

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月20日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590249

研究課題名（和文）行動リズムを駆動するヒト末梢時計に対する身体運動の同調効果

研究課題名（英文）Synchronization effects of physical exercise on human peripheral clocks regulating behavior rhythms

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（和文）：

身体運動はヒト生物時計の同調因子かどうか、同調因子とすればその機序は何かを明らかにする目的で、時間隔離実験室において睡眠位相を強制的に8時間前進させる脱同調プロトコルを用いて検討した。健康男性成人を対象とし、自転車エルゴメーターによる身体運動を一日の一定時刻に休憩をはさんで2時間のトライアルを2回負荷して、概日時計（中枢時計）の支配を受ける血中メラトニンリズムや深部体温リズムと、末梢時計の支配を受けていると考えられる睡眠覚醒リズムを以下の条件下で同時測定した。その結果、約10ルクスの低照度下では、睡眠覚醒リズムの再同調は身体運動により促進されたが、血中メラトニンリズムは位相後退し、身体運動には影響されなかった。一方、約5,000ルクスの高照度下では、睡眠覚醒リズムは身体運動の有無にかかわらず再同調した。また血中メラトニンリズムは位相前進したが完全には再同調せず、身体運動は位相前進に影響しなかった。以上の結果から、身体運動は睡眠覚醒リズムに同調促進効果をもつが、その効果は高照度下では隠蔽（マスキング）されることが示された。

研究成果の概要（英文）：

To clarify whether physical exercise is a time cue for the human circadian clock and the mechanism by which physical exercise entrains the clock, we performed a series of experiment under temporal isolation using an 8h phase-advanced desynchrony protocol. Adult female subjects were required to perform physical exercise of 2 hour duration twice a day using bicycle ergometer. The circadian rhythms in plasma melatonin and deep body temperature, which are believed to be regulated by the central circadian pacemaker, were measured simultaneously with the sleep-wake cycle which is thought to be driven by the peripheral clock. As a result, the re-entrainment of the sleep-wake cycle to a 8 h phase-advanced schedule was accelerated by timed physical exercise under dim light of ca. 10 lx, whereas the plasma melatonin did not phase-advance regardless of timed physical exercise. On the other hand, the re-entrainment of the sleep-wake cycle was accomplished regardless of timed physical exercise under bright light of ca. 5,000 lx, whereas the plasma melatonin rhythm phase-advanced but did not fully entrain but phase-advanced with or without timed physical exercise. The findings indicate that time physical exercise has a potency to entrain the sleep-wake cycle, but the effect is masked under bright light conditions.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 2,100,000 | 630,000 | 2,730,000 |
| 2010年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2011年度 | 300,000 | 90,000 | 390,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,700,000 | 1,110,000 | 4,810,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：生物時計、身体運動、睡眠、メラトニン、リズム同調

1. 研究開始当初の背景

外界の同調因子を除いたフリーラン条件下では、ヒトの行動リズム（睡眠覚醒リズム）が血中メラトニンや深部体温リズムと自発的に乖離する内的脱同調を示すことから、ヒトの生物時計は少なくとも行動リズムとその他の概日リズムを支配する2振動体からなると想定されている。ヒト生物時計は24時間より長い内因性周期をもち、昼夜変化への同調は数千ルクス以上の高照度光によるリズム位相反応によって達成されている。一方、社会的スケジュールなどの周期的な非光因子がヒト生物時計の同調に関与していることを示す実験結果は多いが、その機序は必ずしも明らかではない。我々は以前、低照度下の時間隔離実験室を用いた研究により、周期的な身体運動が生物時計の指標である血中メラトニンリズムや深部体温リズムに作用してリズム同調を促進することを示した。また、強制的な生活スケジュールが、概日リズムよりも行動リズムにより強く作用することを明らかにしている。

さらに、脱同調プロトコルを用いた再同調実験により、身体運動が行動リズムの再同調促進効果をもつことを実証した。想定される機序としては、これら非光因子が高照度光と同じく生物時計に位相反応を起こしている可能性と、覚醒レベルあるいは睡眠深度に影響して、間接的に生物時計に作用している可能性がある。最近、我々はマウスの視交叉上核中枢時計と行動リズムや骨格筋、肺臓などのリズムを駆動する末梢時計が、明暗サイクル位相変化時に一過性に乖離すること、その際、身体運動を誘発する新奇環境が中枢時計でなく末梢時計の再同調を位相依存的に促進することを示した。この結果は、身体運動などの非光因子は視交叉上核の中枢時計に直接作用するのではなく、行動リズムなどを駆動する末梢時計に作用すること強く示唆しており、ヒトを対象とした我々の研究結果と符合している。

行動リズムを駆動する末梢時計の局在は不明である。我々は、実験動物に覚醒剤であるメタンフェタミン投与により、ヒト生物時計の内的脱同調に極めて類似した行動リズムと血中メラトニンリズムの乖離を示し、覚醒レベルの変化が行動リズムを駆動する末梢振動体に作用することを示唆している。したがって、身体運動が覚醒レベルの上昇やその結果である睡眠深度の増加を介して、ヒトの行動リズムを駆動する末梢時計に作用し

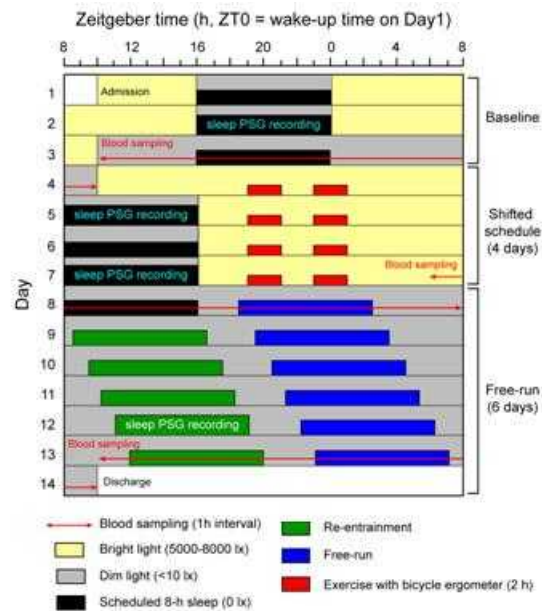
ている可能性は十分考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、非光因子の生物時計に対する作用に関する2つの仮説をヒトで検証するとともに、メラトニンリズムを支配する振動機構を中枢時計と捉え、一方行動リズムを駆動する振動機構を末梢時計とみなして、両者の共役関係から非光因子に対するヒト末梢時計の位相反応性を明らかにする。さらに、日常生活の活動期に暴露される光照度（500～5,000lx）下での身体運動の効果についても検討する。

3. 研究の方法

研究は健常成人男子を対象として行った。時間隔離実験室を用いて、高照度光の影響を排除した低照度下において、脱同調プロトコルにより生じた中枢時計と行動リズムの乖離が、身体運動により解消あるいは増強される過程を解析した。この時、身体運動に対する行動リズム、および血中メラトニンリズムの位相反応を測定した。また、同じプロトコルの実験を照照明下（500～5,000lx）で行った。



実験プロトコル：通常の生活時間に従った生活を1日行った（基準日）後、1晩の徹夜を挟んで睡眠覚醒サイクルを8時間位相前進させた（脱同調プロトコル）。その状態を4日間持続させたのち、時刻の手掛かりを除いたフリーラン実験を6日間行った（図1）。

運動負荷：自転車エルゴメーターにより、 VO_2 の70%に相当する中強度運動を行った。15分運動15分休息のインターバル運動とし、2時間連続、1日2回定刻に行った。また、身体運動による血中メラトニンリズム位相の変化を測定し、位相反応曲線の作成を試みた。

10lxの低照度下で、4時間の身体運動を4日間連続して同一時刻に行い、血中メラトニンリズムの位相に与える効果を解析した

血中メラトニンリズム：前腕皮静脈にテフロン製の採血用留置カテーテルを挿入し、固定した。採決は1時間間隔とし、24時間にわたり25回行った。約3mlの血液を採取した後、直ちに冷却遠心機で血漿を分離し、冷凍保存した。メラトニン測定は特異抗体を用いたRIAにて行った。メラトニンリズムの測定は実験期間、3回実施した。

深部体温リズム：実験期間中を通して、直腸温を連続測定した。体温測定には、有線型体温プローブを用いた。

行動リズム：携帯型行動測定装置（アクチウォッチ）を用いて、実験期間を通して行動量を測定した。また、被験者が浴びた光量も同時に測定した。

睡眠時ポリグラフ：睡眠時の脳波、筋電図、眼球運動を測定した。測定には携帯型脳波記録装置を用いた。

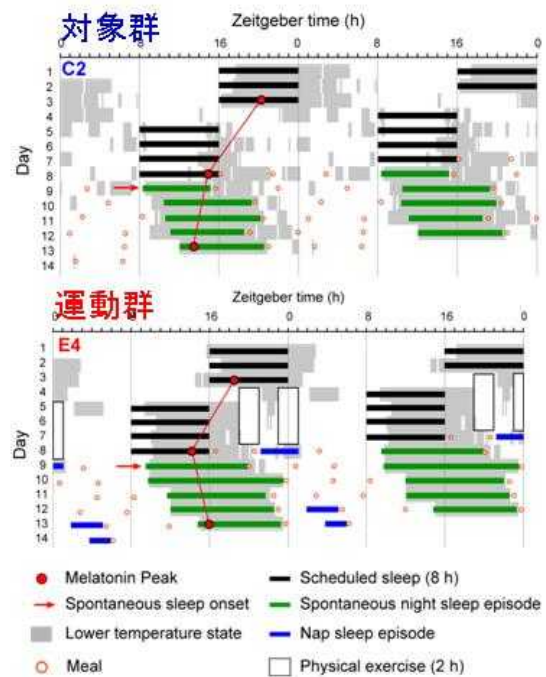
4. 研究成果

I. 低照度下における脱同調プロトコール

1. 身体運動の同調効果

血中メラトニンリズムは、睡眠覚醒スケジュールの8時間位相前進にも関わらず位相後退し、24時間より長い周期でフリーランした。また、この位相後退の大きさは身体運動の有無にかかわらず一定であった。一方睡眠覚醒リズムは身体運動の有無にかかわらず位相前進し、メラトニンリズムと内的脱同調を示した。身体運動を行った群では睡眠覚醒リズムの位相前進が有意に大きく、身体運動は睡眠覚醒リズムの再同調を促進した。

対照群でみられた睡眠覚醒リズムの位相前進が位相前進した睡眠覚醒スケジュールによることを確認するために、10lxの低照度下で10日間のフリーラン実験を行った。その結果、睡眠覚醒リズムは3名で位相がほとんど変わらず、4名で位相が後退した。このことより、強制的な睡眠覚醒スケジュールそのものも睡眠覚醒リズムの同調因子として作用することが明らかになった(図2)。



2. 身体運動による血中メラトニンリズム位相の変化

10lxの低照度下で、4時間の身体運動を4日間連続して同一時刻に行い、血中メラトニンリズムの位相に与える効果を解析した。その結果、覚醒期前半および後半の身体運動はメラトニンリズムの位相に有意な影響を与えないことが判明した。

II. 光照明下における身体運動の同調効果

500~5,000lxの光照射下で前述の脱同調プロトコールで実験を行い、身体運動の同調効果を解析した。睡眠覚醒リズムは対照群、身体運動群ともに4日間で新しいスケジュールに再同調した。一方、血中メラトニンリズムは両群とも同程度の位相前進を示したが、新しいスケジュールには、完全には再同調しなかった。その後のフリーランセッションでは、メラトニンリズムは両群とも同程度に位相後退した。

以上の実験結果より、10lxの低照度下では身体運動は睡眠覚醒リズムの再同調を有意に促進したが、血中メラトニンリズムには効果がなかった。身体運動は睡眠覚醒リズムの同調因子となっている可能性がある。一方、500-5,000lxの照明下では、身体運動の同調効果は光の同調効果に遮蔽（マスキング）され、一見効果が無いように見える。

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3件)

1. Yamanaka Y, S. Hashimoto, Y. Tanahashi, S. Nishida, S. Honma, K. Honma. Physical exercise accelerates entrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. *Am J Physiol*, 298:R681-R689, 2010. (査読有)
2. 本間研一, 橋本聡子, 睡眠の神経生理学, 臨床精神医学, 39:493-497, 2010. (査読無)
3. 山仲勇二郎, 橋本聡子, 本間さと, 本間研一. 時差症候群・交代勤務睡眠障害のバイオロジー, 睡眠医療, 3:379-382, 2009. (査読無)

〔学会発表〕(計5件)

1. Yamanaka, Y, S. Hashimoto, S. Masubuchi, S. Nishide, A. Kameyama, S. Honma, K. Honma. Effects of scheduled physical exercise on re-entrainment of human circadian rhythms to 8 h advanced sleep schedule. *Worldsleep2011*, 16 Oct, 2011, Kyoto International Conference Hall.
2. Yamanaka, Y, S. Hashimoto, S. Masubuchi, S. Nishide, A. Kameyama, S. Honma, K. Honma. Effect of physical exercise on re-entrainment of human circadian rhythms to an 8 h advanced sleep schedule under bright light Conditions. *Satellite Symposium of Worldsleep2011 on Human Circadian Clock*. Poster, Abstr. 37, Sapporo (Japan), Oct 22, 2011.
3. 山仲勇二郎, 橋本聡子, 増渕悟, 西出真也, 亀山晃世, 本間さと, 本間研一. 高照度下での身体運動がヒト概日リズムの位相調節に与える影響. 第89回日本生理学会大会, 3月31日, 2012年, 松本市松本文化会館.
4. 山仲勇二郎. 時間隔離実験室を利用したヒト生物時計の構造解析. 第17回日本時間生物学会学術大会, 11月20日, 2010年, 東京都, 早稲田大学国際会議場井深記念ホール.
5. 山仲勇二郎, 橋本聡子, 中村宏治, 本間さと, 本間研一. 脱同調パラダイム実験によるヒト生物時計の構造解析, 8月25日, 2009年, 大阪市国際会議場.

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) 連携研究者

棚橋 祐輔 (TANAHASHI YUHSUKE)
北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 50374228

(3) 連携研究者

山仲 勇二郎 (YAMANAKA YUJIRO)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 20528343