

- advances in the research of affective disorder in Japan. Academic press, 2002 (in press)
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
2. 学会発表
- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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ー正常被験者との比較ー 第23回日本生物学的精神医学会 2001
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- H. 知的財産等の出願・登録状況
現在の所なし。

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

分担研究者 三島 和夫 秋田大学医学部精神科学講座助教授

研究要旨： 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 ± 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。

A. 研究目的

高齢者の睡眠障害の最大の特徴は早朝覚醒（睡眠維持障害）であるが、その発症メカニズムには不明な点が多く、有効な治療法の開発を難しくしている。これまで時間生物学の観点から、高齢者では、種々の生体機能リズムに対して相対的により遅い生物時計位相 (Biological Clock Phase; BCP) で睡眠をとるため、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が提唱され、これを支持する知見が数多く報告されてきた。具体的には、加齢に伴い多くの生体機能のリズム位相が大幅に前進するのに対して、高齢者の望ましい入眠・覚醒時刻はさまざまな実生活上の制約から相対的に小幅な前進にとどまる結果、若年者に比較して、高齢者の睡眠後半のより早期にメラトニン分泌低下、深部体温上昇、糖質コルチコイド分泌亢進、甲状腺ホルモン分泌亢進など覚醒圧を亢める（もしくは睡眠維持を阻害する）シグナルが増大することになり、これが高齢者で早朝覚醒が生じるメカニズムの一部を説明すると考えるものである。この仮説を検証するため、これまで主に高齢者の睡眠時間帯と深部体温リズムの相互位相解析が行われてきた。深部体温リズムは非侵襲的かつ持続測定が容易な BCP の代表的な解析マーカーであることに加えて、深部体温の低下（放熱）自体が睡眠の開始と維持に密接に影響することが明らかにされているためである。過去の幾つかの研究

では、若年者に比較して高齢者では、睡眠時間帯のより早い時刻に最低体温点（深部体温リズム位相）が出現していると報告され、上記の仮説を支持している。しかし、深部体温は睡眠そのものにより多様な表現型修飾（マスキング）を受けるため、通常の睡眠・覚醒サイクル下で測定した深部体温リズムから BCP を正確に評価するのは困難だとする批判がある。さらに、近年になり、この仮説の幾つかの根拠に重大な反証が提示されはじめている。すなわち、ヒトおよび齧歯類のフリーラン周期に有意な加齢変化が生じていないこと、生物時計と睡眠の相互位相関係には有意な加齢変化が生じていないことを示唆するデータが報告された。本研究では、これらの相違点を検証するため、十分な環境照度コントロール下ではマスキングを受けにくいとされるメラトニン分泌リズムを BCP のマーカーとして用い、BCP と睡眠時間帯の相互位相関係の加齢変化を多数例で評価し、それらの変化が高齢者の睡眠維持機能に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

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（平均年齢 22.5 歳）である。

睡眠状態の評価：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 Cole らのアルゴリズムによ

り睡眠特性の解析を行い、総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数、総覚醒時間 (WASO) を算出した。また、同時期に記載させた睡眠表から、入床、起床時刻、就床時間を算出した。この観察期間の平均入眠時刻を各被験者の 00 時とした。生物時計位相の評価：アクチグラフの測定終了翌日の 14 時から 1 時間おきに 24 時間にわたり低照度下 (< 150lux、就寝中は < 10lux) にて持続留置カテーテルを用いた無痛採血を行い、血清中メラトニン濃度を radio-immuno assay 法にて定量した。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。

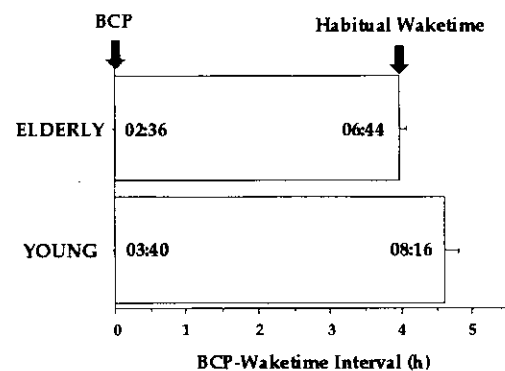
C. 研究結果及び考察

従来の報告と同様に、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。(図 1)。

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 ± 1.8 vs 21.7 ± 1.5 , $p < 0.001$)。この睡眠維持能の低下は、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。

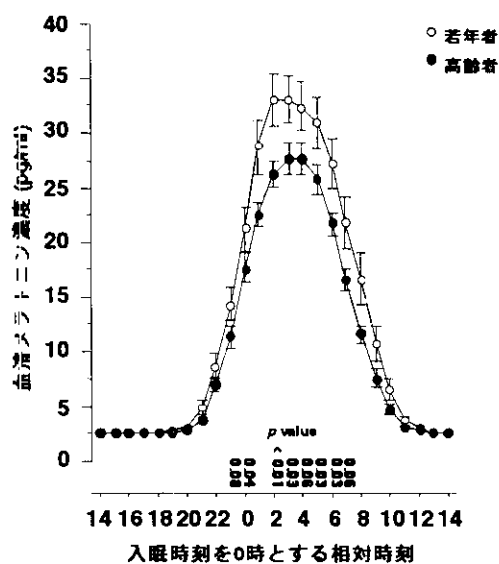
Figure 1 : BCPから覚醒時刻までの睡眠持続時間



加齢に伴う睡眠相の変位が生じないにもかかわらず、高齢者で睡眠維持能が低下するメカニズムは不明である。しかしながら本研究では、高齢者でのメラトニン分泌低下が睡眠維持障害の発現に関与している可能性を示唆するデータが得られた。すなわち、若年者群に比較して、高齢者群での血中メラトニン分泌が有意に低下していることが示された (図 2; Two-Way ANOVA, $F = 3.451$, $df = 24$, $p < 0.001$)。各時間毎の分泌量の比較では、WASO が増加する時間帯に相当する 01 時から 06 時にわたり高齢者群での有意なメラトニン分泌低下が認められた (Mann-Whitney U test)。Czeisler らのグループは、従来数多くの報告され

ている加齢に伴うメラトニン分泌減少を否定する報告を行っている。しかしながら、彼らが対象としたのは、精密な身体的・精神的スクリーニングに耐え、日中の社会活動が高く保たれている super-healthy elderly である。近年我々は、加齢に伴うメラトニン分泌減少が（施設入所、夜間不眠による代償的午睡、日中の低活動などによる）高齢者の日中の高照度光（自然光）の暴露量低下に大きく依存することを明らかにした。

Figure2 : 血中メラトニン分泌リズム



本研究では、リズム解析上は生物時計と睡眠との間に相互位相関係の有意な加齢変化は生じていなかった。しかしながら、今後の課題として、少なくとも本研究の対象高齢者で認められたような睡眠後半でのメラトニン分泌低下が、睡眠維持能の低下に果たした生理的意義について検討する必要がある。すなわち、a) 睡眠

後半でのメラトニン分泌低下が、加齢に伴う概日リズム振幅の低下の一表現型であり、このような生物時計機能の変化が早朝時間帯での睡眠維持能を低下させるのか、b) 鳥類・齧歯類等におけるのと同様に、メラトニンがヒト（高齢者）でも睡眠維持能を有意に促進する作用を有し、光環境劣化や松果体石灰化を含むメラトニン分泌の阻害因子により睡眠維持能が障害されるのか、である。この問題の解決は、このようなメラトニン分泌低下を有する睡眠維持障害患者の治療ストラテジーの開発にヒントを与えるであろう。

D. 結論

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）を対象として、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）に位置しているとする仮説を検証した。その結果、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が明らかになった。一方、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。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。

E. 研究発表

1) 論文発表

1. 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
 2. 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
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. Satoh K, Mishima K (2001) Hypothermic action of exogenously administered melatonin is dose-dependent in humans. *Clin Neuropharmacol* 24: 334-340
 8. 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:
- ### 2) 学会発表
1. 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
 2. 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
 3. 戸澤琢磨, 三島和夫, 佐藤浩徳, 齊

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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者氏名	論文タイトル	発表誌	巻	ページ	年
Ohida T, Kamal A, <u>Uchiyama M</u> , 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
Kim K, <u>Uchiyama M</u> , 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
Oida T, Kamal AMM, Sone T, Ishii T, <u>Uchiyama M</u> , Minowa M, Nozaki S	Night-shift work related problems in young female nurses in Japan	J Occup Health	43	150-156	2001
Doi Y, Minowa M, <u>Uchiyama M</u> , Okawa M	Subjective sleep quality and sleep problems in the general Japanese adult population	Psychiatry Clin Neurosci	55	213-215	2001
<u>Ebisawa T</u> , <u>Uchiyama M</u> , <u>Kajimura N</u> , <u>Mishima K</u> , Kamei Y, Katoh M, Watanabe T, Sekimoto M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Ozeki Y, Sugishita M, Toyoshima R, Inoue Y, <u>Yamada N</u> , 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

Liu X, Sun Z, Neiderhiser J, <u>Uchiyama M</u> , Okawa M, Rogan W	Behavioral and Emotional Problems in Chinese Adolescents: Parent and Teacher Reports	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry	40(7)	828-836	2001
<u>Uchiyama M</u> , Shibui K, Hayakawa T, Kamei Y, <u>Ebisawa T</u> , 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	25(1)	83-88	2002
Kubota T, <u>Uchiyama M</u> , 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	42(2)	115-22	2002
Tagaya H, <u>Uchiyama M</u> , Shibui K, Kim K, Suzuki H, Kamei Y, Okawa M	Non-rapid-eye-movement sleep propensity after sleep deprivation in human subjects	Neurosci Lett	323(1)	17-20	2002
Matsumoto Y, <u>Mishima</u> K, Satoh K, Tozawa T, Mishima Y, Shimizu T, Hishikawa Y	Total sleep deprivation induces an acute and transient increase in NK cell activity in healthy young volunteers	SLEEP	24	804-9	2001
<u>Mishima K</u> , Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y	Diminished melatonin secretion in the elderly due to insufficient environmental illumination	J Clin Endocrinol Metab	86	129-34	2001
Satoh K, <u>Mishima K</u>	Hypothermic action of exogenously administered melatonin is dose- dependent in humans	Clin Neuropharmacol	24	334-340	2001

Iwase T, <u>Kajimura N</u> , <u>Uchiyama M</u> , <u>Ebisawa T</u> , 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, <u>Yamada N</u> , <u>Mishima K</u> , Nomura M, Ozaki N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T	Mutation screening of the human <i>Clock</i> gene in circadian rhythm sleep disorders	Psychiatry Research	109	121-128	2002
Aoki H, Ozeki Y, <u>Yamada N</u>	Hypersensitivity of Melatonin Suppression in Response to Light in Patients with Delayed Sleep Phase Syndrome	Chronobiology Int	18(2)	63-271	2001
内山真	概日リズム睡眠障害	精神科治療学	16	374-378	2001
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	5 (5)	298-304	2001
内山真、亀井雄一、早 川達郎、渋谷佳代、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 (5)	806-816	2001
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
内山真、田ヶ谷浩邦	不眠の病態	Modern Physician	21(11)	1479-1484	2001
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
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

研究成果の刊行に関する一覧表

梶村尚史	不眠とは	看護実践の科学	26	12-18	2001
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	33(11)	126-131	2001
海老澤尚	睡眠覚醒リズム障害の遺伝子解析	神経研究の進歩	45(5)	840-846	2001
池田正明、海老澤尚	概日リズム障害と時計遺伝子	分子精神医学	1(5)	31-38	2001
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	100(11)	1-77	2001
山田尚登	『睡眠障害の診断・治療Q&A』上巻	医報フジ	113	86-94	2001

書籍

内山真	ヒトの睡眠と生物リズム	藤村真示、矢野明彦	ライフスタイルを考える	京成社	東京	2001	168-73
亀井雄一、内山真、大川匡子	睡眠	柴崎浩、田川皓一、湯浅龍彦	ダイナミック神経診断学	西村書店	東京	2001	39-44
大川匡子、内山真	睡眠障害	柴崎浩、田川皓一、湯浅龍彦	ダイナミック神経診断学	西村書店	東京	2001	303-12
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	快眠の科学	朝倉書店	東京	2002	129-35
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	生活習慣病-遺伝子から病態まで	最新医学社	東京	2002	277-89
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	睡眠障害の診断・治療 Q&A	診療新社	大阪	2002	6-10
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	睡眠障害の診断・治療 Q&A	診療新社	大阪	2002	11-15
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	睡眠障害の診断・治療 Q&A	診療新社	大阪	2002	16-20
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	睡眠障害の診断・治療 Q&A	診療新社	大阪	2002	30-37
濱名 優、山田尚登	睡眠と生体リズムの障害	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	中山書店	東京	2002	339-50

研究成果の刊行に関する一覧表

山田尚登、青木治亮	うつ病と睡眠障害	菱川泰夫	一般医のための睡眠臨床ガイドブック	医学書院	東京	2001	134-43
山田尚登	睡眠物質について	内山真、土井永史	睡眠障害の診断・治療 Q&A	診療新社	大阪	2002	145-49