

学位論文題名

Phase-Advance Shifts of Human Circadian Pacemaker are Accelerated by Daytime Physical Exercise

(ヒトサーカディアンペースメーカーの位相前進は
日中の身体運動により促進される)

学位論文内容の要旨

緒言：

サーカディアンリズムの同調因子としては光が最も強力なことはよく知られている。一方、夜行性齧歯類では運動も同調因子として働く。最近、ヒトでも深夜の身体運動が生物時計の位相を後退させることが報告された。しかし、ヒトにおいて身体運動がリズム同調に有効か否かは不明である。ヒトのサーカディアンペースメーカーは 24 時間より長い周期をもつことから、ヒトのサーカディアンリズムが外界の 24 時間周期に同調するためには同調因子により位相前進が行われなくてはならない。そこで、ヒト生物時計の位相前進に対する身体運動の効果を検討した。

実験方法：

強制的睡眠スケジュール (周期=23 時間 40 分) (以下、慢性実験) において日中の身体運動の効果、および異なる時間帯に行った単発の身体運動の効果 (以下、急性実験) を検討した。慢性実験では 23 時間 40 分周期の睡眠スケジュールを 12 回課し (8 時間の睡眠、15 時間 40 分の覚醒) 日中に身体運動を負荷した。運動負荷群には起床後 3 時間後と 7 時間後にそれぞれ 2 時間身体運動を与えた。対照群はこの時間帯に身体運動を行わなかった。それぞれ被験者は 8 名であった。留置カテーテル法による 1 時間毎の 24 時間連続採血を実験 1 日目、8 日目、14 日目に行い、血中メラトニンリズムの位相を比較検討した。

急性実験では身体運動を① 9-11 時、② 15-17 時、③ 0-2 時の 3 つの時間帯で負荷し、さらに身体運動を行わない対照実験から血中メラトニンリズムの位相変位を検討した。また、実験第 1 日目のメラトニンリズムを対照として、身体運動を行った後のメラトニンリズム位相変位を測定した。

両実験で身体運動の形式、施設の条件は同じであった。一回 2 時間の身体運動は 15 分間運動 15 分休息の間欠運動とした。運動強度は心拍数 140 拍/分をめやすとした。身体運動には自転車エルゴメーターあるいはローイングエルゴメーターを用いた。血漿メラトニンは RIA により測定した。直腸温を有線式サーミスタープローブを用いて連続測定した。照度はメラトニン分泌に影響のない 50lux 以下とした (被験者額レベルの実測値は 10lux 以下であった)。室温は 22~26°C に設定した。メラトニンリズムは移動平均法 (3 点) により平滑化し、その日の最高値と最低値の差を振幅とした。メラトニンリズムの最高値と最低値の中間値に達する位相を算出し、それぞれ上昇期位相と下降期位相とした。また、

上昇期位相と下降期位相の中間位相をピーク位相とした。

統計処理には二元配置の分散分析を用い、post-hoc t テストを慢性実験の運動負荷群と対照群の比較に用いた。急性実験の体温変動の比較には繰り返しのある t テストを用いた。

実験結果：

慢性実験開始前のメラトニンリズムピーク位相は運動負荷群では 2.32 h から 6.57 h (平均 $4.40 \text{ h} \pm 0.56 \text{ h}$)、対照群では 2.18 h から 7.69 h に分布し (平均 $4.76 \text{ h} \pm 0.69 \text{ h}$)、両群に差は見られなかった。実験 14 日目のメラトニンリズムのピーク位相は運動負荷群では 1.6 時間前進、対照群では 0.8 時間後退した (2 way ANOVA, $p < 0.01$)。両群の位相差はすでに実験 8 日目で認められ、運動負荷群は $0.88 \pm 0.53 \text{ h}$ 位相前進、対照群は $0.67 \pm 0.31 \text{ h}$ 位相後退した (t-test $p < 0.05$)。8 日目では、上昇期と下降期の位相で変位の大きさが異なり、上昇期位相は対照群のそれよりも前進していたが ($-0.59 \pm 0.56 \text{ h}$ v.s. $1.21 \pm 0.47 \text{ h}$, $p < 0.05$) 下降期位相には両群で差はなかった。メラトニンリズムの位相変化から求めたリズム周期は運動負荷群では $23.88 \pm 0.04 \text{ h}$ 、対照群では $24.06 \pm 0.06 \text{ h}$ と運動負荷群で有意に短縮していた ($p < 0.01$)。メラトニンリズムの振幅は実験 14 日目で低下の傾向があったが、有意な変化はなかった。

急性実験では 9~11 時の身体運動でメラトニンリズムの位相変化は見られなかった。しかし、15~17 時と 0~2 時の身体運動で有意な位相後退が見られた。身体運動中のメラトニンレベルには変化はなかった。一方、深部体温の上昇は身体運動の時刻によって変化した。

考察：

23 時間 40 分周期の強制的睡眠スケジュールにおいて、ヒトの血中メラトニンリズムの位相前進は日中の身体運動により促進された。これまで、夜中の運動がメラトニンリズムの位相を後退させるとの報告があるが、身体運動によりメラトニンリズムの位相前進を認めたのは今回が初めてである。一方、急性実験では身体運動によるメラトニンリズムの位相前進を確認することはできなかった。その理由としては、慢性実験で得られた身体運動の位相前進効果は 0.12 h/day と少なく、急性実験で検出するのが困難であったと考えられる。これまでの研究では体温リズムを生物時計の指標として用いることが多かったが、体温は身体運動の時刻により変化の程度が異なり、また身体運動の影響が比較的長時間残ることから生物時計の指標としてはあまり適当ではないと思われる。今回は体温リズムではなく、メラトニンリズムを指標としたことで、身体運動の位相前進効果を検出できたと思われる。メラトニンの午後服用はメラトニンリズムを位相前進させる事が知られている。しかし、身体運動により血漿メラトニン濃度には変化がなかったため、メラトニンリズムの位相前進はメラトニンの血漿濃度の上昇によるものとは考えられない。身体運動は日中の覚醒レベルを上げることが知られているので、身体運動が睡眠覚醒を介して生物時計に作用した可能性がある。

結論：

日中の身体運動はヒトサーカディアンペースメーカーの位相前進を促進する。身体運動は視覚障害者や低照度環境下における生物時計の同調に有効と考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 福 島 菊 郎
副 査 教 授 吉 岡 充 弘
副 査 教 授 本 間 研 一

学 位 論 文 題 名

Phase-Advance Shifts of Human Circadian Pacemaker are Accelerated by Daytime Physical Exercise

(ヒトサーカディアンペースメーカーの位相前進は
日中の身体運動により促進される)

本研究は、ヒトにおいて身体運動に体内時計の位相調節作用があるか否かを検討する目的で行われた。健康被験者に対し、時間隔離実験室で体内時計に影響しない光照度(<10 lx)を用いて、23 時間 40 分周期の強制睡眠スケジュールを課すとともに、午前午後それぞれ 2 時間の身体運動を負荷した。被験者にはこのスケジュールを 12 サイクル与えた。その結果、体内時計の指標とした血中メラトニンリズムの頂値位相は運動負荷群では 1.6 時間前進、対照群では 0.8 時間後退した。リズム振幅には変化がなかった。一方、午前、午後、夜と時刻を変えて 2 時間の運動を 1 回のみ課した実験では、運動を行った前後の日でメラトニンリズムの位相変化にはいずれの時間帯にも対照群と有意差はなかった。しかし、運動による体温上昇及び運動後の体温低下には時刻依存性が見られ、運動中の体温は午前、午後、夜の順に高く、前日と比較した運動後の体温低下には午後午前の順に長く続いた。以上の結果から、身体運動にはリズム同調促進作用があるが、運動そのものの作用というよりも、運動による覚醒レベルの上昇が強制睡眠スケジュールを強化し、メラトニンリズムの位相前進を促進したと考えられる。

公开发表において、副査の吉岡充弘教授より、運動による同調メカニズムに関与している物質またはシステムについて、運動の種類や運動負荷の程度による同調効果の差異について、運動強度について、体内時計の指標としての血中メラトニンリズムの妥当性、血中メラトニンの由来について、メラトニン分泌とクリアランスとの関係について質問があった。申請者は、運動によるリズム同調の脳内伝達物質は不明であること、運動の種類に関しては運動負荷を交互に変えているため同調作用に於ける違いはわからないこと、心拍数 140 拍/分の運動は約 70% $\text{Vo}_{2\text{max}}$ に相当すること、血中メラトニンリズムは他の因子による影響が一番少ない指標であること、血中メラトニンは松果体由来と考えていること、メラトニン濃度とクリアランスに関しては不明であることを回答した。次いで、主査の福島

教授より、有運動群で周期が短くなった理由について、メラトニンの上昇期位相と下降期位相で反応が違ふことの解釈について、メラトニンリズムの位相に於ける個体差の原因について、運動時の体温上昇に時刻依存性が存在するメカニズムについて、質問があった。申請者は、位相が前進したため周期が短くなったこと、メラトニンリズムの上昇期位相と下降期位相は異なる振動体に支配されている説があり、運動に対する反応性に差のある可能性があること、個人差は大きい位相前進はどの例でも見られたこと、運動による体温上昇に時刻依存性が出現するメカニズムについては不明であり、今後の課題であることを回答した。また、副査の本間教授から、メラトニンリズムの個体差と運動効果の相関について、本研究の医学的および社会的意義について、23時間40分の周期を用いた意義と23時間40分への同調は24時間への同調と等価であるか否かについて質問があった。申請者は、メラトニンリズムの振幅や位相と同調効果に相関がなかったこと、視覚障害者や覚醒睡眠リズム障害者で光を十分浴びられない場合は運動によるリズム同調の促進が期待できること、24時間より短い周期はスペースラボ実験で使われていること、24時間より短い周期に同調できれば、24時間に同調できる可能性が強いことを回答した。

本研究は、ヒトの体内時計に対して身体運動が位相前進作用を持つことを初めて実証した点で高く評価され、その成果は身体運動が視覚障害者のリズム障害や覚醒睡眠リズム障害者に対して有効な治療法となる可能性の他に、低照度環境下での生活者に対して体内時計の同調維持の方策としても期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。