

<特集「サーカディアンリズム～Human Physiology への展開～」>

ヒトのサーカディアン・システム

本 間 研 一*

北海道大学

Circadian System of Humans

Honma Ken-ichi

Hokkaido University

抄 録

ヒトのサーカディアン・システムの研究は1960年代に始まったが、マックス・プランク研究所のアショフ教授らの独創的な研究により、システムの基本的な構造と特徴が明らかにされた。しかし、システムの完全な理解には程遠いと言わざるを得ない。ヒトの研究には実験方法論上の制約があるうえ、そのサーカディアン・システムには他の小型哺乳類とは異なる特徴があり、動物モデルが必ずしも有効ではない。例えば、行動リズムと体温リズムが乖離する内的脱同調や時間感覚が大きく変化する概48時間リズムは、ヒト以外の動物ではほとんど報告がない。これらの現象をどう考えるかで、ヒト・サーカディアン・システムの理解が変わってくる。30年ほど前に、ヒトのサーカディアン・システムに関して2つの仮説が提唱され、リズム研究に大きな影響を与えてきた。1つは2プロセスモデルで、睡眠覚醒リズムの動態を2つの過程で説明する。他の1つはフリーラン実験に替わる強制的脱同調プロトコルである。後者は仮説というより、仮説に基づいた実験方法である。いずれの説にも不都合な事実や弱点があり、全面的に受け入れるわけにはいかない。本論では、それらについて著者の見解を述べた。

キーワード：サーカディアン・システム， 内的脱同調， 概48時間リズム， 2プロセスモデル， 強制的脱同調プロトコル。

Abstract

The study of human circadian system was started in 1960's and the principal structure and characteristics of system were elucidated by unique ideas and tremendous efforts of Professor Jürgen Aschoff and his colleagues in Max-Planck Institute, Germany. Yet, the human circadian system waits full understanding. There are methodological limitations in human study. In addition, any model obtained from laboratory animals could not easily be applied to the human circadian system, because the human system has several unique characteristics, such as internal desynchronization and circadian rhythm. These phenomena have never been reported in other animals. Some thirty years ago, two hypotheses about the human circadian system were advanced and influenced the studies of human circadian rhythms. One is the two process model which explains the homeostatic nature of

令和3年6月30日受付 令和3年6月30日受理

*連絡先 本間研一 〒064-0915 札幌市中央区南15条西15丁目1-30

kenhonma2011@gmail.com

doi:10.32206/jkpum.130.08.501

sleep as well as the regulatory mechanism of sleep cycle and the other is the forced desynchrony protocol which claims to reveal the endogenous circadian rhythm by demasking. The latter is not a hypothesis but the experimental method based on a hypothesis. There are inconvenient facts or overlooked concerns for both hypotheses and we are not able to totally accept them. In this paper, I critically commented on them.

Key Words: Human circadian system, Internal desynchronization, Circadian rhythm, Two process model, Forced desynchrony protocol.

サーカディアン・システムの研究方法

従来ヒトのリズム研究では、もっぱら行動（睡眠・覚醒）と中核体温が測定されてきた。行動リズムと体温リズムはヒトのサーカディアン機構を構成する2つの振動システムの指標となるもので、システムの正確な理解のためには欠かせない。しかし、いわゆる表現型リズムを用いて背後にあるシステムを解析するには、リズムの型（位相）に影響するマスキング因子や実験デザインに細心の注意を払わなければならない。近年、時計遺伝子発現が容易に測定できるようになったが、ヒトの場合、末梢組織（白血球、頭髮、皮膚組織など）の時計遺伝子リズムの意義は不明である。

1. フリーラン実験

サーカディアン・システムの解析のためには、環境の同調因子を除いたフリーラン条件下でリズムを測定することが重要で、様々な外乱に対するシステムの反応を解析することから、その機能構造を理解することができる。

フリーラン実験は特別に設えた隔離実験室で行われてきた。最初の実験は1960年に、ドイツのミュンヘン大学病院地下深くにあった防空壕で行われ、ヒトで初めて24時間とは異なる周期をもつフリーランリズムが証明された。その後、ドイツ、英国、米国などでリズム研究用の隔離実験室が造られ、1982年に札幌で日本では最初となる隔離実験室ができた。ヒトのフリーラン実験は、ドイツのマックス・プランク研究所行動生理学部門（J. Aschoff教授）で最も多く行われ、ヒトサーカディアン・システムの基本構造が明らかにされた¹⁾。フリーラン実験の詳細については拙著「生体リズムの研究」²⁾

を参照頂きたい。

2. 生体リズムのマスキング

様々な内外の環境因子が体に作用して、生体リズムを修飾するマスキングはサーカディアン・システム（体内時計）を介さないで効果を発揮する。では環境因子を一定レベルに維持すれば、内因性の生体リズムは得られるだろうか。生体機能の感受性や反応性にもサーカディアンリズムが存在し、同じ刺激でも生体の反応性は時刻により異なる。例えばリドカインの皮下注射で生じる紅斑は、午前中より午後で大きくなる⁸⁾。また数時間の睡眠を1日のいくつかの時刻で取り、酸素消費量や中核体温に及ぼす影響を調べると、昼間の睡眠では体温低下は小さく、夜の睡眠で大きい⁹⁾。つまり、環境因子のマスキング効果にもサーカディアンリズムがある。この関係を図1に示す。

3. コンスタント・ルーチン (Constant Routine)

コンスタント・ルーチン法は今から約40年前に、内因性の生体リズムを測定する方法として、英国の時間生物学者J. Millsらにより開発された³⁾。通常の生活では温度や照明、運動や食事など様々な因子が体に作用し生体リズムを修飾していると考え、これらの因子を一定レベルに維持することで、修飾されない内因性の生体リズムを導き出そうとするものであった。その為に、実験室の温度、照度、湿度を一定にし、被験者を安楽椅子に座らせて同じ姿勢を保つよう指示し、覚醒レベルを一定にするため睡眠を禁止し、被験者が眠りそうになると刺激を与えて起こした。また食事も同一内容、同一カロリーの軽食を30分毎に与えた。トイレ以外は安楽椅子から離れることを禁止し、他者との交流も研究者以外とは許可されない。この状態を24

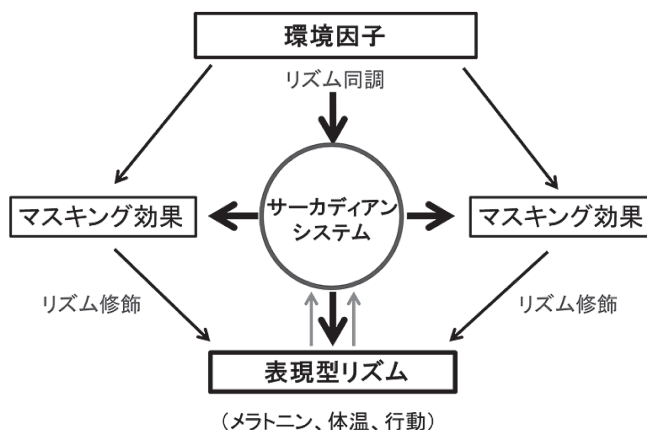


図1 表現型リズムへのマスクング効果

時間から 36 時間続け、その間に中核体温を連続測定する。Mills 達は、この方法で得られた中核体温のリズムが真のサーカディアンリズムを反映していると考えたが、20 年後に開発者の一部がこの方法には問題があることを指摘した⁴⁾；コンスタント・ルーチンは新たなマスクングを生み出す。

すでに Aschoff らによって指摘されていたが、断眠や姿勢は中核体温に影響を与え、リズム位相の判定に影響を及ぼす⁵⁾。また、30 分毎の軽食は被験者のエネルギー代謝の恒常性を阻害し、関連するホルモン分泌に大きな影響を与える⁶⁾。さらに、24~36 時間の断眠はアドレナリン分泌を上昇させ、疲労を蓄積し、集中度を低下させる⁷⁾。これらの身体変化が生体リズムだけでなく、その背後にあるサーカディアン・システムに影響を与える可能性も否定できない。コンスタント・ルーチンの問題点を表 1 に

示す。

ヒトのシステムの特徴

ヒトのサーカディアン・システムにはリズム実験によく使われる小型哺乳類にはあまり見られない特徴がいくつかある(表 2)。この特徴の解析から、サーカディアン・システムの進化の過程が見えるかもしれない。

1. 内因性周期

R. Wever は、マックス・プランク研究所で行われた 148 例のフリーラン実験をまとめ、条件の異なる様々な実験を総て含め、フリーランリズムの平均値は 25.0 時間であったと報告している¹⁾。リズム周期は、僅か 2 名の被験者で認められた 24 時間よりわずかに短い周期から 27 時間まで分布した。アショフの法則で知られるリズム周期とフリーラン時の光照度との関係は、ヒトでは少なくとも 0~1.000 lx の間で

表 1 コンスタント・ルーチンの弱点

1. 新たなマスクング修飾
2. 断眠の影響
3. 行動からサーカディアン・システムへのフィードバック
4. 実験デザインの複雑化

表2 ヒトのサーカディアン・システムの特徴

-
1. 内因性周期と光反応性
 2. 内的脱同調 (Internal Desynchronization)
 3. サーカビディアンリズム (Circadian Rhythm)
 4. 部分同調 (Partial Entrainment)
 5. 連続した睡眠と覚醒 (Consolidated Sleep and Wakefulness)
-

は成立しない。但し、完全な視覚障害者や暗黒下のフリーラン実験ではリズム周期は24.5時間で、100 lxの照度下でのリズム周期は25.0時間に近かったことから、0 lxから100 lxの間で照度反応関係が成立しているのかも知れない。

フリーラン実験でのリズム周期は被験者のある種の行為の影響を受けて変化する。例えば、連続照明でなく、睡眠起床時の消灯点灯を被験者自身が管理するとリズム周期が有意に延長する¹⁾。また被験者が室温の調節を行うと、リズム周期が延長する。一方、被験者に昼寝を許可すると、周期が短縮して24時間に近づく¹⁰⁾。これらリズム周期変化のメカニズムは不明であるが、被験者の行為が周期に作用することは興味深い。ちなみに、女性被験者は男性被験者よりリズム周期が短い¹¹⁾。

この他、サーカディアン周期の測定法として強制的脱同調法が提唱されており、これにより得られたサーカディアン周期は24時間に極めて近い。これについては後に詳しく述べる。

2. 内的脱同調 (internal desynchronization)

フリーラン実験の被験者の約30%で、中核体温リズムと睡眠・覚醒リズムが乖離して、おのおの異なる周期でフリーランする内的脱同調が観察される。その場合、睡眠・覚醒リズムの周期が大きく変化する。内的脱同調には2つの型があり、睡眠・覚醒リズムの周期が平均33時間まで延長する長周期型と18時間まで短縮する短周期型である。中核体温リズムの周期は25時間よりわずかに短い。同一個体で異なる機能が異なるリズム周期を示すことから、体内には少なくとも2つの異なる振動機構があると

考えられた¹²⁾。中核体温リズムは視交叉上核のサーカディアン振動体に、睡眠・覚醒リズムの振動体は視交叉上核外の脳内にあると想定されているが、部位は同定されていない。2つの振動体が同調している時でも、振動体間には相互の影響があると考えられ、その効果がリズム位相に反映している。いわゆるScallopingと呼ばれる現象で、概日リズムの位相が4~5日周期で数時間変化する。これは中核体温リズムにも睡眠・覚醒リズムにも認められ、位相引き込み(phase trapping)の一形態と考えられる¹³⁾。

長周期型と短周期型の内的脱同調は、脱同調が起こる前に中核体温リズムの周期や平均体温で予想することが出来る。短周期型の内的脱同調が生じる前の体温リズムの周期は平均周期よりも短く¹⁾、また体温は平均体温よりも高い¹⁴⁾。この結果は、睡眠・覚醒リズムの振動メカニズムを考察するうえで重要である。

3. サーカビディアンリズム (circadian rhythm)

フリーラン実験では、まれに睡眠が2サイクルごとに出現するサーカビディアンリズム(概48時間リズム)が認められる¹⁵⁾。一方、中核体温はサーカディアンリズムを維持する。サーカビディアンリズムでは覚醒期間が連続して40時間まで伸び、睡眠時間はせいぜい12時間ほどしか延長しない。この状態でも睡眠は中核温度が低下する時期に生じるので、リズム同調は維持されている。興味深いのは被験者の時間感覚の変化で、被験者は40時間にもなる覚醒期を通常の覚醒期と認識して、この間食事を3度しか取らない。Aschoffは、サーカビディアンリズムも含めて内的脱同調下の被験者の時間

感覚を調べ、時間感覚の変化と覚醒期の長さには正の相関があること¹⁶⁾、時間感覚の変化は覚醒期が延長した結果ではなく、長い1日の最初から認められることを証明した¹⁷⁾。時間感覚の変化がサーカビディアンリズムを引き起こしたのかどうかは不明であるが、睡眠・覚醒リズムの振動メカニズムを考察するうえで興味深い。

40時間にもなる覚醒期に食事の回数は変わらず、摂取量も増えていない。にも拘わらず被験者の体重には大きな変化はないという。これらの結果や内的脱同調の2型に見られる中核体温の差は、睡眠・覚醒リズムの振動機構がエネルギー代謝と関係していることを示唆している。

4. 部分同調 (partial entrainment)

隔離実験室でフリーランしている被験者のサーカディアン・システムは周期的な300 lxの光には同調しないが¹⁾、2,500 lxの高照度光には同調する¹⁸⁾。ノンパラメトリック理論によれば、光同調は位相反応曲線 (phase response curve) に基づく。フリーラン実験で求められた高照度光パルスに対する位相反応曲線には¹⁹⁾、主観的夕方の位相後退相と主観的朝の位相前進相があり、ヒトのサーカディアン・システムが他の哺乳類と同様、明け方と夕方の光で同調していることが示唆された。

日常生活では、睡眠・覚醒リズムは24時間周期の社会スケジュールに同調しているが、中核体温リズムやメラトニンリズムが24時間より長い周期でフリーランすることがある²⁰⁾。これを部分同調という。部分同調の期間、同調している睡眠覚醒リズムは不安定である。実験室で部分同調を再現することができ、睡眠・覚醒リズムの社会スケジュールへの同調がマスクングではなく、真の同調であることが証明された²¹⁾。社会スケジュールを除去すると部分同調は消失するが、消失過程は睡眠・覚醒リズムが徐々に位相変化して、数日を経て中核体温リズムなどの概日リズムと通常の位相関係を確立する。つまり、中核体温リズムやメラトニンリズムは光周期に同調し、睡眠・覚醒リズムは社会スケジュールなどの非光周期に同調する。社会

スケジュールのどの要素が同調因子となっているかは不明であり、今後の課題である。

5. 連続した睡眠と覚醒

ヒトの睡眠と覚醒は多くの小型哺乳類と異なり、連続している。実験室のラットやマウスでは、約3時間周期で活動が繰り返される他に、暗期の始まりと終わりに大きな活動が認められる。ヒトでも、レム・ノンレム睡眠サイクルや覚醒レベルに約3時間周期のリズムが認められるが、新生児や高齢者を除けば行動や睡眠が分断することはない。しかし、この連続した睡眠と覚醒がもともとヒトの特徴だったかどうかは不明である。産業革命以前の西欧における一般庶民の睡眠は2相性であったことが、日記などの記録で伺い知ることが出来る²²⁾。人工照明が高価な時代では、庶民は日の出と共に起き、日暮れとともに就眠したらしい。一旦寝就いた約6時間後に覚醒し、1~2時間ほど時を過ごし、また就眠したことが記録に残っている。最初の睡眠を第一睡眠、後の睡眠を第二睡眠あるいは朝睡眠と言った。一夜の睡眠が連続的になったのは、産業革命以後、人工照明が廉価となり庶民も入手できるようになったことと、昼間の労働が増えたことが関係していると思われる。

睡眠や覚醒の連続性は脳活動の活性化と関係あるらしい。行動が分断化しているラットやマウスに覚醒剤であるメタンフェタミンを飲水に溶かして慢性投与すると、行動が活発になり、分断化されていた行動や睡眠が連続的になる²³⁾。

小型哺乳類にみられる2相性行動の背後には2つの異なる振動体が想定されており、季節により変化する日長に合わせて活動時間を変えんとするE, M振動体仮説が提唱されている²⁴⁾。ヒトにもE, M振動体があることの証拠はないが、睡眠時間は夏と冬では異なり冬で長く、また短日(冬季)で数週間過ごした女性の夜間メラトニンリズムが2相性になるという報告がある²⁵⁾。連続した睡眠と覚醒の背後にE, M振動体が存在するかもしれない。

サーカディアン・システム研究の問題点

この30年間、ヒトのサーカディアン・シス

テムの研究に大きな影響を与えてきた2つの仮説がある。1つは睡眠調節の2プロセスモデルであり、1つはフリーランニング実験に替わる方法論としての強制的脱同調プロトコルである。ここでは、この2つの仮説を紹介するとともに、それらの弱点をも指摘したい。

1. 2プロセスモデル (two process model)

1) SプロセスとCプロセス

睡眠調節の2プロセスモデルは、1982年A. Borbelyが断眠後の回復睡眠の長さが断眠の長さではなく、睡眠開始の時刻に依存していることを説明するために考案したものである²⁶⁾。彼は、睡眠をもたらす睡眠圧が覚醒期間中に単調性に増加し、睡眠中に指数関数的に減少すると仮定し、それを睡眠過程、Sプロセスと呼んだ。また、睡眠が終了し覚醒が始まる閾値を想定し、その閾値がサーカディアン振動体に支配されているとして、概日過程、Cプロセスと名付けた。断眠により、単調性に増加するSプロセスが延長して睡眠の開始がずれ込むと、回復睡眠の長さは睡眠の開始位相と概日リズムに規定された閾値により決められる。モデルの計算結果と実際のデータとはよく一致した。

2年後、S. Daanはサーカディアン・システムの内的脱同調を説明する目的で2プロセスモデルを改正し、Sプロセスが終了する閾値を設定した²⁷⁾。この閾値も概日振動体の支配を受ける。つまり、Sプロセスは2つの閾値の間を行き来する砂時計に似た弛緩振動を形成する。2つの閾値の幅を変えることにより、内的脱同調だけでなく概48時間リズムや分断化された睡眠リズムも模倣した。

その後、Sプロセスを反映するものとして徐派睡眠の δ パワーが注目された。そして、断眠後には δ パワーが増加することから、Sプロセスは恒常性維持機構ともよばれている。しかし、現在に至るまで、Sプロセスや2つの閾値の実体は不明であり、どの機能の恒常性が維持されるのかも明らかにされていない。

2) 2プロセスモデルの弱点

2プロセスモデルはいくつのかの睡眠現象を見事に説明したが、不都合な事実も蓄積されてき

た(表3)。その中でも、サーカディアン振動体と睡眠覚醒リズムの相互作用 (phase trapping)、部分同調、双方向性の内的再同調は2プロセスモデルでは説明できない現象であり、2016年2プロセスモデルの提案者はモデルを大幅に修正した²⁸⁾。

2. 強制的脱同調プロトコル

1) 強制的脱同調とコンスタント・ルーチン

C. Czeislerらは、被験者の睡眠・覚醒を強制的に20時間あるいは28時周期に合わせ、中核体温リズムを脱同調させる強制的脱同調プロトコルを3週間実施し、体温リズムの位相変化からサーカディアン周期を計算した。体温リズムの位相は脱同調プロトコルの前後で行ったコンスタント・ルーチンで測定した。その結果、サーカディアン周期は若年者で24.11時間、高齢者で24.02時間と、フリーランニング法で測定した周期よりもはるかに24時間に近かった²⁹⁾。

2) 強制的脱同調プロトコルの問題点

2つの方法でサーカディアン周期が異なる理由は明確ではないが、強制的脱同調プロトコルの問題点を表4に示した。ここで使用しているコンスタント・ルーチンの問題点は明らかである。睡眠相を強制的にずらすことによる被験者の身体機能や行動の変化がリズム周期に影響した可能性がある。被験者の行動(消灯点灯の管理、昼寝)がサーカディアン周期に影響することはすでに述べた。フリーランニング実験の光照度は300 lxでその影響でリズム周期が延長した可能性も一応考察しておく。フリーラン実験では、光照度が0 lxと100 lxではリズム周期

表3 2プロセス仮説に不都合な事実

-
1. BRAC(Basic Rest Activity Cycle)の存在
 2. 睡眠禁止時間帯 (Sleep Forbidden Zone) の存在
 3. 内的脱同調下の時間感覚
 4. 部分同調 (Partial Entrainment)
 5. 内的脱同調下のスキャロピング
 6. 内的再同調の双方向性
 7. 視交叉上核非依存性行動リズム
-

表4 強制的脱同調法の弱点

-
1. コンスタント・ルーチン法による位相決定
 2. 睡眠位相の強制的脱同調 (時差ボケ症候群)
 3. 睡眠覚醒リズムから概日時計への作用
 4. フリーラン下の自発的な脱同調と強制的脱同調の相違
-

は有意に異なり、それ以上に照度を上げても周期は変化しない。光照度と周期には0~100 lxの間で正の相関があるとも考えられるが、むしろ照度0 lxの条件下における行動の変容がリズム周期に影響した可能性も否定できない。100 lxの光はヒトのサーカディアン・システムに位相反応を起こさない。最後に、サーカディアン振動体と睡眠覚醒リズムの相互作用がシステム全体の周期を決めていると考えられるので、強制的脱同調により出現する中核体温リズムの周期もまた睡眠・覚醒リズムの影響を受けている。10 lx以下の光照度で、睡眠・覚醒の位相を8時間前進させると、中核体温リズムやメラトニンリズムのフリーラン周期は短縮する²¹⁾。これらの結果からも、固定した睡眠・覚醒からのサーカディアン振動体への作用は否定できない。自発的な内的脱同調で出現する中核体温リズムの

周期はむしろ25時間に近い。同じ内的脱同調でも、自発的な脱同調と強制的な脱同調では睡眠・覚醒リズムからサーカディアン振動体への作用力が異なるのかもしれない。今後の課題である。

以上、ヒトのサーカディアン・システムについて述べたが、未解決の問題が数多く残っている。しかし、隔離実験室のような大掛かりな装置や多くの人手、資金を必要とし、データの集積に時間がかかるヒトのサーカディアン・システムの研究は、昨今の諸事情から、実施するは容易でない。これまで蓄積された隔離実験等のヒトのサーカディアン・システムに関する貴重な成果を、新しい視点から検討し直すのも一つの研究方法であろう。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Wever R. The Circadian System of Man-Results of experiments under temporal isolation. New York, Springer-Verlag, pp.1-276, 1979.
- 2) 本間研一, 本間さと, 広重 力. 「生体リズムの研究」, 札幌, 北海道大学図書刊行会, 1-310頁, 1989.
- 3) Mills JN, Minors DS, Waterhouse JM. Adaptation to abrupt time shifts of the oscillator(s) controlling human circadian rhythms. *J Physiol*, 285: 455-470, 1978.
- 4) Minors D, Waterhouse J, Rietveld W. Constant routines and 'purification' methods: Do they measure the same thing? *Biol Rhythm Res*, 27: 166-174, 1996.
- 5) Aschoff J, Heise A. Thermal conductance in man: its dependence of the time of day and ambient temperature. In: *Advances in Climatic Physiology*, Igaku Shoin LTD, Tokyo, pp. 334-348, 1972.
- 6) Yamanaka U, Honma S, Honma K. Entrainment of sleep-wake cycles but not of the circadian pacemaker to a single meal in humans under temporal isolation. *Am J Physiol*, in submission (2021).
- 7) Fröberg F, Karlsson GG, Levi L, Lidberg L. Circadian rhythms of catecholamine excretion, shooting range performance and self-ratings of fatigue during sleep deprivation. *Biol Psychol*. 2: 175-188, 1975.
- 8) Reinberg A and Reinberg M. Circadian changes of the duration of action of local anesthetic agent. *Naunyn Schmiedelbergs Arch Pharmacol*, 297: 149-159, 1977.
- 9) Bornstein A and Völker H. Über die Schwankungen des Grundumsatzes. *Z Gex Exp Med*, 53: 439-

- 491, 1926.
- 10) Campbell C, Dawson D, Zulley J. When the human circadian system is caught napping: Evidence for endogenous rhythms close to 24 hours. *Sleep*, 16: 638-640, 1993.
 - 11) Wever R. Sex differences in human circadian rhythms: intrinsic periods and sleep fractions. *Experientia*, 40: 1226-1234, 1984.
 - 12) Aschoff J and Wever R. The circadian system of man. In: *Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol.4 Biological Rhythms*, (ed) J. Aschoff, New York, Plenum Publishing Corporation, pp. 311-331, 1981.
 - 13) Kronauer RE, Czeisler CA, Pilato SF, Moore-Ede MC, Weitzman ED. Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am J Physiol (Reg Inter Comp Physiol)*, 242: R3-R17, 1994.
 - 14) Daan S, Honma S and Honma K. Body temperature predicts internal desynchronization of humans in isolation from time cues. *J Biological Rhythms*, 28: 403-411, 2013.
 - 15) Honma K, Honma S, Wada T. Circadian rhythm: its appearance and disappearance in association with a bright light pulse. *Experientia*, 44: 981-983, 1998.
 - 16) Aschoff J. On the perception of time during prolonged temporal isolation. *Human Neurobiology*, 4: 41-51, 1985.
 - 17) Aschoff J, von Goetz C, Wildgruber C, Wever, RA. Meal timing in humans during isolation without time cues. *J Biol Rhythm*, 1: 151-162, 1984.
 - 18) Honma K, Honma S, Wada T. Entrainment of human circadian rhythms by artificial bright light cycles. *Experientia*, 43: 572-574, 1987.
 - 19) Honma K, Honma S. A human phase response curve for bright light pulses. *Jpn J Psychiat Neurol*, 42: 167-168, 1988.
 - 20) Hashimoto S, Nakamura K, Honma S, Honma K. Free-running circadian rhythm of melatonin in a sighted man despite of a 24-hour sleep pattern: A non-24-hour circadian syndrome. *Psychiat. Clin Neurosci*, 51: 109-114, 1997.
 - 21) Hashimoto S, Nakamura K, Honma S, Honma K. Non-photic entrainment of human rest-activity cycle independent of circadian pacemaker. *Sleep Biol Rhythm*, 2: 29-36, 2004.
 - 22) Ekirch AR. Sleep we have lost: Rhythms and revelations. In: *At Day's Close: Night in times past*. New York, W. W. Norton & Company, pp. 300-323, 2005.
 - 23) Honma K, Honma S, Hiroshige T. Activity rhythms in the circadian domain appear in suprachiasmatic nuclei lesioned rats given methamphetamine. *Physiol. Behav.*, 40: 767-774, 1987.
 - 24) Pittendrigh C, Daan S. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents, V. Pacemaker structure: A clock for all seasons. *J Comp Physiol*, 106: 333-355, 1976.
 - 25) Wehr TA, Schwartz PJ, Turner EH, Feldman-Naim S, Drake CL, Rosenthal NE. Bimodal patterns of human melatonin secretion consistent with a two-oscillator model of regulation. *Neurosci Lett*, 194: 105-108, 1995.
 - 26) Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiol*, 1: 195-204, 1982.
 - 27) Daan S, Beersma DG, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 246: R161-R178, 1984.
 - 28) Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer, T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*, 25: 131-143, 2016.
 - 29) Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JK, Dijk E-J, Kronauer, RE. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, 284: 2177-2181, 1999.

著者プロフィール



本間 研一 Ken-ichi Honma

所属・職：北海道大学・名誉教授

略歴：1971年3月 北海道大学医学部 卒業
1977年3月 北海道大学大学院医学研究科博士課程 修了
1977年4月 北海道大学医学部助手
1978年6月 西独マックス・プランク研究所（ゲッチンゲン，アンデックス）博士研究員
1980年2月 北海道大学医学部講師
1982年5月 北海道大学医学部助教授
1992年1月 北海道大学医学部教授
2010年3月 北海道大学定年退職
同大医学部特任教授
2012年3月 北海道大学特任教授退職
現在に至る

専門分野：医学生理学（生体リズム）

- 主な業績：1. 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，札幌，1～350頁，1989年.
2. Honma K, Honma S. Proceedings of Sapporo Symposium on Biological Rhythm, Vol.1～Vol.13, *Hokkaido University Press*, 1986-2018.
3. Honma K, Honma S. A human phase response curve for bright light pulses. *Jap. J. Psychiat. Neurol.*, **42**: 167-168, 1988. など 200 編を越えるサーカディアン・システムに関連する原著.
4. 本間研一（訳）「人間の内なる時計」（原著名：Die Innere Uhr des Menschen, 原著者：Serge Daan），北海道大学出版会，札幌，1～326頁，2019年