

# ヒトの体内時計（1）

本間研一<sup>1,2</sup>✉

1: 北海道大学名誉教授

2: アショフ・ホンマ記念財団

ヒト体内時計の内因性周期は測定法によって若干異なるが、いわゆる「脱同調プロトコル」で測定された極めて 24 時間に近い周期は、測定方法に内在する性質により、光位相反応や振動体相互作用のバイアスを受けている可能性がある。また、これまで長いこと支持されてきた睡眠覚醒リズムの「2 プロセスモデル」が提唱者自身の手で改定され、我々が主張してきた 2 振動体モデルとの差異はほとんどなくなった。2 振動体モデルで想定されている睡眠覚醒リズムを駆動する振動体は、独自の動物実験から示唆された非視交叉上核振動体群の集団からなり、覚醒系と結びついて強い振動力を示し、時には視交叉上核の概日時計にフィードバックする。睡眠覚醒リズムの背後にある振動体は光同調因子には概日振動体を介して同調するが、非光同調因子には独自に同調する。睡眠覚醒リズム振動体は、ヒトでは個体発生の過程で形成されている可能性がある。

## 0. 序

この度、日本時間生物学会機関紙「時間生物学」の編集委員長より、ヒト体内時計に関する総説の執筆を依頼された。この学問分野は、故 J. Aschoff の時間隔離実験（以下、隔離実験）を用いた一連の研究によって他の生物と同等の科学レベルにまで引き上げられ、確立された。その後各国で類似の研究が行われたが、ここ二十数年間は C. Czeisler を中心とする研究集団の独壇場である。私も 1980 年代に Aschoff の影響を受けてヒト体内時計の研究を始め、高照度光によるヒト体内時計の同調<sup>1</sup>や位相反応曲線の作成<sup>2</sup>に力を入れてきた。この頃、ヒト体内時計の研究は睡眠研究と結びついて、1984 年に S. Daan と A. Borbély による「2 プロセスモデル」が発表されると<sup>3</sup>、モデルは「セントラルドグマ」として 30 年以上にわたり、主として睡眠研究者たちに信奉されてきた。「2 プロセスモデル」が世に出る前には、Aschoff の共同研究者である R. Wever による「2 振動体モデル」<sup>4</sup>があった。2016 年、Borbély ら自身の手で「2 プロセスモデル」が大幅に変更されたが<sup>5</sup>、その要因の 1 つとして我々のメタンフェタミンを用いた動物実験<sup>6</sup>とヒトの内的脱同調実験<sup>7</sup>が挙げられた。この機会に、あらためてヒト体内時計に関する研究の流れを確認し、いまだ解明されていない問題について、私見を述べてみたい。なお、文章の中で特に動物種を示さない記述はすべて

ヒトを対象としたものである。また、執筆してみるとかなりの分量になってしまったので、2 回に分けて掲載することを許して頂いた。

## 1. ヒト体内時計の特徴

### (1) 内因性周期

- 1) フリーラン法と脱同調プロトコル
  - 2) 光位相反応
- ### (2) 生体リズムの内因性要素と外因性要素
- 1) フリーラン法
  - 2) コンスタント・ルーチン
  - 3) 強制的脱同調プロトコル

## 2. 体内時計の構造と機能

### (1) 内的脱同調

- 1) 長周期脱同調
- 2) 短周期脱同調

### (2) 脱同調下の概日リズムと睡眠覚醒リズムの相互作用

### (3) 環境周期への同調

- 1) 光同調
- 2) 非光同調

## 3. 体内時計の進化

- (1) 階層的多振動体構造
- (2) 視交叉上核外振動体の再結合

## 4. 結論

✉ kenhonma@med.hokudai.ac.jp

## 1. ヒト体内時計の特徴

### (1) 内因性周期

体内時計が内因性の振動体に起因する証拠として、同調因子の無い条件下で24時間とは異なる周期で長期間にわたってフリーランすることが挙げられる<sup>8</sup>。フリーラン周期が生物種、個体、性により異なることも内因性であることの重要な証拠で、24時間とは異なる外界の周期(あると仮定して)に同調したものではないことを示す。内因性周期が24時間など環境周期と一致することを同調というが、同調の生理的意義は周期の一致よりも、同時に達成される環境周期性との安定した位相関係の確立である<sup>9</sup>。例えば、日の出直前に鳴き始める鳥の行動は、体内時計の環境周期への同調の結果であり、個体によっては日の出直後に鳴き出す鳥もいるが、それは24時間とは異なる内因性周期や体内時計の光感受性の差異による。内因性周期が24時間と異なることに意義があり、なぜ地球上で24時間以外の周期をもつ体内時計が進化したかを理解する手がかりとなる。

### 1) フリーラン法と脱同調プロトコール

動物では行動リズムを指標として概日リズムの周期(フリーラン周期)が測定されるが、ヒトの場合は深部体温リズムの最低値位相が指標とされ、最近ではメラトニンリズムの頂値位相が用いられる。それは、行動リズム(睡眠覚醒リズム)がしばしば深部体温リズムやメラトニンリズムから乖離(内的脱同調)して24時間から大きく隔たった周期を示し、概日リズム

とは異なる振動機構に支配されていると考えられるからである。ちなみに、メラトニンの頂値位相は深部体温の最低値位相よりも1.5時間ほど先行している<sup>10</sup>。

隔離実験室を用いたAschoffとWeverのフリーラン実験では、大多数の被験者が24時間より長い内因性周期を示し、24時間より短い周期を示したのは400人を超える被験者の中でわずか数人しかおらず、しかも再現性がなかった<sup>4</sup>。深部体温リズムの平均フリーラン周期は25.0時間であるが、性差があり女性より男性で有意に長い<sup>11</sup>。年齢や覚醒期間中の運動負荷は周期に影響しないが、集団的隔離や隔離中の行動、昼寝の有無、電磁波暴露、照明方法の違いで周期に有意な差異が認められた。照度に関しては、視覚障害者や完全暗黒下の周期(24.5時間)はその他の照度下の周期よりも有意に短い。連続照明法でも照度と周期に有意な相関関係はなかった<sup>4</sup>。

一方、Czeislerらは「強制的脱同調プロトコール(forced desynchrony protocol)」と呼ばれる独自の方法で内因性周期を測定している<sup>12</sup>。概日振動体の指標とした深部体温リズムが睡眠や覚醒の「マスキング効果」を懸念して、睡眠相や覚醒相が体温リズムに関して均等に分布するように、睡眠や覚醒を強制的に22時間周期、あるいは28時間周期で連続的に移動させて周期を測定した(図1)。「マスキング効果」とは内外の環境因子が体内時計を介さないで、時計の表現型である生体リズムに影響する効果をいう<sup>13</sup>。また、体温の最低値位相を「正確」に測定するために、J. Millsらが開発したコンスタント・ルーチン<sup>14</sup>を用い

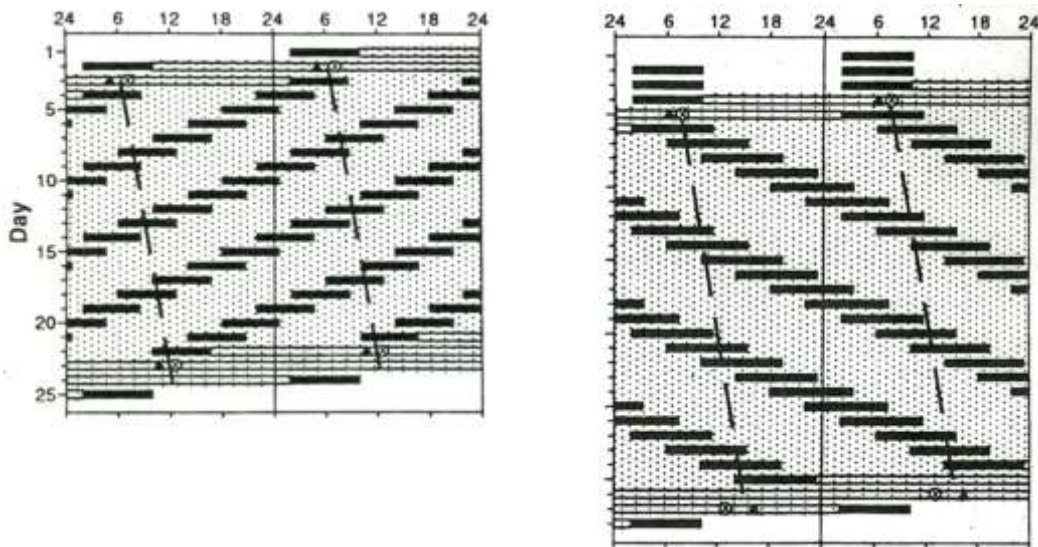


図1 強制的脱同調プロトコール

22時間(左)と28時間(右)の強制的脱同調プロトコール。黒横バーは強制的睡眠時間帯を表す。プロトコール開始の2日間、終了の2日半はコンスタント・ルーチンである。コンスタント・ルーチンの枠に示された○は深部体温リズムのナディア(余弦曲線に当てはめた最低値位相)、▲は血中メラトニンリズムのゼニス(余弦曲線に当てはめた最高値位相)である。図はダブル・プロットされている。文献14より引用。

ている。この方法は、深部体温にマスクング作用を与える周期的な環境因子を一切排除する方法であるが、これについては次に詳しく述べる。強制的脱同調プロトコールとコンスタント・ルーチンを用いて測定した深部体温リズム<sup>15</sup>やメラトニンリズム<sup>16</sup>の周期は24時間に極めて近い。

フリーラン法と脱同調プロトコールで得られる周期が異なる原因はどこにあるのだろうか。その差はそれほど大きくはないが、背景に体内時計の構造と機能に対する理解の相違があり、科学的に興味のある問題である。

その前に、脱同調プロトコールのアイデアの源となった体内時計の自発的脱同調現象とその意義について確認しておきたい。フリーラン実験ではしばしば内的脱同調 (internal desynchronization) と呼ばれる、深部体温リズムと睡眠覚醒リズムの自発的な乖離がみられる<sup>17</sup>。Wever らの実験<sup>4</sup>では約四分の一の被験者で出現しており、より長期間の洞窟実験ではほぼすべての被験者で報告されている。内的脱同調には睡眠覚醒リズムの周期が33時間にも延長する長周期脱同調と18時間に短縮する短周期脱同調がある。いずれの場合でも、深部体温リズムの周期は平均24.9時間であった。生体リズムの内的脱同調と部分同調から、Wever のモデルを参考にして、著者らは深部体温リズムを駆動する振動体と睡眠覚醒リズムを駆動する振動体は異なるとの仮説 (2振動体仮説) を提唱した<sup>18</sup>。内的脱同調が生じて2つの振動体は完全に独立しているのではなく、相互に影響してリズム周期やその形を変えている。内的脱同調が生じると、深部体温リズムも睡眠覚醒リズムも内因性周期が「周期的」に変わる。

Czeisler らは、フリーラン法で測定した内因性周期が相対的に長くなる理由として、覚醒期間中の照明の作用をあげている。後で詳述するが、一般的に光位相反応曲線は主観的夕方 (脚注1) に位相後退部分、主観的朝方 (脚注1) に位相前進部分がある。ヒトでは、睡眠中は網膜を介する光の強さが数千分の1にまで下がるので、光位相反応は生じない。フリーランでは、体温リズムの位相が睡眠覚醒リズムの位相よりも相対的に前進し、それまで睡眠の後半にあった体温最低値が睡眠の前半に移動する。その結果、位相反応曲線における位相後退部が覚醒期に暴露され、逆に位相前

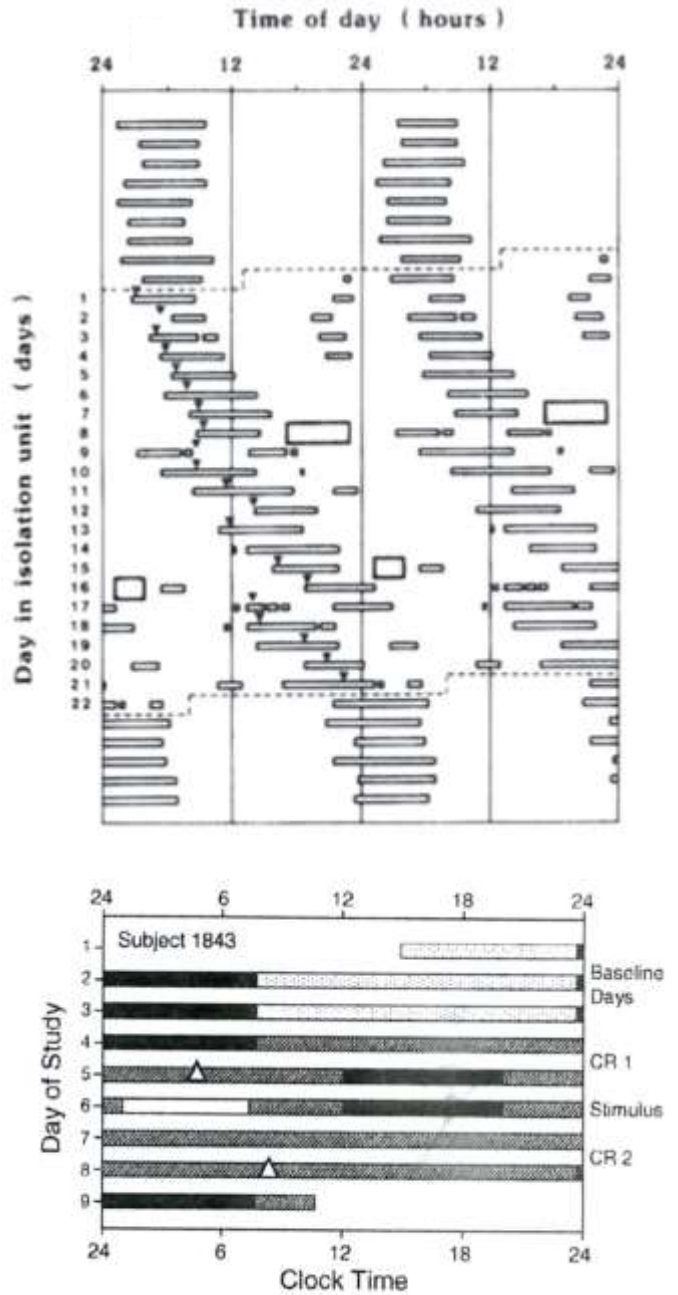


図2 光位相反応の測定  
フリーラン法 (上) と脱同調法 (下) による光位相反応の測定。フリーラン法では、白横バーがフリーランリズムの睡眠相、▼が深部体温リズムの最低値位相を示す。図中の口枠は高照度光照射時間帯 (1回目6時間、2回目3時間) を示す。図はダブル・プロットされている。脱同調法では、通常の睡眠時間帯 (黒枠) に睡眠を3夜取らせた後、36時のコンスタント・ルーチン (斜線枠) を行い、引き続き睡眠時間を12時~20時に移動させ、1時~7時まで1万ルクスの光を照射する。コンスタント・ルーチンで、生体リズムの位相 (△) を測定する。コンスタント・ルーチン及び光照射しない時間帯の照度は15ルクス以下である。文献1と22より引用。

1. 主観的夕方 (subjective evening) 及び主観的朝方 (subjective morning) は体内時計上の昼夜表示であり、地方の昼夜とは異なる。体内時計の昼夜は深部体温リズムやメラトニンリズムの位相を基準としており、メラトニンリズムの上昇期や深部体温リズムの下降期の大部分が主観的夕方、前者の下降期や後者の上昇期の大部分が主観的朝方となる。つまり、睡眠覚醒リズムからみた夕方や朝方とは必ずしも一致しない。

進部が睡眠相に覆い隠される(脚注2)。つまり、覚醒中に暴露される光により位相後退反応が相対的に強く生じるため、これが本来の周期に付加されてフリーラン周期が長くなると説明する。体温リズムの最低値位相の移動に伴って位相反応曲線が移動することは証明されていないが、起こりうることである。ちなみに、体温リズムの最低値位相の移動は睡眠覚醒リズムとの内的脱同調の初期段階で現われ、そのまま脱同調に進む例が知られている<sup>4</sup>。

## 2) 光位相反応

Aschoffによれば光位相反応の測定法には6つほどある<sup>19</sup>。通常は、恒常暗の条件下でフリーランしている概日リズムの特定位相に、数分から数時間の光パルスを与え、その後のフリーランリズムに現れる位相変化から作成している(図2上、フリーラン法)<sup>20</sup>。この方法はヒトでも使われたが、ヒトの場合は数千ルクス以上の高照度光を天井から照射し、また1回の光パルスの長さは数時間である<sup>21,22</sup>。ヒトの実験で、比較的長い高照度光パルスが用いられたのは、ヒト体内時計の光感受性が他の動物に比べ低いと考えられたからである<sup>4</sup>。フリーラン法では、睡眠中の被験者が目を覚ますか否かで光パルスの効果が変わり、また

天井からの照射では網膜に入る光の量を正確に調節することが難しい。一方、Czeislerらは位相反応をフリーラン法ではなく、被験者の睡眠時間を強制的に8時間以上シフトさせ、睡眠相に隠れていた光感受性の高い位相に高照度光を当てている。これを便宜的に脱同調法と呼ぶ(図2下)。最初、彼らは連続して3夜被験者の睡眠相をシフトさせて光を照射し、タイプ0の位相反応曲線を報告したが<sup>23</sup>、この方法が批判されたため(脚注3)、後に1回の光照射法に変えた<sup>24</sup>。そこで得られた位相反応曲線はフリーラン法で得られた反応曲線と類似しているが細部で異なっている。フリーラン法で得られた位相反応曲線は変曲点(crossover point)を境に左右対称ではなく、位相前進部が後退部に比べ比較的大きく、また位相反応が生じないいわゆるdead zoneがあるのに対し<sup>21,22</sup>、脱同調法で得られた位相反応曲線は前進部と後退部がほぼ対称的で、dead zoneがない<sup>24</sup>。2つの光位相反応曲線を図3に示す。議論のポイントは、脱同調法では位相反応を測定するため通常の睡眠相を数日間8時間ほど移動させているが、これは人為的な脱同調状態である。対照群として、光照射のない実験を用いているが、脱同調と位相反応の相乗効果は検討していない。理論的には、内的に脱同調している振動系の位相反応は大き

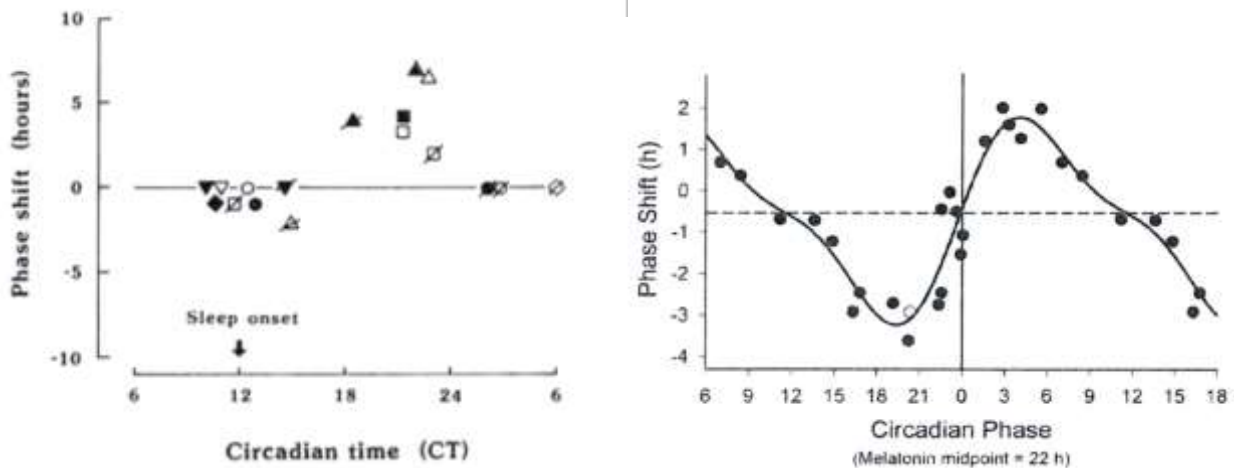


図3 光位相反応曲線

フリーラン法(左)と脱同調法(右)で得られた位相反応曲線。フリーラン法では深部体温リズム、脱同調法では血中メラトニンリズムを指標としている。フリーラン法の位相反応曲線の中で、異なるマークは異なる被験者からの反応で、白塗り印は3時間パルス、黒塗り印は6時間パルスを示す。文献2と22より引用。

2. 光位相反応曲線は体内時計の性質であることから、体内時計の位相を反映するメラトニンリズムや深部体温リズムの位相を基準としており、睡眠覚醒リズムの位相とは本来無関係である。したがって、内的脱同調などで深部体温リズムの位相と睡眠覚醒リズムの位相が乖離するときは、光位相反応曲線は深部体温リズムやメラトニンリズムの位相に対応する。その場合、睡眠は位相反応曲線のある部分を覆い隠し、覚醒はそのある部分を露出させる。つまり、体内時計の光反応性は睡眠覚醒リズムによって修飾される。

3. 体内時計の光位相反応は瞬時に起こると考えられるので、1度目の光パルスにより体内時計の位相はすでに変位しており、2回目の光パルスが1回目と同じ地方時刻に与えられても、実際に体内時計のどの位相に当たったか判らない。3回目もしかりである。つまり、3連続光パルスの位相反応は体内時計の異なる位相に1回ずつ光を当てた時の反応の総和と考えられ、したがって作成された位相反応曲線に生物学的意味はない。

い<sup>25</sup>。また、光照射前後の位相判定にコンスタント・ルーチンを用いているが、コンスタント・ルーチンにより既に位相が後退しており、またこの方法が光位相反応に与える影響は不明である。なお、彼らの実験では150~300ルクスの照明でも位相反応が生じるが<sup>26</sup>、睡眠位相を変化させない方法では夜間メラトニン分泌を抑制する500ルクスの光でも有意な位相反応は生じない<sup>10</sup>。

内因性周期に戻ろう。フリーラン法で周期が長くなるのは、300ルクス程度の低照度光でも位相後退反応が起きて、フリーラン周期が延長したと解釈されたが、覚醒中の照明による付加的効果のない視覚障害者や完全暗黒下での内因性周期が24.5時間と、脱同調プロトコルで得られた周期よりも長いことはこの仮説では説明はつかない。また自発的な内的脱同調では、長周期脱同調でも短周期脱同調でも深部体温リズムの周期は24.9時間に収束している。この自発的な脱同調と強制的な脱同調（脱同調プロトコル）から得られた周期の相違は、部分同調にあると思われる。つまり、強制的脱同調プロトコルでは睡眠覚醒リズムを非生理的な生活スケジュール（非光同調因子）に同調させているため、振動体間の自発的な相互作用に影響を与えている可能性がある。

## （2）生体リズムの内因性要素と外因性要素

### 1) コンスタント・ルーチン

コンスタント・ルーチンは、周期的な環境因子のマスクング作用を除く目的で、測定期間中（24から36時間）被験者を安楽椅子に座らせ、姿勢を一定に維持させるとともに、排便排尿以外の動作を禁止しするだけでなく睡眠を取らせない。また、1日3回の食事の代わりに、24~36時間通して30分ごとに同一カロリーの食事（総量は通常の1日量）を取らせる。もちろん、室温、湿度、照明、背景雑音は一定に維持する。ここでは、睡眠や活動、消化吸收も体温リズムのマスクング因子であり、「真」の深部体温リズムの形を歪めているとの前提がある。短時間の睡眠、覚醒、運動などはその通りで、マスクング因子として作用する。しかし、24時間以上一定の姿勢、覚醒の強要、30分ごとの食事はそれ自体がマスクング因子として働く可能性がある。

生体リズムを表出する要素には、概日振動体に起因する内因性要素と周期的な環境因子のマスクング作用による外因性要素がある<sup>13</sup>。深部体温リズムは同調条件下では日中（覚醒中）に高く、夜（睡眠中）に低い。このリズムは、後に述べる内的脱同調からも判る

ように、睡眠・覚醒（休息・活動）リズムの結果ではなく、交感神経系と副交感神経の概日リズムによっている。温熱生理学によれば、深部体温は熱産生と熱放散のバランスで決まっており、中性温度域における体温調節は主として四肢末梢血管の開閉によって行われる。室温一定、安静状態のとき、日中は末梢血管が収縮して熱放散が抑制され、その結果深部体温が上昇する。一方、夜は末梢血管が拡張して熱放散が促進し、その結果深部体温が低下する。熱産生も日中に上昇し夜間に低下するが、その程度は熱放散に比べ小さい。Aschoffらの計算によると<sup>27</sup>、深部体温リズムの振幅における熱放散リズムの貢献は約70%、熱産生リズムの貢献は約30%である。室温を上昇させた条件では、深部体温リズムの振幅が小さくなり、ついには平坦になる。これは夜間の熱放散が十分に行われないので、睡眠中の体温が上昇するからである。また、逆に室温を低下させた条件では、特定の室温までは振幅が増大するが、室温を下げ過ぎるとむしろ振幅が小さくなる。これは寒さのため末梢血管が収縮し、熱放散が妨げられるからである。また、運動や食事は一時的に体温を変化させるが、その効果は時間帯によって異なる<sup>28</sup>。

睡眠と深部体温の低下はほぼ平行して見られる現象である。しかし、同じ4時間の睡眠でも、一日のどの時間帯で睡眠を取るかで深部体温に与える効果が異なる<sup>14</sup>。もともと末梢血管が収縮している昼の睡眠では、深部体温はそれほど低下しない。このことから、夜間睡眠中の深部体温の低下は、睡眠のマスクング効果だけでないことが理解される。逆にコンスタント・ルーチンによる睡眠期の強制覚醒は末梢血管を収縮させてマスクング効果を与えているとも言える。食事摂取も同様で、胃腸管運動や消化吸收機能にも概日リズムがあり<sup>29</sup>、同一量の糖分でも摂取する時刻により血中インスリンの分泌量が異なる<sup>30</sup>。30分ごとに食事をとらせると、むしろこれらのリズムを崩してしまう可能性がある。24時間経腸栄養を続けると血中のコルチゾールリズムが消失する<sup>31</sup>。つまり生体反応性にも概日リズムがあり、コンスタント・ルーチンはこの概日リズムを考慮しておらず、概日リズムに駆動された生体リズム（内因性要素）に一定のバイアスをかけている可能性が高い。

### 2) 強制的脱同調プロトコル

強制的脱同調プロトコルは、深部体温や血中メラトニンに対する睡眠や覚醒のマスクング効果、光の作用を平準化する目的で考案された。覚醒期間の照度は

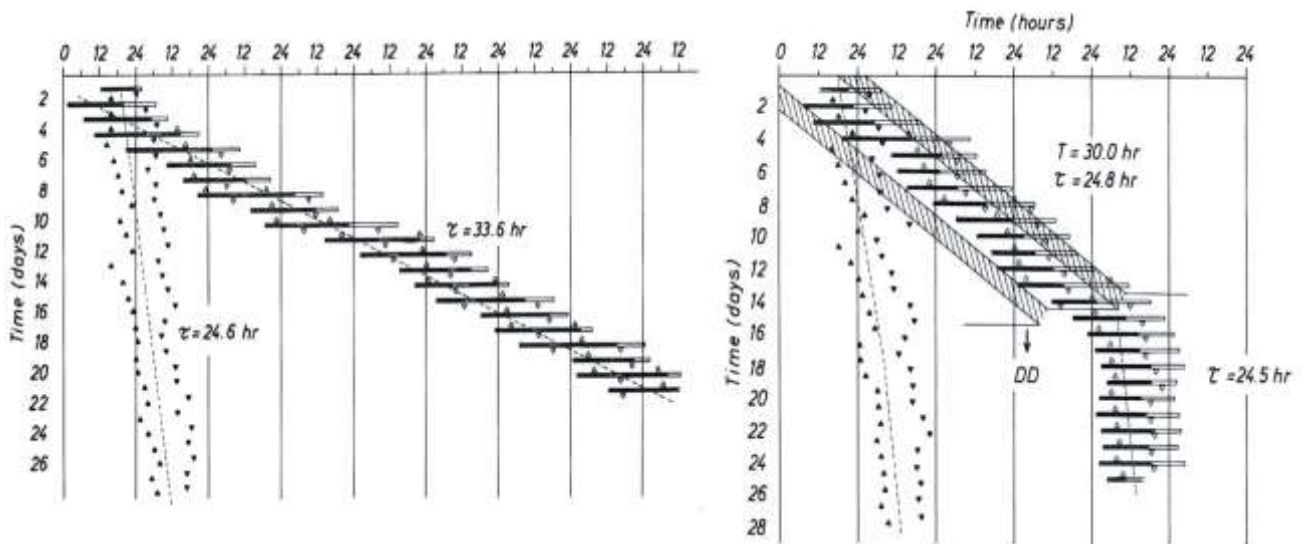


図4 深部体温リズムのスキヤロップ

フリーラン実験で、自発的内的脱同調（左）と強い同調因子による部分同調（partial entrainment）（右）で見られた深部体温リズムのスキヤロップ。深部体温リズムの最高位相（▲）と最低位相（▼）が突然位相前進した後、徐々に位相後退し、また突然位相前進している。同調因子が除かれ脱同調が消失すると、スキヤロップも明瞭でなくなる。文献4より引用。

15 ルックス以下である。その結果、従来のフリーラン法よりも短い周期(24.1~24.2 時間)が算出された。Czeisler は、フリーラン実験で長い周期が得られるのは被験者が照明のタイミングを調整（自己調節）できると、覚醒時の照度（約 300 ルックス）が位相反応を促進した結果としている<sup>32</sup>。確かに、フリーラン実験で照明の自己調節が可能な場合とそうでない場合（連続照明）では、周期は自己調節で有意に長い（ $25.24 \pm 0.41$  h vs.  $24.91 \pm 0.76$  h）<sup>4</sup>。ただし、その機序は不明である。Wever らの実験では、視覚障害者（ $24.50 \pm 0.50$  h）や完全暗黒下での周期（ $24.48 \pm 0.08$  h）と連続照明下の周期（ $24.91 \pm 0.76$  h）には有意差があるが、連続照明の 5 ルックスから 1,000 ルックス間の照度変化で、周期に有意な違いはなかった<sup>4</sup>。完全暗黒下と低照度下での内因性周期が非連続的に変化している理由は不明である。興味深いのは、Czeisler の共同研究者である E. Klerman らが非光同調因子を示唆した論文<sup>33</sup>で、社会生活を送る 15 名の視覚障害者の深部体温リズムを測定し、9 名は 24 時間と区別できなかったが、6 名は 24 時間より長い周期でフリーランしたと報告している。6 名のフリーラン周期は  $24.30 \pm 0.15$  時間であった。24 時間に同調した被験者は非光同調因子の作用を受けていたと想定されるが、当然ながらフリーランしていた被験者にも非同調因子の作用があったと考えられ、真の内因性周期は 24.3 h より長かった可能性が高い。

2つの異なる方法で得られた内因性周期の相違は照度にあるのではなく、光に対する位相反応性の形にあると思われる。フリーラン法で作成した位相反応曲

線は回帰点に対し、必ずしも左右対称ではなく位相前進反応が大きい。もしこの位相反応曲線が正しいとすると、内外環境が平準化された強制的脱同調プロトコールでは光がすべての反応位相に当たるので、位相前進反応が位相後退反応よりも大きく表れ、その差がたとえわずかでも繰り返されると周期は短縮する。脱同調法で作成した彼らの位相反応曲線はほぼ左右対称であるが、その問題点についてはすでに述べた。ヒト体内時計の位相反応曲線が左右対称であるか否かは、内的脱同調下で示される深部体温リズムのスキヤロップを解析することでも推測できる<sup>19</sup>。スキヤロップとはホタテ貝の殻に見られる波形のへのことで、体温リズムや睡眠覚醒リズムが数日の間隔で数時間前進、あるいは後退することをいう。図4は、フリーラン実験<sup>4</sup>で得られた深部体温リズムのスキヤロップであるが、この2例ではいずれも大きな位相前進に続いてよりゆっくりとした速度の位相後退が起きている。また睡眠覚醒リズムの相対的協調により、24 時間を超える覚醒期には体内時計の全光反応部分が露出されるが、その場合も深部体温リズムには位相前進が起きている。原データが入手できないで統計的解析が困難だが、この深部体温リズムの動きから、ヒトの位相反応曲線は位相前進部分が大きい左右非対称型である可能性が高い。

体温リズムのスキヤロップと似た現象は睡眠覚醒リズムにも認められる。典型的なのは内的脱同調下の相対的協調と呼ばれる現象で<sup>34</sup>、1 サイクルごとに睡眠や覚醒の長さが変化する。特に脱同調の程度が大きくなると、覚醒時間が延長する（図5）。睡眠や覚醒

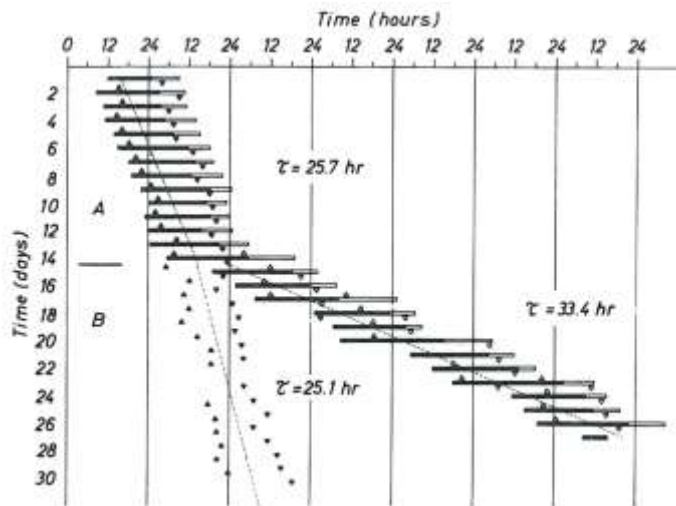


図5 睡眠覚醒リズムの相対的協調  
フリーラン実験で見られた自発的内的脱同調時の睡眠覚醒リズム（黒と白の横バー）の相対的協調。脱同調が生じてから、睡眠や覚醒の長さがサイクルごとに変化し、約3日周期で繰り返している。深部体温リズムの最高値位相（▲）と最低値位相（▼）もそれに対応して位相を変えている。文献4より引用。

の長さは、体温リズムを駆動する概日振動体と睡眠覚醒リズムを駆動する振動体の位相関係によって決まり、振動体間の相互作用と考えられる<sup>35,36</sup>。強制的脱同調プロトコルでは睡眠覚醒が許される時間の長さは一定なのでこの現象は見えにくい、自発的な内的脱同調や部分同調ではよくみられる。これについて

は、内的脱同調のところでも詳しく述べる。

以上の考察から、強制的脱同調プロトコルで測定した体温リズムやメラトニンリズムの周期が概日振動体の真の周期を反映しているかどうかは不明であり、光位相反応や振動体間の相互作用のバイアスが関わっている可能性が高い。

#### 参考文献

- Honma, K. *et al.* Entrainment of human circadian rhythms by artificial bright light cycles. *Experientia* **43**, 572-574 (1987).
- Honma, K. & Honma, S. Human phase-response curve for bright light pulses. *Jpn. J. Psychiat. Neurol.* **42**, 167-168 (1988).
- Daan, S. *et al.* Timing of human sleep: recovery process gated by circadian pacemaker. *Am. J. Physiol.* **246**, R161-R178 (1984).
- Wever, R.A. The circadian system of man. Results of experiments under temporal isolation. Springer Science & Business Media (1979).
- Borbely, A. *et al.* The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J. Sleep Res.* **25**, 131-143 (2016).
- Natsubori, A. *et al.* Dual regulation of clock gene *Per2* expression in discrete brain areas by the circadian pacemaker and methamphetamine-induced oscillator in rats. *Eur. J. Neurosci.* **39**, 229-240 (2014).
- Hashimoto, S. *et al.* Non-photoc entrainment of human rest-activity cycle independent of circadian pacemaker. *Sleep and Biological Rhythms* **2**, 29-36 (2004).
- Aschoff, J. & Wever, R.A. Spontanperiodik des menschenby ausschluss aller zeitgeber. *Naturwissenschaften* **15**, 337-342 (1962).
- Pittendrigh, C. & Daan, S. A functional analysis of circadian pacemaker in nocturnal rodents. IV. Entrainment: pacemaker as a clock. *J. Comp. Physiol.* **106**, 291-331 (1976).
- Hashimoto, S. *et al.* Melatonin rhythm is not shifted by lights that suppress nocturnal melatonin in humans under entrainment. *Am. J. Physiol.* **270** (Regulatory Integrative Comp Physiol. 39), R1073-R1077 (1996).
- Wever, R.A. Properties of human sleep-wake cycles: parameters of internally synchronized free-running rhythms. *Sleep* **7**, 27-51 (1984).
- Klerman, E.B. *et al.* Simulations of light effects on the human circadian pacemaker: implications for assessment of intrinsic period. *Am. J. Physiol.* **270** (Regulatory Integrative Comp Physiol. 39), R271-R282 (1996).
- Aschoff, J. Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harbor Symposium. Quant. Biol.* **25**, 11-26 (1960).

14. Mills J.N., Minors D.S., & Waterhouse J.M. Adaptation to abrupt time shifts of the oscillator(s) controlling human circadian rhythms. *J. Physiol.*, **285**, 455–470 (1978).
15. Czeisler, C.A. *et al.* Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* **384**, 2177-2181 (1999).
16. Gronfier, C. *et al.* Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proc Nat Acad Sci. USA* **104**, 9081-9086 (2007).
17. Aschoff, J. Circadian rhythms in man – A self-sustained oscillator with an inherent frequency underlies 24-hour periodicity. *Science* **148**, 1427-1432 (1965).
18. Honma, K. *et al.* Internal desynchronization of the human circadian system In: *Circadian Clocks and Entrainment* (eds Honma, K. & Honma, S.) Hokakido University Press, Sapporo, 101-113 (1998).
19. Aschoff, J. Response curves in circadian periodicity. In: *Circadian Clocks* (ed Aschoff, J.) North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 95-111 (1965).
20. Honma, K., Honma, S. & Wada, T. Phase-dependent shift of free-running human circadian rhythms in response to a single bright light pulse. *Experientia* **43**, 1205-1207 (1987).
21. Honma, K. & Honma, S. Human phase-response curve for bright light pulses. *Jpn. J. Psychiat. Neurol.* **42**, 167-168 (1988).
22. Minor, D.S. *et al.* A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett* **133**, 36-40 (1991).
23. Czeisler, C.A. *et al.* Bright light induction of strong (Type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* **244**, 1328-1333 (1989).
24. Khalsa, S.B. *et al.* A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J. Physiol.* **15**, 945-52 (2003).
25. Oda, G.A., Menaker, M. & Friesen, O. Modeling the dual pacemaker system of tau mutant hamster. *J. Biol. Rhythm.* **25**, 246-264 (2000).
26. Zeitzer, J.M. *et al.* Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J. Physiol.* **526**, 695-702 (2000).
27. Aschoff, J. & Heise, A. Thermal conductance in man: its dependency on time of day and on ambient temperature. In: *Advance in Climatic Physiology* (eds Itoh, S., Ogata, K., Yoshimura, H.) Springer Verlag, New York, 334-348 (1972).
28. Miyazaki, T. *et al.* Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* **281**, R197-R205 (2001).
29. More, J.G. Chronobiology of the gastrointestinal system. In: *Biological Rhythms in Clinic and Laboratory Medicine* (eds Touitou, Y. & Haus, E.) Springer-Verlag, Berlin, 410-417 (1992).
30. Jarrett, R.J. Rhythms in insulin and glucose. In: *Endocrine Rhythms* (ed Krieger, D.T.) Raven Press, 247-258 (1979).
31. Kato, H. *et al.* Effects of cyclic and continuous total enteral nutrition on circadian cortisol rhythm. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2**, 83-89 (1987).
32. Czeisler, C., Buxton, O.M. & Khalsa, S.B.S. The human circadian timing system and sleep-wake regulation. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (eds Kryger, M.H., Roth, T., & Dement, W.C.) Elsevier Saunders, 375-394, (2005).
33. Klerman, E.B. *et al.* Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am. J. Physiol.* **274**, R991-R996 (1998).
34. Aschoff, J. Freerunning and entrained circadian rhythms. In: *Handbook of Behavioral Neurobiology Vol.4. Biological Rhythms* (ed Aschoff, J.) Plenum Press, New York and London, 81-93 (1981).
35. Czeisler, C. *et al.* Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science* **210**, 1264-1267 (1980).
36. Zully, J., Wever, R. & Aschoff, J. The dependency of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Arch.* **391**, 314-318 (1981).