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes.* 30: 219-225, 1981
51. Acheson KJ, Jequier E, Wahren J. Influence of beta adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. *J Clin Invest.* 72: 981-986, 1983
52. Spraul M, Ravussin E, Fontvieille AM, et al. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest.* 92: 1730-1735, 1993
53. Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR, et al. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med.* 318: 1077-1083, 1988
54. Toubro S, Sorensen IA, Bonn B, et al. Twenty-four hour energy expenditure: the role of body composition, thyroid status, sympathetic activity and family membership. *J Clin Endocrinol Metab.* 81: 2670-2674, 1996
55. Ohkawara K, Ohshima Y, Hikiyama Y, et al. Realtime estimation of daily physical activity intensity by a triaxial accelerometer and a gravity-removal classification algorithm. *Br J Nutr.* 105: 1681-1691, 2011
56. Karantonis DM, Narayanan MR, Mathie M, et al. Implementation of a real-time human movement classifier using a triaxial accelerometer for ambulatory monitoring. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 10: 156-167, 2006
57. 徳山薫平. ヒューマン・カロリメーターによるエネルギー代謝研究の歩み. *体育の科学.* 2011年 61巻 8号 pp.557-561
58. 海老根直之. 二重標識水法を用いたスポーツ選手の代謝測定. *体育の科学.* 2011年 61巻 8号 pp. 569-575
59. Blsvk AE and Colr TJ. Within and between-subject variation in energy expenditure measured by the doubly-labelled water technique: implications for validating reported

- dietary energy intake. *Eur J Clin Nutr.* 54, 386-394, 2000
60. Miles-Chan JL, Dulloo AG, Schutz Y. Fasting substrate oxidation at rest assessed by indirect calorimetry: is prior dietary macronutrient level and composition a confounder? *Int J Obesity.* 39: 1114-1117, 2015
 61. 岩山海渡、徳山薫平. エネルギー代謝の測定法: 直接熱量測定と間接熱量測定. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 2012 年 35 巻 4 号 pp. 302-308
 62. 河田照雄、斉藤昌之、小川正. 日本栄養・食糧学会監修: 肥満と脂肪エネルギー代謝—メタボリックシンドロームへの戦略—. 東京, 建帛社, 2008
 63. Livesey G. and Elia M.: Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilization, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. *Am J Clin Nutr.* 47; 608-28, 1988
 64. Iwayama K and Tokuyama K. Exercise in a metabolic chamber – Effects of exercise on 24 h fat oxidation. *J Phys Fitness Sports Med.* 1: 307-316, 2012
 65. Achten J, Asker E, Jeukendrup A. Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition.* 20: 716-727, 2004
 66. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol.* 265: E380-391, 1993
 67. Gaesser GA and Brooks GA. Metabolic bases of excess post-exercise oxygen consumption: a review. *Medicine and science in sports and exercise.* 16(1): 29-43, 1984
 68. Short KR and Sedlock DA. Excess postexercise oxygen consumption and recovery rate in trained and untrained subjects. *J Appl Physiol.* 83(1): 153-159, 1997
 69. Chaput JP, Després JP, Bouchard C, et al. The association between short sleep duration and weight gain is dependent on disinhibited eating behavior in adults. *Sleep.* 34(10): 1291-1297, 2011
 70. Kobayashi D, Takahashi O, Deshpande GA, et al. Association between weight gain, obesity, and sleep duration: a large-scale 3-year cohort study. *Sleep Breath.* 16(3): 829-833, 2012
 71. Lyytikäinen P, Rahkonen O, Lahelma E, et al. Association of sleep duration with weight and weight gain: a prospective follow-up study. *J Sleep Res.* 20(2): 298-302, 2011
 72. Hsieh SD, Muto T, Murase T, et al. Association of short sleep duration with obesity, diabetes, fatty liver and behavioral factors in Japanese men. *Intern Med.* 50(21): 2499-2502, 2011

73. Kita T, Yoshioka E, Satoh H, et al. Short sleep duration and poor sleep quality increase the risk of diabetes in Japanese workers with no family history of diabetes. *Diabetes Care*. 35(2): 313-318, 2012
74. Mallon L, Broman JE, Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care*. 28(11): 2762-2767, 2005
75. Chandola T, Ferrie JE, Perski A, et al. The effect of short sleep duration on coronary heart disease risk is greatest among those with sleep disturbance: a prospective study from the Whitehall II cohort. *Sleep*. 33(6): 739-744, 2010
76. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, et al. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA*. 300(24): 2859-2866, 2008
77. Faraut B, Touchette E, Gamble H, et al. Short sleep duration and increased risk of hypertension: a primary care medicine investigation. *J Hypertens*. 30(7): 1354-1363, 2012
78. Fernandez-Mendoza, J, Vgontzas AN, Liao D, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension*. 60(4): 929-935, 2012
79. Wang Q, Xi B, Liu M, et al. Short sleep duration is associated with hypertension risk among adults: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 35(10): 1012-1218, 2012
80. Gallicchio L and Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*. 18(2): 148-158, 2009
81. Castro-Costa, E., et al., Association between sleep duration and all-cause mortality in old age: 9-year follow-up of the Bambui Cohort Study, Brazil. *J Sleep Res*. 20(2): 303-310, 2011
82. Cappuccio FP, Dewey ME, Ferri CP, et al. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 33(5): 585-592, 2010
83. Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 141(11): 846-850, 2004
84. Goldman SE Ancoli-Israel S, Boudreau R, et al. Sleep problems and associated daytime fatigue in community-dwelling older individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 63(10): 1069-1075, 2008

85. Hall M, Thayer JF, Germain A, et al. Psychological stress is associated with heightened physiological arousal during NREM sleep in primary insomnia. *Behav Sleep Med.* 5(3): 178-193, 2007
86. Stein MB, Belik SL, Jacobi F, et al. Impairment associated with sleep problems in community: relationship to physical and mental health comorbidity. *Psychosom Med.* 70(8): 913-919, 2008
87. Jarrett DB, Miewald JM, Kupfer DJ. Recurrent depression is associated with a persistent reduction in sleep-related growth hormone secretion. *Arch Gen Psychiatry.* 47(2): 113-118, 1990
88. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry.* 39(6): 411-418, 1996
89. Dawson D and Reid K. Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature.* 388(6639): 235, 1997
90. Rechtschaffen A and A Kales. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.* Los Angeles, UCLA Brain Information Service / Brain Research Institute, 1968
91. 河盛隆造. 睡眠障害と糖尿病、肥満 Sleep disorder and diabetes mellitus / obesity. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 30: 129-136, 2010
92. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.* 1st ed: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007
93. Madsen PL, Schmidt JF, Wildschiodtz G, et al. Cerebral O₂ metabolism and cerebral blood flow in human during deep and rapid-eye-movement sleep. *J Apply Physiol.* 70: 2597-2601, 1991
94. 村上純一, 小川匡子. レム睡眠とノンレム睡眠の臨床. *Clinical neuroscience.* 22: 25-26, 2004
95. Carskadon MA and Dement WC. Normal sleep and its variation in "Principles and practice of sleep medicine" pp 3-13. Saunders Company, 1989
96. Feinberg I and Floyd TC. Systematic trends across the night in human sleep cycles. *Psychophysiology.* 16: 283-291, 1979
97. Jouvet-Mounier D, Astic L, Lacote D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and

- guinea pig during the first postnatal month. *Dev Psychobiol.* 2: 216-239, 1970
98. 鳥居鎮夫. 睡眠の科学. 朝倉書店、1985
 99. Baker MA and Hayward JN. Autonomic basis for the rise in brain temperature during paradoxical sleep. *Science.* 157(796): 1586-1599, 1967
 100. Baker MA. Influence of the carotid rete on brain temperature in cats exposed to hot environments. *J Physiol.* 220(3): 711-728, 1972
 101. 小川徳雄. 睡眠と発汗. 臨床脳波. 8: 282-290, 1966
 102. 柏崎浩. エネルギー代謝測定法-最近の進歩. 臨床スポーツ医学. 8: 409-418, 2001
 103. Ryan T, Mlynczak S, Erickson T, et al. Oxygen consumption during sleep: Influence of sleep stages and time of night. *Sleep.* 12: 210-210, 1989
 104. Taheri S, Lin L, Austin D, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 26: 277-284, 2004
 105. Knutson KL. Impact of sleep and sleep loss on glucose homeostasis and appetite regulation. *Sleep Med Clin.* 2: 187-197, 2007
 106. Brondel L, Romer MA, Nougues PM, et al. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 91:1550-1559, 2010
 107. Shahrad Taheri. The link between short sleep duration and obesity: We should recommend more sleep to prevent obesity. *Arch Dis Child.* 91: 881-884, 2006
 108. Horne JA and Moore VJ. Sleep EEG effects of exercise with and without additional body cooling. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 60: 33-38, 1985
 109. Horne JA and Reid AJ. Night-time sleep EEG changes following body heating in a warm bath. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 60: 154-157, 1985
 110. Sunao Uchida, Kohei Shioda, Yuko Morita, et al. Exercise Effects on Sleep Physiology. *Frontiers in Neuro,* 3(48): 1-5, 2012
 111. Driver H and Taylor S. Sleep disturbances and exercise. *Sports Med.* 21: 1-6, 1996
 112. Trinder J, Montgomery I, Paxton S. The effects of exercise on sleep: the negative view. *Acta Physiol Scand.* 133(574): 14-21, 1988
 113. Reid K, Baron K, Lu B, et al. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Med.* 11: 934-940, 2010
 114. Montgomery I, Trinder J, Paxton S, et al. Sleep disruption following a marathon. *J Sports Med.* 25: 69-73, 1985
 115. Driver H, Rogers G, Mitchell D, et al. Prolonged endurance exercise and sleep

- disruption. *Med Sci Sports Exerc.* 26: 903-907, 1994
116. Driver H and Taylor S. Exercise and sleep. *Sleep Medicine Reviews.* 4: 387-402, 2000
 117. AF Meintjes, HS Driver, CM Shapiro. Improved physical fitness failed to alter the EEG patterns of sleep in young women. *Eur J Appl Physiol.* 59: 123-127, 1989
 118. Shi NW, Mark H, Chin-MC. The effects of moderate to vigorous aerobic exercise on the sleep need of sedentary young adults. *Journal of Sports Sciences.* 31(4): 381-386, 2013
 119. Cheri D. Mah, Kenneth E Mah, Eric J Kezirian, et al. The Effects of Sleep Extension on the Athletic Performance of Collegiate Basketball Players. *SLEEP.* 34(7): 943-950, 2011
 120. Shane Landry, Clare Anderson, Peter Andrewartha, et al. The Impact of Obstructive Sleep Apnea on Motor Skill Acquisition and Consolidation. *J Clin Sleep Med.* 10(5): 491-496, 2014
 121. Crispim CA, Zimberg IZ, dos Reis BG, et al. Relationship between Food Intake and Sleep Pattern in Healthy Individuals. *J Clin Sleep Med,* 7(6): 659-664, 2011
 122. Gale M Etherton and Mahendr S Kochar. Coffee: Facts and Controversies. *Arch Fam Med.* 2: 317-322, 1993
 123. Silber BY and Schmitt JA. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 34: 387-407, 2010
 124. 林 光緒: ニコチン、カフェインと睡眠. *睡眠医療.* 1(4): 61-67, 2007
 125. Blanchard J and Sawers SJ. The absolute bioavailability of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 24: 93-98, 1983
 126. Arnaud MJ. Pharmacokinetics and metabolism of caffeine. In *Nicotine, caffeine, and social drinking.* Harwood Academic, Amsterdam. pp.153-165, 1998
 127. Dulloo AG. Ephedrine, xanthines and prostaglandin-inhibitors: actions and interactions in the stimulation of thermogenesis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 17(1): S35-S40, 1993
 128. Racotta IS, Leblanc J, and Richard D. The effect of caffeine on food intake in rats: involvement of corticotropin-releasing factor and the sympatho-adrenal system. *Pharmacol Biochem Behav.* 48: 887-892, 1994.
 129. Tremblay A, Masson E, Leduc S, et al. Caffeine reduces spontaneous energy intake in men but not in women. *Nutr Res.* 8: 553-558, 1988

130. Chen MD, Lin WH, Song YM, et al. Effect of caffeine on the levels of brain serotonin and catecholamine in the genetically obese mice. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 53: 257-261, 1994
131. Daly JW and Fredholm BB. Caffeine an atypical drug of dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 51: 199-206, 1998
132. Landolt HP, Dijk DJ, Gaus SE, et al. Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacol*. 12: 229-238, 1995
133. Dorfman LJ and Jarvik ME. Comparative stimulant and diuretic actions of caffeine and theobromine in man. *Clin. Pharmacol. Ther*. 11: 869-872, 1970
134. Saper RB, Eisenberg DM, and Phillips RS. Common dietary supplements for weight loss. *Am Fam Physician*. 70: 1731–1738, 2004
135. Vansal SS and Feller DR. Direct effects of ephedrine isomers on human beta-adrenergic receptor subtypes. *Biochem Pharmacol*. 58: 807–810, 1999
136. Dulloo AG and Miller DS. The thermogenic properties of ephedrine / methylxanthine mixtures: animal studies. *Am J Clin Nutr*. 43: 388–394, 1986
137. Shannon JR, Gottesdiener K, Jordan J, et al. Acute effect of ephedrine on 24-h energy balance. *Clin Sci (Lond)*. 96: 483-491, 1999
138. Pasquali R, Cesari MP, Melchionda N, et al. Does ephedrine promote weight loss in low-energy-adapted obese women? *Int J Obes*. 11: 163-168, 1987
139. Kawada T, Watanabe T, Takaishi T, et al. Capsaicin-induced beta-adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization. *Proc Soc Exp Biol Med*. 183: 250-256, 1986
140. Watanabe T, Kawada T, Yamamoto M, et al. Capsaicin, a pungent principle of hot red pepper, evokes catecholamine secretion from the adrenal medulla of anesthetized rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 142: 259–264, 1987
141. Yoshioka M, Lim K, Kikuzato S, et al. Effects of red-pepper diet on the energy metabolism in men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 41: 647-656, 1995
142. Westerterp-Plantenga MS, Smeets A, and Lejeune MP. Sensory and gastrointestinal satiety effects of capsaicin on food intake. *Int J Obes*. 29: 682-688, 2005
143. Yoshioka M, Doucet E, Drapeau V, et al. Combined effects of red pepper and caffeine consumption on 24 h energy balance in subjects given free access to foods. *Br J Nutr*. 85: 203-211, 2001

144. Yoshioka M, St-Pierre S, Suzuki M, et al. Effects of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women. *Br J Nutr.* 80: 503-510, 1998
145. Edwards SJ, Montgomery IM, Colquhoun EQ, et al. Spicy meal disturbs sleep: an effect of thermoregulation? *Int J Psychophysiol.* 13: 97-100, 1992
146. Borchardt RT and Huber JA. Catechol O-methyltransferase. Structure-activity relationships for inhibition by flavonoids. *J Med Chem.* 18: 120-122, 1975
147. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin-polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr.* 70: 1040-1045, 1999
148. Choo JJ. Green tea reduces body fat accretion caused by high-fat diet in rats through beta-adrenoceptor activation of thermogenesis in brown adipose tissue. *J Nutr Biochem.* 14: 671-676, 2003
149. Kao YH, Hiipakka RA, and Liao S. Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. *Endocrinology.* 141: 980-987, 2000
150. Zheng G, Sayama K, Okubo T, et al. Anti-obesity effects of three major components of green tea, catechins, caffeine and theanine, in mice. *In Vivo.* 18: 55-62, 2004
151. Chantre P and Lairon D. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine.* 9: 3-8, 2002
152. Hase T, Komine Y, Meguro S, et al. Anti-obesity effects of tea catechins in humans. *J Oleo Sci.* 50: 599-605, 2001
153. Nagao T, Komine Y, Soga S, et al. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr.* 81: 122-129, 2005
154. Harada U, Chikama A, Saito S, et al. Effects of the long-term ingestion of tea catechins on energy expenditure and dietary fat oxidation in healthy subjects. *J Health Sci.* 51: 248-252, 2005
155. Tolonen A, Joutsamo T, Mattila S, et al. Identification of isomeric dicaffeoylquinic acids from *Eleutherococcus senticosus* using HPLC-ESI / TOF / MS and ¹H-NMR methods. *Phytochem Anal.* 13: 316-28, 2002
156. Nattella F, Nardini M, Giannetti I, et al. Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem.* 50: 6211-6216, 2002
157. Mori H, Tanaka T, Shima H, et al. Inhibitory effect of chlorogenic acid on

- methylazoxymethanol acetate-induced carcinogenesis in large intestine and liver of hamsters. *Cancer Lett.* 30: 49-54, 1986
158. Suzuki A, Kagawa D, Ochiai R, et al. Green coffee bean extract and its metabolites have hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 25: 99-107, 2002
 159. Olthof MR, Hollman PCH, Katan MB. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *J Nutr.* 131: 66-71, 2000
 160. Chikama A, Watanabe T, Ochiai R, et al. The safety of excess intake of coffee for reducing visceral fat. *Jpn Pharmacol Ther.* 38: 825-832, 2010
 161. Greenberg JA, Boozer CN, Geliebter A. Coffee, diabetes, and weight control. *Am J Clin Nutr.* 84: 682-693, 2006
 162. Shimoda H, Seki E, Aitani M. Inhibitory effect of green coffee bean extract on fat accumulation and bodyweight gain in mice. *BMC Complement Altern Med.* 6: 9, 2006
 163. Murase T, Misawa K, Minegishi Y, et al. Coffee polyphenols suppress diet-induced body fat accumulation by downregulating SREBP-1c and related molecules in C57BL / 6J mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 300: 122-133, 2011
 164. 長尾知己、落合龍二、渡辺卓也ら. *Jpn Pharmacol Ther.* 37: 333-344, 2009
 165. Nehlig A and Boyet S. Dose-response study of caffeine effects on cerebral functional activity with a specific focus on dependence. *Brain Res.* 858: 71-77, 2000
 166. Jeong D and Dimsdale JE. The effects of caffeine on blood pressure in the work environment. *Am J Hypertens.* 3: 749-753, 1990
 167. Lynn LA and Kissinger JF. Coronary precautions: should caffeine be restricted in patients after myocardial infarction? *Heart Lung.* 21: 365-370, 1992
 168. Kazuaki S, Junji O, Chiaki K, et al. Effects of chlorogenic acid and its metabolites on the sleep-wakefulness cycle in rats. *European J Phar.* 504: 185-189, 2004
 169. Belloc NB and Breslow L. Relationship of physical health status and health practices. *Prev Med.* 1: 409-421, 1972
 170. Patel SR and Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity.* 16: 643-653, 2008
 171. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep.* 31: 619-626, 2008
 172. Nielsen LS, Danielsen KV, Sorensen TI. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev.* 12: 78-92, 2011

173. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, et al. Melatonin, energy metabolism and obesity: a review. *J Pineal Res.* 56: 371-381, 2014
174. Sakurai T. Roles of orexin / hypocretin in regulation of sleep / wakefulness and energy balance. *Sleep Med Rev.* 9: 231-241, 2005
175. Tokuyama K, Sato M, Ogata H, et al. Improved transient response of whole body indirect calorimeter by deconvolution. *Jap J Fitness and sports medicine.* 56: 315-326, 2007
176. Zhang K, Sun M, Warner P, et al. Sleeping metabolic rate in relation to body mass index and body composition. *Int J Obes (Lond).* 26: 376-383, 2002
177. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2005 [<http://www.R-project.org/>; accessed 2013.07.10]
178. Ruppert D, Wand MP, Carroll RJ. Semiparametric regression. Cambridge: University Press; 2009
179. Tokuyama K, Ogata H, Katayose Y, et al. Innovative methodology algorithm for transient response of whole body indirect calorimeter: deconvolution with a regularization parameter. *J Appl Physiol.* 106: 640-650, 2009
180. Sokoloff L. The metabolism of the central nervous system in vivo. In: Field J, Magoun HW, Hall VE, editors. *Handbook of physiology, section I, neurophysiology, vol. 3.* Washington D.C.: American Physiological Society; pp.1843-1864, 1960
181. Rolfe DFS and Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev.* 77: 731-758, 1997
182. Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab.* 2: 345-350, 2000
183. Franzini C. Brain metabolism and blood flow during sleep. *J Sleep Res.* 1: 3-16, 1992
184. Boyle PJ, Scott JC, Krentz AJ, et al. Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rate of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *J Clin Invest.* 93: 529-535, 1994
185. Buchsbaum MS, Gillin JC, Wu J, et al. Regional cerebral glucose metabolism rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life Sci.* 45: 1349-1356, 1989
186. Maquet P, Dive D, Salmon E, et al. Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [¹⁸F]-

- 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Res.* 51: 136-143, 1990
187. Fraser G, J Trinder, Colrain IM, et al. Effect of sleep and circadian cycle on sleep period energy expenditure. *J Appl Physiol.* 66: 830-836, 1989
188. Sato M, Nakamura K, Ogata H, et al. Acute effect of late evening meal on diurnal variation of blood glucose and energy metabolism. *Obesity Research and Clinical Practice.* 5: e220-e228, 2011
189. Shimada K, Yamamoto Y, Iwayama K, et al. Effect of exercise performed before or after breakfast on 24 h fat oxidation. *Metabolism.* 62: 793-800, 2013
190. Lack LC, Gradisar M, Van Someren EJW, et al. The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Med Rev.* 12: 307-317, 2008
191. Murphy PJ and Campbell SS. Nighttime drop in body temperature: a physiological trigger for sleep onset? *Sleep.* 20: 505-511, 1997
192. Kräuchi K and Wirz-Justice A. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol.* 267: R819-R829, 1994
193. Hibi M, Oishi S, Matsushita M, et al. Brown adipose tissue is involved in diet-induced thermogenesis and whole-body fat utilization in healthy humans. *Int J Obes.* 40: 1655-1661, 2016
194. Schlögl M, Piaggi P, Pannacciuli N, et al. Energy expenditure response to fasting and overfeeding identify phenotypes associated with weight gain. *Diabetes.* 64: 3680-3689, 2015
195. Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, et al. Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers. *Diabetes.* 33: 1150-1153, 1984
196. Clore JN, Nestler JE, Blackard WG. Sleep-associated fall in glucose disposal and hepatic glucose output in normal humans. Putative signaling mechanism linking peripheral and hepatic events. *Diabetes.* 38: 285-290, 1989
197. Broussard JL, Chapotot F, Abraham V, et al. Sleep restriction increases free fatty acids in healthy men. *Diabetologia.* 58: 791-798, 2015
198. Langendonk JG, Pijl H, Toornvliet AC, et al. Circadian rhythm of plasma leptin levels in upper and lower body obese women: influence of body fat distribution and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 83: 1706-1712, 1998
199. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest.* 97: 1344-1347, 1996

200. Saloranta C, Taskinen MR, Widen E, et al. Metabolic consequences of sustained suppression of free fatty acids by acipimox in patients with NIDDM. *Diabetes*. 42: 1559-1566, 1993
201. Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, et al. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 60: 1210-1215, 1985
202. 厚生労働省. 平成 20 年国民健康・栄養調査結果の概要, 2008
203. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの疾患概念の確立と診断基準の設定, 2005
204. 消費者庁ホームページ: <http://www.caa.go.jp/foods/index4.html#m02>
205. Nagao T, Hase T, Tokimitsu I. A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. *Obesity*. 15: 1473-1483, 2007
206. Scalbert A and Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr S*. 13: 2073-2085, 2000
207. 麻見直美、塚原典子. 好きになる栄養学. 講談社サイエンティフィク, 2008
208. 社団法人全日本コーヒー協会編. コーヒーの需要動向に関する基本調査 2006 年第 13 回調査. 社団法人全日本コーヒー協会出版; p.97, 2007
209. Farah A, de Paulis T, Trugo LC, et al. Effect of roasting on the formation of chlorogenic acid lactones in coffee. *J Agric Food Chem*. 53: 1505-1513, 2005
210. Chikama A, Yamaguchi T, Watanabe T, et al. Effects of chlorogenic acids in hydroxyhydroquinone-reduced coffee on blood pressure and vascular endothelial function in humans. *Prog Med*. 26: 1723-1736, 2006
211. Nagao T, Ochiai R, Katsuragi Y, et al. Hydroxyhydroquinone-reduced milk coffee decreases blood pressure in individuals with mild hypertension and high-normal blood pressure. *Prog Med*. 27: 2649-2664, 2007
212. National Center for Health Statistics. Quickstars: Percentage of adults who reported an average of 6 hours of sleep per-24 hour period, by sex and age group - United States, 1985 and 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2005
213. 厚生労働省ホームページ: www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/heart/k-01-001.html
214. Rachel R. Markwald, Edward L. Melanson, Mark R. Smith, et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *PNAS*. 110(14): 5695-5700, 2013
215. Stein PK and Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Ann Rev*

- Med. 50:249-261, 1999
216. Zhang L, Samet J, Caffo B, et al. Power spectral analysis of EEG activity during sleep in cigarette smokers. *Chest*. 133: 427-432, 2008
 217. Hirshkowitz M, Moore CA, Hamilton CR, et al. Polysomnography of adults and elderly: sleep architecture, respiration, and leg movement. *J Clin Neurophysiol*. 9(1): 56-62, 1992
 218. Smolensky MH, Scott PH, Barnes PJ, et al. The chronopharmacology and chronotherapy of asthma.. *Annu. Rev. Chronopharmacol*. 2: 229-273, 1986.
 219. Czyba JC and Montella A. *Biologie de la reproduction humaine*. Montpellier: Sauramps Medical, 1993
 220. Nahoul K and Roger M. Age-related decline of plasma bioavailable testosterone in adult men. *J Steroid Biochem*. 35: 293-299, 1990
 221. Loucks AB. The response of luteinizing hormone pulsatility to 5 days of low energy availability disappears by 14 years of gynecological age. *J Clin Endocrinol Metab*. 91: 2158-3164, 2006
 222. Campbell SE and Febbraio MA . Effects of ovarian hormones on exercise metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 4: 515-520, 2001
 223. Horton TJ and Hill JO. Prolonged fasting significantly changes nutrient oxidation and glucose tolerance after a normal mixed meal. *J Appl Physiol*. 90: 155-163, 2001
 224. Cohen S and Booth GH Jr. Gastric acid secretion and lower-esophageal-sphincter pressure in response to coffee and caffeine. *N Engl J Med*. 293: 897-899, 1975
 225. Rieg T, Steiglele H, Schnermann J, et al. Requirement of intact adenosine A1 receptors for the diuretic and natriuretic action of the methylxanthines theophylline and caffeine. *J Pharmacol Exp Ther*. 313: 403-409, 2005
 226. Zhi-Li Huang, Wei-Min Qu, Naomi Eguchi, et al. Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nat Neurosci*. 8: 858-859, 2005
 227. Tu Y, Cheng SX, Sun HT, et al. Ferulic acid potentiates pentobarbital-induced sleep via the serotonergic system. *Neurosci Lett*. 525: 95-99, 2012
 228. Matsui Y, Nakamura S, Kondou N, et al. Liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry for simultaneous analysis of chlorogenic acids and their metabolites in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 858: 96-105, 2007
 229. Renouf M, Guy PA, Marmet C, et al. Measurement of caffeic and ferulic acid

- equivalents in plasma after coffee consumption: small intestine and colon are key sites for coffee metabolism. *Mol Nutr Food Res*. 54: 760-766, 2010
230. Zhao Y, Wang J, Ballevre O, et al. Antihypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids. *Hypertens Res*. 35: 370-374, 2012
231. Zanzinger J. Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function. *Cardiovasc Res*. 43: 639-649, 1999
232. Youngstedt SD. Effects of exercise on sleep. *Clin Sports Med*. 24: 355-365, 2005
233. Atkinson G, and Davenne D. Relationships between sleep, physical activity and human health. *Physiology & Behavior*. 90: 229-235, 2007
234. Rubinstein EH and Sessler DI. Skin-temperature gradients correlate with fingertip blood flow in humans. *Anesthesiology*. 73: 541-545, 1990
235. Krauchi K, Cajochen C, Mori D, et al. Melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 272: R1178-R1188, 1997.
236. Krauchi K, Cajochen C, Werth E, et al. Functional link between distal vasodilation and steep-onset latency?. *Am J Physiol Regulatory Int Comp Physiol*. 278: R741-R748, 2000
237. McGinty D and Szymusiak R. Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow wave sleep. *Trends Neurosci*. 13: 480-487, 1990
238. McGinty D, Szymusiak R, Thomson D, et al. Preoptic / anterior hypothalamic warming increases EEG delta frequency activity within non-rapid eye movement sleep. *Brain Res*. 667: 273-277, 1994
239. Horne JA and Staff LH. Exercise and sleep: body-heating effects. *Sleep*. 6(1): 36-46, 1983
240. Aeschbach D and Borbely AA. All-night dynamics of the human sleep EEG. *J Sleep Res*. 2: 70-81, 1993
241. Nato Darchia, Ian G Campbell, Tan X, et al. Kinetics of NREM Delta EEG Power Density Across NREM Periods Depend on Age and on Delta-Band Designation. *Sleep*. 30: 71-79, 2007