

令和元年6月12日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01723

研究課題名(和文) 光と運動による生体リズムの調節メカニズム

研究課題名(英文) Mechanism of circadian rhythms by light and physical exercise

研究代表者

山仲 勇二郎 (Yamanaka, Yujiro)

北海道大学・教育学研究院・准教授

研究者番号：20528343

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、高照度光下での運動による生物時計の調節メカニズムを明らかにすることであった。健康成人を対象に夜間に光を浴びながら異なる運動を行ない、夜間の光によるメラトニンの抑制作用が運動により増強されるかを検証した。その結果、光を浴びながら運動を行った条件では運動強度に関係なく唾液中メラトニン濃度は低照度条件と比較して有意に低い値を示した。本研究の結果から、運動の生物時計に対する作用は光の感受性を増強させることで光による生物時計の調節を促進する可能性が示唆されたが、運動強度には依存せず低強度の運動であっても光の作用を増強することが可能であることが推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの行動および生理機能には24時間で変動する生体リズムがあり、脳内の生物時計によって発振・制御されている。生物時計は主に高照度光によって調整されるが、高照度光と運動を組み合わせることで生体リズムを効率よく調節できることが報告されている。本研究の成果は、運動の生物時計に対する作用は光の感受性を増強させることで光による生物時計の調節を促進する可能性を示し、光を十分に得られない宇宙ステーションや極端な光環境下での生体リズムを整えるために運動が有効な手段となる可能性を示した。また、夜間に運動を行う際には光環境を考慮することが生体リズムの乱れ、その後の睡眠の質を維持するうえで重要であることを示した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of present study was to demonstrate the alternative mechanism for circadian clock regulation by exercise under bright light condition. In this study, we examined whether exercise under bright light condition increased melatonin suppression rate as compared to bright light alone. Healthy adult subjects performed a 40-min exercise at two different intensities (low-intensity exercise, high-intensity exercise) under bright light condition at night. As a result, nocturnal melatonin concentration was not significantly suppressed by 60-min exposure of bright light alone as compared to dim light. When the subjects performed low- and high-intensity exercise under bright light, the melatonin concentrations were significantly lower than that at the dim light. However, the melatonin suppression rate did not differ between the two exercise intensities. The present findings suggest that exercise may increase the direct effect of bright light on the human circadian pacemaker.

研究分野：時間生物学

キーワード：生物時計 メラトニン 生体リズム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトの行動や生理機能にみられる 24 時間リズム(概日リズム)は、脳内に存在するリズム発振中枢(生物時計)に制御されている。生物時計の周期を調節する因子を同調因子とよび、ヒトの生物時計は主に自然光(高照度光)を同調因子として 24 時間の環境周期への同調を達成する共に、生理機能を時間的に統合することでヒトが昼間に活動し、夜間に休息するのに最適な体内環境を調節する重要な役割を担っている。申請者は、光同調の困難な低照度環境下で睡眠時間帯を 8 時間前進させ、強制的に前進させたスケジュールで 4 日間生活させた際に覚醒時に自転車エルゴメーター運動(65-75%HRmax, 15 分インターバル運動を 2 時間/2 回/日)を負荷することで睡眠覚醒リズムの再同調が生じること、運動群では非運動群にくらべメラトニンリズムの位相後退が抑制されることを発見した(Yamanaka et al. Am J Physiol. 2010)。この結果は、厳密な生活スケジュールや運動といった社会的因子に対する反応性が、睡眠覚醒リズムとメラトニンリズム間では異なることを示唆し、運動は覚醒レベルを増加させることで睡眠覚醒リズムを制御する振動体の同調因子として作用することを明らかにした。さらに、申請者らは先行研究(Am J Physiol. 2010)と同様の実験スケジュールを用いて、覚醒時の光照度を約 5,000 ルクスの高照度光に設定し、高照度下での運動がメラトニンリズムと睡眠覚醒リズムの位相調節に与える影響を検証する実験を行った。その結果、高照度光下での運動により血中メラトニンリズムが速やかに位相前進し、8 時間前進した生活スケジュール下への再同調が促進されることを発見した。さらに、前進した睡眠時間帯での睡眠脳波を解析し、対照群では睡眠効率が実験開始時に比較し有意に低下したが、運動群では睡眠効率の低下は認められず、睡眠の質も維持されることを発見した(Yamanaka et al. Am J Physiol. 2014)。そして、運動を実施した時間帯が高照度光により生物時計の位相前進が生じる時間帯(朝方)であったことから、運動による交感神経活動の亢進が生物時計の光に対する反応性を増強した結果、光によるメラトニンリズムの位相変化が増強されるという仮説が浮上した。

### 2. 研究の目的

本研究では、運動により生じる様々な生理応答の内、運動に伴う交感神経活動の上昇が生物時計に与える影響を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究の被験者は、健康成人男女 6 名(男 1 名、女性 5 名)であった。被験者は、実験開始 2 週間前より腕時計型活動量計と自記式睡眠日誌を用いて睡眠覚醒リズム、就寝時刻と起床時刻を測定した。運動に伴う交感神経活動の上昇が生物時計に与える影響を明らかにするため、本研究では夜間のメラトニン抑制試験を実施し、低照度条件、高照度光条件、高照度光下で運動を行う運動条件とした。運動条件では、交感神経活動の上昇度の違いを検証するため、低強度運動と高強度運動の 2 条件を設定した。すべての被験者が、4 つの条件に参加した。実験順序はクロスオーバー法に準じて決定した。実験は、照度、温度湿度がコントロール可能な実験室内で行った。実験当日、被験者は平均就寝時刻の 4.5 時間前に実験室に来室し、平均就寝時刻まで実験室に滞在した。実験中は、自律神経活動を評価するため心拍変動を実験終了まで測定すると共に、唾液を 30 分間隔で採取し、後日唾液中メラトニン濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した。低照度条件では、被験者は 10 ルクス以下の低照度で安静に過ごした。高照度光条件では、就寝時刻の 1 時間前より 60 分間 1000 ルクスの光を照射した。運動条件では、高照度光を浴びながら固定式自転車で低強度あるいは高強度の運動を 40 分間行った。

### 4. 研究成果

光を浴びながら低強度・高強度運動を行った両条件では唾液中メラトニン濃度は低照度条件に比較して有意に低い値を示したが、運動強度の異なる 2 条件間には有意な差は認められなかった。心拍数の変化については、低強度運動と高強度運動では運動中の心拍数には有意な差が認められた。つまり、運動の生物時計に対する作用は光の感受性を増強させることで光による生物時計の調節を促進する可能性が示唆されたが、運動強度には依存せず低強度の運動であっても光の作用を増強することが可能であることが推測された。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

(英文)

1. Yamanaka Y, Motoshima H, Uchida K. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis differentially responses to morning and evening psychological stress in healthy subjects. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2019 Mar;39(1):41-47. doi: 10.1002/npr2.12042. (査読有)
2. Yamanaka Y, Yamada Y, Honma KI, Honma S. Cryptochrome deficiency enhances transcription but reduces protein levels of pineal Aanat *J Mol Endocrinol*. 2018 Oct 15;61(4):219-229. doi: 10.1530/JME-18-0101. (査読有)
3. Yamanaka Y, Honma S, Honma KI. Two Coupled Circadian Oscillators Are Involved in

Nonphotic Acceleration of Reentrainment to Shifted Light Cycles in Mice. J Biol Rhythms. 2018 Dec;33(6):614-625. doi: 10.1177/0748730418796300. (査読有)

(和文)

1. 山仲勇二郎. 睡眠障害が身体に影響を及ぼすメカニズム, 月刊保団連, 12(1283) 11-17 (2018) (査読なし)
2. 山仲勇二郎. 光環境と睡眠・概日リズムの基礎, 睡眠医療, 11(4)401-411(2017) (査読なし)
3. 山仲 勇二郎, 本間 研一. 【糖尿病・うつ・睡眠障害による負のトライアングル】 睡眠障害・うつ・糖尿病・身体疾患に及ぼす影響 睡眠障害が糖代謝に与える影響とそのメカニズム. 月刊糖尿病, 8(11) 74-81(2016) (査読なし)
4. 山仲 勇二郎. 生活環境と生物時計. 日本生気象学会雑誌, 53(2)69-81 (2016) (査読なし)

[学会発表](計 15 件)

A. 国際学会

1. Yamanaka Y. The role of physical exercise in the non-photic entrainment of the circadian system. The 9th Congress of Asian Sleep Research Society (ASRS). Japan (Sapporo) July 12 (2018)
2. Yamanaka Y. A novel animal model for Jet lag syndrome. Indian Society for Sleep Research 2017 conference. India (Goa) Sep 22 (2017)
3. Yamanaka Y, Hashimoto S, Honma S, Honma K. Recent advancing the two oscillator model of circadian system in humans. The 31th Sapporo Symposium on Biological Rhythms. Japan (Sapporo) Nov 10 (2016)
4. Yamanaka Y, Hashimoto S, Honma S, Honma K. Phase-adjustment of human circadian system by bright light and physical exercise. The 29th ISC Conference in Suzhou, China (Suzhou). Oct 27 (2016)

B. 国内学会

1. 山仲勇二郎. 生物時計を考慮した健康的な生活リズムをデザインするための基盤研究. 2018 年度日本生理学会北海道地方会総会, 札幌, 12月7日(2018).
2. 山仲勇二郎. 時間生物学を応用した効果的な運動・食事療法～心リハへの適用の可能性を探る～. 第 3 回日本心臓リハビリテーション学会北海道支部地方会, 札幌, 11月24日(2018)
3. 山仲勇二郎, 元島英雅, 内田健治. Circadian rhythm of salivary cortisol is associated with the HPA axis activity in response to acute psychological stress in healthy subjects. 第 25 回日本時間生物学会学術大会, 長崎, 10月21日(2018)
4. 奥山ちひろ, 山仲勇二郎. Effect of seasonal changes in circadian rhythm on glucose metabolism under normal living condition in healthy young subjects. 第 25 回日本時間生物学会学術大会, 長崎, 10月21日(2018)
5. 山仲勇二郎. 光環境と非光因子が睡眠・生物時計に与える影響～時間生物学からみた宇宙環境下での睡眠・生体リズム調整～. 第 63 回日本宇宙航空環境医学会, 福岡, 11月17日(2017)
6. 山仲勇二郎. 双極性障害における概日リズムの内的脱同調. 第 24 回日本時間生物学会学術大会, 大阪, 10月29日(2017)
7. 山仲勇二郎. 運動がヒト生物時計の光反応性に与える影響, 平成 29 年度(第 50 回)照明学会全国大会. 宮城, 9月6日(2017)
8. 山仲勇二郎. ヒト生物時計の構造と概日リズム制御機構, 第 55 回日本生気象学会大会. 札幌, 11月5日(2016)
9. 山仲勇二郎. 運動と生物時計, SICE ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2016. 大阪, 11月3日(2016)
10. 山仲勇二郎. 生物時計と睡眠～生体リズムを調節し質のよい睡眠を～, 第 8 回臨床睡眠医学学会サテライトシンポジウム. 神戸, 8月7日(2016)
11. 山仲勇二郎. 時間生物学の基礎と体力医学へのメッセージ, 第 18 回日本体力医学学会北海道地方会学術集会. 札幌, 4月23日(2016)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。