

老化と高齢者の時間医学

大塚 邦明

要約 時計機構は、生活習慣病の発症、発癌、老化等と強く関わっており、non-clock functionとして注目されている。乱れた生体リズムを治すことで疾病が軽快し、健康が維持されることの知見もかなり集積されてきた。最近、急速に明らかにされてきた時計分子研究を紹介し、高齢者にみられる生体リズムの特徴との関わりを評価しつつ、超高齢社会に移行しようとする今、健康長寿をもたらすキーワードとして、老化と寿命に果たす時計機構の意義と将来展望を考察する。

Key words : 時計遺伝子, サーカディアンリズム, 光同調機構, 食事のリズム, 制限給餌

(日老医誌 2013 ; 50 : 288-297)

はじめに

最近、時計遺伝子や時計蛋白が発見され、時計機構と加齢・老化・寿命にかかわる、研究成果が輩出している^{1)~14)}。超高齢社会に移行しようとする今、健康長寿をもたらすキーワードとして、老化と寿命に果たす時計機構の意義を考察してみたい。

時計振動をつかさどる時計遺伝子

1971年、シヨウジョウバエではじめて、生物時計の発振が遺伝子レベルで規定されていることが明らかにされた¹⁵⁾。1984年それがクローニングされ¹⁶⁾¹⁷⁾、1997年以降、ヒトを含む哺乳類の時計機構までもが明らかにされている¹⁸⁾¹⁹⁾。いまや地球上に住む生物の全てに生物時計があり、時計遺伝子によって発振されていることが明らかにされている。時計振動をつかさどる遺伝子は、種によってその分子は異なるが、共通の発振原理で発信されている。少数の遺伝子(コア時計遺伝子)によって転写と翻訳過程を含んだネガティブフィードバックにより振動(コアループ)が引き起こされている。

コアループを保護する補助ループ

コアループには補助ループが多重に連結している。その1つが核内受容体のRev-erb α とRORE配列を主体とする安定化ループ(stabilizing loop)である。Rev-erbs

とRORsは、コアループのうち転写の促進を担うClock/Bmal1を介して時計制御に強く連関する。一方、脂質・リポ蛋白代謝、脂肪産生、血管の炎症の調節に関与しているとともに、エネルギーホメオスタシスを調節するいくつかの核内受容体ともクロストークしている。それゆえ、Hastingsら²⁰⁾は、Rev-erbsとRORsは、時計機構の出力と代謝のプロセスとの、相互協調作用の中心的役割を担っていると解説した。時計遺伝子が、時計機構とともにさまざまなnon-clock functionを担っている所以がここにある。

今では、日周発現する遺伝子群は、SCNにだけではなく、肝臓・腎臓・心臓・血管など、ほとんどの末梢組織に存在することが明らかにされている。生体は多重の階層構造として一体となって、生体のサーカディアンリズムを構築している^{21)~23)}。ヒトにおいては、数十兆の大部分の細胞で、分子時計(コアループ)が回っていることになる。

エピジェネティックな時計機構

最近、転写因子がクロマチンヒストンタンパク質を修飾し、それに伴いクロマチン構造が変化するというエピジェネティックな現象の関わりが注目されている^{24)~32)}。時計タンパクCLOCKは、ヒストンタンパク質をアセチル化するアセチル化酵素(ヒストンアセチルトランスフェラーゼ)であり³³⁾、長寿に関連する遺伝子として脚光を浴びているサーチュイン1(SIRT1)は、ヒストンタンパク質を脱アセチル化する脱アセチル化酵素である²⁵⁾³⁴⁾³⁵⁾。すなわちCLOCKが、時計遺伝子から時計タンパクへの合成を促進し、SIRT1がそれを抑制するこ

とによりサーカディアンリズムを創出している。

一方、SIRT1 をノックアウトした変異体では、振幅の大きいサーカディアンリズムがみられなくなることから、カリフォルニア大学のサソネ・コルシと中畑³⁶⁾は、強いサーカディアンリズムを創り出すには SIRT1 が必須であると考えた。SIRT1 は CLOCK と相互作用しつつ、NAD⁺ のエネルギーを用いて細胞代謝のリズムを時計のリズムに変換する変換器であるとともに、サーカディアンリズムを増幅する増幅器のようなものであるとの仮説である。今では、時計機構のほぼ全貌が明らかにされている。コアループを中心に、複雑な転写・翻訳のネットワークが形成され、概日振動が造りだされている³⁷⁾³⁸⁾。

高齢者の生体リズム

生体リズムは、加齢とともに変化する^{7)39)~45)}。

(1) 時計遺伝子発現リズムの振幅が低下するとともに、ほとんどの生理機能でそのサーカディアンリズムの振幅が低下する。

(2) 加齢とともに、サーカディアンリズムの位相が前進し、早起き早寝になる。高齢者は、朝早く目が覚め、夕方になるともう眠くなり始める。

(3) これは、加齢とともにサーカディアンリズムの周期長が短くなっていくことと相同である。

(4) 加齢とともに、光同調が拙劣になり、高齢者は海外旅行のとき、時差ぼけの程度が大きくなる。

この4つの特徴は、以下のように説明されている。視床下部視交叉上核 SCN は、加齢とともに機能的あるいは組織解剖学的に変化していく。中枢時計と末梢時計とを連絡する VIP ニューロンに変化がみられる。SCN の VIP ニューロンの数は加齢とともに減少し、サーカディアンリズムの振幅が低下する。ヒトでも 80 歳を超えると、中枢時計の神経細胞数が減ってくる⁴⁶⁾。

一方 Nakamura らは、加齢に伴うサーカディアンリズム異常の主たる要因は、SCN からのサーカディアンリズム出力系機能の低下であると考えている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。SCN 内の細胞数やサイズが変化するというよりは⁴⁹⁾、SCN における神経化学的、電気生理学的出力の変化が主たる要因であると唱える。たとえば、電氣的活動リズムの振幅の低下は、SCN における VIP、AVP、TGF- β 等の発現量の変化と一致して現れる⁵⁰⁾。

SCN の移植実験は、時計機構が老化と寿命に決定的な役割を担っていることを表している。胎児の SCN を高齢動物に移植すると、副腎皮質刺激ホルモン CRH と輪回し運動の概日リズムが回復し⁵¹⁾、若齢マウスの SCN

を老齢マウスに移植すると、概日リズムの回復とともに寿命が延びる⁶⁾⁵²⁾⁵³⁾。時計機構の維持こそ、加齢と寿命を決定する主たる要因であることを示唆している。

時計遺伝子と加齢・老化・寿命

時計遺伝子と老化との関わりについても、すでに数多くの知見が蓄積されている。加齢とともに、時計遺伝子 *Clock* の mRNA の発現が低下するが、一方、*Clock* に異常があると、老化の進行が早い⁵⁴⁾。*Clock* 欠損マウスの寿命が野生マウスよりも 15% 短く、最高寿命も 20% 以上短い⁵⁵⁾。時計タンパク CLOCK の欠損マウスでも同様で、白内障や皮膚炎等の病的老化が、生活年齢よりも早く現れる⁵⁵⁾。

時計遺伝子 *Clock* と同様に、*Bmal1* の mRNA 発現量も加齢とともに低下する。時計タンパク BMAL1 の欠損マウスでも、病的老化の所見が数多くみられる¹¹⁾。筋肉量の減少と線維化 (サルコペニア)、骨粗しょう症、白内障、内臓脂肪・皮下脂肪の減少、組織・器官の萎縮、貧血等、老化の所見が野生マウスよりも早期に現れる。寿命も短い。野生マウスの寿命が 120 週以上であるのに比し、わずかに 37 週である。時計蛋白 BMAL1 は糖代謝や脂質代謝のホメオスターシスを統括する役割を担っている⁵⁶⁾。遺伝子に影響するほどのストレスをも緩和する作用がある⁵⁷⁾。それゆえ BMAL1 が欠損すると、これらのはたらきが消失し、老化が早期に現れるのであろうと推察されている。

時計遺伝子 *Per* と老化との関わりに関しては、まだ不明の点が多い。例えば、時計遺伝子 *Per1*、*Per2* の欠損マウスでも、月齢 12~14 月頃から早期に老化が始まり、生殖能が低下し軟部組織が消失し亀背になるが⁵⁸⁾、この早期老化は、時計タンパク BMAL1 の低下に由来する。一方、時計遺伝子 *Cry* の場合は、*Cry1* と *Cry2* の喪失でむしろ発癌が予防され、寿命も延びる⁵⁹⁾。このように時計機構と老化との関わりは、まだ全てが明らかにされたわけではない。

加齢と老化にともなう概日光受容機構の変化

生体時計が時を刻む周期は、正確に 24 時間ではない。明暗サイクル等の外界からの時間の手掛かりで、体内時計の位相を外界の時刻に同調させている。朝の光が、もっとも重要である。

加齢の影響は、まず網膜の光受容に現れる。高齢マウスの網膜には、形態学的に目につくほどの異常はなく、網膜から SCN への神経分布に明らかな異常がみられなくても⁶⁰⁾、光同調の感度は高齢マウスでは、すでに若齢

マウスの20分の1未満にまで低下している⁶¹。加齢とともに著しい光同調機構の異常は、何に由来するのであろう？ 多くの課題が、集中的に探求されてきた。

概日リズムの光同調は、網膜にある光受容タンパク質メラノプシンが担当している。哺乳類においては、メラノプシンは光感受性網膜神経節細胞に局在し、概日リズムの光調節や瞳孔反射に関わる光受容蛋白質である。光同調は、視細胞の機能が著しく低下したマウスや、完全に欠損したマウスでもみられる。1998年、Provencioら^{62,63}によりアフリカツメガエルのdermalmelanophoreに、視覚とは関係のない新規の光受容タンパク質としてメラノプシンが発見され、その後、人にも見いだされている。

高齢マウスでは、光刺激に続いて即座に誘導されるはずの、*Per 1*の発現が統計上有意に遅く、発現量も著しく少ない^{64,65}。一方、若齢動物に時計遺伝子*Pers*の遺伝子異常をもたらすと、高齢動物と同様に光への感受性が低下する⁶⁵。老齢齧歯類では、そのほかSCNのメラトニン応答が減弱し⁶⁶、SCNにおけるセロトニン入力が増加し⁶⁷、シナプス前GABA神経終末数が減少している⁶⁸。またSCN培養切片での知見では、光同調に関連する神経化学物質(グルタミン酸、NMDA、ヒスタミン)や、行動に同調して生体リズムの位相を変える神経化学物質(セロトニン、GABAアゴニスト)の活性が低下する⁴⁰。高齢者にみられるサーカディアンリズムの乱れは、加齢とともに現れてくる光同調感度の低下が、その主たる原因であることを示している。

光同調の感度を評価し、もし感受性の低下が観察されたならばその原因を抽出し、早期にそれに対応していくことは、高齢者の疾病予防と健康維持における重要な介入方法の1つである⁵⁷。

サーカディアンリズムの周期長と寿命

生体リズムの周期長が、地球の自転の24時間に近い生物種ほど寿命が長いとの仮説がある。連続暗という照明条件のように同調因子のない条件下では、一般に、概日時計は24時間より少し異なる(短い長い)周期長で内因性リズムを表出する。これがフリーランリズムである⁶⁹。ハムスター、ラット、マウス等では、内因性リズムの周期長 τ は加齢とともに短くなる^{70,71}。一方、 τ が加齢とともに長くなる、違う系統のマウスもいる⁷²。

これまでの研究から、 τ が24時間に近い種ほど、寿命が長いことが確認されている⁷³。24時間から大きくずれている場合は、毎日、タイムキュー(例えば、日照による明暗周期等)に同調するために、生理学的エネルギー

を駆動することが要求される。24時間からずれていなければならないほど、そのエネルギー量は大きい。毎日、慢性的に繰り返される。それゆえに、 τ が24時間からずれている種ほど、寿命が短いと推察されてきた。サーカディアン共鳴現象(circadian resonance)仮説と呼ばれている⁷³。

内因性リズムの周期長が、加齢のプロセスにどのような役割をもち、どのように作用しているのかを解明することは、これからの研究課題である。これまでの研究は、異なる種(あるいは系列)を対象に、 τ と寿命との関係を検討してきた。一方で、加齢とともに概日リズムの周期長は短くなっていく。それゆえ同系列の動物で、例えば τ が24時間周期のマウスと τ がそれよりも短いマウスを比較し、寿命にどのような違いがみられるか等、加齢を想定した実験モデルでの検討が待たれる⁵⁷。

2010年Wyseらは、13種の霊長類を調査し、霊長類でも τ が24時間に近いほど寿命が長いことを確認した⁷³。人の生活はシフトワーク、大陸間飛行旅行、あるいは連続照明環境などが当たり前のこととなった。脱同調をもたらしやすいこの生活習慣のなかで、どのように生活リズムをみなおし、健康のあり方を求めていくかが問われる。Circadian resonance hypothesisの是非を、今一度、確認しなおすことが必要である。

生体時計と代謝

SCNは情報伝達系を活性化し、代謝活性の概日リズムを醸し出している⁷⁴。脂質や糖質の代謝に関与する数多くの核内受容体に働き、その発現周期に概日リズムを表出する^{26,57,75,76}。その結果、代謝に関わる多くのホルモンは、明瞭な概日振動を示す。食欲を抑制し異化を促進するレプチンも、明瞭なサーカディアンリズムを示し、人では睡眠中にそのピークがある。SCNの時計細胞には、レプチンとグレリンを受容する受容体が存在し、レプチンとグレリンはそこに作用して、SCNの時計機構に影響しその働きを調節する^{77,78}。

時計遺伝子*Clock*の変異マウス(ホモC57BL/6J *Clock*^{d19})では、摂食リズムの振幅が著しく減衰し、多食、肥満、メタボリック症候群となり、高レプチン血症、高脂血症、肝steatosis、高血糖を呈する⁷⁹。*Bmal1*^{-/-}ノックアウトマウスでは、糖やトリグリセライドの日内変動幅が減衰し、糖新生はほとんどみられない⁸⁰。肝特異的に*Bmal1*をとり除くと、肝末梢時計機構が障害され、空腹時の低血糖エピソードが増え、糖クリアランスが著しく亢進し、肝臓における糖調節関連遺伝子のリズムカルな発現様式が消失する⁸¹。このようにエネルギーのホ

メオスターシスの維持には、時計遺伝子を基本とする概日時計機構が重要な任務を担っている。

代謝のサーカディアンリズムを創出する時計機構の実態を、Froyは2011年の総説で以下の如く総括している⁵⁷⁾。

1) 脂肪生成とともに誘導されるREV-ERB α は、Bmal1発現を抑制する調節因子である⁸²⁾⁸³⁾。

2) ROR α は、Bmal1発現を促進する調節因子であり、脂肪生成や骨格筋への脂肪蓄積を調節する⁸⁴⁾⁸⁵⁾。

3) CLOCK:BMAL1二量体は、*Rev-erb* α と*Ror* α の発現を調節する⁸³⁾⁸⁴⁾⁸⁶⁾。

4) 脂質とリポタンパクの代謝に関与するPPAR α は、*Bmal1*のプロモーター領域に直接結合し、一方、CLOCK:BMAL1二量体はPPAR α の発現を調節する⁸⁷⁾⁸⁸⁾。

5) *Bmal1*^{-/-}の胎芽由来の線維芽細胞では、デキサメタゾンやインスリンに暴露されたとき、脂肪生成がおこりにくい⁵⁶⁾。

6) PGC-1 α は、PPAR γ の共同賦活体であり、オーファン核受容体であるRORファミリーを活性化し、時計遺伝子*Bmal1*と*Rev-erb* α の発現を促進し、エネルギー代謝を調節している。PGC-1 α 欠損マウスでは、活動量、体温、代謝率の概日リズムが乱れてしまう⁸⁹⁾。

7) アデノシン単リン酸活性化蛋白キナーゼ (AMPK) は、細胞における低エネルギー栄養状態を感知するセンサーであり、リン酸化することでカゼインキナーゼ1 ϵ を活性化する。活性化されたCKI ϵ は、時計蛋白PERをリン酸化し、不安定な状態をもたらす分解する。その結果、概日リズムの位相が前進する⁹⁰⁾⁹¹⁾。

8) AMPKが刺激されると時計蛋白CRY1はリン酸化が進み、不安定となり、概日リズムが崩れていく⁹²⁾。

9) 哺乳類においてラパマイシンが作用する標的部位 (mTOR) は、インスリンや各種成長因子あるいは細胞分裂等からの情報入力を統括し、細胞の栄養やエネルギーレベルを感知する部位として注目されている。このmTORの働きは、SCNへの光の入力により変化する⁹³⁾。

10) 代謝を調節する主要因子と目されているSIRT1は、時計蛋白CLOCKに直接作用し、BMAL1とPER2を脱アセチル化する³⁵⁾³⁶⁾。

興味深いことに、メトフォルミンでAMPKを⁹⁴⁾、あるいはレズベラトロールでSIRT1を活性化したとき⁹⁵⁾、そしてラパマイシンでmTORを阻害すると⁹⁶⁾、いずれも寿命が延長する。概日時計機構と代謝経路とは相互に連絡し、それぞれが調和を保ちつつ効率よく機能したときに、長寿が醸し出されるのであろうと考察されている。

代謝の生体リズムと加齢・老化

加齢とともに脂肪は蓄積し、インスリン抵抗性が明瞭になっていく⁹⁷⁾。若齢動物にみられる血中レプチン濃度の夜間上昇 (nocturnal rise) は、高齢動物ではみられない⁹⁷⁾。代謝レベルを反映するインスリン、コルチコステロン、プロラクチン等も、高齢動物ではそのリズムの振幅が低下し位相が不明瞭になる。若齢動物のある時刻のホルモン投与で、概日リズム性が消失するという知見がある。ホルモン分泌のタイミングとリズム異常との関わりを示しており、高齢動物にみられるリズム異常の治療法の1つとして期待される⁹⁸⁾。

加齢とともにCRH分泌の概日リズムは乱れてくるが、高齢ラットの脳に胎児のSCNを移植するとCRHの概日リズムは改善し、コルチコステロンの分泌リズムも正常化する⁵¹⁾⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾。SCNは、CRHを分泌する視床下部腹内側核に密に神経連絡し^{101)~103)}、副交感神経系と交感神経系を介して全身の細胞を統括し、ホメオスタシスを維持している¹⁰⁴⁾。高齢になりSCNの光同調が不十分になってくると、時計機構は乱れ、それがそのまま末梢組織へ伝達される。その結果、末梢組織での代謝や内分泌活動の概日リズムに障害が現れてくる。時計機構が老化と寿命を規定している、機序の一つがここにあると推察される。

食のリズムと加齢・老化・寿命

ラットなどの動物を用いて、毎日一定時刻に食事を与える (制限給餌) と、食事時刻の直前に活動性がたかまり、副腎皮質ホルモンなどの内分泌活動が変化する。1922年Richter¹⁰⁵⁾は、この現象を「給餌の予知 (food anticipatory)」と呼んだ。給餌予知の現象は、視床下部視交叉上核を破壊したラットでも出現することから、視床下部視交叉上核以外に、食事のリズムを統括する時計 (Feeding entrainable oscillator, FEO) が存在すると考えられている¹⁰⁶⁾。しかしFEOの所在は、まだ明らかにはされていない。それゆえ食のリズムは、光の明暗条件や睡眠覚醒リズムとは独立した、加齢・老化の調節要因であると考えられている。

給餌スケジュールはサーカディアンリズムに影響し、加齢のプロセスや寿命を調節する。そこで給餌スケジュールと時計機構との関わりについて、制限給餌、カロリー制限そして間歇性絶食の3種類について、それぞれの知見をまとめておきたい。

制限給餌とは、毎日同じ時刻の数時間のみ、自由に摂食ができるという給餌スケジュールである。数日のうち

に摂食スケジュールに適応し、その限られた時間のうちに1日分の食物をとるようになる。制限給餌は、SCNには影響せず、直接、末梢組織に作用し、その概日リズムを調整する^{107)~117)}。SCNに統括されている体温、輪回し運動、心拍数などの生理的行動も、制限給餌のタイミングに影響されて変化していく¹¹⁸⁾。

グラスゴー骨肉腫マウスの生存率は、自由摂食条件や暗期の制限給餌に比し、明期の制限給餌で改善する¹¹⁹⁾。制限給餌を4カ月間続けると、炎症の指標も改善していく¹²⁰⁾。高齢者に光療法の効果が試みられているが¹²¹⁾、制限給餌を併用することで健康寿命の延長が期待されるかもしれない。

カロリー制限により、哺乳動物の発癌、糖尿病、腎疾患や白内障など、加齢関連疾患の発症日時を遅らせることができる¹²²⁾¹²³⁾。カロリー制限とは、1日のカロリー摂食量を60~70%に制限することである。人でも長期間のカロリー制限で、動脈硬化、2型糖尿病、炎症等の危険因子が改善された¹²⁴⁾。カロリー制限は、ヒトを含めた全生物種で寿命延長効果がみられると考えられている^{125)~127)}。どのような機序で、加齢や寿命を調整しているのか、その詳細はまだ明らかではない¹²⁸⁾。酸化ストレスへ効果、活性酸素からの傷害を減弱するなどが論じられ、サーチュイン・ファミリーの関与が注目されている¹²⁹⁾¹³⁰⁾。

カロリー制限も、制限給餌と同様に末梢時計を同調させ、時計機構の出力系を改善する。SCNにも作用し、SCNにおける時計遺伝子発現リズムを調節する。光同調をも改善する^{131)~134)}。その結果、カロリー制限は、時計タンパクCLOCKとBMAL1の二量体の形成を調節し¹³⁵⁾、SIRT1を増やし^{136)~138)}、概日振動を強化する³⁵⁾³⁶⁾。すなわちカロリー制限は、制限給餌と同様の機序で、末梢時計機構をリセットし、中枢時計も同調させる¹³⁹⁾¹⁴⁰⁾。生化学的・生理学的諸機能は、良好に内的同調が得られることになり、加齢の過程が抑制され、寿命が延長する¹⁴¹⁾。

間歇性絶食、すなわち断食の効用も明らかにされている。間歇性絶食とは、1日おきの24時間自由摂食である。摂食時、ほぼ2倍量の食餌が与えられる。糖代謝が改善し、心保護・脳保護が促進され^{142)~147)}、発癌への抵抗性が亢進し¹⁴⁸⁾¹⁴⁹⁾、寿命が延びる¹⁵⁰⁾。人でも、心血管系疾病の発症リスクが減じるとの報告がある¹⁵¹⁾。詳細な機序はまだ不明であるが、細胞ストレスへの効果が推察されている¹⁵²⁾¹⁵³⁾。明期(休息期)の摂食スケジュールでは、肝細胞の時計遺伝子発現リズムを不規則にし、一方、暗期(覚醒活動期)の摂食で、リズムが回復することから、間歇性絶食も、SCNに作用して時計機構を改善してい

る可能性がある¹⁵⁴⁾。

おわりに

体内時刻という概念が話題になっている。血管や心臓、あるいは腎臓や肝臓等、それぞれの細胞が示す時刻のことである。それがSCNと同調し、正しく時刻を刻んでいるのか否か、1回の採血で、そのほとんどの細胞の体内時刻が読めるようになった。体内時刻のずれは個々に異なる。時計遺伝子の視点から加齢と老化を的確に評価し(すなわち、時間診断)、生体リズムを調整(時間治療)し、健康寿命を改善するというオーダーメイド医療、それが実行できる日が、すぐそこまで来ている。

文 献

- 1) 海老原史樹文, 吉村 崇編: 時間生物学, 化学同人, 京都, 2012, p231.
- 2) 大塚邦明: 時間内科学, 中山書店, 東京, 2013, p325.
- 3) 大塚邦明: 時計遺伝子の力をもっと活かす. 小学館 101 新書, 東京, 2013, p204.
- 4) 大戸茂弘編: 時間薬理学による最新の治療戦略, 医薬ジャーナル社, 大阪, p351.
- 5) Van Reeth O, Zhang Y, Reddy A, Zee P, Turek FW: Aging alters the entraining effects of an activity-inducing stimulus on the circadian clock. *Brain Research* 1993; 607: 286-292.
- 6) Hurd MW, Ralph MR: The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster. *J Biological Rhythm* 1998; 13: 430-436.
- 7) Yamazaki S, Straume M, Tei H, Sakaki Y, Manaker M, Block GD: Effects of aging on central and peripheral mammalian clocks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 10801-10806.
- 8) Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee C: The circadian gene *Period 2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell* 2002; 111: 41-50.
- 9) Bunker MK, Walisser JA, Sullivan R, Manley PA, Moran SM, Kalscheur VL, et al: Progressive arthropathy in mice with a targeted disruption of the *Mop3/Bmal-1* locus. *Genesis* 2005; 41: 122-132.
- 10) Davidson AJ, Sellix MT, Daniel J, Yamazaki S, Manaker M, Block GD: Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Curr Biol* 2006; 16: R914-R916.
- 11) Kondratov RV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, Vykhovanets OV, Antoch MP: Early aging and age-related pathologies in mice deficient in *BMAL1*, the core component of the circadian clock. *Genes & Development* 2006; 20: 1868-1873.
- 12) Kondratov RV: A role of the circadian system and circadian proteins in aging. *Ageing Res Rev* 2007; 6: 12-27.
- 13) Pittendrigh CS, Bruce VG: *Photoperiodism and Related Phenomena in Plants and Animals*, Withrow RB (ed), American Association for the Advancement of Science, Washington DC, 1959, p475-505.

- 14) Pittendrigh CS, Minis DH: Circadian systems: longevity as a function of circadian resonance in *Drosophila melanogaster*. Proc Natl Acad Sci USA 1972; 69: 1537-1539.
- 15) Konopka RJ, Benzer S: Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 2112-2116.
- 16) Bargiello TA, Jackson FR, Young MW: Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. Nature 1984; 312: 752-754.
- 17) Zehring WA, Wheeler DA, Reddy P, Konopka RJ, Kyriacou CP, Rosbash M, et al.: P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. Cell 1984; 39: 369-376.
- 18) Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Fukuhara C, Ozawa R, Hirose M, et al.: Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila period* gene. Nature 1997; 389: 512-516.
- 19) Bunger MK, Wilsbacher LD, Moran SM, Clendenin C, Radcliffe LA, Hognesch JB, et al.: *Mop3* is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. Cell 2000; 103: 1009-1017.
- 20) Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES: Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. J Endocrinology 2007; 195: 187-198.
- 21) Oishi K, Sakamoto K, Okada T, Nagase T, Ishida N: Humoral signals mediate the circadian expression of rat *period* homologue (*rPer2*) mRNA in peripheral tissues. Neurosci Lett 1998; 256: 117-119.
- 22) Lowrey PL, Takahashi JS: Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. Annu Rev Genomics Hum Genet 2004; 5: 407-441.
- 23) Reilly DF, Westgate EJ, FitzGerald GA: Peripheral circadian clocks in the vasculature. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 1694-1705.
- 24) Page TL: Transplantation of the cockroach circadian pacemaker. Science 1982; 216: 73-75.
- 25) Imai S, Armstrong CM, Kaeberlein M, Guarente L: Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. Nature 2000; 403: 795-800.
- 26) Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FR, London AS, Reppert SM: Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. Cell 2001; 107: 855-867.
- 27) Etchegaray JP, Lee C, Wade PA, Reppert SM: Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock. Nature 2003; 421: 177-182.
- 28) Hisahara S, Chiba S, Matsumoto H, Horio Y: Transcriptional regulation of neuronal genes and its effect on neural functions: NAD-dependent histone deacetylase SIRT1 (*Sir2a*). J Pharmacol Sci 2005; 98: 200-204.
- 29) Doi M, Hirayama J, Sassone-Corsi P: Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase. Cell 2006; 125: 497-508.
- 30) Kiyohara YB, Tagao S, Tamanini F, Morita A, Sugisawa Y, Yasuda M, et al.: The BMAL1 C terminus regulates the circadian transcription feedback loop. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 10074-10079.
- 31) Ripperger JA, Schibler U: Rhythmic CLOCK-BMAL1 binding to multiple E-box motifs drives circadian *Dbp* transcription and chromatin transitions. Nat Genet 2006; 38: 369-374.
- 32) Barski A, Cuddapah S, Cui K, Roh T-Y, Schones DE, Wang Z, et al.: High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. Cell 2007; 129: 823-837.
- 33) Hirayama J, Sahar S, Grimaldi B, Tamaru T, Takamatsu K, Nakahata Y, et al.: CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. Nature 2007; 450: 1086-1090.
- 34) Belden WJ, Dunlap JC: SIRT1 is a circadian deacetylase for core clock components. Cell 2008; 134: 212-214.
- 35) Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, et al.: SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. Cell 2008; 134: 317-328.
- 36) Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, Sahar S, Hirayama J, Chen D, et al.: The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. Cell 2008; 134: 329-340.
- 37) Ueda HR, Hayashi S, Chen W, Sano M, Machida M, Shigeyoshi Y, et al.: System-level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clocks. Nat Genet 2005; 37: 187-192.
- 38) Ukai-Tadenuma M, Yamada RG, Xu H, Ripperger JA, Liu AC, Ueda HR: Delay in feedback repression by *Cryptochrome 1* is required for circadian clock function. Cell 2011; 144: 268-281.
- 39) Witting W, Mirmiran M, Bos NP, Swaab DF: The effect of old age on the free-running period of circadian rhythm in rat. Chronobiol Int 1994; 11: 103-112.
- 40) Valentinuzzi VS, Scarbrough K, Takahashi JS, Turek FW: Effects of aging on the circadian rhythm of wheel-running activity in C57BL/6 mice. Am J Physiol 1997; 273: R1957-R1964.
- 41) Weinert D: Age-dependent changes of the circadian system. Chronobiol Int 2000; 17: 261-283.
- 42) Duffy JF, Zeitzer JM, Rimmer DW, Klerman EB, Dijk DJ, Czeisler CA: Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. Am J Physiol 2002; 282: E297-E303.
- 43) Yoon IY, Kripke DF, Elliott JA, Youngstedt SD, Rex KM, Hauger RL: Age-related changes of circadian rhythms and sleep-wake cycles. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 1085-1091.
- 44) Hofman MA, Swaab DF: Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. Ageing Res Rev 2006; 5: 33-51.
- 45) Gibson EM, Williams WP, Krigsfeld LJ: Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. Exp Gerontol 2009; 44: 51-56.
- 46) Zhou JN, Hofman MA, Swaab DF: VIP neurons in the human SCN in relation to sex, age, and Alzheimer's disease. Neurobiology Aging 1995; 16: 571-576.

- 47) Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, Kudo T, Cutler T, Colwell CS, et al: Age-related decline in circadian output. *J Neurosci* 2011; 31: 10201-10205.
- 48) Loh DH, Dragich JM, Kudo T, Schroeder AM, Nakamura TJ, Waschek JA, et al: Effects of vasoactive intestinal peptide genotype on circadian gene expression in the suprachiasmatic nucleus and peripheral organs. *J Biol Rhythms* 2011; 26: 200-209.
- 49) Madeira MD, Sousa N, Santer RM, Paula-Barbosa MM, Gundersen HJ: Age and sex do not affect the volume, cell numbers, or cell size of the suprachiasmatic nucleus of the rat: an unbiased stereological study. *J Comp Neurol* 1995; 361: 585-601.
- 50) Biello SM: Circadian clock resetting in the mouse changes with age. *Age (Dordr)* 2009; 31: 293-303.
- 51) Cai A, Scarbrough K, Hinkle DA, Wise PM: Fetal grafts containing suprachiasmatic nuclei restore the diurnal rhythm of CRH and POMC mRNA in aging rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1997; 273: R1764-R1770.
- 52) Hurd MW, Zimmer KA, Lehman MN, Ralph MR: Circadian locomotor rhythms in aged hamsters following suprachiasmatic transplant. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1995; 269: R958-R968.
- 53) Li H, Satinoff E: Fetal tissue containing the suprachiasmatic nucleus restores multiple circadian rhythms in old rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998; 275: R1735-R1744.
- 54) Antoch MP, Gorbacheva VY, Vkhovanets O, Toshkov IA, Kondratov RV, Kondratova AA, et al: Disruption of the circadian clock due to the *Clock* mutation has discrete effects on aging and carcinogenesis. *Cell Cycle* 2008; 7: 1197-1204.
- 55) Dubrovsky YV, Samsa WE, Kondratov RV: Deficiency of circadian protein CLOCK reduces lifespan and increases age-related cataracta development in mice. *Aging (milano)* 2010; 2: 936-944.
- 56) Shimba S, Ishii N, Ohta Y, Ohno T, Watabe Y, Hayashi M, et al: Brain and muscle Arnt-like protein-1 (Bmal1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *PNAS* 2005; 102: 12071-12076.
- 57) Froy O: Circadian rhythms, aging, and life span in mammals. *Physiology* 2011; 26: 225-235.
- 58) Lee CC: The circadian clock and tumor suppression by mammalian period genes. *Methods Enzymol* 2005; 393: 852-861.
- 59) Ozturk N, Lee JH, Gaddameedhi S, Sancar A: Loss of cryptochrome reduces cancer risk in p53 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 2841-2846.
- 60) Oster H, Baeriswyl S, van der Horst GTJ, Albrecht U: Loss of circadian rhythmicity in aging *mPer1*^{-/-} *mCry2*^{-/-} mutant mice. *Genes Dev* 2003; 17: 1366-1379.
- 61) Zhang Y, Brainard GC, Zee PC, Pinto LH, Takahashi JS, Turek FW: Effects of aging on lens transmittance and retinal input to the suprachiasmatic nucleus in golden hamsters. *Neurosci Lett* 1998; 258: 167-170.
- 62) 寺北明久 : 概日リズムの光同調に関わる光受容タンパク質メラノプシン. *時間生物学* 2008; 14: 21-28.
- 63) Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD: Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 340-345.
- 64) Kolker DE, Fukuyama H, Huang DS, Takahashi JS, Horton TH, Turek FW: Aging alters circadian and light-induced expression of clock genes in golden hamsters. *J Biol Rhythms* 2003; 18: 159-169.
- 65) Weinert H, Weinert D, Schurov I, Maywood E, Hastings M: Impaired expression of the mPer 2 circadian clock gene in the suprachiasmatic nuclei of aging mice. *Chronobiol Int* 2001; 18: 559-565.
- 66) von Gall C, Weaver DR: Loss of responsiveness to melatonin in the aging mouse suprachiasmatic nucleus. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 464-470.
- 67) Jagota A, Kalyani D: Effect of melatonin on age induced changes in daily serotonin rhythms in suprachiasmatic nucleus of male Wistar rat. *Biogerontology* 2010; 11: 299-308.
- 68) Palomba M, Nygard M, Florenzano F, Bertini G, Kristensson K, Bentivoglio M: Decline of the pre-synaptic network, including GABAergic terminals, in the aging suprachiasmatic nucleus of the mouse. *J Biol Rhythm* 2008; 23: 220-231.
- 69) Reppert SM, Weaver DR: Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-941.
- 70) Pittendrigh CS, Daan S: Circadian oscillations in rodents: a systematic increase of their frequency with age. *Science* 1974; 186: 548-550.
- 71) Van Gool WA, Witting W, Mirmiran M: Age-related changes in circadian sleep-wakefulness rhythms in male rats isolated from time cues. *Brain Res* 1987; 413: 384-387.
- 72) Gutman R, Genzer Y, Chapnik N, Miskin R, Froy O: Long-lived mice exhibit 24h locomotor circadian rhythms at young and old age. *Exp Gerontol* 2011; 46: 606-609.
- 73) Wyse CA, Coogan AN, Selman C, Hazlerigg DG, Speakman JR: Association between mammalian lifespan and circadian free-running period: the circadian resonance hypothesis revisited. *Biol Lett* 2010; 6: 696-698.
- 74) Froy O: Metabolism and circadian rhythms: implications for obesity. *Endocr Rev* 2010; 31: 1-24.
- 75) Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, et al: Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell* 2006; 126: 801-810.
- 76) Zvonic S, Ptitsyn AA, Conrad SA, Scott LK, Floyd ZE, Kilroy G, et al: Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. *Diabetes* 2006; 55: 962-970.
- 77) Prosser RA, Bergeron HE: Leptin phase-advances the rat suprachiasmatic circadian clock in vitro. *Neurosci Lett* 2003; 336: 139-142.
- 78) Yannielli PC, Molyneux PC, Harrington ME, Golombek DA: Ghrelin effects on the circadian system of mice. *J Neurosci* 2007; 27: 2890-2895.
- 79) Turek FW, Joshi C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al: Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005; 308: 1043-

- 1045.
- 80) Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, et al.: BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol* 2004; 2: e377.
 - 81) Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ: Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15172–15177.
 - 82) Chawla A, Lazar MA: Induction of Rev-Erba alpha, an orphan receptor encoded on the opposite strand of the alpha-thyroid hormone receptor gene, during adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 1993; 268: 16265–16269.
 - 83) Preitner N, Damiola F, Lopez-Molia L, Zakany J, Duboule D, et al.: The orphan nuclear receptor REV-ERBalpha controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell* 2002; 110: 251–260.
 - 84) Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, Reyes TM, Rudic RD, McNamara P, et al.: A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron* 2004; 43: 527–537.
 - 85) Lau P, Nixon SJ, Parton RG, Muscat GE: RORalpha regulates the expression of genes involved in lipid homeostasis in skeletal muscle cells: caveolin-3 and CPT-1 are direct targets of ROR. *J Biol Chem* 2004; 279: 36828–36840.
 - 86) Ueda HR, Chen W, Adachi A, Wakamatsu H, Hayashi S, Takasugi T, et al.: A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature* 2002; 418: 534–539.
 - 87) Canaple L, Rambaud J, Dkhissi-Benyahya O, Rayet B, Tan NS, Michalik L, et al.: Reciprocal regulation of brain and muscle Arnt-like protein1 and peroxisome proliferators-activated receptor alpha defines a novel positive feedback loop in the rodent liver circadian clock. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1715–1727.
 - 88) Oishi K, Shirai K, Ishida N: CLOCK is involved in the circadian transactivation of peroxisome-proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in mice. *Biochem J* 2005; 386: 575–581.
 - 89) Liu C, Li S, Liu T, Borjigin J, Lin JD: Transcriptional coactivator PGC-1alpha integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature* 2007; 447: 477–481.
 - 90) Eide EJ, Woolf MF, Kang H, Woolf P, Hurst W, Camacho F, et al.: Control of mammalian circadian rhythm by CK-lepsilon-regulated proteasome-mediated PER2 degradation. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 2795–2807.
 - 91) Um JH, Yang S, Yamazaki S, Kang H, Viollet B, Foretz M, et al.: Activation of 5'-AMP-activated kinase with diabetes drug metformin induced casein kinase lepsilon (CKlepsilon)-dependent degradation of clock protein mPER2. *J Biol Chem* 2007; 282: 20794–20798.
 - 92) Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, Williams EC, Alvarez JG, Egan DF, et al.: AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science* 2009; 326: 437–440.
 - 93) Cao R, Lee B, Cho HY, Saklayan S, Obrietan K: Photic regulation of the mTOR signaling pathway in the suprachiasmatic circadian clock. *Mol Cell Neurosci* 2008; 38: 312–324.
 - 94) Anisimov VN, Berstein LM, Egormin PA, Piskunova TS, Pupovich IG, Zabezhinski MA, et al.: Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice. *Cell Cycle* 2008; 7: 2769–2773.
 - 95) Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, et al.: Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 2004; 43: 686–689.
 - 96) Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, et al.: Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009; 460: 392–395.
 - 97) Downs JL, Urbanski HF: Aging-related sex-dependent loss of the circulating leptin 24-h rhythm in the rhesus monkey. *J Endocrinol* 2006; 190: 117–127.
 - 98) Cincotta AH, Schiller BC, Landry RJ, Herbert SJ, Miers WR, Meier AH: Circadian neuroendocrine role in age-related changes in body fat stores and insulin sensitivity of the male Sprague-Dawley rat. *Chronobiol Int* 1993; 10: 244–258.
 - 99) Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, et al.: Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000; 289: 2344–2347.
 - 100) Cai A, Wise PM: Age-related changes in the diurnal rhythm of CRH gene expression in the paraventricular nuclei. *Am J Endocrinol Metab* 1996; 270: E238–E243.
 - 101) Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuizen JJ, Feenstra MGP, Tel Horst GJ, Romijn HJ, et al.: Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1535–1544.
 - 102) Roland BL, Sawchenko PE: Local origins of some GABAergic projections to the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in the rat. *J Comp Neurol* 1993; 332: 123–143.
 - 103) Shekhar A, Katner JS: Dorsomedial hypothalamic GABA regulates anxiety in the social interaction test. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 50: 253–258.
 - 104) Buijs RM, Scheer FA, Kreier F, Yi C, Bos N, Goncharuk VD, et al.: Organization of circadian functions: interaction with the body. *Prog Brain Res* 2006; 153: 341–360.
 - 105) Richter CP: A behavioristic study of the activity of the rat. *Comp Psychol Monogr* 1922; 1: 1–55.
 - 106) 安倍 博：第3章非光同調—食事同調を中心に。時間生物学(海老原史樹文, 吉村 崇編), 化学同人, 京都, 2012, p51.
 - 107) Cassone VM, Stephan FK: Central and peripheral regulation of feeding and nutrition by the mammalian circadian clock: implications for nutrition during manned space flight. *Nutrition* 2002; 18: 814–819.
 - 108) Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kommann B, Fleury-Olela F, et al.: Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*

- 2000; 14: 2950–2961.
- 109) Hara R, Wan K, Wakamatsu H, Aida R, Moriya T, Akiyama M, et al.: Restricted feeding entrains liver clock without participation of the suprachiasmatic nucleus. *Genes Cells* 2001; 6: 269–278.
- 110) Hirota T, Fukada Y: Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. *Zoolog Sci* 2004; 21: 359–368.
- 111) Oishi K, Miyazaki K, Ishida N: Functional CLOCK is not involved in the entrainment of peripheral clocks to the restricted feeding: entrainable expression of mPer2 and Bmal1 mRNAs in the heart of Clock mutant mice on Jcl: ICR background. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 198–202.
- 112) Schibler U, Ripperger J, Brown SA: Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *J Biol Rhythms* 2003; 18: 250–260.
- 113) Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M: Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 2001; 291: 490–493.
- 114) Horikawa K, Minami Y, Iijima M, Akiyama M, Shibata S: Rapid damping of food-entrained circadian rhythm of clock gene expression in clock-defective peripheral tissues under fasting conditions. *Neuroscience* 2005; 134: 335–343.
- 115) Mistlberger RE: Circadian food-anticipatory activity: formal models and physiological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 1994; 18: 171–195.
- 116) Stephan FK: The “other” circadian system: food as a Zeitgeber. *J Biol Rhythms* 2002; 17: 284–292.
- 117) Stephan FK, Swann JM, Sisk CL: Anticipation of 24-hr feeding schedules in rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Behav Neural Biol* 1979; 25: 346–363.
- 118) Boulamery-Velly A, Simon N, Vidal J, Mouchet J, Bruguerolle B: Effects of three-hour restricted food access during the light period on circadian rhythms of temperature, locomotor activity, and heart rate in rats. *Chronobiol Int* 2005; 22: 489–498.
- 119) Wu MW, Li XM, Xian LJ, Levi F: Effects of meal timing on tumor progression in mice. *Life Sci* 2004; 75: 1181–1193.
- 120) Sherman H, Frumin I, Gutman R, Chapnik N, Lorenz A, Meylan J, et al.: Long-term restricted feeding alters circadian expression and reduces the level of inflammatory and disease markers. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2745–2759.
- 121) Gammack JK: Light therapy for insomnia in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 139–149.
- 122) Masaro EJ: Overview of caloric restriction and ageing. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 913–922.
- 123) Roth GS, Mattison JA, Ottinger MA: Aging in rhesus monkeys: relevance to human healthy interventions. *Science* 2004; 305: 1423–1426.
- 124) Fontana L: Modulating human aging and age-associated diseases. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 1133–1138.
- 125) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al.: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009; 325: 201–204.
- 126) Mair W, Dillin A: Aging and survival: the genetics of life span extension by dietary restriction. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 727–754.
- 127) Spindler SR: Caloric restriction: from soup to nuts. *Ageing Res Rev* 2009; 9: 324–353.
- 128) Masaro EJ: Caloric restriction-induced life extension of rats and mice: a critique of proposed mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 1040–1048.
- 129) Harman D: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11: 298–300.
- 130) Sohal RS, Weindruch R: Oxidative stress, caloric restriction, aging. *Science* 1996; 273: 59–63.
- 131) Challet E, Caldelas I, Graff C, Pevet P: Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals. *Biol Chem* 2003; 384: 711–719.
- 132) Challet E, Solberg LC, Turek FW: Entrainment in calorie-restricted mice: conflicting zeitgebers and free-running conditions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998; 274: R1751–R1761.
- 133) Mendoza J, Graff C, Dardente H, Pevet P, Challet E: Feeding cues alter clock gene oscillations and photic responses in the suprachiasmatic nuclei of mice exposed to a light/dark cycle. *J Neurosci* 2005; 25: 1514–1522.
- 134) Resuehr D, Olcese J: Caloric restriction and melatonin substitution: effects of murine circadian parameters. *Brain Res* 2005; 1048: 146–152.
- 135) Rutter J, Reick M, McKnight SL: Metabolism and the control of circadian rhythms. *Annu Rev Biochem* 2002; 71: 307–331.
- 136) Canto C, Auwerx J: Caloric restriction, SIRT1 and longevity. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 325–331.
- 137) Guarente LP, Picard F: Calorie restriction-the SIR2 connection. *Cell* 2005; 120: 473–482.
- 138) Haigis MC, Guarente LP: Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev* 2006; 20: 2913–2921.
- 139) Froy O, Chapnik N, Miskin R: Long-lived alphaMUPA transgenic mice exhibit pronounced circadian rhythms. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E1017–E1024.
- 140) Froy O, Miskin R: The interrelations among feeding, circadian rhythms and ageing. *Prog Neurobiol* 2007; 82: 142–150.
- 141) Froy O, Miskin R: Effect of feeding regimens on circadian rhythms: implications for aging and longevity. *Ageing (Milano)* 2010; 2: 7–27.
- 142) Ahmet I, Wan R, Mattson MP, Lakatta EG, Talan M: Cardioprotection by intermittent fasting in rats. *Circulation* 2005; 112: 3115–3121.
- 143) Anson RM, Guo Z, de Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, et al.: Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6216–6220.
- 144) Contestabile A, Ciani E: Dietary restriction differentially protects from neurodegeneration in animal mod-

- els of excitotoxicology. *Brain Res* 2004; 1002: 162-166.
- 145) Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Abemethy DR, et al: Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J* 2006; 20: 631-637.
- 146) Mattson MP: Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 237-260.
- 147) Sharma S, Kaur G: Neuroprotective potential of dietary restriction against kainite-induced excitotoxicity in adult male Wistar rats. *Brain Res Bull* 2005; 67: 482-491.
- 148) Descamps O, Riondel J, Ducros V, Roussel AM: Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 1185-1191.
- 149) Mattson MP, Wan R: Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 129-137.
- 150) Goodrick CL, Ingram DK, Reynolds MA, Freeman JR, Cider N, Nathan W: Effects of intermittent feeding upon body weight and lifespan in inbred mice: interaction of genotype and age. *Mech Ageing Dev* 1990; 55: 69-87.
- 151) Varady KA, Hellerstein MK: Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 7-13.
- 152) Mattson MP: Dietary factors, hormesis and health. *Ageing Res Rev* 2008; 7: 43-48.
- 153) Mattson MP, Duan W, Wan R, Guo Z: Prophylactic activation of neuroprotective stress response pathways by dietary and behavioral manipulations. *NeuroRx* 2004; 1: 111-116.
- 154) Froy O, Chapnik N, Miskin R: Effect of intermittent fasting on circadian rhythms in mice depends on feeding time. *Mech Ageing Dev* 2009; 130: 154-160.
-