

厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業

ヒト睡眠・覚醒リズム障害の分子生物学的成因解明と  
テーラーメイド治療法開発に関する基盤的研究

平成 15 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

分担研究者

岡村 均

神戸大学大学院医学系研究科

尾崎紀夫

名古屋大学大学院医学研究科

海老澤 尚

埼玉医科大学

三島和夫

秋田大学医学部

角谷 寛

京都大学大学院先端領域融合医学

尾関祐二

滋賀医科大学

田ヶ谷浩邦

国立精神・神経センター精神保健研究所

平成 16 年 3 月

# 目次

## I 平成15年度 総括研究報告書

- ヒト睡眠・覚醒リズム障害の分子生物学的成因解明と  
テラーメイト治療法開発に関する基盤的研究 1  
国立精神・神経センター 内山 真

## II 平成15年度 分担研究報告書

- 1) ヒトの時間特性とライフスタイル 7  
国立精神・神経センター 内山 真
- 2) 睡眠覚醒障害テラーメイト医療のための  
時計遺伝子分子機構解明 18  
神戸大学大学院医学系研究科 岡村 均
- 3) 生体リズム異常か病態生理に関与する精神障害の  
分子遺伝学的研究 20  
名古屋大学大学院医学研究科 尾崎紀夫
- 4) ヒト生物時計の構造解析 25  
埼玉医科大学 海老沢 尚
- 5) ヒトの朝方夜型指向性を規定する要因に関する  
分子遺伝学的研究 31  
秋田大学 三島和夫
- 6) ヒト睡眠・覚醒リズム障害の疫学的研究 38  
京都大学 角谷 寛
- 7) 睡眠・覚醒リズム障害患者の抹消組織を用いた  
内因性生体リズムの検討 40  
滋賀医科大学 尾関祐二
- 8) 生体リズム特性と断眠時認知機能変化 44  
国立精神・神経センター 田ヶ谷侘邦

## III 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
総括研究報告書

ヒト睡眠 覚醒リズム障害の分子生物学的成因解明とテーラーメイト治療  
法開発に関する基盤的研究

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

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。睡眠・覚醒リズム障害の治療法開発は急務である。適切な治療が行われないと、昼夜逆転が社会生活を不可能にする。さらに、こうした慢性の睡眠 覚醒リズム障害は二次的に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、うつ病の原因ともなる。交代勤務に伴う睡眠・覚醒リズム障害では、脱同調症状により、産業事故の原因となる。平成 12-14 年度リズム障害班の研究成果から、睡眠・覚醒リズム障害の背景には、概日リズムをコントロールする時計遺伝子の多型—リズム障害のリスクを高める多型及び抑制する多型—、発達・加齢の睡眠・覚醒リズム発現に与える影響、睡眠調節機構などの要因が関与していることがわかってきている。

本研究の目的は、睡眠相後退症候群、非 24 時間睡眠覚醒症候群、睡眠相前進症候群、交代勤務症候群などのヒトにおける睡眠・覚醒リズム障害の分子生物学的成因および朝型 夜型の時間特性の生理学的基盤を解明し、遺伝素因の多様性に応じたテーラーメイト治療法を開発することである。

1) 分担研究者の相互研究協力により、3 年間にわたる多施設共同研究を行う。各分担者の所属する研究機関において、広い年代層の健常人および多様な睡眠・覚醒リズム障害患者における朝型・夜型特性や社会生活におけるリズム特性などを標準化されたフォーマットを用いて調べるとともに、時計遺伝子を分子生物学的に解析し、ヒトの時間特性および睡眠 覚醒リズム障害に関与する分子生物学的マーカーを明らかにする。2) 各分担者は、個人の時間特性や睡眠・覚醒リズム障害の病態特性にあったテーラーメイト治療法開発のため、朝型 夜型の時間特性の生理学的基盤を明らかにし、若年者に多い睡眠相後退症候群や非 24 時間睡眠覚醒症候群、高齢者でみられる睡眠相前進症候群、交代勤務症候群について、高照度光照射、睡眠操作などの時間生物学的治療法の有効性を明らかにする。

研究組織

研究者名	研究課題	所属研究機関
内山 真	ヒトの時間特性とライフスタイル、研究の総括と推進	国立精神・神経センター精神生理部
岡村 均	睡眠覚醒障害テラーメイト医療のための時計遺伝子分子機構解明	神戸大学大学院医学系研究科分子脳科学分野
尾崎紀夫	生体リズム異常か病態生理に関与する精神障害の分子遺伝学的研究	名古屋大学大学院医学研究科 精神医学
海老沢 尚	ヒト生物時計の構造解析、多施設プロジェクト研究リーダー	埼玉医科大学精神科・ケノム医学研究センター
三島和夫	ヒトの朝方夜型指向性を規定する要因に関する分子遺伝学的研究	秋田大学医学部精神科学教室
角谷 寛	ヒト睡眠 覚醒リズム障害の疫学的研究	京都大学大学院先端領域融合医学
尾関祐二	睡眠 覚醒リズム障害患者の抹消組織を用いた生体リズムの検討	滋賀医科大学精神医学講座
田ヶ谷浩邦	生体リズム特性と断眠時認知機能変化	国立精神・神経センター精神機能研究室

A 研究目的

国立精神・神経センターか健康・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%か睡眠障害に悩まされていることかわかった。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か多くみられることかわかってきた。交代勤務の増加や時差地域間移動の増加か睡眠・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 異常行動の多くか生体リズム異常を背景に生じてくることかわかってきた。

このように生体リズムの障害の頻度は非常に高いことか予測される。こうした生体リズム障害を示す疾患は、適切な治療か行われないと、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。したかつて、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。

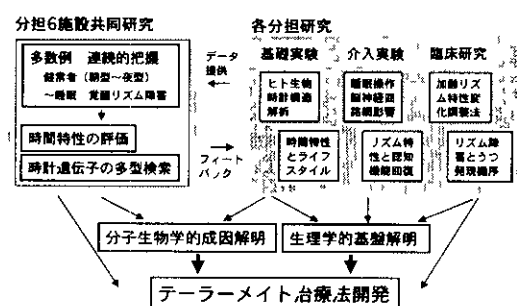
平成12-14年度リズム障害班の研究成果から、睡眠・覚醒リズム障害の背景には、概日リズムをコントロールする時計遺伝子の多型—リズム障害のリスクを高める多型及び抑制する多型—、発達・加齢の睡眠・覚醒リズム発現に与える影響、睡眠調節機構などの要因が関与していることがわかってきている。本研究の目的は、これらの基盤的知見を発展させ睡眠相後退症候群、非24時間睡眠覚醒症候群、睡眠相前進症候群、交代勤務症候群などのヒトにおける睡眠・覚醒リズム障害の分子生物学的成因および朝型・夜型の時間特性の生理学的基盤を解明し、遺伝素因の多様性に応じたテーラーメイト治療法を開発することである。

## B 本年度分担研究成果概要

本研究の柱として、分担研究者の相互研究協力により、3年間にわたる多施設共同研究を行う。各分担者の所属する研究機関において、広い年代層の健康人および多様な睡眠・覚醒リズム障害患者における朝型・夜型特性、睡眠

習慣の特徴、社会生活におけるリズム特性、社会機能水準、精神的症状を標準化されたフォーマットを用いて調べるとともに、睡眠・覚醒リズム障害の発症との関与が強く示唆される時計遺伝子を分子生物学的に解析し、ヒトの時間特性および睡眠・覚醒リズムの破綻に関与する分子生物学的マーカー遺伝子を明らかにする。7施設において、500例の健康者と200例の睡眠・覚醒リズム障害患者を対象に研究する。

各分担者は、個人の時間特性や睡眠・覚醒リズム障害の病態特性にあったテーラーメイト治療法開発のため、若年者に多い睡眠相後退症候群や非24時間睡眠覚醒症候群、高齢者でみられる睡眠相前進症候群、交代勤務症候群について、高照度光照射、睡眠操作などの時間生物学的治療法の有効性を明らかにする。



1 多施設合同プロジェクト研究 ヒトの時間特性に関わる遺伝子の同定及び機能分類に関する研究 (グループリーダー 海老澤 尚、コーディネーター 田ヶ谷浩邦、全分担研究者参加)

1) 時間特性評価尺度の開発 (国立精神 神経センター 内山 真)

分担研究者からのサンプルの収集法、

保管法などのシステム作りとテータヘース構築を行う。対象者の朝型・夜型特性、睡眠習慣の特徴、社会生活におけるリズム特性、社会機能水準、精神科的症状を調へるための標準化された質問紙および構成面接法を作成する。

2) ヒトの睡眠覚醒リズム障害に関する時計遺伝子多型の解析法 (埼玉医科大学 海老澤尚、滋賀医科大学 尾関祐二)

Per 遺伝子を中心とした時計遺伝子の解析技術を開発するとともに、ミスセンス多型の見いだされた場合に、これを発現させミスセンス多型の機能的側面を直ちにとらえるための技術を開発する。ヒトの概日リズムに影響を与える遺伝子多型のカタログ作成を目標とする。

3) 多施設合同プロジェクト研究における対象者リクルート役割分担

各研究機関の特色を生かし、広範囲から研究参加者をつのる。

a 地域・職域からのリクルート

種々の時間特性を持つ若年健常成人 (国立精神 神経センター、埼玉医科大学、神戸大学)

種々の時間特性を持つ健常老年者 (秋田大学、滋賀医科大学)

b 臨床現場からの睡眠 覚醒リズム障害患者

睡眠相後退症候群、非 24 時間睡眠覚醒症候群患者 (滋賀医科大学、国立精神 神経センター)

睡眠相前進症候群患者 (秋田大学、京都大学)

交代勤務症候群患者 (埼玉医科大

学、京都大学、藤田保健衛生大学)

2 分担研究プロジェクト 各種睡眠・覚醒リズム病態の病態解明とテラレーメイト治療法開発

個人の時間特性や睡眠・覚醒リズム障害の病態特性にあったテラレーメイト治療法開発のため、時間特性の調整法および各種睡眠・覚醒リズム障害病態解明と治療法開発を行う。各分担者は多施設合同プロジェクト研究を通して、相互に情報を交換しながら分担研究課題を推進する。

1) ヒトの時間特性とライフスタイル (国立精神 神経センター 内山 真)

健常成人ホランティアを対象に、長期にわたって携帯型活動量記録装置を用いて睡眠時間や睡眠習慣を明らかにした後、終夜睡眠ポリグラフ検査を行い睡眠内容を定量化するとともに引き続き 36 時間のコンスタントルーチン実験により、深部体温リズム、ホルモノリズムを測定し、個人の時間特性、睡眠習慣、脳皮的睡眠変量、生物時計特性の関連を明らかにする。

2) 睡眠覚醒障害のテラレーメイト医療の基盤となる時計遺伝子の分子機構の解明 (神戸大学 岡村 均)

一人一人の体内時間を決定して治療を進める方法を実用化する。具体的には、時計遺伝子発現計測による、簡便な個人の体内時間の決定法の確立、哺乳類時計遺伝子を用いた新しいアノセイ系の確立 (培養細胞アノセイ系、極

微弱光による臨床診断法の確立、光ファイバーによる生体内の遺伝子発現)、時計遺伝子の転写機構の解明を行う。

3) 生体リズム異常か病態生理に関与する精神障害の分子遺伝学的研究  
(藤田保健衛生大学 尾崎紀夫)

何らかの生体リズム異常かその病態生理に関与していると考えられている精神障害として、季節性感情障害をはじめとする気分障害においてもその病態生理に生体リズム異常か関与していることか考えられている。本研究においては、生体リズム関連の遺伝子を候補遺伝子として、生体リズム異常か関与する精神障害の病態生理解明を目指して、分子遺伝学的アプローチによる研究を行う。

4) ヒトの睡眠覚醒リズム障害に関わる時計遺伝子多型の検出及びその機能解析 (埼玉医科大学 海老澤 尚)

睡眠・覚醒リズム障害患者および健康成人の時計遺伝子を広範に多型解析し、睡眠・覚醒リズム障害発症を促進する遺伝子ミスセンス多型 (hPer3、Mella など)、抑制する遺伝子ミスセンス多型について検討する。ヒトの概日リズムに影響を与える遺伝子多型のカタログ作成を目標とする。

5) ヒトの朝方夜型指向性を規定する要因に関する分子遺伝学的研究 (秋田大学 三島和夫)

強い朝方指向性を遺伝的に引き継いでいる家系か潜在群か一般人口中に存在し、睡眠障害リスクに晒されているものと推測した。強い朝方指向性を有

している群を抽出し表現型 (睡眠覚醒特性) を評価するとともに、その遺伝的特徴を明らかにするための系統的な家族調査を進める。さらに、対象者から DNA の提供を受け、朝方夜型指向性の決定に寄与する遺伝子多型の検索を行う。

6) ヒト睡眠 覚醒リズム障害の疫学的研究 (京都大学 角谷 寛)

ヒトの睡眠 覚醒リズム障害に関して、500名程度の規模で疫学的研究を行う。その際に、同時に採血を行い、睡眠に関する遺伝子多型の解析も行う。これによって、比較的頻度の高い概日リズム障害及び季節性気分障害のみならず、朝方・夜型などの健常者におけるハリエーションに関しても、関係か想定できる遺伝子多型との関係を解明する。

7) 睡眠 覚醒リズム障害患者の抹消組織を用いた内因性生体リズムの検討 (滋賀医科大学 尾関祐二)

睡眠 覚醒リズム障害患者の内因性リズムを抹消組織を用いて検討することを目的とする。被験者より抹消血を採取した後、リンパ球を抽出し EB ウイルスを感染させ不死化する。不死化したリンパ球に対して刺激を与えることで、リズムを生じさせ、複数の時計遺伝子の発現リズムを定量的 PCR で測定する。結果を健常者と比較することで、分子レベルでの概日リズム異常を検討する。

8) 生体リズム特性と断眠時認知機

能変化（国立精神 神経センター 田  
ヶ谷浩邦）

健常ホラノティアにおいて睡眠の位相を逆転させ、深部体温・心拍数、睡眠中の睡眠指標、覚醒中の認知機能・血圧・血中メラトニン濃度等を測定し、交代勤務症候群などの睡眠・覚醒リズム障害におこる変化をシミュレートし、こうした睡眠操作に対する脆弱性と朝型 夜型の時間特性を検討し、テーラーメイドのシフト勤務システムを開発する。

#### C 今後の展望

本年度は3年研究計画の初年度であるか、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。これらの方法論は、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か明らかになった。各分担研究者とも当初の研究計画をクリアしてきたものとする。これらの研究知見を用いて、多施設共同研究、各個別研究を推進していくことか可能と考えられる。



厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

ヒトの時間特性とライフスタイルに関する研究

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機能研究室長

研究協力者  
譚 新、苅井佳代、李 嵐  
国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部  
亀井雄一  
国立精神・神経センター国府台病院精神科

研究要旨

睡眠習慣、1 日の中での眠気の変動、概日リズムの位相と個人の時間特性との関係については明らかでない点が多い。今回我々は、社会生活に適応をしており、著しい朝型または夜型傾向を示さない健常成人において、睡眠習慣を明らかにし、統制条件下で 24 時間のメラトニンリズムを測定し、同時に超短時間睡眠覚醒スケジュール法を行い客観的眠気の日内変動を測定した。これらの関係を明らかにするとともに MEQ 得点による朝型-夜型の傾向がこれらの指標に与える影響を明らかにした。その結果、朝型ほどメラトニン分泌開始時刻、客観的眠気出現時刻が早いことか、明らかになった。朝型と夜型ではこれまで報告されている入床・起床時刻の違いだけでなく、メラトニンリズムに加えて、これと平行して変動すると考えられている眠気のリズムにおいても位相の違いがあることを示唆する。習慣的起床時刻からメラトニン分泌開始時刻までの時間、朝型は 14 31 時間であり、夜型は 15 19 時間であった。夜型ほどこの感覚が長かった。メラトニンの分泌開始時刻と就床時刻との間隔は、全体で  $2\ 69 \pm 0\ 26$  時間、夜型の人には 1 時間 35 分、朝型の人には 2 時間 51 分であった。朝型ほどこの間隔が長くなることか示された。社会的なスケジュールをあわせる為に、朝型ほど自分の睡眠時間を大きく調整していることか考えられた。

A 研究目的

ヒトは他の哺乳類と同様に、生物時計によるおよそ 24 時間周期の睡眠・覚醒サイクルを繰り返す、夜暗くなると自然と

眠気か出現して就床し、そして眠り、朝明るくなるころに自然に目覚め起床するリズムを持つ。ヒトの 1 日の中での行動特性は昼行性哺乳類に共通したものであ

るか、早寝早起きて心活動のピークか 1 日の早い時期にあるものと宵っばりの朝寝坊で心身活動のピークか 1 日の遅い時期にあるものかあり、こうした特性を朝型、夜型、又は時間特性と呼ぶ。こうした朝型-夜型の特性を調べるために、Horne と Ostberg は 19 の具体的質問により朝型-夜型の傾向を抽出する朝型-夜型質問紙(MEQ)を開発した xx。

朝型-夜型の睡眠パターンについてこれまでにいくつかの研究がある。朝型では夜型に比べて就寝時刻か 1~1.5 時間、起床時刻か 0.5~2 時間早いとされる(石原ら)。メラトニンの分泌開始と終了時刻も朝型は夜型より早いと報告されている(Gibertini)。さらに、朝型-夜型に関して自覚的覚醒度や作業課題遂行能力を用いた研究もいくつかあり、朝型ではこれらのピークか 1 日の早い時期にあることか報告されている。しかし、こうした朝型-夜型における睡眠時間帯の違いの背景には、職業に就いているかなどの社会的な因子や性格などの関与も当然考えられる。例えば、職業的に早く起きる必要のある人は朝型になりやすいという可能性がある。また、朝型には内向的性格の人か多く、夜型には外向的性格の人か多いという報告もある(Colquhoun and Folkard xx)。

一方で、社会生活に適応てきている人では、日常生活における習慣的起床・就床時刻、すなわち睡眠習慣は、仕事や学校などの社会的スケジュールにより個人の時間特性の違いに関わらず決まる。従って、睡眠習慣、1 日の中での眠気の変動、概日リズムの位相と個人の時間特性との関係については明らかでない点が多い。

今回我々は、社会生活に適応をしており、著しい朝型または夜型傾向を示さない健康成人において、睡眠習慣を明らかにし、統制条件下で 24 時間のメラトニンリズムを測定し、同時に超短時間睡眠覚醒スケジュール法(10-20 法) (lavie 1981)を行い客観的眠気の日内変動を測定した。これらの関係を明らかにするとともに MEQ 得点による朝型-夜型の傾向かこれらの指標に与える影響を明らかにした。

## B 研究方法

### 1) 対象

32 名の健康成人が実験に参加した。平均年齢は  $22.6 \pm 3.5$  歳 (20~34 歳、男性 21 名、女性 11 名)であった。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。睡眠習慣が規則的であることを確かめるため、問診により不眠などの睡眠障害がないこと、中枢神経に作用する薬物を服用していないこと、交代勤務についていないこと、3 ヶ月以内に時差地域を旅行していないことを確認した。さらに、2 週間以上にわたる睡眠日誌(毎日の就寝、入眠、覚醒、離床時刻を記入)と携帯型活動量測定装置(アクチクラブ、AMI 社製)を用いた連続的な活動量測定により睡眠習慣を確認した。

### 2) 実験デザイン

被験者全員に、朝型-夜型質問紙(MEQ)による評価を行った。MEQ は日常の眠気や気力などに関する質問や作業効率の日内変動パターンについての質問など、全 19 項目から構成されており、合計評価点 (16~86 点)により、点数が高いほど朝型傾向が強く、低いほど夜型傾向が強いとされる。この質問紙は個人の朝型-夜

型の特性を明らかにできる方法として世界的に広く用いられているか、今回は日本で多用されている石原らの日本語版を用いた。今回の対象者における MEQ の内的整合性を、MEQ の 19 質問項目についてクローンハック  $\alpha$  値を求めて検討したところ、 $\alpha = 0.86$  と非常に高い信頼性が得られた。そこで今回、朝型-夜型の指標として MEQ の総得点を用いた。

実験の 1 週間前より規則正しい生活を送らせ。携帯型活力測定装置を用いて、毎日の就床\_起床時刻を求めた。実験 1 日目は自宅において各人の習慣的起床時刻に起床させ、16 時までに研究室に集合させた。簡単な健康に関する問診の後、活動量の測定を開始した。活動量は携帯型活動量測定装置を用いて、1 分間ことの非利き手の活動量を連続的に測定した。21 時より、10lux 以下の暗条件で実験実施者による監視のもと、座位で安静覚醒を保たせ翌朝まで断眠させた。この時、液晶テレビ、読書、手作業などは許可した。

2 日目の朝 7 時から電極の装着を行い、午前 9 時から 3 日目の午前 11 時まで 26 時間にわたる超短時間睡眠 覚醒スケジュール法 (10 分-20 分法) で脳波を測定した。脳波は中心部 (C3、C4) 後頭部 (O1) より単極導出し、この他に眼球運動、オトカイ筋筋電図、心電図を同時に測定した。10 分-20 分法において 30 分を 1 試行とし、10 分間シールドルーム内で安静臥床させる睡眠区間と、20 分間実験室において座位安静を保たせる覚醒区間とに分けた。睡眠区間では自由に睡眠をとるように指示をした。睡眠区間の 10 分間の脳波記録は睡眠段階の国際分類に従っ

て 30 秒ごとに段階判定を行い、睡眠段階 2, 3, 4, REM の合計をもって 1 試行の睡眠傾向とした。10 分-20 分法による実験中、室温は 24~26°C で一定とし、実験室内は 10lux 以下の低照度に、脳波測定中のシールドルーム内は 1lux 以下に保った。食事による概日リズムや睡眠傾向への影響を避けるため、2 時間ごとに 150kcal の食事と約 100~150ml 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。メラトニンリズム測定のため、10 分-20 分法実施中、30~60 分間隔で血液を採取した。メラトニン値はブルマン社の Rad10mmunoassay 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。なお女性では、黄体期に昼間の睡眠傾向が上昇するという、性周期的変化を考慮して、卵胞期に実験を行った。

### 3) 解析方法

各被験者が記入した睡眠日誌を参考に、実験直前までの 5 日間の活動量測定結果をグラフに表し、日ごとの就床及び起床時刻を求めた上で、5 日間の中間値をその対象者の習慣的起床及び起床時刻とした (図 1)。同様にして、入眠時刻と覚醒時刻から 5 日間の睡眠時間を求め、その中間値を習慣的睡眠時間とした。

実験中のメラトニン分泌量のピークを 100% とし、分泌量が 10% を上回る時刻をメラトニン分泌開始時刻とし、10% を下回る時刻をメラトニン分泌終了時刻とした (図 1)。

10-20 分法における客観的眠気出現時刻を求めるため、各試行ごとで得られた睡眠傾向の値とその前後の試行で得られた睡眠傾向の値を平均し、移動平均のカ

ープを求めた (図 1)。移動平均のカーブが低値を示した後、5 分を超えた時刻を客観的眠気出現時刻とした客観的眠気出現時刻とした。

MEQ の得点と実験で得られた生体リズムや睡眠に関する指標との関係を調べるため、メラトニン分泌開始および終了時刻、習慣的就床および起床時刻、習慣的睡眠時間、客観的眠気出現時刻について Pearson 相関係数を算出して検討した。

被験者 32 人の MEQ の得点で朝型 (51-70、 $n=11$ )、中間型 (46-50、 $n=10$ )、夜型 (31-45、 $n=11$ ) を 3 群に分けた。習慣的就床および起床時刻、メラトニン分泌開始および終了時刻、客観的眠気出現時刻について Mann-Whitney の U 検定で検討した。さらに、習慣的就床および起床時刻からメラトニン分泌開始、終了時刻および客観的眠気出現時刻までの間隔についても Mann-Whitney の U 検定を行って、比較検討した。いずれの統計検定においても有意水準は  $p < 0.05$  とした。

### C 研究結果

MEQ の得点は、習慣的就床時刻 ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.020$ )、習慣的起床時刻 ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.003$ )、メラトニン分泌開始 ( $r = -0.53$ ,  $p = 0.002$ )、客観的眠気出現時刻 ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.003$ ) とのあいたに有意な負の相関を示した。

一方、MEQ の得点は習慣的睡眠時間、メラトニン分泌終了時刻とメラトニン分泌の持続時間とのあいたに有意な相関が認められなかった。すなわち日常生活の睡眠時間の長さとはメラトニン分泌終了時刻は朝型-夜型傾向に関連しなかった。

習慣的就床および起床時刻、メラトニン

分泌開始および終了時刻、客観的眠気出現時刻について Mann-Whitney の U 検定で比較した (図 2)。習慣的起床時刻は、朝型 ( $7.43 \pm 0.18$ ) で中間型 ( $8.83 \pm 0.47$ )、夜型 ( $8.89 \pm 0.20$ ) と比へた有意に早かった。メラトニン分泌終了時刻は朝型 ( $9.94 \pm 0.37$ )、中間型 ( $12.15 \pm 0.73$ )、夜型 ( $11.2 \pm 0.45$ ) で有意差を認めなかった。メラトニン分泌開始時刻は朝型 ( $21.74 \pm 0.33$ ) で中間型 ( $23.53 \pm 0.57$ )、夜型 ( $24.08 \pm 0.20$ ) と比へた有意に早かった。客観的眠気出現時刻は朝型 ( $21.81 \pm 0.47$ ) で中間型 ( $23.72 \pm 0.70$ )、夜型 ( $1.05 \pm 0.42$ ) と比へた有意に早かった。習慣的就床時刻は朝型 ( $24.59 \pm 0.16$ ) で中間型 ( $1.45 \pm 0.28$ )、夜型 ( $1.64 \pm 0.30$ ) と比へた有意に早かった。夜型と中間型のあいたに有意な差がなかった。

次に、習慣的就床および起床時刻からメラトニン分泌開始および終了時刻と客観的眠気出現時刻までの間隔、睡眠時間とメラトニン分泌持続時間を Mann-Whitney の U 検定で検討した (表)。習慣的起床時刻からメラトニン分泌開始時刻までの時間は、全体では  $14.69 \pm 0.18$  時間であった。3 群に分けて検討すると、夜型は朝型より有意に長かった。メラトニン分泌終了時刻から習慣的起床時刻までの時間は、全体では  $2.69 \pm 0.26$  時間であった。3 群に分けて検討すると、有意差がなかった。習慣的起床時刻から客観的眠気出現時刻までの時間は、全体では  $15.15 \pm 0.30$  時間であった。3 群に分けて検討すると、夜型は朝型より有意に長かった。習慣的就床時刻からメラトニン分泌開始時刻までの時間は、全体では  $2.12 \pm 0.24$  時間であった。3 群に分けて検討すると、

夜型は朝型より有意に短かった。習慣的就床時刻からメラトニン分泌終了時刻までの時間は、全体では  $14\ 16 \pm 0\ 32$  時間であった。3 群に分けて検討すると、有意差なかった。客観的眠気出現時刻から習慣的就床時刻までの時間は、全体では  $1\ 70 \pm 0\ 35$  時間であった。3 群に分けて検討すると、夜型は朝型より有意に短かった。メラトニン分泌の持続時間について、全体では  $11\ 96 \pm 0\ 23$  時間であった、夜型は中間型、朝型より有意に短かった。睡眠の長さについては、全体では  $7\ 15 \pm 0\ 17$  時間であった、3 群に分けて検討すると、有意差なかった。

#### D 考察

今回の研究で、極端な朝型・夜型を含まない健常成人において、MEQ 得点で朝型傾向、中間型と夜型傾向三群に分け、社会的スケジュールに基づく習慣的就床および起床時刻はメラトニン分泌リズム、客観的眠気の日内変動との時間関係が調べた。

今回の検討で、朝型ほどメラトニン分泌開始時刻、客観的眠気出現時刻が早いことか、明らかになった。朝型と夜型ではこれまで報告されている入床・起床時刻の違いだけでなく、メラトニンリズムに加えて、これと平行して変動すると考えられている眠気のリズムにおいても位相の違いがあることを示唆するものである。メラトニン分泌期間については、朝型は中間型と夜型より有意に短かった。これまでに、夜間のメラトニン分泌期間と時間特性についての検討はなされていない。メラトニン分泌期間は冬季うつ病患者に

おいて冬の時期に長いことか知られている。実験的に日朝時間を短縮した場合や長時間睡眠者においてもメラトニン分泌期間が延長することか知られている (Wehr et al, Aschenbach et al)。さらに、習慣的就床および起床時刻からメラトニン分泌終了までの間隔については、3 群の間に有意な差なかったか、習慣的就床および起床時刻からメラトニン分泌開始までの間隔について、夜型と朝型の間に有意な差が見られた。

今回、睡眠の長さについて 3 群の間に有意な差が見られなかった。これは先行研究の夜型は睡眠時間が短いという結果 (Giannotti と Park) と違っていたか、今回の被検者は大学生であるため、学校と社会的な要因による睡眠時刻が影響され、朝型ほど大きく影響を受けていたことか推測された。

先行研究は起床時の高照度光暴露からメラトニン分泌開始までおよそ 14 時間と考えられていたか (Lewy ら)、今回得られた結果は習慣的起床時刻からメラトニン分泌開始時刻までの時間、全体で  $14\ 69 \pm 0\ 18$  時間であり、朝型は  $14\ 31$  時間であり、夜型は  $15\ 19$  時間であった。これは彼らの推測を支持するものと考えられた。この間隔は一般的な健常成人の平均値として妥当なものと考えられる。メラトニンの分泌開始時刻と就床時刻との間隔は 1~1.5 時間と考えていたか (Hoban ら)、今回の結果、全体で  $2\ 69 \pm 0\ 26$  時間、夜型の人 は 1 時間 35 分、朝型の人 は 2 時間 51 分であった。朝型ほどこの間隔が長くなることか示された。これと同様に、夜型の人 は習慣的就床時刻か客観的眠気を出現してから 36 分位、朝型

の人は 2 時間 47 分であった。社会的なスケジュールをあわせる為に、朝型ほど自分の睡眠時間を大きく調整していることか考えられた。

朝型-夜型に関して自覚的覚醒度や作業課題遂行能力を用いた研究によると朝型ではこれらのピークが 1 日の早い時期にあることか報告されている。我々のデータは朝型-夜型の個体差に応じて、有効な睡眠時間、さらに有効な作業時間の予測することにつながる者と考えられ、個人の時間特性に応じた最も最適な作業スケジュール設定法開発に役立つと思われる。

#### 参考文献

Horne JA, Ostberg O A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms Int J Chronobiol 1976,4 97-110

Lavie P and Scherson A Twenty-four-hour structure of sleepiness in morning person investigated by ultrashort sleep-wake cycle Sleep, 12 (1989) 522-528

石原ら, 1988, 本橋 1988 朝型と夜型、千葉喜彦ら編、時間生物学ハントブック、朝倉書店

Lavie P and Scherson A Ultrashort sleep-walking schedule I Evidence of ultradian rhythmicity in "sleepability" Electroencephalogr Clin Neurophysiol (1981) 52(2) 163-74

Gibertini M Graham C and Cook MR Slef-report of circadian type reflects the phase of the melatonin rhythm Biol Psychol 50 (1999) 19-33

Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, Czeisler CA(1999) Circadian Rhythms and Morning ness-Eveningness Journal of Investigative Medicine Vol 47, No 3, 1999 Marth , 141-150

朝型と夜型、千葉喜彦ら編、時間生物学ハントブック、朝倉書店

Lewy AJ, Ahmed S, Jeanne M, Jackson L et al Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve Chronobiology International, (1992) Vol9 No5 380-392

Hoban T, Sack RL, Lewy AJ, et al (1989) Entrainment of a free-running human with bright light? , Chronobiology International, Vol6 No4 347-353

#### 図1 実例における実験の手順

代表的 1 例における全実験経過のデータを示す。上段は実験 5 日前から実験終了までにおける 1 分間毎の活動量を連続的に示してある。縦軸は日、横軸は経過かわかりやすいように 6 時間分重複させ 30 時間分の記録を示した。実験 5 日前から実験 1 日目の朝までは、自宅て規則正しく生活させた。活動量のグラフより、実験前 5 日間の睡眠開始時刻と睡眠終了時刻を求め、それぞれの平均値を習慣的起床・就床時刻とした。実験 1 日目から翌朝 9 時まで断眠を行い、続いて 3 日目の朝 11 時まで 26 時間にわたる 10 分-20 分法を行った。10 分-20 分法の実施中、30 分サイクルで 10 分の安静臥床と 20 分の座位での安静覚醒を行ったため、活動記録に 30 分周期の変化がみられる。中段は睡眠傾向の実例を示す。縦軸は 10 分の睡眠区間中の各睡眠時間、横軸は時刻を示す。睡眠傾向の 90 分移動平均カーブのグラフを作成し（線）、これか低値を示した後 5 分を超えた時刻を睡眠傾向の上昇開始時刻とした。下段は 10 分-20 分法実施中におけるメラトニンの変化のグラフを示す。最高値を 100%とする%メラトニン値が 10%である時点を、それぞれメラトニンの上昇開始及び下降開始時刻とした。

図 2 朝型、中間型と夜型群の習慣的起床 就床時刻、メラトニン分泌開始および終了時刻、客観的眠気出現時刻の平均値±SE。横軸は一日の時間。

習慣的起床および起床時刻、メラトニン分泌開始および終了時刻、客観的眠気出現時刻について Mann-Whitney の U 検定で比較した。いずれにおいても有意水準は  $p < 0.05$  とした。

表 全体、朝型、中間型と夜型 4 群について、習慣的就床および起床時刻からメラトニン分泌開始および終了時刻と客観的眠気出現時刻までの間隔、睡眠時間とメラトニン分泌持続時間を Mann-Whitney の U 検定で検討した。いずれにおいても有意水準は  $p < 0.05$  とした。

The durations between habitual sleep time to melatonin rhythm and objective sleepiness in total and three groups were showed on the table (Mean $\pm$ SE, n = 32)

	Total	E-Preference	Intermediate	M-preference	Difference	
RT-Monset	14 69 $\pm$ 0 18	15 19 $\pm$ 0 25	14 70 $\pm$ 0 33	14 31 $\pm$ 0 31		E > M
RT-Moffset	-2 69 $\pm$ 0 26	-2 31 $\pm$ 0 43	-3 32 $\pm$ 0 50	-2 50 $\pm$ 0 43		
RT-SP	15 15 $\pm$ 0 30	16 16 $\pm$ 0 46	14 88 $\pm$ 0 54	14 38 $\pm$ 0 44		E > M
BT-Monset	-2 12 $\pm$ 0 24	-1 56 $\pm$ 0 34	-1 92 $\pm$ 0 50	-2 85 $\pm$ 0 34		E < M
BT-Moffset	14 16 $\pm$ 0 32	14 44 $\pm$ 0 48	13 30 $\pm$ 0 73	14 65 $\pm$ 0 40		
BT-SP	1 70 $\pm$ 0 35	0 59 $\pm$ 0 54	1 74 $\pm$ 0 71	2 78 $\pm$ 0 44		E < M
Mduration	11 96 $\pm$ 0 23	11 12 $\pm$ 0 30	12 62 $\pm$ 0 48	12 20 $\pm$ 0 30		
Sleep Length	7 15 $\pm$ 0 17	7 25 $\pm$ 0 31	7 38 $\pm$ 0 36	6 84 $\pm$ 0 19		

RT Rise time, Monset Melatonin onset, Moffset Melatonin offset, SP Sleep propensity, BT Bedtime, E Evening, I Intermediate, M Morning, Mduration the time duration from melatonin onset to offset



刊行物

(1) 原著・論文

Shibui K, Uchiyama M, Kim K, Tagaya H, Kuriyama K, Suzuki H, Kamei Y, Hayakawa T, Okawa M, Takahashi K Melatonin, cortisol and thyroid-stimulating hormone rhythms are delayed in patients with delayed sleep phase syndrome Sleep and Biological Rhythms 1 209-214, 2003

Doi Y, Inoue Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M Periodic Leg Movements during Sleep in Japanese Community-dwelling Adults Based on the Assessments of Their Bed Partners Journal of Epidemiology 13 259-265, 2003

Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Kamei Y, Nishikawa T, Takahashi K Circadian fluctuation of time perception in healthy human subjects Neurosci Res 46 23-31, 2003

Tan X, Uchiyama M, Shibui K, Tagaya H, Suzuki H, Kamei Y, Kim K, Aritake S, Ozaki A, Takahashi K Circadian rhythms in humans' delta sleep electroencephalogram Neuroscience Letters 344 205-208, 2003

Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome Ministry of

Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan (ed) International Workshop on Recent Progress in Sleep Research pp 6-7, Osaka Bioscience Institute, Osaka, 2003

Uchiyama M, Kamei Y, Suzuki H, Tan X, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Hayakawa T, Kudo Y, Kuriyama K, Ozaki A, Aritake S Circadian Features of Rapid Eye Movement and Non-rapid Eye Movement Sleep Propensities in Healthy Humans Edit By Honma K, Honma S CIRCADIAN CLOCK as MULTI-OSCILLATION SYSTEM, pp 193-202, Hokkaido University Press, Sapporo, 2003

尾崎章子、荻原隆二、内山真、太田壽城、前田清、柴田博、小坂谷典子、山見信夫、眞野喜洋、大井田隆、曾根啓一 百寿者の Quality of Life 維持とその関連要因 日本公衆衛生雑誌 50 697-712, 2003

(2) 総説

田ヶ谷浩邦、内山真 時間生物学からみたうつ病 CLINICAL NEUROSCIENCE 22 158-160, 2004

田ヶ谷浩邦、内山真 不眠症薬物療法の新しい展開 臨床精神薬理 7 173-181, 2004

内山真 睡眠障害の診断 治療ガイドライン 日本薬剤師会雑誌 11月号 55 63-66, 2003

田ヶ谷浩邦、内山真 高齢者の不眠への新しいアプローチ Medicina 40 1736-1738, 2003

田ヶ谷浩邦、内山真 不眠症とその対策 成人病と生活習慣病 33 1184-1188, 東京医学社発行, 2003

内山真、尾崎章子 眠りのメカニズムを知ろう! Nursing Today 10月号 20-25, 日本看護協会出版会発行, 2003

栗山健一、内山真 リズム障害 内科 92 630-633, 2003

内山真 ヒトの生物時計研究の現状—リズム異常の研究を通して— 現代医療 10月号 35 49-55, 現代医療社, 2003

亀井雄一、田ヶ谷浩邦、金圭子、栗山健一、尾崎章子、渋井佳代、有竹清夏、内山真 エヒテンスの使い方 睡眠障害 臨床精神薬理 6 1035-1047, 2003

内山真 現代社会における睡眠障害 臨床と薬物治療 22 708-712, 2003

内山真 臨床医はどんな時に多剤を併用しているか?—臨床的経験から—睡眠障害 精神科治療学 18 930-933, 2003

内山真 V 睡眠障害概日リズム—時差症候群— 領域別症候群シリーズ No 39 精神医学症候群 II, 日本臨床別冊 129-132, 2003

内山真 V 睡眠障害概日リズム—交代勤務症候群— 領域別症候群シリーズ No 39 精神医学症候群 II, 日本臨床別冊 133-136, 2003

田ヶ谷浩邦、内山真 V 睡眠時随伴症 睡眠覚醒移行障害—寝言— 領域別症候群シリーズ No 39 精神医学症候群 II, 日本臨床別冊 169-172, 2003

田ヶ谷浩邦、内山真 V 睡眠時随伴症 睡眠覚醒移行障害—夜間下肢こむらえり(夜間下肢有痛性筋攣縮)— 領域別症候群シリーズ No 39 精神医学症候群 II, 日本臨床別冊 173-176, 2003

栗山健一、内山真 精神疾患のリズムと時間体験 BRAIN MEDICAL 15(2) 24-31, メディカルレビュー社発行, 2003

内山真 日本人の睡眠の特徴—国際睡眠疫学調査の結果を踏まえて— 医学のあゆみ 205 529-532, 2003

内山真、田ヶ谷浩邦 高齢者の睡眠・覚醒リズム障害 Geriatric Medicine (老年医学) 41 449-456, 2003

内山真 人はなぜ眠るのか—睡眠の必要性とそのメカニズム— 財団法人長寿科学振興財団発行 Aging & Health 12 (1) 10-13, 2003

(3) 著書

内山真 成人の睡眠覚醒リズム障害に対するメラトニンの効果 メラトニン研究会 編 メラトニン研究の最近の進歩

Pp177-190, 皇和書店, 東京, 2004

編 睡眠学 pp197-203, しほう発行, 東京, 2003

内山真 生体リズム障害研究の進歩 杉田秀夫、高橋清久編 脳科学研究の現状と課題 pp245-258, (株)しほう発行, 東京、2003

亀井雄一、内山真 光療法 今西二郎編 医療従事者のための補完・代替医療, pp311-317, 金芳堂出版, 2003

内山真 睡眠と健康 健康栄養情報研究会監修 運動普及のための教育テキスト pp84-91, 新企画出版社, 東京, 2003

内山真、亀井雄一 睡眠相後退症候群 久保木富房、井上雄一 監修 睡眠障害診療マニュアル pp74-77, ライフサイエンス出版, 東京, 2003

一瀬邦弘、内山真 せん妄の薬物療法 樋口輝彦、小山司、神庭重信 編 臨床精神薬理ハンドブック pp292-305, 医学書院発行, 東京, 2003

内山真 睡眠習慣と睡眠障害の疫学 高橋清久編 睡眠学 pp125-133, しほう発行, 東京, 2003

内山真、山田尚登、高橋清久 睡眠学研究の期待される効果 高橋清久編 睡眠学 pp187-196, しほう発行, 東京, 2003

内山真、高橋清久 睡眠に関する課題克服のためのあるべき対策 高橋清久

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

ヒト睡眠・覚醒リズム障害の分子生物学的成因解明とテララーメート治療法開発に関する基盤的研究

分担研究者 岡村 均 神戸大学大学院医学系研究科教授

〔研究要旨〕交感神経系は中枢時計の時刻を末梢臓器に伝え、その末梢時計を制御した (J Physiol 2003, PNAS 2003a)。また、マウスにおけるメラトニンの長期間モニター系を開発した (PNAS 2003b)。さらに、細胞周期は時計のコアフィートバックループにより分裂時期を決定することを解明した (Science 2003a)。さらに発光遺伝子導入による細胞レベルのリズム発振のリアルタイムモニター系を開発し、時計細胞相互のリズム伝達機構を解明した (Science 2003b)。また、脳の時計と末梢の時計の相関を脳移植技術で解明した (Curr Biol 2003)。

A 研究目的

哺乳類の分子時計の気所を解明することによりリズム障害の分子機序を明らかにし、テララーメート医療を開発する。

を開発した (PNAS, 2003b)。時計遺伝子転写の可視化に成功し、細胞分裂との関係を解明した (Science, 2003a,b)。実験の遂行に関して、倫理面では問題ない。

B 研究方法

分子時計の転写 蛋白質レベルの時間制御機構の解明と皮膚 白血球での発現の検索による診断の可能性の追求。

D 考察

従来は行動リズムしかなかったリズムモニターを、初めて直接ホルモンの見ることか可能となった。また、松果体よりのメラトニン分泌は、アミン神経性制御性と非神経制御性の2峰性の分泌かあることか初めて解明された

C 研究結果

メラトニンが視交叉上核を介し全身の交感神経活動を制御することを証明した (J Physiol, 2003)。肝臓の時計遺伝子のリズムが交感神経により制御されることを、時計遺伝子の発現、神経切断実験等で証明した (PNAS, 2003a)。マウス髄液内マイクロタイアリンスプローブで数ヶ月もメラトニン分泌をモニターできる系

E 結論

この時計遺伝子からホルモンにいたるまでの一連のアノセイ系を確立することにより、時間医療の実践に近づいた。