

財団法人日中医学協会
2004年度共同研究等助成金—在留中国人研究者—報告書

2005 年 3 月 10 日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った研究テーマについて報告いたします。

添付資料： 研究報告書

中国人研究者名： 譚 新



指導責任者名： 内山 真 職名： 部長

所属機関名： 国立精神・神経センター 精神保健研究所
〒 272-0827

所在地： 千葉県市川市国府台1-7-3

電話： 047-375-4756 内線： _____

1. 助成金額： 60万 円

2. 研究テーマ

ヒト睡眠生体リズム障害の病態と治療予防法開発に関する基盤研究

3. 成果の概要 (100字程度)

今回の結果から、特に睡眠の問題を持たない健康成人32名において、朝型傾向群と夜型傾向群によって、概日リズムと睡眠との位相関係が異なることが示唆された。これはヒトの睡眠覚醒リズム障害の病態と治療法開発に非常に役に立つ基礎な所見である。

4. 研究業績

(1) 学会における発表 無 ・ 有 (学会名・演題)

日本睡眠学会で、「暗条件下のメラトニン分泌リズムと睡眠習慣の関係」

日本時間生物学会で、「概日リズムと睡眠との位相関係」

(2) 発表した論文 無 ・ 有 (雑誌名・題名)

ヒト睡眠生体リズム障害の病態と治療予防法開発に関する基盤研究

概日リズムと睡眠との位相関係

研究者氏名 譚 新

中国所属機関 西安交通大学 第一付属病院 精神科

日本研究機関 国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部

指導責任者 部長 内山 真

共同研究者 田ヶ谷浩邦¹⁾、尾崎章子¹⁾、渋井佳代¹⁾、鈴木博之¹⁾、
李嵐¹⁾、有竹清夏¹⁾、亀井雄一²⁾

1) 国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部

2) 国立精神・神経センター 国府台病院 精神科

要旨

規則正しい生活を送っている健常成人 32 名(男性 21 名, 女性 11 名, 平均年齢 22.56 ± 0.62 歳)を対象とした。活動量測定より習慣的起床・就床時刻を求めた。24 時間の断眠後、10 分間の睡眠区間と 20 分間の覚醒区間を繰り返す超短時間睡眠覚醒スケジュール法 52 回(26 時間)を行い、客観的眠気の日内変動を求めた。この 26 時間の間、30 分毎に唾液中のメラトニン分泌量を測定し、メラトニンリズムを求めた。客観的眠気出現時刻は被験者各個人のピークの 50%、10%を上回る時刻とした。朝型—夜型質問紙により朝型群(11 人)、中間型(10 人)と夜型(11 人)三群に分けた。

習慣的起床時刻、メラトニン分泌終了時刻、メラトニン分泌開始時刻、客観的眠気出現時刻、習慣的就床時刻ともに朝型は夜型と比べて有意に早かった。夜型の習慣的起床時刻からメラトニン分泌開始時刻までの時間 (15.2 ± 0.3 時間)ならびに客観的眠気出現時刻までの時間 (16.2 ± 0.5 時間)ともには朝型(各 14.3 ± 0.3 時間、 14.4 ± 0.4 時間)より有意に長かった。夜型の習慣的就床時刻はメラトニン分泌開始時刻後 1.6 ± 0.3 時間で、客観的眠気出現時刻後 0.6 ± 0.5 時間であった、両方ともに朝型(各 2.9 ± 0.3 時間、 2.8 ± 0.4 時間)より有意に短かった。

今回の結果から、特に睡眠の問題を持たない健常成人においても朝型と夜型によって、概日リズムと睡眠との位相関係が異なることが示唆された。

Key word: メラトニンリズム, 朝型—夜型, 習慣起床時刻, 客観的眠気

緒言:

ヒトは他の哺乳類と同様に、生物時計によるおよそ 24 時間周期の睡眠覚醒サイクルを繰り返す。夜暗くなると自然と眠気が出現して就床し、そして眠り、朝明るくなると自然と目覚め起床するリズムを持つ。ひとの 1 日の中の行動特性は昼行性哺乳類に共通したものであるが、早寝早起きで心身の活動のピークが 1 日の早い時刻にあるもの、と宵っぱりの朝寝坊で心身活動のピークが 1 日の遅い時刻にあるものがあり、こうした特性を朝型、夜型、又は時間特性と呼ぶ。こうした朝型—夜型の特性を調べるために、Home と Ostberg は 19 の具体的質問により朝型—夜型の傾向を抽出する朝型—夜型質問紙(MEQ)を開発した(1)。

メラトニンは概日リズムの指標としてよく用いられる。朝型ではメラトニンの分泌開始終了時刻とも夜型よりも早いと報告されている(2, 3)。さらに、いくつかの自覚的覚醒度や作業課題遂行能力を用いた研究では(4)、朝型で

はこれらのピークが1日の早い時期にあることが報告されている。しかし、こうした朝型-夜型における睡眠時間帯の違いの背景には、職業に就いているかなどの社会的な因子や性格などの関与も当然考えられる。例えば、職業的に早く起きる必要のある人は朝型になりやすい可能性がある。また、朝型には内向的性格の人が多く、夜型には外向的性格の人が多いという報告もある(5)。

一方で、日常生活における習慣的起床・就床時刻、すなわち睡眠習慣は、個人の時間特性の違いに関わらず、仕事や学校などの社会的スケジュールにより従って、通常は決められている。

今回我々は、著しい朝型または夜型傾向を示さない健康成人において、睡眠習慣と、メラトニンリズムおよび客観的眠気の日内変動を測定した。これらの関係を明らかにするとともに、朝型-夜型傾向がこれらの指標に与える影響を検討した。

研究対象と方法：

規則正しい生活を送っている健康成人32名(男性 21名, 女性 11名, 平均年齢 22.56±0.62 歳, 朝型夜型スコア(MEQ)30-70)を対象とした。研究に参加するにあたり、十分な説明を行い、書面による同意を得た。睡眠習慣が規則的であることを確かめるため、問診により不眠などの睡眠障害がないこと、中枢神経に作用する薬物を服用していないことを確認した。さらに、2週間以上にわたる睡眠日誌(毎日の就寝、入眠、覚醒、離床時刻を記入)と携帯型活動量測定装置(アクチグラフ、AMI 社製)を用いた連続的な活動量測定により睡眠習慣を確認した。

実験の1週間前より規則正しい生活を送らせた。携帯型活動量測定装置を用いて、毎日の就床・起床時刻を求めた。実験1日目は自宅において各人の習慣的起床時刻に起床させ、16時までに研究室に集合させた。簡単な健康に関する問診の後、携帯型活動量測定装置を用いて、1分間ごとの非利き手の活動量を連続的に測定し始めた。21時より、10lux以下の暗条件で実験実施者による監視のもと、座位で安静覚醒を保持させ翌朝まで断眠させた。この時、液晶テレビ、読書、手作業などは許可した。

2日目の朝、電極装着を行い、午前9時から3日目の午前11時まで26時間にわたる超短時間睡眠・覚醒スケジュール法(10分-20分法:30分を1試行とし、10分間シールドルーム内で安静臥床させる睡眠区間と、20分間実験室において座位安静を保持させる覚醒区間とに分けた)で脳波(O1、C3、C4)を測定した。睡眠区間の10分間の脳波記録は睡眠段階の国際分類に従って30秒ごとに段階判定を行い、睡眠段階2, 3, 4, REMの合計をもって1試行の睡眠傾向とした。実験中、室温は24℃で一定とし、実験室内は10lux以下の低照度に、脳波測定中のシールドルーム内は1lux以下に保った。2時間ごとに150kcalの食事と約100-150ml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。30分間隔で唾液を採取した。Radiomunoassayキット法でメラトニン値を測定し、各個人のピークを100%とする相対値に変換した。なお女性では、黄体期に昼間の睡眠傾向が上昇するという、性周期的変化を考慮して、卵胞期に実験を行った。

睡眠日誌を参考に、実験直前までの5日間の活動量測定結果から、日ごとの就床及び起床時刻を求め、中央値をその対象者の習慣的起床時刻とした。同様にして、入眠時刻と覚醒時刻から5日間の睡眠時間を求め、その中央値を習慣的睡眠時間とした。実験中のメラトニン分泌量のピークを100%とし、分泌量が10%を上回る時刻をメラトニン分泌開始時刻とし、10%を下回る時刻をメラトニン分泌終了時刻とした。10-20分法における客観的眠気出現時刻は、各試行ごとで得られた睡眠傾向の値とその前後の試行で得られた睡眠傾向の値を平均し、移動平均のカーブを求め、カーブが低値を示した後、5分を超えた時刻を客観的眠気出現時刻とした(図1)。

MEQの得点により朝型(51-70点, n=11)、中間型(46-50点, n=10)、夜型(31-45点, n=11)を3群に分けた。習慣的起床および起床時刻、メラトニン分泌開始および終了時刻、客観的眠気出現時刻はMann-WhitneyのU検定を行った。習慣的起床および起床時刻からメラトニン分泌開始、終了時刻、客観的眠気出現時刻までの間隔に

についても Mann-Whitney の U 検定を行った。有意水準は $p < .05$ とした。

図 1

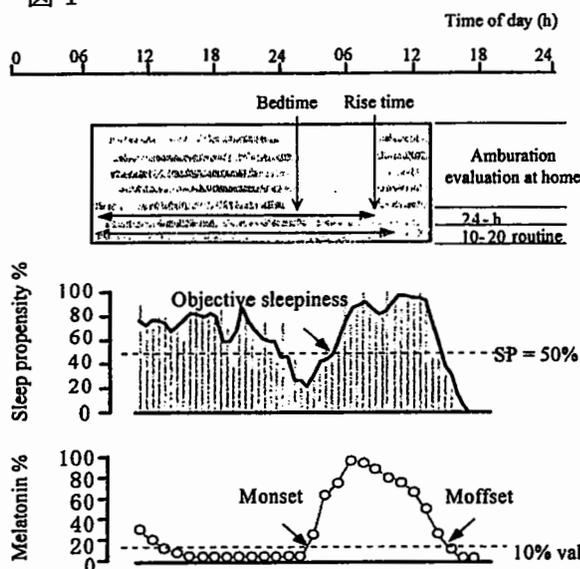
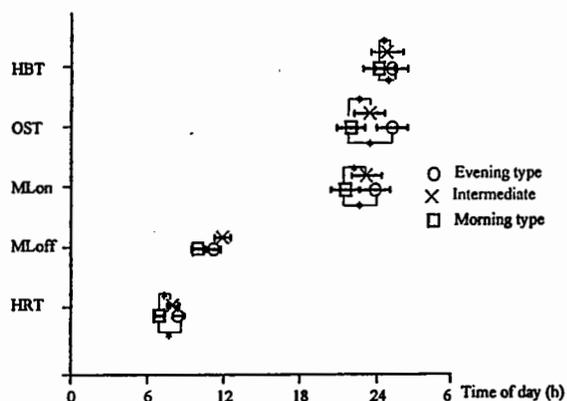


図 2



結果:

習慣的起床時刻(HRT)、メラトニン分泌終了時刻(MLOff)、メラトニン分泌開始時刻(MLon)、客観的眠気出現時刻(OST)、習慣的就床時刻(HBT)ともに朝型は夜型と比べて有意に早かった(図2)。

表を示したように、習慣的起床時刻からメラトニン分泌開始時刻までの時間と客観的眠気出現時刻までの時間間隔ともに夜型は朝型より有意に長かった。メラトニン分泌開始時刻及び客観的眠気出現時刻から習慣的起床時刻までの時間間隔は、夜型は朝型より有意に短かった。

睡眠の長さは、3 群間に有意差は認められなかった。メラトニン分泌の持続時間(分泌開始から終了までの時間)について、平均 12.0 ± 0.2 時間であった、夜型は中間型、朝型より有意に短かった。

	全員平均	夜型	中間型	朝型	
HRT-MLon	14.69 ± 0.18	15.19 ± 0.25	14.70 ± 0.33	14.31 ± 0.31	E > M
MLOff-HRT	2.69 ± 0.26	2.31 ± 0.43	3.32 ± 0.50	2.50 ± 0.43	
HRT-OST	15.15 ± 0.30	16.16 ± 0.46	14.88 ± 0.54	14.38 ± 0.44	E > M
MLon-HBT	2.12 ± 0.24	1.56 ± 0.34	1.92 ± 0.50	2.85 ± 0.34	E < M
HBT-MLOff	14.16 ± 0.32	14.44 ± 0.48	13.30 ± 0.73	14.65 ± 0.40	
HBT-OST	1.70 ± 0.35	0.59 ± 0.54	1.74 ± 0.71	2.78 ± 0.44	E < M
ML duration	11.96 ± 0.23	11.12 ± 0.30	12.62 ± 0.48	12.20 ± 0.30	E < I, E < M
Sleep duration	7.15 ± 0.17	7.25 ± 0.31	7.38 ± 0.36	6.84 ± 0.19	

考察:

今回の研究で、極端な朝型・夜型を含まない健康成人において、朝型、中間型と夜型三群間の、社会的スケジュールに基づく習慣的就床および起床時刻、メラトニン分泌リズム、客観的眠気の日内変動との位相関係を調べた。

朝型は夜型よりメラトニン分泌開始及び終了時刻、習慣的就床及び起床時刻、客観的眠気出現時刻が早かった。これは先行研究と一致した。さらに、習慣的就床および起床時刻からメラトニン分泌開始までの間隔については先行研究では起床時の高照度光暴露からメラトニン分泌開始までおよそ 14 時間と報告されている(7)、今回の結果は習慣的起床時刻からメラトニン分泌開始時刻まで平均 14.69 時間であったが、夜型は朝型より長かった。夜型は朝型より起きる時間が遅く、もっと照度の高い太陽光が浴びられるし、メラトニンリズムの前進程度は朝光の強さに従うならば(8, 9)、夜型での間隔は短くなるはずである。今回の結果から、この朝型—夜型における就床・起床時刻の違いはメラトニンリズムの位相の違い、すなわち体質的な特性を表すものと考えられる。

習慣的就床時刻はメラトニン分泌開始時刻平均 2.12 時間後で、朝型は夜型よりもこの間隔が長かった。つまり、朝型は夜型よりさらにメラトニンリズムの遅い時間帯に就床していることになる、これはメラトニンリズムに比べて、ライフスタイルなどの社会的な要因の影響が強いことを示唆するものである。社会的なスケジュールをあわせる為に、朝型ほど自分の睡眠時間帯を大きく調整していることが明らかになった。

朝型—夜型に関して自覚的覚醒度や作業課題遂行能力を用いた研究によると朝型ではこれらのピークが1日の早い時期にあることが報告されている。我々の知見は朝型—夜型特性に応じて、有効な睡眠時間や、作業時間を予測する、個人のことに非常に役立つと思われる。

参考文献:

- 1) Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
- 2) Lavie, P. and Scherson, A., Twenty-four-hour structure of sleepiness in morning person investigated by ultrashort sleep-wake cycle. *Sleep*, 12 (1989) 522-528.
- 3) Gibertini, M., Graham, C and Cook, M.R., Self-report of circadian type reflects the phase of the melatonin rhythm. *Biol. Psychol.*, 50 (1999) 19-33.
- 4) Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, Czeisler CA(1999): Circadian Rhythms and Morningness-Eveningness. *Journal of Investigative Medicine* Vol.47, No.3, 1999 Marth , 141-150.
- 5) Colquhoun and Folkard,1978; Ishihara et al., 1987; Patkai, 1971 b: 朝型と夜型、千葉喜彦ら編、時間生物学ハンドブック、朝倉書店
- 6) Lavie P and Scherson A (1981) Ultrashort sleep-walking schedule. I. Evidence of ultradian rhythmicity in "sleepability". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52(2):163-74.
- 7) Alfred J Lewy, Saeeduddin Ahmed, Jeanne M. Latham Jackson, et al (1992) Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiology International*, Vol9 No5: 380-392.
- 8) Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature* 1996, 379: 540-2.
- 9) Christian Cajochen, Jamie M. Zeitzer, Charles A. Czeisler, Derk-Jan Dijk. Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behavioural Brain Research* 2000, 115: 75-83.

注: 本研究は、2004年7月2日「日本睡眠学会」、と2004年11月12日「日本時間生物学会」で発表しました。
2005年3月3日