

は判然としない。従って我々の研究は、概日リズム障害の原因の特定や新しい診断法の確立のみならず、生理的条件下でメラトニンの果たす役割を探り出すことにも繋がると思われる。

今回 1A・1B 受容体の双方に変異を持つ非 24 時間睡眠覚醒症候群の一例が見出されている。1A 受容体と 1B 受容体が相補的に働いていることを考えると、当該症例に関してはこの変異の組合せが発症原因となっている可能性がある。

また、非 24 時間睡眠覚醒症候群 13 名のうち実に 3 名がメラトニン 1A 受容体遺伝子に同じ変異 (Type 変異) を持っていた。その変異は培養細胞での受容体蛋白の発現量を低下させ、メラトニンとの親和性が高まるなど、受容体の機能に変化をもたらす。従って、1A 受容体 Type

変異は、メラトニンを介した概日リズムのフィードバック制御に異常を引き起こし、非 24 時間睡眠覚醒症候群の発症に関与している可能性が高い。一方、正常群の中にも頻度は少ないが 1A 受容体 Type 変異を持つ人が存在することは、この変異が遺伝要因の一つ (risk factor) として働いており、発症には他の遺伝・環境因も関与していることを示唆している。また、今回変異が見出されたのは概日リズム障害患者のごく一部に

過ぎない。これは「概日リズム障害」、あるいは「非 24 時間睡眠覚醒症候群」と診断されている患者群の中に複数の原因によるものが存在する (heterogenous な疾患である) ことを示唆していると思われる。

概日リズムは藍色細菌など下等生物からヒトを含む高等動物まで認められる、進化の過程で強く保存されてきた生体機構であり、人工的に遺伝子変異を生じさせて拾い出されたリズム障害を持つショウジョウバエでは、その多くが *period* 遺伝子の変異に原因が求められるところから、概日リズム形成に関わる遺伝子の数は限られていると考えられている。ヒトなどの高等動物では、*period* 遺伝子が 3 つのサブタイプに分かれるなど、ショウジョウバエに比べて機構は複雑になっているものの、やはり概日リズム形成・調節に直接関与する遺伝子の数は多くないと考えられる。従って我々がメラトニン受容体遺伝子の変異を見出したように、一つ一つの生体時計関連遺伝子に関して変異の有無を調べあげていくことが、物理的に可能である。現在までに概日リズム形成に関わる遺伝子は次々に単離されており、それら遺伝子の変異を順次解析していくことで、概日リズム障害に対すると遺伝子変異の関与の全体像を把握す

ることができよう。生体時計関連遺伝子はそのひとつ一つの役割が明らかになりつつあるので、変異が見つければ、それぞれが概日リズム障害に結びつくメカニズムも用意に推測でき、変異を持つトランスジェニックマウスを作製して実際に概日リズムに生じる変化について調べることができる。これら一連の研究により、概日リズム障害という、精神科疾患の中では比較的診断が明確であり、原因遺伝子の数が限られている疾患群の遺伝子変異の全貌を明らかにすることができれば、同様に *heterogenous* で複数の遺伝子が関与すると考えられる、分裂病や躁うつ病など、更に複雑な精神疾患の解析の進め方について戦略を立てる際のモデルケースとしても役立つと考えられる。

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、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確認中である。変異を持つ受容体がメラトニンへの結合能だけでなく、*signal transduction* (cAMP の抑制作用) にも変化を生じているかも現在調べているところである。同時に、*per* 遺伝子など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。これら生体時計関連遺伝子の変異と疾患発症との間の因果関係が明らかになれば、概日リズム障害の疾患分類が変わるのみならず、病因に基づいた新しい治療法の開発が可能となる。

E. 結論

56 名の概日リズム障害患者及び 59 名の正常群についてメラトニン受容体遺伝子を解析し、非 24 時間睡眠覚醒症候群発症の原因の一つと思われる変異を見出した。今後はこの変異を持つ受容体の機能解析を更に進めて疾患発症の機構に迫るほか、他の生体時計関連遺伝子などについても解析を続ける。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

3. 分担執筆

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

分担研究報告書

概日リズム睡眠障害の病態解明に関する研究

分担研究者 亀井雄一 国立精神・神経センター国府台病院精神科 医員

研究要旨

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 (circadian rhythm sleep disorders) 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、健常人と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、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せず、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。

A. 研究目的

地球上のあらゆる生物は、季節や昼夜による環境変化に適応して行動している。これは生体内部に時計機構を持っているためである。約 24 時間の概日リズムを刻む生体内の時計機構を生物時計とよぶ。生物時計は、地球の明暗周期を時刻の手がかりとすることで

日長時間を感じ、この情報により季節変化を知る機能を合わせ持つ。ヒトにおいて、体温やホルモン分泌の日内変動は、生物時計に支配される概日リズムを示す。この概日リズムが、自然や社会の 24 時間サイクルへの反応ではなく、内因性の自律振動体すなわち生物時計に駆動されたリズムであるこ

とは、照度、温度、湿度などの環境因子を一定に保った条件（恒常条件）の下で測定すると、生体は 24 時間とはわずかに異なる周期のリズムを示すことから明らかである。恒常条件下で示される個体固有の周期のリズムをフリーランリズムと呼ぶ。ヒトではこれが約 25 時間と実際の 1 日より長い。このフリーランリズムを 24 時間の環境変化に同調させている同調因子の最も強力なものは光である。深部体温が最低点から上昇に転じる朝にあたる時間帯に高照度光を照射すると次の概日周期が短縮して入眠のタイミングが早まる。ヒトでは、朝に光を浴びることにより毎日 1 時間の位相前進を行って、24 時間の環境変化に同調させているものと考えられる。また、他者との接触などの社会的要因も重要な役割を果たすと考えられている。

このように近年時間生物学が発展したことによって、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とが分かってきた。これらは睡眠・覚醒リズム障害などとも呼ばれていたが、1990 年に睡眠障害国際分類（The International Classification of Sleep Disorders :

ICSD）¹⁾ が発表されてからは、概日リズム睡眠障害（circadian rhythm sleep disorders）という用語が国際的に広く用いられるようになった。概日リズム睡眠障害には、夜勤や時差地域への急速な移動など生体時計に逆らった行動様式による外因性の症候群（時差症候群、交代制睡眠障害）と個体の生体時計自身の機能不全により、睡眠と覚醒スケジュールが社会的に望ましい時間帯から慢性的にずれてしまう症候群（睡眠相後退症候群、非 24 時間型睡眠覚醒症候群など）がある。これら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。本研究では、健常者および概日リズム睡眠障害患者に対し、超短時間睡眠・覚醒スケジュールを適応し、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、概日リズム睡眠障害の病態生理を新しい立場から検討する。

B. 研究方法

1) 対象（表 1）

表1 対象

	DSPS (n=11)		Control (n=15)		t-test
	Mean	SE	Mean	SE	p
Age	27.9	2.3	24.1	1.2	ns
Sex (m/f)	8/3		8/7		ns
Habitual sleep					
Onset time (h)	05:42	00:50	00:41	00:10	<.0001
Offset time (h)	14:40	00:53	07:33	00:12	<.0001
Length (h)	08:58	00:17	06:54	00:11	<.0001

対象は、性別・年齢をマッチさせた睡眠相後退症候群（Delayed Sleep Phase Syndrome : DSPPS）患者 11 名と健常者 15 名である。DSPPS 患者 11 名の内訳は、男性 8 名、女性 3 名で、平均年齢は 27.9±2.3 歳である。患者は、睡眠相の後退以外は精神神経疾患を有さず、血液生化学的検査および神経学的検査に異常を認めない。飲酒習慣もなく、薬物療法も受けていない。診断は ICS D の診断基準に基づいて診断された。携帯型活動量測定装置（アクチグラフ、AMI 社製）で活動量と、携帯型体温測定装置（光電メディカル製、精度 0.01℃）で深部体温を測定し、最低 2 週間は睡眠相と最低体温出現時刻が遅れていることを確かめた。15 名の健常者の内訳は、男性 8 名、女性 7 名で、平均年齢 24.1±1.2 歳である。健常者も、精神神経疾患を有さず、血液生化学的検査および神経学的検査にて異常を認めない。また、最低 2 週間の睡眠日誌とアクチグラフから規則正

しい睡眠習慣を持っていることを確認した。なお、女性の場合は月経周期の卵胞期に検査を施行した。検査に先立ち、本研究の目的と意義を十分に説明し、苦痛を感じた場合はどのような場合でも検査を中止し得ることを確認した上で、文書にて同意を得た。また、本研究は国立精神・神経センター国府台地区の倫理委員会の承認を得ている。

2) 方法

検査施行 1 週間前から、被検者に通常の睡眠覚醒スケジュールで過ごすように教示し、アクチグラフを装着させた。睡眠日誌とアクチグラフの結果から、被検者の習慣的入眠時刻と起床時刻を決定した。実験日は通常起床する時刻に起床させ、その後は眠らないように指示して通常の入眠時刻の 5 時間前に実験室に集合させた。実験第 2 日目の通常の起床時刻まで眠らずに室内照明下 (< 50 lux) で安静に過ごさせた (24 時間断眠)。その後から、超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を実施した。30 分を 1 サイクルとし、20 分の坐位での覚醒とシールドルーム内での安静臥床に分け、連続 26 時間施行した。安静臥床中は脳波 (C3-A2・O1-A2)、水平および垂直眼球運動、オトガイ筋筋電図、心電図を記録した。同時に 1 時間毎に血中メラトニン測定

のために無痛的に採血を行った。採取した血液は直ちに遠心し、血清を-21℃で凍結保存した。血中メラトニン、ブルマン社のキットを用いて radio-immunoassay 法を用いて測定した。メラトニン分泌開始時刻は、血中メラトニンのピーク値の 1/2 を越えた時刻と定義した。検査中照明は、覚醒中は 10 lux 以下、シールドルーム内は 1 lux 以下の暗条件とした。実験室内の室温は一定、食事・水分は 2 時間毎に一定量与え、食事による影響をさけた。得られた記録から、Rechtchaffenn and Kales の国際判定基準にのっとり視察的に判定し、各睡眠変数をもとめた。睡眠段階 2、3、4、レムの合計をもって 30 分間の睡眠傾向 (sleep propensity : SP) とした。夜間の睡眠開始点を求めるため、一日の最低を示した SP が上昇を開始し 10 分間の睡眠区間のうち 5 分以上眠れた施行が 3 回以上続いた時点を睡眠傾向 (SP) の夜間立ち上がり時刻 (sleep propensity onset : SPO) とした。

C. 研究結果

1) 習慣的睡眠に関する変数 (表 1)

習慣的な睡眠覚醒スケジュールにおける健常者の入眠開始時刻が 00 時 41 分であるのに対し、DSPS では 05 時 42 分と 5 時間 1 分も遅かった。また、健

常者の起床時刻が 07 時 33 分であったのに対し DSPS では 14 時 40 分と 7 時間 7 分も遅かった。平均睡眠時間は、健常者が 6 時間 54 分であったのに対し、DSPS では 8 時間 58 分と有意に長かった。

2) リズム位相に関する変数 (表 2)

表 2 生体リズム位相に関する変数

	DSPS (n=11)		Control (n=15)		t-test p
	Mean	SE	Mean	SE	
Melatonin					
Onset time (h)	05:03	00:58	23:02	00:18	<.0001
Peak (pg/ml)	51.4	11.8	61.9	5.7	ns
Sleep propensity					
<i>Onset time</i>					
Time of day (h)	06:16	00:58	22:42	00:27	<.0001
Circadian time (h)	15:18	00:33	13:42	00:16	.007
<i>Peak time</i>					
Time of day (h)	09:59	01:02	03:51	00:22	<.0001
Circadian time (h)	18:53	00:26	18:51	00:16	ns

次に、生体リズムの位相に関する変数を比較した結果を示す。メラトニン分泌開始時刻は、健常者が 23 時 02 分であったのに対し、DSPS では 05 時 03 分と 6 時間 1 分も遅かった。メラトニンのピーク値は、健常者で 61.9pg/ml、DSPS で 51.4pg/ml と有意な変化はなかった。メラトニン分泌開始時刻から入眠開始時刻までの時間は、健常者と DSPS では変化なかったが、メラトニン分泌開始時刻から起床時刻までの時間は DSPS の方が 1 時間 6 分長かった。SPO は、健常者では 22 時 42 分であったのに対し、DSPS では 06 時 16

分と7時間34分も遅れていた。

3) 睡眠傾向 (SP) の分布 (図1)

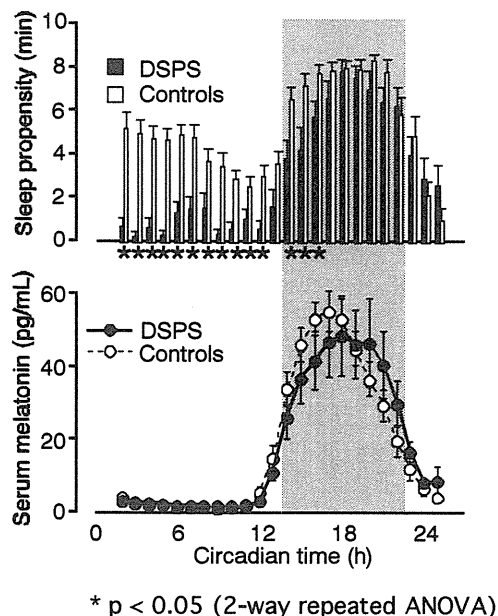


図1 睡眠傾向 (SP) の時間分布

時間的な分布を比較検討するため、健常者とDSPTSで生体リズム位相を合わせてから行った。すなわち、サーカディアンタイム (circadian time : CT) をメラトニン分泌開始時刻で合わせ、これをCT14とした。CT2~CT12およびCT14~CT16では、健常者に比べ、DSPTSで睡眠傾向 (SP) は有意に低かった。メラトニン分泌の分布については、健常者とDSPTSでは有意な変化は認められなかった。

次に、睡眠傾向 (SP) の分布について比較検討した結果を示す。これは、時間的な分布を比較検討するため、健常者とDSPTSで生体リズム位相を合わ

せてから行った。すなわち、サーカディアンタイム (circadian time : CT) をメラトニン分泌開始時刻で合わせ、これをCT14とした。その結果、CT2~CT12およびCT14~CT16では、健常者に比べ、DSPTSで睡眠傾向 (SP) は有意に低いという結果であった。メラトニン分泌の分布については、健常者とDSPTSでは有意な変化は認められなかった。

D. 考察

近年、不眠症や過眠症に含まれていた睡眠・覚醒障害のなかから、生体リズム機構の機能不全が関係していると考えられる病態が次第に明らかにされ、概日リズム睡眠障害と呼ばれるようになった。しかし、その病態は依然として不明な点が多い。本研究では、概日リズム睡眠障害の病態を解明するために、超短時間睡眠・覚醒スケジュールを用いて深部体温リズム・ホルモンリズムと睡眠・覚醒リズムの相互関係を解析、検討した。

DSPTS や非24時間睡眠覚醒症候群 (Non-24-hour Sleep Wake Syndrome : Non-24) などの概日リズム睡眠障害の本質的な特徴は、睡眠相を前進させることが出来ない点にある。全盲患者でNon-24が報告されていることから²⁾、外界の明暗周期につ

いての情報が得られない場合、こうした障害が起こることが考えられる。しかし、全盲の視覚障害者すべてに概日リズムの障害がみられるわけではない。メラトニンの光抑制反応を用いて調べると、全盲であってもメラトニンの光抑制反応が保たれている症例があり、こうした症例では概日リズムの障害がみられない³⁾。一方、メラトニンの光抑制反応が起こらないものでは概日リズムの障害が多くみられることがわかった。これらの結果から、一部の視覚障害患者では網膜から視床下部への経路が障害されており、こうした症例では Non-24 がみられるものと考えられる。視覚障害がなくとも、光抑制反応が低下していることを示す研究がある。McArthur ら⁴⁾ はメラトニン分泌抑制の結果から、Non-24 の患者で光の感受性が低下していたことを示した。Hasimoto ら⁵⁾ は、メラトニンのリズムがフリーランしている視覚障害のない患者では、メラトニンの光抑制反応が低下していることを示した。これらは、Non-24 において生物時計の光感受性が低下している可能性が有ることを示している。

また、Czeisler ら⁶⁾ は概日リズム睡眠障害の病態について、位相前進反応をおこす能力が低下しているのではないかと考えた。健常者では、本来 24 時間より長い生物時計の周期を、毎朝光などの同調因子により位相を前進さ

せて 24 時間の外部環境に適応している。しかし、この位相前進反応を起こすことが可能な時間帯は限られている。すなわち位相反応の前進部分に光を浴びないと前進させることは不可能である。睡眠相後退症候群患者では位相反応曲線の前進反応部分が極めて狭く、同調しうる周期が 24 時間以上に限定されているため、一度遅れると概日リズムの位相を前進させることが出来ないという。この仮説は睡眠相後退症候群の病態を説明するのに都合がよいが、これを実証した報告はいまだない。

Ozaki ら⁷⁾ は、7名の睡眠相後退症候群患者の深部体温を後退したままのスケジュールで1週間連続記録し、これを通常の社会的スケジュールで生活している正常対照者(9例)と比較検討した。睡眠相後退症候群患者では、入眠時刻および深部体温の最低体温出現時刻とも正常対照者に比べ遅れていた。しかし、睡眠の位相と体温について検討すると睡眠相後退症候群で睡眠相のより早い時刻に最低体温が出現しており、最低体温出現時刻から起床までの時間が正常者に比べて有意に延長していた。光に対する位相反応曲線の位相前進部分は最低体温出現時刻の直後にあると考えられている。したがって、睡眠相後退症候群で最低体温出現時刻から起床までの時間が長いという

ことは、有効な位相前進反応を起こすことのできる時間帯が睡眠によっておわれ実質的暗期が長くなるため、光を浴びる機会を逸していると考えることができる。このため、ひとたび何かのきっかけで睡眠相が遅れてしまうと、これを前進させることが出来なくなるという。この仮説では、位相前進部分が睡眠により慢性的に完全におおわれてしまうと 24 時間よりも長い生物時計の周期がそのまま出現することになる。睡眠相後退症候群の経過中に一過性に 24 時間より長い睡眠・覚醒リズムが出現したり、非 24 時間睡眠・覚醒症候群の経過中に睡眠相後退症候群と同様の一定した睡眠相の遅れがある症例もあることが説明できる可能性がある。

以上述べたように、概日リズム睡眠障害の病態については主に概日過程の立場からの検討がなされてきている。今回の結果も、DSPS 患者の睡眠・覚醒スケジュールと生体リズム指標が健常者と比較して大幅に後退しており、概日リズム睡眠障害の病態に概日過程の障害が関係していることを示している。しかし、ヒトの睡眠は長く覚醒していると睡眠相開始時刻が早くなるように、睡眠・覚醒サイクルは先行する覚醒時間に規定される恒常性維持過程によっても制御されている。したがっ

て、概日リズム睡眠障害の病態を考える上では、概日過程と恒常性維持過程の両面から検討する必要があると考えられる。そこで今回われわれは、超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用いて、睡眠傾向 (SP) の日内変動と暗条件下における血中メラトニンリズムを同時に測定し、新しい病態モデルを検討した。その結果、睡眠傾向 (SP) のリズムは、健常者と DSPS では明らかに異っていた。健常者では、断眠に引き続いてすぐに睡眠傾向 (SP) の高まりが出現していた。この時間帯にはメラトニンは分泌されておらず、断眠による回復睡眠と考えられる。この回復睡眠がいったん終了し、メラトニンリズムに支配された睡眠傾向 (SP) が開始される。しかし DSPS 患者では、この回復睡眠と考えられる睡眠傾向 (SP) がほとんど高まることがなかった。メラトニンリズムに関連していると考えられる睡眠傾向 (SP) は、健常者よりもやや遅れはするものの高まるのが観察された。

ヒトの睡眠・覚醒サイクルは、Borbely ら⁸⁾の two-process model によれば、先行する覚醒時間に関連した恒常性維持過程 (プロセス S) と体内時計の支配する概日過程 (プロセス C) により制御されている。プロセス S は昼間起きているときには疲労が蓄

積し、睡眠に入るとその疲労が解消していくというものである。プロセス C は、入眠を誘う意識レベルと目覚めを引き起こす意識レベルからなり、これらは概日リズムで制御されている。われわれが起床すると、プロセス S は上昇曲線を描いて疲労が蓄積し、このこの曲線がプロセス C に達した時点で睡眠が起こると説明できる。断眠を行うと、断眠を止めるまで入眠する閾値を越えてプロセス S が上昇するため、断眠を止めた時点から断眠を解消するために回復睡眠が始まると考えられる。今回の結果は、DSPS に代表される概日リズム睡眠障害は、概日性の異常だけではなく恒常性維持過程による睡眠の制御になんらかの障害があることを示している。このために、DSPS 患者が無理に朝起床していても早い時間に入眠することが出来ない、あるいは徹夜をしても入眠時刻を早められず、睡眠相が遅れた状態が続くなどの臨床的特徴をよく説明し得るものである。

E. 結論

本研究で得られた、DSPS では恒常性維持機能にも障害があるという病態仮説は、従来の概日性の障害では限界があった概日リズム睡眠障害の仮説に新たな知見をもたらし、病態の本質により近づいたと考えられる。

参考文献

- 1) American Sleep Disorders Association. The International Classification of Sleep Disorders. Allen Press Inc Lawrence, Kansas, 1990.
- 2) Miles, L.E., Raynal. D.M., Wilson, M.A. : Blind man living in normal society has circadian rhythms of 24.9 hours. Science. 198 : 421-423,1977.
- 3) Czeisler, C.A., Shanahan, T.L., Klerman, H. et al. : Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. N. Engl. J. Med. 332 : 6-11,1995.
- 4) McArthur, A.J., Lewy, A.J., Sack, R.L : Non-24-hour sleep-wake syndrome in a sighted man : circadian rhythm studies and efficacy of melatonin treatment. Sleep. 19 : 544-553,1996.
- 5) Hashimoto, S., Nakamura, K., Honma, S. et al. : Free-running circadian rhythm of melatonin in a sighted man despite a 24-hour sleep pattern : A non-24-hour circadian syndrome. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 51 : 109-114,1997.
- 6) Czeisler, C.A., Richardson, G.S.,

Coleman, R.M. et al. : Chronotherapy : Resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep* 4 : 1-21, 1981.

7) Ozaki, S., Uchiyama, M., Shirakawa, S. et al. : Prolonged interval from temperature nadir to sleep offset in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep* 19 : 36-40, 1996.

8) Borbely, A.A., Achermann, P., Trachsel, L. et al. : Sleep initiation and initial sleep intensity: interactions of homeostatic and circadian mechanisms. *J Biol Rhythms* 4:149-60, 1990.

F. 研究発表

1. 論文発表

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

亀井雄一、浦田重治郎、内山 真、早川達郎、尾崎 茂、渋井佳代、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、渋井佳代、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、渋井佳代、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。(第 20 回日本生物学的精神医学会抄録集: 117, 1998.)

工藤吉尚、内山 真、大川匡子、渋井佳代、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。(第 20 回日本生物学的精神医学会抄録集: 119, 1998.)

工藤吉尚、内山 真、大川匡子、渋井佳代、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。

