

運動による生物時計の調節に性差が存在：

～メスマウスを用いた世界初の検証～

ポイント

- ・メスのマウスを用いて習慣的な運動による行動リズムの同調機構を世界で初めて検証。
- ・行動リズムを指標に恒常暗下での習慣的な運動に対する生物時計の調節に性差があることを発見。
- ・性差に注目した生物時計研究や女性の健康支援プログラムの開発に繋がる科学的根拠を提供。

概要

北海道大学大学院教育学研究院の山仲勇二郎准教授らの研究グループは、習慣的な運動による生物時計の調節に性差が存在することを、世界で初めて明らかにしました。

生物時計^{*1}は、約24時間周期で自律的に振動する内因性の時間調節機構であり、ヒトを含む哺乳類では、脳内視床下部の視交叉上核（SCN）^{*2}がその中枢として機能しています。SCN は、地球の自転による明暗サイクルに同調するとともに、全身の末梢臓器や中枢神経系に時刻情報を伝達することで、行動リズムと生理機能を時間的に統合しています。

生物時計の調節は主に光によって行われますが、運動などの非光刺激によっても調節可能であることが知られています。しかし、これまでの研究の多くはオスのマウスを対象としており、習慣的な運動スケジュールによる生物時計の調節に性差があるかどうかは未検証でした。

そこで本研究では、メスのマウスを用いて、習慣的な運動スケジュールが生物時計に与える影響を、自発的な行動リズムを指標として検証しました。光のない環境（恒常暗条件）下で、行動リズムがフリーランしているメスマウスに対し、毎日決まった時間に回転輪付きの新しいケージへ移動させ、3時間の自発的な輪回し運動を行わせました。

その結果、メスマウスの行動リズムが運動スケジュールに同調することが確認されましたが、同調が達成された時刻は、過去に報告されていたオスマウスの結果から予測される時刻とは異なっていました。研究グループは、同腹のオス・メスマウスを用いて運動刺激に対する位相反応曲線^{*3}を作成し、オスとメスで同調時刻が異なることを位相反応曲線から説明可能であることを示しました。これらの研究により、運動による生物時計の調節機構に性差が存在することを世界で初めて実験的に証明しました。

これらの成果は、女性における体内時計の調節や睡眠・健康管理の個別化に向けた基礎的知見となるものであり、今後の時間生物学研究において性差の重要性を示すものです。

なお本研究成果は、2025年10月20日（月）公開の American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

行動（睡眠覚醒）と多くの生体の機能には、約24時間を1周期とする概日リズム（サーカディアンリズム）が存在し、概日リズムは生物時計機構によって発振、制御されています。この生物時計の中樞は、脳内の視床下部にある視交叉上核（Suprachiasmatic nucleus: SCN）に存在し、地球の自転によって生じる24時間周期の明暗サイクルに同調することで、行動と生理機能のリズムを時間的に統合しています。

生物時計は主に光によって調節され、光を浴びるタイミングによって概日リズムが変化することが知られています。また、光の影響を取り除いた恒常暗環境下で習慣的な運動スケジュールを与えると、行動リズムやSCN、末梢組織における時計遺伝子^{*4}の発現リズムが運動スケジュールに同調することが、研究グループが近年実施した研究（Sato RY, Yamanaka Y. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2023）で明らかになってきました。特に、光が届きにくい状況や夜間勤務、時差ぼけなどの環境では、運動のような非光刺激によるリズム調節が注目されています。

しかし、これまでに行われてきた生物時計研究では、主にオスの動物が用いられてきました。その背景には、メスの動物にみられる性周期（エストロゲンやプロゲステロンなどの性ホルモンの周期的変動）が概日リズムに影響を与える可能性があるため、実験条件の変動要因として排除されてきたという事情があります。その結果、運動のような非光刺激による生物時計の調節機構について、性差を考慮した研究はほとんど進んでいませんでした。

こうした状況を踏まえ、本研究ではメスのマウスを対象に、習慣的な運動による生物時計の調節機構を検証するため、二つの実験（①運動スケジュールへの同調実験、②運動に対する位相反応曲線の作成）に取り組みました。これにより、運動による生物時計の調節にみられる性差の存在を検証するとともに、その生理的背景を明らかにするための科学的根拠を確立することを目指しました。

【研究手法】

本研究では、メスの成獣野生型マウスを対象に、習慣的な運動スケジュールが生物時計に与える影響を検証しました。マウスは、回転輪が設置されていないケージで個別に飼育され、まず24時間周期の明暗サイクルへの同調を確認した後、光のない恒常暗環境下に移されました。恒常暗環境下で安定したフリーランリズムが確認された後、毎日決まった時刻に回転輪付きの新しいケージへ移動させ、3時間の自発的な輪回し運動を行わせました。運動終了後には元のケージに戻す操作を繰り返し、行動リズムが運動スケジュールに同調するかを観察しました。さらに、同調が確認された時点で、行動リズムの開始または終了時刻と運動スケジュールの開始時刻との時間差（位相角差）を算出しました。

また、運動スケジュールへの同調を確認した後、再びマウスを恒常暗環境下でフリーランさせ、行動リズムを測定することで、運動スケジュールに対する同調の履歴効果^{*5}の有無も検証しました。メスマウスの比較対象として、過去に研究グループが同様の実験デザインで取得したオスマウスの行動リズムデータを用いました。さらに、運動スケジュールによる生物時計の調節機構に性差が存在するかを明らかにするため、同腹のオス・メスマウスを用いて、1回3時間の運動刺激に対する位相反応曲線（Phase Response Curve: PRC）を作成しました。具体的には、恒常暗環境下でフリーラン状態にあるマウスに対し、3週間ごとに異なる時間帯で1回3時間の運動パルスを与え、行動リズムの位相変化を測定しました。これにより、運動刺激が生物時計の位相に与える時刻依存性と、オス・メス間の違いを定量的に評価しました。

【研究成果】

本研究ではまず、恒常暗環境下におけるメスマウスのフリーラン周期（自発的な行動リズムの周期）が、オスマウスに比べて有意に短いことが確認されました。この結果を踏まえ、過去にオスマウスを用いて行われた同調実験の知見から、メスマウスにおいても運動スケジュールが活動期の後半に到達したタイミングで行動リズムが同調すると予測されました。しかし実際には、すべてのメスマウスにおいて、運動スケジュールが行動リズムの開始付近に到達した際に同調が生じるという、予想とは異なる結果が得られました（図 1）。このことは、オスとメスのマウスでは、運動スケジュールに対する生物時計の同調機構が異なる可能性、すなわち性差の存在を強く示唆するものでした。

さらに、同腹のオス・メスマウスを用いて作成した運動刺激に対する位相反応曲線を比較したところ、この同調の性差は PRC の違いによって説明可能であることが明らかになりました（図 2）。オスマウスでは、行動リズムの終了時刻付近で運動を与えると位相後退が生じ、開始時刻付近ではわずかな位相前進がみられました。一方、メスマウスでは、行動リズムの終了時刻付近だけでなく、開始時刻付近でも明確な位相後退が生じることが確認されました。特に、行動リズムの開始時刻付近で最も大きな位相後退が生じており、このタイミングで運動スケジュールが与えられることで、行動リズムの同調が達成されることが示唆されました。

加えて、運動スケジュールへの同調後にマウスを再び恒常暗環境下でフリーランさせた際の行動リズムを測定したところ、オスマウスではフリーラン周期が 24 時間に近づく「履歴効果」が明瞭に認められました。これは、運動スケジュールによる同調の影響が一時的に生物時計に残存する現象と考えられます。一方、メスマウスでは、運動スケジュール前後で行動リズムの周期に変化がみられず、履歴効果は確認されませんでした。履歴効果は、SCN 内の異なる細胞集団のネットワーク（カップリング）が変化することによって生じるという仮説が提唱されており、今回の結果は、オスとメスのマウスでは SCN 内のカップリング特性が異なる可能性を示唆するものでした。

【今後への期待】

本研究により、習慣的な運動スケジュールによる生物時計の調節機構に明瞭な性差が存在することが、世界で初めて実験的に示されました。これは、これまで主にオスの個体を対象としてきた時間生物学研究において、性差の視点を取り入れる重要性を強く示す成果です。

一方で、今回の研究では、性ホルモンや性周期がこの性差にどのように関与しているのかまでは明らかにされておらず、その生理的・分子機構の解明は今後の重要な課題として残されています。しかし、本研究の成果は、今後の性差研究を展開するうえで多くの実験仮説を提供するものであり、時間生物学の新たな研究領域を切り拓く基盤となるものです。また、得られた知見は、女性の健康支援や、夜勤・交代勤務、時差飛行など概日リズムの調節が求められる場面において、運動のような非光刺激を活用したスケジュール設計に応用される可能性があります。

さらに、今回明らかとなった性差の存在は、ヒトにおける生物時計の調節や生活リズムの最適化に向けた研究においても、性差を考慮したアプローチの必要性を示唆するものです。今後は、ヒトを対象とした研究においても、性別やホルモン状態を踏まえた個別化されたリズム調節法の開発が期待されます。

論文情報

論文名 Nonphotic Entrainment and Phase-Shifting of Circadian Rhythms by Novelty-Induced Wheel Running in Female Mice (新奇環境下の輪回し運動がメスマウスの体内時計に与える影響：非光同調と位相変化の検証)

著者名 佐藤 蓮¹ (研究当時)、²、山仲勇二郎^{3、4} (¹北海道大学教育学部、²名古屋大学大学院理学研究科、³北海道大学大学院教育学研究院、⁴北海道大学脳科学研究教育センター)

雑誌名 American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology (米国生理学会雑誌)

D O I 10.1152/ajpregu.00194.2025

公表日 2025年10月20日(月)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院教育学研究院 准教授 山仲勇二郎 (やまなかゆうじろう)

T E L 011-706-3077 F A X 011-706-3077 メール y-yu2ro@edu.hokudai.ac.jp

U R L <https://yamanaka-lab.wixsite.com/chronobiology>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

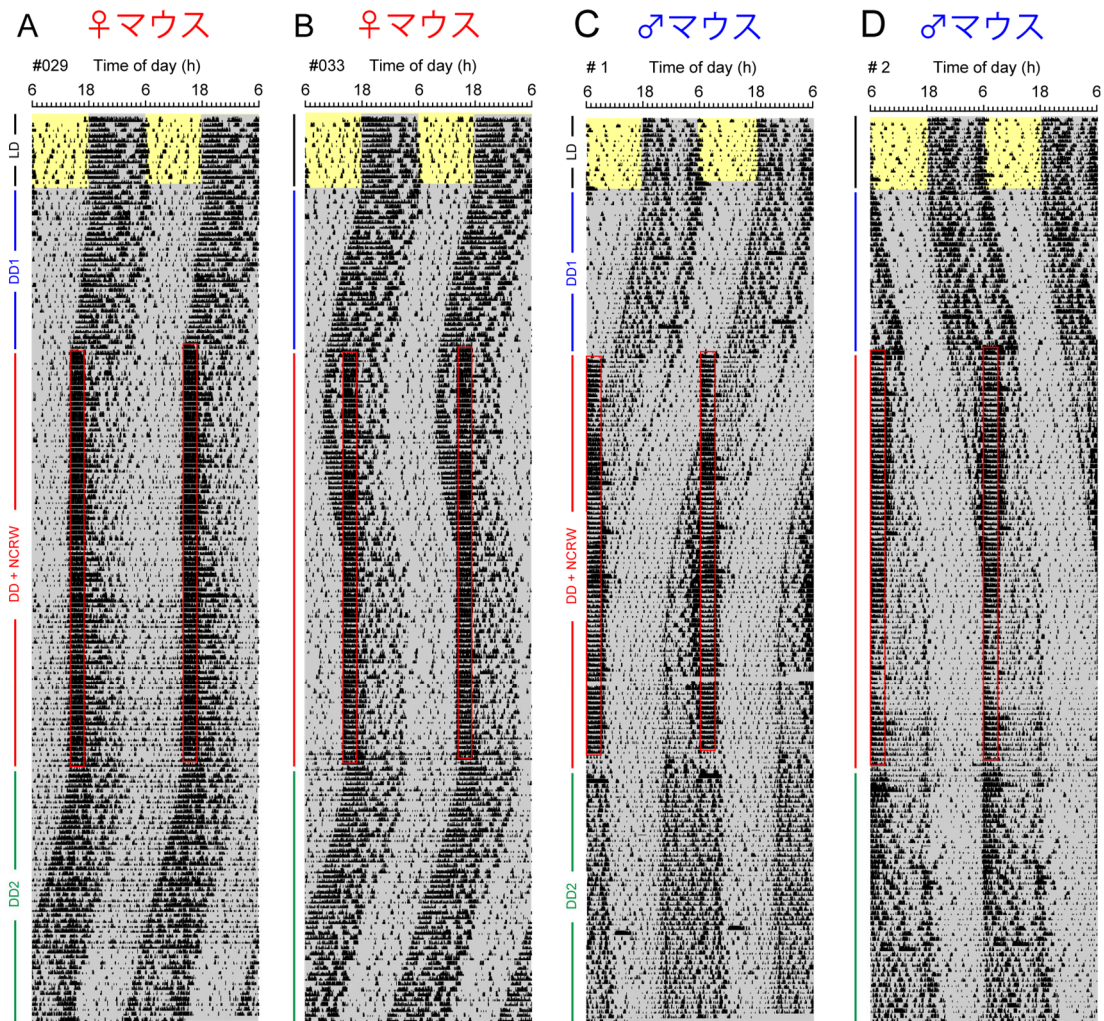


図 1. 習慣的な運動スケジュールに自発活動リズムが同調したマウスのアクトグラム典型例

アクトグラムは、縦軸が日数、横軸が時刻を 2 日分、黒で示した時間帯が活動量を示している。メスマウス (A, B) は、運動スケジュール (DD+NCRW) を与える前の恒常暗 (DD1) でのフリーラン周期が短く、自発活動リズムの開始付近での運動スケジュールにより活動リズムの同調が達成されている。運動スケジュール後の恒常暗 (DD2) 下での自発活動リズムの周期は運動スケジュール開始前の周期と同じ周期が観察されている。一方、オスのマウスでは、DD1 における自発活動リズムは個体差があり、24 時間より短い周期をもつ個体 (C) と長い周期をもつ個体 (D) がみられた。運動スケジュールによる活動リズムの同調は、運動スケジュール前の周期に依存し、24 時間より短い個体は活動リズムの後半、24 時間より長い周期をもつ個体は活動リズムの開始付近の運動により同調が達成されている。オスマウスでは、運動スケジュール終了後の DD2 では、活動リズムの周期が 24 時間に近い周期を維持しており、同調の履歴現象が観察されている。オスマウスのデータは、研究グループが過去に報告した論文 (Yamanaka et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013) から引用している。

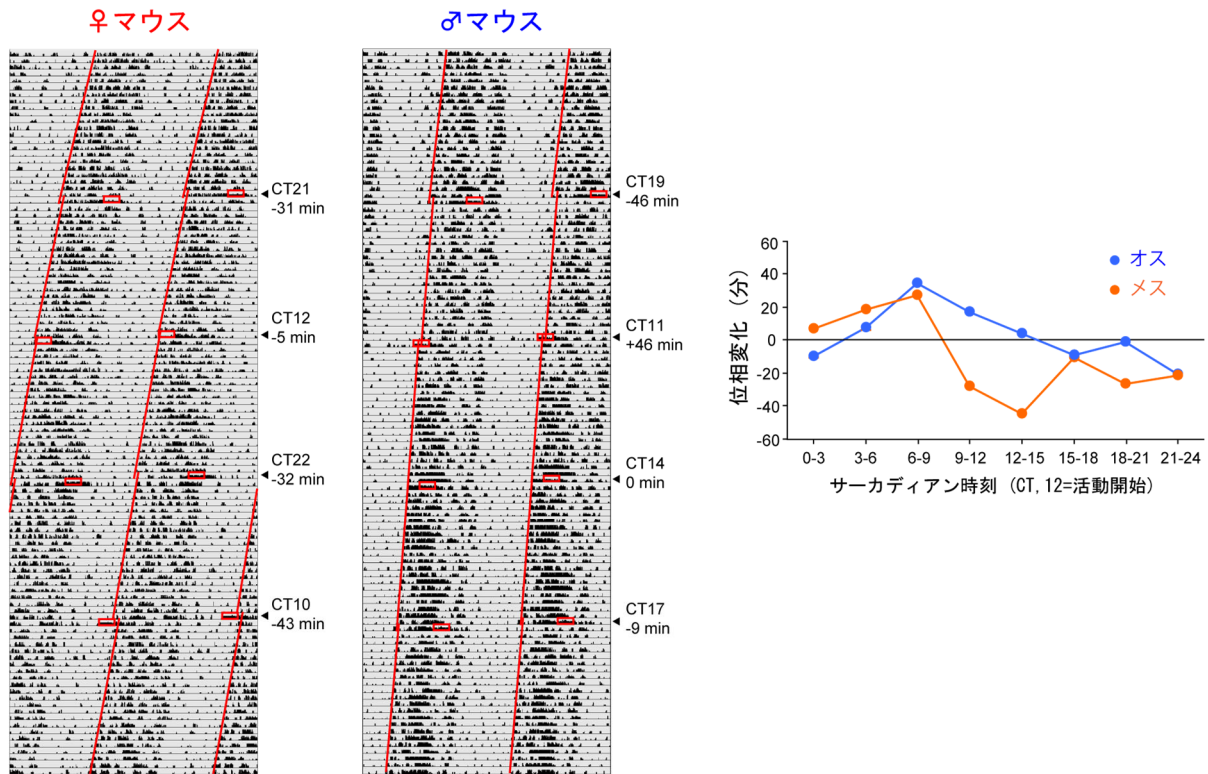


図 2. 1 回の運動刺激に対するマウス自発活動リズムの位相反応曲線

恒常暗環境下で自発活動リズムがフリーランをしているマウスに 1 回の運動刺激を 3 週間ごとに与えた自発活動リズムのアクトグラム典型例。赤い直線は、自発活動リズムの開始時刻に回帰直線を当てはめたもの。赤枠が 3 時間の運動刺激を示している。メスマウス（左アクトグラム）では、活動リズムの開始付近（CT10、CT12）と終了付近（CT21）の運動刺激後に活動リズムが後退している。一方、オスマウス（右アクトグラム）では、活動リズムの開始付近（CT11）では活動リズムの前進、終了付近（CT19）では活動リズムが後退している。位相反応曲線は、横軸に運動刺激を与えた時刻を活動リズムの開始時刻を基準にした相対時刻（Circadian time: CT, CT12=活動開始時刻）でプロットし、縦軸に運動刺激を与えた際に生じた活動開始時刻の位相変化量をプロットしたものである。位相反応曲線は、3 時間ごとに平均化したものである。メスマウスでは、活動開始付近の運動刺激により位相後退が生じる時間帯が存在し、このタイミングで毎日運動を行うことで運動スケジュールに対するリズム同調が達成したと考えられる。

【用語解説】

- * 1 生物時計 … 24 時間周期の生体リズムを発振、制御する中枢機構のこと。
- * 2 視交叉上核（しこうさじょうかく） … 哺乳類の概日リズム中枢が存在する間脳の視床下部にある神経核。英語表記は、Suprachiasmatic nucleus (SCN)。
- * 3 位相反応曲線 … 生物時計を調節する環境因子を与えた時刻と位相変化量の関係を示したもの。縦軸の正の値は生物時計の前進（早くなる）、負の値は生物時計の後退（遅くなる）を示している。
- * 4 時計遺伝子 … 約 24 時間の概日リズムを形成するために必要と考えられている遺伝子群。
- * 5 履歴効果 … 生物時計が環境因子に同調する際に生じる位相変化が環境因子を取り除いた後にも影響が残る現象。