

2025 年 7 月 23 日

“カフェインにより生じる約半日周期のリズムの発見” ～昼寝、午後の眠気の原因解明への可能性～

カフェインによる時計遺伝子欠損無周期マウスでのリズム発振を発見した。カフェインをエナジードリンク程度の濃度で飲水中に添加すると約 12 時間から 24 時間より長い周期にわたる活動リズムが出現した。特に約 12 時間のリズムが安定していた。カフェインは脳内の睡眠物質であるアデノシンを阻害するためアデノシンがリズム発振に関与していると思われる。ヒトにおける午後の眠気や昼寝には約 12 時間のリズムの存在が考えられている。また時間的手掛かりのない環境での生活実験（いわゆる洞窟実験）で約 24 時間周期の体温リズムから睡眠覚醒リズムが周期延長ないしは短縮し脱同調する現象（内的脱同調）が知られている。今回の発見はこれらヒト特有のリズム現象の解明につながる可能性がある。また、カフェインは最も消費されている天然由来の精神刺激薬であり、安全性の情報も多く睡眠調整薬開発への応用が期待できる。

【本研究成果のポイント】

- カフェインによる時計遺伝子欠損無周期マウスでのリズム発振を発見した。
- 本研究では約 12 時間から 24 時間より長い周期にわたるリズムがみられた。
- カフェインによるリズムはヒトの睡眠覚醒リズムと類似の特徴があった。
- カフェインはヒトの睡眠覚醒リズム調整薬の開発に有益である可能性がある。

I. 研究の背景

哺乳類の生物時計の中枢は脳内の視床下部にある視交叉上核（SCN）である。SCN では強力な時計遺伝子発現の概日リズム（約 24 時間のリズム）がみられる。時計遺伝子から生成されるタンパクにより時計遺伝子自身の発現は抑制されるが、このループが 1 日 1 周することで概日リズム発振が行われる。一方、ドパミン神経活動を亢進する薬剤であるメトアンフェタミン（MAP）を飲水中に溶解して持続投与すると活動リズムが生じることが知られている。この MAP によるリズムは SCN から脱同調し 24 時間より長い周期で継続する。そして概日リズムが消失する SCN 破壊マウス、時計遺伝子欠損マウスでも MAP によるリズムは生じる。睡眠物質であるアデノシンの A1 受容体(A1R)は脳内に広く分布しており A2A 受容体(A2AR)は線条体に多く分布

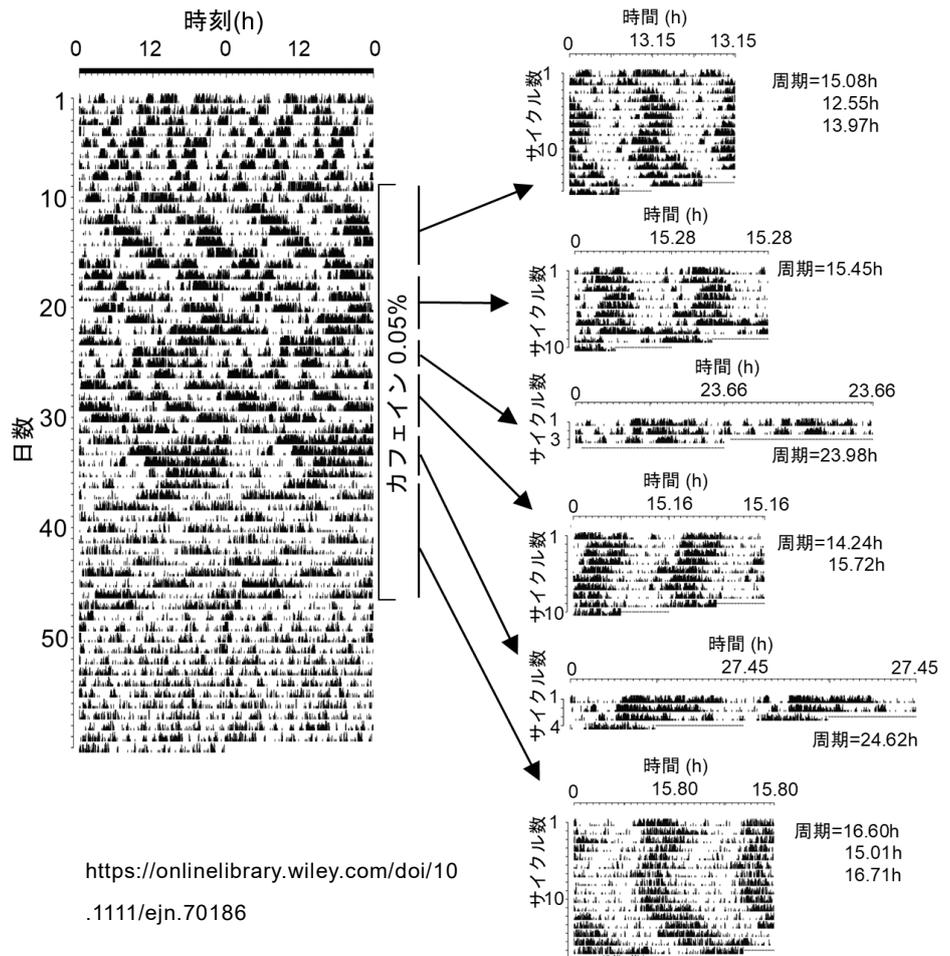
PRESS RELEASE

している。ドパミンの D1 受容体(D1R)と A1R、D2 受容体(D2R)と A2AR は神経細胞上で複合体を形成しておりアデノシンはドパミンの作用を抑制する。これらのことからアデノシンの阻害は MAP と同様の効果がある可能性が考えられた。覚醒作用があるカフェインはアデノシン A1 及び A2A 受容体(A1R, A2AR)の阻害剤でありカフェインの覚醒作用は A2AR の阻害作用による。そこで MAP と同様のリズム発振効果を考えカフェインを飲水中に溶解して持続投与した。

II. 概要と成果

カフェインを飲水中に溶解(500mg/L)して恒常暗条件下でリズム消失している時計遺伝子欠損マウス(クリプトクロム (Cry)1 および Cry2 重複欠損マウス)に投与した。この濃度は市販のエナジードリンクと同程度である。カフェインにより、概半日(約 12 時間)周期、概日周期、およびより長い周期

の活動リズムが出現した。これらのリズムは経時的に周期を変えて継続した。このときリズム周期が急に約 2 倍(概半日から概日)になり概半日に戻るといった変動を示す個体もみられた(右図)。またリズム出現と消失を繰り返す個体も見られた。カフェイン投与の終了に伴いこれらのリズムは消失した。カフェイン投与後に初めて出現するリズム



の 88%が概半日リズムであった。出現したリズムの全サイクル数のうち概半日リズムのサイクル数は概日周期と概日周期よりさらに長い周期の活動リズムを合わせたサイクル数の 7.85 倍

PRESS RELEASE

であった。これらのことはカフェインによるリズムでは概半日リズムがより安定であることを示している。

III. 今後の展開

午後の眠気を経験する人や実際に昼寝をする人は少なくない。これらには概半日のリズムの存在が想定されているが概日リズムにおける SCN や時計遺伝子に相当するものはよく分かっていない。この概半日リズムの原因を明らかにすることで午後の眠気による仕事の効率低下や事故の防止につながる可能性がある。ヒトが時間的手掛かりのない恒常環境下で長期間生活したとき（時間隔離実験、いわゆる洞窟実験）体温・メラトニンリズム(約 24 時間)と睡眠覚醒リズムの脱同調がみられることがある。これは内的脱同調と呼ばれるヒト特有の現象である。内的脱同調には睡眠覚醒リズム周期が短くなる短周期型(約 18 時間)、と長くなる長周期型 (約 34 時間)がある。約 24 時間の周期は SCN 由来であると思われる一方、短周期 (約 18 時間)や長周期(約 34 時間)で睡眠覚醒リズムを駆動する振動体の実体は不明である。本研究では単一の操作（カフェイン投与）により概半日周期から概日より長い周期のリズムまで出現したことからその原因を明らかにすることで内的脱同調の原因解明につながる可能性がある。睡眠覚醒リズムを発振する薬剤として MAP やメチルフェニデートが知られているが依存性などの問題から睡眠医療への応用には注意が必要である。一方、お茶やコーヒーに含まれるカフェインは世界で最も消費されている精神刺激薬であり安全性の情報も多いため睡眠医療での応用、睡眠覚醒リズム調整薬の開発に有用と思われる。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2025 年 7 月 14 日（米国東海岸時間）の European Journal of Neuroscience 誌オンライン版として掲載されました。

論文題名： **Circasemidian, Circadian, and Longer-Period Activity Rhythms in Caffeine-Treated Molecular Clock Deficient Cryptochrome (Cry) 1 and Cry 2 Double Knockout Mice.**

カフェインにより分子時計が欠損しているクリプトクロム (Cry) 1 および Cry 2 重複欠損マウスに生じる概半日周期、概日周期、およびより長い周期の活動リズム。

増渕悟 (Satoru Masubuchi)^{1*}, 矢野多佳子 (Takako Yano)¹, 小松紘司 (Kouji Komatsu)¹, 池上啓介 (Keisuke Ikegami)¹, 藤堂剛 (Takeshi Todo)², 中村渉 (Wataru Nakamura)³
(*責任著者)

PRESS RELEASE

¹ 愛知医科大学 医学部生理学講座,

² 大阪大学大学院医学系研究科放射線基礎医学講座

³ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻加齢口腔生理学分野

本件に関するお問い合わせ先（研究内容）

愛知医科大学医学部 生理学講座

教授・増淵悟

TEL: 0561-62-3311 (内線 12257)

FAX : 0561-63-1289

e-mail: masubuchi.satoru.488@mail.aichi-med-u.ac.jp

（報道に関すること）

愛知医科大学 庶務課

Tel: 0561-61-5396（直通）, Fax: 0561-62-6690

e-mail: syomu@aichi-med-u.ac.jp
