

厚生科学研究費補助金
(脳科学研究事業)

ヒト睡眠・生体リズム障害の病態と
治療予防法開発に関する基盤研究

平成 12 年度 研究成果報告書

主任研究者 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

分担研究者 梶村尚史
海老澤 尚
三島和夫
山田尚登

平成 13 年 3 月

目次

I. 総括研究報告書

- ヒト睡眠・生体リズム障害の病態と治療予防法開発に関する基盤研究 1
主任研究者 内山 真

II. 分担研究報告書

1. ヒトのレム・ノンレム睡眠の概日特性 18
内山 真（国立精神・神経センター精神保健研究所）
2. PET を用いた睡眠薬の睡眠中の脳活動に及ぼす影響の解明 31
梶村尚史（国立精神・神経センター武蔵病院）
3. ヒト概日リズム障害の生体時計関連遺伝子解析 38
海老澤 尚（埼玉医科大学精神医学教室）
4. ヒト睡眠・概日リズム調節機能の老化過程とそのメカニズム 47
三島和夫（秋田大学精神科学講座）
5. 概日リズム睡眠障害における光同調機構 51
山田尚登（滋賀医科大学精神医学講座）

厚生科学研究補助金（脳科学研究事業）

総括研究報告書

ヒト睡眠・生体リズム障害の病態と治療予防法開発に関する基盤研究

主任研究者 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

要旨

わが国において、睡眠・生体リズム障害は頻度が高く、心身の保健に対し重大な脅威となっているばかりでなく、学業や就労上の問題や産業・交通事故の原因となり国民生活に大きな影響を与えている。したがって、睡眠・生体リズム障害の治療法・予防法の開発は急務である。近年、国内・国外で分子生物学的手法による生体リズムに関する基礎研究の成果は目覚しいが、ヒト生体リズム異常についての研究はほとんど進んでいない。この背景にはヒト生体リズム研究のための方法論的立ち遅れがある。本研究プロジェクトにおいては、最新の方法論を用い、1) 生体リズム異常の脳・身体機能に対する影響を明らかにし、2) ヒト生体リズム異常の病態を生理学および分子生物学的レベルで解明し、3) これに基づき新たな治療法を開発する。さらに、4) 健常人における朝型・夜型傾向などの多様性の背景にある生理学および分子生物学的基盤を明らかにすることで、5) 睡眠・生体リズム異常の予防法を開発する。これらにより、睡眠・生体リズム異常の病態解明が進み、画期的治療法が開発され、早期治療により脳・身体機能に対する悪影響を防ぐことで、身体・精神両面での国民保健の向上に貢献できる。痴呆患者の異常行動に対する治療法が開発される。さらに、健常人における生体リズムの多様性を生理学および分子生物学的に解明することで、交代勤務など睡眠・生体リズム異常ハイリスク状況における予防法が確立され、産業事故防止や産業保健に波及効果をもたらす。

研究組織

主任研究者 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 部長

分担研究者 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

三島和夫
秋田大学医学部精神科学教室 助教授

山田尚登
滋賀医科大学医学部精神科学講座 助教授

A. 研究目的

国立精神・神経センターが健康・体力づくり財団の協力で行った研究によると国民の21.3%が睡眠障害に悩まされていることがわかった。一方、時間生物学の発展により、ヒトにおいて生体リズム障害が多くみられることがわかってきた。交代勤務の増加や時差地域間移動の増加が睡眠・生体リズム障害をさらに増加させている。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生体リズム障害を基盤とする障害であった。高齢者の不眠や老年期痴呆患者の夜間徘徊・異常行動の多くが生体リズム異常を背景に生じてくることがわかってきた。

このように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。こうした生体リズム障害を示す疾患は、適切な治療が行われないと、難治性の睡眠障害を引き起こす。特に、高齢痴呆患者では、容易に昼夜逆転し、徘徊や興奮を示すにいたる。生体リズムの障害は二次的に内分泌異常、免疫機能異常などの様々な身体機能に影響を与え生活習慣病の悪化要因となり、精神的には神経症、うつ病の原因となる。さらに、脱同調症状により、学業や就労にも大きな障害をきたし、産業事故の原因となる。一方で、世界規模の経済活動や24時間体制の医療システムの普及により、勤務体制の多様化や国民生活習慣の変化は今後も進むものと思われる。したがって、睡眠・生体リズム障害の治療法・予防法の開発は急務である。

申請者らは、平成9年から11年までの厚生科学研究脳科学研究事業において、ヒト生体リズム異常の研究に必要ないくつかの方法論開発を行なった。これらの方法論を用い、今回のプロジェクトにおいては、1) ヒトの睡眠の概日リズム特性および神経回路網を明らかにし、2) ヒト生体リズム異常の病態を生理学および分子生物学的レベルで解明し、3) これに基づき新たな治療法を開発する。さらに、4) 健常人における朝型・夜型傾向などの多様性の背景にある生理学および分子生物学的基盤を明らかにすることで、5) 睡眠・生体リズム異常の予防法を開発する。

本研究により、睡眠・生体リズム異常の治療法が開発されると、難治性睡眠障害、痴呆患者の昼夜逆転や夜間徘徊などを速やかにかつ安全に治療できるようになる。さらに、早期治療により脳・身体機能に対する悪影響を防ぐことで、生活習慣病の頻度を低下させることにつながる。すなわち、国民保健の質的向上に貢献するとともに、痴呆問題対策としても有用な手段となる。神経症やうつ病の発生を抑え精神保健向上にも波及効果がある。健常人では睡眠習慣の嗜好がそれぞれ異なっているため、睡眠・生体リズム異常の予防法開発はこれまで困難だったが、この多様性を生理学および分子生物学的に解明することで、交代勤務など睡眠・生体リズム異常ハイリスク状況における予防法が確立され、産業事故防止や産業保健に貢献する。

本年度は、1) ヒトのレム・ノンレム睡眠の概日特性、2) PETを用いた睡眠薬の睡眠中の脳活動に及ぼす影響の解明、

3) ヒト概日リズム障害の生体時計関連遺伝子解析、4) ヒト睡眠・概日リズム調節機能の老化過程とそのメカニズム、5) 概日リズム睡眠障害における光同調機構についての研究がなされた。

B. 本年度分担研究成果概要

1. ヒトのレム・ノンレム睡眠の概日特性

レム睡眠は早朝に最も多く出現するという概日リズム特性を持つことが明らかにされている。徐波（ノンレム）睡眠については、睡眠前半に多く出現することが知られている。この現象は先行する覚醒中の疲労あるいは脳温上昇に対する恒常性維持機構により起こると信じられている。しかし、徐波睡眠出現の概日リズム特性に関する研究が極めて少ない。1日を通じたレム・ノンレム睡眠の出現傾向を恒常条件下で超短時間睡眠覚醒スケジュール法を用いて測定し、これらの概日リズム特性について、メラトニン・コルチゾールリズムとの関係から検討した。対象として健康な成人男性9名が参加した。アクチウォッチにより、習慣的な入眠・起床時刻を求めた。実験1日目の16時より実験4日目の21時まで、恒常暗条件（<8 lx）で77時間、超短時間睡眠覚醒スケジュール法による脳波測定を行った。この方法においては60分を1サイクルとし、うち40分間は実験室において座位安静を保たせ、20分間はシールドルーム内で安静臥床させ脳波記録を行った（nap 試行）。各 nap 試行中の段階2以上のノンレム睡眠およびレム睡眠の合計をもって、その試行の睡眠傾向とした。ホルモン測定のため、1時間おきに唾液

を採取し、RIA法により、メラトニンとコルチゾルを測定した。昼夜の活動や環境照度を統制した恒常条件下においても、睡眠傾向リズムは3周期にわたり規則正しい概日リズムを示した。1日の中での徐波睡眠およびレム睡眠の出現ピーク時刻を求めると、徐波睡眠はレム睡眠に4時間先行して出現した。徐波睡眠およびレム睡眠の出現ピーク時刻はメラトニンリズム位相と有意な正の相関を示した。一方、コルチゾルリズム位相との相関は弱かった。習慣的な入眠時刻、起床時刻はコルチゾルの頂点位相と有意な正の相関を示した。徐波睡眠の出現量は睡眠に先行する覚醒時間に応じ決まるため、出現タイミングも恒常性維持機構により調節されていると考えられてきた。しかし、今回の実験で、徐波睡眠もレム睡眠と同様に出現のタイミングは生物時計の強い制御を受けていることが明らかになった。

2. PETを用いた睡眠薬の睡眠中の脳活動に及ぼす影響の解明

睡眠薬を服用時の睡眠中の脳活動を明らかにするため、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラム服用時とプラセボ服用時の睡眠中の脳血流を $H_2^{15}O$ を標識薬物としたポジトロンCT(PET)を使用して検討した。健康な右利き男子大学生を被験者として、プラセボとトリアゾラム0.25mgを1週間の間隔を開けて二重盲検・交差法で投与し、終夜睡眠ポリグラムをモニターしながら安静覚醒時とNREM睡眠中の脳血流を測定した。標識薬物としては、超短時間放射性同位元素でラベルされた水($H_2^{15}O$)を用い、最新の画像処理技術を駆使して超高解像

度PET(シーメンス社ECAT EXACT HR)で、各scan90秒間における局所脳血流の画像を得る。結果の解析にはstatistical parametric mapping (SPM)を用いた統計処理を行い、プラセボ服用時とトリアゾラム服用時の浅いNREM睡眠と深いNREM睡眠における局所脳血流をそれぞれ比較検討した。これまで試験を行った10例の被験者のうち6例で、プラセボ服用時とトリアゾラム服用時の2夜ともセットで、浅いNREM睡眠、深いNREM睡眠および安静覚醒のPET画像を得ることができた。プラセボ服用時には、安静覚醒時に比べ浅いNREM睡眠で、視床、前頭連合野と頭頂連合野および小脳で、局所脳血流の減少がみられた。深いNREM睡眠では、これらの部位に加えて、脳幹部や前脳基底部でも局所脳血流の減少が認められた。トリアゾラム0.25mg服用時には、安静覚醒時に比べ浅いNREM睡眠で、視床、前頭連合野と頭頂連合野、小脳、大脳辺縁系などで、局所脳血流の減少がみられた。深いNREM睡眠では、これらの部位に加えて、帯状回でも局所脳血流が低下した。今回の結果から、ヒトにおいてもベンゾジアゼピン系睡眠薬の作用機序の一つとして、大脳辺縁系の活動の抑制が関与していることが示唆された。

3. ヒト概日リズム障害の生体時計関連遺伝子解析

概日リズムに病的・生理的個体差が生じる原因を探ることを目的に、概日リズム障害患者を対象に生体時計関連遺伝子の多型解析を行った。今年度は*hPer3*、*hClock*の各遺伝子の全翻訳領域について

検索し、複数のミスセンス多型を見いだした。このうち、*hPer3* 遺伝子のハプロタイプの一つは正常コントロール群と比較し、DSPS 群で約7倍の頻度で認められた。これは *hPer3* 遺伝子の H4 ハプロタイプを構成する多型のうち、2個は H4 ハプロタイプのみに見られた。うち1個は脊椎動物の *Per* 遺伝子でよく保存されているアミノ酸残基の多型なので、DSPS 発症の危険因子となっている可能性が高いと考えられた。ただし、*hPer3* 遺伝子の発現調節領域やイントロンなどほかの領域に大きな機能変化を生じる多型が存在し、H4 ハプロタイプはその多型と連鎖不平衡にある可能性も否定できない。この多型は PER1 蛋白や PER2 蛋白で CK I ϵ 結合部位とされている領域と相同な領域に存在する。しかも、最近報告された PER2 蛋白のリン酸化部位に相当する部位の近傍にある。PER3 蛋白では未だ CK I ϵ によるリン酸化を証明した報告はないが、アミノ酸配列上の類似性から、PER3 蛋白も CK I ϵ によるリン酸化を受ける可能性は高い。また、kinase によるリン酸化はその標的部位のみならず、周囲のアミノ酸配列や蛋白の立体構造の影響を受けることを併せ考えると、この多型により PER3 蛋白のリン酸化が変化を受ける可能性が考えられる。この多型を持つ被験者のうち2人は正常コントロールであったので、CK I ϵ など他の遺伝子にも変異があり、その相乗効果で機能変化が顕在化する可能性も有ろう。これより、*hPer3* 遺伝子の多型の一つは睡眠相後退症候群の危険因子になっていると考えられた。今後はこの多型が CK I ϵ 結合、あるいは CK I ϵ によるリン酸化

に及ぼす影響を探る必要がある。

4. ヒト睡眠・概日リズム調節機能の老化過程とそのメカニズム

本研究の目的は、睡眠・概日リズム調節機能の生理的及び病的老化過程とその発現メカニズムを解明し、効果的な睡眠調整法を開発することにある。すなわち、若年成人、健常高齢者、及び、視交叉上核細胞の変性が生じやすいとされるアルツハイマー型老年痴呆患者を対象として、末梢白血球細胞内の時計遺伝子 mRNA の発現リズムを RT-PCR 法を用いて継時的に定量し、従来型の概日リズム生理指標と比較検証することで、その加齢特性、障害特性、及び概日リズム指標としての妥当性について検証する。候補時計遺伝子 mRNA のうち human period1 homolog 遺伝子 mRNA (Homo sapiens *hper1* mRNA, GeneBank accession No.: AB002107) を末梢白血球から抽出し転写量を継時的に補足するための測定系の確立をめざした。その結果、対象成人 10 名中 8 名において、平均入眠時刻の 12 時間後に採取した末梢白血球細胞において *hper1* mRNA の発現が認められた。2 名では、*hper1* mRNA 発現量は明期に高く暗期に低い相似した日内変動を示した。この際の mRNA 発現量の実測値は 2 名の測定者間で極めて高い一致が認められ、測定系の安定性が高いものと推測された。本研究で得られたヒト末梢循環白血球細胞内での *hper1* mRNA 発現の日内変動パターン（位相）は、齧歯類の視交叉上核細胞内での *per1* mRNA 発現のそれに極めて相似していた。齧歯類末梢組織細胞と同様に、ヒト末梢循環白血球細胞においても

human period1 homolog 遺伝子 mRNA

(hper1 mRNA) が発現していることが明らかになった。hper1 mRNA の発現量には、明期に高く暗期に低い日内変動が生じている可能性が示唆された。

5. 概日リズム睡眠障害における光同調機構

ヒトにおける生体リズム異常に関連する疾患の病態解明及び新たな治療法を開発するために、1) 概日リズム睡眠障害及び高齢者における光同調機構について検討した。更に、2) 概日リズム睡眠障害患者において時間遺伝子 hper 遺伝子異常の検討を行った。その結果、唾液中のメラトニン濃度の抑制率は照度依存的に、また、照射時間依存的に抑制されることが確認された。次に唾液中メラトニン濃度を抑制する為に必要な最低照度は、その照射時間によって異なるということが確認された。一方、深部体温の変化には、照度の相違および時間因子との間には明らかな関連は認められなかった。すなわち、体温の変化にはメラトニンのみではなく、別の要因も関与しているということが示唆された。現在、ヒトの睡眠相と光との関係において位相反応曲線が提唱されている。これによると深部体温の最低点を中心として、その前後で光を浴びることによる位相反応が異なるとされている。体温最低点より朝方に光を浴びると位相は前進し、逆に体温最低点より前に光を浴びると位相が後退するとされている。これまで睡眠相後退症候群

(DSPS) の病因として、DSPS 患者では生体時計の位相前進部分に異常があり、光などの同調因子に対する感受性が低下

しているのではないかと考えられてきた。本研究の結果、光に対するメラトニンの抑制は、健常群と比較して DSPS 患者群の方がむしろ高く、これまでの推測とは逆の結果となった。即ち、DSPS において光に対する過感受性が示唆された。更に、これらに結果から DSPS 患者に見られる睡眠相の後退は、夕方の光による位相の後退が関与しているのではないかとその可能性が示唆された。高齢者群で若年者に比べてメラトニン抑制率がむしろ高かったことから、高齢者における睡眠・覚醒リズムの異常が同調因子の一つである光に対する感受性における低下に由来するものではないことを示している。メラトニン抑制率はむしろ亢進しており、加齢に伴い見られる位相の前進や振幅の低下は時計機構そのものの或いは発現機構の障害によるものと考えられる。時間遺伝子に関しては、我々が見つけた変異以外にもこれまでに clock の変異が報告されており、これも睡眠習慣と関連性があることが認められている。

C. 今後の展望

本年度は3年研究計画の初年度であるが、ヒト生体リズム異常の研究に必要ないくつかの方法論開発を行なった。これらの方法論は、本年度の研究から、臨床応用に関する将来性が極めて高いことが明らかになった。各分担研究者とも当初の研究計画をクリアーできたものと考えられる。これらの研究知見を用いて、1) 生体リズム異常の脳・身体機能に対する影響を明らかにし、2) ヒト生体リズム異常の病態を生理学および分子生物学的レベルで解明し、3) これに基づき新たな

治療法を開発する。さらに、4) 健常人における朝型・夜型傾向などの多様性の背景にある生理学のおよび分子生物学的基盤を明らかにすることで、5) 睡眠・生体リズム異常の予防法を開発する。

D. 研究発表

論文発表

1. 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.
2. Liu X, Uchiyama M, Okawa M, Kurita .: Prevalence and correlates of self-reported sleep problems among Chinese adolescents *Sleep*, 23: 27-34, 2000.
3. 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.
4. 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.
5. Doi Y, Minowa M, Okawa M, Uchiyama M: Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *Journal of Epidemiology* 10: 79-86, 2000.
6. 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: 553-558 2000.
7. Shinohara K, Uchiyama M, Okawa M, Saito K, Kawaguchi M, Funabashi T, Kimura F. Menstrual changes in sleep, rectal temperature and melatonin rhythms in a subject with premenstrual syndrome. *Neurosci Lett* 281:159-62, 2000.
8. Hayakawa T, Uchiyama M, Enomoto T, Nakajima K, Kim K, Shibui K, Kudo Y, Ozaki S, Nakajima T, Suzuki H, Urata J, Okawa M: Effects of small dose of brotizolam on P300. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54: 319-320, 2000.
9. Kamei Y, Hayakawa T, Urata J, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Okawa M: Melatonin treatment for circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54: 381-382, 2000.
10. 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*, 56:1565-1577, 2000

11. Liu X, Gau C, Okawa M, Zhai J, Li Y, Uchiyama M, Neiderhiser JM, Kurita H: Behavioral and emotional problems in Chinese children of divorced parents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39: 896-903, 2000.
12. Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Kudo Y, Kamei Y, Hayakawa T, Urata J, Takahashi K: Altered phase relation between sleep timing and core body temperature rhythm in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome in humans. *Neurosci Lett*, 294: 101-104, 2000.
13. Shibui K, Uchiyama M, Okawa M, Kudo Y, Kim K, Liu X, Kamei Y, Hayakawa T, Akamatsu T, Ohta K, Ishibashi K: Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle. *Biol Psychiatry* 48: 1062-68, 2000.
14. Liu X, Sun Z, Uchiyama M, Li Y, Okawa M. Attaining nocturnal urinary control, nocturnal enuresis and behavioral problems in Chinese children aged 6 through 16. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000; 39:1557-1564, 2000.
15. Liu X, Sun Z, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Okawa M. Prevalence and correlates of sleep problems in Chinese schoolchildren. *Sleep*, 23:1053-1066, 2000.
16. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, Kamei Y: Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Research*, 97: 165-172, 2001.
17. Okawa M, Uchiyama M: Human circadian rhythm disorders; Entrainment pathology under normal 24-hour day-night cycle. Honma K, Honma S (eds), *Zeitgebers, Entrainment and Masking of the Circadian System*. pp171-185, Hokkaido University Press, Sapporo, 2001.
18. Watanabe T, Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Hori T, Takahashi K: Case of a non-24-h sleep-wake syndrome patient improved by phototherapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 54: 369-370, 2000.
19. Hori T, Watanabe T, Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Takahashi K: Effects of phototherapy on the phase relationship between sleep and body temperature rhythm in a delayed sleep phase syndrome case. *Psychiatry Clin Neurosci* 54: 371-373, 2000.
20. Sekimoto M, Kato M, Kajimura N,

- Watanabe T, Takahashi K, Okuma T:
Asymmetric interhemispheric delta waves during all-night sleep in humans. *Clin Neurophysiol* 111: 924-928, 2000.
21. Hori T, Watanabe T, Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Nakajima T, Takahashi K: Effects of phototherapy on the phase relationship between sleep and body temperature rhythm in a non-24 hour sleep-wake syndrome case. *J Sleep Res* 9 (Supple 1): 85, 2000.
22. Kajimura N, Watanabe T, Kato M, Sekimoto M, Nakajima T, Hori T, Takahashi K: Effects of short-term phototherapy on polysomnograms and body temperature rhythm in patients with delayed sleep phase syndrome. *J Sleep Res* 9 (Supple 1): 92, 2000.
23. Kato M, Watanabe T, Kajimura N, Sekimoto M, Nakajima T, Hori T, Takahashi K: A study of polysomnography and body temperature in non-24 hour sleep-wake syndrome patients. *J Sleep Res* 9 (Supple 1): 95, 2000.
24. Nakajima T, Kajimura N, Uema T, Takano H, Watanabe T, Kato M, Sekimoto M, Hori T, Onishi T, Nishikawa M, Takayama Y, Matuda H, Takahashi K: Origin of alpha wave in a patient with excessive daytime sleepiness: a single case study. *J Sleep Res* 9 (Supple 1): 136, 2000.
25. Sekimoto M, Kato M, Watanabe T, Kajimura N, Nakajima T, Hori T, Takahashi K, Okuma T: Asymmetric interhemispheric sigma wave during all-night sleep in healthy subjects. *J Sleep Res* 9 (Supple 1): 173, 2000.
26. Watanabe T, Kato M, Sekimoto M, Kajimura N, Nakajima T, Hori T, Takahashi K: The difference in the quality of sleep between DSPS patients and normal volunteers. *J Sleep Res* 9 (Supple 1): 206, 2000.
27. Takashi Ebisawa, Makoto Uchiyama, Naofumi Kajimura, Kazuo Mishima, Yuichi Kamei, Masaaki Katoh, Tsuyoshi Watanabe, Masanori Sekimoto, Kayo Shibui, Keiko Kim, Yoshinao Kudo, Yuji Ozeki, Mariko Sugishita, Ryoichi Toyoshima, Yuichi Inoue, Naoto Yamada, Takahiro Nagase, Norio Ozaki, Osamu Ohara, Norio Ishida, Masako Okawa, Kiyohisa Takahashi, and Toshio Yamauchi. Association of structural polymorphisms in the human *period3* gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Reports*, in press, 2001.
28. Masaaki Ikeda, Wangjie Yu, Momoki Hirai, Takashi Ebisawa, Sato Honma, Kazunori Yoshimura, Ken-Ichi Honma, Masahiko Nomura. cDNA cloning of a novel bHLH-PAS transcription factor superfamily gene, BMAL2: Its mRNA expression, subcellular distribution, and

- chromosomal localization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 275, 493-502, 2000.
29. Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishikawa Y: Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity, and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons. *Chronobiol Int* 2000; 17:419-432
30. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y: Diminished melatonin secretion in the elderly due to insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:129-34
31. Aoki A, Ozeki Y, Yamada N: Hypersensitivity of Melatonin Suppression in Response to Light in Patients with Delayed Sleep Phase Syndrome. *Chronobiology International* Aug 4, 2001 (in press)
32. 梶村尚史：睡眠と PET 画像解析 臨床脳波 42: 80-84, 2000.
33. 梶村尚史：睡眠相後退症候群に対する光療法 治療 82: 140-142, 2000.
34. 梶村尚史：概日リズム睡眠障害 *Pharma Medica* 18: 57-62, 2000.
35. 関本正規, 梶村尚史, 加藤昌明, 渡辺 剛, 堀 達, 高橋清久, 大熊輝雄：健常被験者の睡眠時デルタ波の左右差に関する検討 臨床神経生理学 28: 179, 2000.
36. 大井田隆, 石井敏弘, 土井由利子, 内山 真: 看護婦の夜間勤務と睡眠問題に関する研究. 日本医事新報 3983: 25-31, 2000.
37. 内山 真, 渋谷佳代, 金 圭子, 鈴木博之, 亀井雄一, 早川達郎, 工藤吉尚, 浦田重治郎, 大川匡子: 生体リズム障害の臨床生理学. 臨床脳波 42: 624-628, 2000.
38. 小石川比良来, 塚田和美, 富山三雄, 伊藤順一郎, 大島巖, 内山 真, 浦田重治郎：高 EE と心理教育的家族介入と薬物療法. 精神神経学雑誌, 102 巻 (11) : 1061-1066, 2000.
39. 渋谷佳代, 田ヶ谷浩邦, 内山 真：月経周期に関連する精神症状と睡眠・覚醒リズム. 脳の科学 22: 55-60, 2000.
40. 田ヶ谷浩邦, 内山 真: 老年期痴呆：高齢者の各種疾患と生体リズム. *Geriatric Medicine* 38: 371-376, 2000.
41. 内山 真, 田ヶ谷浩邦: 睡眠時無呼吸症候群. *カレントセラピー* 18:1342-1345, 2000.
42. 田ヶ谷浩邦, 内山 真: 身体的な原因

- による不眠. からだの科学 215 : 36-40, 2000.
43. 内山 真, 亀井雄一: サーカディアンリズム異常の光療法. *Clinical Neuroscience* 18: 1179-1181, 2000.
44. 内山 真: 睡眠健康学: 上手な生体リズムのとり方. 共済だより 273 (11): 26-27, 2000.
45. 内山 真: 精神科における睡眠障害—不眠の鑑別と治療—. *内科*, 86 (4):, 南江堂, 2000.
46. 内山 真, 金 圭子: 睡眠障害の分類と疫学および現代社会における睡眠障害. *Pharma Medica*, 18(11): 13-18, 2000.
47. 内山 真: 「睡眠健康学」上手な生体リズムのとり方. 共済だより, No.273: 26-27, 2000.
48. 鈴木博之, 内山 真: 生活リズムと睡眠. *教育と医学*, 49 (1): 35-43, 2001.
49. 内山 真: 睡眠リズムを整える朝日の光療法. 大熊輝雄監修: どんな不眠もこれで治せる. マキノ出版, 東京, 2000, 78-84 頁
50. 内山 真: 高照度光療法. **Key word 精神** 第 2 版 (樋口輝彦, 神庭重信, 染矢俊幸, 宮岡 等編集), 先端医学社, 東京, 2000, 48-49 頁.
51. 内山 真: 精神疾患に伴う睡眠障害治療: 睡眠薬の利点と限界, 睡眠薬以外の応用. *Central Nervous System Today-3* (加藤進昌, 樋口輝彦編集), ライフ・サイエンス, 東京, 2000, 40-44 頁.
52. 工藤吉尚, 内山 真: 睡眠のメカニズム 2. 身体的影響睡眠に関連した問題とその対策. すやすやねむる: 快適な睡眠のとりかたと睡眠障害への対処法指導者用マニュアル (小島卓也, 荻原隆二編集). 財団法人健康・体力づくり事業財団, ぎょうせい, 東京, 2000, 12-16 頁.
53. 内山 真: 睡眠障害の原因と対処法 3. リズムの乱れ. すやすやねむる: 快適な睡眠のとりかたと睡眠障害への対処法指導者用マニュアル (小島卓也, 荻原隆二編集). 財団法人健康・体力づくり事業財団, ぎょうせい, 東京, 2000, 46-53 頁.
54. 内山 真, 小島卓也: 睡眠障害の原因と対処法 4. 睡眠に伴う異常現象. すやすやねむる: 快適な睡眠のとりかたと睡眠障害への対処法指導者用マニュアル (小島卓也, 荻原隆二編集). 財団法人健康・体力づくり事業財団, ぎょうせい, 東京, 2000, 53-57 頁.
55. 内山 真, 荻原隆二: 快適な睡眠のための生活習慣 1. 睡眠時間と睡眠スケジュールのとり方. すやすやねむる: 快適な睡眠のとりかたと睡眠障害への対処法指導者用マニュアル (小

- 島卓也, 荻原隆二編集). 財団法人健康・体力づくり事業財団, ぎょうせい, 東京, 2000, 61-66 頁.
56. 内山 真, 高橋清久: 光と精神機能. 光が拓く生命科学第 4 巻 生物の光障害とその防御機構 (市橋正光, 佐々木政子編). 共立出版, 東京, 2000, 142-153 頁.
57. 内山 真: 快適睡眠のすすめ. ヘルシスト 145 号, 健康情報センター, 東京, 2000, 34-37 頁.
58. 内山 真: 睡眠障害への対応—第 1 回—. 国立精神・神経センター発行「こうのだい」, 1 号: 4, 2000
59. 内山 真: 絵で見る薬の知識 睡眠薬 -正しく服用するために-. ファーマインターナショナル, 大阪, 2000.
60. 内山 真: (監修) 心地よい寝つきのために. NHK きょうの健康, 2000 年 10 月号巻末
61. 内山 真: (監修) 寝起きすっきり術. NHK きょうの健康, 2000 年 11 月号巻末
62. 内山 真: 睡眠障害における治療・研究の最近の知見. 最新心身医学 (河野友信, 山岡昌之, 石川俊男, 一條智康編). 三輪書店, 東京, 2000, 203-213 頁
63. 内山 真: 精神疾患に伴う睡眠障害治療—睡眠薬の利点と限界, 睡眠薬以外の応用—. 加藤進昌, 樋口輝彦 編 Central Nervous System Today _3 感情障害, 不安障害, 睡眠障害, 分裂病—基礎から臨床まで—. 第 1 版 pp40-44, (株) ライフサイエンス, 東京, 2000.
64. 内山 真: 睡眠の質がカギ—睡眠と健康—. 厚生 12 月号, 53 頁.
65. 内山 真: 睡眠障害への対応—第 2 回—. 国立精神・神経センター発行「こうのだい」, 2 号: 6, 2001.
66. 福田 信, 亀井雄一, 内山 真: 新しい睡眠薬 Quazepam の基礎と臨床. 最新精神医学, 6: 37-44, 2001.
67. 内山 真: 「眠れない」を解消する. 健康づくり 4 月号, No. 274: 2-9, 2001.
68. 内山 真: 睡眠障害の疫学調査. 医報フジ, No. 113, 特集「睡眠障害の診断治療 Q&A」: 4-6, 診療新社, 2001.
69. 内山 真: 睡眠障害の分類 (1). 医報フジ, No. 113, 特集「睡眠障害の診断治療 Q&A」: 7-9, 診療新社, 2001.
70. 内山 真: 睡眠障害の分類 (2). 医報フジ, No. 113, 特集「睡眠障害の診断治療 Q&A」: 10-12, 診療新社, 2001.
71. 内山 真: すこぶる健康教室「知って納得! 正しい不眠対策」. からだ情報「すこぶる」4 月号: 4-11, 2001

72. 内山 真：睡眠と精神保健. 吉川武彦, 竹島正 編, これからの精神保健 pp52-68, 南山堂, 東京, 2001.
73. 内山 真：ヒトの睡眠と生物リズム. 藤村眞示, 矢野明彦 編, ライフスタイルを考える pp168-173, 京成社, 東京, 2001.
74. 亀井雄一, 内山 真：リズム障害の治療—高照度光療法からメラトニンまで—. 治療学 vol. 35(3): 55-59, 2001.
75. 亀井雄一, 渋谷佳代, 金圭子, 内山 真：睡眠相後退症候群の症例. 治療学, vol. 35(3) : 91-95, 2001.
76. 内山 真：REM 睡眠行動障害. Psychoses vol. 6(4) : 15-16, 2001.
77. 海老澤尚. 睡眠覚醒リズム障害と時計遺伝子, 神経研究の進歩, 第 44 巻, 第 6 号, 891-897, 2000.
78. 海老澤尚. 生体時計の分子機構—ストレスへの時間生物学的アプローチに向けて—, 日本神経精神薬理学雑誌, 20, 107-111, 2000.
79. 海老澤尚. 家族性致死性不眠症, Clinical Neuroscience, Vol.18, No.10, 94-95, 2000.
80. 海老澤尚. 生体リズム障害の分子生物学, 臨床脳波, Vol.42, No.10, 629-633, 2000.
81. 海老澤尚. 睡眠覚醒リズム障害と遺伝子変異, 自律神経, 第 37 巻, 第 2 号, 158-162, 2000.
82. 海老澤尚. 概日リズム障害と遺伝子変異, 脳と精神の医学, 第 11 巻 1 号, 1-7, 2000.
83. 三島和夫: 生物時間の分子細胞機構—脳機能の時間統合メカニズム— 「ヒト概日リズム調節の異常とその遺伝的側面」. 神経研究の進歩 2000; 44:856-867
84. 三島和夫: 冬季うつ病を光で治す—光と脳内神経機構, 光が招く生命科学・第 5 巻「光による医学治療」. 三宅養三編 (日本光生物学協会編), 東京, 共立出版株式会社, 2000, pp16-35
85. 三島和夫: 老化, 痴呆とサーカディアンリズム, 一般医のための睡眠臨床ガイドブック. 菱川泰夫, 井上雄一編, 東京, 医学書院, 2001, pp192-206
- 学会発表
1. Uchiyama, M.: Pathophysiology of circadian rhythm sleep disorders. Neuroscience Workshop of The Netherlands National Brain Institute, 2000, Amsterdam, the Netherlands.
 2. Uchiyama, M.: Diagnosis and treatment of sleep disorders. Lunch-on Semminor. The 9th Congress of Asian Chapter of

- International College of Psychosomatic Medicine. 2000, Tokyo.
3. Ohida T, Sone T, Uchiyama M, Ishii T.: Shift work and sleep disorders among young female nurses in Japan. 128th American Public Health Association Annual Meeting & Exposition. Boston, 2000.11.12-16.
 4. Kajimura N, Watanabe T, Kato M, Sekimoto M, Nakajima T, Hori T, Takahashi K: Effects of short-term phototherapy on polysomnograms and body temperature rhythm in patients with delayed sleep phase syndrome. 15th Congress of the European Sleep Research Society, Istanbul, 9.14, 2000.
 5. Watanabe T, Kato M, Sekimoto M, Kajimura N, Nakajima T, Hori T, Takahashi K: The difference in the quality of sleep between DSPS patients and normal volunteers. 15th Congress of the European Sleep Research Society, Istanbul, 9.14, 2000.
 6. Hori T, Watanabe T, Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Nakajima T, Takahashi K: Effects of phototherapy on the phase relationship between sleep and body temperature rhythm in a non-24 hour sleep-wake syndrome case. 15th Congress of the European Sleep Research Society, Istanbul, 9.14, 2000.
 7. Kato M, Watanabe T, Kajimura N, Sekimoto M, Nakajima T, Hori T, Takahashi K: A study of polysomnography and body temperature in non-24 hour sleep-wake syndrome patients. 15th Congress of the European Sleep Research Society, Istanbul, 9.14, 2000.
 8. Nakajima T, Kajimura N, Uema T, Takano H, Watanabe T, Kato M, Sekimoto M, Hori T, Onishi T, Nishikawa M, Takayama Y, Matuda H, Takahashi K: Origin of alpha wave in a patient with excessive daytime sleepiness: a single case study. 15th Congress of the European Sleep Research Society, Istanbul, 9.15, 2000.
 9. Sekimoto M, Kato M, Watanabe T, Kajimura N, Nakajima T, Hori T, Takahashi K, Okuma T: Asymmetric interhemispheric sigma wave during all-night sleep in healthy subjects. 15th Congress of the European Sleep Research Society, Istanbul, 9.15, 2000.
 10. Kajimura N: Symposium 5: Imaging of Sleep. Functional neuroanatomy of human NREM sleep-a study using a high-resolution PET. 12th World Congress of International Society for Brain Electromagnetic Topography, Utsunomiya, 3.9, 2001.
 11. Mishima K. Sleep-waking disturbances in elderly. World Federation of Sleep Research Societies: 3rd International

- Congress. Dresden, Germany, October, 2000: . 2000.6.23.
12. Tozawa T, Mishima K, Satoh K, Matsumoto Y, Shimizu T, Hishikawa Y. A LONGITUDINAL STUDY OF SLEEP STATE AND RHYTHM AMPLITUDE IN INSTITUTIONALIZED ELDERLY PEOPLE. 15th Congress of the European Sleep Research Society. Istanbul, Turkey, 2000 September.
 13. Yamada N, Ozeki Y, Aoki H, Aoki N, Nakajima S, Shiino Y: A hyperl genepolymorphysm associated with sleep habituation but not with circadian rhythm sleep disorders. European Sleep Research Society (Istanbul) September 12-16, 2000
 14. 内山 真: 精神科における睡眠障害: 不眠の鑑別と治療. ファルマシア・アプリケーションテレカンファランス. 東京. 2000.5.9.
 15. 内山 真: 睡眠・覚醒障害の遺伝学的側面 シンポジウム「生物リズム機構と分子生物学」. 日本睡眠学会第25回定期学術集会. 横浜. 2000.6.8-9.
 16. 内山 真: 老化と睡眠のトピックス シンポジウム「老化と睡眠障害」. 第17回臨床神経生理学東京懇話会. 東京, 2000. 6.17.
 17. 内山 真: 睡眠障害における治療・研究の最近の知見. 第41回日本心身医学会ランチョンセミナー. 東京.
 18. 内山 真: 睡眠障害治療の最新の動向. 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 将来動向ワークショップ. 東京. 2000.7.21.
 19. 工藤吉尚, 亀井雄一, 細田欣也, 新美真由美, 早川達郎, 中島常夫, 浦田重治郎, 土井由利子, 内山 真, 金 圭子, 渋井佳代, 大川匡子: PSQI を用いた精神分裂病の睡眠障害に関する検討. 第22回日本生物学的精神医学会. 東京, 2000.3.31.
 20. 細田欣也, 亀井雄一, 工藤吉尚, 新美真由美, 早川達郎, 中島常夫, 浦田重治郎, 土井由利子, 内山 真, 金 圭子, 渋井佳代, 大川匡子: PSQI を用いた気分障害の睡眠障害に関する検討. 第22回日本生物学的精神医学会. 東京, 2000.3.31.
 21. 金 圭子, 内山 真, 劉 賢臣, 渋井佳代, 鈴木博之, 田ヶ谷浩邦, 大川匡子: 健常人の朝型・夜型傾向と, 睡眠習慣, 概日性睡眠傾向リズム, メラトニンリズムの関連. 第22回日本生物学的精神医学会. 東京, 2000.3.31.
 22. 小石川比良来, 塚田和美, 富山三雄, 伊藤順一郎, 大島 徹, 内山 真, 浦田重治郎: 高EEと心理教育的家族介入と薬物療法. 第96回日本精神神経学会総会, 仙台, 2000.5.10-12.
 23. 内山 真, 大川匡子, 渋井佳代, 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: 概日リズム睡眠障害における睡眠とメラトニンリズムの関連. 日本睡眠学会第 25 回定期学術集会. 横浜. 2000.6.8-9.
24. 金 圭子, 劉 賢臣, 内山 真, 渋井佳代, 大川匡子, 土井由利子, 大井田隆, 箕輪眞澄, 萩原隆二: 成人における心身の訴えと不眠の関連について. 日本睡眠学会第 25 回定期学術集会. 横浜. 2000.6.8-9.
25. 土井由利子, 箕輪眞澄, 内山 真, 大川匡子: ピッツバーグ睡眠質問票を用いた主観的睡眠の質に関する記述疫学. 日本睡眠学会第 25 回定期学術集会. 横浜. 2000.6.8-9.
26. 渋井佳代, 内山 真, 金 圭子, 劉賢臣, 工藤吉尚, 亀井雄一, 早川達郎, 太田克也, 赤松達也, 大川匡子: 女性の月経周期に伴う sleep propensity とホルモンリズムの変動. 日本睡眠学会第 25 回定期学術集会. 横浜. 2000.6.8-9.
27. 内山 真, 渋井佳代, 金圭子, 鈴木博之, 亀井雄一, 早川達郎, 工藤吉尚: 非定型的なリズム障害に対するメラトニンの効果. 平成 12 年度メラトニン研究会. 東京都 山之内製薬本社ビル, 2000.11.8.
28. 鈴木博之, 内山 真, 渋井佳代, 金圭子, 亀井雄一, 早川達郎, 工藤吉尚, 沢藤忍, 室田亜希子, 松本都希: 夢見体験の概日リズム. 第 7 回日本時間生物学会学術大会, 東京, 2000.11.9-10.
29. 海老沢尚, 内山 真, 梶村尚史, 三島和夫, 亀井雄一, 加藤昌明, 渡辺剛, 関本正規, 渋井佳代, 金圭子, 工藤吉尚, 尾関裕二, 杉下真理子, 豊嶋良一, 井上雄一, 山田尚登, 長瀬隆弘, 尾崎紀夫, 小原収, 石田直理雄, 大川匡子, 高橋清久, 山内俊雄: 睡眠覚醒リズム障害とヒト period3 遺伝子多型との相関. 第 7 回日本時間生物学会学術大会, 東京, 2000.11.9-10.
30. 内山 真, 亀井雄一, 渋井佳代, 鈴木博之, 金圭子, 早川達郎, 工藤吉尚, 沢藤忍, 室田亜希子, 松本都希: レム睡眠およびノンレム睡眠の概日リズム. 第 7 回日本時間生物学会学術大会, 東京, 2000.11.9-10.
31. 亀井雄一, 内山 真, 早川達郎, 工藤吉尚, 渋井佳代, 金圭子, 鈴木博之, 室田亜希子, 沢藤忍, 松本都希: Sleep Propensity に与える皮膚温の影響. 第 7 回日本時間生物学会学術大会, 東京, 2000.11.9-10.
32. 渋井佳代, 内山 真, 金圭子, 鈴木博之, 亀井雄一, 早川達郎, 工藤吉尚, 浦田重治郎, 大川匡子: 睡眠相後退症候群と健常人におけるホルモンリズムの検討. 第 7 回日本時間生物学会学術大会, 東京, 2000.11.9-10.
33. 梶村尚史: 研究奨励賞受賞講演

- Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. 第 25 回日本睡眠学会学術集会 横浜 6.9, 2000.
34. 梶村尚史: 特別講演 PET 画像から見る人の睡眠中の脳活動について 第 18 回麻酔メカニズム研究会 大阪 7.8, 2000.
35. 梶村尚史: Forum 睡眠を考える PET を用いた睡眠研究 東京 9.30, 2000.
36. 中島 亨, 梶村尚史, 加藤昌明, 関本正規, 渡辺 剛, 堀 達, 高橋清久: 体温と覚醒に関連があると考えられた特発性過眠症の 1 例 第 7 回日本時間生物学会学術大会 東京 11.10, 2000.
37. 池田正明, 余旺節, 平井百樹, 海老沢尚, 本間さと, 吉村和法, 本間研一, 野村正彦. 時計遺伝子 BMAL1 にホモロジーのある新規 bHLH-PAS 型転写因子 BMAL2 のクローニング, 第 23 回日本分子生物学会年会, 神戸 (2000 年 12 月 14 日).
38. 海老沢尚, 内山真, 梶村尚史, 三島和夫, 亀井雄一, 加藤昌明, 渡辺剛, 関本正規, 渋井佳代, 金圭子, 工藤吉尚, 尾関祐二, 杉下真理子, 豊嶋良一, 井上雄一, 山田尚登, 長瀬隆弘, 尾崎紀夫, 小原収, 石田直理雄, 大川匡子, 高橋清久, 山内俊雄. 概日覚醒リズム障害とヒト *period3* 遺伝子多型との相関, 第 7 回日本時間生物学会学術大会, 東京 (2000 年 11 月 10 日).
39. 海老沢尚. メラトニンと生体リズムの遺伝子機構—メラトニン受容体遺伝子研究から睡眠覚醒異常のゲノム解析へ—, 日本睡眠学会第 25 回定期学術集会シンポジウム「生体リズム機構と分子生物学」, 新横浜 (2000 年 6 月 8 日).
40. 三島和夫. お年寄りの睡眠と生体リズム. 厚生労働省厚生科学研究脳科学研究事業研究成果発表会 市民公開講座「睡眠・生体リズムと私たちの健康」 東京, 2001 年 2 月.
41. 三島和夫. シンポジウム「老化と睡眠」: 痴呆性疾患における生体リズム障害とそのメカニズム. 第 17 回臨床神経生理東京談話会. 東京大学山上会館, 2000 年 6 月.

厚生科学研究補助金（脳科学研究事業）
分担研究報告書

ヒトのレム・ノンレム睡眠の概日特性

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 部長

研究要旨

レム睡眠は早朝に最も多く出現するという概日リズム特性を持つことが明らかにされている。徐波（ノンレム）睡眠については、睡眠前半に多く出現することが知られている。この現象は先行する覚醒中の疲労あるいは脳温上昇に対する恒常性維持機構により起こると信じられている。しかし、徐波睡眠出現の概日リズム特性に関する研究が極めて少ない。1 日を通じたレム・ノンレム睡眠の出現傾向を恒常条件下で超短時間睡眠覚醒スケジュール法を用いて測定し、これらの概日リズム特性について、メラトニン・コルチゾルリズムとの関係から検討した。対象として健康な成人男性 9 名が参加した。アクチウォッチにより、習慣的な入眠・起床時刻を求めた。実験 1 日目の 16 時より実験 4 日目の 21 時まで、恒常暗条件 (<8 lx) で 77 時間、超短時間睡眠覚醒スケジュール法による脳波測定を行った。この方法においては 60 分を 1 サイクルとし、うち 40 分間は実験室において座位安静を保たせ、20 分間はシールドルーム内で安静臥床させ脳波記録を行った (nap 試行)。各 nap 試行中の段階 2 以上のノンレム睡眠およびレム睡眠の合計をもって、その試行の睡眠傾向とした。ホルモン測定のため、1 時間おきに唾液を採取し、RIA 法により、メラトニンとコルチゾルを測定した。昼夜の活動や環境照度を統制した恒常条件下においても、睡眠傾向リズムは 3 周期にわたり規則正しい概日リズムを示した。1 日の中での徐波睡眠およびレム睡眠の出現ピーク時刻を求めると、徐波睡眠はレム睡眠に 4 時間先行して出現した。徐波睡眠およびレム睡眠の出現ピーク時刻はメラトニンリズム位相と有意な正の相関を示した。一方、コルチゾルリズム位相との相関は弱かった。習慣的な入眠時刻、起床時刻はコルチゾルの頂点位相と有意な正の相関を示した。徐波睡眠の出現量は睡眠に先行する覚醒時間に応じ決まるため、出現タイミングも恒常性維持機構により調節されていると考えられてきた。しかし、今回の実験で、徐波睡眠もレム睡眠と同様に出現のタイミングは生物時計の強い制御を受けていることが明らかになった。

A. 研究目的

あらゆる動物は、約 24 時間のリズムを作り出す機構として生物時計を持ち、

哺乳類において生物時計は、視床下部の視交叉上核にあると考えられている。人間以外の動物は、生物時計に忠実に睡