

영양 측면에서 본 포유동물의 하루 변동 특성과 代謝 리듬

朴 英 肅 · 牟 壽 美

서울대학교 가정대학 식품영양학과
(1984년 3월 26일 접수)

Circadian Rhythm and Metabolism in Mammals in the Aspects of Nutrition

Young-Sook Park and Su-mi Mo

Department of Food and Nutrition, College of Home Economics, Seoul National University
(Received March 26, 1984)

Abstract

Since organisms have their rhythms by synchronizing the changes of periodic external circumstances and maintaining the integration of internal ones, circadian rhythm which affects to ingestion, digestion and metabolism of nutrients in the body, is important and interesting to discuss in the field of nutritional science. Also it is a serious public health problem that various night-shift jobs are increasing now a days. Therefore authors wish to understand the properties of circadian rhythm and the rhythms of metabolic activities.

서 론

유기체의 여러가지 생리현상과 행위에는 리듬이 있다. 이 리듬은 생물시계의 조절에 따라 변화하며 대개 지구물리적 주기와 일치한다. 이중에서 가장 알려져 있는 것이 하루 변동(circadian rhythm)이라 할 수 있다.

Circadian이란 'about a day'란 뜻으로 하루 변동은 하루를 주기로 하여 일어나는 생물적 변화의 리듬이라 하겠다. 그러나 내인성 진동(endogenous oscillation)에 의한 생물적 변화의 리듬을 뜻하며, 호흡과 같은 생물적 진동에 의한 것과는 구별된다. 유기체는 주기적인 외부 환경의 변화에 동기화(synchronization)하는 한편 내부 환경의 통합을 이루면서 하루 변동을 조절하므로, 하루 변동은 체내 homeostasis와 밀접한 관련이 있다. 우리 몸에서 하루 변동과

연관있는 기본적 임상지표는 혈압, 혈액 성분, 노증 성분, 체온, 기분, 수행능력 등을 들 수 있는데¹⁾, 밤낮 주기에 따라 이들의 리듬이 생기므로 투약이나 수술 효과 측면에서 임상적으로 중요하다. 또한 전기 이용과 비행기 여행의 증가로 밤낮의 주기가 방해받고, 야간근무를 하는 공장이나 병원, 컴퓨터실, 군인, 경비원 등의 직장이 늘어났다. 미국의 경우 남자 근로인의 27%와 여자 근로자의 16%가 밤낮 윤번제의 직장을 가진 것으로 보고 되었는데²⁾ 이들의 생체 리듬이 보건상 문제가 된다.

생리기능과 밀접한 하루 변동은 영양소의 섭취와 소화, 대사와 상관이 크므로 영양학 영역에서도 중요하고 흥미있는 논의의 대상이다. 따라서 여기서 하루 변동의 특성을 이해하고 대사활동에서의 하루 변동을 살펴봄으로써, 건강을 유지하기 위한 식생활 영위에 도움이 되도록 한다.

하루 변동의 특성

1. 시간적 순서와 free-run

유기체의 여러 구조와 기능은 밤낮에 따른 리듬을 보이며 이는 정상조건에서 서로 분명히 다른 양상관계를 유지한다. 즉 일정한 시간적 순서(temporal order)가 있다. 예를 들면 다소의 개인차나 나날의 차가 있긴 하지만 혈액의 구성성분들은 시간에 따라 일정한 리듬을 보인다³⁾.

한편 유기체는 빛이나 소리, 온도등의 환경적 자극이 없는 상태에서도 24 시간에 유사한 리듬을 계속한다. 즉 환경에 대한 시계(zeitgeber)에 따라 동기화되어 리듬이 변하지만, 환경에서 격리되면 유기체내의 조절자(pacemaker)에 의해 자체 빈발로 free-run한다. Aschoff와 Wever⁴⁾는 환경에 노출시 24 시간 주기의 리듬과 격리 후 25.3 시간의 빈발로 free-run함을 보고하였다.

사람의 생물시계가 25.3 시간을 주기로 한다면, 24 시간 하루에 맞도록 생물시계는 약 1 시간을 단축 조절됨을 알 수 있다. 흔히 월요병이라는 것도 생물시계대로 주말을 보낸 후 한꺼번에 단축 조절해야 하기 때문이다.

2. 내부 양상관계의 변화

여러 생체리듬은 환경에 노출 혹은 격리되었을 때 유사하게 유지되기도 하고 변화되기도 한다⁴⁾. 이같이 다른 양상관계를 보임은 이들이 하나의 진동자(oscillator)에 의한 직접적인 인과관계의 결과가 아니고 여러 진동자에 의한 것임을 추측케 한다.

어떤 진동자가 작용하는지에 관해, Moore-Ede⁵⁾는 조절자를 X (체온 추진적)와 Y (휴식과 활동주기 추진적)의 두 가지로 구분하고, 여러 생리적 변수들은 이 중 어느 하나에 결속되어 있으며, 두 가지가 각 조직의 이차적 진동자에게 지시한다고 제안하였다 (Fig.1). 포유동물은 전면 시상하부에 있는 suprachiasmatic nucleus(SCN)이 X 조절자로 여겨지며 Y 조절자는 아직 확실하지 않다. 두 가지는 독자적 기능을 갖지만 짝할 경우에 X가 Y에 짝하는 힘이 그 반대일 때보다 4 배 크다고 한다.

하루 변동의 양상은 日照時間의 변화, 전기적 자극, 카페인 등의 화학물질에 의해 지연이나 단축됨이 증명되었다¹⁾. 아침의 커피 한잔이 정신을 맑게 함은 이 까닭이다. 이 지연과 단축의 최대는 2 시간 정도이며, 사람은 약 25 시간인 free-run주기를 기준하여 23 내

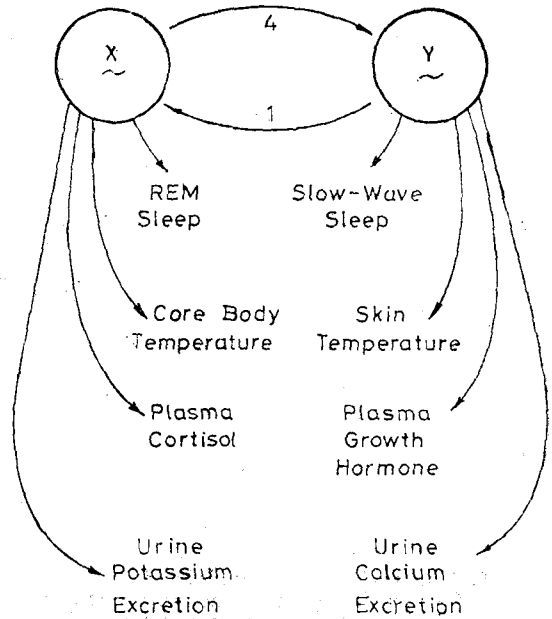


Fig. 1. Two groups of rhythms appear to be driven by separate pacemakers.

지 27 시간의 범위가 가능하며, 24 시간 하루와 동기화하면 1 시간의 단축과 3 시간의 지연이 허용될 수 있을 것이다. 따라서 우리의 적응이 시간을 당기는 것 보다 늦추는 것이 용이하다는 것이다.

3. Circadian 시스템의 모델

환경이 조절자와 생체 리듬에 어떻게 영향을 주는지를 몇 가지 모델로 살펴 볼 수 있다.

Menaker⁶⁾가 제시한 모델에서 (Fig. 2), 모델 I은 단일 진동자 시스템으로서 독자적 리듬을 가진 세포가 외부 자극을 받아 수동적으로 추진진동자를 이루면 이것이 다른 세포를 자극하고 또 다른 세포도 수동적 연쇄 반응해 나가는 형태이다. 모델 II와 III은 복수 진동자 시스템인데, II는 I에서와 같지만 수동적 연쇄 반응대신 독자적 리듬을 가진 다른 세포에게 리듬의 변화를 일으키게 하는 형태이다. 반면 III은 여럿의 독자적 리듬을 가진 세포가 같이 외부 자극에 진동되고, 서로 공명하는 형태이다. 포유동물은 신경이나 내분비계에서의 화학적 중간물이 진동하여 환경에 덜 민감한 진동자들을 동기화하는, 복수진동의 구조를 갖는 것으로 보이지만 II와 III 중 어느 형태인지 명확하지 못하고 있다.

포유동물의 X 조절자인 SCN을 중심으로 내인성 신경진동 시스템을 제시한 Moore⁷⁾는 빛이 눈의

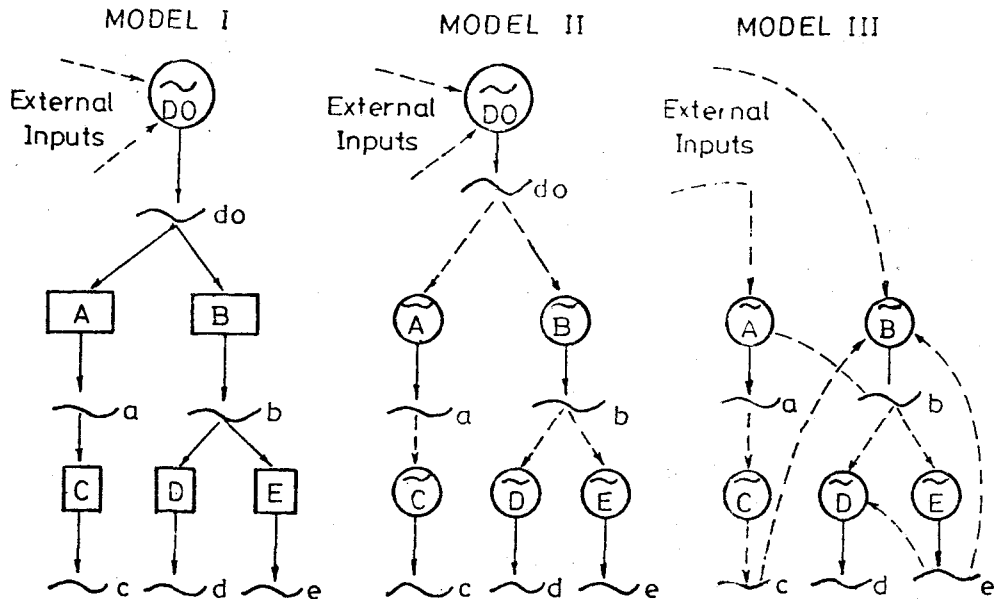


Fig. 2. Three alternative models of the mammalian circadian timing system. The symbol \ominus represents an active cellular unit capable of maintaining a self-sustained oscillation with its own independent period; \square represents a cellular unit that responds passively to an oscillating driving force; \sim indicates the oscillating concentration of a chemical mediate; \rightarrow indicates the entrainment of a self sustained oscillator by a phase-response mechanism; and \rightarrow is the direction of flow of passive responses to an oscillating driving force.

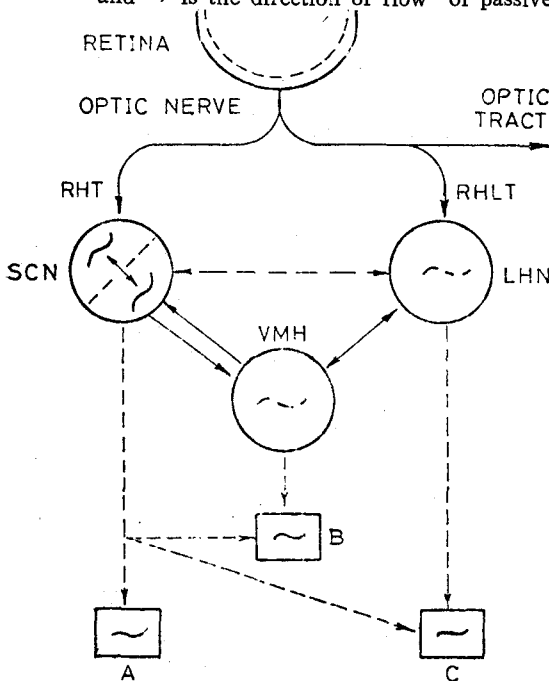


Fig. 3. Conceptualization of the organization of the SCN circadian system in the rat. SCN is a circadian oscillator. VMH and LHN are putative oscillators. A, B and C represent secondary, passive circadian oscillating system. Solid lines indicate established connections; interrupted lines indicate either connections for which there is some evidence or proposed connections.

retina를 통해 들어오면 주된 시각 통로인 retinohypothalamic tract으로 전해져 SCN을 진동시킨다고 하였다(Fig. 3).

4. 내부의 반동기화(Desynchronization)

리듬의 빈발이 안정되지 못하고 계속적으로 다르게 된 상태를 반동기화라 한다. 자발적이건 강제적이건 내부 반동기화는 여러 독자적 리듬 사이의 상호작용이 혼란됨을 표시하며, 주로 조작된 환경에 의해 생긴다. 한 예로 정상으로 수면과 체온은 거의 같은 주기를 갖는데 환경에서 격리 후 18일이 지나자 갑자기 반동기화하여 수면 주기가 길어지면 체온 주기가 짧아지고 혹은 그 반대의 경우가 보고되었다⁴⁾. 이 반동기화는 수면과 체온의 리듬이 서로 다른 종류의 진동자에 의해 조절되는 까닭이라 추측된다.

5. 조절자

SCN이 일차적 진동자인 X 임은 앞서도 언급하였으며 다른 연구도 이를 뒷받침 한다^{8,9)}. SCN의 포도당 소비와 빛의 유무가 서로 함수적이었고, SCN의 진동시 acetylcholine이 빛의 인식과정에 중계 역할을, serotonin은 내재적 조절자를 조절하는 역할을 함이 추측되었다.

보통 음식과 물의 급여를 제한하면 여러 내분비계 리듬에 변화가 생기는데, SCN을 제거한 경우에도 같은 변화를 보이므로 급식과 관련된 리듬을 변화시키는 진동자는 SCN외의 어떤 것이라 보여진다^{10,11}. 즉 VMN(ventromedial nucleus)이 급식에 의존하는 조절자로 추측되지만 보다 깊은 연구가 있어야겠다.

참새에서 송과선이 조절자로 알려졌는데 송과선 효소인 serotonin N-acetyltransferase의 활성이 정상시 낮보다 밤에 높고, 연속된 빛에 노출시 낮아져서 melatonin 방출량이 감소하고 생체 리듬이 점점 폭이 줄고 사라졌다한다¹². 즉 송과선은 melatonin합성 장소로서 photoreceptor와 내인성 진동자를 포함하는 것이다.

Njus 등¹⁴은 생물시계의 열쇠가 막에 있다고 한다. 빛이 막의 photoreceptor에 의해 혹은 다른 곳의 photoreceptor가 홀몬에 자극에 의해 이온변화율(ion gradient)이 영향받아 막의 분자성분의 분포를 조절하고, 따라서 이온 이동에 영향을 주게된다는 주장이다. 막의 분자성분 재분포 과정은 매우 느리므로 하루 변동의 조절이 더딘 점과 일치한다. 비록 막의 이온 이동이 생물시계의 열쇠가 되는 기전은 잘 이해되지 못하지만 세포내 이온, 주로 K⁺의 농도에 따라 생물시계가 영향받으며 organelle막과 plasma 막이 같이 협력하여 K⁺진동을 만든다고 한다. 비교적 일정한 리듬을 갖는 것은 세포내 K⁺농도가 높으므로 낮은 세포외의 K⁺농도 변화가 큰 영향이 되지 않는 점으로 설명하겠다.

대사의 리듬

1. 혈당량

포유동물은 하루에 활동기간과 휴식기간을 나누어 활동기간에만 급식을 한다. 이같은 급식의 순환적 형태에 따라 여러 생리적, 생화학적 변수의 리듬이 생긴다.

쥐에서는 활동기간인 밤 동안 지방 합성과 (+)에너지를 균형이 유지되고 낮에는 지방 이동과 (-)에너지를 균형이 생긴다. 사람에서도 혈당량이 활동기간의 시작인 새벽부터 상승하기 시작하여 정오에 최고를 이루고 이른 새벽에 최저로 감소하였다. 인슐린 함량도 혈당보다 약간 늦게 나란히 변화되었다(Fig. 4). 이와 연관되어, 오후의 간 포도당 방출에의 cortisol 량 감소라든지 근육의 포도당 uptake 감소, 지방 이용의 증가가 보고되었다¹⁵.

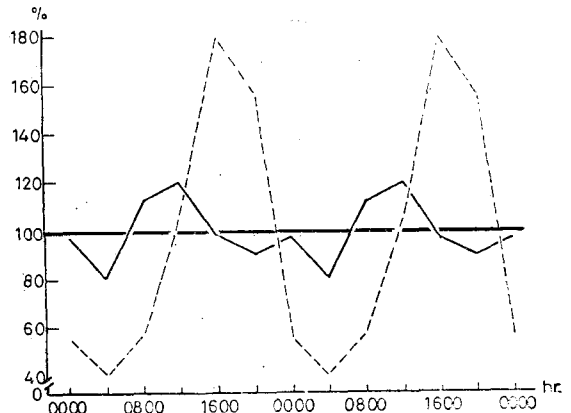


Fig. 4. Serum glucose(solid line) and IRI Leveles(dotted line) represented in relative curves during 2 circadian periods.

Garlick 등¹⁰은 80 g의 단백질과 2,000 kcal의 열량을 12시간에 걸쳐 계속 주사한 후 남은 12시간동안은 공복상태로 열량대사를 연구하였다(Table 1). 열량의 산화는 낮 동안 활발하고, 단백질의 비율은 낮과 밤이 27%와 13%로서 섭취한 단백질의 대부분은 낮 동안 산화하나 약 28%만 저장되었다가 밤에 gluconeogenesis를 통해 열량으로 쓰였다. 반면 다른 영양소의 비율은 밤낮의 차이가 별로 없었으므로 밤 동안 혈당의 감소가 기대된다.

인슐린은 혈당과 관련되어 변하고 이때 미주신경(vagus)이 인슐린 분비 조절에 역할하는 것으로 추측된다¹⁵.

2. 글리코겐 대사

아침 8시와 정오 사이에 간 글리코겐 함량은 최대에 이르고 자정에는 최저로 감소하는데¹⁷, 이 리듬

Table 1. Energy metabolism during 24 hrs infusion of (14C) leucine

	Day	Night	Total
	per 12 hrs		per 24 hrs
Dietary intake (mJ±SD)	6.79 ±0.95	0	6.79 ±0.95
Oxygen uptake (moles±SD)	8.21 ±0.45	6.61 ±0.77	14.82 ±0.99
Energy expenditure (mJ)	3.72	3.00	6.72
Energy from protein (mJ)	1.02	0.39	1.41

에 좌우된다. 이 두 효소는 빛에 의한 영향보다 급식에 의존하며 VMH를 자극하면 phosphorylase a의 활성이 증가하고 lateral hypothalamus (LH)를 자극하면 glycogen synthetase의 활성이 증가하였다.

한편 근육 글리코젠은 오후 4시에 최저수준과 새벽 4시에 최고수준을 보였다¹⁵⁾. 간 글리코젠은 혈당 공급때문에 밤 동안 그 함량이 감소하는 반면, 근육 글리코젠은 활동이 없는 밤 동안 높은 수준을 보이는 것으로 설명될 수 있다.

3. 소장의 이당류

소장 상피세포에 있는 maltase, sucrase, lactase 등의 이당류 분해효소의 활성이 리듬을 가지고 변함이 발견되었다¹⁸⁾. 이 리듬은 낮에 활성이 크고 밤에 감소한다 하며 빛의 영향보다 급식에 의존한다. 그러나 효소의 활성이 계획된 식사시간보다 1시간 먼저 상승하는 것으로 보아, 먹은 음식자체에 의한 것보다는 급식에의 기대가 효소활성을 상승시키는 것으로 보인다. 즉 장내의 이당류 분해효소는 생물시계와 관련이 있는 내인성 기전에 의해 조절이 이루어진다 함이 적절하다.

4. 알코올 대사

알코올을 섭취하면 그대로 혈액으로 흡수되어 순환하는데, 알코올이 혈액에 남아 있는 기간에 리듬이 있다. 아침 8시에 알코올의 혈중 농도가 가장 높고 오후 2시부터 자정까지 제거 속도가 빠른 것을 보았다¹⁹⁾. 알코올의 산화가 빨리 진행되는 시간에 술을 마신다면 이의 체내에 미치는 나쁜 영향이 경감될 수 있을 것이다.

5. 혈중 아미노산

사람 혈액의 글리콜은 잠자는 동안 가장 낮고 새벽부터 점점 상승하여 낮에 높게 되는데, 글리콜은 단백질 농도를 나타내므로 낮 동안 혈액이 농축된다고 하겠다²⁰⁾. 혈중의 여러 아미노산 중에서 비교적 고농도로 존재하는 glutamine, glycine, alanine, valine, serine 등은 리듬의 진폭이 크지 않지만 저농도로 존재하는 tyrosine, tryptophan, phenylalanine, methionine, cysteine, isoleucine 등은 리듬에 따라 함량이 크게 변한다.

Feign²¹⁾ 등은 식이와 활동을 일정히 했을 때 혈중 아미노산 농도가 정오에서 오후 8시 사이에 최고를 유지하며 새벽 4시에 최저가 되고, 계속적 급식시

에는 단백질 turnover 리듬이 사라진다 하였고, 또 수면시간을 완전히 뒤바꾸어 놓으면 새벽 4시에 최고 농도를 나타냈다¹⁷⁾. 따라서 혈중 아미노산의 하루변동은 수면 시간과 급식 형태에 영향받지만 체온의 주기나 신체 활동의 영향은 크지 않은 것으로 생각된다²²⁾.

이 리듬과 단백질 섭취량은 어떤 관계를 보이는지에 있어서, 혈중 아미노산 농도는 과잉의 단백질 섭취시 약간 증가는 하지만 리듬 형태는 유사하였고 단식시 노중 아미노산 배설량은 감소하지만 그 리듬 형태는 차이가 없었다²³⁾. 이것은 고단백 혹은 저단백식이 때 urea cycle의 효소 활성을 조절하여 배설을 증감시키는 때문이라 하였다.

아미노산의 산화는 활동기간 동안 크게 촉진되고 일부 체내에 저장되었다가 gluconeogenesis를 통해 밤 동안 열량으로 쓰인다고¹⁶⁾ 앞서 언급하였다(Table 2). 단백질의 합성은 활동기간에 활발하고, 그 분해는 밤낮이 비슷한 수준으로 나타났다. 실제 밤에 간에서의 단백질 분해는 증가하고 근육에서의 것은 감소하지만 간의 체구성 비율이 낮으므로 큰 차이를 주지 않는 것으로 보인다. Parsons 등¹⁸⁾도 amino-N flux 속도가 평균 $1.28 \pm 0.13 \text{ g N kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ 로서 아침에 비해 저녁에 44% 높고, amino-N 합성 속도도 평균 $5.4 \text{ g N kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ 로서 역시 저녁에 19%가 더 높다고 하였다. 반면 amino-N 분해 속도는 아침에 27%가 더 높다함으로써 앞의 것과 일치한다. 만약 단백질 합성을 촉진하는 약을 복용하는 오후 내지 저녁이 효과적임을 생각할 수 있다.

Table 2. Rates of protein metabolism^a derived from infusion of (¹⁴C) leucine

	Day	Night	Total
	g/12hr ± SD		g/24hr ± SD
Dietary intake	79 ± 2	0	79 ± 2
Oxidation	50 ± 8 ^b	19 ± 4	69 ± 7
Synthesis	129 ± 16 ^b	87 ± 25	216 ± 40
Break down	101 ± 16	107 ± 29	207 ± 40

^aRates of leucine metabolism were measured and converted to equivalent rates of protein metabolism on the assumption that protein contained 8% by weight of leucine. ^bDifference between day and night values was shown to be significant ($P < 0.001$) by paired test.

6. 신장의 리듬

신장에서의 노성분은 출생 후 4주부터 서서히 리

들을 보인다하며, 탄식시에도 리듬을 유지한다. 수분에 있어서 기상 후 바로 배설된 노는 농도가 진하고 그 다음 것은 묽는데²⁰⁾, 이는 밤새 혈액 속의 수분이 저장되어 노가 농축하지만 다음 것은 낮에의 준비로 혈액이 농축되어 수분이 노로 배설되기 때문이다. 여기서 사람은 아침 기상 전부터 낮을 기대하여 준비함을 알 수 있다.

노의 배설 속도는 밤에 가장 낮고 새벽이 되면 cortisol분비 상승으로 GFR을 증가시켜 배설이 커진다. 특히 정오와 오후 3시 사이와 밤 10시와 자정 사이에 가장 빠른 속도로 나타났다²³⁾. 하루 총 노량이 증가할 때는 밤보다 낮에 많아지도록 조절된다²⁴⁾.

노중 전해질 리듬에 관하여 Kawasaki 등²⁵⁾은 일본과 미국 여성을 대상으로 연구하였다(Fig.7). Na와 K, Cl, Cr 등의 노 중 함량은 오후에 더 높았고, 특히 Na과 Cl의 양은 일본여성에서 현저히 높았는데 이는 소금 섭취가 많은 데에 기인한다고 하였다. 한편 혈중 renin의 활성화와 혈중 aldosterone, 노중 aldosterone량은 낮 동안 저하했는데, 이 세 홀몬과 Na 배설을 연관해 보면 Na와 Cl의 배설이 높은 낮 동안 renin과 aldosterone이 저하함을 알 수 있다.

Creatine과 urea의 배설도 다른 전해질과 같이 밤에 감소하는 리듬형태를 보이는데²³⁾, 이는 밤새 urea 생성이 낮기 때문이다.

경로를 통해 영향을 미치고, 또 그 자체는 환경의 자극에 영향 받는다고 하겠다. 특히 시상하부의 SCN이 리듬을 만드는데 중요한 부위로 여겨지며 이것이 뇌의 vetinohypothalamic 신경섬유를 통해 자극받는 것으로 추측된다.

생체의 많은 조직은 내인성 리듬의 성질이 있고 여러 다른 기능과 동기화하여 생체의 homeostasis를 유지한다. 오늘날과 같이, 복잡하고 분업화하고 기계화된 생활에서 건강을 유지하려면 생체리듬을 지키는 것이 중요하다. 외부 환경이나 사회적 환경에 의해 신경계를 자극하면 결국 질병에 도달하게 된다

특히 영양면에서 볼 때 과거에는 영양소의 양과 질에 관심을 기울였지만, 다양하고 복잡한 오늘날은 식생활도 급변하여 규칙적인 식생활이나 식사 환경에 따른 생체의 대응 등의 생체 리듬과 식품 섭취와 영양을 관련하는 문제가 주목을 끌게 되었다.

하루 변동과 영양에 대해 생각해 보자. 우리 일상 생활은 어두워지면 잠을 자고 밝아오면 일어나도록 수면과 각성의 리듬이 있고, 따라서 식사의 리듬도 생기게 되었다. 그러나 산업화와 더불어 직업상 정상적인 활동과 휴식시간을 유지하지 못하거나 시간을 지켜 식사를 할 수 없는 사람이 많아지면서, 그들의 식생활의 문제가 드러나게 되었다. 이런 특수 근로인들은 자기 스스로가 건강을 의식할 것은 물론, 사회적으로도 근로인의 보건과 영양에 더욱 관심을 두어야 할 것으로 생각된다.

문 헌

1. Moore-Ede, M. C., Czeisler, C. A. and Richardson, G.S.: *N. Engl. J. Med.*, **309**(8) 469(1983)
2. Moore-Ede, M. C., Czeisler, C. A. and Richardson, G.S.: *N. Engl. J. Med.*, **309**(9) 530(1983)
3. 모수미: 현대생활과 가정학 (서울대학교 출판부 서울), (1982)
4. Aschoff, J. and Wever, R.: *Fed. Proc.*, **35** (12), 2326(1976)
5. Moore-Ede, M. C.: *Fed. Proc.*, **42**(11), 2802 (1983)
6. Menaker, M.: *Fed. Proc.*, **35**(12), 2326(1976)
7. Moore, R. Y.: *Fed. Proc.*, **42**(11), 2783(1983)
8. Gross, G., Mason, R. and Meojer, J.: *Fed.*

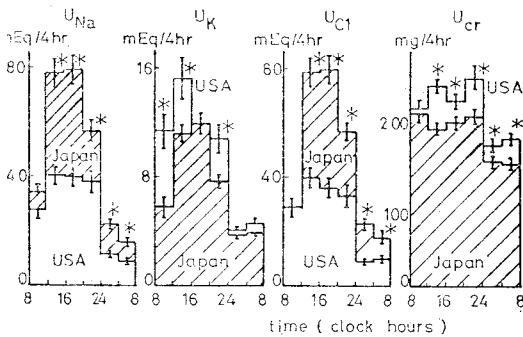


Fig. 5. Circadian rhythms of urinary excretion of sodium (μ Na), potassium (μ K), chloride (μ Cl) and creatine (μ -Cr) in Fukuokan and Minnesotan subjects.

결 론

인체의 많은 기능이 하루변동을 보여 주는데 단순히 습관이나 외적 환경이 리듬에 영향받아 생기는 것도 있지만 시상하부에 있는 circadian 시계가 여러

- Proc.*, **42**(11), 2790(1983)
9. Rusak, B. : *Fed. Proc.*, **38**(2), 2589(1979)
 10. Zatz, M. : *Fed. Proc.*, **38**(2), 2596(1979)
 11. Krieger, D., Hanser, H. and Krey, L. C. : *Sci.*, **197**, 398(1977)
 12. Zimmerman, N. and Menaker, M. : *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **76**, 999(1979)
 13. Deguchi, K. : *Nature*, **282**, 94(1979)
 14. Njus, D., Gooch, V. D., Mergenhausen, D., Sulzman, F. and Hastings, J. W. : *Fed. Proc.*, **35**(12), 2353(1976)
 15. Pessacq, M. T. and Gagliardino, J. J. : *Metabolism*, **24**, 737(1975)
 16. Garlick, P. J., Glugston, G. A., Swick, R. W. and Waterlow, J. C. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**, 1983(1980)
 17. Mills, J. M. : *Physiol. Rev.*, **46**, 125(1966)
 18. Parsons, H. G. et al. : *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **61**(1), 72(1983)
 19. Wilson, R., Newman, E. and Newman, H. : *J. Appl. Physiol.*, **8**, 556(1956)
 20. 黒田 嘉一郎 : 血液水分の研究(醫學書院, 東京) 210(1969)
 21. Feign, R. D., Beisel, R. W. and Waxmacher, R. W. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **24**, 327(1971)
 22. Wurtman, J. R., Chow, C. and Rose, C. M. : *Sci.*, **158**, 660(1969)
 23. Kawasaki, T., Uezono, K., Ueno, M., Omae, T., Matsuok, M., Haus, E. and Halberg, F. : *Acta Endoc.*, **102**, 246(1983)
 24. Minors, D. S. and Waterhouse, J. M. : *J. Physiol.*, **327**, 39(1982)