

26 時間にわたって実施した。なお B セッションと L セッションはランダムに cross-over させ、counter-balance をとった。両セッションは 10 ~14 日の間隔をおいて行った。

光照射中は、照明器の前約 0.5~1m の距離に座らせ、目の位置で 5000lux の照度が得られるように調整した。

読書、手作業などは許可した。10 秒間に 1 回以上光源を直視するように指示した。B セッションでは電源を切った高照度光照射装置の前に座らせ、照度以外は L セッションと全く同様にして過ごさせた。L セッションでは光照射前のメラトニン分泌開始時刻が 0 時からの高照度光照射で影響される可能性があるため、実験前日に実験室に泊まり、夜間メラトニンの測定を行った。この間、唾液採取は睡眠前は 30 分おきに、睡眠中は 1 時間おきに行った。

いずれの実験セッションにおいても 2 日目の朝 8 時より電極の装着を行い、9 時より 26 時間にわたる超短時間睡眠・覚醒スケジュール法 (10-20 分法) での脳波測定を開始した。脳波は、中心部・後頭部より単極導出し、このほかに眼球運動、オトガイ筋筋電図、心電図を同時に測定した。10-20 分法では 30 分を 1 試行とし、20 分間の実験室で安静座位を保たせる覚醒区間と 10 分間のシールドルーム内で安静臥床をさせる睡眠区間に分けた。睡眠区間では自由に睡眠をとるように指示した。睡眠区間中 10 分間の脳波記録は、睡眠段階の国際分類に従

って、30 秒ごとに段階判定を行い、睡眠段階 2、3、4、REM の合計をもって 1 試行の睡眠傾向 (sleep propensity:SP) とした。

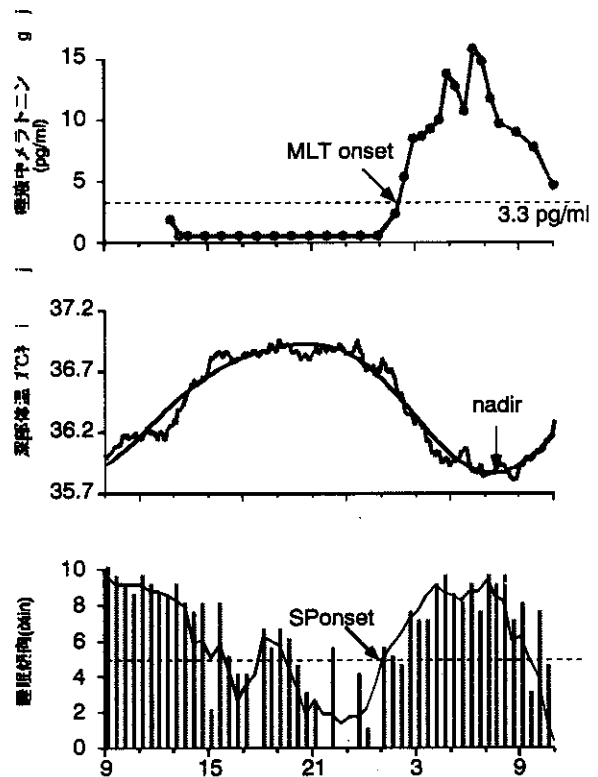


図2：メラトニン分泌開始時刻 (MLT onset) , 最低体温出現時刻 (BT nadir) 及び睡眠傾向上昇時刻 (SP onset) の求め方

メラトニンの唾液中濃度が 3.3pg/ml を越えた時刻をメラトニン分泌開始時刻 (MLT onset) とした。深部体温の生データ (灰色の線) に対して 12 時間と 24 時間のコサイン波による最適適合曲線を求め、最低値の出現時刻を最低体温出現時刻 (BT nadir) とした。SP については生データより 90 分の移動平均曲線を求め、これが最低値をとった後に 5 分を越えた時刻を睡眠傾向上昇時刻 (SP onset) とした。

室温は 24~26°C で一定とし、実験室

内は 10lux 以下の暗条件を保ち、脳波実験中のシールドルーム内は 1lux 以下に保った。10-20 分法による実験中は、2 時間ごとに 150kcal の食事を与え、約 100~150 のカフェインを含まないノンカロリーの飲み物を与えた。

直腸温は軟シリコンでコートされたセンサーを直腸へ 12~15 cm 挿入し、携帯型コンピュータ（光電メディカル製、精度 0.01°C）に 5 分ごとに記録した。活動量はアクチグラフ（AMI 社製）を用いて 1 分間ごとの非利き手の活動量を連続的に測定した。唾液採取については、専用のスピッツ（BUEHLMANN 社）を用いて採取し、唾液中メラトニン Radio Immuno Assay キット（BUEHLMANN 社）を用いて測定した。

Kaleida Graph を用いて、各測定日のメラトニン値をグラフにし、メラトニンの唾液中濃度が 3.3pg/ 以上になる時点を求め、10-20 分法実施中のメラトニンの分泌開始時刻を MLT onset とした。（図 2 上）。

深部体温については、Kaleida Graph を用いてグラフを作成し、最小自乗法で 24 時間および 12 時間周期のコサイン波による最適適合曲線を求め、最低値の出現時刻を最低体温出現時刻（BT nadir）とした（図 2 中）。なお 1 例においては体温センサーの不調により記録が出来なかったため、以下深部体温については、8 例での検討を行った。

10-20 分法における夜間の睡眠傾向上昇時刻を求めるため、各試行ごとで得られた SP の値と、その前後の試行で得

られた SP の値を平均し、移動平均カーブを求めた。移動平均の値が一度低下した後、5 分を越えた時刻を睡眠傾向上昇時刻（SP onset）とした（図 2 下）。

高照度光照射による位相変化は、以下の方法で求めた。MLT onset, BT nadir, SP onset については、L セッションでは Day0（図 1）における、また B セッションでは Day1 におけるメラトニン分泌開始時刻を 22 時とすることで標準化した。標準化された時刻で表された 2 つの実験セッションにおける MLT onset, BT nadir, SP onset を対応のある t 検定を用いて比較した。有意確率(p 値)が 0.05 未満の場合に有意な変化とみなした。さらに対象ごとにメラトニン、深部体温、SP について高照度光による変化の量を求め、それぞれの関係を Spearman の相関係数を算出して検討した。

C. 結果

光照射を行った条件（Lセッション）と光照射を行わなかった条件（Bセッション）での MLT onset の位相変化および BT nadir の位相変化、SP onset の位相変化について図 3 にそれぞれ示す。B セッションにおける MLT onset は 21.94±0.24 時に対し、Lセッションでは平均 1.58 時間後れ、23.52±0.29 時であった。高照度光による有意な MLT onset の後退が認められた（p<.0001）（図 3 上）。

B セッションにおける BT nadir は 5.49±0.54 時に対し、Lセッションでは 6.61±0.24 時であり、平均で 1.12 時間の後退が見られた。高照度光による変化は統

計的に有意であった ($p=.04$) (図3中)。BセッションにおけるSP onsetは 22.38 ± 0.68 時に対し、Lセッションでは平均2時間遅れ、 0.38 ± 0.81 時であり、高照度光により有意に位相が後退した ($p=.02$) (図3下)。

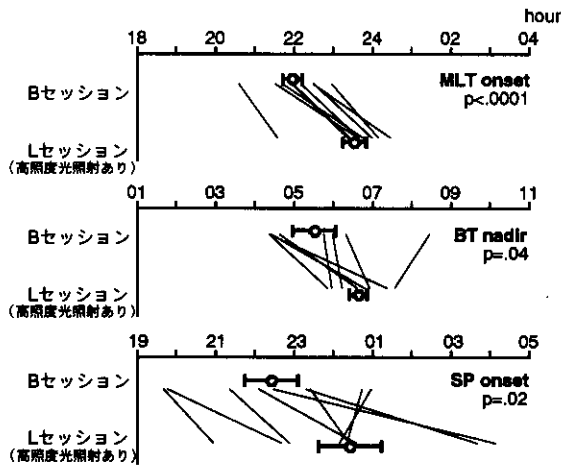


図3：メラトニン、深部体温、睡眠傾向の位相変化

MLT onset、BT nadir、SP onsetの位相変化について示す。横軸は実験初日のメラトニンリズムの位相で標準化した時刻を示す。縦軸は上段が光照射を行わなかった条件 (Bセッション)、下段は光照射を行った条件 (Lセッション) を示す。丸印と太線の横棒はそれぞれの条件の平均と標準誤差を示す。いずれの指標においても高照度光照射で位相の後退がみられる。MLT onsetの位相変化は対象による個人差が小さいがBT nadirおよびSP onsetは対象によりばらつきが大きい。SP onsetでは最大6時間の位相変化がみられる点が注目される。

各対象の高照度光によるメラトニンの位相変化と深部体温の位相変化、メラトニンの位相変化とSPの位相変化においては有意な相関関係は見られなかった

(それぞれ $r=-.35$, $p=.42$ 及び $r=-.10$, $p=.80$)。深部体温の位相変化とSPの位相変化においては有意な正の相関が見られた ($r=.74$, $p=.04$) (図4)。

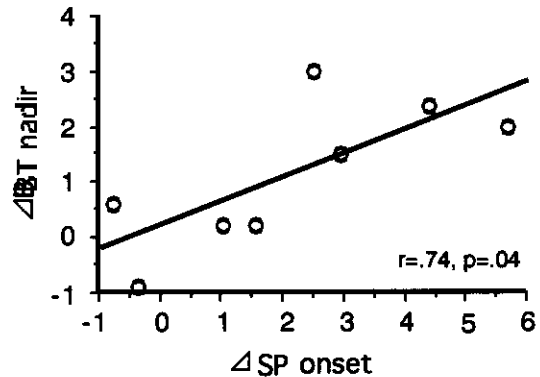


図4：光による各対象のBT nadirの変化量 (Δ BT nadir) とSP onsetの変化量 (Δ SP onset) 光による各対象のBT nadirの変化量 (Δ BT nadir) とSP onsetの変化量 (Δ SP onset) をプロットしたが、 Δ BT nadirと Δ SP onsetの間には有意な正の相関が認められた ($r=.74$, $p=.04$)。

D. 考察

生物時計の機構は3つの部分から構成されている。すなわち、眼からの入力機構、時計の発信機構、出力機構である。光の生物時計への入力機構については、哺乳動物では網膜から2つの経路 (網膜視床下部路と膝状体視床下部路) により時計部位である視交叉上核に伝達される。そして、視交叉上核にある時計機構に作用する。この時計機構がリズムを生み出し、体温、睡眠、ホルモンなどの概日リズムを発現させる⁵⁾。

全く時間の手ががかりがなく暗条件下の隔離実験室 (isolation unit) でヒトを生活させると、24~25時間周期で

生活することが知られている。これは自由継続リズムと呼ばれ、生物時計の本来の周期によるリズムと考えられている。自由継続リズムを示している対象に太陽光に近い強力な光を浴びさせると、照射時刻に応じてメラトニンや深部体温の概日リズムが変化する。すなわち、対象にとって朝に当たる時間帯に高照度光を照射すると概日リズムの位相が前進し、夜に当たる時間帯に高照度光を照射すると概日リズムの位相が後退する²⁾。

これまでに、実験室条件で夕方から夜の高照度光が体温リズムを後退させる事を示す報告がいくつか見られる。Czeisler ら¹⁾は 12000 lux の光を種々の時刻に 3 日間健康成人に照射し、夕方から夜の光が深部体温の最低点を最大 12 時間後退させることを報告した。Lack と Wright⁶⁾は、実験室条件で早朝覚醒型不眠症の患者に、20 時から 24 時まで 2 日間高照度光照射 (2500 lux) を行った。その結果、深部体温リズムが 2~4 時間後退した。これらは、実験室条件で夕方からの高照度光が深部体温リズムを後退させることを示している。

このような夜間高照度光照射により、深部体温リズムの位相変化を検討する実験の結果で、深部体温リズムが後退したことがわかった。しかし、この結果から実生活に関連した睡眠・覚醒スケジュールがどのように変化するかは不明である。すなわち Czeisler らは体温をヒト生物時計の指標として用いているのであり、睡眠・覚醒については関心をはらっていない。実生活において、あるいは概日リズム睡眠障害の治療として、我々が知り

たいことは高照度光照射により睡眠位相が変化するか否かである。

今回の研究では、光による睡眠傾向の位相変化に加えて、メラトニンリズム、深部体温の位相変化を同時に解析する事で、夜の高照度光が睡眠に与える影響を多面的に調べた。その結果、夜間の時間帯に光を当てることにより、MLT onset および BT nadir、SP onset のそれぞれについて後退が見られた。その中でも、とりわけ SP onset については他と比較して大きく後退し、最も大きく後退した例では約 6 時間であった。BT nadir においても、平均すると 1.12 時間と他に比べて動きの度合いが少ないが、最も大きく後退した例では約 3 時間であった。

一方、MLT onset の動きは、個人差があまり見られず、後退の度合いが約 1.5 時間と一定していた。各対象の高照度光照射による概日リズム位相の変化量の関連を調べると、SP onset と BT nadir の変化には正の相関が見出されるが、SP onset と MLT onset との変化には相関が見出せなかった。

これまで、高照度光照射による睡眠傾向の位相変化は、メラトニンリズムの位相変化による 2 次的なものと考えられることが多かった。しかし、今回の実験結果からは睡眠傾向の変化はメラトニンリズムの変化と相関を示さなかった。このことは、高照度光がメラトニンリズム、睡眠傾向のリズムと異なったメカニズムを通して作用している可能性を示唆する。これまでにこうした報告はほとんどなく、夜間の光が睡眠を遅らせる作用についてはヒトの場合明らかでないとき

れてきた3)。しかし、超短時間睡眠・覚醒スケジュール法で睡眠傾向の測定を行うことにより、ヒトにおいても睡眠・覚醒リズムが光で大きく変化し、必ずしもこれがメラトニンリズムの変化による2次的な位相の後退ではないことがわかった。今回得られた結果から考えると、夜間に強い光を浴びた場合、メラトニンや深部体温などの概日リズムが後退するが、それ以上に1日を通して睡眠傾向(眠気)のリズムが変化する可能性があることがわかった。これらは夜間に強力な光を浴びた場合、過去の報告に見られるように必ずしも睡眠の時間帯が急激に変化しないまでも3)、その次の日の睡眠に大きく影響を及ぼすことを示している。こうした点から、夜間の照明についてはより注意が払われるべきであり、今回の研究で得られた所見から、概日リズムの遅れによる不眠など現代人の生活における概日リズム障害の防止に光環境への配慮が役立つ可能性がある。

さらにヒト生物時計機構で、振動体(生物時計)の数やそのヒエラルキーが不明であり、いくつかの説が提唱されている。第1は一つの親時計により行動や自律神経系、内分泌系が支配されている機構である。第2は大きく2つの振動体からなる2振動体モデルが提唱されている。すなわち強振動体と弱振動体を想定し、前者は光が主たる同調因子となり、深部体温、メラトニン、コルチゾール、REM睡眠などの生理機能が支配され、後者は社会的要因が秀椽同調因子であり、表面体温、プロラクチン、成長ホルモン、徐波睡眠が支配されているという説であ

る。今回、我々の実験では強振動体である光によるメラトニン、深部体温、睡眠・覚醒を同時に測定したものであり、それぞれの生理機能に対する反応を同時に観測することができた。この結果から考えると、メラトニンは光照射により直接的な反応がみられ、位相の変化を示したと考えられる。これに比し、睡眠傾向リズムの位相変化はより大きく、又、個体に差があることがわかった。さらに、我々の研究法を進歩させることによってヒトの時計機構を明らかにすることができると考えている。臨床的には我々の研究方法を用いて、光照射の時刻、量などをさらに詳細に検討することにより適切な治療法を研究することができると考えてる。

参考文献

1. Czeisler CA, Krounsuer RE, Allan JS, et al (1989) Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science*, 244:1328-1333
2. David S, Minors M Waterhouse, et al (1991) A human phase-response curve to light *Neurosci Lett*, 133:36-40
3. Honma K, Honma: A human phase response curve for bright light pulse. *Jap J phychiat Neurol* 42:167-168,1988
4. 本間研一(1990)サーカディアンリズム調節における光の意義、*精神科治療学*、5: 299-307
5. 高橋三郎・高橋清久・本間研一編:臨床時間生物学、朝倉書店
6. Lack L,Wright H (1993) The effect of

evening bright light in delaying the circadian rhythms and lengthening the sleep of early morning awaking insomniacs. *Sleep*, 16:436-443

F. 研究発表

論文発表

Uchiyama, M., Okawa, M., Shibui, K., Kim, K., Kudo, Y., Hayakawa, T., Kamei, Y., Urata J.: Poor recovery sleep after sleep deprivation in delayed sleep phase syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53: 195-198, 1999.

Shibui, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Kudo, Y., Kamei, Y., Hayakawa, T., Akamatsu, T., Ohta, K., Ishibashi, K.: Diurnal fluctuation of sleep propensity across the menstrual cycle. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53: 207-210, 1999.

Hayakawa, T., Uchiyama, M., Urata J., Enomoto, Okubo, J., T., Okawa, M.: Effects of small dose of triazolam on P300. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53: 185-188, 1999.

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: 253-256, 1999.

Kim, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Doi, Y., Minowa, M., Ogihara, R.: Lifestyle and sleep disorders among the Japanese adult population. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53:

269-270, 1999.

Ebisawa, T., Kajimura, N., Uchiyama, M., Katoh, M., Sekimoto, M., Watanabe, T., Ozeki, Y., Ikeda, M., Jodoi, T., Sugishita, M., Iwase, T., Kamei, Y., Kim, K., Shibui, K., Kudo, Y., Yamada, N., Toyoshima, R., Okawa, M., Takahashi, K., Yamauchi, T.: Allelic variants of human melatonin 1a receptor: function and prevalence in subjects with circadian rhythm sleep disorders. *Biochem Biophys Res Commun*, 262: 832-7, 1999.

土井由利子, 蓑輪真澄, 内山 真, 金圭子, 渋井佳代, 亀井雄一, 大川匡子: 地域住民を対象とした DSM-IV 診断基準による睡眠障害の有病調査について. *精神医学* 41: 1071-1078, 1999.

Kajimura, N., Uchiyama, M., Takayama, Y., Uchida, S., Uema, T., Kato, M., Sekimoto, M., Watanabe, T., Nakajima, T., Horikoshi, S., Ogawa, K., Nishikawa, M., Hiroki, M., Kudo, Y., Matsuda, H., Okawa, M., Takahashi, K.: Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci*, 19: 10065-73, 1999.

Kim, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Liu, X., Ogihara, R.: An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*, 23: 41-47, 2000.

Liu, X., Uchiyama, M., Okawa, M., Kurita, H.: Prevalence and correlates of self-reported sleep problems among Chinese adolescents

Sleep, 23: 27-34, 2000.

Liu, X., Uchiyama, M., Kim, K., Shibui, K., Kudo, Y., Okawa, M., Doi, Y., Minowa, M., Ogiwara, R.: Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan: the national epidemiological survey. *Psychiatry Research*, 93: 1-11, 2000.

Liu, X., Uchiyama, M., Shibui, K., Kim, K., Kudo, Y., Tagaya, H., Suzuki, H., Okawa, M.: Diurnal preference, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy human subjects. *Neurosci Lett*, 280: 199-202, 2000.

Uchiyama, M., Okawa M., Shibui, K., Liu, X., Hayakawa, T., Kamei, Y., Takahashi, K.: Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 23: (in press), 2000.

Liu, X., Gau, C., Okawa, M., Zhai, J., Li, Y., Uchiyama, M., Neiderhiser, J.M., Kurita, H.: Behavioral and emotional problems in Chinese children of divorce. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (in press), 2000.

Liu, X., Kurita, H., Uchiyama, M., Okawa, M., Liu, L., Ma, D.: Life events, locus of control and behavioral problems among Chinese adolescents. *Journal of Clinical Psychology*, (in press), 2000.

学会発表

田ヶ谷浩邦、内山真、渋谷佳代、金圭子、劉賢臣、工藤吉尚、大川匡子：ノンレム睡眠出現の概日リズム。第6回日本時間生物学学会大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.

久保田富夫、内山真、大川匡子、鈴木博之、渋谷佳代、金圭子、工藤吉尚、劉賢臣、田ヶ谷浩邦、有竹清夏、鈴木啓子、井上昌次郎：深部体温・メラトニン・Sleep propensity リズムの夜間の高照度光照射による位相変化。第6回日本時間生物学学会大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.

鈴木博之、内山真、渋谷佳代、金圭子、田ヶ谷浩邦、亀井雄一、早川達郎、大川匡子：月経前緊張症候群（PMS）患者における月経周期に伴う深部体温リズム特性の変化。第6回日本時間生物学学会大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.

海老沢尚、梶村尚史、内山真、加藤昌明、関本正規、渡辺剛、尾関裕二、池田正明、上土井貴子、杉下真理子、岩瀬利郎、亀井雄一、金圭子、渋谷佳代、工藤吉尚、山田尚登、大川匡子、高橋清久、山内俊雄：ヒトメラトニン受容体の変異と概日リズム障害。第6回日本時間生物学学会大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.

内山真、大川匡子、渋谷佳代、金圭子、劉賢臣、田ヶ谷浩邦、工藤吉尚、早川達郎、亀井雄一、浦田重治郎：睡眠相後退症候群と非24時間睡眠・覚醒症候群における睡眠とメラトニンリズムの関連。第6回日本時間生物学学会大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.

Liu X, Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Tagaya H, Suzuki H : Preference for morningness / eveningness, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy subjects. 第6回日本時間生物学学術大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.

Uchiyama, M.: Pathophysiology of circadian rhythm sleep disorders. Neuroscience Workshop of The Netherlands National Brain Institute, 2000, Amsterdam, the Netherlands.

分担研究報告書

概日リズム睡眠障害の病態

メラトニンリズムと Sleep propensity 日内変動からの検討

分担研究者 内山 真

研究協力者 田ヶ谷浩邦、渋井佳代

国立精神・神経センター精神保健研究所

研究要旨

われわれは、睡眠相後退症候群 (DSPS) では、健常人と比較して概日ペースメーカーの位相に対して睡眠相が後退していることを報告した。これより、DSPS では朝の覚醒が概日ペースメーカーに対し遅れた時刻に起こるため、起床時の光による位相前進反応が妨げられる可能性を指摘した。本年度は、非 24 時間睡眠覚醒症候群 (Non24) を加え、健常人、睡眠相後退症候群との 3 群間で睡眠位相、メラトニンリズム、メラトニンリズムと睡眠相の位相関係について検討した。

睡眠障害国際分類に基づいて診断された 13 例の DSPS 患者 (平均年齢 28.8 歳)、8 例の Non24 患者 (平均年齢 28.1 歳)、および 26 例の対照健常成人 (Control) (平均年齢 22.6 歳) を用いた。これらに対し、説明・同意の後、最低 4 週間の睡眠日誌記録を行わせ、メラトニンリズムの測定を行った。メラトニンリズム測定前 1 週間に、携帯型活動量測定装置を用い、習慣的入眠時刻と覚醒時刻を求めた。Non24 に関しては、得られた 1 週間の入眠時刻と覚醒時刻のそれぞれに回帰直線を適用し、実験日の推定入眠・覚醒時刻を求めた。メラトニン測定は、暗条件で 30~60 分おきに最低 26 時間にわたり唾液または血液を採取した。メラトニン測定はブルマン社の唾液または血液 RIA キットを用いて測定し、各個人の最高値を 100% とする相対値に変換した。メラトニンの立ち上がり、たち下がり時刻は、50% 値を示した時刻とし、立ち上がりおよびたち下がり時刻の midpoint をメラトニンピーク時刻とした。立ち上がりからたち下がりまでの時間をメラトニン分泌時間とした。一部の症例においては、メラトニンリズム測定と同時に超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用いて sleep propensity の日内変動を測定した。

その結果、習慣的睡眠時間は、Control (7.2h) < DSPS (8.9h), Non24 (9.9h) であった (< > は有意差)。習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間は、Control (3.7h), DSPS (4.0h) > Non24 (1.7h) で、メラトニンピークから覚醒までの時間は、Control (3.5h) < DSPS (4.9h) <

Non24 (8.2h)であった。メラトニン分泌時間は、Control (7.9h), DSPS (8.3h), Non24 (7.9h) と3群で有意差を認めなかった。

メラトニンピークから覚醒までの時間の延長は DSPS と Non24 で共通していた。この所見は、DSPS と Non24 ではメラトニンピーク後の光による位相前進反応に最適な時期が睡眠で mask されるため、位相前進反応が障害される可能性を示唆する。習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間は、Non24 で特徴的に短縮していた。すなわち、Non24 では光による位相後退反応が起きやすい時期に覚醒している可能性が高く、Non24 における 24 時間以上の睡眠・覚醒サイクルの出現に位相後退反応が関連することを示唆する。さらに、超短時間睡眠・覚醒スケジュールを用いた研究から、これらの症候群における位相関係の異常の背景には断眠後の回復睡眠が起こりにくいという恒常性維持機構の障害が存在する可能性が示唆された。これらの結果は、将来における DSPS や non24 の治療法の開発にとって、体内時計の位相前進のみならず、患者の恒常性維持機構をもターゲットにするべきことを示唆する。

A. はじめに

ヒト以外の生物は、時計の文字盤を読めず、カレンダーも持たないが、季節や昼夜による環境変化に対し予見的に行動する。渡り鳥は、渡りを開始する時期が近くなると、食物を多くとって飛行中に必要なエネルギーを蓄える。ヒトでも深部体温は習慣的起床時刻の2時間前から上昇を開始し、眠っている間に朝に備える。このように生物は地球の公転や自転に由来する環境変化に対し、これを予見し積極的に備えている。時々刻々の環境変化に対し受動的に生体内の恒常性を維持しているだけではない。これは、生物が生体内部に時間的変化を積極的に起こすことのできる時計機構を持っているためである。生体内部の時計機構を想定することで、周期的環境変化に対する生物の予見的行動を説明できる。このよう

に、内因性の生物リズムの意義は、季節や昼夜の変化を予見し、これによる環境変化により効率的に適応するという点にある¹。

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。これは、われわれが日頃使っているクォーツ時計と異なり、1日に1回は時報に合わせないと正確に時を刻むことができない。時報に当るのは地球の自転により生ずる明暗周期である。明暗周期を時報(時刻の手がかり)とすることで日長時間を感知し、この情報により季節変化を知る機能を合わせ持つ¹。

ヒトを含む哺乳類において、この時計機構は視床下部の視交叉上核にある²。視交叉上核は、視神経交叉の直上に第三脳室前方部を挟むように存在する左右一対の神経核である。この部位を両側性に破壊すると概日リズムが

消失し、生体外に取り出し培養しても細胞が概日リズムを示すことなどから、発振機能を担っていることがわかる。さらに、この核は網膜からの入力を網膜視床下部投射を通じて受け、発振するリズムを明暗周期に同調させる機能を持つ²。

ヒトにおいて、体温、メラトニンやコルチゾルなどの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。これは、環境条件を一定に保ち、睡眠や運動をとらない条件においても一定の周期の概日リズムを示すことから確認されている。この生物時計の持つ固有の発振周期を測定するには、外界から完全に隔離された実験室を用いて外部からの時間の手がかりがない条件で被験者を長期的に生活させることが必要となる。このような環境で自由に生活させた場合に現れるリズムを自由継続リズム (free running rhythm) と呼ぶが、ヒトでは約 25 時間であることが知られている。このヒトの生物時計に固有な約 25 時間の周期を 24 時間周期の環境変化に同調させる因子としては、他の哺乳類と同様に光が最も強力に作用することが明らかにされている^{3,4}。

自由継続リズムを示している対象者に太陽光に近い強い光を浴びせると、照射時刻に応じた入眠のタイミングが変化する。すなわち、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り、

深部体温の下降期すなわち夜の時間帯に高照度光を照射すると次の概日周期が延長し入眠のタイミングが遅くなる。このことから、日常生活条件では、朝の光を同調因子としてこの位相前進反応を利用し毎日 1 時間の位相前進を行って、24 時間の環境変化に生物リズムを同調させているものと考えられる。

概日リズム睡眠障害は、生物時計の同調機構の機能に関係した睡眠スケジュールの障害として 1990 年の睡眠障害国際分類⁵に取り上げられた。この概日リズム睡眠障害は、1) 夜勤や時差地域への急速な移動など、内因性生物リズムに逆らったスケジュールで生活することによって生じる睡眠障害 (時差症候群、交代勤務性睡眠障害)、2) 内因性生物リズム自体の変調により、睡眠と覚醒のスケジュールが望ましい時間帯から慢性的にずれてしまう睡眠障害 (睡眠相前進症候群、睡眠相後退症候群、非 24 時間型睡眠・覚醒症候群、不規則型睡眠・覚醒パターン) に分けられる。ここでは、近年社会的にも問題になっている慢性の概日リズム睡眠障害として、睡眠相後退症候群 (DSPS)、非 24 時間型睡眠・覚醒症候群 (Non-24) の病態生理学的機構に焦点をあてる。

DSPS や non-24 の本質的な特徴は睡眠相を前進させることができない点にある。全盲患者で Non-24 が報告されていることから、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、全盲の視覚障害者全てに概日リ

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、全盲であつ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。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⁶⁻⁸。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 Non-24 などの概日リズムの障害がみられるものと考えられる⁹⁻¹¹。

視覚障害がなくとも、概日リズム睡眠障害患者においてメラトニンの光抑制反応が低下していることを示す研究がある。McArthur ら¹²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。橋本ら¹³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、生物時計の光感受性が低下していることを示す所見と考えられる。

健常人は、朝に位相前進反応を起こすことで 24 時間の明暗周期に生物時計を同調させている。DSPS では、この位相前進反応を起こす能力が低下しているため、一度遅れると睡眠相をさらに早い時間帯に前進させることができないのではないかと Czeisler ら¹⁴は考えた。そのために一度遅くまで起きている習慣ができると、これをもとに戻すことが不可

能になる。また、位相前進反応を起こす能力がさらに低下していると、患者は 24 時間周期に同調できず、24 時間より周期の長いフリーランリズムを示し、non-24 を呈することになる。彼らの仮説によれば、DSPS と non-24 の病態は連続しており、より重症のものが non-24 であるということになる¹⁵。臨床的に、non-24 の治療過程で DSPS 様の睡眠相が後退したまま 24 時間に同調する状態がみられる⁷ことは、彼らの仮説を支持するものと考えられる。Czeisler らの仮説は DSPS の症状を説明するのに都合がよいが、これを実証した研究結果はいまだ報告されていない。

B. 研究方法

1) 概日リズム睡眠障害のメラトニンリズムと睡眠位相の関係

睡眠障害国際分類に基づいて診断された 13 例の DSPS 患者（平均年齢 28.8 歳）、8 例の Non24 患者（平均年齢 28.1 歳）、および 26 例の対照健常成人（Control）（平均年齢 22.6 歳）を用いた。

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ものとし、飲酒習慣がなく、薬物療法も受けていなかった。患者の診断にあたっては、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 週間に

わたり、睡眠相と深部体温リズムを確かめた。26名の健常者の内訳は、男性19名、女性7名であった。健常者は、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て異常を認めなかった。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。これらに対し、説明・同意の後、最低4週間の睡眠日誌記録を行わせ、メラトニンリズムの測定を行った。メラトニンリズム測定前1週間に、携帯型活動量測定装置（アクチグラフ、AMI社製）を用い、毎日の入眠時刻と覚醒時刻を求め、1週間の中間値をもって習慣的入眠時刻および覚醒時刻とした。

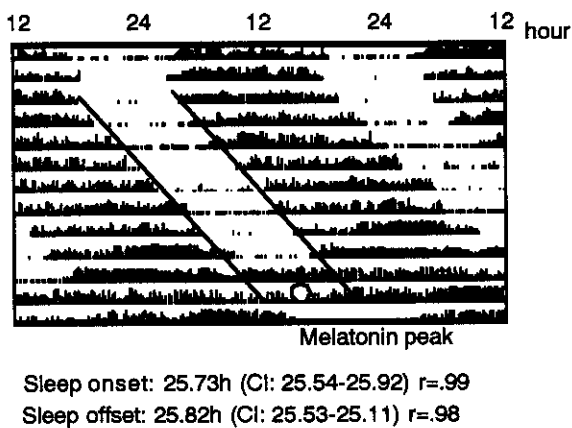


図1: Non24の睡眠・覚醒周期および実験日の推定睡眠開始および睡眠終了時刻の求め方

Non24 に関しては、得られた1週間の入眠時刻と覚醒時刻のそれぞれに回帰直線を適用

し、実験日の推定入眠・覚醒時刻を求め、習慣的入眠時刻および覚醒時刻とし、対照健常成人と DSPS の習慣的入眠時刻および覚醒時刻と比較した。回帰直線から睡眠・覚醒リズムの周期を求めた。いずれの症例においても、95%信頼区間が24時間を含むことがなかった。

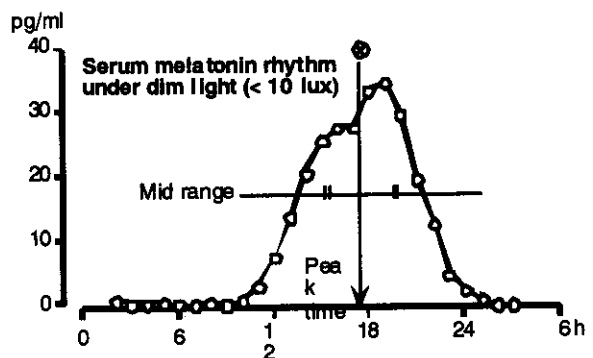


図2: メラトニンリズムの位相指標の求め方

メラトニン測定は、暗条件で30~60分おきに最低26時間にわたり血液を採取した。メラトニン測定はブルマン社の血液RIAキットを用いて測定し、各個人の最高値を100%とする相対値に変換した。メラトニンの立ち上がり、たち下がり時刻は、50%値を示した時刻とし、立ち上がりおよびたち下がり時刻の中点をメラトニンピーク時刻とした。立ち上がりからたち下がりまでの時間をメラトニン分泌時間とした。

これらのパラメーターについて一元配置分散分析を行った。有意差が認められた場合に、Bonferroni/Dunnの方法による post hoc

test を行い、群間の大小関係を検定した。統計検定には Statview5 を用いた。

2) メラトニンリズムと sleep propensity との関連

対象者のうち、DSPS 患者 11 例、non24 患者 4 例、対照健常人 15 例については、以下に示すように、メラトニンリズム測定と同時に超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用いて sleep propensity の日内変動を測定した。

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。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 の国際判定基準で視察的に判定し、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) 概日リズム睡眠障害のメラトニンリズムと睡眠位相の関係

習慣的睡眠時間に関しては、3 群間で ANOVA による有意差を認めため、post hoc test を行い、群間の大小関係を検定した。その結果、Control 群では 7.2 時間、DSPS 群では 8.9h 時間、Non24 群では 9.9 時間であり、Control < DSPTS, Non24 であった (<, > は有意差、 $p < 0.05$)。習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間は、Control 群では 3.7 時間、DSPTS 群では 4.0 時間、Non24 群では 1.7 時間であり、Control, DSPTS > Non24 の有意差を認めた。メラトニンピークから覚醒までの時間は、Control 群では 3.5 時間、DSPTS 群では 4.9 時間、Non24 群では 8.2 時間であり、Control < DSPTS < Non24

の有意差を認めた。メラトニン分泌時間は、Control 群では 7.9 時間、DSPS 群では 8.3 時間、Non24 群では 7.9 時間であり、3 群で有意差を認めなかった。

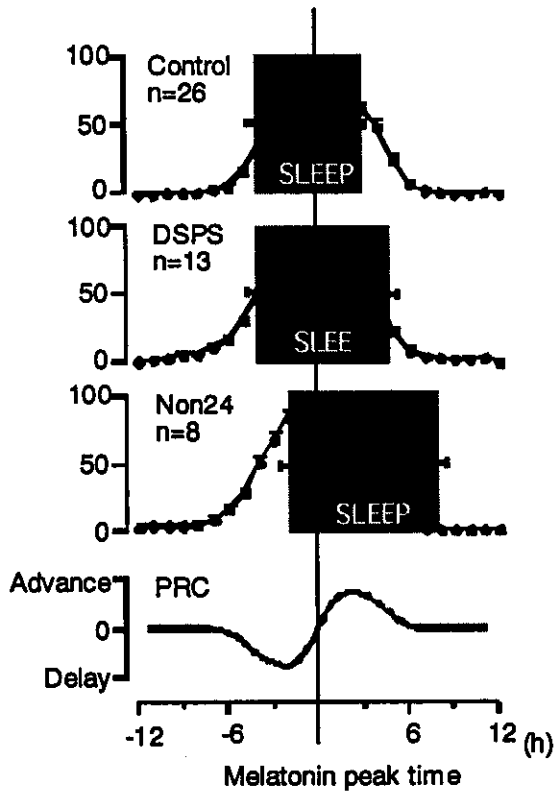


図3：健常対照者、DSPS、Non24の睡眠相およびメラトニンリズムの関係

メラトニンピーク時刻を0時として相対表示してある。習慣的睡眠時間は、Control (7.2h) < DSPS (8.9h), Non24 (9.9h)、習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間 Control, DSPS > Non24、メラトニンピークから覚醒までの時間 Control < DSPS < Non24、メラトニン分泌時間は、Control (7.9h)=DSPS (8.3h)= Non24 (7.9h)、であった。DSPS と Non24 ではメラトニンピーク後の光による位相前進反応に最適な時期が睡眠で mask されていた。Non24 では光による位相後退反応が起きやすい時期に覚醒していた。

Non24群において日常生活における睡眠・覚醒の周期と習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間およびメラトニンピークから覚醒までの時間の関係を調べた。睡眠・覚醒の周期と習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間は負の有意な相関 ($R=-0.86$, $p=0.004$) を示し、睡眠・覚醒の周期とメラトニンピークから覚醒までの時間の間には正の有意な相関 ($R=0.89$, $p=0.002$) が認められた。

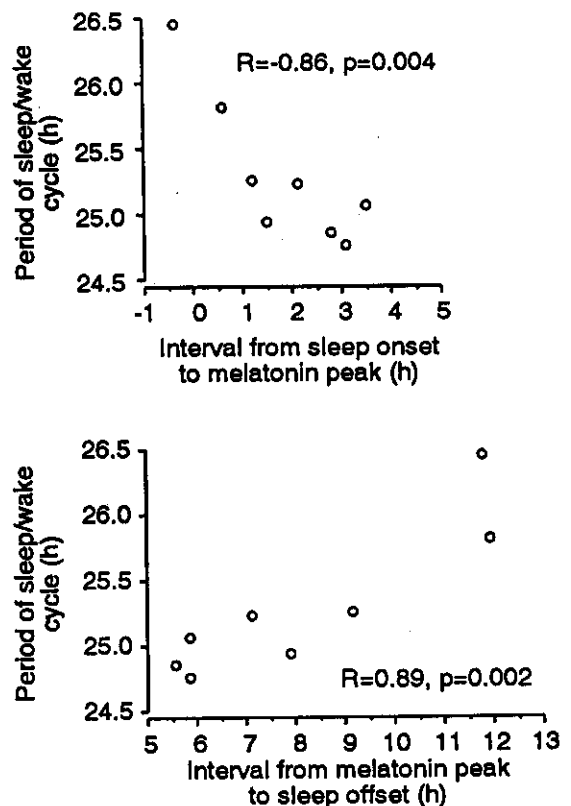


図4：Non24の睡眠・覚醒周期と睡眠相の概日ペースメーカーとのphaseの関係

2) メラトニンリズムと sleep propensity との関連

DSPS や non24 の患者から得られた結果を対象健常者から得られた結果とともに図に示した。このように、起床時刻（超短時間睡眠・覚醒スケジュール開始時刻）でそろえて表示すると、いずれにおいても起床後 15～16 時間でメラトニンの分泌が始まり、19～20 時間でメラトニン分泌は最高となった。

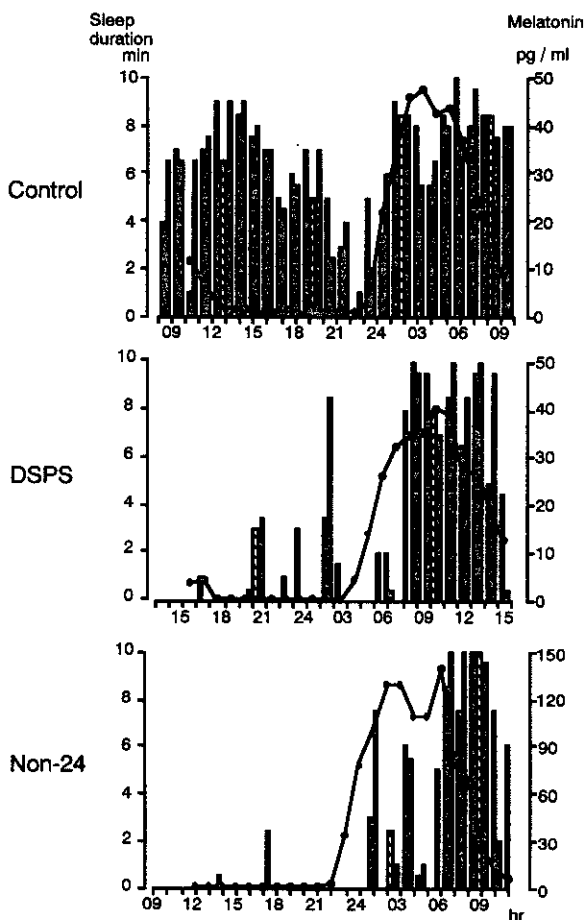


図5：健常対照者、DSPS、Non24 の sleep propensity リズム（超短時間睡眠・覚醒スケジュール法による測定結果）

Sleep propensity は、健常者と比べ DSPS、non24 では明らかに異なっていた。メラトニンが分泌されていない時間（図の左半分）では、健常者では断眠による回復睡眠と考えられる sleep propensity の 6～8 時間の連続した高まりを示したが、DSPS、non24 では 24 時間の断眠後にかかわらず sleep propensity が高まることはなかった。これは DSPS や non24 においては、メラトニンの分泌されていない時間帯、つまり生物時計からみた日中には、断眠後の回復睡眠が起こりにくいことを示す。DSPS や non24 の患者は、恒常性維持過程による睡眠の制御に何らかの問題があることを示すものである。

D. 考察

ヒトにおいて光に対する位相反応曲線の位相前進反応部分は最低体温出現時刻またはメラトニン分泌ピーク時刻の直後、すなわち早朝にあることが報告されている¹⁶。したがって、DSPS や non24 でメラトニン分泌ピーク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おこすことのできる時間帯が睡眠によっておおわれ、光を浴びる機会を逸していると考えられる。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できなくなる¹⁷。メラトニン分泌ピーク時刻後の睡眠がさらに長くなって位相反応曲線の前進部分を完全におおってしまうと、位相前

進反応を起こすことが不可能になる。すなわち、こうした場合には 24 時間より長い生物時計の周期がそのまま出現することになり、non24 がおこるとも考えられる。

non24 においては、DSPS や健常人と比べ習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間が延長していた。ヒトにおいて光に対する位相反応曲線の位相後退反応部分は最低体温出現時刻またはメラトニン分泌ピーク時刻の直前、すなわち夜の前半の時間帯にあることが報告されている。このことから考えると、Non24 では 24 時間に同調した睡眠・覚醒リズムを示す DSPS や健常人と異なり、光による位相後退反応が起きやすい時期に覚醒している可能性が高い。これらは、Non24 における 24 時間以上の睡眠・覚醒サイクルの出現に位相後退反応が関連することを示唆する。

さらに、non24 の日常生活における睡眠・覚醒リズムの周期と実験におけるメラトニンと睡眠の位相差（習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間およびメラトニン分泌ピーク時刻から起床までの時間）が有意な相関を示した。つまり、日常生活における睡眠・覚醒リズムの周期が長ければ長いほど、習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間が短く、メラトニン分泌ピーク時刻から起床までの時間が長いことを示す。これは、健常者や DSPS との対照研究で得られた所見を確認する所見と考えられる。すなわち、non24 では概日ペースメーカーに対して睡眠が遅れて

いるほど睡眠・覚醒周期が延長することが考えられる。

こうした、概日ペースメーカーに対する睡眠相の遅れが生じる機構について、超短時間睡眠・覚醒スケジュールを用いて sleep propensity の日内変動と暗条件下における血中メラトニン分泌リズムを検討した。その結果、DSPS や non24 においては、メラトニンの分泌されていない時間帯、つまり概日ペースメーカーからみた昼間には、断眠後の回復睡眠が起こりにくいことを示す。このことが、ひとたび概日ペースメーカーが遅れてしまうと、睡眠不足になったとしてもメラトニンの分泌されていない時間帯には眠ることができず、無理に早起きした場合も睡眠不足にはなっても、それだけでは入眠時刻を早められず、睡眠相が遅れた状態が続くことが考えられる。以上より、DSPS や non24 の患者は、概日リズム機構だけでなく、恒常性維持過程による睡眠の制御¹⁸に何らかの問題があることが示される。恒常性維持過程による睡眠の制御の問題が概日リズム異常の原因となっている可能性も想定しうる。

E. 結語

概日リズム睡眠障害の病態仮説として、DSPS や non24 においては、概日ペースメーカーの位相と睡眠相の出現時期の関係が正常と異なっていることを明らかにした。さらに、超短時間睡眠・覚醒スケジュールを用いた研

究から、これらの症候群における位相関係の異常の背景には断眠後の回復睡眠が起こりにくいという恒常性維持機構の障害が存在する可能性が示唆された。これらの結果は、将来における DSPS や non24 の治療法の開発にとって、体内時計の位相前進のみならず、患者の恒常性維持機構をもターゲットにするべきことを示唆する。

文献

1. 井深信男 生物時計の仕組みと働き、高橋三郎、高橋清久、本間研一編 臨床時間生物学、朝倉書店、東京、pp1-18、1992
2. Swabb DF, Hofman PJ et al: Functional neuroanatomy and neuropathology of human hypothalamus, *Anat Embryol* 187: 317-330, 1993
3. Honma K, Honma S: A human phase response curve for bright light pulse. *Jap J Psychiat Neurol* 42: 167-168, 1988
4. Czeisler C. A., J. S. Allen, S. H. Strogatz, J. M. Ronda, R. Sanchez, C. D. Rois, W. O. Freitag, G. S. Richardson, and R. E. Knauer. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science* 1986; 233: 667-71.
5. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, chairman. International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association, 1990.
6. Uchiyama, M., M. Okawa, S. Ozaki, S. Shirakawa, and K. Takahashi. Delayed phase jumps of sleep onset in a patient with non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep* 19: 637-640, 1996.
7. 内山 真、大川匡子、尾崎 茂ら：睡眠・覚醒リズム障害。 *神経研究の進歩* 39:92-103, 1995
8. Folkard S, Arendt J, Aldhous M, Kennett H: melatonin stabilises sleep onset time in a blind man without entrainment of cortisol or temperature rhythms. *Neurosci Lett* 113:193-198, 1990
9. Okawa, M., T. Nanami, S. Wada, T. Shimizu, Y. Hishikawa, H. Sasaki, H. Nagamine, and K. Takahashi. Four congenitally blind children with circadian sleep-wake rhythm disorder. *Sleep* 10:101-10, 1987.
10. Miles, L. E., D. M. Raynal, and M. A. Wilson. Blind man living in normal society has circadian rhythms of 24.9 hours. *Science* 198:421-23, 1977.
11. Czeisler C. A., T. L. Shanahan, E. B. Klerman, H. Martens, D. J. Brotman, J. S. Emens, T. Klein, and J. F. 3d. Rizzo. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med* 332:6-11, 1995.
12. McArthur, A. J., A.J. Lewy, and R. L. Sack. Non-24-hour sleep-wake syndrome in a sighted man: circadian rhythm studies and efficacy of melatonin treatment. *Sleep* 19: 544-53, 1996.
13. Hashimoto, S., K. Nakamura, S. Honma, and K. Honma. 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.
14. Czeisler C. A., G. S. Richardson, R. M. Coleman, J. C. Zimmerman, M. C. Moore-Ede, W. C. Dement, and E. D. Weitzman. Chronotherapy: Resetting the circadianclocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep* 4:1-21, 1981.
15. Weitzman E. D., C. A. Czeisler, R. M. Coleman, A. J. Spielman, J. C. Zimmerman, W. C.

Dement. Delayed sleep phase syndrome: A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. Arch Gen Psychiat 38:737-46, 1981.

16. Minors, D. S., J. M. Waterhouse, and A. Wirz-Justice. A human phase-response curve to light. Neurosci Lett 133:36-40, 1991.

17. Ozaki, S., M. Uchiyama, S. Shirakawa, and M. Okawa. Prolonged interval from body temperature nadir to sleep offset in patients with delayed sleep phase syndrome. Sleep 19:36-40, 1996.

18. Borbely, A. A., P. Achermann, L. Trachsel, and I. Tobler. Sleep initiation and initial sleep intensity: interactions of homeostatic and circadian mechanisms. J Biol Rhythms 4:149-60, 1990.

F. 研究発表

論文発表

1. Uchiyama, M., Okawa, M., Shibui, K., Kim, K., Kudo, Y., Hayakawa, T., Kamei, Y., Urata J.: Poor recovery sleep after sleep deprivation in delayed sleep phase syndrome. Psychiatry Clin Neurosci, 53: 195-198, 1999.
2. Shibui, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Kudo, Y., Kamei, Y., Hayakawa, T., Akamatsu, T., Ohta, K., Ishibashi, K. : Diurnal fluctuation of sleep propensity across the mensrual cycle. Psychiatry Clin Neurosci, 53: 207-210, 1999.
3. Hayakawa, T., Uchiyama, M., Urata J., Enomoto, Okubo, J., T., Okawa, M.: Effects of small dose of triazolam on P300. Psychiatry Clin Neurosci, 53: 185-188, 1999.
4. 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: 253-256, 1999.
5. Kim, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Doi, Y., Minowa, M., Ogihara, R.: Lifestyle and sleep disorders among the Japanese adult population. Psychiatry Clin Neurosci, 53: 269-270, 1999.
6. Ebisawa, T., Kajimura, N., Uchiyama, M., Katoh, M., Sekimoto, M., Watanabe, T., Ozeki, Y., Ikeda, M., Jodoi, T., Sugishita, M., Iwase, T., Kamei, Y., Kim, K., Shibui, K., Kudo, Y., Yamada, N., Toyoshima, R., Okawa, M., Takahashi, K., Yamauchi, T: Allelic variants of human melatonin 1a receptor: function and prevalence in subjects with circadian rhythm sleep disorders. Biochem Biophys Res Commun, 262: 832-7, 1999.
7. 土井由利子, 蓑輪眞澄, 内山 真, 金圭子, 渋谷佳代, 亀井雄一, 大川匡子: 地域住民を対象とした DSM-IV 診断基準による睡眠障害の有病調査について. 精神医学 41: 1071-

- 1078, 1999.
8. 内山 真：睡眠・覚醒機構の画像解析と病態生理. 精神神経学雑誌 101:742-747,1999.
 9. Kajimura, N., Uchiyama, M., Takayama, Y., Uchida, S., Uema, T., Kato, M., Sekimoto, M., Watanabe, T., Nakajima, T., Horikoshi, S., Ogawa, K., Nishikawa, M., Hiroki, M., Kudo, Y., Matsuda, H., Okawa, M., Takahashi, K.: Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci*, 19: 10065-73, 1999.
 10. Ohta, K., Uchiyama, M., Matsushima, E., Toru, M.: An event-related potential study in schizophrenia using Japanese sentences. *Schizophr Res* 40:159-70, 1999.
 11. Kim, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Liu, X., Ogihara, R.: An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*, 23: 41-47, 2000.
 12. Liu, X., Uchiyama, M., Okawa, M., Kurita, H.: Prevalence and correlates of self-reported sleep problems among Chinese adolescents *Sleep*, 23: 27-34, 2000.
 13. Liu, X., Uchiyama, M., Kim, K., Shibui, K., Kudo, Y., Okawa, M., Doi, Y., Minowa, M., Ogihara, R.: Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan: the national epidemiological survey. *Psychiatry Research*, 93: 1-11, 2000.
 14. Liu, X., Uchiyama, M., Shibui, K., Kim, K., Kudo, Y., Tagaya, H., Suzuki, H., Okawa, M.: Diurnal preference, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy human subjects. *Neurosci Lett*, 280: 199-202, 2000.
 15. Uchiyama, M., Okawa M., Shibui, K., Liu, X., Hayakawa, T., Kamei, Y., Takahashi, K.: Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 23: (in press), 2000.
 16. Liu, X., Gau, C., Okawa, M., Zhai, J., Li, Y., Uchiyama, M., Neiderhiser, J.M., Kurita, H.: Behavioral and emotional problems in Chinese children of divorce. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (in press), 2000.
 17. Liu, X., Kurita, H., Uchiyama, M., Okawa, M., Liu, L., Ma, D.: Life events, locus of control and behavioral problems among Chinese adolescents. *Journal of Clinical Psychology*, (in press), 2000.