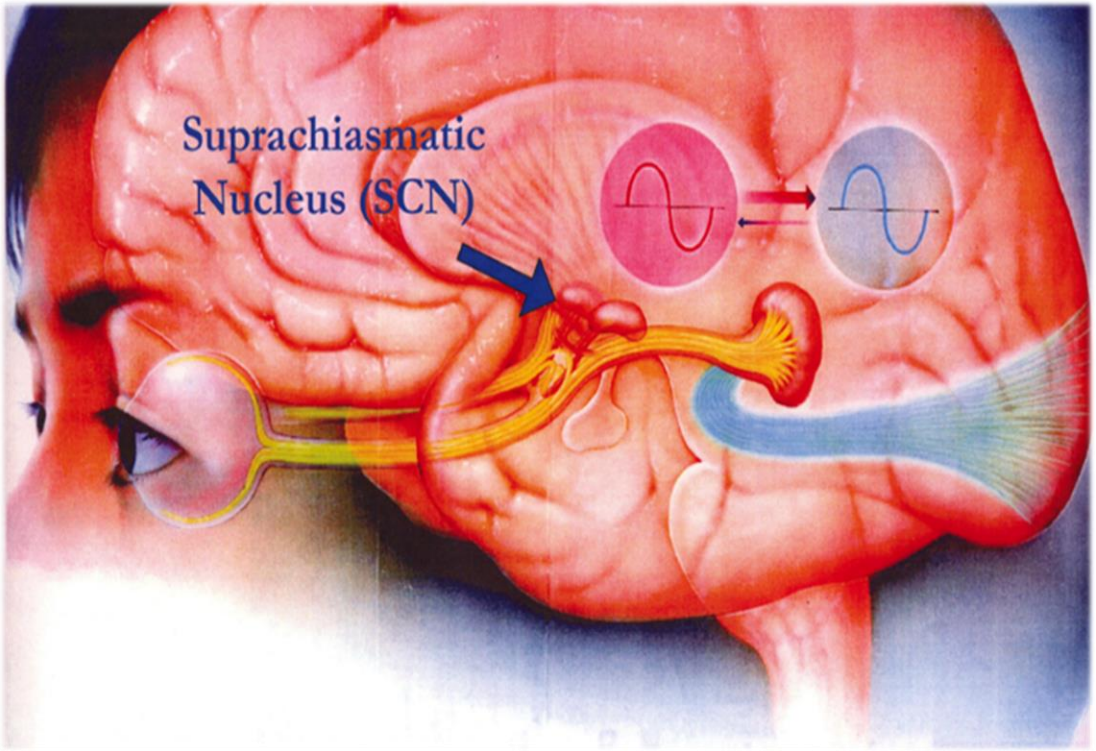
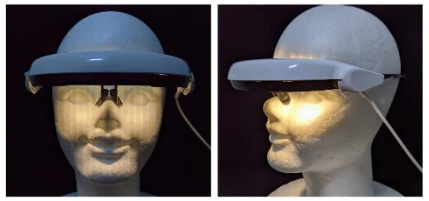
北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

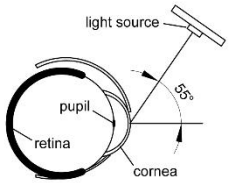
令和４年1月20日(木)
第９回　北海道大学　定例記者会見　資料１

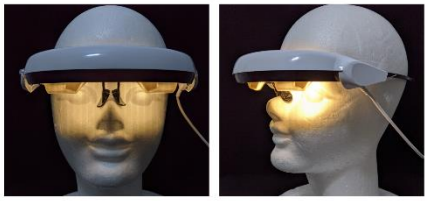
令和3年度 定例記者会見（1月）

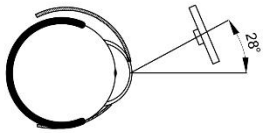
冬の睡眠 ~ 生物時計と光 ~





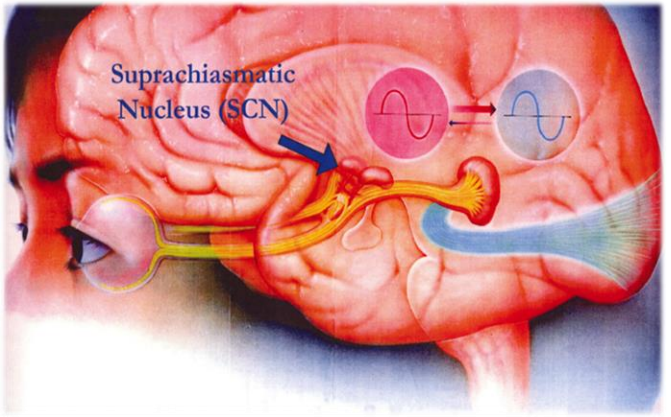




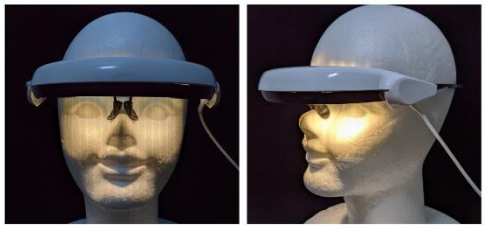


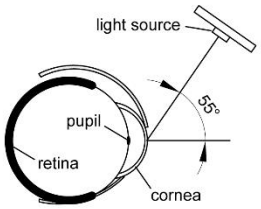
山仲 勇二郎（教育学研究院）

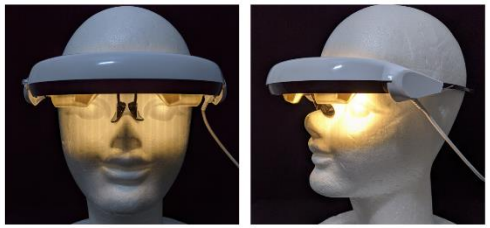
本日の内容

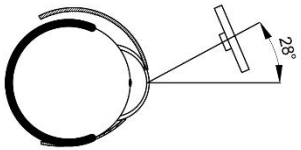


1. わたしの研究遍歴
2. 睡眠・生物時計と健康の関係
3. 研究成果「光の入射角度のちがいが生物時計の光反応性に影響することを発見～効果的な高照度光療法を実現する新規ウェアラブル型光照射装置の開発に期待～」<u>報道解禁 2022年1月21日10時</u>

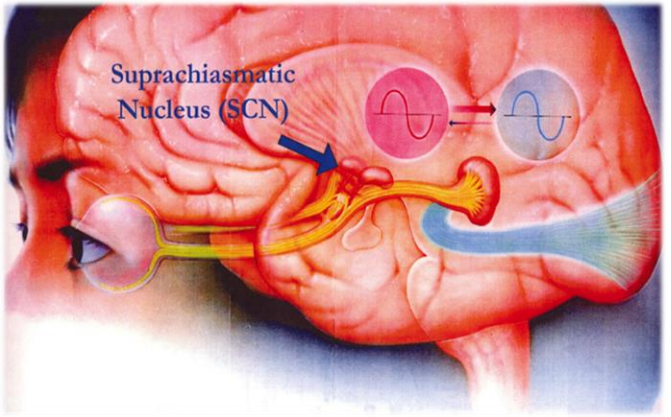




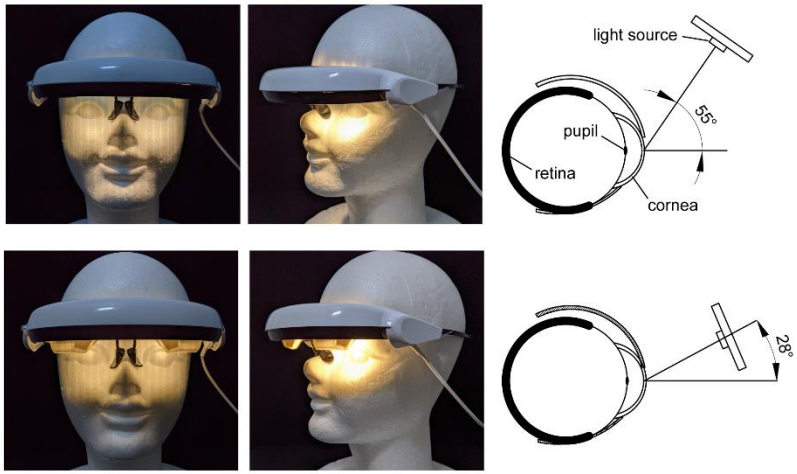




本日の内容

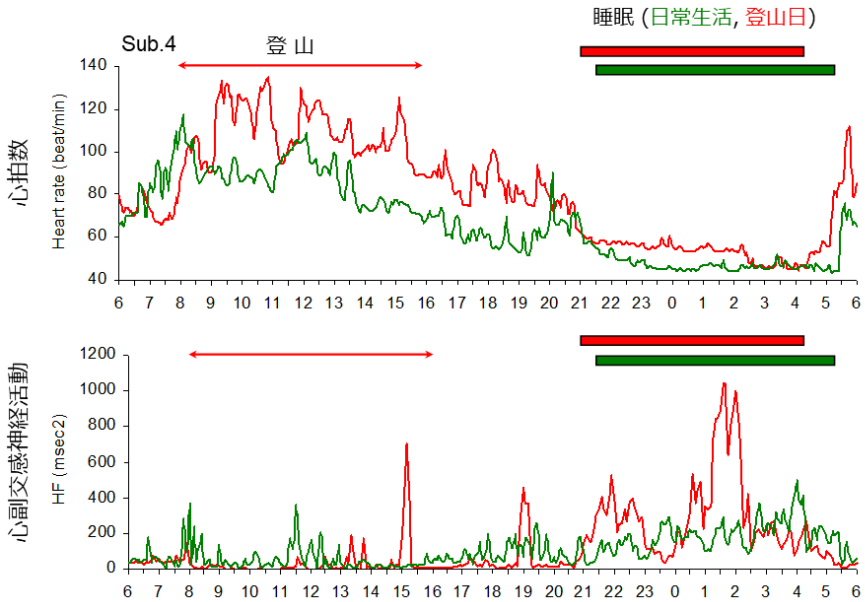


1. わたしの研究遍歴
2. 睡眠・生物時計と健康の関係
3. 研究成果「光の入射角度のちがいが生物時計の光反応性に影響することを発見～効果的な高照度光療法を実現する新規ウェアラブル型光照射装置の開発に期待～」<u>報道解禁 2022年1月21日10時</u>



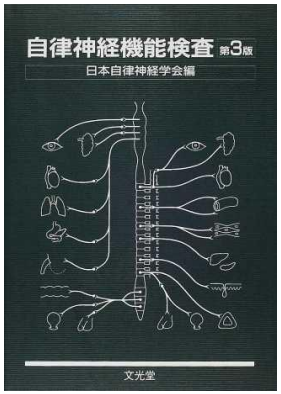
わたしの研究遍歴　教員志望から研究者へ

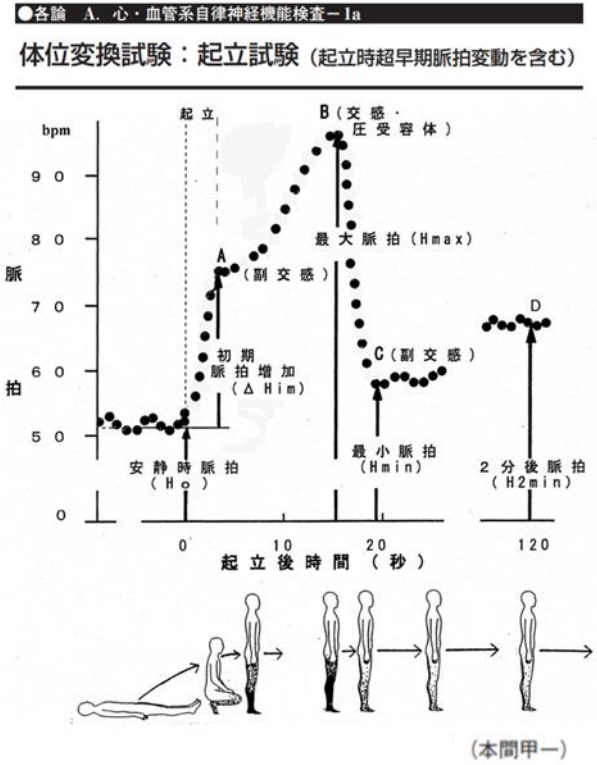
登山実施日では日中の交感神経活動増加と
夜間睡眠時の副交感神経活動が増加



平成13年度国士舘大学体育学部運動生理学研究室
(指導教官：渡辺剛教授) 卒業論文

立ちくらみやめまいの診断に適用される
自律神経機能検査の国内基準値の作成に挑戦

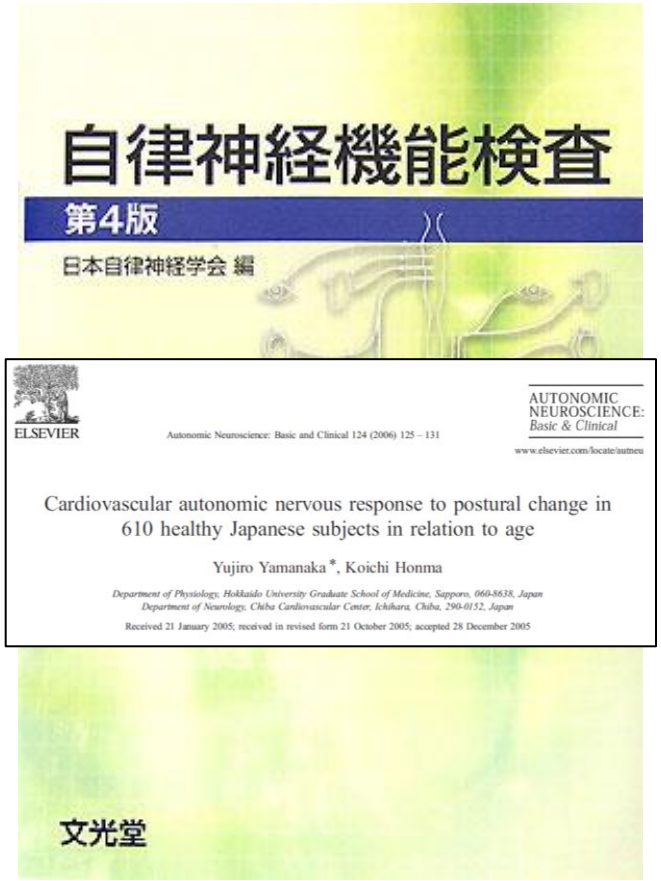




千葉県循環器病センター
神経内科部長本間甲一医師

生物時計・睡眠を研究する時間生物学との出会い

最初の英文論文発表＆国内基準値として臨床現場で実用化



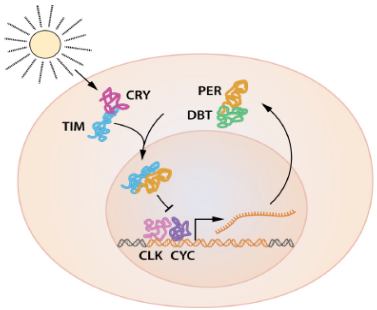
北大医学研究科時間生理学分野へ進学. 本間研一教授(現名誉教授)に師事し時間生物学研究を開始

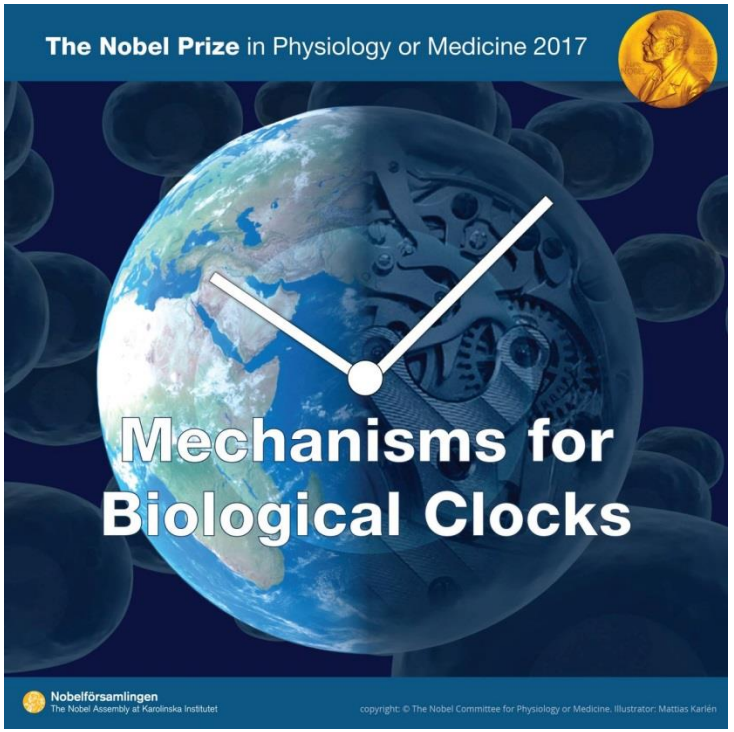
ヒトを対象とした時間隔離実験と実験動物を用いた生物時計の分子メカニズムに関する研究に従事（2004～2016）

時間生物学 が2017年ノーベル医学・生理学賞を授賞

生物時計は２４時間とは異なる独自のリズム周期をもつが、地球の自転による２４時間周期の昼夜変化に同調する。生物時計により発振される生体リズムは、行動と様々な生理機能を調節し、日中に十分活動し夜間に質の良い睡眠をとれるように体内環境を自動的に調節している。近年では生物時計の特性を利用した時間医療、時間栄養学、時間薬理学など、時間生物学研究が様々な領域で応用されつつある。

Jeffrey C. Hall博士　Michael Rosbash博士　Michael W. Youn博士





今こそ時間生物学から社会・生活環境・健康を見直す時

Ref. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html

北海道大学大学院教育学研究院生活健康学研究室

自然環境

明暗周期，光周性　温度，湿度

生活環境

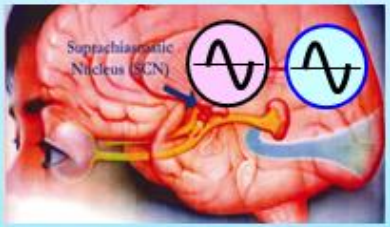
電子機器　人工照明

産業社会

超過労働　不規則勤務
夜間交替勤務　海外出張

生活健康学

時間生物学　睡眠科学　生理学



からだの健康

からだに備わった生理機能の協調

睡眠　食事　運動

こころの健康

精神活動・認知機能

睡眠・生体リズム

↓

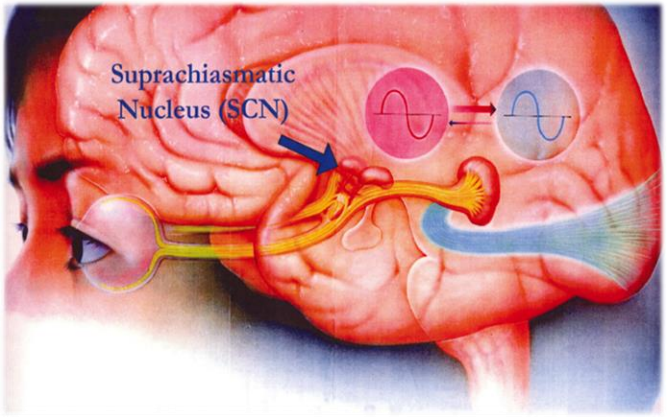
精神活動

地域社会の健康

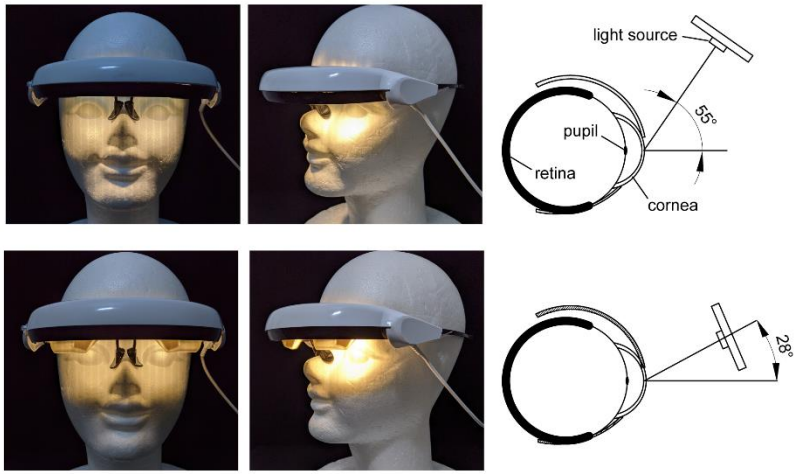
子ども　高齢者　女性　アスリート

生涯にわたる健康の維持増進に寄与する研究成果の発信

本日の内容



1. わたしの研究遍歴
2. 睡眠・生物時計と健康の関係
3. 研究成果「光の入射角度のちがいが生物時計の光反応性に影響することを発見～効果的な高照度光療法を実現する新規ウェアラブル型光照射装置の開発に期待～」報道解禁 2022年1月21日10時



現代の日本が抱える逼迫した課題

国民の 約7割 が抱えている

約6兆円/年 の経済損失

うつ病　認知症
アルツハイマー病

← 睡眠障害 →

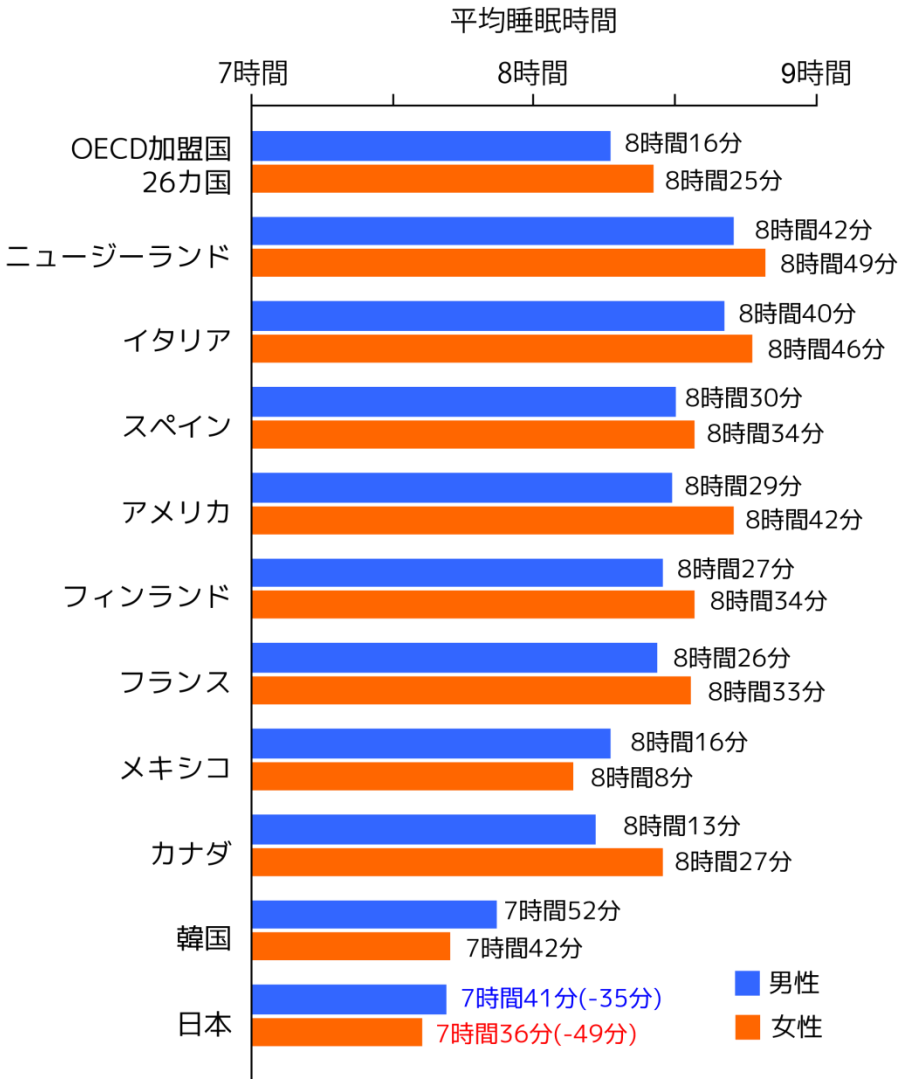
肥満　高血圧
糖尿病　がん

こころとからだの健康問題

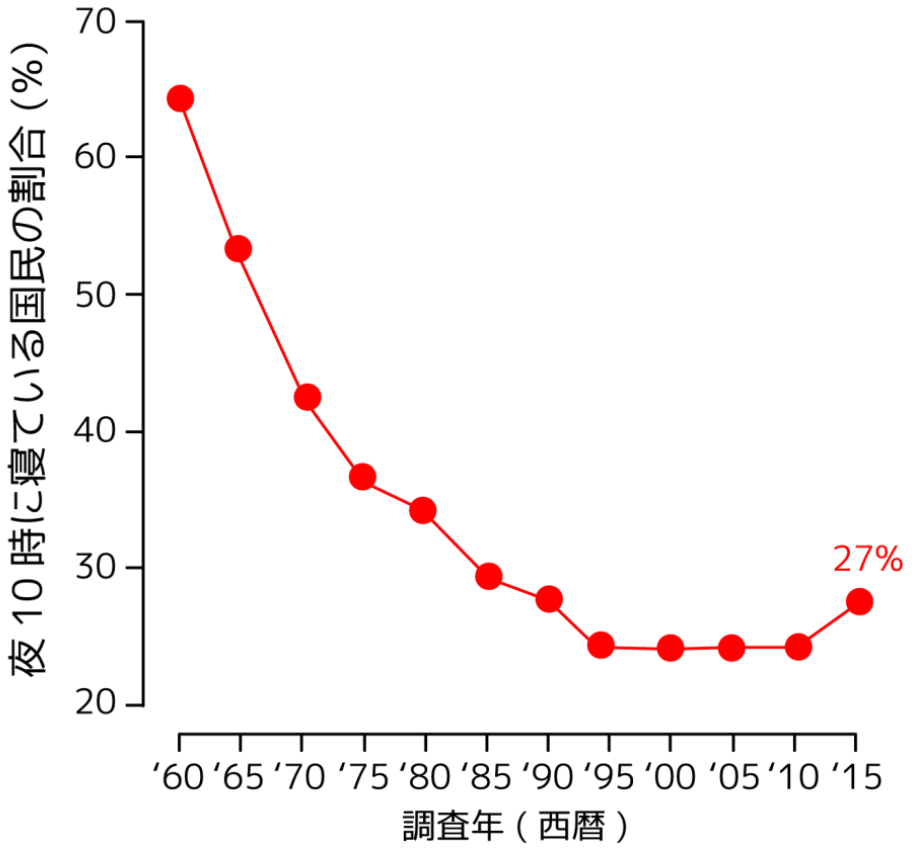
↓

健康寿命の短縮

日本人の睡眠時間は世界的にも短く＆夜型化が進んでる

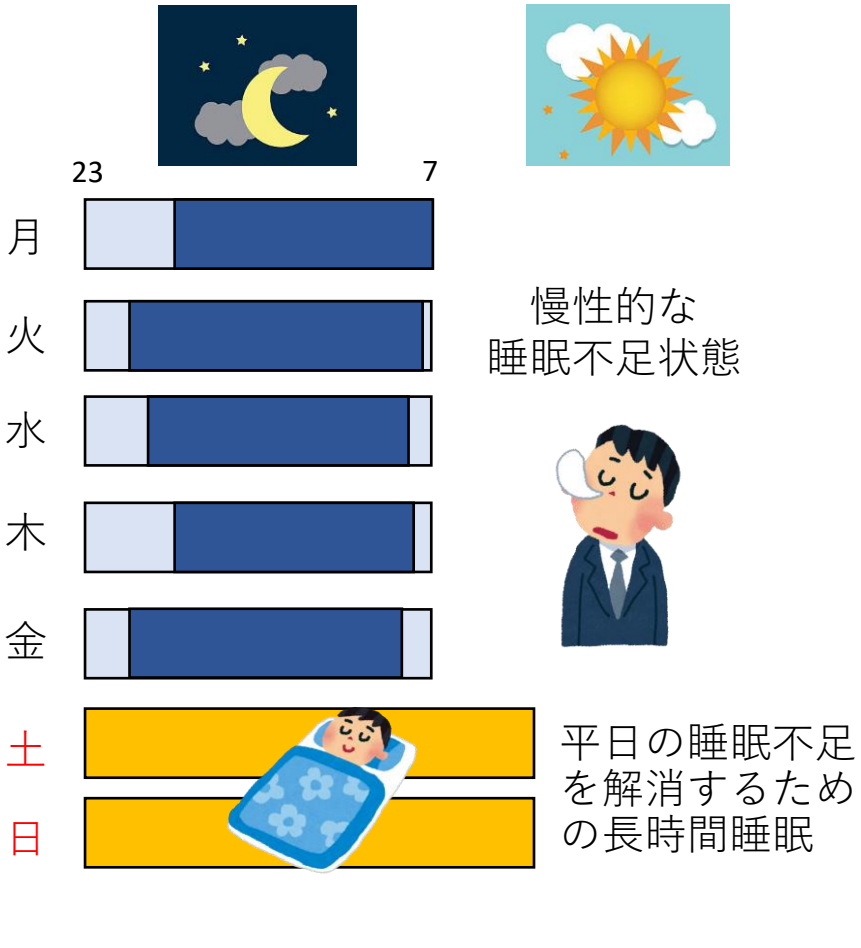


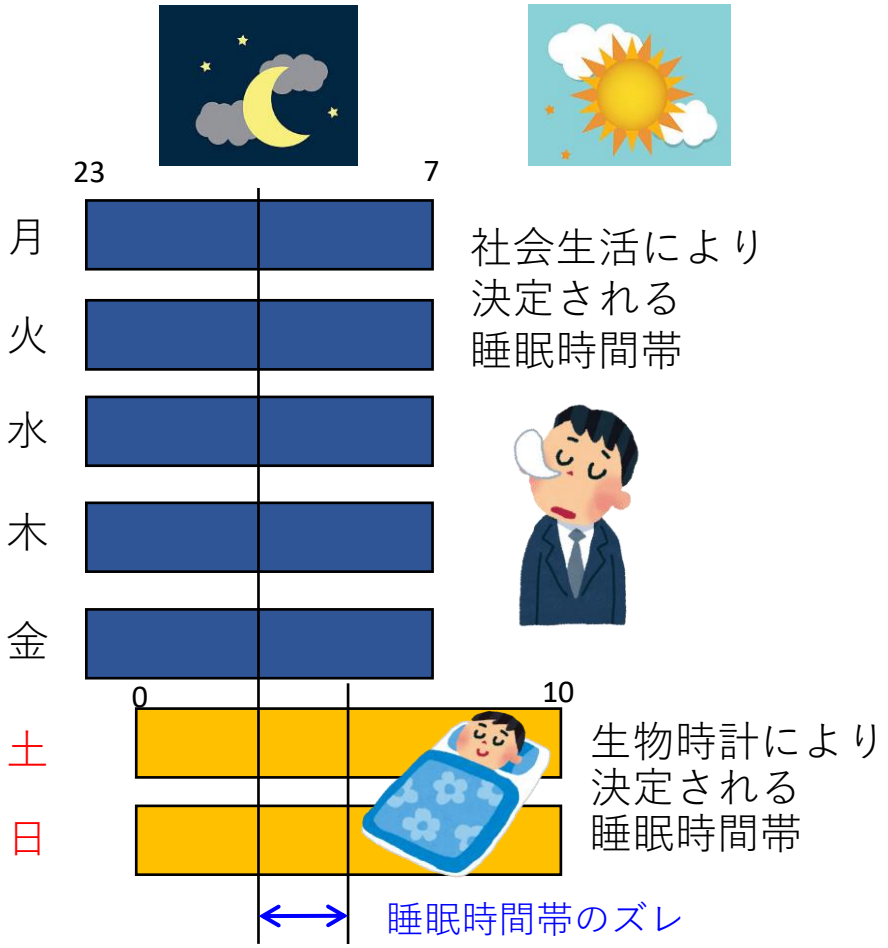
OECD2014より作図



NHK 国民生活時間調査2015より作図

現代人が抱える睡眠障害：睡眠負債 & 社会的時差ボケ





睡眠負債
長期にわたる睡眠不足の蓄積

社会的時差ボケ
生活リズムと生物時計間のズレ

平日と休日（週末）で2時間以上睡眠時間のズレがある人は要注意！

現代社会は生物時計に逆らった生活をおくる者も少なくない

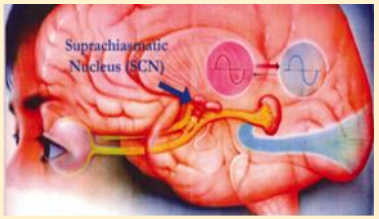
環境時計

太陽光 24時間周期

同調

脱同調

生物時計



約25時間周期・クロノタイプ

同調

脱同調

社会時計

各人の生活リズム・労働環境に依存

24時間休むことのない社会・不規則な生活リズム

交替勤務

時差飛行

24時間労働

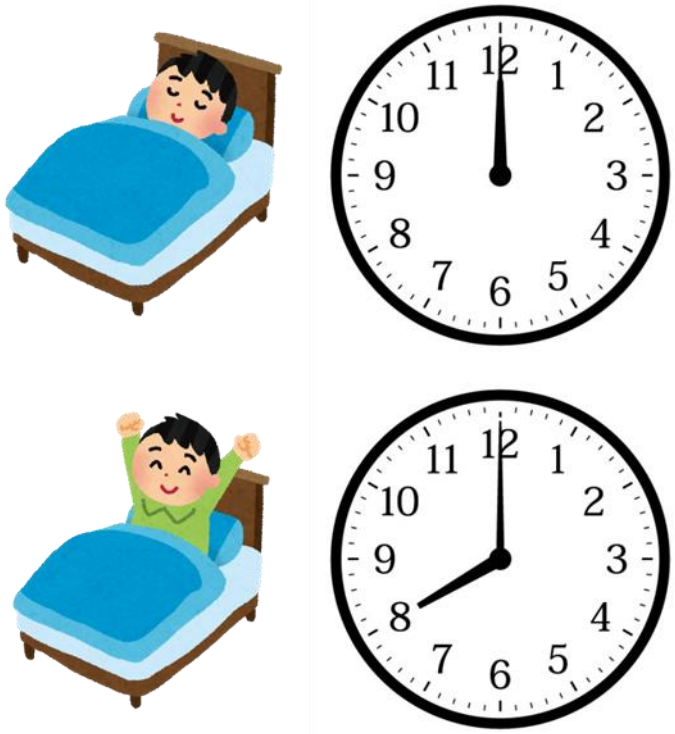
就寝前のブルーライト

生物時計の変調・生体リズムの脱同調・社会的時差ボケ・睡眠負債

睡眠を調節する2つの仕組み

時刻に依存した睡眠

毎日決まった時刻に眠くなる
毎日決まった時刻に起床する



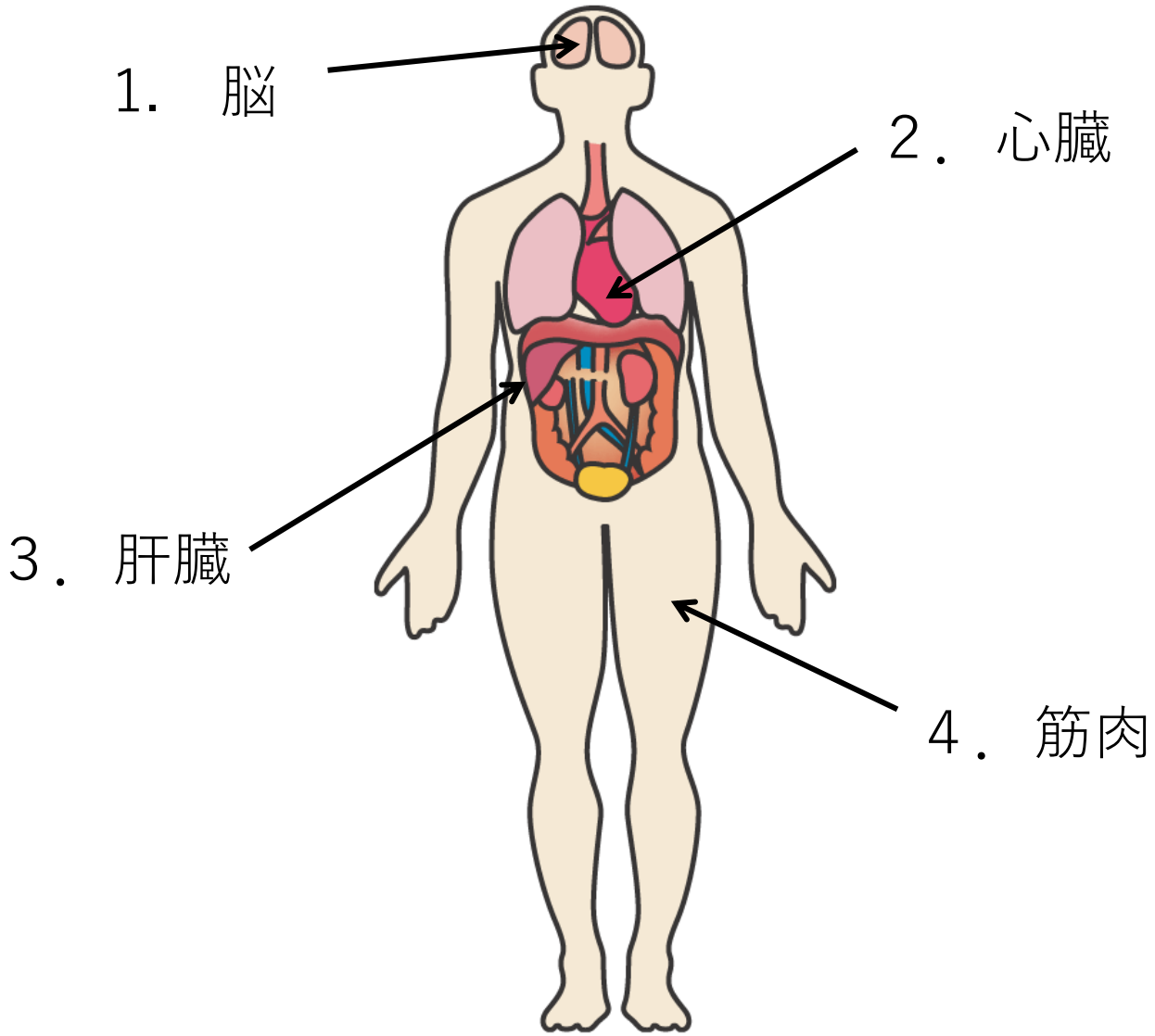
生物時計機構

活動量・覚醒時間に依存した睡眠

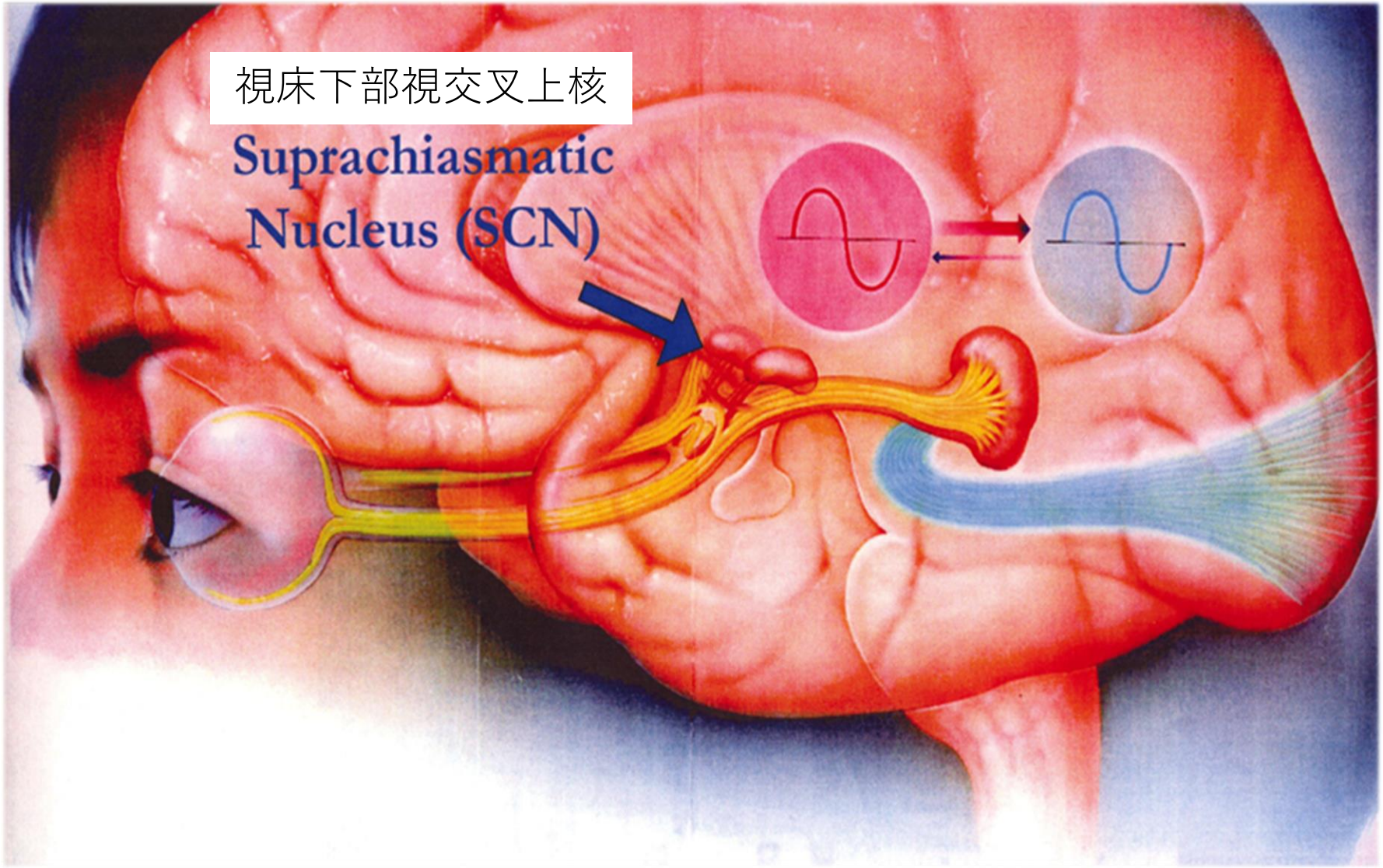
運動した日はいつもより長く寝る
徹夜した翌朝は朝でも眠ってしまう

恒常性維持機構（体内砂時計）

生物時計はどこにある？

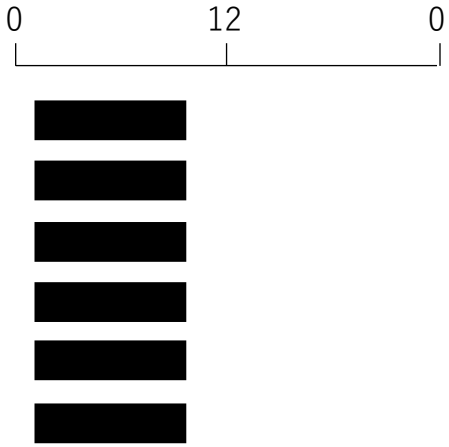


生物時計の中枢は脳のなかにある

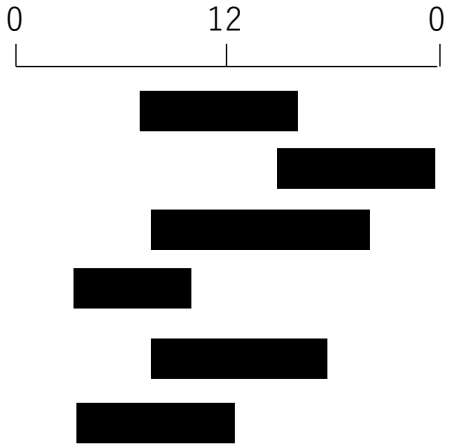


昼も夜もわからない・時刻もわからない状態
になったら、からだのリズムはどうなる？

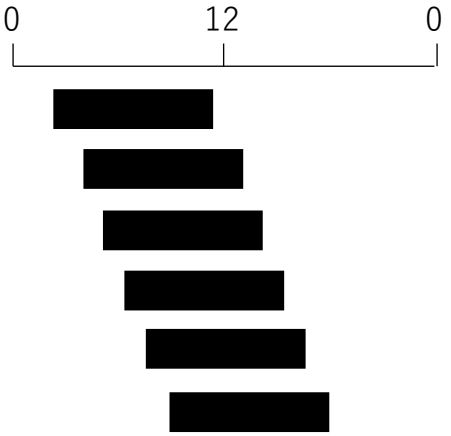
① 24時間リズムのまま



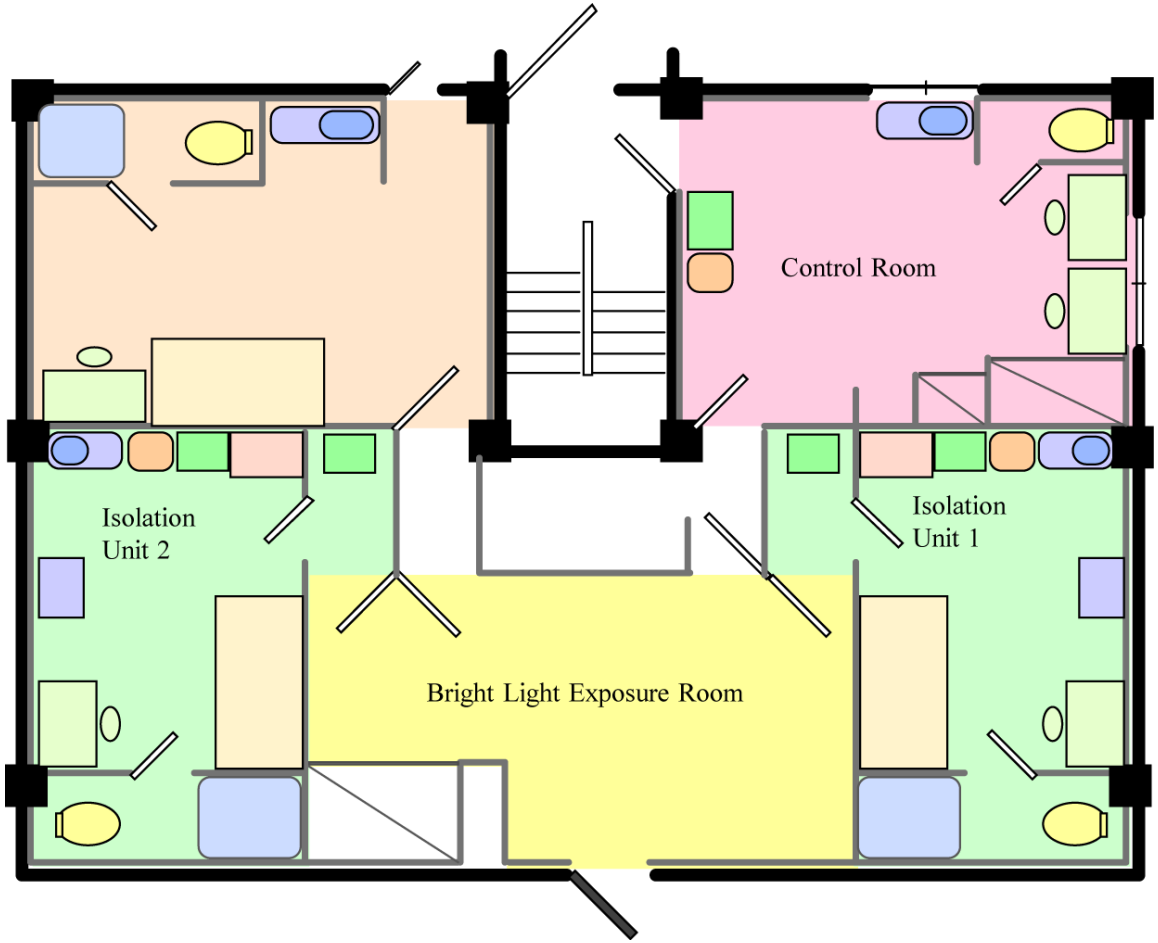
② リズムがなくなる

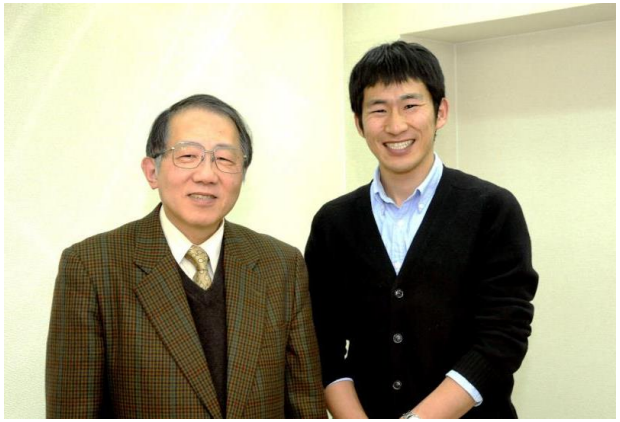


③ 24時間より長くなる



時間隔離実験室 in 札幌 (1983～)



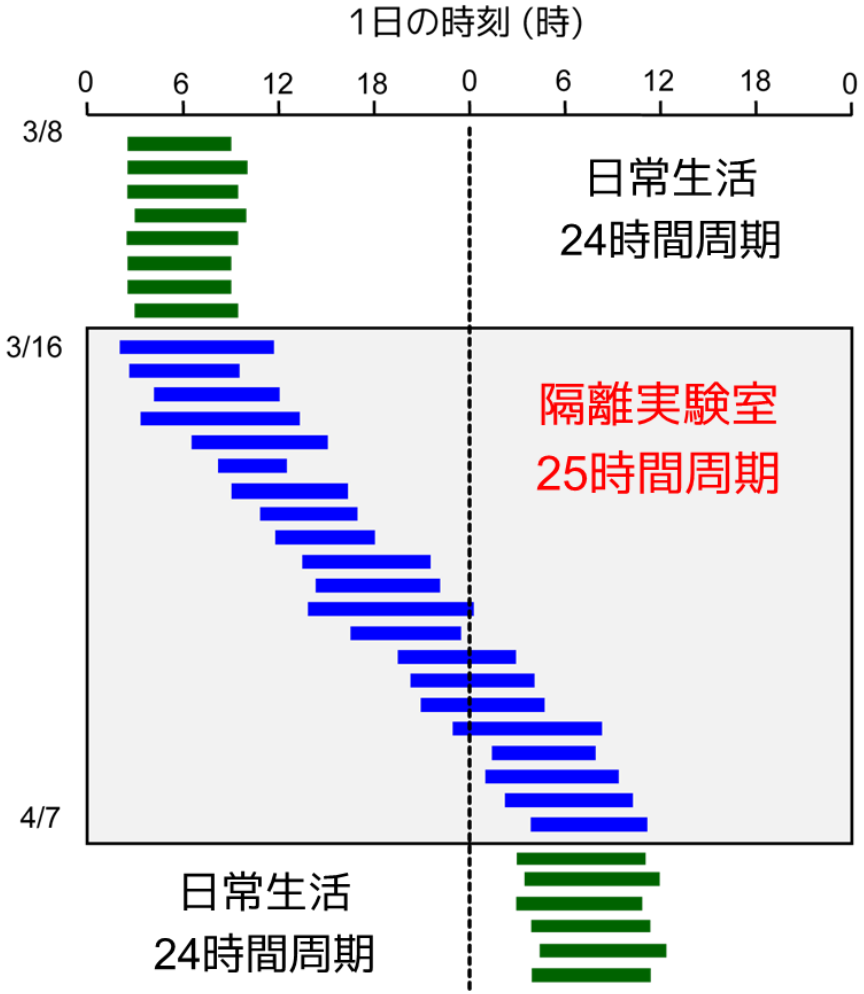


本間 研一 北大名誉教授と実験室内にて

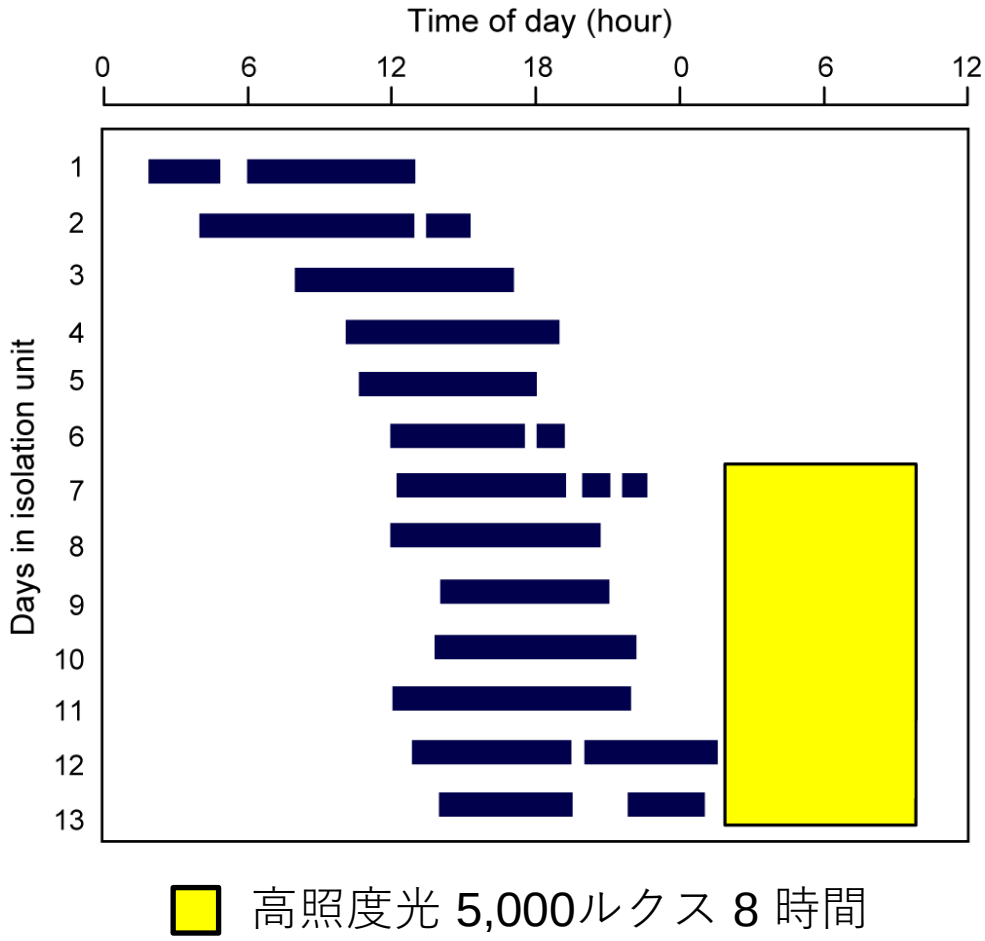
昼夜変化や時刻情報のない恒常環境下で被験者の行動を制限することなく様々な生理機能を長期間にわたり測定可能な住居型の実験室

世界的にも珍しいユニークな実験室で国内外含め稼働してるのは数か所のみ

本来の生体リズム周期は24時間ではなく25時間
生物時計は朝方の高照度光(太陽光)により24時間にリセット

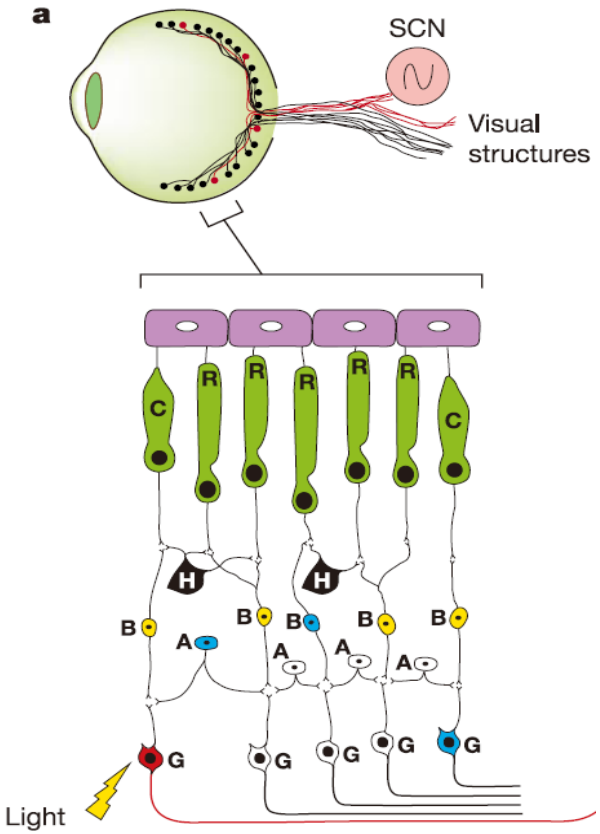


本間研一, 本間さと, 広重力. 生体リズムの研究. 北海道大学図書刊行会. 1989.



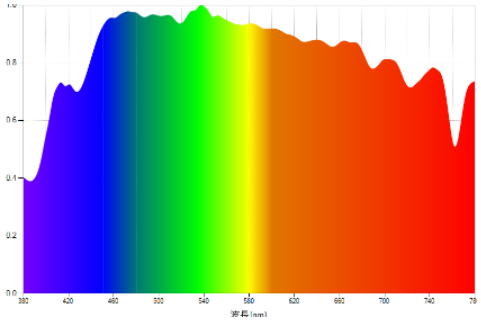
Honma K, Honma S, Wada T. *Experientia* 1987

生物時計はブルーライトに敏感に反応する

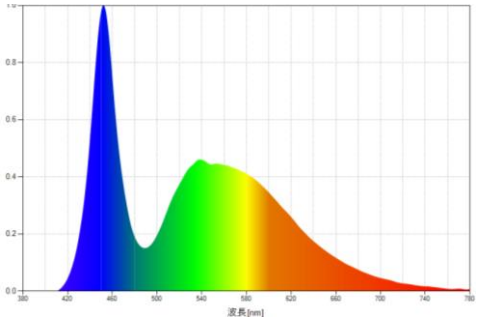


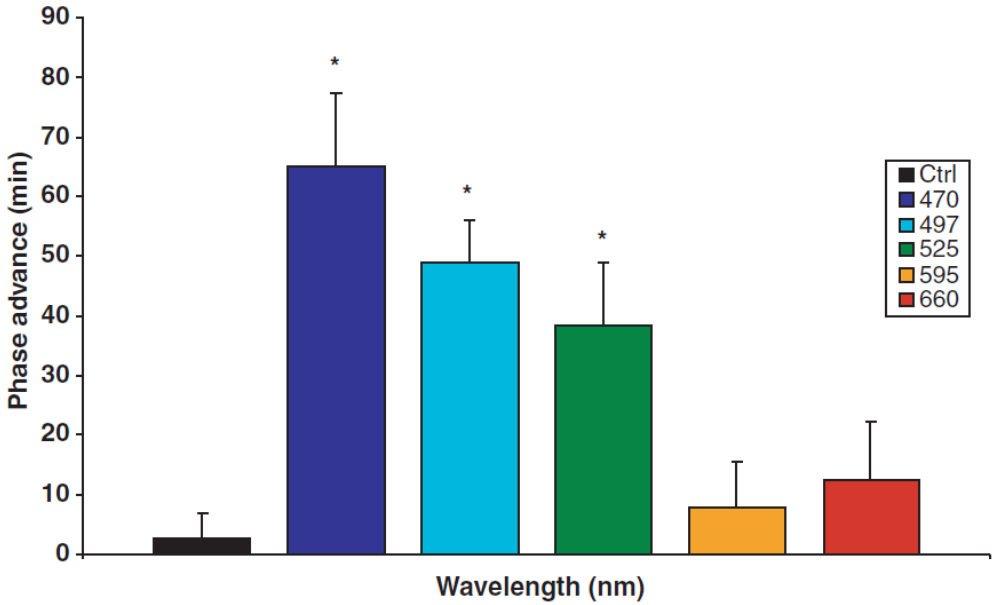
Reppert & Weaver. *Nature* 2002

太陽光



LED照明





Wright *et al. J Pineal Res* 2004

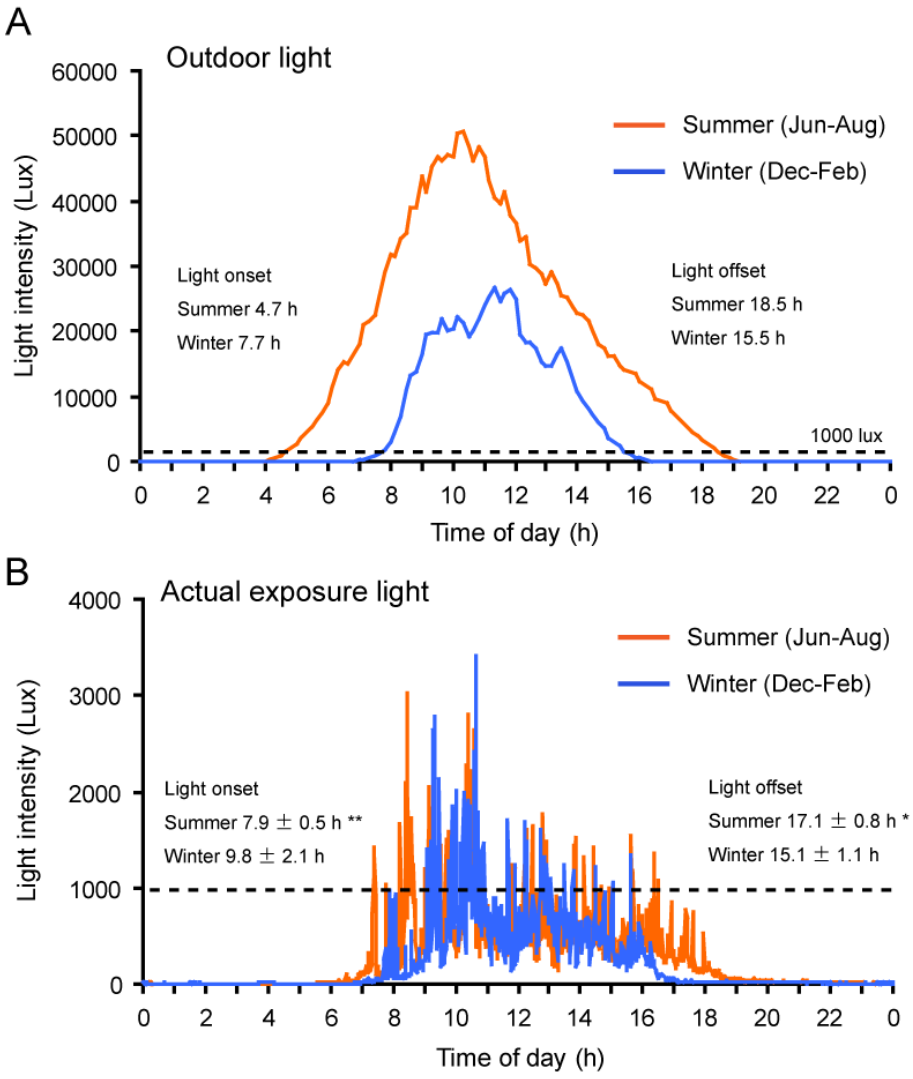
Rod 杆体 (ﾛﾄﾞﾌﾟｼﾝ, 明暗)

Cone 錐体 (ﾌｫﾄﾌﾟｼﾝ, 色覚)

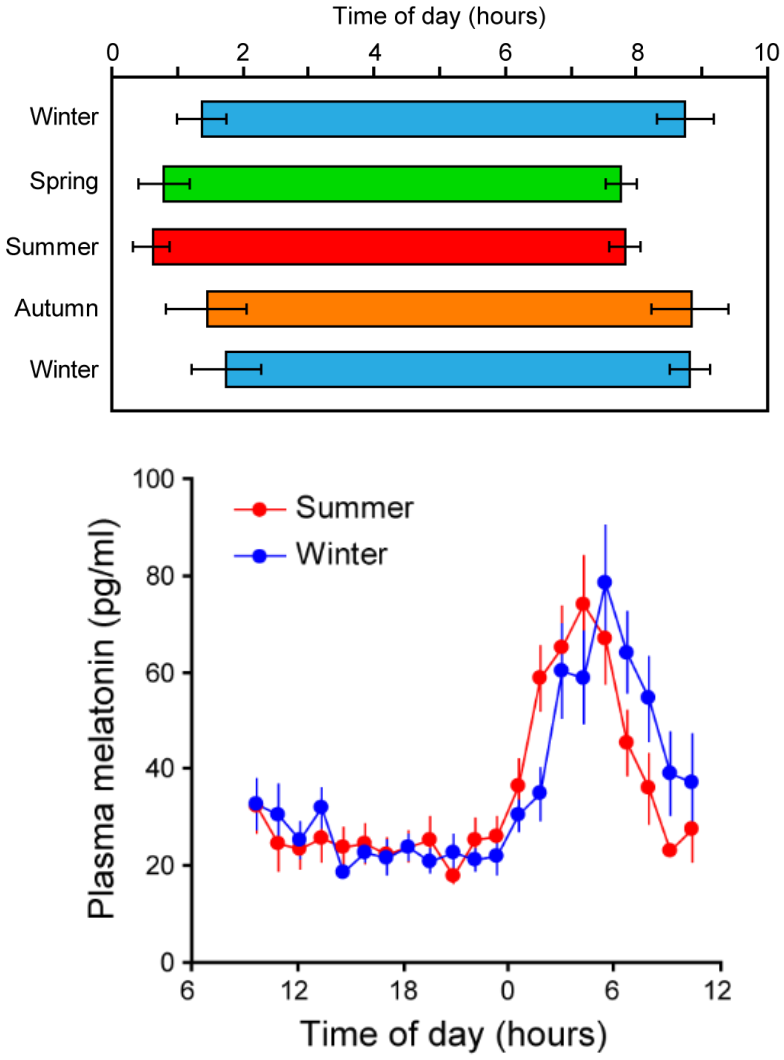
Ganglion 神経節細胞 (ﾒﾗﾉﾌﾟｼﾝ, 非視覚)

最大吸収波長 480nm (短波長)

北海道の冬は日照時間が短く、生体リズムが夜型化する
睡眠に適した室内環境をつくることも難しい

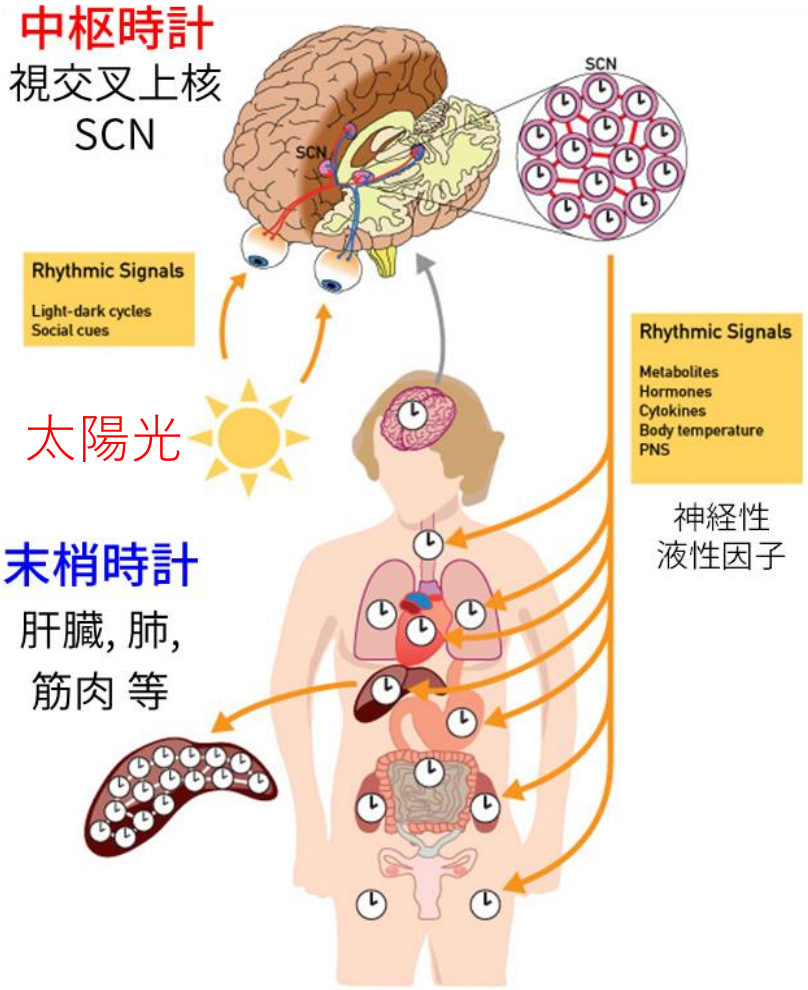


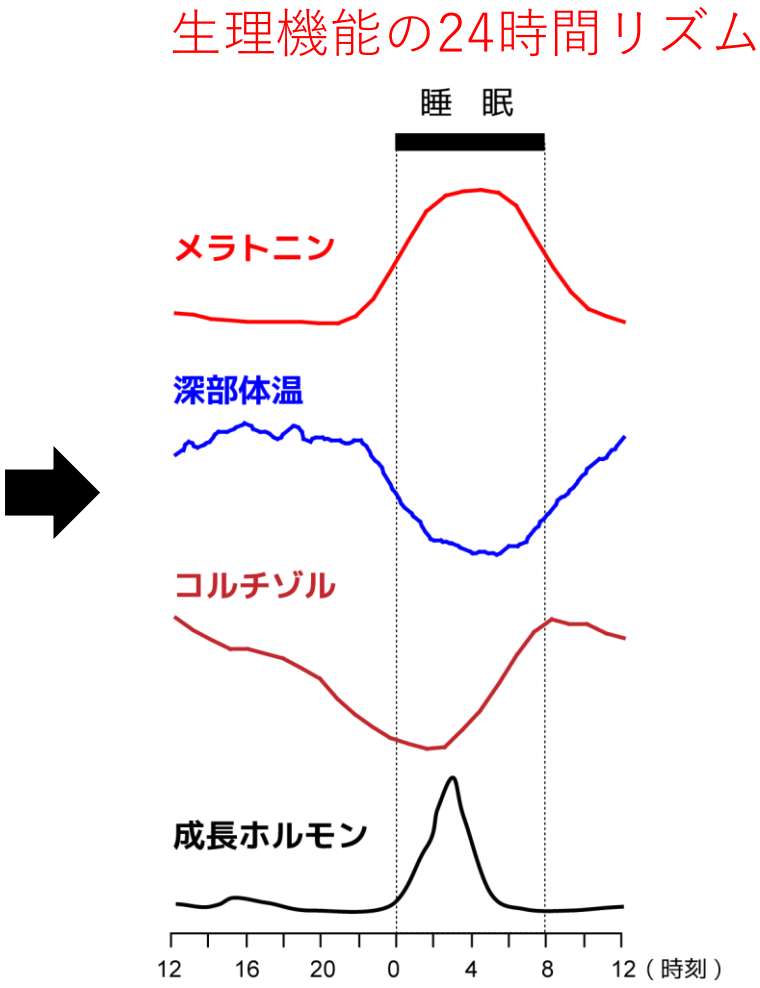
Okuyama & Yamanaka (unpublished)



Honma K *et al. Am J Physiol* 1992

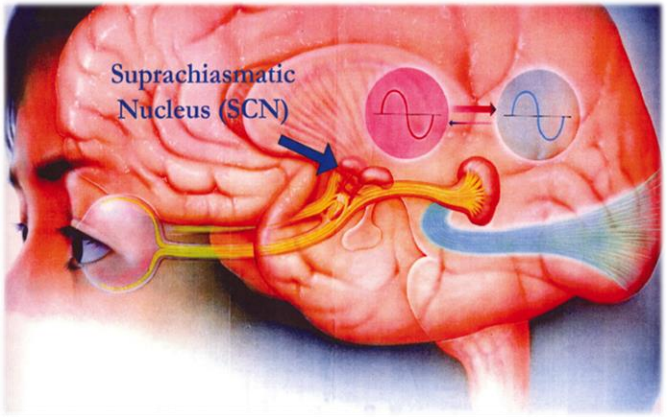
朝方起床後の太陽光により生物時計がリセットされ
行動と体内環境をベストなタイミングに整える



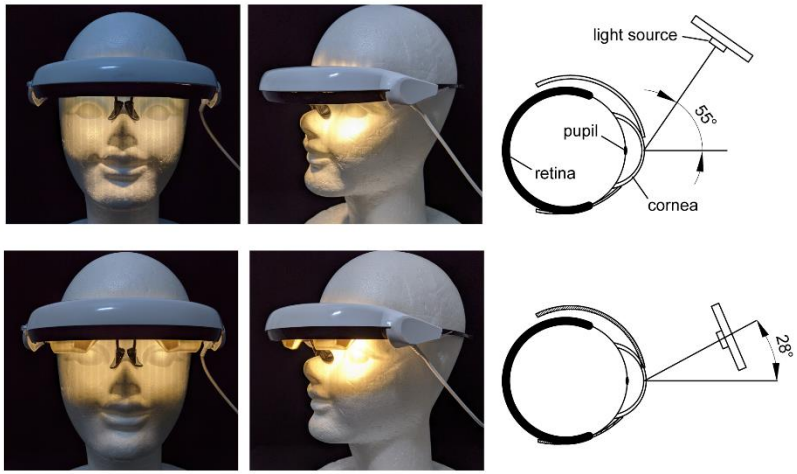


生物時計は昼行性動物であるヒトが昼間に活動し夜間に十分な睡眠をとれるよう体内環境を整えている＝生物時計を整えることが健康維持の基本となる

本日の内容



1. わたしの研究遍歴
2. 睡眠・生物時計と健康の関係
3. 研究成果「光の入射角度のちがいが生物時計の光反応性に影響することを発見～効果的な高照度光療法を実現する新規ウェアラブル型光照射装置の開発に期待～」報道解禁 2022年1月21日10時



生物時計を調節するには高照度光を浴びることが必要

特に日照時間が短くなる冬は積極的に明るい光を浴びることが生物時計調整のカギ
概日リズム睡眠障害、冬季うつ病といった気分障害の治療にも高照度光照射が効果的

据え置き型高照度光照射装置 4kg

Bright Light ME (Bright Light Ltd, Japan)

ウェアラブル型光照射装置

Re-Timer® (Re-Timer Pty Ltd, Australia)

Luminette 3® (Lucimed, Belgium)

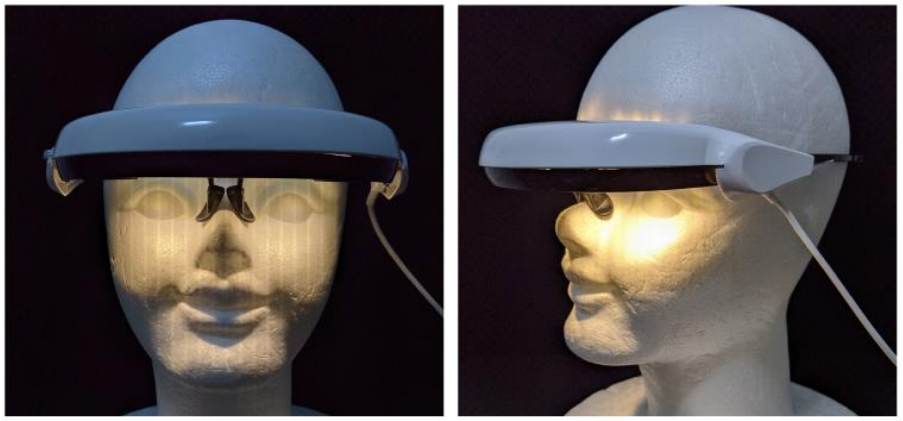
LuceGlass LG2® (DENSEI COMTEC Inc, Japan)

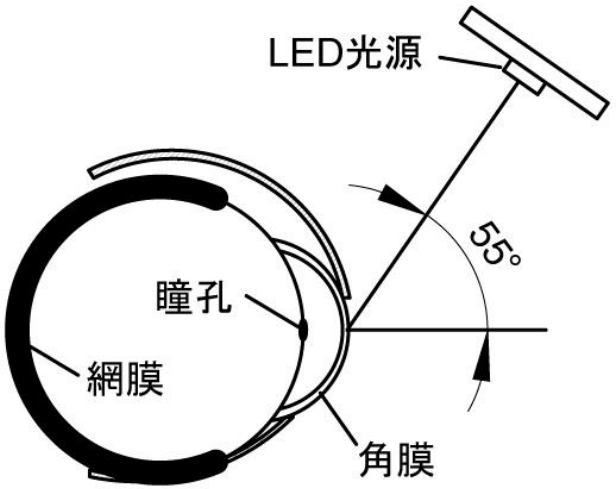
光が顔全体に照射される据え置き型高照度光照射装置に対して
ウェアラブル型光照射装置では光の照射角度がさまざま

光の照射角度が異なる2つの装置を使用し、生物時計に光情報を入力する網膜神経節細胞*の反応性を比較

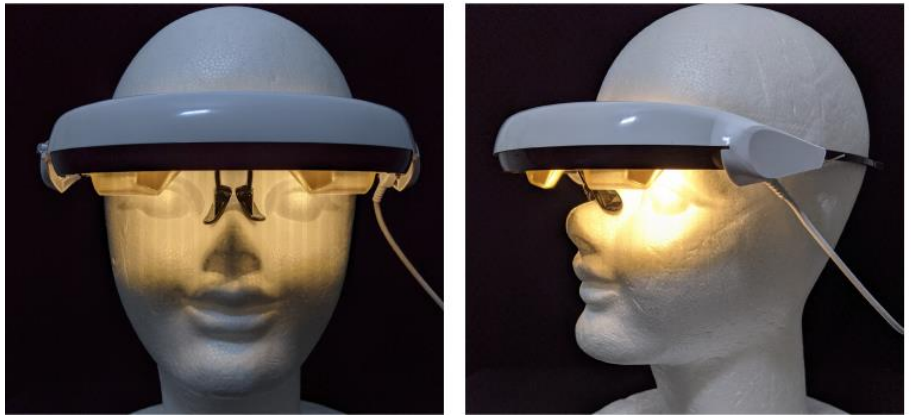
*intrinsically photosensitive retinal ganglion cell (ipRGC)

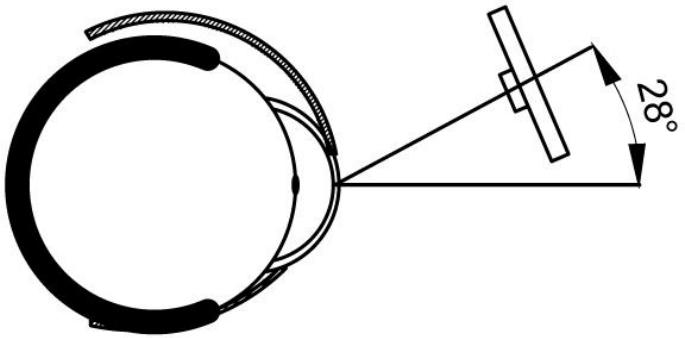
光の入射角度 55度（上方）





光の入射角度 28度（下方）

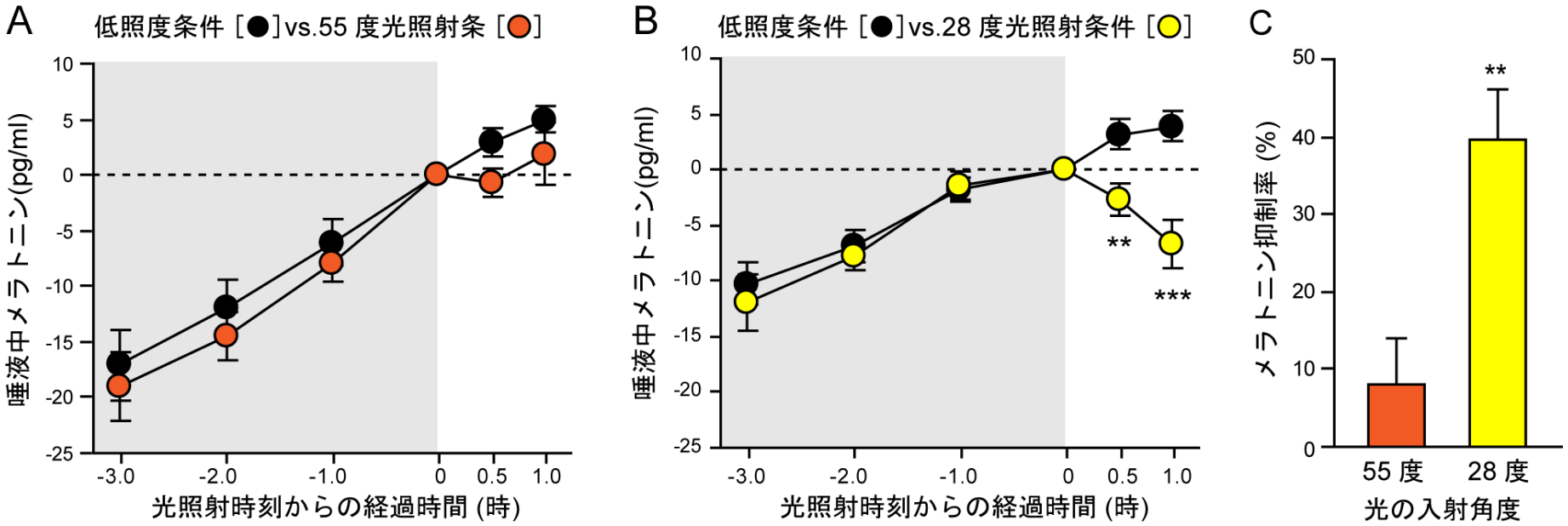




低照度に設定した実験室内でメラトニンが分泌される夜間に光を照射し、メラトニン抑制率を比較

照射角度55°　光を照射してもメラトニンは抑制されない

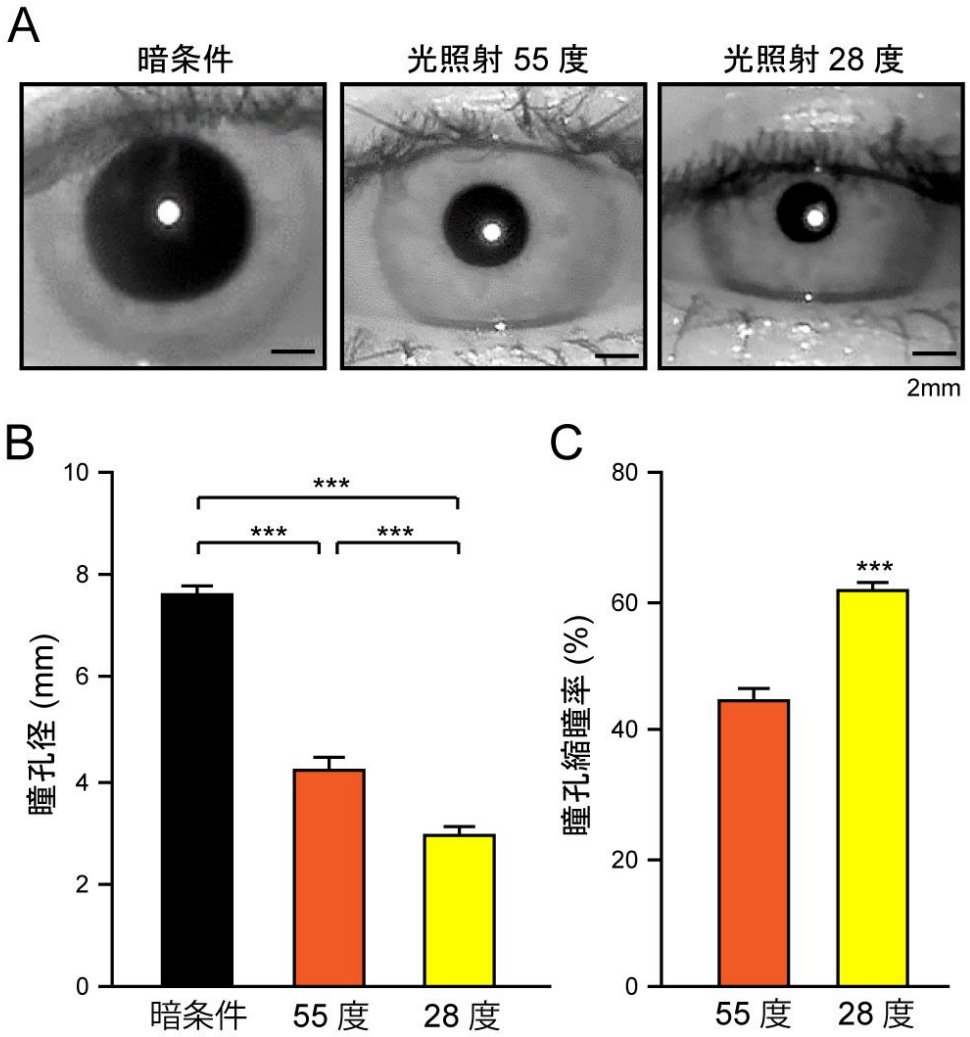
照射角度28°　で統計学的に有意にメラトニンが抑制



メラトニン抑制率：生物時計に光情報を伝達する網膜神経節細胞(ipRGC)の光感受性のマーカーとして用いられる. 抑制率が高いほどipRGCが活性化していることを示す.

照射角度28°　でメラトニン抑制率が55°　に比べ有意に増加＝ipRGCが活性化

暗条件に設定した実験室内で光を照射し、瞳孔の縮瞳率を比較

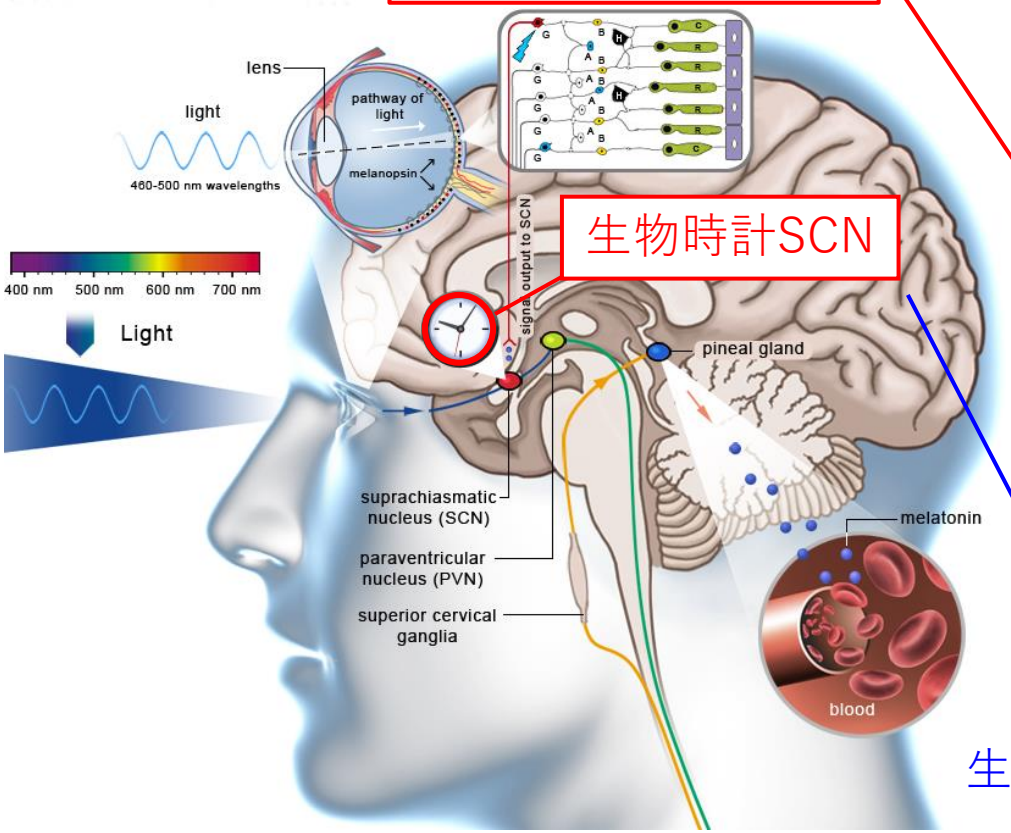


瞳孔縮瞳率：生物時計に光情報を伝達する網膜ipRGCの光感受性のマーカーとして用いられる

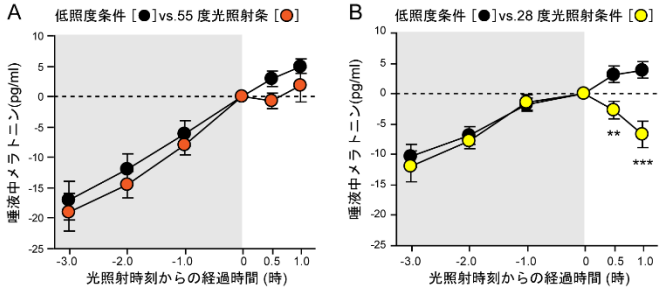
照射角度28° で瞳孔縮瞳率が55° に比べ有意に増加＝ipRGCが活性化

ウェアラブル型光照射装置において光の照射角度のちがいにより網膜神経節細胞ipRGCの反応性が異なることを発見

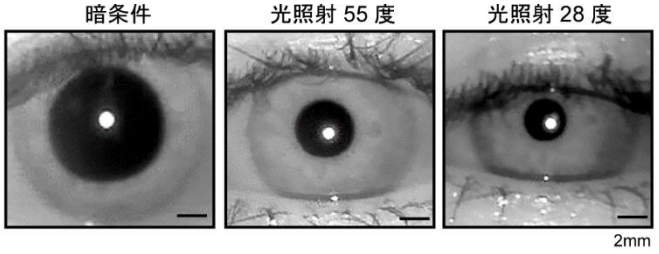
網膜神経節細胞 ipRGC



メラトニン抑制率



瞳孔縮瞳率

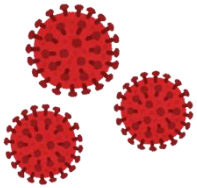


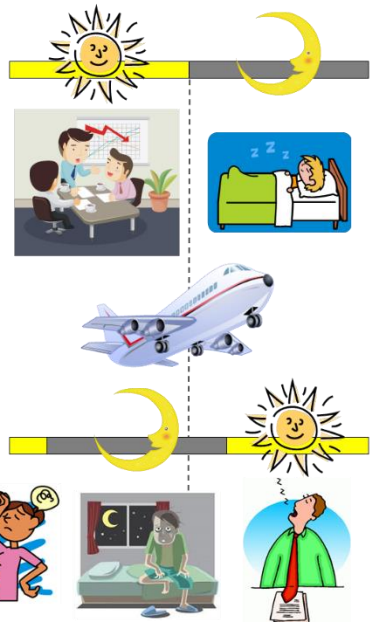
生物時計の位相調節（今後の研究課題）

生物時計に光情報を効率よく伝達し、高照度光療法の効果を高めるウェアラブル型光照射装置の開発に期待

研究成果の社会還元：高照度光療法が効果的な場面の例

1. 日常生活下での睡眠改善・生物時計の調整
2. 太陽光が得にくい環境での睡眠改善・生物時計の調整
3. 長期にわたる外出自粛時の睡眠改善・生物時計の調整
4. 海外旅行に伴う時差ぼけ症状の早期解消
5. 日中の眠気対策
6. 概日リズム睡眠障害、気分障害(うつ病・冬季うつ病)の症状改善





時間生物学研究に基づいた時差ボケ対策サポート(2016～2019)

日本サッカー協会サッカー男子日本代表・なでしこジャパン・
各Uカテゴリー・Jリーグ浦和レッズACL2017,2019出場チーム

https://www.jfa.jp/samuraiblue/worldcup2018_final_q/

照射角度を最適化したウェアラブル型高照度光照射装置の開発

電制コムテック株式会社
（北海道江別市、代表取締役：田上寛）
ウェアラブル型高照度光照射装置ルーチェグラスの最新機種「LG2モデル」
2021年8月18日より医療機関向けに販売
(一般の方も購入可)

照射角度の研究で省電力ながら効率的な光照射を実現

　省電力ながら効率的な光照射を実現した要因は照射角度にあります。照射角度を最適化することで、網膜に光が効率よく照射されるようになり、本製品のコンセプトであるウェアラブル型を最大限に活かしつつ、省電力で１万ルクスの模擬太陽光を照射することが可能になりました。

https://www.dencom.co.jp/news/news2021/images/20210719.pdf

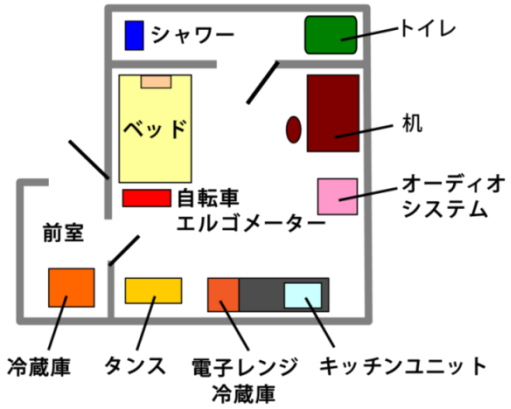
ご清聴ありがとうございました

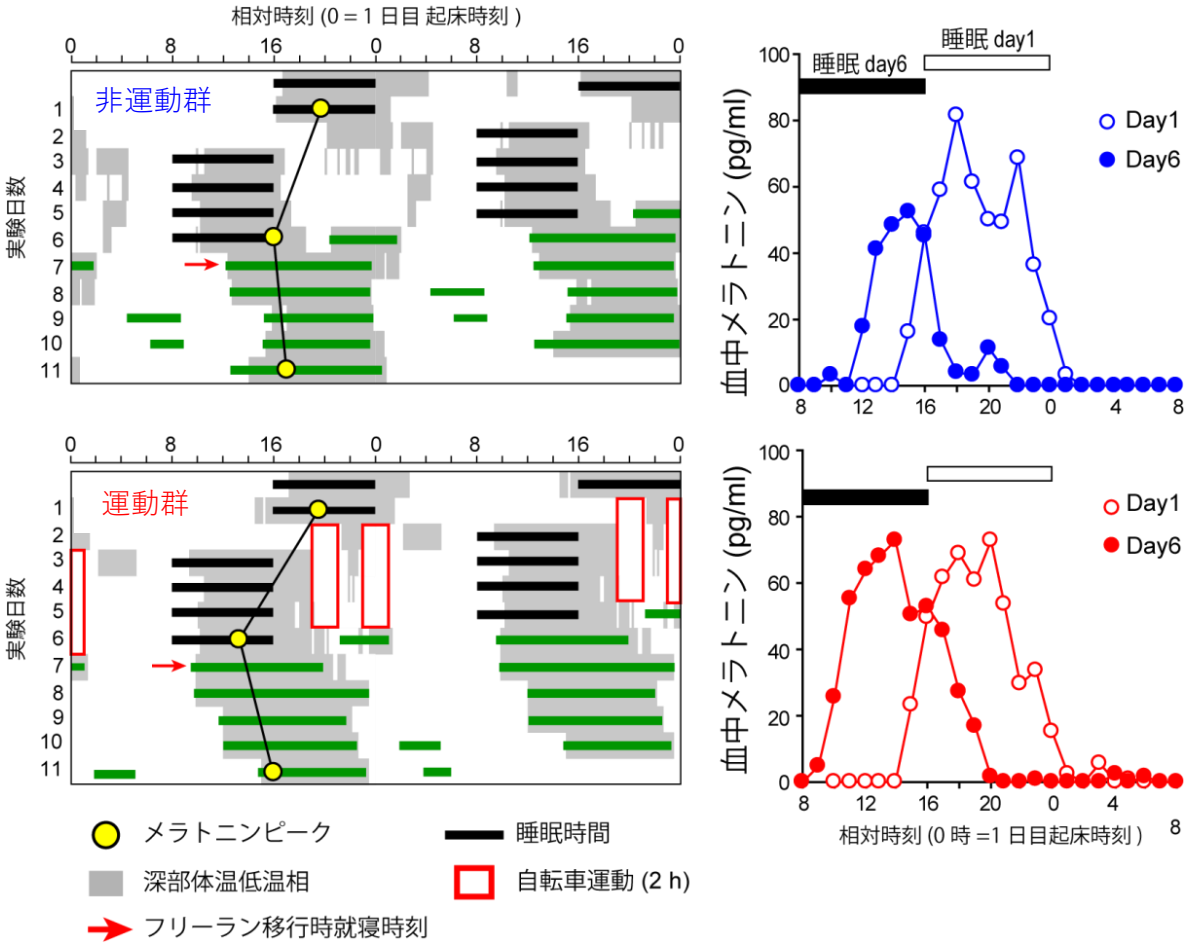
発表者の連絡先等

山仲　勇二郎 (やまなか　ゆうじろう)
北海道大学大学院教育学研究院生活健康学研究室
〒060-0811　札幌市北区北11条西7丁目
Phone&Fax:011-706-3077
E-mail: y-yu2ro@edu.hokudai.ac.jp ,
yamanaka.lab.chronobiology@gmail.com
HP: http://yamanaka-lab.wix.com/chronobiology

高照度光と運動を組み合わせることで生物時計を効率よく調節できることを世界で初めて発見

時間隔離実験室（札幌）





Yamanaka *et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014

非運動群(光のみ)に比較して2～4倍の速度で時差ボケを解消

PRESS RELEASE (2014/7/8)

北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

光と運動による生体リズム調節のメカニズム

研究成果のポイント

- 明るい光の下での身体運動は，睡眠だけでなく，体内時計の調節にも有効。
- 明るい光の下での身体運動は，特に時差飛行の際の不眠を軽減し，睡眠の質を維持する。
- 明るい光は生物時計，身体運動は睡眠覚醒リズムに作用すると考えられる。

研究成果の概要

ヒトの睡眠と覚醒には，24 時間の周期で繰り返されるリズムがあります。このリズムは，通常は体内のリズム発振装置である「生物時計」で調節されていますが，時差飛行などで急激に生活リズムを変化させたときには，生物時計の支配から一時的に外れます。そのとき，生物時計に強く支配されている体温リズムやホルモンリズムと睡眠覚醒リズムとの間にかい離が起こります。このかい離が時差ボケの原因です。ヒトの生物時計は数千ルクス以上の明るい光によって調節することができ，照明をタイミングよく使うことによって体内時計を速やかに適切な時間にセットすることができます。以前，私たちは実験室内で時差飛行を模倣して，適切な時間の身体運動が睡眠覚醒リズムをすばやく目的地の時刻に合わせることを報告しました。しかし，身体運動は生物時計には効果はなく，睡眠覚醒リズムと生物時計のかい離を解消するには至りませんでした。今回は，身体運動を行うと同時に明るい光を当てることで，生物時計も目的地の時刻に素早くリセットさせることに成功しました。明るい光を浴びただけではこの効果はないので，適切な時刻の身体運動が重要であると結論しました。明るい光だけでも，細かなスケジュールを組むことによって同様の効果を引き出すことは可能ですが，今回の研究でそのような手間をかける必要がないことも判明しました。

https://www.hokudai.ac.jp/news/140708_pr_med.pdf