

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：32692

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K07546

研究課題名(和文) クロノタイプ別睡眠負債解消の機能解明

研究課題名(英文) Difference of response to sleep deprivation in chronotype

研究代表者

榎本 みのり (ENOMOTO, Minori)

東京工科大学・医療保健学部・講師

研究者番号：60415578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：朝型・夜型のクロノタイプによって睡眠不足の影響を受ける程度には差があり、夜型傾向の強い人は睡眠不足の影響を受けにくいと言われているが、睡眠不足に耐性があるのか睡眠負債を解消しやすいのかということは明らかにされていない。本研究では、36時間のコンスタントルーチン(CR)法と前後の睡眠夜から、睡眠負債の耐性度との解消の違いを脳波周波数解析を用いて明らかにした。睡眠負債の耐性度は、夜型よりも中間型で覚醒度の変動が小さかったが、非線形回帰分析の回帰係数は有意な差が見られなかった。睡眠負債の解消では、中間型ではSWAの初期値も高く、睡眠中の早い段階で急峻に減衰しており、夜型ではそれがなだらかであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究でクロノタイプ別の断眠に対する抵抗性および睡眠負債解消についての機能解明することにより、シフトワークへの適応力の向上や一般生活者や勤労者の Quality of Life (QOL)の向上に貢献することが可能だと考えている。また、夜型・朝型の表現型の違いや必要睡眠時間の個人差のメカニズム解明にも繋がると考えている。

研究成果の概要(英文)：There are differences in the degree of sleep deprivation affected by morning and night chronotypes. It has not been clarified whether it is resistant to sleep deprivation or is easy to eliminate sleep debt. In this study, a 36-hour constant routine (CR) was used to cause sleep deprivation, differences in sleep deprivation tolerance and changes in sleep pressure were clarified by clonotypes.

研究分野：睡眠学

キーワード：睡眠負債 クロノタイプ

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

夜型化、24 時間化が進行する現代社会において、シフトワークの増加、自然光リズムに反した人工照明の普及、インターネット・スマートフォン等の長時間使用等多様な要因により、生物時計(概日リズム)の調節障害に悩む生活者が増加している。平日と休日の睡眠時間の差によって社会生活と生物時計との間に脱同調が生じてしまう、いわゆる **social jetlag** (社会的時差ボケ) の状態が問題とされている。生物時計の調節には個人の朝型・夜型(クロノタイプ)が大きく関わっている。一般的には夜型の人は早起きが不得意で夕方～夜にかけて活動量が増加する傾向にある。また、深部体温が最低点となる時間が中間型・朝型の人に比べて遅く、体温の高低差も大きいために、朝型の人よりも夜勤等のシフトワークに強いことがいわれている。

夜型指向性の強い者は夜遅い時間まで眠気を感じることがなく、入眠時刻が遅れ、その結果、覚醒時刻の遅れが生じる。それと同時に社会生活へ同調するために希望起床時刻よりも早い時間に無理矢理に起床しなければならず、それによって睡眠時間が短縮し、睡眠負債を抱えながら平日(仕事のある日)を過ごす。この生じた睡眠負債を解消するために、仕事のない休日には寝だめをして睡眠時間を確保することとなる。しかし、元々の夜型指向性によって就床時刻を早めることは難しく、朝寝坊をして長時間の睡眠を確保することとなる。その結果、生体リズムの位相前進を生じさせる午前中の時間帯での光暴露の機会も減り、休日が明けた翌平日は夜型が進んだ状態で社会生活に戻るようになるために早起きするための努力がさらに必要となる。しかし、夜型の人はこのような慢性的な睡眠負債と内的脱同調を抱えながら日々の社会生活を送っているにもかかわらず、主観的眠気が朝型や中間型に比べて低いという報告もされている。

2. 研究の目的

上記のように朝型・夜型のクロノタイプによって睡眠不足の影響を受ける程度に差があり、夜型指向性の強い人は睡眠不足の影響を受けにくいと言われているが、単純に睡眠不足に耐性があるのか睡眠負債を解消しやすいのかどうか明らかにされていない。本研究では強制脱同調プロトコル (**forced desynchrony protocol; FDP**) という特殊な生理学的手法を用いてクロノタイプおよび概日リズム周期 (τ) の違いによる睡眠不足に対する抵抗性および睡眠負債の解消についての機能解明を行う。

3. 研究の方法

(1) 睡眠負債に対する耐性

Morning-Evenings Questionnaire (MEQ) を回答し、睡眠障害、精神疾患のない健康な 20~30 代の男性を対象とした。36 時間のコンスタントルーチン (CR) の間に Alpha Attenuation Test (AAT) を 2 時間ごとに 18 回施行した。36h CR 中、被験者には室温 26°C、相対湿度 50%RH、照度 < 15lx の一定環境下で、一定の姿勢で覚醒を維持するよう指示し、2 時間毎に軽食を供してカロリーを分散摂取させた。AAT での脳波は反対側耳朶を基準電極とし、13ch (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz, Pz) を単極導出した。測定には、脳波計 (Grass 15A54) にてサンプリング 200Hz を用いた。1 分ごとに合計 6 分間の開閉眼を測定し、測定中はなるべく起きていること、顔や体に力を入れずに動かないようにするよう被験者に指示した。測定した脳波は 2.56 秒ごとに FOCUS (日本光電) を用いて高速フーリエ変換 (FFT) 解析を行い、開眼時と閉眼時の α 帯域パワーから Alpha attenuation coefficients (AAC) を算出し、クロノタイプ別に比較検討した。

対数変換した AAC を以下のモデルに当てはめて非線形 回帰分析を行った。

$$f(t) = A + B \text{ time}H + C \sin(\text{time}c2\pi/t24 - \phi24) + D \sin(\text{time}c2\pi/2t24 - \phi12)$$

A = 3 回目の AAC, B = 傾き, C = 標準偏差, D = 標準偏差

データは全て平均値 \pm SEM で表示、統計解析には統計解析ソフト (IBM SPSS Statistics 22) を使用し、平均値の比較には一元配置分散分析、二元配置分散分析を用いた。

(2) 睡眠圧の変化

Morning-Evenings Questionnaire (MEQ) を回答し、20~30 代の健康な男性 17 名 (夜型 8 名、中間型 9 名) を対象とした。基準夜、36 時間断眠、それに続く回復夜を設定し、睡眠時間は 9 時間 20 分とした。睡眠脳波は 13ch (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz, Pz) を単極導出した。睡眠段階は Rechtschaffen and Kales の基準、睡眠サイクルは Feinberg らのルールに従って決定した。基準夜と回復夜の NREM 第 1 周期、NREM 第 2 周期を 2.56 秒ごとに FOCUS (日本光電) を用いて高速フーリエ変換 (FFT) 解析した。

4. 研究成果

(1) 睡眠負債に対する耐性

男性 13 名 (平均 23.0 \pm 4.9 歳) を対象とした。このうち 7 名が夜型 (MEQ 得点 34.1 \pm 7.5 点)、6 名が中間型 (54.8 \pm 2.8 点) であった。

得られた AAC を夜型、中間型で比較をすると、中間型の方が日中の覚醒度が高く、夜型よりも 1-2 時間早く覚醒度が急激に下がってることが分かった。(図 1、表 1 参照)

(2) 睡眠圧の変化

δ 帯域のパワー値を Slow wave activity (SWA) とし睡眠圧解消の指標とした。得られた SWA を指数関数曲線 $S(t) = (S_{s0}-LA) \cdot \exp(-t/\tau d) + LA$ に当てはめて SWA の減衰度を比較した。 τd

時定数, LA=漸近線, S_{50} =SWA 初期値, t =時間とした。本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て実施した。 τd は夜型 2.15 ± 0.44 vs 中間型 1.88 ± 0.40 ($p=n.s$)、 S_{50} は 431.99 ± 102.92 vs 404.22 ± 45.55 ($p=n.s$)、LAは 29.62 ± 6.89 vs 29.64 ± 6.53 ($p=n.s$)であった。中間型ではSWAの初期値も高く、睡眠負債解消も早い段階で起こっていたが、有意差はみられなかった。(図2、表2参照)

(3)まとめ

夜型と中間型のクロノタイプ別に、36hの断眠中の α 帯域パワーから覚醒度を判定し、睡眠負債に対する耐性度を、また、36hの断眠前後の夜間睡眠中におけるSWAの減衰度から睡眠不足に対する睡眠負債の解消度の違いを調べた。

覚醒度の変動は夜型よりも中間型で変動が小さかったが、非線形回帰分析の回帰係数は有意な差が見られず、覚醒度の変動のリズム性については両群に差がなかった。中間型ではSWAの初期値も高く、睡眠中の早い段階で急峻に減衰しており、夜型ではそれがなだらかであった。36時間の前後では夜型の方が睡眠負債によってSWAの減衰度が変わっていた。

今後、主観的眠気の解消度と客観データである覚醒時および睡眠中の脳波の違いについてさらに実験を行い、クロノタイプ別の睡眠負債に対する耐性度およびその解消度を明らかにしていきたい。

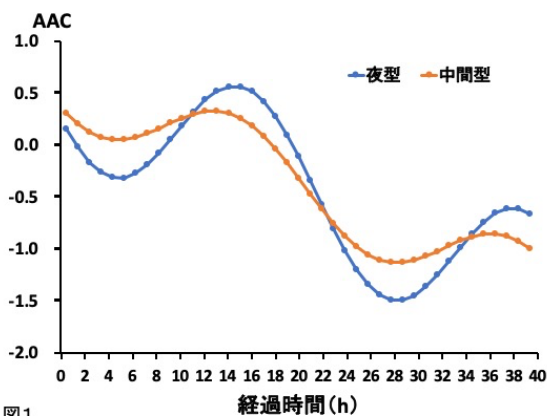


図1

表1

	中間型 (I)	夜型 (E)	p
A	0.66 ± 0.11	-0.27 ± 0.89	n.s
B	-0.05 ± 0.01	-0.05 ± 0.01	n.s
C	0.38 ± .192	0.60 ± .128	n.s
D	0.01 ± 0.34	2.69 ± 2.34	n.s
Φ_{24}	24.27 ± 1.19	23.55 ± 0.66	n.s
Φ_{12}	23.91 ± 0.36	23.38 ± 0.41	n.s

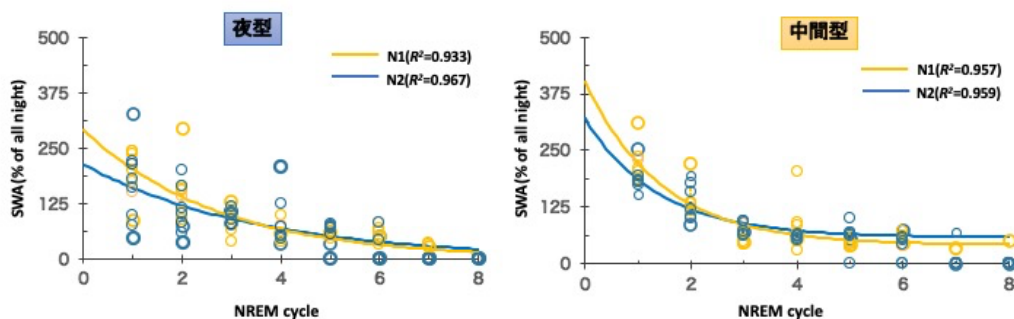


図2

表2

	中間型		夜型		主効果		交互作用
	N1	N2	N1	N2	MEQ	N1/2	MEQ×N1/2
S_{50}	341.99±46.29	407.22±45.55	2800.98±1933.50	431.99±102.92	1.88	1.59	1.77
LA	39.04±7.34	29.64±6.53	68.80±12.05	29.62±6.89	2.08	17.76**	6.67*
τd	2.00±0.35	1.88±0.40	0.75±0.45	2.15±0.44	1.12	3.40	4.77*

* P<0.05, **p<0.001

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 榎本みのり、北村真吾	4. 巻 31
2. 論文標題 クロノタイプ別睡眠負債解消の機能解明	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Bio Clinica	6. 最初と最後の頁 98-103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minori Enomoto, Shingo Kitamura, Hisateru Tachimori, Masahiro Takeshima, Kazuo Mishima	4. 巻 62
2. 論文標題 Long-term use of hypnotics: Analysis of trends and risk factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General Hospital Psychiatry	6. 最初と最後の頁 49-55
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2019.11.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 榎本みのり、北村真吾、肥田昌子、樋口重和、岡田（有竹）清夏、三島和夫
2. 発表標題 クロノタイプ別の睡眠負債耐性の違い
3. 学会等名 第43回日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎本みのり、北村真吾、肥田昌子、樋口重和、岡田（有竹）清夏、三島和夫
2. 発表標題 睡眠負債に対する耐性 - クロノタイプ別の検討 -
3. 学会等名 第77回日本生理人類学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎本みのり、北村真吾、肥田昌子、樋口 重和、岡田(有竹)清夏、三島和夫
2. 発表標題 周波数解析をもちいたクロノタイプ別睡眠負債解消の機能解明
3. 学会等名 第42回日本睡眠学会 定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榎本みのり、北村真吾、肥田昌子、樋口重和、岡田(有竹)清夏、三島和夫
2. 発表標題 クロノタイプ別の睡眠負債解消における睡眠圧の変化
3. 学会等名 第44回日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 萱場桃子、咲間(笹井)妙子、守田優子、榎本みのり、松下年子、井上雄一
2. 発表標題 大学生の睡眠実態調査:睡眠不足と睡眠・覚醒リズム後退のどちらが学業と関連するか
3. 学会等名 第44回日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 榎本みのり、北村真吾
2. 発表標題 若年健常者における筋脱力のないREM睡眠の内訳(%)
3. 学会等名 第79回日本生理人類学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	北村 真吾 (KITAMURA Shingo) (80570291)	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 睡眠・覚醒障害研究部・室長 (82611)	