

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 2 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18983

研究課題名(和文) クロノタイプと気分変動の関連に対する位相角差とストレス反応の寄与

研究課題名(英文) Contribution of phase angle difference and stress response to the relationship between chronotype and mood fluctuation

研究代表者

北村 真吾 (Kitamura, Shingo)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 精神生理研究部・室長

研究者番号：80570291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、夜型指向性にみられる気分状態低下の基盤としての概日リズム位相角差の存在を検証するとともに、位相角差に対するストレス反応の関与を隔離実験による精密評価によって明らかにすることである。気分状態に寄与する睡眠・生体リズム指標を同定することを目的として探索的なステップワイズ重回帰分析を行った結果、気分質問紙(SDS, BDI, CES-D)の得点との関連が位相角差ではみられず、アクチグラフィによる覚醒時刻・睡眠中央時刻、MCTQでの平日の睡眠時間が抽出された。本知見は気分状態の低下は睡眠のタイミングと量に有意に関連するが、位相角差とは独立していることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to elucidate both the existence of circadian phase angle differences and mediating effects of stress response on mood deterioration among night owl people using the temporal isolation laboratory. The stepwise regression analyses showed that although the phase angle differences (time interval between dim light melatonin onset and habitual sleep timing) has no association with the mood state evaluated by the questionnaires (SDS, BDI, and CES-D), wake time, midpoint of sleep, and sleep duration on work days on actigraphy and Munich ChronoType Questionnaire are significantly correlated to mood states. These findings suggest that mood deterioration associated with sleep timing and duration but independent to the existence of circadian phase angle differences.

研究分野：睡眠科学、時間生物学、生理人類学

キーワード：生体リズム 睡眠・覚醒 気分障害 ストレス

1. 研究開始当初の背景

睡眠の質的・量的な確保は健康的な生活の維持に不可欠であり、その不足は覚醒度の低下のみならず代謝・免疫機能の異常や精神状態の悪化につながる。気分障害は睡眠と強い関連をもつ代表的な疾患であり、不眠症が気分障害のリスク因子であることや、睡眠の質・量の不足による罹患リスク増大など、関連を示す多くの知見が蓄積されている。特に、概日リズム睡眠障害 (CRSD) 患者での併存率が高いことが知られ、申請者が保有する 50 名の CRSD 患者データでは、睡眠相後退型 (DSPT) で 71.8%、自由継続型 (FRT) で 81.8% というきわめて高い抑うつ状態の頻度がみられる (未発表データ)。さらに近年の研究では、クロノタイプのうち夜型指向性が気分障害に対する新たなリスク要因として指摘されている。申請者は、睡眠のタイミングや長さに関わらず、夜型指向性が抑うつ状態に対する独立したリスク因子であることを明らかにした。

夜型指向性それ自体が抑うつ状態を惹起することの生物学的基盤は明らかでないが、ひとつの可能性として夜型指向性における位相角差の変化が指摘される。夜型指向性では、睡眠相に対する概日リズム位相の後退が特徴的にみられ、大うつ病患者においても同様の関係が報告されている。DSPT・FRT 患者では逆に位相の前進が観察され、Wehr が提唱した気分障害における位相前進仮説と一致する。これらの知見は、睡眠相と概日リズム位相との時間的關係である位相角差の変化が、夜型指向性における抑うつ状態出現の生物学的基盤となっている可能性を示唆している。申請者は強制脱同調プロトコル (FD) に導入した夜型指向性の位相角差と気分状態の関連を確認している。FD は毎日 4 時間ずつ強制的に睡眠を後退させ²⁸ 時間を一日とした生活を被験者に課すことで、通常と同調生活から昼夜逆転に至るまでの位相角差を創りだすことが可能な手法である。この予備的データでは、4 時間という大きな bin での検討ではあるものの、夜型指向性において位相角差に応じた気分変動が存在することを示し、とりわけ適切な位相角差では (中間型に及ばないまでも) 気分の一定程度の改善傾向がみられることは、気分変動に対する位相角差の関与とその回復可能性についての大きな示唆を与える。この結果は、気分障害に対する断眠療法がわずか 1 時間程度の位相関係の調整によって抑うつ症状の改善を中長期的に維持可能とする知見とも一致する。

位相格差の変化はどのような経路で抑うつ状態出現につながるのだろうか。関与が考えられるのはストレス反応で動因される視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系 (HPA) や交感神経系 (SNS) である。交代勤務などによる短期的・長期的な位相角差の変化は、コルチゾール分泌パターンの変化や炎症性サイトカ

インの増加といったストレス反応を惹起するが、これまでの研究で、ストレス反応は気分障害発症のトリガー要因とみなされている。HPA によるコルチゾール分泌亢進は、脳内セロトニン活性を変化させ、脳内モノアミン濃度を低下させると考えられる。さらに、コルチゾールが脳由来神経栄養因子 (BDNF) の抑制を介した神経新生阻害や海馬の萎縮に關与することが示唆されている。これらの知見から、夜型指向性における気分変動、抑うつ状態に位相角差の変化とストレス反応が關与している可能性が強く疑われる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、夜型指向性にみられる気分状態低下の基盤としての概日リズム位相角差の存在を検証するとともに、位相角差に対するストレス反応の関与を隔離実験による精密評価によって明らかにすることである。さらに、位相角差の是正が気分状態改善に有効かどうかについて介入試験による検証を行う。

3. 研究の方法

研究 1) クロノタイプによる social jet-lag と気分状態の關係の評価 (横断的調査)

1. 研究対象: 20 ~ 74 歳の健常成人男女を 500 名導入する。リクルートはチラシ、インターネット等を利用して行う。導入に際し、調査 6 ヶ月前までの間に 6 時間を超える時差旅行、夜勤を含む交代勤務従事がないこと、睡眠、生体リズム、気分状態に大きく關与する疾患の罹患がないことを質問紙によって確認する。

2. 研究方法: クロノタイプ (MEQ, MCTQ)、睡眠習慣 (PSQI)、眠気 (ESS)、精神健康度 (K6) の評価を実施する。すべての回答は、インターネットを介して回答可能な睡眠医療研究プラットフォームを用いて行う。

3. 解析: クロノタイプは Horne & Ostberg の基準によって MEQ 得点と合わせて MCTQ の調整済休日睡眠中央時刻 (MSF_{sc}) から決定する。Social jet-lag (SJL) の程度は、MCTQ の平日・休日の睡眠中央時刻の差分から算出する。得られた SJL と、クロノタイプ、気分状態との関連を検証する。さらに、その他のパラメータを調整因子として投入し、その関与を検証する。

研究 2) クロノタイプによる位相角差と気分状態、ストレス反応の評価 (隔離実験)

1. 研究対象: 研究 1) において、顕著なクロノタイプの表現型を示した夜型 6 名と中間型 6 名の合計 12 名

2. 研究方法: 14 日間の在宅睡眠記録 (睡眠表、アクチグラフィ) の後、時間隔離実験室での低照度実験に導入した。習慣的入眠時刻の 5 時間前から 1 時間後までの期間に、1 時間ないし 30 分間隔での唾液採取 (Salivette)

を行った。実験期間中は常に実験者がビデオ監視を行い、覚醒期間中に意図しない午睡が生じた時には言語的に覚醒を促した。覚醒期間中は、対象者は隔離実験室内での移動、読書、書き物、音楽鑑賞、ビデオ鑑賞、ビデオゲーム、実験者との会話を許可された。覚醒中は、1時間間隔で各種VAS(眠気、気分、食欲など) 気分評価(PHQ-9, STAI) の測定を繰り返し行った。実験中、被験者は防音された睡眠ユニット内で睡眠を取った。

4. 研究成果

研究1) クロノタイプによる social jet-lag と気分状態の関係の評価(横断的調査)

MCTQでの遅いクロノタイプは中間的クロノタイプに比べ、従来の報告どおり調整なしのモデルにおいて低い精神健康度の有意なリスクとなった(Odd Ratio(OR)=3.1, 95% CI:1.7-5.8)。この関係は、年齢、性別、肥満度(BMI)、平均睡眠時間、睡眠状態(PSQI)、睡眠不足度を調整したモデルにおいても維持されたが(OR=2.2, 1.1-4.6) 社会的ジェットラグを投入したモデルで有意でなくなり、一方、1-2hの社会的ジェットラグをもつ群は0-1hの社会的ジェットラグをもつ群に対して、低い精神健康度の有意なリスク(OR=2.0, 1.1-4.0)として抽出された。一方、MEQでの夜型は中間型に比べ、調整なしで低い精神健康度の有意なリスク(OR=2.5, 1.2-5.1)であり、社会的ジェットラグを調整しても維持された(OR=2.2, 1.0-5.0)。このモデルでは社会的ジェットラグ(1-2h)も独立したリスク因子となった(OR=2.1, 1.1-4.1)。

本研究の結果から、MCTQでの遅いクロノタイプにみられる気分状態の低下は社会的ジェットラグによって媒介され、MEQにみられる夜型での気分状態低下は社会的ジェットラグとは独立していることが明らかとなった。

研究2) クロノタイプによる位相角差と気分状態、ストレス反応の評価(隔離実験)

BDIはPSQIにおける就床時刻、入眠時刻と有意に相関し(就床時刻: $r=.689$, $p=.003$ 、入眠時刻: $r=.677$, $p=.003$)、SDS・CES-Dはアクチグラフィにおける入眠時刻、睡眠中央時刻と有意な相関を示した(SDSと入眠時刻・睡眠中央時刻:それぞれ $r=.532$, $p=.018$ 、CES-Dと入眠時刻・睡眠中央時刻:それぞれ $r=.509$, $p=.025$)。しかし、DLMOと気分の各指標とは有意な関連は示されず、また、位相角差とも同様に関連はみられなかった。気分状態に寄与する睡眠・生体リズム指標を同定することを目的として探索的なステップワイズ重回帰分析を行った結果、SDS, BDI, CES-Dと関連する指標は、それぞれアクチグラフィによる覚醒時刻($\beta=.756$, $p=.030$)、MCTQでの平日の睡眠時間($\beta=-.731$, $p=.039$)、アクチグラフィによる

睡眠中央時刻($\beta=.841$, $p=.009$)であった。本研究の結果から、気分状態の低下は睡眠のタイミングと量に有意に関連するが、位相角差とは独立していることが示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

1. Hida A, Ohsawa Y, Kitamura S, et al. Evaluation of circadian phenotypes utilizing fibroblasts from patients with circadian rhythm sleep disorders. *Transl Psychiatry*. 7: e1106.2017.
2. Kitamura S, Katayose Y, Nakazaki K, et al. Estimating individual optimal sleep duration and potential sleep debt. *Scientific reports*. 6: 35812.2016.
3. Kitamura S, Enomoto M, Kamei Y, et al. Association between delayed bedtime and sleep-related problems among community-dwelling 2-year-old children in Japan. *J Physiol Anthropol*. 34: 12.2015.
4. Spati J, Aritake S, Meyer AH, et al. Modeling circadian and sleep-homeostatic effects on short-term interval timing. *Frontiers in integrative neuroscience*. 9: 15.2015.

[学会発表](計7件)

1. Kitamura S, Enomoto M, Miidera H, et al.: Pharmacoepidemiological survey for risk of hip fracture among older people using psychoactive drugs. 1st Mental Health International Symposium (NCMH-IMH-NCNP). Seoul, Korea. 2017.3.17.
2. 北村真吾: クロノタイプおよび睡眠剥夺によるヒト血中トランスクリプトーム変化. 2016年度日本生理人類学会研究奨励発表会(九州地区). 九州大学. 2017.2.11.
3. Kitamura S, Higuchi S, Lee SI, et al.: The relationship among light conditions, biological clock and sleep in children. Modernization and Health in the Asia-Pacific Region. Hawai'i, USA. 2016.8.19-20.
4. 北村真吾, 肥田昌子, 三島和夫: 視覚障害のない概日リズム睡眠障害(非同調型)患者にみられる生物時計異常. 日本視覚学会 2016年冬季大会. 東京. 2016.1.20-22.
5. 北村真吾, 中崎恭子, 三島和夫: ヒトの睡眠・食習慣が肥満や代謝に与える影響. 第22回日本時間生物学術大会. 東京大学. 2015.11.21-22.
6. 北村真吾: 睡眠・概日リズム調節とホルモン. 第7回抗加齢内分泌研究会. 東京. 2015.9.6.
7. 北村真吾: Social jetlagの現状と課題 - 社会的時間と生体リズムの不調和 -. 日本睡眠学

〔図書〕(計 7 件)

1. 北村真吾 「睡眠の発達と加齢(pp.239-251)」. 睡眠科学. (三島和夫編) 化学同人.2016.
2. 北村真吾, 三島和夫 「夜間勤務によるサーカディアンリズムの乱れと発がんリスク.(pp.165-171)」. プルライトテキストブック. (坪田一男編) 金原出版.2016.
3. 北村真吾 「フリッカー値(pp.568-570)」. 人間科学の百科事典.(日本生理人類学会編) 丸善出版.2015a.
4. 北村真吾 「睡眠(pp.392-394)」. 人間科学の百科事典. (日本生理人類学会編) 丸善出版.2015b.
5. 北村真吾 「精神的ストレス(pp.230-232)」. 人間科学の百科事典. (日本生理人類学会編) 丸善出版.2015c.
6. 北村真吾 「ストレス(pp.226-229)」. 人間科学の百科事典.(日本生理人類学会編) 丸善出版.2015d.
7. 北村真吾, 三島和夫 「生体リズム測定の施行・解析法の解釈(pp.90-95)」. 改訂版・臨床睡眠検査マニュアル.(日本睡眠学会編) ライフ・サイエンス.2015.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

北村 真吾 (KITAMURA, Shingo)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・精神生理研究部・臨床病態生理研究室・室長

研究者番号：80570291