

年4月頃より実施予定である。

E 結論

日本人における睡眠とリズムに関する遺伝的疫学研究は大きな意義を持つ。睡眠時無呼吸症候群患者の解析は進行中であるか、さらに、一般を対象とした調査を計画している。この調査開始の準備が整ったので、平成16年度より開始する。

F 健康危険情報 該当無し

G 研究発表

1 論文発表

角谷 寛 ウィンター・フルー「冬季気分障害」 NHK「きょうの健康」
No. 11 104-109(2003)

角谷 寛 オレキニンと睡眠 Clinical
Neuroscience Vol 22 No 1 45-47
(2004)

角谷 寛 先天異常における睡眠時無呼吸症候群の診断・治療 上原記念生命科学財団研究報告集 Vol 17 279-281(2004)

Months Compliance Study of Patients with Sleep Apnea Hypopnea Syndrome with nCPAP Treatment in Japan アメリカ睡眠学会 (APSS 17th Annual Meeting, Chicago)

角谷 寛 睡眠、その未知への探求—システムのアプローチによる睡眠調節機構の解明—先端領域融合医学研究機構開設記念シンポジウム 先端領域融合による開放型医学研究 (京都)

原田優人、谷口充孝、大井元晴、中井直治、大倉睦美、若村智子、田村仁孝、角谷 寛、陳 和夫 高齢 OSAHS 患者における nCPAP 療法の継続性についての検討 日本睡眠学会定期学術集会 (第28回, 名古屋)

若村智子、谷口充孝、原田優人、中井直治、大倉睦美、角谷 寛、岡村城志、陳 和夫、そうけ島茂、福原俊一、大井元晴 睡眠時無呼吸症候群の nCPAP 治療かへノトパートナーの QOL に及ぼす影響 日本睡眠学会定期学術集会 (第28回, 名古屋)

H 知的財産権の出願 登録状況

- 1 特許取得 該当無し
- 2 実用新案登録 該当無し
- 3 その他 該当無し

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
テラーメイト治療法開発に関する基盤的研究

分担研究者 尾関祐二 滋賀医科大学 精神医学講座 助手

研究要旨

睡眠・覚醒リズム障害患者が本来的に持っている生体リズムを分子レベルで明らかにし、診断の助けとするとともに、病因を探る目的で、患者末梢組織由来の不活化細胞を作成し、その細胞のリズムを測定、健常人と比較を行うことを第一の目的とした。

実際には、被験者より末梢血を採取した後、リンパ球を抽出し EB ウイルスを感染させ不活化する。不活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、分子レベルでのリズムを検討する。現在細胞の不活化には成功しており、細胞レベルでのリズムが誘発できるかを検討している。

また、睡眠・覚醒リズム障害は、一般健常人の睡眠時間をとる時間帯の好み（早起きを好むかどうかといったもの）の極端なものなのか、本質的に異なるものなのかを検討し、診断の助けとすることや疾患の特徴を遺伝子レベルで明らかにすることを目的として、朝型夜型の指標として頻繁に用いられる、Horne-Osberg の朝型夜型尺度（MEQ）を用い、睡眠習慣と時間遺伝子との関連を検討した。健常人 134 名を対象に得た MEQ 得点は 46.2 ± 8.6 と米国で報告される MEQ 得点に近いものであった。今回検討した時計遺伝子は *hper1* であり、10 例の遺伝子多型検索によって、アミノ酸置換を伴う遺伝子多型をひとつ発見した（c3071g）。しかし 134 名を対象に共分散分析にて検討を行った結果、この遺伝子多型と MEQ 得点とのあいだに関連は見出されなかった。

A 研究目的

現在睡眠覚醒リズム障害の診断は問診による情報収集を行い、『睡眠障害国際分類 診断とコードの手引き』に記載された診断基準に合致するかを検討することで行われる。すなわち診断は主観的な訴えに基づいて行われている。しかし患者の主観に頼る方法では、診断の確から

しさに問題が残り、治療法の評価などに支障をきたす可能性がある。

疾患の客観的な指標としては、体内リズムの指標であるメラトニンの分泌や体温リズムの異常があるか、そうした情報を得るには、患者負担が大きく、周囲環境よりさまざまな影響を受ける可能性があることや、これら指標による疾患の鑑別

か、實際上との程度の感受性や特異性を持っているか明らかでない点もあり、現在のところ確定診断のためには使用しにくい。

こうした現状より、より患者さんへの負担が少なく、より正確な診断を行う目的で、患者末梢組織を用いた、分子レベルでの内因性生体リズムの評価法を開発することを目的とした。さらにはこうした試みを通して、睡眠・覚醒リズム障害の分子生物学的成因の検討をも最終的な目的とした。

また同時に、一般に見られる朝型の生活を好む傾向（すなわち朝早起きの生活をも好む傾向）、夜型の生活を好む傾向（＝朝型 夜型傾向）と、睡眠相後退 前進症候群との違いを遺伝子レベルで検討し、診断の助けとすることや疾患の特徴を遺伝子レベルで明らかにすることを目的として、リズムを作り出す遺伝子（本文では今後時計遺伝子と表記する。実際には、*per1*、*per2*、*per3*、*cry1*、*cry2*、*clock*、*bmal1* などをさす）の遺伝子多型と睡眠習慣の傾向を検討することとした。

こうした目的は、睡眠 覚醒リズム睡眠障害の診断や治療法の開発評価へとつながると考えられる。

B 研究方法

① 末梢組織を用いた内因性生体リズムの検討

被験者より末梢血を採取した後、フィコールを用いて遠心分離法にてリンパ球を抽出する。RPMI1640 培地中にリンパ球を浮遊させ、tB ウイルスを含む溶液を加えることで、リンパ球に tB ウイルスを感染させ不死化する。不死化したリンパ

球を系代培養した後、適当量的不死化リンパ球を取り出し、これにて培養細胞に分子レベルでのリズムを形成すると報告されているフォルスコリンや副腎皮質ステロイドなどを用いて細胞を刺激した後、細胞より mRNA を抽出する。実際のリズムの評価には時計遺伝子のうちいくつかの mRNA 量を定量的 PCR 法で測定し、発現量の周期性を測定する予定としている。

朝型夜型傾向と、時計遺伝子の多型性

朝型・夜型の指標としては、海外でも広く用いられている、Horne-Osberg の朝型夜型尺度 (MEQ) を用いた。遺伝子多型解析として今回標的としたのは、*hper1* であった。10 人を対象に、*hper1* のエクソン部分すべてをシーケンスを行い、遺伝子多型を検索した。その結果見いだされた多型に関して全被験者 134 名を対象に調べ、MEQ の結果と比較した。また予備的に、睡眠相後退症候群患者 23 名の遺伝子型と疾患の関連も検討した。

倫理面への配慮

本研究において不死化リンパ球や遺伝子解析より得られた結果は、別に情報管理者を置くことで、実験実施者か、実験より得られた情報と個人を結びつけることかてきない体制をとっており、倫理面への配慮かなされている。その他、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に関する不利益、危険性の排除や説明と理解などの倫理面に対する配慮に関する内容に対しては、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得ている。また、遺伝子解析に関しては、ヒト

ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省 厚生労働省 経済産業省 告示第 1 号）を遵守している。また、この点に関しても、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得ている。

C 研究結果

末梢組織を用いた内因性生体リズムの検討

現在は EB ウイルスを用いて、末梢リンパ球の不活化を行うことには成功している。現在いくつかの試薬で不活化リンパ球に刺激を与え、一部の時計遺伝子の発現リズムを定量的 PCR 法を用いて検討している。また、不活化リンパ球にリズムを生成する能力があるかどうかを評価する目的で、時計遺伝子の発現状態を評価する予定としている。

朝型夜型傾向と、時間関連遺伝子の多型性

遺伝子多型の検索を行った結果、5 個の SNPs が見出され、そのうち、アミノ酸置換を伴う遺伝子多型かひとつ見出された (c3071g)。健常人 134 名を対象に得た MEQ 得点は 46.2 ± 8.6 と米国で報告される MEQ 得点に近いものであり、質問表によって得られた結果はおおむね問題ないと判断した。

今回検討した時計遺伝子は hper1 であり、10 例の遺伝子多型検索によって、発見された遺伝子多型は 5 個であり、アミノ酸置換を伴う遺伝子多型はひとつ (c3071g) であった。アミノ酸置換を伴う遺伝子多型は翻訳タンパクにおける機能に影響を与える可能性があり、この多型を対象に、134 名分の検体の遺伝子

型を検討し、MEQ 得点との関連を共分散分析法にて検討した。検討の結果、この遺伝子多型と MEQ 得点とのあいだに関連は見出されなかった。c3071g 多型は、遺伝子マーカーとしては有用であるか、睡眠習慣に影響を与えるものではないことが判明した。

また、この遺伝子多型は睡眠相後退症候群患者で有意に認められる遺伝子型でもなかった。

D 考察

① 末梢組織を用いた内因性生体リズムの検討

この検討は現在進行中であるか、現在の問題として、不活化リンパ球からリズムを生成する能力があるかを評価する必要があり、刺激を与えない状態での時計遺伝子の発現を評価する必要がある。

② 朝型夜型傾向と、時計遺伝子の多型性

我々の検討では、hper1 遺伝子で認められた、遺伝子多型は睡眠習慣や睡眠相後退症候群との関連は見られなかった。この結果は、hper1 と睡眠覚醒リズムとの関連を否定するものであるか、対象がまた少ないこと、他の時計遺伝子にも遺伝子多型が報告されていることから、他の時間遺伝子及び、hper1 に関して引き続き検討が必要と思われた。

E 結論

末梢リンパ球を用いた内因性生体リズムの検討に関しては、引き続き検討が必要である。また、今回の我々の結果では、hper1 遺伝子と睡眠習慣、睡眠相後退症候群のあいだに有意な関連は見出さ

れなかった。

I 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的財産等の出願・登録状況

なし

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

睡眠スケジュール変更による認知機能変化に関する研究

分担研究者 田ヶ谷浩邦

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

鈴木博之、尾崎章子、栗山健一、有竹清夏

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 シフトワークによる睡眠・遂行能力 認知機能への影響を明らかにするため、4名の健常被験者を用いて8日間の実験を行った。29時間にわたる半座位での断眠に引き続いて昼夜逆転した生活を3日間を行い、再び30時間の半座位での断眠を行った。生体リズム位相が変化する条件下での睡眠・遂行能力・認知機能への影響を捉えやすくする目的で、昼夜逆転した3日間は午前0時より午前5時まで10,000 luxの高照度光を照射した。覚醒中には、眠気等の主観的な指標、単純反応時間、脳内の無意識な処理過程を反映しているプライミング効果について、断眠による、睡眠スケジュールの変更による影響があるかどうかを調べた。

高照度光照射により、生体リズム位相の指標である深部体温最下点は平均6.68時間後退した。しかし、睡眠スケジュール逆転による12時間の位相変化には及ばず、生体リズム位相と睡眠位相のずれた内的脱同調の状態にとどまった。

睡眠は逆転第1夜と第4夜のポリグラフを解析し睡眠構造を比較した。逆転第1夜はコンスタントルーチンによる睡眠不足の蓄積にもかかわらず、睡眠効率か低い不安定な睡眠であった。第1夜と第4夜の比較では第4夜で睡眠段階2が増加し、睡眠前半で入眠後覚醒回数か減少していた。このことより、シフトワーク中の睡眠は、睡眠スケジュール変更直後の方が質か悪く、同じ睡眠スケジュールを継続することで、内的脱同調にもかかわらず次第に睡眠の質か向上していくことかわかった。

主観的精神機能のうち、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れは睡眠不足と生体リズム位相の両方の影響を受け、主観的な目覚め、気分、活力、楽しさ、意欲、頭のさえは睡眠不足の影響を、いらいらは生体リズム位相の影響を受けていた。

客観的眠気の指標である単純反応時間、無意識下の情報処理を反映するプライミング効果は睡眠不足および生体リズム位相の影響を受けなかった。

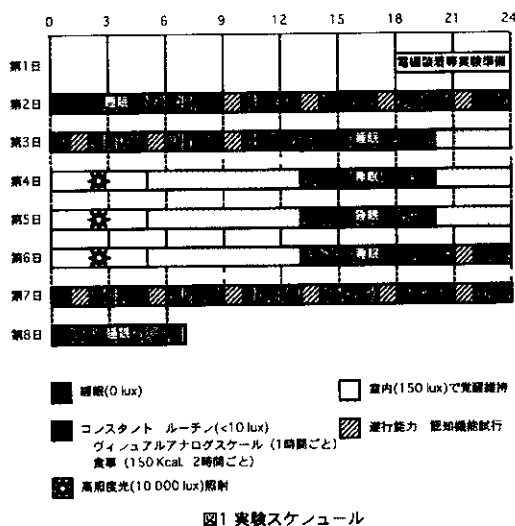
A 研究目的

睡眠スケジュール変更による遂行能力・認知機能への影響を調べるため、8日間に渡る実験を行い、このうち3日間

は睡眠スケジュールを逆転した生活を送らせる。睡眠スケジュール逆転により、睡眠遂行能力・認知機能にどのような影響か生じるかを検討する。

B 研究方法

対象は 20 歳代の健常成人男子 4 名である。実験参加前に、血算・生化学検査、MMPI および精神科医の面接により、身体疾患 精神疾患かないことを確認した。被験者には各実験セッションの 2 週間前より、喫煙・飲酒をやめさせ、睡眠日記を記録させ、規則的な生活を送らせた。実験セッション 1 週間前からは、カフェイン飲料も控えさせ、感冒薬等睡眠に影響する薬剤を服用しないよう指示し、非利き手に装着した携帯型活動量記録装置による活動量のモニター、携帯型体温記録装置による深部体温（直腸温）のモニターを行い、指示通り規則正しい生活を送っていることを確認した。



被験者は実験台 1 日目の夕方に国立精神・神経センター精神保健研究所の睡眠・生体リズム研究治療ユニットに集合し、ポリグラフ電極、深部および末梢体温測定装置層着後、0 時より実験第 2 日目の 7 時まで睡眠をとった (図 1)。第 2 日目朝 7 時より第 3 日目 12 時まで、29

時間のコンスタントルーチンを行った。コンスタントルーチンは生体リズムによる生理指標変化を測定するために開発された手法で、姿勢、活動量、食事摂取量を一定にし覚醒を続けるものである。この間、被験者は照度 10 lux、室温 $24 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 1\%$ の環境で半座位で過ごした。食事は 2 時間ごとに 150 Kcal を摂取させ、水分はノンカロリーのミネラルウォーターか麦茶を自由にとらせた。コンスタントルーチンの間、ポリグラフと深部体温、体表体温は連続記録し、1 時間ごとにウィジュアルアナログ・スケールによる主観的精神状態のモニターと、4 時間ごと (9 時、13 時、17 時、21 時、1 時、5 時、9 時) に 7 回遂行能力と認知機能の検査 (試行) を行った (図 1)。

コンスタントルーチン終了後 (第 3 日目 12 時) より第 6 日目 19 時まで、睡眠スケジュールを逆転した生活に入り、12 時より 19 時まで睡眠、19 時より 12 時まで覚醒とし、食事は 20 時、2 時、8 時に与えた。逆転した睡眠スケジュールへの生体リズムの同調を促すため、生体リズム位相後退反応の起こる第 4 日目より第 6 日目の 0 時から 5 時にかけて 10,000 lux の高照度光照射を行った。睡眠・生体リズム研究治療ユニットのリヒンクルームの壁面に設置された高照度光照射装置を用い、30 秒に 1 回は照射装置を直視するよう被験者に指示した。

第 6 日目 19 時より再び 29 時間のコンスタントルーチンを行い、前回と同様にポリグラフ、深部体温を連続記録し、1 時間ごとのウィジュアルアナログスケールによる主観的精神状態評価、7 回の遂行能力・認知機能検査を行った。コンスタントルーチン終了後、被験者には第 8 日目 0 時より 7

時まで睡眠をとらせた。

睡眠中およびコンスタントルーチン中のポリグラフ記録は脳波 4 チャンネル (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1)、眼球運動 2 チャンネル (垂直、水平)、心電図 1 チャンネルよりなり、睡眠中のポリグラフ記録は国際判定基準に従って睡眠段階判定を行った。

深部体温・末梢体表温は 1 分ごとに携帯型記録装置に記録され、2 回のコンスタントルーチン中の体温記録をタフルコサイナー法によりフィロテックさせ周期、頂点位相、最下点位相を求めた。2 回のコンスタントルーチンの最下点位相差により、睡眠スケジュールの逆転および高照度光照射による生体リズム位相変化を求めた。

ウィジュアル・アナログ・スケールは目覚め、気分、活力、緊張、いらいら、楽しさ、意欲、時間のたつ速さ、頭のさえ、積極性、悲しさ、身体の疲れ、精神面の疲れ、空想・想像の量の 14 項目について 10 cm の線上に印を付けさせ、その長さを測定した。

遂行能力、認知機能の検査はノートパソコンを用いて半座位のまま行わせた。遂行能力は単純反応時間を用い、画面に刺激が提示されたらなるべく早くボタンを押すよう指示し、1 回の試行ごとに 14 回行い、刺激の提示からボタン押しまでの潜時を記録した。認知機能はプライミング効果を判定した。プライミングとは先行する刺激か後続する刺激の処理に促進的な影響を及ぼすことで、無意識下の情報処理を反映している。今回の実験ではひらかな 3-7 文字の単語を用い、先行刺激に意味のある単語を提示し、引き続

いて提示された後続の刺激か意味のある単語か、意味のない単語であるかを判定させ、後続刺激提示から、ボタン押しまでの潜時を記録した。1 試行あたり 72 セントの刺激を提示し、後続刺激のうち 36 回か先行刺激と関連のある単語 (有関連単語)、18 回か先行刺激と関連はないか意味のある単語 (無関連単語)、18 回か意味のない単語 (無意味単語) とした。

刺激の例を示す。先行刺激か「らいねん」で後続刺激か「きよねん」であったときは有関連単語であり、被験者は「意味がある」と判定して該当するボタンを押す。先行刺激か「しろ」で後続刺激か「ふとる」であったときは無関連単語であるか、被験者はやはり「意味がある」と判定して該当するボタンを押す。先行刺激か「やわらかい」で後続刺激か「いやて」であったときは無意味単語であり、被験者は「意味かない」と判定して該当するボタンを押す。刺激内容および反応潜時はノートパソコン内に記録した。押されたボタンが誤りであった場合を除外した後、それぞれの試行 課題ごとの反応潜時の中間値を課題に対する反応速度とした。プライミング効果は、各試行ごとの無関連単語に対する反応潜時と有関連単語に対する反応潜時の差とした。

深部体温、体表 (手背皮膚温) 体温、ウィジュアル・アナログ・スケールについては試行を中心とした 4 時間ごとの平均値を算出した。得られた各試行ごとの結果に対する断眠の効果を、繰り返し分散分析を用いて解析した。p<0.05 をもって統計的に有意と見なした。

(倫理面への配慮)

実験プロトコールは国立精神 神経センターの国府台地区倫理委員会にて審査を受け

了承を得た。研究に参加するに当たり、被験者に実験についての十分な説明を行い、被験者の希望により実験の途中でいつでも中止できることを保証し、書面による同意を得た。

C 研究結果

被験者	逆転前最下時刻	逆転後最下時刻	位相変化(時間)
A	6 56	11 41	4 75
B	6 07	13 37	7 62
C	4 22	12 30	8 50
D	6 07	11 59	5 86

1 生体リズム位相の変化

表に深部体温最下点と睡眠スケジュール逆転・高照度光による位相変化を示した。逆転前の深部体温最下時刻は $5\ 53 \pm 1\ 05$ であったか、逆転後には $12\ 34 \pm 0\ 56$ になり、位相変化は $6\ 68 \pm 1\ 69$ 時間であった。3 日間に渡って $10,000\ \text{lux}$ の高照度光を位相後退班のか起こる時間帯に照射したことにより、1 日当たり約 $2\ 23$ 時間のペースで生体リズム位相が後退した。しかし、睡眠スケジュール逆転による 12 時間の位相変化には追いつけておらず、生体リズム位相と、睡眠位相のずれた内的脱同調の状態である。

2 睡眠指標の変化

ノフトワーク開始直後と数日間経過後の影響を検討するため、全 6 夜の睡眠ポリグラフのうち第 3 日目(逆転第 1 夜)と第 6 日目(逆転第 4 夜)の 1 夜全体および、前半夜、後半夜について対応のある t 検定を用いて比較した。まず、睡眠全体についての比較を示す。「*」は t 検定による有意差を示す。

	逆転第 1 夜	逆転第 4 夜	
総睡眠時間 (分)	354 1 ±53 4	401 9 ±12 6	
覚醒 (分)	57 5±54 8	23 2±10 6	
段階 1 (分)	28 2±9 5	36 5±25 2	
段階 2 (分)	143 0 ±27 9	194 5 ±41 9	*
段階 3+4 (分)	79 2±28 4	63 2±25 2	
レム睡眠 (分)	103 2 ±36 4	107 6 ±6 2	
ノンレム睡眠 (分)	250 9 ±39 9	294 2 ±10 3	
睡眠効率 (%)	86 1±13 2	94 5±2 5	
覚醒 (%)	13 9±13 2	5 5±2 5	
段階 1 (%)	6 9±2 3	8 6±6 0	
段階 2 (%)	34 7±6 6	45 7±9 7	*
段階 3+4 (%)	19 2±6 7	14 9±5 9	
レム睡眠 (%)	25 2±9 3	25 3±1 4	
ノンレム睡眠 (%)	60 9±9 1	69 2±2 2	
入眠潜時 (分)	12 8±6 4	10 8±5 4	
レム潜時 (分)	43 5±37 0	73 4±58 6	
入眠後覚醒回数	13 8±5 9	17 5±10 8	

睡眠段階 2 が逆転第 4 夜で有意に増加していた。逆転第 1 夜は 29 時間の断眠後の睡眠であり、睡眠不足が蓄積しているにもかかわらず、睡眠効率は 86 %と覚醒の多い不良な睡眠であることか解る。次に睡眠前半についての比較を示す。

	逆転第 1 夜	逆転第 4 夜	
総睡眠時間 (分)	195 9 ±5 4	196 4 ±13 7	
覚醒 (分)	9 8±5 6	16 0±12 4	
段階 1 (分)	12 8±7 8	23 9±25 1	
段階 2 (分)	68 8±20 3	90 6±14 8	
段階 3+4 (分)	66 4±21 1	37 0±22 8	
レム睡眠 (分)	47 9±21 7	44 9±12 9	
ノンレム睡眠 (分)	148 0 ±18 0	151 5 ±3 0	
睡眠効率 (%)	95 3±2 7	92 4±5 9	
覚醒 (%)	4 7±2 7	7 6±5 9	
段階 1 (%)	6 2±3 7	11 3±12 0	
段階 2 (%)	33 4±9 7	42 7±6 8	
段階 3+4 (%)	32 2±10 0	17 4±10 7	
レム睡眠 (%)	23 3±10 7	21 1±6 0	
ノンレム睡眠 (%)	71 9±8 0	71 3±1 3	
入眠後覚醒回数	4 5±3 0	3 8±1 7	*

入眠後覚醒回数は逆転第1夜で有意に多く不安定な睡眠であることかわかる。有意差はみられなかったか、逆転第4夜では深い睡眠である。段階3,4が減少していることか解る。

睡眠後半についての比較を示す。

	逆転第1夜	逆転第4夜
総睡眠時間(分)	157.9 ± 53.9	205.5 ± 89.9
覚醒(分)	48.1 ± 54.6	7.2 ± 9.4
段階1(分)	15.5 ± 5.6	12.6 ± 7.8
段階2(分)	74.2 ± 31.1	103.9 ± 32.0
段階3+4(分)	12.9 ± 11.1	26.2 ± 20.6
レム睡眠(分)	55.4 ± 33.2	62.8 ± 12.5
ノンレム睡眠(分)	102.5 ± 36.2	142.8 ± 11.8
睡眠効率(%)	76.7 ± 26.2	96.6 ± 4.4
覚醒(%)	23.3 ± 26.2	3.4 ± 4.4
段階1(%)	7.5 ± 2.6	5.9 ± 3.6
段階2(%)	36.0 ± 14.9	48.8 ± 14.9
段階3+4(%)	6.2 ± 5.3	12.4 ± 9.8
レム睡眠(%)	27.0 ± 16.5	29.5 ± 6.0
ノンレム睡眠(%)	49.7 ± 17.2	67.1 ± 5.3
入眠後覚醒回数	9.3 ± 3.3	13.8 ± 12.1

有意差はみられなかったか、逆転第4夜では覚醒が増加していることか解る。

3 主観的精神状態の変化

第2日目から3日目にかけての1回目のコンスタントルーチンおよび、睡眠スケジュール逆転後の第6日目から7日目にかけてのコンスタントルーチン中のヴィジュアルアナログスケールによる主観的精神状態の変化を図2に示した。

X軸はコンスタントルーチン開始からの経過時間を、Y軸はそれぞれの主観的精神指標の変化を示し、バーは標準誤差を示している。○は1回目のコンスタント

ルーチン中の変化を●は2回目のコンスタントルーチン中の変化を示している。アステリスクは各試行ことに対応のあるt検定で有意差があった項目を示している。

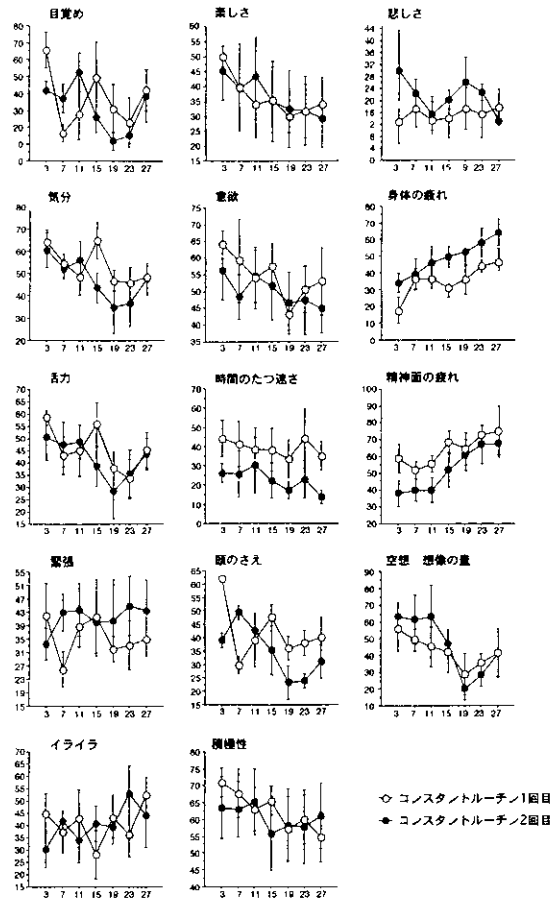


図2 ヴィジュアルアナログスケールによる主観的精神状態の変化1

コンスタントルーチンは1回目2回目とも全く同じ条件で行っているため、1回目2回目で差がなかった項目は断眠による影響を主として受けており、違いがあった項目は睡眠スケジュール逆転による生体リズム位相の変化によって影響を受けたことを示す。コンスタントルーチン中の経過時間を繰り返し要因とし、睡眠スケジュール逆転前後を独立変数とした繰り返し分散分析を行った。

コンスタントルーチン経過時間によって有意な効果か認められた項目は、主観的な目覚め、気分、活力、楽しさ、音欲、頭のさえ、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れてあった。睡眠スケジュール逆転前後によって有意な効果か認められた項目は目覚め、頭のさえであった。

t 検定により、同じコンスタントルーチン経過時間で睡眠スケジュール逆転前後で有意な違いかあった項目は、頭のさえ、積極性、身体面の疲れにみられた。

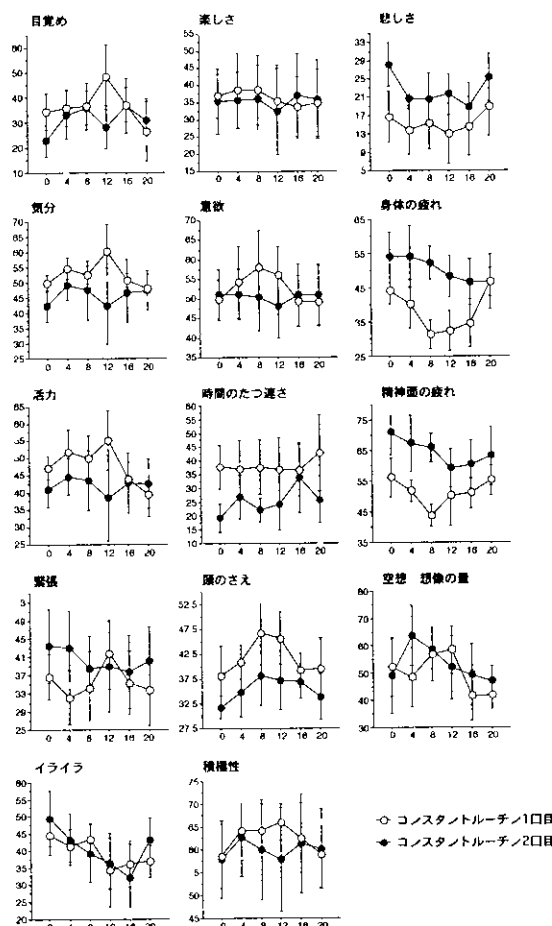


図3 ヴィジュアル アナログ スケールによる主観的精神状態の変化?

生体リズム位相による影響をより明らかとするため、深部体温最下点を 0 00 として、解析を行った。図 3 に深部体温最下点を 0 00 としてウィジュアル・ア

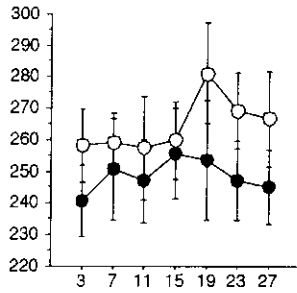
ナログ スケールの変化を示す。X 軸は深部体温最下点からの経過時間、Y 軸はウィジュアル・アナログ・スケールによる主観的精神機能の変化、ハ―は標準誤差を示し、○はコンスタントルーチン1回目の変化を、●は睡眠スケジュール逆転後のコンスタントルーチン中の変化を示す。深部体温最下点からの経過時間を繰り返し要因とし、睡眠スケジュール逆転前後を独立変数とした繰り返し分散分析により解析した。深部体温最下点からの経過時間により有意な効果かみられたのはいろいろ、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れてあった。睡眠スケジュール逆転前後で有意な効果かみられた項目はなかった。

4 単純反応時間の変化

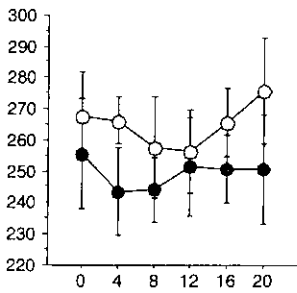
コンスタントルーチン中の単純反応時間の変化を図4に示した。上段はコンスタントルーチン経過時間による変化を、下段は深部体温最下点からの経過時間による変化を示し、X 軸は経過時間を、Y 軸は反応潜時(msec)を、ハ―は標準誤差を示している。○はコンスタントルーチン1回目の変化を、●は睡眠スケジュール逆転後のコンスタントルーチン中の変化を示す。

コンスタントルーチン経過時間および、深部体温最下点よりの経過時間を繰り返し要因とし、睡眠スケジュール逆転前後を独立変数とした繰り返し分散分析を行ったか、繰り返し要因、睡眠スケジュール逆転前後ともに有意な効果は得られなかった

コンスタントルーチン経過時間による変化



深部体温最下点からの経過時間による変化

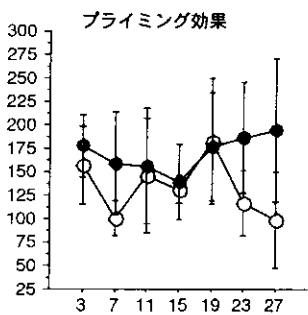
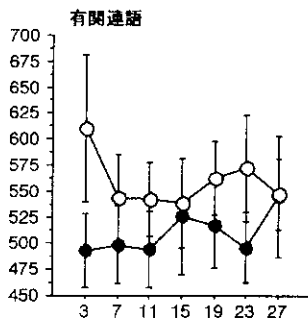
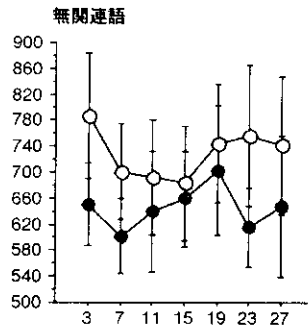
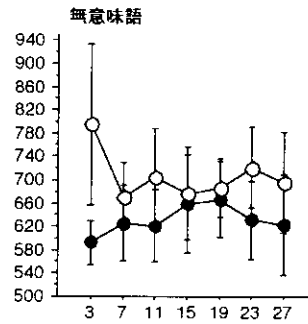


○ コンスタントルーチン1回目
● コンスタントルーチン2回目

図4 単純反応時間の変化

5 プライミング指標の変化

プライミング効果、無意味語、無関連語、有関連語に対する反応潜時のコンスタントルーチン経過時間による変化を図5に示した。X軸はコンスタントルーチン経過時間を、Y軸はプライミング効果あるいは反応潜時(msec)を、ハ―は標準誤差を示している。○はコンスタントルーチン1回目の変化を、●は睡眠スケジュール逆転後のコンスタントルーチン中の変化を示す。コンスタントルーチン経過時間および、深部体温最下点よりの経過時間を繰り返し要因とし、睡眠スケジュール逆転前後を独立変数とした繰り返し分散分析を行った。有関連語の反応時間に睡眠スケジュール逆転による効果が見られた。



○ コンスタントルーチン1回目
● コンスタントルーチン2回目

図5 プライミング指標の変化1

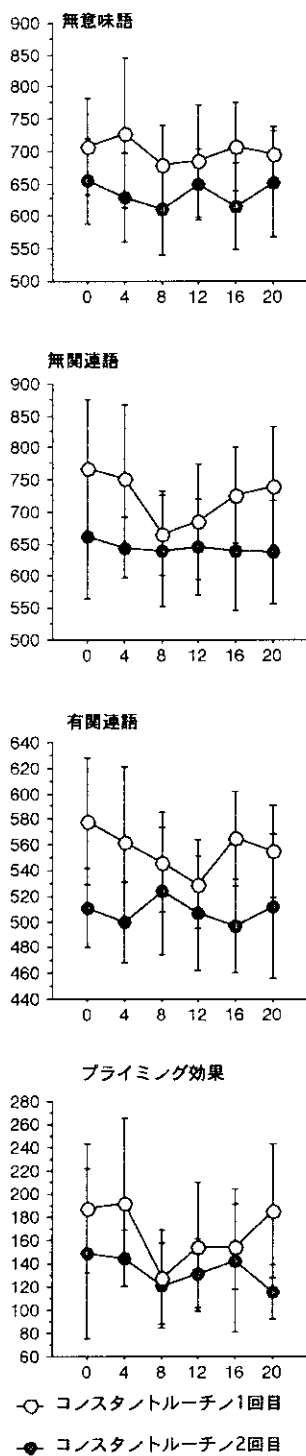


図6 プライミング指標の変化2

プライミング効果、無意味語、無関連語、有関連語に対する反応潜時の深部体温最下点からの経過時間による変化を図6に示した。X軸は深部体温最下点より

の経過時間を、Y軸はプライミング効果あるいは反応潜時(msec)を、ハーフは標準誤差を示している。○はコンスタントルーチン1回目の変化を、●は睡眠スケジュール逆転後のコンスタントルーチン中の変化を示す。コンスタントルーチン経過時間および、深部体温最下点よりの経過時間を繰り返し要因とし、睡眠スケジュール逆転前後を独立変数とした繰り返し分散分析を行った。有関連語の反応時間に睡眠スケジュール逆転による効果かみられた。

6 それぞれの指標間の相関

今回の実験で得られた主観的精神機能、単純反応時間による客観的眠気の指標、プライミング課題によりえられた無意識下の処理過程の指標、体温変化の指標相互間の関係について検討するため、相関分析を行った

単純反応時間は主観的な楽しさ ($r=0.64$)、意欲 (0.52)、時間のたつ速さ (0.63) と正の相関を示した

無意味語に対する反応時間は直腸温と下肢の体表温の差 (0.50)、空想・想像の量 (0.58) と正の相関を、緊張 (-0.53) と負の相関を示した。無関連語に対する反応時間は空想・想像の量 (0.58) と正の相関を示し、緊張 (-0.57) と負の相関を示した。有関連語に対する反応時間は空想・想像の量 (0.58) と正の相関を示し、緊張 (-0.51) と負の相関を示した。プライミング効果は空想・想像の量 (0.52) と正の相関を示した。

D 考察

シフトワークによる睡眠・主観的精神機能 遂行能力・認知機能への影響を検討するため、逆転した睡眠スケジュールを4日間行い、この前後に生体リズム指標を捉えるのに適したコンスタントルーチンを行い、これらの指標を調べた。実際のシフトワークをシミュレートするため、睡眠スケジュール逆転中には夜中に当たる時間帯に高照度光照射を行った。

高照度光照射により、生体リズム位相の指標である深部体温最下点は平均6.68時間後退した。しかし、睡眠スケジュール逆転による12時間の位相変化には及ばず、生体リズム位相と睡眠位相のずれた内的脱同調の状態にとどまった。

睡眠は逆転第1夜と第4夜のポリグラフを解析し睡眠構造を比較した。逆転第1夜はコンスタントルーチンによる睡眠不足の蓄積にもかかわらず、睡眠効率か低い不安定な睡眠であった。第1夜と第4夜の比較では第4夜で睡眠段階2が増加し、睡眠前半で入眠後覚醒回数か減少していた。このことより、シフトワーク中の睡眠は、睡眠スケジュール変更直後の方が質か悪く、同じ睡眠スケジュールを継続することで、内的脱同調にもかかわらず次第に睡眠の質か向上していくことかわかった。

主観的精神機能は睡眠スケジュール逆転前後のコンスタントルーチン中にウィジュアル・アナログ・スケールを用いて、目覚め、気分、活力、緊張、いらいら、楽しさ、意欲、時間のたつ速さ、頭のさえ、積極性、悲しさ、身体の疲れ、精神面の疲れ、空想 想像の量の14項目について測定した。

断眠の影響についてはコンスタントルーチン経過時間によって判定した。時間経過によって有意な効果か認められた項目は、主観的な目覚め、気分、活力、楽しさ、意欲、頭のさえ、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れてあった。睡眠スケジュール逆転前後によって有意な効果か認められた項目は目覚め、頭のさえであった。

生体リズム位相の影響については深部体温最下点からの経過時間によって判定した。深部体温最下点からの経過時間により有意な効果かみられたのはいらいら、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れてあった。睡眠スケジュール逆転前後で有意な効果かみられた項目はなかった。

以上より主観的精神機能のうち、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れは睡眠不足と生体リズム位相の両方の影響を受け、主観的な目覚め、気分、活力、楽しさ、意欲、頭のさえは睡眠不足の影響を、いらいらは生体リズム位相の影響を受けていると考えられる。

客観的眠気の指標である単純反応時間は今回の実験では睡眠不足、生体リズム位相のいずれの影響も受けなかった。しかし、同様にコンスタントルーチンを用いた我々の未発表の研究では、単純反応時間は覚醒維持時間か長くなるほど延長するという結果かえられており、さらに実験を重ね被験者数を増やす必要かあると思われた。

無意識下の情報処理を反映するプライミング効果は睡眠不足および生体リズム位相の影響を受けなかった。個々のプライミング指標では有関連語に対する反応時間かコンスタントルーチン2回目て短縮するという結果か得られた。これに関してはプライミング課題への慣れあるいは順序効果によ

る影響も除外できないため、今後実験デザインをかえて同様の検討を行う必要がある。

主観的精神機能指標、プライミンク指標、体温指標相互間の相関解析では様々な指標間で相関かえられた。とくにプライミンク効果か空想・想像の量と相関したことは、プライミンクか無意識な着想と関連することから興味深い結果といえよう。

E 結論

人工環境下においてシフトワークをシミュレートした実験を行い、生体リズム位相、睡眠、主観的精神機能、客観的眠気の指標、無意識下の脳内処理過程を反映するプライミンク効果を検討した。

連続して夜勤が続く場合には、生体リズム位相か睡眠位相と乖離した内的脱同調の状態か長期間持続するにもかかわらず、睡眠スケジュール変更直後かもっとも睡眠の質か悪く、日数の経過にもとまって睡眠の質は次第に改善してくることかわかった。

主観的精神機能のうち、積極性、身体の疲れ、精神面の疲れは睡眠不足と生体リズム位相の両方の影響を受け、主観的な目覚め、気分、活力、楽しさ、意欲、頭のさえは睡眠不足の影響を、いらいらは生体リズム位相の影響を受けていた。

客観的眠気の指標、プライミンク効果は睡眠スケジュールの変更による影響を受けなかった。

F 健康危険情報

G 研究発表

1 論文発表

習田昭裕、志自岐康子、川村佐和子、恵美須文枝、杉本正子、尾崎章子、勝野とわ子、金壽子、城生弘美、宮崎和加子

訪問看護における倫理的課題 東京保健科学学会誌 5 (3) 144-151, 2002

Tan X, Uchiyama M, Shibui K, Tagaya H, Suzuki H, Kamei Y, Kim K, Arizake S, Ozaki A, Takahashi K Circadian rhythms in humans' delta sleep electroencephalogram Neuroscience Letters 344 205-208, 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 (8) 697-712, 2003

山中克夫、望月寛子、中村聡、田ヶ谷浩邦 MMSE に反映されるアルツハイマー病の認知障害の特徴 老年精神医学雑誌 14 765-774, 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

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

Li L, Kayukawa Y, Imai M, Okada T, Ando A, Ohta T Association of sleep-

- disordered breathing with hypertension in Japanese industrial workers *Sleep and Biological Rhythms* 1 221-227, 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, pp193-202, Hokkaido University Press, Sapporo 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 pp6-7, Osaka Bioscience Institute, Osaka, 2003
- 内山真 高齢者の術後せん妄に関する研究 長寿医療共同研究平成 13 年度報告書 48-49, 2003
- 内山真 24 時間社会における睡眠不足 睡眠障害による事故および健康被害の実態と根拠に基づく予防法開発に関する研究 厚生労働科学研究費補助金・健康科学総合研究事業平成 14 年度総括研究報告書, 2003 3
- Liu X, 内山真 日本、米国、中国における睡眠 生体リズム障害の予防、発達医学の面からの実証的な比較に関する研究 平成 13 年度厚生科学研究費補助金「脳科学研究推進事業」研究報告集, 財団法人長寿科学振興財団, 2003
- Friess E, Tagaya H, Grethe C, Trachsel L, Holsboer F Acute cortisol administration promotes sleep intensity in man *Neuropsychopharmacology* 29(3) 598-604, 2004
- Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students A community study *Sleep and Biological Rhythms* 2(1) 57-64 2004
- 田ヶ谷浩邦, 内山真 2003 高次脳機能と γ 波 意識水準による γ 波及び各脳波帯域の変化 *臨床神経生理学* 31(2) 83-84
- Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan X, Tagaya H, Kuriyama K, Aritake S, Ozaki A, Kamei Y, Uchiyama M 2003 Dream reports obtained from 20-min nap trials repeated 78 hours with an interval of 40-min enforced wakefulness *Sleep* 26(Abstract Supplement) A90-91
- 田ヶ谷浩邦 2003 睡眠不足による遂行能力低下機序の研究 厚生労働科学研究費補助金 健康科学総合研究事業総括研究報告書「24 時間社会における睡眠不足 睡眠障害による事故及び健康被害の実態と根拠に基づく予防法開発に関する研究」平成 14 年度研究成果報告書 王

任研究者内山真 56-63

2 学会発表

内山真 NEDO 次世代ヒューマンインタ
ーフェイス研究会 (財)日本ノステ
ム開発研究所主催、東京国際フォーラ
ム, 2003 1 8

内山真 睡眠障害の病態と治療～最近
の知見から～ 第 76 回日本内分泌学
会学術総会ランチョンセミナー, 横浜,
2003 5 9

亀井雄一、内山真、鈴木博之、有竹清
夏、渋井佳代、金圭子、田ヶ谷浩邦、
早川達郎 外因性メラトニンか概日リ
ズムに与える影響 日本睡眠学会第
28 会定期学術集会, 名古屋,
2003 6 12-13

鈴木博之、栗山健一、有竹清夏、尾崎
章子、金圭子、渋井佳代、譚新、木下
郁美、亀井雄一、田ヶ谷浩邦、内山真
断眠中における連合記憶の変動 日本
睡眠学会第 28 会定期学術集会, 名古
屋, 2003 6 12-13

有竹清夏、鈴木博之、栗山健一、尾崎
章子、渋井佳代、金圭子、譚新、木下
郁美、亀井雄一、田ヶ谷浩邦、内山真
夜間の時間認知-3 つの時間認知の指
標を用いた検討- 日本睡眠学会第 28
会定期学術集会, 名古屋, 2003 6 12-
13

内山真 日本における睡眠障害とその
背景 日本睡眠学会第 28 会定期学術
集会, 名古屋, 2003 6 12-13

内山真 (座長) 睡眠覚醒障害の疫学 日
本睡眠学会第 28 会定期学術集会, 名
古屋, 2003 6 12-13

Suzuki H, Uchiyama M, Tagaya H, Shibui

K, Kim K, Tan X, Kuriyama K, Ozaki A,
Aritake S, Kamei Y Relationship
between dream report and
polysomnographic sleep state under
ultra-short sleep-wake schedule
Associated Professional Sleep
Societies, Chicago, 2003 6 3-8

鈴木博之、久我隆一、内山真 連合記憶
の日内変動 日本心理学会第 67 回大会,
東京, 2003 9 13-15

Suzuki H, Kuriyama K, Aritake S, Ozaki
A, Shibui K, Tan X, Kim K, Kamei Y,
Tagaya H, Uchiyama M Diurnal
variation of associative memory in
humans 1st world Congress of
Chronobiology, Sapporo, 2003 9 9-12

Aritake S, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki
A, Shibui K, Tan X, Kim K, Kamei Y,
Tagaya H, Uchiyama M Time estimation
during nocturnal sleep in human
subjects 1st world Congress of
Chronobiology, Sapporo, 2003 9 9-12

Uchiyama M, Kuriyama K, Suzuki H, Tagaya
H, Ozaki A, Aritake A, Shibui K, Kamei
Y Circadian rhythm of perceived
passage of time in humans 1st world
Congress of Chronobiology, Sapporo,
2003 9 9-12

Tagaya H, Uchiyama M, Kim K, Shibui K,
Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Kuriyama K,
Aritake S Preference of sleep habit
and daily life among Japanese high
school students 1st world Congress of
Chronobiology, Sapporo, 2003 9 9-12

Tan X, Uchiyama M, Shibui K, Tagaya H,
Suzuki H, Kamei Y Circadian rhythms in
human delta sleep EEG 1st world

- Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003 9 9-12
Uchiyama M Sleep propensity and melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003 9 9-12
Uchiyama M Poor sleep and rich sleep in the world 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003 9 9-12
小林奈麻子、稲垣真澄、内山真、後藤雄一、高橋明男 Bronx waltzer mouse に見られるサーカディアンリズム障害-照明条件による行動パターンの変化 第 32 回日本神経精神薬理学会, 奈良県, 2003 10 8-10
内山真、田ヶ谷浩邦、尾崎章子、渋谷佳代、譚新、李嵐、栗山健一、鈴木博之、有竹清夏 長時間睡眠の臨床的検討と治療 平成 15 年度精神・神経疾患研究委託費報告会, 2003 12 15-17, 東京
土井由利子、箕輪真澄、内山真、大川匡子 不眠と受療行動に関する疫学研究 平成 15 年度精神 神経疾患研究

委託費報告会, 2003 12 15-17, 東京

H 知的財産権の出願・登録状況
なし

III 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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 Sleepopenities in Healthy Humans	Honma K, Honma S	CIRCADIAN CLOCK as MULTI- OSCILLATION SYSTEM	Hokkaido University Press	Sapporo	2003	193- 202
Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K	Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleehase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome	Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan	International Workshop on Recent Progress in Sleep Research	Osaka Bioscience Institute	Osaka	2003	6-7
内山真	高齢者の術後せん 妄に関する研究		長寿医療共同研究平成 13年度報告書			2003	48-49
内山真	24時間社会にお ける睡眠不足 睡 眠障害による事故 および健康被害の 実態と根拠に基づ く予防法開発に関 する研究		厚生労働科 学研究費補助金 健康 科学総合研 究事業平成 14年度総括 研究報告書			2003	
Liu X, 内山真	日本、米国、中国 における睡眠生 体リズム障害の予 防 発達医学の面 からの実証的な比 較に関する研究		平成13年度 厚生科学研究費補助金 「脳科学研究推進事 業」研究報告集	財団法人 長寿科学 振興財団		2003	
田ヶ谷浩邦	長時間睡眠者	久保木富房, 井上雄一	睡眠障害診 療マニュアル	ライフ サイエンス	東京	2003	65-67
田ヶ谷浩邦, 内山真	XVI 機能性疾患 概日リズム睡眠障 害	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清 水輝夫 寺 本明	Annual Review 神経 2003	中外医薬 社	東京	2003	308- 315
有竹清夏, 田 ヶ谷浩邦	不眠	奈良信雄	臨床研修実 践マニュアル	南江堂	東京	2004	406- 408

研究成果の刊行に関する一覧表

田ヶ谷浩邦	睡眠不足による遂行能力低下機序の研究	内山真	厚生労働科学研究費補助金健康科学総合研究事業総括研究報告書「24時間社会における睡眠不足睡眠障害による事故及び健康被害の実態と根拠に基づく予防法開発に関する研究」平成14年度研究成果報告書				56-63
内山真	睡眠障害		精神保健	中央法規出版	東京	2003	188-194
内山真	ライフスタイルと眠り		眠りと現代 No 1	メテイカルレヒュー社		2003	
内山真	睡眠障害ガイドライン	樋口輝彦、神庭重信、染矢俊幸、宮岡等	KCY WORD 精神第3版	先端医学社	東京		88-89
内山真	睡眠習慣と睡眠障害の疫学	高橋清久	睡眠学	しほう	東京	2003	125-133
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	睡眠学	しほう	東京	2003	187-196
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	睡眠学	しほう	東京	2003	197-203
尾崎章子	家族関係調整の技術	川村佐和子	在宅看護論	日本看護協会出版会		2003	91-100
尾崎章子	難病療養者の看護	川村佐和子	在宅看護論	日本看護協会出版会		2003	221-231
内山真 亀井雄一	睡眠相後退症候群	久保木富房 井上雄一	睡眠障害診療マニュアル	ライフサイエンス出版		2003	74-77
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	臨床精神薬理ハンドブック	医学書院		2003	292-305
内山真	睡眠と健康	健康栄養情報研究会	運動普及のための教育テキスト	新企画出版社		2003	84-91
内山真	うまく眠るための知恵とコツ -睡眠障害-		健康いきいきブックス	家の光協会		2003	311-317
内山真	生体リズム障害研究の進歩	杉田秀夫 高橋清久	脳科学研究の現状と課題	しほう		2003	245-258