

20020900

厚生科学研究費補助金
こころの科学研究事業

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

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 国立精神・神経センター武蔵病院精神科

海老澤 尚 埼玉医科大学神経精神医学教室

山田尚登 滋賀医科大学精神医学講座

清水徹男 秋田大学医学部精神科学講座

平成15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	14
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	41
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	49
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	55
清水徹男（秋田大学精神科学講座）	
III. 研究成果の刊行一覧表	61

厚生労働科学（こころの科学研究事業）

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

清水徹男
秋田大学医学部精神科学教室 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、精神科的には神経症、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) 概日リズム睡眠における睡眠調節機構の異常、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. 概日リズム睡眠障害における概日性睡眠調節および恒常性維持睡眠調節の異常

概日リズム睡眠障害は、生物時計の同調機構の機能に関係した睡眠スケジュールの障害として1990年の睡眠障害国際分類に取り上げられた。この概日リズム睡眠障害は、1) 夜勤や時差地域への急速な移動など、内因性生物リズムに逆らったスケジュールで生活することによって生じる睡眠障害（時差症候群、交代勤務性睡眠障害）、2) 内因性生物リズム自

体の変調により、睡眠と覚醒のスケジュールが望ましい時間帯から慢性的にずれてしまう睡眠障害（睡眠相前進症候群、睡眠相後退症候群、非 24 時間型睡眠・覚醒症候群、不規則型睡眠・覚醒パターン）に分けられる。本研究においては、近年社会的にも問題になっている慢性の概日リズム睡眠障害として、睡眠相後退症候群（DSPS）、非 24 時間型睡眠・覚醒症候群（Non-24）の病態生理学的機構に焦点をあて、これらの病態生理を、概日ペースメーカー、概日性睡眠調節および恒常性維持睡眠調節の面から明らかにする。このために、健常人、DSPS 患者、Non-24 患者に対し、1) 暗条件メラトニンリズムと活動量測定装置による日常生活における睡眠相の測定により概日ペースメーカーと睡眠相の位相関係を検討し、2) 24 時間断眠に引き続く超短時間睡眠覚醒スケジュール下での睡眠傾向測定によりこれら概日リズム睡眠障害の概日性睡眠調節機構と恒常性維持睡眠調節について検討した。その結果、1) 健常者と比較して、DSPS や non24 でメラトニン分泌ピーク時刻から起床までの時間が長かった。non24 では、健常者および DSPS と比較して入眠からメラトニン分泌ピーク時刻までの時間が短縮していた。2) 健常者、DSPS および non24 の間で、メラトニン分泌リズムのカーブや分泌量に差はみられなかった。断眠後の睡眠傾向の日内変動に関する検討では、DSPS および

non24 とともに断眠後の活動期（メラトニンの分泌されない時期）における回復睡眠が健常者と比べて少ないことが明らかになった。これらの結果から、DSPS や non24 では、活動期の始まりにおける有効な位相前進反応をおこすことのできる時間帯が睡眠によっておおわれ、光を浴びる機会を逸しているため、ひとたび何かのきっかけで睡眠相が遅れてしまうと、これを前進させることができなくなるものと考えられた。さらに、non24 においては、メラトニン分泌ピーク時刻の直前の光による位相後退反応が起きやすい時期に覚醒しているため位相後退反応が起りやすいことが考えられた。こうした睡眠相と概日ペースメーカーの間における位相関係の異常の背景には、睡眠傾向の日内変動の違いが存在することが示唆され、特に断眠後の回復睡眠の出現が悪いことが睡眠相の前進を妨げていることが考えられた。

2. ヒト NREM 睡眠時における生理学的指標と局所脳血流との関連に関する研究—ポジトロン CT を使用して

ヒトの覚醒睡眠周期において、血圧、脈拍、動脈血ガス分圧などの生理学的指標が一定の範囲内で変動していることが知られているが、局所脳機能とどのような関連を有しているか不明である。今回我々は、健康な右利き男子大学生 15 名を被験者として、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 を使用して検討した。睡眠の状態は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 睡眠に分類し、各々の脳血流を測定した。解析は統計学的画像処理法 (SPM) を用いて大脳白質を含めた全脳を解析の対象とし、NREM 睡眠の深度に従い血流増加を示す部位に注目した。全脳血流は NREM 睡眠の深度に従い低下傾向を認め、また血圧、心拍数、動脈血 pH は有意に低下し、動脈血二酸化炭素分圧は有意に上昇した。SPM 解析では深い NREM 睡眠は安静覚醒に比して有意に大脳白質 (一部は後頭葉皮質を含む) の血流が増加し、また深い NREM 睡眠は浅い NREM 睡眠に比して有意に、大脳白質に限局した血流増加を認めた。この大脳白質に関心領域 (ROI) を設定し絶対血流量を測定し全脳血流量との比を求めた。その結果、この比と動脈血二酸化炭素分圧との有意な正の相関が認められ、また脈圧と有意な負の相関が認められた。NREM 睡眠の深度に従い、大脳白質は動脈血二酸化炭素の血管拡張作用により脳血流を保持して、全脳血流の低下に対して機能を維持していくことが考えられた。脈圧の上昇は大脳白質の血流を低下させ大脳白質疾患の成因として関連していることが示唆された。年齢や種々のトリアゾラムを含めた薬物の影響を考慮した更なる研究が不可欠であると思われる。

3. ヒト概日リズム障害の生体時計関連遺伝子解析

概日リズム障害を対象に、生体時計遺伝子の一つであり、ハムスターの概日リズム変異体である *tau* 変異体の原因となる *Casein kinase I epsilon (CK I ε)* 遺伝子の多型解析を行った。ヒト *CK I ε* 遺伝子からミスセンス多型 1 個を含む計 4 個の多型を見いだした。うちミスセンス多型は概日リズム障害群での保有率が正常群の約半分と少なく、概日リズム障害の発症危険率を下げる働きをしていると考えられた。同多型を持つ *CK I ε* 蛋白の酵素活性は、野生型の蛋白に比べて約 1.8 倍の活性を示し、この酵素活性の変化が概日リズム障害の発症を妨げる働きに関与していると考えられた。また、既に報告済みである、非 24 時間睡眠覚醒症候群に多く出現するメラトニン 1A 受容体の R54W 多型について更に詳細に解析し、R54W 多型により受容体と G 蛋白との結合性が変化していることを見出した。

4. 概日リズム睡眠障害における光同調機構

ヒト時間遺伝子 *hper2* のリン酸化に関与するカゼインキナーゼ *I ε* 結合領域は、家族性睡眠相前進症候群を引き起こす部位として注目されている。この部位のポリモルフィズムを 88 名の気分障害患者と 127 名の正常対象者で検討した。この領域において見つけられた 4 つのポリモ

ルフィズムの内、アミノ酸置換を伴うことが予想される S662G を調べたが、両群間に有意な差は認められなかった。また、61 名の気分障害患者と 144 名の正常対象者でヒト時間遺伝子 *hper1* の全転写領域の変異を検索し、5 つのポリモルフィズムを見つけた。その内、アミノ酸置換を伴う C3071G のポリモルフィズムの頻度を両群間で比較検討した。しかし、両群間に有意な違いは見いだせなかった。これらのことから、少なくとも *per1*, 2, のこれらの疾患に対する関連性は低いと考えられる。

一般成人 450 名にピッツバーグ睡眠質問紙を配布し記入してもらった。また、朝唾液を採取し、クロモグラニン A の濃度を測定し、それと睡眠障害の関連性を調べた。その結果、クロモグラニン A は不眠と軽度の関連性が認められ、特に、夜間にトイレなどで起きるなどの項目で高い相関が得られた。不眠時には夜間の交感神経系活動が減少しないため、早朝のクロモグラニン A の上昇がもたらされた可能性があり、これが不眠の客観的な生理学的指標となる可能性が示された。

5. 高齢者の早朝覚醒のメカニズム：

メラトニン分泌低下の生理的意義

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。松果体分泌ホルモンであるメラトニンは、ヒト睡眠・概日リズムの調整作用を有することから、加

齢に伴うメラトニン分泌低下が高齢者に特徴的な睡眠維持能低下の一因である可能性が論議されている。本研究では、60 歳以上の健常高齢者 51 名（平均年齢 68.2 歳、61～76 歳）を対象として、睡眠維持能とメラトニン分泌低下との関連についての追跡調査を行った。その結果、経過期間中にメラトニン分泌低下と平行して睡眠維持能が低下する不眠群の存在が明らかになった。しかしながら、この不眠群では観察期間中のメラトニン分泌量低下は認められたものの、観察終了時点におけるメラトニン基礎分泌量には、その他の高齢者群と比較して有意差は認められなかった。これらの知見は、メラトニン分泌低下に起因する高齢者の睡眠障害の存在を示唆していると共に、投与時点でのメラトニン低分泌を指標に判断されているメラトニン補充療法の適用基準に一石を投じている。

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できたものとする。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

1. 論文発表

1. 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* 42(2): 115-122, 2002.
2. 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.
3. 鈴木博之, 久我隆一, 内山真: 超短時間睡眠・覚醒スケジュールを用いた睡眠状態と夢見体験の検討. *生理心理学雑誌* 20: 19-28, 2002.
4. Suzuki H, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Shinohara K: Long-term rectal temperature measurements in a patient with menstrual-associated sleep disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 56(4):475-8, 2002.
5. 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.* 323:17-20, 2002.
6. 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* 25: 83-88, 2002.
7. 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, 大久保善朗, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 夜間睡眠中の時間認知. *脳と精神の医学* 13: 317-323, 2002
8. 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-. 最新医学社出版, 3月増刊号 pp277-289, 2002.
9. 福田信, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内

- 山真：新しい睡眠薬（クアゼバム、ゾルピデム）の臨床効果と副作用。精神医学 44（3）：313-318, 2002.
10. 内山真, 田ヶ谷浩邦：時差による体調変化。総合臨床 2002; 51：951-955.
11. 田ヶ谷浩邦, 内山真：睡眠障害の社会的問題点。CLINICAL NEUROSCIENCE 2002; 20: 561-563.
12. 内山真, 亀井雄一：睡眠覚醒リズム障害（睡眠相後退症候群）。PROGRESS IN MEDICINE 2002; 22: 128-131.
13. 内山真, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 金圭子, 渋井佳代：概日リズム睡眠障害の生理学的背景と治療の進め方。PROGRESS IN MEDICINE 2002; 22: 1411-1415.
14. 田ヶ谷浩邦, 内山真：歳をとると睡眠時間が短くなるのはなぜか。CLINICAL NEUROSCIENCE 2002; 20: 1209.
15. 加藤隆史, 内山真：歯科医師と睡眠医療。歯界展望 2002; 100:1125-1131.
16. 田ヶ谷浩邦, 内山真：概日リズム睡眠障害の病態・診断・治療。Pharma Medica 2002; 20(suppl): 51-56.
17. 内山真：睡眠社会学の今後の展開。Pharma Medica 2002; 20 (suppl): 98-102.
18. 亀井雄一, 金圭子, 栗山健一, 尾崎章子, 山崎英明, 田ヶ谷浩邦, 内山真：神経精神疾患治療の EBM -睡眠障害 (1) -。脳の科学 2002; 24: S77-S82.
19. 田ヶ谷浩邦, 渋井佳代, 内山真：神経精神疾患治療の EBM-睡眠障害 (2) -。脳の科学 2002; 24: 975-981.
20. 内山真：睡眠障害。クリニカ 29: 66-70, 2002.
21. 田ヶ谷浩邦, 内山真：高齢者の睡眠障害に対する薬物療法。臨床精薬理 2002; 5: 1581-1589.
22. 田ヶ谷浩邦, 内山真：概日リズム睡眠障害の診断と治療。精神科 2002; 1: 367-372.
23. 栗山健一, 田ヶ谷浩邦, 内山真：PTSD の生物学的研究病態生理「PTSD と睡眠」。臨床精神医学 2002;増刊号: 90-97.
24. 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。朝倉書店出版, 東京, pp129-135, 2002.
25. 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. 診療新社出版, 大阪, pp6-10, 2002.
26. 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. 診療新社出版, 大阪, pp11-15, 2002.

27. 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 . 診療新社出版，大阪，pp16-20, 2002.
28. 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 . 診療新社出版，大阪， pp30-37, 2002.
29. 内山真，土井永史：（監修）睡眠障害ハンドブック. 診療新社出版，大阪，2002.
30. 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-. 最新医学社出版, 増刊号 pp277-289, 2002.
31. 内山真：（編集）臨床医のための睡眠・覚醒ハンドブック. メディカルレビュー社発行，大阪，2002.
32. 内山真：不眠が主訴の場合. 内山真編：臨床医のための睡眠・覚醒ハンドブック. メディカルレビュー社発行，大阪，pp20-28, 2002.
33. 内山真：（編集）睡眠障害の対応と治療ガイドライン. じほう，東京，2002.
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 Res 109: 121-128 (2002).
35. 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: a case report. Psychiatry Clin Neurosci 56: 219-220 (2002).
36. 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 56: 231-232 (2002).
37. 中林哲夫，梶村尚史：睡眠・覚醒障害をどうするか？：高照度光療法 今月の治療 10: 71-75 (2002).
38. 梶村尚史：生体リズムとしての睡眠のメカニズム Pharma Medica 20: 21-25 (2002).
39. 梶村尚史：睡眠障害の診断・治療 Q&A：睡眠障害と治療の基本（内山真，土井永史 監修）。診療新社 pp135-144 (2002).
40. 梶村尚史：第IV章 睡眠障害治療に

- 使われる薬物 1 睡眠薬の基礎 臨床
床医のための睡眠・覚醒障害ハンド
ブック (大川匡子, 内山 真 編) メ
ディカルレビュー社 pp126-134
(2002).
41. 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,
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 Hirata K, Koga
Y, Nagata K and Yamazaki K (eds)
Amsterdam: Elsevier Science, pp
801-805 (2002).
42. 梶村尚史: 睡眠障害の対応と治療ガ
イドライン 分担執筆 (内山 真
編) じほう, 東京 (2002).
- 43.
44. Kohtoku Satoh, Kazuo Mishima, Yuichi
Inoue, Takashi Ebisawa, Tetsuo Shimizu.
(2003) Two pedigrees of familial
advanced sleep phase syndrome in Japan.
Sleep. In press.
45. 海老澤 尚 (2003) 概日リズムと睡眠
障害—時計遺伝子からみた睡眠障害、
医学のあゆみ、204(11), 799-802.
46. 海老澤 尚 (2003) 体内時計機構の分
子医学、Molecular Medicine, 40(3),
318-325.
47. 海老澤 尚 (2002) 時計遺伝子の発見
と時間生物学、精神科、1(5), 382-387.
48. 海老澤 尚 (2002) 時計遺伝子と睡眠
覚醒障害、脳と精神の医学、13(3),
289-295.
49. 海老澤尚 (2002) 概日リズム障害の遺
伝子解析、内分泌・糖尿病科、14(4),
408-413.
50. 海老澤 尚 (2002) 生体リズム障害の
分子生物学的背景、Prog.Med., 22,
1385-1389.
51. 海老澤 尚 (2002) メラトニン受容
体および時計遺伝子多型と概日リズ
ム障害、現代医療、34, 63-67.
52. Toshio Iwase, Naofumi Kajimura,
Macoto Uchiyama, Takashi Ebisawa,
Kimio Yoshimura, Yuichi Kamei, Kayo
Shibui, Keiko Kim, Yoshinao Kudo,
Masaki Katoh, Tsuyoshi Watanabe,
Toru Nakajima, Yuji Ozeki, Mariko
Sugishita, Toru Hori, Masaki Ikeda,
Ryoichi Toyoshima, Yuichi Inoue,
Naoto Yamada, Kazuo Mishima,
Masahiko Nomura, Norio Ozaki,
Masako Okawa, Kiyohisa Takahashi,
Toshio Yamauchi: Mutation screening
of the human *Clock* gene in circadian
rhythm sleep disorders.
Psychiatry Research 109, pp121-128,
2002

53. Yayoi Shiino, Satoru Nakajima, Yuji Ozeki, Takahiro Isono, Naoto Yamada: Mutation screening of the human period 2 gene in bipolar disorder. Neuroscience letters, 338, 82-84, 2003 (in press)
54. Satoru Nakajima, Yuji Ozeki, Yayoi Shiino, Takahiro Isono, Naoto Yamada: Association study between a hper1 gene polymorphism and human patients with bipolar disorder. Neurosci Lett (in submission).
55. Naoto Yamada: Mood disorder and biological rhythm. Recent Advances in the Research of Affective Disorder in Japan. Eds. Okuma, T., Kanba, S. and Inoue, Y. Elsevier Science, Amsterdam, pp107-112, 2002
56. Matsumoto Y, Mishima K, Satoh K, Shimizu T, Hishikawa Y (2002) Physical activity increases the dissociation between subjective sleepiness and objective performance levels during extended wakefulness in human. Neurosci Lett 2002;326:133-6
57. Satoh K, Mishima K, Inoue Y, Inoue Y, Ebisawa T, Shimizu T (2003) Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan. SLEEP (In press)
58. Echizenya M, Mishima K, Satoh K, Kusanagi H, Sekine A, Ohkubo T, Shimizu T, Hishikawa Y (2003) Heat Loss, Sleepiness, and Impaired Performance after Diazepam Administration in Humans. Neuropsychopharmacology (In press)
2. 学会発表
1. 田ヶ谷浩邦, 内山真, 金圭子, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 土井由利子, 林三千恵, 高橋泉: 高校生の睡眠習慣と心身の問題に関する研究-千葉県におけるコミュニティー研究-. 日本睡眠学会第27回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002.7.4-5.
 2. 渋井佳代, 内山真, 田ヶ谷浩邦, 金圭子, 譚新, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 尾崎章子: 小学生の睡眠習慣と心身の訴え-埼玉県蕨市におけるコミュニティー研究-. 日本睡眠学会第27回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002.7.4-5.
 3. 早川達郎, 内山真, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 渋井佳代, 金圭子: 非24時間睡眠覚醒症候群の臨床的特徴について-視覚障害のない60自験例の検討. 日本睡眠学会第27回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002.7.4-5.
 4. 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, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一, 内山真: NREM睡眠からの覚醒時における夢見体験と睡眠状態の関係. 日本睡眠学会第27回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
5. 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 渋井佳代, 金圭子, 尾崎章子, 譚新, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一, 内山真: 時間知覚と概日リズム. 日本睡眠学会第27回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
6. 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, 内山真: 睡眠中の主観的経過時間に影響を及ぼす要因について. 日本睡眠学会第27回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
7. 譚新, 内山真, 田ヶ谷浩邦, 渋井佳代, 鈴木博之, 金圭子, 亀井雄一, 有竹清夏, 尾崎章子, 栗山健一: 超短時間睡眠・覚醒スケジュール下の睡眠概日リズム. 日本睡眠学会第27回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
8. 亀井雄一, 内山真, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 早川達郎, 工藤吉尚: 日中の高照度光照射の睡眠に対する影響. 日本睡眠学会第27回定期学術集会, 仙台国際センター, 仙台, 2002. 7. 4-5.
9. 譚新, 内山真, 田ヶ谷浩邦, 渋井佳代, 鈴木博之, 金圭子, 亀井雄一, 有竹清夏, 尾崎章子, 栗山健一: 超短時間睡眠・覚醒スケジュール下の徐波の概日リズム. 第9回日本時間生物学学会, 名古屋市, 2002. 11. 14-15.
10. 木下郁美, 亀井雄一, 渋井佳代, 金圭子, 譚新, 尾崎章子, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 田ヶ谷浩邦, 内山真: メラトニン分泌リズムと睡眠習慣の関係. 第9回日本時間生物学学会, 名古屋市, 2002. 11. 14-15.
11. 中島 亨, 梶村尚史, 中林哲夫, 堀 達, 加藤昌明, 渡辺 剛, 高橋清久: 難治性熟眠障害に対するカルシトニン注の効果 第23回日本生物学的精神医学会, さいたま 4. 12, 2002.
12. Watanabe T, Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Nakajima T, Hori T, Takahashi K, De Carli F, Ferrillo F: Altered sleep structure in DSPS patients. 16th Congress of the European Sleep Research Society, Reykjavik, 6. 3-7, 2002.
13. 中島 亨, 梶村尚史, 中林哲夫, 堀 達, 加藤昌明, 高橋清久, 渡辺 剛: カルシトニン筋肉内投与時の体温変化 第27回日本睡眠学会定期学術集会 仙台 7. 5, 2002.
14. Watanabe T, Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Nakajima T, Hori T, Takahashi K, F. De Carli, F.

- Ferrillo: Disturbi del sonno e del ritmo circadiano in pazienti con sindrome da ritardo di fase. 11th Congresso Nazionale, Associazione Italiana Medicina del Sonno, Pisa, Italy, 10.17, 2001.
15. 吉田統子, 梶村尚史, 中林哲夫, 堀 達, 加藤昌明, 佐々木征行, 加我牧子, 高橋清久, 中島 亨, 土井由利子, 渡辺 剛: 概日リズム睡眠障害と精神疾患との関連: 武蔵病院リズム障害専門外来における調査結果について 第9回日本時間生物学会学術大会 名古屋 11.14, 2002.
16. 堀 達, 梶村尚史, 中林哲夫, 吉田統子, 中島 亨, 渡辺 剛, 高橋清久: 長期に光療法を施行した DSPS 患者 2 例の PSG と体温リズムの検討 第9回日本時間生物学会学術大会 名古屋 11.15, 2002.
17. 海老澤尚 (2002.12.20-21) ヒトの概日リズムと時計遺伝子の多型、基礎生物学研究所共同利用研究会・動物行動プログラムの遺伝・生物学的基盤、岡崎.
18. 海老澤尚 (2002.11.14-15) 季節性感情障害や睡眠リズム異常とヒト時計遺伝子多型、第9回日本時間生物学会シンポジウム「遺伝子発現と治療薬からみた体内時計研究」、名古屋.
19. 海老澤尚 (2002.4.10) 時計遺伝子と睡眠覚醒障害、第24回日本生物学的精神医学会・若手企画シンポジウム、埼玉.
20. Takashi Ebisawa, Toshio Iwase, Naofumi Kajimura, Makoto Uchiyama, Kimio Yoshimura, Yuichi Kamei, Kayo Shibui, Keiko Kim, Yoshinao Kudo, Masaaki Katoh, Tsuyoshi Watanabe, Toru Nakajima, Yuji Ozeki, Mariko Nagao, Toru Hori, Masaaki Ikeda, Ryoichi Toyoshima, Yuichi Inoue, Naoto Yamada, Kazuo Mishima, Masahiko Nomura, Norio Ozaki, Masako Okawa, Kiyohisa Takahashi, and Toshio Yamauchi (2002.5.22-26) Mutation scanning of the human *clock* gene in circadian rhythm sleep disorder patients and control subjects. 8th Meeting, Society for Research on Biological Rhythms (一般発表), Florida.
21. 海老澤尚、三島和夫、佐々木司、内山真、梶村尚史、長尾真理子、南光進一郎、大川匡子、高橋清久、山内俊雄 (2002年4月11日) 季節性感情障害における時計遺伝子多型の解析、第24回日本生物学的精神医学会、埼玉.

厚生労働科学（こころの科学研究事業）

分担研究報告書

概日リズム睡眠障害における概日性睡眠調節および恒常性維持睡眠調節の異常

分担研究者 内山 真

研究協力者 亀井雄一、田ヶ谷浩邦、渋井佳代

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

概日リズム睡眠障害は、生物時計の同調機構の機能に関係した睡眠スケジュールの障害として1990年の睡眠障害国際分類に取り上げられた。この概日リズム睡眠障害は、1) 夜勤や時差地域への急速な移動など、内因性生物リズムに逆らったスケジュールで生活することによって生じる睡眠障害（時差症候群、交代勤務性睡眠障害）、2) 内因性生物リズム自体の変調により、睡眠と覚醒のスケジュールが望ましい時間帯から慢性的にずれてしまう睡眠障害（睡眠相前進症候群、睡眠相後退症候群、非24時間型睡眠・覚醒症候群、不規則型睡眠・覚醒パターン）に分けられる。本研究においては、近年社会的にも問題になっている慢性の概日リズム睡眠障害として、睡眠相後退症候群（DSPS）、非24時間型睡眠・覚醒症候群（Non-24）の病態生理学的機構に焦点をあて、これらの病態生理を、概日ペースメーカー、概日性睡眠調節および恒常性維持睡眠調節の面から明らかにする。このために、健常人、DSPS患者、Non-24患者に対し、1) 暗条件メラトニンリズムと活動量測定装置による日常生活における睡眠相の測定により概日ペースメーカーと睡眠相の位相関係を検討し、2) 24時間断眠に引き続く超短時間睡眠覚醒スケジュール下での睡眠傾向測定によりこれら概日リズム睡眠障害の概日性睡眠調節機構と恒常性維持睡眠調節について検討した。その結果、1) 健常者と比較して、DSPSやnon24でメラトニン分泌ピーク時刻から起床までの時間が長かった。non24では、健常者およびDSPSと比較して入眠からメラトニン分泌ピーク時刻までの時間が短縮していた。2) 健常者、DSPSおよびnon24の間で、メラトニン分泌リズムのカーブや分泌量に差はみられなかった。断眠後の睡眠傾向の日内変動に関する検討では、DSPSおよびnon24ともに断眠後の活動期（メラトニンの分泌されない時期）における回復睡眠が健常者と比べて少ないことが明らかになった。これらの結果から、DSPSやnon24では、活動期の始まりにおける有効な位相前進反応をおこすことのでき

る時間帯が睡眠によっておおわれ、光を浴びる機会を逸しているため、ひとたび何かのきっかけで睡眠相が遅れてしまうと、これを前進させることができなくなるものと考えられた。さらに、non24 においては、メラトニン分泌ピーク時刻の直前の光による位相後退反応が起きやすい時期に覚醒しているため位相後退反応が起りやすいことが考えられた。こうした睡眠相と概日ペースメーカーの間における位相関係の異常の背景には、睡眠傾向の日内変動の違いが存在することが示唆され、特に断眠後の回復睡眠の出現が悪いことが睡眠相の前進を妨げていることが考えられた。

A. はじめに

概日リズム睡眠障害は、生物時計の同調機構の機能に関係した睡眠スケジュールの障害として 1990 年の睡眠障害国際分類に取り上げられた。この概日リズム睡眠障害は、1) 夜勤や時差地域への急速な移動など、内因性生物リズムに逆らったスケジュールで生活することによって生じる睡眠障害（時差症候群、交代勤務性睡眠障害）、2) 内因性生物リズム自体の変調により、睡眠と覚醒のスケジュールが望ましい時間帯から慢性的にずれてしまう睡眠障害（睡眠相前進症候群、睡眠相後退症候群、非 24 時間型睡眠・覚醒症候群、不規則型睡眠・覚醒パターン）に分けられる。ここでは、近年社会的にも問題になっている慢性の概日リズム睡眠障害として、睡眠相後退症候群（DSPS）、非 24 時間型睡眠・覚醒症候群（Non-24）の病態生理学的機構に焦点をあてる。

DSPS や non-24 の本質的な特徴は睡眠相を前進させることができない点にある。全盲患者で Non-24 が報告されているこ

とから、外界の明暗周期についての情報が得られない場合、こうした障害が起こることが考えられる。しかし、全盲の視覚障害者全てに概日リズムの障害がみられるわけではない。メラトニンの光抑制反応を用いて調べると、全盲であってもメラトニンの光抑制反応が保たれている症例があり、こうした症例では概日リズムの障害がみられない。一方、メラトニンの光抑制反応が起こらないものでは概日リズムの障害が多くみられることがわかった。これらの結果から、一部の視覚障害患者では網膜から視床下部への経路が障害されており、こうした症例で Non-24 などの概日リズムの障害がみられるものと考えられる。

視覚障害がなくとも、概日リズム睡眠障害患者においてメラトニンの光抑制反応が低下していることを示す研究がある。McArthur らはメラトニン分泌抑制の結果から、non-24 の患者で光の感受性が低下していたことを示した。橋本らは、メラトニンのリズムがフリーランしている視

覚障害のない患者では、メラトニンの光抑制反応が低下していることを示した。これらは、生物時計の光感受性が低下していることを示す所見と考えられる。

健常人は、朝に位相前進反応を起こすことで 24 時間の明暗周期に生物時計を同調させている。DSPS では、この位相前進反応を起こす能力が低下しているため、一度遅れると睡眠相をさらに早い時間帯に前進させることができないのではないかと Czeisler らは考えた。そのために一度遅くまで起きていた習慣ができると、これをもとに戻すことが不可能になる。また、位相前進反応を起こす能力がさらに低下していると、患者は 24 時間周期に同調できず、24 時間より周期の長いフリーランリズムを示し、non-24 を呈することになる。彼らの仮説によれば、DSPS と non-24 の病態は連続しており、より重症のものが non-24 であるということになる。臨床的に、non-24 の治療過程で DSPS 様の睡眠相が後退したまま 24 時間に同調する状態がみられることは、彼らの仮説を支持するものと考えられる。Czeisler らの仮説は DSPS の症状を説明するのに都合がよいが、これを実証した研究結果はいまだ報告されていない。これらの病態に対する治療法を開発するには、病態生理の解明が不可欠と考えられる。

本研究では、健常人、DSPS 患者、Non-24 患者に対し、1) 暗条件メラトニンリズムと活動量測定装置による日常生活に

おける睡眠相の測定により DSPS と non-24 の概日ペースメーカーと睡眠相の位相関係を検討し、2) 24 時間断眠に引き続く超短時間睡眠覚醒スケジュール下での睡眠傾向測定によりこれら概日リズム睡眠障害の概日性睡眠調節機構と恒常性維持睡眠調節について検討した。

B. 研究方法

1) 概日リズム睡眠障害のメラトニンリズムと睡眠位相の関係

睡眠障害国際分類に基づいて診断された 13 例の DSPS 患者 (平均年齢 28.8 歳)、8 例の Non24 患者 (平均年齢 28.1 歳)、および 26 例の対照健常成人 (Control) (平均年齢 22.6 歳) を用いた。

患者は、睡眠相の後退以外は精神神経疾患を有さず、血液生化学的検査および神経学的検査に異常を認めないものとし、飲酒習慣がなく、薬物療法も受けていなかった。患者の診断にあたっては、携帯型活動量測定装置 (アクチグラフ、AMI 社製) で活動量と、携帯型体温測定装置 (光電メディカル製、精度 0.01°C) で深部体温を測定し、最低 2 週間にわたり、睡眠相と深部体温リズムを確かめた。26 名の健常者の内訳は、男性 19 名、女性 7 名であった。健常者は、精神神経疾患を有さず、血液生化学的検査および神経学的検査にて異常を認めなかった。また、最低 2 週間の睡眠日誌とアクチグラフから規則正しい睡眠習慣を持っていることを

確認した。なお、女性の場合は月経周期の卵胞期に検査を施行した。これらに対し、説明・同意の後、最低4週間の睡眠日誌記録を行わせ、メラトニンリズムの測定を行った。メラトニンリズム測定前1週間に、携帯型活動量測定装置（アクチグラフ、AMI社製）を用い、毎日の入眠時刻と覚醒時刻を求め、1週間の中間値をもって習慣的入眠時刻および覚醒時刻とした。

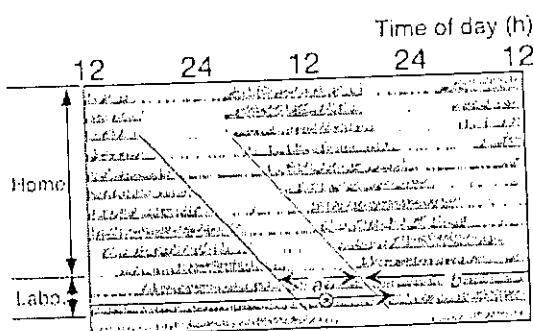


図 1 : Non24 の睡眠・覚醒周期および実験日の推定睡眠開始および睡眠終了時刻の求め方

Non24 に関しては、得られた 1 週間の入眠時刻と覚醒時刻のそれぞれに回帰直線を適用し、実験日の推定入眠・覚醒時刻を求め、習慣的入眠時刻および覚醒時刻とし、対照健常成人と DSPS の習慣的入眠時刻および覚醒時刻と比較した。回帰直線から睡眠・覚醒リズムの周期を求めた (図 1)。いずれの症例においても、95%信頼区間が 24 時間を含むことがなかった。

メラトニン測定は、暗条件で 30~60

分おきに最低 26 時間にわたり血液を採取した。DSPS 患者 12 例中 2 例、Non24 患者 8 例中 3 例では、constant routine 下で 30 時間の断眠条件下で測定した。DSPS 患者 11 例、Non24 患者 5 例では以下に述べる超短時間睡眠・覚醒スケジュール下で測定を行った。どちらの測定環境においても 10 lux 以下の暗条件であるため、メラトニンリズムは基本的に変わらないと考え、睡眠位相と概日ペースメーカーの関連に関する検討においては、量測定条件で得られたデータを一緒に扱った。メラトニン測定はブルマン社の血液 RIA キットを用いて測定し、各個人の最高値を 100%とする相対値に変換した。メラトニンの立ち上がり、たち下がり時刻は、50%値を示した時刻とし、立ち上がりおよびたち下がり時刻の中点をメラトニンピーク時刻とした。立ち上がりからたち下がりまでの時間をメラトニン分泌時間とした。

これらのパラメーターについて一元配置分散分析を行った。有意差が認められた場合に、Bonferroni/Dunn の方法による post hoc test を行い、群間の大小関係を検定した。統計検定には Statview5 を用いた。

2) 概日リズム睡眠障害における断眠後の回復睡眠に関する検討

対象者のうち、DSPS 患者 11 例、non24 患者 5 例、対照健常人 15 例については、以下に示すように、メラトニンリズム測

定と同時に超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用いて sleep propensity の日内変動を測定した。

検査施行1週間前から、被検者に通常の睡眠覚醒スケジュールで過ごすように教示し、アクチグラフを装着させた。睡眠日誌とアクチグラフの結果から、被検者の習慣的入眠時刻と起床時刻を決定した。実験日は通常起床する時刻に起床させ、その後は眠らないように指示して通常の入眠時刻の5時間前に実験室に集合させた。実験第2日目の通常起床時刻まで眠らずに室内照明下 (< 50 lux) で安静に過ごさせた (24 時間断眠)。その後から、超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を実施した。30分を1サイクルとし、20分の坐位での覚醒とシールドルーム内での安静臥床に分け、連続26時間施行した。安静臥床中は脳波 (C3-A2・O1-A2)、水平および垂直眼球運動、オトガイ筋筋電図、心電図を記録した。同時に1時間毎に血中メラトニン測定のために無痛的に採血を行った。検査中照明は、覚醒中は10 lux 以下、シールドルーム内は1 lux 以下の暗条件とした。実験室内の室温は一定、食事・水分は2時間毎に一定量与え、食事による影響をさけた。得られた記録から、Rechtschaffen and Kales の国際判定基準で視察的に判定し、各睡眠変数をもとめた。睡眠段階2、3、4、レムの合計をもって30分間の睡眠傾向 (sleep propensity : SP) とした。夜間の睡眠開始点を求めるため、一日の最

低を示した SP が上昇を開始し10分間の睡眠区間のうち5分以上眠れた施行が3回以上続いた時点が睡眠傾向 (SP) の夜間立ち上がり時刻 (sleep propensity onset : SPO) とした。

C. 研究結果

1) 概日リズム睡眠障害のメラトニンリズムと睡眠位相の関係

習慣的睡眠時間に関しては、3群間でANOVAによる有意差を認めため、post hoc testを行い、群間の大小関係を検定した。その結果、Control 群では7.2時間、DSPS 群では8.9h時間、Non24 群では9.9時間であり、Control < DSPS, Non24 であった (<、>は有意差、 $p < 0.05$)。習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間は、Control 群では3.7時間、DSPS 群では4.0時間、Non24 群では1.7時間であり、Control, DSPS > Non24 の有意差を認めた。メラトニンピークから覚醒までの時間は、Control 群では3.5時間、DSPS 群では4.9時間、Non24 群では8.2時間であり、Control < DSPS < Non24 の有意差を認めた。メラトニン分泌時間は、Control 群では7.9時間、DSPS 群では8.3時間、Non24 群では7.9時間であり、3群で有意差を認めなかった。

Non24 群において日常生活における睡眠・覚醒の周期と習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間およびメラトニンピークから覚醒までの時間の関係を調べた。睡眠・覚醒の周期と習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間は