

に心電図記録も行った。

時間睡眠覚醒スケジュール法による脳波

実験1日目16時より実験4日目の22

測定を行った

時まで、78時間の間、20分-40分の超短

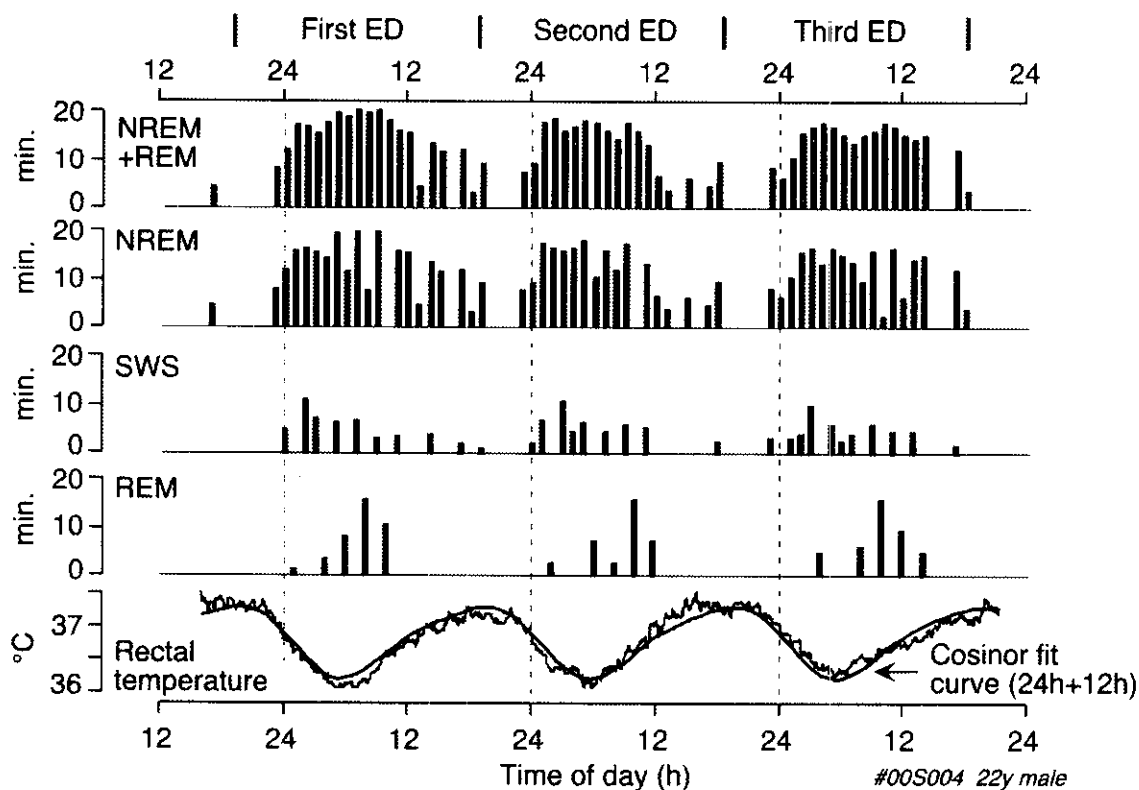


図1：1例における各種睡眠 propensity と深部体温リズム

Subjects	Habitual sleep			Core body temperature						
	Onset (h)	Offset (h)	Length (h)	Mean (°C)	Time of circadian minimum (h)	Circadian minimum (°C)	Time of circadian maximum (h)	Circadian maximum (°C)	Amplitude (°C)	Correlation coefficient (R)
AD	0.50	8.48	7.98	36.72	6.67	36.16	21.67	37.20	0.52	0.93
FN	1.10	8.23	7.13	36.80	6.90	36.23	20.83	37.15	0.46	0.89
IW	2.75	10.75	8.00	36.91	9.33	36.44	23.23	37.30	0.43	0.93
IZ	0.75	8.35	7.60	36.61	5.63	35.98	19.67	37.10	0.56	0.93
OF	0.30	7.90	7.60	36.86	4.63	36.45	19.23	37.24	0.40	0.90
ST	0.50	8.10	7.60	36.89	6.33	36.58	19.70	37.14	0.28	0.83
TF	0.04	7.03	7.00	36.63	5.40	36.24	16.57	36.98	0.37	0.88
TT	1.95	10.90	8.95	36.95	9.30	36.65	21.47	37.17	0.26	0.91
YK	0.80	9.03	8.23	36.67	8.53	36.15	22.10	37.05	0.45	0.91
Mean	0.97	8.75	7.79	36.78	6.97	36.32	20.50	37.15	0.41	0.90
SE	0.29	0.43	0.20	0.04	0.57	0.07	0.65	0.03	0.03	0.01

表1：対象者の睡眠習慣と実験中の深部体温リズム

20-40分法では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)。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。実験を通じて、Vital Sense (resolution 0.02°C, Mini Mitter社)を用いて2分間隔で直腸温、体幹皮膚温、手および足の皮膚温を連続測定した。実験室内は温度24°C、湿度60%、照度8 lux以下と一定、脳波検査中のシールドルーム内は照度1 lux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°C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

実験開始直前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た。各nap試行における睡眠段階2,3,4の合計をnon-rapid eye movement sleep

(NREM) propensity、睡眠段階3,4の合計をslow wave sleep (SWS) propensity、睡眠段階REMをrapid eye movement sleep (REM) propensity、睡眠段階2,3,4,REMの合計をNREM+REM propensityとした。これにより各被験者ごとに78のデータセットが得られた。

78時間分のNREM+REM、NREM、SWS、REMそれぞれのpropensityデータについては、BTnadirを6時にして標準化し72時間のデータセットを得た後、日(1-3)と時刻(1-24)を繰り返し要因とした2元配置の繰り返し分散分析を用いて解析した。この時、Greenhouse-Geisserのepsilonを算出し、自由度の調整をした。統計検定はSPSS ver. 10を用いた。さらにこれらデータの1日のうちの最高値と最低値を求めるため9次多項式をカレイダグラフを用いて適合させた。

体温データについては、記録開始3時間および記録終了直前3時間のデータを除去し72時間のデータに対して、最小二乗法を用いて24時間と12時間の周期よりなるコサインカーブをカレイダグラフを用いて適合させた(double-cosinor fitting)。適合曲線上の最低値温出現時刻を最低体温出現時刻(BTnadir)とした。適合性については、最小二乗法におけるPearsonの相関係数を求め検討した。

C. 研究結果

図1から明らかなように、直腸温は明瞭な概日リズムを示した。double-cosinor fittingの適合性は、相関係数の平均が0.90 (0.83-0.93)であり、いずれも有意な適合曲線が得られた。

NREM+REM、NREM、SWS、REMのpropensityは図1の典型的対象者にみられるように、それぞれピークを示す時刻は、異なるものの、3周期78時間にわたり日中に低く夜間に高い概日性パターンを示した。実験日による違いは、明らかでなかった。

	Day			Time of Day			Interaction		
	<i>F</i> _{7,2}	ϵ	<i>P</i>	<i>F</i> _{7,23}	ϵ	<i>P</i>	<i>F</i> _{7,46}	ϵ	<i>P</i>
NREM+REM	2.35	0.84	NS	31.08	0.23	<.0001	0.91	0.13	NS
NREM	3.83	0.87	NS	8.66	0.13	.001	1.28	0.12	NS
SWS	2.00	0.89	NS	3.76	0.17	.01	1.29	0.11	NS
REM	0.30	0.86	NS	5.60	0.10	.01	1.41	0.10	NS

表2：繰り返し分散分析の結果

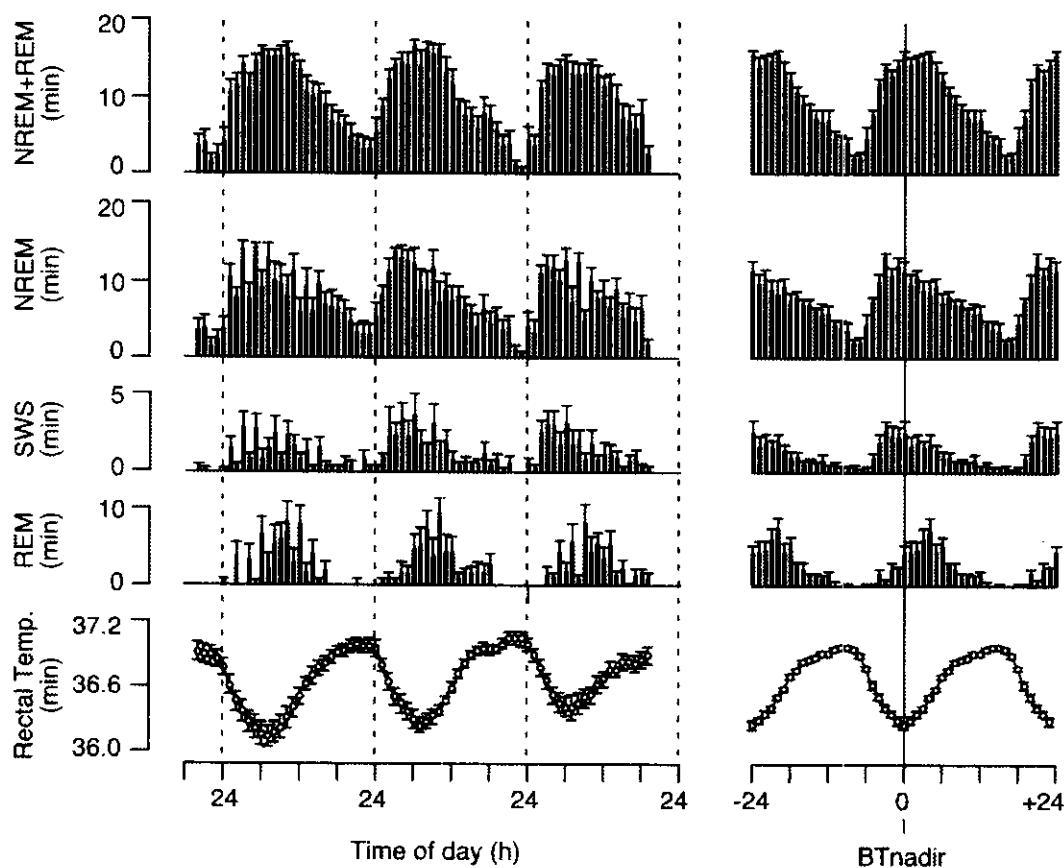


図2：9例における各種睡眠 propensity と深部体温リズム

Greenhouse-Geisser の補正による二元配置繰り返し分散分析を各種睡眠の propensity に適用した結果を表 2 に示す。いずれにおいても、日の主効果、日と時刻の交互作用は有意でなく、時刻の主効果のみが認められた。これは、NREM+REM、NREM、SWS、REM の propensity には概日リズムが認められ、日による違いは認められないことを示す。このため、72 時間の各種睡眠 propensity のデータを時刻ごとに平均し 24 時間の変動パターンを求めた (図 2)。

NREM+REM propensity は 直腸温リズムの下行脚において上昇し、5 時から 9 時

の間、なだらかな山を示し、その後は直腸温が急速に下降する直前、21 時から 22 時に向かってやかに減少した。NREM と SWS の propensity は、1 日の最低を示す 22 時から 2 時に向かって急速に上昇し、2 時から 5 時まで最高値を示した。NREM と SWS については、図 2 から明らかなように上昇が下降と比べて明らかに急速であった。REM の propensity は 21 時から 22 時まで 0 であり、その後徐々に上昇し、8 時から 9 時に最大値となり、その後徐々に減少した。REM の propensity は図 2 から明らかなように、上昇の傾きと下降の傾きがほぼ同一であった。

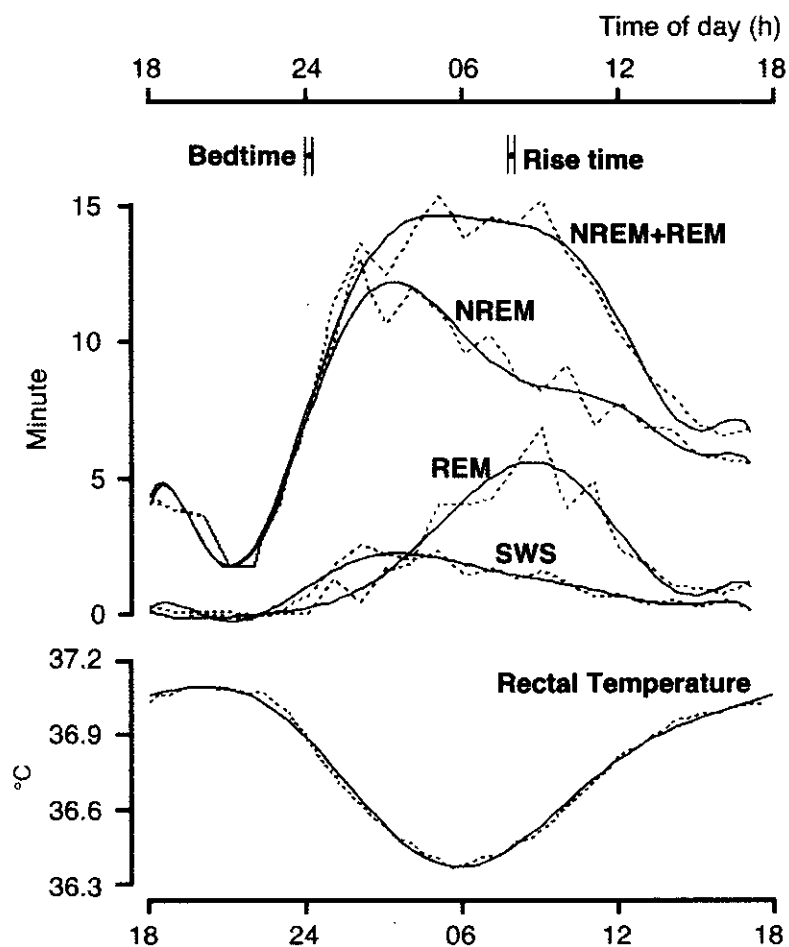


図 3 : 習慣的入眠時刻および起床時刻と各種睡眠 propensity の 9 次多項式適合曲線および体温リズム

図3には、24時間の各種睡眠 propensity に9次多項式を適合させた結果と習慣的入眠および起床時刻を直腸温リズムとともに示した。NREM+REM propensity の最高値は5時1分(95%信頼区間3時15分-8時58分)で、最低値は21時1分(20時15分-21時54分) ($r=0.99$)であった。NREM propensity の最高値は3時18分(2時16分-4時24分)で最低値は21時1分(20時15分-21時48分) ($r=0.98$)であった。SWS propensity は3時27分(2時28分-4時42分)に最高値を示し、21時2分(20時21分-21時48分) ($r=0.96$)に最低値を示した。REM propensity は8時33分(7時31分-9時39分)に最高値を示し、21時2分(18時1分-23時27分) ($r=0.97$)に最低値を示した。NREMとSWSの propensity のピークは、REM propensity のピークに5時間以上先行していた。最低値を示す時刻は、睡眠段階によらずほぼ同一であった。習慣的入眠時刻は、この時23時59分(95%信頼区間23時16分-0時22分)で、起床時刻は7時45分(95%信頼区間7時12分-8時18分)であった。入眠時刻は、最も眠気の少ない時間の3時間後であり、さらにその3時間後にSWSのピークがみられた。起床時刻はREMのピークにほぼ一致していた。

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、78時間にわたり直腸温リズム、脳波測定による各種睡眠の propensity 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、各種睡眠の propensity が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。

直腸温などの深部体温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。睡眠傾向はリズム性を示すことが疑われていたが、3周期にわたり各種睡眠の propensity が概日リズムを示すことを明らかにしたのは、本研究が初めてである。これに加えて、恒常条件においても、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5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。

E. 結論

昼夜の環境変化、およびそれに伴う行動変化を24時間にわたって変化しないように統制した条件においても、レム睡眠だけでなくノンレム睡眠、特に徐波睡眠も明らかな概日リズム特性を持つことが今回明らかにされた。通常スケジュールで夜間にまとめて睡眠をとる条件では、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、本研究の結果、徐波睡眠の概日特性がこれに関与していることが明らかにされた。これらから、レム睡眠およびノンレム睡眠とも、時間的分的に関する睡眠調節機構は主として生物時計により制御されていることが推

測された。

F. 研究発表

1. 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. 藤村眞示、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. 金圭子、大川匡子 : 睡眠障害. 森則夫、櫻庭繁、瀧川薫 編 : 生物学的アプローチによる精神科ケア. pp185-194, 南江堂, 東京, 2001.
 17. 内山真、田ヶ谷浩邦 : 不眠の病態. *Modern Physician*, vol.21(11) : 1479-1484, 2001.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 内山真 : 自分に合った睡眠で十分な休養を. *How to 健康管理*, 210 号 : 4-5、法研発行、2002. 4.
 22. 内山真 : 睡眠障害の診断・治療の方

- 向性-「睡眠障害の診断と治療ガイドライン」研究班の報告をふまえて。Medical Tribune, vol.35(13):37, 2002. 3. 28.
23. 内山真:心とからだの不調と自然のメカニズムの関係。ウォーキングマガジン 4月号:70-74、講談社発行、2002.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
2. 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、荻原隆二、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

厚生科学研究費補助金（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：本研究は，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ことによって，睡眠薬の作用機序や作用部位を解明することを目的とする。今回，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 H2150 を標識薬物としたポジトロン CT を使用して検討した。健康な右利き男子大学生 15 名を被験者として，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浅い NREM 睡眠および深い NREM 睡眠時の脳血流量を測定した。プラセボ服用時とトリアゾラム服用時の 2 夜ともに，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 9 名の被験者のデータを使用し，プラセボ服用時とトリアゾラム服用時の NREM 睡眠時の脳血流について statistical parametric mapping (SPM) を用いた統計学的な検討を行った。その結果，プラセボ服用時に比べてトリアゾラム 0.25mg 服用時に，前脳基底部，扁桃体，左側の皮質連合野で，NREM 睡眠中に有意な局所脳血流の減少がみられた。今回の結果から，ベンゾジアゼピン系睡眠薬の催眠作用の機序に関して，脳幹網 1 体賦活系の抑制ではなく前脳基底部（前脳調節系）の抑制が関係していることがヒトで初めて証明された。さらに，ベンゾジアゼピン系睡眠薬服用時に扁桃体の活動抑制がみられたことから，抗不安作用を示すと考えられる扁桃体（情動中枢）の抑制もベンゾジアゼピン系睡眠薬による催眠作用に関与していることが推測された。また前脳基底部には，覚醒中枢とともに徐波睡眠の中核も存在していることから，今回明らかとなったベンゾジアゼピン系睡眠薬による前脳基底部の不活化の所見は，強力な催眠作用にもかかわらず深い睡眠である徐波睡眠を抑制するベンゾジアゼピン系睡眠薬の逆説的な作用も説明するものと考えられた。

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

眠中の局所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ことが報告されている。しかし、これらの終夜睡眠ポリグラム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、睡眠薬の睡眠中の局所脳活動や脳機能への影響に関しての詳細は不明である。したがって、睡眠薬の作用機序についても、脳幹網様体賦活系や前脳調節系などの覚醒中枢および大脳辺縁系にある情動中枢の抑制により睡眠をもたらすものと推測されているが、なお説明はされていない。

脳画像解析技術の進歩にはめざましいものがあるが、その中でもポジトロン CT (PET: positron emission tomography) は機能的あるいは生化学的 CT といわれ、脳の局所機能の変化や生化学情報を画像として得るのに最もすぐれた方法の一つとして注目されている。PET で測定できる脳機能としては、脳血流、脳酸素消費率、酸素摂取率、脳グルコース代謝、脳アミノ酸代謝、脳脂質代謝などがあげられるが、脳内のドーパミンやアセチルコリンなどのリセプター測定も可能であり、種々の研究に利用され成果を上げている。近

年、睡眠中の脳機能や神経活動を検討することを目的に、超短時間放射性同位元素でラベルされた水 (H₂15O) を標識薬物とした PET を用いて、ヒトの NREM 睡眠や REM 睡眠などの睡眠中の脳血流を測定する研究がいくつかなされておられ、注目されている。我々は、これまで超高解像度 PET 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蝸へ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 睡眠中の夢や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プラセボ使用時の睡眠中の脳活動を、各睡眠段階ごとに PET で比

較することによって、睡眠薬の睡眠中7局所脳活動や脳機能に及ぼす影響を検討した。今回の研究から、睡眠薬の作用機序が解明されるだけでなく、睡眠薬治療の今後の可能性と限界についても明らかにされることが期待され、多くの睡眠障害患者の福音となることは間違いない。今回の研究を基盤にして、睡眠障害患者に対する新たな治療法の開発も可能となろう。

B. 研究方法

睡眠薬としては、バルビツール酸誘導体、ブ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 C 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トグラフの装着を行う。試験当日は、19 時に来院させ、アクトグラムにより睡眠・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 (H2150) 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、各スキャン 90 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 (H2150 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

被験者は 20-23 歳の健康な男子大学生 15 例であり、平均年齢は 21.3 ± 1.0 歳であった。このうち 9 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。3 例では試験第 1 夜に 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 9 例 (20-23 歳：平均年齢 21.0 ± 1.0 歳) について、データの解析を行った。まず全脳平均血流量については、プラセボ服用時に、浅い NREM 睡眠で $30.4 \pm 5.1 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ 、深い NREM 睡眠で $30.6 \pm 3.2 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ であり、トリアゾラム服用時には、浅い NREM 睡眠で $28.8 \pm 4.6 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ 、

深いNREM睡眠で $29.4 \pm 3.1 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ であった。一元配置分散分析を行ったところ、浅いNREM睡眠時と深いNREM睡眠時のそれぞれの全脳平均血流量に関して、プラセボとトリアゾラム服薬との間に有意な差はみられなかった。全脳平均血流量に差がなかったことから、プラセボ服用時とトリアゾラム

服薬時の局所脳血流量の比較にはSPMを用いた共分散分析による検討を行った。その結果、プラセボ服用時に比べてトリアゾラム0.25mg服用時に、前脳基底部、扁桃体、帯状回、左側の前頭連合野や頭頂連合野などの皮質連合野で、NREM睡眠中に有意な局所脳血流の減少がみられた(図1)。

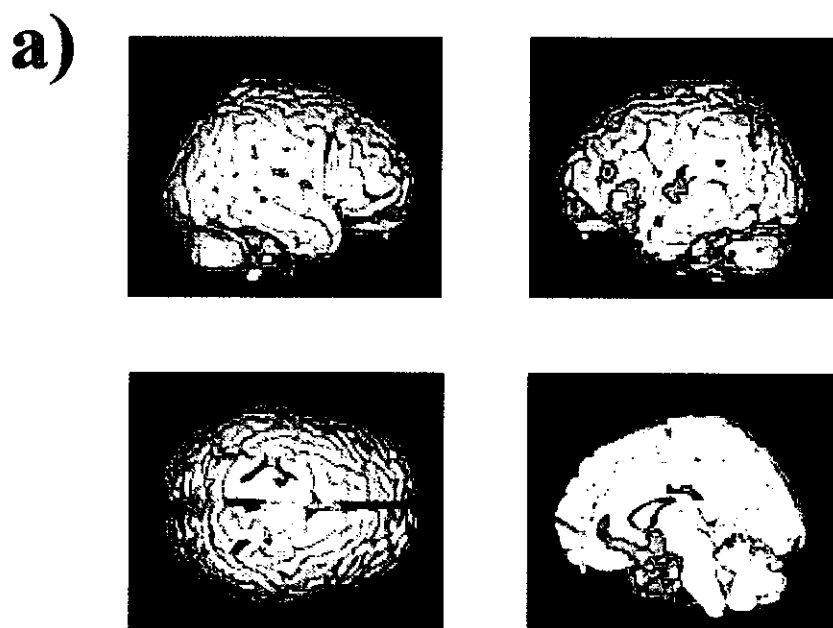


図1a プラセボ服用時に比べ、トリアゾラム服用時に有意に局所脳血流が減少した脳部位

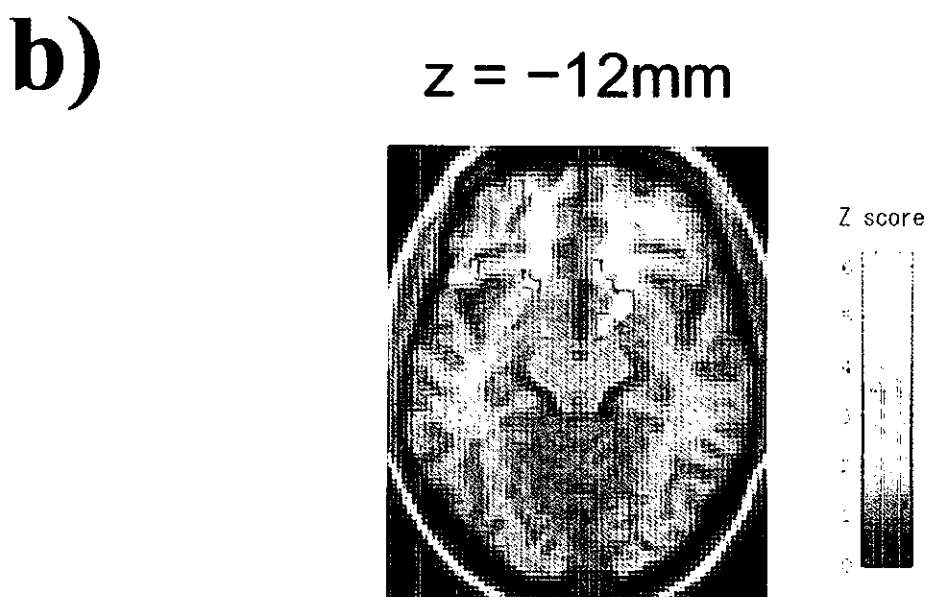


図 1b プラセボ服用時に比べ、トリアゾラム服用時に有意に局所脳血流が減少した脳部位

D. 考察

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]血流を比較すると、トリアゾラム服用時に、前脳基底部の血流が低下することが示されたが、脳幹部では有意な変化はみられなかった。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催眠作用の機序については、覚醒系である脳幹網様体賦活系や前脳調節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前脳基底部分 (前脳調節系) の活動

を抑制していることがヒトで始めて証明されたことはきわめて意義がある。ベンゾジアゼピン系睡眠薬が、脳幹網様体賦活系ではなく、前脳調節系を不活化することによって、催眠作用をもたらすことを強く示唆する所見といえる。このことは、我々が以前から指摘しているように、脳幹網様体賦活系の働きが単なる覚醒の維持よりも相対的な覚醒水準の変化に関連していることにも矛盾しない。また、今回トリアゾラム服用時ノ扁桃体の血流が低下することも示された。扁桃体は不安や怒り、恐怖などの情動を司る

いわゆる情動中枢として知られている。したがって、トリアゾラムによる扁桃体の不活化はベンゾジアゼピン系睡眠薬の抗不安作用を反映する所見であると考えられるが、これは今まで推測されてきたベンゾジアゼピン系睡眠薬の抗不安作用すなわち情動中枢への抑制作用が睡眠に深く影響することを明確に示している所見である。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、睡眠潜時を短縮し、睡眠中の中途覚醒や浅い睡眠を減らす一方で、徐波睡眠といわれる深い睡眠を減少させ、REM 睡眠も抑制するという逆説的な作用を有することが知られているが、その作用機序は明らかにされていない。しかし、今回の結果から、このベンゾジアゼピン系睡眠薬の逆説的作用の説明が可能である。今回、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラムにより不活化された前脳基底部は、覚醒機構だけではなく徐波睡眠を起こす神経機構も存在することが知られており、この覚醒と徐波睡眠に関する神経とは混在している。したがって、この前脳基底部のある程度広範な不活化は一方で催眠作用をもたらすが、他方で徐波睡眠を抑制することが推測される。つぎに、REM 睡眠の神経機構については、橋の背側被蓋野が知られているが、PET を用いた研究でヒトでは REM 睡眠中に、橋の背側被蓋野の他にも扁桃体や前部帯状回の活動が活発になることが報告されている。し

たがって、今回トリアゾラムが扁桃体や帯状回を不活化したことから、ベンゾジアゼピン系睡眠薬が REM 睡眠を抑制することも説明できよう。

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 H2150 を標識薬物とした PET を使用して検討した。その結果、プラセボ服用時に比べてトリアゾラム 0.25mg 服用時に、前脳基底部、扁桃体、帯状回、左側の前頭連合野や頭頂連合野などの皮質連合野で、NREM 睡眠中に有意な局所脳血流の減少がみられた。今回の結果から、ヒトにおけるベンゾジアゼピン系睡眠薬の催眠作用の機序として、脳幹網様体賦活系よりもむしろ前脳調節系の活動の抑制が関与していることが推測された。さらに、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の抗不安作用を反映すると考えられる扁桃体の不活化も睡眠に強く影響していることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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: 80-85 (2001).
2. 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).
3. 梶村尚史: 不眠とは 看護実践の科学 26: 12-18 (2001).
 4. 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,
 5. 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).
 6. 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).
 7. Nakajima T, Kajimura N, Kato M, Watanabe T, Hori T, Takahashi K:
 8. Napping predicts responsiveness to hypnotics in primary circadian rhythm disorder patients. Psychiatry Clin Neurosci (in press).
 9. 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).
2. 学会発表
 1. 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.
 2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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: DSPPS 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.

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

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、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。

A. 研究目的

概日リズムは藍色細菌から植物、昆虫、哺乳動物に至るまで多くの生物が共通して保有している生理作用であり、ヒトの場合もホルモン分泌、睡眠・覚醒周期や精神機能などが概日リズムにコントロー

ルされている。概日リズムの形成メカニズムの解明が分子レベルで進んでおり、現在 10 種類ほどの時計遺伝子が単離され、それぞれの変異や遺伝子ノックアウトにより哺乳動物の概日リズムが変化することが知られている (表 1)。また、

これらの生体時計関連遺伝子は、生体時計の中核が存在すると考えられている視床下部の視交叉上核のみならず、肝臓、

肺、筋肉、表皮細胞など様々な組織で日周リズムを示して広く発現している。哺乳動物の培養繊維芽細胞では一定の刺

生体時計関連遺伝子	Mutant	Knockout	double-
<i>Per1</i>		固相短縮	
<i>Per2</i>	ASPS ¹	リズム消失	
<i>Per3</i>	DSPS ¹ (risk factor)	周期短縮	
<i>Clock</i>	朝型・夜型 ¹ /リズム		
<i>MOP4 (NPAS2)</i>		(Memory ↓)	
<i>Bmal1 (MOP3)</i>		リズム消失	
<i>Bmal2 (MOP9, CLIF)</i>			
<i>Cry1</i>		周期短縮	
<i>Cry2</i>		周期延長	リズム消失
Casein Kinase I	周期短縮 ²	不変(?)	
Casein Kinase I			

表 1. 哺乳動物での生体時計関連遺伝子の変異と表現型との関係

1; ヒト, 2; ハムスター, 他はマウス

激を加えると数日間、生体時計関連遺伝子の発現量が自律的な日周変動を示すことも報告された。末梢組織にも小さな生体時計が広く存在し、視交叉上核に存在する主要な生体時計と協調しながら全身のホメオスタシスを維持していると考えられる。例えば、心筋梗塞は早朝に発症することが多く、Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 遺伝子発現が早朝に亢進することが一因ではないかと考えられていたが、最近、PAI-1 遺伝子の発現が生体時計関連遺伝子である *Clock*, *CLIF (Bmal2, Mop9)*, *Per2*, *Cry1* などにコントロールされていることが判明した。概日リズム形成機構は末梢組織の機能にも深く関わっていると考えられる。

従って生体時計関連遺伝子の多型を探索し、概日リズム障害やその個体差と

の関連を把握することは、概日リズム障害や不眠症・夜勤症候群のみならず、他の様々な疾患の病態生理の解明にも役立つと思われる。

我々は概日リズム障害に関与する生体時計関連遺伝子の多型解析を続けているが、今年度は、昨年睡眠相後退症候群 (DSPS) 発症との相関を報告した *Per3* 遺伝子の多型解析を広げると共に *Clock* 遺伝子の解析を終了したので合わせて報告する。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

この研究は参加各施設の倫理委員会から承認されており、各被験者には研究内容をよく説明し、文書による同意を得た。対象：現時点で、参加各施設（末尾を参照）の協力により、概日リズム障害患者