

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 17 日現在

機関番号：82611
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2011～2013
課題番号：23770289
研究課題名（和文） 睡眠調節に関与する生体リズム調節機構と恒常性維持機構との機能的連関の解明
研究課題名（英文） Functional associations between biological clock systems and sleep homeostasis
研究代表者 北村 真吾 (KITAMURA SHINGO) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神生理研究部科研費研究員 研究者番号：80570291

研究成果の概要（和文）：

視覚が健常な FRT 患者の内因性概日リズム周期 (τ) を、外界の 24 時間周期に同調している健常対照者のそれと比較した。6 名の FRT 患者と 17 名の健常対照者が、強制脱同調プロトコルという特殊な手法により各個人の体内時計の一日の長さ (τ) が算出された。FRT 患者の τ は、中間型生活者のそれと比較して有意な延長を示したが、夜型生活者との有意な差はみられなかった。本研究の知見は、FRT という難治性の睡眠障害の発症メカニズムに τ の延長という概日リズム機能の障害が関与することを示唆するが、睡眠恒常性の異常などの複数の要因が多層的に関与していると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Little is known about the pathophysiology of drifting sleep patterns in circadian rhythm sleep disorder, free-running type (FRT). This is the first report that successfully detected a prolonged circadian rhythm period (τ) in sighted patients with FRT compared to controls with normal sleep habits using a 7-day, 28-h forced desynchrony protocol. As the prolonged τ was also observed in a subset of night owl people, the pathophysiology of FRT is not only explained by the abnormal τ , thus pointing out the multilayered nature of FRT.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3500000	1050000	4550000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：人類学・応用人類学

キーワード：睡眠恒常性、生体リズム、日周指向性

1. 研究開始当初の背景

睡眠と覚醒が交代性に出現する機序として、ventrolateral preoptic area に代表される睡眠系神経核と tuberomammillary nucleus や basal forebrain に代表される覚醒系神経核の間の相互抑制的な flip-flop circuit が提唱されている (Saper 2010, 2001)。さらに、睡眠・覚醒の switch のタイミングの決定に生物時計の上位中枢である視床下部の視交叉上核 (Suprachiasmatic nucleus; SCN) からの概日シ

グナルが寄与している (Reppert & Weaver, 2001)。ただし、SCN で生み出される概日リズム周期 (τ) は 24 時間からごくわずかながらも異なるため、我々は日々その差分を補正することで 24 時間周期の昼夜サイクルへの同調を達成する必要がある。

Circadian rhythm sleep disorder, Free-running type (FRT) は概日リズム調整機構の何らかの異常のために 24 時間周期に同調できず、入眠・覚醒時刻が後退しつづける睡眠障害の

一型である(ICSD-2, 2005)。FRT 患者は周期的に出現と消褪を繰り返す夜間の不眠症状や日中の強い眠気を経験するほか、社会的に望ましい時間帯に覚醒できないため社会的活動が著しく阻害される。さらに、FRT は精神疾患の併存率が高いことが知られる。Hayakawa らは FRT 患者 57 名中 30 名 (52.6%) が発症前後に psychiatric problems の罹患がみられたと報告している(Hayakawa et al., 2005)。

FRT の病態生理の大部分は不明だが、概日リズム同調機能の障害 and/or フリーラン周期 (τ) の異常の二つが想定されている。ヒト概日リズム調節にとって環境明暗サイクルが最も強い同調因子であるため、環境光シグナルの減弱もしくは生物時計の光感受性の低下が FRT の発症リスクを高める可能性がある(Czeisler et al., 1981)。実際、視覚障害者で FRT が高頻度にみられることが知られている(Leger et al., 1999, Lockley et al., 1997, Lockley et al., 1999, Sack et al., 1992)。1,073 名の視覚障害者を対象とした大規模研究では、全盲の 18%、弱視の 13%が FRT と推定された(Leger et al., 1999)。また、313 名の視覚障害者を対象としたニュージーランドの調査では、光感受性が減退している 156 名のうち 26%に睡眠相の後方へのドリフトがみられたと報告している(Warman et al., 2011)。一方、視覚が健常な群での報告は稀である。また、視覚機能や光同調機能に異常が無くても、 τ が過剰に長い場合には FRT の病因となり得る(Barion & Zee, 2007, Kokkoris et al., 1978)。ヒト概日リズムのマスクング要因を排除した厳密なプロトコル (Forced desynchrony protocol; FD protocol (Czeisler et al., 1999, Kleitman, 1939)で測定したヒトの τ の平均周期は 24.18h と、環境明暗サイクル周期にかなり近似していることが明らかにされている(Czeisler et al., 1999)。しかしながら、 τ には大きな個体間差が存在し(Duffy et al., 2011, Duffy & Wright, 2005)、 τ が 24 時間よりも長くなればなるほど、一日当たりにより必要となる位相調整幅がより大きくなる。実際に、健常成人の中でも τ が長いヒトは夜型傾向が強いことが明らかにされている(Duffy & Czeisler, 2002, Duffy et al., 2001)。そのため、 τ が著しく延長している場合には実生活における平均的な環境光や室内光に曝露しても τ の 24 時間からの延長分を補償する位相前進が得られず、FRT にみられるような持続的な位相後退が生じる可能性がある。しかしながら、これまでに sighted patients with FRT における概日リズム同調機能や τ の異常を直接的に証明した報告はない。

2. 研究の目的

本研究では隔離実験室を用いた FD protocol

(Czeisler et al., 1999, Kleitman, 1939)により、長期の病歴を有する sighted patients with FRT の τ の異常の有無について検討した。

3. 研究の方法

Participants

研究の対象者は長期の病歴を有する FRT 患者 6 名、Morningness-Eveningness Questionnaire (Horne & Ostberg, 1976)で判定された Intermediate type (I-type) (score, 42-58 points)の健常者 9 名、Evening type (E-type) (score, 19-41 points) の健常者 8 名、計 23 名である。いずれに対象者においても、臨床的に視覚障害の症状は認められず、眼底検査において網膜の形態的な異常はみられなかった。FRT 患者は、National Center Hospital, National Institute of Neurology and Psychiatry の睡眠外来を受診した International Classification of Sleep Disorders 2nd (ICSD-2) criteria に従って診断された患者の中からリクルートされた。FRT 患者群は、2 名の男性 (mean age \pm SD = 27.5 \pm 10.6 years, age range, 20 to 35 years) と 4 名の女性 (mean age \pm SD = 33.8 \pm 16.2 years, age range, 17 to 56 years) から構成された。すべての患者は、3 年以上の病歴を有し、最長の病歴は 24 年であった (MEAN \pm SD = 10.83 \pm 8.4 years)。FRT の存在は、最低 6 ヶ月間以上の自記式の睡眠日誌により確認された (Figure 2)。4 名の患者は気分障害の既往があったが (2 major depressions, 1 Dysthymic disorder, and 1 seasonal affective disorder)、本研究に参加した時点では寛解状態にあった。このうち 2 名の患者 (Subject F4, F6) で行われていた維持薬物療法 (triazolam, flunitrazepam, zolpidem, lorazepam, bromazepam, and fluvoxamine) は、実験期間を通じて用量を固定した上で継続した。研究への参加同意取得時に chronotherapy (bright light therapy, melatonin and/or ramelteon)を継続中であった 4 名 (Subject F2, F3, F4, F6) では試験導入の少なくとも 2 週間前からすべての時間療法を中止した。対照群は 18 名の健常男性 (20~39 歳、mean age \pm SD = 22.6 \pm 4.4 歳) であった。除外基準は、睡眠障害を含む心身の疾患の罹患または既往のある者、夜勤または時差を超える移動を過去 6 ヶ月以内に行った者であった。採用にあたり、精神科医による半構造化面接、終夜ポリグラフ検査 (PSG)、血液による生化学検査、各種質問紙 (CES-D、PSQI) によるスクリーニングに実施した。

実験プロトコル

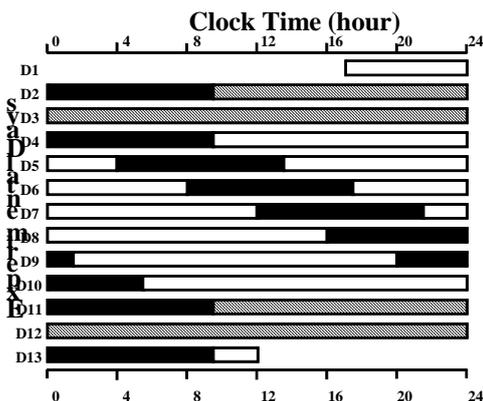


Fig.1 FD プロトコル

各被験者は時間隔離実験室内で 13 日間をわたる FD プロトコルに参加した (Fig. 1)。被験者は Day1 の 17 時に実験室 (5.9m² の寝室兼用ポリソムノグラフィ室、67.9 m² リビングルーム、lavatory、bathroom からなる) に入室し、食事、入浴ののち、24 時に消灯し就寝した。

本研究で採用した FD protocol はすべて隔離実験室内で実施され、以下の 3 つの試験から構成された：1) Constant routine (CR) (Mills et al., 1978) による血中メラトニン分泌リズム位相の測定 (1st CR)、2) その後 7 日間をわたる 28-時間周期の睡眠・覚醒スケジュール、3) その後再び CR による血中メラトニン分泌リズム位相の測定 (2nd CR)。28-時間周期の睡眠・覚醒スケジュール中は、睡眠期間 (消灯して睡眠を促す) を 9.33 時間、覚醒期間 (睡眠を禁止する) を 18.67 時間に固定された。28 時間周期の生活はヒトの生物時計機構が同調可能な範囲を超えているため、生物時計機構は 28 時間周期に同調することなく、内因性の約 24 時間周期での発振を継続することが知られている (Czeisler et al., 1999, Wright et al., 2001)。

FD 期間を通じて、対象者は時計、ラジオ、新聞、携帯電話、インターネットへの接続といった time cue から隔離された実験室で生活させた。対象者は計画された覚醒期間は低照度下 (<15 lux) で覚醒を維持し、睡眠期間は消灯 (0 lux) した寝室のベッドで睡眠を取るように要求された。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。実験室の温度と湿度は 25±0.5°C、50±5%RH の範囲でそれぞれ維持された。

メラトニン分泌リズム周期 τ の決定

FD 期間の前後で実施された 1st CR および 2nd CR で評価したメラトニン分泌リズム位相の差分から一日あたりの変位幅を算出して τ とした。我々はメラトニン分泌リズム位相として Dim Light Melatonin Onset time (DLMO) およびコサイナーフィッティング曲線の Acrophase (ACR) を採用し、それぞれの指標で算出された概日リズム周期を τ DLMO および τ ACR とした。

CR ではメラトニン分泌リズム位相へのマスクング要因を除外するため、各被験者は低照度下で (<15 lux)、semi-recumbent (45°) posture を保ち、200kcal の軽食を 2 時間おきに分散摂取し、38.67 時間の持続覚醒下で、1 時間ごとの採血を前腕静脈に設置した三方活栓つきのカテーテルを用いて行われた。サンプリングされた血液は遠心分離にかけられ、血漿成分は -80°C で測定までの間冷凍保存された。血漿メラトニン濃度は、RIA 法 (SRL Inc., Tokyo, Japan) によって測定された。測定感度は 2.8 pg/ml であった。2 名の FRT 患者 (F1 and F5) は採血が困難であったためサリベット (Sarstedt, AG & Co.) を用いた唾液採取を行い、RIA 法によって唾液メラトニン濃度を測定した。

DLMO は血漿メラトニン濃度が 10 pg/mL (Lewy et al., 1999) を超えた時刻とした。唾液メラトニン濃度に関しても、血漿と同様の十分な分泌量が得られたことから、同じ 10pg/mL の threshold を適用した。ACR は z-score 化したメラトニン濃度プロファイルに 24/12-hour composite cosine model をフィッティングさせて推定した。フィッティングは $P < 0.05$ を有意とした。

睡眠・覚醒リズム周期 τ の決定

睡眠覚醒サイクルの概日リズム周期を評価するために、評価期間に対する睡眠中央時刻の直線回帰を求めた。この直線の傾きが睡眠中央時刻の一日あたりのズレを示す。そのため、この傾きに 24 を加算したものを睡眠覚醒サイクルの τ とした。第 I 回目の時間療法開始前 (未治療期) の期間における睡眠・覚醒リズム周期 τ を算出した。

時間療法の実施法および治療反応性の判定

FRT 患者 6 名全員が、FD 試験前後の経過観察中のいずれかの時点で、高照度光、メラトニンまたはメラトニン受容体作動薬 (ramelteon) を用いた時間療法を複数回受けた。光、メラトニンは、それぞれの位相反応曲線 (Burgess et al., 2008, Khalsa et al., 2003) を参考に、位相前進が期待できる以下の時間帯で照射もしくは投与された。Ramelteon もメラトニンに準じて投与された。これらはすべ

てオープン試験として実施された。
 光療法：覚醒後から6時間以内に、自宅もしくは入院環境下で5000~8000ルクスの高照度光を2~3時間照射した。
 メラトニン：前日の入眠時刻の7時間前に1mg、5.5時間前に0.5mg、4時間前に0.5mgを分割服用した。
 Ramelteon：前日の入眠時刻の7時間前に4mgを一回服用した。
 各時間療法トライアル期間中の回帰係数の95%信頼区間が0 (i.e. 24時間) を含む場合にその治療トライアルに対して治療反応があったと判定し、全トライアルの50%以上で治療反応があった場合に治療反応患者であると判定した。
 すべての参加者からは、実験の内容と目的についての説明を行ったのちに書面による同意を得た。本研究のプロトコルは国立精神・神経医療研究センター倫理委員会による承認を得た。

統計解析

FRT患者群と対照群との τ の比較には対応のないt検定を用いた。FRT, Intermediate and Evening chronotypeの τ の群間比較には、One-way analysis of variance (ANOVA)を用いた。主効果または交互作用が有意であった場合、Bonferroni法による多重比較を行った。結果はすべて平均 \pm 標準誤差 (SEM) で示した。統計解析はSPSS version 11.5J (SPSS Inc.) を用いて行われ、危険水準は5%とした。

4. 研究成果

FRT患者におけるメラトニン分泌リズム周期 τ

I-typeの被験者の1st CRでのDLMOおよびACRの平均時刻 \pm SEMはそれぞれ22.67 \pm 1.28h (20.05h~0.38h) および3.68 \pm 1.08h (1.87~5.27h)であった。一方、E-typeの被験者の1st CRでのDLMOおよびACRの平均時刻はそれぞれ0.51 \pm 2.03h (21.22h~3.20h) および5.37 \pm 1.83h (2.67~8.53h)であった。夜型被験者におけるDLMO、ACRともに、中間型被験者のそれらに比較して有意に位相が後退していた (DLMO: $t(15)=2.364$, $p=0.032$; ACR: $t(15)=2.347$, $p=0.033$)。一方、FRT患者は試験導入前にフリーランしていたため、1st CRでのDLMOおよびACRは昼夜にわたり広く分布していた。

patients with FRTの τ DLMOは24.48 \pm 0.05hであり、健常対照群17名の24.17 \pm 0.05hと比較して有意に長かった ($t(21)=3.535$, $p=0.002$)。同様に、patients with FRTの τ ACRは24.43 \pm 0.05hであり、健常対照群17名の

24.18 \pm 0.05hと比較して有意に長かった ($t(21)=2.729$, $p=0.013$)。

健常対照群の中でも、中間型および夜型被験者のメラトニン分泌リズムの τ の分布には異なるトレンドが認められた (Fig.2)。FRT患者における τ DLMO (τ ACR)の分布は24.30~24.69h (24.28~24.64h)であり、中間型被験者におけるそれらの分布23.95~24.31h (23.90~24.37h)とオーバーラップ部分はごく小さかったが、夜型被験者における τ DLMO (τ ACR)は23.89~24.68h (23.90~24.67h)と中間型被験者からFRT患者の τ 値にまたがる広い範囲に分布した。結果的に、 τ DLMO (τ ACR)の比較では、patients with FRTは中間型被験者の24.12 \pm 0.04h (24.14 \pm 0.05h)よりも有意に長い周期を示した (τ DLMO : $p=0.004$, τ ACR : $p=0.025$, bonferroni test, Fig.3)。一方、夜型被験者では、24.22 \pm 0.10h (24.24 \pm 0.09h)とやや広い分散を示し、FRTの τ との間に、有意な差は認められなかった (τ DLMO : $p=0.051$, τ ACR : $p=0.214$, bonferroni test)。

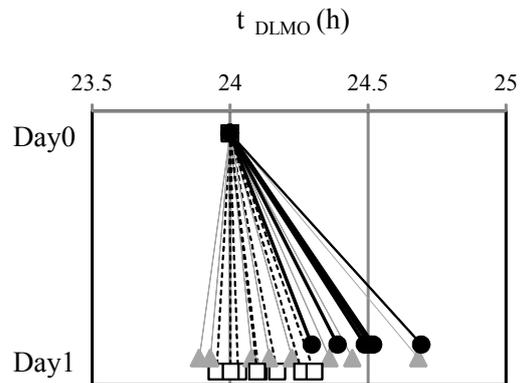


Fig.2 各FRT患者および健常対照者におけるメラトニン分泌リズムの τ の比較患者および健常対照者におけるメラトニン分泌リズムの τ

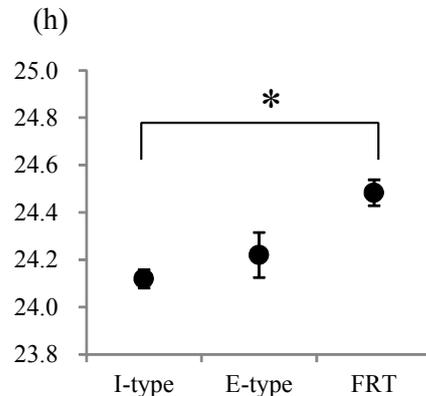


Fig.3 FRT、中間型健常者、夜型健常者での平均 τ の比較

FRT 患者の睡眠・覚醒リズムの特徴と時間療法への治療反応性

未治療期の睡眠・覚醒リズムの τ の平均は 25.18 ± 0.21 hであり、 24.66 h (Subject F5) から 25.87 h (Subject F4) の範囲で広く分布していた。未治療期の睡眠・覚醒リズムの τ はメラトニン分泌リズムの τ に対して有意に長く (τ DLMO: $t(5)=3.687$, $p=0.014$; τ ACR: $t(5)=3.909$, $p=0.011$) 両者の間には、有意な相関がみられなかった (τ DLMO : $r=0.435$, $p=0.389$; τ ACR : $r=0.415$, $p=0.413$)。時間療法のトライアル回数は、2回 (Subject F2) から6回 (Subject F3, F4) であり、一回の時間療法中の睡眠エピソードの数は 55.2 ± 8.2 であった。3名 (F3, F4, F6) が時間療法へ返納し、3名 (F1, F2, F5) は24時間周期への同調が達成できず時間療法期間中にもフリーラン状態が継続していた。

本研究は、sighted patients with FRT の τ の異常を隔離実験で精密に評価した初めての研究である。本研究の結果、sighted FRT patients の τ は、24時間同調を達成している健常対照者と比較して有意に長いことが明らかになった。今回の知見は、FRT 患者のもつ長い τ が、日々の睡眠相の後退という FRT の phenotype を生み出すリスク要因の一つとなっているという病態生理仮説 (Barion & Zee, 2007, Kokkoris et al., 1978) を支持している。

動物種固有の τ の長さがフリーラン周期や同調位相を規定していることは古くから知られている (Pittendrigh & Daan, 1978)。ヒトでも τ が長い個人は夜型者に多く認められ (Duffy & Czeisler, 2002, Duffy et al., 2001)、また、生体リズム周期が長いことが同調条件下での生体リズム位相の後退をもたらす要因であることは数理モデルを用いた研究によっても示されている (Klerman et al., 1996)。生体リズム周期が24時間から離れるほど外部環境との同調に必要な位相シフトの magnitude が増大するため、生体リズム周期の長さは同調破綻のリスクになりうる。7名の Blind FRTs を対象としてメラトニンによるリズム同調能を検討した double-blind placebo-control 試験では、 24.6 h 以下の τ をもつ6名では同調が達成された一方、最も長い τ (24.9 h) を有した1名ではメラトニンによる同調が得られなかった (Sack et al., 2000)。また、Lockley et al (1999) は、視覚障害者で、尿中メラトニン代謝物 (aMT6s) の τ が長い個人 (>24.5 h) では、短い個人に比べて、睡眠覚醒リズムのフリーランを示す者の比率が高い (88% vs 38% , respectively) ことを示した。本研究の結果は、視覚障害のない FRT に

においても、延長した τ が発症リスク要因であることを示唆している。本研究で対象となった sighted patients with FRT では、24時間周期の環境光シグナルに暴露しているにもかかわらず、延長した τ のために生じる日々の位相後退を補償しきれなかったものと推測される。

本研究ではメラトニンの τ と時間療法への反応性の関係性について予備的なデータを取得した。対象とした FRT 患者は6名と少数であったため、メラトニンの τ と治療反応性との間に線形的な関係性は確認できなかった。ただし、 τ が長い上位2名 (F1, F2) が時間療法に反応せず、 τ がもっとも短い1名 (F6) が反応していた。また2番目に周期が短かった F5 は治療不反応と判定されたが、3回の治療トライアル中の1回で24時間同調を達成し、残る2回でも睡眠・覚醒リズムの τ の短縮が認められた (Figure2)。今後、症例数を増やしメラトニンの τ と時間療法への反応性との間の関係性が確認できれば、臨床的予後を推測する生理マーカーとして利用できるかもしれない。

一方で、本研究の知見は、FRT 患者で認められた延長した τ が実生活下での睡眠・覚醒リズムのフリーラン発現の唯一の要因ではないことも示唆した。夜型被験者群と FRT 群の間には τ の長さに大きなオーバーラップが認められ、一部の夜型被験者は sighted FRT patients と同等以上の長い τ を有しているにも関わらず24時間周期への同調を達成していた。また、sighted FRT patients が示した実生活下での睡眠・覚醒リズムの τ は、FD 実験下で測定されたメラトニン分泌リズムの τ よりも有意に長く、かつ同一患者内でも時期により τ が異なっていた。さらに睡眠・覚醒リズムとメラトニン分泌リズムの τ との間に相関関係は認められなかった。これらの知見は、FRT の発症には、長い τ に加えて24時間同調を困難にさせる何らかの別の factor(s) が存在し、またそれらの要因が実生活下での睡眠・覚醒リズムの τ の修飾に関わっている可能性を示唆している。

関与が疑われるひとつの要因は、同調機能の機能低下である。FRT は視覚障害者において高頻度でみられ、また、FRT では光によるメラトニン分泌抑制反応が減弱しているケースがあること (McArthur et al., 1996) や、blind でも光感受性の程度によって、尿中メラトニン代謝物 (aMT6s) のフリーランが生じる割合が異なる (Lockley et al., 1997) ことが報告されている。これらの知見は、FRT における同調機能の障害の存在を示唆している。本研究の sighted FRT patients は、光瞳孔反射

(pupillary light reflex) を含む光感受性の機能についての検査を受けていない。彼らは FRT と併存疾患への罹患があるものの、それ以外では健常者と同じ通常の生活を営んでおり、臨床的に視覚障害の症状や網膜の形態的な異常はみられなかった。ただし、光同調に寄与する経路は網膜の錐体と桿体から視覚野へ投射する視覚経路ではなく、網膜のメラノプシンを含有する神経節細胞から視床下部へ投射する網膜視床下部経路 (retinohypothalamic tract) が主であり (Berson, 2003)、視覚機能からはその異常の有無を判定できない。実際、sighted FRT patient の case study で、500lx の光を 3 時間されてもメラトニンの分泌抑制がみられず、光感受性の機能の減弱がみられた例が報告されている (Hashimoto et al., 1997)。また逆に、視覚障害者にも光感受性が維持されている例もある (Czeisler et al., 1995)。sighted FRT patients における光感受性の異常の有無については今後の系統的な調査が必要である。

さらに、同調機能の減弱だけでなく、外部環境と生体リズム位相の同調の時間的關係 (位相角) に変化が生じている可能性がある。Uchiyama et al (Uchiyama et al., 2002) は、5 名の sighted FRT patients と age gender matched control 群を対象として ultra-short sleep-wake cycle 実験を行い、FRT 群で、sleep propensity の上昇が melatonin の位相に対して相対的に遅いことを示した。生体リズムの位相により光同調作用は異なるため (Khalsa et al., 2003)、生体リズムと睡眠がこのような関係を持つと、位相後退期の光曝露を受けやすく、逆に位相前進期の光曝露を受けにくい (マスクされる)。そのため、この同調作用のアンバランスが、生体リズムの位相後退を促進し、ひいては日々の睡眠相後退につながっている可能性がある。同様の結果が複数のケースで報告されている (Hoban et al., 1989, Kokkoris et al., 1978, Uchiyama et al., 1996)。

これらの知見は、延長した τ に加えて、環境光に対する感受性 (同調能) の低下、あるいは不適切なタイミングでの (もしくは不十分な量の) 光曝露が FRT の発症に二次的に作用する多因子的な構造をもつことを示唆している。

本研究はいくつかの limitation を持つ。第一に、Case と Control の間で、性別・年齢をマッチさせていない。本研究に参加した FRT 群は対照健常者群よりも有意に年齢が高く (31.7±13.8 years vs 22.6±4.4 years, $t(21)=2.461$, $p=0.023$)、女性が 4 名 (66.7%) 含まれていた。しかし、過去の研究で FD プロトコルを用いて測定した τ には有意な加齢変化 (23.7 歳 vs. 67.4 歳) が認められないこ

とが示されている (Czeisler et al., 1999)。一方、Duffy らは男性に比較して女性で 0.1 時間ほどの若干の τ の短縮が見られたと報告している (Duffy et al., 2011)。これが正しいとしても、本研究で対象となった FRT 群に女性が入っていることは、この群で認められた τ の延長を強調する方向に作用しない。したがって、本研究で明らかとなった FRT 群における有意に長い τ が、平均 10 歳の年齢差や性差によって生じた可能性は少ないと推測された。第二に、本研究の女性対象者においては、menstrual cycle のコントロールを行っていない。2 週間にわたる FD では、黄体期または卵胞期のいずれかの期間のみで実験を完遂することが困難である。女性対象者のうち閉経を迎えた 1 名を除いた 3 名では、いずれも 1st CR の後、Experimental Days の D4 から D7 の間で月経が開始した。昼行性動物であるハムスターを用いた実験ではエストロゲンが τ を短縮させる可能性が示されているが (Morin et al., 1977)、同様のエストロゲンの作用がヒトで生じ得たとしても、女性の FRT 群患者で τ が延長しているという解釈を減弱させるものではない。

本研究は、sighted FRT patients の τ を FD protocol によって精密に評価し、健常対象者のそれに比較して有意に延長していることを直接的に明らかにした初めての研究である。一方で、患者群の τ は夜型の diurnal preference を有する健常対象者のそれと有意な群間差が認められず、患者群と同等の長い τ を有しながら 24 時間同調を達成している夜型被験者がみられた。これらの知見から FRT の発症機序には τ の延長のみならず、同調機能や光曝露パターンなど多因子的な構造を有する可能性が示唆された。

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 6 件)

(1) Kitamura S, Hida A, Enomoto M, Watanabe M, Katayose Y, Nozaki K, Aritake S, Higuchi S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K. Intrinsic circadian period of sighted patients with circadian rhythm sleep disorder, free-running type. *Biol Psychiatry*.73(1). 2013. 63-69.
doi:10.1016/j.biopsych.2012.06.027.

査読あり

(2) Motomura Y, Kitamura S, Oba K, Terasawa Y, Enomoto M, Katayose Y, Hida A, Moriguchi Y, Higuchi S, Mishima K. Sleep debt elicits negative emotional reaction through diminished

amygdala-anterior cingulate functional connectivity. PLoS One. 8(2). 2013.e56578.
doi:10.1371/journal.pone.0056578.
査読あり

(3) Watanabe M, Hida A, Kitamura S, Enomoto M, Ohsawa Y, Katayose Y, Nozaki K, Moriguchi Y, Aritake S, Higuchi S, Tamura M, Kato M, Mishima K. Rhythmic expression of circadian clock genes in human leukocytes and beard hair follicle cells. Biochem Biophys Res Commun. 425(4). 2012. 902-907.
doi:10.1016/j.bbrc.2012.08.008.
査読あり

(4) Aritake S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Hida A, Mishima K. Increased cerebral blood flow in the right frontal lobe area during sleep precedes self-awakening in humans. BMC Neurosci. 13(1). 2012. 153.
doi:10.1186/1471-2202-13-153.
査読あり

(5) Hida A, Kitamura S, Mishima K. Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders. J Physiol Anthropol. 31(1). 2012. 7.
doi:10.1186/1880-6805-31-7.
査読あり

(6) 北村真吾, 肥田昌子, 三島和夫. クロノタイプによる睡眠覚醒パターン、気分調節の特徴. 時間生物学. 18(2). 2012. 68-75.
<http://chronobiology.jp/journal/JSC2012-2-068.pdf>
査読あり

[学会発表] (計 6 件)

(1) Kitamura S, Enomoto M, Tsukada E, Kamei Y, Koyama T, Moriwaki A, Kamio Y, Mishima K : An epidemiologic study of sleep-wake patterns and sleep disturbance among japanese school-aged children. 26th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC A Joint Meeting of the American Academy of Sleep Medicine and the Sleep Research Society, Boston, John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, 2012.6.9-13.

(2) 北村真吾, 榎本みのり, 塚田恵鯉子, 亀井雄一, 小山智典, 稲田尚子, 森脇愛子, 神尾陽子, 三島和夫 : 小中学生を対象とした睡眠習慣と睡眠問題に関する全国調査, 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会, 神奈川, 2012.6.28-30.

(3) 北村真吾 : うつ病の時間生物学的基盤, 第 19 回日本時間生物学会学術大会, 北海道, 2012.9.15-16.

(4) 北村真吾, 肥田昌子, 三島和夫 : 加齢によるクロノタイプの変化と睡眠特性、抑うつ状態との関連 : 5 年間追跡調査, 第 19 回日本時間生物学会学術大会, 北海道, 2012.9.15-16.

(5) 北村真吾, 肥田昌子, 三島和夫 : ミュンヘンクロノタイプ質問紙 (MCTQ) 日本語版の作成, 第 19 回日本時間生物学会学術大会, 北海道, 2012.9.15-16.

(6) 北村真吾, 肥田昌子, 榎本みのり, 渡邊真紀子, 片寄泰子, 野崎健太郎, 有竹清夏, 樋口重和, 守口善也, 亀井雄一, 三島和夫. 概日リズム位相による気分変動の個人差. 日本生理人類学会第 67 回大会, 東京, 2012.11.17-18.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[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)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神生理研究部・科研費研究員

研究者番号 : 23770289