

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17年度 総括・分担研究報告書

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分子脳科学

尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学研究科精神医学

海老沢 尚 東京大学大学院医学系研究科睡眠障害学

三島和夫 秋田大学医学部精神科学教室

角谷 寛 京都大学大学院先端領域融合医学

尾関祐二 滋賀医科大学精神医学講座

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精神科

平成18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  
テラーメイド治療法開発に関する基盤的研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

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分子脳科学  
尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学研究科精神医学  
海老沢 尚 東京大学大学院医学系研究科睡眠障害学  
三島和夫 秋田大学医学部精神科学教室  
角谷 寛 京都大学大学院先端領域融合医学  
尾関祐二 滋賀医科大学精神医学講座  
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精神科

平成18年3月

## 目 次

### I. 平成17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17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 6  
国立精神・神経センター 内山 真
- 2) 睡眠覚醒障害解明のための時計遺伝子分子機構解明 12  
神戸大学大学院医学系研究科分子脳科学 岡村 均
- 3) 生体リズム異常に関与する精神障害の分子遺伝学研究 19  
名古屋大学大学院医学研究科精神医学 尾崎 紀夫
- 4) ヒト生物時計の構造解析、多施設研究リーダー 23  
東京大学大学院医学系研究科睡眠障害学 海老沢 尚
- 5) ヒトの朝方夜型指向性に関する分子遺伝学的研究 28  
秋田大学医学部精神科学教室 三島 和夫
- 6) ヒト睡眠・覚醒リズム障害の疫学的研究 34  
京都大学大学院先端領域融合医学 角谷 寛
- 7) 睡眠・覚醒リズム障害の生体リズムの検討 40  
滋賀医科大学精神医学講座 尾関 祐二
- 8) 生体リズム特性と断眠時認知機能変化 43  
国立精神・神経センター精神保健研究所 田ヶ谷 浩邦
- 9) 生体リズム異常の生理学的背景 51  
国立精神・神経センター国府台病院精神科 亀井 雄一

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# I. 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。

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結果から、生体リズムに関する基盤的知見が整理されてきた。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

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. 睡眠覚醒リズム障害の病態解明 (国立精神・神経センター 内山 真)

連続 57 例の検討により、非 24 時間睡眠・覚醒症候群臨床的特徴、睡眠の特徴、精神疾患との関係について検討した。発症年齢は 10 代が 63%と最も多く、次いで 20 代が 23%と多かった。57 例中 56 例 (98%) において規則的に学校や仕事に行けないために社会的機能の破綻を経験していた。26%が、非 24 時間睡眠覚醒症候群発症前に睡眠相後退症候群に罹患していたことが明らかとなった。28%において、非 24 時間睡眠覚醒症候群発症前に精神疾患を有していた。本症候群発症前に精神疾患を認めなかった 41 例中 14 例 (34%) に、本症候群発症後に精神疾患の発症を認め、すべて大うつ病であった。

### 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)

ストレスに伴う副腎皮質ステロイドの分泌は、視床下部-下垂体系による内分泌制御であることが確立されているが、昼夜変動については解明が遅れていた。我々は、光がリズムセンターである視交叉上核を介して副腎皮質の遺伝子転写を変化させ、副腎皮質ステロイドの分泌を増加させる神経機構の存在が明らかにした。この研究により、視交叉上核で生起



されたサーカディアンリズムの神経活動が、交感神経系を介し副腎ホルモンリズムに変換され、全身臓器の時計を調律することが明らかとなった。さらに、臨床上では、うつ病や睡眠障害時に効果的な高照度光療法の効果が副腎皮質ホルモンの急激な増大によることが示唆された。

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 (名古屋大学 尾崎紀夫)

生体リズムの異常が双極性障害および大うつ病性障害の病態と関連するとの考えが示されている。*Fragile X mental retardation-1 (FMR1)* と Anterior pharynx defective 1 homolog B (APH-1B), Circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK), Glycogen synthase kinase 3- $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), 5-HT1A, 1B (HTR1A, 1B) はともに生体リズムにおいて重要な役割を果たしていることが示唆されており、双極性障害や大うつ病性障害のゲノム解析の候補遺伝子として妥当と考えられる。a) FMR1, APH-1B, CLOCK, GSK3 $\beta$  と双極性障害との関連解析 b) HTR1A, 1B とうつ病の早朝覚醒ならびに日内気分変動との関連解析を行った。その結果、APH-1B 上の SNP と双極性障害との関連、HTR1B と早朝覚醒と大うつ病性障害の気分日内変動との marginally significant な関連が認められた。

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)

Period2 (Per2) 遺伝子の全エクソンを対象に遺伝子多型解析を進め、非 24 時間睡眠覚醒症候群のうち 1 例のみが保有し、睡眠相後退症候群や健常対象者には認められない遺伝子変異を見つけた。また、

既に Casein kinase 1epsilon (CK1 $\epsilon$ ) 遺伝子から見出した概日リズム睡眠障害発症の抑制因子である S408N 多型を導入したモデルマウスを作成するため、targeting vector を作成した。

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)

朝型夜型指向性に及ぼす遺伝的要因および環境的要因の関与を検討する目的で、1814 名の住民を対象として、Horne-Ostoberg スコア表, Pittsburg Sleep Quality Index, CES-D スケール (Center for Epidemiological Studies Depression Scale) を用いて朝型夜型指向性, 睡眠状態, 気分に関する質問紙調査を行った。その結果, 入眠及び覚醒時刻に共通して強い影響を及ぼす要因として本人の日周指向性が抽出された。またそのほか, 入眠時刻には本人の不眠傾向 (強) と配偶者の入眠時刻 (弱) が, 覚醒時刻には本人の性別 (弱) と配偶者の覚醒時刻 (弱) が影響していた。年齢, 交代勤務の有無, 同居年数, 寝室の共有, 食事共有回数, 配偶者の日周指向性は影響因子として抽出されなかった。夜型指向性の強いものは, 総睡眠時間が短く, 入眠困難があり, 高い睡眠障害スコアを示した。同時に日中の眠気が強く, 抑うつ傾向を示した。

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)

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生活習慣病と関係してい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）

PACAP は光刺激のリズム中枢への影響に関連する遺伝子のひとつである。PACAP の遺伝子多型と健常人の睡眠習慣の関連を検討した。朝型夜型の測定は、その指標として頻りに用いられる、Horne-Osberg の朝型夜型尺度 (MEQ) を用い、睡眠習慣と PACAP 遺伝子多型との関連を 3 つの遺伝子多型部位に焦点を当てて検討した。健常人 97 名を対象に、PACAP 遺伝子の検索を行った。rs8192594、rs11540551 では塩基に変異は認められなかったが、rs2856966 では A/A が 42 名、A/G が 4 名、G/G が 1 名認められた。しかし、各アレルと朝型・非朝型の関連を調べたところ、カイ二乗値が 0.94、フィッシャーの直接確率 P 値が 0.43 であり、今回調べた範囲では PACAP 遺伝子が健康成人の朝型夜型傾向に与える影響は認められなかった。

## 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）

交代勤務、変形労働時間勤務における客観的遂行能力、主観的覚醒度に対して概日リズム位相と睡眠負債がどのように影響を及ぼすかを明らかにするため、12 名の健常被験者でコンスタントルーチンを用いて実験を行った。客観的遂行能力（単純反応時間）は断眠開始後 14 時間から低下し、メラトニン分泌開始時刻（DLMO）その後 2 時間（体内時計の示す夜）が最長で、DLMO 後 12-16 時間（体内時計の示す日中）が最短となる概日リズムを持っていた。その他の身体・精神機能は、主に断眠・睡眠不足によって影響

を受けるもの、主に生体リズムによって影響を受けるもの、両者の影響を受けるものがあり、シフトワーク中、特に深夜勤務中には日常の生活におけるこれらの機能の調和がとれなくなり、心身の不調や、ミス・事故を誘発しやすいことが示された。

## 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）

概日リズム睡眠障害の治療法としては、時間生物学的治療法が有効であるとする報告がなされているが、多数例に対する報告はなされておらず、どの時間生物学的治療法を用いるべきかの指針も出ていない。今年度は、非 24 時間睡眠覚醒症候群の連続例に対して時間生物学的治療法を、治療プロトコルを定めて施行し、その有効性と治療反応性に与える因子について検討した。その結果、高照度光療法は 6 割以上の非 24 時間睡眠覚醒症候群に有効であったが、メラトニンが有効であった症例は約 3 割にとどまった。Benzodiazepine 系睡眠薬は、治療効果に影響を与えていなかった。時間生物学的治療法の治療反応性に与える因子は見いだせなかった。

## C. 今後の展望

ヒト睡眠・覚醒リズム障害の生物学的成因として、時計遺伝子の規定する時間特性が大きな役割を果たしていることが、分子生物学的研究、および生理学的研究、臨床多数例検討を通じて明らかになった。今後、こうした内因性の特性に応じた時間生物学的介入法の開発を進める必要がある。

## II. 分担研究報告書



厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)  
 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

研究分担者 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 部長

[研究要旨]

本研究においては、連続 57 例の検討により、非 24 時間睡眠・覚醒症候群臨床的特徴、睡眠の特徴、精神疾患との関係について検討した。発症年齢は 10 代が 63%と最も多く、次いで 20 代が 23%と多かった。57 例中 56 例 (98%) において定期的に学校や仕事に行けないために社会的機能の破綻を経験していた。26%が、非 24 時間睡眠覚醒症候群発症前に睡眠相後退症候群に罹患していたことが明らかとなった。28%において、非 24 時間睡眠覚醒症候群発症前に精神疾患を有していた。本症候群発症前に精神疾患を認めなかった 41 例中 14 例 (34%) に、本症候群発症後に精神疾患の発症を認め、すべて大うつ病であった。

A. 研究目的

非 24 時間睡眠・覚醒症候群は、概日リズム睡眠障害の中でも、最も難治でその治療法の開発が待たれている。この症候群は全盲の患者についての研究報告は多いが、視覚障害のない非 24 時間睡眠覚醒症候群に関しては、多数例について検討した報告は見当たらない。病因については全盲が強い発症要因となることは疑いの余地がないが、視覚障害のない本症候群の場合においては発症のメカニズムについては明らかにされていない。本研究の目的は、視覚障害のない本症候群の多数例について、その臨床的特徴を詳細に検討することである。

B. 研究方法

対象は非 24 時間睡眠覚醒症候群と診断された 57 連続例である。睡眠・覚醒リズムに問題を有している人々を、メディア、近隣の一般診療科医師および精神科医師を通じて対象者を集めた。睡眠日誌と質問紙を返送し、国立精神・神経センター国府台病院の睡眠外来に受診することを勧めた。1991 年から 2001 年の間に 392 名が 1990 年の睡眠障害国際分類に基づいて概日リズム睡眠障害と診断された。本研究のプロトコルは、国立精神・神経センターの倫理委員会の承認を受けるとともに、各対象者に本研究の手順と可能性のある危険性を詳細に説明した後、インフォームドコンセントを得た。

非 24 時間睡眠覚醒症候群の診断は 1990 年の睡眠障害国際分類の非 24 時間睡眠覚醒症候群の基準に従って行った。概日リズム睡眠障害と診断された 392 例のうち、57 例が非 24 時間睡眠覚醒症候群と診断された。これら非 24 時間睡眠覚醒症候群について DSM-III-R の半構造的な精神医学的面接および社会的機能の評価を施行した。初診時から開始した 2 週間のアクチグラフによる観察を行った。

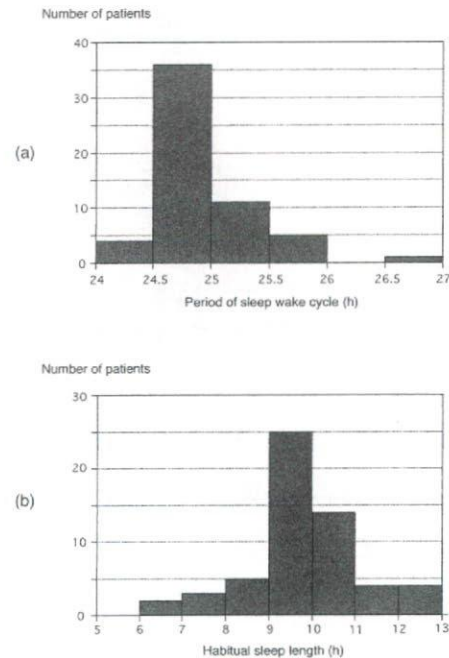
### C. 研究成果

性差については、男性 41 例 (72%)、女性 16 例 (28%) と男性優位であった。受診時の平均年齢は男性  $26.3 \pm 9.2$  歳、女性  $25.8 \pm 6.9$  歳であり、有意差は認めなかった。発症年齢は、平均  $20.2 \pm 7.0$  歳で、男性  $20.8 \pm 7.6$  歳、女性  $18.8 \pm 5.1$  歳であり男女間で有意差はなかった。発症年齢を年代別で見ると、10 代の発症が 63% と大多数を占めており、20 代が 23%、30 代が 11%、40 代が 3% であった。発症前に精神疾患を有していた症例が 16 例 (28%) に認められ、睡眠相後退症候群が先行していた症例が 15 例 (26%) に認められた。休学、退学、休職、あるいは退職のような社会的機能の破綻が 98% の症例で認められた。

10 日間の連続したアクチグラフのデータから得られた睡眠覚醒周期は、すべての症例において 24 時間よりも長かった。睡眠覚醒周期の平均は  $24.9 \pm 0.4$  時間であった (図 1a)。習慣的睡眠時間については、平均は  $9.3 \pm 1.3$  時間であった (図 1b)。睡眠覚醒周期と習慣的睡眠時間との間には関係は認められなかった。また、睡眠覚醒

周期および習慣的睡眠時間ともに性差による影響は認められなかった。

図 1



本症候群発症前に精神疾患を有していた症例が 16 例 (28%) に認められた。精神疾患の内訳については、適応障害 6 例、大うつ病 3 例、統合失調症 2 例、強迫性障害 2 例、社会恐怖 1 例、全般性不安障害 1 例、および精神発達遅滞 1 例であった。16 例中 15 例 (93.7%) において、これらの精神疾患のために社会的な引きこもりが認められた。

本症候群発症前の精神疾患については前述したとおりであるが、発症前に精神疾患を認めなかった 41 例中 14 例 (34%) に、本症候群発症後に精神疾患の発症を認め、すべて大うつ病であった。大うつ病を発症した症例の平均発症年齢は  $23.6 \pm 2.4$  歳であり、大うつ病を発症しなかった症例の平



均発症年齢  $19.2 \pm 1.0$  歳よりも有意に高かった。この内の5症例については、睡眠が昼夜逆転している時期にうつ状態が悪化し、夜間に睡眠がとれている時期に軽快していた。典型的な症例を以下に提示する。

#### D. 考察

本研究から、視覚障害のない非24時間睡眠覚醒症候群の発症年齢は、10代および20代が主体であると考えられた。本研究において、対象者の26%が、非24時間睡眠覚醒症候群発症前に睡眠相後退症候群に罹患していたことが明らかとなった。我々は以前、非24時間睡眠覚醒症候群において、睡眠と内因性の概日リズムとのずれが生じ、これにより光に対する位相反応曲線の後退部分が強く光に照らされる可能性が高くなると報告した。従って、全盲の非24時間睡眠覚醒症候群の概日周期と比較して、本研究における視覚障害のない非24時間睡眠覚醒症候群の概日周期が長いことは、光によって引き起こされた概日周期の延長の結果である可能性が高い。

本研究の対象者のうち28%において、非24時間睡眠覚醒症候群発症前に精神疾患を有していた。これは精神疾患による引きこもりが非24時間睡眠覚醒症候群の病因の一つであることを示唆している。本症候群発症前に精神疾患を認めなかった41例中14例(34%)に、本症候群発症後に精神疾患の発症を認め、すべて大うつ病であった。この内の5症例については、睡眠が昼夜逆転している時期にうつ状態が悪化し、夜間に睡眠がとれている時期に軽快していた。このことは、季節性感情障害に関して述べられているよ

うに、太陽光への暴露の減少がうつ病の原因である可能性を示唆するものである。うつ病では、睡眠の位相に比べて概日リズムの位相が前進しているとの報告や健常被験者における睡眠位相の急激な後退がうつ状態を引き起こすことを示唆する報告もある。我々の以前に行った研究においても概日リズムのペースメーカーに比べて睡眠の位相が後退している所見を得ている。

#### E. 結論：

本研究は、連続57例の視覚障害のない非24時間睡眠覚醒症候群について、臨床的に検討し、性別、年齢、発症年齢、あるいは他の睡眠障害や精神疾患との関連などの基本的な臨床医学的事項については明らかにした

#### F. 健康危険情報 特に無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hayakawa T, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Tagaya H, Asada T, Okawa M, Urata J, Takahashi K: Clinical Analyses of Sighted Patients with Non-24-Hour Sleep-Wake Syndrome, A Study of 57 Consecutively Diagnosed Cases. SLEEP vol. 28 no. 8, 945-952, 2005.
2. Suzuki K, Ohida T, Kaneita Y, Yokoyama E, Uchiyama M: Daytime sleepiness, sleep habits and occupational accidents among hospital nurses, Journal of Advanced Nursing. Vol. 52 no. 4, 445-453, 2005.
3. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M: Sleep-medication for symptomatic insomnia in the general population of Japan, Sleep and Biological Rhythms vol. 3, 2005.
4. Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Shibui K, Tan X,



- Li L, Kamei Y, Takahashi K: Diurnal fluctuation of time perception under 30-h sustained wakefulness, *Neuroscience Research* vol. 53 123-128, 2005.
5. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Yagi Y, Kaneko A, Tsutsui T, Akashiba T: Excessive daytime sleepiness among Japanese General population, *J Epidemiol* vol. 15, 1-8, 2005.
  6. Hiroki M, Uema T, Kajimura N, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H: Cerebral White Matter Blood Flow Is Constant During Human Non-Rapid Eye Movement Sleep: A Positron Emission Tomographic Study, *J Appl Physiol* vol. 98 1846-1854, 2005.
  7. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Fujita T: The Relationship Between Depression and Sleep Disturbances: A Japanese Nationwide General Population Survey, *J Clin Psychiatry* vol. 67 No. 2, 196-203, 2006.
  8. Mochizuki-Kawai H, Mochizuki S, Midorikawa A, Yamanaka K, Tagaya H, Kawamura M.: Disappearance of memory fragments in patients with Alzheimer's disease: Evidence from a longitudinal study of visual priming. *Neuropsychologia*. 2005.
  9. Asai T, Kaneita Y, Uchiyama M, S Takemura, Asai, S Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki, K Ibuka E, Kaneko A, Tsutsui, T Ohida T: Epidemiological study of the relationship between sleep disturbances and somatic and psychological complaints among the Japanese general population. *Sleep and Biological Rhythms* 4: 55-62, 2006.
  10. 早川達郎, 田ヶ谷浩邦, 内山真, 朝田隆. 2005. レム睡眠行動障害および睡眠時無呼吸症候群を合併した痴呆症の1例. *Geriatric Medicine* 43(4):664-671.
  11. 内山真: ナルコレプシー. *月刊臨牀と研究* 182: 41-44, 2005.
  12. 内山真: 睡眠障害の診断・治療ガイドライン. *成人病と生活習慣病* 35: 1284-1287, 2005.
  13. 内山真: 高齢期の睡眠. 高齢期をいかに生活するかー健康長寿をめざしてー: 43-51, 2005.
  14. 内山真: 睡眠薬に関する臨床治験の現状と課題. *臨床精神薬理* 9: 41-48, 2005.
  15. 内山真: 睡眠障害の臨床. *精神神経学雑誌* 107: 625-631, 2005.
  16. 内山真: 時間生物学 (1). *臨床脳波* 47: 584-591, 2005.
  17. 内山真: 時間生物学 (2). *臨床脳波* 47: 654-660, 2005.
  18. 内山真: 概日リズム睡眠障害. *週刊医学のあゆみ* 215: 163-167, 2005.
  19. 内山真: 睡眠時随伴症 (パラソムニア). *精神科治療学* 第20巻増刊号: 224-225, 2005.
  20. 内山真: 不随意運動や異常感覚による睡眠障害. *精神科治療学* 第20巻増刊号: 226-227, 2005.
  21. 内山真: 睡眠障害の最新薬物治療. *MEDICAMENT NEWS*: 7-8, 2005.
  22. 内山真: 睡眠は追い求めると逃げていく～睡眠の多様性のメカニズムからみた不眠対策～. *Astellas Square* 2: 18-19, 2006.
  23. 内山真: 睡眠薬, 鎮静薬, 抗不安薬. *新薬展望* 42: 280-285, 2006.
  24. 内山真: 睡眠障害の診断・治療ガイドライン. *精神科臨床ニューアプローチ* 8 睡眠障害・物質関連障害: 144-150, 2006.
  25. 内山真: 新しい睡眠障害診療ー生活習慣病とのかかわりを含めてー. *Medical Tribune* 4: 73-74, 2006.
  26. 内山真: 概日リズムと交代勤務者の睡眠と健康. *神経内科* 64: 255-261, 2006.
  27. 内山真: ナルコレプシー研究の現状. *実験医学* 24: 415-419, 2006.
  28. 亀井雄一, 内山真: 五感の生理, 病理と臨床⑤光療法. *週刊医学のあゆみ* 214: 227-231, 2005.
  29. 赤柴恒久, 井上雄一, 土井由利子, 内山真: 睡眠障害の予防と治療. *HUMAN SCIENCE* 16: 4-13, 2005.
  30. 三村将, 早川達郎, 田ヶ谷浩邦, 内山真: レム睡眠行動障害および睡眠時無呼吸症候群を合併した痴呆症の1 (例第7回痴呆を語る会). *Geriatric Medicine* 43: 664-671, 2005.
  31. 内山真: はじめに. ローテーターのための睡眠医学ー特に各種身体疾患に伴う睡眠障害についてー. *アステラス製薬株*, 大阪. 巻頭言, 2005.
  32. 内山真: 第1部 各診療科にまたがる睡眠



- に関する問題 1-1. 高齢者の睡眠障害. ローテーターのための睡眠医学—特に各種身体疾患に伴う睡眠障害について—. アステラス製薬㈱, 大阪. pp1-8, 2005.
33. 内山真: 第3部 睡眠障害と治療の基本 A: 睡眠障害. A-2. 睡眠障害の疫学的調査. ローテーターのための睡眠医学—特に各種身体疾患に伴う睡眠障害について—. アステラス製薬㈱, 大阪. pp190-194, 2005.
  34. 田ヶ谷浩邦: 第3部 睡眠障害と治療の基本 A: 睡眠障害. A-3. 睡眠障害の分類(1): 睡眠障害の主要分類法. ローテーターのための睡眠医学—特に各種身体疾患に伴う睡眠障害について—. アステラス製薬㈱, 大阪. pp195-203, 2005.
  35. 内山真: 第3部 睡眠障害と治療の基本 A: 睡眠障害. A-4. 睡眠障害の分類(2): 年齢別特徴. ローテーターのための睡眠医学—特に各種身体疾患に伴う睡眠障害について—. アステラス製薬㈱, 大阪. pp204-208, 2005.
  36. 土井永史, 内山真: 第3部 睡眠障害と治療の基本 A: 睡眠障害. A-7. 睡眠障害の非薬物療法とその意義. ローテーターのための睡眠医学—特に各種身体疾患に伴う睡眠障害について—. アステラス製薬㈱, 大阪. pp220-227, 2005.
  37. 内山真: 不眠に関する医療面接ポイントと鑑別診断. プライマリ・ケアに必要な不眠の臨床不眠診療ガイドブック, 中外製薬㈱. 東京, pp10-15, 2005.
  38. 金圭子, 内山真: 第3章ストレス研究の現状 3.9. ストレスと睡眠. ストレスの辞典. 朝倉書店, 東京. pp55-59, 2005.
  39. 田ヶ谷浩邦, 内山真: III. よくみる疾患の治療の実際 C. 不眠症. 健康管理室で役立つこころの医学. ㈱南江堂, 東京, pp45-50, 2005.
  40. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 睡眠薬の半減期の違いは臨床に反映されるか?, EBM 精神疾患の治療 2006-2007. 中外医薬社, 東京. pp290-299, 2005.
2. 学会発表
    1. 内山真: 宵っ張り朝寝坊がなおせない若者達. 第45回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム「健康な睡眠—あなたと社会のために」, 千葉, 2005. 04. 16.
    2. 内山真: 日中の眠気の鑑別診断. 第78回日本産業衛生学会シンポジウム「昼間の眠気・居眠りと産業保健」, 2005. 04. 23.
    3. 内山真: 体内時間の不思議. 滋賀医科大学睡眠学講座、睡眠学公開講座「今なぜ睡眠が問題なのか」, 滋賀, 2005. 04. 28.
    4. 内山真: 心身の症状と睡眠障害. 第46回日本心身医学会総会教育セミナー, 奈良, 2005. 05. 12.
    5. 内山真: 睡眠障害治療. 教育セミナー東京心療内科研究会, 東京, 2005. 06. 11.
    6. 内山真: 睡眠障害の診断と治療. 第5回パーキンソン病フォーラム教育講演, 千葉, 2005. 07. 07.
    7. 内山真: 日本における睡眠障害治療の発展と治療の歴史. 台湾睡眠障害研究会, 大阪, 2005. 07. 09.
    8. 内山真: 産業保健分野における睡眠の問題. 第64回日本産業衛生学会東北地方会, 福島, 2005. 07. 23.
    9. 内山真: ぐっすり眠れる快適睡眠法について. 平成17年度電気関係(安全・法規)実務講習会, 福岡, 2005. 07. 26.
    10. 内山真: 不眠症とメンタルヘルス. 産業保健・地域保健に従事する看護職のためのフォーラム, 東京, 2005. 08. 20.
    11. 内山真: すこやかな生活のために, よりよい睡眠を! すこやかな生活のために, よりよい睡眠を! 朝日市民フォーラム, 東京, 2005. 09. 04.
    12. 内山真: 睡眠薬の開発における評価法について. 睡眠薬の開発における評価法についての検討会, 東京, 2005. 09. 16-17.
    13. 内山真: 健康づくりのための睡眠指針~快適な睡眠のための7箇条~. 平成17年度生活習慣病予防指導者等養成研修会, 東京, 2005. 10. 07.
    14. 内山真: 不眠患者への生活指導と服薬指導. 第38回薬剤師会学術大会教育講演, 広島, 2005. 10. 09.
    15. 内山真: 睡眠と認知機能. 第7回福岡睡眠研究会教育講演, 福岡, 2005. 10. 18.
    16. 内山真: 管理者としてのメンタルヘルスケアの役割. 横浜地方法務局, 神奈川, 2005. 10. 19.
    17. 内山真: すこやかな生活のために, よりよい睡眠を. 中国新聞 市民フォーラム, 広島, 2005. 11. 06.
    18. 内山真: 不眠症の精神療法, 行動療法と薬物療法. 第18回日本総合病院精神医学会総会イブニングセミナー3, 島根, 2005. 11. 11.
    19. 内山真: 10代における概日リズム睡眠障害がその後の発達に及ぼす影響. 第12回日本時間生物学会学術大会, 茨城, 2005. 11. 24-25.
    20. 内山真: 泌尿器系疾患患者の不眠. OABフォーラム教育講演, 東京, 2005. 11. 26.
    21. 内山真: 睡眠と健康について知ろう. 第二



- 回健康教育講演会，東京，2005.12.02.
22. 内山真：すこやかな生活のために、よりよい睡眠を！道新市民フォーラム，北海道，2005.12.04.
  23. 内山真：睡眠障害.第3回医療フォーラム，東京，2005.12.17.
  24. 内山真：すこやかな生活のために、よりよい睡眠を！河北新聞社市民フォーラム，仙台，2006.01.22.
  25. 内山真：特別講演「精神科における睡眠障害の診断と治療」.第25回栃木県精神科学術研究会，栃木，2006.02.16.
  26. 内山真：質のよい睡眠.健康松戸21・心の健康づくり，千葉，2006.03.01.
  27. 内山真：概日リズム障害とPer2遺伝子多型.日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01
  28. 内山真：日本一般国民における睡眠障害、抑うつ症状および睡眠薬の使用に関する疫学研究.日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01
  29. 井上雄一，尾崎章子，中島亨，林田健一，本多真，本多裕，高橋清久：仮眠症患者の健康関連QOLの評価.日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01
  30. 榎本みのり，清水正子，山崎まどか，有竹清夏，松浦雅人：一般健常人における睡眠習慣と睡眠衛生に関する調査.日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01
  31. 栗山健一，鈴木博之，有竹清夏，渋井佳代，李嵐，譚新，尾崎章子，田ヶ谷浩邦，内山真：睡眠中の作動記憶容量の向上.日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01
  32. 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：投与時刻によるトリアゾラムの催眠作用の違い.日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01
  33. 田ヶ谷浩邦：トリアゾラムの催眠作用・副作用の時間薬理学的検討.第15回日本臨床精神神経薬理学会学術集会，東京，2005.10.12-13
  34. 有竹清夏，鈴木博之，栗山健一，尾崎章子，譚新，李嵐，渋井佳代，松浦雅人，田ヶ谷浩邦，内山真：睡眠中における主観的経過時間の概日変動.日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01
  35. 李嵐，粥川裕平，李曉飛，三浦義孝，大磯ユタカ：糖尿病における睡眠問題の実態調査 その1.日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01
  36. 李嵐，譚新，尾崎章子，渋井佳代，鈴木博之，有竹清夏，栗山健一，田ヶ谷浩邦，内山真：日本の一般人口における自覚的な休養不足感と睡眠の問題.日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01
  37. 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：40分間睡眠80分間覚醒スケジュール下における連合記憶の概日変動.日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01
  38. 鈴木博之，久我隆一，田ヶ谷浩邦，内山真：連合記憶の概日変動.日本心理学会第69回大会，東京，2005.09.10.-12.
  39. 亀井雄一，早川達郎，渋井佳代，田ヶ谷浩邦，内山真：非24時間睡眠覚醒症候群に対する時間生物学的治療法の検討.第12回日本時間生物学会学術大会，茨城，2005.11.24-25
  40. 早川達郎，内山真，亀井雄一，渋井佳代，田ヶ谷浩邦，浦田重治郎，高橋清久：視覚障害のない非24時間睡眠覚醒症候群における睡眠覚醒周期について -57連続例の検討-.第12回日本時間生物学会学術大会，茨城，2005.11.24-25
  41. 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：トリアゾラムの催眠作用・副作用に対する概日リズムの影響.第12回日本時間生物学会学術大会，茨城，2005.11.24-25
  42. 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：連想活動の概日変動.第12回日本時間生物学会学術大会，茨城，2005.11.24-25
  43. 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：健常者における主観的睡眠時間の認知メカニズム.第35回日本臨床神経生理学会学術大会，福岡，2005.11.30-12.02.
  44. 長瀬幸弘，梶達彦，阿部又一郎，李嵐，兼板佳孝，大井田隆，田ヶ谷浩邦，内山真：日本の一般人口における抑うつ症状とストレス対処行動の関連について.第25回日本社会精神医学会，東京，2006.02.23-24.
  45. 長瀬幸弘，梶達彦，阿部又一郎，李嵐，兼板佳孝，大井田隆，田ヶ谷浩邦，内山真：日本の一般人口におけるストレス内容と抑うつ症状について.第25回日本社会精神医学会，東京，2006.02.23-24.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし



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

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

研究分担者 岡村 均  
 神戸大学大学院医学系研究科 教授

[研究要旨]

サーカディアンリズムは遺伝子の転写変動が行動（睡眠覚醒など）や生体機能（ホルモン分泌など）にまで反映するきわめてユニークな系である。ストレス時の生体防御反応の中心的な役割を果たすホルモンとして知られる副腎皮質ステロイドホルモンは、著明な昼夜分泌リズムがあることでも良く知られている。ストレスに伴う副腎皮質ステロイドの分泌は、視床下部-下垂体系による内分泌制御であることが確立されているが、昼夜変動については解明が遅れていた。我々は、光がリズムセンターである視交叉上核を介して副腎皮質の遺伝子転写を変化させ、副腎皮質ステロイドの分泌を増加させる神経機構の存在が明らかにした。この研究により、視交叉上核で生起されたサーカディアンリズムの神経活動が、交感神経系を介し副腎ホルモンリズムに変換され、全身臓器の時計を調律することが明らかとなった。さらに、临床上では、うつ病や睡眠障害時に効果的な高照度光療法の効果が副腎皮質ホルモンの急激な増大によることが強く示唆された。

A. 研究目的

副腎皮質ホルモンの日内変動は代表的なサーカディアンリズムとして良く知られている現象である。しかし、そのメカニズムに関しては、ほとんど分かっていない。其の中心をなす糖質コルチコイドホルモンは外界からのストレス反応の主軸をなすホルモンであり、その分泌は、視床下部 hypothalamus の corticotropin-releasing hormone (CRH)-下垂体前葉 anterior hypophysis の adrenocorticotrophic hormone (ACTH) —副腎皮質 adrenal cortex 系（視床下部-下垂体-副腎軸; HPA-axis）により制御

されるとされている。しかし、この神経内分泌機構がホルモンのリズム形成に関与しているのかどうかに関しては多くの不明な点が残されている。

哺乳動物の副腎は左右両方の腎臓の上にある対の臓器で、外側の皮質と内側の髄質という二つ構造からなる。副腎髄質では、アドレナリンとノルアドレナリンを分泌する。一方、副腎皮質は3層で、最外層の鉍質コルチコイドを分泌する球状層、中間で大部分を占める糖質コルチコイドを分泌する束状層、最内側のアンドロゲンを分泌する網状層に分かれる。糖質コルチコイ

ドは副腎ステロイドホルモンの中でも量的に最も多く、ヒトでは主にコルチゾール、マウスではコルチコステロンである。ストレスに反応する生体防御反応の主役をなす糖質コルチコイドの研究は主にストレス研究の方面から進み、ACTHを主体とする内分泌制御で決着したと長い間考えられていたが、この制御は当初考えられていたほど単純なものではないことが次第に明らかになってきた。例えば、糖質コルチコイドの分泌リズムは、ACTH分泌量の変動により制御を受けるだけでなく、副腎のACTHへの感受性の変動にも影響されることが明らかになっている。また、ケンブリッジの生理学のグループは子牛での副腎静脈のかん流系を用いた一連の詳細な実験で、下垂体-副腎皮質系以外にも、自律神経支配が内分泌制御を司っているということを示している。

## B. 研究方法

マウス血中コルチコステロンの日内リズムと光照射後の量的変動を検索した。また、時計遺伝子の転写活性の臓器特異的変動を、時計遺伝子である *mPer1* promoter-luciferase 導入トランスジェニックマウス (*mPer1-luc*) を用い、眼球に光を当てた後の腹部臓器に *mPer1* の転写が亢進するかどうかを、二次元フォトンカメラを用いたマクロイメージングで検索した。

この転写レベルの変動を他の遺伝子でも検証するため、アフィメトリックスのDNAチップを用いて網羅的解析を行った。

また、これらの変動が、何によるのかを、副腎神経切除、視交叉上核破壊などの微細

手術を行い解析した。

## C. 研究成果

まず考えたのは、光を照射した後、*immediate early gene* でもある時計遺伝子が誘導されるのではないかという可能性である。我々は、*mPer1-luc* マウスを用い、眼球に光を当てた後の腹部臓器に *mPer1* の転写が亢進するかどうかを、二次元フォトンカメラを用いたマクロイメージングで検索した。この手法では動物が生きたままりアルタイムで光照射後の時計遺伝子の転写誘導を観察できる。注目すべきことに、時計遺伝子は腹腔のほとんど全ての臓器に発現しているのに、光照射で反応するのは副腎のみであった。これは、副腎が他臓器よりも、光刺激または生体リズム機構との密接な関係を現していると言える。*in situ hybridization* による組織レベルの解析で、この *mPer1* 遺伝子の発現上昇は、副腎髄質の細胞ではなく、副腎皮質で起こっていることが判明した。

この転写レベルの変動は、時計遺伝子に限ったことなのであろうか？これを検証するため、アフィメトリックスのDNAチップを用いて網羅的解析を行い、156個の上昇する遺伝子と39個の減少する遺伝子を見つけた。この中には、多くの転写因子が含まれており、特に注目されるのは、*Nr4a1*, *Nr4a2*, *Nr5a1* などステロイド生合成酵素の転写促進因子として知られたものが見つかったことである。これら結果は、光照射が副腎の遺伝子発現を広範に制御しており、特にステロイド合成に対する正の反応を示唆している。

これだけ大量の遺伝子の転写変動を起こ



すなら、それは何らかの機能に反映しているのではないかと考え、副腎皮質の最も重要なホルモンである糖質コルチコイドの光反応性に着目した。すると、驚くべきことに、蛍光灯と同程度の光量(400 lux)を照射しただけで、血中コルチコステロン濃度の著明な上昇を一時間後に認めた。さらにこうした光誘導に対する副腎皮質からのコルチコステロン反応性が SCN 破壊後に消失することから、体内時計のある SCN がこの光誘導ステロイド反応に関与することが明らかとなった。この体内時計の関与は、同じ光量の照射でもコルチコステロンや各種遺伝子の mRNA レベルの反応は、夜は大きい昼は小さいこと、すなわち感受性に昼夜差があることから推察される。

SCN 破壊は、光によるコルチコステロンと時計遺伝子の反応を無くすが、どのような経路で、このことが起こるのであろうか？一番考えられるのは、SCN から視床下部室傍核の CRF ニューロンにシグナルが至り、HPA 軸を介し、ACTH に制御されるという系である。しかし、これは違った。なぜなら、光を照射しても、血中 ACTH 濃度はピクリとも動かなかつたからである。これとは異なり、ストレスの代表的な例である遊泳ストレス時には、分単位で、ACTH が血中に分泌される。このことは、光 - ステロイド分泌は、通常の HPA 軸を介するストレスとは全く異なる現象であると言える。

そこで我々は、副腎に至る神経に着目した。副腎神経の片側を切断すると、光刺激を行っても、同側の副腎は時計遺伝子を発現しなかつた。また、両側の副腎神経を切断しても、

光刺激をしても、全くステロイドの増大は認められない。従って、SCN - 脊髓中間質外側核 - 副腎神経 - (副腎髄質) - 副腎皮質 のルートによって、副腎皮質ホルモンの分泌が制御されていると考えられる (図 1)。副腎髄質が副腎皮質ホルモン分泌に重大な影響を与えることは、その分子機構はまだ解明されていないが、様々な実験事実が *in vivo*, *in vitro* を問わず、報告されている。

#### D. 考察

今回解明した光の副腎への神経ルートは、これまで松果体のメラトニン分泌制御で言われていたルートと非常に良く似ている。メラトニン分泌は、24 時間リズムは SCN の時計のシグナルが中枢交感神経系諸核 - 中間質外側核 - 交感神経幹 - 上頸神経節 - 交感神経 - 松果体の経路で、N-acetyltransferase (NAT) の転写が制御され、結果としてこのルートでメラトニンの量が決定される。これとは別に、メラトニンは蛋白質レベルで、光刺激により急速に抑制される。この刺激の松果体への伝達経路も NAT 制御と同じルートであると言われている。副腎の発生は交感神経節と同じであるので、上頸神経節が副腎髄質にあたり、松果体が副腎皮質にあたると言ってよいであろう。違うことは、光によるメラトニンの分泌抑制は、現在は松果体では蛋白質レベルで起こると考えられており、副腎での遺伝子転写レベルでの変動と異なることである。今回、副腎髄質由来と考えられる血中アドレナリンの光照射直後の増加が認められたが、今後の検索で、光照射後分単位で起こるイベントとして、未知の蛋白質レベルの制御があるのかもしれない



い。

また、松果体と副腎の類似性は、光刺激のシグナルだけでなく、SCN の主要機能であるサーカディアンシグナルがこの交感神経を介する神経ルートで伝達されることを示唆している。今後、自由行動下で、副腎交感神経活動や遺伝子活動などを 24 時間モニターする系が開発されれば、この事実は明らかになっていくと思われる。

光により増大した糖質コルチコイドのターゲットは全身の細胞にある糖質コルチコイド受容体と局限しているが高親和性の鉱質コルチコイド受容体である。糖質コルチコイド受容体は、骨、肝臓、心臓、肺、脳、腎臓、造血組織、免疫系、皮膚という、ほとんど全ての臓器に発現している。この哺乳類における意味を考えるのに、時間の観点から考えると、外界からの光照射は、SCN—交感神経という系を介して、副腎でホルモン情報に変換され、全身の細胞に「光」情報を与えることではないか。副腎皮質ホルモンにより、全身の細胞は、外界の「時」を知る。具体的には、最近、mPer1 プロモーターに糖質コルチコイド応答領域 (GRE) があり、このサイトを介して時計遺伝子 mPer1 の転写が制御されていることが明らかとなった。さらに副腎皮質ホルモンを連側的に投与すると、行動リズムが攪乱される。セルラインや末梢臓器の初代培養系では、ステロイド投与によりリズム発振が惹起されることが知られている。また、Schibler グループは、肝臓特異的 GR ノックアウトマウスを使って、肝臓の時計以外の臓器では、合成ステロイド

剤の投与時期に同期して、リズムが起こるが、受容体の無い肝臓の時計は同期しないことを報告した。従って、副腎皮質ホルモンは、末梢細胞に時を使えるメッセンジャーであると言える。ここでは、時のメッセンジャーとしての作用を強調したが、もちろん、糖質コルチコイドの主たる作用は、肝臓の gluconeogenesis を促進し、血中 glucose 供給を増やし、gluconeogenesis の基質となる脂質やタンパク質の分解を亢進させる。また、Tリンパ球のアポトーシスを亢進させ、サイトカインの放出を抑える免疫抑制作用がある。

#### E. 結論：

うつ病や睡眠障害時に有効な治療法として、広く高照度光療法が用いられている。今回の、光による副腎遺伝子の大量の誘導、また血中副腎皮質ホルモンの著明な上昇は、この治療効果の一端が副腎皮質ホルモンを介することを強く示唆している。

また、今回の研究は、長らく論じられてきた、末梢臓器の細胞時計がどのように調律されているのかの、回答を与えるものである。それは副腎皮質ホルモンである。その副腎は、内分泌および自律神経支配を受ける。その結果、「リズム情報を伝達するのは神経系か内分泌系か」という二者択一の命題は終焉を迎え、「リズム情報は SCN から神経情報として発振され、副腎において内分泌情報に変換され、全身の細胞時計に伝達される」という方向が、ほぼ見えてきた。

また、副腎ステロイドのリズム伝達の主役への登場により、睡眠覚醒異常が、全身の代