

# ヒトの体内時計 (2)

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

ヒト体内時計の構造と機能は、基本的にはげっ歯類の体内時計と同じであるが、ヒトに特有のリズム現象が知られている。その1つが内的脱同調であり、概日時計（中枢時計）の指標とされる深部体温リズムや血中メラトニンリズムと睡眠覚醒（行動）リズムとの自発的な乖離である。しかし、睡眠覚醒リズムを末梢時計の1つと考えると、問題は単純化される。ヒト体内時計は数千ルクスの高照度光明暗サイクルに同調するが、その機序は必ずしも明らかでない。体内時計は睡眠覚醒リズムから2重の影響を受けている。1つは、リズムの背後にある振動体の共役力（coupling force）による位相の引き込みであり、他の一つは光入力のゲート調節である。また、昼夜変化への安定した同調や、同調のアフター効果、季節変動への適応をよく説明するE,M振動体仮説がヒトにも当てはまる可能性があり、それは複数のリズム現象から示唆されている。ヒト体内時計では、運動や食事のタイミングなどの非光同調が大きな役割をもつと考えられるが、その機序は未解明である。

## ヒトの体内時計 (2) の目次

### 2. 体内時計の構造と機能

#### (1) 内的脱同調

- 1) リズム周期と位相関係
- 2) 深部体温との相関
- 3) 時間感覚

#### (2) 脱同調下の概日リズムと睡眠覚醒リズムの相互作用

- 1) スキャロピング：位相の引き込み
- 2) 再同調
- 3) 体内時計：階層的多振動体システム

#### (3) 環境周期への同調

- 1) 昼夜変化への同調
  - ① 光同調
  - ② 非光同調
- 2) 季節変動への適応

## ヒトの体内時計 (3) の目次 (予定)

### 3. 体内時計の進化

- (1) 動物モデル
- (2) 視交叉上核外振動体
- (3) 階層的多振動体構造

### 4. 結論

### 2. 体内時計の構造と機能

前号の序で述べたように、体温リズムやメラトニンリズムなどの概日リズムと睡眠覚醒リズムはともに自律性の振動体により駆動され、相互に影響して体内時計を形成している。2プロセスモデルでは、睡眠覚醒リズム（Sプロセス）は一種の砂時計型の振動とされているが、その実験的根拠は薄い。動物モデルとしてよく使われるげっ歯類の睡眠覚醒は多相性であり、個々の睡眠、覚醒エピソードは長くて十数分間しか持続しない<sup>1</sup>。一方ヒトの睡眠覚醒リズムは単相性で、睡眠と覚醒の長さには負の相関があり<sup>2</sup>、少なくとも長さに関しては砂時計型の振動は成立しない。睡眠脳波上のデルター・パワーが断眠で増加することから<sup>3</sup>、先行する覚醒の量と相関すると主張されるが<sup>4</sup>、概48時間リズムで自然睡眠が12時間を超えると徐派が再出現してくるとの報告もあり<sup>5</sup>、デルター・パワー増加の意義についてはいまだ不明な点が多い。本章では、睡眠覚醒リズム振動体の振動機構については立ち入らず、単に自律性の振動として記述する。

#### (1) 内的脱同調

ヒト生体リズムの内的脱同調は1960年代になって、時刻や時間の経過が判らない隔離実験室でフリーランする被検者に於いて初めて、深部体温リズムと睡眠

✉ kenhonma@med.hokudai.ac.jp

覚醒リズムの間で認められた。その後、尿中電解質や各種ホルモンの概日リズムにも内的脱同調が認められ、時差飛行の際に各種生理機能のリズムが脱同調することが確認され、いわゆる時差ボケの原因として生体機能の時間統合の乱れが指摘されるようになった<sup>6</sup>。内的脱同調には、睡眠覚醒リズムの周期が24時間よりはるかに延長する長周期脱同調（前号、図5）と24時間より短縮し、周期が長周期脱同調の約2分の1になる短周期脱同調（図6）がある。短周期脱同調は長周期脱同調に午睡が入っただけで、睡眠覚醒リズムの周期が短縮したのではないとの反論が古くからあった。しかし、後で述べる被検者の時間感覚の変化、脱同調前のリズム周期や体温の差から、単に午睡が挿入された状態ではないと考えられる。最近の研究で、その違いにエネルギー代謝が関係している可能性が指摘されている<sup>7</sup>。

### 1) リズム周期と位相関係

図6に長周期、短周期の脱同調の要約を示す。定常状態のフリーラン周期は、長周期脱同調では、体温リズムが平均で24.85時間、睡眠覚醒リズムが34.04時間である。一方短周期脱同調では、体温リズムが平均24.88時間、睡眠覚醒リズムが17.91時間である<sup>2</sup>。

どちらの脱同調でも、体温リズムの周期は同じである。しかし、多くの場合フリーランリズムは安定していない。体温リズムと睡眠覚醒リズムの位相関係が日々変化しているだけでなく、睡眠や覚醒の長さも一定ではない。入眠のタイミングや睡眠の長さは体温リズムの位相と密接な関係があり、体温リズムの頂値付近で始まった睡眠は長く、底値付近で始まった睡眠は短い<sup>8,9</sup>。睡眠は体温リズムの下降期で始まることが多く、上昇期では少ない。似た関係は同調条件下でも見られる<sup>10</sup>。

体温リズムと睡眠覚醒リズムの位相関係の変化はフリーラン直後から認められ<sup>2</sup>、体温リズムの位相が若干相対的に前進する。その後、スキヤロピングと呼ばれる位相の引き込みを思わせる現象がみられるが、これについては後に詳述する。脱同調ではないが、睡眠覚醒リズムの周期が通常の2倍の約48時間や3倍の約72時間になる現象が報告されている<sup>11,12</sup>。その場合、睡眠期に比べ覚醒期が大幅に延長する。この現象はヒト体内時計の機能構造を知るうえで重要であるが、予測ができないこと、実験的環境下での発生頻度が極めて低いことから研究は進んでいない。

### 2) 深部体温との相関

概日振動の大きな特徴の1つに温度補償性があり、

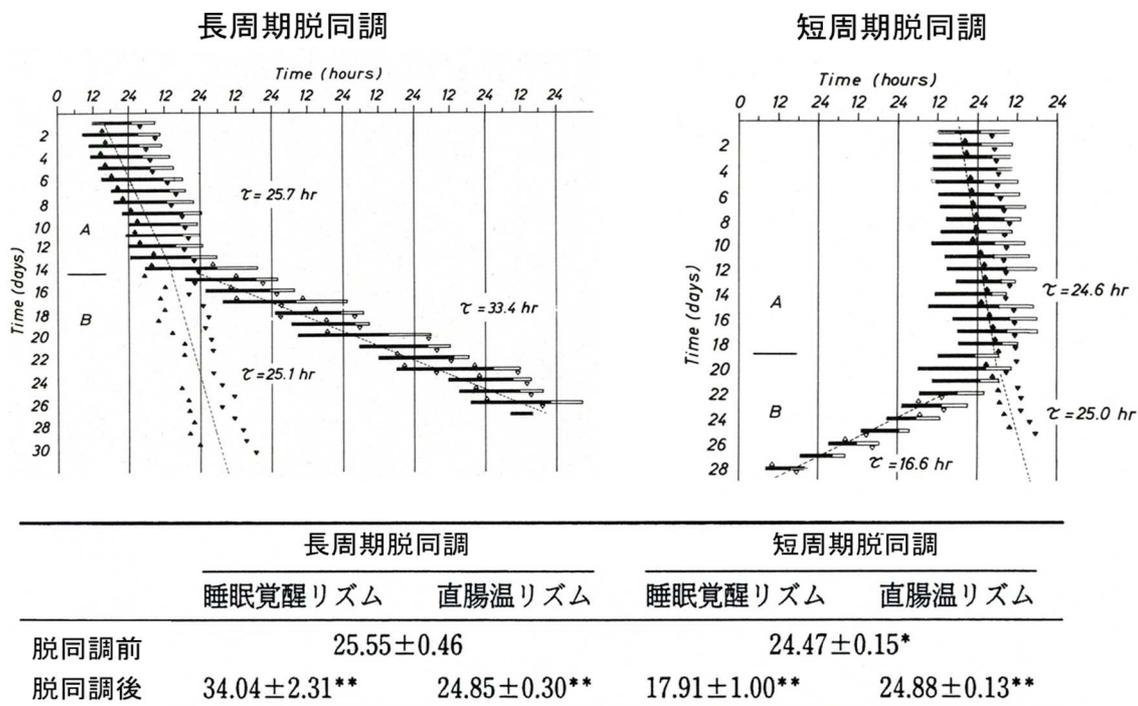


図6 2種類の内的脱同調とリズム周期

長周期脱同調（左）と短周期脱同調（右）のアクトグラフ、及びリズム周期。アクトグラフ縦軸は隔離日数、横軸は1日の時刻を多重プロットで示してある。実験期間をA、Bに分け、Aは同調時、Bは脱同調時を表す。横バーの黒部分が覚醒期、白部分が睡眠期を表す。▲は体温リズムの最高値位相、▼は最低値位相を示す。短周期脱同調は11名、長周期脱同調は15名の被験者の成績。文献2より引用。

概日振動は環境温度の影響を受けにくい。この事実から、概日振動のメカニズムは環境温度に依存する化学反応ではなく、ほとんど依存しない物理過程との説が提唱されたが、その後 Q10 を 1 に近づける補償機構が存在するとの仮説が提唱され、温度非依存性ではなく温度補償性の用語がより適切と考えられるようになった<sup>13</sup>。生体には概日振動の他にもグルコース振動などの振動系が存在し、多くは化学反応やエネルギー代謝が関与することから、代謝振動 (metabolic oscillation) と呼ばれている。しかし、定義は必ずしも明確でない。培養系での実験であるが、マウス視交叉上核の中核時計は培養液の温度サイクルに同調しないが、肝臓の末梢時計は同調することから、末梢時計は体温リズムに同調するとの仮説が提唱されている<sup>14</sup>。

フリーランする被検者で体内時計が脱同調する場合、脱同調前の睡眠覚醒リズムの周期は、長周期脱同調で平均 25.55 時間であり、短周期脱同調で 24.47 時間と有意な差がある。つまり、脱同調の前からどちらのタイプの脱同調かを予測できる<sup>2</sup>。同じように、長周期脱同調と短周期脱同調では、脱同調前の平均体温に有意な差があり (図 7)、長周期脱同調では 36.78°C、短周期脱同調では 37.50°C である<sup>7</sup>。この結果は、睡眠覚醒リズムの背後にある振動機構が深部体温の影響を受けていることを示唆している。

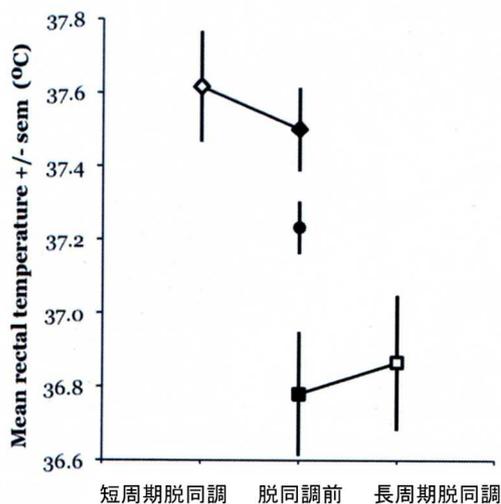


図 7 平均体温と脱同調の方向性

短周期脱同調 (n=5) および長周期脱同調 (n=12) の脱同調前 (●) と後 (○) の深部体温の 1 日の平均値と標準誤差。内的脱同調を示さない被検者 (n=19) の平均深部体温も示す。脱同調を起こす前の平均深部体温は 3 群間で有意の差がある。文献 26 より引用。

### 3) 時間感覚

睡眠覚醒リズムの周期が 24 時間より極端に長く、あるいは短くなくても、被験者は通常の 1 日を過ごしていると認識している。そのことは、日記の日付や覚醒期の食事回数で推測することができる。アショフは、この時間感覚の変化を秒単位の短時間感覚と時間単位の長時間感覚に分けて解析し、長時間感覚は覚醒期の長さとの正の相関を示すが、短時間感覚にはそのような相関は見られないことを報告している<sup>15</sup>。興味深いのは、時間感覚の変化は覚醒期が延長あるいは短縮した結果ではなく、覚醒期の最初から、つまり起床の直後から認められることである<sup>16</sup> (図 8)。このことは、時間感覚を支配する機構は、2 プロセスモデルという S プロセスのような単調性に変化する過程ではなく、角速度をもつ振動系であることを強く示唆する。また、時間感覚の覚醒期の長さに対する依存度は覚醒期間中に変化することから、角速度は一定ではないと思われる。

時間感覚と体温の関係は以前から注目されていた。発熱などで体温が高いと時間の経過を過大評価し、時間が経つのが遅いと感じる<sup>17</sup>。子供の頃の 1 日が長く、老人が 1 日を短く感じるのは代謝量の違いと関係するとの説があり、背後に代謝振動を想定している<sup>18</sup>。しかし、秒単位の時間感覚は確かに体温の影響を受けるが<sup>19</sup>、時間単位の時間感覚は体温とは関わりがない<sup>20</sup>。

### (2) 脱同調下の概日リズムと睡眠覚醒リズムの相互作用

#### 1) スキャロピング: リズム位相の引き込み

隔離実験室でフリーランが始まると、体温リズムと睡眠覚醒リズムの位相関係が変化し、体温リズムが相対的に前進する。つまり、同調時には覚醒期の後半にあった体温の頂値位相がフリーラン時には覚醒期前半に移動し、睡眠期の後半にあった最低値が前半に移動する<sup>2</sup>。似たような位相変化はレム睡眠とノンレム睡眠にも見られ、フリーランでは入眠からレム睡眠が出現するまでの時間 (レム潜時) が有意に短縮している<sup>21</sup>。ノンレム睡眠は睡眠覚醒リズムそのものと考えられるのに対し、レム睡眠は体温リズムと同じく概日時計に強く支配されているので<sup>21,22</sup>、概日リズムと睡眠覚醒リズムの位相関係の変化が睡眠構造にも表現されている。フリーランにおける生体リズムの位相関係の変化は、背後にある振動体の結合の変化と考えると理解しやすい。

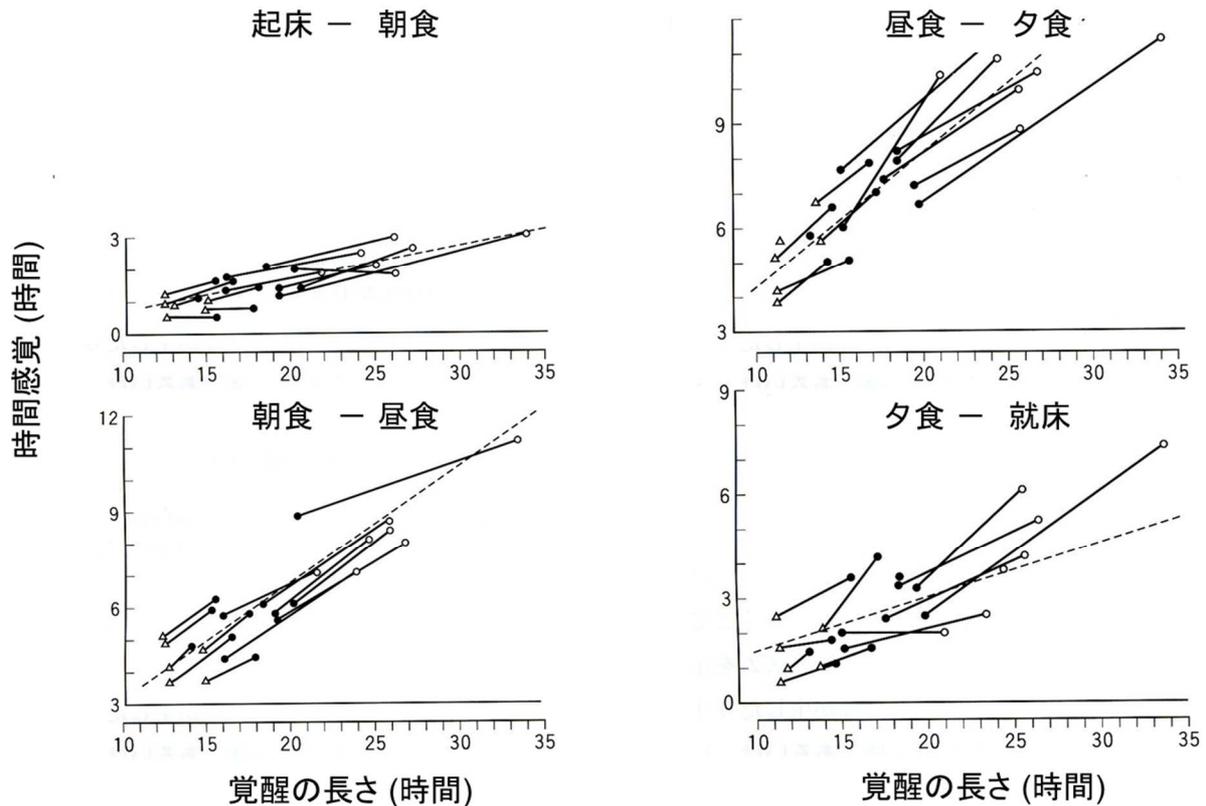


図8 食事の間隔と覚醒期の長さとの相関：食事のタイミングによる差  
 隔離実験でフリーランしている被験者の食事間隔（縦軸）と覚醒期の長さ（横軸）の相関。食事間隔が覚醒期の長さとの相関するが、回帰直線の傾きで表される依存度は昼食-夕食で最も強く、起床-朝食で最も弱い。文献 16 より引用。

フリーランの状態、体温リズムと睡眠覚醒リズムが同調している時でも、脱同調している場合でも、2つのリズムの位相関係は一定ではなく、4~8日周期で変動する。これをスキヤロピングと言う<sup>23</sup>。スキヤロピングは単なる測定の際のばらつきではなく、2つの振動体間の相互作用、ビート現象あるいは位相の引き込み<sup>23</sup>の可能性と、覚醒時の光による位相反応（パラメトリック反応）の可能性、あるいはその両者がある。パラメトリック反応とは、動物が恒常的に暴露された場合、夜行性動物の多くはフリーラン周期が長くなり、活動期の長さとの休息期の長さの比（ $\alpha/\rho$ 比）が小さくなる一方、昼行性動物では周期が短くなり、 $\alpha/\rho$ 比が大きくなるアショフの法則<sup>24</sup>を説明する原理（仮説）である。すなわち、光は振動体の角速度を変化させ、その効果はリズム位相によって異なる<sup>25</sup>。振動体の角速度は実験的には測定できないが、変換係数を用いて理論的に速度反応曲線（velocity response curve）を作成することが出来る<sup>26</sup>。速度反応曲線と光位相反応曲線（PRC）には一定の関係があり、PRCの位相前進部（A）よりも位相後退部（D）が大きい場合（ $A < D$ ）は、フリーラン周期は恒常暗より長くなり、ま

た光照度と正の相関をもつ。PRCの型が逆の場合（ $A > D$ ）は、フリーラン周期は恒常暗より短くなりそうだが必ずしもそうではなく、光照度の効果は顕著ではない。同じ仮説がヒトにも当てはまるだろうか。ヒトの場合、睡眠覚醒リズムは単相性で、しかもPRC反応部の一部は睡眠中にあるため、もし光のパラメトリック効果があるとすれば覚醒期のみであろう。ヒトの体温リズムの位相変化に光のパラメトリック効果が関与しているかどうかを検討するのが図9である。体温リズムの位相変化は強制的脱同調法で作成したPRC（前号、図3）を用いて計算した。この計算では、光の効果は覚醒期だけに生じることを仮定している。予備的な検討で、フリーランの際に脱同調を起こさなかった5例と長周期内の脱同調、あるいは概48時間リズムを示した5例について、実際の体温リズムの日々の位相変化とパラメトリック効果が働いたと仮定した場合の位相変化を計算した。その結果、脱同調時の体温リズムの日々の位相変化（ $-1.0 \pm 0.4$ 時間；平均、SD）は、光によるパラメトリック反応から予測される位相変化（ $-4.2 \pm 2.2$ 時間）とは一致しないばかりか、多くの例で実際の位相変化と予想との間に負

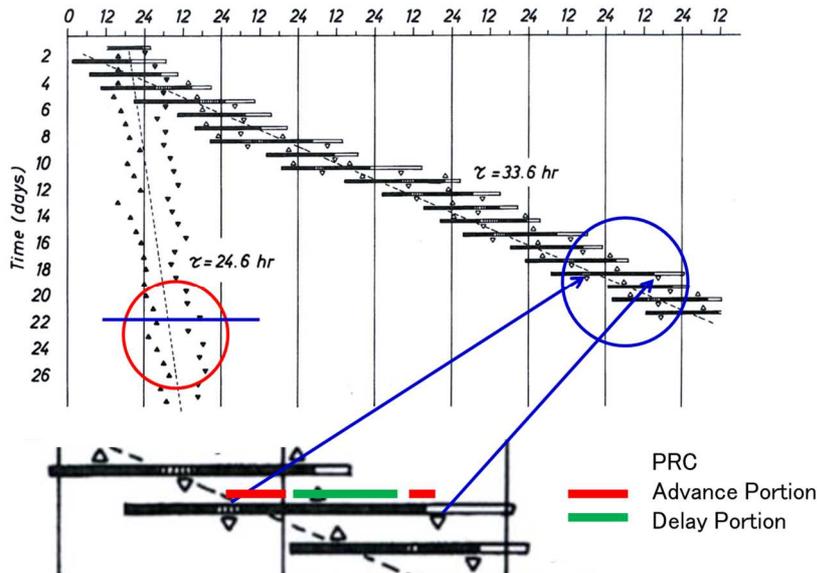


図 9 光のパラメトリック効果の解析法

アクトグラフの青丸枠内に示すある1日の体温最低値位相の変位を、2つの最低値間の覚醒時期に相当する位相の光位相反応 (PRC) から予測される変化を計算する。変換係数が決められないので、PRCの位相反応値をそのまま積算 (位相前進は正、位相後退は負) した。データは文献2にある例を用いた。

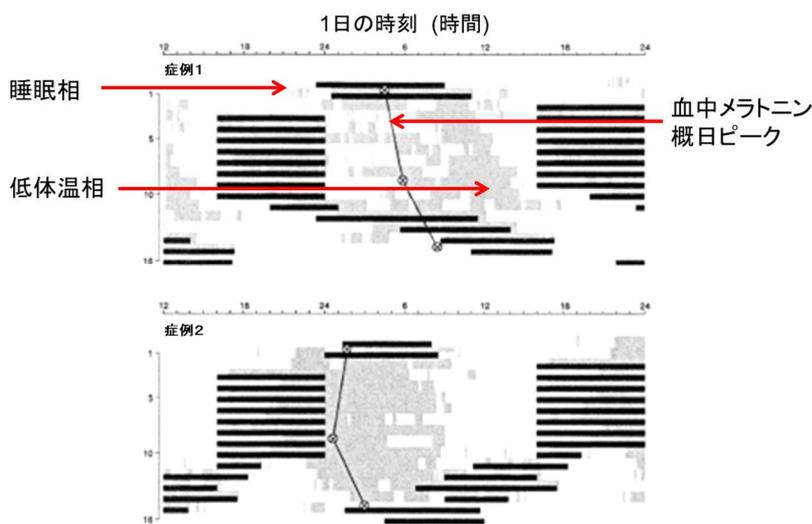


図 10 脱同調と再同調

10ルクス以下の低照度下で通常の睡眠位相を8時間前進させ、16時から24時までを睡眠許可期間に設定した。その他の時間は覚醒を強制。8日後、被験者は強制的スケジュールからフリーラン条件に移される。黒横バーは睡眠相、◎印は血中メラトニンリズムのピーク位相、薄い灰色横バーは低体温相 (1日の平均体温以下) を示す。文献29より引用。

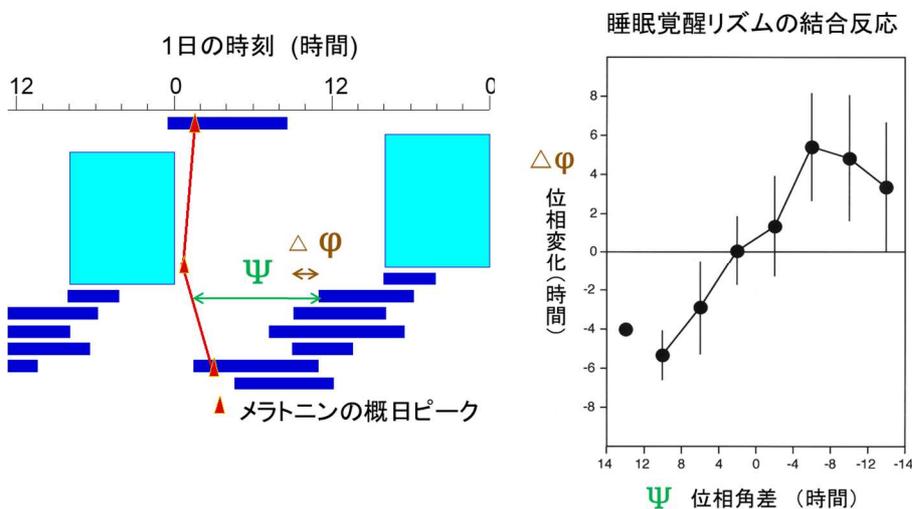


図 11 睡眠覚醒リズムの体温リズムに対する結合反応曲線

強制的な内的脱同調後の再同調過程 (左) における、睡眠開始位相の変化 ( $\Delta\Phi$ ) と血中メラトニンリズムとの位相関係 ( $\Psi$ ) を位相反応曲線の形で表現 (右)。睡眠開始位相が体温リズムの最低値位相よりも2時間前 (+2時間) にあるときは、結合反応は生じない。文献29より引用。

の相関が認められた。また、リズムが脱同調なしにフリーランしている例では、体温リズムの周期は実験で示された周期 ( $25.1 \pm 0.4$  時間) よりもはるかに長くなり ( $31.4 \pm 2.7$  時間)、有意な相関を示した 4 例中 3 例で相関係数は負であった。この結果は、PRC から予想される位相変化の絶対値を変換係数で補正したとしても、2 つの位相反応に見られる負の相関は体温リズムのスキヤロッピングがパラメトリック反応によるとする仮説に一致せず、むしろ位相反応とは逆向きの力が働いたことを示唆している。また、体温リズムのフリーラン周期が覚醒時の光位相反応で修飾されるとする仮説も左右対称型 ( $A=D$ ) の PRC では成り立たない。

## 2) 再同調

同一個体で、ある生体リズムが 24 時間周期に同調し、別のリズムがフリーランする現象を部分同調 (partial entrainment) という。実社会では、睡眠覚醒が同調しているが、体温リズムや血中メラトニンリズムがフリーランしている部分同調が報告されている<sup>27,28</sup>。以前我々は、睡眠覚醒リズムの 24 時間周期への同調が真にリズム同調なのか、社会的スケジュールのマスク現象なのかを隔離実験で確かめた<sup>29</sup>。実験は光の同調作用を除く目的で、10 ルックス以下の低照度下で行っている。被験者の睡眠時間を通常の睡眠時間帯から強制的に 8 時間前進させて固定し、8 日間生活させた。その後、被験者の自由意志で睡眠を取らせるフリーラン条件に移行し、6 日間生活させた。強制的に 8 時間前進させた睡眠覚醒リズムがマスク現象であれば、フリーランの開始位相は強制的睡眠時間とは無関係であり、リズム同調であれば強制的睡眠相と一致するはずである。実験結果は后者であった (図 10)。一方、体温リズム、血中メラトニンリズムは強制的睡眠覚醒リズムには同調しなかった。つまり、2 つのリズムは脱同調していた。

興味深いのはフリーラン条件に移した後の睡眠覚醒リズムである。フリーラン条件で、2 つのリズムは本来の位相関係を再度確立するが、その際、睡眠覚醒リズムは位相後退して再同調する場合と位相前進して再同調する場合があり、どちらの様式になるかはフリーラン開始時点の 2 つのリズムの位相関係に依存する。つまり、睡眠開始位相がメラトニン頂値位相より後方にある場合は、睡眠覚醒リズムは前進し、前方にある場合は後退する。また、2 つのリズムがある位相関係にあるとき、睡眠覚醒リズムの位相変位の方向性と大きさはその位相関係から予測することが出来

る (図 11)。これを仮に結合反応曲線と呼ぶ。この結合反応こそ、2 つの振動体の相互作用を現すものと考えられる。

## 3) 体内時計：階層的多振動体システム

げっ歯類の体内時計は多数の概日振動体からなる階層的システムであり、光同調を担う視交叉上核振動体と非光同調に関わる視交叉上核以外の脳内振動体、そして各生理機能を担当する臓器や組織にあるいわゆる末梢時計からなると考えられる<sup>30</sup>。非光同調に関わる振動体の最も顕著な表現型は行動 (睡眠覚醒) リズムで、光同調に関しては視交叉上核振動体の支配を受けるが、非光同調因子に同調して視交叉上核振動体にフィードバックする<sup>31</sup>。視交叉上核振動体も階層的多振動体システムと考えられ、サブ振動体として日長の季節変動に適応する E,M 振動体が想定されているが、E,M 振動体もまた多数の概日振動体からなると考えられる<sup>32</sup>。ヒト体内時計も基本的には同じ構造をもつと考えられ、この様な階層的多振動体システムでは、その構成因子である個々の振動体の特性はシステム全体としての振動の影響を受けて変化する。ヒトの体内時計でも同様の構造が想定され、視交叉上核の概日時計も例外ではない。

### (3) 環境周期への同調

#### 1) 昼夜変化への同調

##### ① 光同調

光同調には、パラメトリック同調とノンパラメトリック同調があると述べた。パラメトリック同調は恒常明でフリーラン周期が体系的に変化することから得られた仮説で、ピッテンドリーは光位相反応が角速度の変化に置き換えられるモデルを作成した。しかしこのモデルでは、体内時計に作用する光の量と時間が厳密に調節される機構を想定しなければ、安定した同調は得られない。一方ノンパラメトリック同調は、体内時計の位相前進を起こす光パルスと位相後退を起こす光パルスで達成され、2 つの位相反応の和で体内時計の周期と環境周期 (24 時間) の差を補正するモデルで、夜行性げっ歯類のリズム同調をよく説明するが、光周期反応には補正が必要である。ヒト体内時計は人工的な高照度光 (約 5,000 ルックス) による明暗サイクルに同調するが<sup>33</sup>、低照度光 (約 300 ルックス) の明暗サイクルには同調できない<sup>34</sup>。夜行性げっ歯類で成功したノンパラメトリック同調がヒト体内時計にも当てはまるかどうかは、まだ証明されていない。ノンパラメトリック同調は、体内時計の位相前進に関与

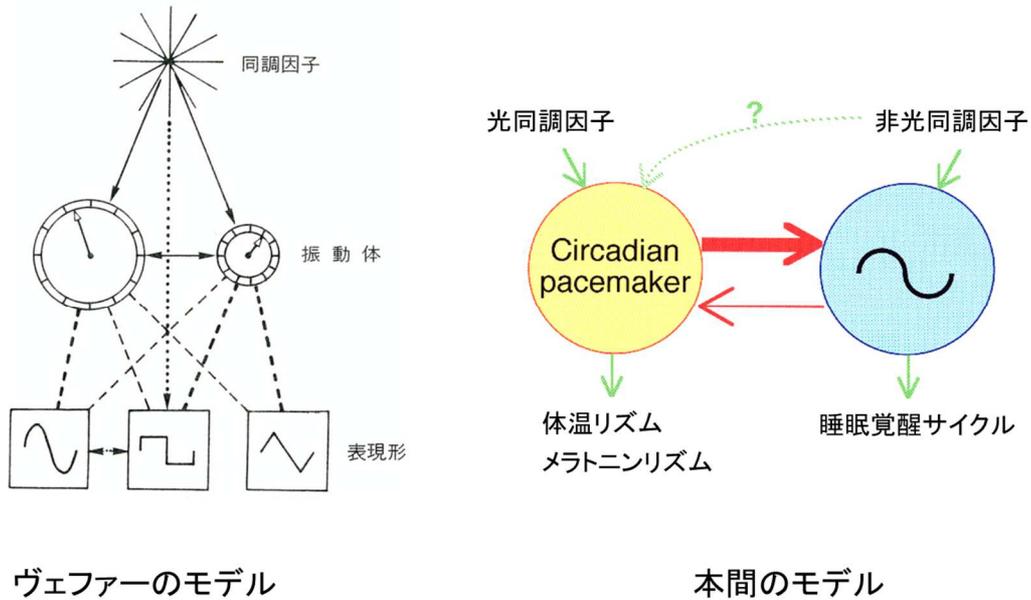


図 12 二振動体モデル図  
ヒト体内時計の 2 振動体モデル。左はヴェーフナーのモデル、右は本間のモデル。それぞれ、文献 2 および文献 42 より引用。

する M 振動体と、位相後退に關与する E 振動体の存在が前提となっている。これはげっ歯類の行動リズムが 2 つのほぼ等価な行動単位に分離するリズム分割 (splitting)<sup>35</sup>に基づいており、ヒト体内時計にみられるフリーラン周期のアフター効果<sup>36</sup>や、季節によるフリーラン周期の変化<sup>37</sup>、血中メラトニンリズムや体温リズムの光条件による型の変化<sup>38,39</sup>を説明するのに都合がよい。ヒト体内時計でリズム分割に似た現象には、人工照明が普及する以前の第一睡眠と朝寝<sup>40</sup>、生活を制限しない隔離実験での 2 相性睡眠<sup>41</sup>、短周期脱同調<sup>2</sup>などが挙げられる。

## ② 非光同調

ヒト体内時計が光以外の 24 時間周期の因子に同調できることは、視覚障害者<sup>27</sup>や隔離実験<sup>2,29</sup>で示されているが、同調機序については不明な点が多い。ここでは、周期的な非光因として社会的スケジュール、身体運動、食事について述べる。なお、これらの非光因子が覚醒のタイミングを変えるなど、二次的に光同調に關与する可能性は考えておかなければならない。

### ・社会的スケジュール

隔離実験室で暗期には全く照明がない絶対的明暗サイクル下では、24 時間とは異なる種々の周期 (T 実験) への同調範囲が、体温リズムより睡眠覚醒リズムの方がはるかに大きい<sup>2</sup>。この時の明期の照度は 300 ルックス程度である。しかし同様の実験で、暗期に約 10 ルックスのベットのランプが使用できる条件下では、

体内時計は 24 時間周期の明暗サイクルにも同調できなかった<sup>34</sup>。このことから、実験者のヴェーフナーはベットのランプが使用できない絶対的明暗サイクルは生活スケジュールが強制される一種の非光同調因子であると考えた<sup>2</sup>。その後、睡眠覚醒リズムは 24 時間周期に同調するが、メラトニンリズムなどが 24 時間より長い周期でフリーランする部分同調が報告され<sup>28</sup>、睡眠覚醒リズムは非光同調因子に同調するが、メラトニンリズムで示される概日時計は同調しない。つまり、一部の視覚障害者<sup>27</sup>やアショフ/ヴェーフナーの隔離実験で示された体温リズムの非光同調因子への同調<sup>2</sup>は、同調している睡眠覚醒リズムあるいはその背後にある振動体との結合 (共役) によるものと理解される。図 12 は、我々がヴェーフナーらの 2 振動体モデルを修正した 2 振動体仮説である<sup>42</sup>。

### ・身体運動

身体運動が同調因子となる可能性がある。動物では強制的な運動が光とはかわりなく概日リズムの位相を位相依存性に変位させることが知られているが、その反応曲線は光位相反応曲線に対してほぼ 180 度位相が反転している<sup>43</sup>。つまり、主観的夜に位相前進相が、主観的朝に位相後退相がある。また、ラット行動リズムを身体運動 (回転輪) により計測する方法では自然の動きにより計測する方法 (赤外線等) に比べ、連続暗でのフリーラン周期が短くなり、光のパラメトリック作用に似た作用がある<sup>44</sup>。身体運動がヒト体内時計の同調因子であることを示唆する研究がいくつ

かある。単一の身体運動（トレッドミル）がメラトニンリズムの位相を位相依存性に変化させる<sup>45</sup>、身体運動は時差への再同調を促進する<sup>46,47</sup>などである。ただし、単発運動による位相反応曲線は必ずしも追試されておらず、また作用機序も不明である。我々は、身体運動による血中メラトニンリズムの再同調促進作用は、高照度条件下で認められるが、低照度条件下では認められないことから、身体運動の効果は瞳孔拡張作用などの交感神経系を介した光入力増加による光同調効果が関与している可能性を指摘した<sup>48</sup>。

#### ・食事時刻

げっ歯類等では周期的な給餌が行動リズムの一部を同調させることが知られており<sup>49</sup>、背後に概日振動体が関与していると想定されているが、その局在や同調機序については不明である。しかし、給餌時刻の同調作用は視交叉上核の概日リズムには効果が少なく、また視交叉上核概日時計が無くても成立する<sup>50</sup>。給餌性同調は給餌量や嗜好性によって効果が変わることから<sup>51</sup>、餌に含まれる物質が関与しているのではなく、給餌前の興奮（飢餓探索）や交感神経活動の亢進が関係していると思われる<sup>52</sup>。

ヒトで食事時刻が同調因子であることを証明した研究は見当たらない。隔離実験では、明暗サイクルで食事を明期にとっているにも関わらず体温リズムが脱同調すること、通常の3食の食事では自発的内的脱同調を阻止できないことなどから、食事のタイミングは少なくとも体温リズムの直接的な同調因子ではないと思われる。

## 2) 季節変動への適応

中緯度から高緯度の地方では、日の長さが季節によって変化し、気温の変動も大きい。体内時計は昼夜変化だけでなく、季節変動への適応も担っており、ヒトの年周リズムの形成に関与している。事実、ヒトの生殖をはじめとする多くの生理機能は年周期的に変動しているが、その多くは人工照明など文明の発達とともに目立たなくなっている<sup>53</sup>。夜行性げっ歯類では、季節と共に変化する明期や暗期の長さに応じて、睡眠と覚醒の長さを変化し、それには2つの振動体が関与しているとする仮説が有力である<sup>54</sup>。つまり、活動期の開始位相を制御するE振動体と活動期の終了位相を制御するM振動体が、それぞれ夕日、朝日に反応して一定の位相関係を確立する。その位相関係に対応して睡眠や活動の長さが決まる。日の長い夏は、E,M振動体の位相関係が変化し、活動期が圧縮

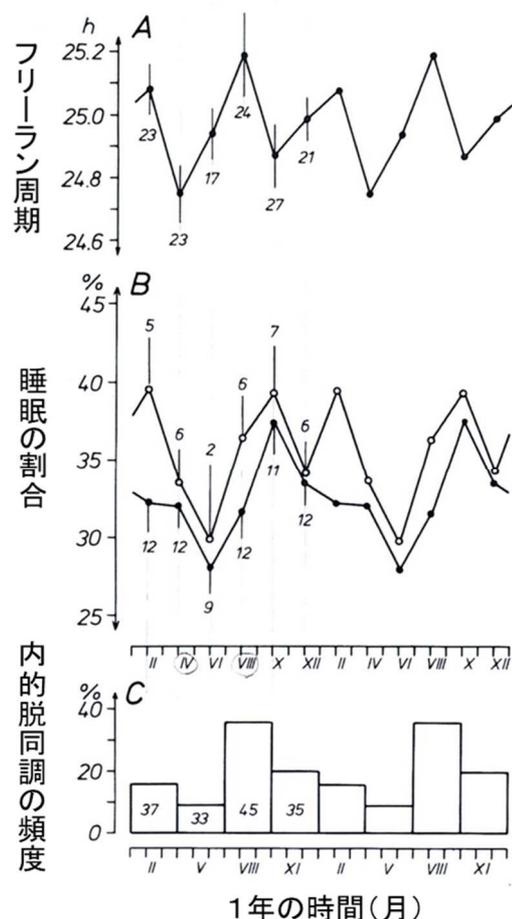


図13 フリーランリズムの季節変動

上段から、1年の各季節（6点）における隔離実験者の体温リズム・フリーラン周期、睡眠覚醒リズムの睡眠の割合、内的脱同調の頻度について、2か月間（内的脱同調の頻度は3ヶ月間）の平均値と標準誤差で表す。睡眠割合の表の○は女性、●は男性の成績を表す。図中の数字は被験者数。15年間の成績を集計。フリーラン周期、睡眠の割合（男性）、内的脱同調の頻度について、有意な季節性が認められる。フリーラン周期と内的脱同調の頻度は7-8月に最も大で、睡眠の割合は9-10月に最大となる。文献37より引用。

(compression) され、日の短い冬は活動期が脱圧縮 (decompression) される。2つの振動体は視交叉上核に存在することが示唆されているが<sup>32</sup>、それらがどのようにして行動や睡眠を駆動しているかは良く判っていない。

ヒトの睡眠の長さは夏で短く冬で長い<sup>38</sup>。また隔離実験室でのフリーラン周期は夏で短く、冬で長い<sup>37</sup> (図13)。睡眠覚醒リズムの年周期変動は、動物実験との比較で興味深い。また、フリーラン周期の季節変動は、リズム同調（隔離実験前の条件）のアフター効果と考えると、2振動体の位相関係の変化によりリズム周期が変わるとする仮説に矛盾しない<sup>26</sup>。ヒト体内時計にE振動体、M振動体が存在するかどうかは不明である。実験的に日長を変えると、短日でメラトニ

ンリズムのピークが 2 相性になるとの報告があるが<sup>55</sup>、女性のみで男性では認められていない。ヒトを日中高照度光に暴露すると、メラトニンの夜間上昇の立ち上がりのみが位相前進し、メラトニンリズムの脱圧縮 (decompression) が起こる<sup>39</sup>。これらの結果は、ヒトの血中メラトニンリズムが上昇位相と下降位相を駆動する 2 つの異なる振動体に制御されていることを示唆している。動物実験の同様の成績から<sup>56</sup>、この振動体は E,M 振動体の可能性がある。

アショフ/ヴェーファーの隔離実験では、実験前の被験者に「昼寝をしてはいけない」、「規則正しい生活をおくるように」などの注文を付けた。一方で、昼寝を禁止せず、有意義なことは何もするなと指示した実験もあった<sup>41,57</sup>。これらの実験では、しばしば 2 相性の睡眠が見られ、1 つは体温の最低値位相と一致し、他の 1 つは体温の最高値位相と一致した。また、フリーラン周期は通常よりも短縮していた。この結果は、フリーラン中のヒトの行動が睡眠覚醒リズムやリズム周期に影響することを示しており、睡眠覚醒リズムからのフィードバックが想定される。また、2 相性の睡眠パターンは E 振動体、M 振動体の表現型である可能性があるが、その証明は今後の課題である。

## 参考文献

1. Trachsel, L., Tobler, I., Achermann, P., & Borbely, A.A. Sleep continuity and the REM-nonREM cycle in the rat under baseline conditions and after sleep deprivation. *Physiol. Behav.* **49**, 575-580 (1991)
2. Wever, R.A. The circadian system of man. Results of experiments under temporal isolation. *Springer-Verlag*, New York (1979)
3. Borbely, A.A., Baumann, F., Branders, D., Strauch, I. & Lehman, D. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **51**, 483-493 (1980)
4. Dijk, D.J., Brunner, D.P., Beersma, D.G. & Borbely, A.A. Electroencephalogram power density and slow wave sleep as a function of prior waking and circadian phase. *Sleep* **13**, 430-440 (1990)
5. Wever, R.A. Behavioral aspects of circadian rhythmicity. In: *Rhythmic Aspects of Behavior*, (eds Brown, F.M. & Graeber, R.C.) Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, London, 105-171 (1982)
6. 本間研一、本間さと、広重力、「生体リズムの研究」、北海道図書刊行会、札幌 (1989)
7. Daan, S., Honma, S. & Honma, K. Body temperature predicts the direction of internal desynchronization in humans isolated from time cues. *J. Biol. Rhythms* **28**, 403-411 (2013)
8. Czeisler, C.A., Weitzman, E.D., Moore-Ede, M.C., Zimmerman, J.C. & Knauer, R.S. Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science* **210**, 1264-1267 (1980)
9. Zulley, J., Wever, R. & Aschoff, J. The dependency of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflügers Arch.* **391**, 314-318 (1981)
10. Åkerstedt, T. & Gillberg, M. The circadian variation of experimentally displaced sleep. *Sleep* **4**, 159-169 (1981)
11. Jouvet, M., Mouret, J., Chouvet, G. & Siffre, M. Toward a 48-hour day: Experimental bicircadian rhythm in man. In: *Neurosciences Res. Progr.* 3rd Intensive Study Progr. (ed Schmitt, F. O.) Cambridge, MIT press, 491-497 (1974)
12. Honma, K. & Honma, S. Circadian rhythm; its appearance and disappearance in association with a bright light pulse. *Experientia* **44**, 981-983 (1988)
13. Loros, R. & Feldman, J.F. Loss of temperature compensation of circadian period length in the fre-9 mutant of neurospora crassa. *J. Biol. Rhythms* **1**, 187-198 (1986)
14. Buhr, E.D., Yoo, S.H. & Takahashi, J.S. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science* **330**, 379-385 (2010)
15. Aschoff, J. On the perception of time during prolonged temporal isolation. *Human Neurobiol.* **4**, 41-51 (1985)
16. Aschoff, J. Time perception and timing of meals during temporal isolation. In: *Circadian Clocks and Zeitgeber*, (eds Hiroshige, T. & Honma, K.) Hokkaido University Press, Sapporo, 3-18 (1985)

17. Segal, J. *Biological Rhythms in Psychiatry and Medicine*, US Government Printing Office, Washington DC, (1970)
18. Hoagland, H. The physiological control of judgment of duration. *J. Gen. Psychol.* **9**, 267-287 (1933)
19. Pfaff, D. Effects of temperature and time of day on time judgments. *J. Exp. Psychol.* **76**, 4119-422 (1968)
20. Aschoff, J. Human perception of short and long time intervals: its correlation with body temperature and the duration of wake time. *J. Biol. Rhythms* **13**, 437-42 (1998)
21. Weitzman, E.D., Czeisler, C.A., Zimmerman, J.C. & Ronda, J.M. Timing of REM and stages 3+4 sleep during temporal isolation in man. *Sleep* **2**, 391-407 (1980)
22. Czeisler, C.A., Zimmerman, J.C., Ronda, J.M., More-Ede, M.C. & Weitzman, E.D. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythms of body temperature in man. *Sleep* **2**, 329-346 (1980)
23. Kronau, R.E., Czeisler, C.A., Pilato, S.F., Moore-Ede, M.C., & Weitzman, E.D. Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am. J. Physiol.* **242**, R3-R17 (1982)
24. Hoffman, K. Overt circadian frequencies and circadian rule. In: *Circadian Clock* (ed Aschoff, J.) North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 87-94 (1965)
25. Swade, R.H. Circadian rhythms in fluctuating light cycles: toward a new model of entrainment. *J. Theor. Biol.* **24**, 227-239 (1969)
26. Daan, S. & Pittendrigh, C. Functional Analysis of Circadian Pacemakers in Nocturnal Rodents, III. Heavy Water and Constant Light: Homeostasis of Frequency? *J. Comp. Physiol.* **106**, 267-290 (1976)
27. Sack, R.L., Lewy, A.J., Blood, M.L., Keith, L.D. & Nakagawa, H. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **75**, 127-34 (1992)
28. Hashimoto, S., Nakamura, K., Honma, S. & Honma, K. Free-running circadian rhythm of melatonin in a sighted man despite of a 24-hour sleep pattern: A non-24-hour circadian syndrome. *Psychiat. Clin. Neurosci.* **51**, 109-114 (1997)
29. Hashimoto, S., Nakamura, K., Honma, S. & Honma, K. Non-photoc entrainment of human rest-activity cycle independent of circadian pacemaker. *Sleep Biol. Rhythms* **2**, 29-36 (2004)
30. Reppert, S.M. & Weaver, D.R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* **418**, 935-941 (2002)
31. Yamanaka, Y., Honma, S. & Honma, K. Daily exposure to a running wheel entrains circadian rhythms in mice in parallel with development of an increase in spontaneous movement prior to running-wheel access. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **305**, R1367-1375 (2013)
32. Yoshikawa, T. *et al.* Localization of photoperiodic responsive circadian oscillators in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Sci. Rep.* **15**, 8210 (2017)
33. Honma, K., Honma, S. & Wada, T. Entrainment of human circadian rhythms by artificial bright light cycles. *Experientia.* **43**, 572-574 (1987)
34. Wever, R. Zur Zeitgeber-Stärke eines Licht-Dunkel-Wechsecles für die circadiane Periodik des Menschen. *Pflüger. Arch.* **321**, 133-142 (1970)
35. Pittendrigh, C.S. Circadian oscillations in cells and the circadian organization of multicellular systems. In: *The Neurosciences. Third Study Program.* (eds Schmitt, F. O. & Worden, F. G.) The MIT Press, Cambridge, 437-458 (1974)
36. Endo, T., Honma, S., Hashimoto, S. & Honma, K. After effect of entrainment on the period of human circadian rhythm. *Jpn. J. Physiol.* **49**, 425-430 (1999)
37. Wirtz-Justice, A., Wever, R. & Aschoff, J. Seasonality in freerunning circadian rhythms in man. *Naturewissenschaften* **71**, 316-319 (1984)
38. Honma, K., Honma, S., Kohsaka, M. & Fukuda, N. Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and

- temperature rhythm. *Am. J. Physiol.* **262**, R885-R891 (1992)
39. Hashimoto, S., Kohsaka, M., Nakamura, K., Honma, S. & Honma, K. Midday exposure to bright light changes the circadian organization of plasma melatonin rhythm in humans. *Neurosci. Lett.* **221**, :89-92 (1997)
40. Ekirch, A.R. *At Day's Close: Night in Times Past*, WW Norton & Company, New York, (2005)
41. Campbell, S.S. & Zulley, J. Ultradian components of human sleep/wake patterns during disenitainment. In: *Ultradian Rhythms in Physiology and Behavior* (eds Schulz, H. & Lavie, P.) Springer-Verlag, Berlin, 234-255 (1985)
42. Honma, K., Hashimoto, S., Endo, T. & Honma, S. Internal desynchronization in the human circadian rhythm. In: *Circadian Clock and Entrainment* (eds Honma, K. & Honma, S.) Hokkaido Univ. Press, Sapporo, 101-113 (1998)
43. Reeb, S.G. & Mrosovsky, N. Effects of induced wheel running on the circadian activity rhythms of Syrian hamsters: entrainment and phase response curve. *J. Biol. Rhythms* **4**, 39-48 (1989)
44. Yamada, N., Shimoda, K., Ohi, K., Takahashi, S. & Takahashi, K. Free-access to a running wheel shortens the period of free-running rhythm in blinded rats. *Physiol. Behav.* **42**, 87-91(1988)
45. Boxtton, O.M., Lee, C.W., L'Hermite-Baleriaux, M., Turek, F.W. & Van Cauter, E. Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am. J. Physiol.* **284**, R714-R724 (2003)
46. Miyazaki, T., Hashimoto, S., Masubuchi, S., Honma, S. & Honma, K. Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *Am. J. Physiol.* **281**, R197-R205 (2001)
47. Yamanaka *et al.* Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. *Am. J. Physiol.* **298**, R681-R691 (2010)
48. Yamanaka, Y. *et al.* Morning and evening physical exercise differentially regulate the autonomic nervous system during nocturnal sleep in humans. *Am. J. Physiol.* **309**, R1112-1121 (2015).
49. Richter, C.P. A behavioristic study of the activity of the rat. *Comp. Psychol. Monogr.* **1**, 1-55 (1922)
50. Stephan, F.K., Swann, J.M. & Sisk, C.L. Anticipation of 24-hr feeding schedules in rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Behav. Biol.* **25**, 346-363 (1979)
51. Mistlberger, R. & Rusak, B. Palatable daily meals entrain anticipatory activity rhythms in free - feeding rats: dependence on meal size and nutrient content. *Physiol. Behav.* **41**, 219-226 (1987)
52. Mistlberger, R. Food-anticipatory circadian rhythms: concepts and methods. *Eur. J. Neurosci.* **30**, 1718-29 (2009)
53. Roenneberg, T. & Aschoff, J. Annual rhythm of human reproduction: I. Biology, sociology, or both? *J. Biol. Rhythms* **5**, 195-216 (1990)
54. Pittendrigh, C. & Daan, S. Functional Analysis of Circadian Pacemakers in Nocturnal Rodents, V. Pacemaker Structure: A Clock for All Seasons. *J. Comp. Physiol.* **106**, 333-353 (1976)
55. Wehr, T. *et al.* Bimodal patterns of human melatonin secretion consistent with a two-oscillator model of regulation. *Neurosci. Lett.* **194**, 105-108 (1995)
56. Illunerova, H. & Vanecek, J. Two-oscillator structure of the pacemaker controlling the circadian rhythm of N-Acetyltransferase in the rat pineal gland. *J. Comp. Physiol. A* **145**, 539-548 (1982)
57. Campbell, S.S., Dawson, D. & Zulley, J. When the human circadian system is caught napping: evidence for endogenous rhythms close to 24 hours. *Sleep* **16**, 638-640 (1993)