

図3. 睡眠呼吸障害の重症度と眠気 (ESS) の関係

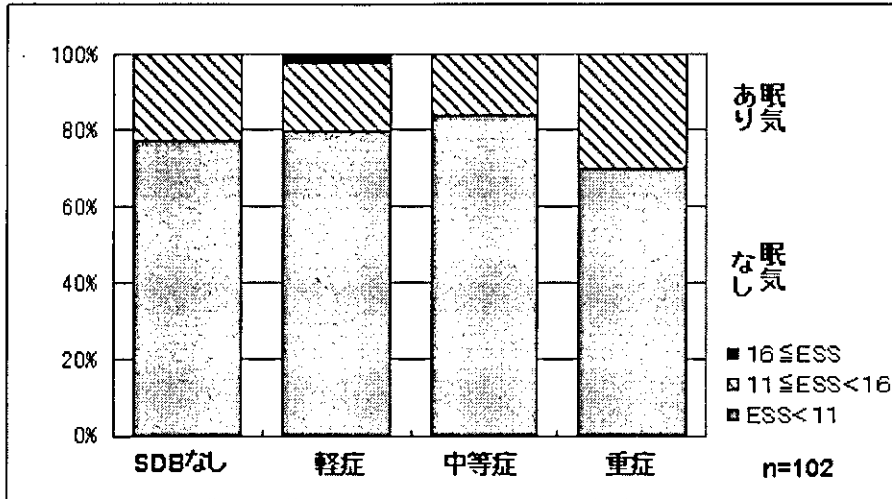


図4. 睡眠呼吸障害と BMI の関係(n=150)

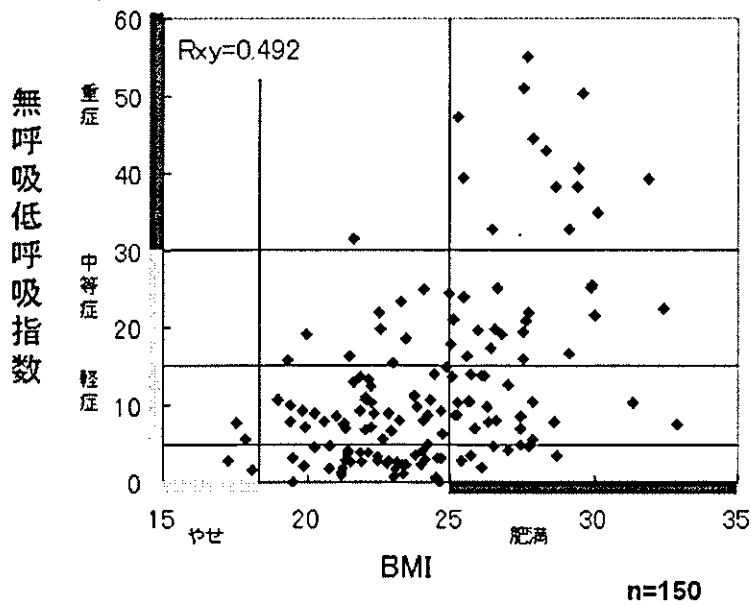
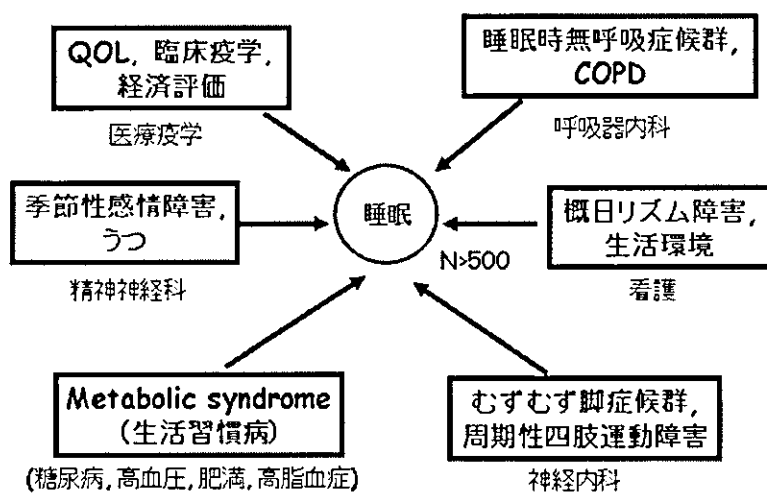


図4. Kyoto Sleep and Health Cohort Study (KSHS)

# 京都 睡眠と健康のコホート研究



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  
テーラーメイド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

本年度も引き続き、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、病因を探るということを最終目標として研究を遂行した。

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、具体的には、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 ( $\chi^2=17.3891$ ,  $p=0.006$ )。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。現在同時に光受容に関連し、レセプター異常による概日リズム障害が動物実験で報告されている PACAP に関しても検討を進めている。

## A. 研究目的

現在の睡眠覚醒リズム障害の診断は患者の主観的訴えにより情報を収集し、『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。この方法では客観的な数値などの評価基準がないため、臨床場面における確定診断を下すときに、支障をきたすことがある。

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が、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もあることや、これら指標による疾患の鑑別が、実際上ど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、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、PACAP、NPAS2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

### 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、hper2であった。hper2は、その2106（A→G）の変異によってアミノ酸置換

S662Gが生じ、その結果睡眠相前進症候群を引き起こすことが報告されている。上記の遺伝子多型により casein kinase I epsilon によるリン酸化を受けることができなくなることが、睡眠相の前進を引き起こす原因であると考えられている。こうした報告より、hper2は生体リズムの形成に重要な役割を演じる遺伝子のひとつであると考えられている。特に今回の検討では、casein kinase I epsilon によりリン酸化を受ける部位を含む exon17 内の遺伝子多型を検討した。

さらに見出された遺伝子多型とMEQの結果と比較することで、見出された遺伝子多型と朝型夜型の傾向とを比較した。

### 倫理面への配慮

本研究において得られた結果は、別に情報管理者を置くことで、実験実施者が、実験より得られた情報と個人を結びつけることができない体制をとっており、倫理面への配慮がなされている。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日文科科学省・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

### 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、3個のSNPsが見出されたが、アミノ酸置換を伴う遺伝子多型はひとつも見出されなかった。見出された遺伝子多型はどれも既知のものであり、新規には見出されなかった。健常人97名を対象に得たMEQ得点は47.6±7.85であっ

た。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がないと判断した。

上記の見出された遺伝子多型 3 種類 2087(A\_G) [NCBI dbSNP #rs2304669]、2114(G\_A) [NCBI dbSNP #rs2304670]、2117(G\_A) [NCBI dbSNP #rs2304671] に関して、97 名分の検体の遺伝子型を検討し、MEQ 得点との関連を  $\chi^2$  乗検定法にて検討した。検討の結果、2114(G\_A) [NCBI dbSNP #rs2304670] の allele A が夜型傾向と有意に関連していることが明らかとなった ( $\chi^2 = 17.3891$ ,  $p = 0.006$ )。他の二つの遺伝子多型に関しては特に関連は見出せなかった。

#### D. 考察

##### 朝型夜型傾向と、時計遺伝子の多型性

今回の検討では、hper2 遺伝子で認められた、遺伝子多型 2114(G\_A) [NCBI dbSNP #rs2304670] の allele A を持つ個人では、夜型の睡眠習慣を持つ傾向があることが示された。しかしこの遺伝子多型はアミノ酸置換を引き起こさず、hper2 タンパク質の機能に影響を与えることは考えにくい。このため今回、睡眠習慣と関連があると考えられた遺伝子多型は mRNA の転写効率や splicing、安定性などに何らかの影響を与え、hper2 タンパクの発現量に影響を与えるのではないかと推測された。

ただし、今回対象とした人数は 97 人であり、信頼性を高めるには、今後さらに多くの研究対象を用いて結果の確認を行う必要があると考えられる。また、今回報告した遺伝子多型の意味合いを検討するには、培養細胞を用いた遺伝子の強制発現などにより、mRNA の転写効率や安定性を測定するなどの実験が必要であると考えられる。

本プロジェクトの目標を達するためには、今後夜型の遺伝子傾向が睡眠相後退症候群のリスクになる可能性に関して今後検討する必要がある。この点に関しては、我々のこれまでの報告で、睡眠相後退症候群患者では光感受性に問題があるとの結果を得ており、光受容に関連し、レセプター異常による概日リズム障害が動物実験で報告されている PACAP についても検討を進めている。

#### E. 結論

本年度は睡眠覚醒リズムの位相に関連すると考えられる遺伝子である hper2 の多型性に関して検討した。2114(G\_A)

[NCBI dbSNP #rs2304670] の allele A が夜型傾向と有意に関連していることが明らかとなったが、メカニズムの説明は困難であり、更なる検討が必要である。また、検体数を増加して検討する必要もあると考えられた。

今後 hper2 のみならず、睡眠相後退症候群の発症に重要と考えられる、光入力経路に関連した遺伝子も検討して行く必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

文献

松尾雅博、尾関祐二、大川匡子、概日リズム睡眠障害および朝型・夜型の分子生物学. 分子精神医学, 5:32-39.2005

学会発表

第 11 回日本時間生物学会

平成 16 年 11 月 11 日 12 日 滋賀

#### 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

睡眠薬作用に対する生体リズム位相の影響に関する研究

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学部

研究要旨：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プライミング効果、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。

#### A. 研究目的

睡眠相後退症候群、非24時間睡眠覚醒症候群、時差症候群、交代勤務睡眠障害などの概日リズム睡眠障害の治療では、超短時間型の睡眠薬が投与されることが多いが、効果は限定的であり、注意力低下、ふらつきなどの副作用のみが強く出現することが多い。

近年、時間薬理学が注目されるようになり、同じ薬剤でも生体リズム位相によって、主作用や副作用出現の程度が変化することがわかってきた。これに基づいて、抗ガン剤や降圧剤をもっとも効果が

大きく、副作用の少ない生体リズム位相に投与する試みが行われ、よい結果を得ている。睡眠は生体リズムと密接な関係があるにもかかわらず、これまで睡眠薬の投与において生体リズム位相が考慮されることはなかった。

以上のような点をふまえて、睡眠薬の主作用、副作用が投与された生体リズム位相でどのように異なるかを明らかにするのが本研究の目的である。

#### B. 研究方法

対象は若年健常成人14名（平均年齢

21.6±2.4 歳、18-26 歳) 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・精神疾患がないことを確認した。被験者には実験セッションの2週間前より、喫煙・飲酒をやめさせ、睡眠日誌を記録させ、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(直腸音)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。

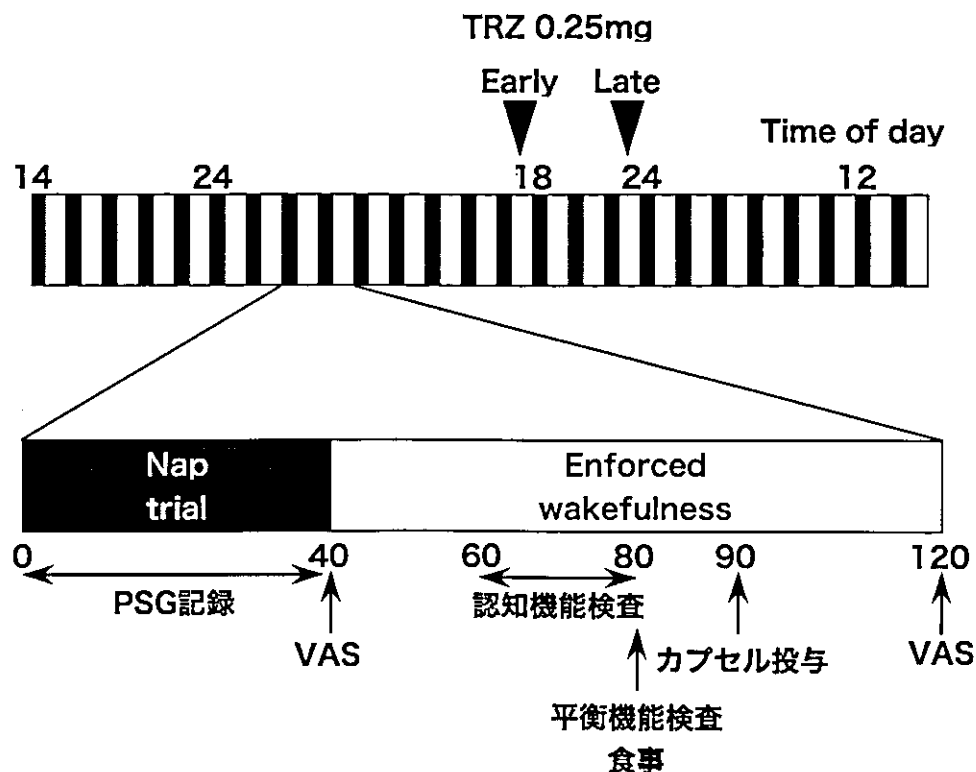
実験当日までに朝型夜型質問紙を記入させ朝型夜型得点を求めた。

実験スケジュールを図1に示した。被験者は実験第1日目の正午に国立精神・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装着後、14時より実験3日目16時まで50時間にわたり、40分睡眠80分覚醒のスケジュールを維持した。室温24±0.1℃、湿度50±1%とし、照度は寝室内1 lux 以下、居室150 lux とした。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、ノンカフェインのミネラルウォーターか麦茶を自由にとらせた。非利き手手首に装着した携帯型活動量記録装置により活動量を、深部体温・体表温(肩、手背、足背)を連続記録し、就床中は睡眠ポリグラフを記録した。主観的睡眠指標は起床時に、気分・眠気等の主観的指標は起床後と就床前にヴィジュアル・アナログ・スケール(VAS)を用いて測定した。

起床後20分より単純反応時間・プライミング効果などの認知機能検査を、起床後40分より平衡機能検査(Mannテスト、継ぎ足歩行)を行った。起床後50分(就床前30分)に毎回不透明なカプセルを服用させ、50回のうち1回だけTRZ 0.25mg をカプセルに入れた。ベースライン(BL)日として28時間記録後、被験者7名はTRZ 0.25 mg を2日目午後6時に、残りの7名は3日目午前0時に服用させた。被験者の割付は二重盲験無作為割付法を用いた。

主観的睡眠指標は、主観的入眠潜時(分)、主観的睡眠時間(分)、主観的睡



眠深度（4段階）について、被験者が感じたままに記入させた。ヴィジュアル・アナログ・スケールは目覚め、気分、活力、緊張、イライラ、楽しさ、意欲、時間のたつ速さ、頭のさえ、積極性、疲労、食欲の14項目について10cm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座位で行わせた。遂行能力の測定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が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がな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が意味のある単語か、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セットの刺激を提示し、後続刺激のうち36回が先行刺激と関連のある単語（有関連単語）、18回が先行刺激と関連はないが意味のある単語（無関連単語）、18回が意味のない単語（無意味単語）とした。

刺激の例を示す。先行刺激が「らいねん」で後続刺激が「きょねん」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。先行刺激が「しろ」で後続刺激が「ふとる」であったときは無関連単語であるが、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。先行刺激が「やわらかい」で後続刺激が「いやで」であったときは無意味単語であり、被験者は「意味がない」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。

平衡機能検査の定量化は以下の通りである。Mannテストではふらつきが少しでもみられるまでの秒数をストップウォッチで測定し、テスト終了までの30秒から差し引いた値をスコアとした。継ぎ足歩行では床に引かれた線に沿って20歩継ぎ足で歩かせ、少しでもふらつきがみられた歩数を20から差し引いた値をスコアとした。

睡眠ポリグラフは国際判定基準に基づいて30秒1エポックで睡眠段階を判定した。体温データはアーチファクトを除外したのち、ダブルコサイナー方を用いて被験者ごとにBL日の最低点位相を求めた。またそれぞれの睡眠・覚醒サイクルごとの120分間の平均を求めた。

体温の最低点位相に対して、6-12時間前にTRZを服用した者をEarly群（E群）、0-6時間前に服用した者をLate群（L群）とした。

TRZ服用後の16時間（TRZ日）とBL日の同時刻の諸指標を、E群 vs L群（概日リズムによる影響）、BL日 vs TRZ日（TRZの作用）について繰り返し分散分析で解析した。 $p < 0.05$ 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で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

### 1. 被験者の群分け

深部体温の最低点に対して6-12時間前にTRZを服用した者が6名（ $21.7 \pm 1.6$ 歳）、0-6時間前にTRZを服用した者が5名（ $21.4 \pm 3.4$ 歳）、0-6時間後にTRZを服用した者が1名（22歳）、6-12時間後にTRZを服用した者が2名（ $23.5 \pm 2.1$ 歳）であった。このうち、深部体温最低位相の6-12時間前にTRZを服用した者をE群、0-6時間前にTRZを服用した者をL群とした。



## 2. 朝型夜型得点

朝型夜型質問紙によって求めた朝型夜型得点は、E 群  $48.5 \pm 7.5$ 、L 群  $53.6 \pm 6.0$  で群間で有意差はみられなかった。

## 3. 深部体温位相

ダブルコサイナー法を用いて求めた BL 日の深部体温最低点出現時刻は E 群  $5:20 \pm 0:25$ 、L 群  $4:36 \pm 0:16$  で群間で差はみられなかった。

## 4. 主観的精神状態の変化

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 (次ページ) に示した。

X 軸は TRZ 服用から経過時間と、BL 日の同じ時刻からの経過時間を、Y 軸はそれぞれの主観的指標の変化を示し、バーは標準誤差を示している。E 群は白丸が BL 日、黒丸が TRZ 日、L 群は白四角が BL 日、黒四角が TRZ 日である。繰り返し分散分析によって BL 日と TRZ 日の間で有意な群内効果 (TRZ による影響) が得られた時点のアステリスク (\*) で、E 群と L 群の間に有意な群間効果 (投与時刻による影響) が得られた時点をシャープ (#) で、有意な交互作用が得られた時点をプラス (+) で表してある。

主観的な目覚めは TRZ 投与後 2.5-4.5 時間後に TRZ 日で有意に低下し、14.5-16.5 時間後に有意に上昇した。投与時刻による有意差は投与後 2.5-4.5 時間でみられた、これは主として BL 日の差を反映している。有意な交互作用は 14.5 時間後にみられ、E 群で目覚め感の改善が強かった。

主観的気分は TRZ 投与後 4.5 時間で TRZ 日で有意に低下した。有意な交互作用は投与後 0.5-2.5 時間にみられ、E 群で悪化の度合いが大きかった。

主観的活力は TRZ 投与後 4.5 時間で TRZ 日に有意に低下した。有意な交互作用は投与後 8.5 時間 (E 群の方が活力の増大が大きい) と 12.5 時間 (E 群で改善、L 群で悪化) でみられた。

楽しさは投与後 4.5 時間で TRZ 日に有意に低下した。

意欲は投与後 14.5 時間で有意に上昇

した。

時間のたつ速さは投与後 4.5 時間で有意な交互作用が認められ、E 群では加速し、L 群では減速した。

頭のさえは投与後 14.5 時間で TRZ 日で有意に改善した。同時に有意な交互作用が認められ、E 群では改善し、L 群ではわずかに低下した。

積極性は投与後 4.5 時間で TRZ 日に有意に低下した。

疲労は投与後 14.5 時間で TRZ 日で有意に強かった。

緊張、イライラ、食欲にはいずれの効果も認めなかった。

## 5. 単純反応時間の変化

単純反応時間の変化を図 3 に示した。各セッションごとの平均単純反応時間、最小反応時間、最大反応時間について示した。

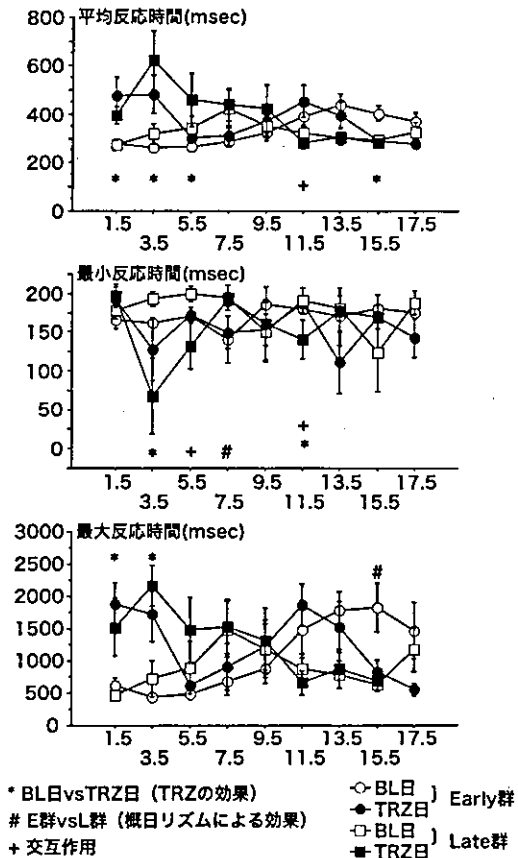
X 軸は TRZ 服用から経過時間と、BL 日の同じ時刻からの経過時間を、Y 軸は反応潜時 (msec) を、バーは標準誤差を示している。E 群は白丸が BL 日、黒丸が TRZ 日、L 群は白四角が BL 日、黒四角が TRZ 日である。繰り返し分散分析によって BL 日と TRZ 日の間で有意な群内効果 (TRZ による影響) が得られた時点のアステリスク (\*) で、E 群と L 群の間に有意な群間効果 (投与時刻による影響) が得られた時点をシャープ (#) で、有意な交互作用が得られた時点をプラス (+) で表してある。

平均反応時間は TRZ 服用後 1.5-5.5 時間は TRZ 日で有意に延長した。服用後 15.5 時間で TRZ 日で有意に短縮した。有意な交互作用は服用後 11.5 時間後に認められ、E 群で延長、L 群で短縮した。

最小反応時間は TRZ 服用後 3.5 時間、11.5 時間で TRZ 日に有意に短縮した。服用後 7.5 時間で L 群で E 群よりも有意に延長していた。有意な交互作用は服用後 5.5 時間 (E 群では変化なく、L 群で短縮)、11.5 時間 (E 群で延長、L 群で短縮) でみられた。

最大反応時間は TRZ 服用後 1.5-3.5 時間で TRZ 日に有意に延長した。服用後 15.5 時間では E 群で有意に長かった。





## 6. プライミング指標の変化

プライミング効果は有意な変化を示さなかった。

## 7. 体温指標の変化

体温指標は、運動、食事、入浴の影響を受け短時間に变化するが、コンスタントルーチンを用いてこうした影響を除外すると、直腸温は明け方が最低で、普段の入眠時刻の2-4時間前が最高となる概日リズムを示す。こうした深部体温の変化は体温中枢よりの指令により、末梢毛細血管の収縮・拡大により末梢皮膚からの放熱が減少・増加することにより行われている。すなわち、深部体温が上昇する際には末梢毛細血管は収縮し、末梢からの放熱が減少し、深部体温が上昇する際には末梢毛細血管が拡張し、末梢からの放熱が増加する。この変化は深部と末梢皮膚の温度差を算出することで観察できる。すなわち、温度差が大きいときは末梢において放熱が抑制されており、

温度差が小さいときは末梢の放熱が促進されている。睡眠と体温の関係では、深部体温が低下する際には、眠気が強く、深い睡眠が多く出現することが知られている。

携帯型体温測定記録装置を用いて測定した体温指標（直腸温、手背皮膚温、直腸と手背皮膚の温度差）を図4（次ページ）に示した。値はそれぞれの睡眠・覚醒周期120分間の平均である。X軸はTRZ服用から経過時間と、BL日の同じ時刻からの経過時間を、Y軸は体温（℃）を、バーは標準誤差を示している。E群は白丸がBL日、黒丸がTRZ日、L群は白四角がBL日、黒四角がTRZ日である。繰り返し分散分析によってBL日とTRZ日の間で有意な群内効果（TRZによる影響）が得られた時点をアスタリスク（\*）で、E群とL群の間に有意な群間効果（投与時刻による影響）が得られた時点をシャープ（#）で、有意な交互作用が得られた時点をプラス（+）で表してある。

体温指標では主として概日リズムの影響が見られた。直腸温ではTRZ服用後1-5（E群がL群より高い）、11-15時間（L群がE群より高い）で群間に有意差がみられた。有意な交互作用は服用5時間後、9時間後にみられ、いずれもE群で有意に上昇していた。

手背温は服用後1時間でL群がE群より有意に高かった。有意な交互作用は服用13時間後にみられ、E群では上昇したのに対し、L群では下降していた。

手背直腸温度差では、服用7時間後で、TRZ日に有意な低下がみられた。服用後1-3時間でL群がE群より有意に小さく、交互作用は7時間後にみられ、E群でのみ差が大きかった。

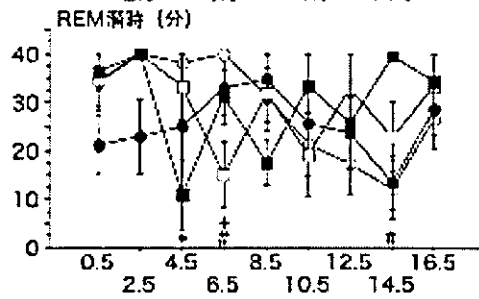
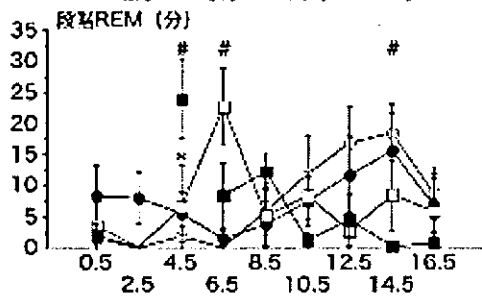
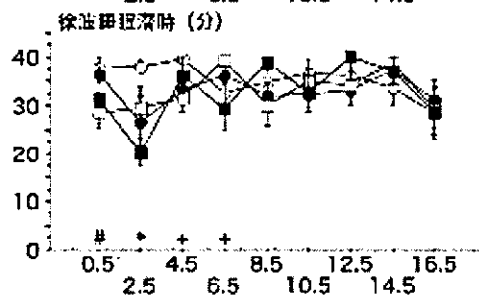
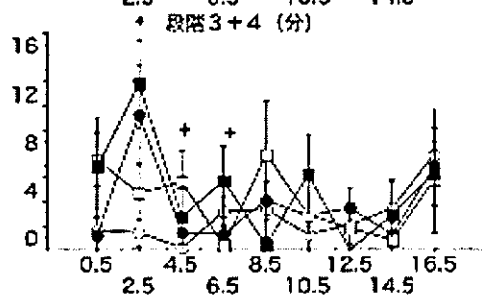
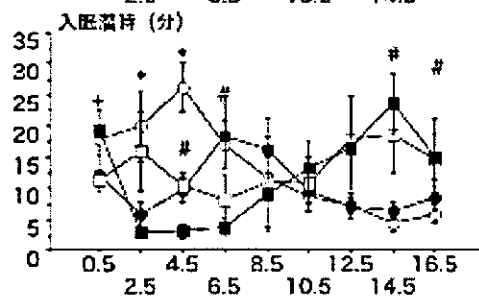
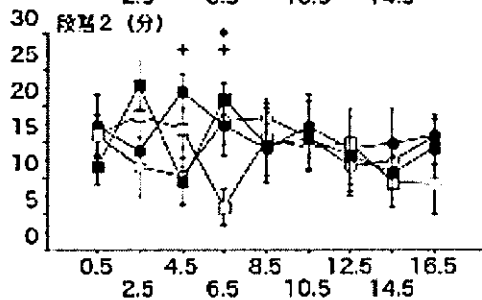
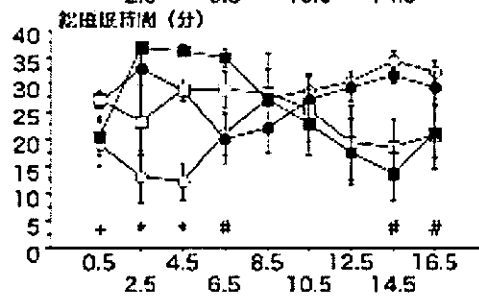
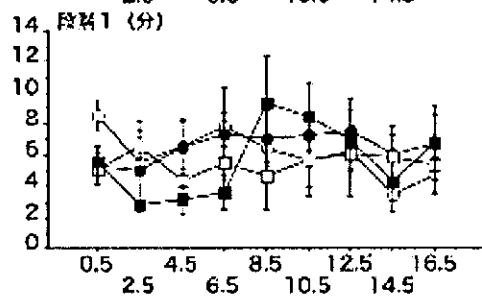
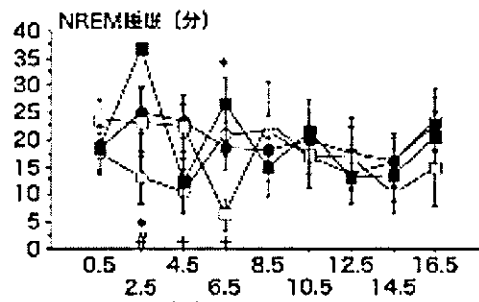
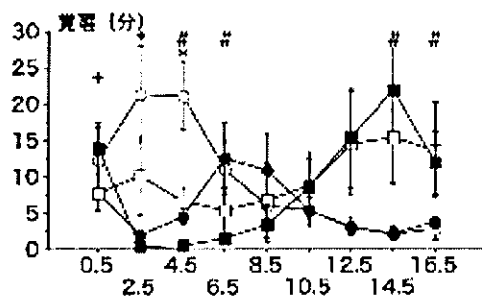
## 8. ふらつきの指標の変化

ふらつきの指標（Mannテスト、継ぎ足歩行）の変化について図5に示した。それぞれ値が大きいほどふらつきが強いことを示す。

X軸はTRZ服用から経過時間と、BL日の同じ時刻からの経過時間を、Y軸はふらつきのスコアを、バーは標準誤差を示している。







\* BLU vs TRZ日 (TRZの効果)  
 # E群 vs L群 (概日リズムによる効果)  
 + 交互作用

○ BLU } Early群  
 ● TRZ日 }  
 □ BLU } Late群  
 ■ TRZ日 }

#### D. 結果のまとめと考察

1) 客観的睡眠指標：TRZ 0.25mg は投与された生体リズム位相にかかわらず、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。概日リズムの影響は投与後約 12 時間経過してから出現するが多かったが、覚醒、REM 睡眠、NREM 睡眠、入眠潜時、徐波睡眠潜時、REM 潜時では服用直後や服用 8 時間以内にみられた。TRZ による逆方向の作用を示す交互作用は覚醒、段階 2、徐波睡眠、NREM 睡眠、総睡眠時間、入眠潜時、徐波睡眠潜時、REM 睡眠潜時でみられた。全体として催眠作用は L 群の方が持続した。

2) 主観的睡眠指標：TRZ による主観的睡眠指標の改善は短時間しかみられなかった。

3) 単純反応時間：平均反応時間、最大反応時間は服用後約 6 時間にわたり延長した。最小反応時間は逆に短縮したが、これは「お手つき」を表していると考えられる。

4) プライミング効果には変化無し。

5) ふらつきの指標：服用直後から 4 時間ふらつきが増加した。

6) 主観的心身の状態：ヴィジュアル・アナログ・スケールによる指標はそれぞれ異なる変化を示したが、覚醒度に関連する項目は服用後約 5 時間にわたり悪化した。

7) 体温の指標：体温の指標は主として概日リズムの影響を受けた、TRZ の影響はほとんど見られなかった。

健常被験者対し、異なる生体リズム位相で取りアゾラムを投与した場合、約 5 時間にわたって睡眠を改善させるが、その効果の強さは生体リズムにより影響を受け、異なることがわかった。特に早い時間帯に投与された場合睡眠薬の効果は急速に消失すると考えられた。また、睡眠指標の中には異なる生体リズム位相に投与したことにより逆向きの変化が現れる者があることも明らかとなった。概日リズム睡眠障害のうち、健常者が急激な睡眠覚醒スケジュールの変更を行うことによって起きる時差症候群、交代勤務睡眠障害の場合は今回の実験結果と同様の作用・副作用が出現すると考えられた。

この場合、内的な生体リズムを考慮せずに睡眠薬を服用しても十分な効果が得られないと考えられる。今回の実験では午後 6 時と午前 0 時投与のみであったが、今後午前 6 時、正午などの投与時刻を追加して同様の実験を行うことで、様々な生体リズム位相における睡眠薬の作用のデータを蓄積することが、こうした概日リズム睡眠障害の治療に役立つと思われる。

現在のところ原因不明の睡眠相後退症候群や非 24 時間睡眠覚醒症候群でトリアゾラムなどの超短時間型睡眠薬が全く治療効果を示さないことについては今回の実験ではシミュレートできなかった。この原因として、1) こうした患者の睡眠制御は、健常者の睡眠制御とは異なっているため、2) 今回の実験で行ったよりも睡眠薬服用時刻が生体リズム位相に

対して前進あるいは後退しているため、  
などが考えられる。さらに投与時刻を前  
進あるいは後退させて同様の実験を行う  
と共に、今後患者で同様の実験を行う必  
要がある。

#### E. 結論

超短時間型睡眠薬の作用は異なる生体  
リズム位相に投与することにより変化する。  
特に通常の入眠時刻よりも早く投与  
した場合、効果の持続が短くなる。時差  
症候群、交代勤務睡眠障害ではこの点を  
考慮して睡眠薬を服用する必要がある。

#### F. 健康危険情報

特になし



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Friess E, Tagaya H, Grethe C, Trachsel L, Holsboer F. 2004. Acute cortisol administration promotes sleep intensity in man. *Neuropsychopharmacology* 29(3): 598-604.
- Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K. 2004. 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.
- Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K. 2004. Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 2(s1): S5-S6.
- Aritake S, Uchiyama M, Tagaya H, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki A, Tan X, Shibui K, Kamei Y, Okubo Y, Takahashi K. 2004. Time estimation during nocturnal sleep in human subjects. *Neuroscience Research* 49(4): 387-393.
- Mochizuki-Kawai H, Kawamura M, Hasegawa Y, Mochizuki S, Oeda R, Yamanaka K, Tagaya H. 2004. Deficits in long-term retention of learned motor skills in patients with cortical or subcortical degeneration. *Neuropsychologia* 42(13): 1858-1863.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 薬によらない不眠治療. *Clinical Neuroscience* 22(1): 80-82.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 時間生物学からみたうつ病. *Clinical Neuroscience* 22(2): 158-160.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 不眠症薬物療法の新しい展開. *臨床精神薬理* 7(2): 173-181.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 概日リズム睡眠障害の病態・治療. *最新医学* 59(3): 441-445.
- 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子. 2004. 高齢者ケアのガイドライン 19 不眠. *Gerontology New Horizon* 16(2): 158-163.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 見逃したくない睡眠障害. *Medical Tribune* 第2部 (2004年4月1日): 37.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 不眠症と心身の訴え. *Progress in Medicine* 24(4): 951-956.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 疾患 summary・不眠. *スズケンファーマ* 7(3): 6.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 疾患レビュー／不眠. *スズケンメディカル* 7(3): 4-6.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 不眠症の認知行動療法と薬物療法. *Current Therapy* 22(7): 49-51.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 見逃したくない睡眠障害—原因の検索と睡眠障害の鑑別が必要. *埼玉県精神科病院協会誌* 23: 61-63.

- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 24 時間社会の影響. 精神科 5(2): 122-126.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 不眠症. すこやかな眠りを導くための看護実践ハンドブック. 尾崎章子 and 内山真. 東京, 社会保険研究所: 87-92.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 睡眠相後退症候群. 睡眠障害. 樋口輝彦. 東京, 日本評論社: 162-173.
- 有竹清夏, 田ヶ谷浩邦. 2004. 不眠. 臨床研修実践マニュアル. 奈良信雄. 東京, 南江堂: 406-408.
- 内山真, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一. 2004. 睡眠薬. 治療薬イラストレイテッド. 山田信博. 東京, 洋土社: 179-182.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2005. 不眠症. In: 野村総一郎, 高橋祥友, 川上健一, eds. 健康管理室で役立つところの医学. 東京, 南江堂: 45-50.
- Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K. 2004. Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students: A community study. *Journal of Sleep Research* 13(Suppl. 1):702.
- Tagaya H, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L. 2004. Subjective sleep duration under high and low sleep pressure conditions. *Journal of Sleep Research* 13(Suppl. 1):703.
- Uchiyama M, Kamei Y, Hayakawa T, Shibui K, Tagaya H, Takahashi K. 2004. Abnormal circadian organization in delayed sleep phase syndrome and non-24-h sleep-wake syndrome. *Journal of Sleep Research* 13(Suppl. 1):742.
- Tan X, 渋井佳代, 尾崎章子, 鈴木博之, 李嵐, 有竹清夏, 栗山健一, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 概日リズムと睡眠との位相関係. *時間生物学* 10(2): 151.
- 栗山健一, 内山真, 鈴木博之, 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子, 有竹清夏, 渋井佳代, 亀井雄一. 2004. 時間知覚の概日変動. *時間生物学* 10(2): 152.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 概日リズム睡眠障害と光療法. *時間生物学* 10(2): 91.
- 有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 譚新, 李嵐, 渋井佳代, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 昼夜逆転させた昼間睡眠中における時間認知. *時間生物学* 10(2): 153.
- 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 睡眠前半後半の定量的脳波活動と手続き記憶の向上. *時間生物学* 10(2): 152.
- 田ヶ谷浩邦. 2005. 原発性不眠症の認知機能障害の解明とその治療への応用. 公益信託加藤記念難病研究助成基金平成15年度助成研究報告第17巻. 東京, 公益信託加藤記念難病研究助成基金: 27-38.
- 田ヶ谷浩邦, 浅野弘毅, 黒木宣夫, 奥村

- 幸夫, 塚崎直樹, 平田豊明. 日本精神神経学会リハビリテーション問題委員会ハンセン病に関する小委員会報告書ハンセン病療養所入所者の精神保健に関する調査. 精神神経学雑誌(0033-2658) 2005;107(2):197-205.
2. 学会発表
- 亀井雄一, 早川達郎, 渋井佳代, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 非 24 時間睡眠覚醒症候群に対するメラトニン治療の有効性. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
- 栗山健一, 内山真, 鈴木博之, 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子, 有竹清夏, 渋井佳代, 亀井雄一. 2004. 時間知覚の概日変動. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐. 2004. 異なる睡眠圧による主観的睡眠時間への影響. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真, 大井田隆, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐, 高橋清久. 2004. 高校生の短い睡眠時間に関与する要因—千葉市、四街道市におけるコミュニティー研究—. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
- 藤井猛, 亀井雄一, 宇佐見政英, 齋藤万比古, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 家庭内暴力、集団不適応をおこした学童期発症のナルコレプシーの一例. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
- 尾崎章子, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 鈴木博之, 栗山健一, 有竹清夏, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 100 歳以上の高齢者における睡眠と心身の健康、生活習慣、生活環境. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
- 有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 譚新, 李嵐, 渋井佳代, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 松浦雅人, 内山真. 2004. 昼間睡眠中の時間認知. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
- 李嵐, 尾崎章子, 渋井佳代, 関口夏奈子, 譚新, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 睡眠不足、日中の眠気と心身不調との関連—全国一般成人における疫学的検討—. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
- 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 睡眠後の手続き記憶向上と睡眠脳波の関係. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
- 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 尾崎章子, 李嵐, 渋井佳代, 栗山健一, 松浦雅人, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 暗条件下のメラトニン分泌リズムと睡眠習慣の関係. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
- Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y,

- Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K. 2004. Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students: A community study. 2004 European Sleep Research Society, Prague, 2004. 10. 5-9.
- Tagaya H, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L. 2004. Subjective sleep duration under high and low sleep pressure conditions. 2004 European Sleep Research Society, Prague, 2004. 10. 5-9.
- Uchiyama M, Kamei Y, Hayakawa T, Shibui K, Tagaya H, Takahashi K. 2004. Abnormal circadian organization in delayed sleep phase syndrome and non-24-h sleep-wake syndrome. 2004 European Sleep Research Society, Prague, 2004. 10. 5-9.
- Tan X, 渋井佳代, 尾崎章子, 鈴木博之, 李嵐, 有竹清夏, 栗山健一, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 概日リズムと睡眠との位相関係. 第 11 回日本時間生物学会, 大津, 2004. 11. 11-12.
- 栗山健一, 内山真, 鈴木博之, 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子, 有竹清夏, 渋井佳代, 亀井雄一. 2004. 時間知覚の概日変動. 第 11 回日本時間生物学会, 大津, 2004. 11. 11-12.
- 田ヶ谷浩邦. 2004. 概日リズム睡眠障害と光療法. 第 11 回日本時間生物学会シンポジウム, 大津, 2004. 11. 11.
- 有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 譚新, 李嵐, 渋井佳代, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 昼夜逆転させた昼間睡眠中における時間認知. 第 11 回日本時間生物学会, 大津, 2004. 11. 11-12.
- 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 睡眠前半後半の定量的脳波活動と手続き記憶の向上. 第 11 回日本時間生物学会, 大津, 2004. 11. 11-12.
- 内山真, 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子, 渋井佳代, 譚新, 李嵐, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏. 2004. 長時間睡眠者の臨床的検討と治療. 平成 16 年度精神疾患関連班研究成果報告会 「睡眠障害の診断・治療ガイドラインを用いた臨床的実証研究」, 東京, 2004. 12. 15.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし