

# 学 位 論 文 の 要 旨

論文題目

青年期における体内時計変調に影響を及ぼす因子に関する研究

HD15E007 能瀬陽子

## 研究の目的

体内時計は、生体機構に約24時間の周期性を与える内因性の自律的な振動体であり、地球の自転による外界の環境変化に同調して生体機能の最適化を担っている。体内時計には、脳の視交叉上核に存在する中枢時計と、それ以外の体の各部(ほぼ全身)に分布する末梢時計がある。この2種類の体内時計は、自律神経系やホルモン等の液性因子により連動し、生体にとって最適なリズムを作り出している。中枢時計は、網膜から伝えられる光の情報をもとに外界の昼夜サイクルに同調し、全身へ時間情報を送っている。一方、末梢時計の中でも、消化・吸収・代謝(異化・同化)に携わる臓器に存在する体内時計は、光よりもむしろ食事による影響を強く受けることが知られている。

近年、社会環境の夜型化やIT機器の過度の使用を原因とするライフスタイルの変化が、体内時計の変調をもたらす環境的要因になっている。また、時計遺伝子の変異(一塩基多型)という遺伝的要因もある。さらに、加齢による体内時計の修飾という要因もある。ヒトのライフステージのなかで、青年期は、睡眠-覚醒リズム位相が最も後退しやすい時期という生理的特徴がある。さらに、他の年代と比較してスマートフォンの所持率が高いことや、夜間のメディア使用によって睡眠時間短縮や就寝時刻遅延が生じやすいという状況もあいまって、体内時計が、より社会環境や生活の夜型化の影響を受けやすい時期であると考えられる。青年期における、睡眠-覚醒リズムの顕著な後退へとつながる生活は、健康や学業への影響や、成人後の生活習慣病リスクへもつながりやすい。したがって、青年期のライフスタイルが24時間の生活リズムに及ぼす影響を探索するため体内時計に着目した研究を行うことは、本問題の解決の一助になると考えられる。

体内時計変調に関与する要因には、遺伝的・体質的な要因に加えて、習慣的に繰り返される生活習慣、例えば、朝食欠食や夜間の光曝露等の因子が関与していることも知られている。しかし、青年を対象とした研究は少なく、特に、生体信号(心拍、血圧、体温、消化器の周期的な動き)を指標として、体内時計の働きの良し悪しを間接的にではあるが評価した研究は、調べた限りにおいて見当たらなかった。そこで本研究では、中枢時計の制御下で生体調節に関わる心臓自律神経活動を非侵襲的な手法により測定し、中枢の体内時計の働きの一指標に用いることとした。また、胃には、1日周期の食事性同調機構が存在することや、摂食予知活動が周期的に起こることから、胃の電氣的活動のうち、1分間に約3回起こる正弦波を胃運動の指標とし、末梢時計(主に胃)の働きの一指標として用いることとした。

以上に述べた背景より、本研究では、“青年期の体内時計変調には、クロノタイプ(朝型-夜型指向性)や夜間の光刺激、ライフスタイル(睡眠-覚醒リズム)が関与する”との仮説を立てた。この仮説の検証には、ライフスタイルや居住環境ができるだけ均質的な集団が望ましいと考えられたため、研究対象は山間部にあるA高校の寮で、決められたスケジュール(門限、夕食、入浴、自由時間、朝食、登校時刻等)に従って生活する高校生とした。さらに、自室でのスマートフォン使用や就寝時刻には若干の自由を有する環境であり、夜間のスマートフォン由来のブルーライト曝露量の推定が可能な集団であったことも、研究対象とした理由のひとつであった。

以上にに基づき、本研究では、同じ食事時刻や生活規則のもとで寮生活をする高校生を対象とし、体内時計の制御下にある心臓自律神経活動や胃運動を指標として、青年期の体内時計変調に影響を及ぼす因子(朝型-夜型、夜間の光、睡眠)について検討することを目的とした。

## 研究1：食事時刻が同じ集団のクロノタイプ（朝型－夜型）と起床後の胃運動，バイタル指標との関連

### 【目的】

これまでに、夕方から夜にかけて活動しやすい夜型指向の女子大学生において、朝に低調な心臓自律神経活動を示すとともに、その胃の動きが食事時刻のばらつきに影響されることが報告されている<sup>1,2)</sup>。本研究では、この「食事時刻のばらつき」が極力少ない集団として、同じ食事時刻で寮生活を送る女子高校生を対象に、朝型－夜型指向と朝の胃の動きの関連について、運動および体温、血圧、心拍数等のバイタル指標とともに調べた。

### 【方法】

研究参加者は、A高校女子生徒41名で、門限、学習、食事、消灯、起床等の生活時間に関する規則のもとで寮生活をしている。2014年5月に寮内に設けた測定室で、生理学的指標として、血圧、耳内温、心電図、胃電図を朝食前の時間帯に10分間測定した。全ての測定は、寮内で午前6時30分から午前7時までに行った。記録した心電図から平均心拍数と心臓自律神経活動を求めた。胃運動、すなわち1分間に約3回生じる空腹期胃運動の評価のために、腹壁表面の電極から胃の活動電位を導出し、その胃電図波形をスペクトル解析する方法でパワー（強さ）とピーク周波数（出現頻度）を求めた。質問紙で生活習慣と朝型－夜型指向性を調査した。朝型－夜型質問紙は10問で構成され、その回答を1-5点で採点した合計点を朝型－夜型スコア（以下、MEスコア記す）とした。本研究では、平均点（28.5点）以上を朝型傾向群（ $n = 24$ ）、未満を夜型傾向群（ $n = 17$ ）として各項目を比較した。

### 【結果】

夜型傾向群では、朝型傾向群と比べて平日（ $p < 0.001$ ）と休日（ $p = 0.002$ ）の起床時刻が有意に遅く、心拍数が有意に高く（ $p = 0.046$ ）、胃運動では強さを示す正常波パワーに差はなかったが、運動の出現頻度が有意に高値を示した（ $p = 0.046$ ）。

### 【考察】

本研究の対象は、全員が同じ規則に従って寮生活をしている均質的な集団である。このような集団においても、睡眠－覚醒リズムが朝型－夜型指向性により異なること、とりわけ自由度の高まる休日において、平日と異なるリズムがみられた。既報の大学生での結果と異なり、夜型傾向群の胃運動の減弱はみられなかった。このことは、本研究対象が3食を決まった時刻に規則正しく摂取する寮生活を送っているためと考えられた。

### 【結論】

寮生活を送る女子高校生において、夜型傾向群では朝型傾向群よりも起床後の心拍数が有意に高かった。一方で、女子大学生でみられた朝食前の胃運動の減弱は本集団においては認められなかった。その理由として、定時の食事摂取が胃の予知活動につながっていた可能性と考えられる。

## 研究2：スマートフォンの夜間使用（ブルーライト）と起床後の心臓自律神経活動との関連

### 【目的】

青年期のスマートフォン保持率は経年増加している。電子機器を通したブルーライトへの夜間曝露は、概日リズム相の遅延や朝の体調不良を誘発することが知られているが不明な点も多い<sup>3)</sup>。そこで本研究では、共通の生活リズム，すなわち門限，学習，食事，消灯，起床等時間が同じで，自室での液晶のある電子機器使用はスマートフォンのみ（テレビとパーソナルコンピュータは禁止）高校寮生を対象に，夜間のスマートフォン使用時間が，睡眠覚醒サイクルや覚醒後の心臓自律神経活動へ，どのように影響するかを検討した。

### 【方法】

研究参加者は，A高校生徒36名（男子18名，女子18名）で，門限，学習，食事，消灯，起床等の生活時間に関する規則のもとで寮生活をしている。寮では，自室でテレビとパーソナルコンピュータを使用することが禁じられ，スマートフォンの使用のみが許可されていた。寮内に設けた測定室で，生理学的指標として，血圧，耳内温，心電図，胃電図を朝食前の時間帯に10分間測定した。全ての測定は，寮内で午前6時30分から午前7時までに行った。記録した心電図から平均心拍数と心臓自律神経活動を求めた。質問紙で生活習慣とスマートフォン使用について調査した。スマートフォン使用についての調査から，年齢，性別，運動回数でマッチングさせて選択し，長時間群（ $n = 22$ ， $> 120$ 分）および短時間群（ $n = 14$ ， $\leq 60$ 分）の2群で，睡眠－覚醒リズム位相と心臓自律神経活動，血圧，および耳内温等の生理的指標を比較した。

### 【結果】

短時間群と比較すると，長時間群では心拍数が高い傾向が示されるとともに，心臓自律神経活動が有意に低かった（ $2,727 \pm 308$  vs.  $4,455 \pm 667$  ms<sup>2</sup>， $p = 0.030$ ）。加えて，平日の就寝時刻の遅延と（ $p = 0.035$ ），休日の起床時刻の遅延も認められた（ $p = 0.022$ ）。長時間群は，心拍数が高い傾向が示された（ $p = 0.069$ ）。血圧と耳内温には，2群間で差がなかった。

### 【考察】

自室でのスマートフォンの使用のみが許可されている，夜間のブルーライト刺激時間が推定可能な集団において，スマートフォン使用長時間群では，低い心臓自律神経活動，特に交感神経活動が低いことが示唆された。夜間のスマートフォン長時間使用は，青年期のヒトの体内時計の中枢時計遺伝子が刻む概日リズムを変調させる可能性がある。

### 【結論】

本研究対象において，夜間のスマートフォン使用時間の長さと低い覚醒後の心臓自律神経活動に関連がみられた。

### 研究3：ライフスタイル（睡眠－覚醒リズム）と起床後の心臓自律神経活動との関連

#### 【目的】

青年期で生じやすい睡眠－覚醒リズム位相の後退は，日中の活動減弱や体調不良につながりやすい<sup>4)</sup>。そこで，“青年期の睡眠－覚醒リズム位相後退が起床後の自律神経活動の減弱と関連する”という仮説を立て，同じ環境・規則（食事，登校，門限，自由時間，入浴等）で生活しながら睡眠のとり方に自由度を有する高校寮生を対象として検討した。

#### 【方法】

研究参加者は，研究への同意が得られたA高校生徒75名（男子34名，女子41名）で，門限，学習，食事，消灯，起床等の生活時間に関する規則のもとで寮生活をしている。寮内に設けた測定室で，生理学的指標として，血圧，耳内温，心電図，胃電図を朝食前の時間帯に10分間測定した。全ての測定は，寮内で午前6時30分から午前7時までに行った。質問紙で生活習慣とMEスコアを調査した。心電図生波形R-R間隔の周波数解析で心臓自律神経活動を求めた。性別に，各項目と心臓自律神経活動指標の単相関分析，さらに心臓自律神経活動を目的変数とし，就寝時刻，起床時刻，睡眠時間，MEスコア，1週間の運動時間を独立変数とした重回帰分析を行った。

#### 【結果】

男子では，睡眠時間（403 ± 10分）と心臓自律神経活動指標のうちの総自律神経活動と交感神経活動に他の変数とは独立して有意な正の関連（Total: 標準化回帰係数  $[\beta] = 0.48, p = 0.003$ , VLF:  $\beta = 0.45, p = 0.006$ , LF:  $\beta = 0.48, p = 0.003$ ）が認められた。女子では，睡眠時間（365 ± 7分）と交感神経活動で同様の結果が認められた（VLF:  $\beta = 0.33, p = 0.039$ ）。

#### 【考察】

本研究の対象集団において，平日の睡眠時間の短さが，起床後の低い心臓交感神経活動と関連していた。青年期の慢性的な睡眠時間短縮は，朝の交感神経活動を減弱させる可能性がある。結果の性差に関しては，さらなる検討が必要である。

#### 【結論】

青年期において，起床後の低調な交感神経活動に，睡眠時間の短さが関連していた。

## 総合考察および結論

本研究では、同じ食事時刻や生活規則のもとで寮生活をしている、ライフスタイルと居住環境が均質な高校生を対象として、体内時計の制御下にある心臓自律神経活動や胃運動を指標として、体内時計変調に影響を及ぼすと考えられる因子（朝型－夜型，夜間の光，睡眠）がそれらの指標に及ぼす影響を検討した。

3つの研究で得られた結果からは，1) 同じ食事時刻，生活規則のもとで生活する高校生において，クロノタイプ夜型傾向者であっても胃運動の減弱が起こっていなかったことから，規則正しい食事時刻によって，少なくとも朝の胃運動において夜型のデメリットが出にくくなったと考えられること，2) 夜間の電子機器由来ブルーライト曝露時間の推定が可能な対象において，スマートフォンの夜間長時間使用が朝の低い交感神経活動と関連していたこと，3) 起床後の低調な心臓交感神経活動には，生活習慣の各因子の中でも睡眠時間が短いことと強く関連していたことが示唆された。

以上の結果から，生得的条件が強いと考えられている夜型クロノタイプに対しても，栄養（健康）教育によって食事時刻などの生活習慣を整えることにより，その影響を小さくできる可能性が示唆された。加えて，社会環境の夜型化と電子機器使用が加速する現代において，スマートフォン夜間長時間使用を避けることや，睡眠時間の質的量的な担保が必要であることも考えられた。本研究で得られた知見が，今後の青年期における栄養教育・健康教育に役立つことを期待したい。

## 引用文献

- 1) 本窪田直子，駒居南保，鈴木麻希，林育代，森谷敏夫，永井成美：夜型指向性が若年女性の自律神経活動，胃運動および食欲感覚の日中の変動に及ぼす影響．日本栄養・食糧学会誌 69: 65-74, 2016
- 2) 山口光枝，渡邊敏明，高木絢加，脇坂しおり，坂根直樹，森谷敏夫，永井成美：女子大学生における生活リズムの朝型－夜型度と朝の自律神経活動の関連．女性心身医学16: 160-168, 2011
- 3) Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. Proc Natl Acad Sci USA. 112: 1232-1237, 2015
- 4) Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, Mrosovsky M. A marker for the end of adolescence. Curr Biol. 14: 1038-1039, 2004

## 参考論文

- 研究1；能瀬陽子，林育代，藤永莉奈，鈴木麻希，小谷和彦，永井成美：寮で生活する女子高校生の朝型－夜型指向性と朝の胃運動，バイタル指標との関連．栄養学雑誌 74: 157-164, 2016
- 研究2；Nose Y, Fujinaga R, Suzuki M, Hayashi I, Moritani T, Kotani K, Nagai N. Association of evening smartphone use with cardiac autonomic nervous activity after awakening in adolescents living in high school dormitories. Child's Nervous System. 33: 653-658, 2017
- 研究3；能瀬陽子，是兼有葵，小谷和彦，永井成美：短時間睡眠は学生寮で生活する高校生の起床後の低い交感神経活動と関連する．小児保健研究 77: 355-363, 2018