

## 室内スポーツによる体内時計の強化

|         |          |       |
|---------|----------|-------|
|         | 北海道大学大学院 | 遠藤拓郎  |
| (共同研究者) | 同        | 宮崎俊彦  |
|         | 同        | 橋本聡子  |
|         | 同        | 勝野由美子 |
|         | 同        | 増渕悟   |

### Control of Circadian Pacemaker by Indoor Exercise

by

Takuro Endo, Toshihiko Miyazaki,  
Satoko Hashimoto, Yumiko Katsuno,  
Satoru Masubuchi

*Department of Physiology  
Hokkaido University Graduate School of Medicine*

#### ABSTRACT

The purpose of the present study is to examine the effects of indoor exercise to circadian pacemaker in humans. In the first study, 24 young healthy subjects were equally divided into 3 groups. They spent 15 days alone in a temporal isolation room where the light intensity was less than 50 lx during the waking period. Sleep-wake cycle and rectal temperature was continuously recorded and plasma melatonin was measured on days 1, 8 and 14. In the first group, subjects had no instructions to sleep and wake (F group). In the second, subjects were directed to sleep and were awakened from outside through inter-phone to follow 23.67-hr forced sleep-wake schedule (FS group). In the

third, subjects followed the 23.67-hr forced sleep-wake schedule and did 2-hr exercise at 2 and 7 hr after wake-up during every waking period (FSE group). The free-run period of plasma melatonin rhythm was 24.37 hr in F group, 24.06 hr in FS group, and 23.88 hr in FSE group. The free-run periods in FS and FSE groups were significantly shorter than in F group, and the melatonin rhythm in FSE group was significantly shorter than in FS group and almost entrained to the forced sleep-wake schedule. In the second study, 24 subjects were equally divided into 3 groups and spent 3 days alone in the isolation room. Each group did 2-hr exercise in the morning (9:00-11:00), afternoon (15:00-17:00), or night (0:00-2:00). The plasma melatonin rhythm was significantly phase-delayed in the afternoon and night exercise groups but was not changed in the morning exercise group. The present study demonstrated that non-photoc zeitgeber such as forced sleep-wake schedule and repeated indoor exercise phase-shifts circadian pacemaker but single morning exercise did not in humans. These results indicate that habitual indoor exercise controls the circadian pacemaker and is beneficial for stabilizing circadian rhythms.

## 要 旨

継続的な運動が体内時計の調節に関わるか否かを調べる目的で、24名の成人被験者を、時間的制限なしのフリーラン群 (F群)、23.67時間周期の強制睡眠スケジュールを加えた群 (FS群)、強制睡眠スケジュールに連日4時間の運動を加えた群 (FSE群) に分け、15日間低照度下の時間隔離実験室に隔離し、睡眠覚醒リズム、血中メラトニンリズム、深部体温リズムの変化を調べた。メラトニンリズムの周期は、F群で24.37時間であるのに対し、FS群では24.06時間、FSE群では23.88時間であり、3群間にはそれぞれ統計学的な有意差が認められ、FSE群では強制睡眠スケジュールにほぼ同調した。午前、午後、夜間に2時間1回のみ運動負荷した実験では、午前の運動ではメラトニンリズムに変化は認められず、午後と夜間の運動で位相が後退した。ヒトでは非光因子である運動も体内時計に作用し同調を促進させることが示唆された。

## 緒 言

近年、スポーツクラブの低価格化により、健康維持を目的としたメンバーが増加している。スポーツクラブでの運動は天候・時間に左右されないため計画的に行われ、習慣的な運動になりやすい。一方、近年、生活の多様化により深夜営業の店、深夜番組、深夜のネットサーフィンなど、概日リズム調節に悪影響を与える因子が増え、「寝つきが悪い」、「昼間に眠気が残る」など睡眠や覚醒に関する不満が急増し、4人に1人はなんらかの不調を訴えている。概日リズム調節に光がもっとも大切な役割をしていることは既知の事実であるが、サラリーマンや学生など場所や時間に制約のある場合には、光を実生活に応用することは困難である。動物実験では非光因子である運動に概日リズム調節効果があることは既に証明されており<sup>16)</sup>、ヒトにもそのような効果があることが期待されている。本研究は非光因子である室内スポーツに概日リズム調節効果があ

るか否かを調べることを目的とし、その結果は継続的な室内スポーツに、身体的な健康維持だけでなく生活の基軸となる睡眠覚醒リズムを安定化させる効果があることを示すこととなる。

## 1. 研究方法

### 1. 1 被験者

対象は健康成人青年 (20-26歳) 24名である。実験に先立ち、被験者には実験内容を詳しく説明し、文章による承諾を得ている。また、本実験は北海道大学医学部倫理委員会の承認を得た。実験はすべて北海道大学医学部統合生理学講座内の時間隔離実験施設で行った<sup>13)</sup>。実験に先立ち、被験者の心循環機能および血液・尿生化学検査を行い、異常のないことを確認している。

### 1. 2 時間隔離実験施設

時間隔離実験施設の概要を図1に示す。実験施設は、被験者が居住する隔離実験室、運動を行う作業室、そして実験操作室からなっている。隔離実験室は約20平米の広さで、台所の付いた居室にトイレ、シャワー室が附属している。室内には、ベッド、机椅子、オーディオセットのほか、冷蔵庫、電子レンジ、電子調理器などの設備がある。作業室は約30平米で、自転車エルゴメーター1~2台が設置されている。隔離実験室および作業室には窓はなく、壁、床、天井はすべて防音されている。室内の照明は調光可能な蛍光

灯により行い、覚醒期間は立位頭部の照度が50ルクス以下になるよう設定した。また、被験者が実際に浴びている光照度をアクチラム (米国, A.M.I.社製) にて測定した。

### 1. 3 実験スケジュール

1回の実験には2名の被験者が参加し、実験開始後は隔離実験室および作業室以外に移動することは禁じられた。また、被験者同士の交流は運動時間のみに限られた。被験者は実験期間中、時刻の手がかりから一切隔離された。

#### 1) 実験1

被験者を3群 (各々n=8) に分け、フリーラン実験群 (F群)、強制睡眠スケジュール群 (FS群)、強制睡眠スケジュール+運動群 (FSE群) とした。F群では、被験者の睡眠覚醒になら時間的制約を加えることなく、10日間自由に生活させた。FS群では、実験2日目より被験者に23時間40分周期の強制的睡眠スケジュールを14日間課した。被験者には時刻を伝えることなく、就眠予定時刻の30分前にインターホーンにて就眠準備を伝え、就眠予定時刻に眠気の有無に関わらずベッドに仰臥し、室内灯を消灯するように指示した。また予定起床時刻にインターホーンで起床を指示した。覚醒期間中は昼寝を禁じ、一定の作業を課した。FSE群では、強制的睡眠スケジュールに加えて覚醒期間に身体運動を負荷した。起床2時間後および7時間後からそれぞれ2時間づつ運動時

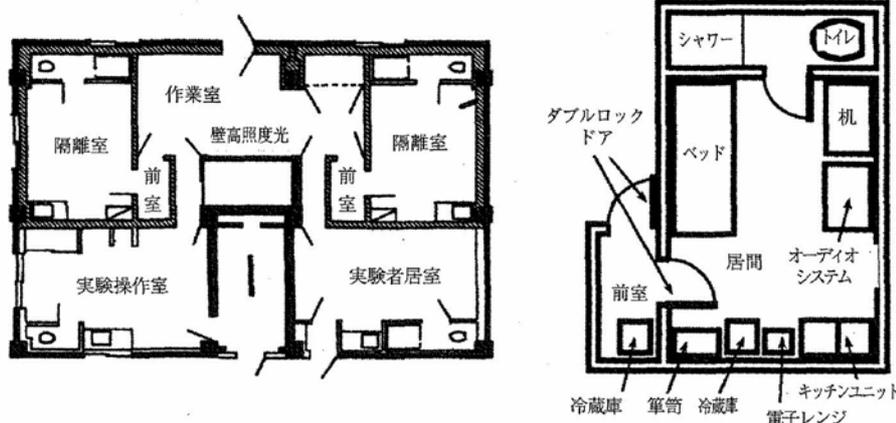


図1 (A) 隔離実験施設見取り図

(B) 隔離実験室見取り図

間を設定した。運動時間は、被験者は自転車エルゴメーターにて15分間の運動、15分間の休息のサイクルを4回繰り返した。運動強度は心拍数で140拍/分を目安とした（運動対照群であるFS群では、同じ時間帯にソファに着座させた）。FS群およびFSE群の実験プロトコルを図2に示す。

2) 実験2

被験者を3群（各々n=8）に分け、午前運動群（M群）、午後運動群（A群）、夜間運動群（N群）とした。実験1日目の午後6時より連続採血を開始し、実験3日目の午後6時まで続けた。M群では実験2日目の午前9時から2時間、A群では午後3時から2時間、N群では実験3日目の午前0時から2時間、自転車エルゴメーターによる運動を行った。運動負荷の方法は実験1と同じである。指定された時刻を除き、入眠起床は被験者の自由とした。実験2のプロトコルを図3に示す。

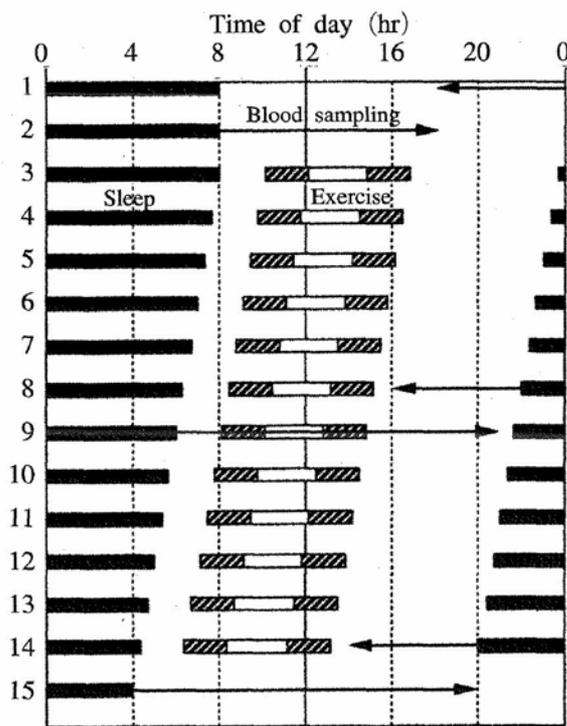


図2 実験1のプロトコル

縦軸は隔離日数，横軸は時刻を示す（■睡眠，□運動，←→採血）。

1. 4 生体リズムの測定と解析

1) 睡眠覚醒リズム

被験者の睡眠覚醒リズムは、被験者の自己申告（入眠直前にベッドランプを消す）、ベッドの圧センサー、赤外線による行動量モニター、ポリソムノグラフィ等で判定した。

2) 血中メラトニンリズム

実験1では、実験1日目、8日目、14日目に留置カテーテル法による1時間ごとの連続採血を24～36時間行い、血中メラトニンをRIAで測定した<sup>12)</sup>。実験2では、同じく留置カテーテル法により48～72時間連続採血を行った。得られたメラトニンリズムを既報の幾何学的方法により頂値位相と振幅を計算した<sup>8)</sup>。

3) 深部体温リズム

有線サーミスタープローベにより直腸温を、排

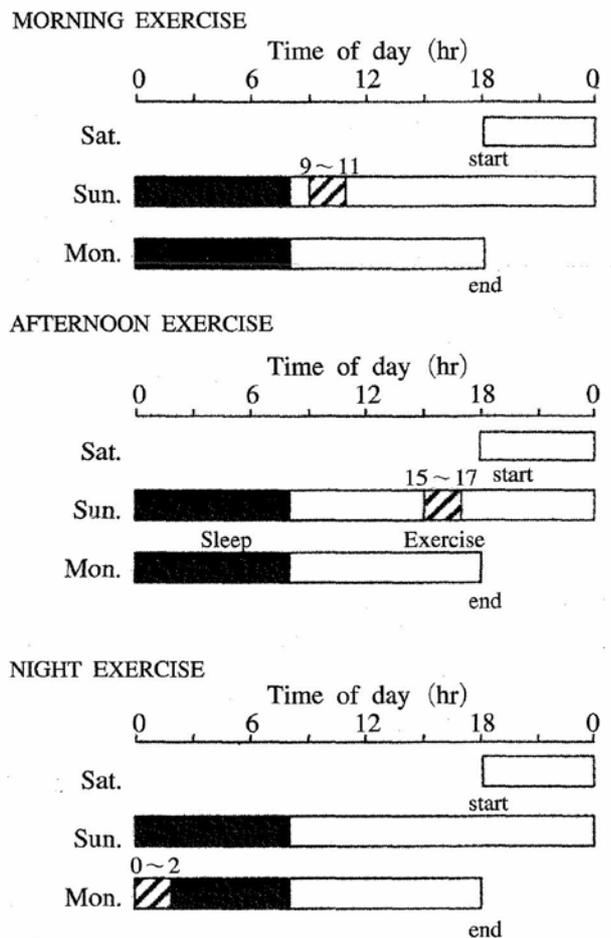


図3 実験2のプロトコル

午前（上）、午後（中）、夜間運動群（下）、48～72時間の連続採血を行っている（■睡眠，▨運動）。

便およびシャワー使用時以外連続測定した。体温リズムの最低値位相を幾何学的方法で計算した。

#### 4) 心拍数

携帯型心電図計（フィンランド，Polar社製）を用いて，運動期間の心拍数を連続測定した。

### 1. 5. 統計学的解析

各群間の差をFriedman法により，2群間をWilcoxon法にて統計検定した。

## 2. 実験結果

### 2. 1 実験条件

#### 1) 光照度

被験者が実際に浴びている光照度を額中央部に装着した照度計（アクチラム）により連続測定した。結果の1例を図4に示す。室内照度は50ルクス以下としているが，実測値はこれよりもさらに低く，被験者が覚醒期間中に浴びている平均照度は約10ルクスであった。

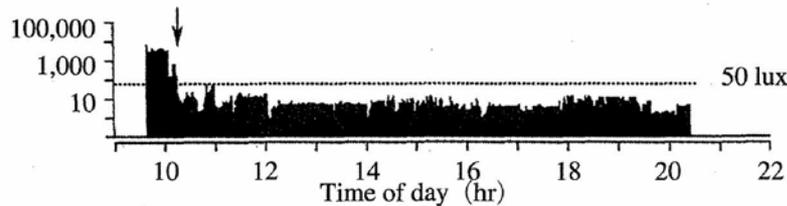


図4 覚醒期間中の照度

額中央部に装着した照度計による照度。縦軸は照度（ルクス），矢印は入室時刻を示す。

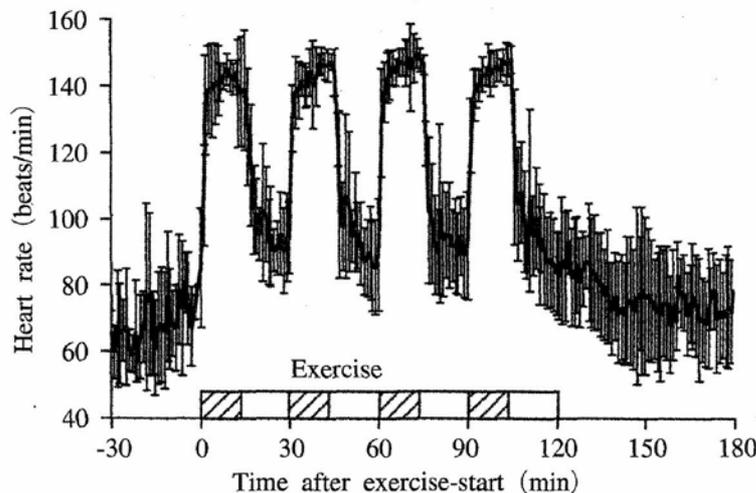


図5 運動負荷時の心拍変動

平均と標準誤差で表示（□運動，n=8）。

#### 2) 心拍数

図5に運動負荷時の心拍数変化を示す。自転車エルゴメーターによる運動負荷を140拍/分を目安としたが，心拍数はほぼ期待通りに上昇している。

### 2. 2 実験1

#### 1) 睡眠覚醒リズム

図6に，各群における被験者の睡眠覚醒リズムを示す。F群では，睡眠覚醒リズムは漸次位相後退し，24時間より長い周期でフリーランした。しかし，被験者の多くで睡眠覚醒リズムはいわゆる相対的強調の徴候を示し，内的脱同調の存在を示唆した。一方FS群およびFSE群では，被験者は強制的睡眠期間に睡眠をとり，その結果リズム周期は見かけ上23時間40分となった。

#### 2) メラトニンリズム

図7に各群の実験1日目，8日目，14日目における血中メラトニンリズムを示す。血中メラトニンレベルには個体差が大きいので，メラトニンリ

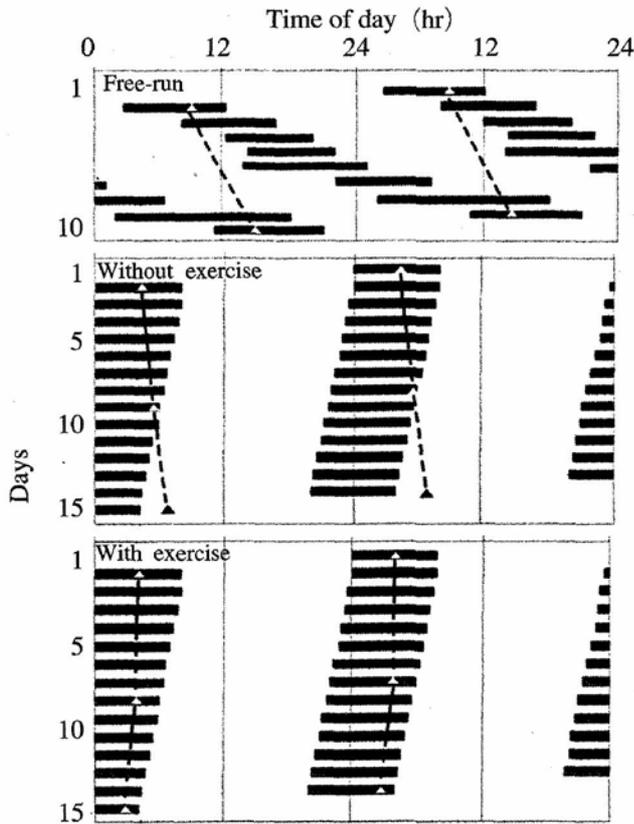


図6 睡眠覚醒リズムと血中メラトニンリズム  
フリーラン群(上), 強制睡眠覚醒スケジュール群(中),  
強制睡眠覚醒スケジュール+運動群(下),  
(■睡眠, △および▲メラトニンの頂値位相).

リズムは実験1日目における各被験者の頂値を100として標準化している. 図に示されるように, 実験1日目つまり通常的生活条件下では血中メラトニンレベルは睡眠時に一致して上昇し, メラトニン頂値は睡眠時間帯のほぼ中央に位置する. これはどの群でも共通していた. F群の実験9日目の血中メラトニンリズムは頂値位相の後退とリズム振幅の低下が認められた. 頂値位相の後退はメラトニンリズムが24時間より長い周期でフリーランしたことを反映しているが, リズム振幅の低下は被験者によって頂値位相が異なるため平均化された結果である. また, FS群ではメラトニンリズム頂値位相は実験8日目および14日目ではほとんど変化せず, この間のリズム周期がほぼ24時間であることを示している. 実験14日目では睡眠時間帯が4時間前進しているのに, 睡眠とメラトニンリズムに位相の乖離が生じている. これに対し, FSE群では実験8日目および14日目のメラトニン頂値位相が実験1日目よりも前進してお

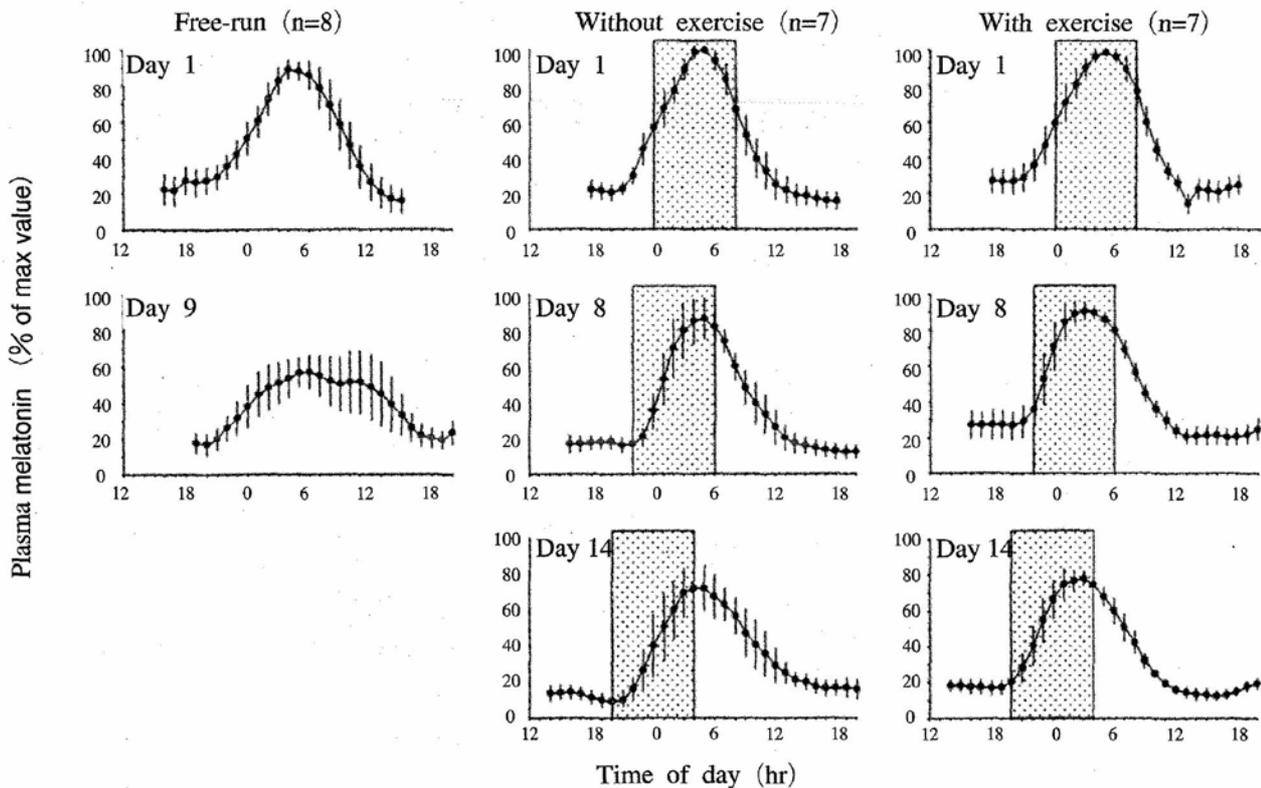


図7 血中メラトニンリズム  
フリーラン群(左), 強制睡眠覚醒スケジュール群(中), 強制睡眠覚醒スケジュール+運動群(右). 各群の実験1日目(Day 1)の頂値を100%として表示(□睡眠, 平均と標準誤差で表示).

り、メラトニンリズムが24時間より短い周期で変動したことを示している。その結果、睡眠とメラトニンリズムの位相関係は大きく崩れることなく、FS群に比較して通常の生活条件下と大差なかった。

フリーラン周期は、F群では24.37時間であるのに対し、FS群では24.06時間、FSE群では23.88時間であり有意に短縮していた。またFSE群の周期はFS群に対しても有意に短縮していた。一方、リズム振幅に関しては群間に差は認められなかった。

### 3) 直腸温リズム

FSE群における直腸温リズムの代表例を図8に示す。直腸温リズムもほぼ血中メラトニンリズムと同じ変化を示したが、最低値位相のバラツキが大きく統計的有意差を得るには至らなかった。

## 2. 3 実験2

### 1) 睡眠覚醒リズム

実験を行った3日間ではどの群でも睡眠覚醒リズムの大きな変化は見られなかった。

### 2) 血中メラトニンリズム

図9に、各群の運動前後の血中メラトニンリズムを示す。M群では運動前後のメラトニンリズムに位相変位は認められないが、A群およびN群では運動後のメラトニンリズム位相が若干後退している。M群ではメラトニン上昇位相、頂値位相、下降位相いずれも運動前後で有意差はない。一方、A群では頂値位相に、N群では上昇位相、頂値位相、下降位相に運動後で有意な後退が認められた。

図10に運動時における血中メラトニン濃度の変化を示す。前日の同時刻を基準にして運動時のメラトニンレベルを示しているが、いずれの時刻の運動でもメラトニンレベルに変化は認められなかった。

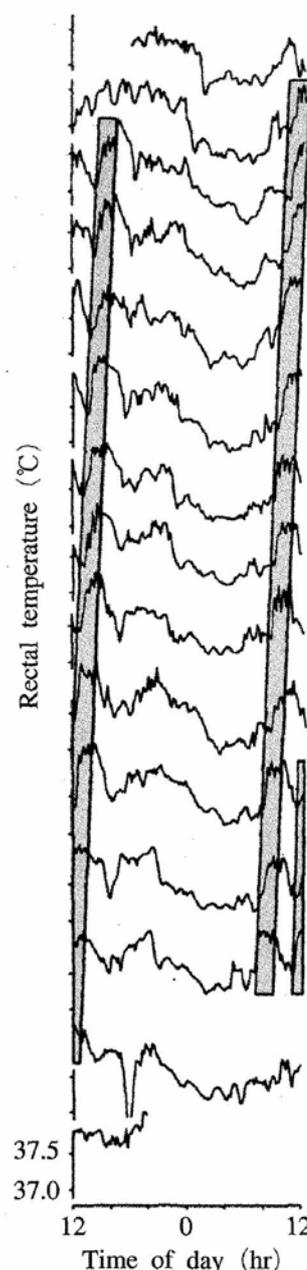


図8 強制睡眠覚醒スケジュール+運動群の直腸温リズム  
最上段が実験1日目、最下段が15日目 (■運動)。

### 3) 直腸温リズム

図11に運動中および運動後の直腸温、および前日の同時刻との比較を示す。運動中の体温上昇後、直腸温は前日に比較して長時間低値を示し、低値持続時間は運動を行った時刻によって変化した。

## 3. 考 察

### 3. 1 実験結果に関する考察

実験1および実験2で得られた結果をまとめる

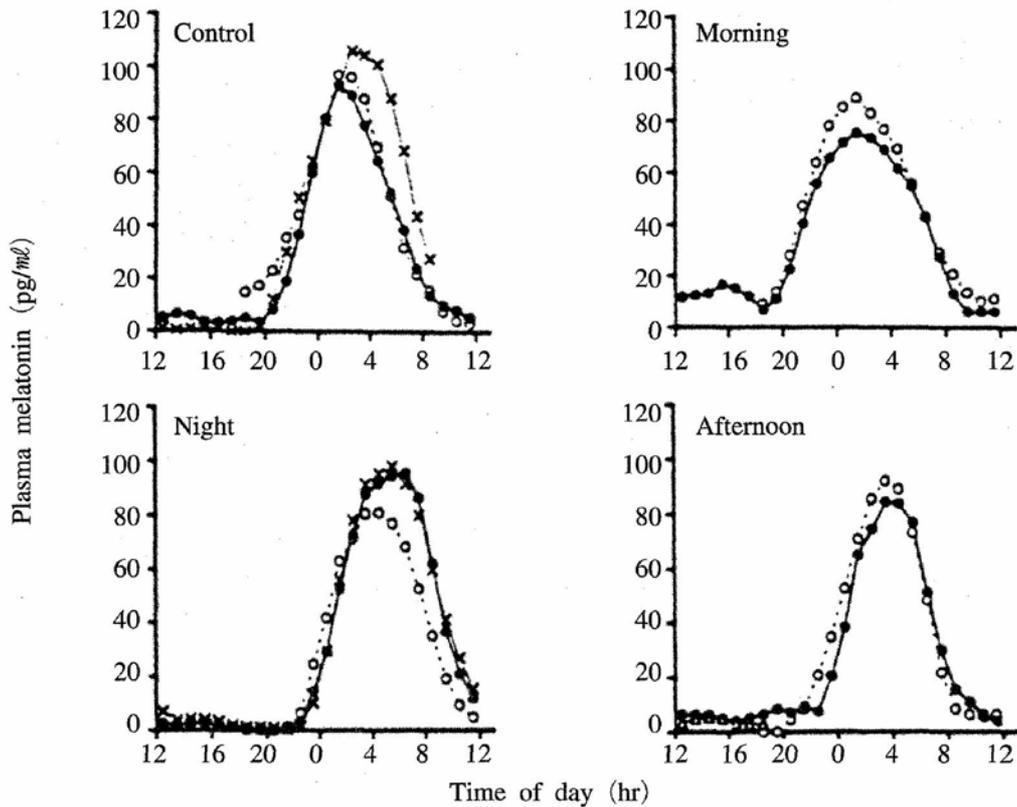


図9 運動による血中メラトニンリズムの変化  
 対照群 (左上), 午前運動群 (右上), 夜間運動群 (左下), 午後運動群 (右下), (○1日目, ●2日目, ×3日目).

と, 1) 約10ルクスの低照度下で血中メラトニンリズムは24.37時間でフリーランした, 2) 23時間40分周期の睡眠覚醒スケジュールに血中メラトニンリズムは同調できなかったが, その周期はフリーラン周期よりも有意に短縮していた, 3) 覚醒期間中の運動により, 血中メラトニンリズムは23時間40分周期の睡眠覚醒スケジュールにほぼ同調した, 4) 午後と夜間の単発身体運動は翌日の血中メラトニンリズム位相を後退させたが, 午前中の単発身体運動は血中メラトニンリズム位相には大きな影響を与えなかった, 5) 身体運動はその時点における血中メラトニンレベルには影響しなかった, 6) 単発の身体運動は運動後数時間にわたって深部体温を低下させた. 運動後の体温低下持続時間は運動を行った時刻に依存し, 午前中の運動で最も長かった.

時間隔離施設を用いたアショフ等<sup>18)</sup>や本間等<sup>9)</sup>のフリーラン実験から, ヒトの生物時計のフリーラン周期はほぼ25時間であることが示されて

いる. これらの実験は, 300~500ルクスの照明条件下で行われたものである. 一方, 視覚障害者のフリーラン周期は25時間より短いことから<sup>18)</sup>, ヒトのサーカディアンリズムにもフリーラン周期が照度に依存するとするアショフの法則<sup>1)</sup>が成り立つことが示唆されていた. 最近, ツァイスラーらは<sup>5)</sup> 脱同調パラダイムを用いた実験でヒトのフリーラン周期は24時間に極めて近いことを報告している. 約10ルクスの照明条件下でのフリーラン周期が24.37時間であった今回の我々の成績は, 低照度下ではヒトのフリーラン周期は短縮することを示している. 最も, 今回フリーランは10日しか行っておらず, リズム同調のアフター効果<sup>7)</sup>を完全には除外していないので, 実際はもう少し長いかもしれない.

ヒトの生物時計が明暗サイクルに同調することはよく知られている<sup>13)</sup>. 一方, 生活スケジュールなどの非光因子が生物時計を同調するかどうかについては議論がある<sup>14)</sup>. かつて, アショフ

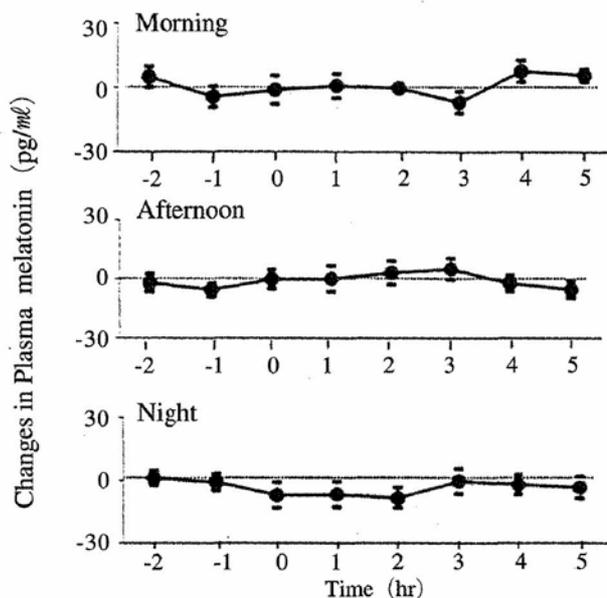


図10 運動負荷時の血中メラトニン濃度の変化  
午前運動群(上), 午後運動群(中), 夜間運動群(下),  
縦軸は血中メラトニン濃度(前日の同時刻を0として表示),  
横軸は運動開始からの時刻(平均と標準誤差で表示, n=8).

らは家庭で使用される程度の光(300~500ルクス)ではフリーランリズムを同調させないことから<sup>2)</sup>, ヒトの場合同調因子としては社会的因子が重要であると主張した. しかし, ヒト生物時計が5,000ルクス以上の高照度光でリセットされることが判明してからは, 社会的同調は必然的に随伴する明暗サイクル(覚醒時と睡眠時では照射される光量が異なる)によるものとの見解が有力となった. しかし, 視覚障害者でも24時間周期に同調していることから<sup>17)</sup>, 光以外の同調因子を完全に否定することはできない. 本実験では, 睡眠覚醒スケジュールに随伴する明暗サイクルの影響を除く目的で50ルクス以下の低照度下で実験を行った. 実際に被験者にあたる光は平均10ルクスで, ヒト生物時計に影響は与えないと考えられる<sup>3)</sup>. この照明条件下で, 23時間40分周期の睡眠覚醒スケジュールを課したFS群では, 血中メラトニンの頂値位相は24時間よりわずかに長い周期(24.06時間)で変位した. この値はスケジュールを負荷しなかったF群の24.37時間よりも有意に短く, 強制的な睡眠覚醒スケジュールが血中メラトニンリズムのフリーランに

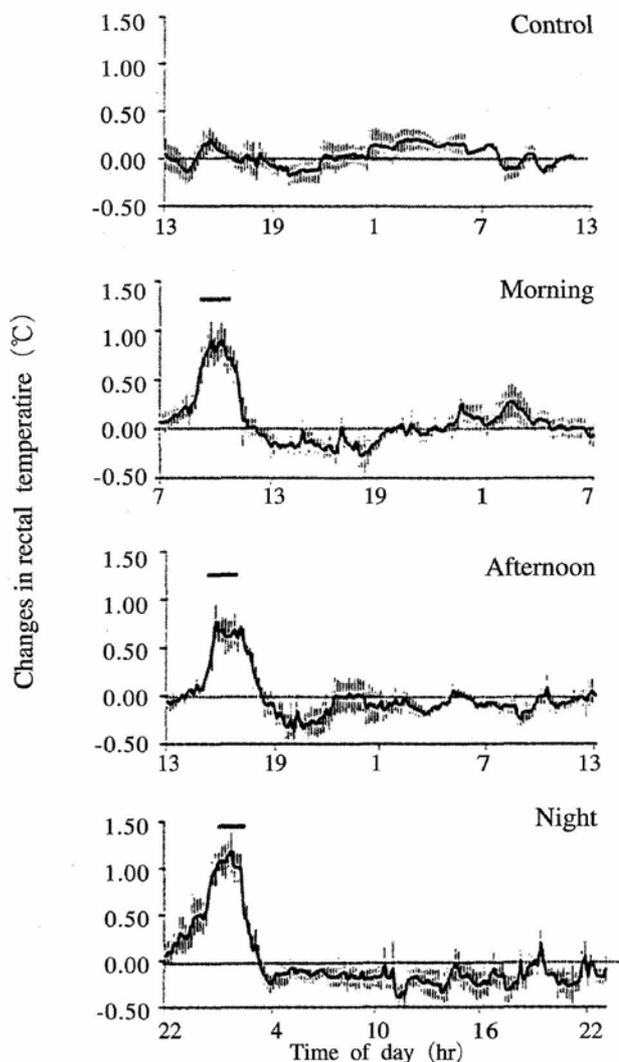


図11 運動中および運動後の直腸温の変化  
前日の同時刻を0として平均と標準誤差で表示  
(—は運動期間, n=8).

影響を与えたことを意味し, 非光因子がヒト生物時計に作用することを示している. しかし, メラトニンリズムが睡眠覚醒スケジュールに完全に同調した場合想定される周期, 23.67時間よりは長く, 睡眠覚醒スケジュールのみではリズム同調は少なくとも2週間程度の期間では困難であることを示している. 一方, 強制的睡眠覚醒スケジュールに運動を加えたFSE群では, 血中メラトニンリズムの周期は23.88時間であった. この値は, 運動を加えなかったFS群よりも有意に短く, 運動もリズム同調因子として作用することを示している. しかし, この場合も期待される23.67時間よ

りは長く、この期間内では完全なリズム同調には至らなかった。

身体運動がヒト生物時計に作用するメカニズムを知る目的で実験2が行われた。生物時計の光同調は光刺激に対して生物時計の位相が位相依存性に変化するいわゆる位相反応によっている<sup>6, 11)</sup>。Van Cauterらは<sup>4)</sup>、夜中の身体運動が血中メラトニンリズムの位相を後退させることを報告し、生物時計に位相反応を起こすことを示唆している。今回の実験でも、夜中の運動(N群)は血中メラトニンリズムの位相を有意に後退させた。しかし、日中の身体運動は、実験1の結果から期待される血中メラトニンリズムの位相前進反応を起こすことなく、生物時計にはほとんど影響しなかった。この結果は、身体運動のリズム同調メカニズムとしての位相反応を疑わしめるものである。むしろ、日中の身体運動は睡眠覚醒スケジュールを強化し、おそらく日中の覚醒レベルを上昇させることにより睡眠覚醒リズムの非光同調を促進するものと考えられる。血中メラトニンリズムに対する作用は睡眠覚醒リズムからの共役作用による二次的なものである可能性が強い。この関係をヒト生物時計の2振動体モデル<sup>10)</sup>で説明したのが図12である。

身体運動が血中メラトニンレベルに直接的に影響するとの報告がある<sup>15)</sup>。もし、これが正しければ血中メラトニンリズム位相の幾何学的計算に誤差が生じることになる。しかし、図10に示すように、今回の実験では運動中に血中メラトニンレベルはほとんど変化しなかった。このことから、血中メラトニンリズムに身体運動のマスクング効果はないと考えられる。

身体運動は深部体温を比較的長時間にわたって低下させた(図11)。体温低下作用の持続時間は運動をどの時刻で行ったかで異なり、午前中の運動(M群)で最も持続した。身体運動の持続的体温低下作用のメカニズムは不明である

が、これが深部体温リズムにマスクング作用として影響する可能性があり、特にこの作用が睡眠期にまで及んだ場合、最低体温位相の判定を困難にする。深部体温リズムがヒト生物時計の指標として用いる場合、注意しなければならない点と思われる。

### 3. 2 室内スポーツによる体内時計の強化に関する考察

体内時計の主な役割は、生体機能を24時間の明暗周期およびそれに伴う社会環境に同調させることである。図12に示すようにヒトの体内時計は外界からの刺激により24時間に同調しており光が最も強い同調因子である。しかし日中ほとんど室内で過ごす実生活においては体内時計を同調させるために必要な照度の光を得られていない。また、生活の夜化に伴い深夜のテレビやネットサーフィンなど生体リズムの位相後退を引き起こす光環境から睡眠相後退症候群などの睡眠覚醒リズム障害が増加している。光環境の改善には様々な制約があるため、非光同調因子の睡眠覚醒スケジュールや運動による体内時計の調節・強化が必要と考えられる。

今回の実験の結果を要約すると、ヒトの生体リズムは低照度下の隔離実験室では周期が24時間よりも延長しフリーランする。23時間40分の強制睡眠覚醒スケジュールにより血中メラトニンリズムの周期はフリーランに比べ有意に短縮するも強制睡眠覚醒スケジュールに同調できない。運動を継続的に負荷することにより血中メラトニンリズムはほぼ睡眠覚醒リズムに同調することができる。この結果を実生活に当てはめてみると、低照度下の室内の生活ではヒトの生体リズムはフリーランし宵っ張り朝寝坊になる。規則正しい睡眠習慣も体内時計の周期を短縮させる効果があるが十分ではない。継続的な運動を負荷することにより24時間への同調をほぼ達することができる。以上のことから、室内での生活が大半を占める生

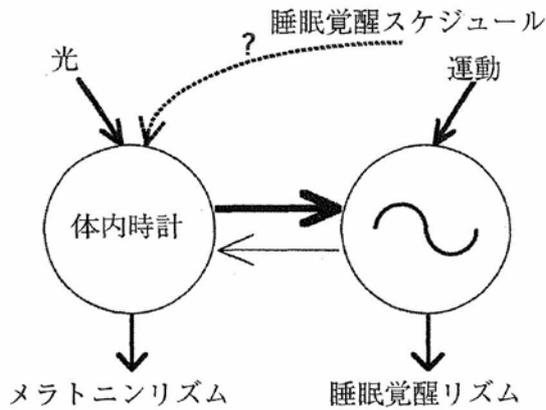


図12 ヒト生物時計の2振動体モデル

活においては、規則正しい睡眠習慣に継続的な運動を負荷することにより同調を促進させると思われる。

現在、スポーツクラブの低価格化により時間や天候に左右されることなく運動することが容易になり習慣的な運動を得やすい環境にある。習慣的な室内スポーツの効果を、健康維持の観点だけでなく、体内時計の調節・強化という視点で見直してみる必要がある。

#### 4. 結論

継続的な室内スポーツが体内時計に与える影響について低照度下の時間隔離実験室を用いて調べた。ヒトの体内時計は非光同調因子である睡眠覚醒スケジュールや運動の影響を受け、強制的な睡眠覚醒スケジュールに継続的な運動を負荷した場合、体内時計の指標である血中メラトニンリズムはほぼ強制的に与えた睡眠覚醒スケジュールに同調することができた。午後から夜間にかけての単発的な運動は生体リズムの位相を後退させた。継続的な室内スポーツは体内時計に働き、社会生活への適応を向上させると思われる。

#### 文献

- 1) Aschoff J; Exogenous and endogenous components in circadian rhythms, *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.*, 25, 11-26 (1960)
- 2) Aschoff J, Gerecke U, and Wever R; Desynchronization of human circadian rhythms, *Jpn. J. Physiol.*, 17, 450-457 (1967)
- 3) Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, and Czeisler CA; Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light, *Nature*, 379, 540-542 (1996)
- 4) Buxton OM, Frank SA, L'Hermite-Baleriaux M, Leproult R, Turek FW, and Van Cauter E; Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms, *Am. J. Physiol.*, 273, E536-E542 (1997)
- 5) Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ, and Kronauer RE; Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker, *Science*, 284, 2177-2181 (1999)
- 6) Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, and Ronda JM; Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science*, 244, 1328-1333 (1989)
- 7) Endo T, Honma S, Hashimoto S, and Honma K; After-effect of entrainment on the period of human circadian system, *Jpn. J. Physiol.*, 49, 425-430 (1999)
- 8) Hashimoto S, Nakamura K, Honma S, Tokura H, and Honma K; Melatonin rhythm is not shifted by lights that suppress nocturnal melatonin in humans under entrainment, *Am. J. Physiol.*, 270, R1073-R1077 (1996)
- 9) 本間研一, 本間さと and 広重力; 生体リズムの研究, 北海道大学図書刊行会, 札幌 (1989)
- 10) Honma K, Hashimoto S, and Honma S; Sleep and melatonin rhythm in humans. In; *Sleep and sleep disorders: from molecule to behavior*, ed.

- Hayaishi O, and Inoue S, Academic Press, Inc, Tokyo, pp 223-235 (1997)
- 11) Honma K, and Honma S; A human phase-response curve for bright light pulses, *Jpn J Psychiatry Neurol*, 42, 167-168 (1988)
  - 12) Honma K, Honma S, Kohsaka M, and Fukuda N; Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm. *Am. J. Physiol.*, 262, R885-R891 (1992)
  - 13) Honma K, Honma S, and Wada T; Entrainment of human circadian rhythms by artificial bright light cycles, *Experientia*, 43, 572-574 (1987)
  - 14) Klerman EB, Rimmer DW, Dijk DJ, Kronauer RE, Rizzo JF 3, and Czeisler CA; Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker, *Am. J. Physiol.*, 274, R991-R996 (1998)
  - 15) Laughlin GA, Loucks AB, and Yen SS; Marked augmentation of nocturnal melatonin secretion in amenorrheic athletes, but not in cycling athletes: unaltered by opioidergic or dopaminergic blockade, *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 73, 1321-1326 (1991)
  - 16) Mrosovsky N, and Salmon PA; A behavioural method for accelerating re-entrainment of rhythms to new light-dark cycles, *Nature*, 330, 372-373 (1987)
  - 17) Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, and Nakagawa H; Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance, *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 75, 127-134 (1992)
  - 18) Wever RA; *The circadian system of man*, Springer-Verlag, New York (1979)