

令和 6 年 5 月 19 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03996

研究課題名（和文）概日リズムに基づく妊娠・産褥期セルフケアプログラムの開発-光と食による制御の検討

研究課題名（英文）Development of perinatal self-care program based on regulation of circadian rhythm

研究代表者

毎田 佳子 (Maida, Yoshiko)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：20397219

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトは内在性に約25時間を「1日」とするリズムを有しており、光と食事によって中枢時計と末梢時計を毎日リセットして、地球の自転と同調した24時間周期の生活を送っている。一方、妊娠期・産褥期の母親は、概日リズムが乱れやすい生活を送っている。本研究課題では、産褥期の母親を対象に概日リズムと関連した質問紙調査を行い、論文を作成した。また、モデル動物を用いて時計遺伝子の制御や機能、食餌と概日リズムとの関係に関する論文を発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

産褥期の母親を対象として行なった概日リズムと関連する質問紙調査の結果は、今後の論文発表、並びに更なる研究継続により、産後の女性の心の健康維持に資する新たなセルフケアの提案につながる可能性がある。出産後、多くの母親にマタニティ・ブルーズが見られ、一部の母親は産後うつ病等の精神疾患を発症する。母親の産後の心の不調をセルフケアにより緩和することができれば、多くの母子とその家族にとって有益となると考える。

研究成果の概要（英文）：Humans have an intrinsic rhythm that defines approximately 25 hours as a “day,” and they reset their central and peripheral clocks daily through light and meal, leading a 24-hour cycle that is in sync with the earth's rotation. Mothers during pregnancy and the postpartum period, however, tend to have circadian rhythms that are easily disrupted. In this research project, we conducted a questionnaire survey of postpartum mothers in relation to circadian rhythms and prepared a paper. In addition, papers on the regulation and function of clock genes and the relationship between feeding and circadian rhythms were published using model animals.

研究分野：産婦人科学

キーワード：概日リズム

1. 研究開始当初の背景

ヒトは内在性に約 25 時間を「1 日」とするリズムを有しており、光と食事によって中枢時計と末梢時計を毎日リセットして、地球の自転と同調した 24 時間周期の生活を送っている。中枢時計は視交叉上核に存在し、光で針合わせをした時刻を神経やホルモンを介して末梢臓器に伝えている。一方、末梢の各臓器には組織特異的な末梢時計があり、摂食等のシグナルによって独自に針合わせをしている。従って、ヒトでは「昼間の覚醒中は光を浴びて食事を摂り、夜間の睡眠中は光を遮断して摂食しない」ことによって、中枢時計と末梢時計が同調し、安定した概日リズムが形成される。

現代の女性は、一日中照明やモバイル端末の光を浴びている。また、ダイエットによる痩せ志向が強い。この特徴は妊娠中にも認められ、光刺激と食事刺激がヒト本来の昼夜のサイクルから逸脱している妊婦が多数存在すると推測される。昼夜のサイクルからの明確な逸脱例として、妊娠中の夜間勤務による概日リズムの乱れは、流産や早産、低出生体重児と関連することが報告されている (引用文献①)。しかし、生活習慣による妊婦の概日リズムの乱れが周産期予後にどのような影響を与えているかは明らかではない。

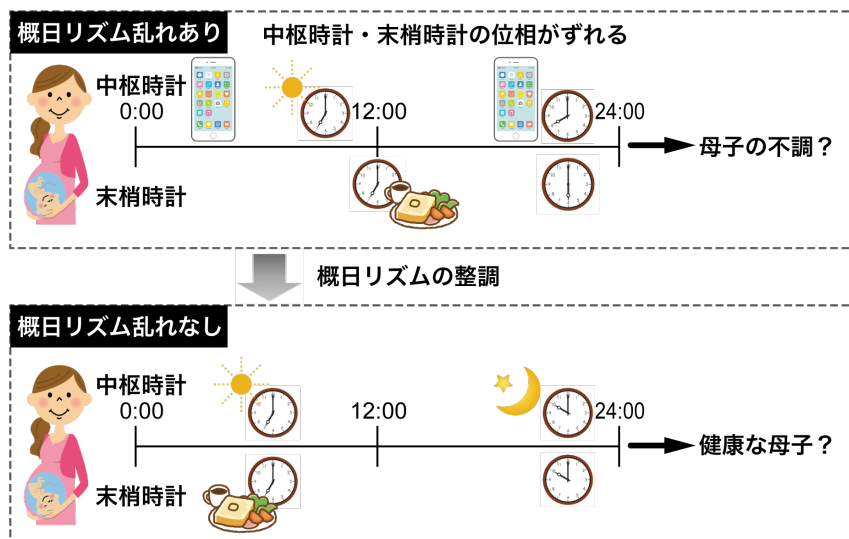
哺乳類の胎児は、胎生後期になると母親と同期した日周性リズムを示す。これには、母親の体内で、光刺激や食事刺激のリズムがメラトニン (中枢時計) やグルコース (末梢時計) 等の物質に変換され、母体から胎児に輸送されることが関わっていると考えられる。モデル動物では、妊娠母体における光や食事のリズムの変化が、出生した仔のメラトニン分泌周期、耐糖能、肝臓や循環器等の臓器機能に長期的に影響する可能性が指摘されている。ヒトにおいても、妊娠中の母親の光や食事の乱れが児の臓器機能に望ましくない影響を及ぼしている可能性があるが、現時点では未解明である。

うつ病では、概日リズムの位相の前進や後退 (24 時間の周期の短縮や延長) が報告されている。産後の母親は夜間も育児をしており、概日リズムが乱れやすい生活を送っていると思われるが、光や食事に関する褥婦の生活習慣が産後うつ病のリスクを高めているかは不明である。また、産後うつ病は育児放棄や児の虐待につながるリスクが指摘されている。概日リズムの乱れと抑うつに関連があるならば、親の概日リズムの乱れが育児行動における問題の一因である可能性がある。

以前より、妊婦の睡眠とメラトニンの分泌パターンに関する研究は行われている。しかし、モバイル端末が普及した現代の妊婦は、従来は存在しなかった光刺激を受けて生活しており、以前の研究結果が今の妊婦には当てはまらない可能性がある。また、日本で生活する妊婦の 20% 以上が、週 2 回以上朝食を抜いていることが複数の調査で報告されている (引用文献②)。

夜間に発現のピークを示すメラトニンは光感受性が高く、100 ルクス程度の光でも、その分泌が抑制される。また、モバイル端末の画面から発せられるブルーライトは、メラトニンの分泌を特に強く抑制する。産褥期の夜間授乳はヒトにとって自然な行いだが、夜間授乳時に「光 (照明やモバイル端末)」を浴びることによる中枢時計の狂いや、「食事」習慣の乱れによる末梢時計の狂いは、現代の母子の健康を妨げる要因になっている可能性がある。うつ病では、概日リズムの正常化が症状の改善に有効であると報告されており、「概日リズムを整える」ことが産褥期の精神的健康維持にも、応用できるのではないかと考えた。

以上のことから、「光と食事」を自由に利用できる現代だからこそ、「光と食事」の重要性を「中枢時計と末梢時計の整調」、即ち時間生物学の観点から見直す必要があると考え、本研究を計画した。



2. 研究の目的

本研究課題の申請時における研究目的は、周産期における概日リズムの整調と親と子の健全性維持との関連を明らかにし、概日リズムに基づく周産期セルフケアプログラムを開発することである。

3. 研究の方法

産褥期の母親を対象に、光への曝露や食事習慣など、概日リズムと関連した自記式質問紙調査を行った。また、マウスを用いて、概日リズムや時計遺伝子に関する *in vitro* および *in vivo* 実験を行った。

本研究課題の申請時には、妊娠・産褥各期の母親の唾液検体、並びに出生直後の新生児から非侵襲的に採取可能な検体を用いた検討を計画していた。しかしながら、新型コロナウイルスの感染拡大により、対象となる母子の安全を担保して研究を実施することが困難となり、本研究課題では当該検討は実施できなかった。

4. 研究成果

産後1か月の女性を対象に、横断的に質問紙調査を行った。この調査では、睡眠-覚醒の状況や、食事の摂取状況など、概日リズムに関連する褥婦の生活習慣と心身の健康状態との関連の有無を調べた。その結果、特定の生活習慣と心の健康状態との間に有意な関連があることを見出した。この結果は、今後の論文発表、並びに更なる研究継続により、産後の女性の心の健康維持に資する新たなセルフケアの提案につながる可能性がある。

マウスを用いた実験においては、研究分担者である安藤仁先生を中心に、本研究課題を含む複数の研究課題の成果として、3報の論文を発表した(5. 主な発表論文等に記載)。具体的には、マウス褐色脂肪組織における時計遺伝子とエネルギー代謝に関する研究、習慣的摂食時間と体温(中枢温)の日内変動に関する研究、並びに薬剤がマウス胚線維芽細胞の時計遺伝子発現に与える影響に関する研究である。モデル生物を用いて時計遺伝子の制御や機能、食餌と概日リズムとの関係を明らかにしたこれらの論文は、今後のヒトの時間生物学的理解にもつながる重要な研究報告である。

本研究課題では、申請時に計画していた妊娠・産褥各期の母親の唾液検体、並びに出生直後の新生児から非侵襲的に採取可能な検体を用いた検討は、新型コロナウイルスの感染拡大により実施できなかった。加えて、令和6年1月1日に能登半島地震が起き、状況に更なる変化が生じた。過去の震災に係る先行研究では、震災後、産後の女性の心の健康には長期に渡り負の影響が生じていたとされる(引用文献③、④)。被災県に位置する本研究課題の研究対象施設には、令和6年能登半島地震の直接・間接の被災者が数多く通院されると予想され、研究対象施設に通院する妊産褥婦には、平常時とは異なる心の反応が表れている可能性が考えられた。繰越制度を利用しての当初計画遂行も考えられたが、震災後の特異な状況下での研究は、本研究課題の検討内容に非常に大きな影響を及ぼすと考えられたため、繰越制度の申請は行わずに本研究課題を終了することとした。

<引用文献>

- ① Chau YM, West S, Mapedzahama V. Night work and the reproductive health of women: an integrated literature review. *J Midwifery Womens Health*. 59:113-126, 2014
- ② Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M. Effects of skipping breakfast on dietary intake and circulating and urinary nutrients during pregnancy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 28:99-105, 2019
- ③ Nishigori H, Sugawara J, Obara T, Nishigori T, Sato K, Sugiyama T, Okamura K, Yaegashi N. Surveys of postpartum depression in Miyagi, Japan, after the Great East Japan Earthquake. *Arch Womens Ment Health*. 17:579-581, 2014
- ④ Kubota C, Okada T, Morikawa M, Nakamura Y, Yamauchi A, Ando M, Shiino T, Ohara M, Murase S, Goto S, Kanai A, Masuda T, Aleksic B, Ozaki N. Postpartum depression among women in Nagoya indirectly exposed to the Great East Japan Earthquake. *Sci Rep*. 8:11624, 2018

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Hasan Nazmul, Nagata Naoto, Morishige Jun-ichi, Islam Md Tarikul, Jing Zheng, Harada Ken-ichi, Mieda Michihiro, Ono Masanori, Fujiwara Hiroshi, Daikoku Takiko, Fujiwara Tomoko, Maida Yoshiko, Ota Tsuguhito, Shimba Shigeki, Kaneko Shuichi, Fujimura Akio, Ando Hitoshi | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant thermogenesis impairment in mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Metabolism | 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) 10.1016/j.molmet.2021.101202 | 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 Ando Hitoshi, Nagata Naoto, Hosono Takashi, Hasan Nazmul, Morishige Jun-ichi, Daikoku Takiko, Maida Yoshiko, Ono Masanori, Fujiwara Tomoko, Fujiwara Hiroshi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Sustained effect of habitual feeding time on daily rhythm of core body temperature in mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition | 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) 10.3389/fnut.2022.966788 | 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 Miura Kotomi, Morishige Jun-ichi, Abe Jotaro, Xu Pingping, Shi Yifan, Jing Zheng, Nagata Naoto, Miyazaki Ryo, Sakane Naoki, Mieda Michihiro, Ono Masanori, Maida Yoshiko, Fujiwara Tomoko, Fujiwara Hiroshi, Ando Hitoshi | 4. 巻 153 |
| 2. 論文標題 Imeglimin profoundly affects the circadian clock in mouse embryonic fibroblasts | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences | 6. 最初と最後の頁 215 ~ 220 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.10.001 | 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0件

〔図書〕 計0件

〔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 | 藤原 浩 (Fujiwara Hiroshi) (30252456) | 金沢大学・医学系・教授 (13301) | |
| 研究分担者 | 三枝 理博 (Mieda Michihiro) (20296552) | 金沢大学・医学系・教授 (13301) | |
| 研究分担者 | 安藤 仁 (Ando Hitoshi) (50382875) | 金沢大学・医学系・教授 (13301) | |
| 研究分担者 | 小野 政徳 (Ono Masanori) (70348712) | 東京医科大学・医学部・准教授 (32645) | |
| 研究分担者 | 堀家 慎一 (Horike Shin-Ichi) (40448311) | 金沢大学・疾患モデル総合研究センター・准教授 (13301) | |
| 研究分担者 | 鏡 真美 (関塚真美) (Kagami Naomi) (60334786) | 金沢大学・保健学系・准教授 (13301) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|