

学位論文題名

# Human Circadian Rhythms and Adaptation to Extreme in Antarctica

(南極におけるヒト概日リズムと環境適応)

## 学位論文内容の要旨

南極大陸はヒトの生活の場としては地球上で最も厳しい場所の一つであるが、その気象的、地理的特異性から生体反応の研究には理想的である。著者は南極大陸南緯 77 度の地点で 13 ヶ月間生活し、4 ヶ月に及ぶ暗夜期と白夜期を含む極端な日長変化、高所の低酸素、極低温状況下におけるヒトの生体反応について主に以下の 2 点につき検討した。第一は概日リズムの季節変動である。以下に述べる二つの同調因子のもとで、睡眠覚醒リズム、活動リズム、血漿メラトニンリズム、および直腸温リズムがどのように変化するかを検討した。二つの同調因子とは、一つは年間を通じて極端に変化する明暗周期であり、もう一つは季節変動を示さない労働スケジュールである。第二は高所 (約 4000 m) に対する生体適応である。高所障害の主原因は、高所がもたらす大気圧の低下による血液中の酸素濃度の低下である。

実験は南極大陸ドームふじ観測拠点 (以下ドーム) で行った。ドームは標高 4000m、南緯 77 度に位置し、年平均気温はマイナス 60℃、気圧 600 ヘクトパスカル、したがって動脈血酸素分圧は地上の約 60% である。外気温は内陸特有の鍋底型で、半年はマイナス 70℃以下である。さらに高緯度に位置するため、1 年のうち 4 ヶ月が昼のみ (白夜期)、4 ヶ月が夜のみ (暗夜期)、残りの 4 ヶ月に昼夜変化があるという特異な日照条件を有する。また南極大陸沿岸より 1000km 入った内陸部にあり、通信以外は外界との接触はない。

被験者は 9 名の健康男子で、年齢は 26 歳から最高 51 歳までである。被験者は 1995 年 11 月に日本を出発し、1996 年 1 月にドームに到着した。13 ヶ月間の越冬終了後、1997 年 2 月にドームから帰還し、1997 年 3 月に帰国した。ドーム基地では朝 6 時 30 分から夜 22 時 30 分までの 16 時間を、2 交代制 8 時間勤務とし、主として氷床掘削と採取した氷のサンプルの解析を行った。各人の仕事はその他の空き時間で行い、睡眠は 22 時 30 分から 6 時 30 分までの間で自由にとった。

血液検査は、隔月に 1 回、留置カテーテル法にて 2 時間おきに 24 時間採血し、往復の航路も含め計 8 シリーズ行った。一般検血、生化学検査はドームで直ちに測定した。ホルモンについては、血漿を遠心分離したのち、マイナス 60℃で凍結保存し、帰国後血中メラトニンをはじめ各種ホルモンを RIA ならびに ELISA にて測定した。深部体温リズムは 13 ヶ月間 24 時間連続で直腸温をモニターした。運動量、照度も 13 ヶ月間 24 時間連続で測定した。睡眠・覚醒リズムは就寝、起床時刻を 13 ヶ月間記録した。動脈血酸素飽和度は、ドーム往復行程では連日、ドーム滞在中は隔月に一回、血圧、脈拍などのバイタルサインと

併せ測定した。実験結果に対し、コサイン法によるリズム位相の決定、repeated measures ANOVA、post-hoc test による統計学的検定を行った。

睡眠覚醒リズムについては暗夜期にリズム位相が後退する傾向がみられたが、位相、時間ともに統計学的に有意な季節変動を示さなかった。三次元加速度計により計測した活動リズムのピークの位相と活動量の総和はともに有意な変化を示さなかった。これに対し、メラトニンの概日リズムに明らかな季節変動を認めた。メラトニンリズムは冬に頂値位相が 4.1 時間（ドームで 1.3 時間）後退した ( $p < 0.0001$ )。直腸温リズムも被検者 3 人中 2 人で、2 時間の位相後退がみられた。同様の季節変動は高緯度の極域で観察されており、ヒトの概日リズムが高照度光により位相設定されることを考えあわせ、概日リズムの季節変動は主として日長変化の季節変動に依存すると考えられる。ドームでは白夜期には 4 ヶ月間太陽が沈まず、夏の屋外照度は 100,000 lux に達する。暗夜期は 4 ヶ月間太陽が昇らず冬は基地内の照度は 300 lux 以下である。一方、ヒトの概日リズムが明暗周期以外の因子たとえば生活スケジュールなどに同調するか否かが議論されている。以前南極で行われた研究では、日課がなく何ら社会的拘束を受けない状況下におかれた被験者のメラトニン、コーチゾール、睡眠リズムは時間の情報があったにもかかわらず、冬季に 24 時間より長い周期でフリーランした。これに対し、高緯度のノルウェーで行われた研究では、厳しい規律下におかれた被験者のコーチゾール、成長ホルモン、睡眠リズムは四季を通じて全く変化しなかった。本研究では年間を通じて個人の日課は決まっており、時間の情報もあったが、空き時間は自由に使えた。被験者の睡眠覚醒リズムは生活スケジュールに影響され変化しなかった。他方、メラトニンと直腸温の概日リズムは日長変化の影響をより強く受け、フリーランはしなかったが冬季に位相が後退した。厳しい生活スケジュールは日長変化の影響に拮抗する可能性があると考えられた。

一方、被験者の赤血球数と白血球数は実験期間中に 2 峰性を示した。ドーム到着後、一過性に増加減少し、暗夜期終了後再上昇した。エリスロポイエチン濃度も同様に 2 峰性を示し、再上昇の時期は屋外労働時間の増加に一致していた。動脈血酸素飽和度は、ドーム滞在中は 85%と一定であったが、個体差が大きかった。13 ヶ月間のドーム滞在前後の往復路で酸素飽和度の変化が異なった。ドーム滞在後の復路では、標高の低下に比してより良好な酸素飽和度の改善を認めた。これは高所の持続的な低酸素に対する適応が不十分で、過換気が持続していたためと考えられた。さらにドームの低温、乾燥が過換気による脱水を助長したと思われる。またドーム滞在中、AVP が上昇、血漿クロール濃度が一定、ナトリウム濃度が低下したことから、過換気による呼吸性アルカローシスが腎におけるナトリウム利尿により代償されていた可能性が挙げられる。ドーム到着直後の赤血球数の増加は高所順応と考えられるが、冬季終了後の第二の赤血球数増加の理由として二つの可能性が推察される。一つは労働時間が増加した時期に一致することから、主に運動によって惹起される低酸素によりエリスロポイエチン産生が亢進し赤血球造血が起こった可能性である。もう一つは赤血球数と白血球数が相関して 2 峰性を示したこと ( $r = 0.719$ ,  $p = 0.0267$ )、両者が同じ骨髄幹細胞に由来することから、骨髄機能そのものに季節性が存在する可能性である。

以上、本研究結果よりヒト概日リズムの同調因子として生活スケジュールが日長変化に拮抗する可能性が示された。また赤血球造血、白血球造血、エリスロポイエチン産生は年間を通して明らかな 2 峰性を示し、その原因として運動負荷と骨髄機能の季節性の可能性が考えられた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 本 間 研 一  
副 査 教 授 福 島 菊 郎  
副 査 教 授 藤 堂 省

学 位 論 文 題 名

## Human Circadian Rhythms and Adaptation to Extreme in Antarctica

(南極におけるヒト概日リズムと環境適応)

南極大陸はヒトの生活の場としては地球上で最も厳しい場所の一つであるが、その気象的、地理的特異性から生体反応の研究には理想的である。申請者は南極大陸南緯77度の地点で13ヶ月間生活し、4ヶ月に及ぶ暗夜期と白夜期を含む極端な日長変化、高所の低酸素、極低温条件下におけるヒトの生体反応について主に以下の2点につき検討した。第一は概日リズムの季節変動で、第二は高所に対する生体適応である。実験は南極大陸ドームふじ観測拠点（以下ドーム）で行った。ドームは標高3810 m、南緯77度に位置し、年平均気温はマイナス60℃、気圧600ヘクトパスカルである。外気温は内陸特有の鍋底型で、半年はマイナス70℃以下である。さらに高緯度に位置するため、1年のうち4ヶ月が昼のみ（白夜期）、4ヶ月が夜のみ（暗夜期）、残りの4ヶ月に昼夜変化があるという特異な日照条件を有する。また南極大陸沿岸より1000km入った内陸部にあり、通信以外は外界との接触はない。被験者は9名の健常男子で、年齢は26歳から最高51歳である。24時間採血は隔月に1回、往復の航路も含め計8シリーズ行った。一般検血、生化学検査はドームで直ちに測定した。ホルモンについては、帰国後RIA ならびにELISAにて測定した。深部体温リズムは13ヶ月間24時間連続で直腸温をモニターした。運動量、照度も13ヶ月間24時間連続で測定した。睡眠・覚醒リズムは就寝、起床時刻を13ヶ月間記録した。動脈血酸素飽和度は、ドーム往復行程では連日、ドーム滞在中は隔月に一回、血圧、脈拍などのバイタルサインと併せ測定した。睡眠覚醒リズムについては暗夜期にリズム位相が後退する傾向がみられたが、位相、時間ともに統計学的に有意な季節変動を示さなかった。三次元加速度計により計測した活動リズムのピークの位相と活動量の総和はともに有意な変化を示さなかった。これに対し、メラトニンの概日リズムに明らかな季節変動を認めた。メラトニンリズムは冬に頂値位相が4.1時間（ドームで1.3時間）後退した ( $p < 0.0001$ )。直腸温リズムも被検者3人中2人で、2時間の位相後退がみられた。これらの結果から、メラトニンリズムや直腸温リズムの概日リズムは日長変化を影響をうけるが、睡眠覚醒リズムに関しては厳しい生活スケジュールが日長変化に拮抗すると考えられた。一方、被

検者の赤血球数と白血球数は実験期間中に2峰性を示した。ドーム到着後、一過性に増加減少し、暗夜期終了後再上昇した。エリスロポイエチン濃度も同様に2峰性を示し、再上昇の時期は屋外労働時間の増加に一致していた。動脈血酸素飽和度は、ドーム滞在中は85%と一定であったが、個体差が大きかった。13ヶ月間のドーム滞在前後の往復路で酸素飽和度の変化が異なった。ドーム滞在後の復路では、標高の低下に比してより良好な酸素飽和度の改善を認めた。これは高所の持続的な低酸素に対する適応が不十分で、過換気が持続していたためと考えられた。さらにドームの低温、乾燥が過換気による脱水を助長したと思われた。ドーム到着直後の赤血球数の増加は高所順応と考えられるが、冬季終了後の第二の赤血球数増加の理由としては、身体運動によって惹起されるエリスロポイエチン産生が亢進したためと考えられた。

審査にあたって、副査の福島教授からメラトニンの変化と光照射量との関係、メラトニンの変化に伴う生体機能変化の有無、ドームでの生体反応における低酸素、光、寒冷の相互作用に関する質問があった。同じく副査の藤堂教授より、低温、照度、低酸素のうち最も生体に影響した因子、年齢による反応差の有無、同様の極所環境下で作業する人材の選択基準、jet lagにおいて東方、西方飛行で差がある原因につき質問があった。また主査の本間教授より、フリーランした被験者に関して不眠、鬱状態などの障害の有無、今回の研究結果と従来の研究との相違点について質問があった。申請者は、メラトニンに関する文献、申請者自身のデータを用いて、福島教授の質問に対しては、メラトニンは光以外の影響をほとんど受けず、ドームでは冬季間の照度が300lux以下であるため位相後退が起こったこと、メラトニンとの直接的な因果関係はまだ十分解明されていないが、冬季間に睡眠障害、鬱傾向、労働能力の低下を生じたこと、ドームでの生体反応は単一の環境因子ではなく相互作用により起こったことを、また藤堂教授の質問に対しては、生体に最も影響したのは低酸素であったこと、反応に個体差はあったが年齢による差ではなかったこと、選択基準としては血圧値、代謝障害を示唆する指標としては尿酸値が参考になること、jet lag から回復する機序につき回答した。さらに本間教授の質問に対しては、当該被験者には不眠、鬱はみられなかったこと、睡眠時間が短く、社会的拘束の少ない比較的自由な労働スケジュールだったこと、本研究は極所の研究としては13ヶ月とこれまでになく長期にわたること、環境因子の相互作用につき検討していることを回答した。

本論文は南極ドーム基地での長期間にわたるフィールドワークで、極端な日照条件下における概日リズムの季節変動と慢性的な低酸素条件下における生体反応に新しい知見をもたらした独創的な研究であり、今後臨床応用や宇宙など環境適応に関する基本的資料となることが期待される。審査委員一同は、南極におけるヒトの概日リズムと環境適応を検討した本研究の成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。