

R-01-2010

YIES Conference Report

山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2009  
報 告 書

バイオリズムと健康

平成21年度

山梨県環境科学研究所  
国際シンポジウム2009実行委員会



R-01-2010

YIES Conference Report

**山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2009  
報 告 書**

**バイオリズムと健康**

**平成21年度**

**山梨県環境科学研究所  
国際シンポジウム2009実行委員会**

カラー図版（図番号は本文に対応）



口絵写真1 アラゴ研究所（バニユール・スール・メール、フランス）



口絵写真2 ジャック・ファルコン博士（アラゴ研究所副所長）  
Dr. Jack Falcon (Arago Institute, Banyuls-sur-Mer, France)



口絵写真3 服部淳彦教授（東京医科歯科大学）  
Prof. Atsuhiko Hattori (Tokyo Medical and Dental University)



口絵写真4 永井正則特別研究員（山梨県環境科学研究所）  
Dr. Masanori Nagai (Yamanashi Institute of Environmental Sciences)



口絵写真 5 討論中のジャック・ファルコン博士、座長は鈴木敦子教授（健康科学大学）  
Dr. Jack Falcon and Prof. Atsuko Suzuki (Health Science University) on discussion

## はじめに

人を含めて生物の身体の働きには、多くの場合周期性が見られます。鳥類や魚類の繁殖活動は1年を単位とする周期から成っています。人の睡眠-覚醒は約24時間の周期で調節されています。このように身体の働きに見られる周期性を、総称してバイオリズムと言います。バイオリズムは、本来脳の働きによって生み出されていますが、光の長さや温度などの環境の影響も受けます。近年、バイオリズムを創りだしている脳のメカニズムについての研究が大いに進展しました。同時に、地域レベルや地球レベルの環境の変化がバイオリズムに与える影響についても、好ましい側面、好ましくない側面がともに明らかとなってきました。特に、人類における心身の健康の維持や社会の持続性の維持ということを考える場合、社会環境の急激な変化がバイオリズムに与える影響についても考慮しておかなくてはなりません。

このような背景から、「バイオリズムと健康」を主題として、平成21年度7月に山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2009（YIES2009）を開催しました。このシンポジウムでは、脳の中でバイオリズムを作り出すバイオクロック（生物時計）とバイオクロックの指令を受けて様々な心身の働きを調節する物質メラトニンについて、さらにバイオクロックの働きに影響を与える環境因子や社会生活の変化がバイオリズムに与える影響について広範な知見が分かりやすく紹介されるとともに、メラトニンの持つ抗酸化作用が心身の老化を遅らせる可能性について、最新の研究成果が報告されました。地球温暖化が進行した場合、それによってもたらされる健康被害の大部分は睡眠障害に起因するという予想を踏まえ、当研究所からは睡眠-覚醒のリズムを整え、睡眠の質を向上させるために香り環境を活用する提案もなされました。

この度、シンポジウムでの講演内容を報告書として出版することになりました。健全なバイオリズムを維持することは、単に個人レベルの健康の維持・向上に益するばかりでなく、社会全体の健全性と持続性を高めることにもつながります。地域レベルや地球レベルの環境の変化に対する際に、このような視点を持つことで、わたしたちの取るべき選択肢がより適切なものになることを期待します。国内外はもとより、本研究所における今後の成果にも注目していただければ幸いです。

平成22年1月6日

山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2009（YIES2009）実行委員会  
実行委員長 橋田和正

# 目 次

はじめに

「バイオリズムとメラトニン」

ジャック・ファルコン (アラゴ研究所副所長、フランス)…………… 1

Biorhythm and Melatonin

Jack Falcon (Institute Arago, Banyuls-sur-Mer, France)…………… 11

「メラトニンとアンチエイジング」

服部 淳彦 (東京医科歯科大学教授)…………… 13

Melatonin and Antiaging

Atsuhiko Hattori (Tokyo Medical and Dental University)…………… 16

「睡眠中の自律神経のリズムとストレス」

永井 正則 (山梨県環境科学研究所特別研究員)…………… 17

Rhythms of Autonomic Nervous Activities during Sleep in Humans Exposed to Stress

Masanori Nagai (Yamanashi Institute of Environmental Sciences)…………… 24

資料

山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2009 (YIES2009) プログラム …………… 25

山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2009 (YIES2009) 実行委員会名簿 …………… 28



## バイオリズムとメラトニン

ジャック・ファルコン (アラゴ研究所、フランス)

はじめに

フランスの地中海に面したバンジュール・スール・メール (Banyul-sur-Mer) のアラゴ研究所 (口絵写真1) から参りましたジャック・ファルコンです。講演のはじめに、私をお招き下さった山梨県と山梨県環境科学研究所の皆様へ感謝申し上げます。

わたしたちの体の内と外の環境は、刻一刻と変化しています。そのため、人間も含めてすべての生き物にとって、“時を知る (reading time)” ということが大変重要となってきます。自然界の時の流れには、リズムがあります。リズムには、一日を周期とするものや、一ヶ月を周期とするもの、一年を周期とするものなどがあります。これらのリズムが、ほとんどすべての生命活動に周期性をもたらしています。わたしたちの体の中にも、リズムを発生している場所 (生物時計、バイオクロック) があります。この生物時計は、基本的に体の外の環境とは独立に、わたしたちの体のはたらきのリズムを創り出しています。本日の講演では、まず自然界のリズムが人の生活にどのような影響を与えているかを紹介します。次に、わたしたちの体の中にある生物時計について、そして生物時計の創り出すリズムを受けて、様々な体のはたらきを調節している物質メラトニンについてお話します。

### 自然界のリズムと人間の活動

人間の疾病に現れるリズムを紹介します (図 I-1)。麻疹の発生は、2年毎に増えたり減ったりしています (図 I-1 上)。インフルエンザは、毎年冬期に発生のピークが来ます (図 I-1 中)。自殺者の数は、常に男性の方が女性より5倍ほど多いのですが、男性でも女性でも1年の内では6月をピークとする周期が見られます (図 I-1 下)。この周期は、1993年から1997年の4年間で1998年から2002年の4年間で比べても変わりはありません。季節性リズムは、人間以外の動物でも非常に頻繁に観察することができます。ヒツジやヤギなどの出産は春先です。サケは秋になると繁殖のため河川を遡ってきます。鳥の渡りなども季節性リズムの例です。

一日を周期とするリズムは、動物の活動量に見ることができます。人の活動量は、大体24:00から7:00の間に大きく低下し、7:00から12:00くらいまでと14:00から20:00くらいまでは高い活動量を示します (図 I-2 上)。齧歯目の動物では、ハツカネズミ (*Mus musculus*) のように夜間に活動が盛んになる種類もいますし (図 I-2 右下)、ヨスジクサマウス (*Rhabdomys pumillo*) のように暗期から明期に移るときと明期から暗

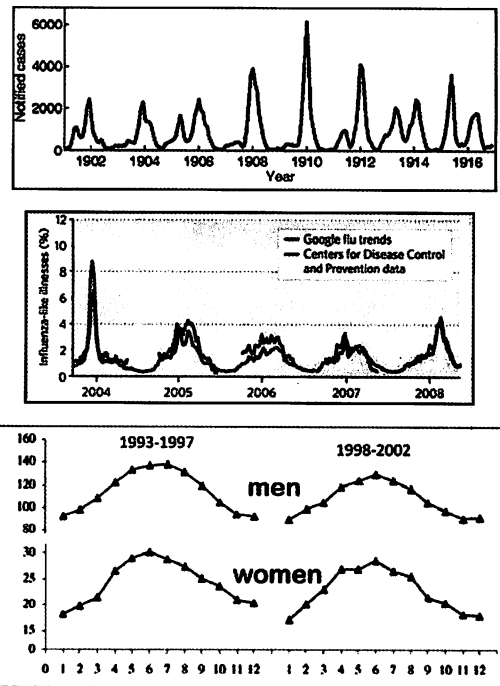


図 I-1 疾病の発生に現れるリズム

麻疹 (上)、インフルエンザ (中央)、自殺 (下)。男性と女性では、自殺者の数に明確な差があり、常に男性の自殺者数は女性の自殺者数の5倍ほど多くなる。しかし、1年の内で6月にピークが来るパターンは共通である。

期に移るときに活動が盛んになる種もいます (図 I-2 左下)。

人の生殖活動のリズムを少し詳しく見てみます。1946年から1995年までの男女の出生比を調べたドイツのデータがあります (図 I-3 上)。通常、出生時には男児の割合が女児よりもわずかに多いので、グラフの数値は1.0以上になっています。それでも、4月から6月 (図横軸のA, M, J) の間と9月~10月 (図横軸のS, O) を比べると、前者では男児の割合がより多く、後者では女児の割合が多くなっていることがわかります。1950年から1999年までの月間出生数を調べたフランスのデータでは、男女とも3月から5月にかけて出生数が多いことが示されています (図 I-3 下左)。1995年から1997年までの自然流産の発生を調べたチェコのデータは、毎年5月に自然流産の発生が最低になることを示しています (図 I-3 下右)。出生数が多い月は、自然流産の発生も少ないことがわかります。

一方で、出生数に見られるリズムは社会環境によって変化します。図 I-4 はスペインにおける1941年から2000年までの月別出生数を、10年毎に区切って示しています。1941年から1950年の10年間は、2月から4月にかけての出生数のピークと6月から12月にかけての出生数落ち込みのパターンをはっきり見て取ることが

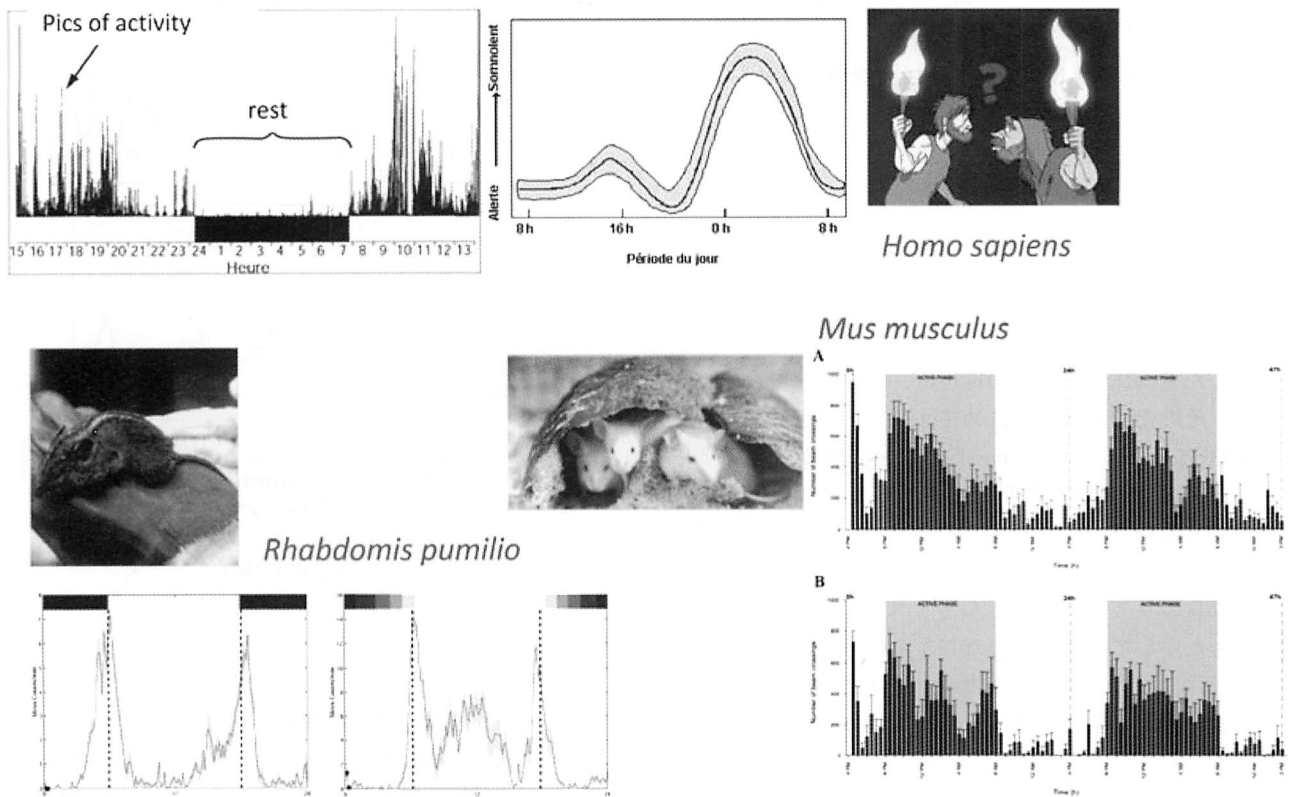


図 I-2 1日のリズム

人 (*Homo sapiens*、上) では、夜24:00から8:00までが活動量が少なく、昼は活動量が多い(黒い縦線の大きさが活動量を示す)。ハツカネズミ (*Mus musculus*、右下) は夜間(影を付けた時間帯)に活動量が多い。ヨスジクサマウス (*Rhabdomys pumilio*、左下) では、暗期と明期、明期と暗期の境目で活動量が多い。

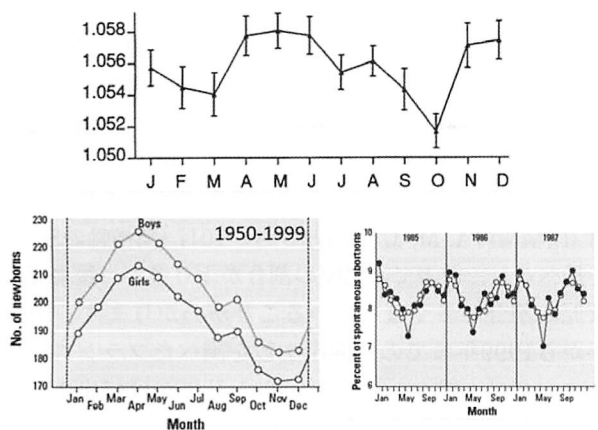


図 I-3 人の生殖活動のリズム (1)

ドイツにおける1946年から1995年までの出生時の男女比(上)。通常、男児の出生数の方が女児よりわずかに多いので、図の縦軸の値は1.0より大きくなるが、4月から6月(横軸のAからJ)には男児の出生数がより多くなり、9月から10月(横軸のSからO)には女児の出生数が増加する。1950年から1999年までのフランスにおける出生数(左下)。チェコにおける1995年から1997年までの自然流産の発生件数(右下)。

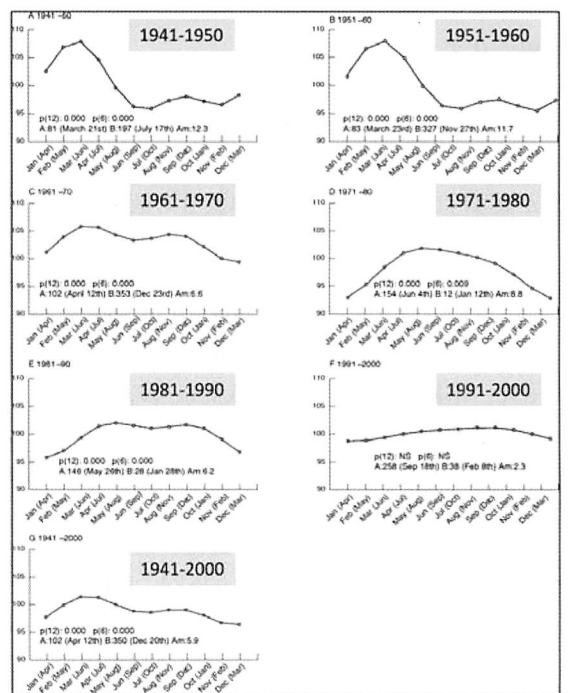


図 I-4 人の生殖活動のリズム (2)

1941年から2000年までのスペインにおける月別出生数。

できます (図 I-4 左上)。このパターンは、1951年から1960年の10年間でも見ることができます (図 I-4 右上)。しかし、それ以降はこのパターンがはっきりしなくなります。1991年から2000年では、ほとんど出生数のパターンが消失しています (図 I-4 右下)。出生数が最大の月と最小の月との間の出生数の差を、1900年から1980年まで示したのが図 I-5 です。1939年にスペイン内戦が終わったのですが、それ以前のスペインは経済的にも貧しく、産業も近代化されていませんでした。そのような時代には、出生率のリズムがはっきりしていたことが読み取れます。スペインでは、1960年代に産業化が急速に進み、地方においても近代化が大きく進展しました。このことが、それ以降に人の生殖活動のリズムを目立たなくした原因です。このように、人の活動リズムは社会的要因の影響を受けて変化します。

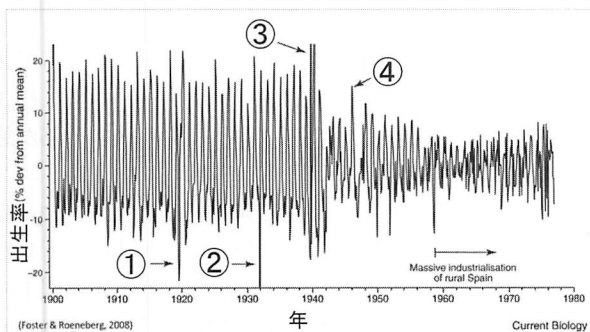


図 I-5 人の生殖活動のリズム (3)

1900年から1980年までの月別出生数の最大月と最小月の間での出生数の差。

- ① 第一次世界大戦の終了 (1918年)
- ② スペイン王制の終焉 (1932年)
- ③ スペイン内戦の終了 (1939年)
- ④ 第二次世界大戦の終了 (1945年)

### 生物時計と概日リズム

わたしたちの活動や体のはたらきが一日や一年を基本単位とするリズムを持つためには、体内に時を計る機能が重要です。実際、わたしたちは脳の中に生物時計を持っています。この時計のはたらきは、体外の環境の影響からは比較的独立しています。例えば、昼は活動し、夜は眠るといった人の睡眠・覚醒のリズムは、明暗という外部の環境変化がなくても比較的一定に保たれます。しかし、1日単位のリズムといっても、正確に24時間というわけではなく、人の生物時計の1日は24時間よりわずかに長く設定されています。ハムスターの生物時計では、1日は24時間よりわずかに短くなっています。そこで、1日単位のリズムを日リズム (日周期) とは言わずに、概ね1日のリズムということで概日リズム (サーカディアンリズム、circadian rhythm: circaはラテン語で大体、概ねの意味、diesは日) と言います。

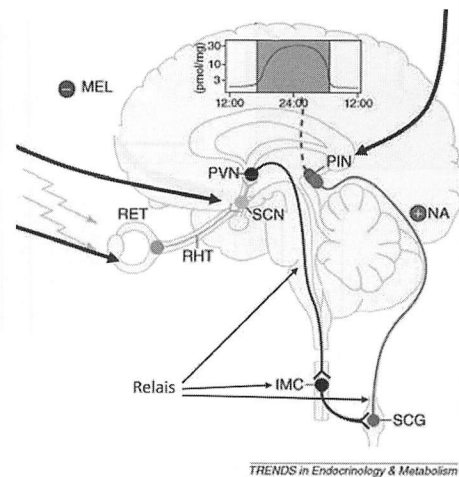


図 I-6 人の概日リズム

生物時計は視交叉上核 (SCN: suprachiasmatic nucleus) に存在する。明るさの情報は、網膜 (RET) から網膜視床路 (RHT: retinohypothalamic tract) を介して視交叉上核に伝えられる。視交叉上核からの時間情報は、室傍核 (PVN: paraventricular nucleus) を介して脊髄の中間外側核 (IMC: intermediolateral cell column) から始まる交感神経系に伝えられる。中間外側核から始まる交感神経節前ニューロンは、上頸神経節 (superior cervical ganglion) でニューロンを交代し、交感神経節後ニューロンとなる。交感神経節後ニューロンに伝えられた時間情報は、神経伝達物質ノルアドレナリン (NA: noradrenaline) の放出を介して松果体 (PIN: pineal body) に伝えられる。松果体からはメラトニン (MEL: melatonin) が分泌される。メラトニンの分泌は、夜間に盛んになる。

生物時計は脳の中の視交叉上核と名付けられた処にあります (図 I-6)。視交叉上核にある生物時計は、網膜から光の信号を受け取っています。生物時計からの指令は、交感神経を通じて脳の中の松果体に伝えられます。脊椎動物の松果体からは、メラトニンという物質が放出されます。メラトニンの分泌は夜間に増大します。視交叉上核の生物時計は、松果体からのメラトニン分泌の概日リズムを司っていることになります。生物時計の性質として、次のような項目を挙げるすることができます。

- ① 周期は遺伝的に決められている。
- ② 周期は  $24 \pm 4$  時間で、種によって異なる。
- ③ 体のはたらきの多くが、この周期に同調している。
- ④ 外部の手掛かりがなくてもかなりの程度周期が保たれる。
- ⑤ 光条件によって周期が影響を受ける。

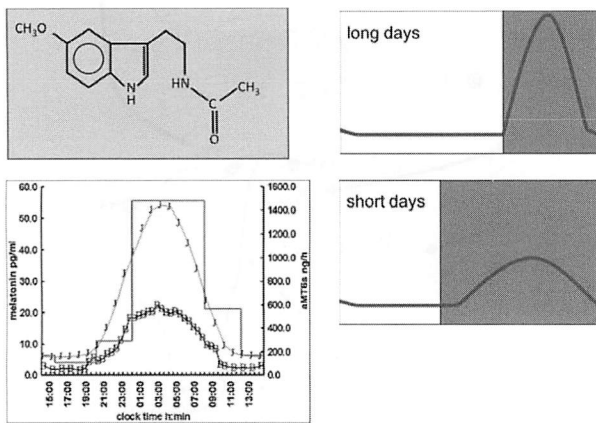


図 I-7 メラトニンの構造

松果体からのメラトニンの分泌は、夜間に盛んになる。日が長ければ夜間の分泌速度は早くなり（右上）、日が短ければ夜間の分泌速度は小さい（右下）。

メラトニンの構造を図7に示してあります。メラトニンは夜間に分泌が多くなりますが、昼の時間が長ければ夜間の分泌速度は大きく、昼が短かければ夜間の分泌速度は小さくなります（図I-7右上、左下）。メラト

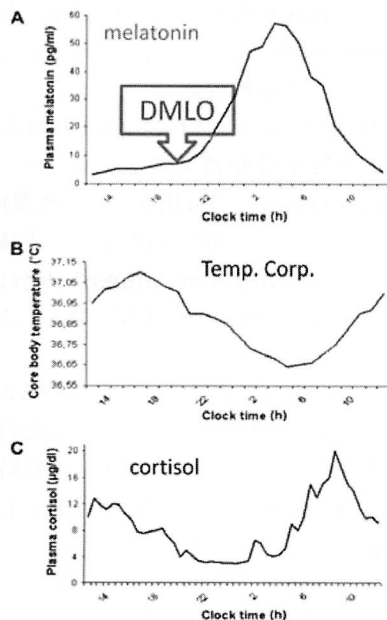


図 I-8 メラトニンリズムの個人差

メラトニンの分泌は夜間に盛んになる。周囲が暗くなり、メラトニンの血中濃度が3 pg/mLに達すると、その後の分泌が急激に増加する。この時点をもメラトニン分泌開始としてDMLO (dim light melatonin onset) と呼んでいる（上）。体温の低下（中）やコルチゾールの分泌低下（下）もこの時点から始まる。メラトニン分泌の開始点 (DMLO) は、人によって異なる。

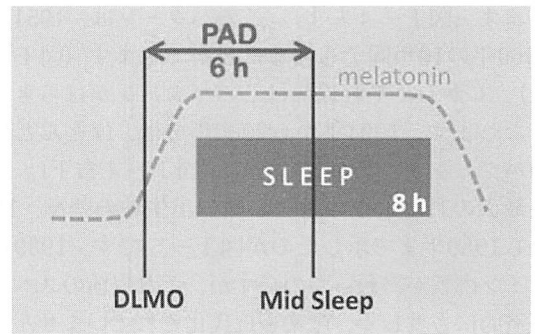


図 I-9 睡眠リズムの個人差

ある人での、メラトニン分泌の開始点 (DMLO) と睡眠時間の真ん中までの時間を、位相角差 (PAD: phase angle difference) と言う。朝早く目覚める人や朝になってもなかなか起きられない、などの時間型 (chronotype) が生じる原因は、位相角差の違いによる。

ニンの濃度は夜間に高いのですが、周囲が暗くなってメラトニンの濃度が一旦、血液1ミリリットル当たり3ピコグラム (3 pg/mL) に達すると、その後の分泌が急激に増加します（図I-8上）。この時点をもメラトニンの分泌増加の開始として、DMLO (dim light melatonin onset) と呼んでいます。この時点から体温が低下したり、血中コルチゾール濃度の変化が起こります（図I-8中、下）。このメラトニン分泌増加の開始点 (DMLO) は、人によって異なります。メラトニン分泌増加の開始点から、その人の睡眠時間の真ん中までの時間を位相角差 (PAD: phase angle difference) と言います（図I-9右）。朝早く目覚める人や朝になってもなかなか起きられない人がいます。このような時間型 (chronotype) が生じる原因は、位相角差の違いによります。位相角差は年齢によって変化します。男女とも20歳前後で位相角差が一番大きくなります。男性の方が女性に比べ1.5歳遅れて最大値に到達します。年齢が上がるにつれ、位相角差は小さくなってきます。

メラトニンは睡眠・覚醒などのリズム形成に重要な役割を果たすばかりでなく、心臓や血管のはたらき、免疫系のはたらきなどさまざまな生体機能に影響を与えてい

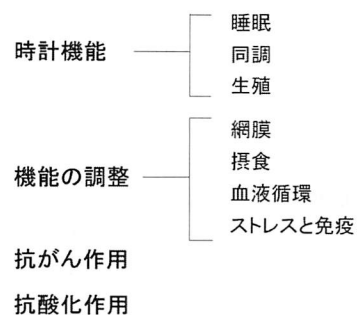


図 I-10 メラトニンの作用

ます (図 I-10)。最近では、メラトニンの抗がん作用や活性酸素中和作用なども知られるようになり、人々の関心を集めています。メラトニンが抗がん作用を発揮することや、活性酸素を中和することでさまざまな疾病を予防したり、人の老化を遅らせたりすることについては、本日わたしの講演の後に、東京医科歯科大学の服部先生がお話くださいます。

### 生物時計の不調とメラトニン

わたしたちが普段使っている時計のように、生物時計も遅れたり進んだりすることがあります。どんな時かという、外部環境の手掛かりが失われた時、外部環境が変化した時、睡眠の状態や精神状態に変調をきたした時などです (図 I-11左上)。このような原因で生物時計が遅れたり進んだりすると、疲労感の増化、不眠、覚醒レベルの低下、認知機能の低下、食欲減退などが現れます (図 I-11右下)。

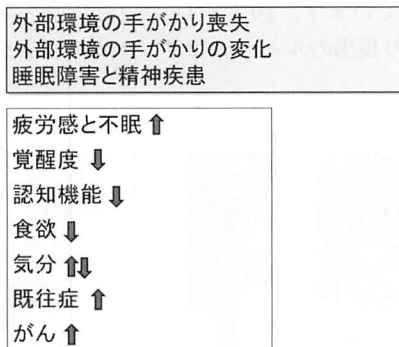


図 I-11 生物時計の不調

外部環境の手掛かりが失われた状態の例を挙げます。例えば、1日中暗闇の中で過ごすとか、目隠しをされて過ごすような状況を想像してみてください。このように外界の明暗という手掛かりが失われた時は、睡眠が不規則になります。本来の夜だけでなく、昼の間にも居眠り (nap) を繰り返すようになります (図 I-12A)。この場合、夜にメラトニンを投与することで、昼間の居眠りの回数と時間が減り (図 I-12B)、正常の睡眠パターンが戻ります。

外部環境が変化した時の例を挙げます。ジェット機で外国へ行った時や帰って来た時、時差ボケ (タイムラグ、ジェットラグ) と呼ばれる現象を皆様も経験されると思います。わたしはフランスに住んでいますが、フランスと日本の時差は8時間です。わたしがフランスで24:00にベッドに入って眠るとすると、その時日本は翌朝の8:00になっているというわけです。フランスからやって来たわたしが日本の生活リズムで行動しようとする、わたしの生物時計を8時間進めなくてはなりません。フランスから大西洋を西向きに回ってニューヨーク

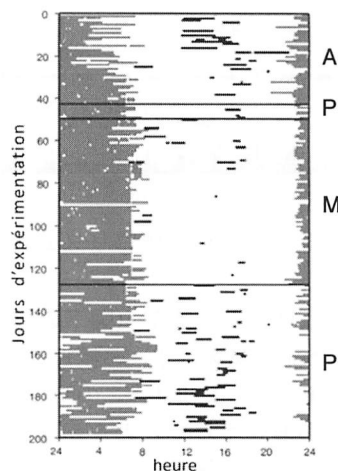


図 I-12A 外部環境の手掛かりが失われた時の睡眠-覚醒リズム (1)

明暗の手掛かりが失われると、夜眠り昼活動するというリズム (図の灰色の部分) が不規則になってくる (図の右にA、Pと表示したところ)。同時に、昼間の居眠り (nap) が増えてくる (濃い色の部分)。メラトニンを服用すると睡眠-覚醒の昼夜リズムが戻り、居眠りも減少する (図の右にMと表示したところ)。

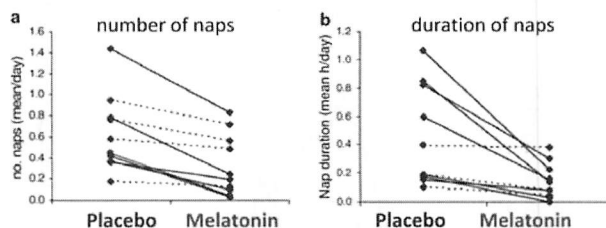


図 I-12B 外部環境の手掛かりが失われた時の睡眠-覚醒リズム (2)

図12Aの条件下でも、メラトニンを服用することで居眠りの回数 (左) と居眠りをしている時間 (右) が減少する。図は、偽薬 (placebo) を服用した場合と比較して示している。

あたりに行く場合は、逆にわたしの生物時計を遅らせる必要があります。しかし、生物時計を進めたり遅らせたりすることはすぐにはできません。図 I-7 と 8 に示したような、メラトニンと睡眠、体温、ホルモン分泌のリズムを取り戻すのに数日はかかります。交代制勤務に就く人々も同じ問題に直面しています。

新しい生活リズムに慣れるために時間がかかる理由は、ホルモン分泌のリズムと体の代謝のリズムが同じ速度で変化しないためです。図 I-13 に、昼夜リズムが変わった場合の、体温と活動量の変化を示してあります。昼夜リズムが変わる前は、体温と活動量はともに夜になると低下しています。昼夜リズムが変わった後、体

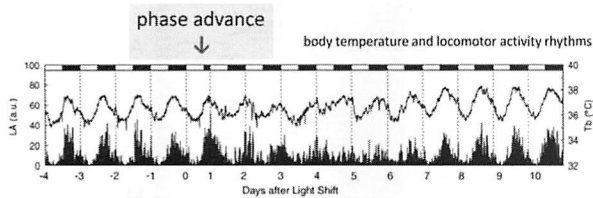


図 I-13 体温と活動量の概日リズムと外部環境の変化

図は体温と活動量（図下の縦方向の黒線の長さが活動量を示す）の概日リズムを示している。下向きの矢印は、この時点で生物時計を早める必要が生じたことを示す。この時点までの4日間は、体温と活動量のリズムは同期して保たれている。この後、新たな環境下で体温リズムの規則性は6～7日経つと回復しているのに対し、活動量のリズムは回復するまでに8日かかっている。

温が午後が高く夜になると低下するというリズムを取り戻すのに6～7日かかっているのに対し、活動量の

リズムが元に戻るのに8日目以降になっています。体のリズムが変調をきたしている間は、睡眠が充分に取れなかったり、昼間の集中力が低下するようなことが起こります。このことが、重大な事故につながることも稀ではありません。また、このようなリズムの変調を繰り返し経験していると、男性ホルモンや女性ホルモンに依存して発生する癌に罹患しやすくなることも知られています。男性の前立腺癌と女性の乳癌の発生率は、航空機乗務員や交代制勤務者で高く、一般の人と比べそれぞれ70%と40%高い発生率を示しています。

睡眠のリズムがくずれた時、リズムを再調整するためメラトニンを服用することは大変効果があります。その理由はこれまでもお話しましたが、メラトニンの分泌が睡眠の引き金になるからです（図 I-14左）。図 I-14右上は、3種類のサルに体重1キログラム当たり5マイクログラムのメラトニンを服用させた時に、サルの入眠時間がどのくらい早くなったかを示しています。実験に使った4～7歳のサルのすべてで入眠時間が50～60分早くなっています。図 I-14の中央に写っているのは、わたしの長男のルーカスです。わたしは、仕事でア

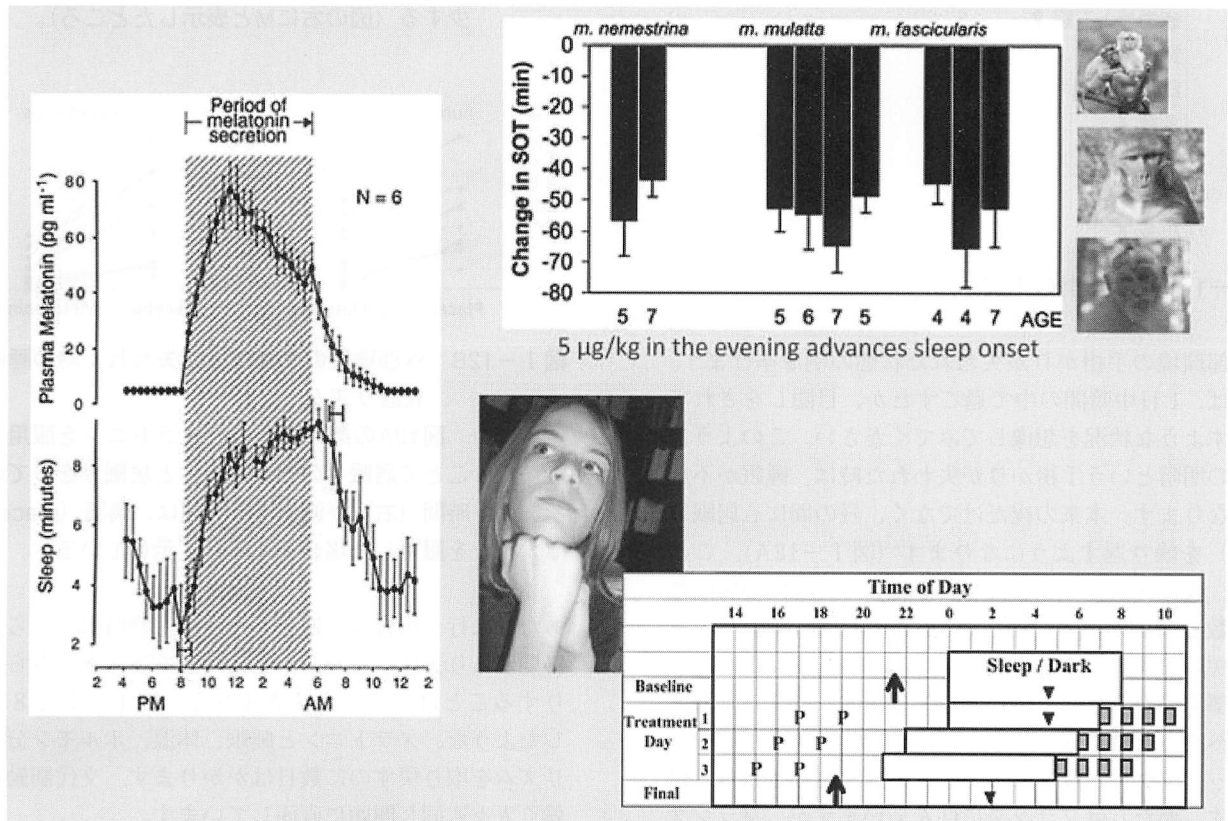


図 I-14 生物時計と外部環境との同調に果たすメラトニンの作用

メラトニンの分泌増加が、睡眠の引き金になる（左）。ブタオザル (*Maccaca nemeshina*)、アカゲザル (*Maccaca mulatta*)、カニクイザル (*Maccaca fascicularis*) の3種類のサルに、体重1kg当たり5マイクログラムのメラトニンを夕刻に投与すると（右上）、すべてのサルで入眠時間（図の縦軸）が50～60分早くなる。ニューヨークからフランスに移動する際、著者の長男（中央）に3日間メラトニンを服用させることで、入眠時間を3時間早めることができた。

疾病	中途覚醒	徐波睡眠	REM睡眠
季節性感情障害	+++	++	++
不安症	+	0	0
アルコール依存症	++	+++	+
人格障害	+	0	+
痴呆	+++	+++	0
摂食障害	+	0	0
統合失調	+++	++	+

図 I-15 精神疾患と睡眠

メロカへ行くことが度々あります。たまたま、長男を連れてニューヨークへ行き、フランスへ帰ってくる時、ちょっとした実験をしてみました。ニューヨークからフランスへ帰る場合は、ちょうどフランスから日本に来る時のように、東に向いて移動しますから、生物時計を5時間ほど先に進めてやらなければなりません。そこで、わたしは長男にメラトニンを服用させてみました。図 I-14右下に示すように、3日間で長男の入眠時間を3時間早くすることができました。

睡眠・覚醒のリズムが正常に維持されることは、人にとって大変重要なことです。多くの精神疾患では生物時計と睡眠・覚醒リズムの不一致が見られます(図 I-15)。わたしたちが眠っている時には、深い睡眠(徐波睡眠)と夢を見ている睡眠(REM睡眠)とが90分程度の周期で交互に繰り返しています。図 I-15に示すように、季節性感情障害では、徐波睡眠とREM睡眠の両

方が影響を受けるとともに中途覚醒が多くなります。人格障害では、中途覚醒が多くなりREM睡眠が影響を受けますが、徐波睡眠にはあまり変化はありません。

ここでは、季節性感情障害について詳しく述べることにします。季節性感情障害は、北半球では秋から冬に発生する精神疾患で、鬱や過眠や過食が症状として現れます。冬期うつ病とも呼ばれています。季節性感情障害での睡眠の状態を、図 I-9でも出て来た位相角差から見てみます(図 I-16)。普段8時間の睡眠を取っている人だと、血中メラトニンが上昇を開始する濃度の3 pg/mLに達してから睡眠時間の中央までの位相角差は、大体6時間です(図 I-16左)。季節性感情障害の重症度スコアを見ると、位相角差が6時間の場合に重症度が最も低く、位相角差が6時間より短くなっても、長くなっても重症度が増加しています(図 I-16右)。季節性感情障害の程度を位相角差は、U字型の関係を示すことがわかります。

季節性感情障害では、このようなメラトニン分泌と睡眠時間との変調が起こるばかりでなく、体温やホルモン分泌のリズムにも変調が起こっています。睡眠・覚醒にともなう体温やコルチゾール分泌などのリズムも、季節性感情障害では正常の人と比べ、それらのリズムの振幅が小さくなっています(図 I-17上左、上中)。メラトニンの分泌リズムも、季節性感情障害でははっきりしなくなっています(図 I-17上右)。季節性感情障害では、体温の概日リズムの振幅が小さく、睡眠中の体温の下降が少ないと言いましたが(図 I-17上左、図 I-17右下左)、夏期には逆に、睡眠中の体温の下降が大きくな

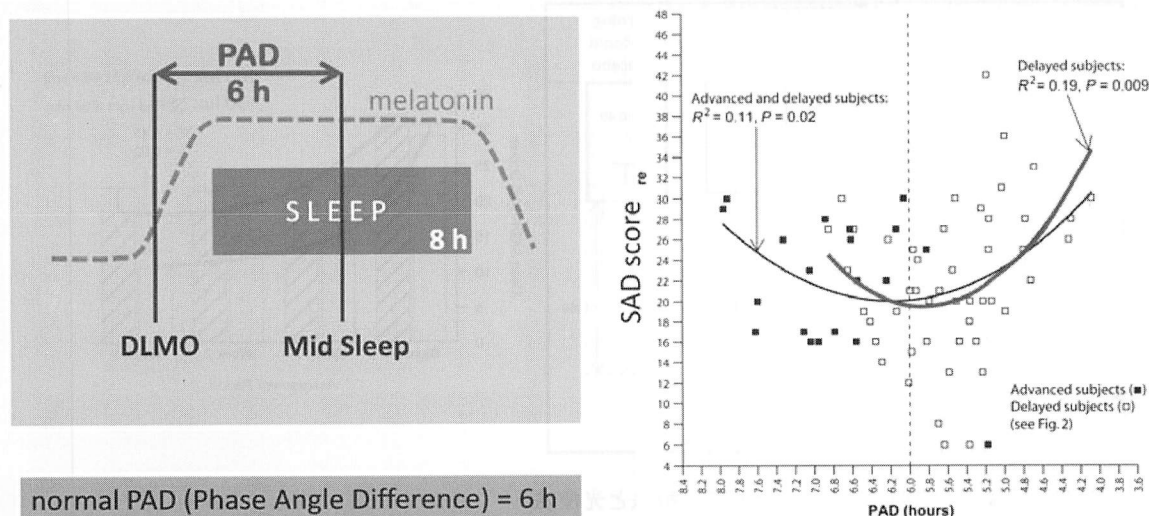


図 I-16 季節性感情障害 (SAD : seasonal affective disorder) と位相角差

普段8時間の睡眠を取っている人では、メラトニン分泌増加の開始点(DLMO)から睡眠時間の中央までの位相角差(PAD : phase angle difference)は、6時間である(左)。位相角差を横軸にとり、季節性感情障害の重症度(SAD score)を縦軸にとると(右)、位相角差が6時間の時に季節性感情障害の重症度が最も低くなり、位相角差がそれ以下でもそれ以上でも重症度は大きくなって行く。

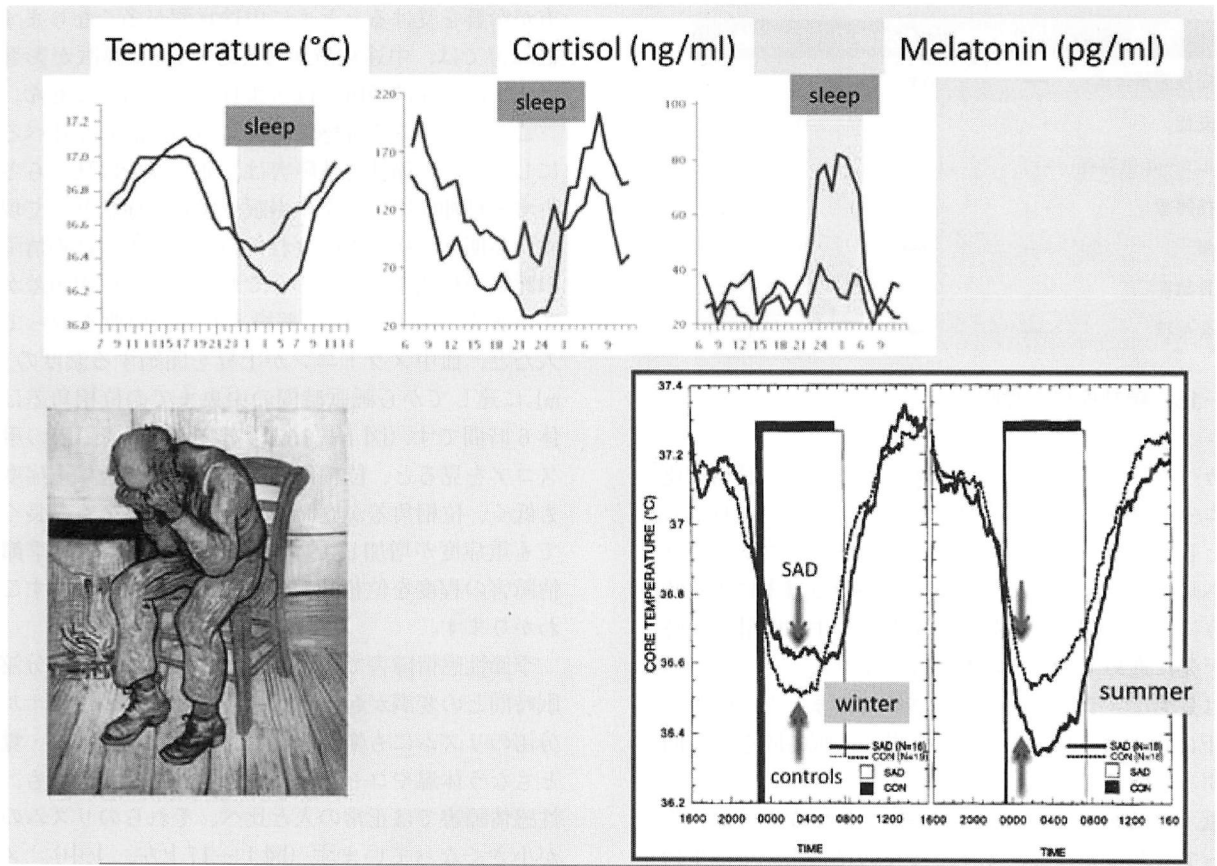


図 I-17 季節性感情障害 (SAD) と生体リズム

季節性感情障害では、正常人と比べ睡眠中の体温の低下が少なく、体温リズムの振幅も小さい (上左)。コルチゾールの分泌も同様に、睡眠中の分泌亢進の程度が小さい (上中)。睡眠中のメラトニン濃度も低下している (上右)。冬期の感情障害では睡眠中の体温低下の程度が正常人より小さいが (上左、右下左)、夏期の感情障害では逆に、睡眠中の体温低下度が正常人より大きい (右下右)。

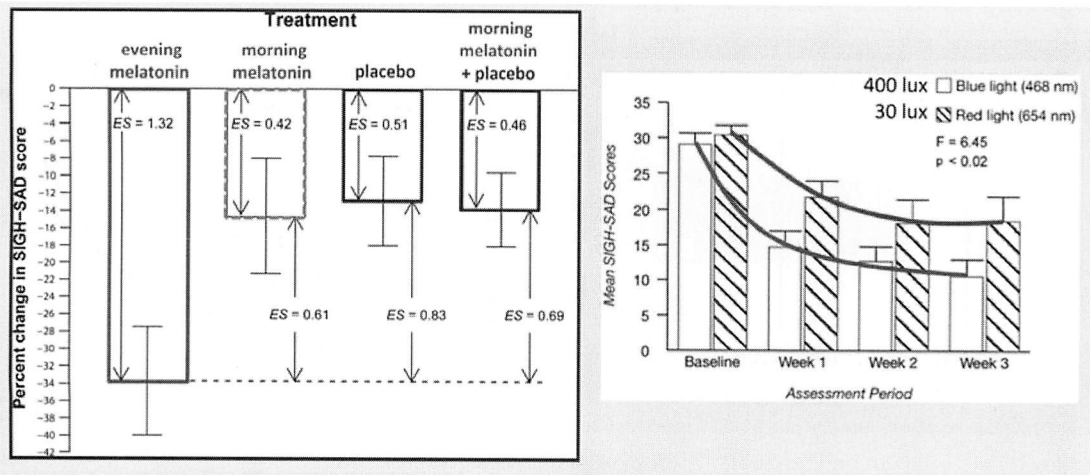


図 I-18 季節性感情障害 (SAD) へのメラトニン療法と光療法

夜間にメラトニンを服用させると、季節性感情障害の重症度が34ポイント低下する (左図左端のコラム)。昼間にメラトニンを与えた場合には (左から2番目のコラム)、重症度は15ポイント低下するのみで、偽薬 (placebo) の効果と変わらない (右から2番目のコラム)。昼間にメラトニンと偽薬を同時に投与しても、それぞれの単独投与の場合と同じ効果しか得られない (右端のコラム)。光療法で波長468ナノメートル青い光を用いると、治療開始から1週間目で感情障害の重症度スコアが50%まで軽減する (右図白ぬきコラム)。波長654ナノメートルの赤い光では、治療1週間目の重症度軽減率は10%強にしかならない (右図斜線のコラム)。



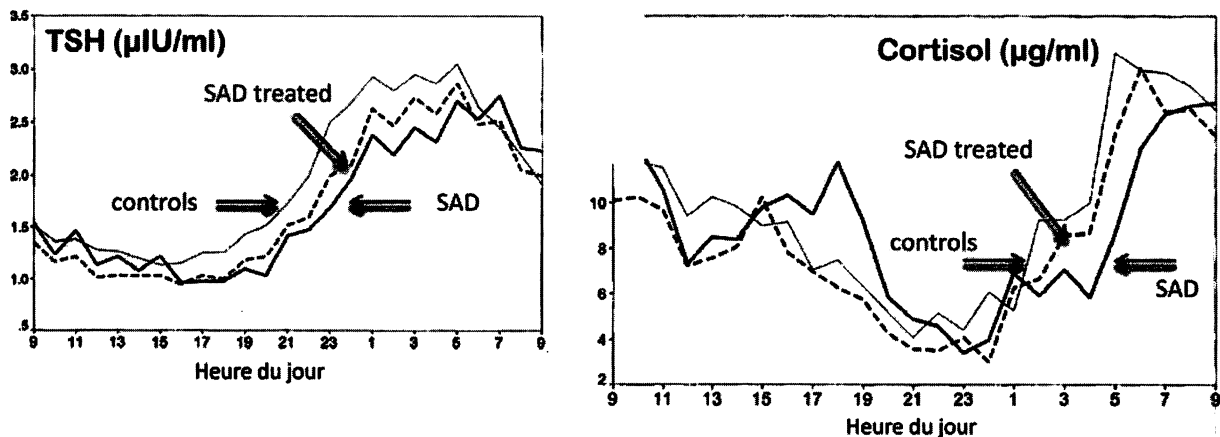


図 I-19 季節性感情障害 (SAD) のホルモン分泌リズムと光療法

甲状腺刺激ホルモン (TSH) は、夜間に分泌が増加するリズムを示すが、季節性感情障害では、夜間の上昇度が正常人と比べ小さい (左図黒線のグラフ、正常人は灰色の線)。光療法により季節性感情障害の甲状腺刺激ホルモン分泌パターンは正常人に近づく (破線で示すグラフ)。コーチゾールは、午後遅くから分泌が増加し目覚め前に血中濃度が最大になるというリズムを示す (右図灰色線のグラフ)。季節性感情障害では、この増加の程度が小さい (右図黒線のグラフ)。光療法により、コーチゾール分泌は正常パターンに近づく (破線で示すグラフ)。

ります (図 I-17 右下)。

季節性感情障害は、メラトニンと光を使うことで改善することができます。図 I-18 左は、夜間のメラトニンの投与が最も効果的に症状を改善することを示しています。夜間のメラトニン投与は、季節性感情障害の重症度スコアを 34 ポイント改善しています。朝にメラトニンを投与した場合の改善度は、15 ポイントで、夜間に投与したメラトニンの半分以下の効果しかないばかりか、比較のために投与した偽薬の効果ともあまり変わりません。光を利用する場合には、目覚めた後の朝の光を浴びることが有効です。午前中の光には短波長の青く見える光が比較的多く含まれています。青い光を浴びる治療を受けると、治療開始 1 週間で季節性感情障害の重症度スコアが 50% まで軽減します (図 I-18 右下)。午後の光には、波長が長く赤っぽく見える光が多く含まれています。しかし、赤い光を使った治療では、治療開始 1 週間目の重症度軽減率は 10% 強にしかありません (図 I-18 右下)。

光療法は、季節性感情障害に見られるホルモン分泌の不調にも効果があります。午後遅くから増加を始め目覚め前に血中濃度が最大となるというリズムを示す甲状腺刺激ホルモン (TSH) やコーチゾールの分泌は、光療法により改善されます (図 I-19)。

生物時計を進めたり遅らせたりするメラトニンや光、運動の効果を図 I-20 にまとめました。午前中に光を浴びることで生物時計を進めることができます。逆に、夜間に強い光を浴びると生物時計は遅れます。朝に強い光を浴びると寝付きがよくなり、夜に強い光を浴びると寝付きが悪くなることとなります。メラトニンを夜間に服用すると生物時計は進み、午後に服用すると生物時計

は遅れます。今日は、時間の制約がありお話することはできませんでしたが、運動にも生物時計の進み具合を変える効果があります。夜間に適度な運動をすると生物時計は進み、午後の運動は生物時計を遅らせます。日本ではメラトニン製剤は販売されていないようですが、フランスではメラトニンに類似した作用を持つラメルテオンやアゴメラティンなどが市販されています。これらの構造式を図 I-20 の右に示しました。

図 I-21 に、概日リズムの変調をきたすさまざまな要因を示しました。それぞれの要因は相互に関連しながら、外部環境の影響も受けています。

おわりに

本日のわたしの講演を終えるに当たり、バイオリズムとメラトニンとの関係について、この分野の研究の先駆者ジョー・アーレント (Jo Arendt) の言葉を紹介します (Journal of Biological Rhythms 20 : 291, 2005)。

- ①メラトニンは、人のバイオリズムを観察するために大変重要な物質である。
- ②メラトニンは、生物時計の進行を知るためのものさしである。
- ③メラトニンの測定は簡単であるから、メラトニンを指標とすれば、人のバイオリズムを実際の生活の場で長期間に渡りモニターすることができる。
- ④メラトニンは時計の針である。
- ⑤メラトニンは、人の概日リズムを強調する。
- ⑥メラトニンは、概日リズムの乱れに由来する主要な疾病のリスクを左右する。
- ⑦メラトニンは、睡眠を誘発し体温を低下させる。また、適切なタイミングで投与すれば生物時計を進め

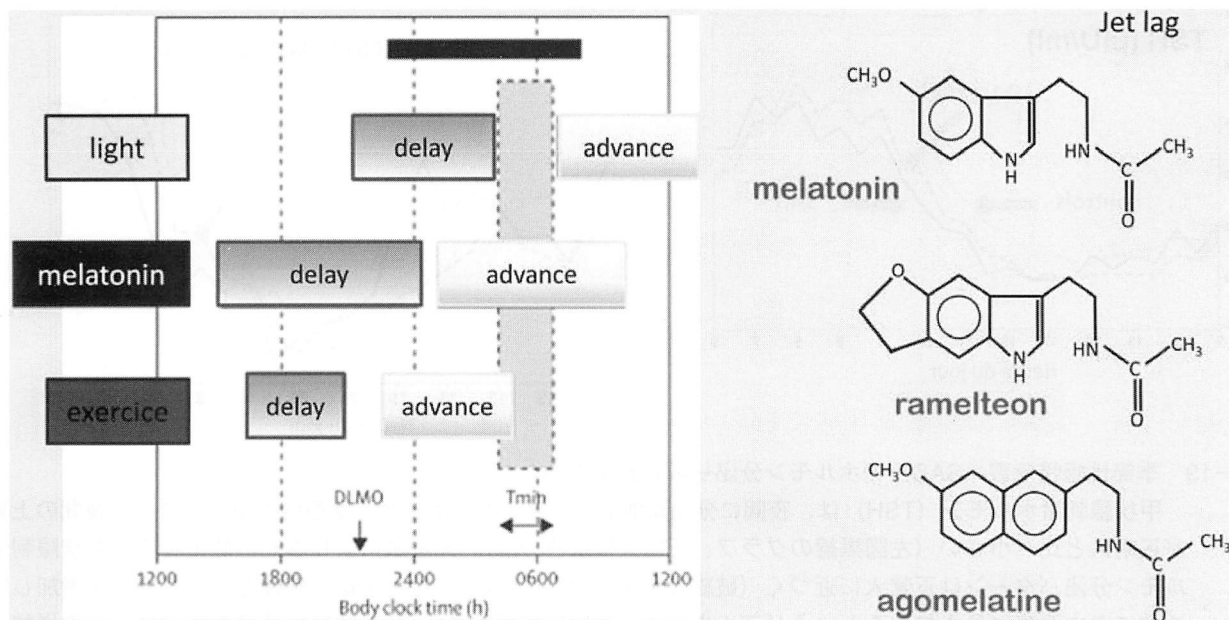


図 I-20 生体リズムの再同調への光、メラトニン、運動の効果

光、メラトニン、運動がそれぞれ有効に作用する時間帯がある。夜の光は生物時計を遅らせ、昼の光は生物時計を進ませる。メラトニンは夜間に服用すれば生物時計を進め、午後の服用は生物時計を遅らせる。夜間の運動は生物時計を進ませ、午後の運動は生物時計を遅らせる。図右には、メラトニン (melatonin) の構造とメラトニン様作用を持つラメルテロン (ramelteon) とアゴメラチン (agomelatine) の構造を示している。これらの薬物は、フランスでは市販されているが、日本では販売されていない。

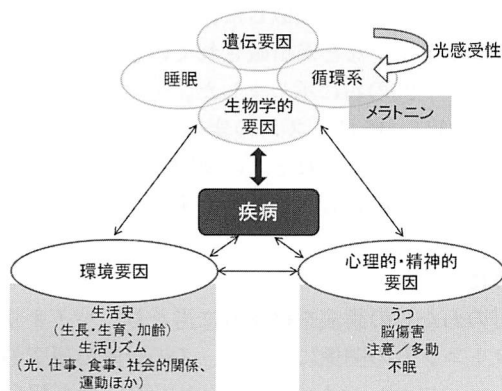


図 I-21 概日リズムに影響する要因

わたしは、おととい日本に着きました。私が普段住んでいるところは、地中海沿いの町です (口絵写真1)。夏は大変暑いのですが、常に晴天で空気は乾いています。そのため、木陰や家の中に入って日光を遮れば、涼しく感じることができます。日本の夏は、暑い上に湿度が高いのでとても驚いています。これから1週間ほど日本に滞在する予定ですが、わたしのバイオリズムがどのように日本の気候に適応していくのか、わたし自身大変興味を持っています。

た遅らせたりすることで、概日リズムを変化させることができる。

- ⑧メラトニンは、視覚障害者のバイオリズムの維持に役立つ。
- ⑨メラトニンは、概日リズムの乱れを整えることができる。
- ⑩バイオリズムとメラトニンの研究には、実験手法の標準化がなされていない、研究者間で実験結果が一致しない、すべての実験結果を統一的に説明することができないなどの問題がまだまだ残っている。
- ⑪しかし、メラトニンが将来、疾病の治療に大いに役立つであろう、という点については疑問の余地はない。

## Biorhythms and Melatonin

Jack Falcon

CNRS & UPMC - FRE3247 et GDR2821, Modeles en Biologie cellulaire et evolutive, Avenue Fontaule, BP44 F-66651 Banyuls-sur-Mer, France

Most of the biochemical, physiological and behavioral events of living organisms are rhythmic; the daily (LD; L for Light and D for Dark) and seasonal rhythms are among the most preeminent. The variations of photoperiod and temperature play a major role in the synchronization of daily and annual rhythms, which are, however, more than a simple response to physical variations of the environment. Indeed, people or animals forced to live under non natural lighting conditions, such as constant darkness or a 28 h LD cycle, still exhibit fluctuations of almost 24 h, for example in their activity/sleeping rhythm, core body temperature or hormonal rhythms. Similarly, animals maintain an annual rhythm of reproduction if maintained for several years under constant LD and temperature. This is because internal biological time-keeping systems are operating. Organisms equipped with such systems, either circadian (from the Latin *circa*: approximately, and *dies*: day) or circannual, are able to predict and anticipate the daily and seasonal changes, so that the right event will occur at the right time. Whereas information accumulates concerning the function of the circadian system, far less is known on the mechanisms of the circannual system.

The circadian system comprises all the different components by which light enters the organism and is transformed into a timed signal. The core of the system is made of the clock machinery, which exhibits an autonomous activity based on the mutual control in the expression of specific genes. This genetically based feed-back loop functions with a period close to 24 h ( $\pm 4$  h), and the rhythm is synchronized to the exact 24 h LD cycle by light perceived through specific light sensors; in turn, the clock drives the rhythmic production of output signals. In mammals, including human, the master circadian clock is located in the suprachiasmatic nuclei (SCN), which is made of a pair of  $\approx 10,000$  neurons located at the base of the brain hypothalamus. These neurons receive photoperiodic information from the retina and in turn convey rhythmic information to a few subsets of brain targets. Among these, the pineal gland occupies a pivotal role. The pineal gland is

located in the most central part of the human brain. It produces and releases melatonin in the blood as well as in the cerebrospinal fluid. The role of melatonin as one major time-keeping hormone of the organisms is now well admitted. In all species investigated so far, plasma melatonin levels are high at night and low during the day, which provides the organism with a reliable indication of the respective durations of day and night; and, seasonal changes in the LD cycle are reflected in the amplitude and duration of the nocturnal surge. The time-keeping properties of melatonin result in part from a feed-back action on the SCN where specific receptors for the hormone have been localized. Thus, the melatonin rhythm is controlled by the circadian clock of the SCN, and the hormone modulates in turn, the activity of the clock. Melatonin receptors have also been located in other brain areas, particularly those involved in the control of neuroendocrine functions (controlling reproduction) as well as in peripheral tissues, including intestine, blood vessels and elements of the immune system. This indicates the multiplicity of processes that can be modulated by melatonin. An abundant literature describes the involvement of melatonin as a time-keeper (daily sleep/wake rhythm, annual rhythm of reproduction), modulator of physiological functions (vision, feeding, circulation, immunity) as well as an anti-aging, anticancer and antioxidant agent.

The average period of the human circadian clock is 24.6 h. Because the function of the clock is based on the expression of specific genes, it is not surprising that differences exist among individuals. Thus, each of us is characterized by a specific "chronotype" which is perfectly reflected by the profile in the nocturnal melatonin surge. The chronotype helps distinguishing between early and late active individuals, which do not respond in the same way to the constraints of life. Such responses may be pathological in case of dysfunctions of the circadian system. Dysfunctions can result from manipulations of external cues (jet-lag, shifted work schedule). They can also be of internal origin, as is the case in blind people, individuals with genetic mutations at some level of the circadian system, or in the course of aging. All these result in increased fatigue and insomnia, reduction in appetite, decrease in alertness as well as in cognitive and psychomotor effectiveness; in addition, they potentiate the risks of cancers and of psycho-affective and psychiatric disorders. In this regard, melatonin is interesting because it is a direct, easy to

measure, indicator of the state of the circadian system and specific treatments with melatonin and/or light are being used now to help synchronizing the rhythmic activities under such pathological situations, particularly in cases of insomnia, depression and seasonal affective disorders.

## メラトニンとアンチエイジング

服部淳彦 (東京医科歯科大学)

メラトニンは、必須アミノ酸の1つであるトリプトファンからセロトニンを経て合成される分子量232のホルモンであり、夜間に松果体より血中に分泌される (図II-1)。これまで一般には、松果体に特異的なホルモンといわれてきたが、脳や網膜、水晶体、蝸牛、消化管 (小腸、胃など)、精巣、卵巣、皮膚、骨髄、リンパ球においても産生されることが明らかにされた。また近年、我々のグループが、イネ、オオムギ、コムギをはじめとする様々な食用植物や高等植物にもメラトニンの存在を報告した。したがって、メラトニンという物質は、全ての生物に普遍的に存在している可能性の高い物質である。

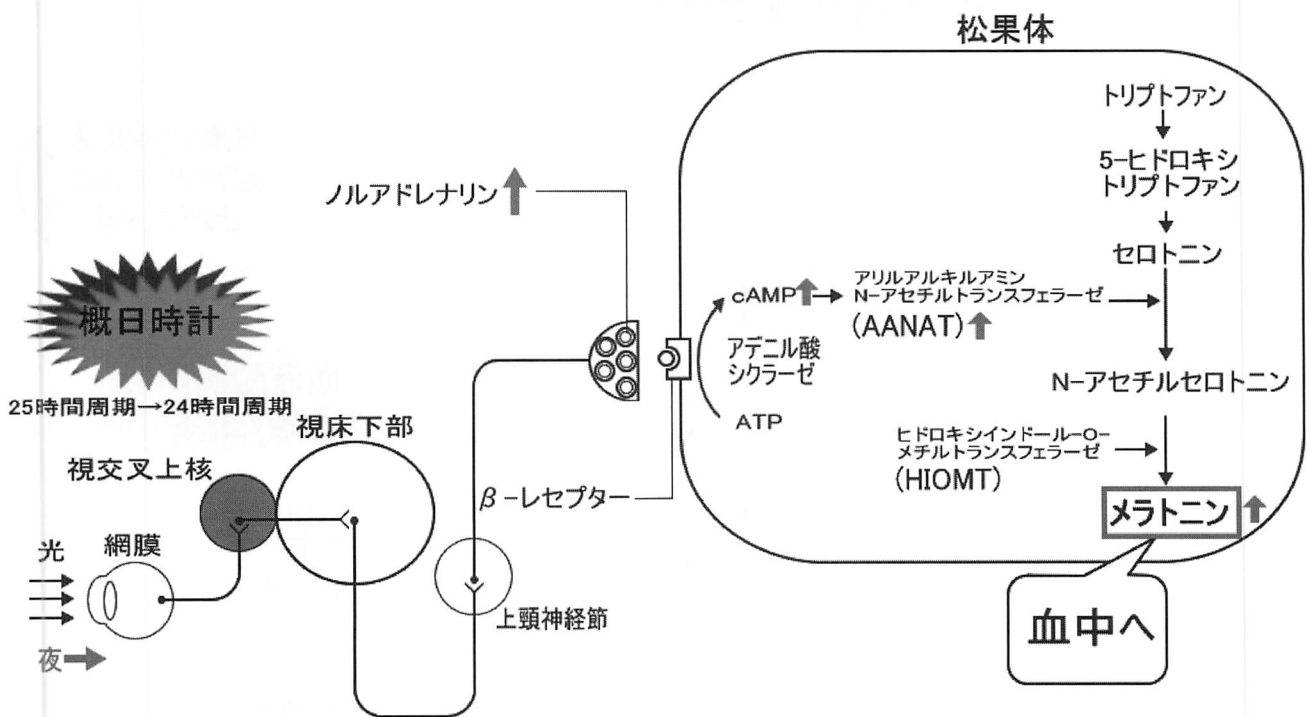
しかし、血液中のメラトニンは、ヒトを代表とする哺乳類においてはそのほとんどが松果体由来である。松果体および血中のメラトニン濃度は昼間に低く、夜間に高いといった明瞭な日周変動を示す。また、メラトニンの夜間の分泌量は、加齢とともに減少する。ヒトにおいては、1歳から3歳頃までが最も高く、思春期以降減少し、70歳を越えるとピーク時の10分の1以下にまでなる (図II-2)。さらに、夜間のメラトニンを減少させる最も強力な要因は光である。これまでの報告によると個人差

が大きいものの、2500lux以上の光照射を受けると、メラトニンの合成が抑制される。

メラトニンにはホルモンとしての作用以外に、老化や生活習慣病と関連が深いフリーラジカルや活性酸素をスカベンジ (消去) する能力がある。1993年、メラトニンは直接ヒドロキシルラジカル ( $\text{HO}\cdot$ ) をスカベンジし、その能力が生体内の抗酸化物質であるグルタチオンの約5倍であることが報告された。その後、ペルオキシラジカル ( $\text{LOO}\cdot$ )、一重項酸素 ( $^1\text{O}_2$ )、一酸化窒素 ( $\text{NO}\cdot$ )、ペルオキシナイトライト ( $\text{ONOO}\cdot$ ) や過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) を直接あるいは間接的に消去することが次々と報告された。メラトニンはフリーラジカルを直接スカベンジすると、自身はN-acetyl-N-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK)、cyclic2-hydroxymelatoninあるいはcyclic 3-hydroxymelatoninなど (ラジカルの種類により異なる) に変化する (図II-3) と考えられている。メラトニンの抗酸化物質としての特徴は、1) その分子の性質から血液脳関門を容易に通過できること、2) 自分自身がフリーラジカルのスカベンジャー (捕捉物質) であるだけでなく、生体内の抗酸化に関わる酵素 (スーパーオキシドジスムターゼやグルタチオンペルオキシターゼなど) の活性や遺伝子の発現を高めることなどがあげられている。

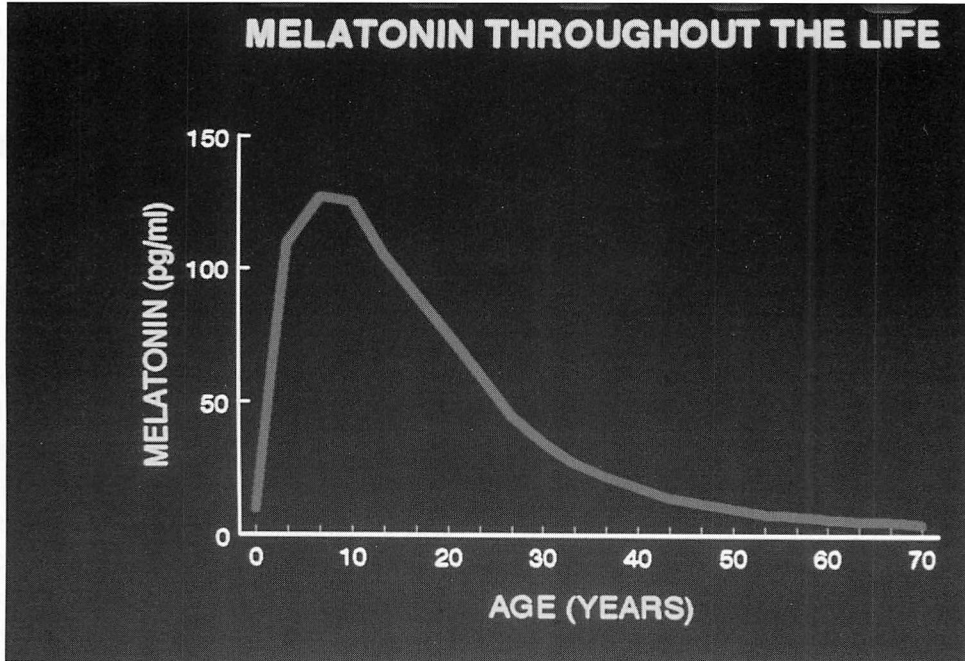
老化説には諸説あるが、代表的な説は、遺伝子にあら

図1:ヒトの松果体におけるメラトニンの合成経路



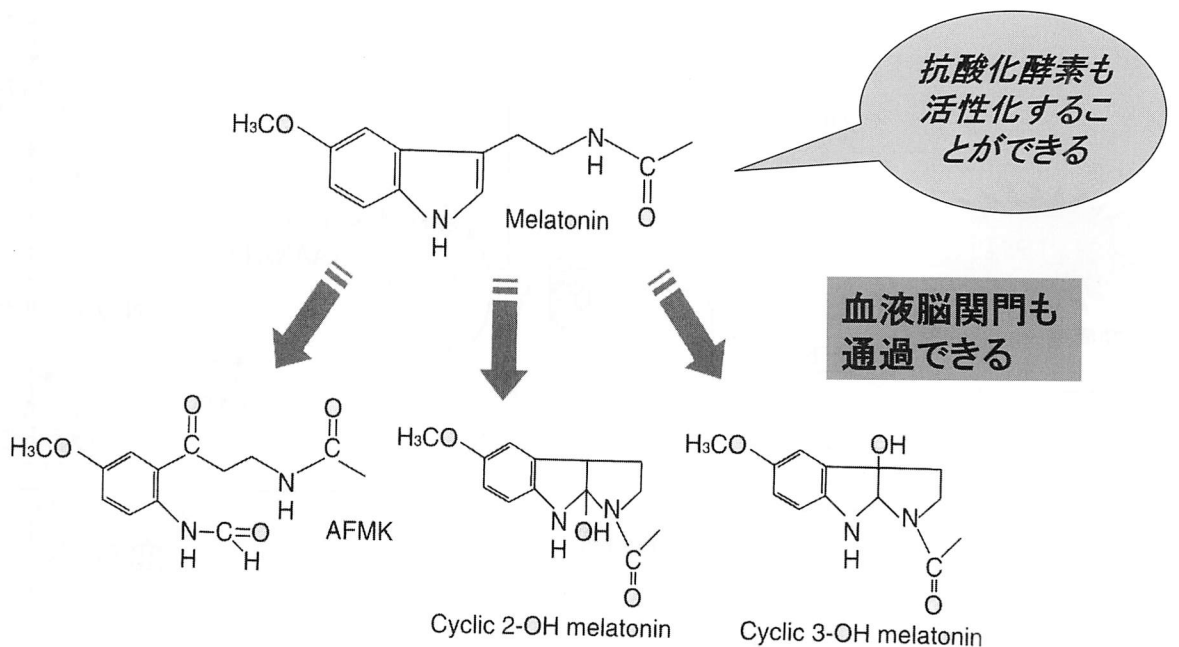
図II-1 ヒトの松果体におけるメラトニン合成経路↑が夜間の経路を示す。

図2: 加齢に伴い夜間のメラトニン濃度は激減する



図Ⅱ-2 加齢に伴い夜間のメラトニン濃度は激減する。

図3: メラトニンはフリーラジカルを直接消去し、これらの代謝産物になる



図Ⅱ-3 メラトニンはフリーラジカル（活性酸素）を直接消去し、これらの代謝産物になる。

かじめ寿命がプログラムされているという「プログラム説」と、細胞の中のDNAやタンパク質、脂質などの分子がフリーラジカルや活性酸素（前述）によって障害を受け、その結果生命活動ができなくなり細胞が死滅するという「分子障害説」とがある。メラトニンには、後者の「分子傷害」を抑制する作用、すなわち抗酸化作用がある。これまで体内のさまざまな器官に対してメラトニンの抗酸化効果が調べられている。特に、当初報告された寿命を延ばす効果（マウスやラットを用いた実験）以外に、アルツハイマー病やパーキンソン病モデルマウスをはじめとする酸化ストレスや炎症を与えた多くの動物実験から、メラトニンに神経細胞を守る効果があることが報告されている。すなわち、加齢に伴って生じる認知障害をはじめとする脳の老化に対して、一定の効果が期待できる。さらに、最近我々は、骨を壊す破骨細胞の分化と機能をメラトニンが抑制するという新しいメラトニンの機能を見出した。これまで、加齢に伴いメラトニンが激減することから、老人性骨粗鬆症との関連が示唆されていたが、本報告やその後の研究成果からメラトニンに骨粗鬆症に対する一定の予防効果が期待されている。

さらに我々は、前述した食用植物にもメラトニンが含まれていることから、メラトニンを多く含む野菜を摂ってもらおうという研究（平均年齢約40歳）を行った。その結果は、それらの野菜を約2ヶ月間摂った群は、摂らなかった群と比べて、有意に尿中のメラトニン代謝産物が増加した。今後メラトニンは、薬物の観点からだけでなく、食材（健康食品）の観点からも捉えられ、アンチエイジングに対して益々有用な物質になるものと期待される。

## Melatonin and Anti-aging

Atsuhiko Hattori  
(Tokyo Medical and Dental University)

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine), a tryptophan metabolite, is mainly produced and secreted at night by the pineal gland in the vertebrate. Melatonin has been shown to play a role in many physiological systems, including those involved in sleep, reproduction, immune defense, cardiovascular function, gastrointestinal physiology, and renal function, as well as bone physiology. Melatonin was first reported to be an efficient endogenous antioxidant of hydroxyl radical in 1993. Thereafter, there has been reported that melatonin has a function of scavenging several free radicals and inhibiting the oxidation of biomolecules.

Aging is an extremely complex and multifunctional process characterized by a general decline in physiological function that leads to morbidity and mortality. There is some evidence that sustained damages inflicted by endogenously produced oxidants contribute to the development of the age-related changes. These oxidants include super oxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radicals which can induce damage to cellular macromolecules, including lipids, proteins, and DNA. Melatonin prevents oxidative stress both through its free radical scavenging effect and by increasing ant-oxidant enzyme activity. It is known that endogenous melatonin production diminishes in the elderly, and this reduction may be an important factor in the increase of oxidative stress by aging.

Melatonin is found in all organisms, including planarians, mollusks, insects, algae, fungi, and plants. Because melatonin is also ingested in foodstuffs such as vegetables and fruits, from a nutritional point of view, melatonin can also be classified as a vitamin.

The goal of this review is to summarize the evidence related to the utility of melatonin as a therapeutic agent by focusing on its other potential uses besides biological rhythms. In particular, its use as neuroprotective and bone-protecting agents to diseases including dementia and senile osteoporosis are discussed. Also, the role of melatonin in edible plants and the improvement of life style for augmentation of melatonin in the body are highlighted.



## 睡眠中の自律神経のリズムとストレス

永井正則（山梨県環境科学研究所環境生理学研究室）

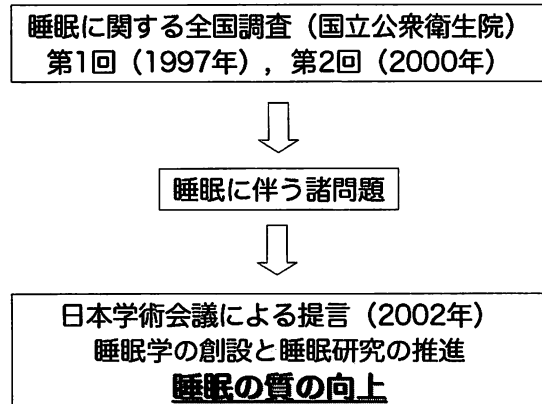
はじめに

国立公衆衛生院が2000年に日本人の睡眠実態の全国調査を行いました。その結果、1997年の調査と比べ日本人の全年齢層において睡眠時間が短くなっていることが明らかになりました（表Ⅲ-1）。さらに、男性の50.4%、女性の54.1%が自身の睡眠に充足感を持っていないこともわかりました。睡眠不足は、睡眠の質を低下させます。睡眠の質の低下は、個人の心身の健康を損なうばかりでなく、重大な事故にもつながり社会的損失となる可能性もあります。この調査結果を憂慮した日本学術会議は、2002年に睡眠研究を推進することを提言しました（図Ⅲ-1）。睡眠と覚醒の繰り返しは、人にとって欠かすことのできないバイオリズムのひとつです。睡眠という現象のメカニズムをさらにいっそう明らかにすることと同時に、どうしたら睡眠の質を高くすることができるのかについて研究を重点的に行う必要性が示されました。

表Ⅲ-1 日本人の睡眠時間（国立公衆衛生院による全国調査）

	20歳代		30歳代		40歳代		50歳代	
	男	女	男	女	男	女	男	女
1997年	7:06 (6:12)	7:03 (6:15)	7:12 (6:37)	7:07 (7:13)	7:24 (6:45)	6:38 (6:20)	7:37 (6:57)	7:04 (6:23)
2000年	6:49 (5:57)	6:41 (6:00)	6:54 (6:16)	6:53 (6:54)	6:53 (6:22)	6:25 (6:03)	7:05 (6:28)	6:35 (5:58)

( )は勤労者



図Ⅲ-1 睡眠研究の推進（日本学術会議による提言）

今日のシンポジウムでは、最初に睡眠と覚醒のリズムを造り出す脳の部位とその働きを司る物質メラトニンについてジャック・ファルコン博士にお話をいただきまし

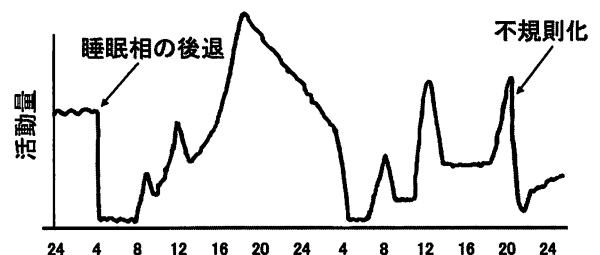
た。次いで、バイオリズムの維持に不可欠のメラトニンが、体内で活性酸素を中和することで加齢（エイジング）を遅らせる可能性があることを、服部先生にご自身の研究に基づいたデータから紹介していただきました。わたしたち山梨県環境科学研究所では、人を取り巻く環境が心身に与える影響について研究しています。その過程で、ストレスによって低下した睡眠の質を、身近な環境を工夫することで改善できることを見つけました。シンポジウムの最後に、わたしたちのデータを紹介します。

### 睡眠に関する諸問題

まず、日本人の睡眠の質を低下させているいくつかの要因について整理して見ます。

[若年者における睡眠相の後退]

大学生や高校生など若い人たちによく見られるのが、睡眠相の後退現象です（図Ⅲ-2）。夜遅くまで起きていると、当然のことですが朝の目覚めが悪く、起床してからの活動量もなかなか増えてきません。学校に行っても授業時間帯には活動量が上がりず、午後遅くになって活動量がピークになってきます。活動量がピークになる時間帯が遅くなれば、さらに就寝時間が遅くなる（睡眠相の後退）という悪循環に陥り、それが続くと活動量の増減のリズムが不規則になります。このような睡眠相の後退が続くと、日中の眠気やイライラ、ウツなどにつながります。

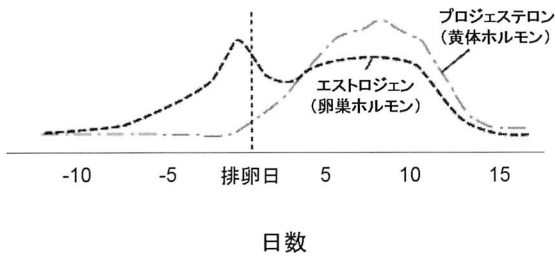


図Ⅲ-2 若年者における睡眠相の後退

[女性における問題]

若年女性では月経周期によって睡眠の質が変化します。月経周期は卵巣ホルモン（エストロゲン）と黄体ホルモン（プロゲステロン）によって調節されていますが、黄体ホルモンの量が多い黄体後期（図Ⅲ-3）には、中途覚醒が増加し、深い睡眠が減少します。黄体ホルモンは図Ⅲ-4に示すような作用を持っていますが、睡眠にはあまりいい影響はもたらしません。中高年女性では閉経に伴って卵巣ホルモンが減少します。そのため黄体ホルモンの作用が強く現れ、若年女性の黄体後期のように睡眠時の中途覚醒が増加します。季節性のウツ病

(季節性感情障害とも言う)、特に日照時間が短くなることに伴って発症する冬期うつ病は女性に多く、過食や疲れやすさ(易疲労感)とともに過眠が見られます。季節性うつ病は、今日話題になっているメラトニンの代謝異常が原因とされていて、高照度の光を浴びることで症状が改善します。



図Ⅲ-3 月経と女性ホルモン

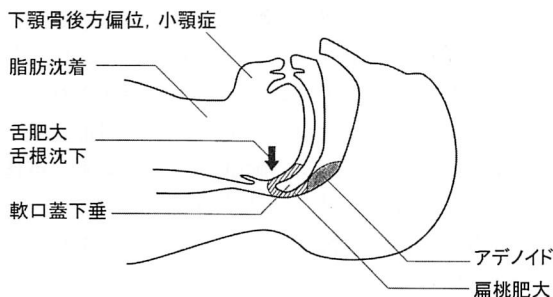
プロジェステロン：黄体ホルモンの作用

1. 着床の成立と妊娠の維持
2. 排卵抑制作用(経口避妊薬)
3. 体温上昇効果(基礎体温)

図Ⅲ-4 黄体ホルモンの作用

[中高年男性における問題]

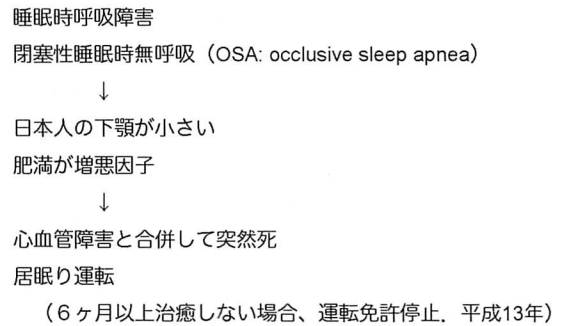
近年、中高年の男性の睡眠時呼吸障害が問題視されています。特に、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA: occlusive sleep apnea)は、マスコミなどでも話題として取り上げられることが多く、ご存知の方も多いと思います。睡眠時無呼吸は、仰向けに寝ている時に起こります。原因は、図Ⅲ-5に示すようにいろいろあります。日本人は下顎が比較的小さいため肥満などの因子が加わると、睡眠時無呼吸になりやすいとも言われています。胸郭は呼吸運動をしているにもかかわらず、口腔の奥が詰まって酸素を取り込めない状態ですから、酸素不足で寝ている途中で覚醒してしまいます。心血管障害と合併して突然死の原因にもなりますし、日中の眠気がひどくなり居眠り運



図Ⅲ-5 閉塞性睡眠時無呼吸の原因

転の原因ともなります(図Ⅲ-6)。睡眠時無呼吸と診断され治療を開始した後、6ヶ月以上治癒しない場合には運転免許を停止処分にすることが平成13年に決められています。

中高年男性



図Ⅲ-6 閉塞性睡眠時無呼吸の問題

[高齢男性における問題]

高齢男性では、前立腺肥大によって引き起こされる残尿感や膀胱充満感が中途覚醒を増やし、睡眠の質を低下させます(図Ⅲ-7)。前立腺肥大は、前立腺切除や温熱療法、ホルモン療法などで改善します。

高齢男性

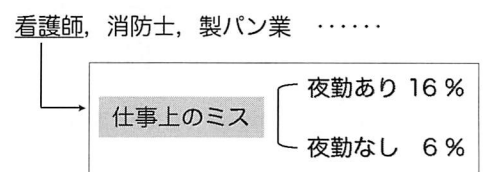
前立腺肥大による頻尿のための睡眠中断  
前立腺切除・温熱療法・ホルモン治療

図Ⅲ-7 高齢男性の前立腺肥大

[夜勤・交代制勤務従事者における問題]

夜勤や交代制勤務に従事している看護師や消防士などでは、睡眠と覚醒のリズムが不規則になり、睡眠の質が低下しやすくなります。看護師を対象に仕事上のミスを経験を調べたところ、夜勤ありの場合ではミスの経験のある看護師は16%、夜勤なしでは6%という結果が報告されています(図Ⅲ-8)。夜勤ありの場合には、仕事上のミスが2~3倍多いということがわかります。

夜勤・交替制勤務従事者



図Ⅲ-8 夜勤・交代制勤務従事者の問題

## 睡眠の構造

睡眠の深さは一定ではなく、周期的に浅くなったり深くなったりしています。睡眠中の脳波を分析することで、睡眠の深さを知ることができます。脳波の特徴から、睡眠状態をノンレム睡眠とレム睡眠とに大きく分けることができます(図Ⅲ-9)。レム睡眠のレム(REM)は、急速眼球運動(rapid eye movement)の略です。レム睡眠中には、閉じた瞼の裏で眼球が急速に動いているため、この名前がつけました。レム睡眠中には夢を見ている。夢も見ないで眠った、という人は、朝目覚めた時、睡眠中に見た夢を忘れてしまっているだけです。レム睡眠は記憶や学習の形成という面からも睡眠のもたらす重要な機能を担っています。

ノンレム睡眠のノンレム(NON-REM)は、単にレムではないという意味ですが、ノンレム睡眠は脳波に基づきステージ1からステージ4までの四段階に分けられます。ステージの数字が増えるほど、脳波の周波数が低下するとともに脳波の振幅は大きくなっていきます。ステージ3とステージ4は徐派睡眠と呼ばれ、深い睡眠状態の指標となっています。

睡眠中には、ノンレム睡眠とレム睡眠が交互に訪れます(図Ⅲ-10)。わたしたちが床に入ると、まずノンレム睡眠が現れます。ノンレム睡眠は段々と深くなってい

き徐派睡眠になります。その後、睡眠は浅くなっていき、寝入ってから90分くらいで最初のノンレム睡眠が現れます。このような周期が、一晩に4~5回繰り返します。ノンレム睡眠の時には夢を見ているのですが、朝になると見た夢を忘れてしまっているか、覚えているとしても最後のノンレム睡眠時に見た夢です。

睡眠段階が浅くなる時(ノンレム睡眠からレム睡眠に移行する時など)、わたしたちは一瞬目覚めます。ただし、ほんの一瞬でまた寝入るため、普通は目覚めたことを意識しません。ところが、この時に目覚めてしまう場合があります。これが中途覚醒につながります。このような時には、心拍数が増えています。もともと心臓や血管に障害を抱えている人は、このような時の心拍数の上昇が心発作につながる場合があります。睡眠の質を向上させるためには、中途覚醒を減らすことも有効です。

## 睡眠の質の向上

睡眠時間が短くなっている中で、健康な生活を維持するためには睡眠の質を向上させる必要があります。寝付きをよくする(入眠時間の短縮)、深い睡眠をとる、中途覚醒を減らすなどのことが、睡眠の質の向上につながります(図Ⅲ-11)。就寝までの体のコンディションや寝室の環境が睡眠の質に影響することがわかっています。例えば、日中に明るい光を浴びると、メラトニンの合成が盛んになり、睡眠のリズムを回復することができます(図Ⅲ-12)。2500ルクスの光が睡眠相後退症候群に有効なことや、8000ルクスの光が冬期うつ病を改善することなどが知られています。屋内で机に向かって仕事をする場合の照度は、大体1000ルクスです。晴れた日の屋外の照度は、数万ルクスになります。日中に屋外の光を浴びることで、睡眠のリズムを整えることができます。ただし、服部先生のお話にもあったように、夜間に強い光を浴びることは睡眠に悪影響を与えます。

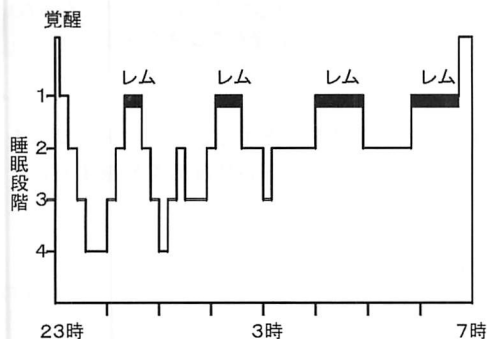
就寝前の体温を意識して変えることで睡眠の質を高める研究が、足利工業大学の小林敏孝教授によって行われています(図Ⅲ-13)。入浴をすると体温が上がります

## 睡眠の深さによる分類



- ・レム睡眠は90分くらいの周期で4~5回起こる
- ・睡眠段階の変わり目  
体動、一時覚醒 → 中途覚醒につながる  
心拍数上昇 → 心臓、血管に疾患のある人の発作

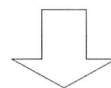
図Ⅲ-9 睡眠の構造



図Ⅲ-10 睡眠サイクル

## 入眠時間を短縮(寝付きをよくする)

深い睡眠をとる  
中途覚醒を減らす



就寝までの体のコンディションや  
寝室の環境を工夫する

図Ⅲ-11 睡眠の質の向上

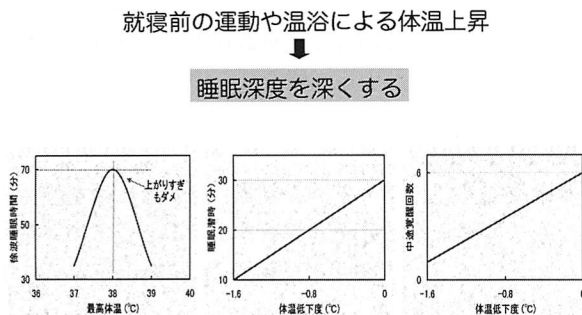
### 昼間の高照度照射による“睡眠リズム”の回復

- 1000ルクス : 事務作業をする机の上
- 2500ルクス : 睡眠相後退症候群に有効
- 8000ルクス : 冬期うつ病の改善
- 数万ルクス : 晴れた日の屋外

### 高照度照射による“メラトニン合成”の促進

メラトニン: 生体リズムの形成にかかわる物質  
夜間に合成, 分泌 (入眠4~6時間でピーク)

図Ⅲ-12 快眠のための光の利用



\* 体温を1~1.5℃ほど上げ、1~1.5度下がったところで就寝する

図Ⅲ-13 快眠のための温熱の利用

が、入浴をして1.5℃程度体温を上げておいて、その後体温が入浴前のレベルに戻った時に床に着くと寝付きがよく (入眠潜時が短く)、深い眠りが得られ (徐派睡眠が多く)、中途覚醒も少ないという研究結果が報告されています。ウォーキングなどで体温を上げた場合でも、同じことが起こります。入浴やウォーキングによって高められた体温が、1.5℃低下するには1~2時間かかりますので、入浴や運動は床に着く1~2時間前に終える必要があります。

### 快眠のための香りの利用

わたしたち環境科学研究所では、香りが人の心と体とに与える影響について研究しています。これまでに、人に快適感をもたらす香りが有酸素運動中の血圧の上昇を少なくすることやグレープフルーツの香りが知的作業を長時間行った場合の作業効率の低下を防ぐことなどを明らかにしてきました (Nagai et al., Neuroscience Letters 289: 227-229, 2000; 大野ほか, Aroma Research 8: 60-63, 2007)。グレープフルーツは、知的作業を行っている人の集中力の指標とされている脳波成分 (P300) を大きくしていました。このことから、グレープフルーツは人を覚醒させる作用があると一般に言われていることが、間違いではないことがわかります。グレープフルーツとは反対に、ラベンダーの香りには鎮静作用がある

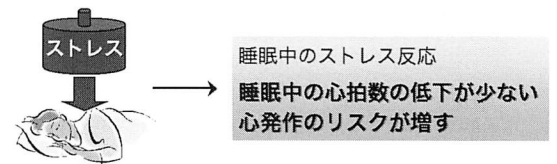
とされています。そこで、ラベンダーの香りが睡眠に与える影響を調べることにしました。

### ストレス状態での睡眠に与えるラベンダーの香りの効果

人がストレスを受けた状態で睡眠をとると、本来睡眠中に活動が高まるはずの副交感神経の活動が高まらず、低下するはずの心拍数もあまり低下しなくなります。睡眠中の自律神経活動の乱れは、心発作を起こす原因ともなるので (図Ⅲ-9)、ストレスが睡眠中の自律神経の活動リズムを乱すことは望ましくありません。睡眠中にラベンダーの香りを吸入することで、ストレスによって変調した自律神経のリズムを改善し、睡眠の質を向上させることができるかどうかを確かめる実験を行いました (図Ⅲ-14)。

男子大学生26名に被験者として実験に協力してもらいました。被験者には、普段の就寝時間の2時間前に研究所に来てもらいました。その後は、脳波や心電図を記録するための電極を頭や胸に貼付け、普段の就寝時間になったら実験室のベッドで寝てもらいました。普段寝ている場所以外で睡眠をとることだけでストレスになります。これを初夜効果、または第一夜効果 (first night effect) と言っています。おまけに、頭や胸に記録用電極を貼付けられているので、被験者は大きなストレスを与えられた状態で眠ることになります。被験者を13名ずつ二つのグループに分けました。ひとつは、ストレスを与えられたまま睡眠をとるグループで [ストレス] 群 (対照群) と呼ぶことにします。もう一方のグループでは、気づかれぬ程度の低い濃度でラベンダーの香りを、就寝5分前から翌朝目覚めるまで実験室内に送り込みました。こちらは、[ストレス+ラベンダー] 群 (実験群) と呼ぶことにします。

睡眠の内容を両群で比較してみました (図Ⅲ-15)。全睡眠時間中に占める深い睡眠 (徐波睡眠) の時間が [ストレス+ラベンダー] 群で大きくなっています。睡眠中に目覚めていた時間 (覚醒時間) は、[ストレス+ラベ

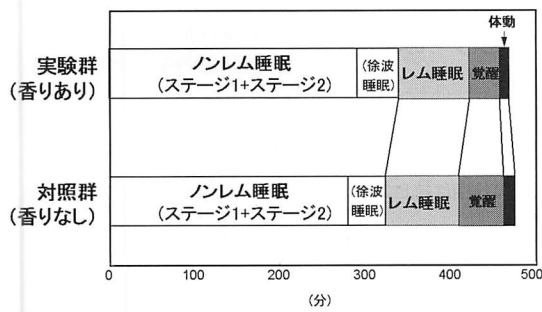


睡眠時の香り環境を工夫することで、ストレスを受けた人の睡眠中のストレス反応を軽減することはできないか？

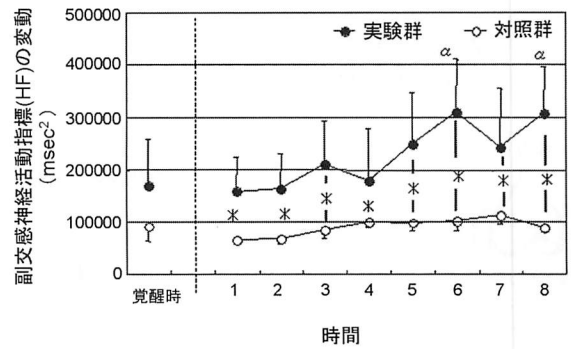
#### 【実験】

男子大学生を被験者にした。脳波や心電図を測定されながら、実験室のベッドで眠る (ストレス負荷)。被験者が気付かない程度のラベンダーの香りをベッドサイドに送り込む。

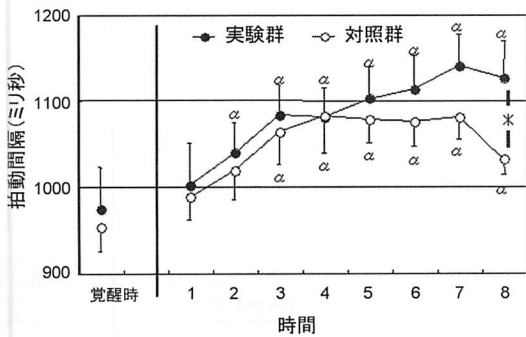
図Ⅲ-14 快眠のための香りの利用



図Ⅲ-15 ストレス負荷時の睡眠に及ぼすラベンダーの効果



図Ⅲ-17 睡眠中の心臓副交感神経活動に及ぼすラベンダーの効果



図Ⅲ-16 睡眠中の拍動間隔に及ぼすラベンダーの効果

ラベンダー] 群で少なくなっています。つまり、[ストレス+ラベンダー] 群では、ストレスを負荷されていたにもかかわらず、深い睡眠が得られ、睡眠中に覚醒している時間も少なかったという結論になります。ラベンダーの香りが、ストレスを負荷されて眠る人の睡眠の質を高めたと言えます。

睡眠中の心臓の拍動間隔の時間経過を、[ストレス] 群 (対照群) と [ストレス+ラベンダー] 群で比べてみました (図Ⅲ-16)。図Ⅲ-16の縦軸に示しているのが拍動間隔です。拍動間隔が大きくなれば心拍数は減少する、逆に拍動間隔が小さくなれば心拍数は増加することを示しています。[ストレス] 群では、寝入ってから4時間目までは拍動間隔が増加 (心拍数は減少) を続けていましたが、それ以後は変化がありませんでした。一方、[ストレス+ラベンダー] 群では、睡眠中の拍動間隔は時間経過につれて増加する (心拍数は減少する) していました。この変化パターンは、ストレス負荷の無い状態で睡眠をとる時のパターンと同じです。

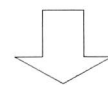
心臓の拍動間隔の周波数組成を、高速フーリエ解析という手法によって分析することで、心臓の働きを調節する交感神経と副交感神経 (迷走神経) の活動を間接的に知ることができます。心臓交感神経活動が高まると拍動間隔は短縮 (心拍数は増加) し、心臓副交感神経活動が高まれば拍動間隔は延長 (心拍数は減少) します。睡眠

中の心臓副交感神経の活動を、[ストレス] 群 (対照群) と [ストレス+ラベンダー] 群 (実験群) とで比較してみました (図Ⅲ-17)。図Ⅲ17の縦軸は、心臓副交感神経活動の指標 (HF) を示しています。[ストレス] 群では、睡眠中の副交感神経活動にほとんど変化は見られず、活動レベルも就寝前と変わりはありませんでした。一方、[ストレス+ラベンダー] 群では、心臓副交感神経の活動は時間経過とともに亢進していきました。[ストレス+ラベンダー] 群で、睡眠中の拍動間隔が持続的に延長 (心拍数が持続的に減少) していった (図Ⅲ-16) の背景には、心臓副交感神経活動の増加があったことがわかります。このように、[ストレス+ラベンダー] 群では、心臓副交感神経活動もストレス負荷の無い状態で眠る場合と同じパターンになっていました。

わたしたちの実験から、ラベンダーの香りはストレスを抱えて眠る人の睡眠の質を改善する効果を持っていることがわかりました (図Ⅲ-18)。

ラベンダーの香りを送り込んだグループでは……

1. 睡眠中の心拍間隔がストレスなしの睡眠時と同様に延長した (心拍数の低下)
2. 心臓の副交感神経活動が増加していた (心拍数低下の理由)



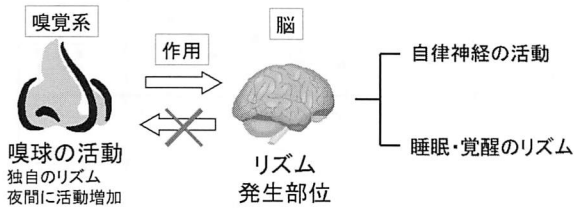
ストレスを負荷されているにもかかわらず、  
睡眠中の心拍数が低下した  
(心発作のリスク低下)

図Ⅲ-18 睡眠構造と睡眠中の自律神経活動に及ぼすラベンダーの効果

#### バイオリズムと香り

わたしたちが実験に用いたラベンダーの香りは、被験者が気づかない程度の薄い濃度でした。このような薄い濃度のラベンダーが、なぜ図Ⅲ-15~17に示したよ

香りに気付かずに眠っている人に  
香りが作用するのはなぜか？



Granados-Fuentes et al., J. Neurosci. 26: 12219-12225, 2006.

図Ⅲ-19 嗅球の活動とバイオリズム

うに明確な効果を睡眠の構造や睡眠中の自律神経活動に及ぼしたのか、わたしたちは考えあぐねていました。ところが実験報告をまとめている内に、香りがバイオリズムに影響する可能性を示唆する論文が発表されました (Granados-Fuentes et al., Journal of Neuroscience 26 : 12219-12225, 2006)。香りの情報を脳に伝える感覚神経をまとめて嗅覚系と言います。嗅覚系の一部に嗅球と呼ばれる部位があります。嗅球の活動は夜間に活発になるというリズムを持っています (図Ⅲ-19)。この嗅球のリズムは、今日のシンポジウムで話題になってきた脳内の視交叉上核で作られ、独自のバイオリズムとは異なる独自のものであり、嗅球の活動は視交叉上核を中心とした脳内のバイオリズム発生部位に影響を与えるが、逆に脳で発生するバイオリズムの影響を受けないということが示されたのです。このことから考えると、睡眠中に与えたわずかな香りが嗅球を介して脳のバイオリズム発生部位に伝えられ、睡眠の構造や睡眠中の自律神経活動に影響を及ぼした可能性が出て来ます。

この可能性を支持する動物実験の結果も報告されています (Shen et al., Neuroscience Letters 383 : 188-193, 2005 ; Tanida et al., Neuroscience Letters 398 : 156-160, 2006)。ラベンダーの香りをラット (白ネズミ) に吸入させると、交感神経活動が抑制され、副交感神経活動が亢進します (図Ⅲ-20)。このようなラベンダーの効果は、嗅覚細胞を働かせなくした動物では現れません。また、視交叉上核を摘出すると、ラベンダーの効果は消失してしまいます。このような動物実験の結果を見ると、ラベンダーが視交叉上核を中心としたバイオリズムの形成部位に影響することは確かであると思えます。そうすると、ストレスによって引き起こされた睡眠構造の劣化や睡眠中の自律神経活動の乱れが、ラベンダーによって改善された理由が理解できます。

睡眠中の香り環境の影響は予想外に大きいことがわかりました。香り環境を工夫することで、睡眠の質を向上させることができます (図Ⅲ-21)。

ラベンダーの吸入 → 交感神経活動の抑制  
副交感神経活動の亢進

- 1) この作用は嗅覚阻害により消失する。
- 2) この作用は抗ヒスタミン剤 (H<sub>3</sub>-blocker) の投与で消失する。
- 3) この作用は視交叉上核を摘出すると消失する。

Shen et al., Neurosci. Lett. 383: 188-193, 2005.  
Tanida et al., Neurosci. Lett. 398: 155-160, 2006

図Ⅲ-20 ラベンダー吸入の効果 (動物実験)

睡眠中の香り環境の効果は大きい



香り環境に留意することで、睡眠の質を  
向上させることができる。

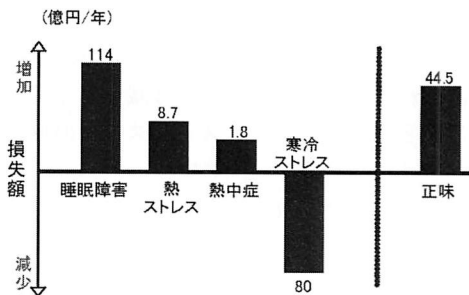
- 心を静める効果 (鎮静効果) のある香りを試してみる。
- 光環境や温熱の利用と組み合わせてみる。

図Ⅲ-21 睡眠の質と香り環境

地球温暖化と睡眠の質

地球温暖化が進行した場合に予想される健康被害とそれによる経済損失を、東京23区について試算したデータが、2008年に産業技術総合研究所から発表されました (図Ⅲ-22)。このデータでは、1年を通じて夜中の0時の気温が1℃上昇した場合が仮定されています。睡眠障害に起因する健康被害によりもたらされる経済損失は、年間114億円と試算されています。さらに、熱ストレスにより8.7億円、熱中症により1.8億円の経済損失が生じると予想されています。一方、気温上昇による寒冷ストレスの減少は、80億円の経済利得をもたら

気温上昇による健康被害 (東京23区)



午前0時の気温が1℃上昇した場合の予測 (産業技術総合研究所, 2008)

図Ⅲ-22 地球温暖化と睡眠

すと予想されます。そこで、経済利得を差し引いた正味の経済損失は、年間44.5億円となります。

図Ⅲ-22からわかるように、経済損失の大部分は睡眠障害に起因しています。したがって、睡眠障害を減らすことは経済損失を大きく減らすことになります。例えば、睡眠障害による経済損失を30%減らすと、損失額は80億円になります。80億円の経済損失は、寒冷ストレスの減少による経済利得80億円と相殺されてしまいます。そうすると、正味の経済損失は44.5億円の4分の1まで縮小する計算になります。睡眠障害が減れば、熱中症の発生率も減りますから、経済損失はもっと小さくなるかもしれません。

わたしたちの将来のためにも、睡眠の質の維持・向上を目指すことが大変重要であると考えます。

## Rhythms of Autonomic Nervous Activities during Sleep in Humans Exposed to Stress

Masanori Nagai  
(Yamanashi Institute of Environmental Sciences)

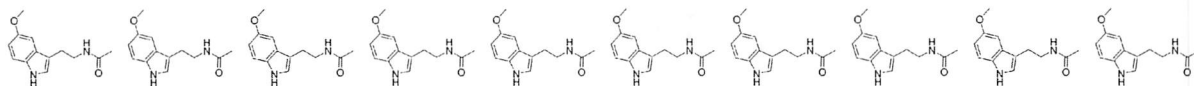
Surveys on sleep carried out by the National Institute of Health of Japan in 1997 and 2000 have shown that the sleep time is significantly shortened in these 3 years over all Japanese generations and more than 50% of Japanese feel their sleep insufficient (Table). Shortening of the sleep time deteriorates the quality of sleep and causes mental and physical degradation and finally a social loss as well. Responding to these facts, the Science Council of Japan has proposed a motion to advance researches on sleep in 2002.

To improve the quality of sleep, shortening the onset of sleep, deepening the sleep, and decreasing the time of waking during sleep are expected. The disruption of the activity pattern of autonomic neurons in the heart is a cause of heart attack during sleep, therefore, to keep the activity pattern of sympathetic and parasympathetic neurons in the heart is also important. In humans exposed to stress, the activity of parasympathetic neurons in the heart does not increase during sleep. Consequently the heart rate does not decrease, either.

Inhalation of the odor of lavender is generally accepted to be a psychological sedative. We examined whether the odor of lavender, with sub-threshold concentration, ameliorated the effects of stress on the quality of sleep and cardiac functions during sleep. Participants were divided into two groups, those slept with stress (STRESS) and with stress and lavender (STRESS+LAV). In STRESS+LAV, the total time of deep sleep (slow wave sleep) was longer and the time of waking during sleep was less frequent than in STRESS. Therefore, lavender improved the quality of sleep in humans with stress. During normal sleep, the heart rate continuously decreases concomitant with the increase in parasympathetic nervous activity in the heart. However, in STRESS, these changes in the heart rate and cardiac parasympathetic activity were not observed. During sleep in STRESS+LAV, the heart rate decreased as in normal sleep without stress. The normal pattern of autonomic nervous activities, i.e. the increase in parasympathetic and decrease in sympathetic nervous activity, was confirmed in STRESS+LAV. Results show that inhalation of the odor of lavender ameliorates the influence of stress on the quality of sleep and autonomic

nervous activities during sleep in humans. Results of animal studies have recently shown that stimulations of olfactory neurons affect the activities of brain regions in which biorhythms for sleep-wake cycle and autonomic nervous activities are generated.





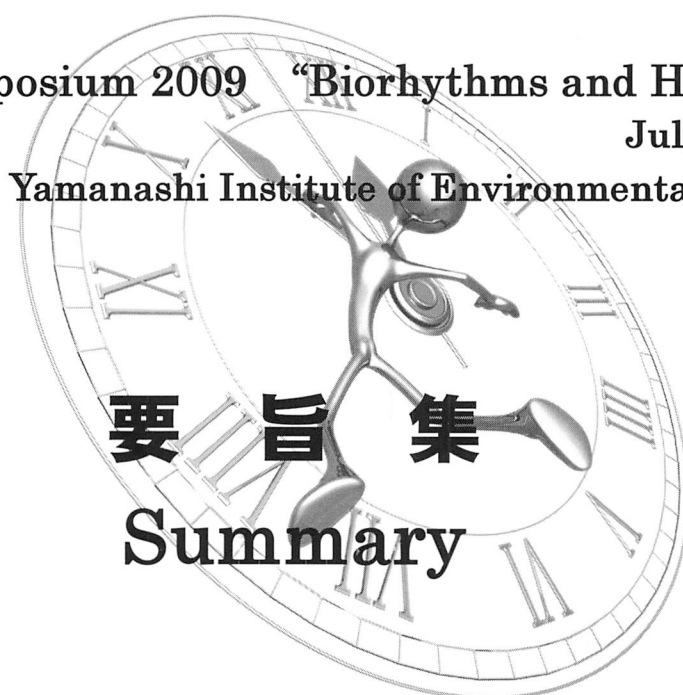
## 山梨県環境科学研究所国際シンポジウム 2009

### 「バイオリズムと健康」

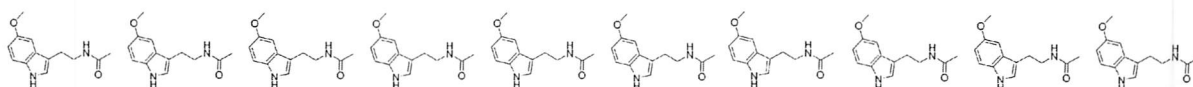
平成 21 年 7 月 25 日 (土)

山梨県環境科学研究所

YIES Symposium 2009 “Biorhythms and Health”  
July 25, 2009  
Yamanashi Institute of Environmental Sciences



昼夜、四季など自然にもリズムがあるように、人の体の働きにもリズムがあります。体のリズムを司っているのは、脳内の生理活性物質です。これらの生理活性物質の内、睡眠や覚醒のリズムを司り、さらに近年では寿命の長さにも影響を与えると言われる脳内メラトニンについて、その生理作用や心理作用を長年研究し顕著な業績を挙げているジャック・ファルコン博士に基調講演をお願いします。さらに、メラトニンの抗加齢作用や睡眠中の自律神経リズムとストレスとの関係などについて、関連する分野の最新の研究成果を紹介します。



## － プログラム －

開会の辞：13：00

### 【第一部】

座長：山梨県環境科学研究所特別研究員 永井 正則

「バイオリズムとメラトニン」 (13:05～14:45)

アラゴ研究所副所長 ジャック・ファルコン (フランス)

討論 (14:45～14:50)

休憩 (14:50～15:00)

### 【第二部】

座長：健康科学大学教授 鈴木 敦子

「メラトニンとアンチエイジング」 (15:00～15:50)

東京医科歯科大学教授 服部 淳彦

「睡眠中の自律神経のリズムとストレス」 (15:50～16:40)

山梨県環境科学研究所特別研究員 永井 正則

総合討論 (16:40～17:00)

閉会の辞：17:00

— program —

Opening Remarks: 13:00

【 Session 1 】

Chairperson: Dr. Masanori Nagai (Yamanashi Institute of Environmental  
Sciences)

Biorhythms and Melatonin (13:05~14:45)

Dr Jack Falcón (Laboratoire Aragó, Banyuls-sur-Mer, France)

Discussion (14:45~14:50)

Tea Break (14:50~15:00)

【 Session 2 】

Chairperson: Prof. Atsuko Suzuki (Health Science University, Japan)

Melatonin and Anti-Aging (15:00~15:50)

Prof. Atsuhiko Hattori (Tokyo Medical and Dental University, Japan)

Rhythms of Autonomic Nervous Activities during Sleep in Humans Exposed  
to Stress (15:50~16:40)

Dr. Masanori Nagai (YIES, Japan)

General Discussion (16:40~17:00)

Closing Remarks: 17:00

山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2009実行委員会委員

所 属	職 名	氏 名	備 考
山梨県環境科学研究所	副 所 長	橘田 和正	委 員 長
山梨県環境科学研究所	特別研究員	永井 正則	副委員長
山梨県環境科学研究所	研究管理幹	瀬子 義幸	委 員
山梨県環境科学研究所	研 究 員	宇野 忠	委 員
山梨県環境科学研究所	課 長	根本 豊	事務局長
山梨県環境科学研究所	非常勤嘱託	石田 光男	事務局員
山梨得環境科学研究所	非常勤嘱託	十二村桂樹	事務局員
山梨県環境科学研究所	臨 時 職 員	齋藤 順子	事務局員
山梨県環境科学研究所	臨 時 職 員	外川 雅子	事務局員

C-01-2010

---

---

山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2009  
報告書

バイオリズムと健康

2010年3月発行

編集・発行

山梨県環境科学研究所

国際シンポジウム2009実行委員会

〒403-0005 山梨県富士吉田市上吉田字剣丸尾5597-1

電話：0555-72-6211

FAX：0555-72-6204

<http://www.yies.pref.yamanashi.jp/>

印刷 株式会社ヨネヤ

---

---



この印刷物は大豆油インキで印刷しました。

再生紙を使用しております。





