

原 著

食習慣の乱れが健康状態に及ぼす影響について ～実験動物モデルを用いての検討～

今村友美^{*1}, 井上優美子^{*1}, 岩島香織^{*1}, 澤田佳織^{*1}, 松本尚子^{*1}, 脇本佳奈^{*1},
高橋志乃^{*2}, 堀江 登^{*1}

* 1 : 武庫川女子大学 生活環境学部 食物栄養学科

* 2 : 武庫川女子大学大学院 生活環境学研究科 食物栄養学専攻

Influence of disorders of dietary habit on a state of health ~ Examination using the laboratory animal model~

Tomomi IMAMURA^{*1}, Yumiko INOUE^{*1}, Kaori IWASHIMA^{*1}, Kaori SAWADA^{*1},
Naoko MATSUMOTO^{*1}, Kana WAKIMOTO^{*1}, Shino TAKAHASHI^{*2}
and Noboru HORIE^{*1}

* 1 : *Department of Food Science and Nutrition, School of Human Environmental Sciences, Mukogawa Women's University*

* 2 : *Food Science and Nutrition Major, Graduate School of Human Environmental Sciences, Mukogawa Women's University*

Abstract

The disorders of dietary habit have influence on a state of health, and a lifestyle-related disease becomes the big social problem. One of these is polyphagy in the night, because some people live under a reversal for the night and day. The second example is the increase of the quantity of one meal because of undernourishment of the breakfast. PET bottle syndrome is one of examples of them, too. It is caused by excessive intake of the drink including sugar.

In this study, ICR female mice were used as the experiment model of the dietary habit mentioned above. Night and day reversal group (reversal group) were not given bait at the night that is the activity time of the mouse and were fed only for daytime. Reduced meal frequency group (1meal/2days group) were given a bait every second day. 15% sugar water group (sugar rich group) drank 15% sugar water freely. The mouse of each group was bred in each condition during about 4 months and examined the influence of the disorder of the dietary habits to a state of health.

In the reversal group and 1meal/2days group, their weight tended to decrease in comparison with control group. Furthermore, 1meal/2days group had tendency that quantity of bone calcium were decreased. In sugar rich group, body weight and weight of body fat were increased, quantity of bone calcium were decreased.

Therefore, the reversal group and 1meal/2days group may have a health risk to lead to hypoalimantation. In addition, it is suggest that sugar rich group have not only a risk of obesity but also a risk of lack of intake of micronutrient such as the calcium.

Key words : dietary habit (食習慣), polyphagy in the night (夜間多食), reduced meal frequency (まとめ食), PET bottle syndrome (ペットボトル症候群)

I. 緒 言

近年、生活習慣病が大きな社会問題となる中で、食習慣の乱れが健康状態に悪影響を及ぼす危険性が重要視されている。

例えば、昼夜が逆転した生活リズムにおける「夜間多食」、朝食の欠食等によって一食分の比重が大きくなってしまふ「まとめ食い」、また、「ペットボトル症候群」という言葉があるように、清涼飲料水の多飲による糖分の過剰摂取などが挙げられる。

まず、問題点として挙げたのが、夜間における多食である。ライフスタイルの多様化に伴い24時間社会と呼ばれる都市を中心に生体リズムに反した生活習慣を強いられる人が増加している。近年問題となってきたのが、夜型の生活習慣が健康に及ぼす影響である。本来ならば、生体内の多くの反応に概日リズムが存在しているため人間の睡眠や摂食といった行動のパターンは人間に備わっている生体リズムに支配される¹⁾。それゆえ、一般的に人間は夜間(暗期)に睡眠状態になり、朝に目覚めて、昼間(明期)に主として活動し、摂食を行なうといった行動のリズムが生まれる²⁾。しかし、24時間社会においては概日リズムに反して、夜間に労働を強いられたり、長時間の労働のために本来睡眠をとるべき夜間に寝ることができない状態であったり、様々なサービスの24時間化などにより夜間に「寝ない」人々が増加してきた。夜に睡眠をとらないということは、夜間に摂食をする頻度が高くなり、更に、夜間の摂食は肥満になりやすいといわれる^{3,4)}。よって、昼夜逆転の生活では、肥満のリスク増大や生体リズムの乱れによる健康への悪影響が考えられる。

次に、食習慣の乱れの特徴の一つとして、朝食の欠食等によって結果として一回分の食事が多くなってしまふ「まとめ食い」が挙げられる。平成16年の国民健康・栄養調査によると、朝食の欠食率は平成11年以降増加して約1割に及び、特に20歳代の一人世帯では、男性で約7割、女性で約3割という高率で朝食を食べない人がいることが報告された⁵⁾。朝食を欠食することにより、1日3食という食事パターンではなく、1日2食もしくは1日1食に食事回数が減少し、それに対して一食分の量は増加し、偏った食事パターンになる可能性が推察される。たとえ1日の食事が同じであっても、一度にまとめて食べるほうが、数回に分けて食べるより太りやすいといわれる⁶⁾。よって、「まとめ食い」が肥満につながる危険性や1日の食事回数が減少することによって、摂取する食品の種類も少なくなり、栄養素の摂取バランスの乱れが懸念される。

更に、ペットボトル症候群も食習慣の問題点の一つとして挙げられる⁸⁾。ペットボトル症候群とは、正しくは清涼飲料水ケトosis(ソフトドリンクケトosis)と

よばれ、糖分を含んだ清涼飲料水の飲みすぎが原因で糖尿病性ケトosisを発症する⁹⁾。ペットボトル飲料に限らず、糖分を多く含んだ清涼飲料水を多飲すると、血糖上昇に対して糖分の代謝を促進するインスリンの供給が追いつかなくなり、高血糖状態になる。このことにより、ブドウ糖毒性が引き起こされ、インスリン抵抗性及びインスリン分泌低下をもたらし、更なる高血糖状態に陥る。重篤な場合にはケトアシドーシスに至る¹⁰⁾。症状は、だるさ、多尿、異常なほどの渇き、昏睡などの高血糖に由来する症状を呈する。1992年にこの「ペットボトル症候群」が報告され¹¹⁾、近年、ペットボトル飲料の普及により清涼飲料水を多飲する機会が増加したことから、若年層を中心にこの症例が多数報告されるようになった¹⁰⁾。また、インスリン非依存性糖尿病患者において、代謝性ケトアシドーシス及び代謝性ケトosisの発症因子の一つとしてこのペットボトル症候群が挙げられる¹²⁾。

本研究では、以上の問題点を明らかにするために、マウスを用いた動物実験モデルを作製した。このマウスを用いた動物実験系では、ヒトよりも遺伝的に系統のそろった、個体差の少ない動物で実験を行なうことができるため、社会的背景の食行動への影響等を考慮する必要がなく、結果の要因が分析しやすくなるという点で好都合である。

まず、昼夜逆転の生活リズムにおける夜間多食の実験モデルとして、マウスが本来休養している昼間にのみ餌を与え、生体リズムに反した食習慣を強いることにした。次に、「まとめ食い」の実験モデルとして、マウスに1日おきに餌を与える実験群を設けた。更に、「ペットボトル症候群」の実験モデルとして、マウスに15%の砂糖水を通常の水道水の代わりに飲料水として摂取させる砂糖水群を作製した。

本研究では、以上の3種類の食生活パターンの動物実験モデルを作製し、それらの食習慣の乱れが身体状況に及ぼす影響について検討した。

II. 方 法

1. 実験動物及び飼育方法

1) 実験動物の飼育

実験動物は、雌性の3週齢Jcl-ICRマウス(日本クレア)を使用した。飼育には環境制御装置(日本クレア)を用い、温度は22~24℃に、湿度は45~55%に調節し、飼育棚内に床敷きとしてかな肩(日本クレア)を約2cmの厚さに敷き、清潔な環境を作った。明暗サイクルは12時間(明期8~20時)とした。ケージは225mm×338mm×140(h)mmを使用し、1ケージに10匹を飼育した。給餌は12mmΦペレット状の固形飼料(MF:オリエンタル酵母工業)を使用し、給水は給水瓶によって水道水及び砂糖水を自由摂取させた。

2) 食習慣の違いによるマウスモデルの作製及びサンプルの調製

3週齢雌性マウスを対照群, 昼夜逆転食群, まとめ食群, 砂糖水摂飲群の4群に分けた。まず, これら4群のマウスを3週齢より1週間は環境への適応期間として自然飼育し, その後, 21週齢までの約17週間(120日間), 各種条件で飼育した。なお, 17週間の飼育期中, 各群において定期的に体重, 摂食量, 摂飲量を測定した。

対照群は餌及び水道水を自由摂取させ, 自然飼育した。昼夜逆転食群は, 夜行性のマウスが本来活動しない昼間のみ餌を摂取させた。まとめ食群は1日おきに餌を摂取させた。次に, 砂糖水摂飲群は15%の砂糖水を水道水の代わりに自由摂取させた。

飼育後, 解剖前12時間は絶食とし, エーテル麻酔による安楽死後に解剖を行い, 採血及び各種器官を摘出し実験に使用した。採血は腹部後大静脈より行い, 採血した血液には1/10容の3.8%クエン酸ナトリウム水溶液を添加し, 十分に転倒混合した後, 小型冷却遠心分離機(HC-12A トミー精工)を用い, 11,000 rpmで20分間遠心分離により血漿を得た。得られた血漿は -20°C にて保存した。脂肪は, 子宮と卵巣周囲の脂肪を内臓脂肪として摘出し, 直ちに重量を測定した。大腿骨は, 膝関節部と骨盤より脱離した。

2. 血中脂質(血中トリグリセリド, 血中総コレステロール)の測定

1) トリグリセリドの測定¹³⁾

血漿サンプル中のトリグリセリド濃度をトリグリセリドE-テストワコー(GPO・DAOS法, 和光純薬工業)を用いて測定した。操作は同測定キット添付の取扱説明

書に従って行い, 測定は分光光度計(MICROPLATE READER, Model 550, BIO-RAD)を用い, 600 nmにおける吸光度を測定し, 同時に測定した標準サンプルを使って作成した検量線にて濃度を求めた。

2) 総コレステロールの測定¹⁴⁾

血漿サンプル中の総コレステロール濃度をコレステロールE-テストワコー(コレステロールオキシダーゼ・DAOS法, 和光純薬工業)を用いて測定した。操作は同測定キット添付の取扱説明書に従って行い, 測定は分光光度計(MICROPLATE READER, Model 550, BIO-RAD)を用いて, 600 nmにおける吸光度を測定し, 同時に測定した標準サンプルより作成した検量線にて濃度を求めた。

3. 骨中カルシウム量の測定

膝関節部と骨盤より脱離した大腿骨を試験管に入れ, 1 mol/lの水酸化ナトリウム溶液5 mlとともに沸騰水中で2分間加熱し, 流水にて洗浄し, 筋肉と骨膜を剥離した。その後, シリカゲルの入ったデシケーターの中で乾燥させ, 大腿骨の長さ, 重量, 太さ, 容積を測定した。170 $^{\circ}\text{C}$ に設定した送風定温乾燥器(増田理科)中で2時間恒量にしたるつぼの重量を測定した後, 大腿骨を入れ600 $^{\circ}\text{C}$ に設定した電気炉(Hi-Temp Oven DR22, YAMATO SCIENTIFIC CO.Ltd)で24時間灰化し, 灰化後重量を測定した。2Nの塩酸2.5 mlで溶解した後, 1Nの塩酸20 mlを加え, 蒸留水で全量を50 mlにし, この0.5 mlに1N塩酸を加えて全量を10 mlとした。更に, この0.25 mlに10%塩化ランタン0.25 mlを加え, 1N塩酸で全量を5 mlに調製した試料を原子吸光度計(AA/6400F, 島津)で測定した。

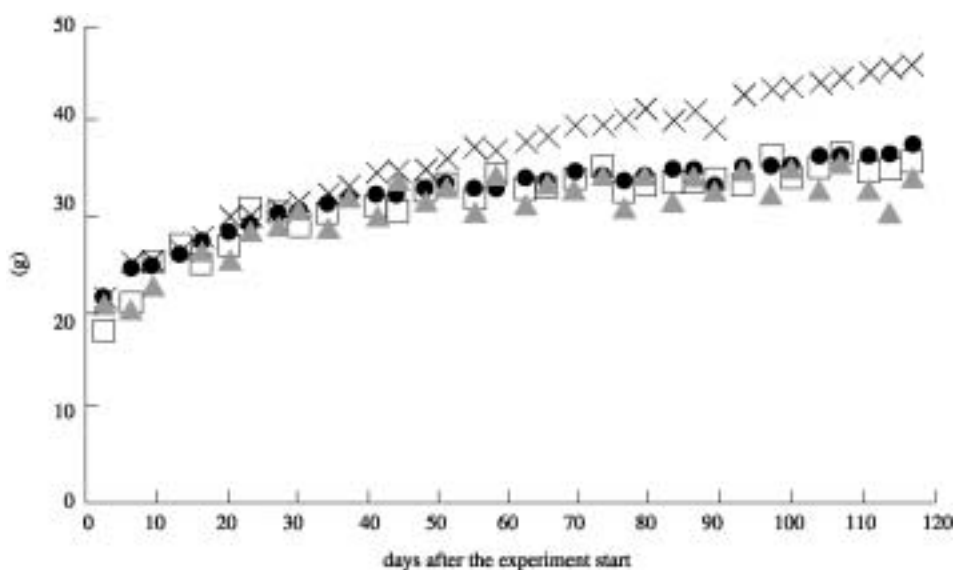


Fig.1 Body weight of the mouse which treated each experimental dietary habit. Data are shown by mean of each group. (n=10) ● : control, □ : night and day reversal group, ▲ : reduced meal frequency group, × : 15% sugar water group.

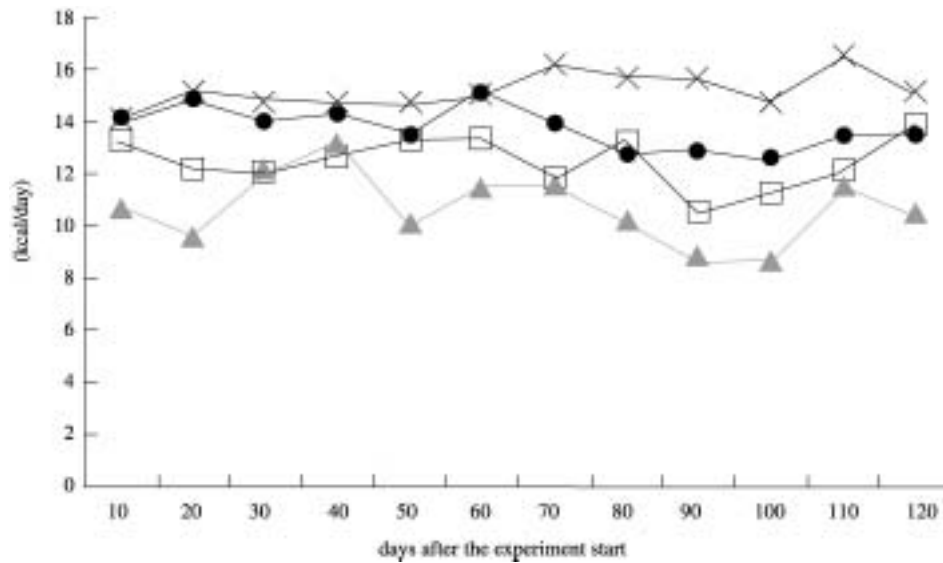


Fig.2-1 Total energy ingestion by the mouse which treated each experimental dietary habit. It showed total of the energy ingestion per one day with the mean of every ten days. Data are shown by mean of each group, (n=10) ● :control, □ : night and day reversal group, ▲ : reduced meal frequency group, × : 15% sugar water group.

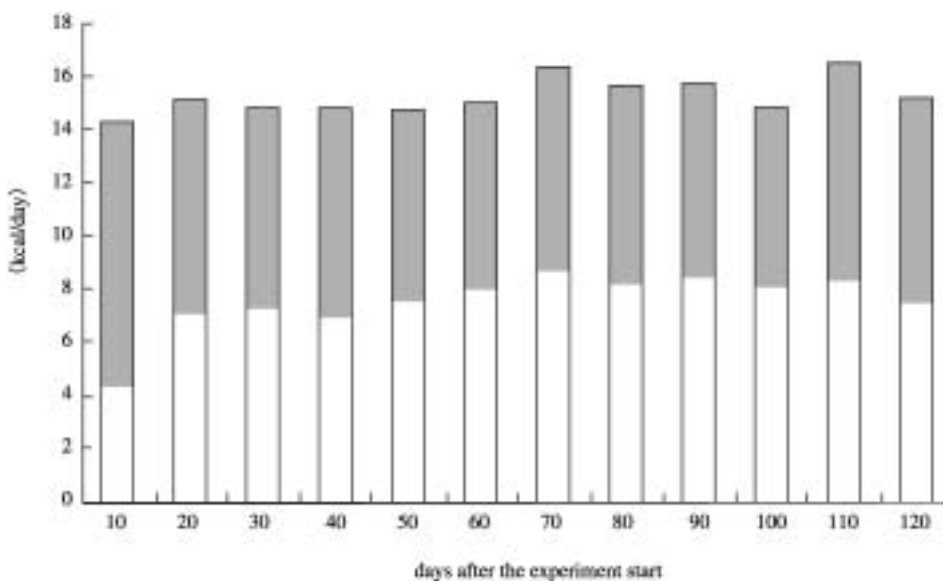


Fig.2-2 Total energy ingestion by the mouse which drank 15% sugar water. It is shown by mean of sugar water group. ■ :An energy ingestion from bait, □ : An energy ingestion from 15% sugar water, (n=10)

Ⅲ. 結 果

飼育時の体重は、実験開始後約 30 日（9 週齢頃）までは、全ての群において、成長に伴い増加した。その後は、砂糖水摂取群において、他の群と比較して顕著に体重が増加した。逆に、昼夜逆転食群及びまとめ食群では、対照群に比べて体重がやや少ない傾向にあった（Fig.1）。

1 日あたりの総エネルギー摂取量を Fig.2-1 に示した。

餌として用いた MF を熱量に換算し、エネルギー摂取量を 10 日間ごとの平均値で示した。砂糖水群では砂糖水からのエネルギー摂取量も合計した。まず、昼夜逆転食群では対照群と比較してやや低いエネルギー摂取量の推移を示した。砂糖水摂取群では、砂糖水からもエネルギーを摂取しており、エネルギー摂取は対照群より高値であった。砂糖水摂取群については、餌と砂糖水の両方からエネルギーを摂取しているので、その内訳を Fig.2-2 に

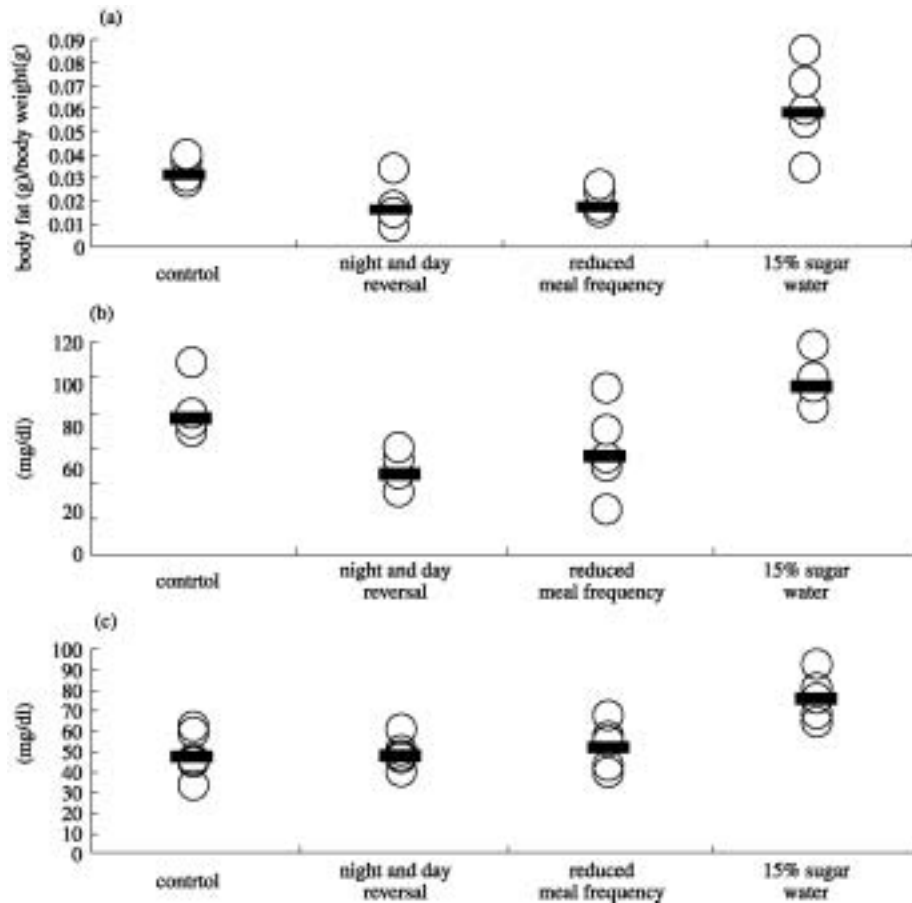


Fig.3 Effects of each dietary habit on lipid metabolism in the mouse. Weight of body fat (a), blood triglyceride level (b), and blood total cholesterol level (c). ○ : data of each individual, — : mean of each experimental group. (n=5)

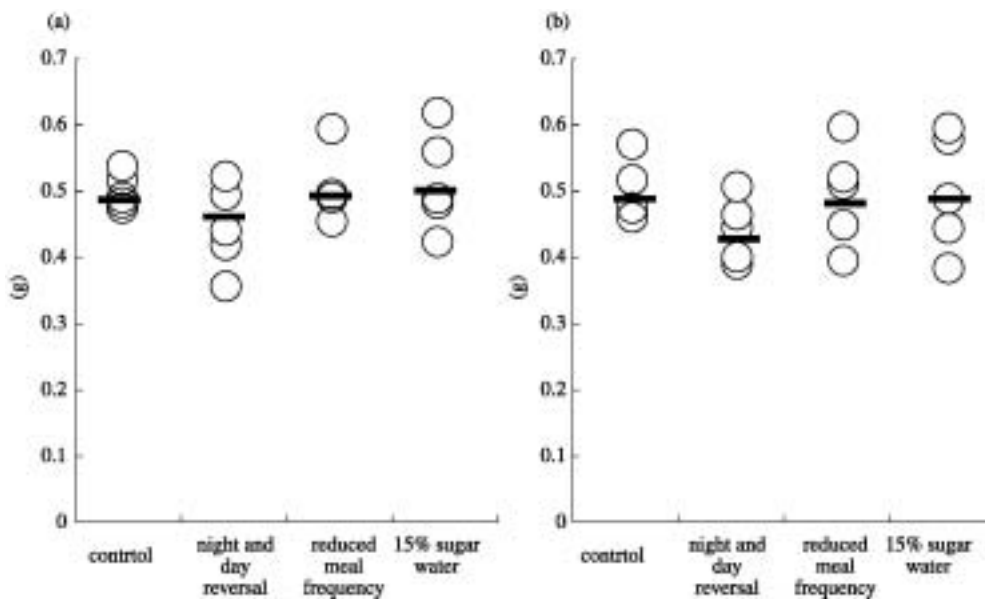


Fig.4 Sural muscles weight (a) and quadriceps femoris muscle weight (b) in the mouse which treated each experimental dietary habit. ○ : data of each individual, — : mean of each experimental group (n=5)

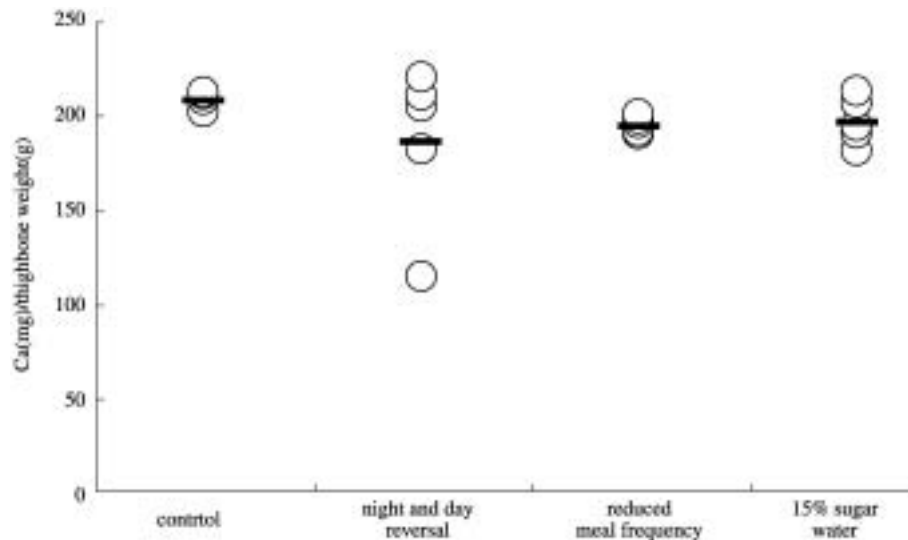


Fig.5 Effects of each dietary habit on quantity of calcium in the bone. ○ : Quantity of calcium per 1g thighbone of each individual, — : mean of each experimental group, (n=5)

示した。実験開始後20日を過ぎた頃から摂取エネルギーの約半分を砂糖水から摂取していた。

次に、解剖時の脂肪重量を Fig.3(a) に示した。子宮と卵巣周囲の脂肪を内臓脂肪として摘出し重量を測定した。昼夜逆転食群及びまとめ食群では対照群と比べてやや低値を示した。一方、砂糖水摂取群では対照群と比べて高値であった。

次に、血中トリグリセライド (TG) 濃度を Fig.3(b) に示した。昼夜逆転食群及びまとめ食群で対照群より低い傾向を示し、砂糖水摂取群では対照群と比較して増加する傾向がみられた。血中コレステロール濃度は、昼夜逆転食群及びまとめ食群では対照群と差はみられなかったが、砂糖水摂取群では増加する傾向がみられた (Fig.3(c))。

次に、Fig.4(a) に解剖時の腓腹筋重量、Fig.4(b) に大腿四頭筋重量を示した。昼夜逆転食群は、腓腹筋重量及び大腿四頭筋重量の両方において減少する傾向がみられた。

次に、大腿骨 1g 中のカルシウム量を Fig.5 に示した。昼夜逆転食群は、極端に低値を示す個体があるものの、対照と差はみられなかった。まとめ食群で、対照群と比較してやや減少する傾向がみられ、砂糖水摂取群においても減少傾向がみられた。

IV. 考 察

本研究では、食習慣の乱れが健康状態に対してどのような影響を与えるかを、マウスを用いた実験モデルにより検討を行なった。マウスを対照群、昼夜逆転食群、まとめ食群、砂糖水摂取群に分け、それぞれの条件で約 120 日間飼育した。

昼夜逆転の食生活、つまり、人間の場合は夜型の生活

のことであるが、夜間の多食は肥満につながるといわれている³⁴⁾。それは、昼間の摂食に加えて夜間多食になる場合が多く考えられるために総カロリー摂取量が過剰になりやすく、更に、夜間は副交感神経優位であり、消化・吸収がよく、そのために余分なカロリーが体脂肪として蓄積されやすいためであると考えられる³⁴⁾。よって、本研究の動物実験においても、昼夜逆転食群は体重が増加するであろうと予測していたが結果では昼夜逆転食群において、体重がやや減少する傾向にあった (Fig.1)。それは、エネルギー摂取量が減少傾向にあった (Fig.2-1) ためであると推察する。また、昼夜逆転食群では、データには示していないが、1日の摂餌量がばらついたために、生体リズムを乱した食習慣により、食行動に異変が生じていた可能性が考えられる。脂肪重量及び血中 TG 濃度が減少していた (Fig.3(a),(b)) 要因も摂餌量が減少していたためであると考えられる。また、昼夜逆転食群において特徴的であったのは筋肉量の減少である。腓腹筋と大腿四頭筋の両方において減少がみられた (Fig.4(a),(b))。よって、昼夜逆転食群では活動量が減少していた可能性が示唆された。マウスの活動が活発になる夜間に餌を抜き、逆に本来ならば睡眠をとったり、活動を控える昼間に餌を摂取しなければならない状況に継続的におかれたために、睡眠のリズムが乱れ、睡眠時間が不足し、睡眠時に分泌されて筋肉の合成を促進する成長ホルモン等の作用が不足し、筋肉の合成が抑制されたのではないかと推測した。ヒトでの研究において、夜勤労働者は食事の頻度の減少及び食事の質の低下により、栄養素摂取が不十分になるということも報告されている¹⁵⁾。本研究のように生体リズムに反した食餌リズムを強制した場合は、摂食量が少なくなり、栄養不足状態につながる可能性もあ

ることが示唆された。

いわゆる「まとめ食い」という食行動は一般に太りやすいとされている⁷⁾。朝食の欠食等により一日の食事回数が減少すると、肥満につながりやすいということが報告されており⁸⁾、更に動物実験においても、食事回数の減少は肥満のリスクを高めることが報告されている¹⁶⁾。これらのことは、一度に多量の摂食が急激な血糖の上昇を引き起こし、インスリン分泌の増加を招いたからであると推測される。インスリンが糖の細胞への取り込みを促進することにより、結果として余分な糖は脂肪として蓄えられる。よって、「まとめ食い」は体脂肪の増加・肥満につながると推察する。しかし、本研究では、まとめ食群において体重が減少する傾向がみられた (Fig.1)。まとめ食群では一日おきに餌を摂取させた。データには示していないが、一日に摂取する餌の量は対照群で 4.0 g/匹だったのに対して、まとめ食群では、餌が投与された日の摂餌量は約 6~7g/匹であり、「まとめ食い」をしていたことがわかる。ここで、まとめ食群のマウスは 1 日おきにしか餌を投与されていないため、10 日ごとの総エネルギー摂取量の平均値でみた場合、対照群に比べてやや低値で推移した (Fig.2-1)。よって、今回のマウスを用いた実験モデルにおいては、「まとめ食い」は摂食量の低下を招いたことがわかった。摂取した食べ物が胃に到達すると、回腸の蠕動運動を刺激し、回盲弁が開き、小腸内容物が大腸に移行する (胃・回盲部反射)。次の摂餌までの時間が長ければ、食塊が小腸に貯留する時間が長くなり、小腸での消化・吸収効率の上昇につながる。本実験におけるまとめ食群のマウスにおいて、摂取エネルギー量が少なくなった (Fig.2-1) のは、この胃・回盲部反射により、摂餌と次の摂餌の間が長いこと、飢餓への耐性を獲得したためと推察した。脂肪重量及び血中 TG 濃度が減少したのは食餌量の減少がその一因であると考えられる。まとめ食群において、大腿骨中カルシウム量がやや減少する傾向にあった (Fig.5)。このことは餌摂量が不足していたためと推察する。また、まとめ食群のように一度にまとめた食餌では、特にミネラルの吸収効率が悪くなっていた可能性も考えた。ヒトの場合は、いわゆる「まとめ食い」という行為は太りやすいとされているが⁹⁾、本研究の結果より場合によっては、逆に十分な食事量が確保できずに栄養不足につながるという可能性もあることが示唆された。実際に、ヒトで行われた実験において、一日に一食の食事パターンを継続した人では、一日三食のグループに比べて、体脂肪の容積が減少したとの報告もある¹⁷⁾。本研究の場合、まとめ食群の餌投与のリズムが 2 日に 1 度 (1 日) という極端なモデル系であったため、このような結果になったが、1 日 24 時間のうち数時間のみ餌を投与する実験モデルの方がより現実的なものであり、その実験系の場合では結果も異なってくる可能性が考えられ、今後の検討課題となる。

ペットボトル症候群とは、糖分の過剰な摂取による糖尿病性ケトosis である。ペットボトル飲料の普及により、清涼飲料水を多飲することが多くなったためにこの症例が報告されるようになり、その名前の由来もこのためである⁹⁾⁻¹¹⁾。糖分を含んだ清涼飲料水を多飲することにより砂糖の摂取が過剰になると、重症の場合では、急激に血糖値が上昇し、そのためにだるさ、多尿、異常なほどの渇き、昏睡などの高血糖に由来する症状を呈する。今回の実験において重症に至らなくとも、糖分を含んだ飲料を習慣的に頻繁に摂取したことは、砂糖の摂取量増加に伴い体脂肪の増加や体重の増加を引き起こし、肥満につながったと推測する。ラットを用いた動物実験においても、砂糖水の長期間投与により、体重増加及び耐糖能異常がもたらされたことが報告されている¹⁸⁾。本研究においても、砂糖水摂取群は、体重及び脂肪重量が顕著に増加していた (Fig.1, Fig.3(a))。摂餌量は、低値を示したが、砂糖水摂取群では餌だけでなく、砂糖水からも熱量を摂取しているために、それを含めたエネルギー摂取量でみると、対照群より多くのエネルギーを摂取していたことがわかった (Fig.2-1)。よって、体重・脂肪重量が増加したのは、エネルギーの総摂取量が過剰であったためであると考えられる。血中 TG 及び総コレステロール値が高値を示したこともこのことが要因であると推察する。砂糖水摂取群では飲水量がかなりの高値を示したが、このことは、本能的に甘いものを好んだためという理由だけではなく、砂糖水の多飲により、血糖が上昇したために¹⁹⁾²⁰⁾、体液の浸透圧が上昇し、のどが渇くため、更に砂糖水を飲むという悪循環に陥っていた可能性が示唆される。結果的に、砂糖水摂取群では、総エネルギー摂取量の約半分を砂糖水から摂取していたことがわかった (Fig.2-2)。また、砂糖水摂取群では、大腿骨カルシウム量において、ばらつきはあるものの、減少傾向がみられた。これは、総エネルギー摂取量の約半分を砂糖水から摂取していたために、その分の栄養バランスのとれた餌の摂取量が少なくなり、他の必要な栄養素の摂取が不足したためと推察する。よってペットボトル症候群等による砂糖の過剰な摂取は、体重・体脂肪の増加、血中脂質濃度の増加など、メタボリックシンドロームの兆候を示すだけでなく、同時に必要な栄養素の摂取不足により、微量栄養素の不足というアンバランスな栄養状態になる危険性が明らかとなった。

以上のことより、本研究で検討を行なった昼夜逆転食群、まとめ食群、砂糖水摂取群において、先ず、昼夜逆転食群は摂餌量が減少し、体重が低下したことから、生体リズムを乱した食事リズムは、場合によっては、食事量の減少により栄養不足につながる危険性が示唆された。次に、まとめ食群では、食餌量の減少に伴い体重も減少し、更に骨中カルシウム量も低下したことから、「まとめ食い」や「ドカ食い」といった食習慣は肥満を招きや易

いという考え方に加えて、「まとめ食い」の条件によっては、逆に十分な栄養素が供給できない可能性が明らかとなった。ペットボトル症候群による糖分の過剰な摂取は、肥満を招くだけでなく、栄養素摂取バランスが乱れることにより、不足する栄養素も出てくる可能性を示唆した。よって、これらの食習慣の乱れは、マウスを用いた動物実験においても健康状態に何らかの悪影響を及ぼす危険性が確認された。

ライフスタイルの多様化に伴い、個人の食習慣の問題も様々であるが、その問題を含んだ食生活が「習慣化」することで、生体に及ぼす影響も大きくなっていく。「食生活指針」、「食事バランスガイド」等を参考にしながら、自分にあったより良い食習慣を身につけることが、生活習慣病を予防し、健康寿命を延長させる上で重要であると考察する。

引用文献

- 1) 中川八郎, 永井克也: プレインサイエンスシリーズ 脳と生物時計 からだのリズムのメカニズム, p.6-15, 共立出版株式会社, 東京, 1991
- 2) 中川八郎, 永井克也: 新生理科学大系 (第13巻) 生体リズムの生理学, p.130-137, 医学書院, 東京, 1991
- 3) 白石武昌, 河田照雄: 肥満・肥満症の指導マニュアル (第2版), p.29-45, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2001
- 4) 大野誠: 肥満の生活ガイド, p.50, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2001
- 5) 厚生労働省: 平成16年国民健康・栄養調査結果の概要
- 6) Ma Y, Bertone ER, Stanek EJ 3rd, Reed GW, Hebert JR, Cohen NL, Merriam PA, Ockene IS: Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. *Am J Epidemiol*, **158**, 85-92, 2003
- 7) 井上修二: プレインサイエンスシリーズ⑧ 脳と肥満 肥満と脳機能の関わりあい, p.56-57, 共立出版株式会社, 東京, 1995
- 8) 大野誠: 肥満の生活ガイド, p.108-110, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2001
- 9) 牛嶋克実, 杉山成司: 小児科, **43**, 65-71, 2002
- 10) Nonaka K, Yamada K, Takane N, Hayashi H: Soft-drink ketosis. *Nippon Rinsho*, **55**, 910-916, 1997
- 11) 大槻一博 ほか: 糖尿病, **35**, 368, 1992
- 12) Tanaka K, Moriya T, Kanamori A, Yajima Y: Analysis and a long-term follow up of ketosis-onset Japanese NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract*, **44**, 137-146, 1999
- 13) Spayd RW, Bruschi B, Burdick BA, Dappen GM, Eikenberry JN, Esders TW, Figueras J, Goodhue CT, LaRossa DD, Nelson RW, Rand RN, Wu TW. : Multilayer film elements for clinical analysis: applications to representative chemical determinations. *Clin Chem*, **24**, 1343-1350, 1978
- 14) Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem*, **20**, 470-475, 1974
- 15) Sudo N, Ohtsuka R: Nutrient intake among female shift workers in a computer factory in Japan. *Int J Food Sci Nutr*, **52**, 367-78, 2001
- 16) Fábry P, Tepperman J: Meal frequency-a possible factor in human pathology. *Am J Clin Nutr*, **23**, 1059-68, 1970
- 17) Stote KS, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, Strycula P, Najjar SS, Ferrucci L, Ingram DK, Longo DL, Mattson MP: A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr*, **85**, 981-988, 2007
- 18) Kawasaki T, Kashiwabara A, Sakai T, Igarashi K, Ogata N, Watanabe H, Ichiyangi K, Yamanouchi T: Long-term sucrose-drinking causes increased body weight and glucose intolerance in normal male rats. *Br J Nutr*, **93**, 613-618, 2005
- 19) Wilson M, Hughes SJ: Impaired glucose tolerance and mild hyperglycemia in sucrose-fed rats does not impair insulin secretion. *Acta Diabetol*, **33**, 211-215, 1996
- 20) Hallfrisch J, Lazar F, Jorgensen C, Reiser S: Insulin and glucose responses in rats fed sucrose or starch. *Am J Clin Nutr*, **32**, 787-93, 1979