

心拍・加速度を用いた日常生活活動の定量的評価

市丸 雄平¹⁾ 東風谷 祐子²⁾ 平林 あかり³⁾

Quantitative Assessment of Daily Activities by Using Triaxial Accelerometry and RR-interval Monitoring

Yuhei ICHIMARU Yuko KOCHIYA Akari HIRABAYASHI

1. はじめに

平成26年12月の調査では日本の総人口は1億2762万9千人で、高齢者は前年同月に比べ109万4千人と著しく増加している。この高齢者（65歳以上）の増加は、戦後のベビーブームによる人口増加を反映したものであり、今後とも増加の傾向は変わらず、平成30年には総人口の30%を超えるものと推計されている¹⁾。一方、平成23年の死亡数は125万3463人であり、前年の119万7012人より5万6451人増加している²⁾。このなかで、死因の第1位は悪性新生物で35万7185人、第2位は心疾患19万4761人、第3位は肺炎12万4652人、第4位は脳血管疾患で、12万3784人となっている。

国民医療費の総計は39兆2117億円であり、医療費の動向に着目すると、平成21年度後期高齢者（75歳以上）の医療費は、約12兆108億円であり、国民医療費に占める割合は33.4%となっている。国民1人あたりの医療費は年齢80-84歳の男性で101.2万円/年、女性で99.5

万円/年であり、今後とも国民医療費は増加の一途をたどるものと思われる。

現在、傷病分類別医科診療医療費の観点からは、65歳以上では循環器疾患では4兆4千万、悪性新生物は2.2兆円、筋肉骨格疾患では2.2兆円となっている³⁾。これらの疾患は生活習慣と密接な関連性があり、今日メタボリックシンドロームをはじめとする生活習慣病及びその予備軍が増加しており、社会的問題となっている。生活習慣病では、栄養・運動および睡眠の異常が血液生化学あるいは組織病理学的に異常をもたらし、徐々に器質的変化へと進展して種々の病態が出現する。栄養および酒・タバコが、成人期に種々の病因として大きな影響をもたらすことはよく知られているが、胎児の遺伝子読み込み（エピジェネチクス）にも影響を及ぼす。したがって、疾患はまず妊娠期（胎児の発達）をはじめとして各年代における一次予防と健康増進が大切で、その基本として食事・運動・休養を適正に保つことが肝要とされる。

高齢者においては、①脳血管障害に起因する認知症の早期発見と予防対策、②高齢者の脆弱性の早期発見と予防、③人間の構成を身体、精神、並びに霊的なものの三つに分類し、霊的な

1) 東京家政大学家政学部栄養学科臨床栄養情報学研究室

2) 東京家政大学家政学部栄養学科臨床栄養情報学研究室

3) 東京家政大学家政学部栄養学科臨床栄養情報学研究室

ものの本体とそれが全人間的にどのようなポテンシャルを持っているのかの検討を行うことが重要であると指摘されている⁴⁾。

これらの提案においても、生活習慣を適正化することは必要項目であり、とくに食事・運動・睡眠の持つ意味の理解、客観的評価基準および評価法の確立は喫緊の問題となっている。

2. 運動

2.1 運動の疫学

現代社会では、光環境が第2次世界大戦以前と比べると著しく変化し、ヒトの行動時間は、とくにこの20-30年の間に著しく増加している。また、労働においても、コンピュータの大幅な導入により、精神的作業の増加や座位での手指をつかう仕事が多くなるとともに、仕事環境での身体活動・身体運動は著しく減少するようになった。日常生活活動においても、テレビジョンの鑑賞時間が長いと、坐位時間が増加し、心血管障害のリスクが増加し、テレビジョンの鑑賞時間（2時間以上）は運動とは独立に、糖尿病にも影響を与え、特に女性においてその影響は著しい⁵⁾。今日、家庭のみならず、街中・車中でも、スマートフォンを所有し使用する割合が急増している⁶⁾。とくに、そのなかのアプリケーションであるゲームに没頭する子供も急増し、身体活動の低下は、睡眠時間の短縮とともに国民的な問題となっている。

運動は、動物特有の行動であり、運動により生体の機能が維持され、絶対安静を強いると体力は著しく低下する。さらに、運動不足は心血管障害、各種慢性疾患、糖尿病、がん、肥満、高血圧、骨・関節疾患、骨粗鬆症等のリスク因子となっている⁷⁻¹⁹⁾。

精神科分野においても、運動不足は、うつ病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パー

キンソン病、さらには神経変性疾患の発症に関与し、運動の必要性が報告されている。とくに、パーキンソン病の患者に運動とトレーニングを行うことにより、運動開始の時間が速くなることが報告されている。また、アルツハイマー病のマウスモデルでは、空間認識能が運動トレーニングで改善することも示された²⁰⁻²²⁾。

これらのことより、運動は、身体とともに神経にも大きな影響をあたえ、高齢化社会において、積極的に行うべきであり、治療にも密接に連携することが疫学的に明らかにされている。

2.2 運動の有用性と体力増進

運動と生活習慣病との関連性が疫学的に明らかにされ、その機序を知る上で運動が生体組織にどのような影響をあたえるかについて、分子生物学的に検討されるようになった。

2.2.1 運動と筋肉

生体の臓器は数年にわたって、同じ分子で構築されているものは少ない。骨格筋では筋タンパクの分解と合成が常時行われ、その回転率は数ヶ月単位といわれ、筋肉は破壊とともに常に新生されている²³⁾。筋たんぱく質は栄養、サイトカイン、内分泌ホルモン、物理的張力など多くの因子により調節され、筋肉を使用しないと筋肉は萎縮（廃用性萎縮）し、筋肉トレーニングにより肥大する。

2.2.1.1 筋肉量の調節

筋肉組織は平滑筋、骨格筋および心筋に分類される。心筋は永久細胞であり、骨格筋は、筋肉細胞、筋芽細胞、サテライト細胞より構成される。骨格筋は筋肉運動により、物理的損傷を受ける。この損傷により筋タンパク質は減少するものの、筋芽細胞により筋線維はつねに補給

される。筋肉のサテライト細胞は休止状態にあるが刺激(筋細胞崩壊など)を受けることにより増殖分化し、筋芽細胞が増殖し筋線維を補っている。筋細胞は細胞膜が融合し、多核の細胞となる。サテライト細胞は筋細胞から産生されるミオスタチンによって抑制され、筋肉の過剰な成長は抑制されている²⁴⁾。実験的にミオスタチン遺伝子をノックアウトすると、筋肉の増殖が著しくなる。このことより、筋肉トレーニングでミオスタチンが減少すると、筋肉は肥大する。

2.2.1.2 運動によるミトコンドリアの増加

中・高強度運動では、ATP回転率の増加、カルシウムイオンの細胞質ゾル内増加、電子伝達系の活性化が秒単位で出現する。これにともなって、細胞内栄養状態が低下するとAMPK (AMP activated protein kinase) の活性が増加する。AMPKはPGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1-alpha) と密接な関連性を有し、細胞内のミトコンドリアを増加させる効果を有する²⁵⁾。ミトコンドリアが増加することにより、エネルギー(ATP産生)効率が高まる。

2.2.1.3 筋肉たんぱくの分解と萎縮の遺伝子制御

筋肉たんぱくの異化機構には、ユビキチン・プロテアソーム系、オートファジーが関与し、その情報伝達の細胞内因子としてはFoxO (Forkhead box-containing protein, O1)、MuRF-1、Atrogin-1、が関与している。FoxOは筋肉代謝制御、アポトーシス、細胞周期、DNA修復などに関する遺伝子発現の誘導を行う多くの遺伝子(ユビキチン結合たんぱくとしては、MuRF-1、Atrogin-1)の誘導を促進する。MuRF-1、Atrogin-1はユビキチン・プロテアソーム(ユビ

キチンリガーゼ)を介したたんぱく質分解に関与する。インスリンにより活性が亢進したmTORC1 (mammalian target of rapamycin)はグルココルチコイド受容体を介してMuRF 1を抑制する²⁶⁾。

2.2.2 運動と骨

運動不足あるいは不動状態(寝たきり状態)が持続すると、骨は脆くなり、骨粗鬆症へと進展する。

2.2.2.1 骨の役割

骨はカルシウムの貯蔵庫であるとともに、物理的に、身体を重力に逆らって支えている。

成人になるとエストロゲンの作用により骨端線が閉鎖するために、骨の長さは増加しないが、破骨細胞による骨吸収と、骨芽細胞による骨形成を繰り返している(リモデリング)。

骨密度とは、単位面積単位体積あたりに含まれるカルシウムやリンなどのミネラル量であり、骨の強さをあらわす指標とされている²⁷⁾。

2.2.2.2 骨の吸収と形成

骨芽細胞は間葉系幹細胞に由来し、増殖分化する。破骨細胞(マクロファージ系)は血液幹細胞より補給される。この両細胞のバランスにより、骨量は影響を受ける。破骨細胞の活動が優位になると、骨密度は低下する。破骨細胞と骨芽細胞の間には、相互の情報交換がRANK、RANKL (receptor activator of nuclear factor kappaB ligand)、オステオプロテゲリン (osteoprotegerin)、オステオポンチンを介して行われている。

これらの細胞あるいは骨環境に影響を与える因子として、骨に対する力学的負荷、エストロゲン、副甲状腺ホルモン、糖質コルチコイド、ビタミンD、血液のカルシウム動態(吸収と排

泄)があげられる。骨量は、20歳くらいで最大(最大骨量)となり、その後次第に減少する。このため、思春期までに骨量を増加させておくことが必要である。

女性は、閉経後(エストロゲンレベルの低下)により著しい骨量の減少が認められる。

長期の安静あるいは、重力による骨への刺激が少ない状態(無重力)において、骨の廃用性萎縮がおこる(不動性骨粗鬆症)。不動性骨粗鬆症の出現機序としては、運動により、①骨に電位変化がおこり圧電位が生じる、②IL-1、IL-6、PGE2などのサイトカイン血液中低下作用、③ビタミンKによる骨のGluたんぱくからGlaたんぱく(BGP: Bone Gla Protein)によるオステオカルシンの増加などが挙げられている。これらのことより、運動を日常的に行う例では行わない例よりも骨塩量が多いことが明らかにされている²⁸⁾。

2.2.3 運動と神経

ヒトにおいて、持続的に運動を行うことにより、神経系の機能とくに記憶および学習能力、行動の巧緻性に影響を及ぼし、加齢に伴う知的能力の低下を抑制し、高次機能を維持することが明らかにされている。さらに、強度が高く、長時間運動を実施することにより、精神機能が高度に保たれることが疫学的に明らかにされ、アルツハイマー病の発症予防にも有効に働いていることが示唆されている。

アルツハイマー病の神経回路障害の部位としては、海馬・歯状回があげられ、身体運動は神経生理学的にはシナプス可塑性を改善し、電気生理学的には、LTP(長期増強)を増加させる。この結果、記憶に必要な神経回路の信号の伝達性が向上する。すなわち、アルツハイマー病の病理生理としては、海馬(空間認識においてはCA1部位。アミロイドの蓄積など)・側頭葉内

側部における神経細胞の変性あるいは機能的には長期増強効果の障害が挙げられている。長期増強強化を向上させるものとして、組織学的には神経の分化、血管の増生があげられ、それを誘発する生化学物質としては、インスリン様成長因子(IGF-1: Insulin Like Growth Factor)、BDNF(Brain Derived Neurotrophic Factor)、血管内皮成長因子(VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor)などが挙げられている^{33,34)}。

ヒトにおいて、運動の神経機能に及ぼす影響について、分子生物学的手法を用いてあきらかにすることは困難であるが、今日、認知症のバイオマーカーの研究が盛んになり、栄養の介入および運動が、神経ネットワークの構築と改善に有効であることが、明らかにされつつある。

2.2.4 運動と代謝

筋肉が収縮することにより、運動が実行される。好気性代謝・嫌気性代謝に関係なく、常にエネルギー産生のための栄養素の供給が必要とされる。細胞内でのエネルギー要求亢進に対するエネルギーセンサーとして、AMPK(AMP-activated protein kinase)が重要な役割を演じている³⁵⁾。

AMPKはAMPで活性化されるたんぱく質リン酸化酵素であり、カロリー摂取の制限、運動負荷、低血糖、低酸素、虚血(酸素不足)に代表化される細胞内ATP供給が枯渇する状況(AMP/ATPの増加)に反応して活性化される。つまり、細胞内のエネルギーが不足する状態を感知する酵素として、AMPK(AMP-Activated Protein Kinase)が活性化される³⁶⁾。AMPKは系統発生的に、すべての動物に存在する酵素である。AMPKはAMP/ATP比の増加時、筋肉細胞内のグリコーゲン濃度の低下時、筋肉収縮に伴うカルシウム動員などによって活性化される³⁵⁻³⁷⁾。

このAMPK増加により、細胞内GLUT4の細胞膜移動(トランスロケーション)がはじまり、ブドウ糖が細胞内に取り込まれる。また、AMPKは細胞膜に働きかけ、脂肪酸の細胞内取り込みを増加させる。一方、AMPKはアセチルCoAカルボキシラーゼの抑制を行い、細胞内での脂肪酸合成を抑制するとともに、コレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を阻害する。これにより、コレステロールは低下する。

AMPKは糖新生系の律速酵素であるPEPCK(phosphoenolpyruvate carboxykinase)、G-6-P(Glucose 6-phosphatase)ホスファターゼ抑制も行う。これらの作用は、メタボリック症候群の代謝に影響を及ぼすことは明らかであり、メタボリック症候群の治療としての運動が有効であることは明らかである。さらに、がん細胞に対しては癌抑制遺伝子であるp53を活性化するとともに、mTORC1を抑制する。mTORC1はたんぱく質翻訳、脂質合成亢進、細胞分裂などに関与するため、がん細胞の増殖を促す。ここでAMPKがmTORC1を抑制する生化学的事実は、がん細胞の増殖抑制の一助になることを意味する。つぎに、FoxOは遺伝子に作用し、アポトーシス誘導などを行っているが、インスリンあるいはIGF-1(インスリン様成長因子)の作用でPI3K(フォスファチジルイノシトール3リン酸キナーゼ)およびそれに続くAkt(PKB:プロテインキナーゼB)はFoxOの核外移動を促進する。AMPKはFoxOの核外移動を抑制する。このことより、運動によって活性が増加したAMPKは、がん抑制的に作用する。

今日、AMPKの作用に際する研究は進展し、AMPKはミトコンドリアの増生³⁸⁾、血管の新生³⁹⁾、細胞の極性⁴⁰⁾、視床下部にも影響を及ぼすことが明らかにされた。

運動は骨格筋細胞においてAMPKを活性化させ、ブドウ糖の取り込み、脂肪酸の代謝、たんぱく質の合成の低下などの代謝系を変化させる。運動不足、過栄養、遺伝因子は、AMPKによって修飾される代謝系を介して、臨床的には糖尿病、高血圧、NAFLD-NASH、脂質異常症、メタボリック症候群、発がんなどのリスク因子となる。

2.3 運動指針

運動不足が、各種疾患のリスク因子であることを踏まえ、厚生労働省では、2006年に引き続き2013年に「健康づくりのための身体活動基準2013」を提唱した⁴¹⁾。この基準では、「身体活動(physical activity)とは、安静にしている状態よりも多くのエネルギーを消費する全ての動作を指す。それは、日常生活における労働、家事、通勤・通学等の「生活活動」と、体力(スポーツ競技に関連する体力と健康に関連する体力を含む)の維持・向上を目的とし、計画的・継続的に実施される「運動」の2つに分けられる」としている。さらに、日常の身体活動量を増やすことで、メタボリックシンドロームを含めた循環器疾患・糖尿病・がんといった生活習慣病の発症及びこれらを原因として死亡に至るリスクや、加齢に伴う生活機能低下(ロコモティブシンドローム⁴²⁾:身体活動(生活活動・運動)に取り組むことで得られる効果は、将来的な疾病予防だけではない。

日常生活の中でも、気分転換やストレス解消につながることで、いわゆるメンタルヘルス不調の一次予防として有効であること及び認知症等をきたすリスク(以下「生活習慣病等及び生活機能低下のリスク」という)を下げることでできるとし、積極的に運動を行う必要性を提言している。

身体活動は、年代別に提示し、3メッツを身体活動の基準としているが、とくに<65歳以上の身体活動(生活活動・運動)の基準>としては、強度を問わず、身体活動を10メッツ・時/週行う。具体的には、横になったまま(臥位)や座ったまま(坐位)にならなければどんな動きでもよいので、身体活動を毎日40分行うとし、身体活動をより定量的に設定し、体位(坐位、立位)の基準についても言及しているのが特徴的である。

身体活動強度の定量的判定については、自覚症状(Borg Scale)、心拍数、メッツを採用している。メッツは「生活活動のメッツ表」および「運動のメッツ表」を参照する必要がある、その時間を記録するなど煩雑であり、実用性に関しては、今後の検討が必要とされる。また、このメッツ表が正しいのかについても、問題点として挙げられる。例えば、社交ダンスにおいて、ワルツ・タンゴ・サンバが3メッツ(生活活動では平地普通歩行と同等)、自転車エルゴメータ(100ワット)が6.8メッツとしているものの、実際とは異なっていることが推測される。

2.4 日常生活の定量化手法

2.4.1 生活活動の定量化

身体活動量の評価方法としては、熱量を直接測定するチャンバー(human calorimeter)法や酸素摂取量から間接的に測定する呼気ガスチャンバー(respiratory chamber)法があげられる。これらの方法は正確であるものの、大掛かりで高価な実験設備が必要であること、実験室内で拘束された条件下での測定のため日常生活活動や運動が制限されるなどの欠点がある。また、質問紙法や活動記録法は、比較的大規模な集団の活動量を評価する場合に用いられることが一般的であるが、得られた結果は対象者の身体活動の

把握能力、意識および記憶レベルに依存し、妥当性を欠くこともある。

これらの事を背景として、今日ではより簡便かつ客観的に身体活動量を推定するための方法として、心拍数法や加速度計法が着目されている。

心拍数法は、身体活動量の推定においては、心拍数が酸素摂取量と高い正の相関を示し、Borg係数との関連性とも高い。一方で、心拍は情緒的興奮、刺激物の摂取などによっても影響を受け、運動非依存性の心拍数の増加を認めるため、心拍数のみで身体活動量を正確に評価することは困難である。加速度計法は、加速度の大きさが身体活動量と正の相関にあることに基づくものであるが、階段昇降と平地歩行の鑑別ができないこと、傾斜歩行時の身体活動量が反映されないなど、強度の異なる複雑な活動を判別することは困難とされている。このことより、心拍および加速度を同時記録することにより、これらの欠点が補強され、より精度の高い身体活動量推定が可能になると推測される。

定量化をより、簡略に行う方法として、万歩計、加速度計、心拍計(心電図)が採用され、実験的には、特殊な下着を着用するだけで、心電図の記録することが可能となってきた。これらの方法は、お互いに問題点があるものの、今後、急速の進展するものと推定される。このひとつとして、今回、加速度・心拍を同時にしかも24時間記録する機器を使用する機会を得た。

2.4.2 測定機器

ウェアラブル心拍センサ myBeat (UNION-TOOL社製)は、心電図RR間隔、3軸加速度および体表面温度を24時間以上の期間について連続記録することが可能である。大きさは40.8×37.0×8.9(mm)、重量13gであるため、装着に起因する行動制限はない。装着部位は、胸

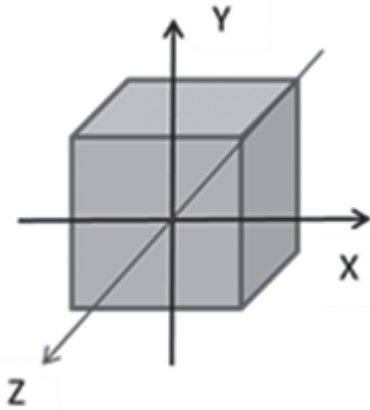


図1：加速度はお互いに直交するように設計されている。

部および左大腿部の2箇所とし、各部位に電極を貼付して本機器を装着した。心電図RR間隔は胸部に装着した機器より測定することが可能である。3軸加速度は、X軸が左右の横運動（左向きの重力加速度は1）、Y軸が上下の縦運動（上向きの重力加速度は1）、Z軸が前後運動（前向きの重力加速度は1）を示す（図1）。

X, Y, Zの値は安静・坐位および立位ではX: 0, Y: -1, Z: 0、左側臥位ではX: 1, Y: 0, Z: 0、腹臥位ではX: 0, Y: 0, Z: 1となる。

安静時は胸部のみでは座位と立位の判別が困難であると推測され、胸部および左大腿部の機器より体位の推定を行い、立位運動の判定にはマグニチュードを算出した。

マグニチュードの算出式を式1に示す。

Spatial Magnitude = $\text{SQRT}(X^2 + Y^2 + Z^2)$ …(式1)

X, YおよびZ軸の単位は加速度(G)であり、 $1G = 9.8\text{m/sec}^2$ でありSQRTは平方根を意味する。

2.4.3 データの収集とファイル化

心電図RR間隔、加速度および体表面温度は、装着している機器の記憶装置に1心拍ごとに書き込まれる。これらのデータは、記録後にUSBケーブルを介して、コンピュータにCSV

形式で送信される。データはEXCEL (Microsoft) で処理し、データ形式は、A列目に時間 (time)、B列目に心電図RR間隔 (RRI)、C列目に体表面温度 (temperature)、DからF列目にそれぞれ加速度X、Y、Z軸の値が自動的に書き込まれる。

2.4.4 データ解析

解析には、汎用性の高い表計算ソフトMicrosoft Excelを用いたシステムを設計した。プログラムは、Visual Basic for Applicationsを用いて作成した。CSVデータを取り込み、演算処理、保存をするために、Userform (Microsoft) 上にコマンドボタン、テキストボックスを配置し、それぞれの機能を設定して作成した。

2.4.5 データ表示

図2は2台の機器(myBeat)を、胸部(胸骨部)および左大腿部に装着し、温度(胸部表面温度)、心拍数、体位、加速度の空間マグニチュードの24時間変化を時系列的に図示したものである。体位は2台の加速度計のX、Y、Zの軸変化より演算した。温度情報により、本例では、夜間も昼間も胸部表面温度は 30°C であり、深部体温よりも低いものと推測された。心拍数は夜間で60bpm (beats per minute)、昼間には

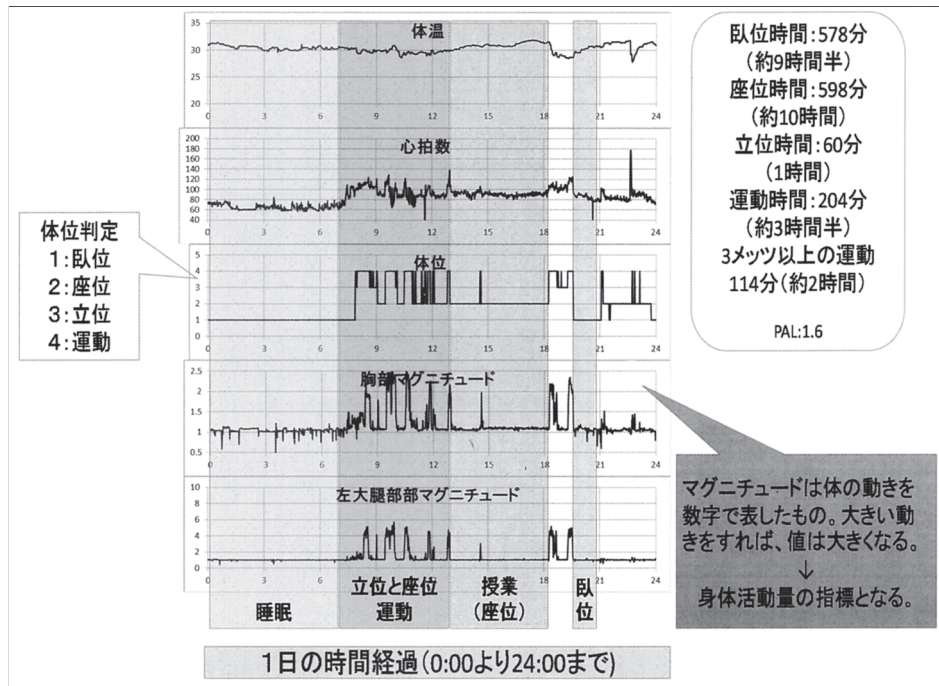


図2：得られたデータは、すべて1分間ごとにまとめて、実際の時計時間に合わせて、24時間の時系列表示とした。図は上段より、心拍数（上段）、体位（2段目）、加速度のマグニチュード（胸部は3段目、大腿部は4段目に示した。）

80bpm、活動時（胸部マグニチュードが増加している）には心拍数が120bpm程度を示していた。

胸部の空間マグニチュードは、睡眠時は1Gであり、運動時には2G以上に増加し、この時間帯には心拍数も増加していた。運動に一致した体温の増加は見られなかった。

胸部および大腿部の加速度より、安静(臥位、座位、立位)、および運動状態を推測することが可能となる。

睡眠中は臥位状態であり、起床直後より運動状態、座位、立位を繰り返し13：10より座位となっている。14：40-14：50は運動状態であるが、本例は本学の学生であることより、3時限（13：10-14：40）の授業より教室を移動し、14：50-18：00までは4時限および5時限の授業を連続して受講しているものと推測される。また、18：10より19：20までは運動および立位であり、19：20-21：00は臥位であり

心拍も低下している。21：00から23：45くらいまで、わずかな動作と座位状態であり、23：45くらいより、臥位となり心拍も減少しているが、心拍が本格的に低下するのは1：10である。つまり1：30より7：30まで睡眠中であることが推測される。

このように、体位・心拍および空間加速度の測定により、生活活動は詳細に定量化できる。運動状態は、従来の研究より3メッツ以上の日常生活は胸部の空間マグニチュードが1.5G以上のことが多く、運動強度は心拍数の増加により生活活動強度を推定した。

3. 睡眠

3.1 睡眠疫学

睡眠は、ヒトには必須の状態であり、自律神経を副交感神経優位に導き、高次機能（認識、判断、記憶など）の維持、体温の放熱、成長ホ

ルモン分泌など、重要な役割を有す。脳自体にも眠らせる脳と眠る脳が存在し、脳自体の保護を行っている⁴³⁾。

ヒトは昼行性で、サーカディアンリズムに従い朝の日の出とともに起床し、夜の日の入りにしたがって就寝していた。しかし、今日は24時間に亘る光環境下にあり、いわゆる24時間社会となっている。大人では、残業の増加、シフトワーク制、コンピュータ管理を体表としてメンタルストレスなどにより、睡眠は短縮するようになりヒトによっては断眠が強いられるようになった。

子供(高校生以下)は睡眠時間が絶対的に不足している。この原因として、中学になるとスマートフォンを含む携帯電話の所有割合が増え、インターネットとの接触時間も増えている。また、学習塾、入試のための学習時間の増加などにより、覚醒状態の生活時間に閉める割合が増加し、睡眠は短縮するようになり、ヒトによっては睡眠不足の状態が増加している。このような不適切な睡眠習慣は、朝食欠食、学力や運動能力にも影響を与え、子供の健康を脅かし、非行、不登校、ひきこもりなどの問題行動のリスクが高まっている。

光は睡眠にも影響をあたえ、覚醒を促すセロトニン分泌の低下やゲームやテレビから放射される青い光は夜間のメラトニン分泌を抑制する⁴⁴⁾。

セロトニンの低下は、うつと深い関連性があり、うつ状態では睡眠障害が高頻度に見られるとともに、睡眠障害による認知・判断力・行動力・自律神経異常がうつ状態を悪化しているともいえる。

さらに、睡眠は決して安全な状態でもなく、Brugada症候群に見られる突然死、気管支喘息、早朝に見られる異型狭心症、さらに睡眠時無呼吸症候群はメタボリック症候群のリスクになる

と推定されている。

3.2 睡眠生理学

3.2.1 睡眠段階

人間の睡眠は生理学的に一様ではなく、レム睡眠とノンレム睡眠に分類される。ノンレム睡眠はさらに4段階に分類され、それぞれ、ノンレム睡眠の第1段階より第4段階に分けられている。

生理学的に、レム睡眠では体は不動化し、一般に頤筋電図に代表される筋肉活動は消失し、筋肉活動は睡眠段階の3、4あるいはそれ以下に低下している。

睡眠段階は一般にポリソムノグラフィー法で、脳波・眼球運動・筋電図を記録し、必要に応じて、呼吸図、心電図、体動を記録する。男性では、レム期に認められる勃起の有無を計測するために、陰茎周囲径を連続的に測定する。この記録結果で、睡眠に関する生理学的指標を定量化する。このなかで、睡眠段階の判定は睡眠の質の判定に重要である。

脳波は覚醒あるいは睡眠段階1に類似している。一方、眼球運動は突発性で、あらゆる方向に動く。心電図ではRR間隔が1拍ごと異なった状態を示し、呼吸は不規則である。睡眠段階1では、脳波は覚醒時よりも低振幅であり、3-7Hzの徐波が優位となり、 α 波は消失する。呼吸は覚醒時よりも規則的となる。睡眠段階2では、脳波は睡眠段階1よりも低下し、時に紡錘波、K-複合波が出現し、この睡眠段階の特徴的所見となる。眼球運動は殆んど認められず、表面筋電図の振幅も睡眠段階1よりも低い。

睡眠段階3では、周波数が2.5Hzの大徐波が全体の脳波の20-50%に見られる。呼吸はより規則的となり、心拍数も呼吸性不整脈が見ら

れるようになり、筋電図の振幅は低下する。睡眠段階4では、大徐波が50%以上に見られ、眼球運動は見られなくなる。筋電図はより平坦化し、呼吸はさらに規則的となる。心電図の心拍変動は呼吸性不整脈が規則的となる。睡眠の判定と評価の項目として、就床時間、全睡眠時間、睡眠段階の比率、睡眠潜時（睡眠を許可されてから、睡眠段階2にいたるまでの時間）、レム睡眠潜時（入眠から第1回目のレム睡眠が出現するまでの時間）、睡眠効率（就床時間のうち、実際に眠った時間の比率）、レム睡眠周期などが測定される。レムおよびノンレムの睡眠は交互にあらわれ、その周期は約90分であるが、レム睡眠時間は明け方になると増加し、睡眠段階3および4は減少する。睡眠の段階は、年齢依存性であり、高齢になると睡眠段階3および4は著しく減少し、20歳代では20%程度であったのか、70-80才では1-2%に減少する。一方、レム睡眠については高齢になるとやや低下するものの、全年齢を通じて15-20%程度である。この睡眠構造については、遺伝、環境因子、性・性周期、人種、社会・経済、文化などの影響を受ける。

3.2.2 睡眠時代謝

一般的に外気温は昼間より、夜間の方が低い。動物は1日でも極端に変化する温度環境で生命を営んでいる。この温度環境で、動物は恒温動物と変温動物に分類される。恒温動物は変温動物よりも1日の代謝量を高く保つ必要がある。このために多くのエネルギー摂取が必要となる。ヒトは昼行性動物であり、外気温が高いと、行動するためにはエネルギー出納の観点より利点がある。また、エネルギー（食物：獲物）を捕獲するためにも昼行性の動物は有利である。夜間に行動すると、体温維持のため余分な

エネルギーを消費することになる。夜間に得物を獲得するには、食物を探し、捕獲するのにより多くのエネルギーが必要とされる。このため、昼行性動物は1日の温度環境にあわせて、昼間に行動し、夜間に睡眠をとり、昼間に発生された熱を夜間には放熱し、食べたものを十分消化吸收する仕組みを取り入れた。自律神経の観点からも、夜間に副交感神経を優位にして、血管拡張し消化管の働きを活発にするほうが効果的である。また、睡眠時にエネルギー産生を節約することはエネルギー効率がよい。従来の研究で、睡眠時のエネルギー消費量は、基礎代謝時と比べて約15%低下している。また、睡眠段階別のエネルギー消費量では、覚醒時が高く、深睡眠（睡眠段階3-4）では最も低く、レム睡眠期では覚醒時と深睡眠の中間レベルである。日内リズムからみると、睡眠中は生体エネルギー消費の最低レベルとなる⁴⁶⁻⁴⁸。睡眠ステージ別にみると、睡眠段階としてはレム期においてブドウ糖の利用が高まる。したがって、体全体のブドウ糖の利用は深睡眠時にもっとも低くなる⁴⁹。本来、夜間に食事することはない。したがって、夜間は断食（fasting）の状態であり、朝食は断食を破ることとなる（breakfast）。夕食を21:00に摂取し、起床が7:00 AMであると仮定とし、この間のエネルギー消費量が平均0.8kcal/分であれば、夜間のエネルギー消費量は480kcalと計算される。肝臓のグリコーゲンが80gであれば、エネルギー量は320kcalであり、グリコーゲン自体は完全に燃焼される。血糖も低下し、空腹状態となる。このような状態であるにもかかわらず、空腹を覚えないのは、睡眠時間による感覚入力遮断効果および食欲中枢が、食欲を抑制していることと推測されている。

3.2.3 睡眠障害と食欲

食欲は視床下部で制御され、摂食を刺激するホルモンとして、グレリン、ニューロペプチド Y が視床下部外側野(摂食中枢)を刺激することにより、摂食行動が促進する。一方、レプチン、グルカゴン様ペプチド、コレシストキニン、インスリンは視床下部腹内側野(満腹中枢)を刺激し、生体は摂食行動を低下させる。満腹中枢は摂食中枢に対して拮抗的に働く神経性調節を行うが、両中枢にはブドウ糖、遊離脂肪酸、インスリンなどに感受性を示す神経細胞がある。オレキシンは視床下部外側野で合成され、食欲とともに、覚醒中枢を刺激する。睡眠中は、8時間以上の断食状態である。この時間帯に覚醒状態になると、エネルギー消費量も増加し、空腹状態となる。睡眠不足になると、肥満になりやすく、その原因として夜間における栄養素の摂取があげられる。

3.2.4 睡眠と神経機能

レム睡眠は、とくに記憶系として重要な働きをしているとされていた。最近、睡眠は神経の可塑性を向上させ、特に長期記憶に重要であることが指摘されている⁵⁰⁾。LPT (長期増強効果: Long Term Potentiation) は神経シナプス伝達性が向上することを意味し、記憶の生理学的な表現である。断眠状態では、海馬 C1 領域の LTP 発現を低下させる⁵¹⁾。また、睡眠の質が悪いヒトでは、大脳皮質萎縮がみられやすい。とくにレム断眠では、一度形成された LTP が消失する。実際、大学生に1夜の断眠をした後に試験をおこなうと、従来夜間志向で就寝時間の遅い学生は、成績がわるいという実験がある。就寝時間が遅い学生が、睡眠時間の短縮状態におかれると、記憶に関する神経可塑性 (LTP の形成) が低下したものと推測される⁵²⁾。

3.3 睡眠と疾病

3.3.1 免疫系異常

睡眠不足により、生体の免疫系に關与する免疫グロブリン (IgG、IgM、IgA)、炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6)、免疫担当細胞 (マクロファージ、好中球) などの活性が亢進する⁵³⁻⁵⁵⁾。このことにより、炎症反応が起こりやすくなり、生体細胞が破壊されやすくなる。

3.3.2 抗酸化能力

睡眠不足による生体の抗酸化能低下のため、脳細胞はフリーラディカルの障害を受けやすくなる^{56,57)}。

3.3.3 心血管系

疫学的研究によると、睡眠時間が7-8時間程度の人たちは心血管リスクが低いとされている⁵⁸⁾。心血管系に障害をもたらす、高血圧も睡眠不足の人に多い⁵⁹⁾。特にシフトワーク勤務のヒトは、心血管障害 (高血圧、心筋梗塞、動脈硬化) の罹患率および死亡率が高い⁶⁰⁻⁶²⁾。

3.3.4 メタボリック症候群

今日、睡眠不足の人が多く、この影響は学童のみならず幼児にまで及んでいる。睡眠はヒトの代謝系を変え、疫学的研究では、睡眠不足の例に肥満が多く、特に睡眠時間が5時間未満になると、BMI 増加例が多くなり^{63,64)}、それにつれて2型糖尿病の患者も増加している。

3.3.5 がん

疫学的研究では短時間睡眠者には、がんの罹患率が高いとされている。がんの種類として、短時間睡眠と関係するものは、乳がん、大腸がん、前立腺がんが挙げられている^{63,64)}。この機序として、メラトニンの夜間抑制があるものと

推測されている。

3.3.6 睡眠時無呼吸

睡眠時無呼吸は上気道が、周期的に閉塞する特徴を有し、過呼吸と無呼吸を繰り返すが、無呼吸の時間は10秒以上とされている。このような無呼吸が、1時間に5回以上であると、睡眠時無呼吸と診断される。図3に睡眠時無呼吸患者のポリソムノグラフ記録の結果を示した。

図3の上段にはRR間隔、中段には観血的連続血圧、下段には呼吸図を時系列的(600秒間)に示した。下段の呼吸図に見られるように約60秒間隔で過呼吸がみられ、無呼吸は10秒以上となっている。ノンレム期では過呼吸は規則的であるが、レム期になると過呼吸は不規則になっている。この間の過呼吸期にはRR間隔は短縮し血圧は収縮期・拡張期とも急増している。このように多くの患者では、周期的な呼吸を認めるとともに、呼吸の開始時には鼾がみら

れることも多く、睡眠時無呼吸は鼾によって発見されることもある。脳波では無呼吸期はステージ2を示すが、過呼吸期には覚醒波となることが多い。睡眠時無呼吸時には不整脈も多くみられる(図4)。つまり、脳波から観察すると、頻繁な覚醒波となっている。このため昼間になると傾眠傾向となり、時として交通事故につながることもなるとともに、チェルノブリ事故・スペースシャトルの事故も睡眠時無呼吸と関連性があるとされている。睡眠時無呼吸患者の身体的特徴として、肥満が多くみられる。代謝能としては、インスリン抵抗性がみられ、糖尿病が発症することもある。

3.3.7 小括

睡眠は必ずしも安らかな状態でない。睡眠を適正にすることは、生活習慣病を予防するのに重要であり、7-8時間の睡眠時間が最適である。睡眠については、睡眠の深度も重要な項目

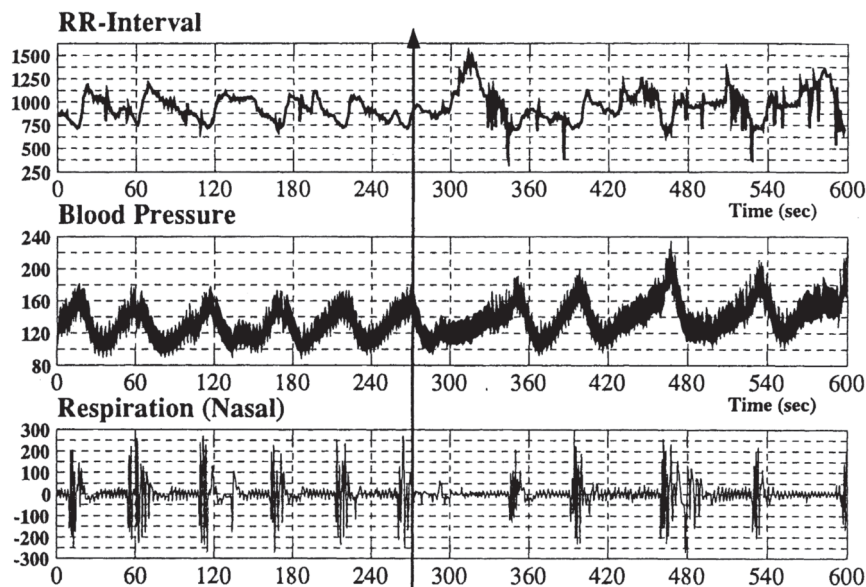


図3：睡眠時無呼吸症候群と診断された患者のポリソムノグラフィを、図示した。
(MIT-BIH Polysomnographic DataBase：Ichimaru Y. Moody G.B.)

であり、今日多くの睡眠疫学研究がアンケート方式であるため、このことは、ポリソムノグラフィーを用いての詳細な検討は困難であることを意味している。

3.4 睡眠指針の設定

国民健康・栄養調査において睡眠による休養をとれていない人の有訴者率が20%前後を推移している現状を鑑み、健康日本21（第2次）では睡眠による休養を十分とれていない者の減少を目標値として挙げている。さらに、「健康づくりのための睡眠指針2014」が策定され、世代ごとの睡眠のとり方や睡眠と生活習慣病との関連性が示されている。

3.5 睡眠の評価法

睡眠の評価は、従来睡眠ポリソムノグラフィー(PSG)法が標準である。この方法は、脳波、眼球運動、筋電図をはじめ、呼吸運動、心

電図、酸素飽和度などの生体情報を同時記録し、終夜における睡眠段階、睡眠時異常行動、呼吸および循環動態を総合的かつ客観的に評価する。このため、国際的に睡眠の質を判定するための唯一の方法となっている。睡眠段階の判定には、Rechtschaffen & Kalesの標準判定基準が用いられており、30秒ごとに睡眠段階を判定する。一方、PSG法は多くの電極を装着する必要があること、被験者および測定者の時間的・経済的負担が大きく、測定場所も病院あるいは研究室行われることから、日常生活の睡眠状態を長期的に評価していくことは困難である。

近年、簡易的な評価法として腕時計式の加速度センサを搭載したアクチグラフが広く用いられている。この方法は、PSG法とは異なり、体の動きを指標として、睡眠・覚醒を推定することが可能である。実際、アクチグラフで測定された活動量をもとに、アルゴリズムを用いて睡

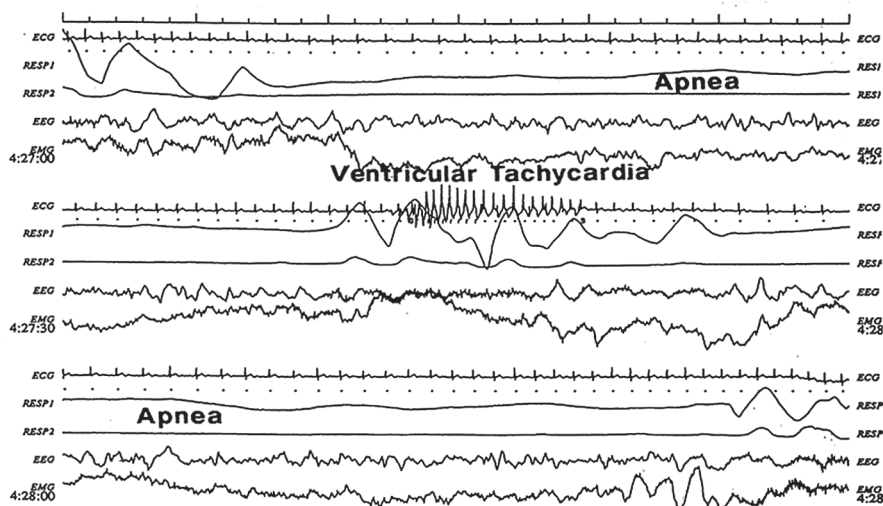


図4：睡眠時無呼吸患者に見られた、過呼吸期の心室頻脈

眠・覚醒を高い精度で判定する。軽量で簡便に装着できることから、睡眠障害患者だけでなく、小児、妊婦、在宅療養者などにも使用されている。しかし、睡眠・覚醒パターンを評価する上で有用であるが、睡眠段階を判定することはできない。

心臓の拍動間隔（RR間隔）は呼吸、血圧または外的因子など種々の影響を受けて変動しており、睡眠時には睡眠段階に応じて変動する。とくに呼吸は睡眠深度と密接な関連性がある。また、呼吸は心拍変動に影響を与える。このことより、心拍変動性を用いることで睡眠段階を推定することが可能になると推測される。

4. 日常生活下での測定

前述した、心拍・加速度の同時記録装置を用いて、日常生活下の身体活動量および睡眠段階を評価する方法論を確立することを目的とし、解析システムの構築およびその方法論の有用性の検討を行った。

4.1 睡眠時の自律神経活動

4.1.1 呼吸の変化

呼吸は就眠時には、周期性呼吸を示し、やや不規則となる。睡眠経過とともに、呼吸は安定し、睡眠ステージの3さらには4段階になるにしたがって、ほとんど一定の間隔で規則的な呼吸となる。一方、レム期（Tonic REM）では規則性が欠落し、Phasicレム（相動性レム）になると、呼吸は全く不規則となる。

4.1.2 心拍数

夜間の心拍数は睡眠経過とともに少しずつ減少し、深睡眠期では最低レベルを示すレム期になると1分間の心拍数自体は著しい変化を示さないものの、1拍毎の変動が著しくなる。睡眠

中には体動がみられるが、このときに、一過性に心拍数は増加する。前述したように、睡眠時無呼吸が現れると約60–100秒の周期で心拍が変動するようになる。

睡眠中はレムとノンレム睡眠が繰り返すが、この周期はウルトラディアンリズムを呈し、大人で約90分の周期である。

4.1.3 呼吸と心拍

呼吸の変動は心拍に影響を与え、吸気時にはRR間隔は短縮し、呼気時には延長する（呼吸性不整脈）。呼吸性不整脈は橋・延髄で統合されている。

4.1.4 心拍の制御

心拍は、生体の多くの成分が統合されて、瞬時の心拍数が決定されている（図5）。

心拍数は一般に洞結節によって自動的に発生するペースメーカーにより調節されている。洞結節の活動電位に影響を与えるものは、局所の環境（pH、酸素濃度、ホルモン、電解質、温度）であるが、基本的に生体活動と密接に関連するのは自律神経系である。自律神経は交感神経と副交感神経に分類され、交感神経は心拍促進的に、副交感神経は心拍抑制的に作用する。これらの自律神経は、延髄の交感神経および副交感神経によって、制御されている。この延髄には、体からの情報が集中し、生体では、それらの入力信号に優先性（生体の生命維持を目的とした）をつけて、生体に最適な制御を行っている。

例えば動脈圧が増加すると頸動脈圧は頸動脈体によって感受され舌咽神経を介して、延髄に信号を伝達する。この信号の一部は延髄の背側核により迷走神経に情報が伝達するとともに、延髄の交感神経中枢に刺激が伝わり、交感神経が抑制される。ヒトが不安・パニック状態で

は、前頭葉の刺激が扁桃体を刺激し、交感神経系が活性化される。体動時には、体動による変化に対応するように心拍が決定される。しかし、一般に睡眠中でノンレム期3-4期には外部情報が中枢神経系に到達しないため、呼吸の制御は（代謝性となり）安定して、延髄と橋の共同作業で営まれる。とくに、睡眠時には心拍を変動させる外乱が侵入しにくいいため、睡眠ステージの変化は、呼吸の変化（呼吸性不整脈）としてあらわれるものと推測される。

4.2 心拍のスペクトル解析

呼吸性心拍変動を推測する方法として、時系列的解析法とスペクトル的に解析する方法が一般的であり、今日では、スペクトル法でもフーリエ解析がよく用いられ自律神経機能を反映するものとして用いられている。このフーリエ解析では一定の時間幅を解析の対象とするが、多くの心拍スペクトル解析の論文では解析の時間は5分（300秒）としていることが多い。一般に、睡眠ステージの解析は、30秒を1単位としている。このため、私たちは睡眠ステージと心拍解析を厳密に一致させる方法として、最小

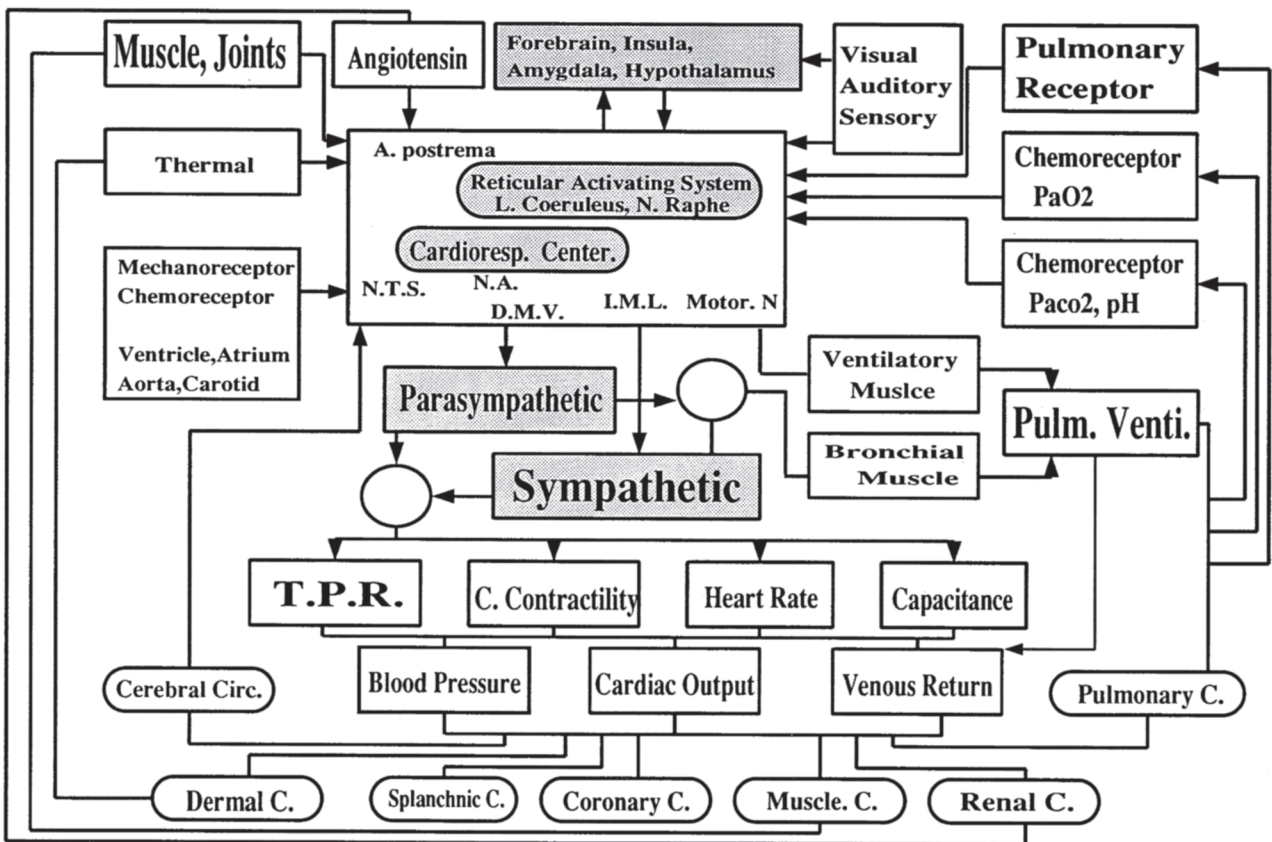


図5：心拍に影響を及ぼす因子

自乗余弦スペクトル法を用いて、心拍の周波数解析を行った。これによると、少なくとも15秒周期の呼吸は正確に解析することができる。実際に、呼吸数が4回/1分であることはまれであるため、30秒単位での余弦解析は、呼吸のスペクトルを解析する方法として適正であると考えた。また、最小自乗余弦法は、RR間隔を等間隔化する必要性ないという利点を有する。今回は、RR間隔に余弦曲線をあてはめ、測定データに対する推定値を求め、時系列データに対する余弦曲線の適合性を求めてRA (rhythm adaptability) を求めた。

睡眠ステージが低下した時点でRAは増加し、REM、MT (Moving Time) ではRAは低下している (図6)。また、RAの時系列変動に対して、余弦曲線で睡眠サイクルを求めると全体で

104分の周期であった。このことより、RAは、睡眠深度に一致した変動を示し、睡眠周期を推測する方法として有用であると推測された。

4.3 心拍、運動強度、睡眠深度の結果表示

加速度・心拍・体温同時記録装置のデータを解析し、24時間にわたって時系列表示した (図7)。上段より胸部体表面温度、心拍数、体位 (1:臥位、2:坐位、3:立位、4:運動)、胸部の加速度空間マグニチュード、RA値を表示した。体位、心拍数より本例では、23時に臥位状態となり、直前の心拍数は83bpmであったのが徐々に低下し、23時15分には57bpmと低下していた。この後RAの値が急増し、規則的な呼吸状態 (深睡眠) となっていることがわかる。その開始は23:15分から、RAは上昇し、

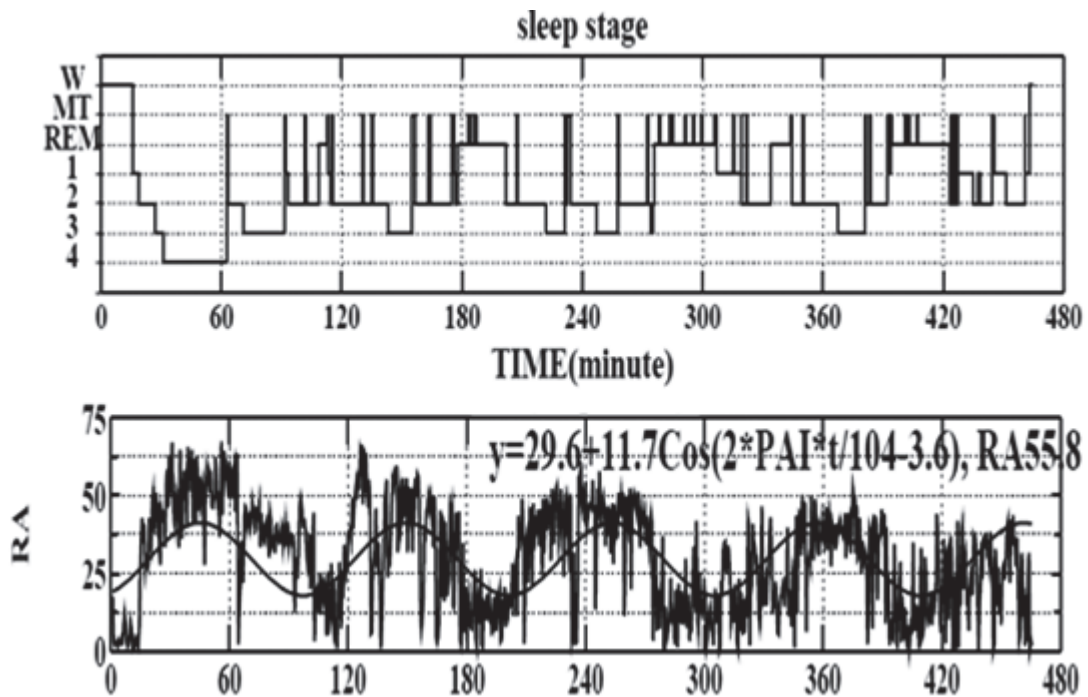


図6：PSG記録により求めた睡眠段階 (上段) と、心拍より得られたRA (下段) 睡眠8時間について、示した。

心拍数は60bpm以下になっている。その後RAは低下し、さらに増加と低下を繰り返し図中①、②、③、④でわずかな上昇を認めている。このことより、本例では睡眠サイクルが4回繰り返していることが推測された。5:43の時点で、体位は運動状態を示し、心拍数は61bpmから80bpmに急増している。この時点は起床を表す。胸部表面温度において睡眠中は、31-32℃

であった。その昼間には、2回の持続した胸部マグニチュードの増加が見られる。この時間帯は8:00-9:00および18:00-19:00であることより、登下校時の運動によるものと推測される。

解析した結果は、図8に示される表の形式に自動表示されるようにし、データベース化した。

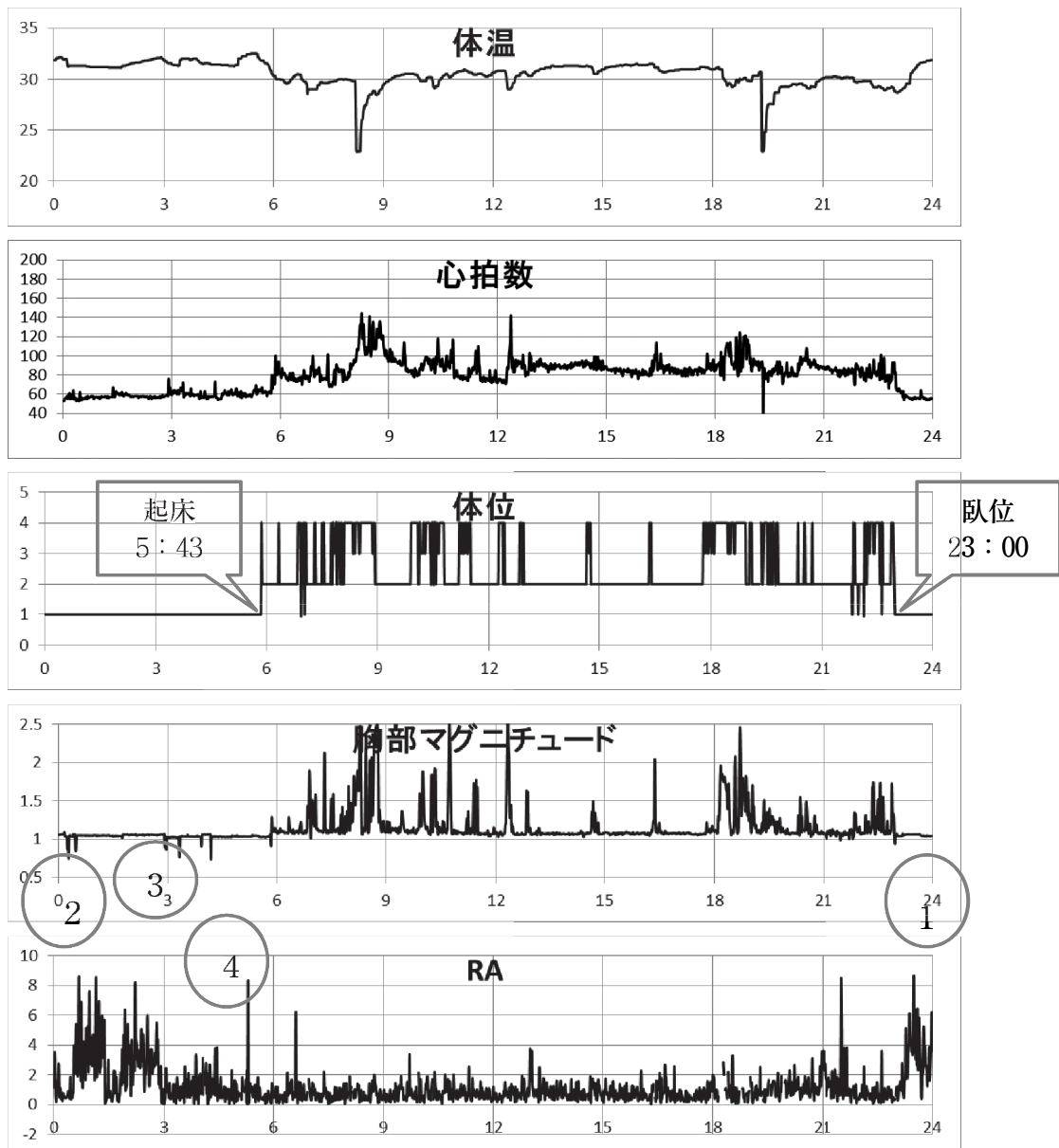


図7：加速度・体温・心拍同時記録装置による、測定結果の同時表示

年齢(歳)	性別	身長(cm)	体重(kg)	BMI	肥満度(%)	標準体重(kg)	
XXX	XXX	156	40	16.4	-25.3	53.5	
測定情報							
測定日	XXXXXXXXXX						
就寝時間	23:00	起床時間	5:50	睡眠時間	6:50	活動時間	17:10
心拍情報							
<全評価>							
平均心拍数	最大心拍数		最小心拍数		心拍誤認識率		
79.6	144		35				
<睡眠時>							
平均心拍数	最大心拍数	最小心拍数	心拍数最頻値	心拍数最頻値の時間(分)			
58.84	80	53	57	77			
<活動時>							
平均心拍数	最大心拍数	最小心拍数	心拍数最頻値	心拍数最頻値の時間(分)			
87.98	144	35	85	78			
加速度情報							
<姿勢(分)>							
臥位	座位	立位	運動	仰向け	うつ伏せ	左向き	右向き
418	722	54	245	261	2	127	25
<睡眠時>							
平均胸部マグニチュード				平均左大腿部マグニチュード			
1.04				1.03			
<活動時>							
平均胸部マグニチュード				平均左大腿部マグニチュード			
1.19				1.26			

図8：上記例のまとめの表（一部は個人情報のために削除）

5. まとめ

生活習慣評価の第1歩は、日常生活活動を適正に把握することが重要である。とくに、睡眠・運動が生活習慣病に及ぼす影響については、疫学研究より分子生物学のレベルの研究に進展しより詳細に研究されるようになり、疾病の第1次予防のみならず、健康増進をめざすようになった。しかし、生活習慣とくに運動と睡眠の定量的把握は困難で、今日まで、生活時間調査により行われ主観的であった。一方、睡眠はPSGを用いて判定し、睡眠クリニック、実験室および研究室で行われるために、それ自体は正確であるものの、日常生活下で自由に動く

対象の実態をとらえることは困難であった。また、睡眠疫学についても多くはアンケート調査であり、主観的な記録にたよらざるを得なかった。一方、行動状態は主に歩数計を用いて広範に定量化されているが、運動の持続時間、運動強度を測定することは困難であった。

今回、私たちは、今日販売されているホルター心電図計より安価な加速度・心拍同時記録装置を用いて、日常生活を客観的でより精度高く、検出し定量化するプログラムを作成した。この装置は今後とも臨床の現場において客観的に把握する点において有用になるものと推測した。

文 献

- 1 総務省統計局：人口推計（高齢者の人口）
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/new.htm>
- 2 厚生労働省：平成23年人口動態統計月報年計（概数）の概況、統計情報白書
（<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii09/deth8.html>）
- 3 厚生労働省：国民医療費の状況
（<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/12/dl/kekka.pdf>）
- 4 日野原重明、新しい総合検診に加えるべき検診内容、総合検診、38（1）、70-71、2011
- 5 Dunstan DW1, Barr EL, Healy GN, Salmon J, Shaw JE, Balkau B, Magliano DJ, Cameron AJ, Zimmet PZ, Owen N., Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study . *Circulation*, 2010
- 6 中高生を中心とした子供の生活習慣作りに関する検討委員会（平成26年）：審議の整理
- 7 Darren E.R. Warburton, Crystal Whitney Nicol, and Shannon S.D. Bredin, Health benefits of physical activity: the evidence, *CMAJ*, 174（6）, 801-809, 2006
- 8 Bouchard C, and Shephard RJ., Physical activity fitness and health: the model and key concepts. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, editors. *Physical activity fitness and health: International proceedings and consensus statement*. Champaign (IL): Human Kinetics; p.77-88. 1994.
- 9 Blair SN, and Brodney S., Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 31:S646-62.、 1999.
- 10 American College of Sports Medicine, Position stand: Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.*, 30:992-1008. 1998.
- 11 Booth F.W., Roberts C.K., and Laye M.J., Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol.* 2（2）: 1143-1211, 2012.
- 12 Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 116:682-692. 2004.
- 13 Blair SN, Cheng Y, and Holder JS., Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits?. *Med Sci Sports Exerc.* 33:S379-99. 2001.
- 14 Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS Jr, et al., Physical fitness and all cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 262:2395-401. 1989.
- 15 Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Hsieh CC, et al., Physical activity, other life-style patterns, cardiovascular disease and longevity. *Acta Med Scand Suppl*, 711:85-91. 1986
- 16 Warburton DE, Gledhill N, and Quinney A., Musculoskeletal fitness and health. *Can J Appl Physiol*, 26:217-37. 2001
- 17 U.S. Department of Health and Human Services, *Healthy people 2000: national health promotion and disease prevention objectives*. In. Washington: US Department of Health and Human Services; 1991.
- 18 Puett DW, and Griffin MR., Published trials of nonmedicinal and noninvasive therapies for hip and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 121:133-40. 1994.

- 19 Shephard R.J., Absolute versus relative intensity of physical activity in a dose response context., *Med Sci Sports Exerc* 33:S400-418. 2001.
- 20 Cotman C.W., Berchtold N.C., and Christie L.S., Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation, *Trends in Neurosciences*, 30(9) : 464-472, 2007.
- 21 Crizzle, A.M. and Newhouse, I.J., Is physical exercise beneficial for persons with Parkinson's disease? *Clin. J. Sport Med.* 16: 422-425, 2006.
- 22 Teri, L. et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 290, 2015-2022, 2003.
- 23 杉 晴夫 : 筋肉はふしぎ、BLUE Backs 講談社 p 94
- 24 McPherron AC, Lawler AM, and Lee SJ., Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF beta superfamily member. *Nature.* 387 (6628) : 83-90., 1997.
- 25 Gordon J.W., Rungi A., Inagaji E., and Hood D.A., Plasticity in skeletal, cardiac, and smooth muscle Selected Contribution: Effects of contractile activity on mitochondrial transcription factor A expression in skeletal muscle, *J. Appl. Physiol.*, 90: 389-396, 2001
- 26 田中 廣壽ら : グルココルチコイドによる筋萎縮の分子機構、基礎老化研究、35 (3) : 11-16, 2011
- 27 Brendan F Boyce and Lianping Xing, Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin, *Arthritis Research & Therapy*, 9 (Suppl 1):1-7, 2007.
- 28 Lihui Li, Xi Chen, Shuang Lv, Miaomiao Dong, Li Zhang, Jiaheng Tu, Jie Yang, et al., Influence of Exercise on Bone Remodeling-Related Hormones and Cytokines in Ovariectomized Rats: A Model of Postmenopausal Osteoporosis, *PLOS*, 2014.
- 29 Colcombe, S. and Kramer, A.F., Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol. Sci.* 14, 125-130, 2003
- 30 Weuve, J. et al., Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *J. Am. Med. Assoc.* 292, 1454-1461. 2004.
- 31 Heyn, P. et al. , The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 85, 1694-1704, 2004.
- 32 Larson, E.B. et al., Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann. Intern. Med.* 144, 73-81 2006.
- 33 Farmer, J. et al., Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience* 124, 71-79, 2004
- 34 Michelle W. V., Kirk I. E., Ruchika S. P, Laura C., et. al., Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults, *Brain Behav Immun.* 28: 90-99. 2013.
- 35 Richter E.A. and Ruderman N.B., AMPK and the biochemistry of exercise: Implications for human health and disease *Biochem J.* 418(2): 261-275 , 2009.
- 36 Hardie DG., AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat.Rev.Mol.Cell Biol.* 8:774-785. ,2007

- 37 Derave W, Ai H, Ihlemann J, Witters LA, Kristiansen S, Richter EA, and Ploug T. , Dissociation of AMPactivated protein kinase activation and glucose transport in contracting slow-twitch muscle. *Diabetes* 49:1281–1287. 2000.
- 38 Winder WW, Holmes BF, Rubink DS, Jensen EB, Chen M, and Holloszy JO., Activation of AMPactivated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J Appl.Physiol* 88:2219–2226. 2000.
- 39 Ouchi N, Shibata R, and Walsh K., AMP-activated protein kinase signaling stimulates VEGF expression and angiogenesis in skeletal muscle. *Circ.Res* 96:838–846. 2005.
- 40 Williams T, and Brenman JE., LKB1 and AMPK in cell polarity and division. *Trends Cell Biol* 18:193–198., 2008.
- 41 厚生労働省：運動基準・運動指針の改定に関する検討会 報告書（平成25年3月）
- 42 公益法人日本整形外科学会：ロコモティブシンドロームとは、「運動器の障害により要介護になるリスクの高い状態」を指す <http://www.joa.or.jp/jp/public/locomo/index.html>
- 43 Brunborg, G. S., Mentzoni, R. A., Molde, H., Myrseth, H., Skouverøe, K. J. M., Bjorvatn, B., et al., The relationship between media use in the bedroom, sleep habits and symptoms of insomnia. *J. Sleep Res.* 20, 569–575. 2011
- 44 中高生を中心とした子供の生活習慣づくりに関する検討委員会：「中高生を中心とした子供の生活習慣づくりに関する検討委員会」平成26年3月
- 45 M. M. Ohayon, M. A. Carskadon, C. Guilleminault, and M. V. Vitiello, Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan,” *Sleep*, vol. 27, no. 7, pp. 1255–1273, 2004.
- 46 G. Fraser, J. Trinder, I. M. Colrain, and I. Montgomery, Effect of sleep and circadian cycle on sleep period energy expenditure, *J Appl. Physiol*, vol. 66, no. 2, pp. 830–836, 1989.
- 47 L. Garby, M. S. Kurzer, O. Lammert, and E. Nielsen, Energy expenditure during sleep in men and women: evaporative and sensible heat losses, *Human Nutrition: Clinical Nutrition*, vol. 41, no. 3, pp. 225–233, 1987.
- 48 E. Ravussin, B. Burnand, Y. Schutz, and E. Jequier, Twentyfour- hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese, and control subjects, *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 35, no. 3, pp. 566–573, 1982.
- 49 E. Van Cauter, K. S. Polonsky, and A. J. Scheen, Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation, *Endocrine Reviews*, vol. 18, no. 5, pp. 716–738, 1997.
- 50 Gronil J., Soule J and Bramhan C.B., Sleep and protein synthesis-dependent synaptic plasticity: impacts of sleep loss and stress. *J. Behavioral Neuroscience*, 7:1-18, 2014.
- 51 Campbell, I. G., Guinan, M. J., and Horowitz, J. M., Sleep deprivation impairs long-term potentiation in rat hippocampal slices . *J. Neurophysiol.* 88: 1073–1076. 2002.

- 52 Davis, C. J., Harding, J. W., and Wright, J. W., REM sleep deprivation induced deficits in the latency-to-peak induction and maintenance of long-term potentiation within the CA1 region of the hippocampus. *Brain Res.* 973, 293– 297. 2003b.
- 53 Everson CA., Clinical assessment of blood leukocytes, serum cytokines, and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R1054-1063., 2005.
- 54 Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al., Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:2119-26., 2004.
- 55 Everson CA, Thalacker CD, and Hogg N., Phagocyte migration and cellular stress induced in liver, lung, and intestine during sleep loss and sleep recovery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 295:R2067-74., 2008.
- 56 Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, and Telser J., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.*, 39:44-84., 2007.
- 57 Everson CA, Laatsch CD, and Hogg N., Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 288:R374-83. 2005.
- 58 Buxton OM, and Marcelli E., Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med* 71:1027-36., 2010.
- 59 Lusardi P, Zoppi A, Preti P, Pesce RM, Piazza E, and Fogari R., Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients: A 24-h study. *Am J Hypertens.*, 12:63-68., 1999.
- 60 Frost P, Kolstad HA, and Bonde JP., Shift work and the risk of ischemic heart disease - a systematic review of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 35:163-79., 2009.
- 61 Haupt CM, Alte D, Dorr M, et al., The relation of exposure to shift work with atherosclerosis and myocardial infarction in a general population. *Atherosclerosis* 201:205-11., 2008.
- 62 Calhoun DA, and Harding SM., Sleep and hypertension. *Chest* 38:434-43., 2010.
- 63 Marshall NS, Glozier N, Grunstein RR., Is sleep duration related to obesity. A critical review of the epidemiological evidence. *Sleep Med Rev.*, 12:289-98., 2008.
- 64 Patel SR, and Hu FB., Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity*, 16:643-53. 2008.