

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 25 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591533

研究課題名(和文) 唾液検体と体動記録による睡眠リズム獲得過程の徹底解明：科学的発達支援への挑戦

研究課題名(英文) Acquisition process of sleep/wake rhythms assessed using non-invasive salivary markers and actigraphy

研究代表者

岩田 幸子 (Iwata, Sachiko)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：40465711

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：胎児リズムと生後2か月以降に確立される概日リズムの繋がりについては解明されていない。今回、Actigraphで乳児期早期に活動量をモニターすると同時に、唾液コルチゾールによる内分泌学的検討を行ったところ、生下時より胎児期由来と推測される低振幅概日リズムの存在と、その減衰を認めた。また、生後1か月の健康母子を対象にした大規模調査では、児の夜間睡眠は生活習慣により規定される一方、児の睡眠に認められる季節差のように、母児間の同調だけでは説明できない制御因子の存在が示唆された。生後の睡眠形成には、産前母体メラトニンなどを介した内因性因子と同時に、胎児期プログラミングが関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It is largely unknown how foetal biological rhythms evolve into adult-type circadian rhythms, which are observed approximately 12 weeks of life. Using actigraphy and salivary biomarkers, we observed that diurnal rhythms, which mimic those of foetuses, can be observed even shortly after birth. In a large cohort of healthy one-month-old infants and their mothers, the infant's nighttime sleep was dependent on both maternal life styles and intrinsic variables of the infant. Taken together, development of diurnal rhythms after birth is likely to be regulated by both extrinsic stimuli (e.g. maternal melatonin and lifestyle) and intrinsic programme (e.g. genetic factors).

研究分野：新生児

キーワード：新生児 睡眠 Actigraphy コルチゾール サーカディアンリズム

1. 研究開始当初の背景

睡眠と認知機能発達:

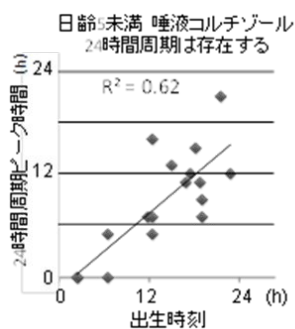
先行研究において、睡眠と身体的健康(肥満、動脈硬化、高血圧など)の関係に加えて、(学習能力や精神機能などの発達といった)認知機能との密接な繋がりが次々と実証され、睡眠障害は(学童期の)子供達にとって看過できない問題であること、かつ、正しい睡眠習慣が重要であると認識されるようになった。実際、乳幼児健診の場で、保護者から(昼夜逆転や夜泣きなどの)児の睡眠に関する相談が集中することからも伺えるように、「子供の健全な睡眠と発達」への探求は、普遍的な課題となっている。

さらに、ハイリスク新生児においては、認知障害に加え、睡眠障害の発生頻度の高さから、対応を含め、問題はより深刻である。しかしながら、子どもの睡眠覚醒リズムの確立とその発達の全貌解明は進んでおらず、睡眠障害の顕性化過程や成育環境を含めた影響因子に関する研究は乏しいのが現状である。

サーカディアンリズム確立 新生児にリズムはないのか? :

これまで生後のサーカディアンリズム確立はゼロからの構築であるとする仮説が支持されてきたため、早産児に対しては、成育環境を胎内と同様まで近づけることを基本概念とし、部屋の照度および騒音対策など、子宮内を模した環境が提供されることが多かった。

しかし、われわれのパイロット研究を含め、出生時に既に 24 時間周期のリズムが存在する可能性を示唆する研究もある(下図参照)。



; 生直後から数日にわたる24時間唾液コルチゾールトレースでは、出生時刻を始点に24時間周期でサージを迎える。

これは、

1. 胎児が母体の生活リズムの影響を受けて、出生時にはすでに 24 時間周期のリズムを持っている可能性

2. 誕生時の ACTH や TRH などの上位ホルモンサージによって、出生時刻がこのような 24 時間周期における仮の“朝”としてリセットされる可能性

を強く示唆するものである。

しかし、この生下時 24 時間周期が、授乳間隔に同期する数時間周期(ウルトラディアンリズム)の睡眠・覚醒リズムを経て、生後数か月以降にサーカディアンリズムが確立される過程や、生後数週間でしばしば認めら

れる昼夜逆転現象との関連は依然不明である。

2. 研究の目的

本研究では、生直後より日常環境の中使用可能な簡易睡眠定量機器 actigraphy と、内分泌的マーカーの日内変動トレースと併せることで、睡眠パターンやリズムを客観的かつ多面的に判定するとともに、サーカディアンリズム獲得のメカニズムとタイミングを明らかにする。また、児の保育環境、睡眠リズム確立過程、18 か月後の発達と睡眠パターン等の関連を検討することで、1. 新生児の至適成育環境を明らかにし、2. 睡眠障害の早期発見法を確立し、3. 認知社会活動に悪影響を及ぼす睡眠障害の予防につながる生活習慣を明らかにする。

3. 研究の方法

新生児から乳児期早期の活動量定量、唾液中コルチゾールによる内分泌的検討、同一被験者の 18 か月後の睡眠および発達評価、生後1か月の健常母子を対象に通年で行った質問紙調査からなる。

(1) Actigraphy の有用性の確立

Actigraphy は、定量した体動数から睡眠判定するソフトウェアが開発されているが、そのアルゴリズムは新生児に特記されたものではないため、代用可能かどうかの検証が必要である。本研究の前提として、新生児集中治療病棟に入院し、状態が安定した低リスク新生児において、睡眠判定のゴールドスタンダードである、ビデオ睡眠ポリソムノグラム(PSG)と Actigraphy の同時記録を行い、Actigraphy から得られる活動性指標が意味する睡眠・覚醒ステージを明らかにし、新生児の睡眠リズムをどの程度反映するかを検証する。

(2) 唾液中コルチゾール値の信頼性評価

成人領域ではコルチゾール測定の検体として唾液が一般的であるが、新生児ではその信頼性が確立されていない。そのため、新生児集中治療病棟に入院中の児で、尿・唾液・動脈血(動脈留置ライン)を採取し、各々の検体中コルチゾール値を比較する。

(3) 出生直後の新生児における睡眠パターンの同定

Actigraphy 長期(7日間以上)連続記録。同時期、3時間毎に睡眠ホルモンであるコルチゾールおよびメラトニン測定(唾液)を行い、睡眠パターンの同定を試みる。

(4) 乳児期早期リズム形成に影響する因子の定量的検討

新生児集中治療病棟に入院中の低出生体重児を中心に、朝・夕の2ポイントの同一固体内繰り返し検査で投与方法の異なる授乳(経口・経腸・混合)前後に唾液を採取し、コルチゾール値を測定。生後から約2か月間、リズムの変遷を評価するとともに、胎内環境、授乳形態を含めた生後の環境が、昼夜リズム

の確立に与える影響を検討する。

(5) 新生児期睡眠・覚醒パターンの影響因子について定性的検討

久留米市周辺の産婦人科医院で行われる生後1か月健診にて、正常新生児およびその母親を対象に、睡眠や生活習慣、さらに母親の心理的負担評価（エジンバラ産後うつ病自己評価）について通年性に質問紙調査を行う。

(6) 生後の睡眠確立および発達の縦断的調査

(3)の被験者の中から、生後3か月・6か月・12か月および18か月と定期的に、Actigraphy・睡眠日誌・質問紙の調査を行い、睡眠・覚醒リズム獲得およびその変遷過程を明らかにする。最終時は、対面式発達評価を追加することで、睡眠リズムが認知機能に及ぼす影響について詳細検討する。

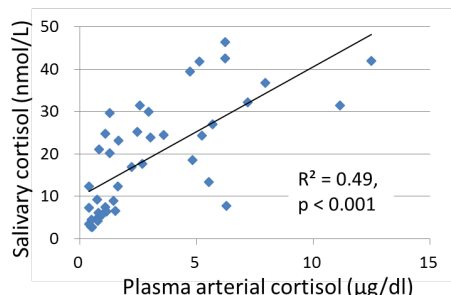
4. 研究成果

(1) Actigraphyの解析法について：PSGとの同時測定による有用性の確立

Actigraphyで得られたデータ（活動量）の解析において、成人や小児で確立された従来方式の睡眠判定アルゴリズムを新生児に転換することは不可能であったが、活動量情報を時系列データとして取り出し、閾値を最適化することで、活動性の高い覚醒、および、体動のない睡眠（成人のnon-REM睡眠に相当）を判定することは可能であった。さらに、独自の周波数解析を加えることで、リズム評価を行い得た。乳幼児には困難と考えられているActigraphyの簡易睡眠判定機器としての使用を、用途を拡大することで、有意義な検査法と位置付けられると考える。

(2) 唾液中コルチゾール値の信頼性評価

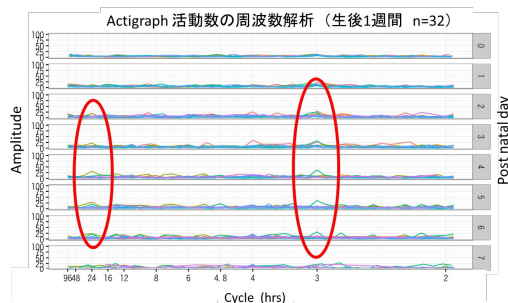
尿・唾液・動脈血、各々の検体中コルチゾール値を比較したところ、それぞれ有意な正相関を認めた。尿および唾液採取は非侵襲的・繰り返し施行できる有用な検査法であると考えられた。尿・唾液サンプルによるコルチゾール値のreliabilityに関する論文は、英文査読誌に掲載された(H Okamura et al. 2014 J Clin Endocrinol Metab.)。



(3) 出生直後の新生児における睡眠パターンの同定

Actigraphyの活動量の生後変化として、日齢を追う毎に明らかな増幅および群集化を認めた。周期解析の結果、数時間毎のウルトラディアンリズムとともに、24時間周期も検出されたが、後者は、生後1週間で減衰傾向

にあった。



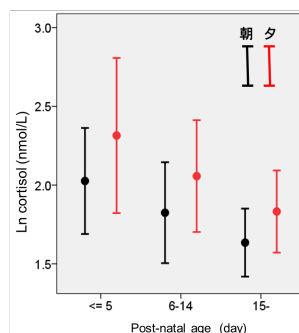
一方、コルチゾール値は、生直後には高値を示し、その後低下を示す傾向にあった。周期性に関しては、生後早期に限定すると、出生時刻を起点とする24時間周期性を認めた (Iwata O et al. 2013 J Clin Endocrin Metab.)。

(4) 乳児期早期リズム形成に影響する因子の定量的検討

唾液中コルチゾール値は、生後2か月間にわたり、減衰の一途であったが、同時に、一貫して朝より夕方が高い傾向を示した。これは、胎内で培われたリズム（ピークは正午から夕方）と一致することから、出生時の影響

（出生時刻）は生後数日間と限定的であったのに反し、胎内リズムは、低振幅ながら長期持続すると推測された。

（右図）さらに、影響



因子として、母体高血圧などの胎内ストレス、分娩形式、生後の人工呼吸器管理、授乳行為などの関与が明らかとなった。また、経時変化に対する交互作用の検討では、胎内ストレス環境に晒された子宮内発育遅延児（IUGR）において、特異的な関与が認められた。IUGRは、胎児プログラミングによる成人病の発症のモデルとして盛んに研究されているが、新生児期の内分泌調節への影響は不明な点が多く、我々の結果を含め今後の成果が期待される。

(5) 新生児期睡眠・覚醒パターンの影響因子について定性的検討

最終的に1000例を超える大規模研究となり収集期間を終えた。初期約250例での予備的解析では、夜間睡眠は、日中睡眠時間より有意に長かった一方で、明らかに昼夜逆転している児が約1割に認められた。睡眠リズムにおける強固な母児間関係や日中の明かり刺激といった先行研究と同様の結果とともに、経産婦（きょうだい児あり）であること、母乳育児の早期確立が児の長い夜間睡眠時間に関与すること、さらに、児の睡眠状況が母親の心理面に多大な影響を及ぼすことが見出された。和文誌に投稿済(藤田 2015 久留米大学医学雑誌)。全症例の検討も進んで

おり、初期解析の結果に加え、新生児の睡眠への季節的関与が明らかとなった。日照時間の短い冬の方が、睡眠ホルモンであるメラトニン分泌が高く、睡眠時間も長いことが予想されたが、春生まれの新生児は、秋生まれに対し、有意に夜間睡眠時間が長いことが判明した。生後早期は春生まれの児のメラトニン分泌量が多いとする先行研究を引照すると、胎盤移行した母体由来メラトニンの影響が推察された。睡眠における母児関係は強固なものであるにも関わらず、母親の睡眠に季節的関与を認めなかったことから、胎児リズムを一旦脱却し、自らサーカディアンリズムを確立するにあたって、光刺激が担う重要性が示唆された。

以上、本研究において、サーカディアンリズム確立に向け、胎内から継続する内的因子に生後の環境因子が複雑に絡み合い、乳児期早期の睡眠は形成されていることを明らかにすることができた。これまで収集した1.6歳までのフォローアップ調査を基に、さらに解析を続け、睡眠および発達に対する胎児・新生児プログラミングの影響を明らかにしたい。

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6件)

Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J. Developmental assessment of VLBW infants at 18months of age: A comparison study between KSPD and Bayley III. Brain Dev. 2016 Apr;38(4):377-85. 査読有, doi: 10.1016/j.braindev.2015.10.010.

藤田史恵

1か月児の夜間睡眠に影響を与える要因に関する研究 FACTORS AFFECTING THE NIGHTTIME SLEEP OF ONE-MONTH-OLD INFANTS 久留米醫學會雑誌 2015;78(1):20-9. 査読有.

Iwata S, Tachtsidis I, Takashima S, Matsuishi T, Robertson NJ, Iwata O. Dual role of cerebral blood flow in regional brain temperature control in the healthy newborn infant. Int J Dev Neurosci. 2014 Oct;37:1-7. 査読有, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2014.05.010.

Okamura H, Kinoshita M, Saito H, Kanda H, Iwata S, Maeno Y, Matsuishi T, Iwata O. Noninvasive surrogate markers for plasma cortisol in newborn infants: utility of urine and saliva samples and caution for venipuncture blood samples.

J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):E2020-4. 査読有, doi: 10.1210/jc.2014-2009.

Iwata S, Iwata O, Matsuishi T. Sleep patterns of Japanese preschool children and their parents: implications for co-sleeping. Acta Paediatr. 2013 Jun;102(6):e257-62. 査読有, doi: 10.1111/apa.12203.

Iwata O, Okamura H, Saito H, Saikusa M, Kanda H, Eshima N, Iwata S, Maeno Y, Matsuishi T. Diurnal cortisol changes in newborn infants suggesting entrainment of peripheral circadian clock in utero and at birth.

J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jan;98(1):E25-32. 査読有, doi: 10.1210/jc.2012-2750.

[学会発表](計10件)

木下正啓, 七種 護, 原 直子, 津田兼之介, 海野光昭, 岡田純一郎, 久野 正, 岩田幸子, 神田 洋, 前野泰樹, 岩田欧介 唾液中コルチゾールの操作因子. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12 (ヒルトン福岡シーホーク・福岡県福岡市)

原直子, 津田兼之介, 七種護, 木下正啓, 岩田幸子, 諸隈誠一, 堀之内崇士, 堀大蔵, 前野泰樹, 松石豊次郎, 岩田欧介 産後1か月時の母子睡眠影響因子の検討. 第51回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2015.7.10-12 (ヒルトン福岡シーホーク・福岡県福岡市)

Saikusa M, Kinoshita M, Hirose A, Hara N, Tsuda K, Okamura H, Unno M, Kanda H, Iwata S, Urata C, Maeno M, Matsuishi T, Iwata O. Oral feeding but not gastric tube feeding induces salivary cortisol elevation in newborn infants. Pediatric Academic Societies 2015.4.25-28 (San Diego, America)

木下正啓, 岡村尚昌, 鍵山慶之, 浦田千穂子, 津田兼之介, 海野光昭, 廣瀬彰子, 岩田幸子, 松石豊次郎, 岩田欧介 唾液マーカーによる生体リズムトレース 第3回日本発達神経科学学会 2014.10.18-19 (東京大学武田ホール・東京都文京区)

木下正啓, 岡村尚昌, 鍵山慶之, 浦田千穂子, 津田兼之介, 海野光昭, 廣瀬彰子, 岩田幸子, 松石豊次郎, 岩田欧介
Actigraph による生体情報の継続的観察と統合比較
第 3 回日本発達神経科学学会
2014.10.18-19 (東京大学武田ホール・東京都文京区)

岩田欧介, 藤田史恵, 諸隈誠一, 木下正啓, 海野光昭, 鍵山慶之, 廣瀬彰子, 岩田幸子, 松石豊次郎
産後 1 か月時の母子睡眠影響因子の検討
第 3 回日本発達神経科学学会
2014.10.18-19 (東京大学武田ホール・東京都文京区)

Hirose A, Sakamoto H, Hara N, Kinoshita M, Tsuda K, Okamura H, Unno M, Kanda H, Iwata S, Urata C, Maeno Y, Matsuishi T and Iwata O.
Oral feeding but not gastric tube feeding induces salivary cortisol elevation in newborn infants.
Joint Meeting of Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research.
2014.5.3-6 (Vancouver, Canada)

Iwata O, Kinoshita M, Tsuda K, Ohya T, Unno M, Hirose A, Kanda H, Iwata S, Maeno Y, Matsuishi T
Casting light to the biological rhythm during the transitional period. Special Session: Constructive Developmental Science - Two Endeavors toward Understanding Human Development. The 3rd Joint International Conference of Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) on Development and Learning and on Epigenetic Robotics. (招待講演)
2013.8.18-22 (Osaka, Japan)

木下正啓, 才津宏樹, 田中祥一郎, 海野光昭, 神田洋, 岩田幸子, 前野泰樹, 松石豊次郎, 岩田欧介.
新生児期早期にサーカディアンリズムは存在するか? 唾液コルチゾールによる検討.
第 115 回日本小児科学会学術集会.
2012.4.20-22 (福岡国際会議場・福岡県福岡市).

岩田幸子, 岩田欧介, 家村明子, 岩崎瑞枝, 松石豊次郎.
親の睡眠習慣が就学前児の睡眠に及ぼす影響について.
第 115 回日本小児科学会学術集会.
2012.4.20-22 (福岡国際会議場・福岡県福岡市).

〔図書〕(計 1 件)
岩田幸子.
小児科学レクチャー『子どもの発達と心の問題 Q&A 健診から思春期までの評価と指導の実際』(分担執筆: 睡眠の問題, p1282-9)
総合医学社 2012 年岡 明 (編集) 230 頁

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
該当するものなし

取得状況 (計 0 件)
該当するものなし

〔その他〕
ホームページ等
該当するものなし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田 幸子 (IWATA, Sachiko)
久留米大学・小児科・助教
研究者番号: 40465711

(2) 研究分担者

岩田 欧介 (IWATA, Osuke)
久留米大学・小児科・准教授
研究者番号: 30465710