

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
テラーメイド治療法開発に関する基盤的研究

平成16年度 総括研究報告書

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

東京大学大学院医学研究科

三島和夫

秋田大学医学部

角谷 寛

京都大学大学院医学研究科

尾関祐二

滋賀医科大学医学部

田ヶ谷浩邦

国立精神・神経センター精神保健研究所

亀井雄一

国立精神・神経センター国府台病院

平成17年3月

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 16 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

東京大学大学院医学研究科

三島和夫

秋田大学医学部

角谷 寛

京都大学大学院医学研究科

尾関祐二

滋賀医科大学医学部

田ヶ谷浩邦

国立精神・神経センター精神保健研究所

亀井雄一

国立精神・神経センター国府台病院

平成 17 年 3 月

目次

I.	平成16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 テラーメイド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16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	
	国立精神・神経センター 内山 真 9
2)	睡眠覚醒障害テラーメイド医療のための 時計遺伝子分子機構解明 16
	神戸大学大学院 岡村 均	
3)	生体リズム異常が病態生理に関与する精神障害の 分子遺伝学的研究 21
	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 27
	東京大学大学院 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 37
	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 43
	京都大学大学院 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 52
	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 55
	国立精神・神経センター 田ヶ谷浩邦	
9)	生体リズム異常の生理学的背景 70
	国立精神・神経センター 亀井雄一	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 75
IV.	資料 (主要な刊行文献)	

I. 平成16年度 総括研究報告書

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ド治療法開
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、精神科的には神経症、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ド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ド治療法開発のため、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ド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	生体リズム異常が病態生理に關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	東京大学大学院医学系研究科睡眠障害解析学
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
亀井雄一	生体リズム異常の生理学的背景	国立精神・神経センター国府台病院精神科

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。

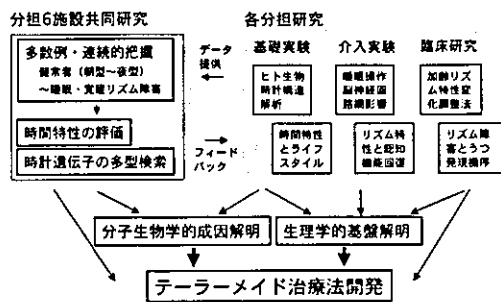
平成 12-14 年度リズム障害班の研究成果から、睡眠・覚醒リズム障害の背景には、概日リズムをコントロールする時計遺伝子の多型—リズム障害のリスクを高める多型及び抑制する多型—、発達・加齢の睡眠・覚醒リズム発現に与える影響、睡眠調節機構などの要因が関与していることがわかってきている。本研究の目的は、これらの基盤的知見を進展させ睡眠相後退症候群、非 24 時間睡眠覚醒症候群、睡眠相前進症候群、交代勤務症候群などのヒトにおける睡眠・覚醒リズム障害の分子生物学的成因および朝型・夜型の時間特性の生理学的基盤を解明し、遺伝素因の多様性に応じたテーラーメイド治療法を開発することである。

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、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 例の健常者と 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ド治療法開発のため、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データベース構築を行う。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、精神科的症状を調べ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わ

る時計遺伝子多型の解析法（東京大学 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、東京大学、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（東京大学、京都大学、名古屋大学）

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ーラーメイド治療法開発

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ーラーメイド治

害の病態特性にあったテーラーメイド治療法開発のため、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じて、相互に情報を交換しながら分担研究課題を推進した。

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)

ヒトがいつ床に就き、いつ起床するかは、おおむね概日リズムに従っていることが考えられる。しかし、日常生活においては、社会的に要求されるスケジュールや活動に対する意欲などによる就床・起床時刻への影響は自覚されても、自己の睡眠習慣が概日リズムに支配されていることは自覚されない場合が多い。おそらく、概日リズムが就床・起床という行動へ伝達される際には、眠気の日内変動が大きな役割を果たしていると考えられる。今年度は、健常人を対象として、20分の睡眠許可時間と40分の強制覚醒時間よりなる60分を1サイクルとした超短時間睡眠・覚醒スケジュールを78時間にわたり行った。同時に、1時間おきに唾液中メラトニンおよびコルチゾール測定、連続的に深部体温測定を行った。眠気のリズムの指標としては、20分の睡眠許可時間におけるノンレム睡眠の段階2~4、およびのレム睡眠の合計時間を用いた。これらの結果をもとに眠気のcirca-semidian rhythmおよびcircadian rhythmについて検討した。その結果、睡

眠傾向のリズムには、およそ24時間のコンポーネントと12時間のコンポーネントがあり、これらが睡眠・覚醒の行動を規定していることが考えられた。

2) 睡眠覚醒障害のテーラーメイド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)

体内時計は細胞内の時計遺伝子の転写振動を司るのに関与する蛋白質機構について、テトラサイクリン非存在下でPer2時計遺伝子が発現するPer2-Tet-off細胞系を用いて検討した。この発現系でPer2を非常に強く発現させると、リズムが傷害される。しかし、これは大過剰発現させたときにおこる現象で、少量ある一定量コンスタントに発現させてもリズムは傷害されない。プロテアゾームを阻害するMG132を加えると時計蛋白の減少は抑制される。脱ユビキチン化酵素であるUCHL1が視交叉上核に大量に存在し、この酵素を欠損するマウスでは、行動リズムの異常が認められた。脳の視交叉上核の振動が自律振動能の弱い末梢臓器の時計を動かす機序について、交感神経が肝臓における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。さらに、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。

3) 生体リズム異常が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

屋大学 尾崎紀夫)

セロトニン(5-HT) 7 受容体は、睡眠覚醒リズムや認知機能に関与し、抗うつ薬、非定型抗精神病薬の薬理作用との関係、さらに染色体上の位置情報からも、双極性障害および統合失調症の病態生理と関係している可能性が示唆されている。そこで、HTR7 を候補遺伝子として連鎖不平衡地図を加味した関連解析を行った。その結果、プロモータ領域の SNP と統合失調症との関連が検出された。本 SNP の機能的意義は CHO 細胞を用いた Dual-luciferase reporter assay では立証されなかった。

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 (東京大学 海老澤 尚)

時計蛋白のリン酸化に関わる CK1ε 遺伝子に概日リズム睡眠障害の発症に影響を及ぼす多型があるのではないかと考え、多型解析を行った。そして概日リズム睡眠障害発症に影響すると考えられる多型を見出し、その多型により PER 蛋白のリン酸化が変化することを示した。Casein kinase Iε (CK1ε) から睡眠相後退症候群発症の抑制因子である S408N 多型を見出し、その多型が CK1ε のリン酸化酵素活性を上昇させることを見出した。また、培養細胞を用いて体内時計機能を調べるシステムを樹立した。

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)

健康成人 (第一次調査対象者) 及びその血縁および非血縁同居家族を対象として、朝型夜型指向性に及ぼす遺伝的要因および環境的要因に関する分子遺伝学調査を進めた。本年度は第一次調査対象である健康成人 1030 人 (平均年齢 36.0 歳, 18 - 77 歳) 及びその同居家族 848 名 (平均年齢 42.3 歳, 5 - 97 歳) について Horne-Ostoberg スコア表, Pittsburg Sleep Quality Index, CES-D スケール (Center for Epidemiological Studies Depression Scale) による朝型夜型指向性, 睡眠状態, 気分に関する質問紙調査を行い, 第一次調査対象者からゲノム検索用の血液検体を採取した。

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・夜型などの健康者におけるバリエーションに関しても、関係が想定できる遺伝子多型との関係を解明する。職域を対象として、睡眠障害及び睡眠に影響を与えると考えられる疾患の有病割合を調査したところ、睡眠障害の頻度が従来考えられていたよりも高く、特に睡眠呼吸障害は休業のリスクを増している可能性があることが明らかになった。

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)

これまでの先行研究よりヒト生体リズムを形成するに当たり重要な役割を担っている遺伝子のひとつと考えられている hper2 遺伝子の多型性と睡眠覚醒リズムの関連を調べた。朝型夜型の測定は、そ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 hper2 遺伝子多型との関連を検討した。健常人 100 名を対象として質問紙を配布したが、有効回答数は 97 名分にとどまった。今回検討した時計遺伝子 hper2 はその遺伝子配列を全体では検討せず、casein kinase I epsilon によってリン酸化される部位を含む exon17 とその近傍、371bps の遺伝子多型性を調べた。遺伝子配列は direct sequence 法により決定した。結果、これまでに報告されている 3 種類の遺伝子多型が検出された。各々の遺伝子多型に関して、MEQ の点数と比較を行った。MEQ の評価は、当初の報告で規定されている方法で、朝型、中間型、夜型の 3 群に分けて検討を行った。その結果、遺伝子多型のひとつ 2114(G/A) [NCBI dbSNP #rs2304670] の allele A を持っていることが夜型と優位に関連していることが示された ($p=0.006$)。母数が少ないこともあり、この結果はさらに母数を増やして検討する必要があると考えられた。

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)

概日リズム睡眠障害における超短時間型睡眠薬の治療効果が乏しい原因及び、睡眠薬の睡眠、遂行能力、認知機能などへの作用が、服用した際の生体リズム位相により異なるかどうかを明らかにするため、14 名の健常被験者を用いて実験を行った。50 時間にわたって 40 分睡眠をとり 80 分覚醒するスケジュールを繰り返した。睡眠中の睡眠指標、覚醒中の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ブライミング効果、平衡機能について調べた。被験者をランダムに、2 日目の午後 6 時にトリアゾラム (TRZ) 0.25mg を服用する者と 3 日目午前 0 時に服用する者に分けた。最初の 28 時間の深部体温リズムについて検討し、深部体温最低点の 6-12 時間に TRZ を服用した者 6 名を Early 群 (E 群)、同 0-6 時間前に TRZ を服用した者 5 名を Late 群 (L 群) として比較した。TRZ 0.25mg は投与時刻 (午後 6 時あるいは午前 0 時) にかかわらず、服用後約 5 時間以内の範囲で、覚醒を減少させ、NREM 睡眠と徐波睡眠を増加させ、入眠潜時を短縮させた。しかし、その作用は早い生体リズム位相で投与された場合は短時間で消失してしまうことがわかった。また、投与時の生体リズム位相の違いにより、TRZ が逆方向の作用を示す場合がみられた (徐波睡眠、総睡眠時間、徐波睡眠潜時、REM 睡眠潜時)。概日リズム

ム睡眠障害において超短時間型睡眠薬の治療効果が乏しい原因を実験的に確かめることができたが、今回の実験では健常者を対象としたためか、実際に臨床で遭遇するような治療効果がない現象を再現することはできなかった。

9) 生体リズム異常の生理学的背景 (国立精神・神経センター 亀井雄一)

睡眠物質の一つであるメラトニンは、概日リズム睡眠障害に有効であるとする報告がなされているが、作用機序については結論が出ていない。そこで、メラトニンのヒト睡眠・覚醒リズムに与える影響について、masking effect の極力少ない方法を用いて、脳波解析を行った。その結果、急性効果としての催眠効果と、2日目以降の生物リズムを前進させる作

用があることが明らかになった。ただしこれらの作用は、メラトニンを投与する時刻依存性があり、臨床応用するには、投与のタイミングが重要であると考えられた。

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ーできたものと考えられる。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が可能と考えられる。

II. 平成16年度 分担研究報告書

平成16年度厚生労働省科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

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

研究協力者

鈴木博之、尾崎章子、栗山健一、渋井佳代、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：ヒトがいつ床に就き、いつ起床するかは、おおむね概日リズムに従っていることが考えられる。しかし、日常生活においては、社会的に要求されるスケジュールや活動に対する意欲などによる就床・起床時刻への影響は自覚されても、自己の睡眠習慣が概日リズムに支配されていることは自覚されない場合が多い。おそらく、概日リズムが就床・起床という行動へ伝達される際には、眠気の日内変動が大きな役割を果たしていると考えられる。今年度は、健常人を対象として、20分の睡眠許可時間と40分の強制覚醒時間よりなる60分を1サイクルとした超短時間睡眠・覚醒スケジュールを78時間にわたり行った。同時に、1時間おきに唾液中メラトニンおよびコルチゾール測定、連続的に深部体温測定を行った。眠気のリズムの指標としては、20分の睡眠許可時間におけるノンレム睡眠の段階2~4、およびのレム睡眠の合計時間を用いた。これらの結果をもとに眠気の *circa-semidian rhythm* および *circadian rhythm* について検討した。その結果、睡眠傾向のリズムには、およそ24時間のコンポーネントと12時間のコンポーネントがあり、これらが睡眠・覚醒の行動を規定していることが考えられた。

A. 研究目的

時間生物学は生物の内在性の測時機構について研究する学問分野であり、近年、約1日の内因性リズムである概日リズムの分子機構を明らかにしてきた。概日リズム機構は、地球上で暮らす生物が、地球の自転により起こる昼夜変化に積極的に適応するため獲得した基本的形質であり、あらゆる生物がこのシステムを持つ。ヒトにおいても、概日リズムは睡眠と覚醒の制御に大きな役割を果たしている。ヒトの睡眠・覚醒リズムおよびその病態を明らかにするためには、生物時計の発振する内因性リズムを時間生物学的手法で正確に測定し、行動の客観的指標や脳機能を神経生理学的手法で明らかにして、これらの関連を探求することが必要となる。

ヒトがいつ床に就き、いつ起床するかは、おおむね概日リズムに従っていることが考えられる。しかし、日常生活においては、社会的に要求されるスケジュールや活動に対する意欲などによる就床・起床時刻への影響は自覚されても、自己の睡眠習慣が概日リズムに支配されていることは自覚されない場合が多い。おそらく、概日リズムが就床・起床という行動へ伝達される際には、眠気の日内変動が大きな役割を果たしていると考えられる。

こうした意味で、1日の眠気の日内変動を客観的にとらえる方法が考えられている。超短時間睡眠・覚醒スケジュール法もこうした手法のひとつであり、短いサイクルで臥床睡眠許可時間と強制的覚醒時間を繰り返し、臥床時の睡眠許可時