

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K03374

研究課題名(和文) 時間帯制限摂食の肥満防止効果における条件づけの役割の解明とその応用による体重制御

研究課題名(英文) Effects of conditioning on time-restricted feeding and body weight control

研究代表者

青山 謙二郎 (Aoyama, Kenjiro)

同志社大学・心理学部・教授

研究者番号：50257789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：マウスやラットは高脂肪食や高糖分食が常に摂取可能な環境では肥満になる。ただしこれらの摂取機会を活動期(暗期)に制限すると摂取カロリーは減少しないが肥満が緩和される。本研究ではラットを対象に栄養バランスのよい飼料の摂取は制限せず、砂糖の摂取機会を制限した。実験1では砂糖を1日4回提示した(1回あたり60分間)。非制限群では暗期と明期で2回ずつ、制限群では暗期に4回提示した。その結果、摂取カロリーは制限群で高い傾向があったが、体重には差がなかった。実験2では砂糖提示を1日1回のみとし、明期群では明期に暗期群では暗期に与えた。その結果、摂取カロリーには差がなかったが、体重は明期群が重くなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウスやラットのような齧歯類だけでなく、人間においても食物摂取を活動期(人間では昼間)に限定することで肥満は緩和される。しかし、現代の人間の生活において朝から夜までの摂食を毎日活動期の昼間に収めるのは難しい場合が多い。

これに対して本研究の結果は、すべての摂食を昼間に収めなくても、砂糖のような高カロリーの食物の摂食を昼間に制限することで体重の増加を抑制できる可能性を示している。したがって本研究の結果は、摂食する時間帯を制限することで肥満を緩和する方法を、現実的に応用するための有益な知識を提供していると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Mice and rats become obese when high-fat or high-sugar diets are constantly available. Restricting the opportunity to consume these foods during the active (dark) period alleviates obesity. In the present study, rats were not restricted from consuming nutritionally balanced diets, but were restricted from consuming sugar.

In Experiment 1, sugar was presented four times per day (60 min per session). The non-restricted group was presented sugar twice respectively during the dark and light periods. On the other hand, the restricted group was presented sugar four times during the dark period. The results showed that caloric intake tended to be higher in the restricted group, but there was no difference in body weight.

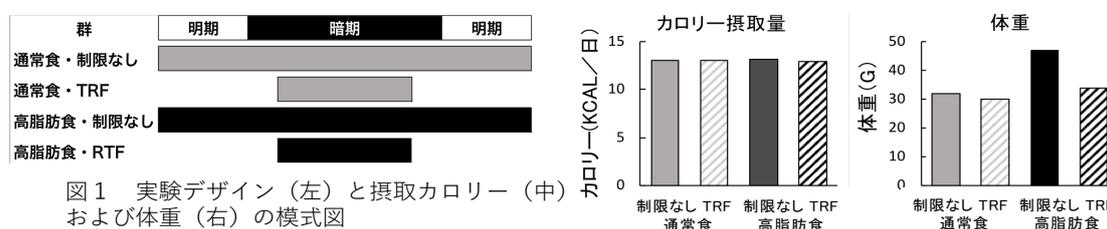
In Experiment 2, sugar was presented once a day. Sugar was presented during the light period for the light group and during the dark period for the dark group. There was no difference in caloric intake, but the body weight was heavier in the light group than the dark group.

研究分野：実験心理学

キーワード：時間帯制限摂食 食物誘発性肥満 ラット 砂糖ペレット オペラント条件づけ

1. 研究開始当初の背景

「食物誘発性肥満 (diet-induced obesity)」とは、マウスやラットに通常の餌を与えて飼育する条件に比べて、高脂肪の餌や糖分を多く含む餌を与えて飼育する条件では、体重が著しく増加するという現象である。この現象は従来からよく知られていた。この食物誘発性肥満が「時間帯制限摂食 (time-restricted feeding: TRF)」により緩和されるという現象が、カリフォルニア大学の Panda 教授のグループにより、マウスを対象とした実験で報告されている (Hatori ら, 2012)。その研究では、① 通常食を 24 時間与える制限なし条件、② 通常食をマウスの活動期 (暗期) の内の 8 時間に制限して与える TRF 条件、③ 高脂肪食を 24 時間与える制限なし条件、④ 高脂肪食を活動期 (暗期) の内の 8 時間に制限して与える TRF 条件の 4 条件で比較した (図 1 左)。その結果、4 条件すべてでカロリー摂取量に差がなかった (図 1 中) にもかかわらず、体重は高脂肪食・制限なし条件で大幅に増加し、高脂肪食・TRF 条件では通常食を与えられた 2 条件と同程度となった (図 1 右)。



TRF の効果は、ラットを対象として高脂肪食を用いた場合にも再現されている (Olsen ら, 2017)。加えて、高脂肪食・制限なしで飼育された動物は、摂食のリズムが失われて昼夜ともに餌を食べ続けていること、また食事からのエネルギーの吸収を促進し脂肪の分解を抑制するホルモンであるインスリンの血中濃度が高くなることが示されている。一方、高脂肪食・TRF 条件では、インスリンの血中濃度は通常食の場合と同様であった。このことから、高脂肪食・制限なし条件では、インスリンの過剰な分泌が継続することで、血液中のエネルギーが過剰に脂肪として蓄積されるようになったと考えられる。

それでは、なぜ TRF 条件ではインスリンの過剰な分泌が生じないのであろうか。インスリン分泌量が食事によるエネルギー摂取量により単純に決まるのであれば、TRF 条件と制限なし条件では、同量のカロリーが摂取されているので、同量のインスリン分泌が生じるべきである。

2. 研究の目的

本研究課題では、「食物誘発性肥満」に対する「時間帯制限摂食 (TRF)」の効果、条件づけの観点からとらえ解明を試みた。無条件刺激 (unconditioned stimulus: US) である高脂肪あるいは糖分の高い食物と条件刺激 (conditioned stimulus: CS) である光や音の対提示をくり返すと、CS の提示に対して条件反応 (conditioned response: CR) が生じるようになる。CR としては、唾液や消化液の分泌に加えて、インスリンの分泌や、空腹ではない場面での摂食行動の生起など、多様な反応が生じることが知られている。

この観点から図 1 の実験デザインを検討すると、以下のように考えることができる。TRF 条件では「暗い状態 (以下、暗刺激)」のみが「高脂肪食」と対提示をくり返されるため、暗期になると CR としてインスリンが分泌されるが、「明るい状態 (以下、明刺激)」である明期には CR は生じないため、インスリンが慢性的に分泌されることはない。一方、制限なし条件では「暗刺激」と「明刺激」の両方が「高脂肪食」とくりかえし対提示される。そのため、暗期だけでなく明期にも CR としてインスリン分泌が生じる。つまり、高脂肪食と連合した刺激 (暗刺激と明刺

激)が24時間存在するのが「制限なし」条件、高脂肪食と連合した刺激(暗刺激)が12時間のみ存在するのが「TRF条件」であり、その違いによって慢性的にインスリンが存在するか否かという差が生じ、脂肪の蓄積や分解への影響を通して、肥満になるか否かを決定している可能性が考えられる。

3. 研究の方法

本研究課題では2つの実験を実施した。2つの実験に共通の方法は以下の通りであった。ラットは1個体ずつ、長期飼育が可能な防音・遮光箱内の装置で飼育した。栄養バランスの良い飼育用固形餌が装置内には豊富に提供され、実験1では1日23時間摂取可能であり、実験2では1日24時間摂取可能であった。また、水は常に自由に摂取できた。砂糖摂取セッション(1回の長さは60分間)においては装置内にレバーが挿入され、ラットはレバーを押すたびに砂糖が主成分の餌ペレット(砂糖ペレット)を1粒得ることができた。砂糖ペレットは1粒45mgであった。

実験1の方法:

図2に実験1の手続きの概要を示す。装置内の明暗サイクルは12時間ごとに明期と暗期が交替した。全てのラットが60分間の砂糖摂取セッションを1日に4回経験した。ただし、半数(6匹)のラットは、暗期に2回(暗期の開始から1時間後と7時間後)、明期に2回(明期の開始から1時間後と7時間後)であり、砂糖を摂取する時間帯を暗期に制限しなかった(非制限群)。残り半数(6匹)のラットは砂糖を摂取する時間帯を4回(暗期開始から1、4、7、10時間後)とも暗期だけに制限した(制限群)。実験は8週間実施した。

制限群では「暗い状態」である「暗刺激」が砂糖ペレットと連合するが、「明るい状態」である「明刺激」は砂糖ペレットと連合しない。一方で、非制限群では「暗刺激」も「明刺激」も共に砂糖ペレットと連合する。このことから、制限群よりも非制限群の方が体重が増加しやすくなると予測した。

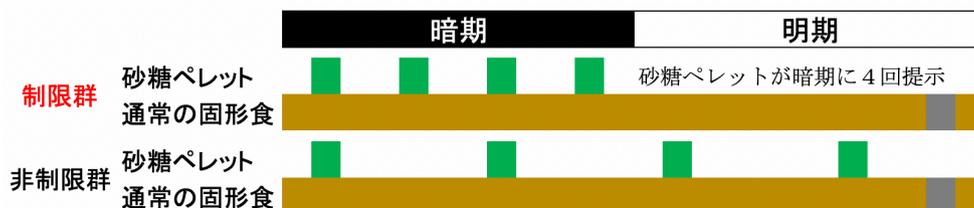


図2 実験1の手続きの概要

実験2の方法:

図3に実験2の手続きの概要を示す。装置内の明暗サイクルは12時間ごとに明期と暗期が交替した。全てのラットが60分間の砂糖摂取セッションを1日に1回経験した。ただし、半数(8匹)のラットは、暗期から明期に変化した2時間後から(明期群)、残り半数(8匹)のラットは明期から暗期に変化した2時間後から砂糖摂取セッションを実施した(暗期群)。実験は3週間実施した。



図3 実験2の手続きの概要

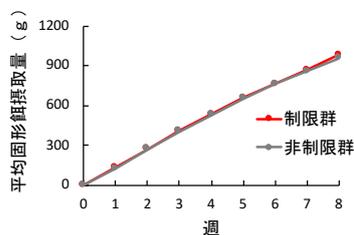
暗期群は暗刺激提示の2時間後に砂糖ペレットが提示されるのに対し、明期群は明刺激提示の2時間後に砂糖ペレットが提示された。つまり、砂糖は明期群では明刺激のみと条件づけられ、暗条件では暗刺激のみが条件づけられた。したがって、砂糖ペレットの提示に関する条件づけには両群で差が生じない。そのため、条件づけにより「時間帯制限摂食 (TRF)」の効果が生じているのであれば、明期群と暗期群で体重の増加しやすさに差は生じないと予測された。

4. 研究成果

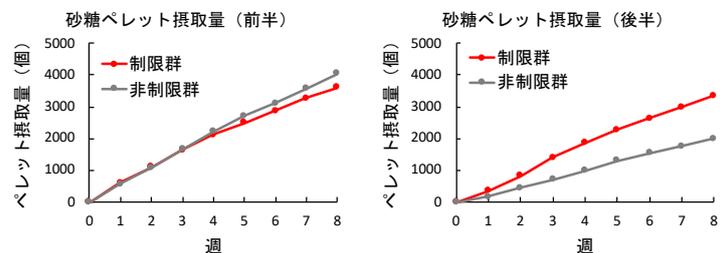
実験 1 :

実験 1 の結果を図 4 に示す。飼育用の固形飼料の摂取量の推移 (A) は制限群と非制限群で差はなかった。砂糖ペレットの摂取量の推移 (B) は、1日4セッションの内の前半2回 (図 2 参照: 制限群では暗期の前半2回、非制限群では暗期の2回) ではやや非制限群の方が食べた量が多かったが群間に有意な差は認められなかった。一方、4セッションの内の後半2回 (図 2 参照: 制限群では暗期の後半2回、非制限群では明期の2回) では、制限群の方が食べた量が多かった。このように砂糖ペレットの摂取量には差が見られたため、飼育用固形飼料と砂糖ペレットの摂取量を総合した総摂取カロリーの推移 (C) では制限群の方が若干上回っており、5%水準には届かないものの有意傾向 ($p=0.07$) が認められた。しかし、体重の推移 (D) には制限群と非制限群に差はなかった。体重の推移に関するこの結果は予測に一致しなかった。ただし、制限群で総摂取カロリーが多い傾向があったにもかかわらず体重の増加は多くならなかったことは、砂糖ペレットの摂取を活動期である暗期に制限することで、体重の増加傾向を抑制できる可能性を示唆していると考えられる。

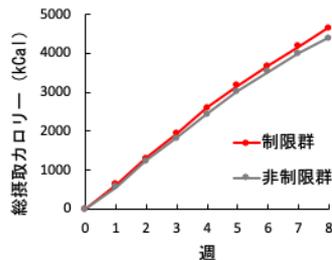
A. 飼育用固形飼料摂取量



B. 砂糖ペレット摂取量の推移



C. 総摂取カロリーの推移



D. 体重の推移

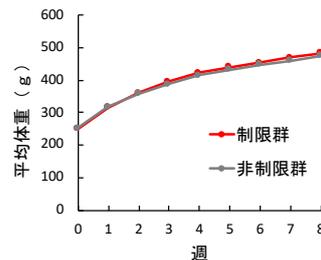


図 4 実験 1 の結果

実験 2 :

実験 2 の結果を図 5 に示す。飼育用の固形飼料の摂取量の推移 (A) は明期群と暗期群に差はなかった。砂糖ペレットの摂取量の推移 (B) は暗期群の方が多かった。このように砂糖ペレットの摂取量には差が見られたため、飼育用固形飼料と砂糖ペレットの摂取量を総合した総摂取カロリーの推移 (C) では暗期群の方が若干上回っていたが、有意な差は認められなかった。しかし、体重の増加 (D) については、明期群が有意に上回っていた。体重の推移に関するこの

結果は予測に一致しなかった。このことは、砂糖ペレットの提示の予期に関する条件づけによって体重の増加のしやすさが変わるとする仮説には一致しない。

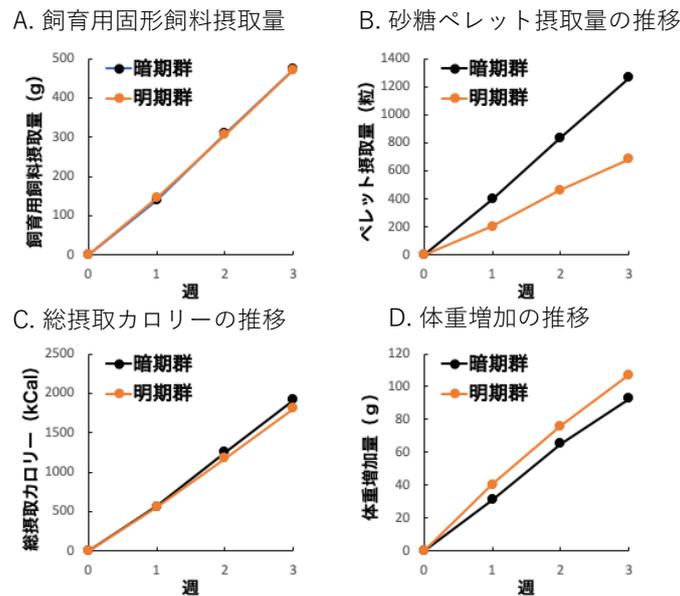


図5 実験2の結果

結論

実験1の結果は、「総摂取カロリーに差がないにもかかわらず、体重の推移は制限群で緩和される」という予測に一致せず、「総摂取カロリーは制限群の方が高い傾向があったにも関わらず、体重の推移は差がない」というものであった。ただし、代謝に影響が生じていたという意味では「時間帯制限摂食 (time-restricted feeding: TRF)」の効果に関する条件づけからの解釈に矛盾するものではなかった。これに対し、実験2の結果は、砂糖ペレットに関する条件づけに差が生じないため明期群と暗期群では体重増加に差が生じないとする予測と一致しなかった。この結果は、時間帯制限摂食の効果に関する条件づけからの解釈に矛盾するものである。

一方、本研究の結果は時間帯制限摂食を現実的に応用するための有益な知識を提供していると考えられる。人間を対象とした時間帯制限摂食では、摂食を活動期（人間では昼間）の間に収めることが求められる。しかし、現代の人間の生活において朝から夜までの摂食を毎日活動期の昼間に収めるのは難しい場合が多い。これに対して本研究の結果は、すべての摂食を昼間に収めなくても、砂糖のような高カロリーの食物の摂食を昼間に制限することでも体重の増加を抑制できる可能性を示している。

引用文献

Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S., ... & Panda, S. (2012).

Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell metabolism*, 15, 848-860.

Olsen, M. K., Choi, M. H., Kulseng, B., Zhao, C. M., & Chen, D. (2017). Time-restricted feeding on weekdays restricts weight gain: A study using rat models of high-fat diet-induced obesity. *Physiology & Behavior*, 173, 298-304.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 青山謙二郎
2. 発表標題 Effects of time-restricted feeding of sugar on rats' feeding behavior and body weight gain
3. 学会等名 日本動物心理学会第80回大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

時間帯制限接触に関するwebページ https://kenjiroayama.wixsite.com/index/%E6%99%82%E9%96%93%E5%B8%AF%E5%88%B6%E9%99%90%E6%91%82%E9%A3%9F
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------