

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 13 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K07597

研究課題名（和文）子どもの睡眠調節に対する睡眠恒常性機能と概日リズム機能の寄与

研究課題名（英文）Contribution of sleep homeostasis and circadian rhythm on pediatric sleep regulation

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 睡眠・覚醒障害研究部・室長

研究者番号：80570291

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,800,000円

研究成果の概要（和文）：子どもの年齢変化で睡眠は短時間化・夜型化が進み問題が生じやすい。6-15歳の男女児童39名でメラトニンにみられる概日リズムの変化と、睡眠開始のタイミングを示す放熱反応の寄与を検証した結果、概日リズムは年齢とともに有意に後退し（ $r=0.507$ ）、放熱の指標であるDPGは就床前100分で年齢との相関がみられた（ $r=-0.359$ ）。両者の時間差には年齢との相関がみられず、概日リズムの後退とともに適切な睡眠のタイミングも一致して交代することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では学童期の睡眠習慣変化の背景要因としての概日リズム（メラトニン）変化と放熱反応との関連を評価した。概日リズムと放熱反応が有意に相関していたことから、学童期の睡眠習慣維持には概日リズムの調節が主なターゲットであり、光環境（日光、LED等）の適切な整備が重要であることが示唆される。また、学童期においても適切な睡眠のタイミングには概日リズムを基準とすることが妥当であることが確認された。

研究成果の概要（英文）：Sleep is likely to become shorter and more nocturnal as children age, and this can cause problems. Thirty nine male and female children aged 6-15 years were evaluated for changes in circadian rhythm as seen in melatonin onset time and the contribution of the heat loss from distal part, which indicates the timing of sleep onset. The results showed that circadian rhythm significantly delayed with age ($r=0.507$) and the DPG, an indicator of heat loss, was significantly correlated with age ($r=-0.359$) at 100 minutes before bedtime. The time difference between the two did not correlate with age, suggesting that the appropriate sleep timing coupled with the delay of the circadian rhythm.

研究分野：睡眠科学、時間生物学、生理人類学

キーワード：概日リズム位相 放熱反応 末梢体幹皮膚温度勾配

1. 研究開始当初の背景

睡眠は出生後から小児期にかけての発達に伴い急速に変化し、中枢神経系や身体形成に重要な役割を果たす。しかし、日本の子どもは世界的に睡眠が不足しており、17か国の国際比較においても最も睡眠の少ない国であることが報告され¹、また「早寝・早起き・朝ごはん」運動の顕著な成果がみられる一方で依然として乳幼児の4人に1人が22時以降に寝ている²など、憂慮すべき状態が継続している。低質な睡眠は神経・認知機能や記憶力の低下や不安や抑うつなどの精神症状がみられ、遅寝では就床・起床時の問題行動が増加するなど、広範な心身の機能に長期的に影響を及ぼすことが知られ^{3,4}、また、多動、いらいら感、不機嫌、忍耐力の低下、注意の持続困難など注意欠陥多動性障害(AD/HD)に似た症状を惹起することが報告されている⁵。そのため、児童の睡眠問題は深刻な健康リスクと考えられるが、睡眠は特に小児期には発達に応じた変化を示すため、睡眠の正常と異常の判定や適切な対処ターゲットは発達段階に応じて考える必要がある。

1日の主睡眠が1回の夜間睡眠のみの習慣が確立した幼児期～学童期における代表的な睡眠問題は、睡眠の開始や再開に問題がある行動性不眠症であり(睡眠障害国際分類第二版(ICSD-2))、有病率はおおむね15～30%とされる。児童の20-30%が就床時の問題や夜間覚醒を経験し⁶、4-11歳児では15%が就床抵抗⁷と報告されている。体内時計と睡眠の時間関係が一致しないと入眠困難型不眠症のリスクとなりうる⁸ことが成人では報告されており⁸、実際に、子どもでは、概日リズム位相の標準的な指標であるメラトニン分泌開始時刻が、成人よりも睡眠開始時刻に近いことが示されている⁹。一方、12歳以上の思春期の子どもでは主に体内時計の変化によると思われる顕著な睡眠の夜型化が起こる¹⁰。そのため、就床時刻の遅れと夜型指向性の強化がみられ、睡眠・覚醒相後退障害に罹患しやすい。しかしながら、睡眠のタイミングは年齢に応じた顕著な後退(夜型化)を示すが、体内時計は、幼児期から思春期にかけて必ずしも後退しない¹¹。つまり、年齢に応じて、体内時計と睡眠の機能的連関が異なることが予想される。

一方、児童における標準的な体内時計と睡眠の関係は明らかにされておらず、特に発達段階との関係は知られていない。また、睡眠調節には概日リズム機構のみならず、恒常性機構(ホメオスタシス)もまた大きな役割を果たす¹²。思春期の夜型化には眠気に対する耐性の亢進が考えられるが、発達段階に応じてこの恒常性機構がどのように変わるのか、特に眠気に対する耐性に変化が見られるのかの証左は乏しい。

近年の研究で児童は成人と比較してメラトニン分泌開始時刻と睡眠との位相角が小さく、また光の非視覚作用をより強く受けることが報告されているが、児童の年齢による影響は明らかでない。また、第二次性徴前後で急速な夜型化がみられるが、睡眠傾向を高める放熱反応と年齢との関連は検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では、児童における概日リズム位相、睡眠のタイミング、就床前の放熱反応と年齢との関連を実験的に評価した。

3. 研究の方法

(1) 対象者

研究対象者は40名の男女児童である(平均年齢10.4±2.6歳、範囲6～15歳、男女比55%:45%)。すべての児童の養育者から書面により同意を取得し、児童本人にもインフォームドアセントを行い書面によって参加の意思を確認した。試験結果に影響を与える可能性のある持病(心血管、肝臓、内分泌系、脳・神経、精神疾患など)、治療薬を服用中、もしくは既往歴がある者、睡眠に影響を及ぼす薬剤またはサプリメントの服用習慣がある者、実験の半年前までに時差を伴う旅行を行った者は終夜睡眠ポリグラフ検査、質問紙、本人からの申し出に基づき対象から除外した。1名が日程調整上の問題で辞退し、最終的に39名が研究を完遂した。

(2) プロトコール

1泊2日の終夜睡眠ポリグラフ検査および質問紙(CCTQ/MCTQ、CSHQ)によるスクリーニングを経た後、選択除外基準に従い被験者を導入した。必要に応じて、養育者の同伴を認めた。本実験に先立ち、7日間の在宅生活記録(睡眠状態を睡眠表と活動量計により確認)を行った。スクリーニングと本実験との間隔は4週間以内とした。

本実験スケジュールは先行する在宅生活記録から得られた習慣的消灯時刻に基づいて個人ごとに相対時刻で設定した。

対象児童は、習慣的消灯時刻の5.5時間前までに国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所睡眠・覚醒障害研究部が保有する実験室に入室した。説明、食事、入浴、電極装着等を行い、

5時間前より低照度 (<10lux) 環境下でリクライニングチェア上にて半仰臥位の姿勢を保ち安静に過ごした。習慣的消灯時刻の1時間後から8時間後まで7時間の終夜睡眠ポリグラフ検査を行った。起床後に検査、バイタルチェック、電極脱着、食事をを行い、退所した。唾液はサリベット (Sarstedt, K.K.) を用いて習慣的就床時刻の5時間前から1時間後までの6時間の間、30分~1時間間隔で計10回採取を行った。体温(皮膚温)はiButton(Maxim Integrated)を用いて、実験室滞在期間を通じて1分間隔で連続測定した。覚醒期間中、主観評価(Visual Analogue Scale: VAS)を1時間間隔で、反応時間検査(Psychomotor Vigilance Task: PVT)を2時間間隔で行った。起床時には、主観評価(VAS)、睡眠中の温冷感・快適感・発汗感(VAS)を行った。

(3) 解析

唾液は採取後遠心分離を経て凍結保存され、放射免疫分析(RIA)法によりメラトニン濃度が定量された。定量された各時点でのメラトニン濃度を対象に、基準値となる4pg/ml¹³を超えた時刻を線型補完により算出しメラトニン分泌開始時刻(Dim light melatonin onset: DLMO)が決定された。習慣的就床時刻とDLMOとの時間差を位相角差として、末梢皮膚温と体幹皮膚温の差を末梢体幹皮膚温度勾配(Distal Proximal Gradient: DPG)として算出した。

4. 研究成果

就床時刻は年齢とともに後退を示したが($r=.717, p<.001$)、DLMOは相関せず($r=-.028, p=.866$)。結果的に位相角差は年齢が上がるほど増大する関係を示した($r=.631, p<.001$)。低年齢の児童(6~11歳)でのみ、DLMOとクロノタイプ(休日の睡眠中央時刻)に相関が認められた($r=.411, p=.046$)。多変量解析の結果、低年齢群では入眠時刻の決定要因としてDLMO($r=.538, p<.001$)と就寝前のメディア使用時間($r=.203, p=.036$)が抽出されたが、高年齢群では認められなかった。また、放熱の指標であるDPGは就床前100分で年齢との相関がみられ($r=-0.359, p=0.047$)。低年齢ほど放熱が高い関係がみられたが、就床前100分の中央値を超えるDPGの時刻とDLMOに相関が認められ($r=0.594, p<0.01$)。両者の時間差には年齢との相関がみられなかったことから、放熱反応のリズム性はメラトニンにみられる中枢時計のリズム性と一致していることが示唆された。

本研究の結果から、低年齢の児童は高年齢の児童と比較して体内時計と睡眠の結びつきが強く就寝時のメディア使用の影響を受けやすいことが示された。児童の適切な睡眠衛生確立には年齢ごとの考慮が重要となる。

<引用文献>

1. Mindell, J. A., Sadeh, A., Wiegand, B., How, T. H. & Goh, D. Y. T. Cross-cultural differences in infant and toddler sleep. *Sleep Med.* **11**, 274-280 (2010).
2. kohyama, jun. 現代日本の小児の眠りの現状と問題点. *臨牀と研究* **89**, 779-785 (2012).
3. Gregory, A. M. & Sadeh, A. Sleep, emotional and behavioral difficulties in children and adolescents. *Sleep Med. Rev.* **16**, 129-136 (2012).
4. Kitamura, S. *et al.* Association between delayed bedtime and sleep-related problems among community-dwelling 2-year-old children in Japan. *J Physiol Anthr.* **34**, 12 (2015).
5. Ednick, M. *et al.* A review of the effects of sleep during the first year of life on cognitive, psychomotor, and temperament development. *Sleep* **32**, 1449-1458 (2009).
6. Mindell, J. A. *et al.* Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep* **29**, 1263-1276 (2006).
7. Owens, J. A., Spirito, A., McGuinn, M. & Nobile, C. Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children. *J. Dev. Behav. Pediatr.* **21**, 27-36 (2000).
8. Morris, M., Lack, L. & Dawson, D. Sleep-onset insomniacs have delayed temperature rhythms. *Sleep* **13**, 1-14 (1990).
9. LeBourgeois, M. K. *et al.* Circadian Phase and Its Relationship to Nighttime Sleep in Toddlers. *J. Biol. Rhythms* **28**, 322-331 (2013).
10. Roenneberg, T. *et al.* A marker for the end of adolescence. *Curr. Biol. CB* **14**, R1038-1039 (2004).
11. Kitamura, S. unpublished.
12. Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A. & Deboer, T. The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *J. Sleep Res.* **25**, 131-143 (2016).
13. Carskadon, M. A., Acebo, C., Richardson, G. S., Tate, B. A. & Seifer, R. An Approach to Studying Circadian Rhythms of Adolescent Humans. *J. Biol. Rhythms* **12**, 278-289 (1997).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Okada Masakazu, Otaga Masaaki, Tsutsui Takako, Tachimori Hisateru, Kitamura Shingo, Higuchi Shigekazu, Mishima Kazuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Association of sleep with emotional and behavioral problems among abused children and adolescents admitted to residential care facilities in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0198123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0198123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tsukada Eriko, Kitamura Shingo, Enomoto Minori, Moriwaki Aiko, Kamio Yoko, Asada Takashi, Arai Tetsuaki, Mishima Kazuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Prevalence of childhood obstructive sleep apnea syndrome and its role in daytime sleepiness	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0204409
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0204409	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 北村真吾	4. 巻 73
2. 論文標題 サーカディアンミスマライメントを防ぐ個人裁量労働制への展開	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 労働の科学	6. 最初と最後の頁 588-592
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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 北村真吾
2. 発表標題 睡眠・生体リズムの個人差
3. 学会等名 日本生理人類学会第77回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北村真吾、三島和夫、樋口重和、李相逸、許慧敏
2. 発表標題 低年齢の児童は高年齢の児童と比較して体内時計と睡眠の結びつきが強く就寝時のメディア使用の影響を受けやすい
3. 学会等名 日本睡眠学会第42回定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北村真吾
2. 発表標題 子供の体温リズムと睡眠調節
3. 学会等名 日本睡眠学会第44回定期学術集会（招待講演）
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 小児のアクチグラフィには独自の睡眠/覚醒判定アルゴリズムが必要か？
3. 学会等名 日本生理人類学会第82回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎本みのり, 北村真吾
2. 発表標題 小児用アクチグラフの睡眠/覚醒判定アルゴリズムの作成とその妥当性の検討
3. 学会等名 日本睡眠学会第46回定期学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 子どものからだと心・連絡会議	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ブックハウス・エイチディ	5. 総ページ数 176
3. 書名 子どものからだと心白書2018	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------