

*Original article***Effect of melatonin intake on postprandial blood glucose in the breakfast**

Mari Ogura<sup>1)</sup>, Fuka Okuda<sup>1)</sup>, Atsuhiko Hattori<sup>2)</sup>, Wakako Takabe<sup>1)</sup>, Masayuki Yagi<sup>1)</sup>,  
Yoshikazu Yonei<sup>1)</sup>

1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycation Stress Research Center, Graduate School of Life and Medical Sciences,  
Doshisha University, Kyoto, Japan

2) College of Liberal Arts and Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Chiba, Japan

Glycative Stress Research 2018; 5 (2): 075-081

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

**前夜のメラトニン摂取が翌朝の食後血糖に及ぼす影響**

小椋真理<sup>1)</sup>、奥田風花<sup>1)</sup>、服部淳彦<sup>2)</sup>、高部稚子<sup>1)</sup>、八木雅之<sup>1)</sup>、米井嘉一<sup>1)</sup>

1) 同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

2) 東京医科歯科大学教養部生物学

**抄録**

**【目的】** 近年、睡眠と糖脂質代謝関連の生活習慣病との関連が注目されている。今回、前夜のメラトニン摂取が翌朝の食後血糖に及ぼす影響についてクロスオーバー試験を行った。

**【方法】** 対象は健常者 12 例（男性 4 例、女性 8 例、 $22.9 \pm 1.7$  歳）とし、1 週間間隔で 2 回の血糖試験に参加した。第 1 回は朝食に基準食として白飯（200 g, 294 kcal）を摂取、第 2 回は前日夜 9 時にメラトニン 2 mg（Douglas Laboratories）服用し、翌朝に基準食を摂取した。血糖試験は基準食摂取開始から 15, 30, 45, 60, 90, 120 分後に自己血糖値測定器にて測定した。本研究は倫理審査の承認のもとに行われた。

**【結果】** 2 回試験の血糖曲線における曲線下面積（AUC）の変動が大き（ $\pm 50\%$  以上）者 3 例は解析から除外した。メラトニン摂取により AUC が低下した者は 9 例中 8 例（ $-6.4\% \sim -31.0\%$ ）で、上昇した者は 1 例（ $5.7\%$ ）であった。AUC はメラトニン摂取により有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。

**【結論】** 前日のメラトニン摂取により睡眠の質が改善した結果、食後高血糖が緩和された可能性が示唆された。食後高血糖が緩和されたメカニズムについて文献的考察を加えた。

**KEY WORDS:** 食後血糖、メラトニン、睡眠の質

## はじめに

グルコースやフルクトースなどの還元糖、脂質やアルコール由来のアルデヒドが、生体内蛋白と非酵素的に結合してカルボニル化蛋白や糖化最終生成物（advanced glycation end products: AGEs）になることを「糖化反応」といい、アルデヒド負荷に起因する生体へのストレスは「糖化ストレス」と呼ばれる<sup>1,2)</sup>。糖化ストレスは身体の老化促進危険因子の一つで、皮膚老化、糖尿病合併症などの進展要因になる。

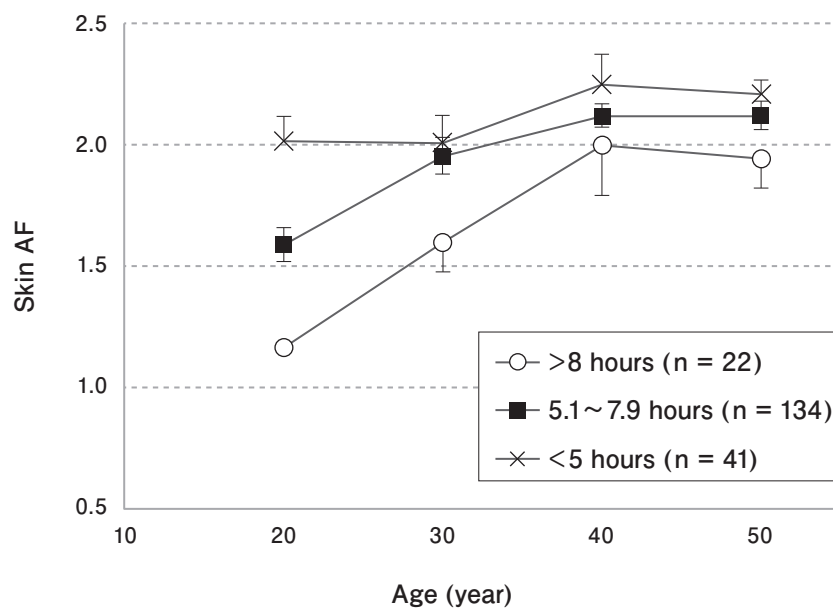
糖化ストレスが強い代表疾患である糖尿病患者では約40%がなんらかの睡眠障害を合併している。一方、睡眠の質の低下を伴う代表的疾患である睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome: SAS）では、肥満や糖尿病を合併する頻度が高い<sup>3,4)</sup>。すなわち、睡眠と糖代謝には双方向性の関連を有している。糖化ストレスを軽減するためには、糖代謝異常と睡眠障害それぞれの予防と治療を並行して考慮する必要がある。

先行研究では、糖化ストレス指標では皮膚 AGEs 由来蛍光強度（AF）は睡眠時間の長短に影響を受け、睡眠時間

の短い者では AF 値の年齢推移が情報に偏移（シフト）することが示された（Fig. 1）<sup>5)</sup>。すなわち、短時間睡眠者では皮膚 AGEs 蓄積量が多いが、睡眠時間が十分な者では糖化ストレスが軽減する。

我々は睡眠の質に関与するメラトニンに注目し、メラトニンの *in vitro* 抗糖化作用を検証した。メラトニンは AGEs 生成活性を示さず<sup>6)</sup>、培養マクロファージを用いた AGEs / RAGE 反応系においては作用しなかったが<sup>7)</sup>、AGEs 分解促進作用を示した<sup>8)</sup>。

糖化ストレスの軽減には、食後血糖値の抑制、糖化反応抑制、糖化反応生成物の分解・排泄促進といった方法が挙げられる。食後高血糖を抑制する方法については、主食として食後血糖値の上昇がゆるやかである低 GI 食品を選択することや、野菜などの食物繊維を糖質よりも先に食べることで、糖質を制限することなどの方法がある。今回の研究では、メラトニン摂取が食後血糖に影響を及ぼすか否かについて検証した。



**Fig. 1. Skin AF and sleeping time.**

Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. AF, AGE-derived fluorescence measured by AGE Reader; SEM, standard error mean. Figure is made by using the data in Reference 5).

## 方法

### 対象

対象者は、同志社大学医生命システム学科および研究科に関係する者の中から被験者募集を行った。被験者の選択基準は20歳以上の健常者で、以下の除外基準にあてはまらない者とした。除外基準は食物、薬物アレルギーのある方、妊娠中、授乳中の方、現在薬剤による治療、観察中の疾患のある方、糖尿病と診断された方、心肺機能に顕著な障害を示す方、高血圧症の治療の薬剤を服用している方、消化管の手術を受けたことがある方、感染症の疑いがある方とした。被験者には十分な説明を行い文章にて同意を得た。

試験対象は12例（男性4例、女性8例、 $22.9 \pm 1.7$ 歳）とした。

### 血糖試験のプロトコール

日本 Glycemic Index (GI) 研究会による統一プロトコール<sup>9,10</sup>を参考とした。

検査前日は以下の約束を遵守した：過激な運動を控える、22時以降は食事を摂らない。暴飲暴食・多量の飲酒・夜更かしを避ける。

検査前日・検査前・検査中に体調が悪くなった場合は、検査を延期または中止した。

検査当日は、空腹時の血糖値は自己血糖測定器を用いて被験者自身に測定させた。測定は2回行い、測定値には、その平均値を採用した。2回の誤差が10%以上あった時は3回目を測定させ、測定値には誤差の小さい2回の平均値を採用した。基準食および検査食の摂取時間は10分で行い、一口30回程度噛む事とし、摂取開始から15分（2回目）、30分（3回目）、45分（4回目）、60分（5回目）、90分（6回目）、120分（7回目）の血糖を測定した。食後血糖変化図を用いて曲線下面積（area under curve: AUC）を計算した。測定には、自己血糖測定器（自己検査用グルコース測定器 グルコカード G ブラック：GT-1830、アークレイ株式会社、京都府京都市）を使用した。

### 試験デザイン

本研究では、白飯200g（サトウのごはん：新潟県産コシヒカリ：佐藤食品工業、新潟県新潟市）を基準の基準食とした。白飯摂取時には、ふりかけ2.5g（のりたま：丸美屋食品工業、東京都杉並区）を共に摂取した。メラトニンは Melatonin Controlled-Release 2 mg (Douglas Laboratories, Pittsburgh, PA, USA) を使用した。

メラトニン (-)：第1回試験では基準食摂取時の血糖測定を行った。

メラトニン (+)：第2回試験では、前日夜9時にメラトニン2mgを摂取、翌朝に基準食摂取時の血糖測定を行った。

### 統計解析

被験食摂取後の経時的な血糖値から空腹時血糖値を差し

引いた値を変化量 ( $\Delta$ ) とし、摂取開始から120分までのAUCを計算算出した。また、最高血糖値をCmax、最高変化量を $\Delta$ Cmaxとした。結果は平均  $\pm$  標準誤差 (standard error mean: SE) で表した。2回の試験のAUC変動率が $\pm 50\%$ 以上の例は解析から除外した。統計解析として2群間比較には対応のあるt検定を用いた (IBM SPSS Statics24, IBM Japan、東京都港区)。両側検定で危険率5%未満を有意差ありとした。

### 倫理基準

本研究は、同志社大学の「人を対象とする研究」に関する倫理審査委員会を開催し、試験の倫理性および妥当性について審議を行い、承認のもとに実施し（申請番号 #16027）、臨床試験事前登録を行った（登録番号：UMIN#00002795）。

## 結果

はじめに全例解析（対象：12例）の血糖変動成績（Cmax、AUC）を示す (Table 2)。1回目と2回目のAUC変動が大きかった（変動率 $\pm 50\%$ 以上）3例を除外した。AUC変動が大きくなった理由については特定できなかった。残りの9名を対象とした基準食摂取後の血糖値変化を Table 2、Fig. 2 に示した。

食後血糖値は15分、120分でメラトニン摂取時の方が有意に低かった。 $\Delta$ 血糖は120分でメラトニン摂取時の方が有意に低かった。Cmaxには有意差はなかったが、AUCはメラトニン摂取時の方が低かった ( $p < 0.05$ )。

睡眠時間はメラトニン摂取時と非摂取時で有意差はなかった。

Table 1. AUC alteration in all the cases.

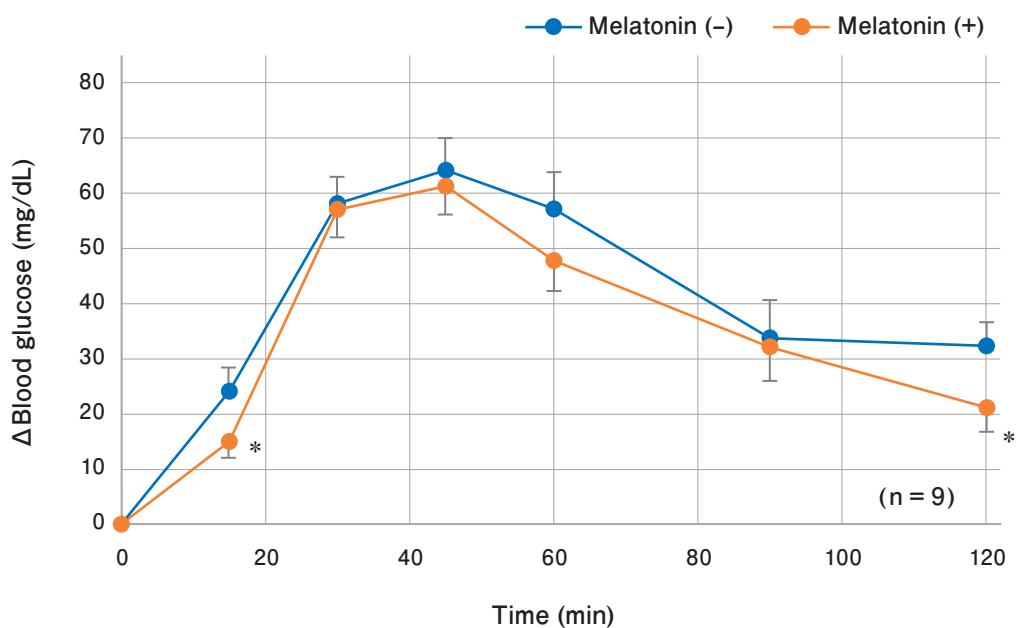
ID	Melatonin (-)	Melatonin (+)	%Change
1	6191.3	5617.5	-9.3
2	3198.8	2958.8	-7.5
3	4115.0	3851.3	-6.4
4	4630.0	4141.3	-10.6
5	3488.8	5873.8	<b>68.4</b>
6	7427.5	7848.8	5.7
7	6843.8	5052.5	-26.2
8	3865.0	2665.0	-31.0
9	3177.5	5207.5	<b>63.9</b>
10	8013.8	3731.3	<b>-53.4</b>
11	4590.0	3506.3	-23.6
12	4215.0	3567.5	-15.4

AUC, area under curve with units in mg/dL·min. Three participants (ID 5, 9, 10) are excluded in the further analysis.

**Table 2. Effect of melatonin on postprandial blood glucose.**

Index	Melatonin (-)	Melatonin (+)	p value
<b>BG</b>			
<b>0 min</b>	87.4 ± 2.49	85.4 ± 3.1	0.533
<b>15 min</b>	105.1 ± 3.79	100.1 ± 3.1	<b>0.008</b>
<b>30 min</b>	149.5 ± 4.85	144.9 ± 5.5	0.388
<b>45 min</b>	153.3 ± 4.20	145.1 ± 4.9	0.202
<b>60 min</b>	147.4 ± 4.23	134.7 ± 4.5	0.076
<b>90 min</b>	120.7 ± 6.93	118.3 ± 5.4	0.705
<b>120 min</b>	116.2 ± 2.90	106.1 ± 4.3	<b>0.005</b>
<b>Cmax</b>	160.8 ± 4.0	153.2 ± 3.8	0.113
<b>AUC (mg/dL · min)</b>	5008.5 ± 392.5	4356.5 ± 434.1	<b>0.016</b>
<b>Sleeping time (hour)</b>	6.4 ± 0.2	6.4 ± 0.4	0.999

Data are expressed as mean ± SEM, n = 9, statistical analysis conducted by paired-t test. BG, blood glucose concentration in mg/dL. Cmax, maximum concentration; AUC, area under curve.

**Fig. 2. Effect of melatonin on Δpostprandial blood glucose.**

Melatonin 2 mg was orally administered the day before the test day. Postprandial blood glucose was measured after intake of steamed rice (200 g). Bar indicates standard error mean. \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 by paired-t test.

考察

今回の試験では、健常者12例（男性4例、女性8例）を対象に、前夜のメラトニン摂取が翌朝の食後血糖に及ぼす影響について検証した。白飯（200 g, 294 kcal）を基準食として、基準食摂取後の血糖試験を2回施行、2回の試験におけるAUC変動が±50%以上の者3例を解析対象として除外し、9例において解析した結果、9例中8例（-6.4%～-31.0%）でAUC低下、1例（5.7%）でAUC上昇を認め、AUCはメラトニン摂取により有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。これまでにメラトニン摂取により糖脂質代謝の改善を示す報告はあるが、メラトニン単回摂取により翌朝の食後高血糖が改善するとの報告は今回が初めてである。食後高血糖が緩和されたメカニズムについては今後の検討課題であるが、以下に文献的考察を加える。

睡眠障害は現代社会の大きな問題であり、近年、短時間睡眠と体重増加、糖尿病、高血圧、脂質異常症の関連を示す報告が増えてきた。交代勤務による不規則睡眠によっても、乳癌、糖尿病、早産、流産、低出生体重、胎内発育遅延児、月経中断、不妊、虚血性心疾患など様々な疾患リスクが増大する<sup>11)</sup>。

メラトニンと糖脂質代謝

メラトニンが糖脂質代謝を改善し、糖化ストレスを軽減する機序を Fig. 3 にまとめた。

第一にメラトニンは抗酸化作用を有する<sup>12-22)</sup>。これはROSを消去する直接作用と抗酸化酵素（例：superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase）の活性を上げる作用に両者に作用に基づく<sup>23,24)</sup>。

第二にメラトニンはAGEs分解促進作用を有する<sup>25)</sup>。糖尿病など糖代謝異常時には膵島β細胞のERストレスが亢進しインスリン分泌が低下する<sup>26)</sup>。AGEsは膵β細胞内のERストレスを増大させ、インスリン産生、分泌を低下させる<sup>27)</sup>。AGEsが分解により減少すればERストレスが軽減されることにより、低下したインスリン分泌能が回復すると考えられる。

第三はホルモンを介した作用である。メラトニンは副腎皮質からの糖質コルチコイド（例：コルチゾル）分泌を低下させる。糖質コルチコイドは蛋白異化の亢進および糖新生を促すとともに、インスリン抵抗性を亢進させることで、高血糖が惹起される。糖質コルチコイド活性の95%をコルチゾルが担うが脂質代謝に対する直接作用を

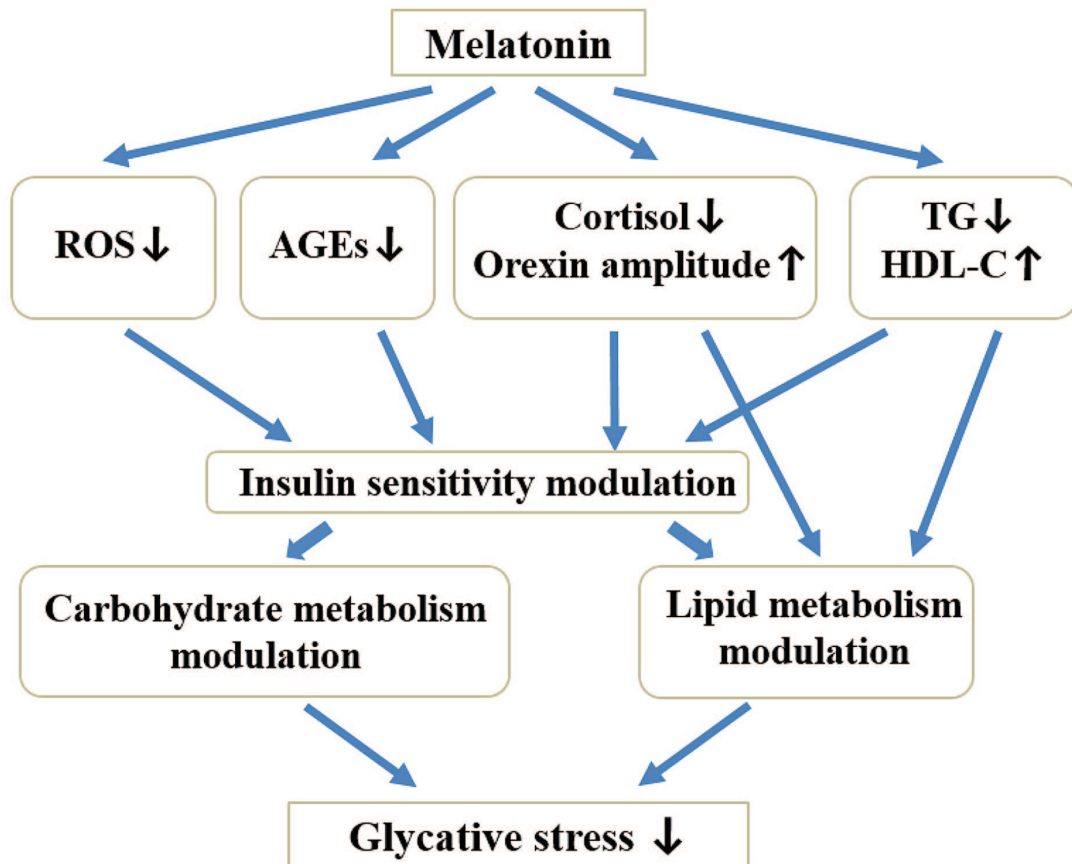


Fig. 3. Mechanism of melatonin actions on glycative stress.

ROS, reactive oxygen species; AGEs, advanced glycation end products; TG, triglyceride; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol.



有する。急性ストレスで分泌されるコルチゾルは脂質分解作用 (lypolysis) を有し、糖質、脂質、アミノ酸のミトコンドリア利用を促進する。一方、コルチゾルの慢性的過剰状態では白色脂肪の PPAR  $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ ) を抑制して脂肪蓄積を惹起する<sup>28)</sup>。

脳内ホルモンの一種オレキシンは覚醒作用を有し、夜間入眠中は低値を示し、明け方から昼間に分泌される (オレキシン振幅)。オレキシン分泌は血糖により影響を受け、低血糖で分泌促進、高血糖で分泌が抑制される<sup>29-31)</sup>。オレキシン振幅は加齢に伴い減少する。オレキシンと血糖変化は双方向性に影響しあうため、血糖変化を健常に保つためにはオレキシン振幅を保つことが大切である。メラトニンは夜間に亢進したオレキシン分泌を低下させることによりオレキシン振幅を回復させる。

第四はメラトニンの脂質代謝改善作用である。高脂血症を呈する実験動物ではメラトニン投与は TG、LDL-C を低下させる作用があり、健常ラットでも HDL-C 上昇させる<sup>32-34)</sup>。メラトニン投与によりインスリン抵抗性も改善することから一部はインスリン作用を介している。松果体切除ラットではメラトニン分泌が欠如して糖脂質代謝異常を示すことから<sup>35)</sup>、糖脂質代謝の恒常性を保つためにメラトニンは重要な役割を果たしていることがわかる。

以上の4つのメラトニン作用経路を挙げたが、一部はインスリン作用を介し、他は直接的に糖脂質代謝に作用する。膵  $\beta$  細胞への作用も決して単純ではないが、糖尿病境界域あるいは初期2型糖尿病といった高インスリン血症の状態ではメラトニンは空腹時インスリンを低下させる<sup>36)</sup>。一方、骨格筋ではインスリン作用が増強されグルコース取り込みが活発化し<sup>37,38)</sup>、結果として HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) は低下することから、インスリン抵抗性は軽減したと判断できる。また、酸化ストレスや糖化ストレスが強い状態では AGEs 生成量が増加し、膵  $\beta$  細胞 ER ストレスが増大し、インスリン生成と分泌が低下する。このような状態では抗酸化作用および抗糖化作用 (AGEs 分解促進) を有するメラトニンは膵  $\beta$  細胞のインスリン分泌に補助的に作用する。メラトニン分泌低下は2型糖尿病発症のリスク因子である<sup>39)</sup>。メラトニンは褐色脂肪組織の肥大化と活性化にも関与しており<sup>40)</sup>、単に糖脂質代謝のみならずエネルギー代謝全体の制御に関わっていると考えられる。

## 体内時計との関連

生体内には広く体内時計が存在しており、ストレス刺激下で見られる内分泌系の応答を含めた様々な生命現象に日内リズムが存在することが報告されている<sup>41)</sup>。コルチゾルやオレキシンといったホルモン分泌は体内時計に従って日内変動を示す。生命現象が刻む日内リズムが攪乱されると、精神疾患や免疫異常、肥満や2型糖尿病などの生活習慣病の発症リスクが高まる<sup>42)</sup>。

動物実験では、就寝前など遅い時刻での摂食では栄養素が筋肉グリコーゲンの合成に利用されず、脂肪蓄積につな

がると考えられている<sup>43)</sup>。ヒトでは筋肉グリコーゲンの日内変動は小さく<sup>44)</sup>、食事時刻とグリコーゲン貯留の関係についてはよくわかっていない。体内時計の周期はおおよそ25時間であることが、1960年代にアショッフ教授によって証明され、光環境を厳密にコントロールした実験によって現在ではその周期が24時間10分とされる。地球自転周期 (1日24時間) と体内時計周期のずれは、光の明暗や食事、運動、社会的活動などの同調因子によりリセットされる。このうち最も重要な因子は明暗情報であり、明暗情報を全身の細胞に伝達するのがメラトニンである。就寝前におけるメラトニン摂取は、特にメラトニン振幅が減少した中高年者や高齢者において、日内リズムと地球自転リズムに同調させるために有効であると思われる。

## 研究限界

本研究は被検者数が少ない点、被験者年齢が20代前半の若年者でメラトニン振幅はピーク年齢 (12~14歳) に比べてそれほど減少していない点で研究限界が存在する。また、白飯摂取後血糖試験は12例中3例で同一個人における AUC 変動が  $\pm 50\%$  を越えており、ある程度のばらつきを容認せざるを得ない検査方法である。しかし、少ない例数ながらも前夜のメラトニン摂取が翌朝の食後血糖上昇を抑制する現象が観察できたことは、メラトニンの役割の重要性を示唆しているとも解釈できる。

## 結語

メラトニン摂取が翌朝の食後血糖に及ぼす影響について検証するため、若年健常者12例を対象にクロスオーバー試験を施行した。前日のメラトニン摂取により睡眠の質が改善した結果、食後高血糖が緩和された可能性が示唆された。食後高血糖が緩和されたメカニズムについて文献的考察を加えた結果、メラトニンによる ROS 除去作用、AGEs 分解促進作用に加えて、糖質グルココルチコイドやオレキシン分泌の調整作用、インスリン抵抗性の改善、糖脂質代謝改善作用が報告されており、今回の報告と相反しないことが示された。

## 利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

## 謝辞

本研究は文部科学省研究助成 (#17K01880) によって実施された。

## 参考文献

- 1) Nagai R, Mori T, Yamamoto Y, et al. Significance of advanced glycation end products in aging-related disease. *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 112-119.
- 2) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 23-29.
- 3) Fuyuno G, Kobayashi R, Atsumi Y, et al. Relationship between diabetes mellitus-associated obstructive sleep apnea syndrome and hyperinsulinemia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 1999; 37: 694-698. (in Japanese)
- 4) Otake K, Sasanabe R, Hasegawa R, et al. Glucose intolerance in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med.* 2009; 48: 1863-1868.
- 5) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. Skin accumulation of advanced glycation end products and lifestyle behaviors in Japanese. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 165-173.
- 6) Moniruzzaman M, Takabe W, Yonei Y. Melatonin is not a carbonyl scavenger. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 1-4.
- 7) Mamun-Or-Rashid ANM, Takabe W, Yonei Y. Melatonin has no direct effect on inflammatory gene expression in CML-HSA stimulated RAW264.7 cells. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 141-151.
- 8) Takabe W, Mitsunashi R, Parengkuan L, et al. Cleaving effect of melatonin on crosslinks in advanced glycation end products. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 38-43.
- 9) 日本 Glycemic Index 研究会 . 統一手法 (プロトコール). <http://www.gikenkyukai.com/protocol.html>
- 10) 杉山みち子, 若木陽子, 中本典子, 他 . ごはん食と Glycemic Index に関する研究 . 日本健康・栄養システム学会誌 . 2003; 3: 1-15.
- 11) Itani O, Kaneita Y. The association between shift work and health: A review. *Sleep and Biological Rhythms.* 2016; 14: 231-239.
- 12) Tan DX, Chen LD, Poeggeller B, et al. Melatonin: A potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J.* 1993; 1: 57-60.
- 13) Pieri C, Marra M, Moroni F, et al. Melatonin: A peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci.* 1994; 55: PL271-276.
- 14) Cuzzocrea S, Zingarelli B, Gilad E, et al. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J Pineal Res.* 1997; 23: 106-116.
- 15) Okatani Y, Wakatsuki A, Kaneda C. Melatonin increases activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in fetal rat brain. *J Pineal Res.* 2000; 28: 89-96.
- 16) Karslioglu I, Ertekin MV, Taysi S, et al. Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract. *J Radiat Res.* 2005; 46: 277-282.
- 17) Tütüncüler F, Eskiocak S, Başaran UN, et al. The protective role of melatonin in experimental hypoxic brain damage. *Pediatr Int.* 2005; 47: 434-439.
- 18) Zhang L, Wei W, Xu J, et al. Inhibitory effect of melatonin on diquat-induced lipid peroxidation *in vivo* as assessed by the measurement of F2-isoprostanes. *J Pineal Res.* 2006; 40: 326-331.
- 19) Guang LI, Gang HOU, Wei LU, et al. Melatonin protects mice with intermittent hypoxia from oxidative stress-induced pancreatic injury. *Sleep and Biological Rhythms.* 2011; 9: 78-85.
- 20) Ahmadiasl N, Banaei S, Alihemati A, et al. Effect of a combined treatment with erythropoietin and melatonin on renal ischemia reperfusion injury in male rats. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18: 855-864.
- 21) Motawi Tarek K, Ahmed Samia A, Hamed Manal A, et al. Combination of melatonin and certain drugs for treatment of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetology International.* 2016; 7: 413-424.
- 22) Özdem M, Kırzioğlu FY, Yılmaz HR, et al. Antioxidant effects of melatonin in heart tissue after induction of experimental periodontitis in rats. *J Oral Sci.* 2017; 59: 23-29.
- 23) Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, et al. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci.* 2000; 7: 444-458.
- 24) Yonei Y, Hattori A, Tsutsui K, et al. Effects of melatonin: Basics studies and clinical applications. *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 85-91.
- 25) Takabe W, Mitsunashi R, Parengkuan L, et al. Cleaving effect of melatonin on crosslinks in advanced glycation end products. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 38-43.
- 26) Masuzaki H, Kozuka C, Yonamine M, et al. Brown rice-specific  $\gamma$ -oryzanol-based novel approach toward lifestyle-related dysfunction of brain and impaired glucose metabolism. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 58-66.
- 27) Park JH, Shim HM, Na AY, et al. Melatonin prevents pancreatic  $\beta$ -cell loss due to glucotoxicity: The relationship between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *J Pineal Res.* 2014; 56: 143-153.
- 28) 島袋充生, 佐田政隆, 山川 研, 他 . 【ステロイドホルモンと脂質代謝 - 最近の進歩と臨床の新展開 -】 *コルチゾールと脂質代謝* . *The Lipid.* 2012; 23: 35-41.
- 29) Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Role of orexin in the regulation of glucose homeostasis. *Acta Physiol (Oxf).* 2010; 198: 335-348.
- 30) Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Role of orexin in the central regulation of glucose and energy homeostasis. *Endocr J.* 2012; 59: 365-374.
- 31) Tsuneki H, Tokai E, Nakamura Y, et al. Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance via daily bidirectional regulation of autonomic nervous system in mice. *Diabetes.* 2015; 64: 459-470.
- 32) Nishida S, Segawa T, Murai I, et al. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of Delta-5 desaturase activity. *J Pineal Res.* 2002; 32: 26-33.
- 33) Hussain SA. Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats. *J Pineal Res.* 2007; 42: 267-271.
- 34) Ríos-Lugo MJ, Cano P, Jiménez-Ortega V, et al. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *J Pineal Res.* 2010; 49: 342-348.
- 35) Nishida S, Sato R, Murai I, et al. Effect of pinealectomy on plasma levels of insulin and leptin and on hepatic lipids in type 2 diabetic rats. *J Pineal Res.* 2003; 35: 251-256.
- 36) Peschke E, Mühlbauer E, Musshoff U, et al. Receptor (MT[1]) mediated influence of melatonin on cAMP concentration and insulin secretion of rat insulinoma cells INS-1. *J Pineal Res.* 2002; 33: 63-71.

- 37) Ha E, Yim SV, Chung JH, et al. Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in C2C12 murine skeletal muscle cells. *J Pineal Res.* 2006; 41: 67-72.
- 38) Quan X, Wang J, Liang C, et al. Melatonin inhibits tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 463: 1102-1107.
- 39) McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA.* 2013; 309: 1388-1396.
- 40) Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L, et al. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: Relation to human obesity. *Obes Rev.* 2011; 12: 167-188.
- 41) Sakakibara H, Torii Yasuda M, Shimoi K. Effects of environmental and social stressors on biological rhythms. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine.* 2016; 5: 143-152.
- 42) 向阪 彰, 前田正信. 個体としてのエネルギー代謝調節: 分子時計によるエネルギー代謝調節. *実験医学.*
- 43) Takahashi H, Kamei A, Osawa T, et al. <sup>13</sup>C MRS reveals a small diurnal variation in the glycogen content of human thigh muscle. *NMR Biomed.* 2015; 28: 650-655.
- 44) Suzuki M, Ide K, Saitoh S. Diurnal changes in glycogen stores in liver and skeletal muscle of rats in relation to the feed timing of sucrose. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1983; 29: 545-552.