

睡眠覚醒リズムの調節と環境要因

本間 研一¹⁾ 本間 さと¹⁾ 中村 宏治¹⁾ 橋本 聡子¹⁾

1) 北海道大学医学部生理学第一講座

Regulation of sleep-wake rhythm and environmental factors

Ken-ichi Honma¹⁾ Sato Honma¹⁾ Kouji Nakamura¹⁾ Satoko Hashimoto¹⁾

1) Department of Physiology, Hokkaido University School of Medicine

はじめに

ヒトの睡眠覚醒リズムを調節している環境因子のなかで最も重要なのは光と社会的スケジュールである。光は体内時計を介して睡眠覚醒リズムを調節し、睡眠のタイミング、長さ、質を決めている。一方、社会的スケジュールのリズム調節に関しては、意見が対立している。睡眠覚醒スケジュールを指定するとリズム同調がみられるが、この場合スケジュールがリズムを同調させたのか、スケジュールに伴随する明暗サイクルが同調させたのかの判別は難しい。

社会的同調の有無は、ヒト体内時計の構造を考察する上でも重要である。ヒトの睡眠覚醒リズムと体温リズムや血中メラトニンリズムに内的脱同調が認められることから、ヒトの体内時計には少なくとも2つの異なる振動機構が含まれると考えられている¹⁾。個々の振動機構の性質については2つの説があり、決着はついていない。1つは、振動体は振動周期は異なるがともに自律振動しており、両者は相互に共役しているとする2振動体仮説、他の1つは、1つの振動体は自律振動しているが、もう1つは砂時計型振動であるとする2プロセス仮説である²⁾。どちらの仮説がより妥当かどうかを決めるには、1) 睡眠覚醒リズムが他

の振動体から独立しているかどうか、2) 睡眠覚醒リズムから他の振動体への作用があるかどうか、3) サーカディアンリズムにおける睡眠構造の変化、を実験的に調べる必要がある。我々は、2)の可能性を系統的に調べているが、1)についても若干の知見を得ている。

本論文では、ヒトを対象とした一連の実験的研究を紹介し、光によるリズム同調の様式を明らかにするとともに、睡眠覚醒スケジュールの指定によるリズム同調が随伴する明暗サイクルによるものか否かを確かめ、ヒト体内時計の構造に関して提唱されている2つの仮説を検討した。

1. 実験方法

1) 隔離実験

実験対象は健康成人(20~30才)である。被験者は、自然の光や騒音から隔離され、時計、ラジオ、テレビなど時刻の手がかりを欠く住居型隔離実験室で、2~4週間1人で生活した。実験室には、ベット、机、椅子、洗面台、冷蔵庫、電子レンジ、CDレコーダー等が設備されており、トイレとシャワー室が付属している。室温湿度は一定の範囲内に調節し、室内は蛍光灯にて天井から照

明した。特に記載のない限り、被験者の睡眠および覚醒のタイミングは被験者の意志に委ねた。すなわち、被験者は時間的にまったく拘束されない生活を送った。食事は外部から被験者と接触することなく供給した。この時、前の食事が終了した直後に次の食事を前室の冷蔵庫に入れ、給食が時間の手がかりとならないように配慮した。連続採血の際を除いて、実験期間中被験者は他者との面会を禁じられた。

2) 生体リズムの計測

実験期間を通して、被験者の睡眠覚醒リズム、深部体温（直腸温）リズム、行動リズムを連続的に測定した。就寝起床のタイミングを、被験者によるベットランプの消灯点灯、及びベットに装備されている圧センサーで記録し、睡眠覚醒リズムを推定した。直腸温は慢性的に留置したサーミスターにより30秒ごとに測定し、有線あるいはテレメトリーにて記録した。被験者の行動量は赤外線センサーにより測定した。また、食事、トイレ、シャワー、運動、日記記載のタイミングを被験者に押しボタンで申告させた。

一部の実験では、静脈内に留置したカテーテルより1時間ごと、24~96時間に渡って採血し、血中メラトニン及びコルチゾールリズムを測定した。ホルモン測定はRIAにて行った。

また、被験者の睡眠感、気分等を質問表により記録し、作業能率はコンピュータ・ディスプレイを用いた2桁の連続加算の成績から推定した。被験者は就寝前に日記を付けるよう指示されている。

3) リズム解析および統計検定

睡眠覚醒リズムや体温リズムの周期解析にはカイ自乗ペリオドグラム、血中ホルモンリズムの位相解析には幾何学的解析法を用いた。後者の場合、血中メラトニンリズムの夜間上昇を主観的昼の平均レベルより3SD以上増加した時点と定め、夜間上昇の開始時点、中点、夜間上昇の終了時点の各位相を決めた。

2. 実験結果

1) 光同調実験

以前の隔離実験では、人の体内時計は明暗サイ

クルに同調しないとされていたが、明期の照度を5千ルクスに上げるとリズム同調がみられる³⁾。光同調のメカニズムは光刺激に対するサーカディアンリズムの位相反応性にある。ヒトのリズムでも位相反応性が調べられているが、位相反応の大きさは研究者によって異なる。我々が3ないし6時間の5千ルクス高照度光パルスを用いてフリーラン条件下で調べた位相反応は、位相前進で2~5時間、位相後退で1時間程度であった⁴⁾。この位相反応から、ヒトのサーカディアンリズムは理論的には24時間より短い周期の明暗サイクルにも同調できる。そこで、この仮説を確かめる目的で5千ルクス高照度光を8時間、23.5時間周期で12回与え、実験初日と終了日に200ルクス以下の低照度下で血中メラトニンリズムを測定し、同調の有無を確かめた。

図1は、1被験者における結果を示す。メラトニン夜間上昇の中点をリズム位相の指標とした場合、メラトニンリズムは約8時間位相前進した。リズム位相差からフリーラン周期を求めると、周期は23.6時間となり、明暗サイクルの周期23.5時間にはほぼ一致した。ノンパラメトリック同調理論によれば、リズム同調は明暗サイクルの周期とリズムの内因性周期との差を位相反応で補うことによって達成される。今、被験者の内因性周期を25時間と仮定すると、リズム同調は1.5時間の位相

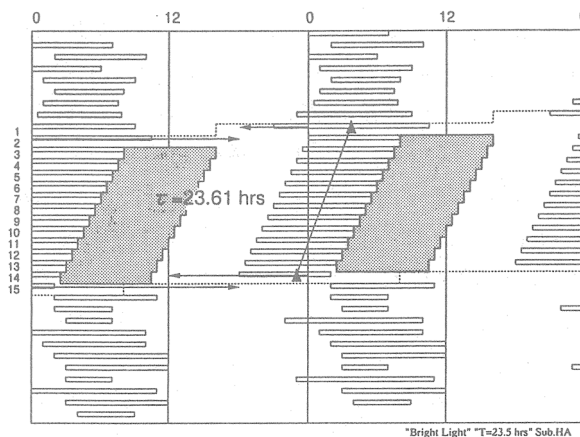


図1 23.5時間の高照度光明暗サイクルとメラトニンリズム

黒三角印がメラトニンリズムの中点位相を示す。網掛け部分が高照度光照射時間帯である。

前進反応によって達成される。この位相反応は高照度光パルスで得られた位相反応で十分説明がつく大きさである。したがって、本実験結果はリズム同調の基礎に位相反応があるとするノンパラメトリック同調理論と矛盾しない。

2) 社会的同調

ヒト体内時計の光同調が確立される以前は、他人との交流や生活スケジュールが体内時計の主要な同調因子とされていた⁵⁾。しかし、生活スケジュールには必ず明暗サイクルが伴い、リズム同調が社会的因子によるものか、付随する明暗サイクルによるものかの判断は困難である。

この問題を解決するには、位相反応が生じない低照度下で社会的因子の効果をみる必要がある。また、強制された覚醒とその後の睡眠で、見かけ上睡眠覚醒リズムが社会的因子の周期性と一致する可能性もある(マスキング)。この可能性を除外するには、社会的同調因子を除いた後にリズムをフリーランさせ、同調が真であるかマスキングかを判断しなければならない。

まず、フリーラン・同調・フリーラン実験を200ルクス以下の室内で行った。被験者は、最初の8日間は時間的に何の制約もない条件下に置かれた。引き続き8日間は就寝と起床の時刻が指定され、24時間周期の睡眠覚醒スケジュールが課せられた。就寝と起床の指示は被験者にインターホンで伝えられた。被験者は就寝時刻がくると眠気の有無に関わらずベットに横になり、照明を消した。また、覚醒期間は昼寝を禁止され、睡眠の前後、食事、排尿のごとに作業能率テストを課せられた。その後、被験者は再び時間的に制約のない条件下に5日間置かれた。実験の初日、制約のない条件下におかれて8日目、睡眠覚醒スケジュールの8日目、そして実験最終日に血中メラトニンリズムを測定した。図2に実験デザインを示す。

図3は、1被験者における結果である。被験者の睡眠覚醒リズムとメラトニンリズムは最初の8日間で内的脱同調を示した。引き続き睡眠覚醒スケジュールを課したが、その際睡眠を血中メラトニンリズムとは180度異なる位相で取らせた。その結果、睡眠覚醒スケジュールの最終日に測定し

た血中メラトニンの位相はほとんど変化せず、その周期は24時間に極めて近かった。注目すべきはフリーランに戻してから睡眠覚醒リズムの推移である。睡眠覚醒リズムは位相前進し、一方メラトニンリズムはわずかに位相後退して、数日後に

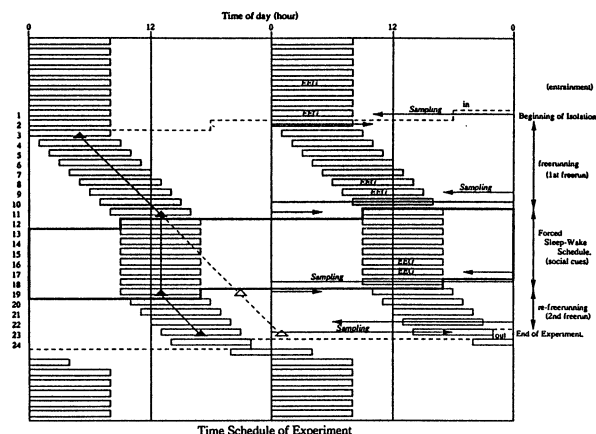


図2 睡眠覚醒スケジュールによる同調実験デザイン

白抜き横バーは睡眠時間帯、三角印はメラトニンリズムの位相を表す。リズム同調の場合は黒三角の推移を示し、同調しない場合は白三角の推移を示す。

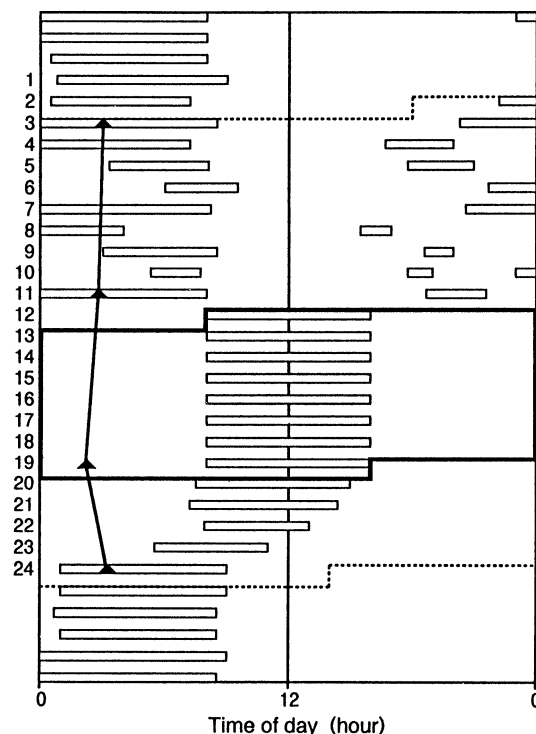


図3 睡眠覚醒スケジュールとメラトニンリズム
黒三角印がメラトニンリズムの midpoint 位相を示す。

2つのリズムは再同調した。この成績は2つのことを示している。1つは、睡眠覚醒スケジュールは血中メラトニンリズムを同調しなかったこと、他の1つは、睡眠覚醒リズムは自律性振動であり、睡眠覚醒スケジュールに同調した可能性である。後者の可能性は、2つのリズムが再同調するまでに数日の移行期が存在したことから示される。同様の実験を8名の被験者で行ったが、リズム同調が認められたのは3名であった。

この実験では、ほとんどの被験者において、フリーランの初期にリズムの内的脱同調が起きている。そのため、睡眠覚醒スケジュールを課す最初の位相が被験者によって異なり、そのため結果にバラツキがみられた可能性がある。

そこで、「時間的制約の無い期間」を除外して同調実験を行った。この実験では、室内照度を5

ルクス以下に抑えた。睡眠覚醒スケジュールを24時間周期で与えた場合と23.5時間で与えた場合のリズム同調を、それぞれ6名の被験者で調べた。

図4は、24時間周期でスケジュールを与えた場合の血中メラトニンリズムの推移を示している。図4右に示す被験者では、メラトニンリズムは睡眠覚醒リズムから脱同調し、24時間より長い周期でフリーランした。図4左に示す他の被験者では、メラトニンリズムは睡眠覚醒リズムと同調を維持し、周期もほぼ24時間であった。6名の被験者のうち、4名でメラトニンリズムがフリーランし、残りの2名で24時間周期を示した。この結果、2名の被験者ではメラトニンリズムが睡眠覚醒スケジュールに同調した可能性があるが、フリーラン周期が24時間に極めて近く、実験期間内では有意な位相変化が検出できなかった可能性も残されて

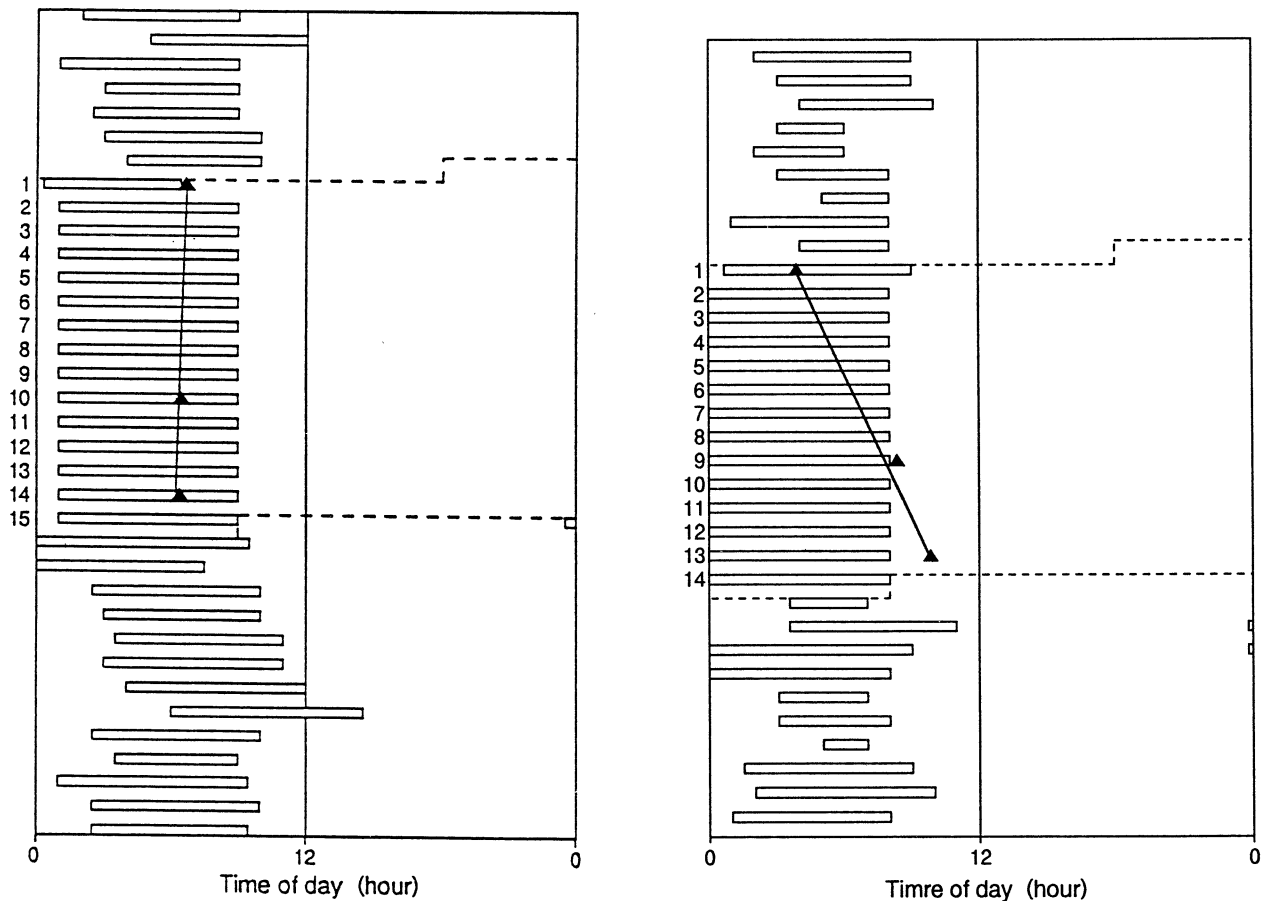


図4 睡眠覚醒スケジュールとメラトニンリズム
黒三角印がメラトニンリズムの midpoint 位相を示す。

いる。そこで、この2名について、時間的制約を除いた条件でフリーラン実験を行ったところ、1名の被験者で24時間より長い周期のメラトニンリズムが得られた。他の1名では、フリーラン周期がほぼ24時間であった。従って、少なくとも24時間より長い周期を示した被験者に関しては、先と同調実験ではリズム同調を示したと考えられる。一方、23.5時間周期の睡眠覚醒スケジュールには、どの被験者のメラトニンリズムも同調しなかった。

3. 考察・結論

ヒトのサーカディアンリズムが24時間周期で与えられた高照度光サイクルに同調することはすでに確かめられているが、24時間より短い周期への同調は報告がない。図1に示す様に、血中メラトニンリズムは23.5時間周期の高照度光明暗サイクルに同調し、ヒトサーカディアンリズムが24時間以外の周期性にも同調することが明かとなった。この結果は、リズムの光同調に位相反応が重要であるとするノンパラメトリック同調理論に矛盾しない。

一方、睡眠覚醒スケジュールは一部の被験者でメラトニンリズムを同調させた。しかし、その同調作用は高照度光に比べて弱く、室内照度を5ルクスとした場合、23.5時間周期のスケジュールはどの被験者のリズムも同調させなかったし、24時間周期のスケジュールに確実に同調したと思われるのは6名中1名にすぎなかった。一方、室内照度200ルクスでは、少なくとも3名の被験者でリズム同調が認められた。ただしこの照明条件下では、随伴する明暗サイクルがリズム同調を起こした可能性を否定できない。ツァイスラーらは⁶⁾、50ルクス以上の光ならば弱いながらもリズム同調作用はあると主張している。

ヒト体内時計の2プロセス仮説は、睡眠や覚醒からサーカディアンリズムへの作用を想定していない。本実験結果は、睡眠覚醒リズムからサーカディアンリズムへの作用を示唆するものであり、2プロセス仮説では説明できない。また図2で示された、リズム再同調における移行期の存在は、

睡眠覚醒リズムが自律性振動である可能性を示す。この結果も、2プロセス仮説では説明出来ない。

以上の結果から、ヒト体内時計の構造として図5に示す2振動体モデルを提唱する。すなわち、ヒト体内時計は相互に共役した自律振動体IとIIからなり、振動体Iはメラトニンリズムや体温リズムを、振動体IIは睡眠覚醒リズムを駆動する。振動体IIから振動体Iへの作用は相対的に弱い。光は振動体Iを同調させ、睡眠覚醒スケジュールは振動体IIを同調させる。このモデルを検証するための次の課題は、振動共役の実態を明らかにすることであろう。

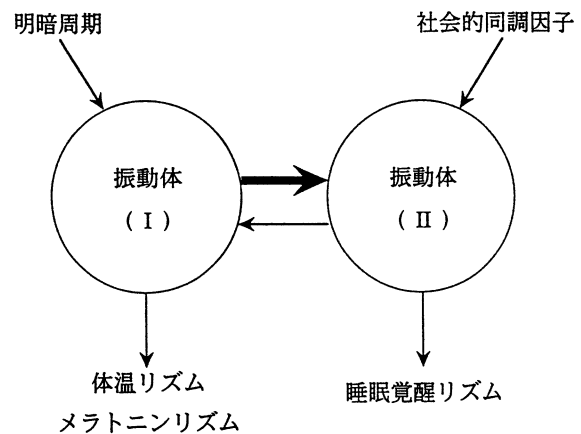


図5 ヒト体内時計の2振動体モデル

文献

- 1) 本間研一、本間さと、他：生体リズムの研究、北海道大学図書刊行会、1989
- 2) Moore-Ede MC, Czeisler CA, et al: Mathematical models of the circadian sleep-wake cycle. Raven Press, 1984
- 3) Honma K, Honma S, et al: Entrainment of human circadian rhythms by artificial bright light cycle. *Experientia* 43: 572- 574, 1987
- 4) Honma K, Honma S, et al: A human phase-response curve for bright light pulses. *Jap. J. Psychiat. Neurol.* 42: 167- 168, 1988
- 5) Wever R: The circadian system of man. Springer-Verlag, New York, 1979
- 6) Czeisler C: personal communication, 1995