

このことは、近年盛んに行われているメラトニン補充療法の是非について重要な情報を提供している。メラトニン製剤は、睡眠障害治療薬として欧米から個人輸入され、日本国内でも相当数が流通しているものと考えられている。しかしながら、高齢者の睡眠維持障害にメラトニンを用いる医学的根拠は薄弱なままであるほか、適応、至適投与方などに関する基準は確立されていない。今回の知見は、投与時点でのメラトニン低分泌を高齢者へのメラトニン補充療法の理論的根拠および慣習的な適用基準とすることに一石を投じている。睡眠維持能の低下にメラトニンが果たす生理的意義、およびメラトニン補充療法の奏功機序を検証するため、メラトニン分泌低下と同時に睡眠維持能が低下した高齢者群に対して、生理的分泌プロフィールに近い血中濃度をもたらすメラトニン製剤を用いた補充療法を行い、その効果の検討を続けている。

#### D. 結論

60 歳以上の健常高齢者 51 名（エントリー時点の平均年齢 68.2 歳、61～76 歳）を対象として、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生理的意義に関する追跡調査を行った。その結果、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。

## E. 研究発表

### 1) 論文発表

- 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
- 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
- Satoh K, Mishima K (2001) Hypothermic action of exogenously administered melatonin is dose-dependent in humans. *Clin Neuropharmacol* 24: 334-340
- 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
- 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)
- 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)

# 研究成果の刊行に関する一覧表

## 著書

著者氏名	論文タイトル名	書籍名等の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
内山真 亀井雄一, 金圭子, 鈴木博之, 藤野栗日雄一	睡眠障害の睡眠障害治療への応用	早稲田監修 井上昌大編著	睡眠の科学	朝倉書店出版	東京	2002	129-135
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	診察社出版	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 土井永史監修	睡眠障害の診断・治療Q&A	診察社出版	大阪	2002	11-15
内山真	睡眠障害の分類 (2) 睡眠障害の診断的見地から、特徴的見地から。	内山真 土井永史監修	睡眠障害の診断・治療Q&A	診察社出版	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 土井永史監修	睡眠障害の診断・治療Q&A	診察社出版	大阪	2002	30-37
内山真 土井永史	《編集》睡眠障害ハンドブック。	内山真 土井永史		診察社出版	大阪	2002	
内山真 金圭子, 田ヶ谷晋郎	日本人のライフスタイルと睡眠障害	香川博雄監修	生活習慣病の予防と治療から病態まで。	最新医学社出版 増刊号	東京	2002	277-289
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			東京		
内山真	不眠症の診断の場合。	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	大阪	2002	20-28
内山真	《編集》睡眠障害の対応と治療ガイドライン。	内山真		じまう	東京	2002	
梶井尚史	睡眠障害の診断・治療Q&A	内山真 土井永史 監修	睡眠障害の診断・治療 Q&A : 睡眠障害と治療の基本	診察社		2002	135-144
梶井尚史:	第IV章 睡眠障害治療に使用される薬物 1. 睡眠薬の基礎	大川匡子, 内山真 編	臨床医のための睡眠・覚醒障害ハンドブック	メディカルレビュー社		2002	126-134
Kajimura N, Uchiyama M, Takayama Y, Uchida S, Ueno T, Kato M, Sakimoto M, Watanabe T, Nakajima T, Horiuchi S, Ogawa K, Nishikawa M, Hiroki M, Kujo Y, Matsuda H, Okawa M, Takahashi K	Functional neuroanatomy of human non-rapid eye movement sleep—a study using a positron emission tomography.	Hirata K, Koga Y, Nagata K and Yamazaki K (eds)	Excerpta Medica International Congress Series.	Elsevier Science	Amsterdam	2002	801-805
梶井尚史		内山真	睡眠障害の対応と治療ガイドライン	じまう	東京	2002	
梶井尚史	睡眠障害の診断・治療Q&A	内山真 土井永史 監修	睡眠障害の診断・治療 Q&A : 睡眠障害と治療の基本	診察社		2002	135-144
梶井尚史:	第IV章 睡眠障害治療に使用される薬物 1. 睡眠薬の基礎	大川匡子, 内山真 編	臨床医のための睡眠・覚醒障害ハンドブック	メディカルレビュー社		2002	126-134
Noto Yumiko	Mood disorder and biological rhythm	Okuma, T., Karba, S. and Inoue, Y	Recent Advances in the Research of Affective Disorder in Japan	Elsevier Science	Amsterdam	2002	pp107-112

著者氏名	論文タイトル名	発刊誌名	巻号	ページ	出版年
Kahota T, Uchiyama M, Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan X, Tagaya H, Ozawa 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
Inoue T, Kajimura N, Uchiyama M, Ebisawa T, Yoshimura K, Kamei Y, Shibui K, Kim K, Kuro Y, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Ozeki Y, Sugiishi M, Hori T, Ikeda M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Mishima K, Nomura M, Ozaki N, Ozawa M, Takahashi K, Yanouchi T.	Mutation screening of the human Clock gene in circadian rhythm sleep disorders.	Psychiatry Research	103	121-128	2002
鈴木博之, 久我隆一, 内山真	起期相睡眠・覚醒スケジュールを用いた睡眠相対性と夢見頻度の検討				
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(6)	475-8	2002
Tagaya H, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Suzuki H, Kamei Y, Ozawa M	Non-rapid-eye-movement sleep propensity after sleep deprivation in human subjects.	Neurosci Lett	323	17-20	2002
Uchiyama M, Shibui K, Hayakawa T, Kamei Y, Ebisawa T, Tagaya H, Ozawa 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
有富清弘, 栗山健一, 鈴木博之, 講野 洪井佳代, 金子子, 尾崎幸子, 亀井雅一, 大久保聡朗, 田ヶ谷善邦, 内山真	夜間睡眠中の覚醒非認知	脳と精神の医学	13	317-323	2002
福野寛, 亀井雅一, 田ヶ谷善邦, 内山真	新しい睡眠薬(クアゼラム, ソルビデム)の臨床効果と副作用	精神医学	44 (6)	313-318	2002
内山真, 田ヶ谷善邦	時差による体調変化	綜合臨床	51	951-955	2002
田ヶ谷善邦, 内山真	睡眠障害の社会的問題点	CLINICAL NEUROSCIENCE	20	561-563	2002
内山真, 亀井雅一	睡眠時相リズム障害(睡眠相対位症)の概要	PROGRESS IN MEDICINE	22	128-131	2002
内山真, 亀井雅一, 田ヶ谷善邦, 金子子, 洪井佳代	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	22	1411-1415	2002
田ヶ谷善邦, 内山真	徹をとると睡眠時間が短くなるのはなぜか?	CLINICAL NEUROSCIENCE	20	1209	2002
加藤隆史, 内山真	産科医師と睡眠障害	産科展望	100	1125-1131	2002
田ヶ谷善邦, 内山真	概日リズム睡眠障害の病態・診断・治療	Pharma Medica	20	51-56	2002
内山真	睡眠時相学会の今後の展望	Pharma Medica	20 suppl	95-102	2002
亀井雅一, 金子子, 栗山健一, 尾崎幸子, 山崎英明, 田ヶ谷善邦, 内山真	神経精神症状を伴った概日リズム睡眠障害(1)	脳の科学	24	877-882	2002
田ヶ谷善邦, 洪井佳代, 内山真	神経精神症状を伴った概日リズム睡眠障害(2)	脳の科学	24	975-981	2002
内山真	睡眠障害	クリニカ	29	65-70	2002
田ヶ谷善邦, 内山真	高齢者の睡眠障害に対する薬物療法	臨床神経学	5	1531-1539	2002
田ヶ谷善邦, 内山真	概日リズム睡眠障害の診断と治療	精神科	1	367-372	2002
栗山健一, 田ヶ谷善邦, 内山真	PTSDの生物学的移行的生理(PTSD)と睡眠	臨床精神医学	増刊号	95-97	2002
Yanagida H, Nakajima T, Kajimura N, Kato M, Watanabe T, Hori T, Takahashi K	Physical symptoms under forced phase advance treatment in a LSS patient : a case report.	Psychiatry Clin Neurosci	56	219-220	2002
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
中根隆夫, 松浦直史	睡眠・覚醒リズムをどうするか? : 高照度療法	今月の健康	10	71-75	2002

櫻井尚史	生体リズムとしての睡眠のメカニズム	HumanaMedica	20	21-25	2002
櫻井尚史	知っておきたい 睡眠学：不眠症を治すには	毎日ライフ	1	38-42	2003
Yangida 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
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
中村哲夫 櫻井尚史	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
櫻井尚史	生体リズムとしての睡眠のメカニズム	HumanaMedica	20	21-25	2002
櫻井尚史	知っておきたい 睡眠学：不眠症を治すには	毎日ライフ	1	38-42	2003
Yangida 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
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
中村哲夫 櫻井尚史	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
櫻井尚史	生体リズムとしての睡眠のメカニズム	HumanaMedica	20	21-25	2002
櫻井尚史	知っておきたい 睡眠学：不眠症を治すには	毎日ライフ	1	38-42	2003
Yangida 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
Kohtoku Satoh, Kazuo Mishima, Yuichi Inoue, Takashi Ebisawa, Tetsuo Shimizu	Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan	Sleep	In press		2003
海老澤 尚	概日リズムと睡眠障害—時相遺伝子からみる睡眠障害	医学のお悩み	304(11)	799-802	2003
海老澤 尚	自律神経化療法の分子医学	Molecular Medicine	40(3)	318-325	2003
海老澤 尚	時相遺伝子の発見と時相生物学	精神科	1(5)	382-387	2002
海老澤 尚	時相遺伝子と睡眠障害	脳と精神の医学	13(3)	289-295	2002
海老澤 尚	概日リズム障害の遺伝子解析	内分泌・糖尿病科	14(4)	408-413	2002
海老澤 尚	生体リズム障害の分子生物学的背景	Prog Med	22	1385-1389	2002
Iwase T, Kajimura N, Uchiyama M, Ebisawa T, Yoshimura K, Kamei Y, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Ozeki Y, Sugishita M, Hori T, Ikeda M, Toyoshima R, Inoue Y, Yangida N, Mishima K, Nomura M, Ozaki N, Okawa M, Takahashi K, Yamuchi T	Mutation screening of the human Clock gene in circadian rhythm sleep disorders.	Psychiatry Research	109	121-128	2002
Shiino Y, Nakajima S, Ozeki Y, Isono T, Naoto Yamada	Mutation screening of the human period 2 gene in bipolar disorder	Neuroscience Letters	338	82-84	2003
Masumoto Y, Mishima K, Satoh K, Shimizu T, Hishikawa Y	Physical activity increases the dissociation between subjective sleepiness and objective performance levels during extended wakefulness in human	Neurosci Lett	326	133-6	2002
Satoh K, Mishima K, Inoue Y, Inoue Y, Ebisawa T, Shimizu T	Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan	SLEEP	In press		2003
Echizenya M, Mishima K, Satoh K, Kusenagi H, Sekine A, Okubo T, Shimizu T, Hishikawa Y	Heat Loss, Sleepiness, and Impaired Performance after Diazepam Administration in Humans	Neuropsychopharmacology	In press		
Iwase T, Kajimura N, Uchiyama M, Ebisawa T, Yoshimura K, Kamei Y, Shibui K, Kim K,	Mutation screening of the human Clock gene in circadian rhythm	Psychiatry Research	109	121-128	2002

Kubo Y, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Ozeki Y, Sagishima M, Hori T, Ikeda M, Toyoshima K, Inoue Y, Yaguchi N, Mishima K, Nomura M, Ozeki N, Otsawa M, Takahashi K, Yamachi T	sleep disorders				
Shiino Y, Nakajima S, Ozeki Y, Isono T, Koto Yamada	Mutation screening of the human period 2 gene in bipolar disorder	Neuroscience Letters	338	82-81	2003
Watanabe Y, Mishima K, Sato K, Shimizu T, Hishikawa Y	Physical activity increases the dissociation between subjective sleepiness and objective performance levels during extended wakefulness in human	Neurosci Lett	326	133-6	2002
Sato K, Mishima K, Inoue Y, Inoue Y, Ebisawa T, Shimizu T	Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan	SLEEP	In press		2003
Echizenya M, Mishima K, Sato K, Kusayagi H, Sekine A, Okubo T, Shimizu T, Hishikawa Y	Heat Loss, Sleepiness, and Impaired Performance after Diltiazem Administration in Humans	Neuropsychopharmacology	In press		2003

---

厚生労働科学研究費補助金・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

平成 14 年度 研究成果報告書

発行 平成 15 年 3 月 国立精神・神経センター精神保健研究所 精神生理部  
主任研究者 内山 真

---