

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13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14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	17
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	28
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	37
海老澤 尚（埼玉医科大学精神医学教室）	
4. 概日リズム睡眠障害における光同調機構	48
山田尚登（滋賀医科大学精神医学講座）	
5. 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	60
三島和夫（秋田大学精神科学講座）	
III. 研究成果の刊行一覧表	66

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

研究要旨

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症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を用いた睡眠中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、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

ム特性について、深部体温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22時まで、恒常暗条件 (<8 lx) で78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。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、レム睡眠、ノンレム・レム睡眠の propensity とした。得られた3周期分の各睡眠の propensity を分散分析で検討すると、周期 (日) による効果はみられず、1日の時刻による効果のみ認められ、日と時刻の交互作用もみられなかった。これは、本実験において各睡眠の propensity が概日リズムを持つことを示すものであった。すなわち、ノンレム睡眠、徐波睡眠、レム睡眠が概日リズムを持つことがわかった。9次多項式を最小2乗法で適合させ、1日の中でのノンレム睡眠、徐波睡眠およびレム睡眠の出現ピーク時刻を求めると、徐波睡眠の出現ピーク時刻は、3時27分、ノンレム睡眠の出現ピーク時刻は3時18分、レム睡眠の出現ピーク時刻は8時33分であった。すなわち、ノンレム睡眠および徐波睡眠のピークはレム睡眠に5時間先行して出現した。習慣的な入眠時刻は、

23時59分であり、起床時刻は7時45分であった。これと睡眠傾向リズムとの関連をみると、入眠は徐波またはノンレム睡眠のピークに約3時間先行して起こり、起床はほぼレム睡眠の出現ピークでおきた。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。

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

本研究では、睡眠相後退症候群や非 24 時間睡眠覚醒症候群などの概日リズム障害を遺伝子レベルで理解する事を目標に、生体時計関連遺伝子の多型解析を続けている。昨年度、*Per3* 遺伝子の [G647, P864, 4-repeat, T1037, R1158] 多型が睡眠相

後退症候群 (DSPS) で有意に高頻度で認められると報告した。今年度、更に多くの症例で検討したが、やはり DSPS 群ではコントロール群の約 6 倍の頻度で認められ ($P=0.0019$, Bonferroni's correction $P=0.0057$)、上記多型が DSPS 発症の危険因子であることが確認された。上記 5 個の多型のうち、V647G 多型により PER3 蛋白のリン酸化が変化し、機能変化を生じて発症への脆弱性を増加させると推測された。季節性感情障害 (SAD) で上記多型の頻度を調べたところ、コントロール群の約 7 倍の頻度で認められ ($P=0.013$, Bonferroni's correction $P=0.039$)、SAD の発症にも関与している可能性を見出した。また、*Clock* 遺伝子の多型解析を行い、ミスセンス多型 2 個とサイレント多型 1 個を新たに見出した。ミスセンス多型はいずれも頻度が少なく、リズム障害との相関は認められなかった。しかし、活動パターンの朝型・夜型と相関すると報告されていた T3111C 多型を調べたところ、DSPS 群で頻度が少ない傾向が認められ、その発症との関係が示唆された。生体時計関連遺伝子の多型解析により、概日リズム障害の病態生理の解明や治療法の開発のみならず、朝型・夜型など行動パターンの個人差の理解や発症時刻が日内変動を示す他の疾患の解明にもつながると考えられる。

4. 概日リズム睡眠障害における光同調

機構

ヒト生体リズム異常の病態解明及び新たな治療法を開発するために、概日リズム睡眠障害における光同調機構について検討を加えた。まず、概日リズム睡眠障害の患者で、メラトニンの抑制率を指標として光に対する反応性を検討した。また、高齢者において見られる生体リズム異常の病態を検討するために、高齢者においてもメラトニン抑制率を指標として光に対する反応性を検討した。その結果、概日リズム睡眠障害では光に対する過感受性が認められた。高齢者においても光に対する感受性は低下しておらず、高齢者において認められる生体リズムの振幅の低下は視交差上核からの出力系以降の問題であることが推定された。また、日中の光が夜間の睡眠に如何に影響を与えるかを観察し、日中の高照度照射は日中の活動量には影響を与えないが、夜間の活動量を有意に減少させることを示した。更に、概日リズム睡眠障害患者において時間遺伝子の一つである *hper* 遺伝子の検討を行い、いくつかの変異を発見した。患者と正常被験者間で変異の割合に有意な差は見られなかったが、この変異は一般人においてクロノタイプ（朝方・夕方指向性）と関連していることを明らかにした。更に、睡眠関連物質として近年注目を集めているオレキシンの血液中濃度の概日リズムを一般人において調べ、血液中オレキシンが概日リズムを示すこと

を示した。

5. 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

高齢者で認められる早朝覚醒の発現機序はいまだ不明である。本研究では、高齢者の睡眠が相対的により遅い生物時計位相（Biological Clock Phase; BCP）に位置しているために睡眠後半での覚醒圧が若年者に比較して相対的に亢進するとする仮説を検証し、加齢に伴う睡眠相変位が睡眠維持能の低下に及ぼす影響について考察した。対象は、60歳以上の健常高齢者42名（平均年齢、68.8歳；M/F = 16/26）および対照若年男性27名（22.5歳）である。通常生活環境下で連続5～7日間にわたり記録したアクチグラフデータから、入眠覚醒時刻、総覚醒時間（WASO）を算出した。睡眠評価終了翌日の14時から1時間おきに24時間にわたり低照度下で測定したメラトニン分泌リズム曲線と一日の分泌平均値のクロスポイントの midpoint（mltBCP）を生物時計位相の指標とした。高齢者群では、対照若年者群に比較して、mltBCP（2:36 vs 3:49、 $p < 0.001$ ）、入眠時刻（22:57 vs 00:13、 $p < 0.001$ ）および覚醒時刻（6:44 vs 8:16、 $p < 0.001$ ）ともに有意に前進していた。しかしながら、入眠時刻から mltBCP までの時間差（3h39 vs 3h27、n. s.）、mltBCP から覚醒時刻までの時間差（4h37 vs 4h09、 $p = 0.058$ ）ともに両群間で統計的有意

差は認められなかった。これらの知見は、高齢者では早寝早起き型に移行するものの、若年者とほぼ同一のBCPで睡眠をとっていることを示唆している。しかしながら、高齢者群では若年者群に比較して、特に睡眠後半でのWASOが有意に増加していた ($38,2 \pm 1.8$ vs 21.7 ± 1.5 , $p < 0.001$)。この睡眠維持能の低下は、若年者に比較して高齢者が相対的により遅いBCPで睡眠をとっているとする従来の仮説では解釈が難しい。本研究ではさらに、高齢者群では若年者群に比較して、WASOが増加する01時から06時にかけて血中メラトニン分泌が有意に低下していることが明らかになった (Two-Way ANOVA および Mann-Whitney U test, $F = 3.451$, $df = 24$, $p < 0.001$)。今後、加齢に伴うメラトニン分泌低下が高齢者の睡眠維持能の低下に果たす役割について検証が必要である。

C. 今後の展望

本年度は3年研究計画の2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とこれを応用した基盤研究を行った。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て。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. Ohida T, Kamal A, Uchiyama M, Kim K, Takemura S, Sone T, Ishii T: The Influence of Lifestyle and Health Status Factors on Sleep Loss Among the Japanese General Population. SLEEP 24(3): 333-338, 2001.
2. Kim K, Uchiyama M, Liu X, Shibui K, Ohida T, Ogihara R, Okawa M: Somatic and psychological complaints and their correlates with insomnia in the Japanese general population. Psychosomatic Medicine 63(3): 441-446, 2001.
3. Oida T, Kamal AMM, Sone T, Ishii T, Uchiyama M, Minowa M, Nozaki S: Night-shift work related problems in young female nurses in Japan. J Occup Health 43: 150-156, 2001.
4. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M: Subjective sleep quality and sleep problems in the general Japanese adult population.

- Psychiatry Clin Neurosci, 55: 213-215, 2001.
5. Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Kamei Y, Katoh M, Watanabe T, Sekimoto M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Ozeki Y, Sugishita M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Nagase T, Ozaki N, Ohara O, Ishida N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T: Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. EMBO reports, 21, 342-346, 2001.
 6. Liu X, Sun Z, Neiderhiser J, Uchiyama M, Okawa M, Rogan W : Behavioral and Emotional Problems in Chinese Adolescents: Parent and Tercher Reports. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 40(7) :828-836, 2001.
 7. Uchiyama M, Shibui K, Hayakawa T, Kamei Y, Ebisawa T, Tagaya H, Okawa M, Takahashi K: Larger phase angle between sleep propensity and melatonin rhythms in sighted humans with non-24-hour sleep-wake syndrome. SLEEP vol.25(1): 83-88, 2002.
 8. Kubota T, Uchiyama M, Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan X, Tagaya H, Okawa M, Inoue S: Effects of nocturnal bright light on saliva melatonin, core body temperature and sleep propensity rhythms in human subjects. Neurosci Res. 2002 42(2):115-22.
 9. Tagaya H, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Suzuki H, Kamei Y, Okawa M. Non-rapid-eye-movement sleep propensity after sleep deprivation in human subjects. Neurosci Lett. 2002 19;323(1):17-20.
 10. 内山真 : 概日リズム睡眠障害. 精神科治療学, 16 巻 : 374-378, 2001.
 11. 内山真 : 不眠の悩み解決 BOOK (監修). 加賀英人著, 成美堂出版, 東京, 2001.
 12. 亀井雄一、金圭子、田ヶ谷浩邦、内山真 : 不眠とリズム障害. 心療内科, vol. 5 (5) : 298-304, 2001.
 13. 内山真、亀井雄一、早川達郎、渋井佳代、田ヶ谷浩邦、金圭子、譚新、尾崎章子、鈴木博之、栗山健一、有竹清夏 : 概日リズム睡眠障害の病態生理学的特性. 神経進歩, 45 巻 (5) : 806-816, 2001.
 14. 内山真 : ヒトの睡眠と生物リズム. 藤村真示、矢野明彦 編 : ライフスタイルを考える. pp168-173, 京成社発行、東京、2001.
 15. 内山真、田ヶ谷浩邦、亀井雄一 : 概日リズム障害の病態. 分子精神医学, 1 (5) : 23-30, 2001.
 16. 内山真、田ヶ谷浩邦 : 不眠の病態.

- Modern Physician, vol. 21(11) : 1479-1484, 2001.
17. 亀井雄一、内山真、大川匡子：睡眠. 柴崎浩、田川皓一、湯浅龍彦 編：ダイナミック神経診断学. pp39-44, 西村書店, 東京, 2001.
18. 大川匡子、内山真：睡眠障害. 柴崎浩、田川皓一、湯浅龍彦 編：ダイナミック神経診断学. pp303-312, 西村書店, 東京, 2001.
19. 内山真、田ヶ谷浩邦、栗山健一、亀井雄一：睡眠障害の治療指針. 脳 21, 5 (1) : 61-67, 2002.
20. 内山真、金圭子、田ヶ谷浩邦：日本人のライフスタイルと睡眠障害. 香川靖雄監修 生活習慣病-遺伝子から病態まで-. 3月増刊号 pp277-289, 最新医学社発行、2002.
21. 内山真、亀井雄一、金圭子、鈴木博之、譚新、栗山健一：睡眠物質の睡眠障害治療への応用. 早石修監修、井上昌次郎編著：快眠の科学. pp129-135、朝倉書店発行、東京、2002.
22. 内山真：睡眠障害の疫学調査-日本において、睡眠障害で悩んでいる人はどれくらいいますか？ 内山真、土井永史監修：睡眠障害の診断・治療 Q&A . pp6-10, 診療新社発行、大阪、2002.
23. 内山真：睡眠障害の分類 (1) 睡眠障害の主要な分類法を概説して下さい。内山真、土井永史監修：睡眠障害の診断・治療 Q&A . pp11-15, 診療新社発行、大阪、2002.
24. 内山真：睡眠障害の分類 (2) 睡眠障害は年齢別にみて、特徴がありますか。 内山真、土井永史監修：睡眠障害の診断・治療 Q&A . pp16-20, 診療新社発行、大阪、2002.
25. 土井永史、内山真：睡眠障害の非薬物療法とその意義についてご教示下さい。内山真、土井永史監修：睡眠障害の診断・治療 Q&A . pp30-37, 診療新社発行、大阪、2002.
26. 内山真、土井永史：(監修) 睡眠障害ハンドブック. 診療新社発行、大阪、2002.
27. 梶村尚史：睡眠障害の診断・治療 Q&A：睡眠に関する基礎知識 医報フジ 113: 梶村尚史：睡眠時の脳血流動態：PET を用いた研究 治療学 22: 252-256 (2001).
28. 梶村尚史：不眠とは 看護実践の科学 26: 12-18 (2001).
29. 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,
30. Kudo Y, Matsuda H, Okawa M, Takahashi K: Functional neuroanatomy of human non-rapid eye movement sleep-a study using a positron emission tomography. Excerpta Medica International

- Congress Series (in press).
31. Yanagida H, Nakajima T, Kajimura N, Kato M, Watanabe T, Hori T, Takahashi K: Physical symptoms under forced phase advance treatment in a DSPS patient: case report. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press).
32. Nakajima T, Kajimura N, Kato M, Watanabe T, Hori T, Takahashi K: Napping predicts responsiveness to hypnotics in primary circadian rhythm disorder patients. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press).
33. Nakajima T, Kajimura N, Kato M, Watanabe T, Nakabayashi T, Hori T, Takahashi K: Improving depth and maintenance of sleep with intramuscular calcitonin: a case report. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press).
34. Iwase T, Kajimura N, Uchiyama M, Ebisawa T, Yoshimura K, Kamei Y, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Katoh M, Watanabe T, Nakajima T, Ozeki Y, Sugishita M, Hori T, Ikeda M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Mishima K, Nomura M, Ozaki N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T. Mutation screening of the human *Clock* gene in circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry Research*, 109, 121-128, 2002.
35. Yamashita H, Kazawa T, Minatogawa Y, Ebisawa T, Yamauchi T: Time course of hepatic cytochrome P450 subfamily induction by chronic carbamazepine administration in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*, in press, 2002.
36. Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Kamei Y, Katoh M, Watanabe T, Sekimoto M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Ozeki Y, Sugishita M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Nagase T, Ozaki N, Ohara O, Ishida N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T: Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO reports*, 21, 342-346, 2001.
37. 海老沢尚: 生体リズム障害と睡眠異常の分子医学、現代医療、Vol. 33、No. 11、126-131, 2001.
38. 海老沢尚: 睡眠覚醒リズム障害の遺伝子解析、神経研究の進歩、第45巻、第5号、840-846, 2001.
39. 池田正明、海老沢尚: 概日リズム障害と時計遺伝子、分子精神医学、Vol. 1, No. 5, 31-38.
40. 濱名 優、山田尚登: 看護のための最新医学講座 第12巻 第4章精神

- 疾患をどう理解するか 睡眠と生体リズムの障害 中山書店 pp339-350, 2002
41. 山田尚登、青木治亮：うつ病と睡眠障害 一般医のための睡眠臨床ガイドブック (菱川泰夫 監修) 医学書院 pp134-143, 2001
42. 山田尚登：睡眠障害の診断・治療 Q&A (株) 診療新社 pp145-159, 2002
43. Aoki H, Ozeki Y, Yamada N: Hypersensitivity of Melatonin Suppression in Response to Light in Patients with Delayed Sleep Phase Syndrome. Chronobiology International, 18(2), 263-271, 2001
44. Yamada N: Mood disorder and biological rhythm. Recent advances in the research of affective disorder in Japan. Academic press, 2002 (in press)
45. 山田麻紀、村上純一、山田尚登：特別企画 脳とこころー夢と睡眠 こころの科学 71-77, No. 100/11-2001
46. 山田尚登、市村麻衣：「高照度光療法」気分障害の治療ガイドライン 精神科治療学第 17 巻増刊号, 2002
47. 山田尚登：『睡眠障害の診断・治療 Q&A』上巻 医報フジ No. 113, pp86-94, 2001
48. Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishikawa Y (2000) 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 17: 419-432
49. Matsumoto Y, Mishima K, Satoh K, Tozawa T, Mishima Y, Shimizu T, Hishikawa Y (2001) Total sleep deprivation induces an acute and transient increase in NK cell activity in healthy young volunteers. SLEEP 24: 804-9
50. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y (2001) Diminished melatonin secretion in the elderly due to insufficient environmental illumination. J Clin Endocrinol Metab 86: 129-34
51. Satoh K, Mishima K (2001) Hypothermic action of exogenously administered melatonin is dose-dependent in humans. Clin Neuropharmacol 24: 334-340
52. Matsumoto Y, Mishima K, Satoh K, Shimizu T, Hishikawa Y (2002) Dissociation between subjective sleepiness and performance levels of objective measures during one night total sleep deprivation with physical exercise. in press:

学会発表

1. 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：睡眠覚醒リズム障害とヒト period3 遺伝子多型との相関. 第23回日本生物学的精神医学会 2001. 4. 11-13 長崎市.
2. 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：ヒトノンレム睡眠出現の概日特性. 第23回日本生物学的精神医学会 2001. 4. 11-13 長崎市.
3. 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：入眠過程における皮膚温の変化. 第23回日本生物学的精神医学会 2001. 4. 11-13 長崎市.
4. 金圭子、内山真、渋井佳代、大井田隆、萩原隆二、大川匡子：日本国在住成人における心身の訴えと不眠の関連. 第23回日本生物学的精神医学会 2001. 4. 11-13 長崎市.
5. 鈴木博之、内山真、渋井佳代、金圭子、譚新、亀井雄一、早川達郎、工藤吉尚、松本都希：Nap 施行中の夢体験と睡眠変数の関連. 日本睡眠学会 第26回定期学術集会, 東京, 2001. 6. 28-29.
6. 大井田隆、内山真、金圭子：わが国の一般住民における睡眠問題とライフスタイルとの関連性. 日本睡眠学会第26回定期学術集会, 東京, 2001. 6. 28-29.
7. 岩瀬利郎、梶村尚史、内山真、海老沢尚、吉村公雄、亀井雄一、渋井佳代、金圭子、工藤吉尚、加藤昌明、渡辺剛、関本正規、尾関祐二、杉下真理子、豊嶋良一、井上雄一、山田尚登、三島和夫、尾崎紀夫、大川匡子、高橋清久、山内俊雄：睡眠覚醒リズム障害におけるヒト Clock 遺伝子多型のスクリーニング. 日本睡眠学会第26回定期学術集会, 東京, 2001. 6. 28-29.
8. Uchiyama M：Circadian characteristics of human non-rapid eye movement sleep. The 9th Sapporo Symposium on Biological Rhythm, Sapporo, 2001. 8. 27-29.
9. Tagaya H, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Suzuki H, Kamei Y, Okawa M：Non-REM sleep propensity after sleep deprivation. The 9th Sapporo Symposium on Biological Rhythm, Sapporo, 2001. 8. 27-29.
10. Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan X, Tagaya H, Kamei Y, Uchiyama M：Relation between dream report and

- polysomnographic sleep state under ultra-short sleep-wake schedule. The 9th Sapporo Symposium on Biological Rhythm, Sapporo, 2001. 8. 27-29.
11. Kuriyama K, Suzuki H, Kida J, Shibui K, Kim K, Tan X, Ozaki A, Aritake S, Tagaya H, Kamei Y, Uchiyama M: Human short-term time perception changes across the day. The 9th Sapporo Symposium on Biological Rhythm, Sapporo, 2001. 8. 27-29.
12. 鈴木博之、栗山健一、有竹清夏、渋井佳代、金圭子、譚新、尾崎章子、工藤吉尚、田ヶ谷浩邦、早川達郎、亀井雄一、内山真: REM・NREM睡眠時における夢見体験の時間的分布特性. 第8回日本時間生物学会山口大会、2001. 11. 14-15、山口市.
13. 有竹清夏、栗山健一、鈴木博之、譚新、渋井佳代、金圭子、尾崎章子、亀井雄一、田ヶ谷浩邦、内山真: 夜間睡眠中の時間認知. 第8回日本時間生物学会山口大会、2001. 11. 14-15、山口市.
14. 栗山健一、鈴木博之、有竹清夏、木田次朗、渋井佳代、金圭子、譚新、田ヶ谷浩邦、亀井雄一、内山真: ヒトの時間知覚に関する生理学的研究. 第8回日本時間生物学会山口大会、2001. 11. 14-15、山口市.
15. 内山真: ヒトの睡眠と生物リズム. 第8回日本時間生物学会山口大会、2001. 11. 14-15、山口市.
16. 内山真: リズム障害と治療. 2001年早稲田大学人間総合研究センターシンポジウム, 早稲田大学国際会議場, 東京, 2001. 12. 8.
17. 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.
18. 梶村尚史: 睡眠中の脳内局所機能変化に関する研究 第11回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー 精神疾患の診断と治療の最前線—創薬の視点から見た精神疾患の診断と治療— 東京 10. 30, 2001.
19. 中島 亨, 梶村尚史, 加藤昌明, 渡辺 剛, 関本正規, 堀 達, 高橋清久: 頻回の中途覚醒を伴う不眠にカルシトニン注が有効であった1例 第23回日本生物学的精神医学会長崎 4. 12, 2001.
20. 森 健之, 大槻泰介, 加藤昌明, 関本正規, 松田博史, 梶村尚史, 足立直人: 内側側頭葉てんかんで ganglioglioma 手術後に de Novo 精神病を呈した一例 第23回日本生物学的精神医学会 長崎 4. 13, 2001.
21. 中島 亨, 梶村尚史, 加藤昌明, 渡

- 辺 剛, 堀 達, 高橋清久: 睡眠リズム障害における午睡の有無と睡眠薬の有効性の関係について 第26回日本睡眠学会定期学術集会 東京 6.28, 2001.
22. 柳田 浩, 中島 亨, 梶村尚史, 加藤昌明, 渡辺 剛, 堀 達, 高橋清久: 身体症状と体温との間に関連があると考えられた睡眠相後退症候群の1例 第26回日本睡眠学会定期学術集会 東京 6.28, 2001.
23. 森 健之, 加藤昌明, 梶村尚史, 岡崎光俊, 関本 正規, 中島 亨, 大沼悌一, 大槻泰介, 松田博史, 足立直人: 側頭葉てんかん手術後に de novo 精神病を呈した2例 第35回日本てんかん学会定期学術集会 東京 9.28, 2001.
24. Nakajima T, Uchiyama M, Kajimura N, Takayama Y, Uchida S, Uema T, Kato M, Watanabe T, Nishikawa M, Takayama Y, Matuda H, Takahashi K: Neural activity during REM sleep: correlation between regional cerebral blood flow and rapid eye movements. Barcelona PET Conference, Barcelona, 10.4, 2001.
25. 堀 達, 梶村尚史, 中島 亨, 加藤昌明, 中林哲夫, 吉田統子, 高橋清久, 渡辺 剛: DSPS 患者の光療法前後における PSG と体温リズムの検討 第8回日本時間生物学会学術大会 山口 11.15, 2001.
26. Takashi Ebisawa (2002. 3.15) Human clock gene and circadian disorders, 睡眠に関する国際セミナー、東京 (シンポジスト) .
27. 海老澤尚、三島和夫、佐々木司、内山真、梶村尚史、長尾眞理子、南光進一郎、大川匡子、高橋清久、山内俊雄 (2001年11月14日) 季節性情障害における *hPer3* 遺伝子多型の解析、第8回日本時間生物学会、山口.
28. Ebisawa T (2001. 9.29-10.1) Polymorphisms in the human clock-related genes associated with circadian rhythm sleep disorders, International Symposium on Molecular Clock, Kobe-Awaji2001, Awaji (シンポジスト).
29. Iwase T, Kajimura N, Uchiyama M, Ebisawa T, Yoshimura K, Kamei Y, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Katoh M, Watanabe T, Nakajima T, Ozeki Y, Sugishita M, Hori T, Ikeda M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Mishima K, Nomura M, Ozaki N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T (2001. 9.29-10.1) Mutation screening of the human *Clock* gene in circadian rhythm sleep disorders, International Symposium on Molecular Clock, Kobe-Awaji2001,

- Awaji.
30. 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 (2001年9月27日) 睡眠覚醒リズム障害とヒト *period3* 遺伝子多型との相関、第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会、京都。
31. Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Kamei Y, Katoh M, Watanabe T, Sekimoto M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Ozeki Y, Sugishita M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Nagase T, Ozaki N, Ohara O, Ishida N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T (2001年8月5-10日) Association of structural polymorphisms in the human *period3* gene with delayed sleep phase syndrome, Gordon Research Conference : Chronobiology, Rhode Island, USA.
32. 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 (2001年6月28日) 睡眠相後退症候群と相関のあるヒト *period3* 遺伝子多型、日本睡眠学会第26回定期学術集会、東京。
33. 岩瀬利郎、梶村尚史、内山真、海老沢尚、吉村公雄、亀井雄一、渋井佳代、金圭子、工藤吉尚、加藤昌明、渡辺剛、関本正規、尾関祐二、杉下真理子、豊嶋良一、井上雄一、山田尚登、三島和夫、尾崎紀夫、大川匡子、高橋清久、山内俊雄 (2001年6月28日) 睡眠覚醒リズム障害におけるヒト *Clock* 遺伝子多型のスクリーニング、日本睡眠学会第26回定期学術集会、東京。
34. 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 (2001年4月12日) 睡眠覚醒リズム障害とヒト *period3* 遺伝子多型との相関、第23回日本生物学的精神医学会、長崎。
35. 山下博栄、加沢鉄士、湊川文子、海老沢尚、山内俊雄 (2001年4月12日) カルバマゼピン長期投与によるチトクローム P450 サブタイプの経時的変化、第23回日本生物学的精神医学会、長崎。
36. 村上純一、山田尚登、大川匡子 :

- Nondrug treatment trials for insomnia in patients with psychiatric disorders 第9回生体リズムに関する札幌シンポジウム 2001
37. 山田尚登: リズム異常の臨床 第18回日本疾患モデル学会 2001
38. 山田尚登、野口俊文、三島和夫、大川匡子: 痴呆における時系列活動量データのフラクタル解析—正常被験者との比較— 第23回日本生物学的精神医学会 2001
39. 中島聡、山田尚登、尾関祐二、椎野弥生、青木治亮、磯野高敬、大川匡子: 双極性障害患者における hper1 遺伝子の解析 第23回日本生物学的精神医学会 2001
40. 山田尚登: リズム異常の臨床 第18回日本疾患モデル学会総会 シンポジウム 2001
41. 山田尚登: うつ病と生物リズム 第8回日本時間生物学会山口大会 シンポジウム 2001
42. 青木治亮、中村英樹、尾関祐二、山田尚登、大川匡子: オレキシン分泌における日内変動 第8回日本時間生物学会山口大会 2001
43. 沖野剛志、山田尚登、大川匡子: 不眠症における光環境 第8回日本時間生物学会山口大会 2001
44. 中村英樹、青木治亮、山田尚登、大川匡子、遠藤善裕、谷徹: 術後せん妄と生体リズムの関連性 第8回日本時間生物学会山口大会 2001
45. 三島和夫 (2001年2月) 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
46. 戸澤琢磨, 三島和夫, 佐藤浩徳, 清水徹男, 菱川泰夫 (2001年11月) 生物時計位相と睡眠維持機能の関連、およびその加齢変化 第8回日本時間生物学会学術大会, 山口市
47. 戸澤琢磨, 三島和夫, 佐藤浩徳, 斉藤英知 (2001年11月) 日本人における hCLOCK 多型と朝型・夜型志向性 第8回日本時間生物学会学術大会, 山口市

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、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、深部体温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22時まで、恒常暗条件（ $<8\text{ lx}$ ）で78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。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、レム睡眠、ノンレム・レム睡眠の propensity とした。得られた3周期分の各睡眠の propensity を分散分析で検討すると、周期（日）による効果はみられず、1日の時刻による効果のみ認められ、日と時刻の交互作用もみられなかった。これは、本実験において各睡眠の propensity が概日リズムを持つことを示すものであった。すなわち、ノンレム睡眠、徐波睡眠、レム睡眠が概日リズムを持つことがわかった。9次多項式を最小2乗法で適合させ、1日の中でのノンレム睡眠、徐波睡眠およびレム睡眠の出現ピーク時刻を求めると、徐波睡眠の出現ピーク時刻は、3時27分、ノンレム睡眠の出現ピーク時刻は3時18分、レム睡眠の出現ピーク時刻は8時33分であった。すなわち、ノンレム睡眠および徐波睡眠のピークはレム睡眠に5時間先行して出現した。習慣的な入眠時刻は、23時59分であり、起床時刻は7時45分であった。これと睡眠傾向リズムとの関連をみると、入眠は徐波またはノンレム睡眠のピークに約3時間先行して起こり、起床はほぼレム睡眠の出現ピークでおきた。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。

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、深部体温リズムおよび体温調節過程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。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