

199800382A

平成 10 年度厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

ヒトの生体リズム異常の  
診断・治療法開発に関する基盤研究

研究成果報告書

主任研究者

大川匡子

国立精神・神経センター  
精神保健研究所  
精神生理部

分担研究者

内山 真

梶村尚史

亀井雄一

海老澤 尚

平成 11 年 3 月

平成 10 年度厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

ヒトの生体リズム異常の  
診断・治療法開発に関する基盤研究  
研究成果報告書

主任研究者 大川匡子  
国立精神・神経センター  
精神保健研究所  
精神生理部

分担研究者 内山 真  
梶村尚史  
亀井雄一  
海老澤 尚

平成 11 年 3 月

# 目次

I.	総括研究報告書	
	ヒトの生体リズム異常の診断・治療法開発に関する基盤研究	1
	主任研究者 大川 匡子	
II.	分担研究報告書	
1.	概日リズム睡眠障害に対するメラトニンの応用	16
	大川 匡子（国立精神・神経センター精神保健研究所）	
2.	生体リズムおよび睡眠・覚醒リズムの測定法開発に関する研究	30
	内山 真（国立精神・神経センター精神保健研究所）	
3.	PET を用いた健常者の睡眠中の神経回路網の解明	41
	梶村 尚史（国立精神・神経センター武蔵病院）	
4.	概日リズム睡眠障害患者のメラトニン受容体遺伝子解析	48
	海老沢 尚（埼玉医科大学精神医学教室）	
5.	概日リズム睡眠障害の病態解明に関する研究	60
	亀井 雄一（国立精神・神経センター国府台病院）	

平成 10 年度厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

総括研究報告書

## ヒトの生体リズム異常の診断・治療法開発に関する基盤研究

主任研究者 大川匡子 国立精神・神経センター精神保健研究所

精神生理部 部長

### 研究要旨

本研究プロジェクトの目的は、ヒトの生物時計と睡眠機構の関連を明かにし、生体リズム異常の客観的な診断法を開発し、生体リズム異常の病態生理および病因を明らかにし、これに基づいてヒトの生物時計機構の特異性をふまえた生体リズム異常の治療法を開発することである。平成 10 年度は、以下の点についてを明らかにした。1) 病態研究として、健常者および生体リズム異常患者に超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を適用し、深部体温リズム・ホルモンリズムと睡眠・覚醒リズムの相互関係を解析した。2) 診断法開発研究として、生体リズム異常の客観的診断法開発を目的として PET を用いて健常者の睡眠中の神経回路網の解析を行った。3) 病因解析研究として、健常者のメラトニン受容体遺伝子を解析した。4) 治療法開発研究として、生体リズム異常患者に対する高照度光照射に関する基盤的検討とメラトニン投与の治療反応性の解析を行った。

### 研究組織

主任研究者 大川匡子  
国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部 部長

分担研究者 内山 真  
国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部 室長

梶村尚史  
国立精神・神経センター武蔵病院精神科 医長

海老澤 尚  
埼玉医科大学精神医学教室 講師

亀井雄一  
国立精神・神経センター国府台病院 医員

## A. 研究目的

近年、時間生物学の発展により、ヒトにおいて生物時計の機能不全による生体リズムの障害が以前に考えられていたよりはるかに多くみられることがわかってきた。さらに、交代勤務の増加や時差地域間移動の増加がこうした障害をさらに増加させている。

睡眠相後退症候群、非 24 時間睡眠覚醒症候群は、生物時計の機能障害による慢性的な概日リズム睡眠障害の代表的なものである。国立精神・神経センター睡眠・生体リズム専門外来の調査では、難治性の睡眠障害のうち約半数はこうした生物時計の異常に起因する概日リズム睡眠障害であることがわかった。

このように、国立精神・神経センターでの調査から生体リズムの障害の頻度は非常に高いことが予測されるが、一般病院では診断されぬまま放置されている症例が多いと考えられる。こうした生体リズム障害を示す疾患は、適切な診断・治療が行われないと、様々な身体疾患の原因になるほか、精神的には神経症、うつ病の原因となる。さらに、学業や就労にも大きな障害をきたし、産業事故の原因のひとつとなる。

アメリカでは生体リズム障害によるさまざまな疾患が大きく注目され、生

体リズム研究に対する国家的認識が高まりつつある。生体リズムの基礎的研究として、分子生物学的手法によりマウスなど動物の clock 遺伝子は解明されているが、ヒトの概日リズム障害の遺伝子解析はまだ試みられていない。生物時計に関する研究も動物実験では時計機構や同調機構が解明されつつあるが、ヒトでは制御機構が複雑でありこれを明らかにするための実験系が確立されていない。概日リズム睡眠障害の病態生理に関する研究は、世界的にみても少ない。近年申請者らの研究チームが、概日リズム睡眠障害の同調機構に関する報告を行い、世界的に注目を集めている。

これら基礎的研究の臨床応用に関する研究は少なく、概日リズム睡眠障害の客観的診断法に関する報告はない。治療法に関しては、高照度光照射やメラトニン投与など時間生物学的治療法が有効であったとする報告がなされているが、適応や治療効果などについての検討が十分でなく、治療法は未だ確立されていない。

本研究プロジェクトでは、ヒトの睡眠・生体リズム機構を明かにし、これらの成果をふまえ、概日リズム睡眠障害の臨床に応用することを試みる。研究申請者らは、世界レベルでのヒトの生体リズムの生理学に関する研究、概

日リズム睡眠障害の病態研究および臨床治療研究、生物時計の分子生物学的研究にそれぞれ携わり、多くの研究成果を上げてきた。本研究ではそれぞれの研究を分担し、研究成果をフィードバックすることでこれまでにない画期的診断・治療技術を開発できるものと考えられる。

本研究プロジェクトの目的は、1) ヒトの生物時計と睡眠機構の関連を明らかにし、2) 生体リズム異常の客観的な診断法を開発すること、3) 生体リズム異常の病態生理および病因を明らかにし、これに基づいて 4) ヒトの生物時計機構の特異性をふまえた生体リズム異常の治療法を開発することである。本研究により、生体リズム障害の発症機構が解明され、診断が客観的かつ確実になり、病態に応じた治療法の選択が可能になる。このような目的で結成された本研究プロジェクトは、生体リズム障害に対し、内分泌学及び時間生物学から病態生理を解明し、その睡眠機能を電気生理学及び機能画像解析から明らかにするとともに、遺伝的素因について最新の分子生物学的手法を用いて明らかにし、これらに対する根本治療を開発するという、それぞれの課題そのものが世界に類をみない独創的なものである。また、こうした様々な専門分野が有機的に結合し、ひとつ

の疾患を包括的に研究するというプロジェクトは脳科学研究として極めてユニークであると考えられる。

平成 9 年度は、それぞれの分担者が研究に着手し、着々と成果が上がっている。本研究プロジェクトの基盤的技術として、超短時間睡眠・覚醒スケジュール法によるヒトのホルモンリズムと睡眠・覚醒リズムの同時測定技術が開発された。概日リズム睡眠障害患者の遺伝子解析では、遺伝子測定法の開発と少数例でメラトニン受容体遺伝子の異常がリズム障害患者の一部にみつかった。正常者および概日リズム睡眠障害患者の睡眠中の Positron CT を用いた画像解析では、正常者における実験を終え、現在データを解析中である。メラトニン投与方法については、これまでの不確実な投与方法の問題点を臨床的に検討することで、夜間の 3 分割投与方法を開発し、これにより治療効果が向上することを発見した。

平成 10 年度は、以下の点についてを明らかにした。1) 病態研究として、健常者および生体リズム異常患者に超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を適用し、深部体温リズム・ホルモンリズムと睡眠・覚醒リズムの相互関係を解析した。2) 診断法開発研究として、生体リズム異常の客観的診断法開発を目的として PET を用いて健常者の睡

眠中の神経回路網の解析を行った。

3) 病因解析研究として、健常者のメラトニン受容体遺伝子を解析した。

4) 治療法開発研究として、生体リズム異常患者に対する 8000 ルクス以上の高照度光照射とメラトニン投与の治療反応性の解析を行った。

## B. 本年度分担研究成果概要

### 1. 概日リズム睡眠障害に対するメラトニンの臨床応用

臨床時間生物学の発展に伴い、生体リズムの異常に基づく一群が概日リズム睡眠障害として明らかになってきた。これらの患者は、睡眠相が通常の生活に合わないために社会生活に支障をきたす。しかし概日リズム睡眠障害の症状や実態、また治療法などにおいて不明な点が多いため、これらの患者が放置されている可能性もある。本研究では、これら概日リズム睡眠障害の臨床特徴を明らかにするとともに治療法を確立するために検討を行った。

概日リズム睡眠障害の臨床的特徴として抑うつ状態が比較的高い割合で認められることが分かった。また社会的困難度は、DSPS よりも non-24 のほうが困難度が高いということが明らかになった。

概日リズム睡眠障害の治療としては、時間生物学的治療法が用いられるが、

そのなかでもメラトニン治療が現実的には有用であると考えられた。投与方法としては、0.9~3mg 程度の低用量のメラトニンを分割投与する方法がよいと考えられた。分割投与することにより有効血中濃度を長時間保ち、投与時刻による治療反応性の問題をなくすことが出来ること、低用量のため早い時刻に服用しても眠気をきたさないこと、などがこの理由として考えられた。

概日リズム睡眠障害患者 46 名（睡眠相後退症候群 30 例、非 24 時間睡眠覚醒症候群 16 例）に対し、メラトニンを 3 分割投与方法（平均的入眠時刻の 5 時間前から 2 時間間隔で、0.9~3mg を 3 回に分割して投与する方法）を試みた。DSPS において、メラトニン投与により平均的入眠時刻が 2 時間以上前進したものをやや有効、そのうち朝 9 時までに起床できるようになったものを有効と定義した。その結果、やや有効と判定されたのは、33.3%、有効と判定されたのは 40.0%であった。non-24 においては、メラトニン投与によりフリーランが停止したものをやや有効、そのうち朝 9 時までに起床できるようになったものを有効と定義した。その結果、やや有効と判定されたのは 56.2%、有効と判定されたのは 31.2%であった。概日リズム睡眠障害のなかで、メラトニン治療反応群と非

反応群が存在することが明らかになった。概日リズム睡眠障害の約 40%にメラトニン投与が有効であった。治療反応群の特徴としては、睡眠時間が短いこと、発症年齢が高いことなどであった。

## 2. 生体リズムおよび睡眠・覚醒リズムの測定法開発に関する研究

ヒトの概日リズムは光によって変化することが知られている。光を浴びた時刻により体温リズムなどの位相が変化する。しかし、より信頼性の高い概日リズムの指標であるメラトニンリズムを用いた検討は無く、睡眠の変化についての検討もなされていない。今回我々は、11 例の健常男性を対象とし、それぞれの対象者に対し光照射を行わない baseline セッションと 5000 lux の光照射を行う光照射セッションの 2 回の実験を行った。実験では 10 分-20 分超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用い、24 時間の断眠後、30 分間を 10 分の睡眠区間と 20 分の覚醒区間に分けた試行を 26 時間繰り返した。各睡眠区間では脳波測定を行った。光照射セッションでは断眠中の各被験者の体温リズムから推測し、様々な時刻に 5 時間 5000 lux の光照射を行った。また、3 日間にわたり 30 分ごとにメラトニン測定のための唾液採取を行った。

これにより、メラトニン及び睡眠・覚醒リズムの光照射による変化を検討した。その結果、メラトニンが分泌開始から 4 時間以内に高照度光を照射すると睡眠とともにメラトニンリズムの次の位相が後退し、4 時間から 8 時間の間に高照度光を照射すると睡眠・メラトニンリズムの次の位相が前進することが明らかになった。

## 3. PET を用いた健常者の睡眠中の神経回路網の解析

超高解像度ポジトロン CT (PET: Positron Emission Tomography) を使用して、健常者の安静時と NREM 睡眠、REM 睡眠などの各睡眠段階における脳内各部位の脳活動を比較検討し、健常者における睡眠時の脳活動や睡眠に関連する神経回路網を明らかにし、睡眠・覚醒リズム障害の病態解明への応用を図ることを目的とした。

超短時間放射性同位元素でラベルされた水を標識薬物とし、PET を使用して、健常被験者の安静時と NREM 睡眠、REM 睡眠などの各睡眠段階それぞれ 90 秒間における局所脳血流データを求めた。被験者には試験前日に全断眠を行わせ、試験当日は 19 時より電極装着、血管確保、マスク装着などの準備を行い、22 時に消灯し、翌朝 8 時まで終夜睡眠ポリグラム記録を行っ



た。PET スキャンは、NREM 睡眠で 4 回、REM 睡眠で 4 回、その後 覚醒させ安静時に 4 回の最大で合計 12 回行った。得られた結果について、**statistical parametric mapping (SPM)** を用いた統計処理を行い、各睡眠段階における局所脳血流と覚醒時の結果との比較検討を行った。

18 例の被験者で試験を行ったが、このうち 13 例 (平均年齢  $21.9 \pm 1.5$  歳) から睡眠時と覚醒時の定量解析による PET 画像を得ることができた。全脳平均血流量については、安静時に比べ徐波睡眠時には有意に脳血流は低下していたが、浅い NREM 睡眠時や REM 睡眠時と安静時とでは差がなかった。局所脳血流については、浅い NREM 睡眠時には、橋、小脳、視床、被殻、帯状回前部で安静時に比べ脳血流は有意に低下したが、徐波睡眠時にはこれらの領域に加え、中脳、視床下部、前脳基底部、尾状核、帯状回後部でも著明な血流低下を示した。皮質領域は、浅い NREM 睡眠時には、中前頭回後部、下前頭回後部、縁上回で左側のみが有意な血流低下を示したが、徐波睡眠時には中心前回、中心後回、側頭葉および後頭葉を除く皮質領域で両側性に血流低下がみられた。REM 睡眠時には、安静時に比べ右側海馬、右側扁桃体および一次視覚野の血流が相対的に増加

したが、両側の前頭前野、頭頂連合野および帯状回後部の血流は低下した。睡眠の発現には脳幹網様体賦活系などの覚醒系の神経機構の機能低下が関与しているが、浅い NREM 睡眠時には中脳網様体の機能はなお保たれていることが示された。さらに、睡眠中の脳の活動低下は一様ではなく、大脳連合野などの高次脳ほど顕著であることが明らかになった。その中でも言語領域ではとくに早期から活動が抑制されたが、これらの脳部位では覚醒時の活動レベルが高いと報告されており、覚醒時に使われたところほど睡眠時には休息が必要であるとの仮説を支持する結果であった。REM 睡眠時には、前頭前野や頭頂連合野などの機能低下が起こるが、右側海馬、右側扁桃体などの辺縁系と一次視覚野の賦活がみられ、これらの所見は REM 睡眠中の夢見体験や記憶活動と関連する可能性が推測された。

#### 4. 概日リズム障害患者のメラトニン受容体遺伝子解析

今年度は、概日リズム障害患者のメラトニン受容体遺伝子に関する変異解析をほぼ終え、見出した複数の変異それぞれが受容体蛋白の機能に及ぼす影響を調べた。

概日リズム障害患者 56 名 (睡眠相後退症候群 34 名、非 24 時間睡眠覚醒症候群

13名、季節性感情障害6名、不規則型睡眠覚醒パターン1名、周期性傾眠症1名、その他1名)、正常コントロール59名より文書による同意を得た上でゲノムDNAを抽出し、メラトニン1A、1B受容体遺伝子の変異をSSCP法及びPCR産物の直接シーケンス法で確認した。1A受容体、1B受容体の双方からアミノ酸置換を伴う核酸配列の変異を2種類ずつ計4種類見出し、それぞれ1A受容体Type変異、Type変異、1B受容体Type変異、Type変異と名付けた。1A受容体Type変異の発現頻度が、正常群では約20名に1名だが、非24時間睡眠覚醒症候群では約4名に1名の割合であることを見出した(フィッシャーの直接確率検定で $P=0.06$ )。また、非24時間睡眠覚醒症候群の1例が1A受容体及び1B受容体の双方に変異を持っていた。

次に、上記の変異を導入した受容体cDNAをそれぞれ発現ベクターに挿入し、培養細胞に発現させて受容体結合実験を行った。1A受容体Type変異では正常型に比べて発現する受容体数が約3分の1に減少し、 $^{125}\text{I}$ メラトニンに対する親和性が増加していた。1B受容体では、正常型、変異を持った受容体共に、 $^{125}\text{I}$ メラトニンに対する親和性はほぼ等しかったが、発現する受容体数は正常型、Type変異、Type変異の順に減少している傾向が認められた。

メラトニン1A受容体Type変異は、

非24時間睡眠覚醒症候群に多く見られ、受容体蛋白の性質も正常型に比べて大きく変化していることから、同症候群の発症に関与している可能性が高いと考えられる。現在変異遺伝子を発現させた培養細胞を用いてcAMPの産生抑制などsignal transductionに関しても変化を生じているか確認中である。また、1A受容体のtype変異に関しては、症例数が少数であることもあり、正常群と疾患群との間に有意差を認めるには至らなかったが、更に多くの症例の中で有意差が認められるか調べているところである。

他の生体時計関連遺伝子についても変異解析が進行中であり、概日リズム障害に関連のある変異が見つければ順次報告していく予定である。

## 5. 概日リズム睡眠障害の病態解明に関する研究

ヒトの内因性の生体リズムは約25時間周期を示す。しかし、光などの同調因子によって24時間の環境変化に生体リズムを同調させていると考えられる。外界の変化に生体リズムが同調できない場合に、睡眠障害・日中の過度の眠気・易疲労感・集中困難などが出現する。これを概日リズム睡眠障害と呼ぶ。この疾患の病態生理については、位相前進反応の障害など主に概日性因子の障害が提唱されているが、結

論は出ていない。また、睡眠の起こり易さなどの恒常性維持の立場からこれらの疾患の病態を検討した報告はない。

今回われわれは、15例の健常人と11例の概日リズム睡眠障害の代表的な疾患である睡眠相後退症候群を対象として、9年度の本研究プロジェクトで開発された超短時間睡眠覚醒スケジュール法を用い、深部体温リズム・ホルモンリズムと睡眠・覚醒リズムの相互関係を解析し、概日リズム睡眠障害の病態生理を検討した。その結果、概日リズム睡眠障害患者では、健常人で認められる断眠の後の回復睡眠が出現しないことが明らかになった。概日リズム睡眠障害の病態生理として、概日性の異常だけではなく、恒常性維持過程にも障害があることが明らかになった。

### C. 今後の展望

本年度は、病態研究として、健常者および生体リズム異常患者に超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を適用し、深部体温リズム・ホルモンリズムと睡眠・覚醒リズムの相互関係を明らかにした。また、診断法開発研究として、生体リズム異常の客観的診断法開発を目的としてPETを用いて健常者の睡眠中の神経回路網の解析を行った。病因解析研究としては、健常者のメラトニン受容体遺伝子を解析した。さらに、

治療法開発研究として、光に対する位相反応を明かにし、メラトニン投与の治療反応性の解析を行った。

次年度においては、本年度に明らかになったヒト生体リズム異常の病態機序をもとにさらに病態解明研究を進めるとともに、これらを応用し診断・治療技術に結びつける必要がある。さらに、治療研究において明らかになった問題点を解決し、得られた基盤的研究成果に基づいて、より実地的な治療技術開発を行うことが重要と考えられる。

**D. 研究発表**

1. 論文発表

大川匡子, 内山 真, 亀井雄一: 睡眠障害の疫学と治療の意義. 臨床精神薬理, 1: 907-911, 1998.

大川匡子, 内山 真: 病的な眠り: 現代病としての睡眠障害. LISA 増刊号, 眠りのバイオロジー (井上昌次郎編集), メディカル・サイエンス, 東京, 1998, 62-71 頁.

大川匡子, 内山 真: 睡眠医学重要性 - 科学技術庁研究班の予備調査の結果から -. Central Nervous System (村崎光邦, 上島国利編集), ライフ・サイエンス, 東京, 1998, 7-13 頁.

金 圭子, 内山 真, 大川匡子: 睡眠障害. 健康と環境 14: 44-49, 1999.

Okawa, M., Uchiyama, M., Ozaki, S., Shibui, K., Kamei, Y., Hayakawa, T., Urata, J.: Melatonin treatment for circadian rhythm sleep disorders. Psychiatry Clin Neurosci, 52: 134-136, 1998.

Okawa, M., Uchiyama, M., Ozaki, S., Shibui, K., Ichikawa, H. : Circadian rhythm sleep disorders in

adolescents: Clinical trials of combined treatments based on chronobiology. Psychiatry Clin Neurosci, 52: 483-490, 1998.

Kubota, T., Uchiyama, M., Hirokawa, G., Ozaki, S., Hayasi, M., Okawa, M. : Effects of evening light on body temperature. Psychiatry Clin Neurosci, 52: 124-125, 1998.

Shibui, K., Okawa, M., Uchiyama, M., Ozaki, S., Kamei, Y., Hayakawa, T., Urata, J. : Continuous measurement of temperature in non-24 hour sleep-wake syndrome. Psychiatry Clin Neurosci, 52: 112-114, 1998.

Shibui, K., Uchiyama, M., Iwata, H., Ozaki, S., Takahashi, K., Okawa, M. : Periodic fatigue symptoms due to desynchronization in a patients with non-24-h sleep-wake syndrome. Psychiatry Clin Neurosci, 52: 477-481, 1998.

Shibui, K., Uchiyama, M., Okawa, M. : Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome. J Biol Rhythm, 14: 72-76, 1999.

内山 真, 大川匡子, 渋井佳代, 金 圭子, 工藤吉尚, 亀井雄一, 早川達郎, 浦田重治郎: 概日リズム睡眠障害の病態. 脳と精神の医学, 9 : 93-102, 1998.

内山 真: ナルコレプシー. こころの健康百科 (大塚俊男, 上林靖子, 福井進, 丸山 晋編集), 弘文社, 東京, 1998, 333-336 頁.

内山 真: 睡眠障害. 臨床精神医学講座 17 リエゾン精神医学・精神科救急医療 (黒澤 尚, 山脇成人編集), 中山書店, 東京, 1998, 80-87 頁.

内山 真: 不眠を訴える患者. 精神科ケースライブラリー VIII コンサルテーション・リエゾン精神医療 (山脇成人専門編集), 中山書店, 東京, 1998, 50-61 頁.

内山 真, 大川匡子: 高齢者: 睡眠薬と抗不安薬の使い方の実際. 臨床と研究 76: 312-317, 1999.

内山 真, 中島 亨, 大川匡子: 睡眠障害研究をめぐって. 精神医学年報 1998-'99 (松下正明, 樋口輝彦, 田邊敬貴, 広瀬徹也, 丹羽真一, 中安信夫編集). 先端医学社, 東京, 1998, 190-

199 頁.

渋井佳代, 内山 真: メラトニンによる睡眠障害治療. 治療 81: 1131-1136, 1999.

Uchiyama, M., Ishibashi, K., Enomoto, T., Nakajima, T., Sibui, K., Hirokawa, G., Okawa, M. : Twenty-four hour profiles of four hormones under constant routine. Psychiatry Clin Neurosci, 52: 117-119, 1998.

Nakajima, T., Uchiyama, M., Enomoto, T., Sibui, K., Ishibashi, K., Kanno, O., Okawa, M. : Human time production under constant routine. Psychiatry Clin Neurosci, 52: 116-117, 1998.

Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Watanabe T, Takayama Y, Uema T, Horikoshi S, Ogawa K, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Nishikawa M, Uchida S, Nakajima T, Hiroki M, Takahashi K: Regional cerebral blood flow during human sleep assessed by high-resolution PET. Excerpta Medica International Congress Series. In Koga Y, Nagata

K and Hirata K (eds)Amsterdam:  
Elsevier Science, pp 297-302 (1998).

海老澤尚、梶村尚史、内山真、加藤昌明、関本正規、渡辺剛、池田正明、上土井貴子、杉下真理子、亀井雄一、金圭子、渋井佳代、工藤吉尚、大川匡子、高橋清久、山内俊雄 (1999) 概日リズム障害を呈する疾患における生体時計関連遺伝子の変異の解析、精神薬療基金研究年報、第30集 (印刷中)

海老澤尚、梶村尚史、内山真、加藤昌明、関本正規、渡辺剛、池田正明、上土井貴子、杉下真理子、亀井雄一、金圭子、渋井佳代、工藤吉尚、大川匡子、高橋清久、山内俊雄 (1998) リズム障害疾患におけるメラトニン受容体遺伝子の変異の解析、精神薬療基金研究年報、第29集、245-251

海老澤尚、メラトニン受容体、(1999) 「生物時計の分子生物学」海老原史樹文他編、シュプリンガー・フェアラーク東京

亀井雄一、内山真 (分担執筆) : 睡眠相後退症候群 不眠症と睡眠障害 診療新社、大阪、1999.

亀井雄一、内山真、大川匡子 : 睡眠相

後退症候群 臨床精神医学、26 : 315-322.1997.

亀井雄一、大川匡子 : わが国の睡眠障害 臨床と薬物治療、17 (3) : 218-221.1998.

亀井雄一、早川達郎、田中邦明 : 更年期と睡眠障害 治療学、11 : 47-50.1998.

亀井雄一、榎本哲郎、秋山幸長、内山真、大川匡子、浦田重治郎 : 高照度光療法が有効であった非季節性うつ病の1例 医療、10 : 614-617.1998.

Y. Kamei, S. Shirakawa, M. Tomiyama, T. Hayakawa, T. Kimura, J. Urata. : Sleep disturbances in menopausal syndrome (preliminary study). *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 51:S56. 1997.

Yuichi Kamei, Jujiro Urata, Makoto Uchiyama, Tatsuro Hayakawa, Shigeru Ozaki, Kayo Shibui and Masako Okawa : Clinical characteristics of sleep-wake rhythm disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 52 : 234-235.1998.

Kudo, Y., Uchiyama, M., Okawa, M., Shibui, K., Kamei, Y., Hayakawa, T., Kim, K., Ishibashi, K.: Correlation of circadian sleep propensity rhythm with hormonal, temperature rhythms and sleep habit. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53 (in press).

## 2. 学会発表

大川匡子, 内山 真, 渋井佳代, 亀井雄一, 早川達郎, 浦田重治郎, 金 圭子, 工藤吉尚: 概日リズム睡眠障害へのメラトニン投与法. 第 20 回日本生物学的精神医学会, 1998, 福岡.

大川匡子, 内山 真, 渋井佳代, 亀井雄一, 早川達郎, 浦田重治郎, 金 圭子, 工藤吉尚: 概日リズム睡眠障害のメラトニン治療. 第 23 回日本睡眠学会定期学術集会, 1998 6 月, 秋田.

矢崎美香子, 白川修一郎, 大川匡子, 高橋清久: 概日リズム睡眠障害の発症率に関する全国調査結果. 第 23 回日本睡眠学会定期学術集会, 1998 6 月, 秋田.

金 圭子, 内山 真, 大川匡子, 土井由利子, 大井田 隆, 簗輪真澄, 荻原

隆二: 成人における睡眠障害の訴えと生活習慣との関連. 第 23 回日本睡眠学会定期学術集会, 1998 6 月, 秋田.

渋井佳代, 内山 真, 大川匡子, 亀井雄一, 早川達郎, 工藤吉尚, 金 圭子, 赤松達也, 太田克也, 石橋健一: 女性の月経周期に伴う sleep propensity の変動. 第 23 回日本睡眠学会定期学術集会, 1998 6 月, 秋田.

内山 真, 大川匡子, 渋井佳代, 金 圭子, 工藤吉尚, 亀井雄一, 早川達郎, 浦田重治郎: 睡眠相後退症候群における睡眠制御について. 第 20 回日本生物学的精神医学会, 1998, 福岡. (第 20 回日本生物学的精神医学会抄録集: 114, 1998.)

内山 真, 大川匡子, 渋井佳代, 金 圭子, 工藤吉尚, 早川達郎, 亀井雄一, 浦田重治郎: 概日リズム睡眠障害の sleep propensity とメラトニンリズム. 第 23 回日本睡眠学会定期学術集会, 1998 6 月, 秋田.

金 圭子, 内山 真, 大川匡子, 土井由利子, 大井田 隆, 簗輪真澄, 荻原隆二: 成人における睡眠障害の訴えと生活習慣との関連. 第 23 回日本睡眠学会定期学術集会, 1998 6 月, 秋田.

Kajimura N, Kato M, Sekimoto M,  
Watanabe T, Takahashi K,  
Takayama Y, Uema T, Horikoshi S,  
Ogawa K, Matsuda H, Uchiyama M,  
Okawa M, Nishikawa M, Uchida S,  
Nakajima T: Regional blood flow  
during sleep in normal humans  
assessed by high-resolution  
positron emission tomography  
(Symposium 7: Sleep and Brain  
Structure) Pan-Pacific  
Conference on Brain Topography,  
Urayasu, 4.2, 1997.

梶村尚史: 厚生省精神・神経疾患研究  
委託費 精神疾患関連班 第 7 回合同  
シンポジウム 「睡眠・覚醒調節機構  
研究の最前線 - 分子生物学から臨床  
まで - 」PET 画像解析からみた睡眠・  
覚醒機構 東京 12.17, 1997.

梶村尚史、加藤昌明、関本正規、渡辺  
剛、内山 真、内田 直、中島 亨、高  
山 豊、上間 武、堀越 悟、小川賢  
一、西川將巳、廣木昌彦、工藤吉尚、  
松田博史、大川匡子、高橋清久: ポジ  
トロン CT 画像解析からみた NREM 睡  
眠機構 第 22 回日本睡眠学会学術集  
会 秋田 6.4, 1998.

内山 真、中島 亨、工藤吉尚、高山  
豊、上間 武、梶村尚史、内田 直、  
加藤昌明、関本正規、渡辺 剛、堀越  
悟、小川賢一、西川將巳、廣木昌彦、  
松田博史、大川匡子、高橋清久: ポジ  
トロン CT 画像解析による REM 睡眠  
中の脳活動 第 22 回日本睡眠学会学  
術集会 秋田 6.4, 1998.

内田 直、内山 真、梶村尚史、高山  
豊、加藤昌明、関本正規、渡辺 剛、中  
島 亨、上間 武、堀越 悟、西川將  
巳、廣木昌彦、小川賢一、平井伸英、  
工藤吉尚、松田博史、高橋清久、大川  
匡子: ヒト睡眠中の脳波周波数分析と  
ポジトロン CT による局所脳血流との  
関係 第 22 回日本睡眠学会学術集会  
秋田 6.5, 1998.

中島 亨、内山 真、梶村尚史、加藤  
昌明、関本正規、渡辺 剛、工藤吉尚、  
内田 直、高山 豊、上間 武、堀越  
悟、小川賢一、西川將巳、廣木昌彦、  
松田博史、大川匡子、高橋清久: ポジ  
トロン CT 画像解析からみた REM 睡  
眠時の脳内眼球運動調節部位 第 22  
回日本睡眠学会学術集会 秋田 6.5,  
1998.

Takahashi K, Kajimura N, Kato M,  
Sekimoto M, Watanabe T,



Takayama Y, Uema T, Horikoshi S, Ogawa K, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Nishikawa M, Uchida S, Nakajima T, Hiroki M: Neural correlates and brain functions during sleep in normal humans assessed by high-resolution positron emission tomography. 21th Congress of the Collegium Internationale NeuroPsychopharmacologicum, Glasgow, 7.15, 1998.

Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Watanabe T, Uchiyama M, Uchida S, Nakajima T, Takayama Y, Uema T, Horikoshi S, Ogawa K, Nishikawa M, Hiroki M, Kudo Y, Matsuda H, Okawa M, Takahashi K: Neural correlates and brain functions during human NREM sleep assessed by high-resolution PET. 14th European Congress on Sleep Research, Madrid, 9.12, 1998.

梶村尚史: シンポジウム 「睡眠研究と画像解析」PET 画像解析と睡眠 第28回日本脳波・筋電図学会学術集大会 神戸 11.11, 1998.

梶村尚史: シンポジウム 「睡眠と夢の最新医学」PET で見る睡眠時の脳活動

第1回睡眠シンポジウム 東京 3.20, 1999.

海老澤尚、(1998) リズム障害への分子時間生物学的アプローチ、第5回日本時間生物学会学術大会シンポジウム 「時間生物学の医学・医療への応用」

海老澤尚、(1998) 睡眠覚醒リズム障害と遺伝子変異、第21回日本神経科学・第41回日本神経化学合同大会シンポジウム 「精神疾患の分子メカニズム」

海老澤尚 (1998) 概日リズム障害と遺伝子変異、平成10年度厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告会

海老澤尚、梶村尚史、内山真、加籾昌明、関本正規、渡辺剛、池田正明、上土井貴子、杉下真理子、亀井雄一、金圭子、渋井佳代、工藤吉尚、大川匡子、高橋清久、山内俊雄、(1998) リズム障害疾患におけるメラトニン1A、1B 受容体遺伝子の変異の解析、第20回日本生物学的精神医学会

海老澤尚、梶村尚史、池田正明、上土井貴子、杉下真理子、加籾昌明、関本正規、渡辺剛、高橋清久、山内俊雄、(1997) リズム障害疾患におけるメラ

トニン受容体遺伝子の変異の解析、第  
4回日本時間生物学会学術大会

海老澤尚 (1997) 概日リズム障害を  
伴う疾患の遺伝子解析、平成9年度厚  
生省精神・神経疾患研究委託費研究報  
告会

亀井雄一、浦田重治郎、内山 真、早  
川達郎、尾崎 茂、渋谷佳代、大川匡  
子：睡眠障害専門外来からみた概日リ  
ズム睡眠障害の臨床的特徴とその治療  
第20回生物学的精神医学会、1998、  
3. 北九州

亀井雄一：研究病院・睡眠障害専門外  
来の立場から（ワークショップ）第  
23回日本睡眠学会、1998. 6. 秋田

亀井雄一、浦田重治郎、内山 真、早  
川達郎、尾崎 茂、渋谷佳代、大川匡  
子：睡眠障害専門外来からみた概日リ  
ズム睡眠障害の臨床的特徴とその治療。  
第20回日本生物学的精神医学会、1998、  
福岡。

早川達郎、渋谷佳代、亀井雄一、浦田  
重治郎、内山 真、大川匡子：非24時  
間睡眠・覚醒症候群における暗条件下  
メラトニンリズムと睡眠・覚醒リズム。  
第20回日本生物学的精神医学会、1998、

福岡。

工藤吉尚、内山 真、大川匡子、渋谷  
佳代、亀井雄一、早川達郎、石橋健一、  
金 圭子：健常成人の sleep  
propensity とメラトニンリズム。第  
20回日本生物学的精神医学会、1998、  
福岡。

工藤吉尚、内山 真、大川匡子、渋谷  
佳代、亀井雄一、早川達郎、石橋健一、  
金 圭子：健常人における眠気の日内  
変動とメラトニンリズムの関係。第23  
回日本睡眠学会定期学術集会、1998 6  
月、秋田。

# 分担研究報告書

## 概日リズム睡眠障害に対するメラトニンの臨床応用

分担研究者 大川匡子

研究協力者 渋井佳代、金 圭子、工藤吉尚

国立精神・神経センター精神保健研究所、精神生理部

### 研究要旨

臨床時間生物学の発展に伴い、生体リズムの異常に基づく一群が概日リズム睡眠障害として明らかになってきた。これらの患者は、睡眠相が通常の生活に合わないために社会生活に支障をきたす。しかし概日リズム睡眠障害の症状や実態、また治療法などにおいて不明な点が多いため、これらの患者が放置されている可能性もある。本研究では、これら概日リズム睡眠障害の臨床特徴を明らかにするとともに治療法を確立するために検討を行った。

概日リズム睡眠障害の臨床的特徴として抑うつ状態が比較的高い割合で認められることが分かった。また社会的困難度は、DSPS よりも non-24 のほうが困難度が高いということが明らかになった。

概日リズム睡眠障害の治療としては、時間生物学的治療法が用いられるが、そのなかでもメラトニン治療が現実的には有用であると考えられた。投与方法としては、0.9～3mg 程度の低用量のメラトニンを分割投与する方法がよいと考えられた。分割投与することにより有効血中濃度を長時間保ち、投与時刻による治療反応性の問題をなくすことが出来ること、低用量のため早い時刻に服用しても眠気をきたさないこと、などがこの理由として考えられた。

概日リズム睡眠障害のなかで、メラトニン治療反応群と非反応群が存在することが明らかになり、治療反応群は概日リズム睡眠障害の約 40%と比較的多く認められた。治療反応群の特徴としては、睡眠時間が短いこと、発症年齢が高いことなどであった。

### A. 研究目的

概日リズム（サーカディアンリズム）は、人間をはじめとする生物において、行動・睡眠・自律神経機能・内分泌など様々な生体機能が約 1 日を周期として変

動する現象をさす。この変動は生体時計により生み出されると考えられている。時刻を知る手がかりが全く得られない隔離実験室などの環境下で生活させても、睡眠・覚醒や体温のリズムは約 24 時間