

眠・覚醒を繰り返す。すなわち、これらの動物の睡眠は生物時計による強い支配を受けているということが出来る。ヒトにおいても、深部体温リズム、メラトニン、コルチゾールなどのホルモンのリズムは約 24 時間周期を示し、生物時計の強い支配を受けていることが明らかになっている。隔離実験室で昼夜の環境変化や時刻が分からない状態で生活させるとヒトにおいても約 24 時間の周期（多くは 24 から 25 時間の周期）で睡眠・覚醒を繰り返すことが分かっている。この時のレム睡眠およびノンレム睡眠の出現制御が概日リズムに依存しているのか、あるいは恒常性維持機構に依存しているのかについては論議が多い。すなわち、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。徐波睡眠の出現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。今回は、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。

B. 研究方法

1. 対象

対象として健康な成人男性 9 名（20～25 歳、平均年齢 22.8 歳）が参加した。

研究に参加するにあたり、十分な説明を行い、書面による同意を得た。実験 1 週間前から規則正しい生活をし、飲酒をしないこと、睡眠に影響するような薬物（風邪薬など）を服用しないことを指示した。

2. 実験デザイン

実験に先立ち、被験者に 1 週間の睡眠日誌を記録させると同時に、アクチウォッチ（Mini Mitter 社）を用いて連続活動量記録を行った。アクチウォッチは 1 分間あたりの非利き手の活動量を連続的に記録するようセットした。

実験 1 日目は 11 時に集合し、昼食をとらせ、簡単な健康に関するアンケートを記入させた。同時に朝型-夜型質問紙（MEQ）による評価を行った。MEQ は日常の眠気や気力などに関する質問や作業効率の日内変動パターンについての質問など、全 19 項目から構成されており、合計点数（16～86 点）により、点数が高いほど朝型傾向が強いとされ、低いほど夜型傾向が強いとされる。実験 1 日目の 16 時に実験を開始するまで実験室の照度は 200lux に保った。13 時より電極の装着を行った。脳波は 3 チャンネル（C3-A2, C4-A1, O1-A1）で行ない、その他に眼球運動を右側耳朶(A2)を基準として左右ともに外眼角約 1cm の位置から導出した。筋電図は下おとがい筋より双極導出した。さらに心電図記録も行った。

実験 1 日目 16 時より実験 4 日目の 21 時まで、77 時間の間、20 分-40 分の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。20-40 分法では 60 分を 1 サイクルとし、うち 40 分間は実験

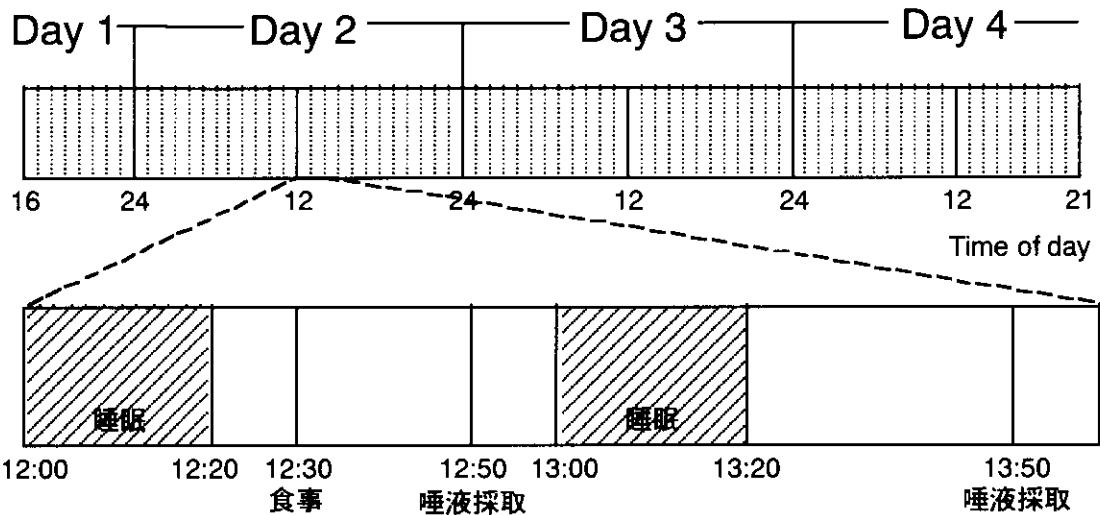


図1：実験スケジュールの実際
4日間 77時間にわたって、1時間を1サイクルとする超短時間睡眠・覚醒スケジュールによる実験を行った。

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)。40分間の安静・覚醒時には、実験実施者による監視のもと、ビデオ鑑賞、読書、音楽鑑賞、手作業などは許可した。実験室内は温度24℃、湿度60%、照度10lux以下と一定、脳波検査中のシールドルーム内は照度1lux以下に保った。実験中は2時間ごとに150kcalの栄養食品と200cc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。1時間おきに、ホルモン測定のため、専用のスピッツ(BUEHLMANN社)を用いて、唾液を採取した。唾液サンプルは、直ちに-40℃で凍結保存し、RIA法により、唾液中のメラトニンとコルチゾールを測定した。

3. データ解析

この1週間の睡眠日誌とアクチウォッチの記録より毎日の入眠時刻と起床時刻を求め、その中間値を各被験者の日常生

活における習慣的入眠・起床時刻とした。

Nap試行の脳波記録は、睡眠段階の国際分類に従って、30秒ごとに段階判定し、睡眠段階2,3,4,REM(rapid eye movement)の合計をもって1試行の睡眠傾向(sleep propensity: sp)とした。20-40分法中の時間ごとによる睡眠傾向の変動を調べるため、得られた77時間のデータに対し、最小二乗法で24時間周期のコサイン波による最適適合曲線を求め、最高値の出現時刻をAcrophaseとした。また、Acrophaseをピークとする睡眠傾向の高まりが、図2に示すように約24時間周期でみられたが、この山の立ち上がりと立ち下がりそれぞれ以下の基準で求めた。すなわち、5分を越えた時刻を睡眠傾向上昇時刻(SP onset: SPon)、5分を切った時刻を睡眠傾向下降時刻(SP offset: SPoff)とした(図2)。SPonからSPoffまでの時間を睡眠傾向持続時間(SP duration: SPdur)とした。

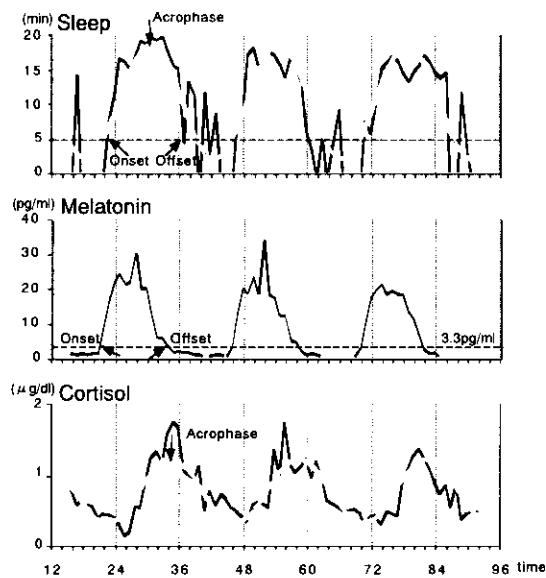


図 2：典型例における睡眠傾向、メラトニン、コルチゾルリズムと解析法

各被験者のノンレム睡眠とレム睡眠の日内変動のピークを求め、段階 3 と 4 の合計および段階レムについて、4 日間の記録を 1 日の時刻毎に平均した後、Least square smoothing 法を用いてピーク値を求めた (SWSpeak、REMpeak)。この時、smoothing factor は、24 時間に対し 33% から 66% の間の値を適用し、なめらかな 1 つの変極点を得られる最低の値とした。

唾液中メラトニン値については、濃度が 3.3pg/ml を超える時刻を Melatonin onset (MLon) とし、それを下回る時刻を Melatonin offset (MLOff) とした (図 2)。

コルチゾール値は睡眠傾向と同様に、得られた 77 時間のデータに対し、最小二乗法で 24 時間周期のコサイン波による最適適合曲線を求め、最高値の出現時刻

を Acrophase とした (図 2)。

睡眠傾向、メラトニン、コルチゾルについて得られた時系列データのリズム性を検討するため最適コサインカーブの周期を最小二乗法で算出し、同時に 95% 信頼区間および重相関係数を求めた。重相関係数が 0.9 以上 ($p < 0.01$) の場合にリズム性があると考えた。

Smoothing および最適適合曲線による位相変量算出にあたっては、kaleidagraph 3.0 を用いた。被験者ごとの日常生活における睡眠スケジュールの違いを補正するために、全てのデータは、第 1 日目の MLon を 22 時とすることで標準化した。

それぞれの位相変量 (Acrophase, onset, peak など) の時間的な違いについては Wilcoxon の順位和検定を用いた。各変量の間には、相関係数を求めて検討した。いずれの場合も、有意水準は $p < 0.05$ とした。統計検定は Statview 5 を用いた。

C. 研究結果

図 2 に典型例の睡眠傾向、メラトニンおよびコルチゾルの測定結果を示したが、ここにみられるように、これらの指標は昼夜の環境変化のない実験条件において約 24 時間のリズムを示した。これは、その他の例でも同様であった。図 3 には、9 例について、第 1 日目の MLon をそれぞれ 22 時とすることで標準化した上、各時刻におけるそれぞれの指標の平均値と標準誤差を示した。睡眠傾向は、実験期間をとおして 22 時から 23 時を最低値とし、6 時から 8 時を最高値とする変動

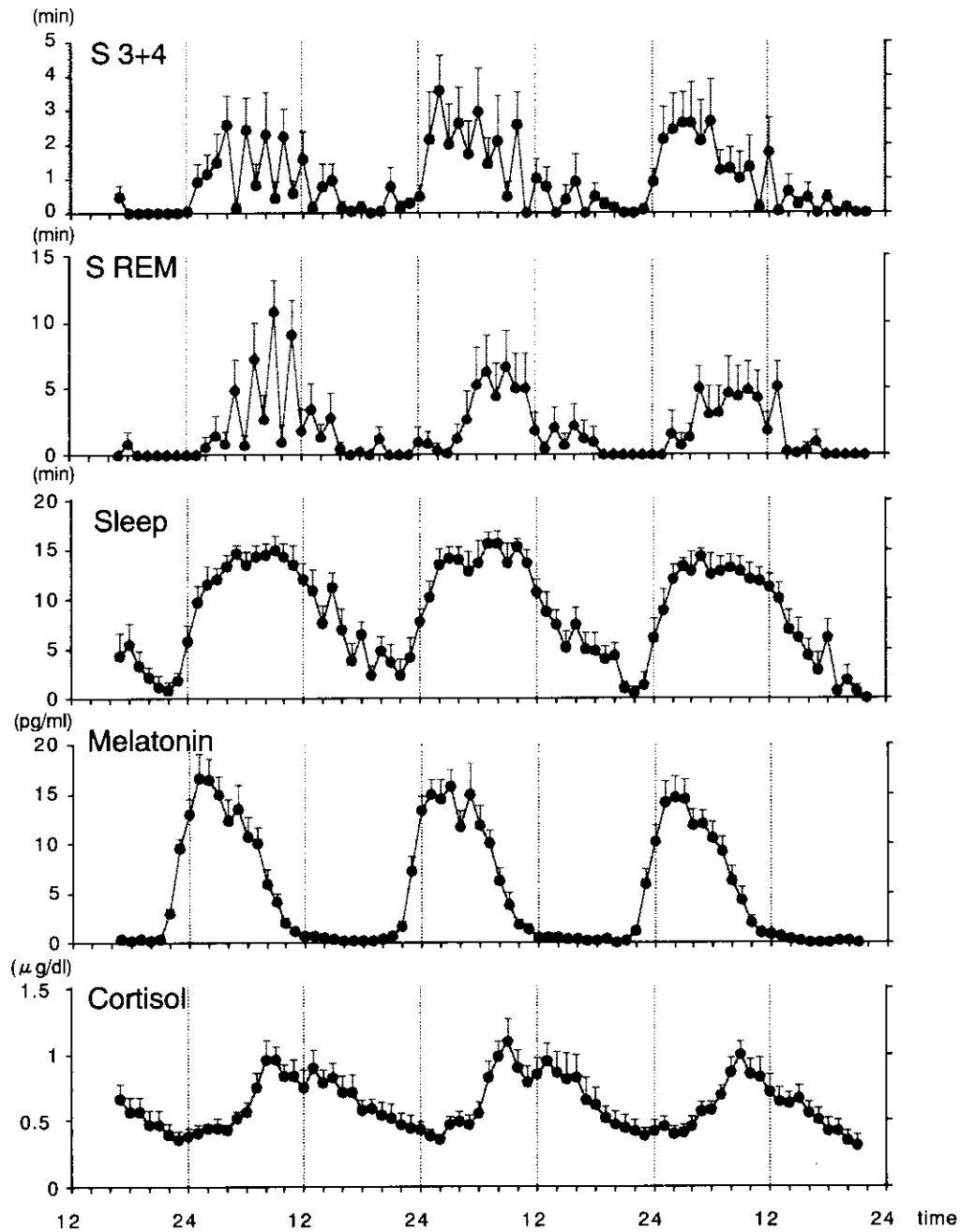


図 3：9 例における徐波睡眠出現、レム睡眠出現、睡眠傾向、メラトニン、コルチゾルリズム：各時刻における平均値と標準誤差を示す。各対象者の実験初日のメラトニン立ち上がり時刻を 22 時として全体を標準化してある。

を示した。この変動は、有意な 24 時間のリズム性を示すことが明らかになった（周期：23.8 時間、95%信頼区間：23.4-24.2 時間、 $r=0.93$ ）。唾液中のメ

ラトニンは、第 1 日目の 22 時を MLon として標準化したが、2 日目、3 日目もほぼ同じ時刻に立ち上がっていた。また、実験期間をとおし 11 時から MLon ま

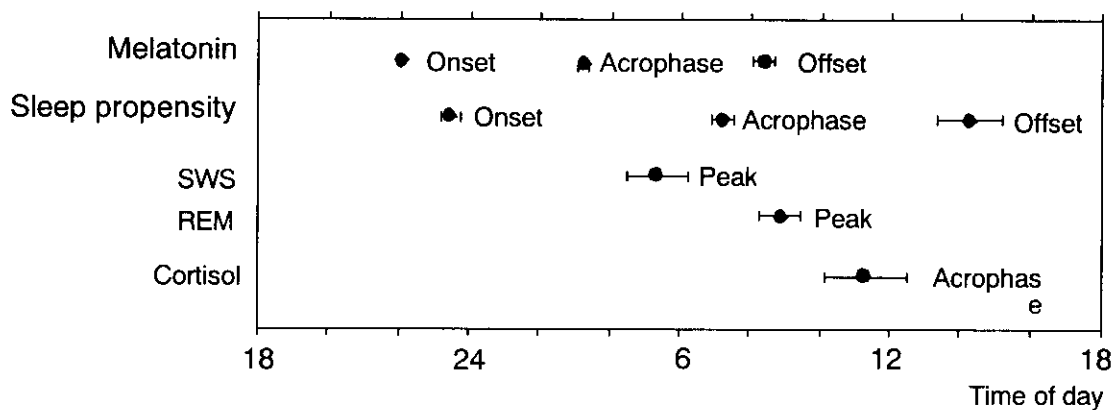


図4：9例における各位相指標の関連

各対象者の実験初日のメラトニン立ち上がり時刻を22時として全体を標準化してある。

では全く分泌されず、2時から4時を最高値とする変動を示した。この変動は、有意な24時間のリズム性を示すことが明らかになった(周期:24.1時間、95%信頼区間:23.7-24.6時間、 $r=0.92$)。唾液中のコルチゾールは、実験期間をとおして0時から2時を最低値とし、8時から10時を最高値とする変動を示した。この変動は、有意な24時間のリズム性を示すことが明らかになった(周期:23.3時間、95%信頼区間:22.9-23.7時間、 $r=0.90$)。段階3+4睡眠およびレム睡眠も睡眠傾向に一致して高まりを示した。詳細に観察すると、段階3+4睡眠はより睡眠傾向の立ち上がり一致して出現が多く、一方レム睡眠はそれより遅れて出現していた。この傾向は、実験1日目と比べて実験2日目および3日目ではっきりしていた。

MLonを22時として標準化した後、その平均と標準誤差を示したのが図4である。MLonで標準化した場合、

メラトニン頂点位相は3時5分±9分で、MLOffは8時36分±20分であり、いずれも分散が小さかった。SPonが23時22分±11分で、頂点位相が7時14分±19分でそれぞれ分散が小さかった。しかし、SPOffは14時16分±53分に対象者間の分散が大きかった。SWSpeakおよびREMpeak時刻はそれぞれ、5時24分±51分および9時4分±36分であった。コルチゾール頂点位相時刻は11時24分±1時間11分であり分散が大きかった。睡眠傾向の頂点位相とSWSpeakおよびREMpeakの時間関係をWilcoxonの順位和検定で調べると、SWSpeak時刻は睡眠傾向の頂点位相時刻より1時間50分有意に先行し($p=0.02$)、REMpeak時刻は睡眠傾向の頂点位相時刻より2時間10分有意に遅れていた($p=0.02$)。

メラトニンおよびコルチゾールリズムの位相と睡眠傾向および段階3+4および段階レムの出現ピーク時刻の関係を相関

係数を求めて検討した(表1)。その結果、MLon は、全ての位相指標と有意な正の相関を示した。特に、SPoff 以外では、0.9 以上と非常に強い相関が得られた。コルチゾル頂点位相時刻は、睡眠傾向の頂点位相、SWSpeak および REMpeak 時刻と有意な正の相関を示した。いずれの指標もコルチゾルよりメラトニンの方が強い相関であった。

	Melatonin onset	Cortisol acrophase
Sleep propensity		
Peak	0.97 ***	0.65
Onset	0.99 ***	0.76 *
Offset	0.67 *	0.39
SWS peak	0.93 ***	0.72 *
REM peak	0.96 ***	0.73 *
M-E score	-0.62	-0.56

表 1: 睡眠傾向の位相指標とホルモンリズムの位相指標の関連

次に実験前 1 週間のアクチウォッチから求めた習慣的な入眠時刻、起床時刻と実験で得られたホルモンリズムや睡眠傾向リズムの位相変数との関連を相関係数を求め調べた(表 2)。両者と有意な相関がみられたのはコルチゾル頂点位相時刻であった。起床時刻とは 0.89 (p=0.0006) と強い正の相関を示した。

	Habitual bed time	Habitual rise time
Sleep propensity		
Acrophase	0.16	0.43
Onset	0.36	0.60
Offset	-0.10	-0.00
SWS peak	0.32	0.55
REM peak	0.21	0.48
Melatonin		
Acrophase	0.33	0.54
Onset	0.34	0.57
Offset	0.38	0.55
Cortisol		
Acrophase	0.72 *	0.89 ***

表 2: 睡眠傾向の位相指標と日常生活における睡眠習慣

D. 考察

今回、昼夜の環境変化および行動変化を統制した条件において、77 時間にわたり唾液中メラトニンおよびコルチゾルの分泌リズム、脳波測定による睡眠傾向リズムを測定した。その結果、外部環境、食事や活動量などの行動上の変化がない条件にもかかわらず、メラトニンおよびコルチゾルリズム、睡眠傾向リズムとも約 24 時間の概日リズムを 3 周期にわたり示すことがわかった。睡眠傾向をさらに詳しく睡眠段階 3+4 (徐波) の睡眠傾向およびレム睡眠傾向に分けて検討すると、これらも約 24 時間の概日リズムを示し、出現ピーク時刻は、徐波睡眠がレム睡眠に比べて有意に早い時間帯にあった。

これまでにメラトニン、コルチゾルのリズムは生物時計をよく反映し、今回のような恒常条件においても自律的な概日リズムを示すことが知られている。睡眠傾向はこれらホルモンリズムと同様に、リズム性を示すことが疑われていた。今回、3 周期にわたり睡眠傾向が概日リズムを示すことが明らかにされた。これに加えて、恒常条件においても、段階 3+4 睡眠(徐波睡眠) およびレム睡眠のそれぞれが概日リズムを示し、徐波睡眠がレム睡眠に 4 時間先行して出現することが初めて明らかになった。徐波睡眠を特徴づけるデルタ波の量は、睡眠に先行する覚醒時間の長さに比例して出現することが種々の断眠実験から確かめられている。このため徐波睡眠は、睡眠の不足(睡眠圧)に応じて出現し、脳の疲労を回復させる恒常性維持の役割があると考えられ

てきた。通常、夜間にまとめて睡眠をとるようなスケジュールで睡眠脳波測定を行なうと、徐波睡眠は睡眠の前半にまとまって出現する。これは日中覚醒していたことによる睡眠圧を充足するためにおこるものと考えられてきたが、出現の概日リズム性については検討されなかった。今回の実験では、恒常条件下で、昼夜に関係なく1時間のうち20分睡眠をとることができるよう設定した。このような条件においても、徐波睡眠がレム睡眠に先行して出現したことは、徐波睡眠が睡眠前半に多く現われる現象の背景に、生物時計の制御が関与していることを表すものと考えられる。これは、徐波睡眠の出現ピーク時刻がメラトニン分泌開始時刻と0.93という高い正の相関を示したことからも支持される。

メラトニンリズムおよびコルチゾルリズムとも生物時計の強い支配を受けていることが明らかにされており、どちらも概日リズム位相の指標に用いられている。しかし、これらのどちらが睡眠・覚醒リズムとより強く関連しているかについては確かめられていない。メラトニンリズムは、睡眠傾向リズム（立ち上がり時刻および頂点位相時刻）、徐波睡眠出現ピーク時刻、レム睡眠出現ピーク時刻と0.9以上の強い相関を示した。さらに、いずれの指標においてもコルチゾルリズムより相関が強かった。ただし、睡眠傾向の立下り時刻との相関はメラトニンリズム、コルチゾルリズムとも弱く、今後の検討を要する点である。

実験前1週間の習慣的入眠時刻および起床時刻と実験で得られたホルモンや睡

眠傾向リズムとの関連を調べたところ、コルチゾルリズムだけが有意な相関を示した。このことは、実験前の日常生活における睡眠習慣が、恒常条件下でのコルチゾルのリズムに影響したことを示すものと考えられる。生物時計の位相は生活している明暗周期により決定されることがヒトを含む哺乳類全般について確かめられている。自由な意志に基づいて睡眠スケジュールを決定するのはヒトに特有なことである。このような社会的因子が生物時計の位相に影響を与えるかという点については、否定的な結果が多く、その機序も明らかでない。社会生活のスケジュールが恒常条件下において、コルチゾルリズムに反映されたことは、今回の報告が初めてであり注目すべきである。近年、睡眠不足や早く起きようという強い意志を持って眠った時に、コルチゾルやACTHのピークが変化するということが報告されている。このことと、今回の結果を合わせて考えると、光以外の生物リズム同調に視床下部-下垂体-副腎系が関与する可能性が示唆され、今後検討していくべき課題と思われる。

E. 結論

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。その結果、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。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。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

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 .: 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, Ogihara R: Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan: the national epidemiological survey. *Psychiatry Research*, 93: 1-11, 2000.

Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, Kamei Y, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Iwase T, Sugishita M, Jodoi T, Ikeda M, Ozeki Y, Watanabe T, Sekimoto K, Katoh M, Yamada N, Toyoshima R, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T: Genetic polymorphisms of human melatonin 1b receptor gene in circadian rhythm sleep disorders and controls. *Neurosci. Lett.*, 280, 29-32. 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

大井田隆, 石井敏弘, 上井由利子, 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.

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, 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.

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 卷 (11): 1061-1066, 2000.

渋井佳代, 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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「こののだい」, 1 号: 4, 2000

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.

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

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

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

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.

内山 真: 睡眠の質がカギ—睡眠と健康—. 厚生 12 月号, 53 頁.

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「こののだい」, 2 号: 6, 2001.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

亀井雄一, 渋井佳代, 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.

内山 真: REM 睡眠行動障害. Psychoses vol. 6(4): 15-16, 2001.

2. 学会発表

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

Uchiyama, M.: Diagnosis and treatment of sleep disorders. Lanch-on Semminor. The 9th Congress of Asian Chapter of International College of Psychosomatic Medicine. 2000, Tokyo.

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.

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・アップジョンテレカンファランス. 東京. 2000.5.9.

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.

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.

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. 2000.6.23.

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.

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.

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.

海老沢尚, 内山 真, 梶村尚史, 亀井雄一, 渋井佳代, 金 圭子, 工藤吉尚, 杉下真理子, 池田正明, 尾関祐二, 渡辺 剛, 関本正親, 加藤昌明, 山田尚登, 豊嶋良一, 長瀬隆弘, 石田直理雄, 大川匡子, 高橋清久, 山内俊雄: 概日リズム障害と per 遺伝子の変異. 第 22 回日本生物学的精神医学会. 東京, 2000.3.31.

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.

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. 第 96 回日本精神神経学会総会, 仙台, 2000.5.10-12.

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.

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, 荻原隆二: 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

厚生科学研究補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

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

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

研究要旨：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。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。

A. 研究目的

睡眠薬は不眠症の治療に使用され効果を上げている。しかし、睡眠薬が睡眠中の脳活動や脳機能に実際にどういう影響を及ぼしているかについてはほとんど解明されていない。終夜睡眠ポリグラムを用いた研究では、多くの睡眠薬は深い睡眠である徐波睡眠を減らし、夢や記憶の固定に関連するとされる REM 睡眠も抑

制することが知られている。一方で、最近開発された睡眠薬は徐波睡眠を増やすものもあると報告されている。しかし、これらの所見は睡眠中の脳の全体的な機能を頭皮上からおおまかに観察したものであり、睡眠薬を使用したときの徐波睡眠や REM 睡眠が使用していないときのものと果たして同一のものかどうかはまったくわかっていない。睡眠薬を使用し

て、時間的にも睡眠ポリグラム上も十分に眠っているはずなのに、眠った気がしない、熟睡感がない、疲れが十分にとれないなどの訴えをする患者は多くみられる。この原因として、不眠症患者では、睡眠薬に対する過度な恐怖心を持つ者が多く、心理的な要因によるとも考えられるが、一方で、睡眠薬を使用した場合の睡眠中の脳活動や脳機能が使用していない時とは違っていること、すなわち睡眠薬による睡眠は普通の睡眠とは質的に異なる可能性も推測される。

我々は、これまで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する研究を行ってきた。その結果、NREM 睡眠中には上行性網様体賦活系などの覚醒系の機能低下が起こるが、浅い NREM 睡眠中には中脳網様体の機能は保たれていること、皮質領域においては高次脳機能を有する部位での機能低下が顕著であり、特に左側の前頭連合野と頭頂連合野では早期に活動が抑制されることを明らかにした。REM 睡眠中には、前頭前野や頭頂連合野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たが、これらの所見が REM 睡眠中の夢見体験や記憶活動と関連している可能性を推測している。

今回、この健常者の睡眠中の脳活動に関する PET を用いた研究と同様の方法

論で、同一被験者に対して睡眠薬使用時と不使用時の睡眠中の脳活動を、各睡眠段階ごとに PET で比較できれば、睡眠薬の睡眠中の脳活動や脳機能に及ぼす影響を解明することが期待される。睡眠の大きな目的のひとつは脳や体の疲労回復であるが、このことについて我々が睡眠薬にどこまで期待してよいのか、どのような欠点があるのかを明確にすることも可能となる。睡眠薬に対する漠然とした恐怖のために、必要がありながら睡眠薬を服用できず、不眠が慢性化したり難治化するケースは非常に多い。今回の研究から、睡眠薬の睡眠中の局所脳機能に及ぼす影響が解明されれば、睡眠薬治療の今後の可能性と限界が明らかになり、不眠を含めた多くの睡眠障害患者の福音となることは間違いない。今回の研究を基にして、睡眠障害患者に対する新たな治療法の開発を行うこともさらに期待される。

B. 研究方法

睡眠薬としては、バルビツール酸誘導体、プロム剤などの非バルビツール酸誘導体、ベンゾジアゼピン系薬物などがあるが、副作用が少なく効果に優れていることから現在最も広く使用されているベンゾジアゼピン系薬物の中からトリアゾラムを使用する。被験者は健康な右利き男子大学生とし、プラセボとトリアゾラム 0.25mg 服用時の睡眠中の局所脳血流を PET を用いて測定する。薬物の投与法は二重盲検・交差法で行うが、薬物の投与間隔は 7 日間とする。今回の試験では、被験者に断眠を負荷せずに PET 台の上で睡眠をとらせることが望ましい

ため、被験者には試験前にできるだけ規則正しい生活を送らせるようにする。そのため、いずれの薬物を使用する場合も、被験者には試験前の7日間は23時から7時までの間に睡眠をとらせるようにし、これ以外の時間帯には一切眠らないように指示する。試験前の7日間の睡眠・覚醒時間の確認のために被験者にはアクチグラフの装着を行う。試験当日は、19時に来院させ、アクチグラムにより睡眠・覚醒時間を確認し、23時から7時までの間に睡眠がとれていない場合は試験を中止する。被験者には、脳波、眼球運動記録、筋電図などの睡眠ポリグラムのための電極装着、標識薬物の注入のための静脈路および放射性物質の測定のための動脈路確保、頭部固定のためのマスク装着などの準備を行い、ポリグラム記録をモニターしながら21時より安静覚醒時の局所脳血流測定のためのPETスキャンを2回施行する。22時に服薬させ、22時30分に消灯し、23時より2時までの間で、NREM睡眠中の局所脳血流測定のためのPETスキャンを行うが、NREM睡眠はstage2の浅い睡眠とstage3,4の深い睡眠(徐波睡眠)とに分けて、それぞれ最高で3回ずつPETスキャンを行う。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(H₂¹⁵O)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する。

(倫理面への配慮)

本研究は国立精神・神経センター武蔵病院の倫理委員会の承認を得たものであるが、被験者には、本研究に参加する目的と意義、方法、危険性、本人の意志でいつでも検査を中断できることなどを説明し、十分に理解してもらった上で、文書にて同意を得る。また、本研究におけるPET検査(H₂¹⁵O法)は、日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用委員会の放射線薬剤の基準と臨床使用の指針に従ったものであり、この研究に参加することで受けるPET検査による放射線総被曝量は、国際基準(ICRP 1990年勧告)に基づいた、一般の公衆が受認できる限度を超えない範囲のものである(具体的には1ミリシーベルト以下であり、この量は日本人が1年間で受ける平均総被曝量の約1/4、同じく自然放射線から受ける被曝の7割に相当する)。使用される睡眠薬(トリアゾラム)は、安全性、臨床効果ともに高いといわれるベンゾジアゼピン系睡眠薬に属している。トリアゾラムは、その中でも現在世界でもっとも汎用されているものであり、消失半減期が2-4時間ときわめて短いため超短時間作用型睡眠薬といわれている。したがって、睡眠薬でもっとも問題となる翌日の眠気、頭重感、ふらつきなどの副作用はほとんどない。高容量やアルコールとの併用により、健忘作用の報告があるが、今回の使用する容量は0.25mgと臨床容量の範囲内であり、ア

ルコールを含めた他の薬物との併用も行わない。

C. 研究結果

これまで 10 例の被験者で試験を行ったが、このうち 6 例では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。3 例では浅い NREM 睡眠と安静覚醒での PET 画像はセットで得ることができたが、深い NREM 睡眠の画像は 1 夜でしかとれなかった。1 例では 1 夜でしか NREM 睡眠の PET 画像を得ることができなかった。

浅い NREM 睡眠、深い NREM 睡眠および安静覚醒の PET 画像をプラセボ服用時とトリアゾラム服用時の 2 夜ともセットで得ることができた 6 例の一部について、局所脳血流の解析を行った。その結果、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。

D. 考察

我々が以前に行った PET による健常

者の NREM 睡眠中の局所脳血流についての研究は、断眠を負荷したものである。その結果は、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、深い NREM 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、深い NREM 睡眠時には中心前回、中心後回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。今回の研究は、睡眠薬を使用した場合とそうでない場合の健常者の睡眠中の脳血流を比較検討することがおもな目的であり、断眠を負荷せずに試験を行った。プラセボ服用時の NREM 睡眠中の局所脳血流について、上記の結果と比べてみると、やはり断眠を負荷した以前の結果の方が全体として NREM 睡眠中に血流が低下する範囲が広いようである。NREM 睡眠中には上行性網様体賦活系などの覚醒系の機能低下が起こるが、浅い NREM 睡眠中には中脳網様体の機能は保たれている可能性があること、皮質領域では NREM 睡眠中に前頭連合野や頭頂連合野などの高次脳機能を有する部位での機能低下が顕著であることなどの所見は、断眠の有無にかかわらず一致した結果である。しかし、前回の試験でみられた浅い NREM 睡眠中の前頭連合野や頭頂連合野の左側のみ血流低下の所見については、今回は認められず、この左右差の要因としては断眠の影響が考えられる。

プラセボ服用時とトリアゾラム服用時の NREM 睡眠中の局所脳血流を比較すると、トリアゾラム服用時にはプラセボ服用時と違って、浅い NREM 睡眠中に大脳辺縁系の血流が低下することが示された。これまでおもには動物実験の結果から、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の作用機序については、大脳辺縁系にある情動中枢に働くとともに覚醒系である脳幹網様体賦活系を抑制することによって睡眠を誘発すると考えられてきた。今回の結果から、ベンゾジアゼピン系睡眠薬がヒトで大脳辺縁系の活動を抑制していることが示されたことはきわめて意義があり、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の作用機序の一部を証明する結果であるといえる。今後さらに症例数を増やして解析を進めていく予定である。

E. 結論

睡眠薬を服用時のヒト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 PET を使用して検討した。その結果、トリアゾラム服用時にはプラセボ服用時と違って、浅い NREM 睡眠中に大脳辺縁系などで血流の低下がみられた。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

梶村尚史：睡眠と PET 画像解析 臨床脳波 42: 80-84, 2000.

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.

梶村尚史：概日リズム睡眠障害 Pharma Medica 18: 57-62, 2000.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

2. 学会発表

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

厚生科学研究補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

ヒト概日リズム障害の生体時計関連遺伝子解析

分担研究者 海老澤 尚 埼玉医科大学医学部精神医学教室講師

研究要旨 我々は、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ている。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。*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。

A. 研究目的

ヒトゲノムのシーケンスがほぼ終了し、今後はその配列情報を用いて疾患発症と遺伝子との関係、並びに個人の体質に応じた治療法（テーラーメイド治療）の開発が進むものと期待されている。しかし、分裂病や躁鬱病などの精神疾患を含め、現在までに根本的原因がつかめていない疾患の多くは複数の遺伝子が関与する多型性のある疾患と考えられ、その解明には乗り越えなければならないハードルが多いと予想される。

概日リズムは脳機能の一つであるが、単細胞生物からヒトに至るまで殆ど全ての生物の生理学的現象・生化学的現象に関与しており、比較的単純なシステムにより生じていると思われる。ヒトの場合、睡眠覚醒周期、ホルモン分泌、深部体温などが概日リズム時計のコントロールを

受けている。普段は意識しないが、時差ぼけ（jet lag syndrome）の際などには、我々も概日リズムの影響を受けていると強く意識させられる。ヒトの場合、概日リズム時計は主に視床下部の視交叉上核に存在すると考えられる。内因性の概日リズム時計は 24 時間よりやや長い固有周期を持っているが、主に光刺激によって周囲の明暗周期に同調し、24 時間周期となるよう日々調整されている。しかし、概日リズム障害を示す患者では自分の概日リズム周期を周囲の明暗周期に同調させることが困難となり、社会生活に支障をきたす。睡眠相後退症候群(DSPS)では朝遅くまであるいは昼過ぎまで起床できず、明け方まで入眠出来ない。非 24 時間睡眠覚醒症候群(N-24)の場合、毎日起床・入眠時刻が遅くなるため、周期的に周囲の明暗周期と自分の睡眠・活動周