体内時計（概日時計）

サーカディアンリズム（概日リズム）

若い人のリズム障害はほとんど睡眠相遅延症候群

リズム指数

1. 朝起きにくい。
2. 夜更かしは得意である。

4. 食事の時間が不規則である。
5. 朝食事を抜くことが多い。
6. 午前中はいつもボーとしている。
7. 日曜日になると昼前まで寝てしまう。
8. 夜中にしばしば目が覚める。

9. 朝日が入らない部屋で寝ている。
10. 眠るときに電気をつけたままで寝ている。

４点以上で危険信号

規則正しい健康的な生活を
おくりましょう

1.早朝に、すっきりと目が覚める。

2.適当な時間に眠くなり、床に入ればすみやかに
眠りにつける。

3.朝まで睡眠が続く。自然に目が覚める。

4.昼間、めいっぱい活動できる。

デモ、どうすればいいのでしょうか???

規則正しい生活を送るには、
体内時計を合わせる必要があります。

哺乳類体内時計

1.中枢体内時計のあるところ
末梢体内時計のあるところ

2.体内時計の異常とは

3.体内時計を調整する

4.時差ボケがどうして起こるのか

哺乳類体内時計

1.体内時計中枢のあるところ

2.体内時計の異常とはなにか。
振動現象の視点から述べよ。

3.体内時計を調整するためにどうして
朝の強い光が重要なのか?

4.時差ボケがどうして起こるのか?
視交叉上核の異常という観点からのべよ。

のうちひとつを試験にだします。

Circadian Rhythm
Circa-dian Rhythm
概　　日

体内時計はサーカディアンリズムを作る。

体内時計は視交叉上核
(suprachisamatic nucleus; SCN)
に存在する

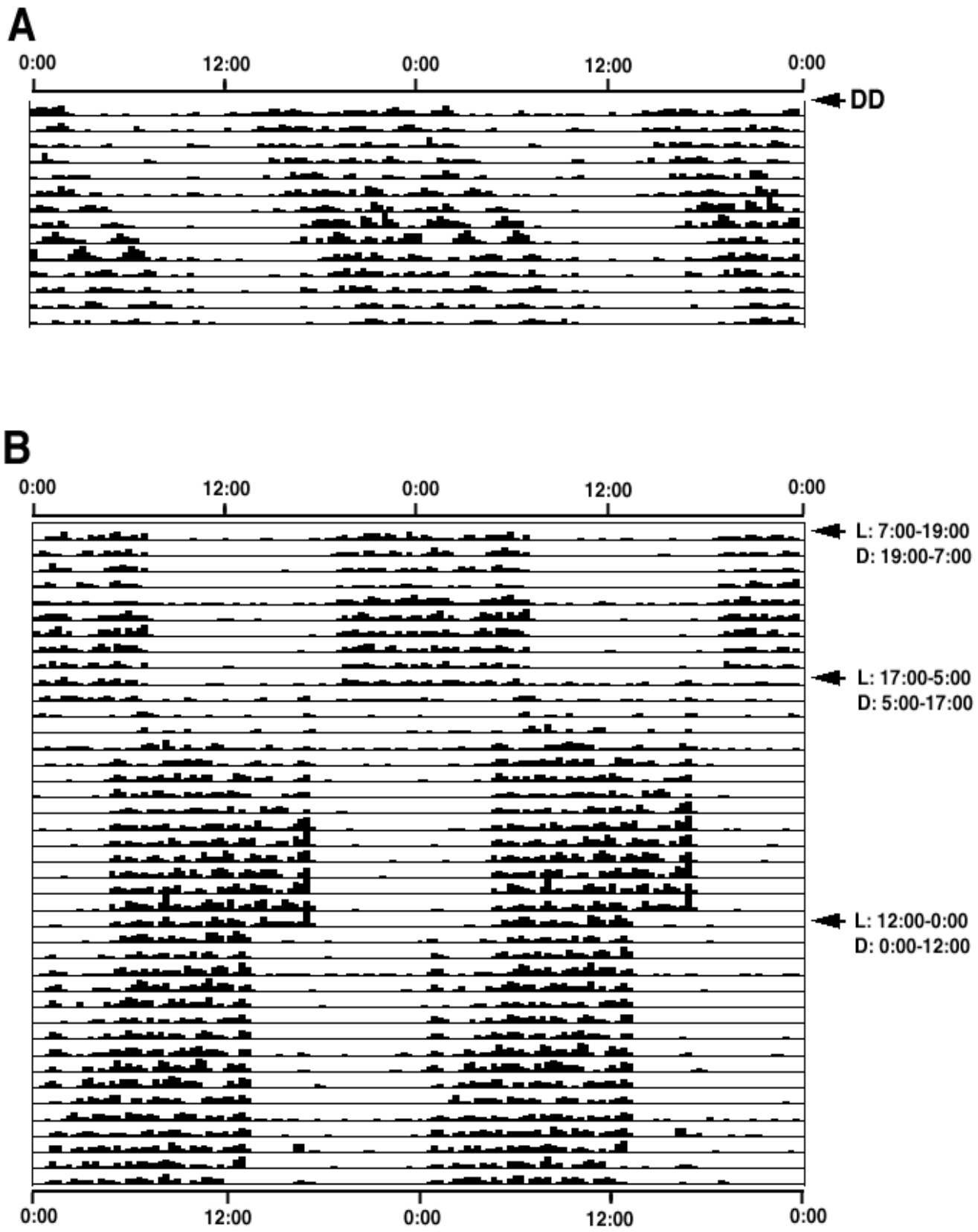
非常に周期が正確な時計である。

周期は24時間ではない。

ラット、ヒト＞24H
マウス、ハムスター＞24H

ラット（Rat)

ラットたちの不思議な行動



サーカディアンリズム

Circadian Rhythm

概日リズムは体内時計によって支配されている。

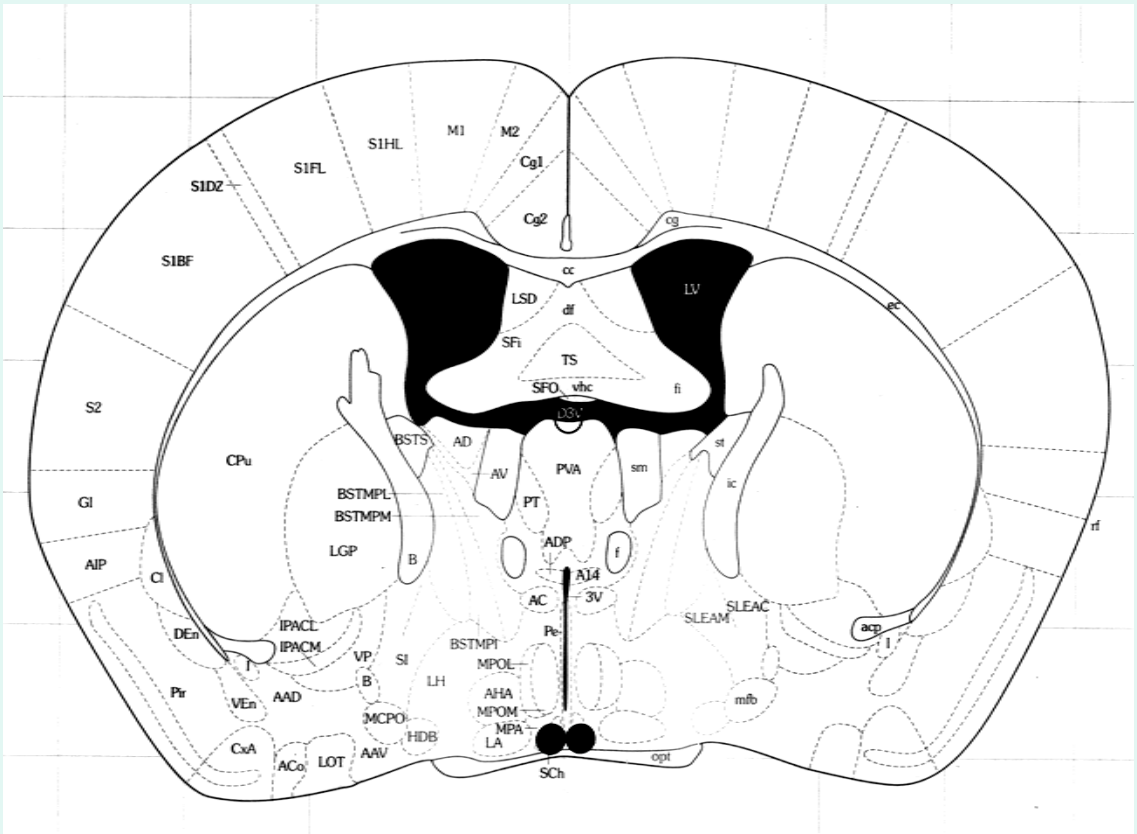
体内時計は視交叉上核(suprachiamatic nucleus; SCN)に存在する

体内時計がどうして視交叉上核にあるとわかった?

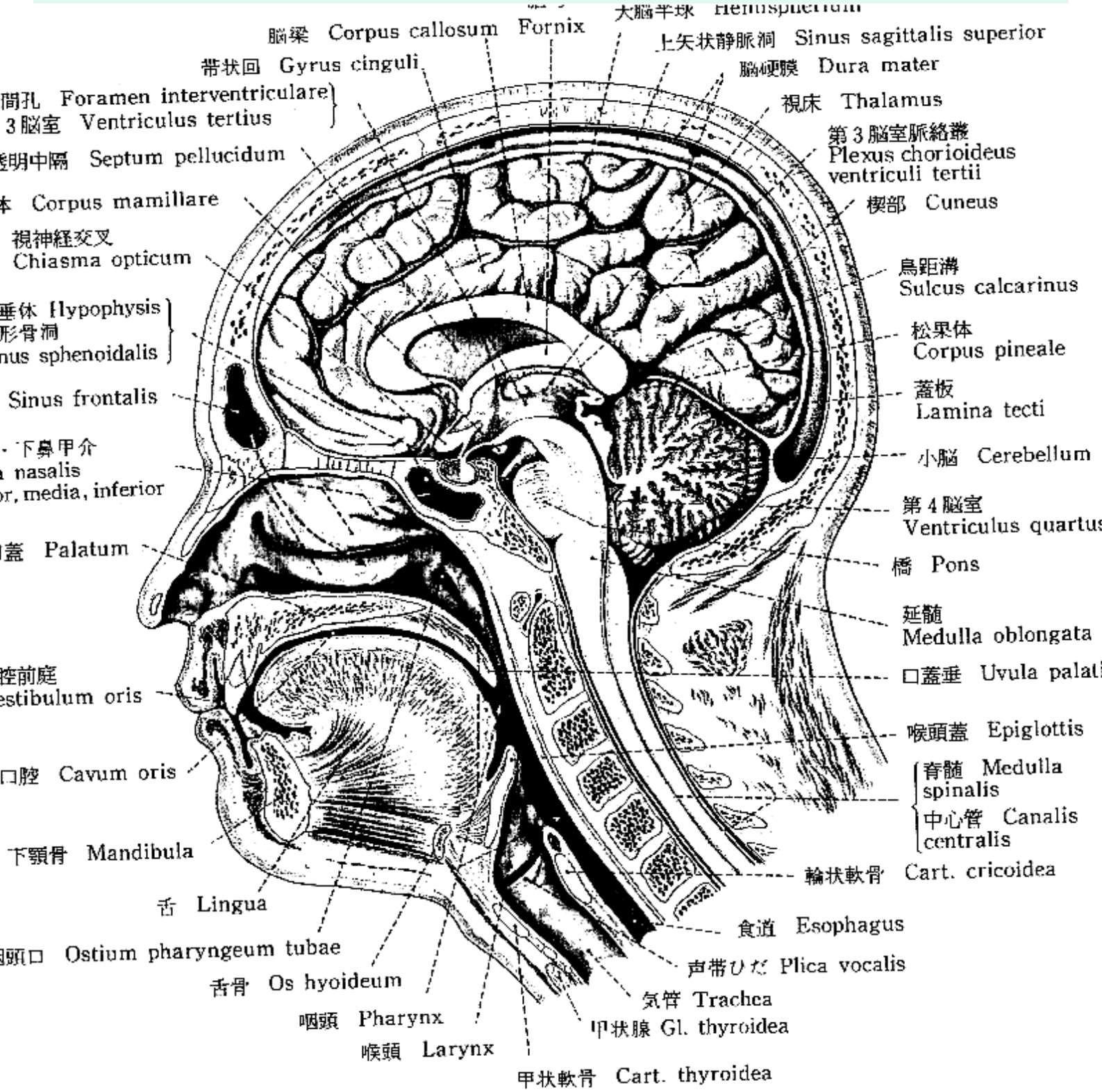
破壊実験

移植実験

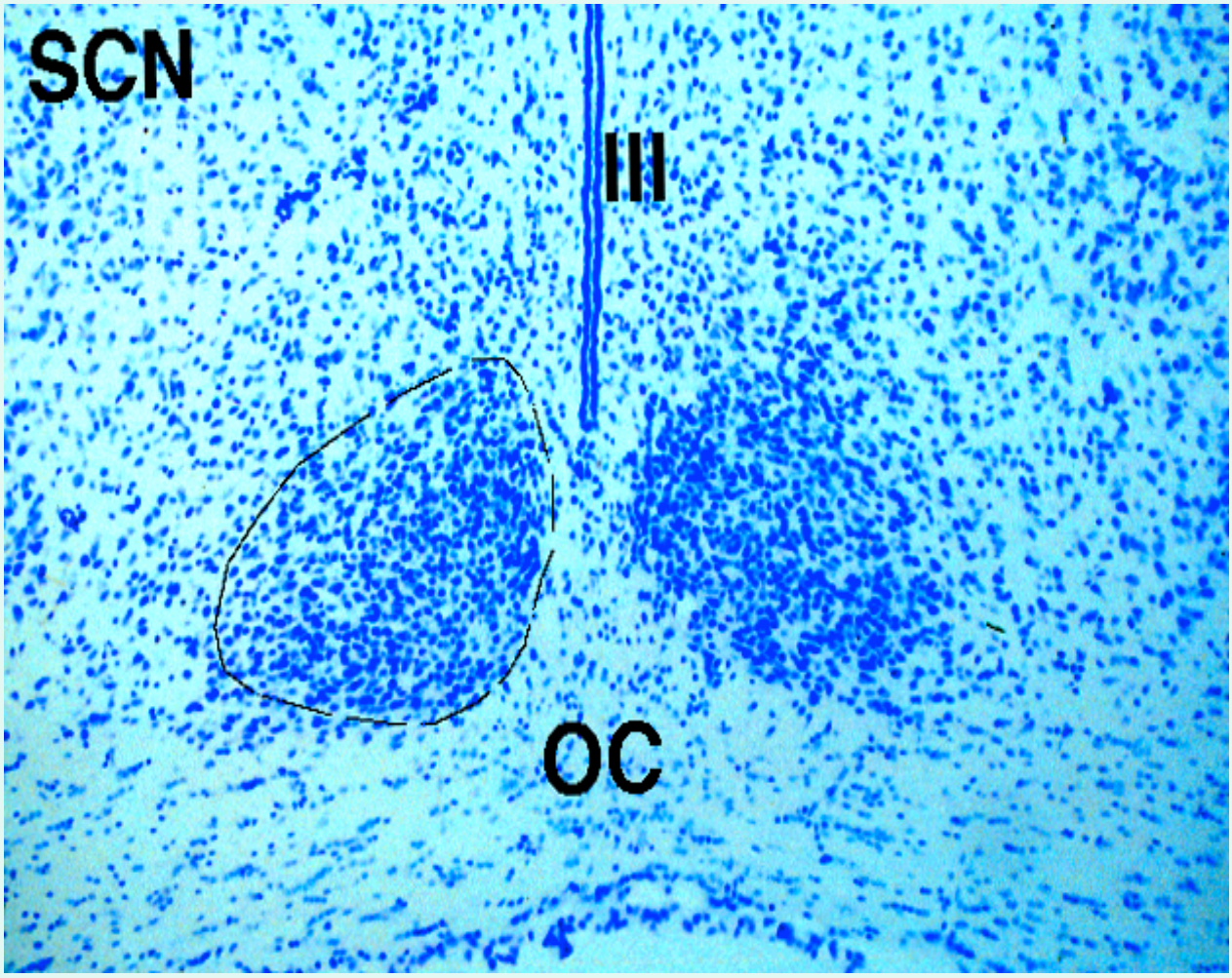
視交叉上核(SCN)の位置



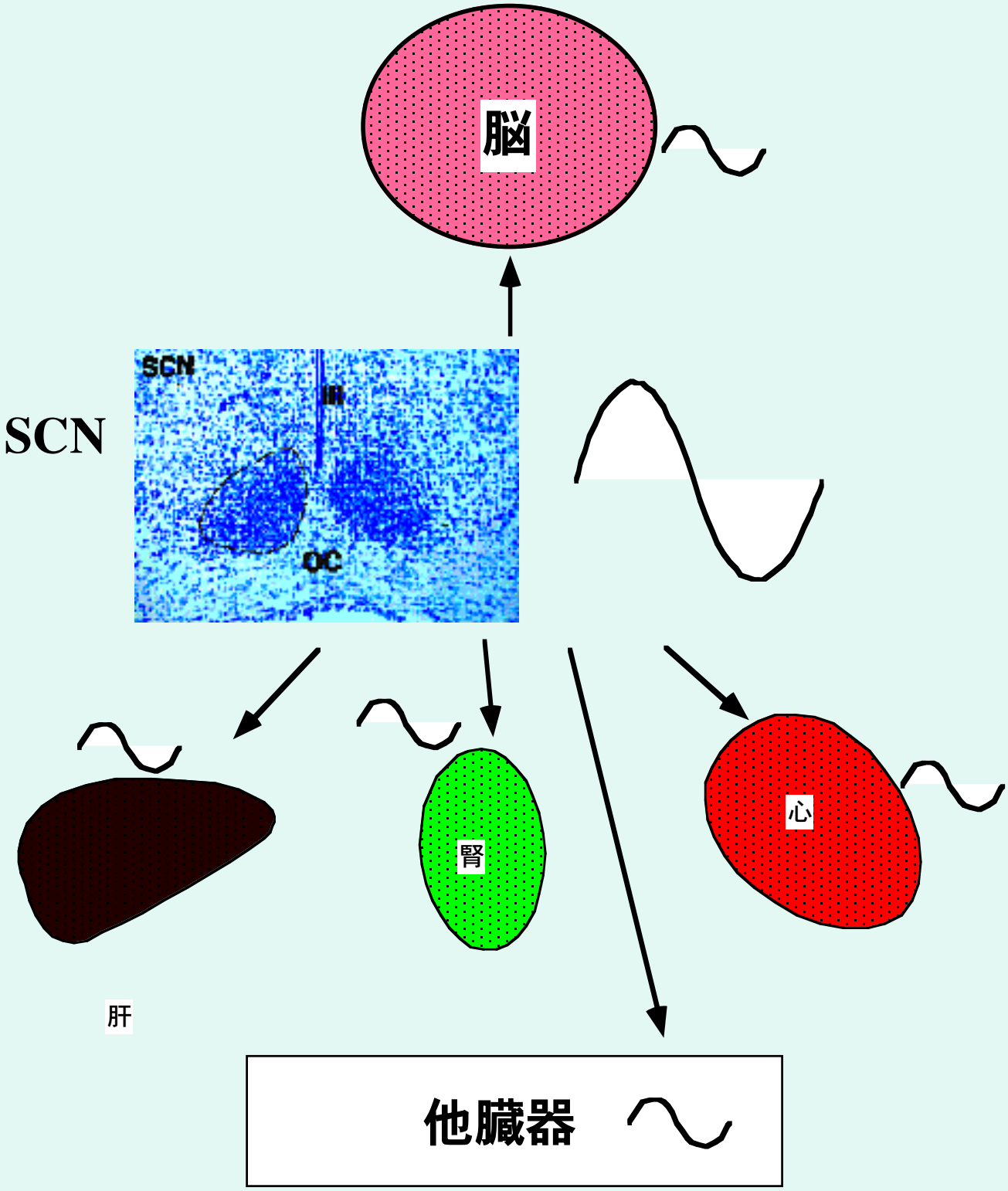
SCN


大脳半球 Hemisphaerium
脳梁 Corpus callosum
Fornix
上矢状静脈洞 Sinus sagittalis superior
帯状回 Gyrus cinguli
脳硬膜 Dura mater
間孔 Foramen interventriculare
3脳室 Ventriculus tertius
視床 Thalamus
第3脳室脈絡叢
Plexus chorioideus
ventriculi tertii
透明中隔 Septum pellucidum
楔部 Cuneus
本 Corpus mamillare
視神経交叉
Chiasma opticum
鳥距溝
Sulcus calcarinus
垂体 Hypophysis
形骨洞
nus sphenoidalis
松果体
Corpus pineale
Sinus frontalis
蓋板
Lamina tecti
下鼻甲介
nasalis
r, media, inferior
小脳 Cerebellum
第4脳室
Ventriculus quartus
蓋 Palatum
橋 Pons
延髄
Medulla oblongata
腔前庭
estibulum oris
口蓋垂 Uvula palati
喉頭蓋 Epiglottis
口腔 Cavum oris
脊髄 Medulla spinalis
中心管 Canalis centralis
下顎骨 Mandibula
輪状軟骨 Cart. cricoidea
舌 Lingua
食道 Esophagus
頭口 Ostium pharyngeum tubae
声帯ひだ Plica vocalis
舌骨 Os hyoideum
気管 Trachea
咽頭 Pharynx
甲状腺 Gl. thyroidea
喉頭 Larynx
甲状軟骨 Cart. thyroidea

視交叉上核
Suprachiasmatic Nucleus

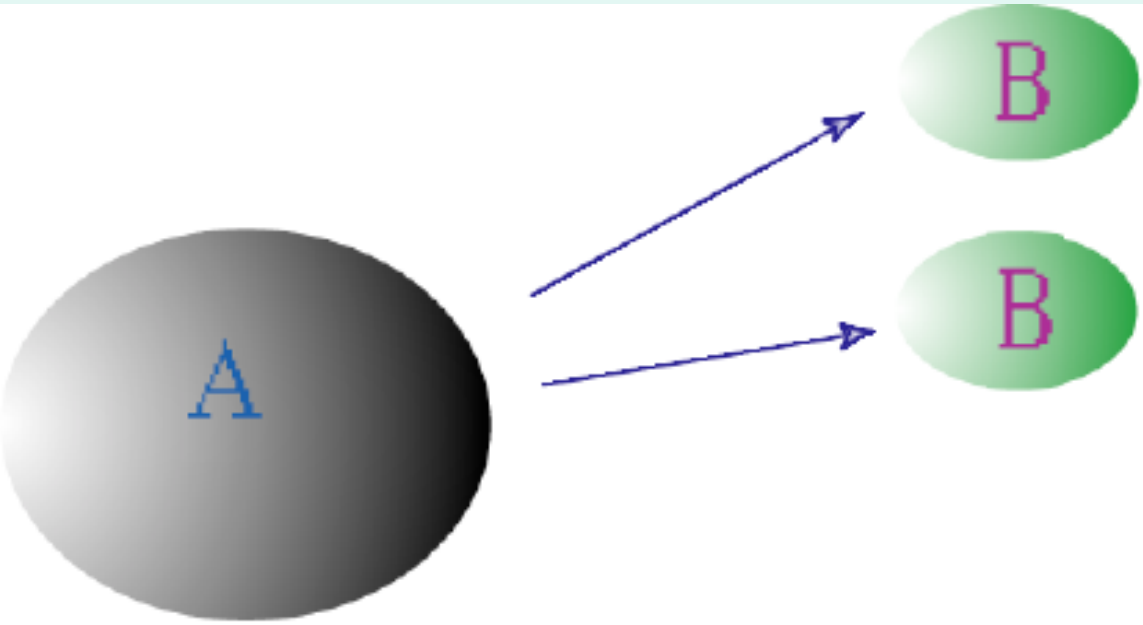


ほとんどの臓器が時計を持つ

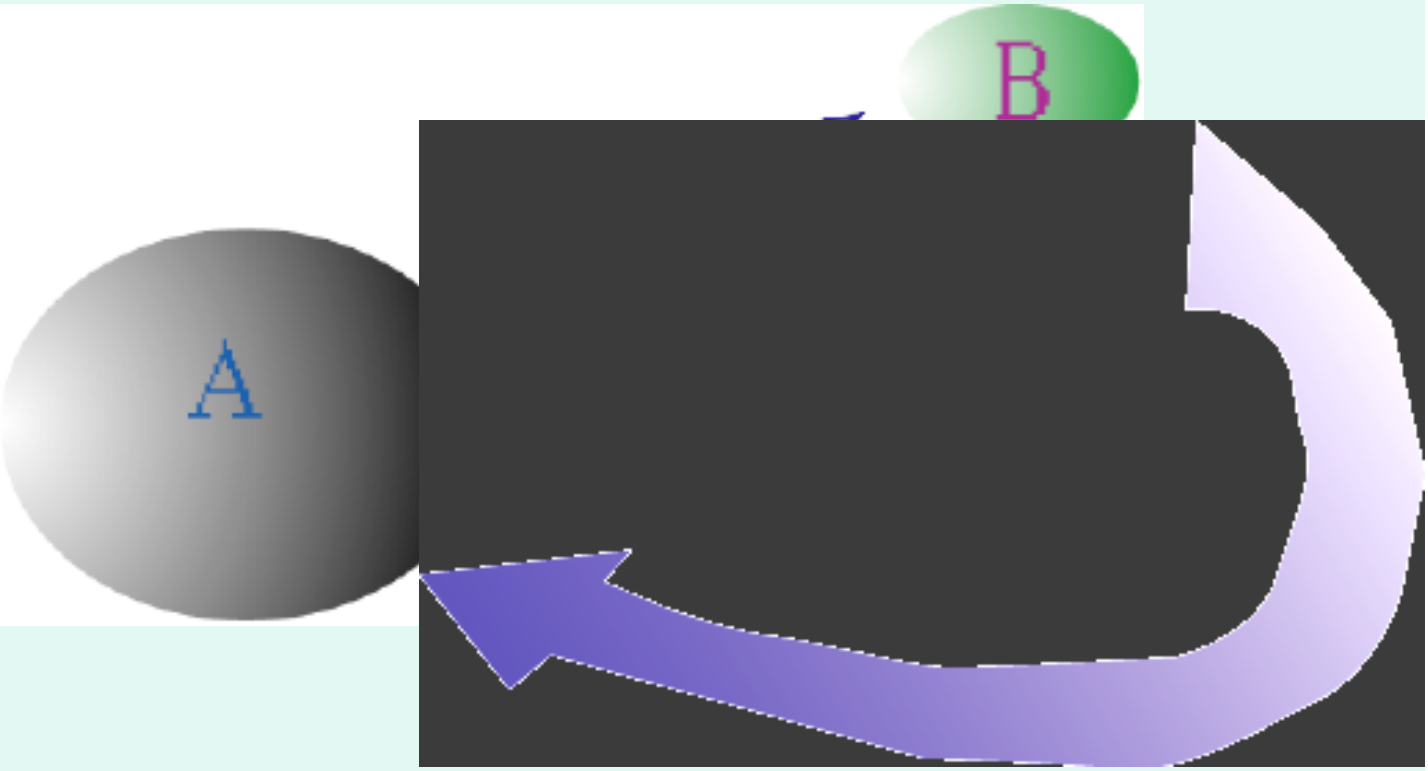


体内時計はどうして24時間をつくる?

フィードバックシステム



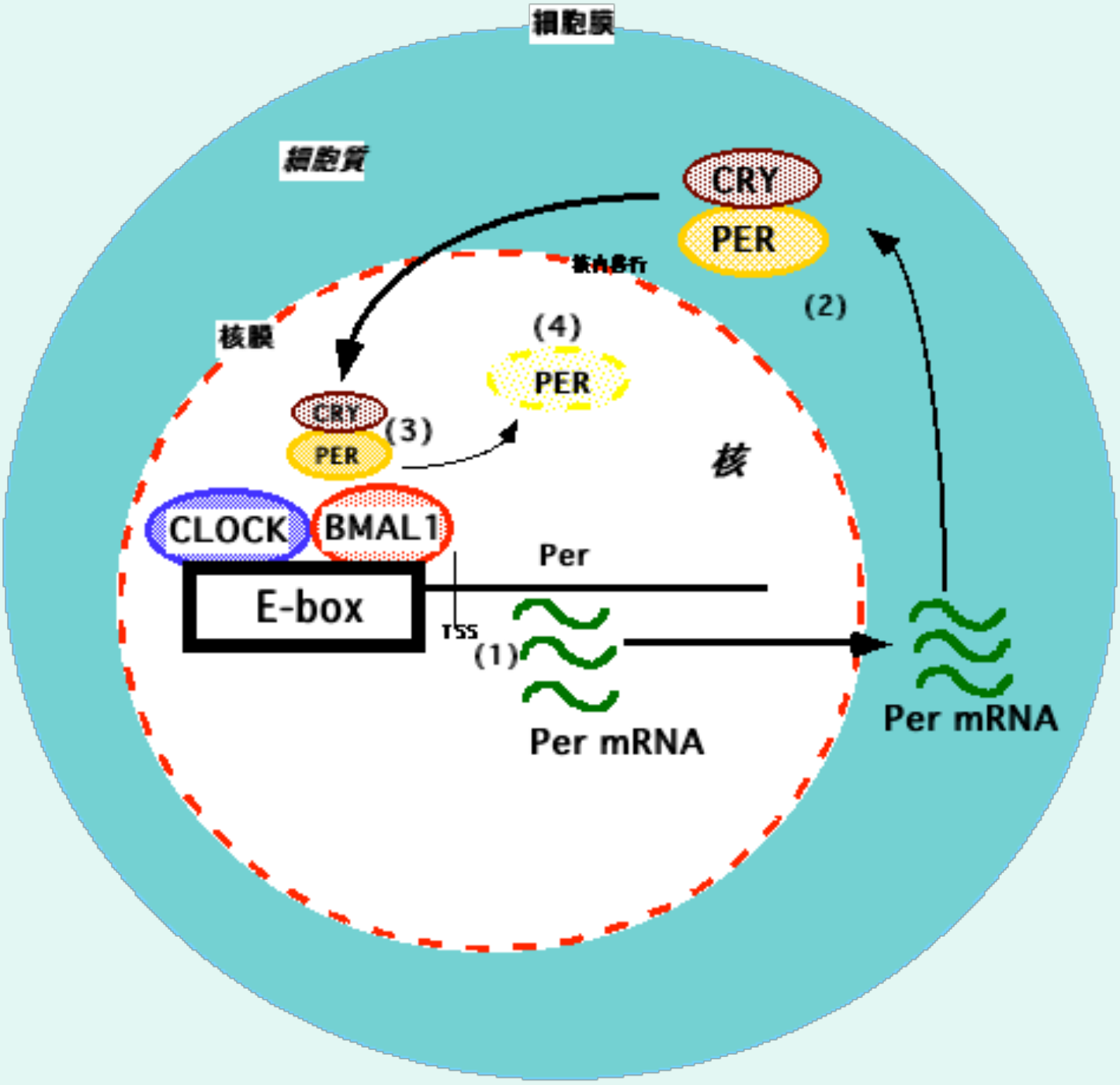
フィードバックシステム



抑制：ネガティブフィードバックシステム

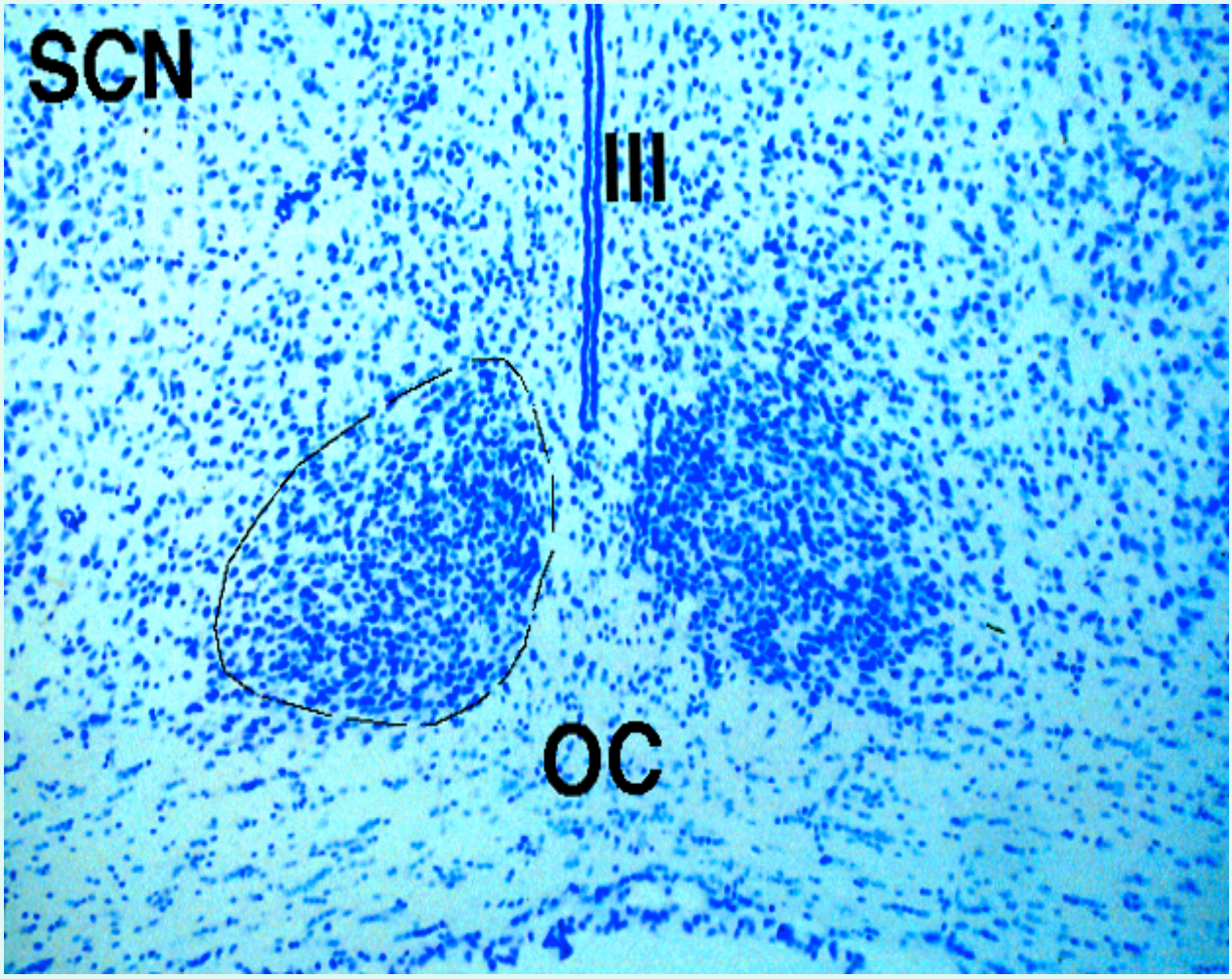
促進：ポジティブフィードバックシステム

哺乳類のサーカディアンフィードバックシステム



（1）Per mRNAの転写
（2）PERタンパクの翻訳
（3）PER/CRYタンパクによる転写抑制
（4）PERタンパクの分解

視交叉上核は恒久的に続く、
サーカディアン振動を作る???



一つ一つの神経細胞が振動体である。

一つ一つの細胞にセットがそろっている。

まとめ

1. 体内時計の中枢は視交叉上核にある。
2. 末梢の臓器も時計をもつ。
3. 視交叉上核の振動は生体の死まで続く。
4. 振動はTime lagのあるフィードバック
システムによって生じる。

哺乳類体内時計

1.体内時計のあるところ

2.体内時計の異常とは

3.体内時計を調整する

4.時差ボケがどうして起こるのか

体内時計関連疾患

睡眠障害

精神疾患
季節性感情障害
痴呆

登校拒否・引きこもり

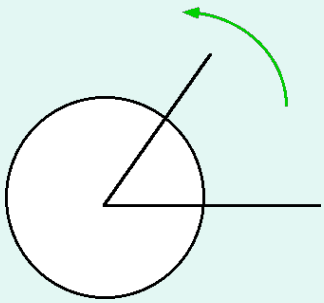
時差症候群（時差ボケ）

体内時計の異常とは?

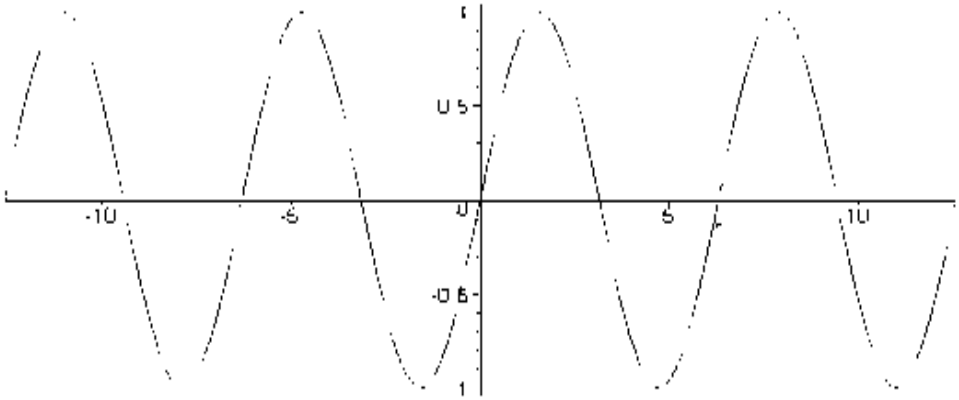
新しい分類が必要なのでは?

振動の3要素

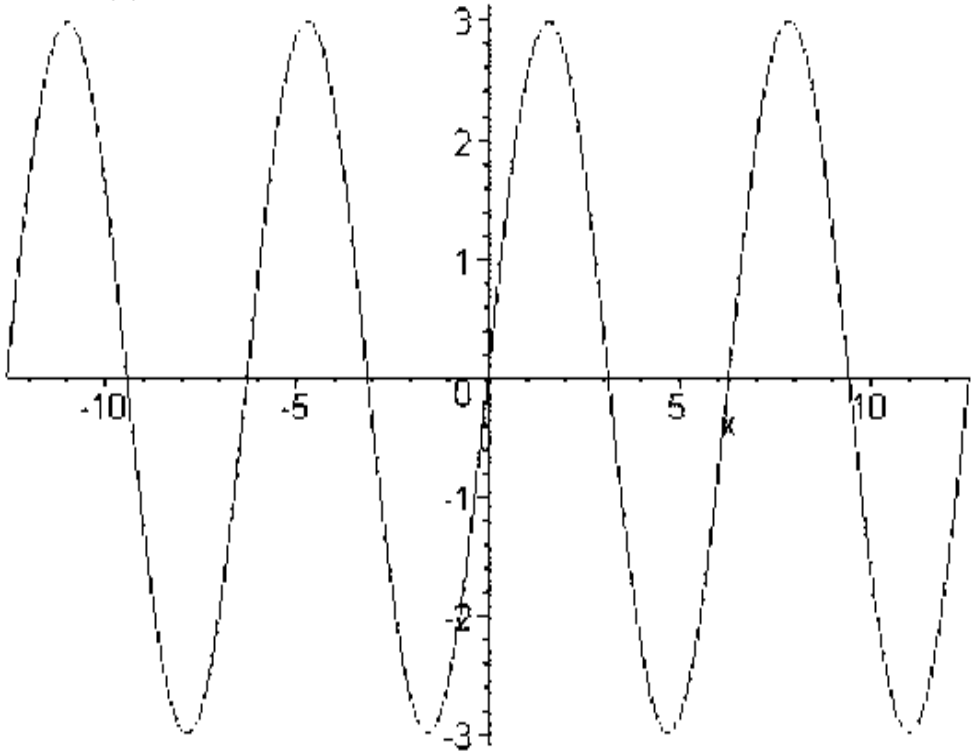
振幅
振動数（周期）
位相



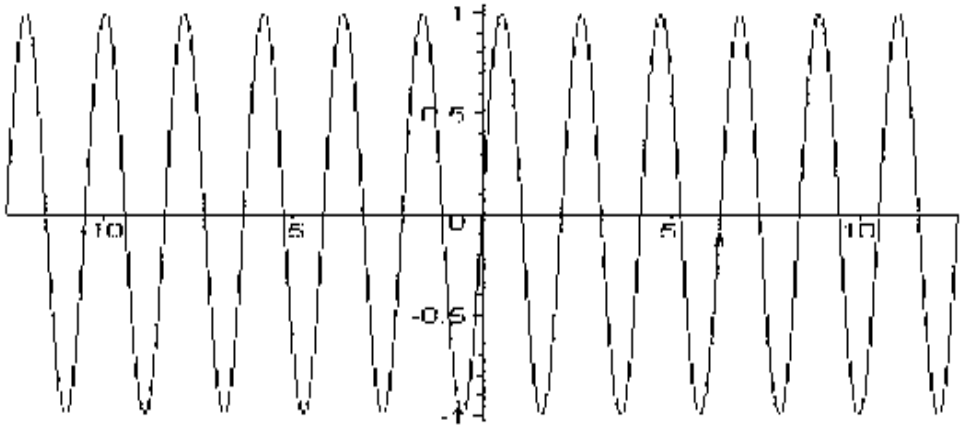
$y = \sin(x)$



$y = 3\sin(x)$



$y = \sin(3x)$



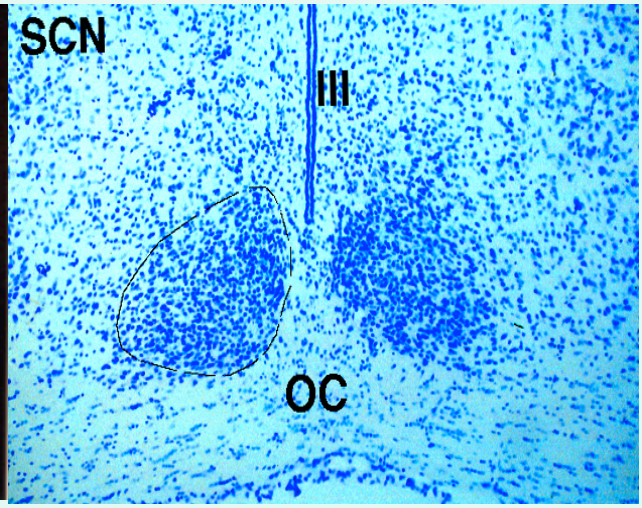
もう一つの振動＝外界

地球の自転がつくる24時間周期のリズム

体内時計の病気

1.振幅の低下

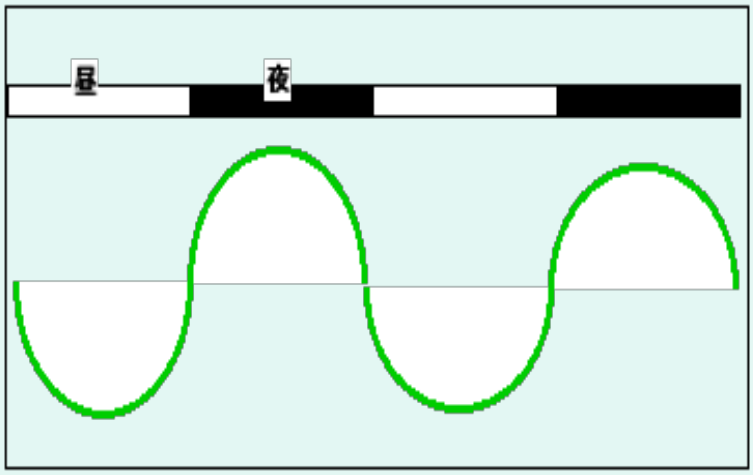
2.環境リズムとのずれ
（位相のずれ）



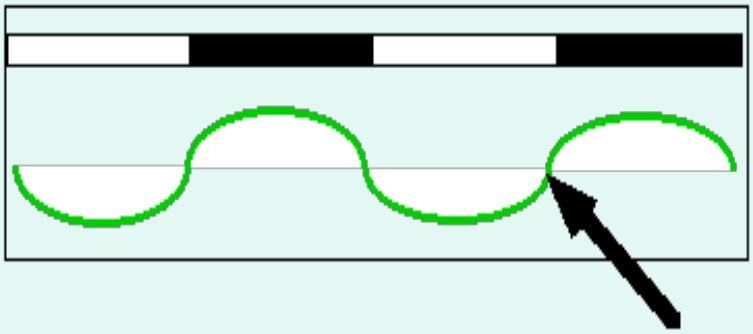
3.周期の異常

体内時計の異常

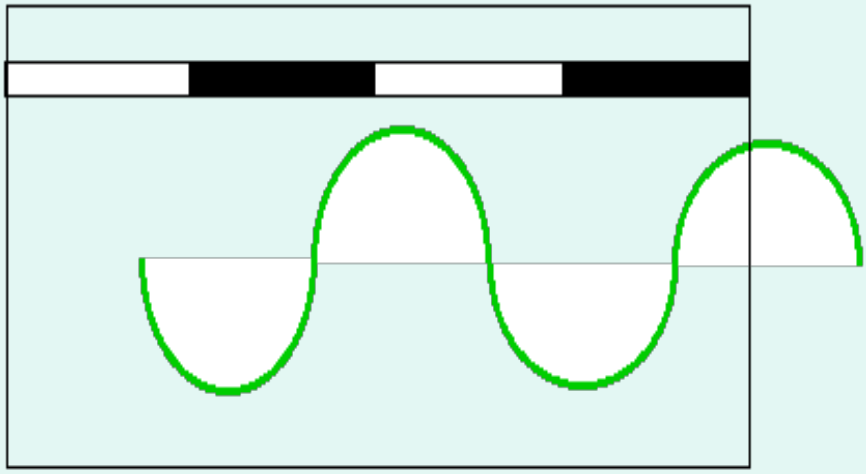
正常



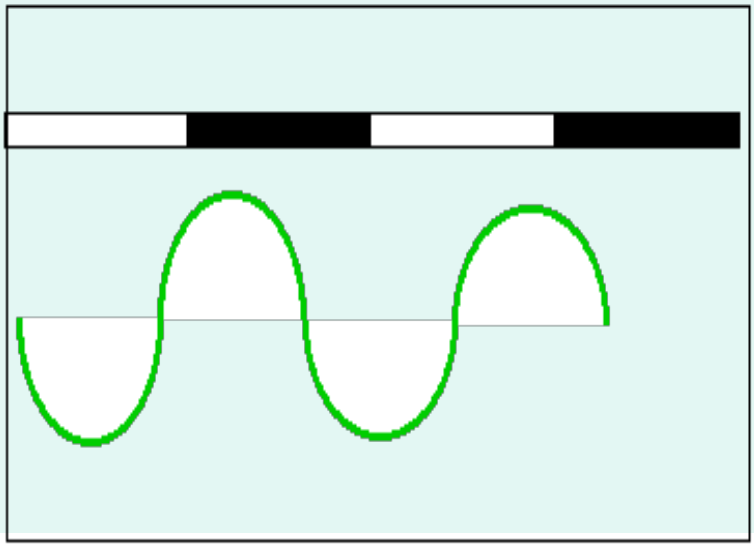
振幅の低下



環境のリズムとのずれ



周期の短縮



睡眠障害

内在因性睡眠障害

睡眠時無呼吸症候群

ナルコレプシー

外在因性睡眠障害

眠にふさわしくない騒音

夜間の屋外の光

適応性睡眠障害

時差ボケ（時差症候群）

概日リズム睡眠障害

時間帯域変化症候群＝時差ボケ

交代勤務睡眠障害

睡眠相後退症候群

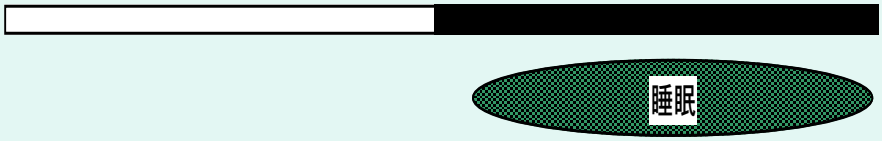
睡眠相前進症候群

不規則型睡眠・覚醒パターン

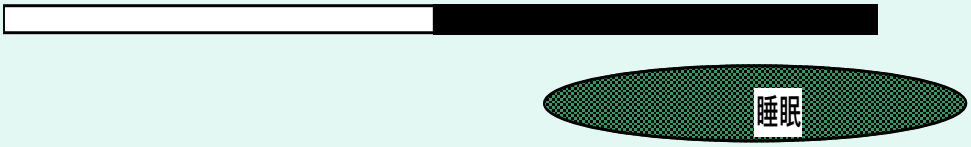
非２４時間型睡眠・覚醒障害

特定不能の概日リズム睡眠障害

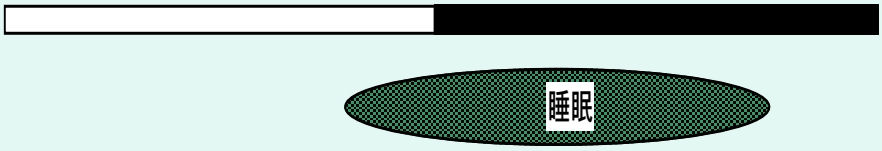
概日リズム睡眠障害



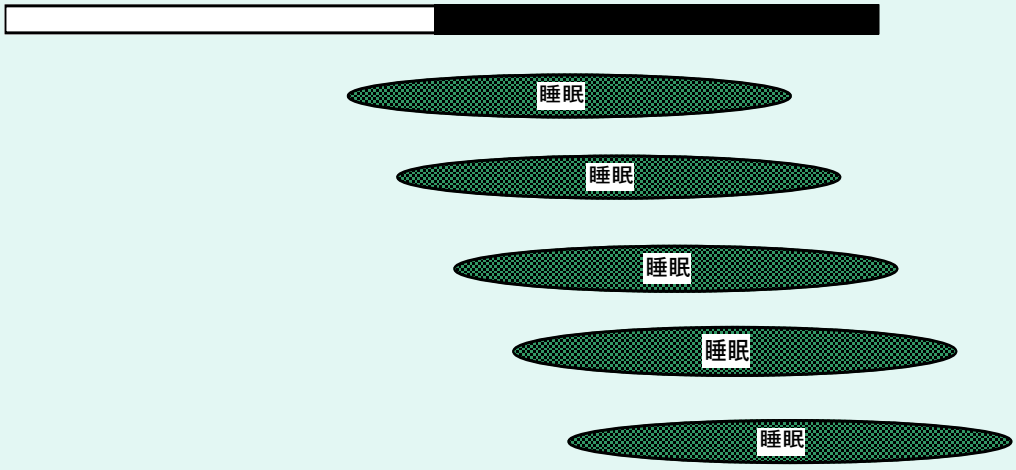
睡眠相後退症候群



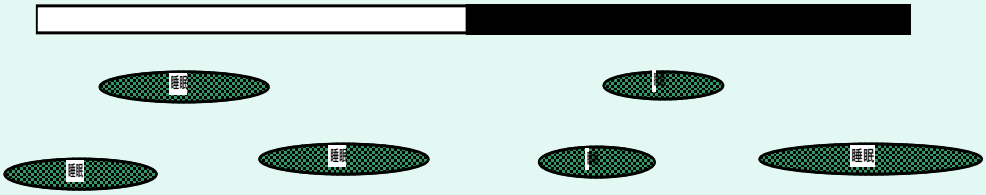
睡眠相前進症候群



非24時間型睡眠・覚醒障害



不規則型睡眠・覚醒パターン



睡眠相後退症候群
（Delayed sleep phase syndrome; DSPS

若い男性に多い。

宵っ張りの朝寝坊

休日には遅くまで寝てしまう。
朝の光照射

睡眠相前進症候群
（Advanced sleep phase syndrome;ASPS）

お年寄りに多い。

時間療法
夜間の高照度光療法

季節性感情障害
Seasonal affective disorder (SAD)

冬季に生じるうつ病(冬季うつ病）

日照時間の低下、光量の低下が原因

体温の昼夜差が低下
メラトニン濃度の昼夜差が低下

振幅の低下が原因

対策：日中の高照度光

冬眠と関係ある?

学校不登校・引きこもりの体内時計異常

一般に生活リズムが乱れ、夜昼逆転の
生活を送っていることが多い。また、
非24時間タイプも。
明日は必ず学校に行くといっても起きられない。

体温の昼夜差が低下
メラトニン濃度の昼夜差が低下

原因

体内時計と環境のリズムがあわない

治療

体内時計を合うように動かしてやる。

哺乳類体内時計

1.体内時計のあるところ

2.体内時計の異常とは

3.体内時計を調整する

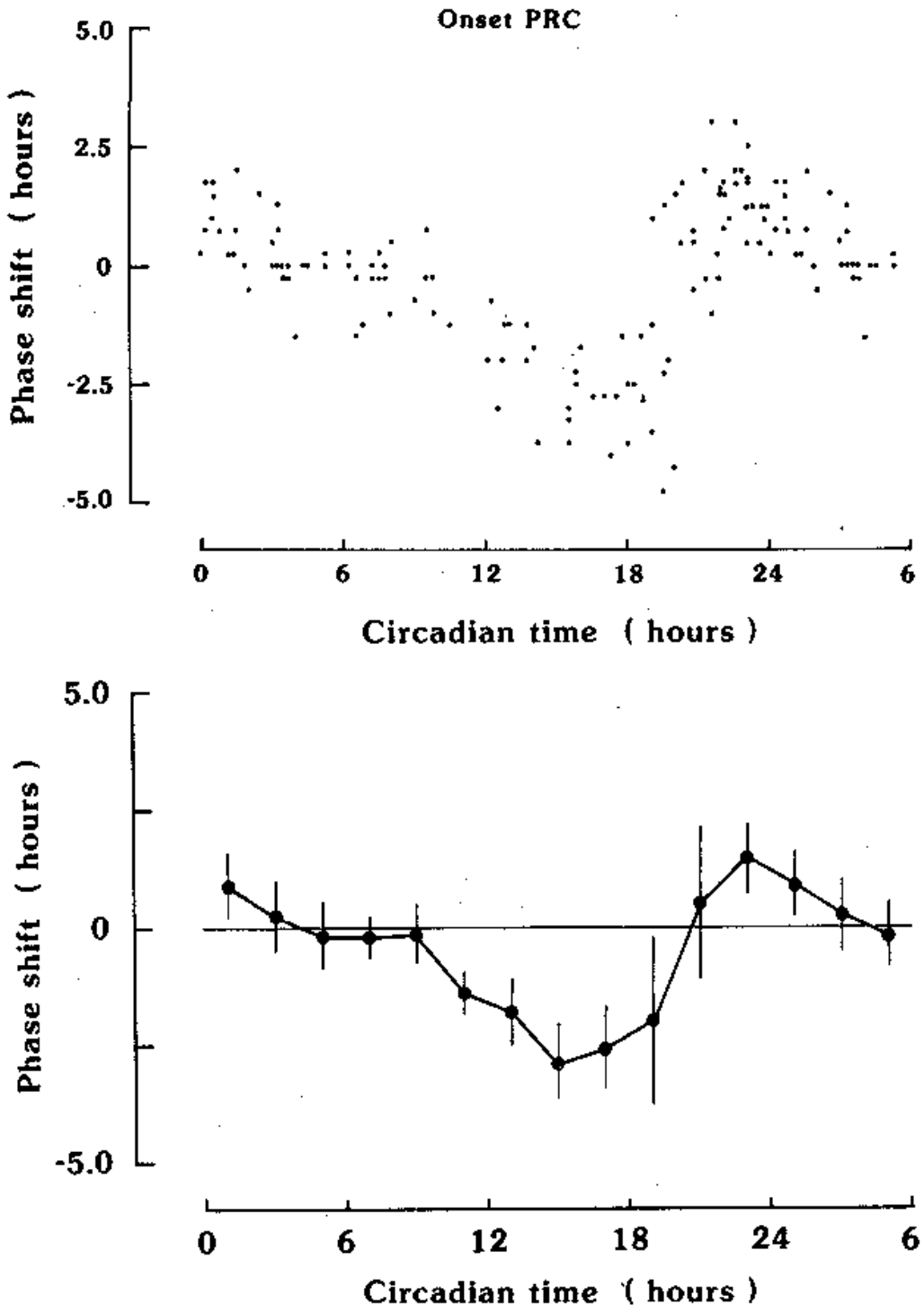
4.時差ボケがどうして起こるのか

体内時計の動かし方

体内時計を動かす因子

1.光
2.運動？
3.食事？？？

位相反応曲線(Phase response curve:PRC)



体内時計は昼間ほとんど位相変位しない

体内時計の夜に光が当たると位相が変わる。

治療

1.環境のリズムとのずれを修復

2.振動を強める

一般的な対策

起きる

1. 朝日が入る部屋に寝る。
2. カーテンは閉めない。
3. 窓際にベッドをおく。

朝

1. 朝の散歩。
2. 朝の体操。

昼

1. 昼間はできるだけ日光を見る。（直接太陽を見ないように。）
2. 昼間の運動。

夜

1. 就眠時には部屋を暗くする。
2. 午後9時以降は光量の強いところにいかない。
   ―――コンビニ、パチンコ屋など

器具・薬剤による治療

光療法の治療器を用いる-----高照度照明２５００lux以上

メラトニン------自然な睡眠の導入・
個人差大きい・手に入れにくい

ビタミンB_{12}--------光に対する感受性を高める

十分な光量

メラトニンの抑制：400lux
位相変位：500～2500lux(個体差が大きい)

高照度光照射
２５００～１００００lux
どのくらいの明るさか。

窓際、朝７時、曇り：４００lux
明るい室内（夜間）：２００lux
蛍光灯スタンドの直下５０ｃｍ：１５００lux
晴れの日の南向きの窓際、曇りの日の室外
———７０００lux
直射日光　１００００～１５０００lux

コンビニエンスストア-１２００　～　１５００
lux

朝の光が体内時計ずれの調節には重要です

高齢者・痴呆患者のリズム障害

不眠
夜間徘徊
夜間せん妄

振動が弱っている。
同調能が弱っている。
社会的義務からの解放。

引きこもり治療に光

5000ルクスの薬

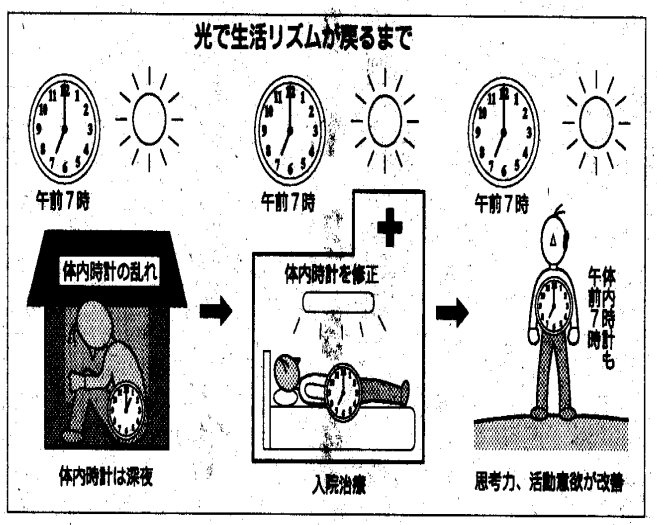
「体内時計」の乱れ解消

熊本大が毎朝照射

活動意欲高まった

「体内時計」が乱れて、不登校や引きこもりになっている人を対象に、早朝に強い光を浴びせて生活リズムを立て直す方法を、熊本大病院長の三池輝久教授（小児発達学）らの医療チームが取り入れ、高い効果があることを実証した。同病院内に室内の明るさを自動調節する専用の個室を設け、10人に入院治療を行った結果、全員でリズムが回復し、思考力や活動意欲の低下も改善の兆しがみられたという。

人間をはじめとする生物には、ほぼ24時間周期で睡眠や体温、臓器の活動などのリズムを刻む「体内時計」がある。ところが、医療チームによると、不登校や引きこもりの人の中には、夜間に眠れなかったり、睡眠時間が長くなる睡眠障害を起こし、「体内時計」のリズムが乱れているケースが多いという。こうした人は疲れやすく、ひどくなるとうつに陥るという。



普通の人でも「体内時計」にずれが生じることがあるが、通勤・通学などで朝に日光を浴びるなどして自然にリズムを調整している。医療チームはこのことに着目し、強制的に光を浴びせる方法を試すことにした。

対象としたのは、疲労感が続いたり、睡眠障害や、うつの症状を示す不登校や引きこもりの中学1年～27歳の男女。毎朝午前6～8時に昼間の屋外の明るさに相当する約5000ルクスの光を浴びせると、1週間でリズムが改善し、質の良い睡眠が得られるようになった。また、リンパ球を分析すると、「体内時計」をつかさどる遺伝子のリズムの乱れも改善されていた。

携帯型の照明で一部だけを照らすとあまり効果が上がらず、部屋全体を屋外並みに明るくすることがポイントだという。

同病院の上土井貴子助手（発達社会学）は「引きこもりなどに悩む人の生体リズムを元に戻すことで、昼間に活動できるようになれば、その後の生活の幅が広がるのではないか」と話している。

【根本毅】

引きこもりと光療法

まとめ

1.体内時計関連疾患の原因
体内時計の環境リズムとのずれ
周期の異常
振幅のずれ

2.治療の方針
1. ずれを修正する。
2. 振動を強める
睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群
非24時間睡眠障害、不登校、引きこもり。
冬季うつ病、

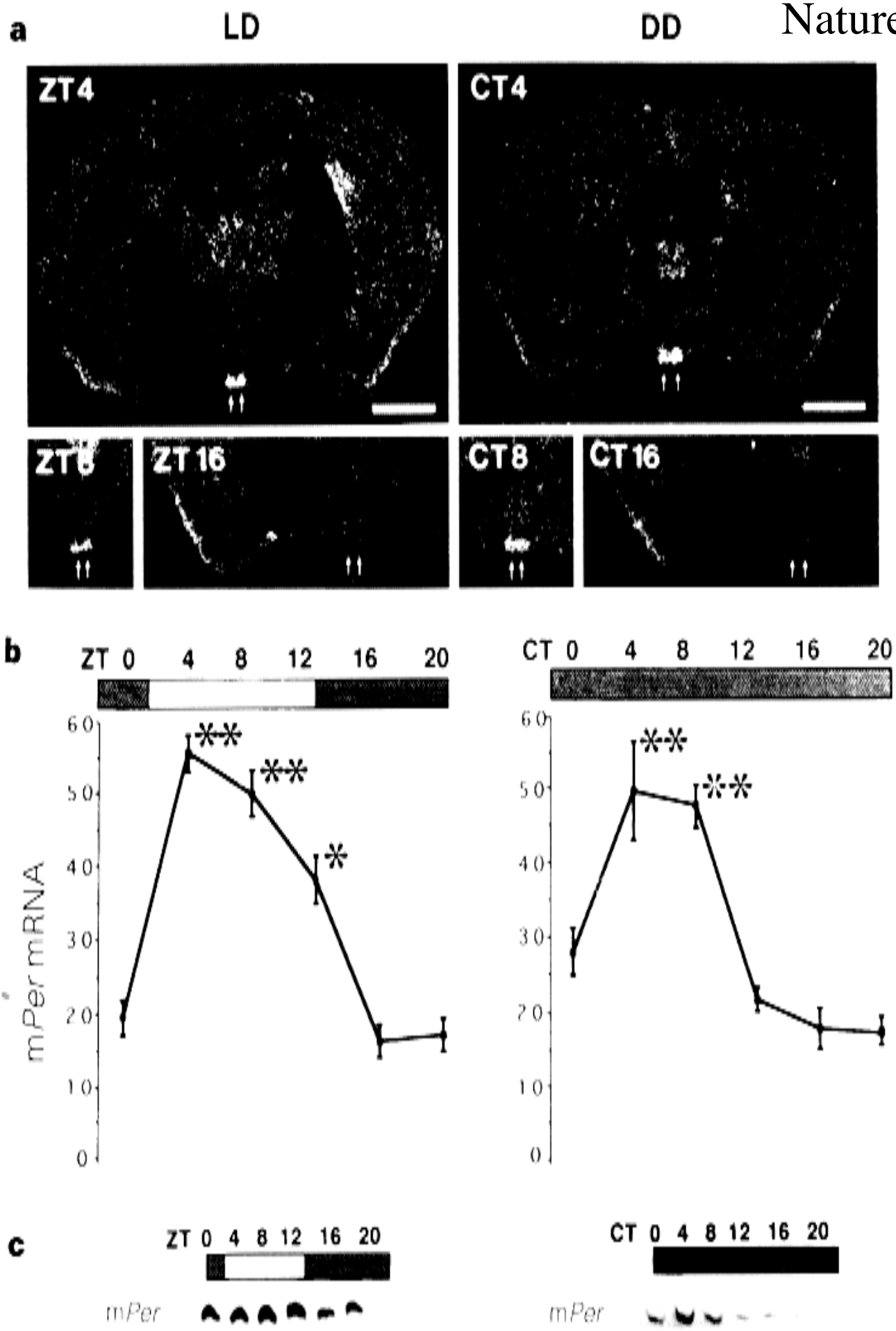
3.治療
生活の改善ー光、特に朝の光が重要
（睡眠相前進では、夕方の光）
薬物ーーメラトニン、ビタミンB12

私の研究

龍王 勉

Per1はつよい日周変動を示す

Tei et al.
1997
Nature

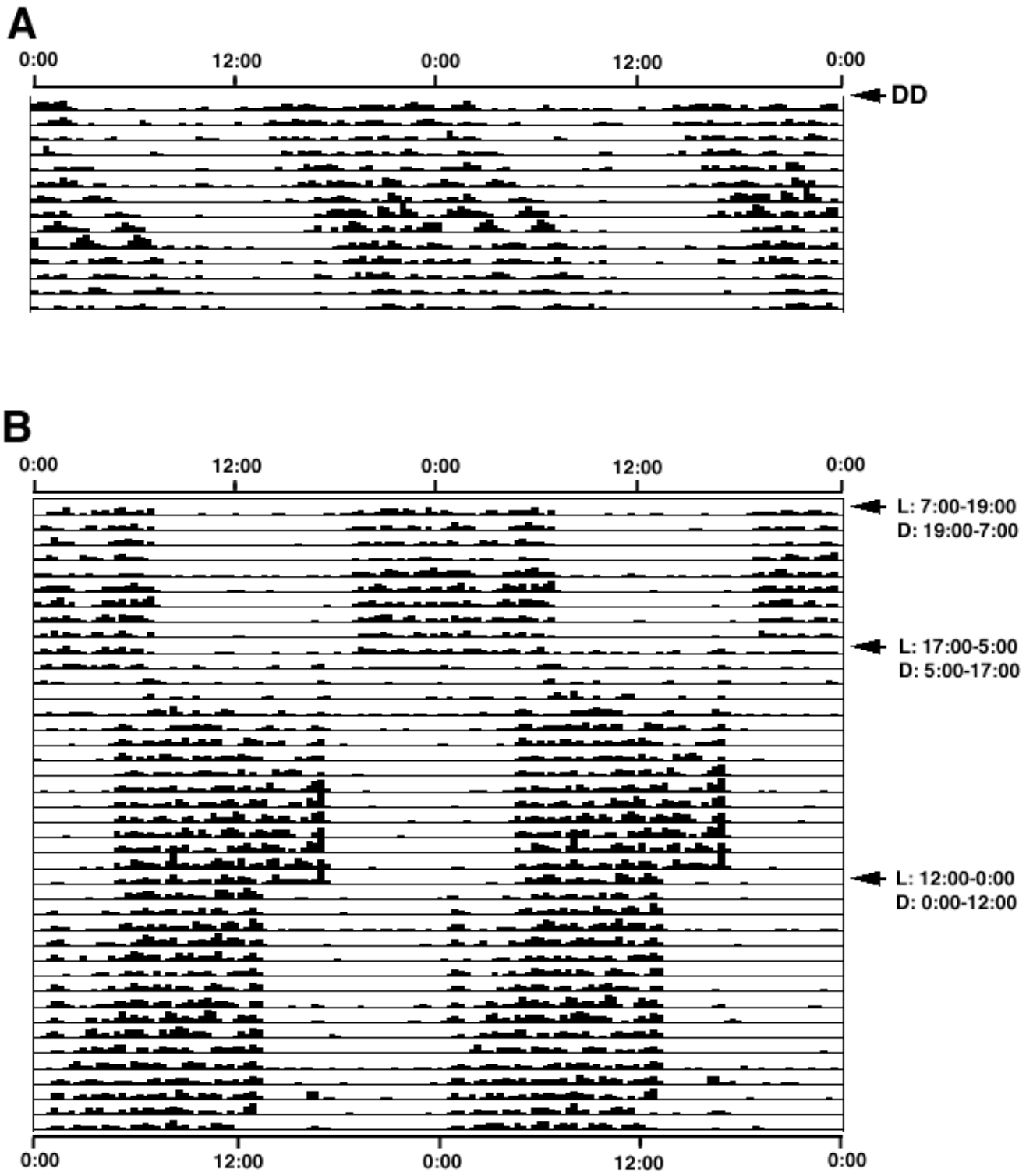


私の研究も少し

光同調と時差ボケ

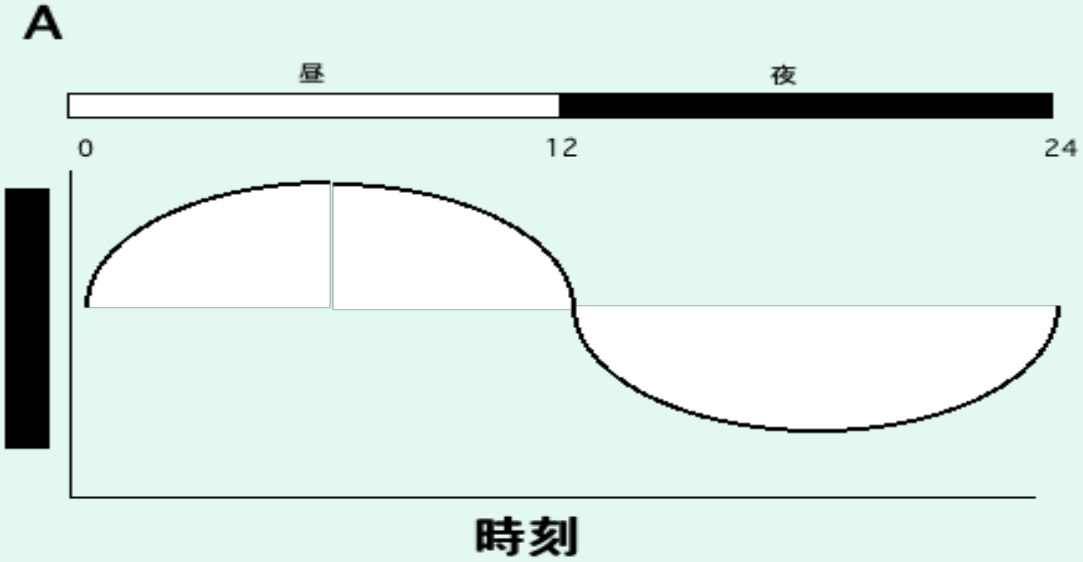
サーカディアンリズム研究とは

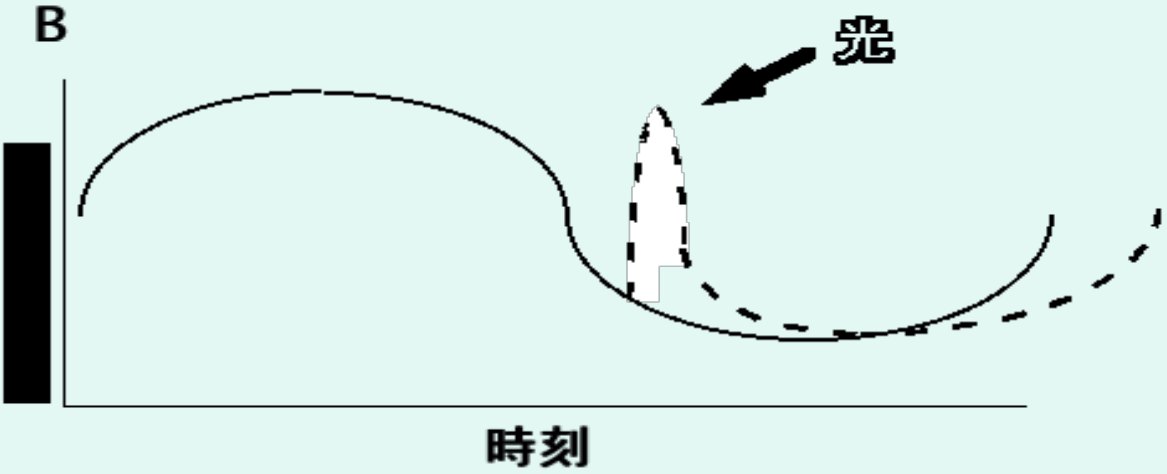
ラットたちの不思議な行動



哺乳類体内時計の光によるリセット

×

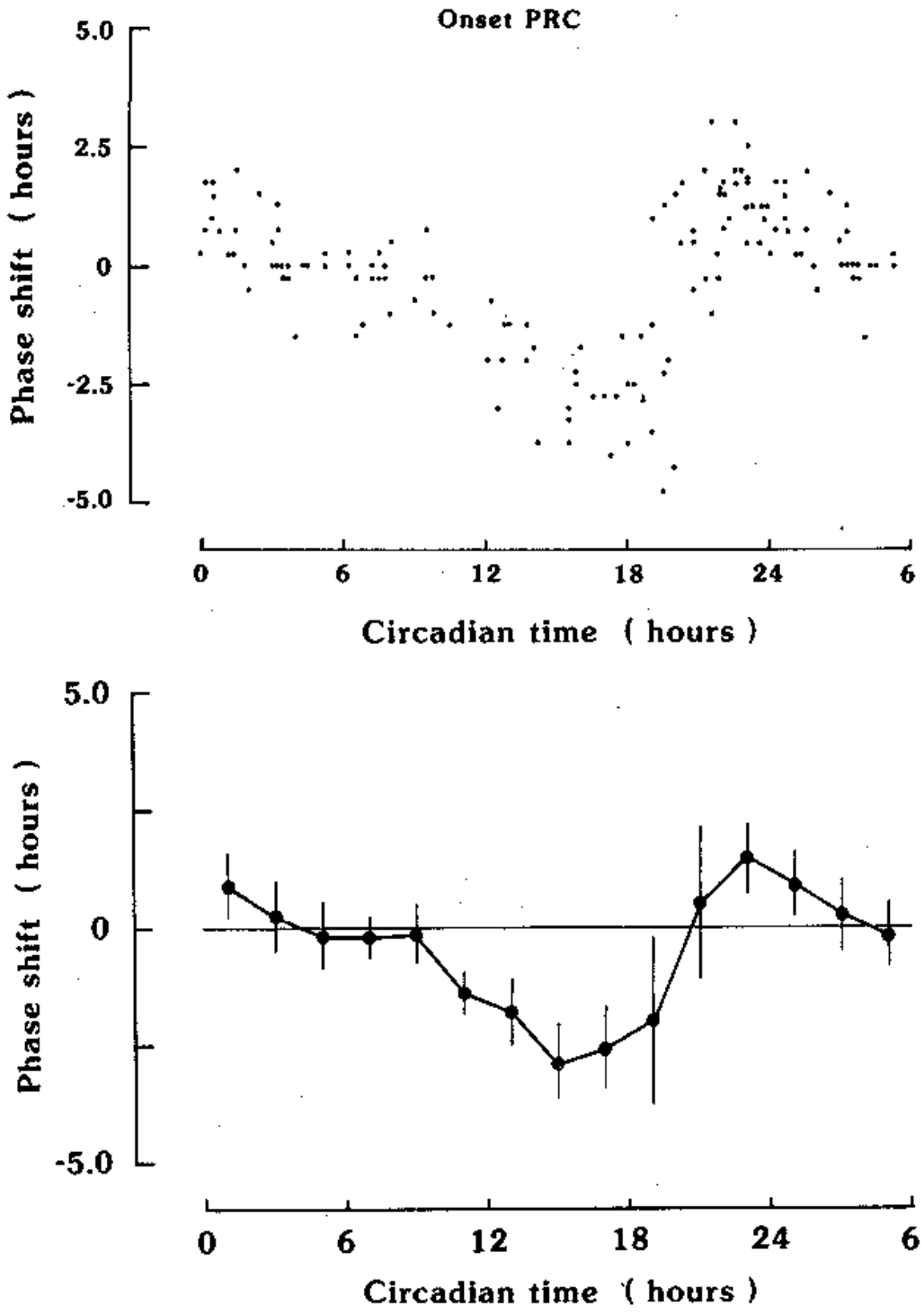




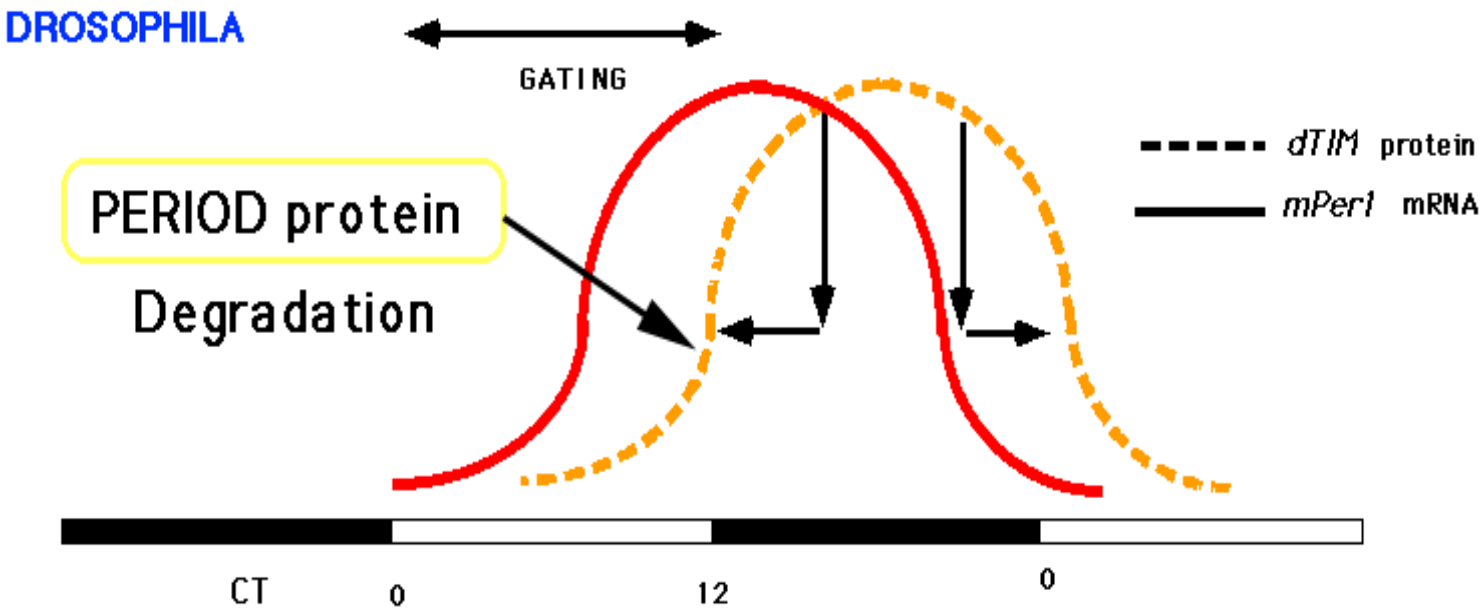
光同調の仕組み

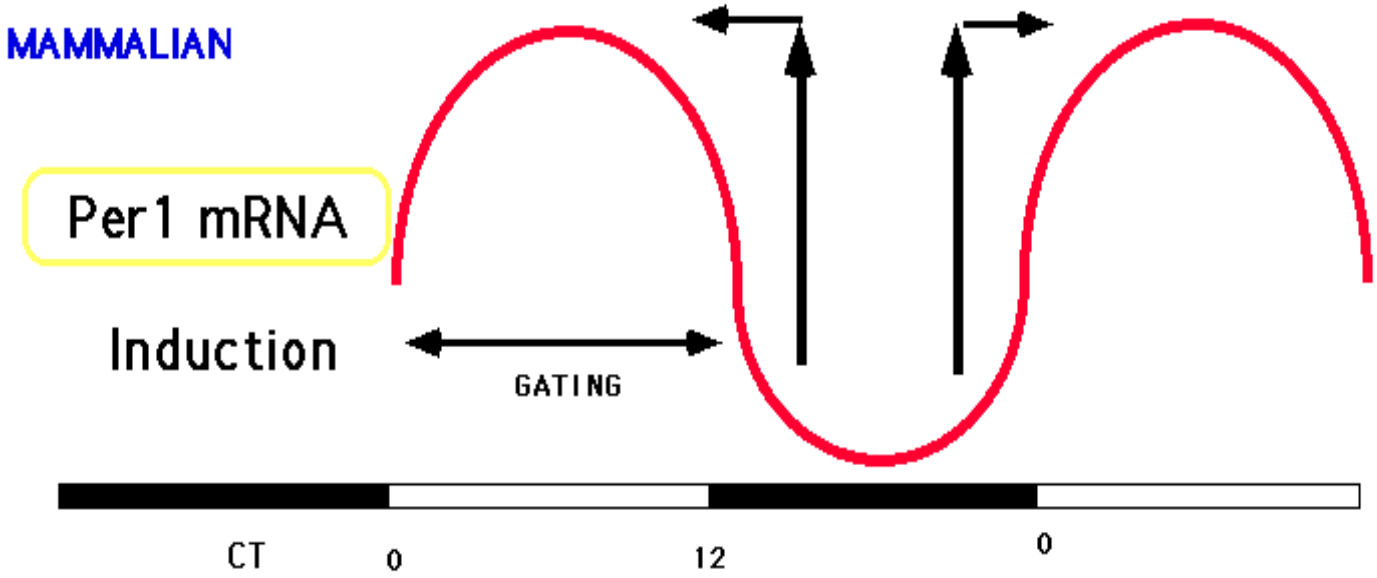
1.夜間にのみ起こる。
2.光量に比例して起こる。

位相反応曲線(Phase response curve:PRC)

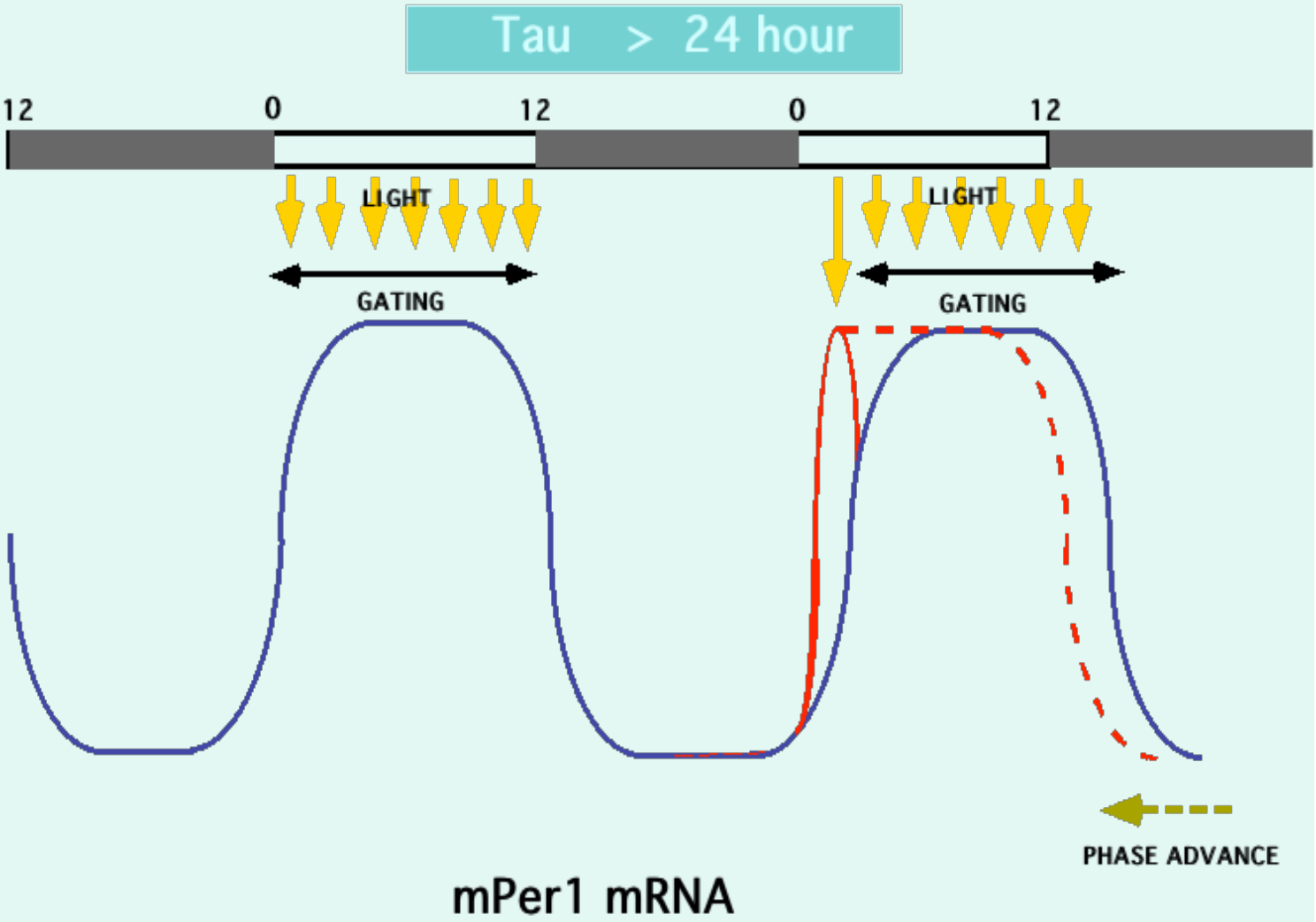


Schema of Phase-Shift





朝の光が重要です


Tau > 24 hour
12
0
12
0
12
LIGHT
LIGHT
GATING
GATING
PHASE ADVANCE
mPer1 mRNA

哺乳類体内時計

1.体内時計のあるところ

2.体内時計の異常とは

3.体内時計を調整する

4.時差ボケがどうして起こるのか

時差症候群の分子機序

時差症候群

時差ボケ　時差症候群

体内の時計が、環境の急激な明暗変化についていけないために生じる症候群

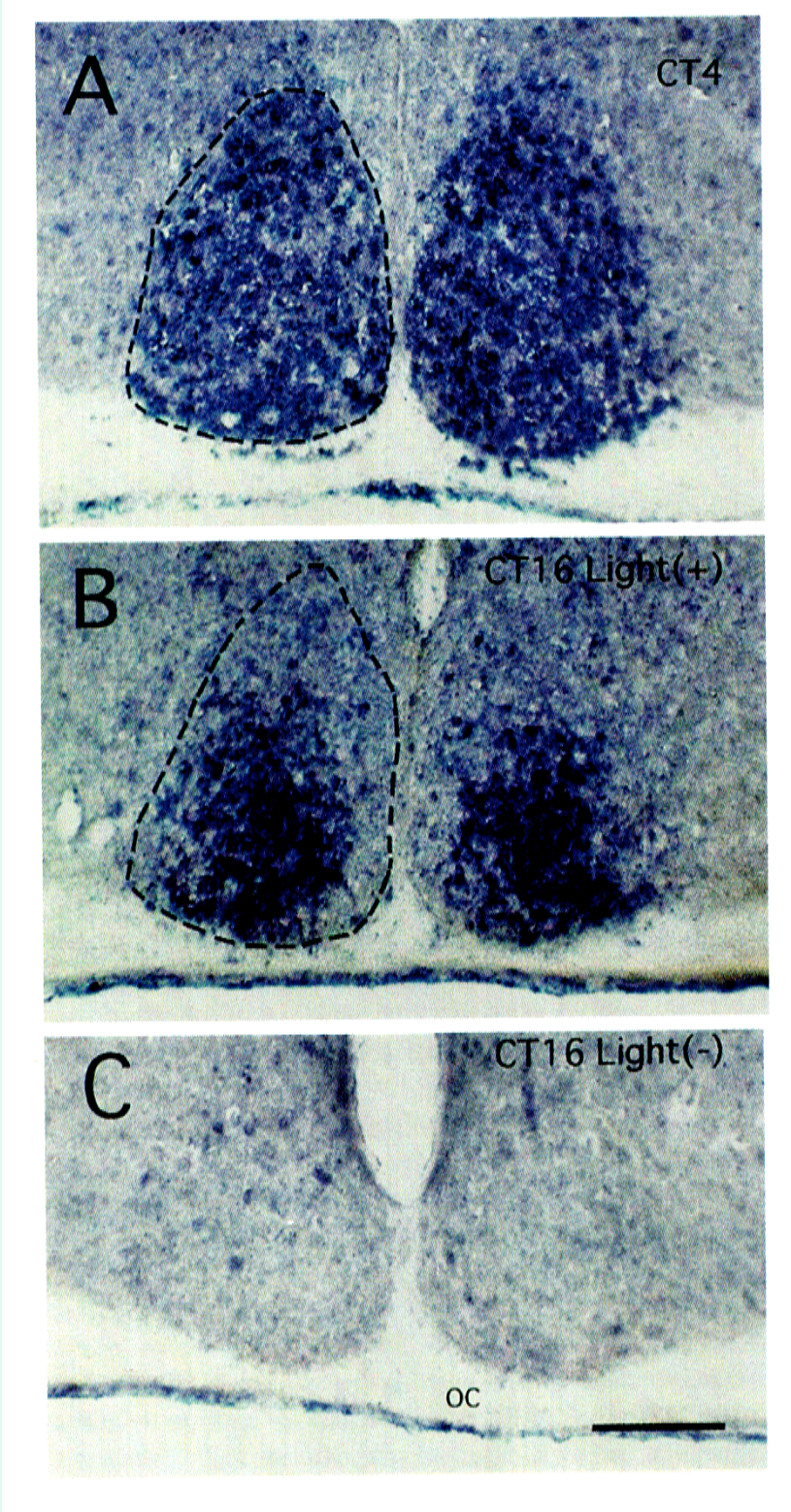
JET LAG SYNDROME

Jet lag syndrome is caused by transient dissociation between the environmental and internal times after abrupt shift of light-dark (LD) cycle. In other words, internal clocks fail to catch up immediately with new environmental light-dark pattern.

CT4

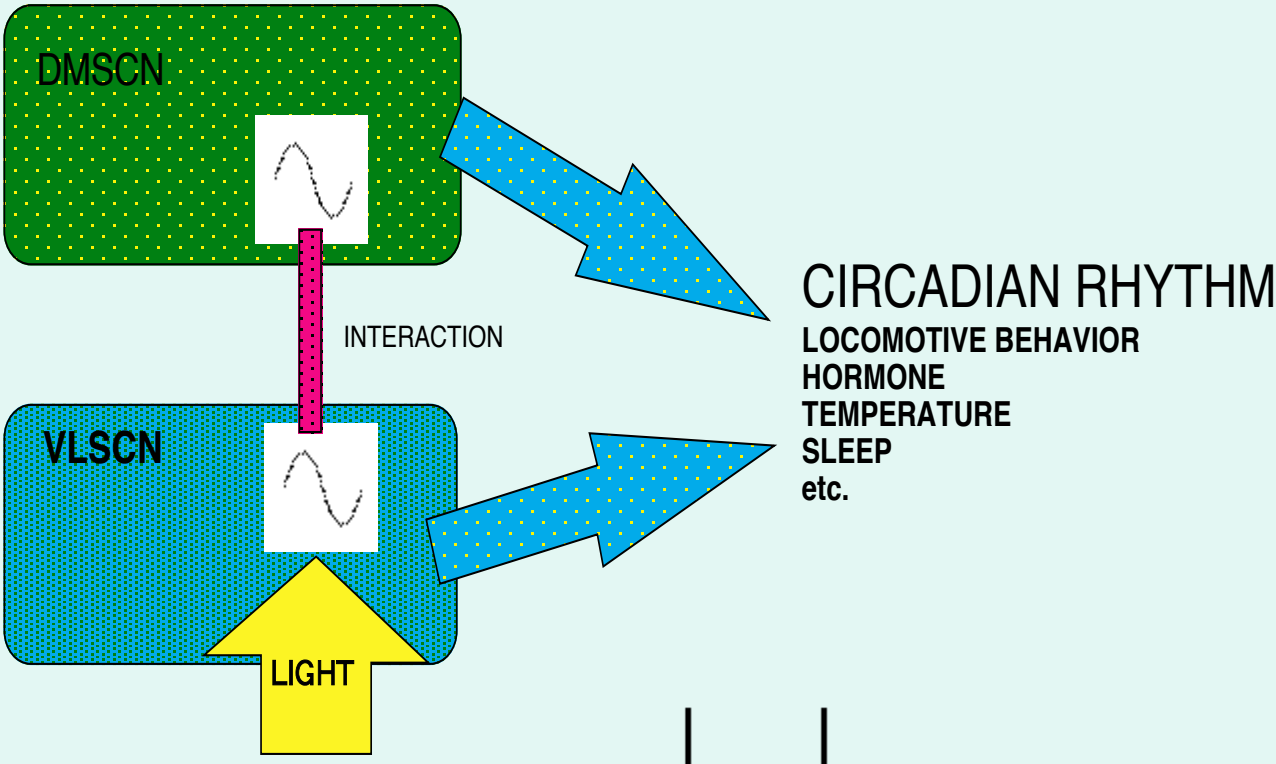
CT16
LIGHT(+)

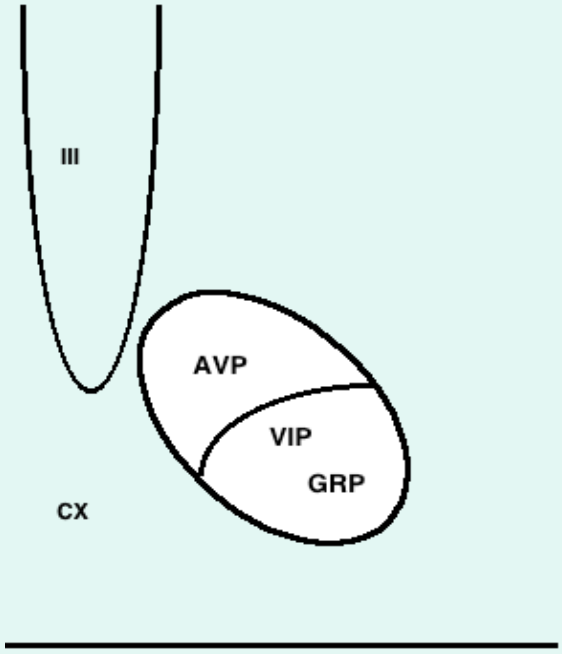
CT16
LIGHT(-)

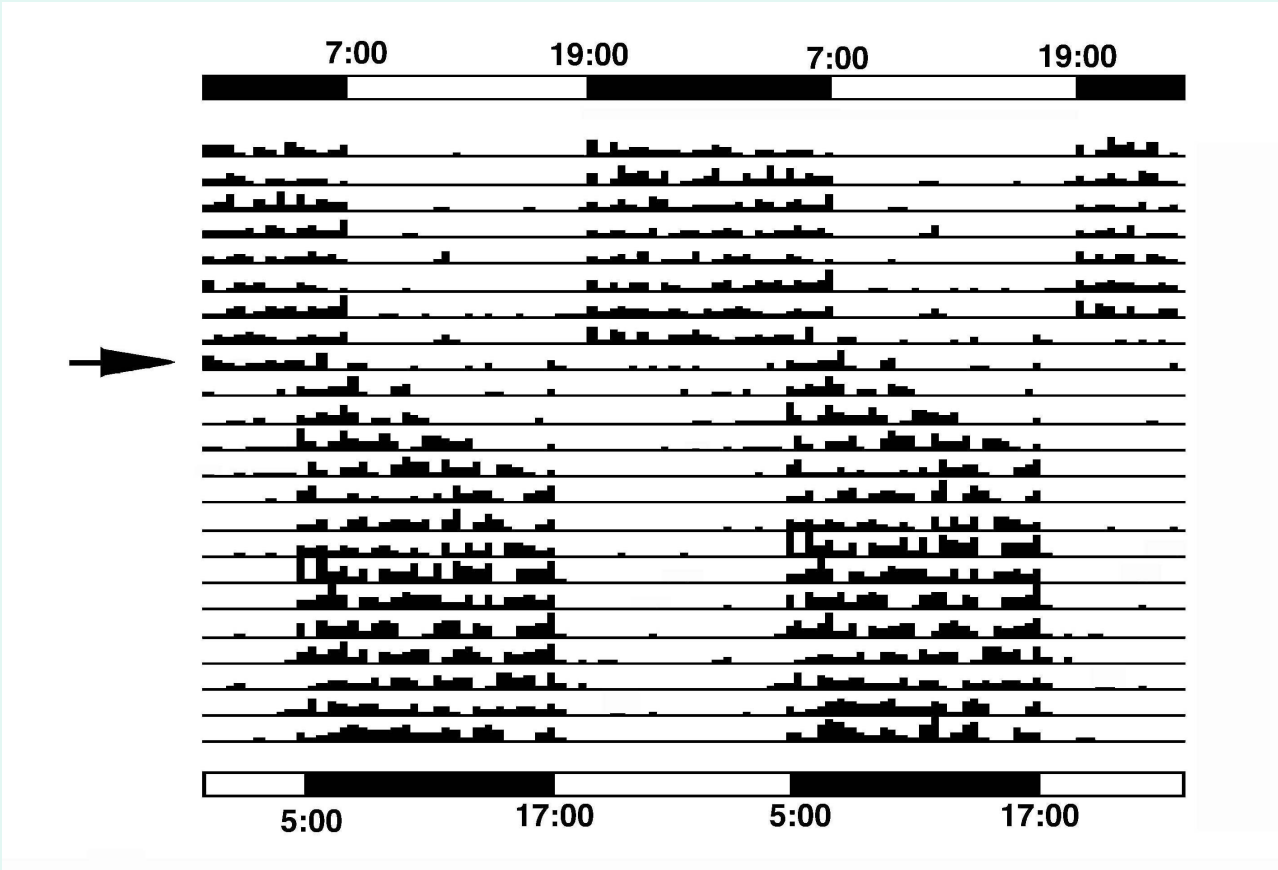


夜間の光照射では、
腹外側部にのみPER1が発現した。

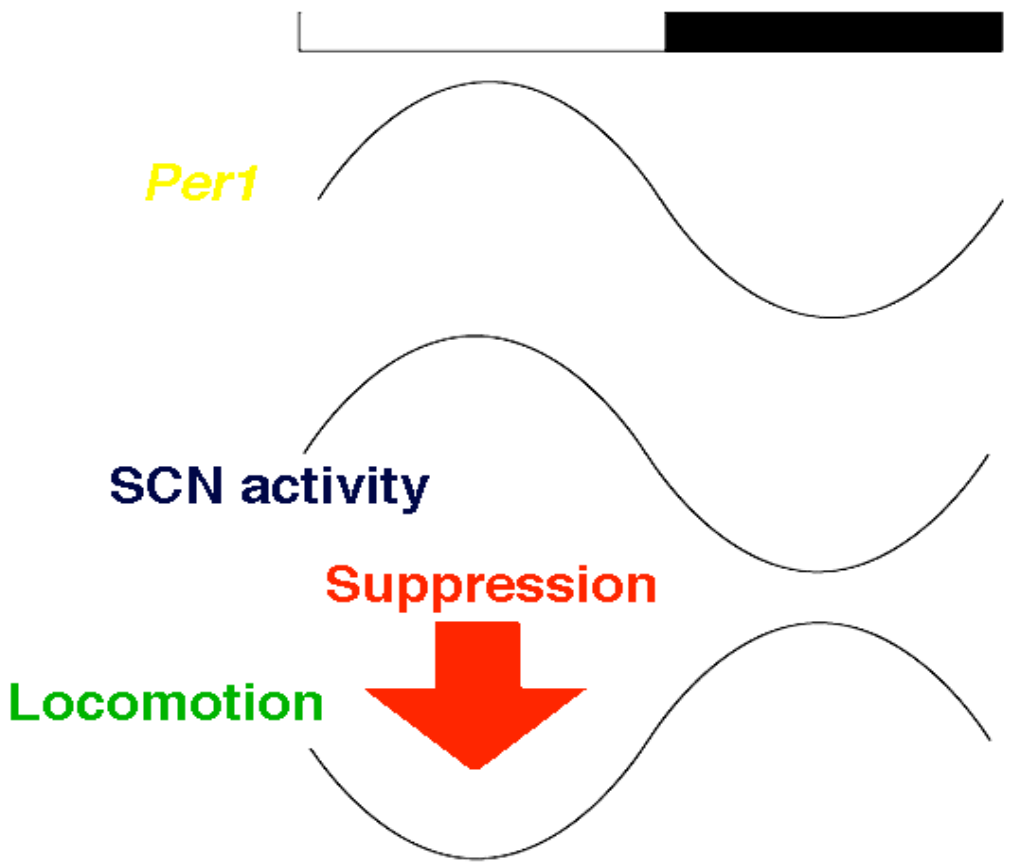
視交叉上核の腹外側部にのみ
網膜神経節細胞からの入力が存在する。



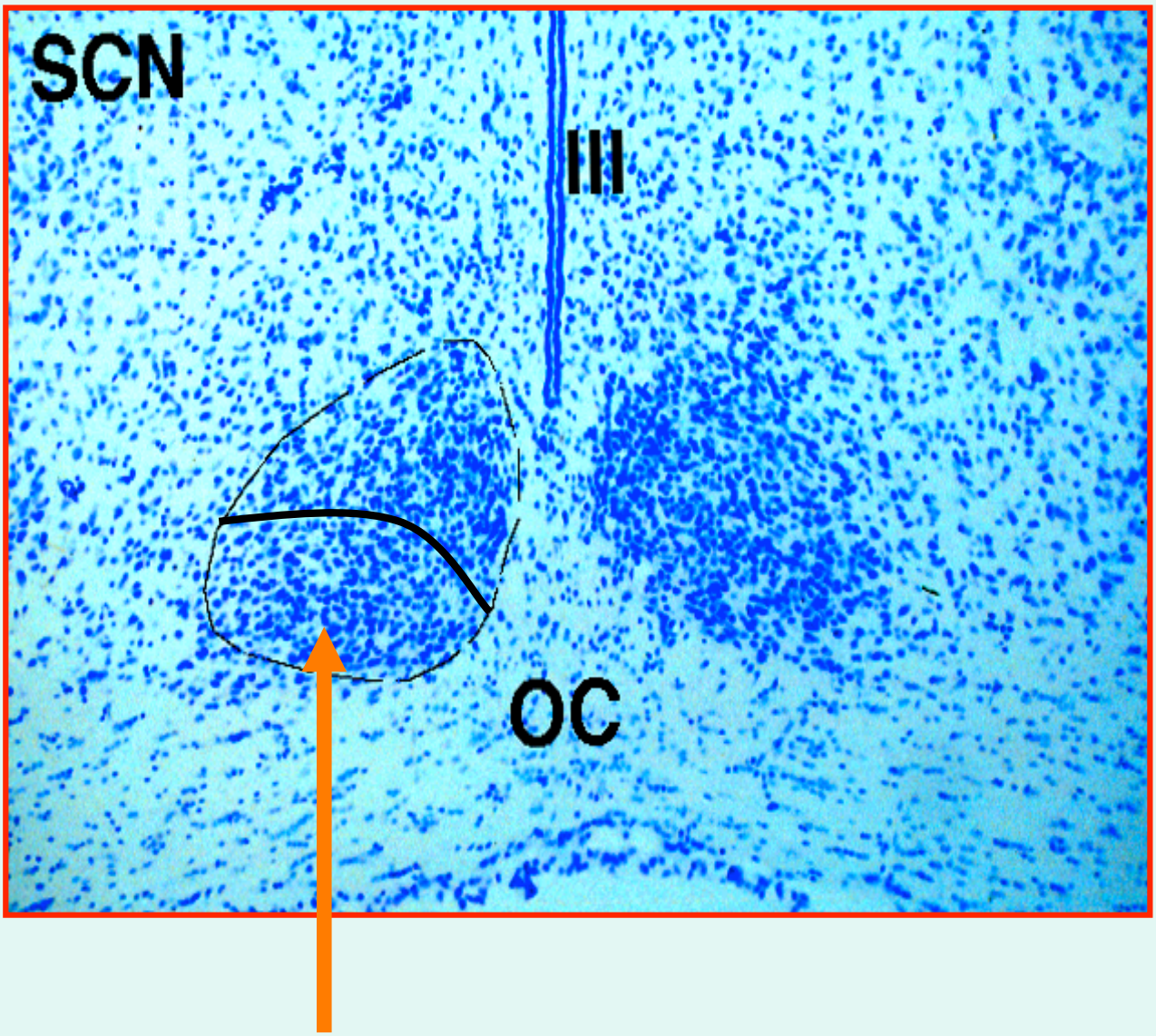


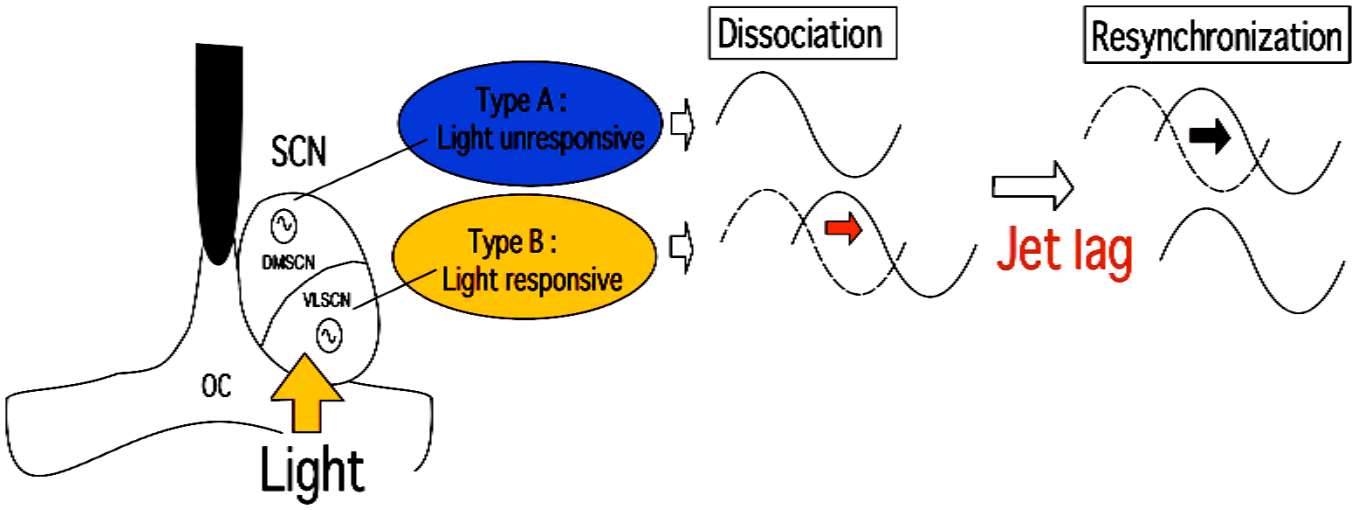

7:00
19:00
7:00
19:00
5:00
17:00
5:00
17:00

夜行性動物では視交叉上核は行動を抑制する



注：昼行性でも視交叉上核の活動パターンは変わらない


SCN
III
OC


Dissociation
Resynchronization
Type A :
Light unresponsive
SCN
DMSCN
VLSCN
Type B :
Light responsive
OC
Light
Jet lag

まとめ

1.体内時計の異常は
位相
周期
振幅
の異常である。

2.光によって体内時計は調節される。

3.Per遺伝子が視交叉上核に夜間のみ
誘導されることによって時計をリセットする。

4.周期が24時間より長い生物では
朝の光が重要である。

5.時差ボケは、体内時計の環境のリズムに対
する遅れによって生じる

一般的な対策

起きる

1. 朝日が入る部屋に寝る。
2. カーテンは閉めない。
3. 窓際にベッドをおく。

朝

1. 朝の散歩。
2. 朝の体操。

昼

1. 昼間はできるだけ日光を見る。（直接大要を見ないように。）
2. 昼間の運動。

夜

1. 就眠時には部屋を暗くする。
2. 午後９時以降は光量の強いところにいかない。―――コンビニ、パチンコ屋など

光の使い分け

1.朝起きられない。夜はいつまでも
目がさえて眠れない。

朝の光が重要です。

2.夜明け前に目がさめ、夜はすぐに眠くなる。

夜の光が重要です。

3.よる、何回も目が覚める。

器質的疾患、精神的疾患を除外。
（睡眠時無呼吸、前立腺肥大、うつなど）

日中できるだけ外にでて運動してください。

ただし、年齢とともに睡眠は浅くなります。

ただ、治そうと想わない人には、
ほとんど効果ありません。

龍王 勉

哺乳類体内時計

1.体内時計のあるところ

2.体内時計の異常とはなにか。
振動現象の視点から述べよ。

3.体内時計を調整するためにどうして
朝の強い光が重要なのか?

4.時差ボケがどうして起こるのか?
視交叉上核の異常という観点からのべよ。