

睡眠・生体リズム失調の生理的基盤と健康影響

北村 真吾[✉]

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所睡眠・覚醒障害研究部

1. はじめに

このたびは2017年度日本時間生物学会学術奨励賞を受賞させていただき大変光栄に存じます。嬉しさを覚えることと同時に、身が引き締まる思いです。

自分が睡眠・リズム研究を本格的に開始したのは現在所属している三島先生の研究室に入ってからの9年程度ですが、非常に多岐に渡る研究に携わる機会を頂きました。その多くに共通しているテーマが、内因性の生物時計機構と物理的・社会的環境との不一致によって生じる同調関係の不調和でした。視床下部の視交叉上核(SCN)を中心とした全身的な生物時計機構によるヒトの内因性概日リズム周期(τ)は平均24.18時間(24時間11分)とされ¹、1時間超の個人差を示します²。この個人ごとに異なる τ のズレを、日々、光をはじめとした同調因子によって外界の24時間周期に同調していくこととなりますが、しかし、現代社会では生物時計の個人特性や、人工照明をはじめとした社会的要因により、この同調関係が適正な関係を維持できないケースが増加しています。これまで、こうした同調関係の崩れにつながる生理的基盤と、結果として生じる種々の健康問題との関係を明らかにしてきました。本稿では、一連の研究で得られた主要な知見を紹介させていただきます。

2. ヒトの概日リズム特性評価の難しさ

およそどのような研究領域であっても特有の苦労はあるものですが、ヒトの概日リズム位相や周期の精密評価にもまた、さまざまな制約が存在します。その代表的なものがマスキングです。ヒトの多くの生理機能や内分泌ホルモン、認知行動機能が日内変動を示しますが、体温調節中枢である視索前野・前視床下部とメラトニン分泌の中枢である松果体はいずれもSCNからの神経投射が存在し、明瞭な概日リズムを示すことから、深部体温、メラトニンが概日リズム位相マーカーの代表的な指標になります。ただし、深部体温、メラトニンのいずれも環境光や行動、食事などの外

的・内的環境による修飾を強く受けることが知られます。これらの修飾がマスキングです。概日リズム特性の精密評価には、このマスキングをいかに抑制(デマスキング)するかが重要となります。

デマスキングとして、概日リズム位相評価ではコンスタントルーチン法、概日リズム周期評価では強制脱同調プロトコルが標準的な手法とされています。デマスキングには時間隔離実験室が必要となります。私が所属する睡眠・覚醒障害研究部(2018年4月に精神生理研究部から改称)はありがたいことに最大6名を同時に評価可能な大規模時間隔離実験室(図1)を保有しているため、デマスキングのための時間隔離実験を行うことが可能でした。

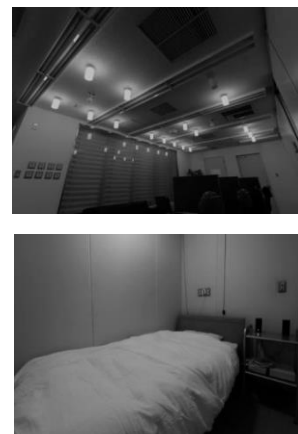
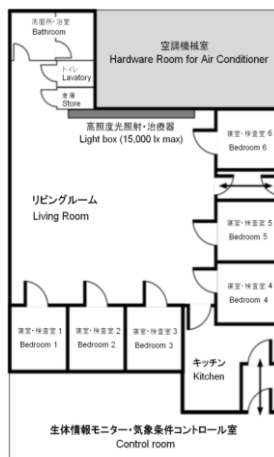


図1 精神生理研究部が保有する時間隔離実験室(左)と低照度にした様子(右)

コンスタントルーチン法では、被験者を低照度(<15 lux)の隔離実験室に導入し、睡眠覚醒、姿勢、体運動量、カロリー摂取、照度、放熱などのマスキング要因を厳密に統制して、概日リズム指標の連続的または間欠的な測定を行い、その時点でのリズム位相を精度高く決定する方法になります。睡眠を取らせない方法が多く用いられ、その場合、24時間~40時間の持続覚醒を行います。低照度環境下で行動統制をされて

[✉] s-kita@ncnp.go.jp

いる被験者の覚醒を維持することはなかなか困難で、刺激しすぎない程度に覚醒を促すようさまざまな手段を講じました。実験者側は刺激の強度に制約はないので覚醒の維持は比較的容易ではありますが、強制脱同調プロトコル直後のコンスタントルーチン法となると余裕もなくなります。

強制脱同調プロトコルは文字通り強制的な脱同調を生じさせて、 τ に従ってフリーランした概日リズムを、前後の概日リズム位相の差分から推定する手法となります(図2)。被験者はコンスタントルーチン法と同様に低照度隔離実験室内で2週間以上にわたり28時間(または20時間)周期の睡眠・覚醒スケジュールに導入されます。この24時間から4時間外れた周期は、ヒトの生物時計が同調できない周期であるため、概日リズムマーカーである深部体温やメラトニン分泌リズムは同調することができずフリーランし、内的脱同調状態を惹起します。さらに、概日リズム評価の最大のマスキング要因である環境光は低照度ながら存在しますが、全位相にわたって均等分散曝露することで、この低照度光の影響さえも相殺されます。そのため、強制脱同調プロトコルはヒト概日リズム周期の厳密な測定手法とされています。強制的脱同調プロトコルではまた、時刻の知識を与えないことも重要であるため、時計を実験室に持ち込まないことだけでなく、実験者側も時刻が推測されるような言葉や態度を

示さないように振る舞う必要があります。ただ、28時間周期の睡眠・覚醒スケジュールとなると昼夜逆転を含むあらゆる不規則生活が含まれます。被験者は脱同調状態とはいえ一定時間の睡眠を取っていますが、実験者側は睡眠脳波の測定もあり同じような睡眠を取ることにもまなりません。そのため、睡眠不足で時差ボケを抱えたまま、被験者に時刻をさとりられないよう元気に入室して測定を行うものの、長い隔離実験中に暇を持て余し、時間を聞き出そうとする被験者に苦労させられることもしばしばでした。

3. 概日リズム睡眠覚醒障害の病態生理基盤

私にとって時間隔離実験による最大の成果であり、もっとも印象的な研究は、概日リズム睡眠覚醒リズム障害(CRSWD)の病態生理研究です。CRSWDは個人の睡眠/生体リズム特性が24時間周期の昼夜サイクルに適合できない睡眠障害ですが、その一型である非24時間睡眠/覚醒リズム障害(N24SWD)は毎日1時間程度、睡眠覚醒サイクルが後退し、周期的な夜間の不眠と日中の過剰な眠気を経験する疾患です³。N24SWDは経口メラトニンや高照度光曝露といった時間療法に対して難治性であり、さらに気分障害をはじめとした精神疾患との高い併存を示しますが、その病態生理基盤については不明でした。このN24SWDは視覚障害者で高頻度に見られ、また古典的なフリーラン実験での睡眠・覚醒サイクルと近似した表現型であるため、同調の問題が指摘される一方、 τ が長いことがリスクとなることが示唆されていたことから、我々は視覚が健全なN24SWDの発症に τ の異常な長周期が関わるという仮説をもち、隔離実験室を用いた強制脱同調プロトコル及びコンスタントルーチン法による精密測定によってN24SWD患者6名の τ を健康対照者(中間型クロノタイプ9名、夜型クロノタイプ8名)と比較しました⁴。その結果、中間型クロノタイプの平均24.12時間(24時間7分)に対して、N24SWDでは平均24時間29分と、 τ が異常に延長していることを初めて明らかにすることができました(図3)。一方、夜型生活者の概日リズム周期とは大きな重複が認められたことから、N24SWD発症においては、 τ の延長のみならずそれ以外の要因(光感受性などの同調障害など)の多段ヒットの可能性が示唆されました。この研究では足掛け3年に渡って2週間の時間隔離実験を繰り返して完了しました。関わったスタッフも費用も膨大であり、このような大変貴重な知見を得ることができた研究に関わらせて頂けたことのありがたさを改めて感じます。

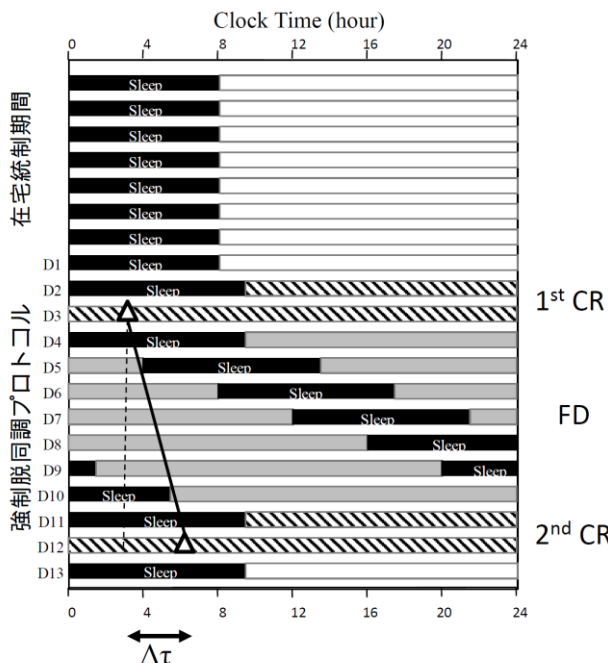


図2 概日リズム周期を精密評価する強制脱同調プロトコル。同調できない28時間の「1日」によりフリーランさせ、さらに覚醒中の低照度(<15lux)を各概日リズム位相に均等曝露し影響をキャンセルする。前後にコンスタントルーチン法(CR)による位相推定を行い、差分($\Delta\tau$)から概日リズム周期を算出する。

4. クロノタイプの評価と抑うつ状態

クロノタイプ、いわゆる朝型夜型は一般にも広く膾炙された考えではありますが、はっきりと「朝型」「夜型」と二群に分類されるものというよりも、ゆるやかな連続性を示す表現型です。クロノタイプは個人の活動に対する時間的な指向性であり、主に質問紙で評価されますが、双生児研究や大規模 GWAS 解析でも遺伝的基盤が確認されていること、また τ や概日リズム位相と関連がみられることから、個人の生物時計の表現型のひとつとみなされています。当然ですが、睡眠のタイミングもクロノタイプで異なります。しかし、現代社会では朝型生活を強いられるため、夜型の個人は会社や学校に間に合わせるように目覚まし時計などで強制的に覚醒します。早起きする分、寝る時間を早められれば問題ないのですが、実際には入眠のタイミングは生物時計の関わりが大きく、多くの場合、本人の概日リズム位相から大きく前進させることは困難です。そのため、遅い時間まで寝付けず早起きせざるを得ない夜型の個人は平日に睡眠の借金、睡眠負債を抱えやすい状態にあります。

クロノタイプの評価尺度として最も広く用いられているものは Horne-Östberg の朝型夜型質問紙 (Morningness-Eveningness Questionnaire: MEQ) ⁵ ですが、近年、Roenneberg らによるミュンヘンクロノタイプ質問紙 (Munich ChronoType Questionnaire: MCTQ) ⁶ の使用も増加しています。MCTQ の考え方は、社会的制約 (仕事や学校、育児など) が存在する平日の睡眠は目覚まし時計による強制覚醒などで個人の生物時計との関係が薄くなっているが、社会的制約が存在しない休日の睡眠のタイミング (睡眠中央時刻 MSF) は個人の生物時計を強く反映している、すなわちクロノタイプの指標として有用であるというものです。ただし、現代に生きる我々の

多くは平日に睡眠負債を蓄積し、休日の寝だめで解消しようとしてしまうため見かけ上、MSF は本来よりも後退してしまうので、この睡眠負債を調整したもの (MSFsc) をクロノタイプとしています。我々は原作者の Roenneberg 教授に許可を取り、バックトランスレーションを経て MCTQ の日本語版を作成し、妥当性を検証しました ⁷。MCTQ 日本語版は原作と同様に MEQ と有意な相関がみられただけでなく、原作では検証されていない概日リズム位相 (唾液メラトニン分泌開始時刻) との有意な相関を観察し、MCTQ のクロノタイプ指標 MSFsc の生理的妥当性を確認しました。現在、MCTQ 日本語版を広く利用可能とするための Web サイトを運営しています (<https://mctq.jp/>、図 4)。こちらのサイトからは質問紙 PDF のダウンロードや、各パラメータ算出方法の参照ができるようにして普及に努めています。また、Web 版 MCTQ でクロノタイプ、睡眠負債、社会的ジェットラグを自己評価できるセルフチェックも同サイト上に実装中です。

夜型クロノタイプは近年、抑うつ状態のリスク要因として指摘されてきましたが、上記の通り、夜型に著名にみられる睡眠負債もまた抑うつ状態のリスクであることから、夜型であることそれ自体が関連するのかが、夜型に付随する睡眠負債が媒介しているのかが不明でした。我々は、一般成人 1,170 名を対象とした疫学調査により、睡眠状態や日中の眠気とは独立して、強い夜型であることそれ自体が、抑うつ状態の存在と有意な正の関連を示す (相対危険度 = 1.93) ことを明らかにしました ⁸。この結果は横断的研究ですので夜型クロノタイプと抑うつ状態との因果関係を保証したものではありませんが、生物時計機能と気分調節との間に機能的関連が存在すること、および夜型クロノタイプが気分障害への罹患脆弱性を高める可能性を示唆しています。

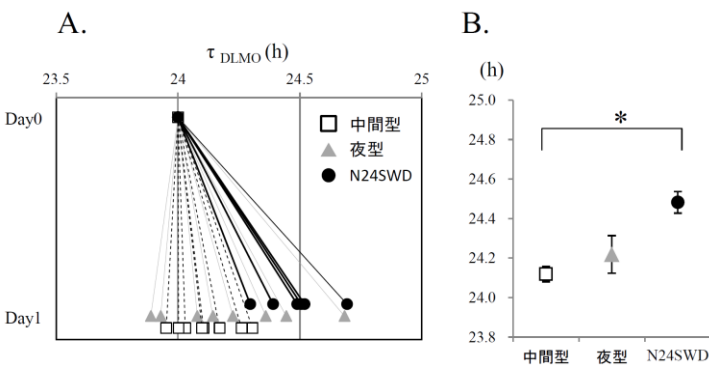


図 3 強制脱同調プロトコルによる非 24 時間睡眠/覚醒リズム障害 (N24SWD) の概日リズム周期評価の個人値 (A) と群平均 (B)。中間型健康者と比較して有意な延長がみられたが、夜型健康者とは重複がある。



図 4 ミュンヘンクロノタイプ質問紙 (MCTQ) 日本語版サイト。 (<https://mctq.jp/>)

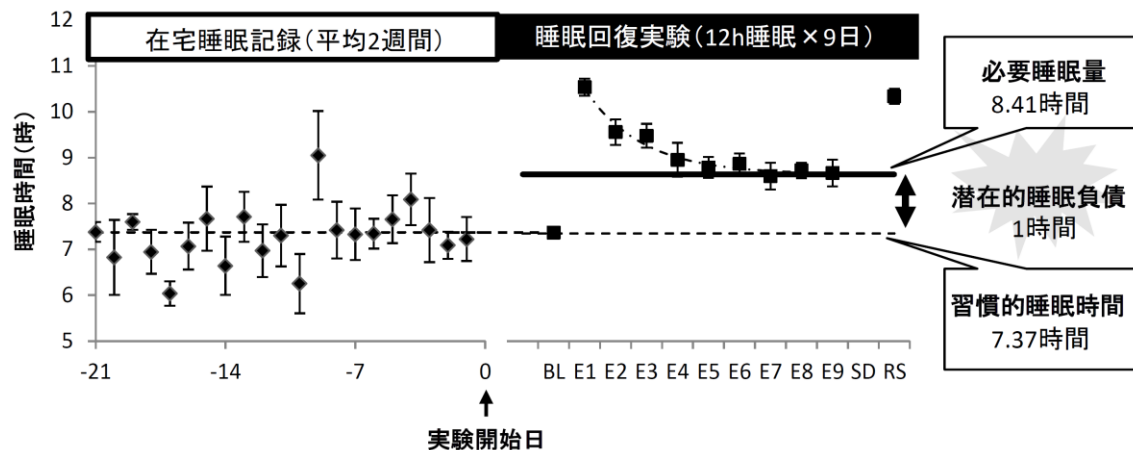


図5 睡眠延長試験によって得られた必要睡眠量と潜在的睡眠負債。15名の若年成人男性で約1時間の自覚のない睡眠負債がみられた。

5. 潜在的睡眠負債の推定

睡眠はタイミングだけでなく適性を確保することもまた重要です。睡眠不足は眠気やパフォーマンスの低下をはじめ、記憶・学習、代謝、免疫などの種々の精神・身体機能を阻害することが報告されています。一方、睡眠時間と種々の健康リスクの関係を調べた疫学研究の結果では、およそ7-8時間を底としたU字型の関係がみられていますが、個人差を考慮することなく睡眠の必要量を画一的に決定することは困難です。例えば米国睡眠財団(National Sleep Foundation)が推奨する睡眠時間をみると、成人(26-64歳)ではRecommendedが7-9時間、May be appropriateが6-10時間と大きな幅が示されています⁹。そのため、同じ短時間睡眠であったとしても、個人によって睡眠不足なのかどうか、またどの程度不足しているのかを定量的に判定することはできません。我々は、睡眠不足の個人に十分な睡眠機会を設けた時、睡眠の恒常性機能による睡眠の延長が飽和した時に個人の必要睡眠量が得られるとの仮説を持ち、睡眠に問題のない健康な成人男性15名を対象に睡眠延長試験を実施しました¹⁰。約2週間の在宅での睡眠時間記録に続いて、実験室内で9日間にわたり睡眠機会を12時間と設定し、得られた睡眠時間にフィッティングさせた指数減衰曲線の漸近線を個人の必要睡眠量とみなしました。また、この必要睡眠量と在宅での習慣的睡眠時間との差を、自覚されていない睡眠不足(潜在的睡眠負債)として算出しました。

本研究の結果、睡眠に問題のない若年成人男性の習慣的睡眠時間は平均7.37時間(7時間22分)で全国調査の同年代の睡眠時間とおおむね同じでした。しか

し、推定された必要睡眠量は平均8.41時間(8時間25分)であり、潜在的睡眠負債(必要睡眠量と実際の習慣的睡眠時間の差)は平均して約1時間で、15名中、13名は睡眠が不足している状態に陥っていました(図5)。ただし、必要睡眠量には個人差があり、15名のうち、もっとも短い人では7.29時間(7時間17分)、もっとも長い人で9.26時間(9時間15分)と、約2時間の違いがみられたことから、やはり画一的な睡眠不足の判断は慎むべきといえます。睡眠延長による睡眠不足の解消は、眠気だけでなく生活習慣病やストレスに関わる内分泌機能でも改善がみられました。睡眠不足から回復する前と比べて、十分に解消された後では、空腹時血糖値が減少し、基礎インシュリン分泌能(HOMA-β)は向上しました。また、甲状腺刺激ホルモンや遊離サイロキシン(T4)の増加、ストレスホルモンである副腎皮質刺激ホルモンやコルチゾールの減少がみられました。

本研究の手続きは多くの人員や日数が必要であり必要睡眠量の推定を実施することは困難ですが、睡眠延長初日の延長した睡眠時間と、習慣的睡眠時間との差分である睡眠リバウンドは、潜在的睡眠負債とよく相関していました($r=0.769$)。この睡眠リバウンドはいわゆる「寝だめ」に相当すると考えられることから、休日での寝だめを行わないで済む睡眠時間の確保が、潜在的睡眠負債を予防するひとつの目安になると考えられます。

本成果は、必要睡眠量の個人差を考慮する必要性を指摘することに加え、深い睡眠だけでなく浅い睡眠もまた心身の健康に重要であることを示唆しています。

6. おわりに

振り返れば、これまでに多くの研究に携わらせていただきましたが、いずれも夜型化や睡眠負債非常に現代的なテーマであり、将来に渡ってより研究の重要性が高まるであろう課題です。その研究を進める上で求められる視座として、私自身は多様性の容認を大事に考えています。睡眠を制御可能な行動とみなす人は少なからず存在していると感じますが、実際の自由度が低いことはこれまでの研究から明らかです。個人ごとにそれぞれ適したパターンが存在するにもかかわらず、意志による可塑性を過大評価して「からだの声」に耳を傾けないことが、種々の現代的な睡眠・リズム問題を蔓延させている一因と感じています。多様性を認めることは個人のみならず共同体にとっても考えの幅を広め、新たな価値を生み出す基盤となりえます。それぞれの個人が、一般に流布している睡眠神話に惑わされず、また近視眼的な効率性やパフォーマンスを追い求めることなく、個々人の自然な睡眠・リズムに従った生活を送ることを理解することそのものが、睡眠・リズム問題の克服の要諦といえます。私自身も、時間生物学の多様性の一端を担い、領域を豊かにする一助を担えるような存在になれるよう、今後も研究に邁進していく所存です。

最後になりましたが、これまでご指導頂きました睡眠・覚醒障害研究部の三島和夫先生、肥田昌子先生、九州大学の樋口重和先生をはじめ、とても多くの方に支えられてこれまで研究を行ってこれることができました。この場を借りて深く感謝申し上げます。

参考文献

1. Czeisler, C. A. *et al.* Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* **284**, 2177-2181 (1999).
2. Duffy, J. F. *et al.* Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **108**, 15602-15608 (2011).
3. American Academy of Sleep Medicine. "International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3)." *Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine* (2014).
4. Kitamura, S. *et al.* Intrinsic circadian period of sighted patients with circadian rhythm sleep disorder, free-running type. *Biol. Psychiatry* **73**, 63-69 (2013).
5. Horne, J. A., & Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.* **4**, 97-110 (1976).
6. Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., & Mellow, M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J. Biol. Rhythms* **18**, 80-90 (2003).
7. Kitamura, S. *et al.* Validity of the Japanese version of the Munich ChronoType Questionnaire. *Chronobiol. Int.* **31**, 845-850 (2014).
8. Kitamura, S. *et al.* Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. *Chronobiol. Int.* **27**, 1797-1812 (2010).
9. Hirshkowitz, M. *et al.* National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep health* **1**, 40-43 (2015).
10. Kitamura, S. *et al.* Estimating individual optimal sleep duration and potential sleep debt. *Sci. Rep.* **6**, 35812 (2016).