

食事時刻が睡眠覚醒リズムを調節： 時間隔離実験により世界ではじめて証明

～ヒト生物時計の構造と機能の全容解明に貢献～

ポイント

- ・ 時間隔離実験室を用いて食事スケジュールが睡眠覚醒リズムの同調因子となることを発見。
- ・ 食事スケジュールは生物時計中枢に制御される概日リズムに対する作用は弱いことを発見。
- ・ 生体リズムの乱れが原因となる睡眠障害や概日リズム障害を予防する行動指針の作成に期待。

概要

北海道大学大学院教育学研究院の山仲勇二郎准教授と本間研一北海道大学名誉教授の研究グループは、時間隔離実験室とよばれる外部からの時刻情報を完全に排除した恒常環境下で自由に生活させた際に、1日1回決められた時刻に食事を取ると睡眠覚醒リズムが食事スケジュールに同調するが、概日振動体に制御される深部体温、メラトニン、コルチゾルのリズムは食事スケジュールに同調しないことを発見しました。

ヒトの生物時計は、時間隔離実験室のような恒常環境下では睡眠覚醒リズムと概日リズムが異なる周期を示す、内的脱同調とよばれる現象が観察されます。また、これまでに厳密な生活スケジュールおよび運動スケジュールなどの周期的社会的因子は睡眠覚醒リズムを同調させる一方、概日リズムは同調させないことが報告されてきました。これらのことから、ヒトの生物時計の睡眠覚醒リズムと概日リズムを発振する振動体は異なり、2つの振動体が光と社会的因子に対して異なる反応性を示すとする2振動体モデルが提唱され、その構造と機能解析が進められてきました。しかし、規則正しい食事スケジュールが生物時計に与える影響については、マウスやラットなど夜行性げっ歯類を用いた研究はありますが、ヒトでは長い間よくわかっていませんでした。今回の研究成果は、ヒトの生物時計に対する食事スケジュールの影響を明らかにし、その構造と機能の全容解明に寄与するものです。さらに、本研究の成果は、生体リズムの乱れが原因となる睡眠障害や、概日リズム障害を予防する行動指針の作成に寄与することが期待されます。

なお、本研究成果は、2022年4月26日（火）公開の *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 誌に掲載されました。

【背景】

ヒトを含め多くの動植物がもつ生物時計は独自のリズム周期をもち、朝方の太陽光により 24 時間周期の昼夜変化に同調しています。しかし、光を全く感受することができない視覚障害者のおよそ半数が正常な 24 時間リズムを示すことから、光以外の社会的因子が生物時計を調節していると推測されていますが、その全貌は明らかになっていません。

ヒトの生物時計の構造と機能を解析するためには、時間隔離実験室とよばれる特殊な生活空間を用いて、外界の昼夜変化、温度、騒音といった時刻情報を取り除いた恒常環境下で行動（睡眠覚醒）と生物時計が発振する深部体温、メラトニン、コルチゾルといったホルモンのリズムを計測することが必要です。この様な実験は 1960 年代より本格的に開始されました。そして、恒常環境で長期間生活すると睡眠覚醒リズムと概日リズムが異なる周期を示す現象が観察されます。これを内的脱同調と云いますが、この現象は睡眠覚醒リズムと概日リズムが異なる振動体により駆動されていることを示唆します。

研究グループは、これまで日本で唯一の時間隔離実験室を用いて、厳密な生活スケジュールや運動スケジュールは睡眠覚醒リズムを同調させる一方、概日リズムは同調させないことを報告してきました。これらの研究から、ヒトの生物時計は、睡眠覚醒リズムと概日リズムを発振する振動体の局在は異なることだけでなく、2つの振動体は光と社会的因子に対して異なる反応性を示すことを明らかにしました。しかし、規則正しい食事スケジュールが生物時計に与える影響については、マウスやラットなどの夜行性げっ歯類を用いて研究されています。それによると、食事スケジュールは概日リズムへの同調作用は弱く、1日1食の制限給餌スケジュール下では食事時刻の数時間前から活動量、体温、副腎皮質ホルモン濃度が上昇する予知行動が形成され、その発振中枢は生物時計中枢（視交叉上核）以外の脳部位に存在することが想定されています。一方、ヒトの生物時計に対する食事スケジュールの影響は長年不明でした。

【研究手法】

若い成人男性を対象に、実験室内の照度を 200 ルクス以下に設定した時間隔離実験室で 15 日間生活する実験を行いました。実験開始から 2 日間は 1 日 3 食を決まった時刻にとり、その後、食事回数を 1 日 1 回に変更し、決められた時刻に食べる制限食事条件群と、食事時刻を被験者自身で決める自由食事条件群の 2 つの条件群に分け、9 日間 1 日 1 食スケジュールで生活してもらいました。さらに、1 日 1 回の食事スケジュール後に再び食事回数を 1 日 3 回に戻し、食事時刻は被験者自身が決定しました。実験中は、生物時計の指標として、睡眠覚醒リズム、深部体温リズム、メラトニンリズムを測定しました。さらに、動物実験で報告されている予知行動が食事に関連するホルモンにみられるかを検討するため、コルチゾル、インスリン、グレリン、レプチンといったエネルギー代謝に関わるホルモンを測定しました。

【研究成果】

1 日 1 回の食事時刻を固定した制限食事条件では、多くの被験者の睡眠覚醒リズムは 24 時間と区別できない周期を示し、位相後退が阻止されましたが、1 日 1 食でも自由食事条件では、ほとんどの被験者で睡眠覚醒リズムは 24 時間より長い周期を示しました。一方、深部体温、メラトニン、コルチゾルリズムは 1 日 1 食スケジュールでは 24 時間より長い周期を示しました。動物実験でみられる食事時刻に対する予知行動は、今回調べたホルモンでは観察されませんでした。

【今後への期待】

今回の研究成果は、長年不明であったヒトの生物時計に対する食事スケジュールの影響を明らかにし、ヒトの生物時計の構造と機能の全容解明に寄与するものです。さらに、本研究の成果は生体リズムの乱れが原因となる睡眠障害や概日リズム障害を予防する行動指針の作成に寄与することが期待されます。

【謝辞】

本研究は、北海道大学大学院医学研究科の生理学講座時間生理学分野（当時）と時間医学講座（寄附講座、当時）で行われたものであり、本間研一教特任教授（当時、現名誉教授）、橋本聡子博士研究員（当時）、本間あや医員、本間さと教授（当時、現札幌花園病院睡眠医療センター長）、山仲勇二郎助教（当時、現北海道大学大学院教育学研究院）との共同研究の成果です。

論文情報

論文名	A fixed single meal in the subjective day prevents free-running of the human sleep-wake cycle but not of the circadian pacemaker under temporal isolation (時間隔離実験室内での1日1回の食事スケジュールは概日リズム中枢ではなく睡眠覚醒リズムのフリーランを阻止する)
著者名	山仲勇二郎 ^{1,2,3} , 橋本聡子 ¹ , 本間あや ¹ , 本間さと ^{1,3,4} , 本間研一 ^{1,3,5} (¹ 北海道大学大学院医学研究科, ² 北海道大学大学院教育学研究院, ³ 北海道大学脳科学研究教育センター, ⁴ 札幌花園病院睡眠医療センター, ⁵ 北海道大学名誉教授) *当事の所属
雑誌名	American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology
DOI	10.1152/ajpregu.00262.2021
公表日	2022年4月26日(火) オンライン公開

お問い合わせ先

北海道大学大学院教育学研究院 准教授 山仲勇二郎 (やまなかゆうじろう)

T E L 011-706-3077 F A X 011-706-3077 メール y-yu2ro@edu.hokudai.ac.jp

U R L <http://yamanaka-lab.wixsite.com/chronobiology>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

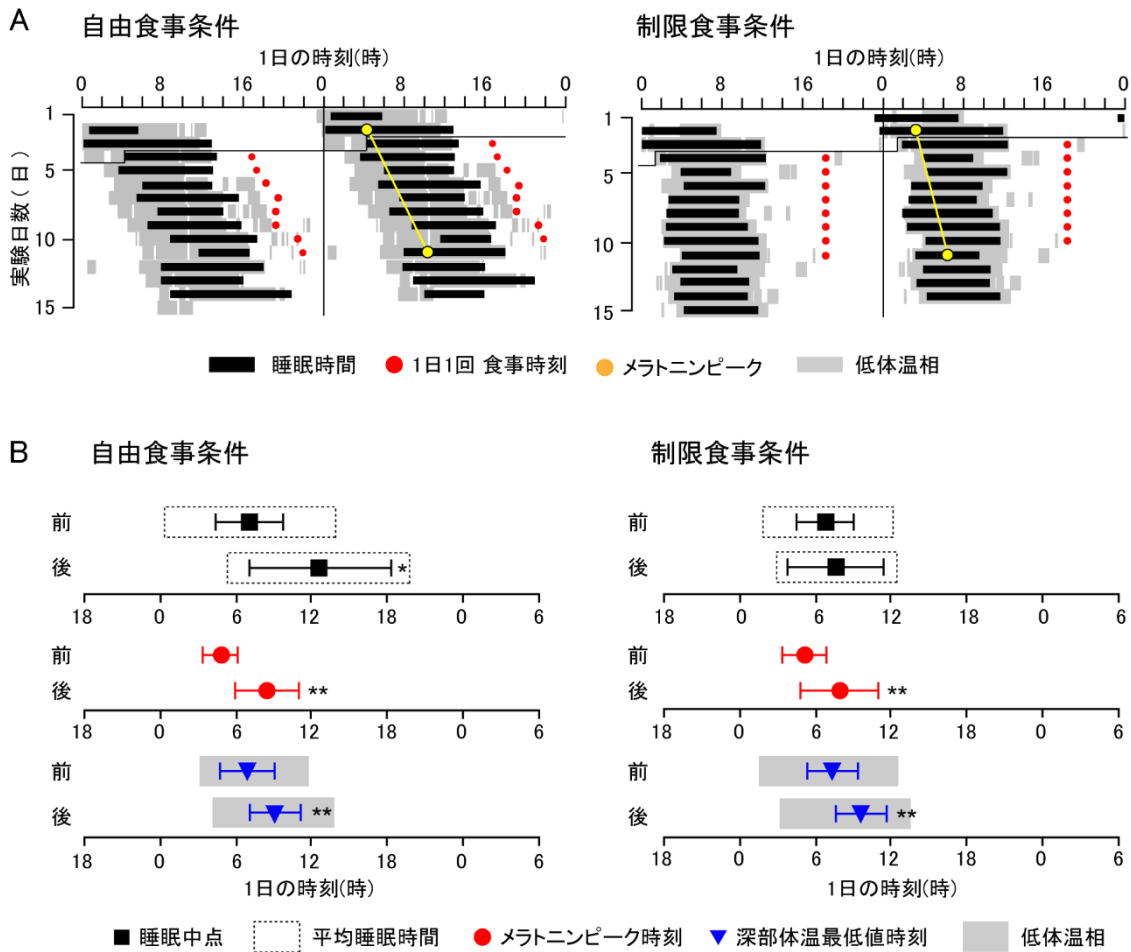


図 1. [A] 隔離実験室内での睡眠覚醒リズム，メラトニンリズムピーク時刻，深部体温の低体温相の典型例[B] 1日1食スケジュール前後の睡眠覚醒リズム指標である睡眠中点と概日リズム指標であるメラトニンピーク時刻，深部体温最低値時刻の平均値と標準偏差
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 1日1食スケジュール前の平均値に対する統計学的に有意に異なることを示す。

【用語解説】

- 1)時間隔離実験室：昼夜変化や外部の騒音をシャットアウトした1LDKの実験用居室。被験者はこの部屋から1歩も出ることなく，時間の手がかりなしに何週間も生活することができる。
- 2)メラトニン：松果体から分泌されるホルモン。睡眠促進作用がある。