

学位論文題名

非光因子によるヒト概日時計の同調

—血中メラトニンリズムに対する強制的睡眠覚醒スケジュールの影響—

学位論文内容の要旨

本研究は、ヒト概日時計の光以外の因子による同調を検討したものである。睡眠覚醒スケジュールや他人との接触などの社会的因子は、以前はヒト概日時計の主たる同調因子と考えられていた。しかし、5000lux以上の高照度光がヒト概日時計をリセットすることが示されてから、社会的因子による概日時計の同調は睡眠覚醒スケジュールに付随する2次的な明暗サイクルによる可能性が論議されてきた。

一方、ヒト概日時計機構に関しては2つのモデルが提唱されている。一つは「2自律振動体仮説」、他の一つは「2プロセスモデル」である。いずれのモデルもリズムの内的脱同調現象を根拠に、2つの異なる振動機構を仮定している。振動機構の一つは血中メラトニンリズムや直腸温リズムなどを、他の一つは睡眠覚醒リズムなどを制御していると考えられている。これら2つのモデルの最大の相違点は、2プロセスモデルでは睡眠（あるいは覚醒）は概日時計に対して同調作用を示さないが、2自律振動体仮説では睡眠（あるいは覚醒）と概日時計の相互同調作用を否定していない点にある。

本研究は、強制的睡眠覚醒スケジュールが血中メラトニンリズムや直腸温リズムに与える影響を解析し、強制的睡眠覚醒スケジュールによるヒト概日時計の同調の有無を検討したものである。このリズム同調は2自律振動体仮説では説明できるが、2プロセスモデルでは説明できない。なお、本研究では睡眠覚醒スケジュールに付随する光の同調作用を極力除く目的で、低照度下で実験を行った。

実験方法と結果：

全実験は時間隔離実験室で行った。被験者には、事前に実験について十分に説明し、同意を得た。実験期間は、実験-1では24日間、実験-2と実験-3では15日間である。被験者は実験期間を通じ、時刻の手がかりから一切隔離されて実験室で生活した。フリーラン条件下では、睡眠覚醒のタイミングは被験者の自由意志に委ねた。強制的睡眠覚醒スケジュール期間中は、就寝時刻と起床時刻がインターホンで知らされ、被験者はこの時間内にのみ睡眠を許された。

ヒト概日時計の指標としては最も信頼度の高いされている血中メラトニンリズムを用いた。留置カテーテル法により1時間毎に採血し、血漿メラトニン濃度をラジオイムノアッセイ(RIA)にて測定した。一方、直腸温リズムを測定し、概日時計の補助的指標として用いた。また、睡眠脳波を測定し、睡眠構造をRK法にて解析した。リズム同調の有無は、血中メラトニンリズムや直腸温リズムの周期と睡眠リズムとの位相関係で判定した。

200lux未満の低照度下において、フリーラン条件下にある被験者に24.0時間周期で強制的睡眠スケジュールを8日間与え、その同調効果を検討した(実験1)。その結果、8名中3名が強制的睡眠スケジュールに同調したが、4名は同調できず、残る1名では同調の有無は判定できなかった。同調できなかった被験者では、睡眠構造、特にREM睡眠の出現パターンに変化がみられた。

次に、5lux未満の極低照度下において、同調条件から直ちに24.0時間周期で強制的睡眠スケジュールを

14日間与え、その同調効果を検討した（実験2）。その結果、8名中1名が強制的睡眠スケジュールに同調したが、他の被験者は同調できなかった。

さらに、5lux未満の極低照度下において、同調条件から直ちに23.5時間周期で強制的睡眠スケジュールを14日間与え、その同調効果を検討した（実験3）。その結果、全被験者で同調できなかった。

考 察 :

200luxの低照度下では、8名中3名の被験者で強制的睡眠覚醒スケジュールにフリーランしていたメラトニンリズムが同調した。この結果は、睡眠覚醒スケジュールが同調因子として概日リズムに作用することを示している。これまでも強制的な睡眠覚醒スケジュールにメラトニンリズムが同調したとの報告はあるが、これらの研究では環境照度に注目していないため、リズム同調が睡眠覚醒スケジュールによるものか、随伴する明暗サイクルによるものかは判別が不可能であった。この点をふまえ本実験では、室内照度を200lux未満に設定した。この照度はメラトニン光抑制反応で測定した網膜視床下部路の光反応閾値以下であり、同じ神経経路を介する概日リズムの位相反応閾値より低いと考えられる。また、この結果は睡眠覚醒リズムから概日時計への作用を示唆するものである。

強制的睡眠覚醒スケジュールの効果が被験者によって異なった理由としては、スケジュールに対する感受性の個体差のほか、被験者概日時計の光感受性の差異（長時間の光刺激が感受性の高い被験者の概日リズムに作用した可能性）、概日リズムに対する強制的スケジュールの位相が被験者で異なったことなどが考えられる。これらの点を考慮して、室内照度を5luxに下げて付随する明暗サイクルの影響を極力抑え、また、強制的スケジュールをメラトニンリズムのピーク位相に一致する時点から開始した。その結果、8名中1名の被験者で強制的睡眠覚醒スケジュールに対するリズム同調が確認された。他の2名の被験者も、メラトニンリズムは強制的スケジュールの期間に24時間周期を示したが、これらの被験者では内因性リズム周期がほぼ24時間であったため、同調の有無を判定することはできなかった。この実験では、覚醒期の照度が5lux未満と極めて低照度であり、光によるリズム同調の可能性は否定される。また、睡眠覚醒スケジュールは1名を除きメラトニンリズムのピーク位相と一致させて与えているので、初期位相の差が結果に影響を与えたとは考え難い。従って、強制的睡眠覚醒スケジュールは弱いながらも概日リズム同調作用を持つと結論される。一方、23.5時間周期の強制的睡眠覚醒スケジュールには6名の被験者の中でメラトニンリズムが同調した例はなかった。この結果も非光因子の同調作用は光の同調作用に比べて弱いことを示すものである。

以上の結果から、強制的睡眠覚醒スケジュールなどの非光因子（社会的因子）には、従来考えられていたほど強力ではないが、ヒト概日リズムを同調させる作用が存在することが確かめられた。さらにこれらの結果は、ヒト概日時計に関する2つの仮説のうち、睡眠や覚醒から概日リズムへの作用を仮定していない2プロセス仮説とは矛盾し、結果的に2自律振動体仮説を支持するものである。

結 語 :

1. 強制的睡眠覚醒スケジュールによるヒト概日時計の同調を血中メラトニンリズムと直腸温リズムを指標として検討した。
2. 低照度環境下（200lux未満）では、8日間にわたる24.0時間周期の強制的睡眠覚醒スケジュールは8名中3名の概日時計を同調させた。
3. 極低照度環境下（5lux未満）では、14日間にわたる24.0時間周期の強制的睡眠覚醒スケジュールは8名中1名の概日時計を同調させたが、23.5時間周期の強制的睡眠覚醒スケジュールには同調作用は認められなかった。
4. 睡眠覚醒リズムから概日時計への作用を認めたことにより、「2自律振動体仮説」の方がより妥当な仮説であることが示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 本 間 研 一

副 査 教 授 加 藤 正 道

副 査 教 授 小 山 司

学 位 論 文 題 名

非光因子によるヒト概日時計の同調

—血中メラトニンリズムに対する強制的睡眠覚醒スケジュールの影響—

メラトニンは松果体から分泌されるインドールアミン誘導体で、その血中濃度には顕著な24時間リズムが認められる。ヒトにおいて、血中メラトニンリズムと睡眠覚醒リズムはフリーラン条件下で内的脱同調を示すことから、それぞれ異なる振動機構に支配されていると考えられている。しかし、その振動機構に関しては、メラトニンリズム、睡眠覚醒リズム、ともに自律性振動機構に支配されているとする「2自律振動体仮説」と、メラトニンリズムは自律振動機構で駆動されるが、睡眠覚醒リズムはいわゆる「砂時計型」振動機構に支配されているとする「2プロセス仮説」が対立している。2つの仮説の大きな違いは、異なる振動機構間の相互作用の有無と睡眠覚醒リズムの自律性の有無であり、これらは実験的に検証可能である。本論文は、異なる振動機構間の相互作用を実験的に確かめることにより、前述の2つの仮説の妥当性を検討したもので、具体的には、光同調を除外した条件下で与えられた強制的睡眠覚醒スケジュールに対し、血中メラトニンリズムが同調するか否かを検討した3つの実験から構成されている。

被験者は健康な25名の成人男女である。実験はすべて住居型実験室で行われた。測定された生体リズムは、睡眠覚醒リズム、血中メラトニンリズム、深部体温リズム、などである。睡眠覚醒リズムは行動学的にモニターされたが、睡眠構造はポリソムノグラフィーにより解析された。血中メラトニンリズムは、留置カテーテル法にて1時間毎の採血を24～36時間連続して行い、血漿メラトニン濃度をラジオイムノアッセイにて測定することにより、求めている。

本研究は3つの実験からなる。実験1は、メラトニン光抑制が起こらない200ルクス以下の光環境下で行われた。フリーランしている被験者に24時間周期の強制的睡眠覚醒スケジュールを8日間与えたところ、メラトニンリズムは8名中3名の被験者で同調を示した。実験2は、光によるリズム同調が完全に否定できる5ルクス以下の光環境下で行われた。この条件下では、メラトニンリズムの同調は8名中1名で確認された。実験3は、5ルクス以下の光環境下で、23.5時間周期の睡眠覚醒スケジュールにメラトニンリズムが同調するか否を検討したものである。この実験では、メラトニンリズムの同調

は6名すべての被験者で認められなかった。一方、同じ23.5時間周期の高照度光サイクルには、メラトニンリズムは同調した。

以上の実験結果より、申請者は、1) 強制的睡眠覚醒スケジュールは血中メラトニンリズムを同調させるが、その作用は高照度光に比べ弱い。2) 睡眠覚醒リズムから血中メラトニンリズムへの作用が認められたことから、ヒト概日時計に関する2つの仮説のうち「2自律振動体仮説」がより妥当性がある、と結論づけている。

公開発表は、平成8年1月31日午後3時より、医学部臨床大講堂において約30名の出席者のもとで行われた。申請者はスライドを使用しながら約20分間にわたって論文発表を行い、その後質疑応答に入った。副査の加藤正道教授より、メラトニンリズムの同調の有無と睡眠時間、睡眠内容との関係、用いた照明の質、メラトニンリズムの基準位相による同調判定の差異について質問があり、同じく副査の小山司教授より、社会的同調因子の内容、低照度下における覚醒度、本実験結果が時間生物学的治療法の理論的裏付けとなるか否かについて、田代邦雄教授より、実験終了後の被験者の睡眠、欧米での類似の研究の有無、時差飛行や宇宙空間における応用について、質問があった。申請者は概ね適切な回答をなし得たが、リズム同調の有無と睡眠との関係を問う質問に対しては、ポリソムノグラフィーによる睡眠構造の解析結果を引用しながら、リズム同調と睡眠の有無には一定の関係はないが、リズム同調が見られない被験者では睡眠構造、特にレム睡眠の分布に変化がみられた、と明快に回答した。

本論文は、ヒト概日時計の構造に関して提唱されている2つの仮説を実験的に検証することを目的とし、厳密な条件のもとに精巧にデザインされた実験によって、血中メラトニンリズムが強制的睡眠覚醒スケジュールに同調することを世界で始めて明らかにした。この研究結果は、「2自律振動体仮説」を強く支持するものであり、ヒト概日時計の構造をめぐる議論に1つの方向性を与えるものである。

審査員一同は、これらの成果を高く評価するとともに、研究者としても十分な素質を持つ者と認め、さらに大学院課程における研鑽や取得単位などを併せ考え、申請者が博士(医学)の学位を受けるにふさわしいものと判定した。