

# 時差調節のための高照度光をもちいた コンディショニング

北海道大学 本間 研一

(共同研究者) 同 本間 さと

同 宮崎 俊彦

## Conditioning Under Jet Lag : Acceleration of Reentrainment by Bright Light

by

Ken-ichi Honma, Sato Honma, Toshikiko Miyazaki

*Department of Physiology, Hokkaido University School of Medicine*

### ABSTRACT

Nine male subjects were subjected to jet-flight simulation experiments, and their circadian rhythms in sleep, body temperature and plasma melatonin level were determined. Performance test was also carried out. On the first three days, the subjects went to bed at 24 : 00 h and woke up at 8 : 00 h. On the fourth day, they stayed up one night and since then they went to bed at 16 : 00 h and woke up at 24 : 00 h, namely their sleep schedule was phase-advanced by 8 hours.

In one experiment, after the change in sleep schedule bright light of about 5,000 lx was applied in the subjective morning in order to facilitate a phase-advance shift of the circadian rhythms. As a result, the reentrainment of circadian rhythms was accelerated significantly by the bright light application. And the scores of performance test was increased by bright light. The findings indicate that bright light application at an appropriate time of day may alleviate the jet-lag syndrome by facilitating the reentrainment of circadian rhythm.

## 要 旨

健康成人男子9名を対象に、時差飛行のシュミレーション実験を行い、睡眠、体温、血中メラトニンの24時間リズム、および作業能を測定し、生体リズムの再同調に及ぼす高照度光照射の効果を検討した。24時から8時までを就眠時刻とするスケジュールを3日とった後、一夜の徹夜をはさんで、就眠時刻を8時間前進させ、16時から24時まで就眠時刻とした。高照度光照射は、位相反応曲線に基づき、最大の位相前進反応が期待される主観的朝に行った。

その結果、高照度光の照射を行わなかった実験では、就眠スケジュール前進後10日過ぎても、生体リズムの再同調は完了しなかった。これに対し、高照度光の照射を行った実験では、生体リズムの再同調は10日前後で修了した。また、作業能率は高照度光照射を行った実験で高かった。以上の結果は、高照度光照射を適切な時刻を行うことによって、時差調節が可能であることを示している。

### 1. 研究目的

海外で行われる運動競技に参加する場合、時差による体調の不全をいかに克服するかが大きな問題となる。不眠や昼間の眠気、全身倦怠や食欲不振を主症状とする、いわゆる「時差ぼけ」は、個人の体内時計と現地時刻に合わせた睡眠覚醒スケジュールとの脱同調から生じる状態であり、時差ぼけのために選手の能力が十分に発揮できなかったり、重要な交渉で決定的な過ちを犯した例は枚挙にいとまがない<sup>1)</sup>。

時差ぼけは体内時計が現地時刻に再同調するまで続き、時差ぼけが完全に消失するには1～2週間かかる。したがって、時差ぼけ対策としては、競技開始の1～2週間前に現地に入り、時差ぼけを解消してから競技に臨むか、あるいは体内時計の再同調を促進させ、時差ぼけを早期に解消する  
デサントスポーツ科学 Vol.14

方法が考えられる。経済的に余裕がある場合は前者の方法で問題はないが、そうでない場合は体内時計の再同調を促進させる方法がとられる。

これまで、多くの研究者によって時差ぼけ克服の方法が提唱されてきたが、体内時計の特性を利用した合理的方法で、実験的にも効果が証明されているものはほとんどない。

本研究の目的は、体内時計の再同調を人為的に促進させ、時差調節を速やかに完了させるために、ヒト体内時計の強力な同調因子である高照度光を用いた、時差ぼけ抑制プログラムを開発することにある。この目的を達成するために、成人健康男子を対象とし、住居型隔離実験施設を用いて8時間の時差飛行シュミレーション実験を行い、睡眠覚醒リズム、直腸温リズム、血漿メラトニンリズムの生体リズムを経時的に測定して、その再同調速度に対する高照度光の効果をみるとともに、作業能力等の精神運動機能に及ぼす影響を検討した。得られた結果から、再同調促進のためのプログラムを考案した。

### 2. 実験方法

#### 2.1 実験対象

被検者は健康成人男性(20～24歳)9名で、全員北大医学部の学生である。

#### 2.2 実験環境

時差シュミレーション実験は、外部環境(昼夜変化、騒音)から隔離された住居型隔離実験室で行った<sup>2)</sup>。実験室は遮光防音された居室(約22平米)と自然光が入る操作室からなり、室温湿度はそれぞれ $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、40～60%に維持した。居室には被検者が自由に点灯消灯できる通常の人工照明(200～500ルクス)のほかに、被検者の自由にならない高照度光照明装置が天井に備えられている。高照度光点灯時は、居室の照度は4,000～6,000ルクスとなる。居室には、台所、トイレ、シャワーコーナーが据え付けられているほか、寝

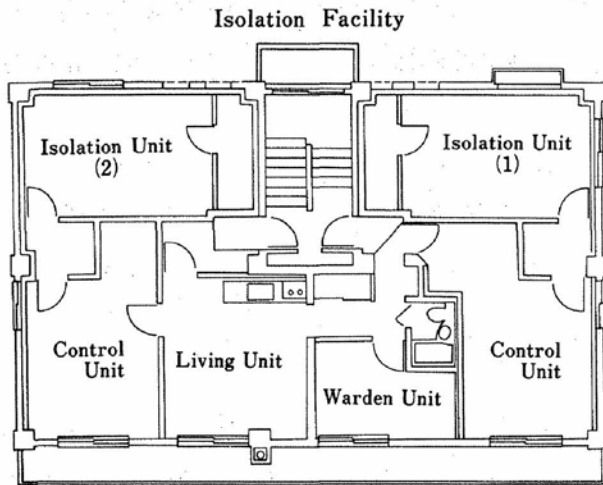


図1 住居型隔離実験施設の平面図

台、勉強机、椅子、タンス、冷蔵庫、各種調理用具、CDプレーヤ、ビデオ再生装置が備えられており、被検者が不自由なく生活できるようになっている(図1)。

実験室には居室、操作室が2室ずつあり、2名の被検者を同時に検査することができる。操作室の南に面した壁には大きな窓があり、自然光が入る。室内には約300ルクスの人工照明が備えられているが、昼間は自然光が入るため部屋の照度は500～5,000ルクスとなる。

### 2.3 実験デザイン

時差シミュレーション実験は、被検者1名につき2～8月の間隔をおいて2回行った。被検者には、実験開始1週間前より就眠時刻を午後12時とし、遅くとも午前8時には起床するように指示した。実験第1日目～第3日目は基準日とし、被検者には午前8時までに起床、午後12時に就眠する睡眠覚醒スケジュールを守らせた。昼寝は禁止した。基準日には被検者は、居室から出て自然光に当たることを許可した。1日の食事量は2,500 kcalとし、このほか飲料水、嗜好品などを適宜取らせた。午前8時から9時までに朝食、午前12時から午後2時までに昼食、午後6時から8時までに夕食を取らせ、午前9時～12時、午後2時～5時の各3時間は実験助手3名と談話や

ゲーム等で過ごさせた(社会的同調因子の負荷)。

実験第4日目は徹夜とし、午後4時まで睡眠させなかった。この日から睡眠時間帯を午後4時から午後12までとし、睡眠覚醒スケジュールを8時間前進させた。また同様に、社会的同調因子の負荷も午前1時～4時、午前6時～9時の各3時間とし、それに合わせて食事時間も8時間前進させた。またこの日から被検者が自然光に当たることを禁じた。

新しい睡眠覚醒スケジュールは、実験終了の第15日目まで続けた。実験期間中、被検者はいつでも時刻を知ることができたが、新しい睡眠覚醒スケジュールでの時刻は、地方時間から8時間前進させたものとした。

2回の時差シミュレーション実験のうち、1回は社会的同調因子のみを負荷し、ほかの1回は社会的同調因子負荷のほかに、高照度光を1日3時間主観的朝に照射した。高照度光照射は第4日目から行い、第4日目は午前7時～10時に、第5日目は午前4時～7時に、第6日目から実験終了日までは午前1時～4時に行った(図2左)。

## 2.4 生体リズムの測定および解析

### 2.4.1 睡眠覚醒リズム

指定された睡眠時間帯に覚醒していた時間を測定することにより、実際の睡眠時間を測定した。また睡眠ポリグラフを記録し、定法にしたがい睡眠構造を解析した<sup>3)</sup>。

### 2.4.2 深部体温リズム

実験期間中、直腸温を有線サーミスターにより持続的に測定し、30秒ごとに記録した。直腸温プローブは排便時とシャワー使用時を除いて常に装着させた。直腸温リズムの解析は、24時間の時系列データを最小自乗法でコサイン曲線に当てはめ、最適コサイン曲線のパラメータをリズム特性と見なした<sup>4)</sup>。

### 2.4.3 血漿メラトニンリズム

前腕皮静脈中に留置カテーテルを慢性的に挿入

し、1時間ごとの採血を24時間行い、血漿中に含まれるメラトニンをRIAで測定した<sup>5)</sup>。メラトニンリズムの測定は、基準日に1回、新しい睡眠覚醒スケジュールでは2日ごとに3回行った。メラトニンリズムの位相は、主観的昼の最低値の2倍を越えた時刻を、メラトニンピークの開始位相と

した。またリズムの振幅は、主観的昼の最低値と主観的夜の重高値の差とした。

#### 2.4.4 作業能リズム

覚醒時間帯のみ、2時間ごとに作業能を測定した。作業能力は、2分間の間に1桁のたし算をどれだけ正確に行えるかで評価した。問題はコン

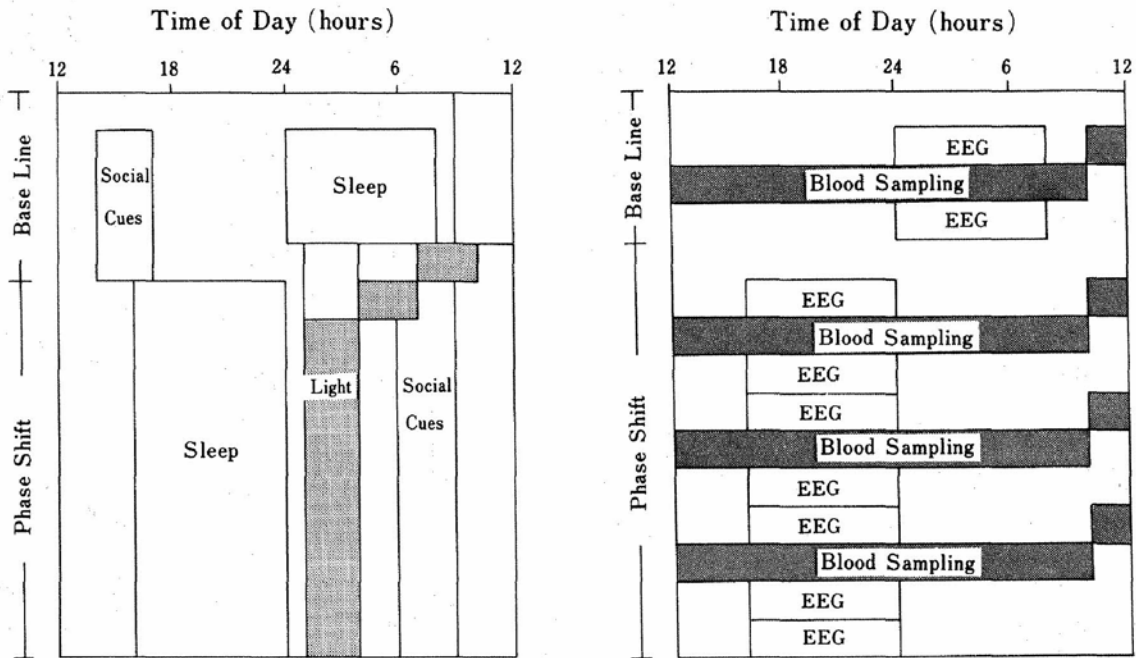


図2 実験デザイン

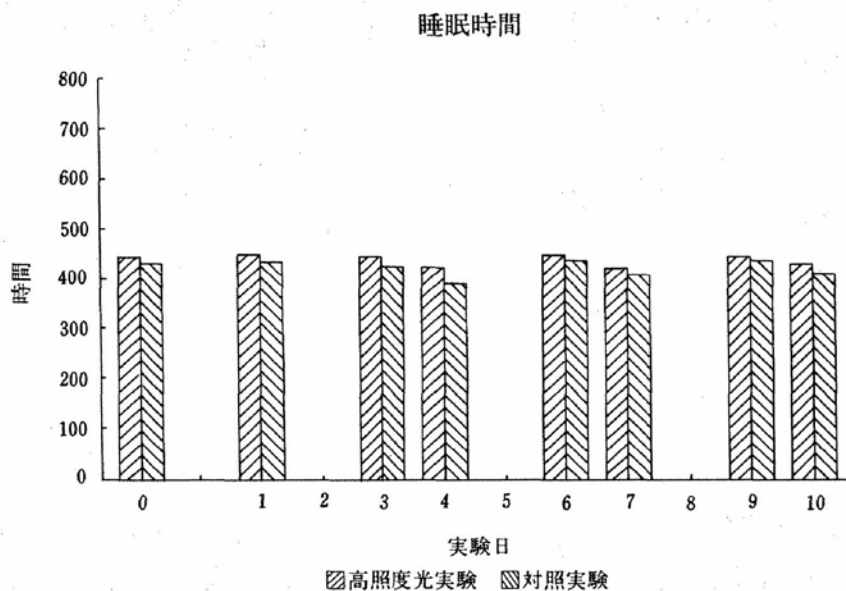


図3 睡眠スケジュール変更前後の睡眠時間  
横軸の実験日はスケジュール変更後のもので、0日は基準日をあらわす。

ピュータ・ディスプレイに自動的にあらわれ、被検者が解答するとその正誤にかかわらず、ただちにつぎの問題が提示される。解答数と正解率で作業能力を判定した。

生体リズムの測定スケジュールを図2右に示す。

### 2.5 統計学的解析

生体リズムの再同調に及ぼす高照度光照射の効果は、2回の実験の各実験日におけるリズム位相の差を、Wilcoxonの符号つき順位検定法で解析し、両側検定で危険率5%以下の場合、有意差ありと判定した。

## 3. 実験結果

### 3.1 睡眠覚醒リズム

図3は時差飛行シュミレーション実験における睡眠時間を示したものである。睡眠時間は、高照度光を照射しない実験で少ない傾向が見られたが有意差はなかった。

### 3.2 直腸温リズム

図4はある被検者の全実験期間の直腸温リズムを示したものである。この被検者では、社会的同調因子のみの実験では、新しい睡眠覚醒スケジュールに移行した直後に、直腸温リズムが平坦化して、睡眠中も覚醒中もほぼ同じ体温となった。リズムの平坦化は、移行後4日間続いた。一方、高照度光を暴露した実験では、直腸温リズムの平坦化はみられなかった。また、直腸温リズムの最低値位相は、高照度照射でより早く新しい睡眠覚醒スケジュールに再同調した。

表1に直腸温リズムの解析結果を示す。被検者9名中、7名の直腸温リズムは、位相前進して(順向性)新しいスケジュールに再同調したが、2名の直腸温リズムは、位相後退して(逆行性)再同調した。この表には、順向性再同調を示した7名の平均値が示されている。

頂値位相は、移行後5日目と10日目で高照度

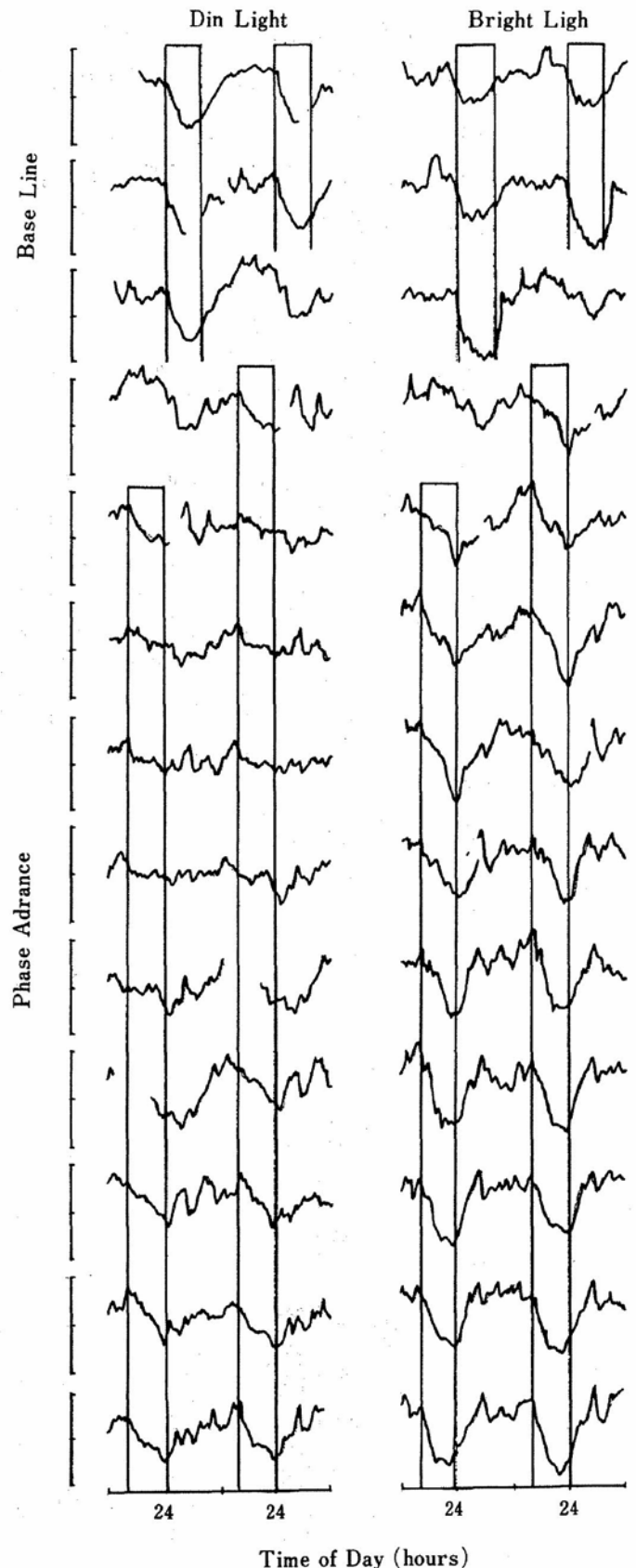


図4 ある被検者における直腸温リズムの推移(縦のコラムは睡眠時間帯を示す。)

表1 コサイン曲線に当てはめた直腸温リズムの頂値位相(時間)と振幅(°C) B.L.は基準日、S.U.は徹夜日を示す。

位相	対 照		高照度光		
	mean	S.D.	mean	S.D.	
B.L.	17.32	0.68	17.19	0.65	
S.U.	16.58	4.74	15.33	6.88	
AD1	11.50	1.98	12.68	3.56	
AD2	13.35	4.19	11.46	3.74	
AD3	11.78	1.84	11.02	2.35	
AD4	12.78	3.18	10.30	1.67	
AD5	12.02	1.79	9.68	0.89	P<0.05
AD6	11.79	1.75	9.60	1.23	
AD7	10.68	1.35	9.40	1.17	
AD8	11.04	2.03	9.30	0.65	
AD9	10.66	1.18	9.41	1.26	
AD10	10.55	1.22	9.24	1.60	P<0.01

振幅	mean	S.D.	mean	S.D.
B.L.	0.74	0.12	0.79	0.12
S.U.	0.37	0.20	0.34	0.09
AD1	0.46	0.18	0.53	0.11
AD2	0.38	0.28	0.40	0.17
AD3	0.42	0.15	0.46	0.26
AD4	0.47	0.26	0.55	0.15
AD5	0.44	0.21	0.55	0.10
AD6	0.57	0.21	0.67	0.16
AD7	0.57	0.24	0.63	0.15
AD8	0.48	0.15	0.54	0.16
AD9	0.68	0.21	0.65	0.12
AD10	0.56	0.27	0.63	0.26

光照射を行った実験で有意に前進しており、主観的朝の高照度光が、直腸温リズムの再同調を促進したことを示している。

一方、リズム振幅に関しては、両実験においてスケジュールシフト後、数日間有意に減少したが、2つの実験で統計学的な有意差はなかった。

### 3.3 血漿メラトニンリズム

図5に一被検者の血漿メラトニンリズムを示す。基準日の血漿メラトニンは、睡眠時間帯に高値を示す顕著な24時間リズムを示すが、新しい

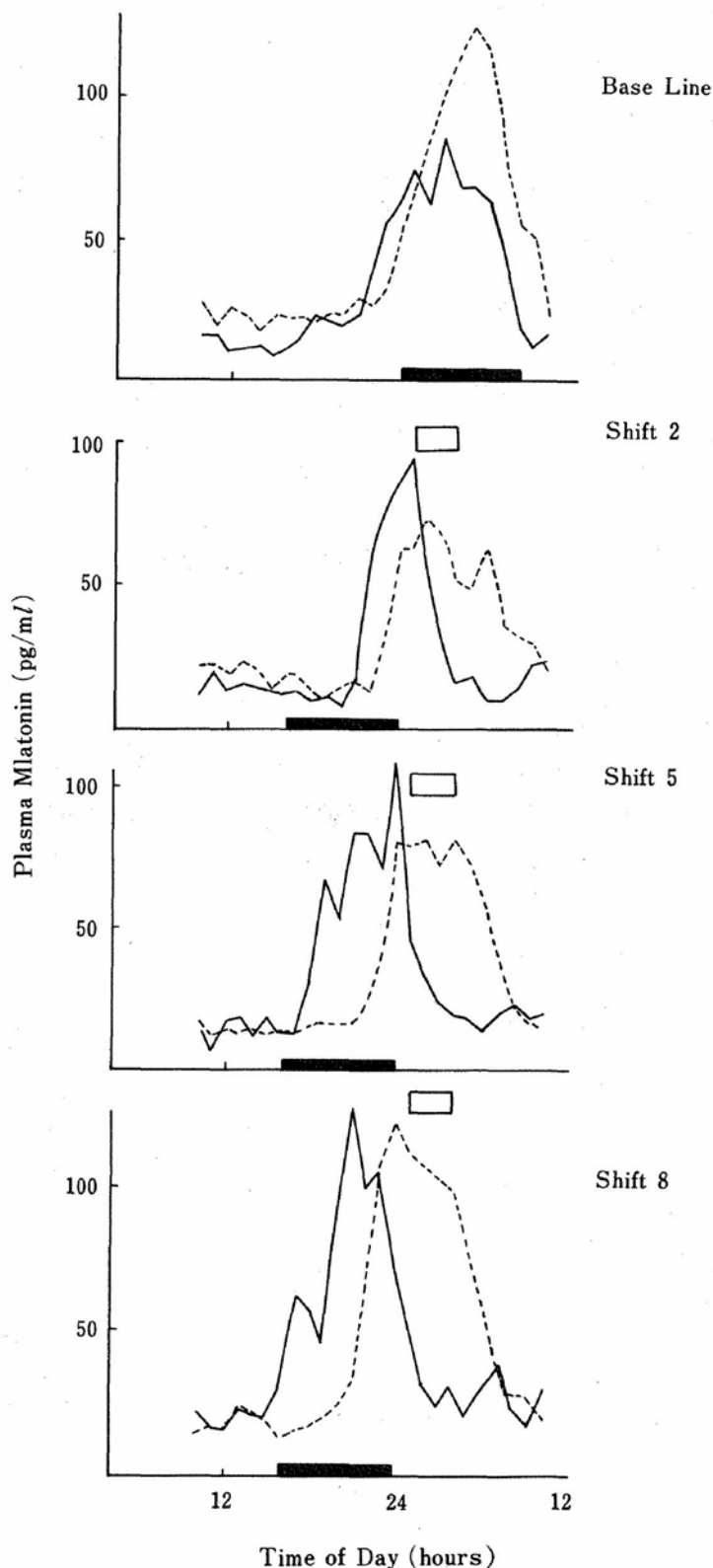


図5 ある被検者における血漿メラトニンリズムの推移 ———は高照度光照射実験の成績、-----は社会的同調因子のみの実験成績をあらわす。図中のコラムは高照度光照射時間帯を、横軸上の太線は睡眠時間帯を示す。

睡眠覚醒スケジュールに移行直後は、依然として移行前の睡眠時間帯にピークがみられ、その後位相前進して、新しい睡眠時間帯へ再同調していった。しかし、社会的同調因子のみ与えた実験では、移行後8日たってもメラトニンリズムのピークは、数時間しか位相前進しなかった。それに対し、高照度光を照射した実験では、移行後8日目にはほぼ新しい睡眠時間帯への再同調を完了した。

表2は、順向性再同調を示した7名におけるメラトニンリズム立ち上がり位相、およびリズム振幅、水準の変化をまとめたものである。新しいスケジュールに移行して5日目と8日目のメラトニンリズムの位相は、高照度光照射を行った実験で有意に前進していた。

一方、リズム振幅は、高照度光照射を行った実験でのみ、2日目と5日目で基準日のリズム振幅よりも有意に低下していた。また、リズム水準は社会的同調因子のみの実験では、2日目に、高照度光を照射した実験では、2日目と5日目に基準日に比べ有意に低下していた。

### 3.4 作業能リズム

図6に、一被検者の作業能リズムを示す。この

被検者では、作業能率は午前中と昼食後に低く、午後に高い。1日9回の試行における平均正答率は、高照度光照射を行わなかった実験で、新しい睡眠スケジュールに移行直後大きく低下した。ほかの多くの被験者でも同様の傾向が認められたが、作業能率が低下しなかった被験者もいた。

表2 血漿メラトニンリズムの立ち上がり位相シフト(時間)と振幅 (pg/ml), および水準 (pg/ml)

位相	対照			高照度光		
	mean	S.D.		mean	S.D.	
Ad2	0.96	0.87		2.29	1.93	n.s.
Ad5	1.77	2.29		4.26	2.04	<0.05
Ad8	4.02	1.42		6.77	1.78	<0.01

振幅	対照			高照度光		
	mean	S.D.		mean	S.D.	
Ad2	110.61	52.52	n.s.	72.43	11.39	<0.01
Ad5	96.74	39.09	n.s.	72.24	15.30	<0.01
Ad8	101.57	29.03	n.s.	78.46	26.78	n.s.

水準	対照			高照度光		
	mean	S.D.		mean	S.D.	
Ad2	81.82	9.81	<0.01	72.43	11.39	0.01
Ad5	88.62	24.13	n.s.	72.24	15.30	0.01
Ad8	82.81	33.83	n.s.	78.46	26.78	n.s.

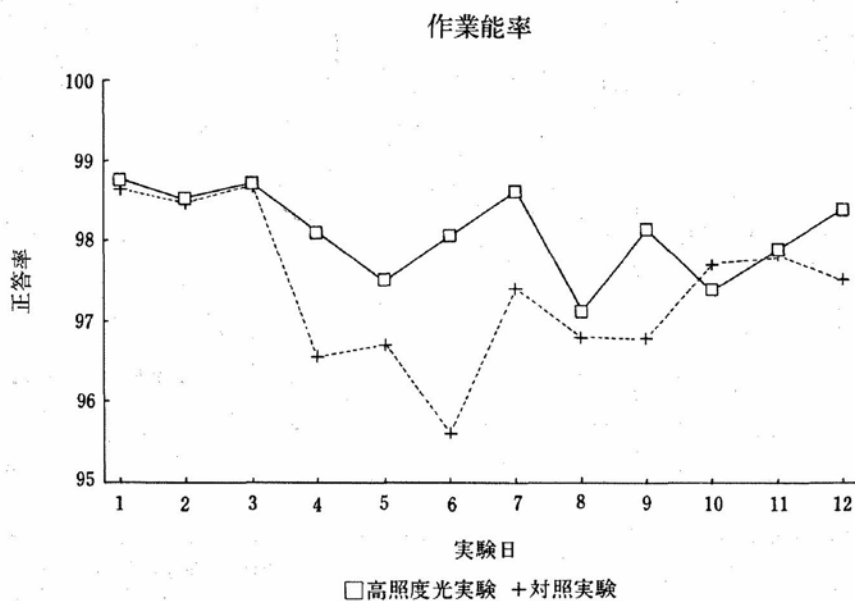


図6 ある被検者における作業能率(正答率)の推移(1日の平均値であらわす。)

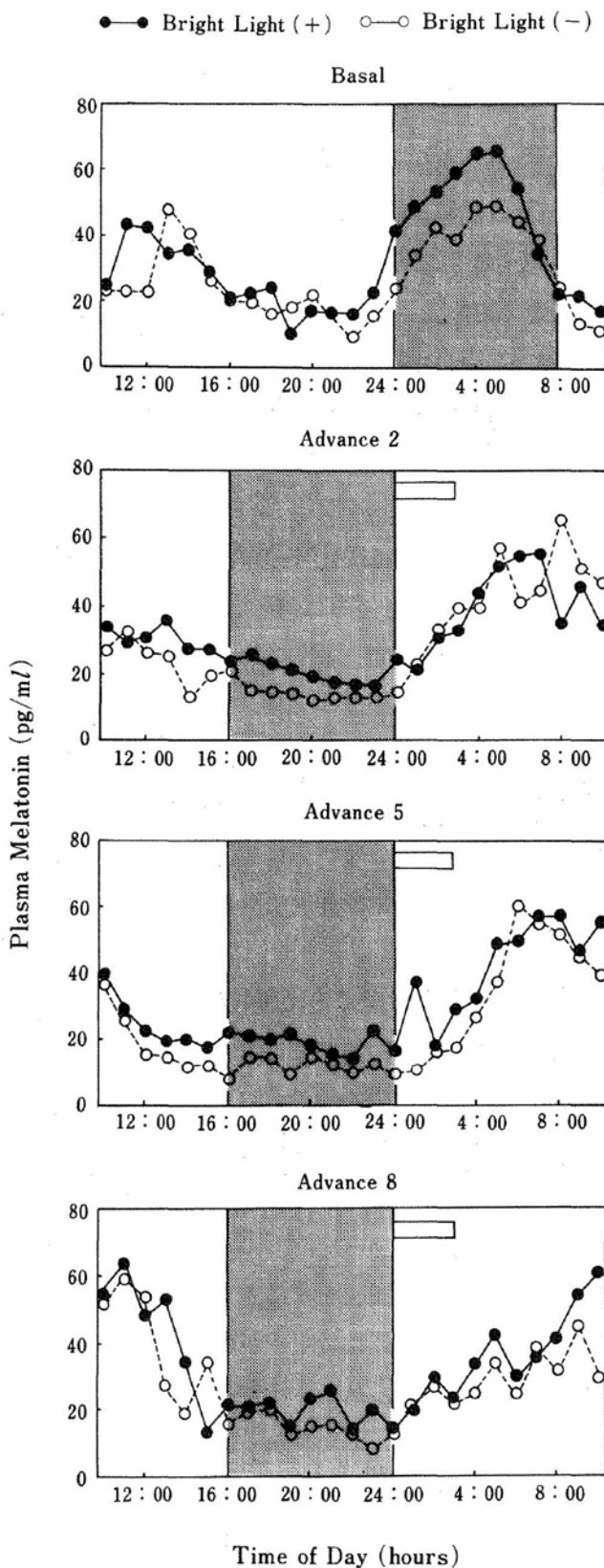


図7 逆行性再同調を示した一被検者の血漿メラトニンリズムの推移(図中、網掛コラムは睡眠時間帯を、横コラムは高照度光照射時間帯を示す。

### 3.5 逆行性再同調リズム

9名の被検者のうち、2名において逆行性再同調が認められた。図7に、その1名の血漿メラトニンリズムを示す。この被検者では、高照度光照射の有無にかかわらず、メラトニンリズムは新しい睡眠スケジュールに移行後、位相後退を示し、移行後8日目には、リズム位相は地方時刻の正午に位置していた。

### 4. 考 察

時差ぼけは、体内時計が現地の昼夜変化に再同調するまでの間、体内時計に規定された24時間リズムと一致しない生活スケジュールをとるためにあらわれる。したがって、時差ぼけを避ける、あるいは最小限に抑える方法としては、体内時計と現地の昼夜変化(生活スケジュール)との矛盾を早期に解消するか(原因療法)、薬物等で時差ぼけ症状を軽減するか(対象療法)の2つが考えられる。

原因療法の1つには、現地の時刻に合わせて睡眠を取るのではなく、体内時計の再同調に合わせて睡眠時刻を徐々にずらしていく方法がある。しかしこの方法では、体内時計が再同調するまでの1~2週間は、現地の社会的スケジュールと一致しない生活を送らなければならず、現実的とは言えない。他の1つは、体内時計の現地時刻への再同調をなんらかの方法で促進させる方法である。フリーランしているヒトの体内時計は高照度光に反応して位相変位をおこす<sup>6)</sup>。位相変位の大きさと方向(前進か後退)は、体内時計のどの位相に光が当たるかによって異なる<sup>7)</sup>。これを位相反応特性といい、ヒトの体内時計の場合は主観的な朝、つまり直腸温リズムでは、最低値から上昇期にかけての時間帯、血漿メラトニンリズムでは、ピークから下降期にかけての時間帯に2,500ルクス以上の高照度光を数時間与えると、リズム位相の前進が数時間生じ、主観的晩、つまり直腸温



リズムの下降期,あるいは血漿メラトニンリズムの上昇期に高照度光を与えると,数時間の位相後退が生じる。本研究では,高照度光による位相反応を利用して,体内時計の再同調促進を試みた。

順向性再同調を示した7名では,高照度光を主観的朝に照射することによって,直腸温リズムおよび血漿メラトニンリズムの再同調が有意に促進された。再同調の促進は,最初の4日間で認められ,この時間の光照射がとくに有効であったことを示している。これに平行して,作業能力も高照度光照射を行った実験で高値を維持した。

一方,睡眠時間には2つの実験で差はなかった。高照度光を照射した実験では,メラトニンリズムの振幅,水準に有意な低下がみられたが,この変化は体内時計の変化によるものではなく,高照度光により松果体におけるメラトニン合成が,直接抑制されたためと考えられる。

高照度光を照射しなかった実験でも,速度は遅いが,メラトニンリズムの位相変位がみられ,リズムの再同調が起こると考えられた。この場合リズム再同調の駆動力としては,300ルクス程度の低照度光によるリズム位相反応<sup>9)</sup>,あるいは睡眠覚醒リズムからの作用力(coupling force)<sup>9)</sup>が考えられる。いずれにしる,規則的な睡眠覚醒スケジュールも体内時計の再同調を促すと思われる。

本実験では2名の被検者で,逆行性再同調がみられた。逆行性再同調は,長期間持続する時差ぼけの原因とみなされているが,その機序は不明である。逆行性再同調を示した被検者でも,高照度光照射実験では再同調が促進していた。これらの被検者では,高照度光は主観的晩に当たったと考えられる。

以上の結果より,光に対する体内時計の位相反応特性を利用することによる,高照度光を用いて,体内時計の再同調を促進することが可能であり,それにより時差ぼけ期間を短縮することがで

きる。

## 5. 時差ぼけ抑制プログラム

前述の実験結果をふまえて,時差ぼけを最小限に抑制するプログラムを作成した。ここでは,日本から8時間の時差のある,米国西海岸への飛行を想定している。体内時計の同調には個人差があるので,より効果的なプログラムをつくるには,個々人の体内時計の特徴を知る必要がある。そのため,まず日本時刻における個々人の主観的朝を決める。

### 5.1 日本時刻における体内時計の主観的朝

体内時計の主観的朝は,個人によって多少異なるので,日本時刻で主観的朝は何時かを予め測定しておく。出発前の2~3夜,普段通りの時刻に睡眠をとり,同時に直腸温を測定して,体温が最低値をとる時刻を知る。いま,その時刻が午前5時とすると,午前5時から後の数時間が光に反応して最も大きい位相前進反応をおこす時間と想定される<sup>9)</sup>。

### 5.2 米国西海岸での光照射時刻の設定

生体リズムの位相前進を促進する目的で,体内時計の主観的朝に当たる時刻に5,000ルクス高照度光に当たるか,屋外に出て明るい自然光を浴びる。また位相後退が予想される主観的晩には,明るい自然光をさける。

具体的には,米国西海岸に着いた当日は,体内時計はまた日本時刻に設定されているので,体内時計の主観的晩にあたる,現地時刻の午前8時から午後1時までは,ホテルから出ないか外出時にはサングラスを掛け,明るい光を避ける。逆に午後1時から数時間,高照度光を浴びる。これにより,体内時計は2~3時間位相前進する。翌日は,午前10時までは高照度光を避け,その後は積極的に高照度光に当たる。3日目からは現地時刻に合わせた生活を送り,できるだけ屋外に出る。なお,睡眠時間は,初日から現地時刻に合わせ,朝

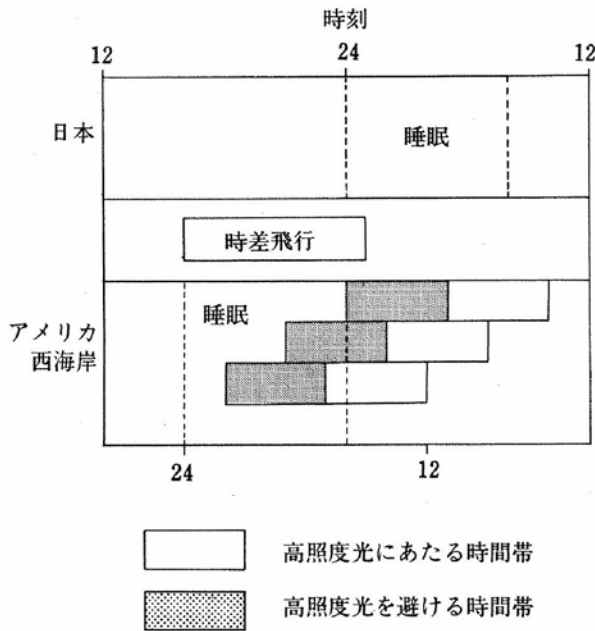


図8 時差ぼけ抑制プログラム

早く目が醒めても、室内を暗くしてベッドに横になったままである。図8に図形化したプログラムを示す。

謝 辞

本研究は、東京慈恵会医科大学精神科 佐々木三男教授、遠藤拓郎博士、日本航空健康管理部 高橋敏治博士との共同作業によるものである。

文 献

- 1) Moore-Ede, M. C., Sultzman, F. M., Fuller, C. A. ; The Clocks That Time Us, Havard University Press, Cambridge (1982)
- 2) Honma, K., Honma, S., Wada, T. ; Entrainment of human circadian rhythms by artificial bright light cycles, *Experientia*, **43**, 572-574 (1987)
- 3) Rechtschaffen, A., Kales, A.; A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects, US Government Printing Office, Washington DC (1968)
- 4) Honma, K., Honma, S., Kohsaka, M., et al. ; Seasonal variation in the human circadian rhythm : dissociation between sleep and temperature rhythm, *Am. J. Physiol.*, **262**, R 885-R 891 (1992)
- 5) Honma, K., Kohsaka, M., Fukuda, N., et al. ; Effects of vitamin B12 on plasma melatonin rhythm in humans : increased light sensitivity phase-advances the circadian clock? *Experientia*, **48**, 716-720 (1992)
- 6) 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)
- 7) Honma, K., Honma, S.; A human phase response curve for bright light pulse, *Jap. J. Psychiat. Neurol.*, **42**, 167-168 (1988)
- 8) Czeisler, C. A., Kronauer, R. E., Allan, J. F., et al.; Bright light induction of strong (type 0) resetting of human circadian pacemaker, *Science*, **244**, 1328-1333 (1989)
- 9) 本間研一, 本間さと, 広重 力; 生体リズムの研究, 北海道大学図書刊行会 (1989)