

博士(医学) 中村奈々

学位論文題名

Repeated exposures to daytime bright light increase nocturnal melatonin rise and keep the circadian phase in young subjects under fixed sleep schedule

(日中の高照度光照射はメラトニンの夜間分泌を増加させ、
生体リズムの位相を維持する)

学位論文内容の要旨

(背景・目的) 松果体から分泌されるホルモン、メラトニンの血中濃度は夜間に上昇する。メラトニン分泌の概日リズムは視交叉上核に存在する生物時計に支配されているが、視交叉上核からのリズム信号は交感神経系を介して松果体へ伝達される。生物時計は明暗サイクルに同調し、リズム同調に関与する光刺激は網膜視床下部路を介して視交叉上核に達する。一方、メラトニン分泌は夜間の光照射やノルアドレナリン受容体拮抗剤で抑制されるが、光による抑制はリズム同調と同じ網膜視床下部路、及び交感神経系を介する。最近、メラトニン分泌量が低下している高齢者に、日中高照度光(約3,000ルクス)のもとで数週間生活させると、夜間のメラトニン分泌量が増加し、睡眠障害が改善されたと報告がなされた。メラトニンには睡眠誘発作用があるので、日中の高照度光照射による夜間メラトニン分泌の増加が睡眠を改善させた可能性がある。そこで、若年成人を対象に、生活スケジュールを統制できる実験室において、覚醒期間中の高照度光照射が夜間メラトニン分泌を増加させ、睡眠を改善する可能性について検討した。

(実験方法) 被験者は20代の健康成人男性8名である。実験は温度、湿度(24±2°C、60±10%)が一定に制御された住居型時間隔離実験室で行った。光照射は天井に配置された照明器具により行い、就寝時は完全消灯とした(約0.01ルクス)。被験者は、定められた日課(食事や起床就寝の時刻)に従い、15日間実験室で生活した。被験者は実験2週間前より規則正しい睡眠スケジュール(0時頃就寝、8時頃起床)で生活し、実験1週間に前にメラトニン分泌リズム(予備値)を測定した。実験スケジュールは相対時刻(Zeitgeber Time; ZT)表示し、就寝時刻をZT0とした。実験初日から実験第7日目までは、覚醒期間中の光照射を約10ルクス(低照度条件)とした。続く実験第8日目から14日目までは、光照射を約5,000ルクス(高照度条件)とした。血中メラトニンは、実験第1日目、6日目(低照度条件)、14日目(高照度条件)に、前腕皮静脈に留置したカテーテルから1時間毎24時間連続して血液を採取し、RIAで測定した。血液採取期間中は低照度条件(約10ルクス)とした。終夜睡眠脳波、筋電図、眼球運動を、実験第1日目、6日目、9日目、14日目に測定した。また主観的眠気を、起床時より就寝2時間前まで2時間毎にVASとQSS2002にて評価した。また、深部体温(直腸温)リズム、及び行動リズムを実験期間通して測定した。

(実験結果) 各照明条件下の血中メラトニンリズムから、頂値レベル、リズム位相、夜間分泌持続時間、AUC を求めた。頂値レベルは、高照度条件下 (14 日目) では低照度条件下 (6 日目) と比較し、統計学的に有意に増加した。一方、実験初日と低照度条件下では有意差は見られなかった。また、メラトニンリズムの夜間分泌開始位相は実験初日と比べ低照度条件下、高照度条件下で共に有意に後退したが、両照度条件間では有意差は見られなかった。一方、夜間分泌停止位相にはどの条件間においても有意差は見られなかった。夜間分泌持続時間は実験初日と比較し、低照度条件、高照度条件共に有意に短縮したが、AUC に差は見られなかった。終夜睡眠脳波の解析では、実験初日、低照度条件と比べ、高照度条件初日で睡眠時間 (sleep time) が有意に短縮した。また実験初日と比べ高照度条件でレム潜時が有意に短縮し、第 2 睡眠段階 (Stage 2) が実験初日と比べ低照度、高照度条件で共に有意に短縮した。日中の主観的眠気は、1 日の中では起床直後から経時に低下した。また日中の主観的眠気は低照度条件下では実験経過に伴い低下したが、高照度条件下では実験経過に伴う変化は認められず、低レベルを維持した。深部体温には明瞭な 24 時間リズムが観察された。低照度条件下では、就寝前後の体温が実験経過に伴い有意に上昇した。しかし高照度条件下では、深部体温に実験経過に伴う変化は認められなかった。携帯型行動記録計で測定した行動量は、覚醒時では実験開始以前と比べ、低照度、高照度条件で共に有意に減少したが、照度間による差は認められなかった。

(考察) 連続 7 日間の高照度条件下で、夜間血中メラトニン濃度が有意に増加した。その機序として、生物時計のリズム振動の増強、あるいは生物時計を介さない高照度光の作用 (マスキング効果) が想定される。しかし、生物時計のもう 1 つの指標である深部体温リズムの振幅は実験期間中変化しなかったことから、生物時計を介する機序は可能性が低い。一方、高照度光に交感神経刺激作用のあることが示されており、その効果は数時間持続することが知られている。高照度光は松果体細胞の β_1 受容体を抑制することでメラトニン合成を阻害するが、その効果は数分で発揮される。メラトニン合成分泌がほとんどない日中に高照度光を照射することで、夜間のメラトニン合成が増加するメカニズムは不明であるが、高照度光照射による遷延性の交感神経活動がメラトニン合成を促進させた可能性がある。一方、メラトニンリズムの夜間分泌開始位相が低照度条件下で位相後退したが、引き続く高照度条件下では位相後退は見られず、メラトニンリズム位相は維持された。日中の主観的眠気が低照度条件下で実験経過に伴い低下したのは予想外の結果であったが、本実験条件が何らかの機序で被験者の覚醒レベルを上昇させたものと思われる。高照度条件では主観的眠気は低いレベルで維持された。主観的眠気の経時的变化と就寝前後の深部体温の経時的变化とは平行すること、睡眠初期の深部体温上昇は眠気を抑制することが報告されていることから、両者に何らかの因果関係が示唆される。日中の主観的眠気や深部体温リズムの変化から、高照度条件下では睡眠の質に変化がおきていることが推測されたが、終夜睡眠脳波では顕著な変化は認められなかった。

(結論) 低照度下で生活すると、厳密な生活スケジュール下にあっても、血中メラトニンリズムに位相後退が認められたことから、リズム同調には一定照度以上の光が必要である。日中の高照度光照射は、夜間のメラトニン分泌量を増加させ、メラトニンリズム位相を固定させた。また、高照度光は主観的眠気を低いレベルに維持した。日中の高照度光照射は、生体リズムの位相調節や睡眠調節に有効と思われる。

学位論文審査の要旨

主査教授 吉岡 充弘
副査教授 玉城 英彦
副査教授 本間 研一

学位論文題名

Repeated exposures to daytime bright light increase nocturnal melatonin rise and keep the circadian phase in young subjects under fixed sleep schedule

(日中の高照度光照射はメラトニンの夜間分泌を増加させ、
生体リズムの位相を維持する)

睡眠障害を持つ高齢者では夜間のメラトニンレベルの低下が見られ、日中高照度下で生活させるとメラトニンレベルが上昇して、不眠も改善されたとの報告がある。メラトニンには睡眠誘発作用があることから、日中の高照度光により上昇した夜間メラトニンレベルが不眠を改善させた可能性がある。しかし野外研究であることから高照度光に付随する様々な因子の関与も考えられ、因果関係は不明である。本学位論文は、光環境が制御された実験室に於いて、日中の光環境が夜間血中メラトニンレベルに及ぼす効果、またその変化が睡眠に及ぼす影響を明らかにしようとしたものである。

若年成人男性 8 名を、日中低照度下（約 10lx）で 1 週間、一定の日課に従い生活させた後、高照度下（約 5000lx）で 1 週間過させた。その結果、低照度下ではメラトニンリズム位相は後退したが、夜間血中レベルは変化しなかった。一方、高照度下ではリズム位相は変化しなかったが、血中レベルは上昇した。脳波学的には睡眠改善を思わせる結果は得られなかったが、日中の眠気は低照度下で実験経過に伴い低下し、高照度下では低いレベルが維持された。ほぼ同様の変化が就寝直後の深部体温にも認められ、睡眠の質の変化に生体リズムの位相変化と高照度光の直接作用の関与が示唆された。

学位審査は主査の吉岡教授、副査の玉城教授、本間教授の個別試問及び公開審査により行われた。本間教授の個別試問は平成 18 年 10 月 21 日に、玉城教授による個別試問は同年 10 月 22 日に、吉岡教授による個別試問は同年 10 月 23 日に行われた。学位論文公開発表は同年 10 月 24 日午前 8 時 30 分より医学部臨床大講堂にて、15 名の出席の下で行われた。主査から紹介があった後、申請者はスライドを用いながら約 25 分に渡り学位論文の内容を説明し、その後約 25 分間の質疑応答があった。

副査の玉城教授から、高齢者の実生活に於ける本実験結果の再現性と高齢者が受ける恩恵について、メラトニンリズムの解析に於いて測定バイアスを避けるために講じた対策について質問があった。再現性については本実験が日常生活を送る高齢者で観察された現象を実験室で追試する側面を持つことを説明し、恩恵については日中低照度下で過ごす高齢者の生活様式が生体機能障害を誘発する可能性に触れ、高照度光がその予防的に作用することを強調した。測定バイアスについてはラジオイムノアッセイの作業過程においてバイアスは発生しないと回答した。

主査の吉岡教授から、メラトニンリズムの位相、レベル、量と睡眠の質との関係、交感神経によるメラトニン合成酵素 (NAT, HIOMT) 制御方法、メラトニンレセプターの日内変動の有無について質問があった。メラトニンと睡眠については、睡眠誘導にはメラトニンレベルの上昇タイミングが重要だが、レベルについては結論に至っていないと回答とした。メラトニン合成酵素については、後日、交感神経節後線維末端から放出されるノルアドレナリンにより松果体細胞膜上にある β レセプターを介して cAMP が合成され、NAT と HIOMT を活性化させると回答した。メラトニンレセプターの日内変動については、後日、視交差上核に存在するメラトニンレセプターにはレセプター遺伝子の発現やメラトニンとの結合率には日内変動はあるが、研究者によりピーク出現時刻が一致していないと回答があった。

副査の本間教授から、日中の光環境と夜間メラトニンレベル、夜間メラトニンレベルと睡眠の質との因果関係を本実験で証明出来たか質問があった。先行研究では日中低照度下で過ごすことがメラトニンレベルの低下を招く要因と考えているが、本実験では低照度によるメラトニンレベル低下作用は認められず、低照度期間を延長すれば低下した可能性があると回答した。日中の高照度光による夜間メラトニンレベル上昇作用は認められたが、メラトニンレベル上昇の睡眠改善作用は証明には至らなかったと回答した。元々睡眠の質の高い健康成人を対象としたことからそれ以上の睡眠改善が計測出来なかった可能性、本実験で見られた程度のメラトニンレベルの上昇では睡眠改善に至らない可能性を挙げた。

本研究は日中の光環境がヒトの生物時計や自律神経に影響することを明らかにしたもので、日中の光環境が生体機能調節に重要であることを実験室で示した初めての研究である。即ち日中の低照度は生物時計の位相を後退させ、生体リズムの内的脱同調を発生する可能性のあること、一方、日中の高照度光は生物時計の位相を固定し、日中の眠気を低下させる作用のあることを示した。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。