

## 時間生物学の診断、治療、予防への応用

大川匡子\*

滋賀医科大学 精神医学講座

ヒトの生体リズムは生物時計によって駆動されており、本来約25時間の周期で刻まれているが、さまざまな同調因子により24時間を周期とする概日リズムにリセットされる。この生体リズムが何らかの原因で機能不全を引き起こし、さまざまな生体リズムに関連した疾患が生じるが、近代文明の功罪として24時間社会・夜型化をもたらしたことで、さらに増加の一途をたどっている。最近、概日リズムに関する研究は遺伝子レベルでの解明も進み、目覚しい進歩を遂げている。また、治療法として、薬物を用いずに睡眠-覚醒リズムの位相を操作する時間療法、高照度光療法などの時間生物学的治療法の研究も進んでいる。自分の生物時計に逆らった生活を余儀なくされる現代社会においては、時間生物学の力を借りて、さらなる病態解明、診断・治療法の開発が急務の課題と言える。

### はじめに

ヒトの生体リズムは生物時計によって駆動され、本来25時間の周期で刻まれる。しかし、外部環境は地球の自転により1日24時間のリズムで変化しており、生物時計は25時間の周期を外界の24時間の環境変化に同調させる機能を持つ。食事や運動、仕事、学校などさまざまな刺激(同調因子)により毎日このズレを修正しているが、最も強い同調因子は光である。朝に光を浴びることで25時間周期の内因性リズムをリセットし、1日の生活に適応しているのである。この約24時間を1周期とするリズムを概日リズム(Circadian rhythm)という。

この概日リズムについての研究は、ここ半世紀の間に生理学的な研究に始まり、組織学的な研究、分子生物学的な研究とアプローチ法に広がりを見せている。特に、最近の分子生物学的研究の発展には目覚しいものがあり、遺伝子レベルでの解明も進んでいる。生体リズムの障害に関する研究では、臨床医学に新しく時間的要因をもちこんだという意味で、近代の医学に新しい側面を与えた。研究の進展によって、時間生物学が病気の原因解明とその治療に重要な役割を果たす時期が到来したといえるのである。

う。本稿では、疾患と生体リズムの関連から、時間生物学の応用を考察してみたい。

### 1. 生体リズムの障害に関連した疾患

生体リズム障害に関連した疾患は、睡眠-覚醒リズムの障害が一次的にみられるもの、疾患に付随して生体リズムの障害が二次的にみられるもの、さまざまな精神、身体症状が周期的に発症する周期性疾患などがあげられる。

#### 1-1. 一次性睡眠-覚醒リズムの障害<sup>29)</sup>

ヒトを含む哺乳類の体内時計は視床下部の視交叉上核にある。体内時計は睡眠前半の主観的夜の早い時間帯に数千ルクス以上の強い光を浴びると遅れ(位相後退反応)、睡眠後半の主観的な朝の時間帯に強い光を浴びると進む(位相前進反応)。朝覚醒したときに十分な光を浴びることでヒトは25時間の時計を24時間にリセットするのである。メラトニンは生物時計の指令により、光量の減少する夜間20時から朝6時ごろまでに松果体より分泌されるが、昼間、光を浴びている時間帯には抑制される(光抑制反応)。睡眠はこのような生体時計による睡眠のみならず、

\*okawa@belle.shiga-med.ac.jp (〒520-2192 大津市瀬田月輪町)

むしろ睡眠に先立つ覚醒の持続時間（睡眠負債）の影響も大きく、生体リズムの指標としてはメラトニンや体温リズムが用いられることが多い。

昼間の明環境および夜間の暗環境が正常な睡眠・覚醒リズムを保つ上で必須の条件であるが、現代の24時間社会では夜に活動して昼間に眠るなど自然の昼夜環境とは異なった明暗サイクルで生活している機会も増加してきた。このような生活環境が生物時計の機能不全を引き起こし、正常な睡眠がとれない人々が多くみられるようになった。この結果、生じるのが一次性睡眠-覚醒リズム障害、すなわち、睡眠障害国際分類（The International Classification of Sleep Disorders; ICSD）の中で「概日リズム睡眠障害」と分類されているものである。

概日リズム睡眠障害（図1）には夜勤や時差の大きい地域への飛行などによる外因性の急性症候群（交代勤務型と時差症候群）と、生物時計あるいはその同調機構の障害によって睡眠スケジュールを望ましい時間帯に合わせることが困難な内因性の慢性症候群（睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠・覚醒症候群、不規則睡眠覚醒症候群）がある。

国内の睡眠専門外来の調査から、難治性の睡眠障害のうち約半数は内因性の概日リズム睡眠障害であることがわかってきた。この疾患は適切な診断・治療が行われないと、さまざまな身体疾患の原因になるほか、精神的には神経症、うつ病を併発する場合が多い。さらに学業や就労に大きな支障を来すことがあるため社会的に大きな問題となっている。このような障害をもつ人は一般人口の0.1~3%にも上ることが報告されており<sup>18)</sup>、今後ますます増加する傾向にある。その病態解明、診断・治療法の開発が急務の課題である。

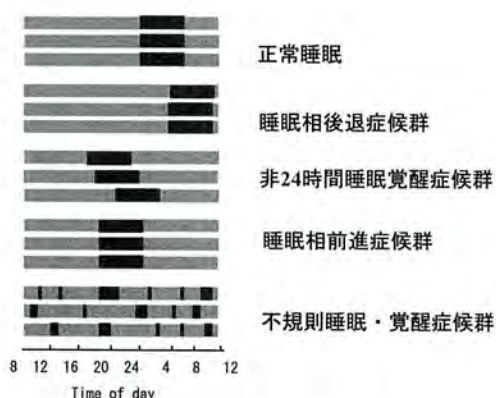


図1 概日リズム睡眠障害

### 1-1-1. 睡眠相前進症候群（Advanced sleep phase syndrome: ASPS）

睡眠時間帯が通常より極端に早まり修正できない。患者は、夕方から強い眠気があるため20時前には就床を余儀なくされ、深夜に目覚める。通常の時刻まで起きていようと努力しても、夕方からの眠気のために起きていられない。高齢者に多くみられる。

高齢者に多いことから、背景に加齢に伴う概日リズム機構の変化が大きな原因になっていると考えられている。歳をとると次第に早寝早起きになることは経験的によく知られた事実だが、ASPSはこの極端な例といえよう。加齢とASPSの関連について調べた研究から、生物時計の機能変調による概日リズム周期の短縮や概日リズム位相の前進が関与していることが推定される<sup>1-6, 22, 28, 46)</sup>。このような周期が短縮している患者では、隔離実験室で何の拘束もなく、時計も持たずに気ままに生活させると、入眠する時刻が毎日早くなり、深部体温やホルモンのリズムを調べると、24時間より短い周期を示す。

さらに、1999年、米国でASPSの家系が3家系報告された。この家系では、睡眠覚醒リズムが4時間前進しているほか、メラトニンリズムも4時間前進していることが確認された。また、この家系に属する患者の1人に協力を得て、隔離室を使って概日リズムを調べたところ、23.3時間と、健常人（同様の年齢・性別）の平均24.2時間に比べて明らかに短縮しており、これが朝早く目覚め、夕方早く眠くなることの原因と考えられる<sup>15)</sup>。（図2）この家系では

家族性睡眠相前進症候群患者の睡眠と体温（隔離実験室）

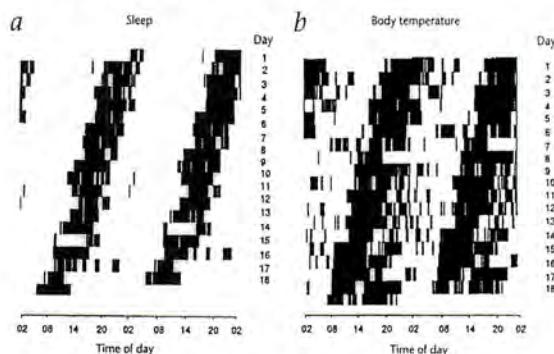


図2 隔離恒常環境における睡眠相前進症候群の症例（69歳女性）。

睡眠と体温の18日間の記録—ダブルプロット法。a：睡眠（黒い部分）が1日につき1時間ずつ早い時刻に出現している。b：低体温期（平均体温以下；黒い部分）が毎日少しずつ前進している。18日間の睡眠、体温リズムはともに23.3時間の周期であることが検証された。（ $\chi^2$ 法検定）（文献9，13より）



0時に就寝し8時に起床する20～25歳の学生

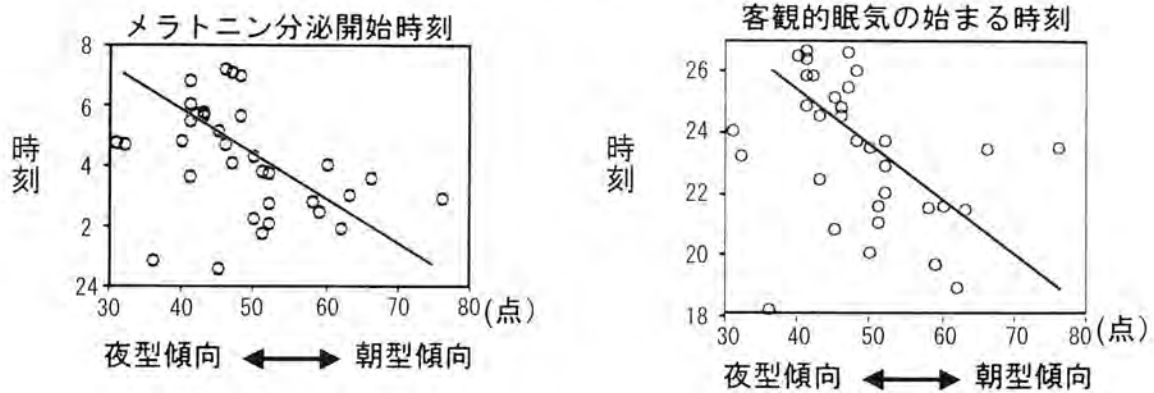


図3 朝型人間と夜型人間の生体リズム

普通の生活をしている人たち（0時に就寝し、8時に起床する20～25歳の学生9名）の朝型、夜型の質問紙による点数をメラトニンの分泌開始時刻と比較してみると、社会生活上では同じ時間帯に睡眠をとっているにもかかわらず、朝型傾向のある人はメラトニンの分泌開始時刻と客観的眠気の始まる時刻が早いことがわかる。これは朝型傾向の人は眠気が始まって無理をして起きていることを示している。（文献9，13より）

朝型の生活傾向を示す人が多いようだが、職種によっては夜にも仕事をする人もおり、この場合には本来の生物リズムを生活に合わせることになる。日本でも佐藤らによりASPSの家系が報告されている<sup>11)</sup>。

朝型—夜型という言葉は、私たちの日常生活の中で身近に使われている。その背景に何らかの生体リズムに違いがあるのではないかということは多くの研究結果から予測されてきた。最近の時間生物学的研究では、朝型の人には生物時計の眠りの時刻が早くに設定されているが、現代社会ではやや無理をして遅い生活スケジュールに合わせている可能性があるとの報告がある<sup>14)</sup> (図3)。これらの検討から、朝型—夜型の違いは、メラトニンリズムやこれに関連した睡眠傾向のリズムに表現される生物学的な体質、あるいは素因の違いに基づくものと考えられる。ASPSの家系の発見はその根拠として重要なものである。

1-1-2. 睡眠相後退症候群 (Delayed sleep phase syndrome: DSPS)

長い休暇で夜更かしをして遅くまで寝ている習慣がつくと、仕事を再開するとき朝なかなか目が覚めずつらく感じる。これを我慢すると、通常は2～3日のうちに早くに寝つけるようになり、必要とされる時刻に起きられるようになるが、DSPSにはそれができない。概日リズム睡眠障害の代表的な一群で、

患者は1) 日中の行動や心理状態とかかわりなく朝方まで入眠できない、2) いったん入眠すると比較的安定した睡眠が得られ、遅い時刻まで起きられないが目覚めた際に不快感はない、3) 長期間にわたり睡眠改善の努力をしてもうまくいかない、の3つの特徴がある。努力して無理に起床しても、午前中の間はほんやりとした状態が続き、1～2日で元の夜更かし、朝寝坊の生活に戻ってしまう。睡眠時間帯の遅れのために定刻に出勤・登校出来ず、生活上の障害が出現する。

思春期から青年期に発症することが多く、夏休みなどの長い休暇中の昼夜逆転生活、受験勉強などが発症の誘因となる。臨床的にみて、最低体温出現時刻<sup>36,45)</sup>やメラトニン分泌リズムが健常者に比べて遅れていることがわかってきた<sup>39)</sup>。さらにこの背景には、睡眠や概日リズムに関連したなんらかの遺伝的素因があることが最近わかってきている。

1-1-3. 非24時間睡眠覚醒症候群 (Non-24-hour sleep-wake syndrome: Non-24)

睡眠時間帯が毎日およそ1時間ずつ遅れていくことが基本的な症状である。全盲の患者で初めて報告された<sup>10,24,47)</sup>が、その後正常視力の者でも起こることが相次いで報告されている。いずれの場合にも、光による生物時計の同調が正常に機能しないため、起床時の概日リズムのリセットが行えずに入眠時刻が遅れるようになる。この患者のなかには、生物時計

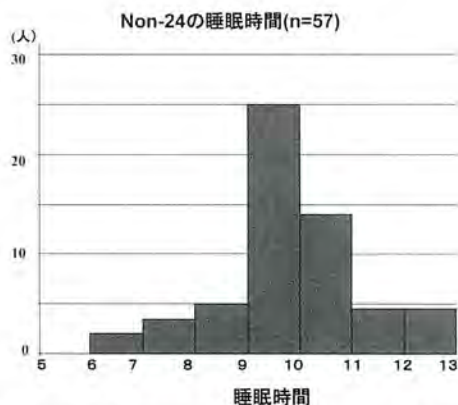


図4 非24時間睡眠覚醒症候群 (Non-24) の睡眠時間 1991年～2001年にかけて国立精神・神経センター国台病院睡眠外来で診察したNon-24の患者57名 (男性41名、女性16名) について睡眠時間を調べたところ、そのうち44%が9～10時間に集中し、また平均すると9.3±1.3時間であった。これに対し2000年に行われたNHKの調査によると健常者の平均睡眠時間は7.3時間で、Non-24患者の睡眠時間は健常者に比べかなり長いことがわかる。(文献19より)

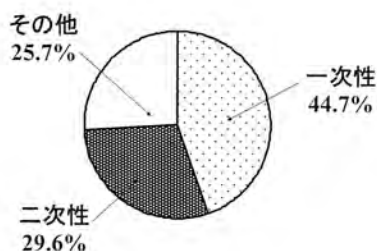


図6 リズム障害患者の内訳 国立精神・神経センター武蔵病院の睡眠リズム障害専門外来に問い合わせのあった受診希望者に対しアンケートを送付したところ、152名から回答があった。睡眠の状況を詳しく調べるために睡眠日誌も4週間にわたって記入してもらった。152名の内訳は男性94名、女性58名、年齢は14～80歳に分布し、20歳未満が35名、20歳代49名、30歳代38名、40歳代11名、50歳代6名、60歳代15名、70歳以上20名と、30歳未満の者が過半数を占める結果となった。睡眠日誌の解析結果などから、リズム障害の有無を検討したところ、113名がリズム障害タイプの睡眠障害と判定された。さらにこのリズム障害について、ICSDの概日リズム睡眠障害の診断基準を満たしたものを一次性リズム障害とし、精神疾患に伴って二次的に生じたと考えられるものを二次性リズム障害と分類した。その結果、一次性リズム障害患者は68名、二次性リズム障害患者は45名であった。(文献21より)

機能に関連した遺伝子に変異をもつ者がある<sup>9)</sup>。

患者は周期的な昼夜逆転を訴えて来院する。本症候群を呈する患者では、睡眠時間帯が定まらないために、深刻な社会的不適応をきたす。患者自身が一定の時刻に就寝し覚醒しようと努力する場合、周期的に不眠や覚醒困難として自覚される。昼間に睡眠

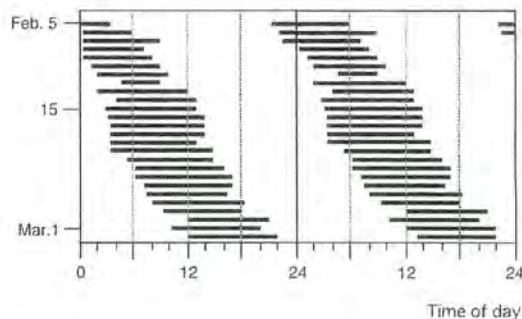


図5 非24時間睡眠・覚醒症候群 26歳女性 睡眠日誌 (治療前)

16歳の頃適応障害のため高校を退学、その後2時入眠、11時覚醒という睡眠パターンを繰り返す。17歳で夜間高校へ入学したが、学校生活に合わせる事が困難なため定期的な出席はできなかった。19歳で朝方まで入眠できなくなったため覚醒時刻も午後の遅くになり、ほとんど1日家にこもるようになった。数ヵ月後、入眠時刻が毎日少しずつ遅れ始めた。21歳の頃、クリニックを訪れベンゾジアゼピン薬を処方してもらったが効果はなかった。

紹介により当クリニックを受診、脳波、MRI、血球数の測定、生化学・甲状腺機能テストを行ったがどこにも異常はみられなかった。睡眠日誌をつけてもらったところ、図5のような睡眠・覚醒リズムを示した。黒い横棒が睡眠を表す。彼女のリズムはフリー・ランサイクル24.8時間を示している。ICSDによると非24時間睡眠・覚醒症候群に分類される。彼女の家系には概日リズム睡眠障害者や精神病患者は見当たらず、彼女自身も精神疾患の病歴はない。(文献19より)

時間帯が出現する時期に日中無理に覚醒していても、眠気や注意力低下、集中持続の困難、易疲労感、倦怠感等が出現する。これらの症状のため、慢性疲労症候群と診断されることもある<sup>43)</sup>。こうした疲労症状は、患者の概日リズムに任せて毎日睡眠時間帯が遅れていくような生活をした場合は消失する。

DSPSやNon-24の患者の睡眠の特徴として、健常者と比較して長い睡眠時間があげられる。平均睡眠時間はDSPSで8～9時間、Non-24では9.3時間であった(図4)<sup>13,31)</sup>。このような長い睡眠時間は発症前にはみられず、また、治療によりリズム障害が改善した時点で短縮する傾向がみられる。通常の世界生活における1日の睡眠・覚醒周期はDSPSでは24時間、Non-24では24.9時間であった(図5)<sup>13,31)</sup>。

梶村らの調査では、概日リズム睡眠障害の患者は他の疾患を伴っている場合も多く、最近の調査では全体の30%程度にうつ病、人格障害などの精神疾患がみられた(図6)<sup>16)</sup>。この調査では概日リズム睡眠障害がそれぞれの精神疾患の病態とどのように関連するかは明らかにされていないが、おそらく患者の生活習慣や生活環境による二次的要因による場合が



多いと考えられる。このような研究から、精神疾患患者の睡眠障害の治療に時間生物学的治療の応用が考えられる。

## 1-2. 生体リズムの異常を伴う疾患

意識障害や失脳状態(周期性の障害により、高度の脳の器質的障害が生じた結果、植物状態に陥っている患者)では、睡眠-覚醒リズムの障害のみならず、体温や内分泌リズムなどの多くのリズム異常を伴うことが報告されている<sup>25, 23, 33, 30)</sup>。このような患者には重篤な脳の障害がみられるため、障害部位とヒトの生体リズムの中枢生物時計との関連が調べられている。

ICU患者にもさまざまな要因による睡眠障害がみられ、重篤な場合には不規則な睡眠-覚醒リズムを示す<sup>30)</sup>。これはICU環境における昼夜の光条件や高度騒音が持続することなど、同調因子の不備による要因が大きいと考えられる。認知症の高齢者、特に重篤な認知症を呈する脳血管性認知症患者やAlzheimer型老年認知症患者のなかには、行動異常とともに夜間の不眠、昼夜逆転した生活リズムなど不規則な睡眠-覚醒リズムを示す者が多い<sup>31)</sup>。これらの疾患では、生活スタイルや生活環境が不備なために明暗による同調因子が十分に取入れられないことが、大きな発症要因となっている場合がある。

また、統合失調症患者には、精神症状が悪化している時期に高度の不眠がみられる。自閉症児のなかにも、不規則な睡眠-覚醒リズムを呈する子どもや、非24時間睡眠-覚醒リズムを示す子どもがいる<sup>32)</sup>。不登校児のなかには、朝なかなか起きられないため、登校できなくなる睡眠相後退型を呈する症例もみられる。これらの疾患の場合にも同調因子の不備による場合がある。

### 1-2-1. 高齢者にみられる睡眠障害<sup>30)</sup>

加齢とともに睡眠障害が増加し、最も多くみられるのが生体リズムの前進による早朝覚醒、入眠時刻の前進などである。このような前進の要因としては生物時計の周期が短縮し、24時間近くになるためとする説もある。さらに夜間の睡眠が分断され、中途覚醒が多く、このため日中にも居眠りがみられるなど昼夜のメリハリが少なくなっていく傾向を睡眠-覚醒リズムの振幅の低下とみなすこともできる。同様にメラトニンや体温リズムについても振幅の低下がみられる。このような生物時計の振幅、周期、位相の変化は加齢による生物時計の変化と考えられる。

このことについて高齢認知症患者ではさらに睡眠障害が増強し、これに異常行動や失見当、不穏、興奮、せん妄などが加わり、臨床上の大きな問題となる。このような加齢による睡眠障害に対し、リズム障害を調整する方法として時間生物学的治療法が開発されてきた。高齢不眠者にメラトニン0.5~6 mgを投与し、不眠が改善された、との報告がみられる<sup>1-6, 30)</sup>。さらにMishimaらは高齢不眠症患者に日中に高照度光を浴びさせることで夜間のメラトニン分泌量が増加するとともに、睡眠も改善したという画期的な研究を発表した<sup>26-27)</sup>。この研究から多くの高齢者の不眠は昼夜の環境条件の不備に起因していると考えられる。高齢者の不眠については環境、運動、食事、社会的活動など日常生活習慣を整えることを中心とした時間生物学的治療が重要であることが示唆される。

### 1-3. 症状に周期性変動がみられる疾患

内因性うつ病のなかには、生物時計の障害をその第一要因と考えるべき報告も多くみられ<sup>20, 10, 17, 36)</sup>、内因性うつ病では睡眠-覚醒リズムをはじめとして、体温や内分泌リズムの異常がみられるために、抑うつ症状が発症しているとする説が提唱された<sup>12, 20, 17, 18)</sup>。多くの疾患の症状には日周リズムが存在する。たとえば、菌痛や関節炎の疼痛は夜明けに多く、片頭痛、喘息は夜明けから午前中に多い。夕方に消化性潰瘍の穿孔がおこり、アトピー性皮膚炎の痛みが増す。高血圧症は午後から夜間に症状が悪化する。このような疾患は、生体機能が生理的な上昇を示す時期にさらに疾患による上昇が加わり、正常域を越してしまい発症すると考えられる。

## 2. 時間生物学の応用

広い意味で、時間生物学的理論に基づく治療法を時間生物学的治療法という(表1)。第一に生体の薬物に対する感受性理論に基づくもので、薬物の投与時刻によってその効果、副作用、毒性などが変化することを考慮した時間薬理学治療法がある。

第二に薬物を用いずに、睡眠-覚醒リズムの位相を操作することにより、生体リズムの障害を治療する方法で、狭義の場合、これのみを時間治療法と呼ぶこともある。睡眠相後退症候群患者に対し、毎日数時間ずつ睡眠の位相を後退させる時間療法は、この代表的なものである。位相前進療法はうつ病患者に対して行われたものであり、うつ病患者のレム睡眠や体温リズムが健常人に比べ前方に変位している

表1 時間治療学

A) 時間薬理学に基づいた薬物投与
B) 時間療法によるリズム障害治療
位相後退/前進療法
断眠療法
高照度光療法
C) 生体リズムに影響を及ぼす薬物によるリズム障害治療
周期を変化させる…リチウム、アンフェタミン、カルバマゼピン、ハロペリドール
位相を変化させる…カルバコール、メラトニン、ベンゾジアゼピン、イミプラミン
同調因子への再同調促進…ビタミンB <sub>12</sub>

という仮説に基づいて、入眠時刻を早めて脱同調を補正することを目的とした治療法である<sup>48)</sup>。高照度光療法は1日のある一定の時刻に2,500ルクス以上の高照度光を浴びせることにより睡眠-覚醒リズムを矯正したり、気分を改善させることを目的とした治療法である。

第三に、薬物を用いてリズム障害を治療しようとする方法である。これらの薬物のなかには生体リズムの同調機構に働き、外界の同調因子への再同調を促す作用をもつ薬物生体リズムの周期や位相を変化させる薬物が知られている。リチウムやイミプラミンなどは、躁うつ病の治療に用いられるが、患者の時計機構に作用した結果なのかどうかは明らかでない。メラトニンは、近年かなり多く使われるようになった松果体ホルモンであるが、この薬効や副作用、投与方法については一定の見解は出ていない。

### 2-1. 概日リズムに対する光照射の影響と高照度光療法

健常人で夕方から夜の前半に高照度光照射を行うと概日リズムの位相は後退し、朝に高照度光照射を行うと概日リズムの位相は前進する。このことから、ヒトの生体リズムや睡眠に関して夜間照明の条件が果たす役割は大きい。日本において生活の夜型化が指摘されており、都市生活においてコンビニエンスストアなどで夜遅くに高照度の人工照明を受ける機会が多い。最近、筆者らは夜に高照度光を浴びせると夜間睡眠が大きく後退することを報告した<sup>21)</sup>。このことは睡眠相後退型の患者が夜遅くまで起きてると睡眠がますます遅れることを示している。今までDSPPSやNon-24の患者では光感受性が低いために24時間周期に同調することが困難であると考えられ

ていたが、Aoki<sup>21)</sup>らの実験により、これらの患者に対し夜間のメラトニンピーク時に光照射を行い、その抑制率を調べてみると健常人よりも光感受性が有意に高いことがわかった。また、これらのことから概日リズム睡眠障害では夜間の高照度光が発症に関連し、また日常生活で改善しにくい状況にあると考えられる。

また、高照度光療法は概日リズム睡眠障害だけでなく、冬季うつ病や非季節性うつ病、老年認知症患者、月経関連睡眠障害などにも有効であると認められている。特に冬季うつ病に対し、高照度光療法が有効であることは広く知られている<sup>35,36)</sup>。冬季うつ病の発症機序については不明な点が多いが、うつ期に過眠・過食症状がみられるのが特徴である。冬季うつ病の過眠については夜間の睡眠構築が不良で熟睡感はなく、また昼間の睡眠も浅い状態が続いているなど1日を通して質の悪い睡眠をとっているといえる。このような睡眠障害に対し、朝あるいは日中、夕方に高照度光を照射することにより、気分とともに過眠症状を改善させ、夜間に十分な睡眠と日中の覚醒度を保つことが可能になる。

このような高照度光による抑うつ症状と睡眠の改善は季節性うつ病のみならず、非季節性うつ病に対しても効果があることが知られている<sup>11,19)</sup>。光の抗うつ作用についてはまだまだ不明な点が多いが、一つには眼から入る光信号が松果体に入り、頸部交感神経節を刺激して交感神経系を優位に保つことにより、体温、脈拍、血圧を上昇させ、覚醒レベルを上げ、これらを介して気分の改善につながることも考えられる。したがって、季節性うつ病のみならずうつ病についても高照度光療法を適応することは合理的である<sup>17,49)</sup>が、効果の検証には今後の研究が必要であ

る。

## 2-2. 概日リズムの分子生物学的解析

近年、生物時計の分野での分子生物学的研究の発展はめざましく、リズム障害について遺伝子解析が行われている。ヒトのメラトニン受容体のうちでメラトニン *1a* (*hMel<sub>1a</sub>*) は視交叉上核に多く含まれ、メラトニン *1b* (*hMel<sub>1b</sub>*) は網膜に多くみられ、この2つが同定されている。Non-24患者にはA157Vという*hMel<sub>1a</sub>*遺伝子多型が有意に多く存在する<sup>7)</sup>。また時計遺伝子の発見により、時間生物学が目覚しい発展を遂げている。視交叉上核ではいくつかの遺伝子が互いにフィードバックしながら24時間の周期で発現している。高照度光はその発現に重要な役割を果たし、遺伝子発現の促進・抑制を制御していることがわかってきた。これらの時計遺伝子の主たるものは*period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*)、*Clock*、*Cry 1/2*、*BMAL1*、*casein kinase I epsilon* (*CK1ε*) などである。これらの遺伝子についての臨床研究でEbisawaらは*hPer* 遺伝子変異の1つがDSPSと有意な相関を示すことを報告した<sup>8)</sup>。さらにIwaseらは*hclock*遺伝子の2つの多型がDSPSとNon-24で有意に少ないことを報告した<sup>10)</sup>。

DSPSとNon-24ではメラトニン1A受容体、*period 3* 遺伝子の変異がみられた。また、家族性睡眠相前進症候群では*Per2* 遺伝子に変異があることが報告されている。

## おわりに

現代は24時間体制で働く人々により支えられて、私たちは豊かで便利な生活を享受している。また、情報化社会を迎え、衛星通信により世界各国のニュースが瞬時に家庭のテレビに映し出され、世界中の主要市場の情報は昼夜を分かたず供給されている。この背景には夜勤で働く人々や時差のある地域に移動して速やかに業務を行なっている人々がいる。このように現代人は自分の生物時計に逆らった生活を余儀なくされている場合が多い。

分子生物学の研究により、生物時計と概日リズム睡眠障害との関連が明らかになってきた。また、健常者における夜型・朝型特性も遺伝子変異に基づく体質と関係していることもわかった。さらなる病態解明、診断・治療法の開発に時間生物学が大きな役割を果たしていくであろうことは言うまでもない。

## 引用文献

- 1) Andrade C, Srihari BS, Reddy KP, Chandramma L: J Clin Psychiatry 62, 41-45 (2001)
- 2) Aoki H, Ozeki Y, Yamada N: Chronobiol Int 18, 263-271 (2001)
- 3) Cardinal DP, Gvozdenovich E, Kaplan MR, et al: Neuroendocrinol Lett 23, 55-60 (2002)
- 4) Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al: Science 284, 2177-2181 (1999)
- 5) Czeisler CA, Dumont M, Duffy JF, et al: Lancet 340, 933-936 (1992)
- 6) Duffy JF, Dijk DJ, Klerman EB, et al: Am J Physiol 275, R1478-R1487 (1998)
- 7) Ebisawa T, Kajimura N, Uchiyama M, et al: Biochem Biophys Res Commun 262, 832-837 (1999)
- 8) Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, et al: EMBO Res 2, 342-346 (2001)
- 9) Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, et al: Neurosci Lett 280, 29-32 (2000)
- 10) Folkard S, Arendt J, Aldhous M, et al: Neurosci Lett 113, 193-198 (1990)
- 11) Goel N, Terman JS, Macchi MM, et al: Chronobiol Int 20, 1207-1209 (2003)
- 12) Halberg F, Vestergaard P, Sakai M: Arch Anat Histol Embryol Norm Exptl 51, 301-311 (1968)
- 13) Hayakawa T, Uchiyama M, Okawa M, et al: Sleep 28, 945-952 (2005)
- 14) Iwase T, Kajimura N, Uchiyama M, et al: Psychiatry Res 109, 121-128 (2002)
- 15) Jones CR, Campbell SS, Zane SE, et al: Nature Medicine 5, 1062-1065 (1999)
- 16) 梶村尚史, 吉田統子, 渡邊 剛, 他: 厚生科学研究補助金・障害保健福祉総合事業 睡眠障害対応のあり方に関する研究 平成14年度研究報告書, 56-60 (2002)
- 17) 亀井雄一, 榎本哲郎, 秋山幸長 他: 医療 52, 614-617 (1998)
- 18) 粥川裕平, 上島公洋, 伊藤彰紀, 他: 厚生省精神・神経疾患研究委託費: 睡眠障害の診断・治療および疫学に関する研究 平成7年度報告書, 131-135 (1996)
- 19) Kripke DF: J Affective Disorders 49, 109-117 (1998)
- 20) Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, et al:

- Biological Psychiat 13, 335-351 (1978)
- 21) Kubota T, Uchiyama M, Suzuki H, et al: Neurosci Res 42,115-122 (2002)
  - 22) Mailloux A, Benstaali C, Bogdan A, et al: Exp Gerontol 34, 733-740 (1999)
  - 23) Markand ON, Dyken ML: Neurology 26, 769-776 (1976)
  - 24) Miles LE, Raynal DM, Wilson MA: Science 198, 421-423 (1977)
  - 25) 三島和夫, 大川匡子, 菱川泰夫: 現代医療 25, 36-40 (1993)
  - 26) Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishikawa Y: Chronobiol Int 17, 419-432 (2000)
  - 27) Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y: J Clin Endocrinol Metab 86, 129-134 (2001)
  - 28) Monk TH, Kupfer DJ: Chronobiol Int 17, 355-368 (2000)
  - 29) 大川匡子: Clin Neurosci 18, 1169-1172 (2000)
  - 30) 大川匡子: ICUとCCU 24, 389-397 (2000)
  - 31) 大川匡子: Medical Science Digest 32, 69-73 (2006)
  - 32) 大川匡子: 臨床精神医学 8, 213-222 (1979)
  - 33) 大川匡子: 神経進歩 29, 346-365 (1985)
  - 34) 大川匡子: 神経進歩 36, 1010-1019 (1992)
  - 35) 大川匡子: 心身医学 43, 413-422 (2003)
  - 36) 大川匡子, 三島和夫: 精神科治療学 5, 45-56 (1990)
  - 37) Okawa M, Nanami T, Wada S, et al: Sleep 10, 101-110 (1987)
  - 38) 大川匡子, 定松美幸, 増井 晃: 脳と精神の医学 15, 188-195 (2004)
  - 39) Okawa M, Sasaki H, Takahashi K: Chronobiol Internatl 1, 67-71 (1984)
  - 40) Pflug B, Erikson R, Johnson A: Acta Psychiat Scand 53, 148-158 (1976)
  - 41) Satoh K, Mishioma K, Inoue Y, et al: Sleep 26, 416-417 (2003)
  - 42) 瀬川昌也: 神経進歩 29, 140-153 (1985)
  - 43) Shibui K, Uchiyama M, Iwama H, et al: Psychiatr Clin Neurosci 52, 477-481 (1998)
  - 44) 高橋清久, 大川匡子: 平成11年度厚生科学研究: 脳科学研究成果発表会報告書, 43-56 (1999)
  - 45) Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, et al: Neurosci Lett 294, 101-104 (2000)
  - 46) Van Someren EJW, Riemersma RF, Swaab DF: Brain Res 138, 205-231 (2002)
  - 47) Wehr TA, Goodwin FK: Handbook of Psychiatry 7, 46-74, Basic Books, New York (1981).
  - 48) Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK: Science 206, 710-713 (1979).
  - 49) Yamada N, Martin-Iverson MT, Daimon K, et al: Biol Psychiatry 37, 866-873 (1995).
  - 50) Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, et al: J Clin Endocrinol Metab 86, 4727-4730 (2001).