

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 29 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790774

研究課題名(和文)メラトニン関連サーカディアン血圧変動に対する光曝露およびADMAの影響

研究課題名(英文)Effects of ADMA and Light Exposure on Melatonin-Related Blood Pressure Variability

研究代表者

大林 賢史(OBAYASHI, Kenji)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30596656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：背景：ADMAは血管内皮における一酸化窒素合成に対する内因性拮抗阻害因子であり、メラトニンによる夜間血圧低下を減弱させる可能性が考えられるが、これらの関連に関する報告はない。

方法と結果：852名の高齢対象者において、ADMA低値群(n=451)ではメラトニン分泌量が多いほど夜間高血圧や夜間血圧低下不良(non-dipper)の調整オッズ比が有意に低かった(P<0.05)が、ADMA高値群(n=401)では関連を認めなかった(P>0.05)。これらの関連は、連続値を用いた分析においても同様であった。

結論：血清ADMAがメラトニンによる夜間血圧低下を減弱させる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Background: Melatonin decreases nighttime blood pressure (BP) by increasing nitric oxide (NO) in endothelial cells. Whether serum asymmetric dimethylarginine (ADMA), a major endogenous competitive inhibitor of endothelial NO synthase, attenuates the association of melatonin with nighttime BP is unclear.

Methods and Results: Serum ADMA, urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion (UME), and ambulatory BP were measured in 852 elderly individuals. In the low-ADMA group (n=451), higher UME was inversely associated with adjusted odds ratio for nocturnal hypertension and non-dipper (Q1, 1.00 and 1.00; Q2, 0.92 and 0.74; Q3, 0.57 and 0.51; Q4, 0.48 and 0.40; P=0.004 and 0.002, respectively) but not in the high-ADMA group (n=401) (P=0.75 and 0.12, respectively). These trends were also observed on continuous variable analysis (low ADMA, P=0.031 and 0.003; high ADMA, P=0.52 and 0.13; respectively).

Conclusions: ADMA attenuates the association of endogenous melatonin with night-time BP and dipping.

研究分野：疫学

キーワード：メラトニン ADMA 夜間血圧 交互作用 サーカディアンリズム 生体リズム 光曝露 疫学

1. 研究開始当初の背景

① メラトニンは夜間血圧を低下させる

血圧は日内変動により夜間睡眠中に最も低下することが知られており、夜間血圧の上昇は脳卒中・心血管疾患発症のリスクになることが報告されている。メラトニンは夜間に分泌される松果体ホルモンで、血管内皮細胞内の一酸化窒素 (NO) 合成を促進し血管を拡張させることが知られている。先行研究でメラトニン分泌量が多いほど夜間血圧は低いことが報告されている。

② ADMA はメラトニンによる夜間血圧低下を阻害するか

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) は NO 合成酵素に対する内因性阻害物質であり、近年注目されている心腎症候群 (cardiorenal syndrome) において中心的な役割を果たしていると考えられている。腎機能障害を伴わない動脈硬化例においても血中 ADMA 濃度は増加しており、血中 ADMA 濃度の上昇に伴い血管拡張反応が低下することが報告されている。したがって、血中 ADMA 濃度上昇によりメラトニンによる夜間血圧低下が妨げられる可能性があるが、ADMA、メラトニン、夜間血圧の関連を調査した研究はない。

③ 日常生活における光曝露量はメラトニン分泌量と関連するか

実験研究において就寝前～睡眠中の光曝露によりメラトニン分泌量が減少し、日中の光曝露によりメラトニン分泌量が増加することが報告されている。現代人は日中に屋内で生活することが多いため日中光曝露量が少なく、夜間は人工照明を使うため光曝露量が多くなる傾向があると考えられ (図 1)¹、この現代人の光の浴び方がメラトニン分泌量の減少に関連している可能性が考えられるが、日常生活における光曝露量とメラトニン分泌量の関連は報告されていない。

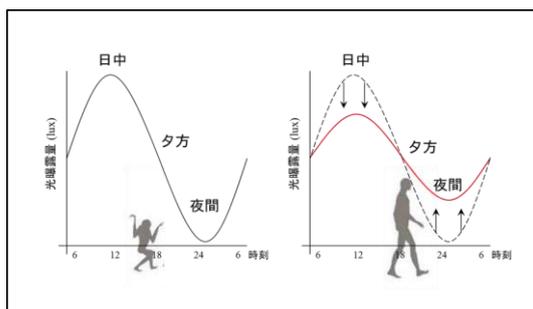


図 1. 現代人の光の浴び方 (文献[1]より引用)

2. 研究の目的

本研究は下記の点を明らかにすることを目的に実施した。

① 血中 ADMA 濃度によるメラトニン分泌量と夜間血圧の関連の変化

② 日常生活における光曝露量とメラトニン分泌量の関連

③ 日常生活における光曝露量と夜間血圧の関連

3. 研究の方法

A. 対象者

奈良県 (明日香村、香芝市、生駒市、曾爾村、宇陀市、桜井市) 在住 60 歳以上男女 880 名。

B. 調査方法

2010 年 9 月から 2013 年 3 月までの期間に 880 名の対象者宅を訪問し、病歴聴取・アンケート調査・血液検査・自由行動下血圧測定・光曝露量測定・夜間蓄尿を実施した。全ての対象者から調査参加の同意書を得て、奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認を得たプロトコルで実施した (承認番号: 301)。

C. 測定項目と測定方法

880 名の対象者について 12:00 から翌々日 12:00 までの 3 日間連続で測定を行った。初期対象者 192 名については 4 ヶ月後に同様の調査を再度実施した。測定項目と測定方法について以下に示す。

① 自由行動下血圧

自由行動下血圧計 (TM-2431, A&D, 日本) を用いて 30 分間隔で測定した。夜間血圧降下率は (日中平均収縮期血圧 - 夜間平均収縮期血圧) / 日中平均収縮期血圧 × 100 から算出し、夜間血圧降下率が 10% 未満の者を夜間血圧降下不良 (non-dipper) と定義した。夜間血圧が 120/70mmHg 以上を夜間高血圧 (nocturnal hypertension) とした。

② ADMA

採血後遠心分離を行い、血清を -80°C で凍結した。ADMA は検査機関 (SRL Inc, 日本) で測定した。

③ メラトニン分泌量

測定 2 日目の夜間蓄尿 (就寝後～起床直後) から尿量および尿中メラトニン代謝産物 (6-sulphatoxymelatonin) 濃度を ELISA 法により測定 (SRL Inc, JPN) した。メラトニン分泌量は、尿中 6-sulphatoxymelatonin 濃度 (ng/mL) × 夜間蓄尿量 (mL) から算出した。

④ 光曝露量

時刻と照度を記録する照度ロガー (LX-28SD, 佐藤商事, 日本) を対象者宅の寝室に設置 (床からの高さ 60cm) し 1 分間隔で測定し夜間平均光曝露量を算出した。照度センサーを搭載したアクチグラフ (Actiwatch 2, Respironics, USA) を対象者の非利き腕手首に装着して 1 分間隔で日中平均光曝露量測定した。

⑤ 睡眠の質・身体活動量

アクチグラフ (Actiwatch 2, Respironics, USA) を対象者の非利き腕手首に装着して 1 分間隔で測定し総睡眠時間、睡眠効率および身体活動量として日中の 1 分間あたりの平均カウント数を算出した。

⑥ その他

身長および体重から BMI (body mass index) を算出した。アンケート調査により飲酒・喫煙状況を聴取し、血液検査で空腹時血糖、HbA1c およびクレアチニンを測定した。以前糖尿病と診断され現在糖尿病治療薬を内服している者あるいは血液検査で空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL かつ HbA1c $\geq 6.1\%$ (JDS 値) の者

を糖尿病罹患と定義した。推定糸球体濾過量 (eGFR) は日本腎臓学会 CKD 診療ガイド 2009 で推奨されている式から算出した。以前高血圧と診断され現在降圧薬を内服している者と定義した。また対象者に生活記録を記入してもらい、入床時刻・離床時刻・入床時間を把握した。調査日の日長時間は国立天文台のウェブページから入手した。

D. 解析方法

解析には SPSS ver.17 を用いた。統計学的有意水準は 5%未満 (P<0.05) とした。

4. 研究成果

有効対象者数は 852 名で平均年齢は 72.1 ± 7.0 歳で 49.9% (425 名) が男性であった。血清 ADMA は平均 0.46 ± 0.06 μmol/L で、メラトニン代謝産物排泄量は中央値 6.6 μg (四分位範囲: 4.0–10.0) であった。夜間収縮期血圧の平均は 116.2 ± 16.2 mmHg で、夜間血圧低下率は 14.0 ± 9.0% であった。

ADMA の中央値で対象者を 2 群に分けた基本特性を表 1 に示す。ADMA 高値群 (n = 401) は ADMA 低値群 (n = 451) に比べて、有意に高齢、腎機能低下、低身体活動量、入床時刻遅延、入床時間増加を認めた。

| | ADMA | |
|-----------------------------------|--------------|--------------|
| | 低値 (451人) | 高値 (401人) |
| 年齢 (歳) | 70.6 | 73.7 * |
| 男性 (%) | 47 | 53 |
| BMI (kg/m ²) | 23 | 23.2 |
| 現在喫煙あり (%) | 4.2 | 6.5 |
| 降圧薬内服あり (%) | 41.7 | 47.4 |
| 糖尿病 (%) | 10.9 | 13.0 |
| eGFR (mL/min/1.73m ²) | 73.9 | 70.2 * |
| ADMA (μmol/L) | 0.413 | 0.504 * |
| 睡眠呼吸障害疑い (%) | 6.1 | 6.3 |
| 尿中ナトリウム (mEq/night) | 56.8 | 30.6 |
| 尿中メラトニン代謝産物排泄量 (μg) | 6.6 | 6.6 |
| 入床時刻 | 22:34 | 22:18 * |
| 入床時間 (分) | 487.9 | 514.8 * |
| 日長時間 (分) | 650 | 642 |
| 身体活動量 (counts/min) | 309.3 | 287.5 * |
| 日中収縮期血圧 (mmHg) | 134.7 | 136 |
| 日中拡張期血圧 (mmHg) | 79.9 | 79.7 |
| 夜間収縮期血圧 (mmHg) | 115.4 | 117 |
| 夜間拡張期血圧 (mmHg) | 67.5 | 67 |
| 夜間血圧低下率 (%) | 14.2 | 13.8 |

表 1. ADMA 別の基本特性 (文献[2]より引用改変)

夜間高血圧と夜間血圧低下不良を従属変数に、メラトニン分泌量を独立変数としたロジスティック回帰分析で、メラトニン分泌量が四分位増加するごとに、ADMA 低値群では、夜間高血圧や夜間血圧低下不良の粗オッズ比の有意な減少を認めた (図 2, A&C)。一方、ADMA 高値群ではこれらの関連を認めなかった (B&D)。

潜在的交絡因子 (年齢、性別、BMI、喫煙、降圧薬内服、糖尿病、eGFR、尿中ナトリウム、入床時間、身体活動量) を調整した多変量ロジスティック回帰分析でも同様の関連を認めた (表 2)。

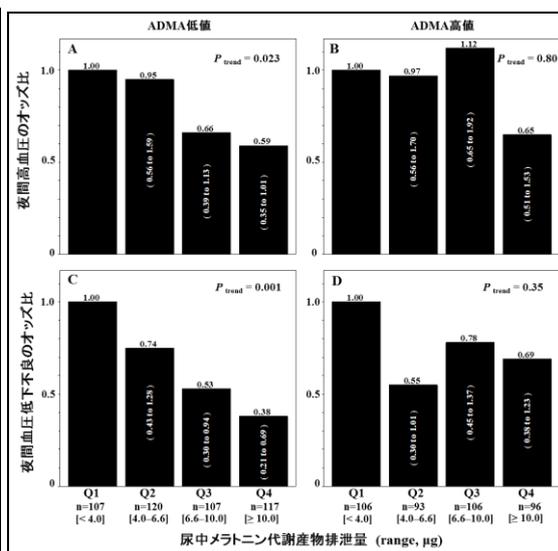


図 2. ADMA 別のメラトニン分泌量と夜間高血圧・夜間血圧低下不良の関連 (文献[2]より引用改変)

| メラトニン分泌量 (μg) | 夜間高血圧 | | 夜間血圧低下不良 | |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|
| | ADMA低値 | ADMA高値 | ADMA低値 | ADMA高値 |
| Q1 (<4.0) : reference | | | | |
| 対象者数 | 107 | 106 | 107 | 106 |
| Case | 55 | 52 | 40 | 41 |
| Q2 (4.0-6.6) | | | | |
| 対象者数 | 120 | 93 | 120 | 93 |
| Case | 60 | 45 | 40 | 24 |
| オッズ比 | 0.92 | 1.03 | 0.74 | 0.48 |
| 95%信頼区間 | 0.53, 1.60 | 0.56, 1.89 | 0.42, 1.30 | 0.25, 0.93 |
| Q3 (6.6-10.0) | | | | |
| 対象者数 | 107 | 106 | 107 | 106 |
| Case | 44 | 55 | 28 | 35 |
| オッズ比 | 0.57 | 1.10 | 0.51 | 0.68 |
| 95%信頼区間 | 0.32, 1.02 | 0.61, 1.99 | 0.28, 0.93 | 0.37, 1.25 |
| Q4 (≥ 10.0) | | | | |
| 対象者数 | 117 | 96 | 117 | 96 |
| Case | 45 | 44 | 24 | 29 |
| オッズ比 | 0.48 | 0.86 | 0.40 | 0.55 |
| 95%信頼区間 | 0.26, 0.85 | 0.46, 1.63 | 0.21, 0.75 | 0.28, 1.05 |
| P for trend | 0.004 | 0.75 | 0.002 | 0.12 |

表 2. ADMA 別のメラトニン分泌量と夜間血圧の関連 (多変量分析) (文献[2]より引用改変)

さらにメラトニン分泌量と夜間血圧の関連は連続変数を用いた多変量線形回帰分析でも同様に、ADMA 低値群ではメラトニン分泌量は夜間血圧および夜間血圧低下率と有意な関連を認めたが、ADMA 高値群ではこれらの関連を認めなかった。

| メラトニン分泌量 (μg) | 夜間収縮期血圧 (mmHg) | | 夜間血圧低下率 (%) | |
|---------------|----------------|---------------|--------------|---------------|
| | ADMA低値 | ADMA高値 | ADMA低値 | ADMA高値 |
| 四分位 | | | | |
| Q1 (<4.0) | 117.3 ± 1.5 | 117.5 ± 1.5 | 12.3 ± 0.8 | 12.3 ± 0.8 |
| Q2 (4.0-6.6) | 117.0 ± 1.4 | 117.1 ± 1.5 | 13.4 ± 0.8 | 14.8 ± 0.9 |
| Q3 (6.6-10.0) | 113.6 ± 1.4 | 117.4 ± 1.5 | 15.6 ± 0.8 | 13.7 ± 0.8 |
| Q4 (≥ 10.0) | 113.7 ± 1.4 | 115.9 ± 1.6 | 15.3 ± 0.8 | 14.5 ± 0.9 |
| P for trend | 0.031 | 0.52 | 0.003 | 0.13 |
| 連続値 | | | | |
| 回帰係数 | -2.784 | -1.304 | -1.825 | -0.955 |
| 95%信頼区間 | -4.890, -0.677 | -3.579, 0.971 | 0.628, 3.023 | -0.281, 2.190 |

表 3. ADMA 別のメラトニン分泌量と夜間血圧の関連 (連続値分析) (文献[2]より引用改変)

次に初期対象者 192 名の光曝露量を表 3 に示す。日中平均光曝露量は 435.7 lux (4 分位範囲: 253.1–808.5)、1000 lux 以上の光曝露時間は 72.3 分 (37.1–123.8) であった。連続 2 日間の再現性はスピアマン相関係数 (rs) 0.61–0.73 であった。夜間平均光曝露量は 1.4 lux (4 分位範囲: 0.4–5.3) であり、連続 2 日間の再現性は相関係数 0.66–0.70 であった。

| | 中央値 (4分位範囲) | 相関係数(rs) | |
|-----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| | | day 1 vs. day 2 | day 3 vs. day 4 |
| 日中 | | | |
| 平均曝露照度 | 435.7 lux (253.1-808.5) | 0.61 | 0.61 |
| 1000 lux以上の曝露時間 | 72.3分 (37.1-123.8) | 0.62 | 0.73 |
| 夜間 | | | |
| 平均曝露照度 | 1.4 lux (0.4-5.3) | 0.66 | 0.70 |

表 3. 光曝露量の測定結果 (文献[3]より引用改変)

メラトニン分泌量を従属変数とした単変量線形回帰分析において、メラトニン分泌量と関連を認めた項目は、年齢・喫煙状況・ベンゾジアゼピン内服・日長時間・身体活動量および日中光曝露量であった。夜間光曝露量はメラトニン分泌と関連を認めなかった。これらの潜在的交絡因子を同時投入した多変量線形回帰分析で、日中光曝露量(日中平均光曝露量および1000 lux以上の光曝露時間)はメラトニン分泌量と有意に関連していた(ともに回帰係数 0.101, $P < 0.05$)。それぞれの項目に平均値を代入した回帰式より、1000 lux以上の光曝露時間とメラトニン分泌の関連を図3に示した。

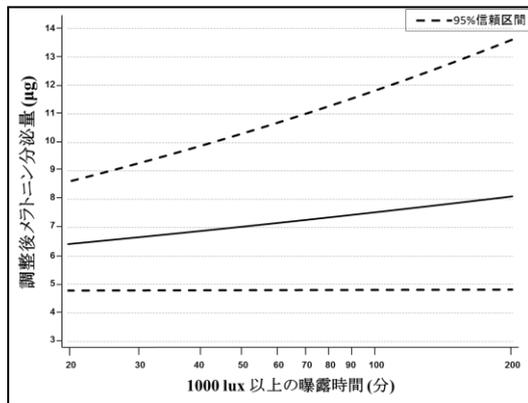


図 3. 日中光曝露量とメラトニン分泌量の関連 (文献[3]より引用改変)

夜間収縮期血圧を従属変数に、夜間光曝露量を独立変数とし、潜在的交絡因子(年齢、性別、降圧薬内服、糖尿病、入床時間、入床時刻、身体活動量、睡眠効率、睡眠呼吸障害、夜間頻尿、メラトニン分泌量)を調整した共分散分析で、夜間光曝露量が多い群(3 lux、5 lux、10 luxでカットオフ)で有意に夜間収縮期血圧が高かった(表4)。

| | 夜間光曝露量(平均) | | P |
|---------------|--------------|--------------|-------|
| | ≥ 3 lux | < 3 lux | |
| 夜間収縮期血圧(mmHg) | 119.8 | 116.5 | 0.04 |
| 95%信頼区間 | 117.1, 122.4 | 114.9, 118.1 | |
| 夜間拡張期血圧(mmHg) | 69.4 | 67.1 | <0.01 |
| 95%信頼区間 | 68.0, 70.8 | 66.2, 67.9 | |
| | ≥ 5 lux | < 5 lux | P |
| 夜間収縮期血圧(mmHg) | 120.8 | 116.5 | 0.01 |
| 95%信頼区間 | 117.8, 123.9 | 115.0, 118.0 | |
| 夜間拡張期血圧(mmHg) | 70.1 | 67.1 | <0.01 |
| 95%信頼区間 | 68.5, 71.7 | 66.3, 67.9 | |
| | ≥ 10 lux | < 10 lux | P |
| 夜間収縮期血圧(mmHg) | 121.5 | 116.8 | 0.03 |
| 95%信頼区間 | 117.7, 125.4 | 115.4, 118.2 | |
| 夜間拡張期血圧(mmHg) | 70.0 | 67.4 | 0.02 |
| 95%信頼区間 | 67.9, 72.1 | 66.6, 68.1 | |

表 4. 夜間光曝露量と夜間血圧の関連 (文献[4]より引用改変)

引用文献

- 大林賢史, 佐伯圭吾. メラトニンと高血圧、動脈硬化. アンチ・エイジング医学 2014; 10:692-696.
- Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Asymmetric dimethylarginine attenuates the association of melatonin secretion with night-time blood pressure and dipping in elderly individuals. Circ J. 2014; 78:2908-14
- Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Positive effect of daylight exposure on nocturnal urinary melatonin excretion in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:4166-4173
- Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Association between light exposure at night and nighttime blood pressure in the elderly independent of nocturnal urinary melatonin excretion. Chronobiol Int. 2014; 31:779-786

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 22 件)

- ① Obayashi K, Saeki K, Miyata K, et al. Comparisons of objective sleep quality between elderly individuals with and without cataract surgery: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *J Epidemiol*. 2015 (in press)
- ② Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Higher melatonin secretion is associated with lower leukocyte and platelet counts in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort. *J Pineal Res*. 2015; 58:227-233
- ③ Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Quantitative association between nocturnal void frequency and objective sleep quality in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort. *Sleep Med*. 2015 (in press)
- ④ Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Light exposure at night is associated with subclinical carotid atherosclerosis in the general elderly population: The HEIJO-KYO cohort. *Chronobiol Int*. 2015; 32:310-317
- ⑤ Obayashi K, Saeki K, Tone N, et al. Lower melatonin secretion in older females: gender differences independent of light exposure profiles. *J Epidemiol*. 2015; 25:38-43
- ⑥ Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Independent associations of nocturia with nighttime blood pressure and dipping in elderly individuals: the HEIJO-KYO cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2015 (in press)
- ⑦ Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Asymmetric dimethylarginine attenuates the association of melatonin secretion with night-time blood pressure and dipping in elderly individuals. *Circ J*. 2014; 78:2908-14
- ⑧ Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Relationship between asymmetric dimethylarginine and nocturia in the general elderly population: The HEIJO-KYO cohort. *NeuroUrol Urodyn*. 2014 (in press) doi: 10.1002/nau.22647
- ⑨ Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Association between light exposure at night and insomnia in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort. *Chronobiol Int*. 2014; 31:976-982
- ⑩ Saeki K, Obayashi K, Iwamoto J, et al. Stronger association of indoor temperature than outdoor temperature with blood pressure in colder months. *J Hypertens*. 2014; 32:1582-1589.
- ⑪ Saeki K, Obayashi K, Iwamoto J, et al. The relationship between indoor, outdoor and ambient temperatures and morning BP surges from inter-seasonally repeated measurements. *J Hum Hypertens*. 2014; 28:482-488.
- ⑫ Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N.

Association between urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and arterial stiffness in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:3233-3239

- ⑬ Obayashi K, Saeki K, Tone N, et al. Relationship between melatonin secretion and nighttime blood pressure in elderly individuals with and without antihypertensive treatment: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *Hypertens Res*. 2014; 37:908-913
- ⑭ Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Association between light exposure at night and nighttime blood pressure in the elderly independent of nocturnal urinary melatonin excretion. *Chronobiol Int*. 2014; 31:779-786
- ⑮ Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Association between melatonin secretion and nocturia in elderly individuals: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *J Urol*. 2014; 191:1816-1821
- ⑯ Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Independent associations of exposure to evening light and nocturnal urinary melatonin excretion with diabetes in the elderly. *Chronobiol Int*. 2014; 31:394-400
- ⑰ Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Effect of exposure to evening light on sleep initiation in the elderly: a longitudinal analysis for repeated measurements in home settings. *Chronobiol Int*. 2014; 31:461-467
- ⑱ Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Exposure to light at night and risk of depression in the elderly. *J Affect Disord*. 2013; 151:331-336
- ⑲ Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Nocturnal urinary melatonin excretion is associated with non-dipper pattern in elderly hypertensives. *Hypertens Res*. 2013; 36:736-740
- ⑳ Saeki K, Obayashi K, Iwamoto J, et al. Influence of room heating on ambulatory blood pressure in winter: a randomised controlled study. *J Epidemiol Community Health*. 2013; 67:484-490
- ㉑ Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Exposure to light at night, nocturnal urinary melatonin excretion, and obesity/dyslipidemia in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:337-344
- ㉒ Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Positive effect of daylight exposure on nocturnal urinary melatonin excretion in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:4166-4173

[学会発表] (計 10 件)

- ① 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩他. メラト

ニン分泌量と白血球・血小板数の関連：平城京コホート．日本疫学会学術総会．2015.1. 愛知

- ② 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩他．高齢者における夜間光曝露とメタボリック症候群の関連：平城京コホート．日本時間生物学会学術大会．2014.11. 福岡
- ③ 大林賢史．日常生活の光曝露と健康に関する時間疫学研究（学術奨励賞受賞講演）．日本時間生物学会学術大会．2014.11. 福岡
- ④ 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男．寢室の明るさと動脈硬化の関連：平城京コホートスタディ横断解析．日本公衆衛生学会総会．2014.11. 栃木
- ⑤ 大林賢史、刀根庸浩、大滝直人他．日常生活における日中および夜間光曝露量：生体リズムに関する高齢者大規模コホート研究（平城京スタディ）の横断解析．日本睡眠学会定期学術集会．2014.7. 徳島
- ⑥ Obayashi K, Saeki K, Tone N, et al. Exposure to evening light, sleep initiation, and obesity in elderly individuals: a cross-sectional study in the HEIJO-KYO cohort. SLEEP. 2014.6. Minneapolis, USA
- ⑦ 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩他．高齢者における夜間光曝露と睡眠障害の関連：生体リズムに関する大規模疫学調査（平城京スタディ）の横断解析．日本時間生物学会学術大会．2013.11. 大阪
- ⑧ 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩．日中・夜間光曝露量とメラトニン分泌および肥満・脂質異常症との関連：住環境に関する大規模疫学調査（平城京スタディ）の横断解析．日本建築学会大会．2013.8. 北海道
- ⑨ Obayashi K, Saeki K, Miyata K, et al. Exposure to evening light is associated with actigraphic sleep-onset latency in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. SLEEP. 2013.6. Baltimore, USA
- ⑩ Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Inverse Dose-response association between urinary melatonin excretion and nocturnal systolic blood pressure in the elderly: the HEIJO-KYO cohort. European Society of Cardiology Congress. 2012.8. Paris, France

〔産業財産権〕

出願状況（計2件）

- ①名称：光曝露量測定装置、サーカディアンリズム測定装置、およびこれらの利用
発明者：刀根庸浩、佐伯圭吾、大林賢史、鈴木信二
権利者：奈良県立医科大学
種類：特許
番号：特許願 2013-7907
出願年月日：2013年1月18日
国内外の別：国内
- ②名称：生体リズムの測定方法および生体リズム測定装置

発明者：刀根庸浩、佐伯圭吾、大林賢史、高宮祥一

権利者：奈良県立医科大学

種類：特許

番号：特許願 2013-159683

出願年月日：2013年7月31日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ

<http://www.naramed-u.ac.jp/~che/study/heiyo-kyo/index.html>

6. 研究組織

① 研究代表者

大林 賢史 (OBAYASHI, Kenji)

奈良県立医科大学・医学部医学科・助教

研究者番号：30596656

② 研究協力者

佐伯 圭吾 (SAEKI, Keigo)

奈良県立医科大学・医学部医学科・講師

研究者番号：60364056

刀根 庸浩 (TONE, Nobuhiro)

奈良県立医科大学・医学部医学科・特任助手

研究者番号：50630498