

図6：単純反応時間とプライミング効果の変化

D. 結果のまとめと考察

異なった概日リズム位相よりコンスタントルーチンを行い、この間の主観的および客観的精神機能、内分泌機能、体温調節機能を計測し、交代勤務や、変形労働時間勤務の際にこれらの生理機能がどのような影響を受けるかをシミュレートした。

1. 内分泌指標

成長ホルモン、コルチゾール、テストステロン、甲状腺刺激ホルモン、メラトニンについて検討した。ホルモンごとに断眠と生体リズム位相により異なった影響を受け、コルチゾールと甲状腺刺激ホルモンは断眠による有意な影響を、コルチゾール、甲状腺刺激ホルモン、メラトニンは生体リズム位相による有意な影響を受け、成長ホルモンでは有意な交互作用が見られた。

2. 体温指標

直腸深部体温、肩体表温、手背体表温、足背体表温を計測し、これらに加えて、直腸肩温度差、直腸手背温度差、直腸足背温度差について検討した。断眠による有意な影響は深部体温の指標である直腸温のみで観察された。生体リズム位相による有意な影響は直腸深部体温、肩体表温、直腸手背温度差、直腸足背温度差で観察された。

3. 主観的指標

主観的な指標として、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、頭の冴え、積極性、悲しさ、身体の疲れ、精神面の疲れ、空想・想像の量について検討した。断眠による有意な影響は目覚め、気分、頭の冴え、身体の疲れ、精神面の疲れで観察され、いずれも断眠の経過とともに悪化した。

生体リズム位相による有意な影響は、目覚め、気分、活力、頭の冴え、空想・想像の量で観察され、いずれも生体リズム位相が夜の時間帯にあたる際に悪化した。

交互作用は目覚めで観察され、断眠による悪化が、体内時計による夜の時間帯で強く出現した。

4. 平均反応時間とプライミング効果

客観的な精神機能の指標として単純反応時間、連想の量を反映するといわれるプライミング効果を計測した。

単純反応時間は断眠の影響を受けて延長すると

ともに、概日リズムの影響も受けていた。単純反応時間と他の生理指標との相関について検討したが、有意な相関を示す項目はなかった。プライミング効果は断眠の影響により減少した。

さまざまな生理指標の計測から、主として断眠によって影響を受けるもの、主として生体リズム位相によって影響を受けるもの、両者から影響を受けるものがあることがわかった。すなわち、シフトワーク中には、日常の生活で保たれている身体・精神機能の調和が乱れることにより、さまざまな機能低下や不調がおこると考えられる。主観的目覚め感は体内時計による日中の時間帯は、客観的な遂行能力を反映する単純反応時間と平行した変化を示した。しかし、体内時計による夜間の時間帯には両者は一致していない。主観的目覚めと客観的遂行能力の乖離によって、ミスや事故を誘発しやすい状態にあると考えられる。

E. 結論

交代勤務、変形労働時間勤務の際の睡眠・覚醒をシミュレートした実験を行った。客観的遂行能力は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、交代勤務、変形労働時間勤務中、とくに深夜の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。

F. 健康危険情報

深夜勤務中には主観的覚醒度と客観的な遂行能力が乖離しているため、ミスを起こしやすく、事故の危険性が高い。

G. 研究発表(平成15~17年度)

1. 論文発表

- Tan X, Uchiyama M, Shibui K, Tagaya H, Suzuki H, Kamei Y, Kim K, Aritake S, Ozaki A, Takahashi K: Circadian rhythms in humans' delta sleep electroencephalogram. *Neuroscience Letters* 344: 205-208, 2003.
- 山中克夫、望月寛子、中村聡、田ヶ谷浩邦: MMSEに反映されるアルツハイマー病の認知障害の特徴. *老年精神医学雑誌* 14: 765-774, 2003.

- Shibui K, Uchiyama M, Kim K, Tagaya H, Kuriyama K, Suzuki H, Kamei Y, Hayakawa T, Okawa M, Takahashi K: Melatonin, cortisol and thyroid-stimulating hormone rhythms are delayed in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 1: 209-214, 2003.
- Uchiyama M, Kamei Y, Suzuki H, Tan X, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Hayakawa T, Kudo Y, Kuriyama K, Ozaki A, Aritake S: Circadian Features of Rapid Eye Movement and Non-rapid Eye Movement Sleep Propensities in Healthy Humans. Edit. By Honma K, Honma S: CIRCADIAN CLOCK as MULTI-OSCILLATION SYSTEM, pp193-202, Hokkaido University Press, Sapporo. 2003
- Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K: Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan (ed): International Workshop on Recent Progress in Sleep Research. pp6-7, Osaka Bioscience Institute, Osaka, 2003.
- Friess E, Tagaya H, Grethe C, Trachsel L, Holsboer F: Acute cortisol administration promotes sleep intensity in man. *Neuropsychopharmacology* 29(3) : 598-604, 2004.
- Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K. Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students: A community study. *Sleep and Biological Rhythms* 2(1): 57-64. 2004.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2003. 高次脳機能と γ 波意識水準による γ 波及び各脳波帯域の変化. *臨床神経生理学* 31(2): 83-84.
- Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan X, Tagaya H, Kuriyama K, Aritake S, Ozaki A, Kamei Y, Uchiyama M. 2003. Dream reports obtained from 20-min nap trials repeated 78 hours with an interval of 40-min enforced wakefulness. *Sleep* 26(Abstract Supplement): A90-91.
- 田ヶ谷浩邦. 2003. 睡眠不足による遂行能力低下機序の研究. 厚生労働科学研究費補助金・健康科学総合研究事業総括研究報告書「24 時間社会における睡眠不足・睡眠障害による事故及び健康被害の実態と根拠に基づく予防法開発に関する研究」平成 14 年度研究成果報告書. 主任研究者内山真: 56-63.
- 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. 不眠症と心身の訴え. *Progress in Medicine* 24(4): 951-956.
- 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.
- Hayakawa T, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Tagaya H, Asada T, Okawa M, Urata J, Takahashi K. 2005. Clinical Analyses of Sighted Patients with Non-24-Hour Sleep-Wake Syndrome: A Study of 57 Consecutively Diagnosed Cases. *Sleep* 28(8): 945-952.
- 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.
- Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Shibui K, Xin T, Lan L, Kamei Y, Takahashi K. 2005. Diurnal fluctuation of time perception under 30-h sustained wakefulness. *Neurosci Res.* 53:123-128.
- 田ヶ谷浩邦. 2005. 追えば追うほど遠ざかる睡眠は”青い鳥”. あんしんまがじん. 3:9.
- 田ヶ谷浩邦. 2005. 身体疾患に潜む睡眠障害. *Medical Tribune* 第 5 部. 61.
- 田ヶ谷浩邦. 2005. 不眠をもたらす生活をしていませんか?. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 東京.
- 田ヶ谷浩邦. 2005. リズムを整え快眠すやすやぐっすり熟眠. *年金時代*. 34:24-25.
- 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.
- 田ヶ谷浩邦. 睡眠障害の分類(1): 睡眠障害の主要分類法. In: 内山真, 土井永史, 清水徹男, editors. 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-. 大阪: アステラス製薬株式会社; 2005. p. 195-203.
- 亀井雄一, 早川達郎, 渋井佳代, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2005. 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. *時間生物学*. 11:139.
- 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. 2005. 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-. *時間生物学*. 11:163.
- 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. 2005. 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. *時間生物学*. 11:144.
- 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(岡田)清夏, 李嵐. 2005. 健常者における主観的睡眠時間の認知メカニズム. *臨床神経生理学*. 33:452.
- 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. 2005. 連想活動の概日変動. *時間生物学*.

- 11:160.
- 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. 2005. 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. 107(2): 197-205.
- 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2006. 睡眠薬の半減期の違いは臨床に反映されるか?. In 上島国利, 三村将, 中込和幸, 平島奈津子 (eds) EBM 精神疾患の治療 2006-2007. 中外医薬社, 東京, pp 290-299.
2. 学会発表
- 亀井雄一, 内山真, 鈴木博之, 有竹清夏, 渋井佳代, 金圭子, 田ヶ谷浩邦, 早川達郎: 外因性メラトニンが概日リズムに与える影響. 日本睡眠学会第 28 会定期学術集会, 名古屋, 2003. 6. 12-13.
- 鈴木博之, 栗山健一, 有竹清夏, 尾崎章子, 金圭子, 渋井佳代, 譚新, 木下郁美, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 断眠中における連合記憶の変動. 日本睡眠学会第 28 会定期学術集会, 名古屋, 2003. 6. 12-13.
- 有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 渋井佳代, 金圭子, 譚新, 木下郁美, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 夜間の時間認知-3 つの時間認知の指標を用いた検討-. 日本睡眠学会第 28 会定期学術集会, 名古屋, 2003. 6. 12-13.
- Suzuki H, Uchiyama M, Tagaya H, Shibui K, Kim K, Tan X, Kuriyama K, Ozaki A, Aritake S, Kamei Y: Relationship between dream report and polysomnographic sleep state under ultra-short sleep-wake schedule. Associated Professional Sleep Societies, Chicago, 2003. 6. 3-8
- Suzuki H, Kuriyama K, Aritake S, Ozaki A, Shibui K, Tan X, Kim K, Kamei Y, Tagaya H, Uchiyama M: Diurnal variation of associative memory in humans. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- Aritake S, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki A, Shibui K, Tan X, Kim K, Kamei Y, Tagaya H, Uchiyama M: Time estimation during nocturnal sleep in human subjects. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- Uchiyama M, Kuriyama K, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake A, Shibui K, Kamei Y: Circadian rhythm of perceived passage of time in humans. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- Tagaya H, Uchiyama M, Kim K, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Kuriyama K, Aritake S: Preference of sleep habit and daily life among Japanese high school students. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- Tan X, Uchiyama M, Shibui K, Tagaya H, Suzuki H, Kamei Y: Circadian rhythms in human delta sleep EEG. 1st world Congress of Chronobiology, Sapporo, 2003. 9. 9-12.
- 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: 長時間睡眠の臨床的検討と治療. 平成 15 年度精神・神経疾患研究委託費報告会, 2003. 12. 15-17, 東京.
- 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 年度精神疾患関連研究研究成果報告会「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.
- 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; 2005; 宇都宮; 2005.
- 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関係. 日本睡眠学会第 30 回学術集会; 2005; 宇都宮; 2005.
- 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; 2005; 宇都宮; 2005.
- 田ヶ谷浩邦. 日本睡眠学会海外研修報告. 日本睡眠学会第 30 回学術集会海外研修報告; 2005; 宇都宮; 2005.
- 田ヶ谷浩邦. 概日リズムと精神障害. 日本睡眠学会第 30 回学術集会シンポジウム; 2005; 宇都宮; 2005.
- 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; 2005; 宇都宮; 2005.
- 鈴木博之, 内山真, 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子, 栗山健一, 有竹清夏, 渋井佳代, 譚新, 亀井雄一, 久我隆一. NREM 睡眠中の夢見体験. 日本睡眠学会第 30 回学術集会研究奨励賞特別講演; 2005; 宇都宮; 2005.
- 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; 2005; 宇都宮; 2005.
- 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 40 分間就床・80 分間離床を 28 時間連続するスケジュールによる検討. 日本心理学会第 69 回学術大会; 2005 2005. 9. 10-12.; 東京; 2005.
- 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. 2005. 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. 筑波.
- 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.

2005. 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. 筑波.
- 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(岡田)清夏, 李嵐. 2005. 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学会学術大会. 福岡.
- 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. 2005. 連想活動の概日変動. 第12回日本時間生物学会. 筑波.
- 亀井雄一, 早川達郎, 渋井佳代, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2005. 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. 筑波.
- 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. 2005. トリアゾラムの催眠作用・副作用の時間薬理的検討. 日本臨床精神神経薬理学会第15回学術集会. 東京.
- 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. 2005. トリアゾラムの催眠作用・副作用の時間薬理的検討. 日本臨床精神神経薬理学会第15回学術集会. 東京.
- 梶達彦, 長瀬幸弘, 阿部又一郎, 李嵐, 兼板佳孝, 大井田隆, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2006. 日本的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.
- 榎本みのり, 李嵐, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 阿部又一郎, 長瀬幸弘, 梶達彦, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2006. 就床時の下肢異常感覚と睡眠の問題の関連. 第1回関東睡眠懇話会. 東京.
- 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. 2006. 日本的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.
- 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

睡眠物質のヒト睡眠・覚醒リズムに与える影響に関する研究

分担研究者 亀井雄一

国立精神・神経センター国府台病院精神科

研究協力者

早川達郎、吉田弘和、岩垂喜貴

国立精神・神経センター国府台病院精神科

研究要旨

内因性の睡眠物質のひとつであるメラトニンは、概日リズム睡眠障害の治療として有効であるとされている。しかし、その作用機序は不明な点が多く、また概日リズム睡眠障害の多数例に対する有効性などの検討もなされていない。本研究では、メラトニンが生体に与える影響を masking effect の極力少ない方法を用いて基礎実験で検討し、また実際に概日リズム睡眠障害に投与して有効性を検討した。その結果、メラトニンには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。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、投与のタイミングが重要であると考えられた。また、概日リズム睡眠障害（非24時間睡眠覚醒症候群）に対する有効性は、約3割であることが明らかになった。本研究は、概日リズム睡眠障害に対するメラトニンの作用機序、投与方法、有効率などが明らかにした最初の研究である。今後、概日リズム睡眠障害のメラトニン無効例に対する治療法の開発をする必要があると考えられた。

A. 研究目的

概日リズム睡眠障害は、生体リズムが外界のリズムに同調できないことによって引き起こされる睡眠障害である。概日リズム睡眠障害には、夜勤や時差地域への急速な移動など、体内時計のリズムに逆らったスケジュールで生活することによる睡眠障害（時差症候群、交代勤務睡眠障害）と、体内時計のリズム自体の変調により睡眠・覚醒スケジュール

が望ましい時間帯から慢性的にずれてしまう睡眠障害（睡眠相後退症候群、非24時間睡眠覚醒症候群など）がある。非24時間睡眠覚醒症候群は、生体リズムが毎日約1時間ずつずれていく。そのため、入眠時刻および覚醒時刻が毎日遅れていく。無理に起きて社会生活に適応しようとしている場合には、昼間に睡眠時間帯があたった時期には過眠をきたし、夜に睡眠時間帯がきた時期には日中

の過眠がなく日リズム睡眠障害に対しては、高照度光療法、メラトニン投与などの時間生物学的治療法と呼ばれる治療法が有効であるとされる。しかし、多数例を対象とした報告はなく、また作用機序も不明な点が多い。そこで、初年度はメラトニンの概日リズム睡眠障害に対する作用機序を明らかにすることを目的に、メラトニンを投与して生物リズムの指標と脳波解析を同時に行った。次年度は、時間生物学的治療法が実際に非 24 時間睡眠覚醒症候群に対してどの程度有効であるかを、連続多数例を対象として検討した。

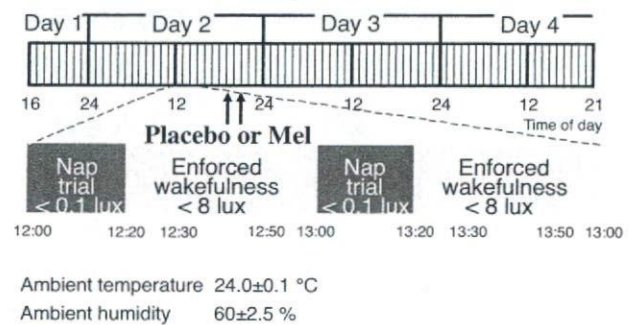
B. 研究方法

(1) 研究-1

対象は健康成人男性 8 名 (20~25 歳、平均年齢 22.8 歳) である。実験に先立ち、1 週間前から規則正しい生活をするように指示し、アクチウォッチ (Mini Mitter 社) を用いて連続活動量記録を行い、これを確かめた。実験 1 日目は午前 11 時に集合し昼食をとらせた後、200lux の実験室内で安静を保たせた。実験 1 日目の 16 時から実験 4 日目の 21 時までの 77 時間の間、20 分-40 分の超短時間睡眠覚醒スケジュール法を 1 週間の間隔をあけて 2 セッション施行した。超短時間型睡眠覚醒スケジュール法は、60 分を 1 サイクルとし、40 分間は実験室において座位安静を保たせ、20 分間はシールドルーム内で安静臥床させ (nap trial) 脳波記録 (C3-A2, C4-A1, O1-A2) を行うという方法である。実験 2 日目の 19 時と 21 時に各々偽薬またはメラトニン 0.5mg をシングルブラインドにて経口投与した。Nap trial における睡眠段階 2, 3, 4 およびレムが出現してい

る時間帯の脳波 C3-A1 誘導において、高速フーリエ変換によるパワースペクトラム解析をおこなった (low-pass filter は 0.5Hz、high-pass filter は 200 Hz)。同時に、1 時間毎に唾液メラトニン濃度を測定した。実験中は直腸温を連続して 2 分ごとに測定した。実験室内は温度 24℃、湿度 60%、照度 10lux 以下に、脳波検査中のシールドルーム内は照度 1lux 以下に保った。実験中は 2 時間ごとに 150kcal の栄養食品と 200cc のカフェインを含まないノンカロリーの飲み物を与えた。研究プロトコルを図 1 に示す。

【図 1 実験プロトコル】



(2) 研究-2

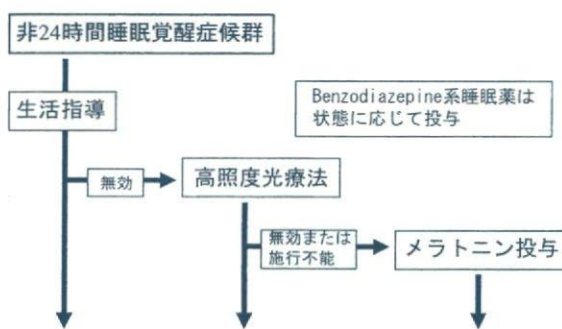
対象は、1994~2000 年に、国立精神・神経センター国府台病院の睡眠障害専門外来を受診した、視覚障害のない非 24 時間睡眠覚醒症候群の連続 57 例 (男性 41 例、女性 16 例、平均年齢 26.9±8.5) である。この 57 例のプロフィールを表 1 に示す。

【表 1】

Total number	57 (sighted non-24, 1994.~2000.)
Sex (m/f)	41/16
Age at onset (y)	20.2±7.0
<15	4 (7.0%)
15-20	32 (56.1%)
21-30	13 (22.8%)
31-40	6 (10.5%)
>40	2 (3.5%)
Marital status	
Married	6 (10.5%)
Unmarried	51 (89.5%)
Social status	
Student	20 (35.1%)
Employed	16 (28.0%)
Part time worker	3 (5.3%)
Unemployed	22 (38.6%)

治療プロトコルを図2に示す。全例にまず生活指導(夜9時以降は出来るだけ外出をひかえること、夜中12時頃には暗くして布団にはいること、タバコ・コーヒーなどは眠る4時間前からは控えること、家族に毎朝2回は起きるように声かけしてもらうこと、その時にカーテンや雨戸を開けること)を施行した。

【図2 治療プロトコル】



生活指導で改善しない場合は、起床希望時刻に高照度光療法(3000 lux以上、2時間)を施行した。高照度光療法が無効あるいは実施・継続不能例については、メラトニン投与(夜間に睡眠相がきた時期に、入眠時刻の5時間前に1~3mgを投与)を行った。Benzodiazepine系睡眠薬は必要に応じて投

与可とした。この57例について、生物学的治療法の有効性と、背景因子(発症年齢、性別、治療までの年数、治療前の睡眠覚醒周期、治療前後の睡眠時間、睡眠薬の併用、メラトニンの投与量など)について検討した。

研究-1、研究-2とも国立精神・神経センター国府台地区の倫理委員会の承認を得ており、対象車内は本研究に関して十分な説明を行い、文書にて同意を取得した。

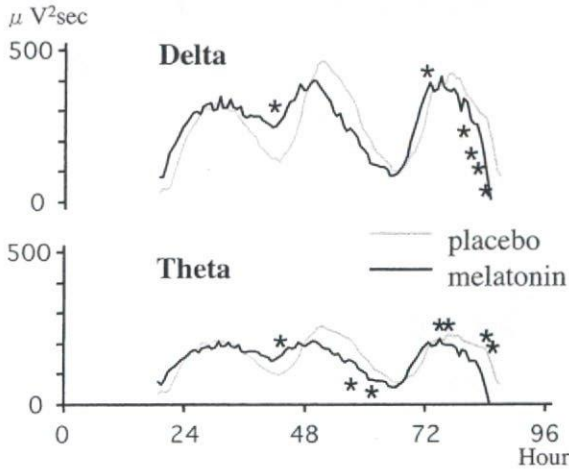
C. 研究成果

(1) 研究-1

偽薬投与条件下で得られた3周期分のdelta power, theta powerを分散分析で検討すると、周期(日)による効果はみられず、1日の時刻による効果のみ認められ、日と時刻の交互作用もみられなかった。これは本実験において、睡眠中のdelta power, theta power自体が概日リズムを持つことを示すという結果であった。メラトニン投与条件と偽薬投与条件を比較検討すると、外因性メラトニンを投与した時間帯に一致して、メラトニン投与条件ではdelta power, theta powerとも有意に低下していた(図3)。個々のケースを検討すると、外因性メラトニンによる唾液中メラトニンが高濃度の時刻が、生理的なメラトニン分泌時刻からずれている例では、その時刻に一致してdelta power, theta powerのいずれも高値を示していたのに対して、外因性メラトニンによる唾液中メラトニンが高濃度の時刻が、生理的なメラトニン分泌時刻と一致している例では、delta power, theta powerとも変化は認められなかった。また、投与2日目には、メラトニン投与条件ではdelta power, theta powerと

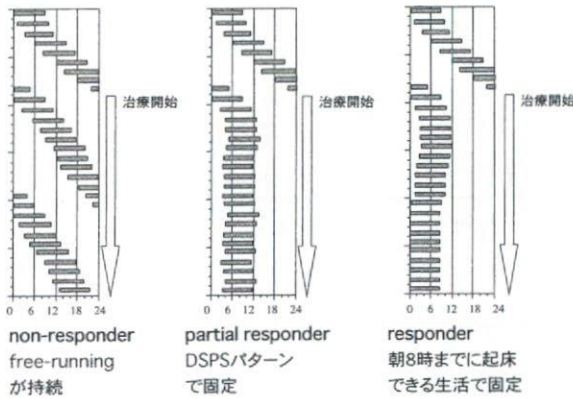
も早く出現・減衰するパターンがみられた(図3)。

【図3 Delta, Theta Power】



(2) 研究-2

【図4 治療効果の判定】



生物学的治療の効果判定基準を図4に示す。治療効果の判定は治療開始後3~6ヶ月を観察期間とし、フリーランが止まり朝8時までに起床できるようになったケースを responder、フリーランは止まったが睡眠相後退症候群を呈したケースを partial responder、フリーランが止まらなかったケースを non-responder と定義した。生活指導を施行した全57例中 responder は2例(5.7%)、partial responder は1例(1.8%)、

non-responder は54例(94.7%)であった。高照度光療法を施行したのは8例で、responder は5例(62.5%)、partial responder は2例(25.0%)、non-responder は1例(12.5%)であった。メラトニン投与を施行したのは36例で、responder は10例(27.8%)、partial responder は18例(50.0%)、non-responder は8例(22.2%)であった(表2)。治療反応性と患者背景などについて検討したが、いずれも治療反応性には影響を与えていなかった(表3)。

【表3 治療反応性】

	Responder	Partial responder	Non responder
生活指導 (n=57)	2 (3.5%)	1 (1.8%)	54 (94.7%)
高照度光療法 (n=8)	5 (62.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)
メラトニン投与 (n=36)	10 (27.8%)	18 (50.0%)	8 (22.2%)

【表4 治療反応性に関する因子】

	Responder	Partial responder	Non responder	P-value
性別 (m/f)	12/2	12/8	17/5	0.33*
発症年齢 (y)	21.8 ± 1.7	17.8 ± 1.2	21.3 ± 1.7	0.16*
治療までの年数 (y)	4.7 ± 1.0	6.4 ± 1.3	6.5 ± 1.6	0.67*
治療前の睡眠時間 (h)	9.5 ± 0.4	9.1 ± 0.3	9.6 ± 0.2	0.48*
治療前の睡眠覚醒周期 (h)	24.8 ± 0.1	24.8 ± 0.1	25.0 ± 0.1	0.36*
治療前にPhase jump (有/無)	10/5	11/9	31/26	0.44*
治療前にDSPPS (有/無)	11/4	15/5	16/6	0.97*
治療前にうつ状態 (有/無)	9/6	15/5	15/7	0.64*
Bz系睡眠薬投与 (有/無)	7/8	10/10	12/10	0.89*

*Chi-squared test.
*ANOVA.

D. 考察と結論

概日リズム睡眠障害の治療には、睡眠薬の投与はほとんど効果がなく、時間生物学的治療法が有効とされている。時間生物学的治療法の代表的なものは、高照度光療法とメラトニン投与である。このうち、メラトニンの作用機序については、位相変位作用と催眠作用があると言われているが、一定の結論は出ていない。今回の基礎的実験の結果からは、外因性メラトニン投与の急性効果として、

delta power、theta power ともに増加させており、催眠作用があるとともに睡眠内容も良好にさせる作用があることが示唆された。われわれの行った先行研究から、メラトニン濃度と深部体温、末梢からの放熱の指標である DPG (Distal-Proximal Gradient) が相関関係にあることが示されている。こうしたことから、末梢からの放熱を増加させ深部体温を低下させる作用が、メラトニンの睡眠に与える作用機序であることが、メラトニン投与実験からも明らかになった。ただし、内因性メラトニンが分泌されている時間帯ではこのような結果が得られなかったことから、睡眠物質であるメラトニン投与の急性効果は、投与するタイミングが重要であると考えられた。また、メラトニン投与は、2日目の delta power、theta power のリズムを前進させており、睡眠・覚醒リズムを前進させる作用も併せ持つことが示された。今後、概日リズム睡眠障害にメラトニン投与を応用していく場合には、この二つの作用機序のうち、位相前進作用を利用して治療していくことが必要と思われた。そのために、メラトニン分泌が始まる、投与するタイミングを決定していく必要があると考えられた。すなわち、内因性メラトニンが分泌される数時間前に外因性メラトニンを投与すると治療効果が得られると考えられた。

この結果をもとに、実際に非 24 時間睡眠覚醒症候群に時間生物学的治療法を施行した。概日リズム睡眠障害に対する時間生物学的治療法の有効性についての報告は、症例報告にとどまっている。治療プロトコルを定めて同じ条件で時間生物学的治療法を施行し、かつ連続多数例に対する有効性に関する

報告は、本研究が初めてのことである。その結果、高照度光療法はかなり効率に有効であることが示されたが、治療の導入や継続が難しく、実際には実施困難な例が多いことが示された。メラトニン投与は、30%弱の非 24 時間睡眠覚醒症候群に有効であり、通常の日常生活が送れるまでに改善した。しかし約半数では、フリーランはとまっても睡眠相が後退したままの状態に固定した。また、約 20%では無効であった。これは、メラトニンの持つ位相変位作用が光ほど強くなく、メラトニンによるヒトの位相反応曲線では最大でも 1~2 時間程度の位相変位しか引き起こさないことが原因であると考えられる。メラトニンの治療反応性と患者背景については、有意に関係するものは認められなかった。しかし、メラトニン有効例では、有意に治療前に比べて治療後で睡眠時間が減少していた。メラトニンのもうひとつの作用機序として、睡眠時間を短縮させる作用があると考えられる。われわれ行った先行研究ではメラトニン投与によってメラトニンの分泌時間が短縮していたこと、また長時間睡眠者にメラトニン投与することによって睡眠時間が短くなった症例があることなどから、メラトニンには睡眠時間短縮作用があることが示唆される。この作用により朝の起床時刻が早まり、結果として朝の位相前進相に光を浴びる機会が増加し、メラトニンの位相前進に加えて光による位相前進作用が加わって効果を高めていると考えられる。

本研究により、概日リズム睡眠障害に対するメラトニンの作用機序、投与方法、有効率などが明らかになった。しかし、それでもなお治療困難な概日リズム睡眠障害があること

も事実である。今後、高照度光療法やメラトニン投与が無効な概日リズム睡眠障害に対して、いくつかの時間生物学的治療法の併用の検討や新たな治療法の開発を進めていく必要があると考えられる。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙5

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Doi Y, Inoue Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M	Periodic Leg Movements during Sleep in Japanese Community-dwelling Adults Based on the Assessments of Their Bed Partners	Journal of Epidemiology	13	259-265	2003
Tan X, Uchiyama M, Shibui K, Tagaya H, Suzuki H, Kamei Y, Kim K, Aritake S, Ozaki A, Takahashi K	Circadian rhythms in humans' delta sleep electroencephalogram	Neuroscience Letters	344	205-208	2003
Doi Y, Inoue Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M	Periodic Leg Movements during Sleep in Japanese Community-dwelling Adults Based on the Assessments of Their Bed Partners	Journal of Epidemiology	13	259-265	2003
Shibui K, Uchiyama M, Kim K, Tagaya H, Kuriyama K, Suzuki H, Kamei Y, Hayakawa T, Okawa M, Takahashi K	Melatonin, cortisol and thyroid-stimulating hormone rhythms are delayed in patients with delayed sleehase syndrome	Sleep and Biological Rhythms	1	209-214	2003
Li L, Kayukawa Y, Imai M, Okada T, Ando A, Ohta T	Association of sleep-disordered breathing with hypertension in Japanese industrial workers	Sleep and Biological Rhythms	1	221-227	2003
Yamaguchi S, Isejima H, Matsuo T, Ohkura R, Yagita K, Kobayashi K, Okamura H	Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus.	Science	302	1408-1412	2003
Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H	Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division.	Science	302	255-259	2003
Nakahara D, Nakamura M, Iigo M, Okamura H	Bimodal circadian secretion of melatonin from the pineal gland in a living CBA mouse.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	100	9584-9589	2003
Terazono H, Mutoh T, Yamaguchi S, Kobayashi M, Akiyama M, Udo R, Ohdo S, Okamura H, Shibata S	Adrenergic regulation of clock gene expression in the mouse liver.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	100	6795-6800	2003
Sujino M, Matsumoto K, Yamaguchi S, van der Horst G, Okamura H, Inouye SIT	Suprachiasmatic nucleus grafts restore circadian behavioral rhythms of genetically arrhythmic mice.	Curr. Biol.	13	664-668	2003
Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Ikeda M, Ozaki N	Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone.	Pharmacogenomics J	3	356-361	2003
Suzuki T, Iwata N, Kitamura Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Ikeda M, Kamatani N, Ozaki N	Association of a haplotype in the serotonin 5-HT4 receptor gene (HTR4) with Japanese schizophrenia	Am J Med Genet	121B (1)	7-13	2003
Ozaki N, Goldman D, Kaye WH, Plotnicov K, Greenberg BD, Laalainen J, Rudnick G, Murphy DL	Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype.	Mol Psychiatry	8 (11)	933-936	2003
Okada M, Irie S, Sawada M, Urae R, Urae A, Iwata N, Ozaki N, Akazawa K, Nakanishi H	Pepstatin A induces extracellular acidification distinct from aspartic protease inhibition in microglial cell lines.	Glia	43 (2)	167-74	2003
Noda M, Yasuda S, Okada M, Higashida H, Shimada A, Iwata N, Ozaki N, Nishikawa K, Shirasawa S, Uchida M, Aoki S, Wada K	Recombinant human serotonin 5A receptors stably expressed in C6 glioma cells couple to multiple signal transduction pathways.	J Neurochem	84 (2)	222-232	2003
Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Sora I, Iyo M, Katsu T, Nomura A, Nakata K, Ozaki N	Nine- or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis.	Pharmacogenomics J	3 (4)	242-247	2003

Suzuki T, Iwata N, Kitamura Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Ikeda M, Kamatani N, Ozaki N	Association of a haplotype in the serotonin 5-HT4 receptor gene (HTR4) with Japanese schizophrenia	Am J Med Genet	121B (1)	7-13	2003
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	28	1198-1206	2003
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	88	4689-4695	2003
Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y, Takahashi Y, Kitajima T, Takahashi K, Hishikawa Y, Shimizu T	Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique	Sleep	26	986-989	2003
Friess E, Tagaya H, Grethe C, Trachsel L, Holsboer F.	Acute cortisol administration promotes sleep intensity in man	Neuropsychopharmacology	29	598-604	2004
Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K.	Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students: A community study	Sleep and Biological Rhythms	2	57-64	2004
Suzuki H, Uchiyama M, Tagaya H, Ozaki A, Kuriyama K, Aritake S, Shibui K, Tan X, Kamei Y, Kuga R	Dreaming During Non-rapid Eye Movement Sleep in the Absence of Prior Rapid Eye Movement Sleep	SLEEP	27	1486-1490	2004
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	Decem ber	in press	2004
Suzuki K, Ohida T, Kaneita Y, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Yagi Y, Ibuka E, Kaneko A, Tsutsui T, Uchiyama M	Mental health status, shift work, and occupational accidents among hospital nurses in Japan	J Occup Health	46	448-454	2004
Masudomi I, Isse K, Uchiyama M, Watanabe H	Self-help groups reduce mortality risk: a 5-year follow-up study of alcoholics in the Tokyo metropolitan area	Psychiatry Clin Neurosci	58	551-7	2004
Aritake S, Uchiyama M, Tagaya H, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki A, Tan X, Shibui K, Kamei Y, Okubo Y, Takahashi K	Time estimation during nocturnal sleep in human subjects	Neurosci Res	49	387-93	2004
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	A Missense Variation in Human Casein Kinase I Epsilon Gene that Induces Functional Alteration and Shows an Inverse Association with Circadian Rhythm Sleep Disorders	Neuropsychopharmacology	29	1901-09	2004
Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K	Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students: A community study	Sleep and Biological Rhythms	2	57-64	2004
Kajimura N, Nishikawa M, Uchiyama M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Hori T, Nakabayashi T, Sekimoto M, Ogawa K, Takano H, Imabayashi E, Hiroki M, Onishi T, Uema T, Takayama Y, Matsuda H, Okawa M, Takahashi K	Deactivation by benzodiazepine of the basal forebrain and amygdala in normal humans during sleep: a placebo-controlled [150]H2O PET study	Am J Psychiatry	161	748-51	2004
Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K	Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome	SLEEP AND BIOLOGICAL RHYTHMS	2	s 5- s 6	2004

Okamura H	Clock genes and cell clocks: Roles, actions and mysteries.	Journal of Biological Rhythms	19	388-399	2004
Okamura H	Integration mechanism of molecular rhythm in biological clock	Sleep Biological Rhythms	2	S40-S41	2004
Ozaki N	Pharmacogenetics of antipsychotics.	Nagoya J Med Sci	67	1-7	2004
Okada M, Goldman D, Linnoila M, Iwata N, Ozaki N, Northup JK	Comparison of G-Protein Selectivity of Human 5-HT _{2C} and 5-HT _{1A} Receptors.	Ann N Y Acad Sci	1025	570-577	2004
Okada M, Northup JK, Ozaki N, Russell JT, Linnoila M, Goldman D	Modification of Human 5-HT _{2C} Receptor Function by Cys23Ser, an Abundant, Naturally Occurring Amino Acid Substitution.	Mol Psychiatry	9	55-64	2004
Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R	Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia.	Hum Mol Genet	13	2699-2708	2004
Nokura K, Kanbayashi T, Ozeki T, Koga H, Zettsu T, Yamamoto H, Ozaki N, Shimizu T, Kawase T	Hypersomnia, asterixis and cataplexy in association with orexin A-reduced hypothalamic tumor.	J Neurol	251	1534-1535	2004
Munakata K, Tanaka M, Mori K, Washizuka S, Yoneda M, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kunugi H, Tadokoro K, Ozaki N, Inada T, Sakamoto K, Fukunaga T, Iijima Y, Iwata N, Tatsumi M, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T	Mitochondrial DNA 3644T→C mutation associated with bipolar disorder.	Genomics	84	1041-1050	2004
Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, Yoshida M, Hashimoto R, Kato T, Sakamoto K, Fukunaga T, Inada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Yamada K, Yoshikawa T	No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: a multicenter study.	Biol Psychiatry	56	376-378	2004
Koizumi H, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Takei N, Iyo M	Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers.	Am J Med Genet	126B	43-45	2004
Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Shen HW, Ikeda K, Sora I	Study of Association between {alpha}-Synuclein Gene Polymorphism and Methamphetamine Psychosis/Dependence.	Ann N Y Acad Sci	1025	325-334	2004
Iwata N, Inada T, Harano M, Komiyama T,	No Association Is Found between the Candidate Genes of t-PA/Plasminogen System and Japanese Methamphetamine-Related Disorder: A Collaborative Study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse.	Ann N Y Acad Sci	1025	34-38	2004
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	24	639-646	2004
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 human	Sleep and Biological Rhythms	2	220-225	2004
Friess E, Tagaya H, Grethe C, Trachsel L, Holsboer F.	Acute cortisol administration promotes sleep intensity in man.	Neuropsychopharmacology	29(3)	598-604	2004
Kadotani H, Taniguchi M, Takahashi Y, Inoue Y	Genetic approach to sleep-disordered breathing	Sleep and Biological Rhythms	2(Suppl. 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
Yamamoto Y, Yagita Y, Okamura H	Role of cyclic mPer2 expression in mammalian cellular clock	Molecular Cellular Biology	25	1912-1921	2005

Suzuki K, Ohida T, Kaneita Y, Yokoyama E, Uchiyama M	Daytime sleepiness, sleep habits and occupational accidents among hospital nurses	Journal of Advanced Nursing	52	445-453	2005
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	149-157	2005
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	28	945-952	2005
Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Shibui K, Xin T, Lan L, Kamei Y, Takahashi K	Diurnal fluctuation of time perception under 30-h sustained wakefulness	Neurosci Res	53	123-128	2005
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	15	1-8	2005
Hiroki M, Uema T, Kajimura N, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsda 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	98	1846-1854	2005
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	J Clin Psychiatry	67	196-203	2005
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	2005
Saifur Rohman M, Emoto N, Nonaka H, Okura R, Nishimura M, Yagita K, van der Horst GT, Matsuo M, Okamura H, Yokoyama M	Circadian clock genes directly regulate expression of the Na ⁺ /H ⁺ exchanger NHE3 in the kidney	Kidney Int	67	1410-1419	2005
Yamamoto Y, Yagita Y, Okamura H	Role of cyclic <i>mPer2</i> expression in mammalian cellular clock	Mol. Cell Biol.	25	1912-1921	2005
Iijima M, Yamaguchi S, van der Horst GT, Bonnefont X, Okamura H, Shibata S	Altered food-anticipatory activity rhythm in Cryptochrome- deficient mice	Neurosci Res	52	166-173	2005
Dong X, Yagita Y, Zhang J, Okamura H	Expression of ubiquitin-related enzymes in the suprachiasmatic nucleus with special reference to ubiquitin carboxy-terminal hydrolase UchL1	Biomed. Res	26	43-49	2005
Tamanini F, Yagita K, Okamura H, van der Horst GT	Nucleocytoplasmic shuttling of clock proteins	Methods Enzymol	393	418-435	2005
Masubuchi S, Kataoka N, Sassone-Corsi P, Okamura H	Mouse Period1 (mPER1) acts as a circadian adapter to entrain the oscillator to environmental light/dark cycles by regulating mPER2 protein	J. Neurosci.	25	4719-4724	2005
Kitahama K., Araneda S, Geffard M, Sei H, Okamura H	Tyramine-immunoreactive neuronal structures in the rat brain: abundance in the median eminence of the mediobasal hypothalamus	Neurosci. Lett.	383	215-219	2005
Masaki S., Todo T, Nakano Y, Okamura H, Nose H	Reduced alpha-adrenoceptor responsiveness and enhanced baroreflex sensitivity in Cry-deficient mice lacking biological clock	J. Physiology (London)	566	213-224	2005

Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, Tsujimoto G, Okamura H	Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release	<i>Cell Metabolism</i>	2	297-307	2005
Masamizu Y, Ohtsuka T, Takashima Y, Nagahara H, Takenaka Y, Yoshikawa K, Okamura H, Kageyama R	Real-time imaging of the somite segmentation clock: reversion of unstable oscillators in the individual presomitic mesoderm cells	<i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i>	103	1313-1318	2006
Hashimoto N, Kido Y, Uchida T, Asahara S, Shigeyama Y, Matsuda T, Takeda A, Tsuchihashi D, Nishizawa A, Ogawa W, Fujimoto Y, Okamura H, Karen C. Arden KC, Herrera P, Tetsuo Noda T, and Kasuga M	Ablation of PDK1 in pancreatic β cells induces diabetes as a result of loss of β -cell mass	<i>Nature Genetics,</i>	in press		2006
Nishiyama T, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujiike H, Inada T, Furukawa T, Ozaki N	Haplotype association between GABAA receptor gamma2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder	<i>Pharmacogenomics J</i>	5	89-95	2005
Saito S, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Inada T, Ozaki N	No association was found between a functional SNP in ZDHHC8 and schizophrenia in a Japanese case-control population	<i>Neurosci Lett</i>	374	21-24	2005
Hakamata Y, Takahashi N, Ishihara R, Saito S, Ozaki N, Honjo S, Ono Y, Inada T.	No association between monoamine oxidase A promoter polymorphism and personality traits in Japanese females	<i>Neurosci Lett,</i>	389	121-3	2005
Iidaka T, Ozaki N, Matsumoto A, Nogawa J, Kinoshita Y, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T, Sadato N	A variant C178T in the regulatory region of the serotonin receptor gene HTR3A modulates neural activation in the human amygdala	<i>J Neurosci</i>	25	6460-6	2005
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	<i>Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet</i>	133	101-4	2005
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	<i>Am J Geriatr Psychiatry</i>	13	369-76	2005
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	<i>Neurosci Lett</i>	383	115-20	
Nakamura W, Yamazaki S, Takasu NN, Mishima K, Block GD	Differential response of Period1 expression within the suprachiasmatic nucleus	<i>J Neurosci</i>	25	5481-7	2005

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Uchiyama M, Kamei Y, Suzuki H, Tan X, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Hayakawa T, Kudo Y, Kuriyama K, Ozaki A, Aritake S.	Circadian Features of Rapid Eye Movement and Non-rapid Eye Movement Sleepers in Healthy Humans	Honma K, Honma S.	CIRCADIAN CLOCK as MULTI-OSCILLATION SYSTEM	Hokkaido University Press	Sapporo	2003	193-202
Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K.	Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome		International Workshop on Recent Progress in Sleep Research	Osaka Bioscience Institute	Osaka	2003	6-7
田ヶ谷浩邦, 内山真	XVI. 機能的疾患 概日リズム睡眠障害	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明	Annual Review 神経 2003	中外医薬社	東京	2003	308-315
有竹清夏, 田ヶ谷浩邦	不眠	奈良信雄	臨床研修実践マニュアル	南江堂	東京	2004	406-408
田ヶ谷浩邦	睡眠不足による遂行能力低下機序の研究	内山真	厚生労働科学研究費補助金・健康科学総合研究事業総括研究報告書「24 時間社会における睡眠不足・睡眠障害による事故及び健康被害の実態と根拠に基づく予防法開発に関する研究」平成 14 年度研究成果報告書				56-63.
海老澤尚	hPer1 遺伝子	樋口輝彦、神庭重信、染谷俊幸、宮岡等	「KEYWORD 精神第 3 版」	先端医学社.		2003	156-157
海老澤尚	オレキシンノックアウトマウス	樋口輝彦、神庭重信、染谷俊幸、宮岡等	「KEYWORD 精神第 3 版」	先端医学社		2003	158-159
海老澤尚	メラトニン受容体	樋口輝彦、神庭重信、染谷俊幸、宮岡等	「KEYWORD 精神第 3 版」	先端医学社.		2003	226-227
海老澤尚	メラトニン受容体の分子生物学	三池輝久、山寺博史監修、メラトニン研究会 編	「メラトニン研究の最近の進歩」	星和書店.		2004	35-44
海老澤尚	ヒトの時計遺伝子変異と疾患 (177-184、	岡村均、深田吉孝	「時計遺伝子の分子生物学」	シュプリンガー・フェアラーク東京		2004	177-184
Okamura H	Biological clock in the liver	J.-F. Dufour and P.-A. Clavien	Signaling Pathways in Liver Diseases	Springer-Verlag	Berlin	2005	391-403
Okamura H, Ueyama T, Masubuchi S, Kitahama K	Morphology of DOPAergic	Y. Misu and Y. Goshima	Neurobiology of DOPA as a Neurotransmitter	CRC Press in Taylor & Francis	Boca Raton	2006	47-62

Okamura H, Ueyama T, Masubuchi S, Kitahama K	Morphology of DOPAergic neurons in mammals	Y. Misu and Y. Goshima	Neurobiology of DOPA as a Neurotransmitter	CRC Press in Taylor & Francis	Boca Raton	2006	47-62
内山真	高齢者の睡眠障害	内山真	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(株)	大阪	2005	1-8
内山真	睡眠障害の疫学的調査	内山真	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(株)	大阪	2005	190-194
内山真	睡眠障害の分類(2):年齢別特徴	内山真	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(株)	大阪	2005	204-208
金圭子, 内山真	ストレスと睡眠		ストレスの事典	朝倉書店	東京	2005	55-59
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	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	84-95
田ヶ谷浩邦	睡眠障害の分類(1):睡眠障害の主要分類法	内山真, 土井永史, 清水徹男	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-	アステラス製薬株式会社	大阪	2005	195-203
田ヶ谷浩邦, 内山真	不眠症	野村総一郎, 高橋祥友, 川上健一	健康管理室で役立つこころの医学	南江堂	東京	2005	45-50
田ヶ谷浩邦, 内山真	睡眠薬の半減期の違い	上島国利, 三村将, 中	EBM 精神疾患の治療 2006-2007	中外医薬社	東京	2006	290-299