

クロノタイプによる睡眠覚醒パターン、気分調節の特徴

北村真吾[✉]、肥田昌子、三島和夫

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

ヒトの生体リズム位相に個人差がみられるように、睡眠覚醒パターンや気力、気分の日内変動には大きな個人差がみられる。この代表的な個人特性がクロノタイプ（日周指向性）、いわゆる朝型夜型である。クロノタイプは主に質問紙によって決定され、正規分布に従った連続変数として示される。これまでの疫学調査、遺伝子研究の知見からクロノタイプは個人がもつ生物時計機能特性の一種の表現型と考えられている。生物時計機構との強い関連を持つことから分かるように、タイプ間で睡眠覚醒パターンにおける特徴的な差が認められ、近年の研究で、夜型指向性がうつ病またはうつ状態のリスク因子となることが示唆されている。本稿では、まずクロノタイプの特徴について紹介し、ついでクロノタイプによる生体リズム特性と睡眠、気分調節との関連について概括する。

はじめに

クロノタイプ、いわゆる朝型夜型とは、個人が一日の中で示す活動の時間的指向性である。一般に朝型の個人は目覚めが早く、活動のピークが日中の早い時間帯に表れ、夜の早い時間帯に疲労を覚えて早々に就寝するのに対し、夜型の個人は逆に、朝はなかなか起きられず、午前中は調子が上がらないまま過ごし、夕方から夜間にかけて元気になり、そのまま夜遅い時間帯まで眠気を感じない。

クロノタイプはHorne & OstbergのMorningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) [1] に代表される質問紙によって主に決定される。いずれも合成得点による連続的概念として表されるが、多くの場合、ある閾値に従って「朝型」「中間型」「夜型」などのカテゴリ化が行われる。これまでの研究でクロノタイプの遺伝子的基盤についての報告が複数なされていること [2-15] や、日内変動を示す様々な生理学的、生化学的、行動学的リズム機能と密接な関連を有することから、個人がもつ生物時計機能特性の一種の表現型であると考えられている [16]。その他、性別 [17-19] や年齢 [20-23]、地理的要因 [24-26] などによっても修飾をうけることが知られる。

生物時計機構との強い関連を持つことから分かるように、クロノタイプ間で睡眠覚醒パターンにおける特徴的な差が認められる。また、近年の研究で、夜型指向性がうつ病またはうつ状態のリスク因子となることが示唆されている。

本稿では、まずクロノタイプの特徴について紹介し、ついでクロノタイプによる生体リズム特性と睡眠、気分調節との関連について概括する。なお、クロノタイプの定義には睡眠覚醒リズムと活動性を含むもの、睡眠覚醒リズムのみに限定したもの、遺伝的特徴や生体リズム位相など生物学的基盤に立脚したものなどあり、また呼称についてもクロノタイプの他に、“diurnal preference”、“diurnal type”、“circadian preference”、“circadian typology”など各研究者の立場によって異なるが、本稿ではこれらを区別なく広義に捉え、合わせてクロノタイプとして取り扱う。

クロノタイプにおける概日リズム特性

冒頭で記したように、クロノタイプは個体がもつ生体リズム特性の表現型のひとつと捉えられており、明暗サイクルに対する睡眠覚醒サイクルの位相（同調位相）が主要な要素と考えられるため、内因

✉s-kita@ncnp.go.jp

性の概日リズム周期の長さ [27, 28] や振幅 [29] によって、ある程度規定されている可能性がある。Duffyらは一連の研究の中で、MEQの得点と直腸温の τ との間には、朝型ほど周期が短く、夜型ほど長いという有意な相関を示している [30, 31]。さらにBrownらは、皮膚線維芽細胞における時計遺伝子*Bmal1*のmRNA発現周期においても、朝型で短く夜型で長い関係がみられることを報告している [29]。一方、WrightらはMEQ得点と血中メラトニンの τ との間に関連はないとした [32]。いずれも少数例での報告であり、現時点では結論づけることができないが、筆者らが行った強制脱同調実験の結果でも、中間型に比較して夜型で τ が長い傾向があった。ただし、中間型の τ が近い範囲に収束していたのに対して、夜型の τ はおよそ0.8hにも及ぶ広い分散を示したことから、MEQで定義される夜型は、生物学的要因以外の背景をもつ多様な集団からなることが推察される (投稿中)。

τ と比較すると位相では一貫して明瞭な群間差が認められている。ヒトにおいて代表的な概日リズムの指標である血漿メラトニン [33–36] や血漿コルチゾル [37]、深部体温 [34–40] の位相には、クロノタイプ間に明瞭な差が認められ、朝型に対して夜型でおおよそ2時間の遅れが認められる。

クロノタイプと睡眠

いわゆる朝型の個人は中間型の個人よりも就床時刻・起床時刻ともに早い、夜型の個人は逆に遅い [19, 20, 23, 33, 41]。クロノタイプが異なっても、各個人が自身の生体リズム特性に合った生活スケジュールを送る上では問題が生じないが、実生活では多くの人が通勤、通学などの社会的制約を受けざるを得ない。特に起床時刻は就床時刻よりも強く社会的制約を受けるため、個人に適した時刻と実生活での時刻との乖離が大きい。一般的に夜型では深部体温の下降やメラトニンの分泌開始といった、生体が睡眠へ移行するために十分な準備が得られていないうちに就床しなくてはならない。なぜなら、睡眠時間を確保するために、目標とする起床時刻から逆算して就床時刻を人為的に決めているためである。その結果、睡眠調節に関わる機能的な障害が存在しないにも関わらず入眠潜時の延長や睡眠効率の低下、総睡眠時間の減少などの睡眠問題を経験することになる。極端な朝型は睡眠相前進型 (Advanced Sleep Phase Type)、極端な夜型は睡眠相後退型 (Delayed Sleep Phase Type) と診断

されてしまう。いずれも睡眠障害国際分類第2版 [42] の中で概日リズム睡眠障害 (Circadian Rhythm Sleep Disorders) の下位分類となっている。睡眠相前進型では標準的な睡眠時間帯に対して数時間の前進がみられ、平均的な入眠時刻は18～21時、起床時刻は2時～5時と極端に早いため、早朝覚醒型不眠や夕方以降の過度な眠気を体験する。一方、睡眠相後退型では逆に、標準的な睡眠時間帯から2時間以上の後退したところで固定し、朝型の社会への不適応がみられる。また、通常の遅寝とは異なり、目覚まし時計や家族などによる強制的な覚醒を試みても目が覚めない“sleep drunkenness”と呼ばれる極端な覚醒困難がみられる [43–45]。ただし、睡眠相前進型や睡眠相後退型が、朝型夜型の延長上にある表現型 (疾患) であるか結論は出していない。

こうした病的な状態像を示していなくても、生体リズム位相の個人間変動は連続的に分布することから臨床閾値以下でも広く問題となりうる。前述のとおり、夜型指向性の強い者では朝型もしくは中間型指向性を示す者に比べて入眠・覚醒時刻の遅れや睡眠時間の短縮が生じ睡眠負債を抱えやすい [23, 41, 46]。この結果、週末に睡眠負債の解消として長い睡眠をとるため、睡眠覚醒サイクルが不規則になりやすい [47, 48]。週末の長時間睡眠 (寝だめ) では入眠時刻よりも起床時刻の遅れが顕著にみられるため、位相前進を生じる午前中の時間帯での光曝露の機会を減らすのに加えて、翌晩の睡眠圧を減弱させるため次の睡眠のタイミングも遅れることになる。この週末のわずか2日間の睡眠の乱れが、30分～45分もの位相後退につながることで複数の実験で示されており [49–51]、さらにこの位相後退は、朝型よりも夜型でより顕著にみられる [52]。次の平日を迎えると再び早起きをする必要があるため、遅れた生体リズム位相との間に脱同調が生じ、「社会的時差ボケ (Social jetlag)」状態に陥ってしまう [26, 53]。

血中メラトニンや体温と睡眠の位相関係では、朝型ほど位相角差が大きく、夜型では小さい [33, 36, 40]。夜型ではメラトニンが十分に分泌される前のタイミングで就床する傾向があるため、入眠潜時の延長 (入眠困難) の経験につながるようになる。こうした問題は入眠困難型不眠症の患者の一部にもみられることが報告されている [54, 55]。

その他、約7,000人を対象としたフィンランドの疫学調査では夜型指向性ほど不眠や短時間睡眠が多

くみられ、性・年齢・睡眠時間を調整因子としたロジスティック回帰分析の結果、夜型指向性が独立して不十分な睡眠のリスク因子として抽出されている [56]。

こうしたクロノタイプと睡眠覚醒サイクルの関係は、長年の生活習慣により変化しうるのだろうか。ヒトの睡眠覚醒サイクルは、生物時計と睡眠恒常性の2つの要素による相互作用で調節されていることが想定されているが (二過程モデル [57])、生活環境から受ける時刻情報や社会的干渉によっても影響されると考えられる。これら複数の調整因子の作用強度は明らかになっておらず、ヒトでは社会的要因の影響が強いと考えられてきた。我々は、個人の睡眠覚醒サイクルを決定している要因を明らかにするために、生活習慣を共有しつつ遺伝的・生物学的背景の共有度が低い夫婦に着目し、それぞれの睡眠習慣 (入眠・覚醒時刻)、クロノタイプ、生活環境要因とそれらの相互関係を調査した [58]。

平均同居年数17年の夫婦225組のデータを解析した結果、夫婦間に入眠・覚醒時刻は有意な相関を示したが (入眠時刻: $r=0.285$, $P<0.001$; 覚醒時刻: $r=0.345$, $P<0.001$)、同居年数と入眠・覚醒時刻の類似度 (夫婦間の差分) との間には有意な関連は認められず、同居年数が長いほど睡眠のタイミングが類似するという関係は得られなかった (Fig. 1)。また夫婦それぞれの入眠・覚醒時刻の決定要因を調べる目的で実施した重回帰分析の結果においても、互いのパートナーの睡眠習慣はほとんど影響力を持たず、もっとも強力に影響を及ぼしていたのは自身のクロノタイプであった (Table. 1)。この結果を考慮すると、睡眠習慣の可塑性について安易に考えることなく、個々人が持つ生体リズム特性を考慮した睡眠習慣を尊重することが質の高い睡眠の確保や生

活の質の向上に重要であるといえる。

クロノタイプと気分調節

うつ病は最も一般的にみられる精神疾患の一つである。うつ病の有病率は非常に高く (12ヶ月有病率3~5% [59, 60]、生涯有病率3~20% [61])、臨床的にも社会経済的にも甚大な影響をもたらす深刻な疾患である。WHOによるDisability-adjusted life-year (DALY) 指標では、うつ病は2030年において生活者への健康面での負担がもっとも高い疾患になると推定されている [62]。

うつ病の発症機序は明らかでないが、シナプス間隙におけるモノアミン濃度の減少や後シナプスのアミン感受性亢進、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA axis) の機能亢進、海馬の委縮と神経新生阻害といった生物学的要因の関与が提唱されている [63-65]。また、うつ病の罹患リスク要因として、ライフストレス [66, 67]、女性であること [68]、加齢 [69] などがあげられている。これらに加えて、近年の研究でクロノタイプが新たなリスク要因として指摘されている。

大うつ病 [70] および双極性障害 [71-73] の両者において、コントロール群に比べ患者群の夜型指向性が有意に強いことが示されている。また、大うつ病患者を対象とした研究では、夜型指向性が強いほど重症度が有意に高いことが報告されている [74]。健常者を対象とした調査でも抑うつ状態と夜型指向性との間の関連が確認されている。1,617名の大学生 [75] 及び161名の医学生 [76] を対象としてクロノタイプと抑うつ度との関係を検討した二つの研究では、夜型指向性が強いほど抑うつ状態を呈しやすいことが報告されている。Hidalgoら [77] は、一般人200名を対象とした調査において同様の

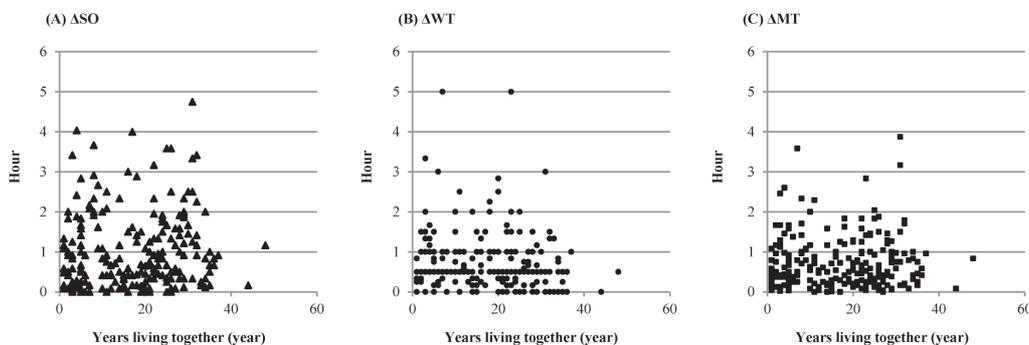


Fig. 1 夫婦225組を対象に行った調査の結果。共同生活年数と入眠時刻 (Δ SO)、覚醒時刻 (Δ WT)、睡眠中央時刻 (Δ MT) の類似度 (差分) の間には有意な相関はみられず、共同生活が長くても両者の睡眠のタイミングは独立していた。(筆者らのデータ) [58]

Table. 1 夫婦それぞれの入眠時刻、覚醒時刻に関する項目（有意な項目のみを掲示）。
入眠時刻・覚醒時刻のいずれにおいてもクロノタイプがもっとも強い関連を示している。（[58] から改変して引用）

	Associated factors	β
Husband's sleep onset time	Chronotype	0.537
	Meal times a week together	-0.157
Husband's wake time	Chronotype	0.435
	Wife's wake time	0.124
Wife's sleep onset time	Chronotype	0.209
	Husband's sleep onset time	0.179
	Husband's shiftwork schedule	-0.176
Wife's wake time	Chronotype	0.372
	Meal times a week together	0.181
	Husband's wake time	0.173

投入変数：年齢、クロノタイプ、抑うつ状態の有無、交代勤務従事の有無（本人・配偶者）、配偶者の入眠時刻、配偶者の覚醒時刻、寝室共有の有無、共同生活年数、週当りの食事共有回数

結果を報告しており、夜型の個人が朝型もしくは中間型の個人に比べて抑うつ状態を呈する相対危険度はそれぞれ2.83倍、5.01倍であるとした。

これらの研究結果はうつ病への罹患もしくは抑うつ状態の出現と夜型指向性との関連を支持しているが、夜型指向性が直接的なリスク要因であるのか、もしくは睡眠時刻帯の遅れから生じる短時間睡眠などの二次的な睡眠問題が抑うつ症状の出現に関連しているのか明らかでない。実際に夜型指向性の強い個人では朝型もしくは中間型指向性を示す個人に比べて入眠・覚醒時刻が遅れる [41, 46] ことから、登校や出勤などの時間的拘束がある平日には睡眠時間が短縮し、睡眠負債により日中の眠気は増大する [23]。このような持続的な睡眠不足は抑うつ状態を惹起する危険性がある [78, 79]。

しかしながら、夜型指向性と抑うつ状態の関連に関する先行研究では、標本サイズが小さく、対象者の属性に偏りがあるものが多いほか、主たる交絡要因であるクロノタイプ間の睡眠状態の差異が十分に評価されていないものが含まれており、両者の関係性についての十分な証拠が得られていなかった。

そこで我々は、日本の一般成人1,170名を対象として、睡眠不足度（睡眠負債）、睡眠時間、睡眠の質、及び睡眠のタイミングなどのクロノタイプの変化に付随して生じる睡眠パラメータを調整した上で夜型指向性と抑うつ状態の出現との関係性を検証した [80]。

抑うつ状態の出現（CES-D得点16以上）はクロノタイプによって異なり、夜型指向性が強いほど抑うつ状態出現の割合が高く、強い夜型では約半数（46.9%）が抑うつ状態を示した（Fig. 2）。また、平均CES-D得点も、夜型指向性が強いほど高く、強い夜型ではカットオフ値に近い平均得点（15.85点、SD=0.81点）を示した。一方、睡眠については、Fig. 3に示す通り、夜型指向性が強まるにつれて、実際の入眠及び覚醒時刻は有意に後退した。しかし、いずれのクロノタイプにおいても実際の入眠時刻が希望入眠時刻とさほど大きな差が見られなかったのに対して、実際の覚醒時刻は出勤などの社

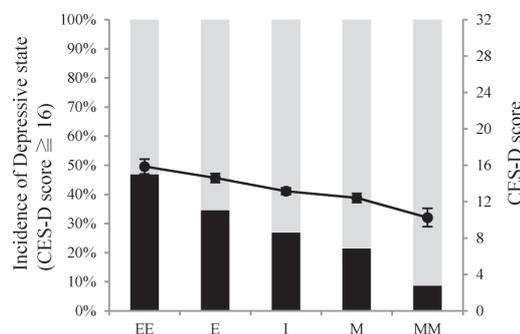


Fig. 2 一般成人1,170名のクロノタイプごとの抑うつ状態（CES-D得点 \geq 16）の割合と平均CES-D得点。夜型が強いほど抑うつ状態の存在が高く、強い夜型（EE）では約半数（46.9%）が抑うつ状態を示した。平均CES-D得点も夜型ほど高く、EE群では、カットオフ値の16点に近い得点を示した。（筆者らのデータ）[80]

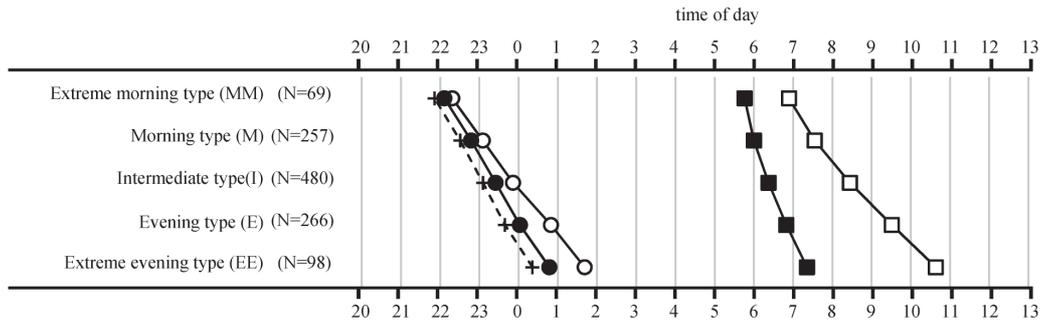


Fig. 3 一般成人1,170名のクロノタイプごとの平均的な睡眠パターン。希望入眠時刻(○)と希望覚醒時刻(□)は夜型が強いほど後退した。実際の入眠時刻(●)も同様に後退したが、実際の覚醒時刻(■)は社会的制約のため後退できず、結果的に睡眠時間が短縮する結果となった。(筆者らのデータ) [80]

会的制約により夜型指向性が強いクロノタイプほど希望覚醒時刻と大きく乖離して早い時間帯に収束した。その結果、希望睡眠時間はクロノタイプ間で有意な差が見られなかったにもかかわらず、実際の睡眠時間は夜型指向性が強いクロノタイプほど短縮し、強い朝型に比較して強い夜型では平均約1時間短くなっていた。また、夜型指向性が強いほど日中の眠気が強くなっていた。こうした睡眠パラメータの交絡を除外するため、抑うつ状態の存在を目的変数とするロジスティック解析を行った結果、クロノタイプ間で生じたこれらの睡眠パラメータの差異を調整しても、強い夜型であること(オッズ比=1.926)が抑うつ状態の存在と正の関連を有し、対照的に、強い朝型であること(OR=0.342)が抑うつ状態の存在と負の関連を有することが明瞭に示された。

夜型指向性と、抑うつ状態の発症脆弱性をリンクする生理機序は不明だが、クロノタイプ、生物時計の調節機能、及び気分調節との間の機能的関連を示唆する分子遺伝学的知見が蓄積されている [81-86]。前述の通り、クロノタイプと τ は強く関連している。 τ の決定には生物リズムの形成に関わる時計遺伝子群間の転写・翻訳制御のネットワークが強く関与している。時計遺伝子 $Per3$ [3] や $Clock$ [6, 8] のある種の多型は夜型指向性との関連が報告されている。双極性障害では、 $Bmal1$ 、 $Per3$ の特定のハプロタイプ [87]、 $Bmal1$ 、 $Timeless$ 遺伝子の多型 [88] に連鎖不均衡がみられること、 $Clock$ のT3111C多型を持つ患者で再発率が高いこと [89] が報告されている。また、Pirovanoら [90] は、健常被験者が持たない稀な $Clock$ の多型(G3117T, A3125G)を2名の大うつ病患者で特定している。時計遺伝子のmodulatorタンパクである

GSK3 β が気分調整薬リチウムのターゲット物質の一つと考えられている [91]。また、双極性障害の躁状態に似た行動を示す $Clock$ 変異型マウスが開発されている [92, 93]。これらの一連の知見は、クロノタイプ、生物時計の調節機構、気分調節との間に機能的関連が存在する可能性を強く示唆している。

一連の生理学的研究から、夜型指向性が睡眠と生物リズムとの間の位相関係を修飾することで気分調節に影響を及ぼしている可能性が示唆されている。前述のとおり、夜型指向性を有する個人では朝型指向性を有する個人に比較して深部体温やメラトニンリズム位相が後退しており [33, 37, 38]、その結果、睡眠相に対して生体リズムが相対的に後退する(内的脱同調) [35, 36, 40]。持続する内的脱同調は抑うつ状態を惹起する一因となる [94, 95]。日長時間が短くなる冬季に限定してうつ症状を呈する季節性感情障害(Seasonal Affective Disorder)の患者でも同様の内的脱同調がみられる [96]。

おわりに

遺伝的な基盤を持ち、生体リズム特性の表現型と考えられるクロノタイプは、生涯に亘って我々の睡眠や生活そのもののリズムを特徴づけるひとつの個性であり、またリスク因子となりうる。さらに外界の物理的・社会的環境との不調和は脱同調として様々な心身の問題を惹起する。夜型化・24時間化が進行する現代社会においては安定した睡眠覚醒サイクルを維持することがより困難であるが、大学の開始時刻を遅らせることが睡眠の改善だけでなく学業成績を向上させる [97] など、個体が持つ多様性を尊重することが実際的にも有益であるとの証左が得られていることから、今後の社会的基盤の整備に

において時間生物学的な視点の重要性がますます高まることを期待したい。

文献

- 1) Horne JA, Ostberg O: *Int J Chronobiol* 4:97-110 (1976).
- 2) Archer SN, Carpen JD, Gibson M, Lim GH, Johnston JD, Skene DJ, von Schantz M: *Sleep* 33:695-701 (2010).
- 3) Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, Smits M, Williams A, Arendt J, von Schantz M: *Sleep* 26:413-415 (2003).
- 4) Ellis J, von Schantz M, Jones KH, Archer SN: *Chronobiol Int* 26:464-473 (2009).
- 5) Hur YM: *J Sleep Res* 16:17-23 (2007).
- 6) Katzenberg D, Young T, Finn L, Lin L, King DP, Takahashi JS, Mignot E: *Sleep* 21:569-576 (1998).
- 7) Koskenvuo M, Hublin C, Partinen M, Heikkila K, Kaprio J: *J Sleep Res* 16:156-162 (2007).
- 8) Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Saitoh H, Mishima Y: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 133B:101-104 (2005).
- 9) Nadkarni NA, Weale ME, von Schantz M, Thomas MG: *J Biol Rhythms* 20:490-499 (2005).
- 10) Osland TM, Bjorvatn BR, Steen VM, Pallesen S: *Chronobiol Int* 28:764-770 (2011).
- 11) Pedrazzoli M, Louzada FM, Pereira DS, Benedito-Silva AA, Lopez AR, Martynhak BJ, Korczak AL, Koike Bdel V, Barbosa AA, D'Almeida V, Tufik S: *Chronobiol Int* 24:1-8 (2007).
- 12) Pereira DS, Tufik S, Louzada FM, Benedito-Silva AA, Lopez AR, Lemos NA, Korczak AL, D'Almeida V, Pedrazzoli M: *Sleep* 28:29-32 (2005).
- 13) Vink JM, Groot AS, Kerkhof GA, Boomsma DI: *Chronobiol Int* 18:809-822 (2001).
- 14) von Schantz M: *J Genet* 87:513-519 (2008).
- 15) Lazar AS, Slak A, Lo JC, Santhi N, von Schantz M, Archer SN, Groeger JA, Dijk DJ: *Chronobiol Int* 29:131-146 (2012).
- 16) Goel N, Van Dongen H, Dingemans DF. Circadian Rhythms in Sleepiness, Alertness, and Performance. In: Kryger M, Roth T, Dement C, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2011.
- 17) Adan A, Natale V: *Chronobiol Int* 19:709-720 (2002).
- 18) Randler C: *Pers Individ Dif* 43:1667-1675 (2007).
- 19) Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Merrow M: *Sleep Med Rev* 11:429-438 (2007).
- 20) Carrier J, Monk TH, Buysse DJ, Kupfer DJ: *J Sleep Res* 6:230-237 (1997).
- 21) Paine SJ, Gander PH, Travier N: *J Biol Rhythms* 21:68-76 (2006).
- 22) Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, Merrow M: *Curr Biol* 14:R1038-1039 (2004).
- 23) Taillard J, Philip P, Bioulac B: *J Sleep Res* 8:291-295 (1999).
- 24) Nag C, Pradhan RK: *Sleep Biol Rhythms* 10:94-99 (2012).
- 25) Roenneberg T, Kumar CJ, Merrow M: *Curr Biol* 17:R44-45 (2007).
- 26) Roenneberg T, Wirz-Justice A, Merrow M: *J Biol Rhythms* 18:80-90 (2003).
- 27) Klerman EB, Dijk DJ, Kronauer RE, Czeisler CA: *Am J Physiol* 270:R271-282 (1996).
- 28) Pittendrigh CS, Daan S: *JCOMPMPHYSIOLSERIA* 106:291-331 (1976).
- 29) Brown SA, Kunz D, Dumas A, Westermarck PO, Vanselow K, Tilmann-Wahnschaffe A, Herzel H, Kramer A: *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:1602-1607 (2008).
- 30) Duffy JF, Czeisler CA: *Neurosci Lett* 318:117-120 (2002).
- 31) Duffy JF, Rimmer DW, Czeisler CA: *Behav Neurosci* 115:895-899 (2001).
- 32) Wright KP, Jr., Gronfier C, Duffy JF, Czeisler CA: *J Biol Rhythms* 20:168-177 (2005).
- 33) Liu X, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Tagaya H, Suzuki H, Okawa M: *Neurosci Lett* 280:199-202 (2000).
- 34) Taillard J, Philip P, Claustrat B, Capelli A, Coste O, Chaumet G, Sagaspe P: *Chronobiol Int* 28:520-527 (2011).
- 35) Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, Paquet J, Dumont M: *J Biol Rhythms* 19:248-257 (2004).
- 36) Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, Czeisler CA: *J*

- Investig Med 47:141-150 (1999).
- 37) Bailey SL, Heitkemper MM: *Chronobiol Int* 18:249-261 (2001).
 - 38) Kerkhof GA, Van Dongen HP: *Neurosci Lett* 218:153-156 (1996).
 - 39) Taillard J, Philip P, Coste O, Sagaspe P, Bioulac B: *J Sleep Res* 12:275-282 (2003).
 - 40) Baehr EK, Revelle W, Eastman CI: *J Sleep Res* 9:117-127 (2000).
 - 41) Park YM, Matsumoto K, Seo YJ, Shinkoda H, Park KP: *Percept Mot Skills* 85:143-154 (1997).
 - 42) ICSD-2. The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: Diagnostic and Coding Manual. In: *Medicine AAoS*, editor. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
 - 43) Hida A, Kitamura S, Mishima K: *J Physiol Anthropol* 31:7 (2012).
 - 44) Okawa M, Uchiyama M: *Sleep Med Rev* 11:485-496 (2007).
 - 45) Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV, Zhdanova IV: *Sleep* 30:1484-1501 (2007).
 - 46) Ishihara K, Miyasita A, Inugami M, Fukuda K, Miyata Y: *Sleep* 10:330-342 (1987).
 - 47) Monk TH, Buysse DJ, Potts JM, DeGrazia JM, Kupfer DJ: *Chronobiol Int* 21:435-443 (2004).
 - 48) Soehner AM, Kennedy KS, Monk TH: *Chronobiol Int* 28:802-809 (2011).
 - 49) Crowley SJ, Carskadon MA: *Chronobiol Int* 27:1469-1492 (2010).
 - 50) Taylor A, WRIGHT HR, LACK LC: *Sleep Biol Rhythms* 6:172-179 (2008).
 - 51) Yang CM, Spielman AJ, D'Ambrosio P, Serizawa S, Nunes J, Birnbaum J: *Sleep* 24:272-281 (2001).
 - 52) Roepke SE, Duffy JF: *Nat Sci Sleep* 2010:213-220 (2010).
 - 53) Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T: *Chronobiol Int* 23:497-509(2006).
 - 54) Morris M, Lack L, Dawson D: *Sleep* 13:1-14 (1990).
 - 55) Wright H, Lack L, Bootzin R: *Sleep and Biological Rhythms* 4:78-80 (2006).
 - 56) Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Lahti T, Partonen T: *Chronobiol Int* 29:311-317 (2012).
 - 57) Daan S, Beersma DG, Borbely AA: *Am J Physiol* 246:R161-183 (1984).
 - 58) Hida A, Kitamura S, Enomoto M, Nozaki K, Moriguchi Y, Echizenya M, Kusanagi H, Mishima K: *Chronobiol Int* 29:220-226 (2012).
 - 59) Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA: *Arch Gen Psychiatry* 59:115-123 (2002).
 - 60) Kawakami N, Takeshima T, Ono Y, Uda H, Hata Y, Nakane Y, Nakane H, Iwata N, Furukawa TA, Kikkawa T: *Psychiatry Clin Neurosci* 59:441-452 (2005).
 - 61) Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, R DEG, Demyttenaere K, Gasquet I, G DEG, Gluzman S, Gureje O, Haro JM, Kawakami N, Karam A, Levinson D, Medina Mora ME, Oakley Browne MA, Posada-Villa J, Stein DJ, Adley Tsang CH, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Berglund P, Gruber MJ, Petukhova M, Chatterji S, Ustun TB: *World Psychiatry* 6:168-176 (2007).
 - 62) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: *Lancet* 367:1747-1757 (2006).
 - 63) Fava M, Kessler RC: *Neuron* 28:335-341 (2000).
 - 64) Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM: *Neuron* 34:13-25 (2002).
 - 65) Krishnan V, Nestler EJ: *Nature* 455:894-902 (2008).
 - 66) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R: *Science* 301:386-389 (2003).
 - 67) Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR: *JAMA* 301:2462-2471 (2009).
 - 68) Young E, Korszun A: *Mol Psychiatry* (2009).
 - 69) Alexopoulos GS, Schultz SK, Lebowitz BD: *Biol Psychiatry* 58:283-289 (2005).
 - 70) Drennan MD, Klauber MR, Kripke DF, Goyette LM: *J Affect Disord* 23:93-98 (1991).
 - 71) Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, Dayal M, Thase ME, Kupfer DJ, Monk TH, Devlin B, Nimgaonkar VL: *Chronobiol Int* 22:571-584 (2005).
 - 72) Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY,

- Kim YS: *Bipolar Disord* 10:271-275 (2008).
- 73) Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, Turkin S, Kupfer DJ, Brent D, Monk TH, Nimgainkar VL: *Psychiatry Res* 166:201-209 (2009).
- 74) Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, Ontiveros-Urbe MP, Natale V, De Ronchi D, Serretti A: *J Affect Disord* 119:100-106 (2009).
- 75) Chelminski I, Ferraro FR, Petros TV, Plaud JJ: *J Affect Disord* 52:19-29 (1999).
- 76) Hirata FC, Lima MC, de Bruin VM, Nobrega PR, Wenceslau GP, de Bruin PF: *Chronobiol Int* 24:939-946 (2007).
- 77) Hidalgo MP, Caumo W, Posser M, Coccaro SB, Camozzato AL, Chaves ML: *Psychiatry Clin Neurosci* 63:283-290 (2009).
- 78) Novati A, Roman V, Cetin T, Hagewoud R, den Boer JA, Luiten PG, Meerlo P: *Sleep* 31:1579-1585 (2008).
- 79) Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D: *Sleep Med Rev* 12:197-210 (2008).
- 80) Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K: *Chronobiol Int* 27:1797-1812 (2010) .
- 81) Artioli P, Lorenzi C, Pirovano A, Serretti A, Benedetti F, Catalano M, Smeraldi E: *Eur Neuropsychopharmacol* 17:587-594 (2007) .
- 82) Lamont EW, Legault-Coutu D, Cermakian N, Boivin DB: *Dialogues Clin Neurosci* 9:333-342 (2007) .
- 83) McClung CA: *Pharmacol Ther* 114:222-232 (2007) .
- 84) Barnard AR, Nolan PM: *PLoS Genet* 4:e1000040 (2008) .
- 85) Kripke DF, Nievergelt CM, Joo E, Shekhtman T, Kelsoe JR: *J Circadian Rhythms* 7:2 (2009).
- 86) Mendlewicz J: *CNS Drugs* 23 Suppl 2:15-26 (2009).
- 87) Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA, Sadovnick AD, McElroy SL, Keck PE, Jr., Schork NJ, Kelsoe JR: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B:234-241 (2006).
- 88) Mansour HA, Wood J, Logue T, Chowdari KV, Dayal M, Kupfer DJ, Monk TH, Devlin B, Nimgaonkar VL: *Genes Brain Behav* 5:150-157 (2006).
- 89) Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, Smeraldi E: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 123B:23-26 (2003).
- 90) Pirovano A, Lorenzi C, Serretti A, Ploia C, Landoni S, Catalano M, Smeraldi E: *Genet Med* 7:455-457 (2005).
- 91) Gould TD, Manji HK: *Neuropsychopharmacology* 30:1223-1237 (2005).
- 92) McClung CA, Sidiropoulou K, Vitaterna M, Takahashi JS, White FJ, Cooper DC, Nestler EJ: *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:9377-9381 (2005).
- 93) Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, Chakravarty S, Peevey J, Oehrlein N, Birnbaum S, Vitaterna MH, Orsulak P, Takahashi JS, Nestler EJ, Carlezon WA, Jr., McClung CA: *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:6406-6411 (2007).
- 94) Germain A, Kupfer DJ: *Hum Psychopharmacol* 23:571-585 (2008).
- 95) 内山真：時間生物学 15:26-32 (2009).
- 96) Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM: *Science* 235:352-354 (1987).
- 97) Onyper SV, Thacher PV, Gilbert JW, Gradess SG: *Chronobiol Int* 29:318-335 (2012).