

図2 気分障害におけるリズム異常の分子メカニズム

害が関与していると考えられているが、すくなくとも一部の気分障害患者では生物時計システムの異常が躁うつ症状の発現に深く関与していることを示唆する所見が数多く報告されている。たとえば、気分安定薬として用いられているリチウムは概日リズム周期の延長作用を有することが知られており、リチウムの気分安定化作用の一部は、躁うつ病患者で報告されている概日リズム周期の短縮を矯正(延長)することで達成されている可能性がある。また、リチウムはGSK3βを不活化してβカテニンのリン酸化を妨げ、βカテニンを細胞質内に蓄積させ、その後、βカテニンは核内へ移行してさまざまな遺伝子の発現を制御する。さらに、GSK3βを過剰発現させたトランスジェニック(Tg)動物では躁状態様の行動異常を示すことや、βカテニンを過剰発現させたTg動物では抑うつ行動や不安様行動が減少することが報告されている¹²⁾。また、GSK3βは時計遺伝子蛋白REV-ERBαやPER2をリン酸化すること^{13,14)}、GSK3β阻害剤は時計遺伝子Per2やBmal1発現リズム周期を変化させるなど時計機能を修飾すること¹⁵⁾、時計遺伝子のひとつであるClockの変異動物(Clock^{Δ19/Δ19})は過活動、睡眠時間の減少といった躁状態様の行動異常を示すこと¹⁶⁾などが知られている。これらの報告は、気分調節に生物時計機能

が深くかかわり、また、GSK3βが気分および生物時計調節の主要な介在因子として機能している可能性を示唆している(図2)。

生体リズムの特性評価

生体リズムの異常は、生物時計システムの発振・入力・出力に関連する複数の機能障害により生じると考えられている。とくに、概日リズム周期の異常は主要な発症基盤と予想されている。しかし、概日リズム周期をはじめとする生物時計の機能特性を正しく評価するためには、従来の方法では概日リズム調節に影響を及ぼす攪乱因子を最小限に統制した条件下で、数週間にわたって患者の自律神経、神経内分泌リズムなどを測定する必要がある¹⁷⁾。具体的にはコンスタントルーチン(CR)を行い、深部体温リズム、メラトニン・コルチゾール分泌リズムを測定し、各患者のリズム位相を決定する。その後、強制脱同調(FD)とよばれるプロトコールを導入し、終了後、2回目のCRを行い、FD後のリズム位相を決定する。1回目と2回目のリズム位相の差から個人の内因性周期(τ)が算出される。

① CR(constant routine)……隔離実験室内で連続覚醒状態のもと、体運動量、カロリー摂取、照度、放熱環境などのリズム攪乱因子を厳密に統

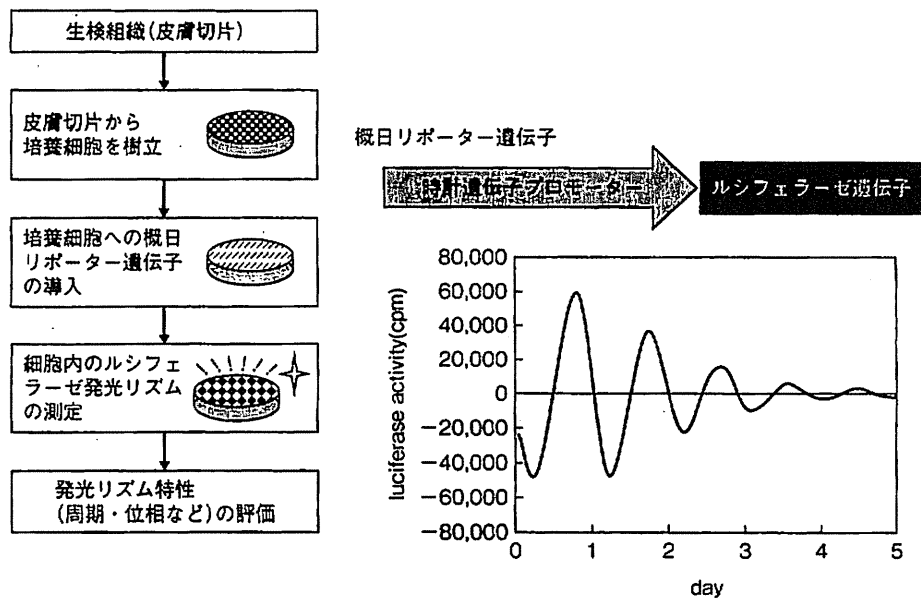


図3 生体組織を利用した生物時計機能の測定法

制した条件での概日リズム連続モニタリング法。

② FD (forced desynchrony) …… 隔離実験室内で低照度のもと(覚醒時 15ルクス, 睡眠中 0ルクス), 28 時間周期(9.3 時間睡眠: 18.7 時間覚醒)の睡眠覚醒スケジュールを約 2 週間にわたり強制導入すると, ヒトの安定した概日リズム位相マーカーである深部体温およびメラトニン分泌リズムは長周期に同調しきれず, 内的脱同調を生じる。被験者は, 概日リズムの強力な攪乱因子である環境光にすべての角位相で均等に曝露されることで光の影響(マスクング)が相殺され, FD 条件下で得られる周期(τ)は個人の内因性リズム周期を反映する。

生体組織を利用した生物時計機能の測定法

前述のような従来法で生物時計機能を評価することは患者への負担があまりに大きいため, より実用的な方法の開発が求められている。患者から得た生体組織由来培養細胞において時計遺伝子の発現リズムを測定することで, 個人の生物時計機能を評価する試みが行われている。ヒトの皮膚切片から樹立した初代線維芽培養細胞に概日リポーター遺伝子(概日時計遺伝子プロモーター+ルシフェラーゼ遺伝子)を導入し, そのルシフェラーゼ発光リズム特性を決定することで, 個人の生物

時計機能の特性を評価しようとするものである(図3; Hida ら, 未発表データ)。

朝型夜型など異なる日周指向性を示す被験者から採取した皮膚由来線維芽培養細胞における概日リポーター遺伝子の発光リズム周期を比較したところ, 夜型のヒトでは朝型のヒトより長い末梢リズム周期を示すことが報告されている¹⁸⁾。さらに最近になって, 健常被験者のメラトニン分泌リズムといった生理機能リズムの周期と同一被験者由来の初代培養細胞における発光リズム周期に正の相関性が存在することが明らかになり, 末梢リズムが個人の生体リズムを反映することが示されている¹⁹⁾。

おわりに

気分障害をはじめとするリズム異常を伴う精神疾患の病態を正確に把握するためには, 患者の生物時計機能を測定する必要がある。従来の方法では数週間にわたる隔離実験室での拘束を余儀なくされるため, 患者にとって身体的・精神的・また, 経済的負担が大きく問題となっている。抗うつ薬や睡眠薬といった治療薬の長期使用に依存するケースが多く, 患者の疾患特性に合った治療提供には至っていない。本稿で紹介した生体組織を利用した生体リズム測定法は, 患者個人の生物時計

機能の障害度を明らかにし、その障害特性に合った、より効果的な治療法を提供する有用な手段となることが期待されている。

文献

- 1) Pittendrigh, C. S.: Temporal organization : reflections of a Darwinian clock-watcher. *Ann. Rev. Physiol.*, **55** : 16-54, 1993.
- 2) Reppert, S. M. and Weaver, D. R.: Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, **418** : 935-941, 2002.
- 3) Lowrey, P. L. and Takahashi, J. S.: Mammalian circadian biology : elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.*, **5** : 407-441, 2004.
- 4) Yamazaki, S. et al.: Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, **288** : 682-685, 2000.
- 5) Takahashi, J. S. et al.: The genetics of mammalian circadian order and disorder : implications for physiology and disease. *Nat. Rev. Genet.*, **9** : 764-775, 2008.
- 6) Martinowich, K. et al.: Bipolar disorder : from genes to behavior pathways. *J. Clin. Invest.*, **119** : 726-736, 2009.
- 7) Wirz-Justice, A.: Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **21** (Suppl. 1) : S11-S15, 2006.
- 8) Wirz-Justice, A.: Diurnal variation of depressive symptoms. *Dialogues Clin. Neurosci.*, **10** : 337-343, 2008.
- 9) Golden, R. N. et al.: The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders : a review and meta-analysis of the evidence. *Am. J. Psychiatry*, **162** : 656-662, 2005.
- 10) Terman, M. and Terman, J. S.: Light therapy for seasonal and nonseasonal depression : efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr.*, **10** : 647-663, quiz 672, 2005.
- 11) Wirz-Justice, A. et al.: Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol. Med.*, **35** : 939-944, 2005.
- 12) Gould, T. D. et al.: Targeting signal transduction pathways in the treatment of mood disorders : recent insights into the relevance of the Wnt pathway. *CNS Neurol. Disord Drug Targets*, **6** : 193-204, 2007.
- 13) Iitaka, C. et al.: A role for glycogen synthase kinase-3beta in the mammalian circadian clock. *J. Biol. Chem.*, **280** : 29397-29402, 2005.
- 14) Yin, L. et al.: Nuclear receptor Rev-erbalpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science*, **311** : 1002-1005, 2006.
- 15) Hirota, T. et al.: A chemical biology approach reveals period shortening of the mammalian circadian clock by specific inhibition of GSK-3beta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105** : 20746-20751, 2008.
- 16) McClung, C. A. et al.: Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102** : 9377-9381, 2005.
- 17) Czeisler, C. A. et al.: Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, **284** : 2177-2181, 1999.
- 18) Brown, S. A. et al.: Molecular insights into human daily behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105** : 1602-1607, 2008.
- 19) Pagani, L. et al.: The physiological period length of the human circadian clock *in vivo* is directly proportional to period in human fibroblasts. *PLoS One*, **5** : e13376, 2010.

* * *

特集 概日リズム睡眠障害と関連する諸問題

I. 概日リズム睡眠障害の基礎と臨床

2. 概日リズム睡眠障害の 病態生理

肥田 昌子*

はじめに

睡眠は覚醒時の疲労に対する恒常性維持の休息行動であると同時に、覚醒と交互にほぼ一定の時間帯に規則的に出現する生体现象である。それゆえ、睡眠は、覚醒中の精神身体活動量などの内部また外部環境要因の影響を大きく受ける一方、睡眠覚醒リズムの維持に関わる生物時計システムからの制御も受ける。概日リズム睡眠障害は、この生物時計機能の障害が主な発症要因と考えられている¹⁾。

生物時計システム

1. 概日リズム

睡眠覚醒、自律神経系、ホルモン内分泌系、代謝系活動にみられる約24時間周期のリズムは概日リズムと呼ばれ、体内に存在する内因性の生物時計(中枢時計)によって支配されている²⁾。これらのリズムは、光刺激や摂食など様々な外因性因子に修飾され、外界環境へ同調する。生物時計システムは、環境情報の変化を時計本体に伝える入力部、システムの中核をなし自律的な24時間リズムを形成する時計本体、そして時計から発振される概日シグナルにより諸生理機能リズムを駆動する出力部から構成されている³⁾。

哺乳類の中枢時計は、脳視床下部・視交叉上核(SCN)に存在するが、ほとんどの組織・器官の細胞にも生物時計(末梢時計)が備わっており、中枢時計SCNから発振される概日シグナルが末梢時

計に階層的に作用し、生体リズムを統合している⁴⁾。最も強力な同調因子である光刺激は、その入力情報を網膜から網膜視床下部路を經由してSCNへ直接伝え、中枢リズムの位相をリセット(前進もしくは後退)することで、個体の生体リズムを環境変化に順応させる。

2. 生物時計分子メカニズム

生物時計システムに関わるほとんどの遺伝子は、中枢時計SCNにおいて約24時間の転写日周リズムを示し、この時計遺伝子群の転写・翻訳制御のフィードバックループが生物時計発振機構の中核をなす⁵⁾。また、リン酸化やユビキチネーションといった翻訳後修飾も概日リズム形成に重要な役割を担っている(図1)。

Basic helix-loop-helix (bHLH)-Per-Arnt-Sim (PAS) 転写因子 CLOCK と BMAL 1 はヘテロダイマーを形成、E-box 配列を介して DNA に結合し、E-box をプロモーター上にもつ時計遺伝子群、*Period (Per) 1*, *Per 2*, *Per 3*, *Cryptochrome (Cry) 1*, *Cry 2* や レチノイン酸関連核内受容体 *Ror α*, *Ror β*, *Ror γ*, *Rev-erb α*, *Rev-erb β* などの転写を活性化する。転写翻訳後、これらの時計遺伝子産物は細胞質に蓄積し、PER は Casein Kinase I (CKI) ϵ , CKI δ などによりリン酸化修飾を受け、ある定まった量に達したところで CRY と複合体を形成し、核内へと移行する。そして、PER:CRY 複合体は、CLOCK:BMAL 1 によって活性化された自らの転写を抑制するネガティブフィードバックを形成する。一方、同様に CLOCK:BMAL 1 の制御下にある核内受容体であ

* ひだ あきこ：国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所・精神生理研究部

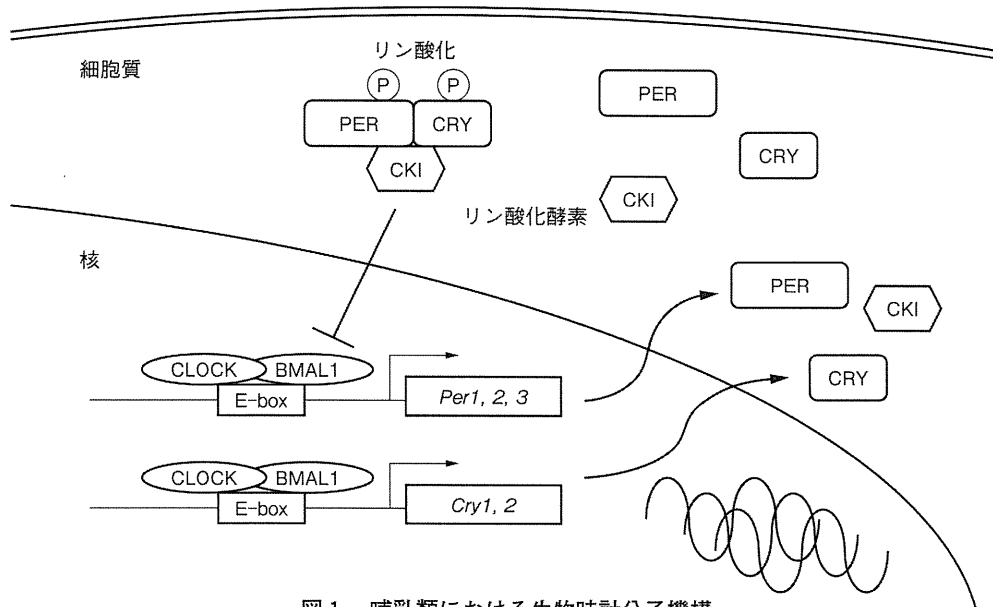


図1 哺乳類における生物時計分子機構

る ROR α と REV-ERB α は, *Bmal1* プロモーター上に存在する RORE 配列に結合し, ROR α は *Bmal1* の転写を活性化し REV-ERB α は抑制して, その転写を拮抗的に制御することが知られている.

3. 時計遺伝子変異体動物の表現型

これら時計遺伝子の *in vivo* 機能を調べるために, ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスなどの変異体動物の研究が行われており, 様々な表現型を示すことがわかっている⁶⁾. 正の転写因子である *Clock* 遺伝子転写活性領域にアミノ酸置換を伴うドミナントネガティブ型 *Clock* をもつ *Clock* ^{$\Delta 19/\Delta 19$} 動物の活動リズムは, 正常マウスに比べて長い内因性周期を示し, やがて周期性を示さない不規則なパターンとなる. また, *Clock* とヘテロダイマーを構成する遺伝子 *Bmal1* を欠損させた *Bmal1*^{-/-}動物は, はじめから周期性を示さない非常に乱れた活動パターンとなることが知られている.

CLOCK:BMAL1によって活性化された転写を抑制する因子についても同様の解析が行われており, *Per1*や*Per2*の機能を損ねるとその活動リズムは短い周期を示し, さらに, *Per1/Per2*ダブルノックアウト動物は周期性がなくなる⁷⁾. また, *Cry1*欠損動物の活動パターンは短い周期を示す

一方, *Cry2*欠損動物は長い周期を示す. このように, 時計遺伝子機能は活動リズムの内因性周期に変化を及ぼすことが知られている.

概日リズム睡眠障害

概日リズム睡眠障害は, 睡眠そのものは正常であるが, 望ましい時間帯に睡眠をとることが困難となる疾患で, 患者の多くは社会生活に支障を来している. これらの睡眠障害は, 概日リズムを司る生物時計の発振機構, もしくは時計の同調機能の障害により生じると考えられている⁸⁾. 睡眠相前進型は, 睡眠時間帯が著しく前にずれ, 適当な時間に寝起きすることができない. それに対し, 睡眠相後退型は, 睡眠時間帯が非常に遅れており, 望ましい時刻に入眠および覚醒することが困難で, 社会生活を送る上でしばしば支障を来す. 非同調型は, 入眠時刻が固定されている睡眠相前進型および後退型とは異なり, 入眠・覚醒時刻が毎日30分から1時間ずつ遅れ, 定まった時刻に入眠および覚醒することができない. そのため, 昼夜の生活が逆転する期間が生じ, 社会生活へ適応することが著しく困難になる. また不規則型は, 睡眠時間帯が不規則に起こり(1日3回以上), 睡眠の持続時間も一定しない. 認知症高齢者に併発することが多い.

表1 時計遺伝子と関連する表現型

時計遺伝子	ヒトにおいて関連する疾患・表現型	変異・多型
<i>PER 2</i>	家族性睡眠相前進型	S662G
<i>PER 3</i>	睡眠相後退型	P864A 4/5-repeat (exon18)
	日周指向性	4/5-repeat (exon18)
	睡眠恒常性維持機能	4/5-repeat (exon18)
<i>CKI-δ</i>	家族性睡眠相前進型	T44A
<i>CLOCK</i>	日周指向性	T3111C (3' UTR)

1. 家族性睡眠相前進型(表1)

家族性睡眠相前進型は、睡眠相前進型の常染色体優性遺伝疾患であり、分子遺伝学的研究によって発症分子機序が最も明らかになっている。家族性睡眠相前進型の家系解析により、この家系に時計遺伝子 *PER 2* の662番目のアミノ酸セリンがグリシンに置き換わる変異(S662G)が見つかった⁹⁾。その変異は *PER 2* 蛋白のリン酸化酵素 *CKI ε* 結合部位と予測されている領域に存在し、変異 S662G をもつトランスジェニックマウスは短い活動リズム周期を示した¹⁰⁾。また、別の家系では、*CKI δ* の44番目のアミノ酸トレオニンがアラニンに置き換わる変異(T44A)が見つかり、この変異は *CKI δ* のリン酸化酵素活性を下げ、その標的蛋白である *PER 2* のリン酸化状態を低くしている¹¹⁾。 *PER 2* (S662G)と同様に、この変異(T44A)をもつトランスジェニックマウスの活動リズム周期も短いことが明らかになっている¹⁰⁾。当初、*PER* のリン酸化状態が減少することで、*PER* 蛋白が安定化して核内での蓄積が早まり、周期が短くなると考えられていたが、その後、*PER 2* 蛋白はリン酸化されないと不安定化し分解されることも明らかとなった。

以上の結果から、上記のいずれかのメカニズムにより核内の *PER 2* ターンオーバーが促進することで生物時計の内因性周期が短くなり、睡眠相前進型の病因となっていると考えられている。実際、患者の生理機能リズム周期は短いことがわかっており¹²⁾、加えて、様々な *in vitro* 実験により *CKI* などのリン酸化酵素による時計遺伝子蛋白のリン酸化状態は、生物時計の周期を決定する上で非常に重要な役割を担っていることが報告されて

いる¹³⁾。

2. 睡眠相後退型(表1)

睡眠相後退型は、睡眠相前進型とは反対に睡眠時間帯が非常に後退している睡眠障害である。その睡眠覚醒リズム位相が遅れていることから、生物時計内因性周期が長いこと、位相前進相が狭いこと、位相前進能が弱いこと、さらに光に対する感受性が低いことなどが病因と推測されている。また、生物時計の異常だけではなく睡眠恒常性維持機能に関する問題も指摘されている。しかし、厳密な実験データに基づいた発症機序の解明には至っていない。

疾患の遺伝要因としては、睡眠相後退型のケース・コントロール関連解析により、ヒト *PER 3* 遺伝子の4つのハプロタイプのうち1つが睡眠相後退型と有意に関連していることが知られている¹⁴⁾。 *Per 3* 遺伝子は、そのノックアウトマウスが野生型マウスより30分短い周期を示すのみで、SCNにおける時計遺伝子群発現パターンに大きな変化が認められなかったため、生物時計システムにおいて重要な役割を担っていないと考えられていた¹⁵⁾。しかし、最近になって、*Per 3* が末梢組織における時計遺伝子発現リズムの周期や位相の決定に関与していること¹⁶⁾、また生物時計の光入力系に関わっていること¹⁷⁾が報告された。さらに、ヒト *PER 3* 多型解析により、睡眠恒常性維持機能による睡眠欲求、睡眠潜時、徐波睡眠活動などの睡眠特性とも関連していることが示されている¹⁸⁾。このような所見から、ヒト *PER 3* 遺伝子は睡眠制御と密接な関わりをもっていると考えられ、その機能変化が睡眠相後退型の病因となって

いる可能性がある。

3. 非同調型

非同調型は、睡眠時間帯が毎日30分から1時間ずつ遅れていく概日リズム睡眠障害である。睡眠時間帯は常にずれ続け、昼夜の生活が逆転する期間が生じ、社会生活への適応が著しく困難になる。また、無理に社会生活スケジュールに合わせると、不眠や過眠、自律神経症状などの身体的不調を呈するようになり、うつ症状や気分障害を合併することも多い。

一般集団では稀な疾患である一方、視覚障害者の多くが非同調型と同様に睡眠時間帯がずれ続ける睡眠覚醒リズムを示すことが知られている^{19,20)}。彼らは光の刺激を受けず外界に同調しないと考えられていることから、非同調型の病因は内因性周期が長いということだけではなく、外界環境への同調能に大きな問題があると疑われている。同調の異常には、位相前進能が低いことや位相前進能が強すぎることで、睡眠覚醒リズムと生物時計内因性リズムのずれにより位相前進相がマスクされてしまっていることなど、様々な原因が考えられる。

4. 不規則型

不規則型は、睡眠覚醒リズムが不規則に起こり、1日に3回以上の睡眠時間帯が現れる。睡眠の持続時間も一定せず、1日のうちどのような時間帯にも眠ってしまい、覚醒時刻も予測不可能である。有病率は低く、脳腫瘍、頭部外傷、脳循環障害、神経変性疾患など、広範かつ重度の脳器質障害を患っている人や施設に入所している認知症高齢者などが社会同調の乏しい環境下で生活している場合に高頻度で出現することが知られている。脳循環障害患者、重症脳障害児では、睡眠覚醒や生物時計の制御核・神経投射路が存在する視床下部・脳幹に広範かつ重度の器質障害を有しており、生理機能リズムに多様な障害が認められる²¹⁾。また、アルツハイマー型認知症ではSCNの変性・脱落のため、その容積および総細胞数が著しく減少することが組織病理学的に明らかにされている²²⁾。

睡眠特性と時計遺伝子(表1)

睡眠習慣は人それぞれの特徴があり、早起きの

人もいれば宵っ張りの人もいる。このような朝型夜型を現す日周指向性も生物時計の影響を受けていると考えられてきている²³⁾。CLOCK 時計遺伝子の3'非翻訳領域に存在する多型や、PER3 遺伝子産物に存在する18アミノ酸配列が4回もしくは5回反復する縦列反復配列多型が、日周指向性と強く関連することが報告されている^{24,25)}。また、PER3の縦列反復配列多型は、睡眠潜時や徐波睡眠活動といった睡眠特性に影響を及ぼすことが示唆されている²⁶⁾。

時計遺伝子変異体動物においても、睡眠特性の変化が認められている⁶⁾。Clock^{Δ19/Δ19}マウスは活動している時間が長く、休止している時間が少ないこと、Bmal1^{-/-}マウスはリズムの消失による休止期間の分断や総休止時間の増加が認められている。また、Cry1/Cry2ダブルノックアウト動物は、NREM 睡眠量やその出現頻度の増加など睡眠構造の変化が報告されている。

このように、時計遺伝子機能は休止・活動リズムの周期に変化を及ぼし、リズムを消失させたりするが、睡眠パターンにも影響を及ぼす。

おわりに

概日リズム睡眠障害は、生物時計システムの発振・入力・出力に関わる複数の機能障害により生じると考えられている。特に、内因性リズム周期の異常が主要な発症基盤と予想されており、睡眠相前進型は短周期、睡眠相後退型や非同調型は長周期、不規則型は無周期であることが疑われている。しかしながら、内因性周期をはじめとする生物時計の機能特性を評価するためには、従来の方法では、患者の睡眠覚醒、自律神経、神経内分泌リズムなどを隔離実験室において数週間にわたって計測する必要があり、その煩雑さと負担の大きさから一般診療で行うことは非常に難しい。そこで、皮膚生検由来線維芽培養細胞中の時計遺伝子発現リズムを測定することで、個人の生物時計機能を評価する試みが行われている^{27,28)}。

睡眠相後退型に認められる非常に遅れた睡眠時間帯や、非同調型のような遅れ続ける睡眠覚醒リズム、また不規則型の特徴である分断された睡眠覚醒パターンなどは、著しい社会的引きこもりや制止の強いうつ状態により、対人接触が乏しい生

活に陥っている統合失調症やうつ病患者でも認められることがある。睡眠覚醒リズムを伴う睡眠障害の病態を精確に把握し、正しい診断ならびに有効な治療を提供するためには、患者の生物時計機能を精密に評価する必要がある、生体組織を利用した代替測定法は非常に有用な手段となることが期待されている。

文 献

- 1) Mignot E and Takahashi JS : A circadian sleep disorder reveals a complex clock. *Cell* 2007 ; **128** : 22-23.
- 2) Pittendrigh CS : Temporal organization : reflections of a darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol* 1993 ; **55** : 16-54.
- 3) Reppert SM and Weaver DR : Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002 ; **418** : 935-941.
- 4) Yamazaki S et al : Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science* 2000 ; **288** : 682-685.
- 5) Takahashi JS et al : The genetics of mammalian circadian order and disorder : implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* 2008 ; **9** : 764-775.
- 6) Ko CH and Takahashi JS : Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 2006 ; **15 Spec No 2** : R271-277.
- 7) Bae K et al : Differential functions of mPer1, mPer2, and mPer3 in the SCN circadian clock. *Neuron* 2001 ; **30** : 525-536.
- 8) Okawa M and Uchiyama M : Circadian rhythm sleep disorders : characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24-h sleep-wake syndrome. *Sleep Med Rev* 2007 ; **11** : 485-496.
- 9) Toh KL et al : An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 2001 ; **291** : 1040-1043.
- 10) Xu Y et al : Modeling of a human circadian mutation yields insights into clock regulation by PER2. *Cell* 2007 ; **128** : 59-70.
- 11) Xu Y et al : Functional consequences of a CKIdelta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature* 2005 ; **434** : 640-644.
- 12) Jones CR et al : Familial advanced sleep-phase syndrome : A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med* 1999 ; **5** : 1062-1065.
- 13) Isojima Y et al : CKIepsilon/delta-dependent phosphorylation is a temperature-insensitive, period-determining process in the mammalian circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; **106** : 15744-15749.
- 14) Ebisawa T et al : Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Rep* 2001 ; **2** : 342-346.
- 15) Shearman LP et al : Targeted disruption of the mPer3 gene : subtle effects on circadian clock function. *Mol Cell Biol* 2000 ; **20** : 6269-6275.
- 16) Pendergast JS et al : Distinct functions of Period2 and Period3 in the mouse circadian system revealed by *in vitro* analysis. *PLoS One* 2010 ; **5** : e8552.
- 17) van der Veen DR and Archer SN : Light-dependent behavioral phenotypes in PER3-deficient mice. *J Biol Rhythms* 2010 ; **25** : 3-8.
- 18) Dijk DJ and Archer SN : PERIOD3, circadian phenotypes, and sleep homeostasis. *Sleep Med Rev* 2009 ; **14** : 151-160.
- 19) Uchiyama M et al : Delayed phase jumps of sleep onset in a patient with non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep* 1996 ; **19** : 637-640.
- 20) Sack RL et al : Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 2000 ; **343** : 1070-1077.
- 21) Mishima K et al : Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity, and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons. *Chronobiol Int* 2000 ; **17** : 419-432.
- 22) Swaab DF et al : The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 1985 ; **342** : 37-44.
- 23) Toh KL : Basic science review on circadian rhythm biology and circadian sleep disorders. *Ann Acad Med Singapore* 2008 ; **37** : 662-668.
- 24) Katzenberg D et al : A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep* 1998 ; **21** : 569-576.
- 25) Archer SN et al : A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep* 2003 ; **26** : 413-415.
- 26) Viola AU et al : PER3 polymorphism predicts sleep structure and waking performance. *Curr Biol* 2007 ; **17** : 613-618.
- 27) Brown SA et al : The period length of fibroblast circadian gene expression varies widely among human individuals. *PLoS Biol* 2005 ; **3** : e338.
- 28) Brown SA et al : Molecular insights into human daily behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; **105** : 1602-1607.

