

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2006 ～ 2008
 課題番号：18390317
 研究課題名（和文） 生活スタイルへの不適応と随伴精神身体症状及びその背景にある末梢時間同調不全
 研究課題名（英文） Maladaptation to lifestyles and psychosomatic manifestation: Desynchronization of peripheral clocks
 研究代表者
 三島 和夫（Mishima, Kazuo）
 国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理学 部長
 研究者番号：40239223

研究成果の概要：

生物時計は、睡眠覚醒、体温、ホルモン分泌など行動や生理活動に見られる約 24 時間周期の概日リズムを制御する。ヒトにおける概日機能特性を評価するため、照度や室温、姿勢や摂取カロリーなどをコントロールした環境下で、健常若年者 8 名（平均年齢 21 歳）の深部体温、メラトニン分泌、コルチゾール分泌、さらに、ヒト末梢循環単核球における 10 種類の時計遺伝子 *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Clock*, *Bmal1*, *Dec1*, *Dec2*, *Tim* 転写発現量を測定した。その結果、深部体温、メラトニン分泌、コルチゾール分泌はいずれも顕著な概日リズムを、末梢循環単核球では時計遺伝子 *Per1*, *Per2*, *Per3* が有意な転写日周リズムを示すことが明らかとなった。有用な生理指標である深部体温、メラトニン分泌、コルチゾール分泌と同様に、時計遺伝子 *Per1*, *Per2*, *Per3* は、個人個人の概日リズム特性を調べる有用な分子指標になることを明らかにした。つづいて、健常高齢者 6 名（平均年齢 62 歳）に対して、同様の条件下で、メラトニン分泌リズムならびに末梢循環単核球における *Per1*, *Per2*, *Per3* 転写リズムを計測した。その結果、対象とした 6 名の 60 代被験者は若年群と同様に生理機能リズムならびに *Per* 転写発現リズムを保持することが明らかとなり、初老期までは *Per* 遺伝子群リズムが顕著な日周リズムを示すこと、位相前進等の生物時計機能の加齢特性をよく反映することを明らかにした。今後、*Per* 遺伝子群が末梢組織を用いた生物時計の機能評価の有効な surrogate になる可能性を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
18 年度	5,900,000	1,681,000	7,581,000
19 年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
20 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,351,000	19,151,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神生理学

1. 研究開始当初の背景
 シフトワーク、長時間労働、ジェット飛行などによる活動休止時刻の急激な変動、フレックスタイム制による一定しない就労時刻、自

然光パターンと解離した人工照明環境、全年齢層における生活の夜型化など、個々の生物時計の機能特性やその発達加齢変化にマッチしない人為的で不規則な生活パターンが

恒常化している。日常の時間的縛り(社会同調)の揺らぎや減弱は、生活の自由度を高める一方で生物時計調節の攪乱要因となる。その結果、社会的に要請される生活サイクルへ適応できず慢性的な睡眠覚醒障害に悩む人々は増加の一途を辿っている。加えて、睡眠覚醒とそれをサポートする各種の生理機能リズム、例えば催眠にかかわる体熱放散やメラトニン分泌、覚醒を促すHPA軸機能リズム間の相互位相関係の異常(内的脱同調)により、睡眠覚醒障害のみならず、時差ぼけに代表されるような気分障害、自律神経症状、消化器症状、免疫能低下等のさまざまな精神身体症状が生じる。また脱同調下での就労は覚醒水準や認知機能の低下による産業事故の最大の要因である。しかし近年、生物時計調節及びその脱同調メカニズムを理解する際の基盤となっていた従来型モデルは大きな修正を迫られた。新たな“多振動体による階層的リズム形成モデル”によれば、1) 生体を構成するほぼ全ての細胞に時計遺伝子群の translation-transcription feedback loop に基づく固有の概日リズム発振機能(細胞内末梢時計)がある、2) 異なる位相をもつ細胞レベルでの末梢時計振動が組織・器官レベルで統合され代謝や神経内分泌などの生理機能リズム(器官末梢時計)を形成する、3) 最上位の生物時計である視交叉上核(SCN)から発振される概日シグナルが末梢時計機構の各階層に作用することで多様な振幅と位相をもつ末梢時計群を包括的に同調される。実際、脱同調モデル動物では新規の明暗サイクル(睡眠覚醒サイクル)に急速同調する SCN と遅延同調する種々の器官・細胞レベルの末梢時計が相互に異なる時間差で脱同調していること、また再同調スピードも各器官・細胞ごとに極めて多様であることが示された。一方で、ヒト末梢時計の概日特性と同調様式に関する研究は途についたばかりであり、我々の予備的研究も含めごく限られた報告しかなくされていない。

2. 研究の目的

睡眠覚醒・体温・ホルモン分泌といった生理活動にみだされる約 24 時間リズム(概日リズム)は、中枢時計である脳視床下部・視交叉上核(SCN)によって形成され、明暗サイクル(光刺激)や摂食などの環境要因によって同調される。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リズムを形成する時計機構、そして、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

されており、時計システムは SCN だけでなく多くの末梢組織にも存在し、時計発振機構には時計遺伝子群の転写・翻訳制御ネットワークが重要な役割を担う。現代社会で暮らす人々の多くは、自然光条件にみだされる本来の昼夜 24 時間サイクルで生活することが難しく、人工照明環境下での不規則な生活パターンを余儀なくされている。この不規則な生活サイクルは生物時計システムを乱し(生物時計システムの内的脱同調)、睡眠覚醒・体温熱放散・メラトニン分泌といった諸生理機能リズムの攪乱をひきおこし、睡眠リズム障害、時差ぼけ症状と同様な気分障害、自律神経症状、消化器症状、免疫力低下等のさまざまな精神身体症状の原因となる。本研究では、このような精神身体症状の背景にある生物時計脱同調メカニズムを明らかにするため、ヒト末梢時計機能の概日特性の評価を行う。

3. 研究の方法

健康若年成人男性 8 名(平均年齢 21 歳, 19~24 歳)を対象とし、睡眠表とアクチグラフにより睡眠覚醒リズムの規則性を確認する。7 日間の生活統制を行い、この期間の各被検者の平均入眠時刻を 00h と規定する。測定当日の-06h に実験室に入室。持続留置カテーテル、深部体温ロガーを装着した後に通常食(750kcal)を摂る。実験室内での第一夜睡眠(00h - 08h)終了後から連続 25 時間にわたり、体動姿勢(spine position, トイレ歩行および四肢屈伸のみ可)、摂取カロリー(200kcal x 8 回, 計 1600kcal/日)、室温(23 ± 1°C)、照度(覚醒中 100 ルクス, 睡眠中 10 ルクス)、睡眠時間(24h - 32h, 横臥位)をコントロールした修正型 constant routine 法のもとで、各時計遺伝子の転写リズム、血清メラトニン分泌リズム、血清コルチゾール分泌リズム、深部体温リズム特性を評価した。血液採取は 09h から 33h まで 2 時間おきに持続留置カテーテルを用いて行った(13 ポイント)。時計遺伝子 *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Clock*, *Bmal1*, *Dec1*, *Dec2*, *Tim* および内部標準用遺伝子 β -actin の計 11 遺伝子を測定した。健康高年成人男性 6 名(平均年齢 62 歳, 58~70 歳)に対しても同様の実験を行い血清メラトニン分泌量ならびに末梢循環単核球における *Per1*, *Per2*, *Per3*, β -actin 転写発現量を決定し、若年群の結果と比較した。

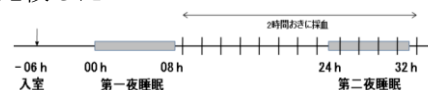


図1 実験プロトコル

各被験者の平均入眠時刻を 00h と規定する。測定当日の-06h に実験室に入室。第一夜睡眠 (00h - 08h) 後、第二夜睡眠 (24h-32h)を通じて 09h から 33h まで 2 時間おきに持続留置カテーテルを用いて血液を採取した。

4. 研究成果

本研究では、若年者および高年者において概日リズム特性の評価を行い、生物時計システムに及ぼす加齢の影響を調べた。健康若年者 8 名 (平均年齢 21 歳) において、深部体温、メラトニン分泌量、コルチゾール分泌量の変化を決定したところ、いずれの指標も顕著な日周リズムを示すことが明らかになった。ヒト末梢循環単核球における時計遺伝子発現パターンは時計遺伝子 10 種類のうち *Per1*, *Per2*, *Per3* が有意な転写日周リズムを示した。このことから、個人の生物時計システムの特性を評価する上で、末梢循環単核球における *Per1*, *Per2*, *Per3* の転写発現日周リズムは有用な分子指標になると考えられる。

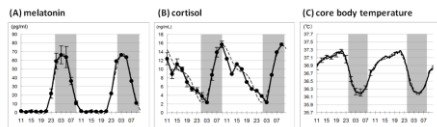


図2 メラトニン(A)コルチゾール(B)深部体温(C)の日内変動。入眠時間を 00h とし 00-08h(グレー)は睡眠時間帯。メラトニン分泌量は夜間、コルチゾールは早朝、深部体温は夕刻にピークを迎える。

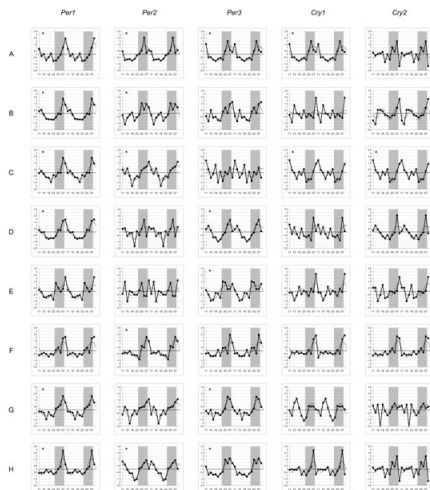


図3-1 健康被験者 8 人(A~H)の末梢循環単核球における時計遺伝子 *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2* の転写発現パターン。入眠時間を 00h とし 00-08h(グレー)に睡眠をとる。* cosinor *P* value for 24 h < 0.05 を示した発現パターン。

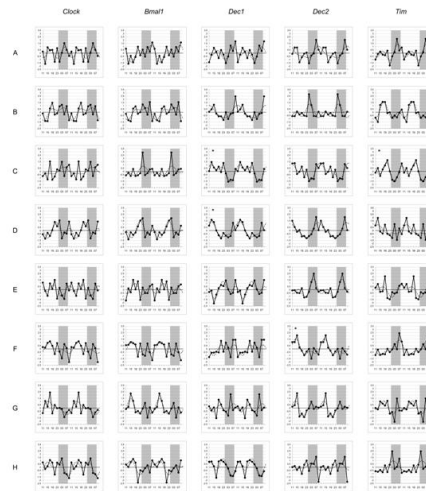


図3-2 健康若年被験者 8 人(A~H)の末梢循環単核球における時計遺伝子 *Clock*, *Bmal1*, *Dec1*, *Dec2*, *Tim* の転写発現パターン。* cosinor *P* value for 24 h < 0.05 を示した発現パターン。

6 名の健康高年被験者 (平均年齢 62 歳) について、血清メラトニン分泌量ならびに末梢循環単核球内の時計遺伝子 *Per1*, *Per2*, *Per3* 転写発現量を決定した。その結果、リズム位相前進という生物時計機能の加齢特性をよく反映しながら、いずれの指標も顕著な日周リズムを示すことを明らかにした。このことは、少なくとも初老期においては、若年者と同様に、生物時計システムが機能していることを示唆している。また、*Per* 遺伝子群が末梢組織を用いた生物時計の機能評価の有効な surrogate になることを示した。

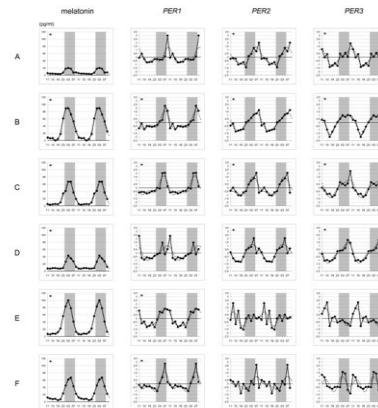


図4 健康高年被験者 6 人(A~F)のメラトニン分泌リズムおよび末梢循環単核球における時計遺伝子 *Per1*, *Per2*, *Per3* の転写発現リズム。入眠時間を 00h とし 00-08h(グレー)に睡眠をとる。* cosinor *P* value for 24 h < 0.05 を示した発現パターン。

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 9 件 査読有)

1. Aritake S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K. Time estimation during stable sleep dependent on progression on sleep. *Neurosci Res* 63:115-121, 2009.
2. Enomoto M, Endo T, Higuchi S, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Suenaga K, Aritake S, Matsuura M, Mishima K: Newly Developed Waist Actigraphy and its Sleep/Wake Scoring Algorithm. *Sleep and Biological Rhythms* 7:17-22, 2009.
3. Hida A, Kusanagi H, Satoh K, Kato T, Matsumoto Y, Echizenya M, Shimizu T, Mishima K: Expression profiles of PERIOD1, 2, and 3 in peripheral blood mononuclear cells from older subjects. *Life Sci* 84:33-37, 2009.
4. Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Li L, Mishima K, Nishikawa T, Ohida T: Coping Strategies and Their Correlates with Depression in the Japanese General Population. *Psychiatry Res* 168:57-66, 2009.
5. Higuchi S, Ishibashi K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kozaki T, Motohashi Y, Mishima K: Inter-individual difference in pupil size correlates to suppression of melatonin by exposure to light. *Neurosci Lett* 440:23-26, 2008.
6. Kuriyama K, Mishima K, Suzuki H, Aritake S, Uchiyama M: Sleep accelerates the improvement in working memory performance. *J Neurosci* 28:10145-10150, 2008.
7. Kusanagi H, Hida A, Satoh K, Echizenya M, Pendergast JS, Yamazaki S, Mishima K: Expression profiles of circadian clock genes in human peripheral blood mononuclear cells. *Neurosci Res* 61:136-142, 2008.
8. Mishima K, Fujiki N, Yoshida Y, Sakurai T, Honda M, Mignot E, Nishino S: Hypocretin receptor expression in canine and murine narcolepsy models and in hypocretin-ligand deficient human narcolepsy. *SLEEP* 31:1119-1126, 2008.
9. Echizenya M, Mishima K, Satoh K, Kusanagi H, Ohkubo T, Shimizu T: Dissociation between objective psychomotor impairment and subjective sleepiness after diazepam administration in the aged people. *Hum Psychopharmacol* 22:365-372, 2007.

[学会発表] (計 31 件)

1. 肥田昌子, 加藤美恵, 草薙宏明, 三島和夫. 日本人925例における日周指向性と概日時計遺伝子多型. : 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
2. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 高橋正也, 三島和夫. 光-概日リズム特性の個体差と体内時計の夜型化について. : 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
3. 有竹(岡田)清夏, 樋口重和, 榎本みのり, 肥田昌子, 田村美由紀, 阿部又一郎, 三島和夫. 睡眠時間帯からメラトニン分泌開始時刻(DLMO)を予測できるか. : 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
4. 有竹(岡田)清夏, , 樋口重和, 鈴木博之, 榎本みのり, 栗山健一, 曾雌崇弘, 阿部又一郎, 肥田昌子, 田村美由紀, 松浦雅人, 三島和夫. 短時間睡眠覚醒スケジュール法による主観的睡眠時間の変動に関する検討. : 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
5. 曾雌崇弘, , 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 榎本みのり, 阿部又一郎, 金吉晴, 三島和夫. 断眠による時間知覚と概日位相の乖離に伴う前頭前野の血流変動: 近赤外線分光法. : 第15回日本時間生物学会学術大会; 2008年11月; 岡山, 2008年11月.
6. Mishima K, Mishima Y, Hozumi S, et al. High prevalence of circadian rhythm sleep disorder, irregular sleep-wake type patients with senile dementia of Alzheimer's type. : 19th Congress

- of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
7. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Mishima K. Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
 8. Enomoto M, Aritake-Okada S, Higuchi S, Mishima K. Sleep problems and hypnotic-sedative medication use in hospitalized patients. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
 9. Aritake-Okada S, Kaneita Y, Mishima K, Ohida T. Non-pharmacological self-managements for sleep. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
 10. Aritake-Okada S, Suzuki H, Kuriyama K, Abe Y, Hida A, Tamura M, Higuchi S, Mishima K. Time estimation ability and decreased cerebral blood flow in the right frontal lobe area during sleep period before wake. : 19th Congress of the European Sleep Research Society; Glasgow, 2008年9月.
 11. 三島和夫. 【シンポジウム】光とメラトニンによる人の睡眠・生体リズム調節. : 第30回日本光医学・光生物学会; 松江, 2008年7月.
 12. 三島和夫. 【シンポジウム】24時間社会と健康: 不眠社会への警鐘「高齢者のライフスタイルと睡眠問題」. : 北海道大学サステナビリティ・ウィークシンポジウム「環境と健康・変動する地球環境と人の暮らし」; 札幌, 2008年7月.
 13. 阿部又一郎, 肥田昌子, 大賀健太郎, 三島和夫. 睡眠障害を併存した成人ADHDの一例. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 14. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 鈴木博之, 高橋正也, 三島和夫. 模擬夜勤時の光曝露による概日リズム位相の後退量と睡眠構築の関係. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 15. 樋口重和, 有竹清夏, 榎本みのり, 岩切一幸, 高橋正也, 三島和夫. 体内時計の夜型化に関連する光-概日反応の生理的特性について. : 日本生理人類学会第57回大会; 大阪, 2008年6月.
 16. 榎本みのり, 有竹(岡田)清夏, 樋口重和, 三島和夫. 急性期一般病棟の入院患者が抱える不眠・過眠の実態および睡眠薬の使用動向調査. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 17. 有竹(岡田)清夏, 鈴木博之, 榎本みのり, 三島和夫. 睡眠中の時間認知と脳血流量変動. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 18. 有竹(岡田)清夏, 兼板佳孝, 内山真, 三島和夫, 大井田隆. 非薬物的睡眠調節法と日中の過剰な眠気の関連性についての疫学的検討. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 19. 岩城忍, 三島和夫, 佐藤浩徳, ほか. 大うつ病における残遺不眠の実態. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 20. 尾関祐二, 橋倉都, 堀弘明, 三島和夫, 功刀浩. 睡眠・睡眠衛生と高次脳機能. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 21. 古田光, 阿部又一郎, 梶達彦, 三島和夫. 不眠・抑うつ患者の受療行動と向精神薬の服用実態に関する調査. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 22. 加藤倫紀, 越前屋勝, 佐藤浩徳, 三島和夫. 放熱強度の高い睡眠薬は徐波睡眠を抑制する. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 23. 三島和夫. 【シンポジウム】睡眠医療における時間薬理学的視点の重要性. : 日本睡眠学会第33回定期学術集会; 福島, 2008年6月.
 24. 三島和夫. 【講演】不眠とQOL. : 第50回日本老年医学会学術集会; 千葉・幕張メッセ, 2008年6月.
 25. Abe Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Nishikawa T, Ohida T, Mishima K. Stress-Coping, Sleep Hygiene Practices are correlated with Primary insomniacs a Japanese General Population. : 22nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies; Baltimore, USA, 2008年6月.
 26. Mishima K, Hozumi S, Satoh K, Mishima K. Poor melatonin synthesis, aging sleep and melatonin replacement: 3-year follow up study. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.

27. Higuchi S, Aritake S, Enomoto M, Mishima K. Correlations between inter-individual differences in non-image forming effects of light. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.
28. Hida A, Aritake S, Enomoto M, Mishima K. Morningness-eveningness preference in 237 couples. : 20th Anniversary Meeting of Society for Research on Biological Rhythms; Destin, Florida, 2008年5月.
29. 榎本みのり, 遠藤拓郎, 末永和栄, 三島和夫. ライフコーダーEXを用いた睡眠覚醒アルゴリズムの信頼性の検討 - 健常被験者による検討-. : 第3回関東睡眠懇話会; 東京, 2008年2月.
30. 三島和夫. 【シンポジウム】光による生物リズム調節 -光がもつ多様な非視覚性の生体作用-. : 第31回日本眼科手術学会総会; 横浜, 2008年2月.
31. 三島和夫. 【シンポジウム】不眠症とその対処. : 第28回メディコピア教育講演シンポジウム「睡眠と健康」; 東京, 2008年1月.

〔図書〕(計 17 件)

1. 三島和夫. 季節性うつ病におけるSSRIの効果. 東京: 先端医学社, 2007.
2. 三島和夫. 不眠症とその対処. 河合忠, 亀田治男, 矢富 裕, 編. 睡眠と健康 -心地よい眠りを得るために-. 東京: 富士レビオ株式会社, 2008:118-3.
3. 三島和夫. 季節性感情障害. 上島国利, 樋口輝彦, 野村総一郎, 大野裕, 神庭重信, 尾崎紀夫, 編. 気分障害. 東京: 医学書院, 2008:466-80.
4. 三島和夫. 老化と概日時計 -Aging of Circadian System-. 石田直理雄, 本間研一, 編. 時間生物学事典. 東京: 朝倉書店, 2008:296-7.
5. 有竹清夏, 三島和夫. 高齢者の睡眠障害の病態と診断・治療. 内村直尚, 編. 日常臨床で押さえておきたい睡眠障害の知識. 東京: 南山堂, 2007:121-8.
6. 田ヶ谷浩邦, 三島和夫. 睡眠障害. 大戸茂弘, 吉山友二, 編. 時間療法の基礎と実践. 東京: 丸善株式会社, 2007:32-8.
7. 阿部又一郎, 三島和夫. 精神疾患. 大戸茂弘, 吉山友二, 編. 時間療法の基

礎と実践. 東京: 丸善株式会社, 2007:39-46.

8. 三島和夫. 概日リズム障害とは一診断および治療. 別冊 日本医師会雑誌 2008;137(7):1443-7.
9. 三島和夫. 精神科一般診療で遭遇する睡眠障害とその対応 気分障害診療における不眠管理の実態とその問題点. 精神神経学雑誌 2008;110(2):108-14.
10. 三島和夫. 加齢, 認知症に伴う睡眠障害. 医薬ジャーナル 2008;44(5):79-83.
11. 三島和夫. 認知症にみられる睡眠障害とその対応. 臨牀と研究 2008;85(4):515-9.
12. 三島和夫. 概日リズム睡眠障害(不規則型睡眠覚醒タイプ). 日本臨牀 2008;66(増刊号(2)):325-30.
13. 三島和夫, 有竹清夏, 高橋清久. 現代社会と睡眠障害. 精神科 2008;12(3):149-54.
14. 有竹清夏, 三島和夫, 大川匡子. 高齢期うつとメラトニン. モダン・フィジシャン 2007;27(8):1109-12.
15. 樋口重和, 三島和夫. 団塊の世代に与っての光と健康. 設備と管理 2008;42(2):35-8.
16. 肥田昌子, 三島和夫. ヒトの睡眠・生物時計機能の加齢変化. 時間生物学 2008;14(2):9-17.
17. 阿部又一郎, 三島和夫. 不眠症の概念と病態生理. 脳21 2008;3(11):62-8.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 件)

なし

○取得状況 (計 件)

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三島和夫 (Mishima, Kazuo)

国立精神・神経センター

精神保健研究所 精神生理学部 部長

研究者番号:40239223

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし