

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03316

研究課題名(和文)メラトニン受容体の遺伝子多型と夜勤時の光の生体影響

研究課題名(英文) Association between genetic polymorphisms of melatonin receptor and psycho-physiological effects of simulated night shift work

研究代表者

樋口 重和 (HIGUCHI, SHIGEKAZU)

九州大学・芸術工学研究院・教授

研究者番号：00292376

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではメラトニン受容体遺伝子(MTNR1A, MTNR1B)の多型と夜勤時の生理的な影響の関連を調べることを目的とした。その結果、夜勤者の燃え尽き症候群との関連が報告されているMTNR1A近傍のrs12506228一塩基多型と、夜勤によって引き起こされた概日リズムの位相後退との間に有意な関連が見られた。また、糖尿病との関連が報告されているMTNR1Bのrs1083096一塩基多型と、夜勤によって低下する耐糖能の間に有意な関連が見られた。これらの結果は、夜勤への適応に関わる遺伝的要因の生理的な背景を示すものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

夜勤や交代制勤務は心身への負担が大きい。また、夜勤に対する耐性には個人差があることも知られている。本研究では疫学研究で燃え尽き症候群や糖尿病と関係があると報告されているメラトニン受容体の遺伝子多型に着目し、その生理的な背景を模擬的夜勤実験によって明らかにした点に学術的な意義ある。社会的な意義として、本研究の結果は夜勤・交替勤務の負担を軽減するうえで、個人差も踏まえた対策を検討する際の基礎データになると期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the association between polymorphisms in the melatonin receptor genes (MTNR1A, MTNR1B) and physiological influence during night work. The results showed a significant difference in circadian rhythm phase delay induced by night shift in a single nucleotide polymorphism rs12506228 near MTNR1A, which has been reported to be associated with burnout in night-shift workers. Significant differences in glucose tolerance were also observed in rs1083096, MTNR1B, which has been reported to be associated with diabetes. These results provide a physiological background for the genetic factors involved in adaptation to night work.

研究分野：生理人類学

キーワード：概日リズム 交代制勤務 メラトニン受容体遺伝子 一塩基多型 環境適応 光環境

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

メラトニンは概日リズムによって夜間に分泌が高まるが、光曝露によって分泌が抑制される。メラトニンの作用として、概日リズムの位相調節や催眠作用以外にも、抗酸化作用やガン細胞の増殖抑制作用なども報告されている。しかし、内因性メラトニンに同様の役割があるかは十分に解明されていない。近年のゲノムワイド関連研究において、メラトニン受容体 1A 遺伝子 (*MTNR1A*) の近傍にある一塩基多型が交代制勤務者の疲弊度と関連があることが明らかにされている。しかし、この遺伝子多型が夜勤労働時の光曝露によって生じる概日リズムの位相後退やメラトニン分泌の抑制にどのくらい関連しているかはよくわかっていない。また、メラトニン受容体 1B 遺伝子 (*MTNR1B*) の一塩基多型が 2 型糖尿病と関連することが報告されているが、夜勤との関係はよくわかっていない。本研究では、光曝露を伴う模擬的な夜勤実験を実験室で実施し、夜勤時の様々な生理および行動データを測定し、メラトニン受容体遺伝子多型との関連について明らかにすることを目的とする。

2. 研究の目的

(1) 夜勤や交代制勤務は心身への負担が大きく、夜勤に対する耐性には個人差がある。海外の疫学研究において、メラトニン受容体 1A 遺伝子 (*MTNR1A*) の近傍にある rs12506228 の一塩基多型が、夜勤や交代制勤務従事者の燃え尽き症候群に関連することが報告されている。しかし、この遺伝子多型と夜勤時に生じる生体影響との関連は知られていない。本研究では、一晩の模擬的な夜勤によって引き起こされる概日リズムの位相後退や眠気・疲労感などの変化と同遺伝子の一塩基多型との関連を明らかにすることを目的とした。

(2) 夜勤や交代制勤務に従事する人は、生活習慣病のひとつである 2 型糖尿病の発症リスクが高まることが知られている。また、ゲノムワイド関連解析によりメラトニン受容体 1B 遺伝子 (*MTNR1B*) の rs10830963 の一塩基多型が 2 型糖尿病と関連することが報告されている。しかし、夜勤による耐糖能への影響とメラトニン受容体 1B 遺伝子多型の関連は不明である。本研究では、一晩の模擬的な夜勤が耐糖能に及ぼす影響と、その個人差が同遺伝子の一塩基多型と関連しているか否かを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 被験者は健康な男子大学生及び大学院生 35 名 (21.1 ± 1.9 歳) であった。実験は 3 泊 4 日で行い、実験の 1 週間前から 24 ~ 25 時に就寝し 7 時 ~ 8 時に起床するよう睡眠統制を行った。その間の睡眠確認のため、被験者は起床した際に睡眠調査票を記入し、腕時計型の行動量計 (Motion Watch8) を着用して過ごすように指示が与えられた。図 1 に実験プロトコルを示す。被験者は 1 日目の夜は薄暗い部屋で過ごし、概日リズムの指標であるメラトニンの分泌開始時刻 (DLMO: Dim Light Melatonin Onset) を調べるため 20 時 ~ 25 時の間、30 分毎に唾液を採取した。2 日目は、21 時から 3 日目の 9 時まで一定の照明条件 (色温度 4500K、照度 550lx) で模擬的な夜勤を行った。3 日目の夜は 20 時 ~ 26 時の間、1 日目と同様に薄暗い部屋で 30 分毎に唾液を採取した。唾液中のメラトニン濃度から、概日リズムの位相後退量を算出した。夜勤中は 1 時間毎に主観的眠気や疲労感の測定に加え、2 時間毎にパフォーマンス課題として psychomotor vigilance test (PVT) を行った。遺伝子多型については、*MTNR1A* の 70kb 下流の領域 rs12506228 における対立遺伝子 (アレル) を判定した。

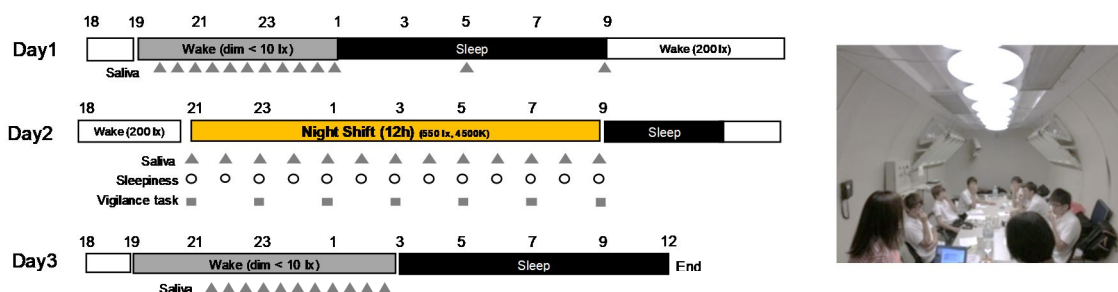


図1. 実験プロトコルと模擬的な夜勤の実験風景

(2) 健康な男子大学生・大学院生 25 名 (21.7±2.1 歳) を対象に、模擬的夜勤条件とコントロール条件の 2 条件で耐糖能を調べる実験を行った。実験プロトコルは前述の実験とほぼ同様のプロトコルを採用した。夜勤条件の耐糖能の測定に関しては、二日目の夜勤中の午前 2 時に簡単な軽食を取り、その後 14 時間の絶食の後に経口糖負荷試験を行った。糖負荷試験では空腹時血糖値の測定後にデンプン部分加水分解物液 75g を経口摂取し、その後 2 時間の血糖値の変化を 30 分毎に測定した。コントロール条件では、午前 2 時から 7 時間以上の睡眠の確保と 14 時間の絶食を行い、夜勤条件と同時刻に同様の糖負荷試験を行った。夜勤による耐糖能への影響の個人差については、*MTNR1B* の rs10830963 の遺伝子型 (GG・GC・CC) との関連を調査した。

4. 研究成果

(1) *MTNR1* 近傍の rs12506228 の A アレル保有群 (AA と AC 型) は 12 名、非保有群 (CC 型) は 16 名であった。DLMO は、A アレル保有群 (n=12) 非保有群 (n=16) とともに有意に後退したが、両群の後退量には有意な差があり ($p=0.013$) A アレル保有群の方が約 30 分大きかった (図 2)。夜勤中の眠気は、両群ともに有意に増加したが群間に差は無かった。PVT の課題成績は両群とも夜勤中に有意に低下したが群間に有意差は無かった。自覚症しらべにおけるだるさ感、遺伝子型と経過時間の交互作用に有意傾向があり ($p=0.059$) A アレル非保有群ではだるさ感が増加したが保有群では夜勤を通して変化しなかった。海外の先行研究において燃え尽き症候群との関連が報告された rs12506228 の A アレル保有者は、本研究から夜勤時に光によって概日リズムの位相後退が起きやすいことがわかった。また、A アレル保有群では、主観的に夜勤に伴う疲労の蓄積を自覚しにくい可能性があることを示唆している。これらの特徴は、一見すると夜勤に適応的な特徴に見えるが、長期的には働きすぎによる尽き症候群を引き起こす原因となっている可能性も考えられる。

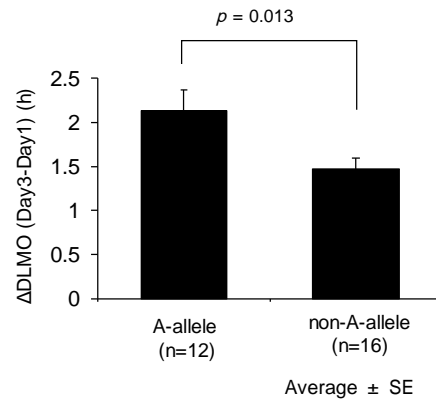


図2. 概日リズム位相の後退量

(2) 糖負荷試験全体の血糖値を条件間で比較するため、各時刻の血糖値を直線で結んだ折れ線と横軸 (時間軸) で囲まれる面積 (AUC: Area Under the Curve) を算出した。*MTNR1B* の rs10830963 の遺伝子型は GG 型 6 名、GC 型 8 名、CC 型 10 名であった。遺伝子型と実験条件の 2 要因で二元配置分散分析を行った結果、交互作用が有意傾向であった ($p=0.06$)。遺伝子型要因について単純主効果検定を行うと、GG 型でのみ実験条件間で有意な差があり ($p=0.006$) 模擬的夜勤条件の方がコントロール条件 (通常の睡眠条件) に比べ AUC が高かった (図 3)。この結果は、G アレル保有者で 2 型糖尿病の発症リスクが高いという先行研究の結果と矛盾せず、GG 型は一晩の夜勤でも耐糖能が低下する可能性を示した。耐糖能以外で、概日リズムの位相後退量には有意な差はなかったが、夜勤時のメラトニン分泌量には遺伝子型間の差が見られ、GG 型でメラトニン分泌量が高かった。

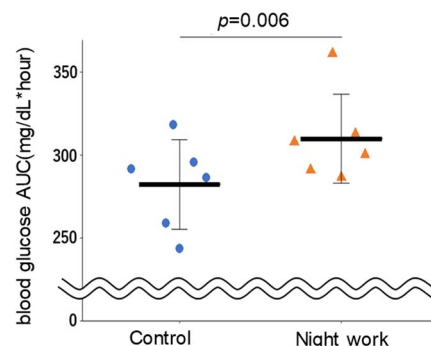


図3. GG型 (n=6) の血糖値

以上の二つの実験より、過去のゲノムワイド関連研究で明らかにされているメラトニン受容体 1A の遺伝子多型と交代制勤務者の燃え尽き症候群の関係、およびメラトニン受容体 1B の遺伝子多型と 2 型糖尿病の発症の関係について、その背景にある生理反応の違いを実験室での模擬的夜勤実験によって明らかにできた。本研究の結果は、夜勤・交替勤務の負担を軽減するうえで、個人差も踏まえた対策を検討する際の基礎データになると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 LEE Sang-il、NISHI Takeshi、TAKAHASHI Masaya、HIGUCHI Shigekazu	4. 巻 59
2. 論文標題 Effects of 2-hour nighttime nap on melatonin concentration and alertness during 12-hour simulated night work	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Industrial Health	6. 最初と最後の頁 393 ~ 402
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2486/indhealth.2020-0245	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Lee Sang-Il、Kinoshita Saki、Noguchi Anna、Eto Taisuke、Ohashi Michihiro、Nishimura Yuki、Maeda Kaho、Motomura Yuki、Awata Yasuhiro、Higuchi Shigekazu	4. 巻 37
2. 論文標題 Melatonin suppression during a simulated night shift in medium intensity light is increased by 10-minute breaks in dim light and decreased by 10-minute breaks in bright light	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chronobiology International	6. 最初と最後の頁 897 ~ 909
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/07420528.2020.1752704	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 Higuchi Shigekazu、Lin Yandan、Qiu Jingjing、Zhang Yichi、Ohashi Michihiro、Lee Sang-il、Kitamura Shingo、Yasukouchi Akira	4. 巻 40
2. 論文標題 Is the use of high correlated color temperature light at night related to delay of sleep timing in university students? A cross-country study in Japan and China	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Physiological Anthropology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40101-021-00257-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 江藤 太亮、樋口 重和	4. 巻 45
2. 論文標題 ipRGCの発見と概日リズム研究の発展	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本色彩学会誌	6. 最初と最後の頁 15-18
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 Ohashi Michihiro, Eto Taisuke, Takasu Toaki, Motomura Yuki, Higuchi Shigekazu	4. 巻 5
2. 論文標題 Relationship between Circadian Phase Delay without Morning Light and Phase Advance by Bright Light Exposure the Following Morning	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clocks & Sleep	6. 最初と最後の頁 615 ~ 626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/clockssleep5040041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計15件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 樋口重和
2. 発表標題 ヒトのメラトニン受容体の遺伝子多型に関する研究
3. 学会等名 日本睡眠学会第45回定期学術集会・第30回日本時間生物学会学術大会合同大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 樋口重和
2. 発表標題 光のスペクトラムと睡眠・概日リズム
3. 学会等名 日本睡眠学会第45回定期学術集会・第30回日本時間生物学会学術大会合同大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 樋口重和
2. 発表標題 睡眠と体内時計からみた健康・ヘルスケアと光・色温度
3. 学会等名 第55回光学四学会関西支部連合講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shigekazu Higuchi, Akito Sato, Michihiro Ohashi, Taisuke Eto, Toaki Takasu, Takayuki Nishimura, Yoshiki Yasukochi, Kazuhiro Nakayama, Hiroki Oota
2. 発表標題 Association between SNP near the melatonin receptor 1A gene on phase delay of circadian rhythms induced by light exposure during simulated night shift
3. 学会等名 The 15th International Congress of Physiological Anthropology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 樋口重和
2. 発表標題 夜勤時の光環境と体内時計
3. 学会等名 日本看護研究学会第49回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 樋口重和
2. 発表標題 交代制勤務における夜勤時の光の功罪
3. 学会等名 日本睡眠学会第46回定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大橋路弘, 眞子杜都, 佐藤燦斗, 河野寛之, 江藤太亮, 元村祐貴, 樋口重和
2. 発表標題 概日リズム位相が早いヒトほど模倣的夜勤時の光曝露による位相後退が大きくなる
3. 学会等名 日本睡眠学会第46回定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤燦斗, 大橋路弘, 江藤太亮, 西村貴孝, 安河内彦輝, 中山一大, 太田博樹, 樋口重和
2. 発表標題 メラトニン受容体遺伝子近傍の一塩基多型が模擬的夜勤による概日リズムの位相後退に及ぼす影響
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 樋口重和
2. 発表標題 生活環境と睡眠・生体リズムおよび健康の関係
3. 学会等名 第54回日本作業療法学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigekazu Higuchi
2. 発表標題 The influence of correlated colour temperature on non-visual effects of light at night
3. 学会等名 国際照明学会オンラインチュートリアル2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 樋口重和
2. 発表標題 光環境への適応
3. 学会等名 第39回日本看護科学学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 樋口重和 (分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 6
3. 書名 睡眠学(第2版) 第14章1. 光環境	

1. 著者名 樋口重和 (分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 理工図書	5. 総ページ数 14
3. 書名 生理人類学 人の理解と日常の課題発見のために 第2章3. 光への適応	

〔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 分担者	太田 博樹 (Oota Hiroki) (40401228)	東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授 (12601)	
研究 分担者	西村 貴孝 (Nishimura Takayuki) (80713148)	九州大学・芸術工学研究院・講師 (17102)	

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
---------	---------