

また、夜型指向性が強まるにつれて総睡眠時間の短縮及び入眠潜時の延長傾向が認められた(図7)。夜型指向性群での総睡眠時間の短縮は、就床時刻が朝型夜型指向性に準じて恣意的に決定できる一方で、起床時刻は出勤、登校などの社会活動による制約を受けることによると推測される。また夜型指向性群では結果的に睡眠負債が増大するにもかかわらず入眠困難があり、入床・

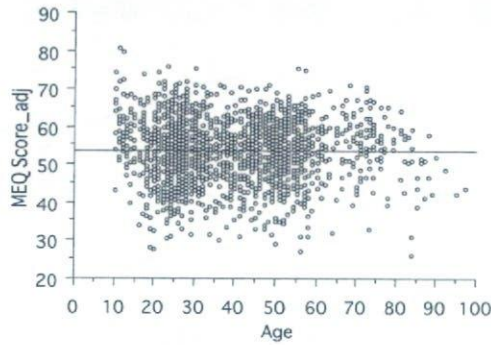


図5：年齢による補正後のMEQスコアと年齢との相関(横軸が年齢を、縦軸が補正後スコアを示す)

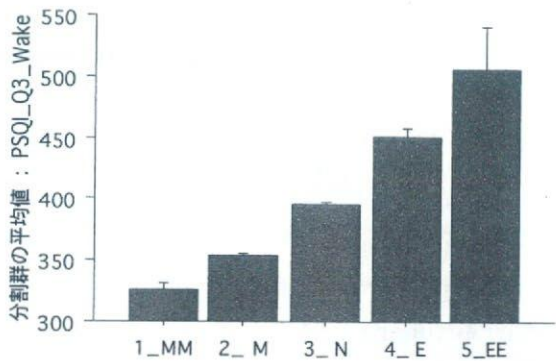
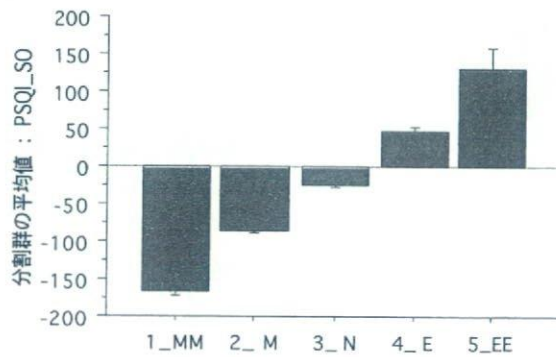


図6：朝型夜型指向性5群における就床(上)及び起床時刻(下)。平均値±SEM。縦軸は深夜0時を指す。

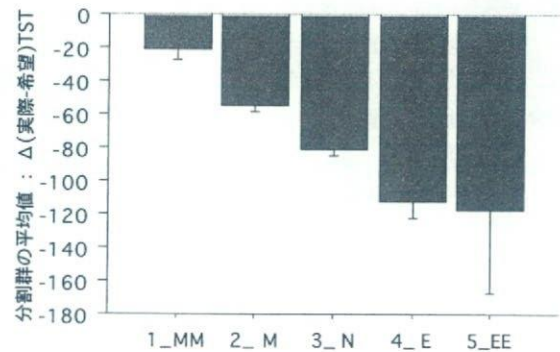
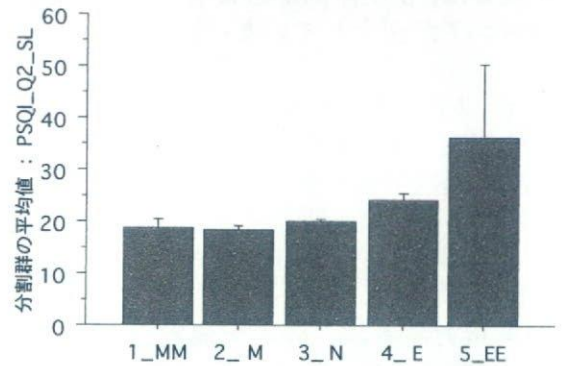
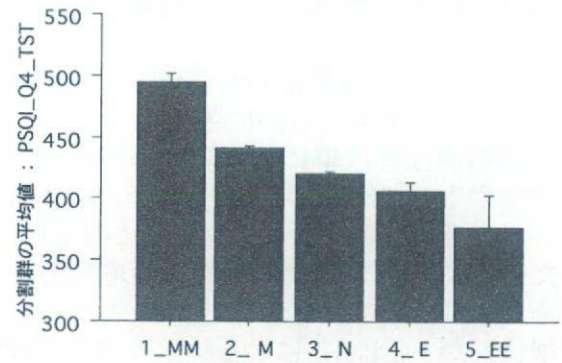


図7：朝型夜型指向性5群における総睡眠時間(上)、入眠潜時(中)、及び睡眠不足感(希望睡眠時間と実際の睡眠時間との差分)

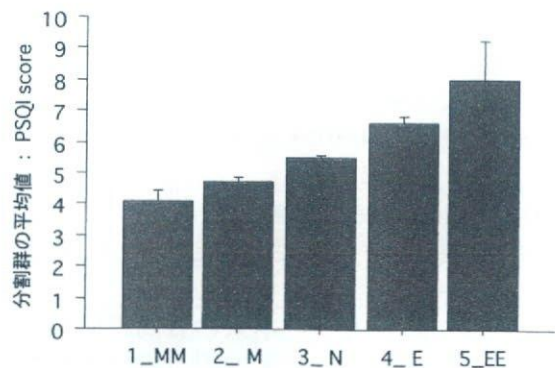


図8：朝型夜型指向性5群におけるPSQIスコア

入眠時刻が生物時計に強く規定されていることが示唆される。

結果的に、夜型指向性群ほど、睡眠不足感が強いことが明らかにされた。すなわち、夜型指向性群は単に睡眠時間帯が後方にシフトするのではなく、社会生活を維持するために生理的な睡眠欲求を恒常的に抑圧し、また他群に比較してより大きい適応努力を求められていることを示している。これらの睡眠状況から、PSQI による睡眠障害度の群間比較では、夜型傾向が強まるにつれて睡眠障害スコアが増大していた（図 8）

4) 入眠時刻・覚醒時刻が決定される際の内的要因（日周指向性）及び外的要因（同居家族の睡眠習慣・生活状況等）の関与を明らかにするために、ライフスタイルの共有度が高い同居配偶者間での睡眠特性の相互干渉を検討した。

解析対象者は、同居配偶者を有する一次調査対象者 237 人とその配偶者（計 474 人）である。

- ・ 平均年齢：42.8 歳（配偶者 44.2 歳）
- ・ 同居年数：17.1 年
- ・ 食事共有回数：（朝）3.4 回（昼）1.2 回（夕）4.9 回 / 週
- ・ 交代勤務者：54.8%（配偶者 21.5%）
- ・ 同寝室 86.9%

Stepwise 重回帰分析で入眠時刻、覚醒時刻に影響を及ぼす外的および内的要因を抽出した。その結果、

i) 入眠時刻に影響を及ぼす要因として以下の要因が抽出された（ $R = 0.595$, $F(3, 233)=42.5$, $p<0.0001$ ）

- A) 強い影響力 = 本人の日周指向性
（ $\beta = -0.359$ ）・・・内因（朝型夜型）
- B) 強い影響力 = 内因（本人の不眠傾向）
（ $\beta = 0.353$ ）・・・PSQI
- C) ごく弱い影響力 = 配偶者の入眠時刻
（ $\beta = 0.176$ ）・・・環境因

ii) 覚醒時刻に影響を及ぼす要因として以下の要因が抽出された（ $R = 0.559$, $F(3, 233)=35.34$, $p<0.0001$ ）

- A) 強い影響力 = 本人の日周指向性
（ $\beta = -0.429$ ）・・・内因（朝型夜型）
- B) 弱い影響力 = 本人の性別
（ $\beta = -0.263$ ）・・・内因（女性が早起き）
- C) ごく弱い影響力 = 配偶者の覚醒時刻

（ $\beta = 0.178$ ）・・・環境因

iii) 影響を及ぼさない因子：本人および配偶者の年齢、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

すなわち、個人の睡眠習慣を最も強く規定しているのは本人の日周指向性であり、同居家族のライフスタイルを含めた環境要因の影響は限定的であることが示唆された。



図 9：ヒトの睡眠のタイミングに関する因子

5) 第一次調査を終了したものの中から解析が進んでいる 421 名（平均年齢，35.5 歳：20～58 歳；M/F = 115/306）を抽出して、朝型夜型指向性と Katzenberg らにより報告された *hClock* の 3111T/C 多型との関連について検討を行った。

421 名での ME スコアは平均 51.0 ± 0.44 （ \pm SEM）点，範囲 25 - 73 点の正規分布を示した（図 10）。ME スコアと Pittsburgh 睡眠調査票から算出した入眠時刻（ $r = 0.541$, $p < 0.0001$ ），覚醒時刻（ $r = 0.513$, $p < 0.0001$ ），睡眠中間点（入眠時刻と覚醒時刻の中間時刻； $r = 0.630$, $p < 0.0001$ ）との間にはそれぞれ有意な相関が認められた。このことは今回の研究対象となった被験者の同調条件下での睡眠相を規定している概日リズム特性を予測するマーカーとして ME スコアが有用であることを示している。

秋田県の被験者において観察された遺伝子型 3111T/T，T/C，C/C の頻度は Hardy-Weinberg 法則に従っていた（ $\chi^2 = 0.20$, $df = 2$, $p = 0.90$ ）。日本人での 3111T/T，T/C，C/C の各遺伝子型を有する被験者の分布を，過去の 2 つの報告で調査対象となった集団でのそれらと比較したところ，3 つのグループ間で有意な偏りが認められた（ $\chi^2 = 56.10$, $df = 4$, $p < 0.0001$ ）。日本人グルー

プ vs Katzenberg らのグループ ($\chi^2 = 31.9$, $df = 2$, $p < 0.0001$), 日本人グループ vs Robilliard らのグループ ($\chi^2 = 43.2$, $df = 2$, $p < 0.0001$) のみならず, Katzenberg らのグループ vs Robilliard らのグループ ($\chi^2 = 8.83$, $df = 2$, $p < 0.02$) の間にも, 遺伝子型分布の有意な偏りが認められた. 3111T 保有者と非保有者 (3111C/C) の分布を検討した結果, 3 つのグループ間で有意な偏りが認められた ($\chi^2 = 23.9$, $df = 2$, $p < 0.0001$). 日本人グループ vs Katzenberg らのグループ ($\chi^2 = 7.18$, $df = 1$, $p < 0.01$), 日本人グループ vs Robilliard らのグループ ($\chi^2 = 25.6$, $df = 1$, $p < 0.0001$) のみならず, Katzenberg らのグループ vs Robilliard らのグループ ($\chi^2 = 7.56$, $df = 1$, $p < 0.01$) の間にも, 遺伝子型分布の有意な偏りが認められた.

今回解析対象となった 421 名の遺伝子型ごとの臨床特徴 (年齢, 性別, 交代勤務, MEQ スコア, 睡眠特徴) を TABLE1 および TABLE2 に示した. これら交絡因子を補正して共分散分析を行ったところ, 3111C/C 群はほかの二群に比較して有意に MEQ スコアが高く, 入眠時刻が遅く, 総睡眠時間が短く, 日中の眠気が強いことが明らかになった (TABLE3). 一方で覚醒時刻には群間差がなく, これは出勤等の社会的制約によるものと推測された.

さらに, 今回の解析対象者では MEQ スコアと年齢との間に正相関が認められたため, 年齢補正後の MEQ スコアから朝型指向性群, 夜型指向性群, 中間群の各上位 7% を抽出した (図 10 下). これら三群における各遺伝子型分布を TABLE4 に示した. χ 自乗検定の結果, 3111C/C 遺伝子型保有者数, 3111C 遺伝子頻度ともに夜型指向性群で有意に高いことが明らかになった.

TABLE I. Demographical Population Characteristics of the Three *hClock* Genotype Groups

	Whole subjects	3111T/T	3111T/C	3111C/C	P-value
Number	421	303	106	12	
Age (yrs)	35.5 ± 0.5	35.6 ± 0.6	35.6 ± 0.5	36.1 ± 0.7	0.950
% Male (M/F)	27.6% (116/305)	27.1% (82/221)	29.2% (31/75)	25.0% (3/9)	0.892 (χ^2)
% Shift worker (shift/non-shift)	64.6% (272/149)	64.4% (195/108)	66.0% (70/36)	58.3% (7/5)	0.857 (χ^2)

Data are expressed as mean ± SEM.

TABLE II. Genotypes, Morningness-Eveningness Preferences, and Sleep Properties in Shift and Non-Shift Workers

	Whole subjects	Shift worker	Non-shift worker	P-value (shift vs. non-shift)
Number	421	272	149	
Age	35.5 ± 0.5	35.5 ± 0.6	35.6 ± 0.8	0.603
Sex (% male)	27.6	28.7	25.5	0.486 (χ^2)
Genotypes				0.857 (χ^2)
3111T/T	303	195	108	
3111T/C	106	70	36	
3111C/C	12	7	5	
MEQ score	50.9 ± 0.4	50.7 ± 0.5	51.2 ± 0.7	0.144
Sleep onset time (h:m)	23:41 ± 00:02	23:42 ± 00:04	23:37 ± 00:05	0.545
Wake time (h:m)	6:28 ± 00:03	6:28 ± 00:03	6:23 ± 00:03	0.332
Total sleep time (min)	404.2 ± 3.9	404.9 ± 4.6	399.4 ± 4.8	0.496
Daytime sleepiness	1.57 ± 0.05	1.58 ± 0.05	1.48 ± 0.06	0.269

Data are adjusted for age and sex, and are expressed as mean ± SEM. MEQ: Horne-Ostberg morningness-eveningness questionnaire.

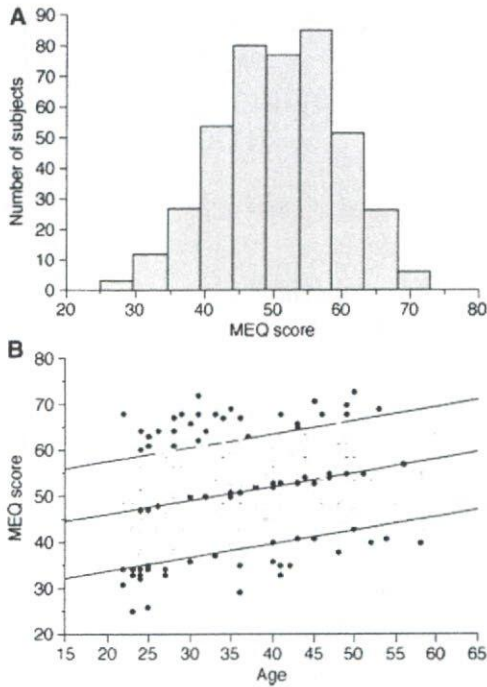


図 10 : 421 名での MEQ スコア分布および年齢との相関

TABLE III. Morningness-Eveningness Preference and Sleep Properties of the Three *hClock* Genotype Groups

Genotype	3111T positive	3111T/T	3111T/C	3111C/C	3111C positive
MEQ score	51.0 ± 0.2	50.9 ± 0.2	51.6 ± 0.3	44.5 ± 1.5*	50.9 ± 0.8
Sleep onset time	23:39 ± 00:02	23:37 ± 00:02	23:44 ± 00:03	0:27 ± 00:07*	23:59 ± 00:03*
Wake time	6:28 ± 00:01	6:28 ± 00:02	6:25 ± 00:02	6:35 ± 00:07	6:26 ± 00:02
Total sleep time	407.3 ± 0.8	409.7 ± 0.9	399.6 ± 1.1	345.0 ± 9.0*	391.6 ± 2.6*
Daytime sleepiness	1.53 ± 0.01	1.58 ± 0.02	1.39 ± 0.01	2.10 ± 0.13*	1.50 ± 0.04

Data are adjusted for age, sex, and shift work and are expressed as mean ± SEM.

MEQ: Horne-Ostberg morningness-eveningness questionnaire.

Symbols mean $P < 0.001$ compared to the corresponding values in subjects with 3111T positive (*), and 3111T/T (*), respectively.

TABLE IV. *hClock* 3111T/C Genotype and Allele Frequencies in Japanese Subjects With Extreme Morning and Evening Preferences

	Genotypes			Allele frequency		3111T	
	3111T/T	3111T/C	3111C/C	3111T	3111C	Positive	Negative
Morning	24/30	6/30	0/30	0.894	0.106	30	0
Intermediate	25/30	5/30	0/30	0.913	0.087	30	0
Evening	19/30	7/30	4/30	0.796	0.204	26	4
P-value (χ^2)			0.055		0.001		0.015

伝子が日本人の夜型指向性に及ぼす影響は Caucasian におけるそれより大きいことが示唆された。

ただし、今回得られた日本人での 3111T/C 多型に関するデータと Katzenberg ら (1998) の報告内容のそれとの間には幾つかの相違点が認められた。Katzenberg らの被験者では、3111C/C homozygotes と 3111C/T heterozygotes との間に ME スコアの有意差は認められなかった。このことは、3111C 対立遺伝子は夜型指向性の発現に優性的に作用し得ることを意味しており、3111C 対立遺

下図の黒点は朝型、夜型、中間型、各 7% に属する。

本年度の検討から、日本人においても *hClock* の 3111C/T 多型と朝型夜型指向性との間に一定の相関関係が認められた。すなわち、3111C/C homozygotes のみが、3111T/T homozygotes もしくは 3111C/T heterozygotes に比較して有意な夜型指向性を示した。これらの知見は必ずしも *hClock* の 3111C/C 多型が夜型指向性を規定する責任部位である直接的な証拠とはならないが、*hClock* の 3111C/C 多型自体もしくはその近傍に同調条件下での睡眠相の異常を引き起こす何らかの遺伝子多型/変異が連鎖して存在している可能性を強く示唆している。

3111C/C homozygotes とその他 2 遺伝子型との間に認められた ME スコアの得点差は 6-7 点に達し、Katzenberg ら (1998) が示した 3111C 保有群と非保有群との間に認められた 3 点に比較しても大きく、3111C/C 対立遺

伝子の影響力を極めて高く評価することと同義である。この結論は、3111T/C 遺伝子型と ME スコア、3111T/C 遺伝子型と盲目患者での τ のいずれの比較においても有意な遺伝子型間差を認めず、さらに睡眠相後退症候群の罹患者と対照健常群間での対立遺伝子頻度にも有意差を認めなかったとする Robilliard ら (2002) らの報告とはまったく対照的なものである。また、今回の日本人の調査対象者での遺伝子型頻度および対立遺伝子頻度が、Katzenberg らおよび Robilliard らの調査対象となった被験者で

のそれらと有意に異なっていた。日本人集団での 3111C/C homozygotes 頻度は、先に報告された Caucasian 集団のそれに比較して有意に低値であった。さらに、Katzenberg らおよび Robilliard らの調査集団間にも有意な遺伝子型頻度および遺伝子頻度の群間差が認められた。これらは、それぞれの相関研究が対象とした調査集団の遺伝的背景が異なることを考え合わせると当然予測されることである。このような調査集団の遺伝的背景の違いにもかかわらず、また、3111T/C 多型の夜型傾向に及ぼす影響についての知見の不一致を考慮に入れても、集団の階層化 population stratification effects のリスクが低いと期待される日本人集団においても、Katzenberg らの Caucasian 集団と同様に 3111C が夜型指向性を有する一群に不均連鎖することが確認できたことは注目すべきである。今後は、3111T/C 部位近傍を含め、*hClock* の機能修飾をもたらす可能性のある遺伝子多型もしくは遺伝子変異の検索を系統的に進めることによって、*hClock* がヒトの朝型夜型指向性に及ぼす影響力についての評価が可能になるものと期待される。また、当然ながら、朝型夜型指向性は単一の遺伝子により規定されるものではない。明暗環境下での同調位相に影響する τ を規定する複数の時計遺伝子、光感受性を規定する遺伝子群、睡眠の開始と維持に関連する数多くの遺伝子群など、多様な遺伝子群がそれぞれに朝型夜型指向性に影響を及ぼしているものと推測される。今後は、これらの朝型夜型指向性に影響を及ぼす可能性のある候補遺伝子群の多型解析および組み合わせ解析を通じて、概日リズム睡眠障害の罹患高感受性群、ひいては朝型夜型指向性を決定する蛋白プロセスを同定することが可能になるものと思われる。

追記：その後、解析対象者を 920 名(平均年齢、36.5 歳；M/F = 270/650)まで増やして相関性を検証した。被験者全体での平均 MEQ スコアは 52.1 ± 9.0 (SD) であり、正規分布を示した。MEQ スコアと入眠時刻及び覚醒時刻との間には有意な相関関係が認められた。MEQ スコアは年齢と有意な正相関を示したため年齢による補正を行いその後の解析に供した。各遺伝子型頻度は 3111C/C (24/920)、C/T (247/920)、T/T (649/920) であり、allele C 頻度 (0.160) 及び allele T 頻度 (0.840)

は Hardy-Weinberg 法則に従っていた。各遺伝子型での MEQ スコアには有意な群間差があり ($F(2, 917) = 3.365$, $p = 0.035$, One-way ANOVA), 3111C/C 群では C/T 群 ($p = 0.010$, Bonferroni's post-hoc) 及び T/T 群 ($p = 0.012$) に比較して有意に低値を示した。一方、Caucasian を対象とした Katzenberg らの既報と異なり日本人では 3111T/T 群と C/T 群間には日周指向性に差を認めなかった。すなわち、日本人の夜型指向性に *hClock* 3111C/C 多型が関連することが再認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著

- 1 Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Saitoh H, Mishima Y. The 3111T/C polymorphism of *hClock* is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;133:101-4.
- 2 Mishima Y, Hozumi S, Shimizu T, Hishikawa Y, Mishima K. Passive body heating ameliorates sleep disturbances in patients with vascular dementia without circadian phase-shifting. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:369-76.
- 3 Mizuno K, Inoue Y, Tanaka H, Komada Y, Saito H, Mishima K, Shirakawa S. Heart rate variability under acute simulated microgravity during daytime waking state and nocturnal sleep: Comparison of horizontal and 6 degrees head-down bed rest. *Neurosci Lett* 2005;383:115-20.
- 4 Nakamura W, Yamazaki S, Takasu NN, Mishima K, Block GD. Differential response of *Period1* expression within the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 2005;25:5481-7.
- 5 Arii J, Kanbayashi T, Tanabe Y, Sawaishi Y, Kimura S, Watanabe A, Mishima K, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S. CSF hypocretin-1 (orexin-A) levels in childhood narcolepsy and neurologic disorders. *Neurology* 2004;63:2440-2.
- 6 Echizenya M, Mishima K, Satoh K, Kusanagi H, Sekine A, Ohkubo T, Shimizu T, Hishikawa Y. Enhanced heat loss and age-related hypersensitivity to diazepam. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:639-46.
- 7 Katoh T, Echizenya M, Maruyama F, Satoh K, Sekine A, Shimizu T, Mishima K.

- Diazepam-induced sedative effects follow the pattern of enhanced heat loss in humans. *Sleep and Biological Rhythms* 2004;2:220-5.
- 8 Kusanagi H, Mishima K, Satoh K, Echizenya M, Katoh T, Shimizu T. Similar profiles in human *period1* gene expression in peripheral mononuclear and polymorphonuclear cells. *Neurosci Lett* 2004;365:124-7.
 - 9 Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Inoue Y, Kamei Y, Kitajima T, Shibui K, Katoh M, Watanabe T, Hashimotodani Y, Nakajima T, Ozeki Y, Hori T, Yamada N, Toyoshima R, Ozaki N, Okawa M, Nagai K, Takahashi K, Isojima Y, Yamauchi T, Ebisawa T. A missense variation in human casein kinase I epsilon gene that induces functional alteration and shows an inverse association with circadian rhythm sleep disorders. *Neuropsychopharmacol* 2004;29:1901-9.
 - 10 Echizenya M, Mishima K, Satoh K, Kusanagi H, Sekine A, Ohkubo T, Shimizu T, Hishikawa Y. Heat loss, sleepiness, and impaired performance after diazepam administration in humans. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1198-206.
 - 11 Satoh K, Mishima K, Inoue Y, Ebisawa T, Shimizu T. Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan. *Sleep* 2003;26:416-7.
 - 12 Tozawa T, Mishima K, Satoh K, Echizenya M, Shimizu T, Hishikawa Y. Stability of sleep timing against the melatonin secretion rhythm with advancing age: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4689-95.
 - 13 Iwase T, Kajimura N, Uchiyama M, Ebisawa T, Yoshimura K, Kamei Y, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Katoh M, Watanabe T, Nakajima T, Ozeki Y, Sugishita M, Hori T, Ikeda M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Mishima K, Nomura M, Ozaki N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T. Mutation screening of the human Clock gene in circadian rhythm sleep disorders. *Psychiatry Res* 2002;109:121-8.
 - 14 Matsumoto Y, Mishima K, Satoh K, Shimizu T, Hishikawa Y. Physical activity increases the dissociation between subjective sleepiness and objective performance levels during extended wakefulness in human. *Neurosci Lett* 2002;326:133-6.
- 総説
- 1 三島和夫. 高齢者の睡眠障害とその背景因子. *メディカル・サイエンス・ダイジェスト* 2006;32:30-4.
 - 2 三島和夫. 睡眠・生物時計機能の加齢変化とその調整法に関する時間生物学的研究. *秋田医学* 2005;32:81-7.
 - 3 草薙宏明, 三島和夫. 睡眠覚醒リズム障害(概日リズム睡眠障害). *臨床と研究* 2005;82:803-7.
 - 4 加藤倫紀, 三島和夫. 高齢者の睡眠障害. *日本薬剤師会雑誌* 2004;56:1325-8.
 - 5 三島和夫. 高齢者で問題となりやすい睡眠障害. *最新医学* 2004;59:90-7.
 - 6 三島和夫. 痴呆に合併した睡眠障害に対する薬物療法を行う際の留意点. *脳* 2004;7:73-9.
 - 7 三島和夫. メラトニンと睡眠調節. *カレントセラピー* 2004;22:85-6.
 - 8 三島和夫. 睡眠覚醒の制御と加齢. *日本医事新報* 2004;No. 4190:6-14.
 - 9 三島和夫. 加齢に伴う睡眠障害と精神医学-アルツハイマー病の睡眠・行動障害に薬物療法が有効であるというエビデンスはあるのか?- *精神神経学雑誌* 2004;106:950-6.
 - 10 三島和夫. 睡眠・覚醒を維持する脳内神経メカニズム. *成人病と生活習慣病* 2003;33:1171-7.
 - 11 三島和夫. 高齢者の睡眠の注意点. *Nursing Today* 2003;18:42-3.
 - 12 三島和夫. 光照射療法. *Nursing Today* 2003;18:28.
- 著書
- 1 三島和夫, 不眠症: 内科疾患および精神疾患に伴う不眠. 上島国利, 市橋秀夫, 保坂隆, 朝田隆編, *精神科臨床ニューアプローチ 8: 睡眠障害・物質関連障害*, メディカルビュー社, 東京, 2006, pp. 84-95.
 - 2 Nishino S, Mishima K, Mignot E, Dement WC, Sedative-Hypnotics. In A.F. Schatzberg and C.B. Nemeroff (Eds.), *Textbook of Psychopharmacology* -3rd edition-, American Psychiatric Publishing Inc., Washington, DC, 2004, pp. 651-70.
 - 3 三島和夫, 高齢者の睡眠障害. 樋口輝彦・不安抑うつ臨床研究会編, *睡眠障害*, 日本評論社, 東京, 2004, pp. 98-116.
 - 4 Mishima K, *Advances in the study of Seasonal Affective Disorder in Japan*;

Demographic and Biological Perspectives. In T. Okuma, Y. Inoue and S. Kanba (Eds.), *Recent Advances in the Research of Affective Disorders in Japan*, Elsevier, Amsterdam, 2002, pp. 93-105.

2. 学会発表・招待講演等

- 1 草薙宏明, 佐藤浩徳, 加藤倫紀, 安部俊一郎, 清水徹男三島和夫, 多様な内的脱同調を呈した非24時間睡眠・覚醒症候群の一例, 第12回日本時間生物学会学術大会, つくば, 2005年11月.
- 2 草薙宏明, 佐藤浩徳, 加藤倫紀, 松本康宏, 越前屋勝清水徹男, ヒト末梢循環単核球における時計遺伝子転写リズム-若年健常成人-, 第12回日本時間生物学会学術大会, つくば, 2005年11月.
- 3 草薙宏明, 佐藤浩徳, 加藤倫紀, 松本康宏, 越前屋勝清水徹男, ヒト末梢循環単核球における時計遺伝子転写リズム-加齢変化-, 第12回日本時間生物学会学術大会, つくば, 2005年11月.
- 4 安部俊一郎, 三島和夫, 佐藤浩徳, 加藤倫紀, 松本康宏清水徹男, 秋田大学医学部付属病院におけるせん妄治療の実態, 第59回東北精神神経学会, 盛岡, 2005年9月.
- 5 佐藤浩徳, 三島和夫, 銀谷翠, 関根篤, 松渕浪子清水徹男, イミプラミンが全身痛及び睡眠障害に対して用量依存的に効果的であった線維筋痛症の一例, 第59回東北精神神経学会, 盛岡, 2005年9月.
- 6 加藤倫紀, 越前屋勝, 佐藤浩徳, 草薙宏明, 清水徹男三島和夫, 向精神薬服用時の自覚的及び客観的眠気の実態とその評価法, 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005年6月.
- 7 加藤倫紀, 越前屋勝, 佐藤浩徳, 草薙宏明, 清水徹男三島和夫, 高齢者はジアゼパム服用後、客観的な精神運動機能の低下に比較して主観的な眠気を低く評価する, 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005年6月.
- 8 佐藤浩徳, 三島和夫, 越前屋勝, 草薙宏明, 松本康宏, 戸沢琢磨清水徹男, 高齢者では熱放散リズムに対して相対的に入床入眠が遅れている, 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005年6月.
- 9 三島由美子, 穂積慧, 清水徹男, 菱川泰夫三島和夫, 半身浴は生物時計の位相変位を伴わずに睡眠維持能を改善する-脳血管性痴呆患者を対象としたOPEN TRIAL-, 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005年6月.
- 10 草薙宏明, 三島和夫, 佐藤浩徳, 松本康宏, 戸沢琢磨, 越前屋勝, 佐々木道基, 加藤倫紀清水徹男, ヒト末梢循環単核球における時計遺伝子転写リズム-10遺伝子での検討-, 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005年6月.
- 11 三島和夫, 市民公開講座: 高齢者の睡眠問題について考える-その背景にあるもの・生活習慣からみた対策-, 第45回日本呼吸器学会, 千葉, 2005年4月.
- 12 Matsumoto Y, Mishima K, Satoh K, Tozawa T, Mishima Y, Shimizu T, Hishikawa Y, Chronobiological properties of cellular immune activities under sleep and sleep deprived conditions, 4th international congress of the World Federation of Sleep Research Societies, Dehli, India, September, 2005.
- 13 Mishima K, Fujiki N, Yoshino F, Yoshida Y, Sakurai T, Nishino S, Hypocretin receptor expressions in hypocretin neuron ablated (orexin/ataxin-3 transgenic) narcoleptic mice, 19th Anniversary Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Denver, USA, June, 2005.
- 14 Mishima Y, Hozumi S, Shimizu T, Hishikawa Y, Mishima K, Passive body heating ameliorates sleep disturbances in patients with vascular dementia without circadian phase-shifting, 19th Anniversary Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Denver, USA, June, 2005.
- 15 Mishima Y, Hozumi S, Shimizu T, Hishikawa Y, Mishima K, Accelerating heat loss by passive body heating: effective, safety and convenient tool for deteriorated sleep maintenance in demented patients, 4th international congress of the World Federation of Sleep Research Societies, Dehli, India, September, 2005.
- 16 Nishino S, Shiba T, Mishima K, Fujiki N, REM sleep enhancing effect of thalidomide is dependent on the availability of TNF α , 19th Anniversary Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Denver, USA, June, 2005.
- 17 三島和夫, シンポジウム: 痴呆・せん妄に伴う睡眠障害のマネージメント-薬物療法と非薬物療法の現状と問題点-, 平成16年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 第14回合同シンポジウム, 東京, 2004年12月.

- 18 高野敦子, 内山 真, 梶村尚史, 三島和夫, 井上雄一, 豊島良一, 尾崎紀夫, 大川匡子, 高橋清久, 磯島康史海老澤尚, ヒトCasein Kinase1 epsilon遺伝子の機能的多型と概日リズム障害との関連, 第11回日本時間生物学会, 滋賀, 2004年11月.
- 19 三島和夫, シンポジウム: 光療法の臨床応用が始まって20年-現状と今後の課題-: 高齢者の概日リズム障害に対する光照射療法と問題点, 第11回日本時間生物学会, 滋賀, 2004年11月.
- 20 越前屋勝, 三島和夫, 佐藤浩徳, 草薙宏明, 関根 篤, 大久保正清水徹男, ベンゾジアゼピン感受性の加齢変化, 日本睡眠学会第29回定期学術集会, 東京, 2004年7月.
- 21 加藤倫紀, 三島和夫, 越前屋勝, 丸山 史, 佐藤浩徳, 関根 篤清水徹男, Diazepamによる高次脳機能の抑制効果は放熱過程と近似した推移を辿る, 日本睡眠学会第29回定期学術集会, 東京, 2004年7月.
- 22 戸澤琢磨, 三島和夫, 佐藤浩徳, 越前屋勝, 清水徹男菱川泰夫, 生物時計位相に対する睡眠のタイミングには加齢変化が生じない-その臨床的意義-, 日本睡眠学会第29回定期学術集会, 東京, 2004年7月.
- 23 佐藤浩徳, 三島和夫, 銀谷 翠, 関根 篤菱川泰夫, イミプラミンが全身痛及び睡眠障害に対して用量依存的に効果的であった繊維筋痛症の一例, 日本睡眠学会第29回定期学術集会, 東京, 2004年7月.
- 24 三島和夫, シンポジウム: 睡眠の加齢変化と生物時計機能 - 従来型モデルの問題点 -, 日本睡眠学会第29回定期学術集会, 東京, 2004年7月.
- 25 草薙宏明, 三島和夫, 佐藤浩徳, 松本康宏, 戸澤琢磨, 越前屋勝, 佐々木道基, 加藤倫紀清水徹男, ヒト末梢単核球および多核球でのhPer1転写リズム, 日本睡眠学会第29回定期学術集会, 東京, 2004年7月.
- 26 Mishima K, Symposium: Sleep deterioration with aging as a life-style disease: Potential of chronotherapy for better sleep-waking in the elderly, 17th European Sleep Research Society, Prague, Czech, October, 2004.
- 27 Mishima K, Similar profiles in human Period1 gene expression in peripheral mononuclear and polymorphonuclear cells, XIIth World Congress on Psychiatric Genetics, Dublin, Ireland, October, 2004.
- 28 Mishima K, The 3111T/C polymorphism of hClock Is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample, XIIth World Congress on Psychiatric Genetics, Dublin, Ireland, October, 2004.
- 29 Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Inoue Y, Kamei Y, Kitajima T, Shibui K, Katoh M, Watanabe T, Hashimoto-dani Y, Nakajima T, Ozeki Y, Hori T, Yamada N, Toyoshima R, Ozaki N, Okawa M, Nagai K, Takahashi K, Isojima Y, Yamauchi T, Ebisawa T, Sequence variations in human casein kinase1 epsilon gene and circadian rhythm sleep disorders, XIIth World Congress on Psychiatric Genetics, Dublin, Ireland, October, 2004.
- 30 三島和夫, シンポジウム: 「健康維持増進とジェロンテクノロジー」: 高齢者を取り巻く光環境と睡眠, ジェロンテクノロジー研究フォーラム2003, 東京, 2003年12月.
- 31 三島和夫, ランチョンセミナー: 夜間せん妄とその対策, 第39回日本赤十字社医学会総会, 秋田, 2003年10月.
- 32 三島和夫, シンポジウム「睡眠医療における精神科医の役割」: 加齢に伴う睡眠障害と精神医学-睡眠の老化を促す要因とその対処法-, 第99回日本精神神経学会総会, 東京, 2003年6月.
- 33 Kusanagi H, Mishima K, Satoh K, Echizenya M, Shimizu T, Peripheral mononuclear cells and polymorphonuclear neutrophils possess same circadian phase of hPer1 mRNA expression in human, 1st World Congress of Chronobiology, Sapporo, Japan, September, 2003.
- 34 Mishima K, Symposium: Physiological meaning of decreased melatonin secretion for aging sleep in human, 1st World Congress of Chronobiology, Sapporo, Japan, September, 2003.
- 35 Tozawa T, Mishima K, Satoh K, Echizenya M, Shimizu T, Hishikawa Y, Stability of sleep timing against the melatonin secretion rhythm with advancing age: Clinical implications, 1st World Congress of Chronobiology, Sapporo, Japan, September, 2003.

H. 知的財産権の出願・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

ヒト睡眠・覚醒リズム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

分担研究者 角谷寛

京都大学大学院医学研究科 先端領域融合医学研究機構 助教授

研究要旨

職域を対象として、睡眠障害及び睡眠に影響を与えられられる疾患の有病割合を調査した。その結果、睡眠障害の頻度が従来考えられていたよりも高いこと、特に睡眠呼吸障害は休業のリスクを増す可能性があるとともに生活習慣病と関係していることが明らかになった。

また、マウスを用いた実験により、末梢のリズム遺伝子発現の同調にプロスタグランジン E_2 が関与していることが明らかとなった。

A. 研究目的

睡眠に関連した健康問題が、近年重要視されつつある。しかし、日本では多くの睡眠障害において、有病割合は明らかにされていない。また、健康関連 QOL の低下を含め、睡眠障害がもたらす影響はほとんど報告されていないのが現状である。

そこで、睡眠時無呼吸症候群とともに、頻度の高い睡眠異常であるむずむず脚症候群(RLS: Restless Legs Syndrome)・周期性四肢運動障害(異常症)・季節性感情障害・概日リズム睡眠障害等の睡眠障害および睡眠に影響を与える疾患として精神神経科的疾患・慢性閉塞性肺疾患(COPD)などについて調査し、睡眠障害が健康関連 QOL・睡眠の質・健康を理由とした休業などにもたらす影響を明らかにする。そして、アウトカムとして、睡眠障害がもたらす影響を個人レベル及び社会レベルにおいて明らかにすることが KSHS (Kyoto Sleep and Health Cohort Study) の目的である(図1)。

また、概日リズムの末梢における同調機構を解明するために、培養細胞およびマウス個体を用いた研究も実施した。

B. 研究方法

ヒトを対象とした疫学研究として、大阪府下に散在する某企業の支店・営業部に勤務している、23～59歳の男性職員を対象として、睡眠と健康の縦断的調査を実施した。その際に、質問票だけでなく、呼吸器内科・神経内科・睡眠の専門医による診察、ならびに、簡易睡眠 PSG(睡眠呼吸障害モニター)・行動量モニター装置などによる睡眠検査も施行した。アクチグラフより睡眠時間を推定し、簡易睡眠 PSG より無呼吸および 3% 以上の SPO_2 低下を伴った低呼吸を判定した。AHI (Apnea-hypopnea index: 睡眠一時間あたりの無呼吸・低呼吸数) 5以上30未満を睡眠呼吸障害の軽症、15以上30未満を中等症、30以上を重症と診断した。睡眠呼吸障害があり、かつ、ESS (エプワース睡眠尺度) が 11 点以上の場合に睡眠時無呼吸症候群とした。精神神経科的疾患に関しては DMS-IV に基づいた構造面接(SCID: Structured Clinical Interview for DMS-IV axis I Disorders)により診断した。スパイロメトリーによる一秒率(FEV_1/FVC)が 70%未満を慢性閉塞性肺疾患(COPD)と診断した。

同時に包括的健康関連 QOL(SF-36)および

睡眠の質(PSQI)に関する質問紙、また、3年間の交通事故の頻度と回数・過去1年の健康を理由とした休業の有無および回数を調査した。また、健康診断の結果および体重、体脂肪率、ウエスト周囲径、血圧なども調査し、それを元に生活習慣病について解析した。

一方、プロスタグランジン E₂ (PGE₂)の合成量には日周変動があることが報告されていたので、その末梢における作用を調べるために、マウス由来の培養細胞 NIH3T3 細胞を PGE₂ で処理し、複数の時計遺伝子発現の概日周期を解析した。さらに、PGE₂ をマウス個体に腹腔内注射し、肝臓、腎臓、心臓における時計遺伝子発現の概日周期に位相変化および、マウス行動の概日周期を解析した。

(倫理面への配慮)

京都大学大学院医学研究科・医学部 医の倫理委員会に「睡眠の疫学的調査研究(承認番号: E-37)」、「睡眠に関する遺伝子多型の解析(承認番号: G-73)」、「睡眠に影響をもたらす遺伝子の解明に関する研究(承認番号: G-161)」として既に承認を受けている。ヘルシンキ宣言の趣旨を十分に尊重し、「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」に従い、承認された内容に従って、対象者より書面によるインフォームドコンセントを得て調査研究を実施している。プライバシーの保護のために個人を特定可能なデータは、NPO 法人(iHOPE)に管理を委託し、データ解析担当者に渡していない。

動物実験に関しては、京都大学大学院医学研究科・医学部 動物実験委員会に申請し承認された内容にしたがって研究を実施している。

C. 研究結果

ヒト疫学研究(KSHS)対象者の背景を表1に示す。平均年齢は 43.8±8.36 歳、324 人の男性を対象としている。60 歳未満の全男性従業員 472

名の内、10 名は異動のため対象者から除外した結果、参加率は 70.1%であった。閉塞性睡眠時無呼吸症候群は睡眠呼吸障害の中核をなし、また、最も頻度の高い睡眠障害である。睡眠呼吸障害に眠気などの症状を伴えば睡眠時無呼吸症候群と診断できる。この集団において中程度以上の睡眠呼吸障害の有病割合は 24.7%、睡眠時無呼吸症候群の有病割合は 11.5%であった(表2)。大うつ病性障害の有病割合は 0%で生涯有病率(調査時点までの経験率)は 5.9%であった(表3)。また、むずむず脚症候群は 6.5%、概日リズム睡眠障害の疑いは 3.1%、季節性感情障害は 1.2%、精神病性障害 0%、摂食障害 0%、不安障害 4.0%、COPD は 6.8%に認められた。

収縮期血圧 ≥ 130mmHg、拡張期血圧 ≥ 85mmHg かつ/あるいは降圧剤服用者を「高血圧」とすると、ロジスティック回帰分析により年齢および BMI を調整後も、睡眠呼吸障害が中等症あるいは重症の者において、軽症以下の者と比べて高血圧の有病割合が有意に上昇していた(P<0.05)(図2)。また、中性脂肪 ≥ 150mg/dl、HDL コレステロール < 40mg/dl、あるいは、薬物治療中を「脂質代謝異常」とすると、睡眠呼吸障害が重症の者は、中等症以下の者と比べて脂質代謝異常の有病割合が有意に上昇していた(P<0.05)(図3)。一方、空腹時血糖 ≥ 110mg/dl あるいは糖尿病薬物治療中を「耐糖能異常」とすると、睡眠呼吸障害が重症になるほど耐糖能異常の有病割合は増加する傾向は見られたが、その間に有意な相関は認められなかった($\chi^2=7.47$, p=0.058)(図4)。

2005 年に日本内科学会など 8 学会より報告された診断基準にしたがい、ウエスト周囲径 ≥ 85cm であり、かつ、上記の高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常のうち2項目以上を持つときにメタボリックシンドロームと診断すると、メタボリックシンドロームの有病割合は睡眠呼吸障害が重症になるほど高かった(図5)。BMI とウエスト周囲径は非常に高い相関があるため(相関係数=0.858)、年齢の

みを調整したロジスティック回帰分析を行ったところ、睡眠呼吸障害の中等症および重症では睡眠呼吸障害が無い場合よりも有意にメタボリックシンドロームの有病割合が高いことが明らかとなった ($p=0.027$ および $p<0.001$)。このように、生活習慣病と睡眠呼吸障害が関係することが明らかとなってきた。

また、睡眠呼吸障害と休業の関係を解析するために、説明変数を睡眠呼吸障害の重症度、アウトカム変数を病気による休業の有無とし、調整因子を年齢・BMI・慢性疾患の有無、眠気の魚無 (ESS>10) とした、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、重症の睡眠呼吸障害は、睡眠呼吸障害のないものと比べて、休業のオッズ比が 3.75 (95%CI: 1.14-12.3) と有意に上昇していることが明らかとなった (図 6)。

末梢における時計遺伝子発現の同調機構を解析するために、培養細胞及びマウスを用いた研究も行った。その結果、 PGE_2 が末梢の概日リズムを同調できることを、マウス由来の培養細胞およびマウス個体における時計遺伝子発現の解析によって明らかにした。

D. 考察

睡眠呼吸障害および睡眠時無呼吸症候群は従来考えられていたよりも高頻度に認められた。一方、米国の大規模な睡眠と循環器疾患に関する疫学研究 (Sleep Heart and Health Study) において対象者全例に在宅ポリソムノグラフ (PSG) を施行したところ、われわれとほぼ同様の有病割合であったことが報告されている (Baldwin ら 2004、Kapur ら 2005) (表 3)。したがって、従来との有病割合の違いは、従来は有病割合を求める際には 2 段階法を用いて一部の対象者のみに対して機器を用いた夜間睡眠の検査が行われてきたが、我々および SHHS においては全対象者に検査を行なっているという手法の違いから生じている可能性がある。

今回の調査において、脳波も含めた PSG の代わりに、アクチグラフにより睡眠時間を推定し、簡易 PSG (睡眠呼吸モニター) を用いて無呼吸および低呼吸の判定を行ってきた。簡易 PSG では脳波による睡眠のステージ分類はできないが、最新の睡眠障害の国際分類 (ICSD-2) において、REM/NREM にかかわらず睡眠呼吸障害を診断することが明記されている。また、生活習慣病や休業というアウトカムに対して、睡眠呼吸障害の重症度が影響を与えていることは明らかであり、われわれの判定法に大きな問題はないと考えている。

この結果は、ある職域の男性のみを対象とした調査である。したがって、必ずしも日本人男性全体を反映するとは限らず、また、女性や高齢者については不明である。ただし、平成 14 年の「国民栄養調査」によると 40 代男性の BMI 平均値は 23.9 m/kg^2 であり、調査対象の $24.0 \pm 3.06 \text{ m/kg}^2$ と変わらない。他方、一つの職域を対象としているために、その会社の売上高などから経済損失をより正確に推計できるという利点もある。

睡眠に関連する複数の診療科・講座が有機的に連携することにより、多角的かつ総合的に日本人の職域における睡眠の詳細な調査を行ってきた (図 1)。今後は対象者数を増やすとともに、それがどのようにアウトカムに繋がるのかをさらに詳細に解析する必要がある。また、前向き追跡調査を行うことにより、合併症の発症や予後についても明らかに出来ると考えている。

E. 結論

職域において睡眠時無呼吸症候群やむずむず脚症候群などを含む睡眠障害は高率に認められた。特に睡眠呼吸障害はメタボリックシンドロームにも関与する可能性がある。今後のさらなる調査解析が必要である。

F. 研究発表

1. 論文・総説

角谷寛: オレキシンと睡眠. *Clinical Neuroscience*. 22 :45-47,2004.

角谷寛: 睡眠の液性調節機構と遺伝子研究の新展開と展望. *呼吸と循環*. 52:349-53,2004

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* 17: 279-281,2004.

H Kadotani, M Taniguchi, Y Takahashi, Y Inoue: Genetic approach to sleep-disordered breathing. *Sleep and Biological Rhythms* 2(Supple.1):S49,2004.

Harada M, Taniguchi M, Ohi M, Nakai N, Okura M, Wakamura T, Tamura M, Kadotani H, Chin K: Acceptance and short-term tolerance of nasal continuous positive airway pressure therapy in elderly patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Biological Rhythms*. 2(1):53-56,2004.

角谷寛: 高二酸化炭素・低酸素の自動制御によるマウス睡眠障害システム. *三共生命科学研究振興財団研究報告集* 20:66-71,2004.

角谷寛: オレキシンと睡眠. *カレントセラピー* 22(7):84,2004.

Y Tsuchiya, I Minami, H Kadotani, E Nishida: Resetting of peripheral circadian clock by prostaglandin E2. *EMBO Report* 6(3):256-61,2005.

角谷寛: 在宅での睡眠時呼吸障害に対する診断・治療システムの開発およびその応用. *医学科学応用研究財団報告* 22:39-41,2005.

角谷寛: 睡眠時無呼吸症候群になりやすい体質は? *肥満と糖尿病* 4:425-7,2005.

角谷寛: ナルコレプシーとは? *肥満と糖尿病* 4:518-20,2005.

角谷寛: 睡眠障害の遺伝子科学 75:1421-3,2005.

2. 学会発表

H Kadotani, M Taniguchi, Y Inoue, Y Takahashi: ApoE epsilon 4 allele frequency in Japanese Sleep-Disordered Breathing Patients. アメリカ睡眠学会 (APSS 17th Annual Meeting; Chicago)

N. Nakai, M. Ohi, Y. Harada, M. Ohkura, M. Taniguchi, H. Okamura, K. Chin, H. Kadotani and Y. Wakamura: An Observational 24 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 治療がベッドパートナーの 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)

角谷寛: 睡眠呼吸障害に対するシステムのアプローチ. *Sleep Apnea* カンファレンス(第22回;東京)

角谷寛: OSAHS 遺伝子研究. 第2回睡眠呼吸フォーラム(沖縄)

角谷寛: ナルコレプシーとオレキシン. 第2回睡眠呼吸フォーラム(沖縄)

岡靖哲、小池茂文、山本勝徳、角谷寛、井上雄一: 腎不全患者における Restless Legs 症候

群の検討.不眠研究会研究発表会(第19回;東京)

小池茂文、山本勝徳、井上雄一、岡靖哲、角谷寛: 透析患者の睡眠呼吸障害は透析日に最も低い?不眠研究会研究発表会(第19回;東京)

井上雄一、小池茂文、山本勝徳、岡靖哲、角谷寛: 透析患者の睡眠呼吸障害の実態と臨床的意義について.不眠研究会研究発表会(第19回;東京)

南一成、竹川高志、角谷寛: 高二酸化炭素・低酸素の自動制御によるマウス睡眠障害システム(睡眠時無呼吸症候群モデルマウス). 日本睡眠学会定期学術集会(第29回;東京)2004.

岡靖哲、小池茂文、山本勝徳、角谷寛、井上雄一: 腎不全患者における Restless Legs 症候群の背景因子の検討. 日本睡眠学会定期学術集会(第29回;東京)2004.

原田優人、谷口充孝、大井元晴、中井直治、大倉睦美、若村智子、堀田佐知子、田村仁孝、角谷寛、陳和夫、竹上未沙、福原俊一: 重症 OSAHS 患者に対するオートCPAPを用いた在宅導入法についての検討. 日本睡眠学会定期学術集会(第29回;東京)2004.

堀田佐知子、原田優人、谷口充孝、若村智子、大倉睦美、中井直治、角谷寛、陳和夫、大井元晴: 高齢者群と若年・中年群の睡眠時無呼吸患者の nCPAP 治療前後の QOL の違い. 日本睡眠学会定期学術集会(第29回;東京)2004.

南一成、中山幸代、角谷寛、竹川高志: 高二酸化炭素・低酸素の自動制御システムを用いた睡眠時無呼吸症候群モデルマウス. 睡眠呼吸障害研究会(第33回;東京)2004

Oka Y, Koike S, Inoue Y, Yamamoto K, Shibata M, Matsuda S, Miki R, Kadotani H: Restless Legs Syndrome and Periodic Limb

Movements during Sleep among Hemodialysis Patients. アメリカ睡眠学会(APSS 18th Annual Meeting;Philadelphia)2004.

Koike S, Inoue Y, Kadotani H, Oka Y, Yamamoto K, Matsuda S, Shibata M, Miki R: Prevalence And Clinical Significance Of Sleep-Related Breathing Disorder In End Stage Renal Disease. アメリカ睡眠学会(APSS 18th Annual Meeting;Philadelphia)2004.

Minami I, Kadotani H: Regulation Of Sleep-Wake States In Response To Intermittent Hypercapnic Stimuli To Mouse Applied Only In Sneeze. アメリカ睡眠学会(APSS 18th Annual Meeting;Philadelphia)2004.

Koike S, Inoue Y, Kadotani H, Oka Y, Yamamoto K, Matsuda S, Shibata M, Miki: Are Sleep-Related Breathing Disorder In Hemodialysis Patients Mildest On The Dialysis Day? アメリカ睡眠学会(APSS 18th Annual Meeting;Philadelphia)2004.

齊藤俊秀、馬渡英夫、澤野邦彦、角谷寛: 重症心身障害児の睡眠時無呼吸の検討. 第143回日本小児科学会広島地方会. 2004

角谷寛、中山幸代、南一成、竹上未紗、森田智史、福原俊一、岡靖哲、角謙介、高橋憲一、中村敬哉、陳和夫、堀田佐知子、新井香奈子、若村智子: 睡眠医療の諸専門領域の参加による睡眠健康コホート研究—京都睡眠と健康のコホート研究(KSHC Study)—. 不眠研究会(第20回;東京)2004.

岡靖哲、角谷登美子、角谷寛: 乳幼児における Restless legs 症候群の臨床所見. 不眠研究会(第20回;東京)2004.

角谷寛、若村智子、堀田佐知子、中山幸代、南一成、岡靖哲、陳和夫、谷口充孝、福原俊一: KSHC Study Group. 睡眠医療の諸専門領域の参加による睡眠健康コホート研究(京都睡眠と健康のコホート研究)—睡眠を中心とし

た生活時間について-。日本時間生物学会(第11回:滋賀)2004.

土谷佳樹、南一成、角谷寛、西田栄介: プロスタグランジン E2 による哺乳類概日リズムの同調。日本分子生物学会(第27回:神戸)2004.

角谷寛、竹上未紗、森田智視、中山幸代、南一成、岡靖哲、角謙介、高橋憲一、中村敬哉、陳和夫、若村智子、堀田佐知子、新井香奈子、谷口充孝、福原俊一 for the Kyoto Sleep and Health Cohort Study (KSHS) Group: 睡眠障害の有病割合と睡眠障害がもたらす影響: -京都睡眠と健康のコホート研究 Kyoto Sleep and Health Cohort Study(KSHS). 日本疫学会(第15回:滋賀)2005.

H Kadotani: Kyoto Sleep and Health Cohort Study (KSHS) -Ongoing Multidisciplinary Sleep Epidemiological Study-. 3rd East Asia Sleep Respiration Forum (台北、台湾) 2005.

Y Oka, T Kadotani, H Kadotani: Usefulness of video behavior recording in the diagnosis of restless legs syndrome in small children. 9th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (New Orleans) 2005.

齊藤俊秀、馬渡英夫、澤野邦彦、脇千明、河村理恵子、角谷寛: 閉塞型の睡眠時無呼吸症候群が判明した18番長腕部分トリソミーの1例。日本先天異常学会(第45回東京)2005

Oka, Y., Miyamoto, M., Miyamoto, T., Takegami, M., Fukuhara, S., Chin, K., Taniguchi, M., Wakamura, T., Hotta, S. and Kadotani, H: Validation of the questionnaire for the epidemiological study of restless legs syndrome and the preliminary prevalence data in Japan. アメリカ睡眠学会(APSS 19th Annual Meeting; Denver)2005

Kadotani, H., Nakayama, Y., Minami, I., Sumi, K., Takahashi, K., Nakamura, T., Chin, K., Oka, Y., Wakamura, T. and Fukuhara, S. : Multidisciplinary Sleep Epidemiological Study in

Japan -Kyoto Sleep and Health Cohort Study (First report)- . アメリカ睡眠学会 (APSS 19th Annual Meeting; Denver)2005

堀内育美、坂名智、岩田安世、山本浩彰、佐原利明、山本勝徳、小池茂文、角谷寛、岡靖哲、井上雄一: 透析患者のレストレスレッグス症候群(RLS)-特に緩解例から学ぶ- 日本睡眠学会定期学術集会(第30回;宇都宮)2005

原田優人、谷口充孝、大井元晴、中井直治、大倉睦美、岡村城志、若村智子、堀田佐和子、角谷寛、陳和夫、竹上未紗、福原俊一: CPAP 導入方法が日中の眠気及び健康関連 QOL におよぼす影響についての検討。日本睡眠学会定期学術集会(第30回;宇都宮)2005

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、堀田佐和子、陳和夫、竹上未紗、福原俊一、大井元晴: nCPAP 療法が閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の QOL および睡眠の質におよぼす影響。日本睡眠学会定期学術集会(第30回;宇都宮)2005

南一成、中山幸代、竹上未紗、森田智史、岡靖哲、角謙介、高橋憲一、中村敬哉、陳和夫、谷口充孝、堀田佐知子、新井香奈子、若村智子、福原俊一、角谷寛: 睡眠の諸専門領域の参加による睡眠健康コホート研究(京都睡眠と健康のコホート研究)。日本睡眠学会定期学術集会(第30回;宇都宮)2005

角谷寛、角謙介、高橋憲一、中村敬哉、谷口充孝、福原俊一、陳和夫: (特別発言)睡眠時無呼吸症候群の有病率-職域におけるコホート研究から-。日本呼吸器学会(第45回:千葉)2005

Takegami, M., Kadotani, H., Morita, S., Nakayama, Y., Minami, I., Chin, K., Wakamura, T. and Fukuhara, S. : Prevalence of sleep-disordered breathing and its impact on disabled Days . Second ICOH International Conference on Psychosocial Factors at Work (Okayama, Japan) 2005

岡靖哲, 宮本雅之, 宮本智之, 竹上美沙, 福原俊一, 角谷寛: Restless legs 症候群の有病率と問診票の有用性の検討. 第46回日本神経学会総会(鹿児島)2005

Oka, Y., Kadotani, H., Nakayama, Y., Minami, I., Miyamoto, M., Miyamoto, T. and Inoue, Y.: Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements during Sleep among Japanese Industrial Workers. World Association of Sleep Medicine: FIRST INTERNATIONAL CONGRESS (Berlin) 2005

角谷寛: 京都睡眠と健康のコホート研究. こころの健康科学研究事業・研究成果発表会(ねむりとリズムと健康と)2005

角谷寛, 南一成, 中山幸代, 西浦美智代, 山崎博司, 生野真嗣: 京都 睡眠と健康のコホート研究一職域における睡眠障害の頻度一. こころの健康科学研究事業・研究成果発表会(ねむりとリズムと健康と)2005

角谷寛, 南一成, 中山幸代, 西浦美智代, 山崎博司, 生野真嗣: 関西の睡眠医療機関一日本睡眠学会による認定医療機関・認定医・認定歯科医・認定技師の分布一. こころの健康科学研究事業・研究成果発表会(ねむりとリズムと健康と)2005

角谷寛, 南一成, 中山幸代, 西浦美智代, 山崎博司, 生野真嗣: 睡眠の基礎知識. こころの健康科学研究事業・研究成果発表会(ねむりとリズムと健康と)2005

角谷寛: ヒトとマウスの双方から睡眠の謎に迫る ～マウスで解き明かす, あなたの睡眠～. さきがけライブ 2005(東京)2005

Kadotani, H: Sleep Research of Mice and Men. 7th Northeastern Asia Symposium at Gyungju, Korea(韓国)2005

角谷寛: マウスとヒトの双方から睡眠に迫る. 平成17年度 文部科学省 科学技術振興調整費成果発表会(東京)2005

3. その他

角谷寛: ウインター・ブルー「冬季気分障害」. NHK「きょうの健康」11: 104-109, 2003.

角谷寛: 光の照度不足は季節性感情障害を引き起こす. 月刊健 33(1):10-11, 2004

角谷寛: 睡眠障害とは～その診断と治療～. 快適な睡眠のための健康講座(日本看護協会委託事業:長岡京). 2004

角谷寛: 睡眠時無呼吸症候群マウスモデル実験系について. 文教ニュース 1811:11-12, 2005

角谷寛: 睡眠障害の子供の発達におよぼす影響について. 日本助産士会兵庫県支部研修会(神戸市 兵庫県民会館)2005

角谷寛: 日本人の睡眠・睡眠障害. 日本医薬品卸勤務薬剤師会大阪支部平成17年度教育研修管理者継続研修講座(大阪)2005

角谷寛: 21世紀の生活習慣病「睡眠時無呼吸症候群」. 開業医の睡眠医療(京都)2005

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得(出願)

睡眠障害実験システム. 特願 2005-154821
レストレスレッグス症候群・周期性四肢運動障害モデル動物. 特願 2004-162468, PCT/JP2005/9517

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 対象者 (n=324) の背景

	平均±SD	(範囲)
年齢	43.8±8.36 yrs	(23-59)
Male	100%	
身長	170.6±6.38cm	(155-195)
体重	70.0±10.6kg	(46.1-110)
BMI	24.0±3.06kg/m ²	(17.2-32.9)

表2. 睡眠呼吸障害 (n=323)

正常 (AHI<5)	122 人	(37.8%)
軽症 (5≤AHI<15)	121 人	(37.5%)
中等症 (15≤AHI<30)	56 人	(17.3%)
重症 (30≤AHI)	24 人	(7.4%)

睡眠時無呼吸症候群 (睡眠呼吸障害 + 日中の過度の眠気)

36 人 (11.5%; n=312)

AHI: Apnea Hypopnea Index (無呼吸低呼吸指数: 睡眠1時間あたりの無呼吸・低呼吸の回数)

日中の過度の眠気: ESS>10

表3. 睡眠・リズム障害などの有病割合 (n=323-324)

むずむず脚症候群	21 人 (6.5%)	
ナルコレプシー	0 人 (0%)	疑い: 1 人 (0.3%)
概日リズム睡眠障害		疑い 10 人 (3.1%)
季節性感情障害	4 人 (1.2%)	軽症: 10 人 (3.1%)
大うつ病性障害	0 人 (0%)	既往: 19 人 (5.9%)
不安障害	13 人 (4.0%)	
精神病性障害	0 人 (0%)	
摂食障害	0 人 (0%)	
COPD	22 人 (6.8%)	

表 4. 海外の大規模疫学調査による睡眠呼吸障害と睡眠時無呼吸症候群の有病割合

調査	被験者	睡眠検査	AHI \geq 5	AHI \geq 15	SAS
男性:					
Young 1993 年	米国 352 名/1670 名	睡眠検査室 PSG	24%	9.1%	4%
Kim 2004 年	韓国 309 名/2523 名	在宅/睡眠検査室 PSG	27.1%	10.1%	4.5%
Baldwin 2004 年	米国 3042 名/3042 名	在宅 PSG	57.6%	25.0%	N/A
女性:					
Young 1993 年	米国 250 名/1843 名	睡眠検査室 PSG	9.0%	4.0%	2%
Kim 2004 年	韓国 148 名/2497 名	在宅/睡眠検査室 PSG	16.8%	4.7%	3.2%
Baldwin 2004 年	米国 3398 名/3398 名	在宅 PSG	36.1%	11.5%	N/A
男女:					
Kapur 2005 年	米国 6443 名/6443 名	在宅 PSG	46.3%	16.2%	13.5%

SAS: 睡眠時無呼吸症候群。AHI \geq 5 回/時であり、かつ、眠気がある場合。

被験者: 全対象者数および睡眠検査を実施した人数

図1. Kyoto Sleep and Health Cohort Study (KSHS)

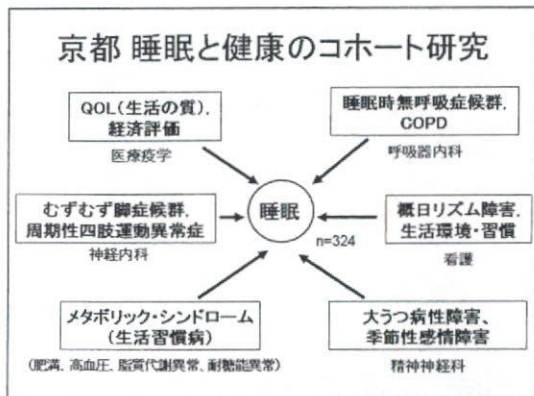
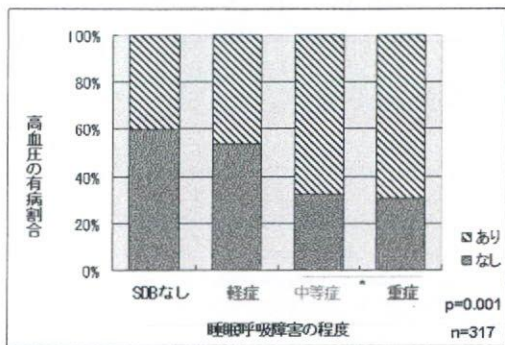
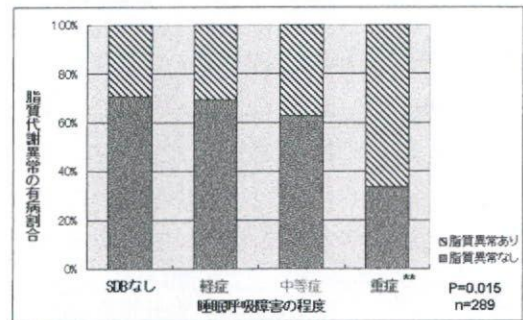


図2. 睡眠呼吸障害頻度の重症度と高血圧の有病割合



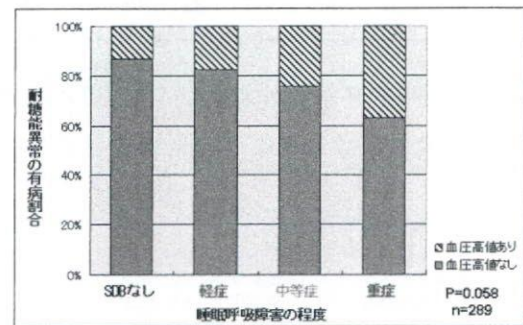
• 中程度以上の睡眠呼吸障害は血圧高値の独立した危険因子
 ・ AHI < 15 と AHI ≥ 15 の比較。年齢・BMI で調整後も *p = 0.041
 ・ 血圧 130/85、あるいは、降圧剤服用を「高血圧」とした

図3. 睡眠呼吸障害の重症度と脂質代謝異常の有病割合



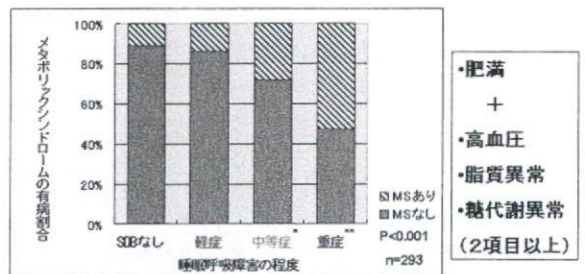
• 重症の睡眠呼吸障害は脂質代謝異常の独立した危険因子
 ・ AHI < 30 と AHI ≥ 30 の比較。年齢・BMI で調整後も **p = 0.002
 ・ TG ≥ 150mg/dl、HDL-C < 40mg/dl、あるいは、薬物治療中を「脂質代謝異常」とした

図4. 睡眠呼吸障害の重症度と耐糖能異常の有病割合



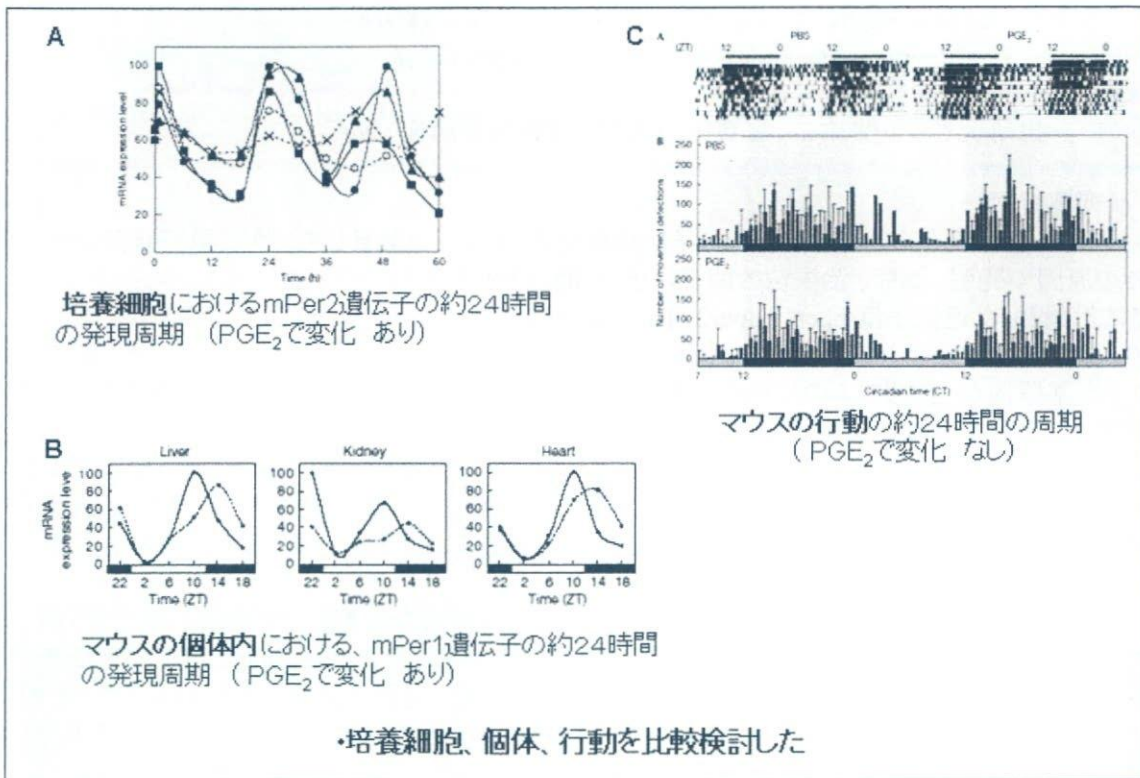
ただし、血糖高値にはBMI、年齢の寄与が大きい
 ・ 血糖 (空腹時) ≥ 110mg/dl あるいは薬物治療中を「耐糖能異常」とした

図5. 睡眠呼吸障害の重症度とメタボリックシンドロームの有病割合



• 睡眠呼吸障害は年齢とは独立したメタボリックシンドロームの危険因子
 ・ 年齢調整後も中程度: *p = 0.027、重症: **p < 0.001
 ・ BMI と腰囲は非常に相関が高いため (相関係数 0.858)、BMI を解析モデルに含めるのは不適当

図6. プロスタグランジン E₂ (PGE₂)によるマウス概日リズムの同調



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

睡眠・覚醒リズムの個人差(朝型・夜型)を分子レベルで明らかにし、概日リズム睡眠障害研究(分子レベルでの原因の究明、診断、治療法の開発など)の助けとする目的で研究を行った。

これまでに対象とした遺伝子は hper1、hper2、PACAP であった。hper1、hper2 は生体リズムを作り出すコアメンバーであることが知られており、生体リズム異常に関連している可能性が疑われた。実際、hper2 の 1 塩基置換が生体リズムの位相を前進させることが知られている。PACAP は光刺激と生体リズムを結びつける分子のひとつであることが報告されており、生体リズムとの関連が疑われたため対象とした。PACAP ノックアウトマウスで、光刺激の生体リズムへの影響に支障が出ることが報告されている。朝型・夜型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PACAP 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。

hper1 遺伝子は、10 例を対象に全配列の検索を行い、一塩基置換を引き起こす遺伝子多型を 1 箇所認めたが、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。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。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 ($\chi^2 = 17.3891$, $p = 0.006$)。しかしこの多型は塩基の置換を引き起こさず、意味の解釈は検討を要する。PACAP はこれまでに報告のあるアミノ酸置換を伴う 3 つの遺伝子多型部位を検索したが、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。これまでの我々の検討では、hPER2 が朝型・夜型との関連を示唆しているように見られたが、その意味合いを慎重に検討する必要がある。PACAP に関してはまだ完全に前例、全部位が検討されておらず、引き続き検討が必要である。