

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18590602
 研究課題名（和文） 種々の生活パターンにおける血圧・体温など生体諸変数の日内変動に関する研究Ⅳ
 研究課題名（英文） Research on circadian variations of biological variables, such as blood pressure, body temperature, etc. in different sleep-wake patterns Ⅳ.
 研究代表者
 上園 慶子（UEZONO KEIKO）
 九州大学・健康科学センター・教授
 研究者番号：00168618

研究成果の概要：これまで健康な男子大学生を対象にして冬季に研究した結果、睡眠時間を12時間後方へ遅らせると、測定項目の日内リズムに現れる反応の速度は項目ごとに大きな差があるため、項目間の結び付きが壊れること、同時に項目の反応速度は個人差が大きい事が判明した。今回、女子学生を増やし、春と秋に研究を繰り返した所、日内リズムの反応に及ぼす性別や季節の影響は少なかったが、秋季の方が春季より新しい時制への変位が速い項目が見られた。大学生は男女とも授業などで年中、生活時間が一樣であるため生体リズムが常に調整され、季節の影響は現れにくい、生体には季節の影響を受け易い項目があると考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,700,000	0	1,700,000
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	300,000	90,000	390,000
総計	3,500,000	540,000	4,040,000

研究分野：時間生物学

科研費の分科・細目：社会医学，公衆衛生学・健康科学

キーワード：睡眠覚醒リズム，日内リズム，スケジュールシフト，血圧，体温，コーチゾール，自覚的気分，性格

1. 研究開始当初の背景

現代は照明や活動量が夜間でも昼間と変わらず強く、昼夜の差が少なくなっており、海外旅行やシフト勤務などで強制的に睡眠-覚醒のリズムが変位される機会も多い。また、大学生は独居などにより、このような生活リズムの曖昧化や逆転、偏位を起こしやすく、休日の睡眠-覚醒パターンが逆転することも稀ではない。

現代人に多い“不眠症”や“体調不良”は生活リズムの変調も原因となることが考え

られるため、睡眠-覚醒パターンを強制的に動かすことによって生体諸変数の日内リズムに現れる変化に着目し、自他覚的所見との関係性を評価することを目的として研究を行ってきた。若年男性および少数の若年女性を対象とした前回までの研究(日内変動に関する研究Ⅰ,Ⅱ,及びⅢ)では、睡眠-覚醒のパターンをシフトさせた時、生体諸変数の日内リズムに現れる反応の速度は変数によって大きな差があり、そのため変数間の同調性が壊れること、同時に変数の反応速度は対象者

によって異なり、シフトに対する感受性は個人差が大きいことが示唆された。

2. 研究の目的

今回の研究（日内変動に関する研究IV）は睡眠-覚醒パターンを強制的に変えることによって生体諸変数の日内リズムに起こるリズム性の変化が性別や季節の影響をどの程度受けるかを明らかにすることを目的とした。このため春と秋に下記の測定を実施した。

3. 研究の方法

(1) 対象

女性の対象者数を増やし、昼行性生活パターンの健康成人男女のべ15名を対象にした。

1年目(18年度)は春季に8名(男性3名、女5名)を対象に実施した。(研究IV-1)

2年目(19年度)は秋季に7名(男性5名、女2名、内男性1名・女性1名は研究IV-1と同じ対象者)を対象に実施した。(研究IV-2)

表1 対象者のプロフィール

	対象者数	年齢(歳)		身長(cm)		体重(kg)	
		平均値 ± 標準偏差		平均値 ± 標準偏差		平均値 ± 標準偏差	
春 男子学生	3名	22.0 ± 1.0 (21~23)		174.3 ± 5.9 (168.6~180.4)		62.6 ± 3.7 (60.3~66.9)	
	女子学生	5名	23.6 ± 2.3 (21~27)	159.5 ± 2.8 (157~163.8)		57.7 ± 10.0 (48.8~69.5)	
秋 男子学生	5名	21.6 ± 1.7 (19~23)		168.3 ± 4.6 (163.2~173.5)		60.0 ± 4.6 (53.3~65.3)	
	女子学生	2名	22.5 ± 2.1 (21~24)	163.1 ± 8.2 (157.3~168.9)		65.0 ± 1.6 (63.9~66.1)	

(2) 方法

春季・秋季とも研究所内に、生活パターンを基準化した状態で72時間滞在し、生体諸変数の日内リズムを測定した。

生体リズムに影響をおよぼす環境因子や生活行動は下記のように一定化した。

① 就寝時間

- 通常の睡眠時間、00:00~07:00,
- 断眠の日(一晚中眠らない)、睡眠時間 0
- 睡眠時間を12時間シフト(逆転)、12:00~19:00

就寝中は必ず臥位、目が覚めていても就床とする

②活動時間 ①以外の時間は全て、必ず座位または立位、睡眠・臥位は禁止

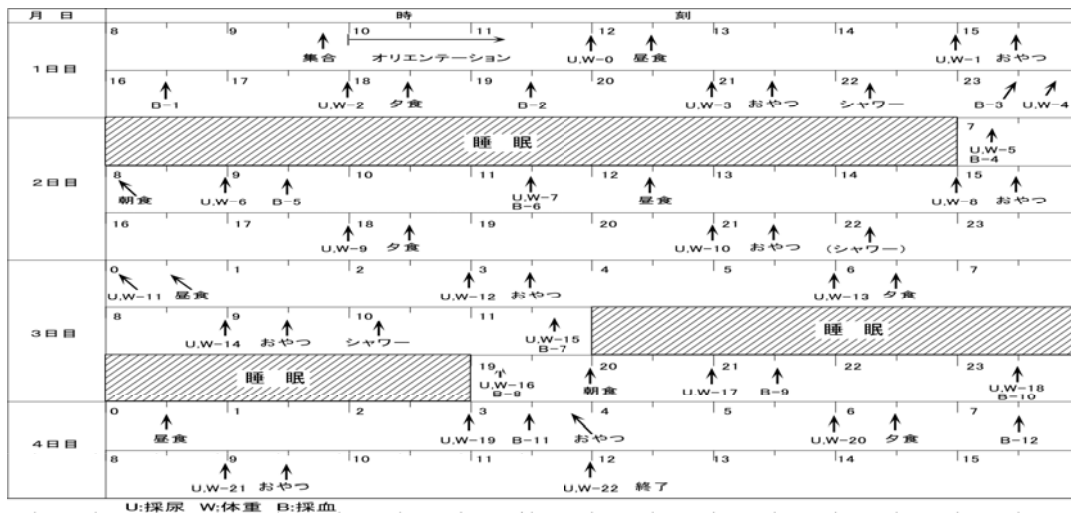
③覚醒時の行動:検査の指示が有るとき以外、自由

④ 食事:

- 3食はすべて試験食

時刻は、8:00, 12:30, 18:30
 内容 エネルギー:1800 kcal/日
 炭水化物:蛋白質:脂質
 =60%:15%:25%,
 朝:昼:夕=1:1:1.3,
 食塩=10g/日

- 間食も固定。時刻は、15:30, 21:30



【図1】試験スケジュール

(3)測定項目および測定方法

①血圧・脈拍;携帯型連続自動血圧計 TM-2425にて15分毎に自動測定。

②体温;口内温で1時間毎。測定前20分間は飲食・会話は不可。

③体重;毎採尿後

④採血;07:30,11:30,16:30,19:30,12回/期間

検査項目:

a. 血液学,生化学(標準43項目, HDL-C, HbA1C),

b. ACTH, Cortisol, Aldosterone, Catecholamines,

総採血量:7ml×12=84ml/12回

⑤採尿;3時間毎、一部7(起床後1回目)or 2(起床後2回目)時間目,22回/期間

検査項目:尿重量,比重,Na,K,Cl,Ca,P,Mg, Creatinine, glucose, melatonin catecholamines(3分画), aldosterone, free cortisol

⑥心拍変動から算出した自律神経機能:起床後3時間目に検査

⑦体位・行動(自記式記録表),自覚的意志・感情尺度(独マールブルグ大学式Vigilance質問紙)

⑧心理的特性(朝型・夜型度、性格特性、ストレス度);アンケート(質問票)により調査した。

4. 研究成果

主な検査結果を示す。

(1) 血圧・脈拍の日内リズム

血圧・脈拍は就床中著しく低下し、覚醒中は高く就床中は低い2相性を示した。徹夜の日是一日中明らかな日内変動を示さなかった。頂点位相は睡眠-覚醒パターン(就床時間)のシフトに伴って変位した。3日目は1日目より行動の質量がともに低下し、血圧は平均的に低下した。

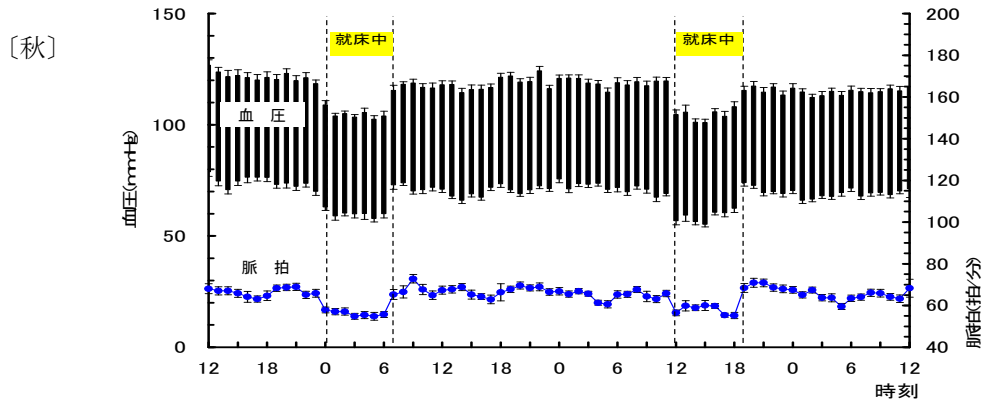


図2 血圧の推移

(2)体温(口内温)の日内変動

体温の日内変動は内因性体内リズムの指標とされ、朝から漸増して午後の時間帯に高くなり、その後漸減して真夜中頃に低値となる固有の日内変動を示す。

通常睡眠-覚醒パターンの日、睡眠とともに低下して起床後、漸増した。断眠の日通常と同様、朝から漸増して午後の時間帯

は高くなり、その後漸減して真夜中頃に低値となる通常の変動パターンを示した。

睡眠-覚醒パターンの偏位(逆転)後、体温は明らかに減少し、午後に高く午前低い変動は示したものの、変動幅(振幅)は減少した。室温は春季(24.0-26.0°C)の方が秋季(27.0-28.0°C)より低かったが、体温は春季が秋季より高い傾向を認めた。

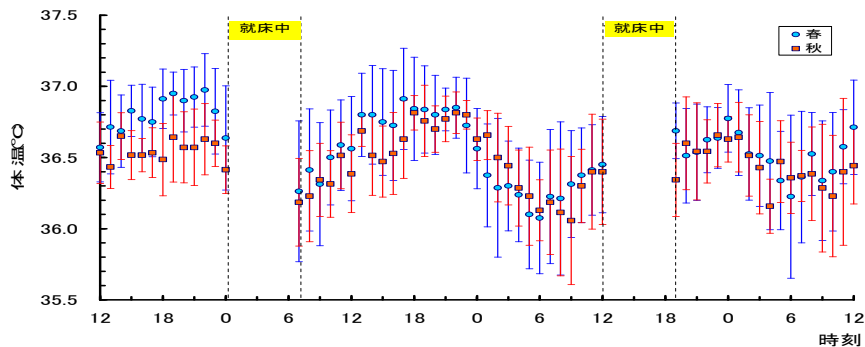


図3 体温の推移

(3) 血中コチゾール濃度

血中コチゾール濃度の変動の推移を男女別季節別に図示する。血中コチゾール濃度は体内時計の指標とされ、早朝は高く日中漸減して就床時に低値となる固有の日内変動を示す。通常の睡眠-覚醒パターンの日は、

春季・秋季とも起床時に高く漸減して就床前に低値となる通常の変動パターンを示した。睡眠-覚醒パターンの偏位後、春季の頂値(最高値)は早朝(07:00頃)にあったが、秋季の頂値は起床後(19:00頃)に移動しており、偏位に速やかに反応していた。

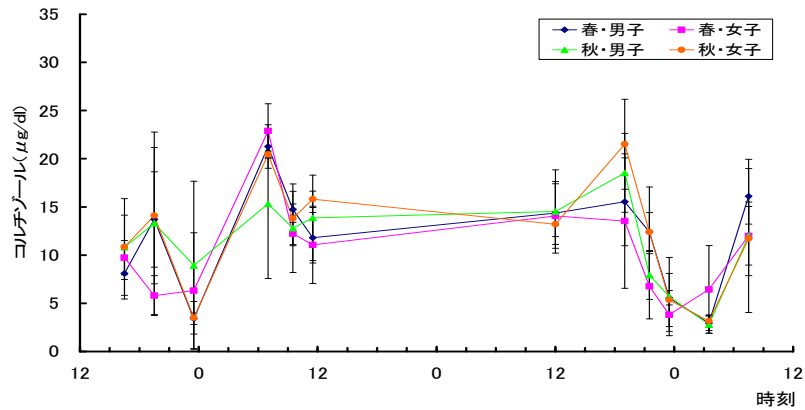


図4 血中コチゾール濃度の推移

(4) 尿中コチゾール排泄量

コチゾールの尿中排泄は1日目、0:00頃に最低値、7:00~9:00頃に最高値となる有意の日内変動を認め、その後も睡眠の有無や時間帯に因らず、0:00頃に最低値、6:00~12:00

頃に最高値となる有意の日内変動を認めた。変動のパターンは巨視的には3日間同様であったが、断眠により最高値が少し遅れ、逆転により12時間後の起床時にも小さな頂点が現れ、元々の頂点位相がさらに遅れた。

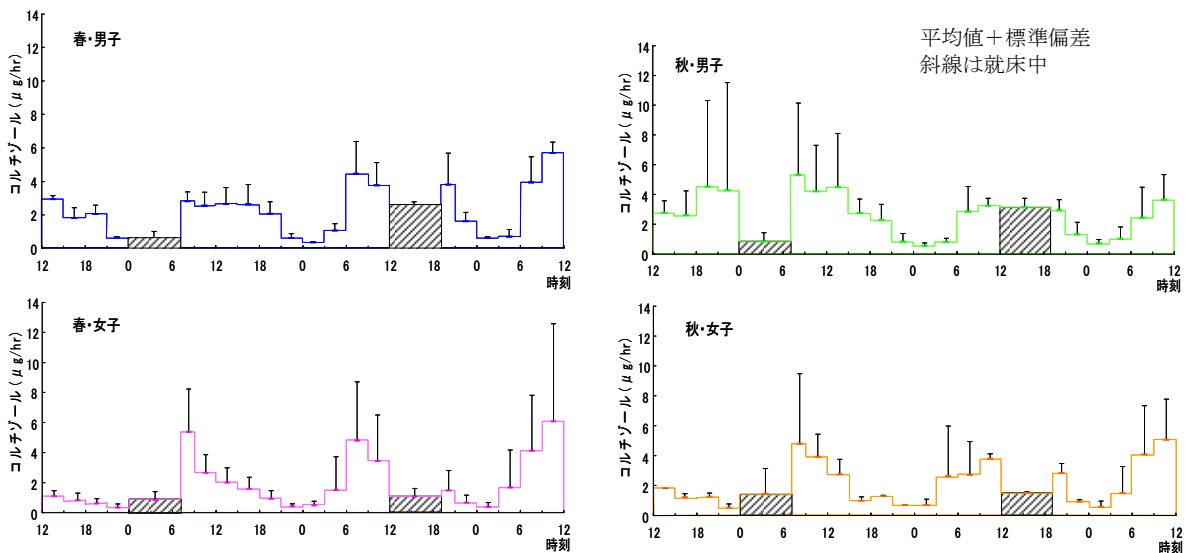


図5 尿中コチゾール排泄量の推移

(5) メラトニンの尿中排泄量

メラトニンの尿中排泄量は暗期に高く、明期に低い日内変動をする。このため1日目は就床中の00:00~06:00に最高値を示した。

断眠により頂点位相は変わらなかったが、排泄量が著増した。睡眠時間のシフト後、就床中のメラトニンは明期であるにも拘わらず微増し、最高値が12:00に遅れた。

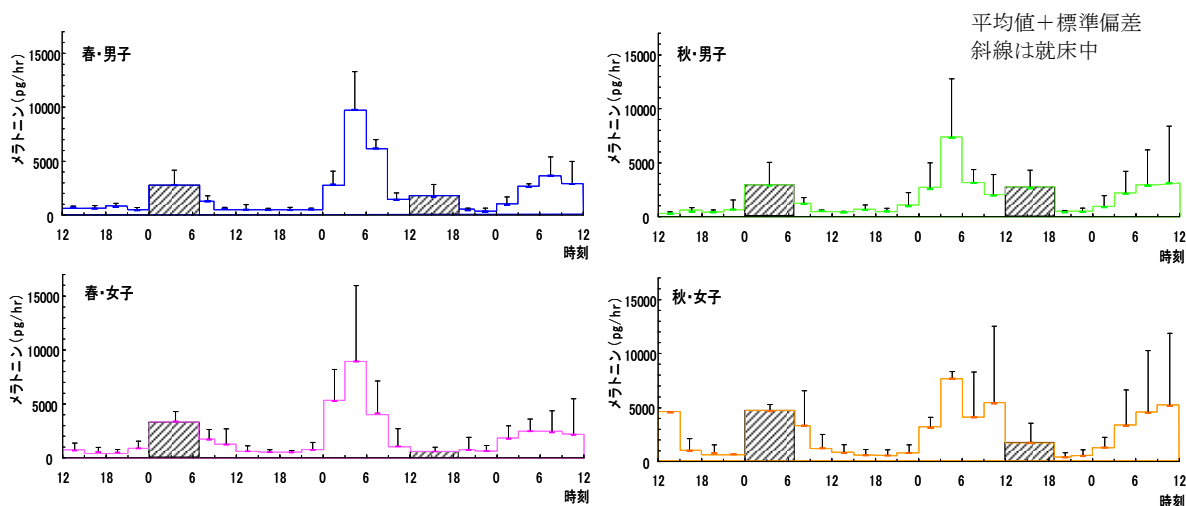


図6 尿中メラトニン排泄量の推移

(6) 今後の計画

睡眠-覚醒のパターンをシフトさせた時、生体諸変数の日内リズムに現れる反応の速度は季節の影響を受ける項目も示唆されたため、今後もさらに対象数を積み重ねて、1) 種々の条件下でのリズム特性の分析 (chronogram, cosinor analysis)、2) 時間遺伝子等の関与の検討を進め、生体諸変数の日内リズムと生活パターンについて随時報告や発表を行っていく計画である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① 森川亜希子, 浜瀬健司, 上園慶子, 入江 伸, 財津 潔: 種々の生活パターンにおけるヒト内因性D-アラニンの概日リズム解析. Chromatography 25(supple 2):21-22, 2004. 査読なし
- ② 富田辰之介, 浅野麻実子, 浜瀬健司, 上園慶子, 入江 伸, 財津 潔: 超高感度内因性メラトニン分析システムのヒト微量試料への臨床適用と日周リズム解析. Chromatography 25(supple 2):25-26, 2004. 査読なし
- ③ Uezono K, Kawasaki T, Itoh K, Cugini P: Effects of a One-Day Fast on Biohumoral Variables Associated with Human Circadian Rhythmicity. Clin Exp Pharmacol Physiol, 29(7):582-288, 2002. 7, 査読あり
- ④ Uezono K, Kawasaki T, Sasaki H, Urae A, Urae R, Irie S, Tokunaga M, Cornelissen G, Siegelova J, Fiser B, Halberg F: Circadian biological characteristics after shifting sleep and meal times.

Scripta Medica, 75(3):145-150, 2002. 6, 査読あり

- ⑤ Cugini P, Kawasaki T, Lucia P, Leone G, Pelosio A, Uezono K: Age-related changes in blood pressure twenty-four-hour pattern in normotensive subjects of two populations. Clin Ther, 150:21-27, 1999. 査読あり
- ⑥ 上園慶子: 2) 大学生のライフスタイルと血圧の関連について. CAMPUS HEALTH 35(1):76-80, 1999. 査読なし
- ⑦ Cornelissen G, Halberg F, Otsuka K, Watanabe Y, Kumagai Y, Uezono K, Kawasaki T, Weber M, Drayer JIM, Siegelova J: Age trends in circadian characteristics of heart rate and heart rate variability in health. Scripta medica 71(4):191-198, 1998. 査読あり
- ⑧ Cugini P, Kawasaki T, Uezono K, et al.: Repeatability in two consecutive 24-hour blood pressure and Heart rate patterns in normotensive subjects. J Health Sci 20:119-125, 1998. 査読なし
- ⑨ Tsuchihashi T, Uezono K, Kawasaki T, et al.: Seasonal variation in 24-h blood pressure pattern of young normotensive women. Hypertens Res 18:209-214, 1995. 査読あり
- ⑩ Uezono K, Kawasaki T, et al: Circadian variations of blood pressure responses to 3 hourly load of upright position. Therapeutic Research 16:283-285, 1995. 査読あり

[学会発表] (計 8 件)

- ① 富田辰之介, 浅野麻実子, 浜瀬健司, 上園慶子, 入江 伸, 財津 潔: 超高感度内因性メラトニン分析システムのヒト微量試料

への臨床適用と日周リズム解析. 第 15 回
加トクセラフイ科学会議, 東京, 11. 11, 2004.

- ② Uezono K, Kawasaki T, Sasaki H, Irie S, Urae A, Urae R, Narimizu T, Cornelissen G, Halberg F: Circadian variations of biological variables in different sleep-wake patterns (3rd report). 1st World Congress of Chronobiology and 10th Scientific Meeting of Japanese Society for Chronobiology, Sapporo, 9. 9, 2003.
- ③ K Uezono, T Kawasaki, H Sasaki, A Urae, R Urae, S Irie, M Tokunaga, G Cornelissen, F Halberg.: 3-day antiphase-routine test of circadian blood pressure adjustment. Internat. 5th Conf. Prev. Cardiol. 2001. 5. 29, Osaka
- ④ 上園慶子, 川崎晃一, 佐々木 悠, 浦江明憲、浦江隆次, 入江 伸, 成水貴代, 徳永幹雄, Cornelissen G, Halberg F: 睡眠-覚醒スケジュールと血圧および血中変数の日内変動パターン(第2報). 第7回日本時間生物学会, 東京都, 11. 9, 2000.
- ⑤ Uezono K, Kawasaki T, Sasaki H, Urae A, Urae R, Irie S, Tokunaga M, Siegelova J, Fiser B, Cornelissen G, Halberg F: Circadian biological characteristics after shifting sleep and meal times. 8th International Fair of Medical Technology and Pharmacy (Kongress MEFA 2000), Brno, Czech Republic, 11. 7, 2000.
- ⑥ Uezono K, Kawasaki T, Tokunaga M, Sasaki H, Urae A, Urae R, Irie S: Changes of circadian variations of subjective vigilance and circulatory variables in shifted sleep-wake patterns. The 8th Conference of American Chronobiology and International Chronopharmacology. Williamsburg, USA, 8. 27, 1999.
- ⑦ Uezono K, Sasaki H, Kawasaki T, Tokunaga M, Urae A, Urae R, Irie S: Changes of circadian characteristics of biological variables in shifted sleep-wake patterns. The 8th Conference of American Chronobiology and International Chronopharmacology. Williamsburg, USA, 8. 27, 1999.
- ⑧ 上園慶子, 佐々木 悠, 川崎晃一, 浦江明憲、浦江隆次, 入江 伸, 成水貴代, 徳永幹雄: 睡眠-覚醒スケジュールと血圧および血中変数の日内変動パターン. 第5回日本時間生物学会, 福岡市, 11. 13, 1998.

[図書] (計1件)

- ① 川崎晃一, 上園慶子: 3. わが国の大学生の健康状況. 学生と健康 改訂第2版. 編集: 国立大学等保健管理施設協議会, 南江堂, 2001, pp. 8-11.

[報告書] (計3件)

- ① 上園慶子, 丸山徹, 永野純, 福盛英明, 他: 「種々の生活パターンにおける血圧・体温など生体諸変数の日内変動に関する研究Ⅲ」平成15年度~17年度 科学研究費基盤研究C(2) 研究成果報告書. 2007, 3 Pp. 1-60.
- ② 上園慶子, 川崎晃一, 徳永幹雄, 他: 「種々の生活パターンにおける血圧・体温など生体諸変数の日内変動に関する研究Ⅱ」平成11年度~13年度 科学研究費補助金 基盤研究C(2) 研究成果報告書. 2002. 3. Pp. 1-63.
- ③ 上園慶子, 川崎晃一, 徳永幹雄, 他: 「種々の生活パターンにおける血圧・体温など生体諸変数の日内変動に関する研究」平成8年度~平成10年度 科学研究費補助金(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書. 1999. Pp. 1-82.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上園 慶子 (UEZONO KEIKO)

九州大学・健康科学センター・教授

研究者番号: 00168618

(2) 研究分担者

丸山 徹 (MARUYAMA TORU)

九州大学・健康科学センター・准教授

研究者番号: 50229621

永野 純 (NAGANO JUN)

九州大学・健康科学センター・准教授

研究者番号: 10325483

福盛 英明 (FUKUMORI HIDEAKI)

九州大学・健康科学センター・准教授

研究者番号: 40304844

(3) 連携研究者

該当者なし

(4) 研究協力者

浦江 明憲 (URAE AKINORI)

九州臨床薬理クリニック・医長

浦江 隆次 (URAE RYUJI)

九州臨床薬理クリニック・医長

入江 伸 (IRIE SHIN)

九州臨床薬理クリニック・院長

Germaine Cornelissen

米国ミネソタ大学医学部・准教授

Franz Halberg

ミネソタ大学時間生物学教室・教授