栄養摂取時間のヒトへの影響

渡邉 直樹
IMN Research Center*研究員
watanabe@imn-rc.com

工藤 八
IMN Research Center*研究所長
kudo@imn-rc.com

1　はじめに

食事の量と質に加えて、いつ食べるかという時間軸が心代謝リスクに影響することが、臨床と基礎の両研究で示されつつある。時間栄養学は、食事の時刻や規則性が概日リズムと代謝に及ぼす作用を扱う学際領域であり [1]、循環器領域の学術声明でも検討課題として位置付けられている [2]。概日時計は中枢と末梢に存在し、摂食は末梢時計の主要な同調因子であるため、食事のタイミングは内分泌と代謝の時刻依存性を通じて広範な生理機能に波及する。こうした理論的背景は、食事の時間設計が実務的な予防となり得る根拠を支える。

実生活の摂食パターンは不規則化しやすく、日中後半への偏りが観察される。モバイルアプリを用いた前向き記録では、一般成人で正午以前の摂取が少なく、夕方以降の摂取比率が高い傾向が示された [3]。さらに強制脱同調法による実験では、夕方は朝に比べて耐糖能が低下し、概日系そのものの寄与と、行動のずれによる寄与が別個に確認されている [4]。

介入研究の結果は、タイミング設計と対象により効果が分かれる。早時間帯の時間制限摂食では、体重変化が乏しくてもインスリン感受性や血圧、酸化ストレス、食欲の指標が改善した報告がある [5]。一方、自由摂取下の十六時間断食は対照と比べて減量に優位差を示さない試験もある [6]。エネルギー配分では、朝に比重を置き夕食を軽くする介入が体重と糖代謝に有利に働いた無作為化試験が報告され [7]、動物実験では総量を変えず活動期に摂食をそろえるだけで代謝異常が予防された [8]。近年のワークショップ報告は、早めで短い摂食窓と日々の規則性の重要性を整理しつつ、用語と指標の標準化や長期追跡の不足を主要な課題として挙げている [9,10]。

本総覧は、時間と栄養摂取を生物学的機序と臨床アウトカムの橋渡しで体系化することを目的とする。対象は体重と体脂肪、糖代謝、血圧と脂質、睡眠と概日整合、交代勤務での実装、たんぱく質と運動、腸内環境と炎症である。睡眠や身体活動、カフェインやアルコール、勤務形態などの交絡に留意し、臨床で採用可能な最小プロトコルの抽出を志向する。

2　生物学的機序

2.1　概日時計と栄養感知

生体の概日時計は中枢の視交叉上核と末梢時計の層構造であり、代謝制御系と双方向に連結している [1]。エネルギーセンサーである AMPK は時計タンパク質 CRY1 のリン酸化と分解を介して時計振動を調節し [11]、NAD^+ 依存性脱アセチル化酵素 SIRT1 は CLOCK BMAL1 複合体や PER2 のアセチル化状態を変化させて転写リズムを制御する [12,13]。栄養豊富シグナルを統合する mTOR も中枢と末梢の時計機能に関与し、翻訳制御と日内リズムの結節点を形成する [14]。これら栄養感知経路の相互作用が時間帯による代謝応答の基盤を与える。食事誘発性熱産生は朝に大きく夕方から夜間に小さくなるという所見がヒトで繰り返し示されており [15,16]、この差は内因性概日時計の位相に強く依存する [16]。ただし、安静代謝量の概日変動を適切に補正しないと熱産生差が過大評価され得るため、算出法の影響には留意を要する [17]。

2.2　ホルモンと食欲調節

インクレチン応答は時間依存性を示し、健常男性では同一標準食に対する GLP-1 と GIP の早期分泌が朝に優位で午後は減弱し、これが早期インスリン反応の差を部分的に説明する [18]。GLP-1 分泌の概日性とその調節因子に関する整理も進みつつあり [19]、グルカゴンや GIP を含む腸管ホルモン分泌が概日時計の影響を受け得るという臨床データが報告されている [20]。レプチンは夜間に上昇する日内リズムを示し、その位相は食事タイミングにより同調される [21]。グレリンは各食前に上昇し食直後に低下するダイナミクスを示し、食開始シグナルとして機能する [22]。コルチゾールは起床前から午前に高く日中に漸減する日内勾配をとり、肝糖新生や末梢インスリン作用に影響し

*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

得るが、その寄与は対象や条件により可変である [23]。

2.3　グルコースと脂質代謝

内因性概日時計は食後糖代謝に独立して作用し、夕方の耐糖能低下やインスリン分泌遅延に関与することが示されている [5]。健常者では朝に骨格筋インスリン感受性が高く、肝のインスリン感受性は夕方に相対的に高いという臓器別の時刻依存が報告され、非エステル化脂肪酸や時計遺伝子発現、コルチゾール変動との関連が示唆される [23]。基質利用も時間により偏位し、朝食を摂り夜間の追加摂食を避ける条件では睡眠期の脂質酸化が維持され、遅い時間の摂食は脂質酸化への切り替えを遅延させる [24]。これらは総エネルギー消費量の変化が小さくても、長期には体組成や糖脂質代謝に影響し得る機序である。

2.4　腸内環境、胆汁酸、粘膜バリア

腸内細菌叢はヒトとマウスで日内変動を示し、その位相と振幅は摂食リズムにより規定される [25,26]。高脂肪食や不規則な摂食はこのリズムを減衰させ、時間制限摂食は叢の周期性と宿主代謝表現型の一部を回復させる [25]。胆汁酸は肝腸循環と時計遺伝子によりリズミックに制御され、受容体 FXR と TGR5 を介して糖脂質代謝やエネルギー出納に波及する [27]。腸内発酵に由来する短鎖脂肪酸の日内変動も報告され、食事規則性の破綻でその位相が乱れる可能性がある [28]。これらの所見は、食事の時刻整合が腸内環境と胆汁酸シグナルを介して代謝恒常性に寄与する機序を支持する。ヒトでの腸管透過性の時刻依存や夜間摂食の直接影響は知見が限定的であり、今後の検証が必要である。

2.5　自律神経と血管反応

血圧、心拍、血管トーンには内因性の概日リズムが存在し、自律神経活動と相互に規定される [29]。概日不整合や行動スケジュールの反転は、食後代謝だけでなく心血管指標にも不利な変化をもたらし得る [5]。健常者や前糖尿病者における早時間帯摂食では 24 時間血圧や心拍変動の改善が観察される報告があり [6]、模擬夜勤条件でも日中摂食は夜間摂食に比して血圧上昇や心拍変動低下を緩和することが示されている [30]。夜間降圧が乏しい非ディッパー型は予後不良と関連し [31]、遅い夕食や夜食の習慣は交感神経優位や消化管血流の再配分を介して夜間の血圧低下を阻害し得るという機序仮説と整合する。

3　体重・体脂肪

3.1　何時に食べると太りやすいか／太りにくいか

概要として、夕食が遅いほど不利であり、朝から午後早い時間帯に主たるエネルギーを寄せるほど有利である。具体的には、日本人女性において就寝前 2 時間以内に夕食をとる習慣がある者は、そうでない者に比べて過体重のオッズが 1.43 倍であった [32]。同じカロリーの夕食を 18 時と 22 時に摂取させた無作為化クロスオーバー試験では、22 時の夕食は 18 時に比して食後ピーク血糖が 18%高く、脂肪酸酸化の累積は 84.5%対 74.5%で 10 ポイント低かった。これは体脂肪蓄積方向への代謝シフトを示す [33]。減量介入下でも時刻差は無視できず、20 週間のプログラムで昼食が 15 時より前の群は体重減少率 11.3%で、15 時以降の群の 9.0%よりも相対で約 20%多く減量した [34]。さらに、総エネルギー配分を朝食優位にした群は夕食優位群より 12 週間での体重減少が大きく、8.7 kg 対 3.6 kg であったと報告されている [35,36]。これらを踏まえると、体重管理の観点では、主食と主菜を含む食事は朝から午後早い時間帯に寄せ、夕食は就寝の 2〜3 時間以上前、可能なら 20 時前に終える実践が合理的である [32–34]。

3.2　摂食枠の長さ×開始時刻の相互作用

摂食枠とは一日の最初のカロリー摂取から最後のカロリー摂取までの連続時間を指す。8 週間の無作為化試験では、13〜19 時の 6 時間枠または 15〜19 時の 4 時間枠はいずれも体重を約 3%減らし、日平均エネルギー摂取を約 550 kcal 減少させたが、枠の短縮そのものが主に摂取量の自発的減少を通じて体重を下げることが示唆された [37]。一方、開始時刻の違いは代謝指標に反映しやすい。若年肥満者を対象に 6 時間の早期枠 7〜13 時と遅延枠 12〜18 時を比較した 8 週間の無作為化試験では、体重減少は −4.6%対 −3.7%で群間差は有意でなかったが、早期枠のみ収縮期血圧が −5.5 mmHg 低下し、平均グルコースやインスリン抵抗性もより改善した [38]。一方、12〜20 時の 16:8 型枠を指示した試験では、対照の 3 食管理と比べ体重差は −0.26 kg で有意差がなく、四肢除脂肪量の減少がやや大きかった [39]。総じて、摂食枠の短縮は数%の減量をもたらすが、開始を朝から午前中に置く構成は体重以外の代謝指標で相対的優位が示されている。夜遅い開始や就寝近接の枠は、体重面での上乗せが乏しいうえ、食後高血糖や脂肪酸化低下を招きうるため避けるべきである [33,38,39]。

3.3　深夜の栄養素構成（糖質・脂質・アルコール・たんぱく質）

深夜の糖質は不利である。等しいカロリーの夕食を 18 時と 22 時で比較した無作為化クロスオーバーでは、22 時の食事で食後ピーク血糖が 18%高く、脂肪酸酸化は 10 ポイント低下した。就寝近接の遅い摂取は翌朝まで基質利用を炭水化物側に偏らせる所見と整合する [24,33,40]。脂質についても、食事時刻の遅延は脂肪酸酸化の比率を低下させ、総エネルギー消費が同等でも体脂肪蓄積方向の代謝シフトを示す [33,41]。アルコールは摂取後数時間にわたり炭水化物・脂肪・たんぱく質の酸化を抑制し、脂質合成を促進する急性効果が一貫して報告されているため、深夜の同時摂取は体脂肪蓄積に不利である [42,43]。一方、就寝前のたんぱく質は等カロリー条件であれば体脂肪に直結しにくい。高齢男性で就寝前カゼイン 40 g が夜間の筋たんぱく合成を有意に高めたこと、抵抗性トレーニング介入では昼間摂取と就寝前摂取で筋量・筋力の適応が同程度であったことが示されている。いずれも日合計エネルギーに収めることが前提である [44,45]。総じて、深夜は糖質とアルコールを避け、必要最小限のたんぱく質中心の軽食にとどめるのが合理的である。

3.4　実装：スケジュール別ミニプロトコル（通常勤務／夜型）

通常勤務では、起床後早い時間から摂食を開始し、主たるエネルギーを日中に配分し、夕食は就寝の 2〜3 時間以上前、可能なら 20 時前に終える。朝から午後に寄せる構成は食事誘発性熱産生の時刻差、夜間の脂質酸化維持、遅い夕食での高血糖と脂肪酸酸化低下という所見と一致する。実務例として、起床 7 時の生活なら摂食枠は 7〜17 時または 8〜18 時の 8〜10 時間程度を基準とし、夕食は軽めにして終業後の高エネルギー摂取を避ける [6,16,24,32,33,40]。

夜型でも原理は同じである。起床が遅い場合は、覚醒期前半に主エネルギーを置き、最終摂食は就寝の 2〜3 時間以上前で固定する。例えば就寝 1 時・起床 9 時の生活なら、摂食枠は 10〜20 時を上限とし、深夜帯の糖質とアルコールは避ける。必要時は就寝前にたんぱく質 20〜40 g 相当の軽食へ置き換える。遅い開始や就寝近接の摂食は、脂肪酸酸化低下や食後高血糖の増大と結び付くため回避するのが妥当である [24,33,40–44]。なお、時間制限のみで必ずしも体重差が生じない試験もあるため、枠の設定はあくまでエネルギー管理と併走させる [39]。

4　糖代謝

4.1　朝食の有無・時刻と食後血糖・インスリン

朝食欠食は、その後の食事の耐糖能を悪化させる。2 型糖尿病患者のランダム化クロスオーバー試験では、朝食を抜くと、同一の昼食に対する血糖曲線下面積が 36.8%高く、夕食後も 26.6%高かった。インスリンとインクレチンは昼食後でそれぞれ 17%と 19%低下、夕食後でも 7.9%と 16.5%低下し、インスリン分泌のピークは 30 分遅延した [46]。また、同じ総エネルギーを配分する場合でも、朝食高エネルギー・夕食低エネルギーの配分は、1 日の血糖曲線下面積を 20%低下させ、昼食後の血糖曲線下面積とピークはともに 24%低下した [47]。以上より、朝食を規則的に摂り、日中早い時間帯にエネルギー比率を高めることが食後高血糖の抑制に有利である。

4.2　早時間帯摂食と空腹時血糖・HOMA-IR・HbA1c

食事枠を日中の早い時間帯に収める早時間帯摂食は、糖代謝指標を改善しやすい。系統的レビューとメタ解析では、時間制限摂食全体では空腹時血糖の低下は一様ではないが、早時間帯の介入に限ると空腹時血糖が有意に低下し、HbA1c も全体として低下した [48]。2 型糖尿病または空腹時高血糖を対象としたメタ解析では、時間制限摂食により空腹時血糖が 0.74 mmol/L 低下し、HbA1c は 0.11%低下、グルコースのタイム・イン・レンジは 10.5%増加した [49]。個別試験では、8〜18 時の 10 時間枠に統一した 12 週間のランダム化比較試験で、HbA1c が 1.54%低下し、HOMA-IR も改善した [50]。これらはエネルギー制限の有無にかかわらず報告されており、配分と時刻の整合が寄与している可能性が高い。

4.3　GI と時刻の相互作用

同じ GI の食事でも、夕食は朝食より食後高血糖が大きい。ランダム化クロスオーバー試験では、高 GI と低 GI の双方で、夕食後の血糖応答が朝食後より大きく、時刻の効果は GI の効果よりも大きかった。GI と時刻の交互作用は明確ではなく、主効果は時刻であった [51]。低 GI 食単独の比較でも、夜間は朝より食後血糖が誇張されることが確認されている [52]。したがって、GI を下げる戦略は有効であるが、夕刻・夜間の耐糖能低下という時刻効果を完全には相殺しない。

4.4　夕食から就寝までの空け時間

実務上は、夕食終了から就寝まで少なくとも 2〜3 時間の間隔を設けることが望ましい。これは夜間の耐糖能低下と重ならないようにするためである。観察研究では、20 時以降の夕食習慣が 2 型糖尿病患者の HbA1c 上昇と独立に関連した [53]。一方、一般住民を対象としたコホートでは、夕食から就寝まで 2 時間の間隔の有無は HbA1c の長期変化と関連しなかったとの報告もあり、長期の指標に対する影響は一貫しない [54]。以上から、短期の食後高血糖や夜間グルコース上昇の観点では就寝直前の摂食回避が妥当であるが、長期の HbA1c 改善には総摂取量、配分、体重管理など他要因の寄与が大きいと解する。

5　血圧・脂質・心代謝

5.1　夕食や夜食と二十四時間血圧の関係

二十四時間血圧では夜間の生理的降圧が十分に保たれているかが重要であり、通常は日中に比して夜間血圧が 10〜20%低下するのが標準である。夜間の降圧幅が小さい非ディッピングや逆ディッピングは、将来の心血管イベントと死亡のリスク上昇に結び付くことが確立しており、例えば夜間降圧が 5%失われるごとに心血管死亡が約 20%増加するとの報告がある [55]。食事の時間帯がこの夜間降圧に及ぼす影響についての介入エビデンスは限定的であるが、総じて遅い時間帯の摂食や夜食は交感神経活動の高まりや消化誘発性反応を介して夜間降圧を鈍らせ得ることが指摘されている [56]。観察研究の系統的レビューでは、食事摂取の遅延と血圧管理不良の関連を示す所見がある一方で、交絡調整後に関連が弱まる研究もあり、明確な効果量の合意には至っていない [57]。一方、高食塩食は夜間の非ディッピングを惹起しやすく、食塩感受性が高い群ではとくに顕著であるため、塩分の多い遅い夕食や夜食は夜間血圧の上昇に寄与し得ると解釈される [56]。以上より、夕食は高塩分と過量摂取を避け、就寝前の遅い時間帯の摂食は控えることが望ましい。

5.2　塩分と脂質の摂取時刻と一日総量の比較

血圧に対する主決定因子は一日総食塩量である。食塩制限と DASH 食の組み合わせは二十四時間血圧を含めて有意に低下させることが無作為化試験で示されており、効果は基準血圧が高いほど大きい [58]。食塩摂取の時刻に関しては、日中のナトリウム排泄能が低い高齢者などで夜間血圧上昇に影響し得るとの知見はあるが、時刻のみを操作して安定して有意差を示す介入研究は乏しく、現時点では総量管理の優先度が高いと結論される [56, 59]。

脂質では、脂質耐性に概日差が存在し、夕方から夜間の高脂肪食は日中に比して食後中性脂肪の上昇が大きく持続しやすいとの無作為化交差試験が多数報告されている [60, 61]。実験条件下で夜間に摂食すると、同等の中性脂肪レベルに達するのに必要なエネルギー量が日中より少ない、または二十四時間平均の中性脂肪が約 10%高くなるといった時間依存性も示されている [62]。さらに、国民調査データを用いた解析では、夜間のエネルギーおよび脂質摂取の比率が高いほど LDL コレステロールの上昇と関連し、夜間の 100 kcal を朝または正午へ移すと LDL コレステロールがそれぞれ約 1.46 および 1.27 mg/dL 低いという推定が報告されている [63]。以上より、血圧は食塩の一日総量管理が最優先であり、脂質代謝では夜間の高脂肪食や遅い大きな食事を避けることが実務的に妥当である。

5.3　時間制限食が中性脂肪と LDL コレステロールに与える影響

時間制限食は体重減少と同時に脂質指標へも影響し得るが、効果の大きさは小さく、デザインや併用介入により振れがある。最新の系統的レビューでは、時間制限食により空腹時中性脂肪は小幅ながら低下する一方、LDL コレステロールは概して有意な変化を示さないとの結論が示されている [64]。また、無作為化試験を含むネットワークメタ解析では、時間制限食は代替日断食など他の断続的断食法と比較すると総コレステロールや LDL コレステロールの低下効果がやや劣る可能性が示唆されているが、全体としてはいずれの方法も体重減少を通じて心代謝リスクを小さく改善するという位置付けである [65]。一方、代謝症候群患者を対象とした 10 時間枠の非無作為化介入では、体重と血圧の低下に加えて LDL コレステロールの低下が観察されており、枠の早さや併用するエネルギー制限、遵守度により脂質反応が変動し得ることを示している [66]。総じて、中性脂肪は時間制限食で低下しやすいが、LDL コレステロールは食事の質、特に脂肪酸組成と体重変化の影響を強く受ける。

5.4　時間の影響が小さい要因

血圧に関しては、一日総食塩量の削減が最も強固なエビデンスを持つ介入であり、時刻操作よりも優先すべきである [56, 58]。脂質に関しては、摂取時刻よりも脂肪酸プロファイルの改善が主要であり、飽和脂肪酸の低減と多価不飽和脂肪酸への置換が LDL コレステロール低下と心血管イベント抑制に結び付くことが示されている [67]。したがって、食事の時間設計は血圧と脂質の補助的最適化として位置付け、基盤となる総塩分管理と脂

肪酸質の改善を優先するのが合理的である。

6　睡眠・概日整合

6.1　夕食量と時刻は入眠潜時と睡眠効率にどう影響するか

就寝直前の摂食は睡眠の量と連続性を損なう傾向がある。健康成人を対象とした観察研究では、就寝の 30〜60 分前に食べたり飲んだりした日ほど睡眠効率が低下し、入眠潜時が延長したと報告されている [68]。全米の時間利用データ 12 万 4239 例では、就寝 1 時間未満前の飲食は起床後再入眠までの中途覚醒 30 分以上の発生確率がおよそ 2 倍であったという推定が示され、飲食から就寝までの間隔が広がるほど不利な睡眠指標のオッズは低下した [69]。

介入研究の結果はより機序的である。就寝 1 時間前と 5 時間前の夕食を比較した無作為化試験では、睡眠段階の比率は大きく変わらない一方、就寝直後の徐波活動が増えて夜半以降の覚醒傾向が強まるなど、睡眠の前半と後半の質の配分が変化した [70]。また、高グリセミック指数の炭水化物食を就寝 4 時間前に摂ると、低グリセミック食の 4 時間前や高グリセミック食の 1 時間前に比べて入眠潜時が短縮した。具体的には 4 時間前の高グリセミック食で 9 分、4 時間前の低グリセミック食で 17 分、同じ高グリセミック食を 1 時間前に摂った場合で 14 分であった [71]。この現象は睡眠導入には有利でも、代謝面の不利とトレードオフになりうる点に留意すべきである。

6.2　カフェインとアルコール、高脂肪食の時間帯効果

カフェインの悪影響は用量と時間に依存する。400 mg のカフェインを就寝時、就寝 3 時間前、就寝 6 時間前のいずれで摂取しても、プラセボに比して総睡眠時間が有意に短縮し、睡眠が断片化した [72]。2023 年のメタ解析でも、カフェイン摂取は総睡眠時間を平均 45 分短縮、睡眠効率を 7%低下、入眠潜時を 9 分延長と推定され、深睡眠が減って浅睡眠が増える傾向が確認された。著者らは就寝 8.8 時間以上前をカットオフの目安としている [73]。

アルコールは入眠潜時を短縮し前半の睡眠を見かけ上は強化するが、夜半以降の覚醒増加とレム睡眠抑制をもたらす。レム睡眠開始は用量にかかわらず遅延し、総レム割合は中等量以上で低下するとのレビューが示すところである [74]。

食事組成では、高脂肪で低食物繊維の食事日に徐波睡眠が減り覚醒が増え、食物繊維が多い日は徐波睡眠が増えるという実験的所見がある。自由摂取日に比べ、管理食摂取日は入眠潜時が短いという差も観察されている [75]。就寝直前の重く脂質の多い食事は、消化遅延や逆流を介して睡眠の連続性を損なう可能性がある。

6.3　最終摂食から就寝までの推奨間隔

現時点の証拠からは、少なくとも 2 時間、可能なら 3 時間の間隔を確保する実務が妥当である。観察データでは、飲食から就寝までの間隔が短いほど中途覚醒のオッズが高まり、1〜3 時間の分岐で勾配がみられる [69]。消化器症状の観点でも、夕食後 3 時間未満で就寝する群は 4 時間以上の群に比べて胃食道逆流症のオッズが約 7.45 倍であったとする症例対照研究がある [76]。介入研究では就寝 1 時間前の夕食が必ずしも睡眠段階を悪化させない結果もあるが、睡眠の前後半の配分が変わることから、再現性と個体差を踏まえた上で安全側の間隔設定を採るのが合理的である [70]。空腹が強い場合は、少量で消化しやすい構成を選ぶことが望ましい。

6.4　時間帯より影響が大きい要因

睡眠時間不足と概日不整合は、食事の時刻調整よりも大きく全体の睡眠と代謝に影響する。6 週間近い実験室試験では、1 日当たり 5.6 時間の睡眠機会と概日位相の連続的なずれを組み合わせることで、安静代謝率の低下と食後高血糖が生じ、十分な回復睡眠で可逆的に正常化した [77]。古典的な睡眠負債モデルでも、4 時間睡眠を 6 夜続けると糖代謝と内分泌応答が実年齢の加齢に類似する程度に悪化することが示されている [78]。短睡眠はレプチン低下とグレリン上昇を伴い食欲を増進する関連が広く再現されている [79]。したがって、食事時刻の最適化は、十分な睡眠量の確保と規則性という土台の上に積み上げるべきである。

6.5　朝と夜のたんぱく質配分、ロイシン閾値、日中機能

一日のたんぱく質を各食に均等に配分すると、夕食に偏らせる配分に比べて二十四時間の筋たんぱく質合成が約 25%高まることが示されている [80]。運動の有無にかかわらず、同量を一回で多量に摂るより、適量を数回に分けるほうが筋たんぱく質合成の時間的積分が大きくなる [81]。この背景として、食後の筋たんぱく質合成にはロイシンを中心とする必須アミノ酸の閾値が存在するという概念があり、食事一回当たり 20〜30 g 前後の高品質たんぱく質または相当のロイシン量を確保する設計が推奨される [82,83]。また、低用量たんぱく質でもロイシンを付加すると合成反応が増強されることが示されているが、持続性の点では高品質たんぱく質全体の摂取に劣る可能性がある [84,85]。

日中機能の観点では、朝に十分なたんぱく質を含む食事は食欲と間食を抑え、夕方以降の過食を減らす所見がある [86]。一方、夜間は就寝前のたんぱく質摂取が消化吸収され、睡眠中の筋たんぱく質合成を高めることが介入試験と総説で示されている。就寝前のカゼイン摂取は若年者のトレーニング適応や高齢者の夜間合成を支える実装である [44,45,87,88]。総じて、朝と昼に十分なたんぱく質を配し、必要に応じて夜は就寝前の適量を用いて合成の谷を避ける構成が合理的である。

6.6　運動の時刻と栄養タイミングが睡眠と回復に及ぼす影響

運動の時刻そのものは睡眠を必ずしも阻害しない。健常成人の系統的レビューとメタ解析では、夕方の運動は総じて睡眠に悪影響を与えず、むしろ徐波睡眠の増加が示され、就寝 1 時間以内に終了する高強度運動のみが一部で入眠遅延と効率低下を示した [89]。さらにネットワークメタ解析でも、就寝前 0.5〜4 時間の範囲での夕方運動は概して睡眠を損なわないと結論されている [90]。

栄養タイミングに関しては、運動前後の高品質たんぱく質摂取により回復期の筋たんぱく質合成が高まり、運動後 24 時間程度の同化反応が高い状態が続くという立場が専門学会から示されている [91]。一方、たんぱく質摂取の厳密な直後性は全日摂取量の充足に比べて優先度が低いという見解もレビューで示されており、全日設計を満たした上で運動前後と就寝前を活用するのが現実的である [92]。夕方から夜の運動後は、消化性の高いたんぱく質 20〜40 g 程度を目安にし、就寝前は消化が緩やかな乳たんぱくを用いて夜間の合成を支える構成が実装しやすい [44,45,87]。カフェインは就寝を妨げるため、運動が夜間に及ぶ日は前倒しで用い、就寝に近い時間帯は避ける [72,73]。

6.7　時間であまり変わらない要因

筋肥大や除脂肪量の維持向上に対する主要決定因子は一日総たんぱく質量と体重当たり量である。無作為化比較試験を含むメタ解析では、約 1.6 g/kg/日を中心とする範囲で効果が頭打ちになり、個体差を踏まえつつ 1.2〜2.2 g/kg/日の範囲で設計する妥当性が示されている [93,94]。この基盤を満たした上で、各食のロイシン閾値を満たす配分、運動前後と就寝前の戦略的な配置、就寝近接のカフェイン回避を組み合わせることが、日内の回復を最大化する実務となる [80,81,89,92]。

7　腸内環境・炎症

7.1　食事の規則性と短鎖脂肪酸、腸透過性、炎症マーカー

腸内細菌叢と宿主は日内リズムを共有し、給餌の規則性が細菌叢の組成・機能の振幅を規定する構造にある [25,26,95]。人では短鎖脂肪酸の産生と排泄が日内で変動し、食物繊維の発酵と整合した時間プロファイルを示す [28,96]。規則的な摂食はこうした振動の位相・振幅を保つ方向に働き、対照的に不規則な摂食や概日不整合は細菌叢の機能遺伝子発現と代謝産物のリズムを減弱させる [25,95,97]。腸管バリアは概日時計によりタイトジャンクションや免疫応答が制御され、リズム破綻は透過性亢進と内毒素負荷の増大を介した慢性炎症の促進へ結び付くことが示されている [97,98]。ただし、健常成人における食事介入が腸透過性指標を一貫して改善するかについては、現時点の総説では結論が分かれており、効果は小さく条件依存と解釈するのが妥当である [99]。

7.2　夜間食が腸内リズムに与える影響

夜間の摂食は細菌叢リズムの位相ずれと振幅低下に関与する。無作為化クロスオーバーにより主食の時刻を操作した研究では、遅い主食は唾液細菌叢の多様性リズムを逆転させ、宿主代謝に不利となり得る所見が示された [100]。思春期集団の観察研究でも、食事の規則性、特に朝食の規則性が高いほど口腔細菌叢の多様性が高く組成が異なる傾向が認められ、時刻の同時刻性が微生物叢の安定化に寄与する可能性が示唆された [101]。動物とヒトを含む研究群では、概日破綻が腸内細菌叢の構成と機能遺伝子を変化させ、内毒素関連経路の上方制御やバリア機能低下に関連することが繰り返し報告されている [97,102]。総じて、夜間の摂食習慣は細菌叢と宿主の位相不一致を介して炎症性の変化を助長し得るが、人での効果量は状況依存であり、食事の質や睡眠との交絡に配慮する必要がある [98,99]。

7.3　時間であまり変わらない要因

腸内環境の基盤は一日当たりの食物繊維量と発酵性繊維の種類であり、これらは時刻よりも強く短鎖脂肪酸産生と代謝影響を規定する [103,104]。可溶性で粘性かつ発酵性の食物繊維は中性脂肪や LDL コレステロールの低下に寄与し、腸内での発酵を通じて全身の代謝に波及することがメタ解析で示されるが、摂取時刻による効果修飾は限定的である [2,3,11]。炎症マーカーに対する繊維介入の効果は全体として小さく不均一であり、対象や繊維の種類により減少がみられる系統もあるが、時刻より総

量と種類の選択が主要因であると結論づけられる [1]。したがって、腸内環境と炎症の実装では、まず総食物繊維量の確保と発酵性繊維の選択を優先し、時刻は規則性の確保と夜間の過食回避という補助的最適化として位置付けるべきである [25,28,95,99]。

8　実装ガイド

8.1　制約別プロトコル

外食中心では、昼までに主エネルギーを置き、主食は低 GI の穀類か半量に調整、たんぱく質と非でんぷん質野菜を同席させる。夕は軽くし、就寝 2〜3 時間前に終了する [33,34,51,52,76]。家庭料理が困難な場合は、朝と昼に高品質たんぱく質 20〜30 g を確保し、夜は量と脂質を控えるパターンを固定する [33,40,80,81]。子育てや繁忙期は、8〜10 時間の早めの摂食枠を標準とし、例外日は枠内の総量管理を優先する [37–39,66]。夜型・交代勤務では、可能な限り覚醒前半に主食を集約し、夜間の高エネルギー摂取を避ける [30]。

8.2　時間帯別の組み合わせ

朝は低 GI の主食＋たんぱく質＋食物繊維で開始し、単独高 GI は避ける [24,51,52,86]。昼は主エネルギー帯として、主食とたんぱく質、野菜を基本にし、午後の高脂肪・高糖の間食を抑える [34,60,62]。夕は軽めにし、高脂肪やアルコールと糖質の同時摂取を避け、就寝前は必要時のみ少量たんぱく質にとどめる [33,40,44,45,70,74,87]。

8.3　継続性を高める行動設計

固定ルールは少数に絞る。例として、開始を起床後 1〜2 時間以内、終了は就寝 2〜3 時間前、昼を主エネルギー帯とする。短い早めの摂食枠は自発的な総量減につながりやすいが、過度な制限は遵守を損なうため、8〜10 時間を基準に段階導入とする [3,37–39,66]。例外日は「枠は維持、量のみ調整」を第一選択とし、翌日にリセットする運用が現実的である [3,37]。

8.4　水分・カフェイン・間食の時間設計

水分は日中前半に多めに配し、夕方以降は就寝の妨げにならぬ範囲に抑える。カフェインは就寝の少なくとも 6〜9 時間前までに切り上げる [72,73]。間食は午後の眠気対策として、たんぱく質＋食物繊維中心の低 GI 構成を少量で用いる [51,52,86]。

8.5　疲労・午後の眠気対策

午後の低下は概日リズム、睡眠負債、昼の高 GI・高脂肪、脱水、低照度が関与する。概日と睡眠不足は代謝と主観的眠気を悪化させるため、まず睡眠機会の確保が前提である [77–79]。栄養は昼の低 GI 化、たんぱく質と食物繊維の同席、少量分割、水分と電解質の適正化を基本とする [51,52,86]。睡眠アプローチは 10〜20 分の短時間仮眠、覚醒後の明るい光と軽い歩行、カフェインは前倒しで夕以降は避ける [72,73,89,90]。勤務別テンプレートは、通常勤務では昼食を主エネルギー帯とし、15 時前後に小さな低 GI 間食、夜は軽く早めに終える。夜勤では可能な限り日中に主食を置き、夜間は小分割とする [30,33,40]。

8.6　時間であまり変わらない要因

栄養密度と総量の管理が上位にある。総食物繊維の確保、脂肪酸プロファイルの改善、総糖質量とその質の最適化、十分なたんぱく質量が基盤であり、時間設計はこれに上乗せされる補助戦略である [51,52,58,67,93,94,103,104]。

9　ビタミン・ミネラルの時間設計（半減期と分割摂取の考え方）

薬物動態の原則に従えば、血中や機能的貯蔵の半減期が短い栄養素ほど濃度の谷が生じやすく、分割摂取が合理的である [105]。一方、半減期が長い、あるいは体内貯蔵が十分にある栄養素は一日一回で安定しやすい [106,107]。以下は実務で用いる目安であり、数値は代表的な報告レンジを示す [108]。個体差、用量依存性、測定対象（血中、赤血球、代謝物）により変動するため、厳密値ではなく階級として解釈するのが適切である [109]。

表 1: 主要ビタミンの代表的半減期と推奨摂取頻度の目安

栄養素	代表的半減期の目安	主な指標	推奨摂取頻度の目安	備考
レチノール（ビタミン A）	数週〜数か月 [107, 108]	肝貯蔵	1 日 1 回	脂溶性、過量は避ける
カルシフェロール（ビタミン D（25(OH)D））	約 2〜3 週間 [109, 110]	25(OH)D	1 日 1 回、または週 1 回等でも可	活性型は短半減期だが設計は 25(OH)D 基準でよい
トコフェロール（ビタミン E）	数日〜数週 [111]	α-トコフェロール	1 日 1 回	脂質と同時摂取で吸収安定
フィロキノン（ビタミン K1）	1〜3 時間（血中）[112]	フィロキノン	1 日 1 回	脂溶性だが循環半減期が短く日次補充が基本
アスコルビン酸（ビタミン C）	数時間（血中、用量依存）[113]	血中アスコルビン酸	1 日 2〜3 回分割	腎閾値超で排泄増。小分割で濃度谷を回避
チアミン（ビタミン B1）	1〜6 時間（血中）[114, 115]	TDP	1 日 2〜3 回分割	需要高時は小分割が理にかなう
リボフラビン（ビタミン B2）	1〜2 時間（血中）[116]	FMN·FAD	1 日 2〜3 回分割	光不安定、尿中への排泄が速い
ナイアシン（ビタミン B3）	数時間（血中）[117]	NAD 系	1 日 2〜3 回分割	ニコチン酸·アミドとも短半減期
ピリドキシン（ビタミン B6）	数週（PLP）[118]	PLP	1 日 1〜2 回	他 B 群より長め。過量は神経症状に注意
葉酸（ビタミン B9）	数週（赤血球葉酸）[119]	RBC 葉酸	1 日 1 回	赤血球葉酸は長期指標として用いる
コバラミン（ビタミン B12）	月〜年（体内貯蔵）[120]	血中 B12	1 日 1 回または週数回	肝貯蔵が大きく長期持続
ビオチン、パントテン酸	数時間（血中）[121–123]	血中濃度	1 日 2 回程度	水溶性で短半減期の報告が多い

「代表的半減期の目安」は血中や機能的指標に基づく代表レンジであり、個体差、用量依存性、測定対象（血中、赤血球、代謝物）により変動する。厳密値ではなく階級として解釈することが適切。

ミネラルは半減期よりも吸収の上限、栄養素間の拮抗、ホルモン調節因子が摂取設計を左右するため、表は吸収生理を軸に組み立てるのが実務的である [124]。とくに鉄ではヘプシジンが腸管吸収を強く制御するため、投与間隔や同時摂取の調整が成否を分ける [125]。

表 2: ミネラルの実務原則（吸収生理ベース）

栄養素	吸収の特徴	相互作用・阻害	推奨頻度・タイミング	備考
カルシウム	飽和的に吸収し一回量が多いほど率が低下	鉄や亜鉛の吸収を阻害しうる	一回 500 mg 程度に分割し食後に配分	補助剤は少量分割が望ましい [126]
マグネシウム	能動と受動の併用で用量が多いと未吸収分が残る	大量摂取で下痢を来しやすい	一日に 2 回から 3 回の小分けを基本とし食後に配分	目的は吸収と忍容性の両立である [127]
鉄	ヘプシジン上昇で吸収が抑制されやすい	カルシウム、茶やコーヒー、ポリフェノールで低下	隔日または 1 日 1 回の単回投与が吸収に有利であり空腹時にアスコルビン酸（ビタミン C）同時が選択肢となる	隔日投与で吸収が約 3 割高かった報告がある [128, 129]
亜鉛	用量依存で吸収率が低下	銅と強く拮抗する	通常は 1 日 1 回で十分だが高用量は分割する	長期高用量では銅欠乏に注意する [130]
銅	亜鉛と拮抗する	亜鉛の高摂取で欠乏リスクが上がる	1 日 1 回、亜鉛と時間をずらす	併用時は指標の確認が望ましい [131]
セレン	吸収は良好で体内でセレノプロテインに組み込まれる	甲状腺機能と関連する	1 日 1 回で足りやすい	上限量を超えない設計が重要である [132]
ヨウ素	吸収は安定し必要量は少量である	甲状腺疾患や海藻の大量摂取に留意	1 日 1 回で足りやすい	既往のある者は医療管理下で運用する [133]
カリウム	吸収は良好で腎機能に依存して恒常性が保たれる	薬剤や腎機能低下で高カリウム血症の危険がある	原則として補助剤は不要であり医療管理下で分割する	自己判断の高用量は禁忌である [134]
クロムなど微量元素	用量が多いと吸収率が低下	鉄や亜鉛の高用量で影響を受けうる	1 日 1 回で足りることが多い	必要量はきわめて少ない [135]

9.1 まとめの運用指針

9.1.1 1 日一回でよいもの

脂溶性ビタミン群、ピリドキシン (B_6)、葉酸（ビタミン B_9）、コバラミン（ビタミン B_{12}）、セレン、銅、クロム、ヨウ素は、通常は 1 日 1 回で十分に安定する。

9.1.2 分割摂取が望ましいもの

アスコルビン酸（ビタミン C）、チアミン（ビタミン B_1）、リボフラビン（ビタミン B_2）、ナイアシン（ビタミン B_3）、ビオチン（ビタミン B_7）、パントテン酸（ビタミン B_5）は 1 日 2〜3 回の小分割が理にかなう。ミネラルではカルシウム、マグネシウムは吸収と消化器耐容性の観点から分割が有利である。鉄は隔日または 1 日 1 回の少量、亜鉛は 25 mg 超なら分割が目安である。

9.1.3　全体の前提

分割摂取は濃度の谷を減らしやすい一方、遵守が低下しやすい。まずは 1 日 1 回で開始し、症状、目的、耐容性に応じて分割へ段階的に移行するのが現実的である。併用時は亜鉛と鉄、カルシウムと鉄などの拮抗を避ける配置とし、就寝直前は消化器症状を起こしやすい組み合わせを避ける。以上の原則により、半減期と吸収生理を踏まえた時間設計が可能である。

10　まとめ

食事の時間は量と質に並ぶ決定因子である。概日時計と栄養感知の連動により、朝は食事誘発性熱産生とインクレチン応答が高く骨格筋のインスリン感受性が有利で、夕夜は耐糖能と脂質酸化が不利に傾く。実務上は起床後早めに摂食を開始し、主なエネルギーを日中に配分し、夕食は就寝の 2〜3 時間以上前に終えることが望ましい。遅い食事や深夜の糖質とアルコールは体脂肪蓄積と高血糖を助長しやすく、必要時は少量のたんぱく質にとどめる。朝食はその日の食後高血糖を抑え、早時間帯の時間制限摂食は空腹時血糖や HbA1c を小幅に改善しやすい。血圧は一日総食塩量の管理が最優先で、脂質は脂肪酸プロファイルと体重変化の影響が大きい。カフェインは早めに切り上げ、アルコールや就寝直前の重い食事は避ける。十分な睡眠時間と規則性を土台に、時間設計はエネルギー、糖質、食塩、脂肪酸質、たんぱく質量の基盤管理に重ねる補助戦略と位置付ける。

表 3: 研究デザイン別のエビデンス信頼度と特徴

デザイン	バイアス危険度	典型的サンプル規模	EBH 階層	解説
メタ解析（良質 RCT 複数）	低	数百〜数千	レベル 1a	データ統合で推定誤差が最小。出版バイアスの検討が重要。
単一 RCT（多施設・二重盲検）	低	50〜数百	レベル 1b	無作為化と盲検で交絡を最小化。サンプル不足だと外的妥当性が限定。
観察研究（前向きコホート）	中	数百〜数千	レベル 2	介入の割付けが非無作為。交絡補正は統計処理頼み。
症例対照・横断研究	中〜高	数十〜数百	レベル 3	回想バイアスや交絡が大きい。仮説生成レベルに位置付け。
症例報告・専門家意見	高	1〜数例	レベル 4–5	個別例の詳細を示すが一般化困難。

EBH=Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) 2011 のエビデンス階層を簡略化 [136]。

表 4: エビデンスの確実度グレードの概要 [137]

確実性グレード	定義（信頼できる度合い）	典型的なエビデンス源	臨床・実務での解釈
高 (High)	追加研究が推定効果をほとんど変えないと考えられる	良質な多施設ランダム化比較試験（RCT）、または一貫したメタ解析	推奨を強く支持してよい。同等条件であれば介入を採用すべき水準
中 (Moderate)	追加研究が推定効果を重要に変える可能性がある	限定的な RCT、試験間でやや不整合があるメタ解析、前向きコホート	推奨は条件付き。利益・リスクを個別に吟味して採用を判断
低 (Low)	追加研究が推定効果を非常に変える可能性が高い	前向きコホートや症例対照研究、質の低い RCT、異質性の高いメタ解析	十分な根拠といえず、介入を routine に推奨するには慎重さが必要
極低 (Very Low)	推定効果について確信がほとんどない	症例報告、横断研究、専門家意見、出版バイアスの疑いが大きいデータ	研究的介入レベル。臨床・公衆衛生の意思決定では推奨しないか、試験的使用に限定

参考文献

[1] G. Asher and P. Sassone-Corsi. Time for food: The intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell*, 161:84–92, 2015.

[2] M. P. St-Onge, J. Ard, M. L. Baskin, et al. Meal timing and frequency: Implications for cardiovascular disease prevention. *Circulation*, 135:e96–e121, 2017.

[3] S. Gill and S. Panda. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. *Cell Metabolism*, 22:789–798, 2015.

[4] C. J. Morris, J. N. Yang, J. I. Garcia, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 112:E2225–E2234, 2015.

[5] E. F. Sutton, R. Beyl, K. S. Early, et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metabolism*, 27:1212–1221.e3, 2018.

[6] D. A. Lowe, N. Wu, L. Rohdin-Bibby, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in overweight and obese adults. *JAMA Internal Medicine*, 180:1491–1499, 2020.

[7] D. Jakubowicz, M. Barnea, J. Wainstein, and O. Froy. High caloric intake at breakfast vs dinner differentially influences weight loss and glycemic control in obese women. *Obesity*, 21:2504–2512, 2013.

[8] M. Hatori, C. Vollmers, A. Zarrinpar, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metabolism*, 15:848–860, 2012.

[9] H. S. Dashti, E. C. Jansen, F. M. Zuraikat, et al. Advancing chrononutrition for cardiometabolic health: A 2023 national heart, lung, and blood institute workshop report. *Journal of the American Heart Association*, 14:e039373, 2025.

[10] O. E. Raji, E. B. Kyeremah, D. D. Sears, M. P. St-Onge, and N. Makarem. Chrononutrition and cardiometabolic health: An overview of epidemiological evidence and key future research directions. *Nutrients*, 16:2332, 2024.

[11] K. A. Lamia et al. Ampk regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*, 326:437–440, 2009.

[12] G. Asher et al. The nadtextsuperscript+-dependent deacetylase sirt1 modulates clock-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell*, 134:317–328, 2008.

[13] Y. Nakahata et al. Sirt1 regulates circadian clock gene expression through per2 deacetylation. *Cell*, 134:329–340, 2008.

[14] C. Ramanathan et al. mtor signaling regulates central and peripheral circadian clock function. *PLoS Genetics*, 14:e1007441, 2018.

[15] M. Romon et al. Circadian variation of diet-induced thermogenesis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 57:476–480, 1993.

[16] C. J. Morris et al. The human circadian system has a dominating role in causing the morning/evening difference in early diet-induced thermogenesis. *Obesity*, 23:2053–2058, 2015.

[17] L. C. Ruddick-Collins et al. Circadian rhythms in resting metabolic rate account for apparent diel differences in the thermic effect of food. *American Journal of Clinical Nutrition*, 116:969–981, 2022.

[18] O. Lindgren et al. Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 94:2887–2892, 2009.

[19] Y. Yu et al. Circadian secretion rhythm of GLP-1 and its influencing factors. *Frontiers in Endocrinology*, 13:1106382, 2022.

[20] M. Badawy et al. Secretion of glucagon, GLP-1 and GIP may be affected by circadian rhythm. *BMC Endocrine Disorders*, 24:39, 2024.

[21] D. A. Schoeller, L. K. Cella, et al. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *Journal of Clinical Investigation*, 100:1882–1887, 1997.

[22] D. E. Cummings et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50:1714–1719, 2001.

[23] H. Kuroda et al. Metabolic state switches between morning and evening in association with circadian clock in people without diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 13:1496–1508, 2022.

[24] G. Kelly et al. Eating breakfast and avoiding late-evening snacking sustains lipid oxidation. *PLoS Biology*, 18:e3000622, 2020.

[25] A. Zarrinpar, A. Chaix, S. Yooseph, and S. Panda. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metabolism*, 20:1006–1017, 2014.

[26] C. A. Thaiss et al. Diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host. *Trends in Immunology*, 36:523–531, 2015.

[27] P. Crosby et al. Bile acid metabolism and circadian rhythms. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 318:G1007–G1019, 2020.

[28] Z. W. Guan et al. Disrupted diurnal oscillation of gut-derived short-chain fatty acids in humans. *Chronobiology International*, 38:1–7, 2021.

[29] C. B. Anea et al. Circadian regulation of cardiovascular function. *Circulation Research*, 110:1104–1117, 2011.

[30] D. J. Skene et al. Daytime eating during simulated night work mitigates changes in cardiovascular risk factors and heart rate variability. *Nature Communications*, 16:2861, 2025.

[31] G. F. Salles et al. Prognostic impact of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: ABC-H meta-analysis. *Hypertension*, 67:693–700, 2016.

[32] C. Okada et al. The association of having a late dinner or bedtime snack and skipping breakfast with overweight in japanese women. *Journal of Obesity*, page 2439571, 2019.

[33] C. Gu et al. Late dinner impairs glucose tolerance and promotes fat oxidation in healthy volunteers: A randomized crossover clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(10):e3942–e3955, 2020.

[34] M. Garaulet et al. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *International Journal of Obesity (London)*, 37(4):604–611, 2013.

[35] J. Almuwais et al. Are large dinners associated with excess weight, and does eating a smaller dinner achieve greater weight loss? a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 120(7):681–700, 2018. Includes data from Jakubowicz 2013.

[36] D. Jakubowicz et al. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring)*, 21(12):2504–2512, 2013.

[37] S. Cienfuegos et al. Effects of 4- and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: A randomized controlled trial in adults with obesity. *Cell Metabolism*, 32(3):366–378.e3, 2020.

[38] D. Liu et al. Randomized controlled trial for time-restricted eating in overweight and obese young adults. *iScience*, 25(8):104723, 2022.

[39] D. A. Lowe et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity. *JAMA Internal Medicine*, 180(11):1491–1499, 2020.

[40] N. Vujovi'c et al. Late isocaloric eating increases hunger, decreases energy expenditure, and modifies metabolic pathways in adults with overweight and obesity. *Cell Metabolism*, 34(10):1486–1498.e7, 2022.

[41] T. J. Carabuena, H. L. Boege, and M. P. St-Onge. Delaying meal times reduces fat oxidation: a randomized, crossover, controlled feeding study. *Obesity*, 30:2250–2259, 2022.

[42] P. M. Suter, E. H"asler, and W. Vetter. Effects of alcohol on energy metabolism and body weight regulation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81:284–287, 2005.

[43] J. J. Shelmet, G. A. Jr. Reichard, C. L. Skutches, et al. Ethanol causes acute inhibition of carbohydrate, fat, and protein oxidation and stimulates lipid synthesis in humans. *New England Journal of Medicine*, 327:916–923, 1992.

[44] I. W. K. Kouw, A. M. Holwerda, J. Trommelen, et al. Protein ingestion before sleep increases overnight muscle protein synthesis rates in healthy older men: a randomized controlled trial. *Journal of Nutrition*, 147:2252–2261, 2017.

[45] J. M. Joy, R. M. Vogel, K. S. Broughton, et al. Daytime and nighttime casein supplements similarly increase muscle size and strength in response to resistance training earlier in the day. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15:24, 2018.

[46] D. Jakubowicz, J. Wainstein, B. Ahr'en, et al. Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 38(10):1820–1826, 2015.

[47] D. Jakubowicz, J. Wainstein, B. Ahr'en, et al. High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily hyperglycaemia in type 2 diabetic patients: a randomised clinical trial. *Diabetologia*, 58(5):912–919, 2015.

[48] D. Bitsanis, K. Giannakou, E. Hadjimbei, and S. Chrysostomou. Circadian alignment of food intake and glycaemic control by time-restricted eating: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2023.

[49] X. Li et al. Time-restricted eating improves glycemic control in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis and systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(15):7310, 2024.

[50] T. Che, C. Yan, D. Tian, et al. Time-restricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Nutrition & Metabolism*, 18:88, 2021.

[51] S. Haldar, S. C. Chia, J. Tan, et al. High or low glycemic index meals at dinner result in greater postprandial glycemia compared with breakfast. *Clinical Nutrition*, 39(12):3642–3648, 2020.

[52] G. K. W. Leung, C. E. Huggins, and M. P. Bonham. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: a crossover trial in healthy volunteers. *Clinical Nutrition*, 38(1):465–471, 2019.

[53] R. Sakai et al. Late-night-dinner is associated with poor glycemic control in people with type 2 diabetes: The kamogawa-dm cohort study. *Endocrine Journal*, 65(4):395–402, 2018.

[54] E. Okada et al. Effect of a 2-hour interval between dinner and bedtime on glycated hemoglobin levels. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 2019.

[55] E. Chatzistamatiou et al. Nocturnal hypertension and circadian blood pressure variation. *Journal of Hypertension*, 2025.

[56] K. Shinohara et al. Effects of a high salt diet on blood pressure dipping and implications on hypertension. *Frontiers in Physiology*, 2023.

[57] Q. Xiao et al. Chrono-nutrition and blood pressure. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2025.

[58] L. J. Appel et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *New England Journal of Medicine*, 1997.

[59] K. Kario et al. Impaired daytime urinary sodium excretion impacts nighttime blood pressure and dipping in older subjects. *Nutrients*, 12(7):2013, 2020.

[60] L. M. Morgan et al. Postprandial lipemia is influenced by time of day. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2022.

[61] S. Almoosawi et al. Time-of-day of energy intake and postprandial lipemia. *Nutrition Research Reviews*, 2021.

[62] N. J. Gupta et al. Time-of-day and meal size effects on clinical lipid markers in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2021.

[63] H. J. Chen et al. Energy intake at different times of the day and LDL cholesterol. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2019.

[64] K. Panagiotou et al. Effect of time-restricted eating on cardiometabolic risk factors. *Nutrients*, 16(21):3700, 2024.

[65] B. Yan et al. Intermittent fasting strategies on body weight and cardiometabolic risk factors. *BMJ*, 2025.

[66] M. J. Wilkinson et al. Ten-hour time-restricted eating reduces blood pressure and atherogenic lipids in metabolic syndrome. *Cell Metabolism*, 2020.

[67] F. M. Sacks et al. Dietary fats and cardiovascular disease. *Circulation*, 2017.

[68] C. A. Crispim, I. Zalcman, M. D'attilo, et al. Relationship between food intake and sleep pattern in healthy individuals. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 7(6):659–664, 2011.

[69] E. C. Jansen, G. L. Dunietz, C. H. Tseng, et al. Associations between bedtime eating or drinking, sleep duration and wake after sleep onset. *British Journal of Nutrition*, 126(10):1489–1496, 2021.

[70] D. Duan, A. Yoshida, A. Hirano, et al. Effects of dinner timing on sleep stage distribution and EEG power spectrum in healthy volunteers. *Nature and Science of Sleep*, 13:1071–1083, 2021.

[71] A. Afaghi, H. O'Connor, and C. M. Chow. High-glycemic-index carbohydrate meals shorten sleep onset. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(2):426–430, 2007.

[72] C. Drake, T. Roehrs, J. Shambroom, and T. Roth. Caffeine effects on sleep taken 0, 3, or 6 hours before going to bed. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 9(11):1195–1200, 2013.

[73] C. Gardiner, J. Weakley, L. M. Burke, et al. The effect of caffeine on subsequent sleep: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 69:101764, 2023.

[74] I. O. Ebrahim, C. M. Shapiro, A. J. Williams, and P. B. Fenwick. Alcohol and sleep i: effects on normal sleep. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37(4):539–549, 2013.

[75] M. P. St-Onge, A. Mikic, and C. E. Pietrolungo. Effects of diet on sleep quality. *Advances in Nutrition*, 7(5):938–949, 2016.

[76] Y. Fujiwara, A. Machida, Y. Watanabe, et al. Association between dinner-to-bed time and gastro-esophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*, 100(12):2633–2636, 2005.

[77] O. M. Buxton, S. W. Cain, S. P. O'Connor, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Science Translational Medicine*, 4(129):129ra43, 2012.

[78] K. Spiegel, R. Leproult, and E. Van Cauter. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354(9188):1435–1439, 1999.

[79] S. Taheri, L. Lin, D. Austin, T. Young, and E. Mignot. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Medicine*, 1(3):e62, 2004.

[80] M. M. Mamerow et al. Dietary protein distribution positively influences 24-h muscle protein synthesis in healthy adults. *Journal of Nutrition*, 2014.

[81] J. L. Areta et al. Timing and distribution of protein ingestion during prolonged recovery from resistance exercise alters myofibrillar protein synthesis. *Journal of Physiology*, 2013.

[82] D. K. Layman et al. Defining meal requirements for protein to optimize metabolic roles of amino acids. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2015.

[83] D. R. Moore et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance

exercise in young men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2009.

[84] T. A. Churchward-Venne et al. Leucine supplementation of a low-protein mixed macronutrient beverage enhances muscle protein synthesis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2014.

[85] T. A. Churchward-Venne et al. Supplementation of a suboptimal protein dose with leucine or essential amino acids. *Journal of Nutrition*, 2012.

[86] H. J. Leidy et al. Beneficial effects of a higher-protein breakfast on appetite, satiety and evening snacking. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2013.

[87] T. Snijders et al. Protein ingestion before sleep increases muscle mass and strength gains during resistance training. *Journal of Nutrition*, 2015.

[88] J. Trommelen and L. J. C. van Loon. Pre-sleep protein ingestion to improve the skeletal muscle adaptive response to exercise training. *Nutrients*, 2016.

[89] J. Stutz et al. Effects of evening exercise on sleep in healthy participants. *Sports Medicine*, 2019.

[90] T. Yue et al. Different intensities of evening exercise on sleep in healthy adults. *Nature and Science of Sleep*, 2022.

[91] R. Jäger et al. International society of sports nutrition position stand: Protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2017.

[92] A. A. Aragon and B. J. Schoenfeld. Nutrient timing revisited. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2013.

[93] R. W. Morton et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of protein supplementation in resistance training. *British Journal of Sports Medicine*, 2018.

[94] E. A. Nunes et al. Systematic review and meta-analysis of protein intake to maximize resistance training-induced gains in muscle mass and strength. *Nutrition Reviews*, 2022.

[95] C. A. Thaiss, D. Zeevi, M. Levy, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*, 159:514–529, 2014.

[96] N. T. Baxter, A. W. Schmidt, A. Venkataraman, et al. Dynamics of human gut microbiota and short-chain fatty acid production after dietary fiber intervention. *mBio*, 10:e02566–18, 2019.

[97] R. M. Voigt, K. C. Summa, C. B. Forsyth, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLoS One*, 9:e97500, 2014.

[98] T. R. Dmytriv, N. Matiashova, L. Ostapchenko, et al. Intestinal barrier permeability: the influence of gut microbiota, diet and lifestyle factors. *Frontiers in Physiology*, 15:1380713, 2024.

[99] D. S. M. Nascimento, M. S. Shimano, A. M. Corsini, et al. Can diet alter the intestinal barrier permeability in healthy individuals? *Nutrients*, 16:1871, 2024.

[100] M. C. Collado, P. A. Engen, C. Bandín, et al. Timing of food intake impacts daily rhythms of human salivary microbiota: a randomized, crossover study. *Obesity*, 26:931–939, 2018.

[101] J. Viljakainen, L. Korkalo, J. Jaakkola, et al. Meal regularity plays a role in shaping the saliva microbiota profile in adolescents. *Nutrients*, 12:1139, 2020.

[102] J. A. Deaver, S. Y. Eum, and M. Toborek. Circadian disruption changes gut microbiome taxa and functional gene composition. *Frontiers in Microbiology*, 9:737, 2018.

[103] G. den Besten, K. van Eunen, A. K. Groen, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*, 54:2325–2340, 2013.

[104] P. Portincasa, L. Bonfrate, M. Vacca, et al. Gut microbiota and short-chain fatty acids: Implications in glucose metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 23:1105, 2022.

[105] StatPearls Publishing. Elimination half-life of drugs, 2024.

[106] J. Lykkesfeldt et al. The pharmacokinetics of vitamin c. *Nutrients*, 2019.

[107] S. M. O'Byrne and W. S. Blaner. Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology. *Journal of Lipid Research*, 2013.

[108] NIH Office of Dietary Supplements. Vitamin a — health professional fact sheet, 2025.

[109] NIH Office of Dietary Supplements. Vitamin d — health professional fact sheet, 2025.

[110] Province of British Columbia. Vitamin d testing guideline, 2024.

[111] J. C. Chuang et al. 2r,4′ r,8′ r-α-tocopherol in humans. *Advances in Nutrition*, 2011.

[112] P. Mladěnka et al. Vitamin k – sources, physiological role, kinetics. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021.

[113] M. Levine et al. Vitamin c pharmacokinetics in healthy volunteers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996.

[114] C. M. E. Tallaksen et al. Kinetics of thiamin and thiamin phosphate esters in humans. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1993.

[115] J. L. Martel et al. Vitamin b1 (thiamine), 2024. StatPearls.

[116] Medscape. Riboflavin deficiency overview, 2022.

[117] S. E. Rosenbaum et al. Pharmacokinetics of an immediate-release niacin formulation. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1999.

[118] A. L. Bjørke-Monsen et al. Vitamin b6: a scoping review for nordic nutrition recommendations 2022. *Food & Nutrition Research*, 2023.

[119] World Health Organization. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status, 2015.

[120] MedlinePlus. Vitamin b12, 2023.

[121] Manchester University NHS FT. Potential for biotin interference in immunoassays, 2018.

[122] R. Bitsch et al. Studies on bioavailability of oral biotin doses for humans. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 1989.

[123] Linus Pauling Institute. Pantothenic acid, 2024. Oregon State University.

[124] J. P. Schuchardt and A. Hahn. Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium. *Nutrients*, 2017.

[125] J. P. Chouraqui et al. Dietary approaches to iron deficiency prevention in infants and toddlers. *Nutrients*, 2022.

[126] NIH Office of Dietary Supplements. Calcium fact sheet for health professionals, 2025.

[127] NIH Office of Dietary Supplements. Magnesium fact sheet for health professionals, 2022.

[128] N. U. Stoffel et al. Iron absorption from oral supplements given on consecutive versus alternate days. *Lancet Haematology*, 2017.

[129] NIH Office of Dietary Supplements. Iron fact sheet for health professionals, 2024.

[130] NIH Office of Dietary Supplements. Zinc fact sheet for health professionals, 2022.

[131] NIH Office of Dietary Supplements. Copper fact sheet for health professionals, 2022.

[132] NIH Office of Dietary Supplements. Selenium fact sheet for health professionals, 2024.

[133] NIH Office of Dietary Supplements. Iodine fact sheet for health professionals, 2024.

[134] NIH Office of Dietary Supplements. Potassium fact sheet for health professionals, 2022.

[135] NIH Office of Dietary Supplements. Chromium fact sheet for health professionals, 2022.

[136] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Ocebm levels of evidence, version 2.1, 2011.

[137] Gordon H. Guyatt, Andrew D. Oxman, Gunn E. Vist, Regina Kunz, Yngve Falck-Ytter, Pablo Alonso-Coello, Holger J. Schünemann, and GRADE Working Group. Grade guidelines 1: introduction—grade evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4):383–394, 2011.