

## ヒトのサーカディアンリズムの振動子モデル

### An Oscillator Model of Human Circadian Rhythms

中尾光之 山本啓介 岡山大 片山統裕

Mitsuyuki Nakao Keisuke Yamamoto Hiroshi Okayama Norihiro Katayama

東北大学大学院情報科学研究科バイオモデリング論分野

Biomodeling Lab., Graduate School of Information Sciences

Tohoku University

**Abstract:** We developed a phase dynamics model of human circadian rhythms that allows non-photoc entrainment. Characteristically, our model can simulate the interaction between the melatonin and the sleep-wake rhythms, which owes mainly to the discontinuity in couplings between oscillators in the model. On the other hand, we studied the bifurcation structure of the two process model based on a constructed circle map of the model. This circle map was characterized by its discontinuity. Here, the same circle map was constructed for our model, which was shown to have similar discontinuity to the two process model. Considering the discontinuity shared by the different models, this property may be an essential property in the human circadian rhythms.

## 1 はじめに

体温やメラトニン分泌リズムなど、ヒトの日周リズムを支配する行動レベルの振動子の数についてはこれまで論争があった [1]. 即ち、表現系のリズムは全て視交差上核由来の単一の振動子 (SCN 振動子) によって支配されているとする考えと、それ以外に睡眠-覚醒リズムを支配している振動子 (非 SCN 振動子) を考える説がある (2 振動子仮説). 2 振動子仮説は内的脱同調現象の存在をその根拠の一つにおいている [2]. 最近、この論争は忘れ去られ、多くの研究が 1 振動子を前提としているように見える [3, 4]. ある現象を支配する振動子の数がいくつかという間は数学的には揚棄されるものであるかもしれないが、生物学的には振動子の実体を明らかにする上で重要な問題である.

## 2 非 SCN 振動子の性質

2 振動子説では、一つはその起源を視交差上核に持ち、光に対する感受性を有し、体温やメラトニンリズムを駆動している振動子 (SCN 振動子) を、他方は睡眠-覚醒リズムや各種ホルモンを駆動している振動子 (非 SCN 振動子) を、それぞれ考える. しかしながら、非 SCN 振動子については、その生物学的な実体や性質は必ずしも明確ではなかった. 本間らは 2 振動子説の立場から巧みな実験を行って非 SCN 振動子を顕在化させるとともに、その性質を明らかにして来た. Hashimoto らはフリーラン環

境下で休息-活動サイクルを通常より 8 時間位相前進させてスケジュールし、数日間のスケジュール期間中のメラトニンリズムの振舞いと、スケジュール後のメラトニンリズムおよび睡眠-覚醒リズムの振舞いを調べている [5]. 4 日間スケジュールを続けた場合は、睡眠-覚醒リズムがスケジュールに引き込まれない被験者もいた. これとは対照的に、8 日間のスケジュールに対しては、すべての被験者の睡眠-覚醒リズムがスケジュールに引き込まれた. さらに、スケジュール解除後、睡眠-覚醒リズムはメラトニンリズムに、遅れながらあるいは進みながらの 2 通りのパターンで再同調した. 一方、メラトニンリズムはスケジュールに弱く引き込まれ、その振動周期を少しだけ短縮した [5]. 彼らの結果は、非 SCN 振動子の存在を際立たせると共に、次のような性質を明らかにしている.

- (1) 非 SCN 振動子は非光同調因子であるスケジュールによって適応的に引き込まれる. 完全な引き込みには臨界期間がある.
- (2) 位相前進あるいは後退による非 SCN 振動子の SCN 振動子への再同調を実現するような相互作用が両振動子間には存在している.
- (3) SCN 振動子はスケジュールあるいは非 SCN 振動子またはその両方から加速効果を受けている.

活動パターンの制御 (活動-休息スケジュール) によって振動子が引き込まれたことは何を意味しているのか

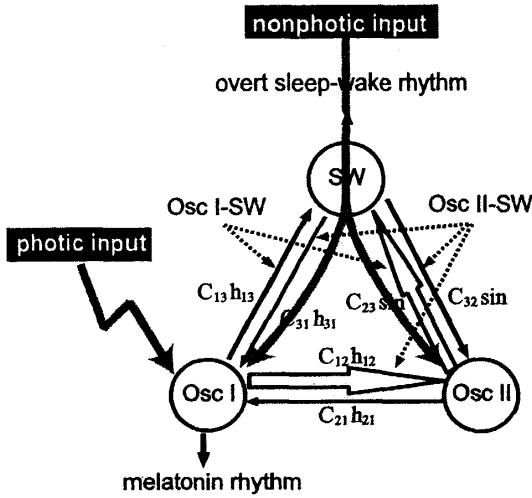


図 1: モデルの構成図。矢印の太さは結合強度を表す。点線の矢印はどの相関の組がどの結合強度を修飾するかを示している。

ろうか。活動パターンは生体リズム機構の最終出力である。逆に、スケジュールされた活動パターンに振動子が引き込まれるというわけである。この意味において、活動レベルから振動子へのフィードバックが存在していることが分かる。

### 3 生体リズム機構のモデル

#### 3.1 位相振動子によるモデル化

我々は、SCN および非 SCN 振動子に加えて、表現形の睡眠-覚醒リズムを表す振動子から成る結合振動子系に、適応的フィードバック機構を組み込んだモデルを構築し、Hashimoto らの結果をシミュレーションした [6, 7, 8]。図 1 に示すように、このモデルは互いに結合された Osc I (SCN 振動子) と Osc II (非 SCN 振動子)、および Osc SW からなっており、それぞれの位相は  $\theta_1$ ,  $\theta_2$ , および  $\theta_3$  で表す。ここで、Osc I の位相はメラトニンリズムと同一視する。就寝と起床のタイミングは  $\theta_3$  の値によって、 $\theta_3 = 0$  の時が就寝、 $\theta_3 = 1/3$  の時が起床を表す。振動子間の相互作用は結合強度  $C$  と相互作用関数  $h$  あるいは正弦関数との積で表現する。

$$\dot{\theta}_1 = \omega_1 + C_{21}h_{21}(\theta_2 - \theta_1) + C_{31}h_{31}(\theta_3 - \theta_1)$$

$$\begin{cases} \dot{\theta}_2 = \omega_2 + C_{12}h_{12}(\theta_1 - \theta_2) + C_{32}\sin 2\pi(\theta_3 - \theta_2), \\ \dot{\theta}_3 = \omega_3 + C_{23}\sin 2\pi(\theta_2 - \theta_3) + C_{13}h_{13}(\theta_1 - \theta_3), & \text{フリーラン時} \\ \theta_3 = \omega_0 t + \phi_s, & \text{スケジュール時} \end{cases} \quad (1)$$

結合強度  $C_{12}$ ,  $C_{32}$ ,  $C_{23}$ ,  $C_{31}$ ,  $C_{13}$  は適応的なフィードバックによって修飾される [6]。ただし、 $C_{21}$  は一定である。従来の研究にならって  $C_{21}$  の値は  $C_{12}$  より一桁小さいものとする [9]。  $\omega_0$  はスケジュールの角速度を表す。  $\omega_1 = 0.97$ ,  $\omega_2$ ,  $\omega_3 = 0.81$  であり、角速度 1 は 24 時間周期に対応している。  $\phi_s$  は休息-活動サイクルの固定位相を表す。モデルの結合強度、相互作用関数、パラメータなどの詳細については他の文献を参照のこと [6]。

#### 3.2 相互作用関数の構造の推定

ここでは、相互作用関数の推定について要約して説明する。それに先だって、次のような仮定をおく。

- (1) フリーラン状態では、振動子は適当な位相関係で安定に相互に引き込んでいる。特に、OSC II と Osc SW は同位相で引き込んでいるとする (通常時では両者の位相は同一視できると考えられるため)。
- (2) 休息-活動サイクルは、スケジュール解除後の再同調パターンの違いによらず、OSC II を完全に引き込んでいるとする。
- (3) スケジュール解除後の再同調パターンの違いによらず、モデルの基本構造は同じであるとする。

$h_{12}$  について推定過程を説明する (図 2)。まず、仮定 (1) から、 $h_{12}$  が定常フリーラン条件下の Osc I および II の引き込み位相角付近で正の傾きを持たなくてはならない。さらに、スケジュール解除後、Osc II の I への前進再同調を実現するためには、 $h_{12}$  は、スケジュールに Osc II が安定に引き込まれている状態で存在する I との位相角付近で  $\omega_1 - \omega_2$  より十分に大きい値をとらなくてはならない。相互作用関数は周期関数でなくてはならないことを考慮すれば、 $h_{12}$  の概形を推定することができる。

他の相互作用関数のうち、 $h_{12}$  と  $h_{31}$  はスケジュールによって Osc II が完全に引き込まれている状態での I と II および I と SW の位相角において、Osc I が弱く加速されるような形状を有している必要がある。さらに、フリー

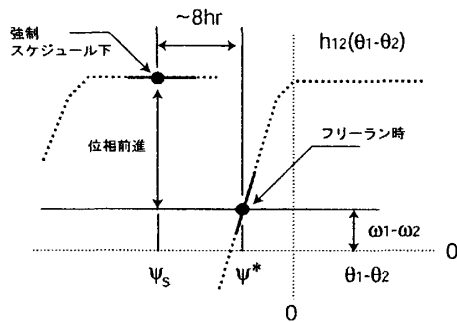


図 2:  $h_{12}$  の推定. 破線は  $h_{12}$  の形状を示す.  $\psi^*$  はフリーラン状態における Osc I, II の位相差を,  $\psi_s$  は 8 時間位相前進スケジュールに Osc II が引き込んだ状態における位相差を, それぞれ表している.

ラン時には安定に相互引き込みするために, 大部分の領域で正の傾きを持つことも考慮して決定した. このような考察を経て決定された相互作用関数については文献 [6] に示した.

### 3.3 休息-活動スケジュール (非光同調因子) による生体リズムの引き込み

ここでは休息-活動スケジュールによる引き込みのシミュレーション結果についてまとめる. 我々のモデルは図 3 のように, 8 時間位相前進休息-活動スケジュールを 8 日間続けた場合の, ヒト生体リズム機構の振舞いを再現した. これには, スケジュール解除後の睡眠-覚醒リズムのメラトニンリズムへの前進あるいは後退再同調, スケジュールによるメラトニンリズムへの弱い加速効果などが含まれる. 再同調方向は振動子間の結合強度の適応的な変化の違いにより切り替わる. モデルは引き込みの臨界期間も再現した. その結果を前進再同調について図 4 に示す. この例では, 4 日間のスケジュールの後には, Osc II と SW が一瞬にして Osc I に再同調してしまう. 一方, 5 日間のスケジュール後では, 再同調には数日を要するようになる.

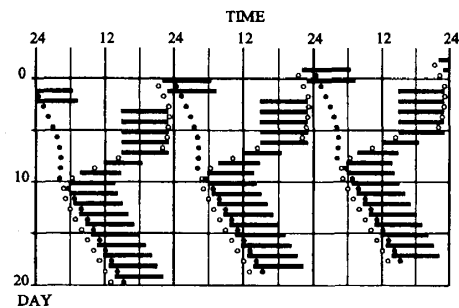
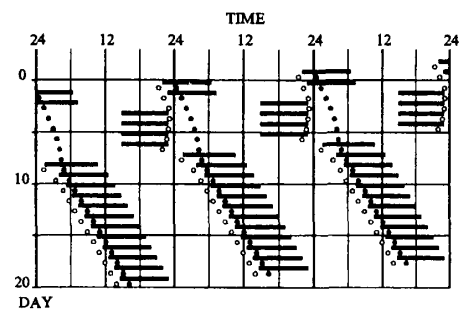


図 4: Osc II がスケジュールに引き込むための臨界期間の存在. 上段: 4 日間, 下段: 5 日間

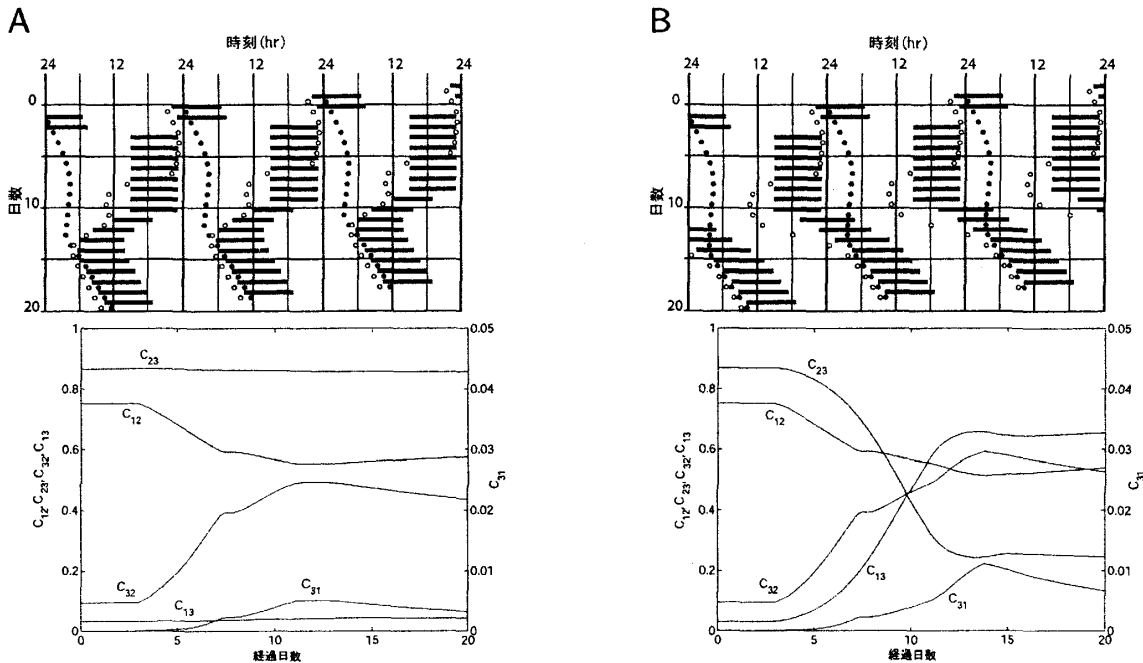


図 3: 8 時間 8 日間位相前進スケジュールに対する再同調過程のシミュレーション結果。A: 前進再同調, B: 後退再同調, 上段: ラスタプロット, 下段: 結合係数の変化。黒丸:  $\theta_1 = 0$ , 白丸:  $\theta_2 = 0$ , 黒バー: 睡眠 (休息) 期間

### 3.4 SCN 振動子と非 SCN 振動子間の相互作用の特異性

Osc I から II への結合を表す  $h_{12}$  はモデルのダイナミクスを支配する重要な要素である。その構造は Hashimoto らの実験データや内的同調時の結果に基づいて決定されたが、ある位相差で不連続な跳躍が見られる点特徴的である。

Hashimoto らは上述の実験においてスケジュール解除後の睡眠-覚醒リズムのメラトニンリズムへの再同調過程において、両者の位相差と位相変化率の関係を求めている。それによれば位相差に比例して位相変化率が増大し、逆相付近で符号を変える。図 5 に示すように、モデルにおいても同様な性質が再現し、それは上述の  $h_{12}$  の不連続性に依存している。したがって、このような相互作用の性質は生物学的に一定の妥当性を持つものであると考えられる。

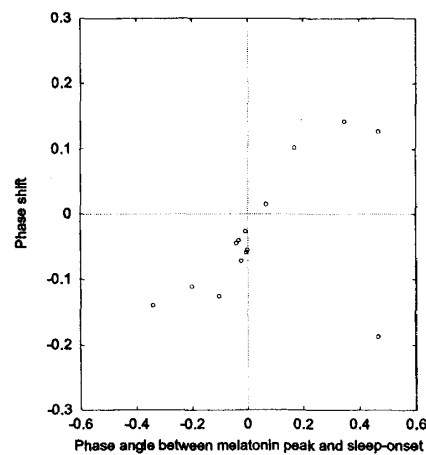


図 5: 再同調過程における Osc I と II の位相差と Osc II の位相変化率の関係

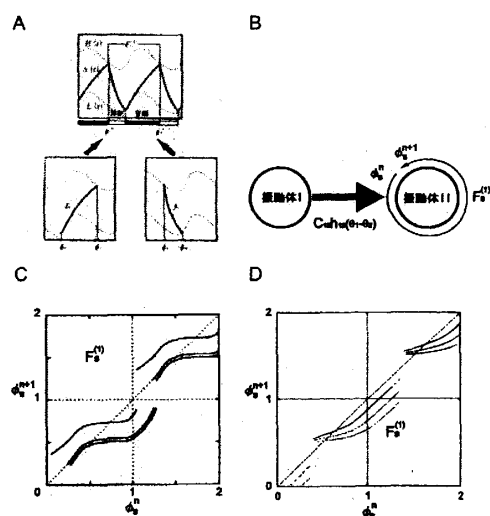


図 6: サークルマップによるモデルの比較. A 2プロセスモデル, B 簡単化された位相振動子モデル, C 2プロセスモデルにおける就寝位相のサークルマップ (ギャップ依存性), D 位相振動子モデルのサークルマップ (結合強度依存性)

## 4 2プロセスモデルとの相似性

ここでは、前節で述べたような Osc I と Osc II の間の相互作用の性質が、異なる立場から構成された他のモデルによっても共有されることを示す。図 6A に示すように、Daan らは断眠時の徐波パワーの推移と起床および入眠のタイミングから振動的な 2 つの C プロセスとその間を往復する指数関数である S プロセスとからなる、2 プロセスモデルを提案している [10]。これはいわゆる緩和振動子モデルである。我々は、2 プロセスモデルについて、そのサークルマップを構成し、モデルパラメータに関する分岐構造を調べた [11, 12]。図 6C に示すように、2 プロセスモデルのサークルマップには不連続な跳躍点が存在していることが分かる。

同様なサークルマップを我々の位相振動子モデルについても構成した。その際、図 6B にみられるような簡単化を行っている。すなわち、Osc SW を無視し、Osc I と II の関係を Osc II の Osc I による強制振動系とみなした。これらの簡単化は、定常状態では Osc SW が Osc II とほぼ同位相で引き込んでいること、Osc SW と I との結合は相対的には弱い影響力しか持たないこと、 $C_{21}$  は  $C_{12}$  に比べて十分に小さいこと、などを考慮すれば無理のない

ものである。そのようにして得られたサークルマップを図 6D に示す。このように位相振動子モデルのサークルマップにおいても、2 プロセスモデルと同様な不連続性が見られる。このように、全く異なる立場から構築されたモデルが同様な性質を持っていることは興味深い。

## 5 おわりに

ここでは、Hashimoto らの実験結果を再現することを目指して構成されたヒトサーカディアンリズムの振動子モデルのダイナミクスについて示すと共に、それが、経験論的な立場から構成された Daan らの 2 プロセスモデルと同様な性質を有することを示した。位相振動子間の相互作用に不連続性を導入することは、数学的な妥当性を欠くものかも知れない。しかしながら、異なる立場から得られたモデルがサークルマップのレベルで同様な性質を持つことには何らかの生物学的な意味があると考えてもよいのではないだろうか。このような性質は振動子そのものの性質と相互作用に帰せられるものと思われる。それを細胞レベルさらには分子レベルで解釈できれば、トップダウン的に下位のダイナミクスを明らかにすることができるかもしれない。

謝辞 本研究の一部は東北福祉大学感性福祉研究所における文部科学省の学術フロンティア推進事業 (平成 16 年度～平成 20 年度) による私学助成によった。記して感謝の意を表する。

## 参考文献

- [1] Moore-Ede MC and Czeisler CA, eds (1984) *Mathematical Models of the Circadian Sleep-Wake Cycle*. Raven Press, New York.
- [2] Zulley J, Wever R, and Aschoff J (1981) The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflüger Arch* 391:314–318.
- [3] Jewett ME and Kronauer RE (1999) Interactive mathematical models of subjective alertness and cognitive throughput in humans. *J Biol Rhythms* 14:588–597.

- [4] Achermann P (2004) The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 75:A37–A43.
- [5] Hashimoto S, Nakamura K, Miyazaki T, Honma S, and Honma K (2004) Non-photic entrainment of human rest-activity rhythm independently of the circadian pacemaker. *Sleep and Biol Rhythms* 2:29–36.
- [6] Nakao M, Yamamoto K, Katayama N, and Yamamoto M (2002) A phase dynamics model of human circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 17:476–489.
- [7] Nakao M, Yamamoto K, Honma K, Hashimoto S, Honma S, Katayama N, and Yamamoto M (2004) Modeling interactions between photic and non-photic entrainment mechanisms in transmeridian flights. *Biol Cybernetics* 91:138–147.
- [8] Nakao M, Yamamoto K, Honma K, Hashimoto S, Honma S, Katayama N, and Yamamoto M (2005) Modeling photic and nonphotic entrainment mechanisms in human circadian system. In: *Trends in Chronobiology Research*, Columbus F, ed, pp.157–212, Nova Science Publishers Inc, New York.
- [9] Strogatz S (1987) Human sleep and circadian rhythms: a simple model based on two coupled oscillators. *J Math Biol* 25:372–347.
- [10] Daan S, Beersma DG, and Borbély AA (1984) Timing of human sleep Recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 246:R161–R178.
- [11] Nakao M, Sakai H, and Yamamoto M (1997) An interpretation of the internal desynchronizations based on dynamics of the two-process model. *Methods of Information in Medicine* 36:282–285.
- [12] Nakao M and Yamamoto M (1998) Bifurcation properties of the two process model. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 52:131–133.