

平成 21 年 5 月 11 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590221

研究課題名（和文） 身体運動によるヒト生物時計の構造解析

研究課題名（英文） Functional Analysis of Human Circadian Clock; Intervention by Physical Exercise

研究代表者 橋本 聡子（HASHIMOTO SATOKO）

北海道大学・大学院医学研究科・博士研究員

研究者番号：80374247

研究成果の概要：

ヒト生物時計の機能的構造を明らかにする目的で、健常成人男子を外界の昼夜変化から隔離した住居型実験室において生活させ、睡眠覚醒リズムと血中メラトニンリズムの内的位相関係を解析して、以下の研究成果を得た。光の影響を排した低照度環境下で、覚醒時間帯を8時間前進させ4日間固定する強制的スケジュール、および引き続き時刻の手がかりを除いたフリーラン条件（脱同調パラダイム）を荷すと、睡眠覚醒リズムは位相前進して新しいスケジュールに再同調したが、血中メラトニンリズムは位相後退し、2つのリズムに内的脱同調が生じた。スケジュールシフト時の覚醒期の前半と中頃に4時間の身体運動を負荷すると、睡眠覚醒リズムの再同調は有意に促進し、この効果はフリーラン時にも持続した。一方、身体運動の効果は血中メラトニンリズム位相には認められなかった。また、スケジュールシフト時の覚醒期に2時間間隔で3回、1回あたり2時間の身体運動を負荷した場合、睡眠覚醒リズムに対する効果は認められなかった。また、血中メラトニンリズム位相にも効果はなかった。

以上の結果から、身体運動は睡眠覚醒リズムに作用して、8時間位相前進したスケジュールへの再同調を促進するが、血中メラトニンリズムには影響を与えず、睡眠覚醒リズムに特異的な同調因子と考えられる。また、身体運動の効果には位相依存性が存在することが示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：行動学，遺伝子，神経科学，生体分子，生理学

1. 研究開始当初の背景

ヒト生物時計は、メラトニンリズムや体温リズムを駆動する概日振動体（振動体 I）と睡眠覚醒リズムを支配する振動体（振動体 II）の、2つの異なる振動機構からなると考えられている（図1）。その根拠となっているのが、睡眠覚醒リズムが血中メラトニンリズムや深部体温リズムとは異なる周期でフリーランする内的脱同調である。また、ふたつの振動機構は環境の同調因子に対する反応も異なることが示されている。概日振動体の同調因子は他の哺乳類の生物時計と同じく光サイクルであるが、睡眠覚醒リズムは概日振動体から独立して強制的睡眠スケジュールなどの光以外の環境因子に同調する（Hashimoto, et al., 2004）。しかし、強制的睡眠スケジュールのどの要素が同調因子となっているかは解明されていない。

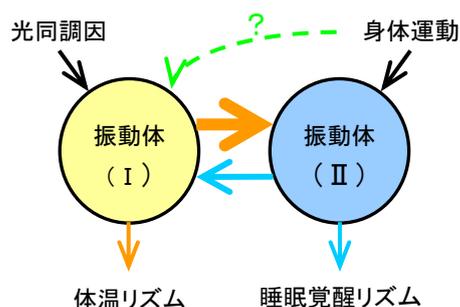


図1 ヒト生物時計の2振動体仮説

以前申請者らは、周期的な身体運動が強制的睡眠覚醒スケジュールへの血中メラトニンリズムの同調を促進することを示し、身体運動が概日振動体に影響することを示した（Miyazaki et al., 2001）。これらの結果か

ら、周期的な身体運動は直接概日振動体に作用するか、睡眠覚醒リズムへの作用を介して二次的に概日リズムに作用するかのいずれかと考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、周期的な身体運動の概日振動体に対する作用機序を明らかにするとともに、身体運動の作用が光の作用と同じく位相依存性を示すか否か、また身体運動の強度と同調作用に相関があるか否かを明らかにすることにある。さらに、身体運動に伴う覚醒レベルの変化を脳波学的に解析し、覚醒レベルが睡眠覚醒リズムの同調に影響する可能性を検討する。具体的には、健康成人被験者を対象として、概日振動体への影響を排した低照度環境下で強制的内的脱同調とフリーラン実験を行い、概日リズムの特定位相で身体運動を周期的に負荷することにより、リズム同調に対する作用を解析する。身体運動を負荷する位相と異なる運動強度の効果もみる。リズム同調の有無は血中メラトニンリズムと睡眠覚醒リズムの位相で判定する。

3. 研究の方法

1) 実験デザイン

身体運動のリズム同調促進効果が睡眠覚醒リズムへの作用を介して発揮されている可能性を検討するために、内的脱同調パラダイム（図2）を用いて検討した。

睡眠覚醒リズムを強制的睡眠スケジュールでシフトさせ、人為的に内的脱同調を起こさせた場合、8日間の睡眠スケジュールでは100%睡眠覚醒リズムの再同調が見られるのに対し、4日間のスケジュールでは約50%の

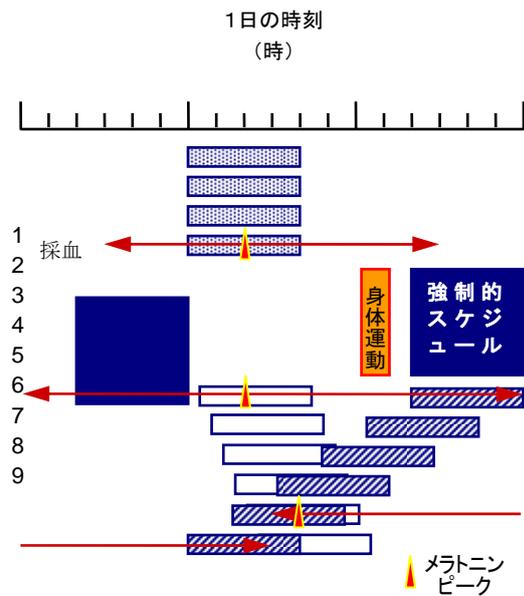


図2 脱同調パラダイム

被験者でしかリズムの再同調は見られない。そこで、4日間スケジュールの実験デザインで中強度身体運動を毎日負荷し、睡眠覚醒リズムの再同調が促進されるか否かを検討した。リズム再同調とマスキングとの差異は、フリーラン開始時の睡眠位相で判定した。また、4日間スケジュールのみでは血中メラトニンリズムの位相はわずかしき変化しないことから、身体運動が血中メラトニンリズムの位相に対する効果も同時に判定できる。生物時計がフリーランしていることを、フリーラン6日目の血中メラトニンリズム位相で確認した。

2) 実験スケジュール

健康成人男子を対象として、実験開始前後2週間程度、日常生活における睡眠覚醒リズムを、携帯型行動測定装置を用いて測定するとともに、睡眠日誌を記録させた。また、事前に血中メラトニンリズムを測定し、夜間メラトニン分泌を確認した。また基準夜の睡眠脳波を測定した。さらに、ステップ運動負荷による乳酸閾値と心拍数を測定し、負荷する運動強度を標準化した。

被験者は時間隔離実験室で10日間、昼夜変化から隔離されて単独生活し、その間実験者以外の者と会うことはない。第1日目に24時間連続採血を行い、血中メラトニンリズムの初期位相を確定した。その後一晩の徹夜をはさんで、通常睡眠時間帯から8時間位相前進させた強制的睡眠スケジュールを4日間とらせた。就床時間帯は8時間とし、被験者は決められた日課に従って生活した。4日目に24時間連続採血を行い、血中メラトニンリズムの位相変化を測定した。その後、被験者を時刻の手がかりのないフリーラン条件下に6日間おき、最終日に血中メラトニンリズムを測定した。また、深部体温リズムは実験期間中測定した。睡眠脳波は2日ごと、採血の無い日に測定した。自転車エルゴメーターによる身体運動を、強制的睡眠スケジュールの期間中に間負荷した。また、身体運動を行わない対照実験を行った。食事は1日のカロリー量を計算して、強制的睡眠スケジュールの間は決まった時刻に、フリーランの間は被験者の要求に従い提供した。

4. 研究成果

1) 身体運動は睡眠覚醒リズムの非光同調を促進する

光の影響を排した低照度環境下で、睡眠覚醒スケジュールを強制的に8時間前進させ4日間固定した後、引き続き時刻の手がかりを除くフリーラン実験(脱同調パラダイム)を健康男子成人におこなった。強制的睡眠覚醒スケジュール下で、主観的昼の前半と中頃にそれぞれ4時間の身体運動を負荷し、脳波的に判定した睡眠覚醒リズムと血中メラトニンリズムを指標としてリズムの再同調を調べた。その結果、運動負荷群、非負荷群とも睡眠覚醒リズムは位相前進したが、血中メラトニンリズムは位相後退し、2つのリズムに内的脱同調が生じた(図3)。

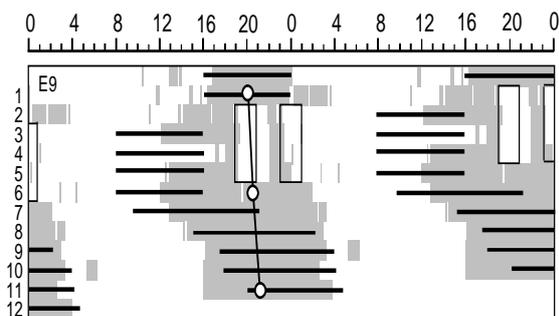


図3 運動群に見られた睡眠覚醒リズムと血中メラトニンリズムの内的脱同調

睡眠覚醒リズムの再同調は、運動非負荷群に比べ運動負荷群で有意に促進され、この差はフリーラン時にも持続した。一方、血中メラトニンリズムは、位相変位日およびフリーラン日には基準日に比較しリズム振幅が有意に低下していたが、位相には両群で差はなかった。脱同調した2つのリズムはフリーランの5日目にはほぼ再同調した。

2) 身体運動の効果は位相依存性である

身体運動の睡眠覚醒リズムに対する効果が、一般的な覚醒レベル上昇にあるのか、体温上昇等の特定の運動効果による位相依存的な作用かを調べる目的で、睡眠覚醒スケジュールのシフト後、覚醒期間に3回、2時間間隔で1回あたり2時間の身体運動を負荷し、脳波的に判定した睡眠覚醒リズムと血中メラトニンリズムを指標として、リズム再同調速度を調べた。その結果、フリーラン直後の睡眠覚醒リズムは運動負荷群及び運動非負荷群に有意差はみられなかった。また、リズム位相には両群に際は見出されなかった。

以上、身体運動は睡眠覚醒リズムに作用して新しい睡眠時間帯への再同調を促進するが、血中メラトニンリズムにはほとんど影響を与えず、睡眠覚醒リズムに特異的な同調因子と考えられる。また、覚醒期間中を通した身体運動は、覚醒期間の前半に集中した身体運動とは異なることから、身体運動の効果に位相依存性が存在す

ることが示唆され、振動体を介したものと推測される。これら一連の結果は、ヒト体内時計が2つの異なる振動体からなるとする2振動体仮説を支持するものである。

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2件)

1. 橋本聡子, 本間さと, 本間研一. 睡眠と生体リズム, 日本薬理学会雑誌, 129:400-403, 2007. 査読無
2. Honma, S., Inagaki, N., Ono, D., Yoshikawa, T., Hashimoto, S. and Honma, K. Clock mechanisms for seasonal adaptation: morning and evening oscillators in the suprachiasmatic nucleus. Sleep Biol. Rhythm 6:84-90, 2008. 査読有

[学会発表] (計1件)

1. 山仲勇二郎, 橋本聡子, 棚橋祐典, 西出真也, 本間さと, 本間研一. ヒト生体リズムの非光再同調に与える身体運動の影響, 第15回日本時間生物学学会学術大会, 岡山市 (平成20年11月8日),

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 聡子 (HASHIMOTO SATOKO)
北海道大学・大学院医学研究科・博士研究員
研究者番号: 80374247

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

棚橋 祐典 (TANAHASHI YUSUKE)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 50374228