

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K07592

研究課題名(和文) 就寝・起床のタイミングが生体リズムの内的同調及び性周期に及ぼす影響

研究課題名(英文) Relevance among sleep-wake timings, regularity in estrous cycles and internal desynchronizations.

研究代表者

高須 奈々 (TAKASU, Nana)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・特任研究員

研究者番号：30467394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：野生型雌性マウスをヒトの生活を模した平日(5日)と週末(2日)を導入した飼育環境下に置き、さらに週末は夜更かし・朝寝坊を模して消灯と点灯時刻を3時間遅らせると、中年マウスでは「社会的時差ボケ」様の社会的時刻と体内時計時刻の不調和が生じ、性周期が不明瞭になった。近年、晩婚化に伴い、初産年齢も高齢化傾向にあるが、年齢の上昇に伴い受精卵の着床の低下や流産のリスクも高まるために、不妊で悩む人も増加している。そこでヒトにおける「社会的時差ボケ」の実態を把握し、性周期不正との関連を検証するため、ウェアラブルデバイスを応用した、サーカディアンリズム測定系を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、晩婚化に伴い、初産年齢も高齢化傾向にあるが、妊娠年齢の上昇に伴い、受精卵の着床の低下や流産のリスクが高まるために、不妊で悩む人が増加している。本研究で「社会的時差ボケ」が不妊のリスクを高めることが明らかになれば、加齢とともに漸増する不妊の予防のために「規則正しい生活」を推奨することが可能になる。

研究成果の概要(英文)：Female reproductive function and circadian rhythm influence each other and regulate each function. For example, in adult women, the ovarian steroid hormones (estrogen and progesterone), which affect the circadian rhythm, cause a rapid change with the menstrual cycle, which may cause sleep disorders. From our experiments using experimental rodents, it has been known that the circadian clock system is out of balance during the period of large pre-ovulation and pre-menstrual hormonal fluctuations during the menstrual cycle. On the other hand, an irregular light environment (lifestyle) has been found to disturb female reproductive function. Taken altogether, we conclude that it is important to understand the sex difference of the biological clock and to lead a life considering the aging change of the biological clock in order to maintain healthy reproductive function.

研究分野：生理人類学

キーワード：サーカディアンリズム 体内時計 視交叉上核 加齢 睡眠・覚醒リズム 不妊

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトを含む哺乳類では、脳の視床下部・視交叉上核に体内時計が存在しており、神経や内分泌ホルモンを介して、全身に24時間の時間情報を伝達し、生体内を時間的に統合している。体内時計は、本来、24時間とは異なる周期で時を刻んでいるが、通常は24時間周期で変化する外界の明暗サイクルの光によって24時間にリセットされている。

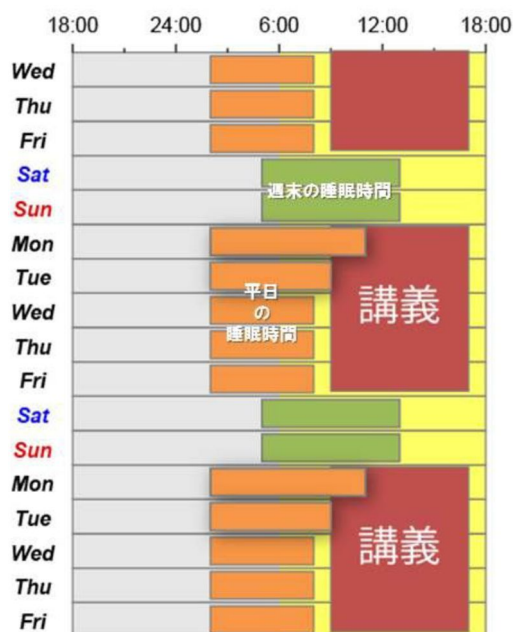
近年、徹夜や夜更かし、朝寝坊など、現代人の生活パターンが多様化しているが、それに付随して時刻の手がかりとなる光環境が無秩序化し、体内時計、ひいては生体内での時間的調和も乱れ、疲労、不眠、肥満など身体不調の引き金となっている。近年、不妊で悩む女性が増加傾向にあり、不規則な生活が排卵周期や妊娠率などヒト女性の生殖機能に及ぼす影響について関連が示唆されるものの詳細は分かっていない。そこで野生型雌性マウスを用いて下記の検証実験を行った(文献1)。

野生型雌性マウスは4~5日周期で性周期が繰り返されるが、行動リズム上にもその変化が表出されるために、スミア採取などでストレスをかけることなく、簡単に性周期の観察が可能である。

マウスは通常、定刻に照明が点灯し、消灯するといった、平日/週末の社会的因子が存在しない、恒常環境下で飼育されている。そこで、まず実験を行うにあたり、マウスをヒトの生活を模した平日(5日)と週末(2日)を導入した飼育環境下に置いた後、週末の夜更かし・朝寝坊を模して消灯と点灯時刻を3時間遅らせた(右図)。すると、8~12ヶ月齢の加齢初期マウスでは通常より早期に性周期不整に陥る一方で、3~7ヶ月齢の若齢マウスでは性周期不整は認められなかった。

その後、マウスを通常の生活に戻したところ、若齢マウスでは平日5日以内で性周期が正常化したものの、加齢初期マウスでは平日5日以内に性周期が正常化することはなかった。週末の夜更かし・朝寝坊はただちに生理機能のタイミングを遅らせるが、遅れたタイミングは通常の生活に戻しても平日5日以内では戻せないことから、性周期不整の背景には、近年、「社会的時差ボケ」として提唱されている「社会的時刻と体内時計時刻の不調和」があると推測される。

ブルーマンデー型睡眠覚醒リズム



2. 研究の目的

近年、晩婚化に伴い、初産年齢も高齢化傾向にあるが、年齢の上昇に伴い、受精卵の着床の低下や流産のリスクも高まるために、不妊で悩む人が増加している。正常な性周期を発現させる上で体内時計中枢・視交叉上核からのタイミングシグナルは不可欠であるが、加齢や不規則な生活、不規則な生活が作り出す昼夜差の乏しい光環境(文献2、3)は視交叉上核からの神経活動リズムを減弱させ、全身に送り出されるタイミングシグナルが弱まっている可能性が考えられる。視交叉上核からのタイミングシグナルが弱まると、全身にうまくタイミングシグナルが伝わらず、その結果、「社会的時刻と体内時計時刻の不調和(=社会的時差ボケ)」が生じ、不妊を招いている可能性がある。本研究では、げっ歯類を用いた社会的時差ぼけの神経回路基盤の解明と共に、現代人の不規則な生活が「社会的時差ボケ」や「性周期不整」を招いているのか否かを検証する。さらに、睡眠習慣や光環境を改善し、体内時計と1日の環境光サイクルの調和を促すことで性周期不整が改善するか否かも検証する。

3. 研究の方法

対象は、研究に同意の得られた閉経前の20~49歳の健康な女性とする。婦人科系の疾患がある者、ピル服用中の者、過去1ヶ月以内に海外旅行・徹夜・交代勤務等で概日リズムが乱れている者は除外した。

本研究では「生活リズムと生殖機能の関係」について1年超の追跡調査を行うため、被験者への負担が少なく且つ簡便な方法として、ウェアラブルデバイスを用いた行動リズムの長期モニタリングを行い、同時にイベント等の聞き取り調査も行った。また月経周期を算出するため、月経が開始した日の記録と、基礎体温リズムの評価のため、起床時に寝床内において舌下温の測定を行い、さらに排卵チェッカーを用いて排卵日の特定を行った。

全ての測定が終了した後、徹夜、夜更かし、朝寝坊をした前後の睡眠覚醒パターンに着目し、「社会的時差ボケ」が生じているか判読する。さらに社会的時差ボケと女性生殖機能（基礎体温リズム、月経周期、排卵リズム）との関係について検証を行った。

4. 研究成果

(1) 睡眠・覚醒リズム

まず睡眠覚醒リズムについて、女子大学生の睡眠の midpoint（入眠時刻と最終覚醒時刻の midpoint）は平均で 4:13 ± 169 分、中年女性は 4:02 ± 80 分で、予想していた通り、女子大学生では睡眠時間帯のばらつきが大きい傾向にあった。

(2) 月経周期

月経周期は、女子大学生では平均 31.4 ± 5.6 日、40 代女性では 23.9 ± 1.6 日で、中年女性は女子大学生より 6 日ほど月経周期が短かったが、女子大学生と比べ、年間を通して、ばらつきは小さく、安定している結果が得られた。

(3) 基礎体温

基礎体温は継続的に測定、記録することで、排卵日や排卵の有無、月経の予測、妊娠の可能性などを知ることが出来る方法としてよく知られている。通常、基礎体温は排卵が起こると次の月経まで体温が上昇し、月経が開始すると体温が下がる状態を繰り返す。前述の女子大学生は基礎体温の振幅は小さく、基礎体温リズムは不明瞭であった一方で、40 代女性は明瞭で安定した基礎体温リズムが観察され、排卵や月経を予測することが出来た。

(4) 考察

正常な性周期と排卵を発現させる上で体内時計中枢・視交叉上核からのタイミングシグナルは不可欠であり、そのタイミングシグナルが下垂体-性腺系へときちんと伝達されることで正常な性周期が繰り返されている。先行研究より視交叉上核からの神経活動リズムは、加齢や不規則な生活、更に不規則な生活が作り出す昼夜差の乏しい光環境等によって減弱化される可能性が示唆されている。

今回、女子大学生では基礎体温リズムの振幅は低く、不明瞭で、性周期も安定していなかったが、大学生（特に一人暮らしをする大学生）では生活が不規則になりやすいために視交叉上核からのタイミングシグナルも減弱化し、その結果、タイミングシグナルが十分に全身に伝わらず、生殖機能が不安定になっているからではないかと考えている。

一方、中年女性では月経周期の短縮から加齢による変化を推察することが出来る。体内時計も加齢の影響で脆弱化してきている可能性が考えられるが、長年、毎日、昼間に勤務していることで日々の睡眠時間帯のばらつきが抑えられていること、さらに体内時計の履歴作用（文献 4）も加わることで、体内時計の脆弱化が阻止、補強され、正常な機能を維持出来ているからではないかと推測している。

最後に、本研究期間中、新型コロナウイルス (COVID-19) 感染拡大に伴い、学校や職場がオンラインやテレワークになるなど、全世界規模において社会的要因の劇的な変化を強いられた。特に一人暮らしをする大学生では、一日中、一人で過ごす非日常生活を強いられ、心理的負荷が大きかったように感じられた。今回収集したデータは睡眠パターンの変化に加え、非日常生活による心理的負荷も加わってしまったことから、更なる詳細な解析とデータ収集を行い、多面的な視点から社会的因子の再検討が必要であると思われる。

< 引用文献 >

- (1) Takasu NN, Nakamura TJ, Tokuda IT, Todo T, Block GD, Nakamura W. (2015) Recovery from Age-Related Infertility under Environmental Light-Dark Cycles Adjusted to the Intrinsic Circadian Period. *Cell Rep.* 12:1407-1413.
- (2) Takasu NN, Hashimoto S, Yamanaka Y, Tanahashi Y, Yamazaki A, Honma S, Honma K. (2006) Repeated exposures to daytime bright light increase nocturnal melatonin rise and maintain circadian phase in young subjects under fixed sleep schedule. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 291:R1799-807.
- (3) Takasu N, Nigi H, Tokura H. (2002) Effects of diurnal bright/dim light intensity on circadian core temperature and activity rhythms in the Japanese macaque. *Jpn J Physiol.* 52:573-578.
- (4) Endo T, Honma S, Hashimoto S, Honma KI. (1999) After-effect of entrainment on the period of human circadian system. *Jpn J Physiol.* 49:425-430.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 中村渉, 高須奈々	4. 巻 24
2. 論文標題 生体リズムを制御する体内時計機構 ~From the Discovery to Innovations~	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児歯科臨床	6. 最初と最後の頁 26-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高須奈々, 中村孝博, 中村渉	4. 巻 54
2. 論文標題 概日リズムの加齢変容と不妊	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医薬ジャーナル	6. 最初と最後の頁 1439-1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高須奈々, 中村渉	4. 巻 14
2. 論文標題 加齢、不妊と概日リズム	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アンチ・エイジング医学	6. 最初と最後の頁 477-482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchida H, Nakamura TJ, Takasu NN, Obana-Koshino A, Ono H, Todo T, Sakai T, Nakamura W.	4. 巻 68
2. 論文標題 The central clock controls the daily rhythm of Aqp5 expression in salivary glands.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 377-385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村孝博、高須奈々、中村渉	4. 巻 4863
2. 論文標題 「社会的ジェットラグ」が雌性生殖機能に及ぼす影響	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 48-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takasu NN, Nakamura W.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Hokkaido University Press	5. 総ページ数 9
3. 書名 Biological Clocks with reference to suprachiasmatic nucleus	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	中村 渉 (NAKAMURA Wataru) (60372257)		
研究協力者	中村 孝博 (NAKAMURA Takahiro) (00581985)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------