

## 【総説】

## 生体リズムと睡眠障害

Biological rhythms and sleep disorders

肥田昌子<sup>1)</sup>、北村真吾<sup>1)</sup>、三島和夫<sup>1)</sup>

Akiko Hida, Shingo Kitamura, Kazuo Mishima

## 睡眠覚醒と生理機能リズム

睡眠覚醒リズムを調節するメカニズムとして2プロセスモデルが知られている(図1)<sup>5)</sup>。睡眠と覚醒のリズム性は、覚醒中に蓄積した疲労を解消しようとする恒常性維持機構(プロセスS)と時間帯依存性に出現する睡眠覚醒リズムを支配する生物時計機構(プロセスC)の2つのプロセスに調節されているというモデルである。プロセスSの睡眠負債は覚醒時間が長くなるにしたがって増す一方、睡眠覚醒リズムのプロセスCは時間帯依存的な変化をする。覚醒中はプロセスS(睡眠負債)が直線的に増加し、プロセスCと交差したところで睡眠がはじまる。そして、入眠後に睡眠負債(プロセスS)は急速に減少してプロセスCと交わるところで覚

醒する。覚醒時間が延長した場合はプロセスSがプロセスCを超えてしまい(破線)、入眠後はプロセスSがプロセスCと交わるまで睡眠が継続する。覚醒時間の長さに伴うプロセスSの増加は疲労蓄積曲線、睡眠中のプロセスSの減少は疲労回復曲線と呼ばれる。覚醒中は疲労が蓄積するため睡眠負債が持続的に増してくるが、覚醒シグナルも強くなるため入眠するまでのあいだ覚醒水準を保つことが可能となる(図2)。しかし、入眠時刻の2時間ほど前からメラトニン分泌、深部体温の低下、糖質コルチコイド(コルチゾール)分泌抑制などが始まる<sup>17)</sup>。メラトニンが睡眠を導入する効果をもつ一方、糖質コルチコイドは覚醒を促進する効果をもつことが知られている。これらの生理機能リズムの位相は生物時計機構によって制御されている。

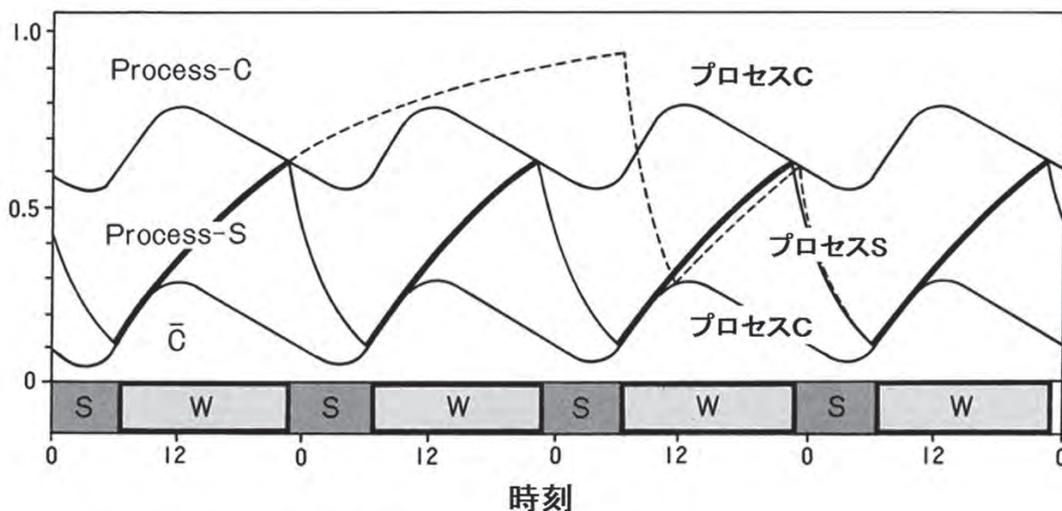


図1 睡眠覚醒リズムを調節する2プロセスモデル

横軸S: 睡眠期; 横軸W: 覚醒期; 図中C: プロセスC; 図中S: プロセスS

1) 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

Department of Psychophysiology, National Institute of  
Mental Health, National Center of Neurology and Psy-  
chiatry

## 生物時計機構

睡眠覚醒をはじめホルモン内分泌や体温に見ら  
れる約24時間周期の概日リズムは、内因性の生物

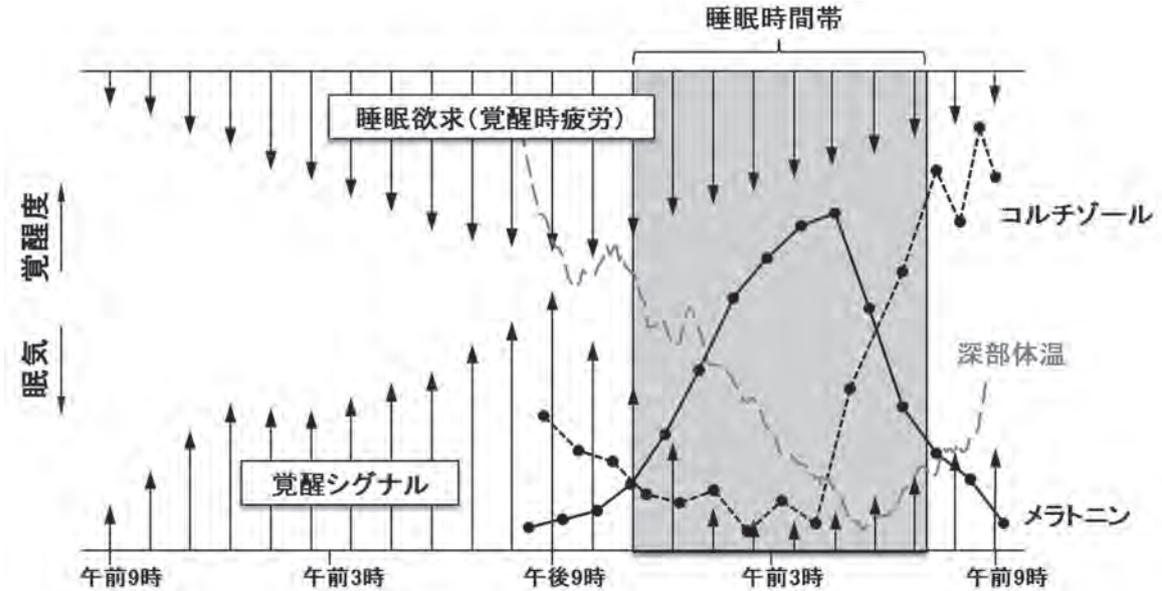


図2 睡眠と生理機能リズム

実線：メラトニン分泌リズム；点線：コルチゾール分泌リズム；長破線：深部体温

時計によって支配されている<sup>23)</sup>。これらのリズムは、明暗条件など外因性因子に修飾され、外界環境へ同調する。哺乳類の中枢時計は、脳視床下部・視交叉上核 (SCN) に存在するが、ほとんどの組織・器官の細胞にも生物時計が備わっており、中枢時計 SCN から発振される概日シグナルが末梢の生物時計に作用し、生体リズムを統合している<sup>18, 24)</sup>。生物時計機構の分子機構には複数の遺伝子が関わってお

り、これら時計遺伝子群の転写・翻訳制御のフィードバックループ、リン酸化やユビキチネーションなどの翻訳後修飾が概日リズムの形成・維持に重要な役割を担っている (図3)。転写因子 CLOCK と BMAL1 はヘテロダイマーを形成、時計遺伝子プロモーター上に存在する E-box 配列を介して DNA に結合し、*Per* (*Period*) 1, *Per*2, *Per*3, *Cry* (*Cryptochrome*) 1, *Cry*2 やレチノイン酸関連核内受容体

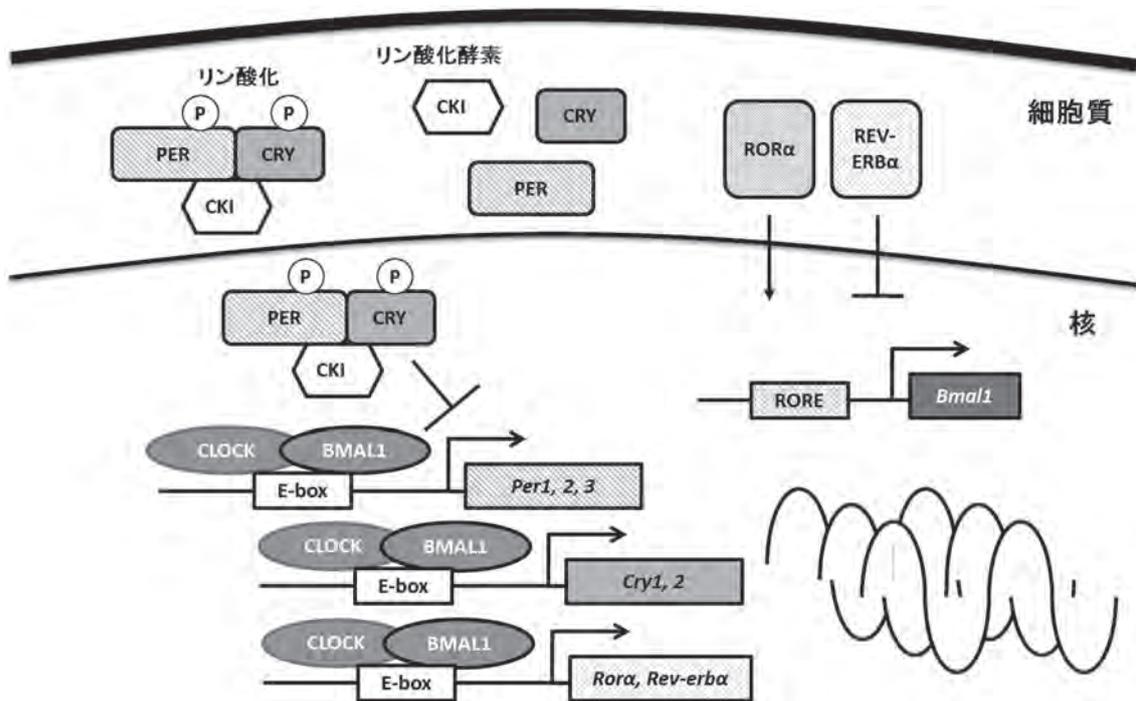


図3 生物時計機構の分子メカニズム

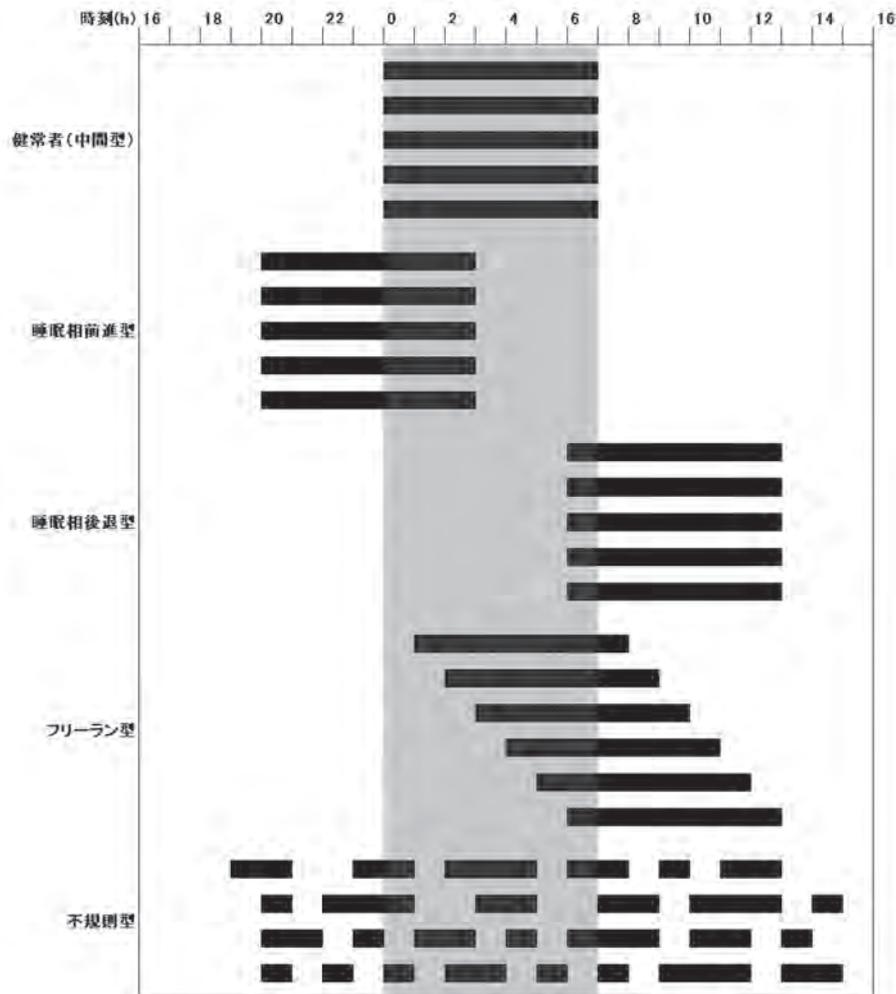
*Ror α, Ror β, Ror γ, Rev-erb α, Rev-erb β* などの転写を活性化する。転写翻訳後、これらの時計遺伝子蛋白は細胞質に蓄積し、PERはCKI (Casein Kinase I) によりリン酸化修飾を受ける。そして、ある量に達したところでCRYと複合体を形成し核内へと移行して、PER:CRY複合体はCLOCK:BMAL1によって活性化された自らの転写を抑制するネガティブフィードバックループを形成する。一方、同様にCLOCK:BMAL1の制御下にある核内受容体であるROR  $\alpha$  とREV-ERB  $\alpha$  はプロモーター上に存在するRORE配列に結合し、Bmal1の転写を拮抗的に制御することが知られている (ROR  $\alpha$  は活性化、REV-ERB  $\alpha$  は抑制)。

**朝型夜型指向性 (クロノタイプ)**

朝型夜型指向性 (クロノタイプ) は、一日の中の活動・休息時間帯の指向性を示す。クロノタイプ

はHorne & OstbergのMorningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)<sup>14)</sup> に代表される自記式質問紙によって決定される。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。クロノタイプは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特性の表現型のひとつと捉えられている。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、内因性の生体リズム周期の長さ<sup>16)</sup> や振幅によって、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 $\tau$ 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<sup>8,9)</sup>。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 $\tau$ が長い傾向があった<sup>15)</sup>。ただし、中間型の $\tau$ が近い範囲に収束して

表1 概日リズム睡眠障害



いたのに対して、夜型の  $\tau$  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。 $\tau$  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生体リズムの指標である血漿メラトニン<sup>7, 33)</sup> や血漿コルチゾール、深部体温<sup>2, 32, 33)</sup> 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は約 2 時間の遅れが認められる。

### クロノタイプと睡眠

朝型の個人は中間型の個人よりも入眠時刻・覚醒時刻ともに早い、夜型の個人は逆に遅い<sup>26, 31, 32)</sup>。クロノタイプが異なっても、個人の生物時計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ている。一般的に起床時刻は就床時刻よりも強く社会的制約を受けるが、就床時刻も睡眠時間を確保するために予定起床時刻から逆算して人為的に決めるため、実生活での時刻は個人に適した時刻から乖離することが多い。特に夜型では、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の準備が得られていないうちに就寝することになるので、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、総睡眠時間の短縮が生じ睡眠負債を抱えやすい<sup>31)</sup>。そして、睡眠負債の解消するために週末の睡眠時間が長くなり、睡眠覚醒サイクルが不規則になる<sup>29)</sup>。週末の長時間睡眠では入眠時刻よりも起床時刻が顕著に遅れるため、位相前進を生じる午前中の時間帯での光曝露の機会が減少する。さらに、翌晩の睡眠圧も減弱し、翌日の睡眠時間帯が遅れてしまう。複数の実験結果から、週末わずか 2 日間の睡眠覚醒サイクルの乱れが 30 分～45 分もの位相後退につながる<sup>4)</sup>、この位相後退は朝型よりも夜型でより顕著にみられることが示されている。再び平日を迎えると早く起床する必要があるため、実際の睡眠時間帯と後退した生体リズム位相に乖離が生じ、内的脱同調の状態に陥る。この現象は「社会的時差ボケ (Social jetlag)」と呼ばれている<sup>25, 37)</sup>。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、睡眠不足のリスク因子として夜型指向性が抽出されている<sup>19)</sup>。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、睡眠恒常性と生物時計の 2 つのプロセスで調節されていると考えられているが<sup>5)</sup>、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<sup>11)</sup>。平均同居年数 17 年の夫婦 225 組のデータを解析した結果、夫婦間の入眠・覚醒時刻は有意な相関を示したが (入眠時刻:  $r=0.259$ ,  $P<0.001$ ; 覚醒時刻:  $r=0.285$ ,  $P<0.001$ )、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。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。

### 概日リズム睡眠障害 (表 1)

概日リズム睡眠障害は、望ましい時間帯に睡眠をとることが困難となる疾患で、患者の多くは社会生活に著しい支障をきたしている。これらの睡眠障害は、概日リズムを制御する生物時計の発振機構、もしくは、時計の同調機能の障害により生じると推測されている<sup>3, 12)</sup>。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、標準的な睡眠時間帯から 2 時間以上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<sup>21, 28)</sup>。

フリーラン型は、睡眠時間帯が固定されている睡眠相前進型および後退型とは異なり、入眠・覚醒時刻が毎日30分から1時間ずつ遅れ、定まった時刻に入眠および覚醒することができない。そのため、昼夜の生活が逆転する期間が生じ、社会生活へ適応することが著しく困難になる。また、不規則型は、睡眠時間帯が不規則に起こり（一日3回以上）、睡眠の持続時間も一定しない。認知症高齢者に併発することが多い。

### 1) 家族性睡眠相前進型

家族性睡眠相前進型は、睡眠時間帯が非常に早い睡眠相前進型の常染色体優性遺伝疾患である。分子遺伝学的研究により、家族性睡眠相前進型のある家系にPER2の662番目のアミノ酸セリンがグリシンに置き換わる変異(S662G)が発見された<sup>34)</sup>。その変異はPER2がリン酸化酵素CKI $\epsilon$ 結合部位と予測されている領域に存在し、PER2(662G)をもつトランスジェニックマウスの活動リズム周期は短縮することが報告されている<sup>39)</sup>。また、別の家系では、CKI $\delta$ の44番目のアミノ酸トレオニンがアラニンに置き換わる変異(T44A)が見つかり、この変異はCKI $\delta$ のリン酸化酵素活性を下げ、その標的蛋白であるPER2のリン酸化状態を低くする<sup>38)</sup>。CKI $\delta$ (44A)をもつトランスジェニックマウスの活動リズム周期も短縮することが明らかとなっている<sup>39)</sup>。これらの結果から、PERのリン酸化状態が減少し核内のPER2ターンのオーバーが促進して生物時計の内因性周期が短くなることで睡眠相前進型の病因であると考えられている。

### 2) 睡眠相後退型

睡眠相後退型は、非常に遅れている睡眠時間帯が特徴である。そのため、生物時計の内因性周期が長いこと、位相前進相が狭いこと、位相前進能が弱いこと、睡眠覚醒リズムと内因性リズムのずれにより位相前進相がマスクされてしまっていることなどが病因と推測されている。また、睡眠恒常性維持機能の関与も指摘されている。また、精神的な問題から社会生活を送れなくなり、ひきこもりの結果、あたかも睡眠相後退型のような表現型を示す例も少なくない。このように、睡眠相後退型の発症には複数の要因が関わっている可能性が示唆されている。疾患の遺伝的要因としては、ケース・コントロール関連解

析によりPER3遺伝子の多型が睡眠相後退型と有意に関連していることが知られている<sup>1,10)</sup>。

### 3) フリーラン型

フリーラン型は、睡眠時間帯が30分～1時間ずつ毎日遅れていく非常に難治性の睡眠障害である。また、睡眠時間帯は常に遅れ続けるため昼夜の生活が逆転する期間が生じ、社会生活への適応が著しく困難になる。無理に社会生活スケジュールに合わせると、不眠や過眠、自律神経症状などの身体的不調を呈するようになり、うつ症状や気分障害を合併することも多い。一般集団では稀な疾患である一方、視覚障害者の多くがフリーラン型と同様に睡眠時間帯が遅れ続ける睡眠覚醒リズムを示すことが知られている<sup>27,35)</sup>。彼らは光の刺激を受けず外界に同調しないと考えられていることから、フリーラン型の病因は、生物時計の内因性周期が長いということだけではなく、外界環境への同調能に大きな問題があると疑われている。同調能の異常として、位相前進能が低いこと、位相後退能が強すぎることで、さらに、光感受性の問題などが考えられる。我々はPER3遺伝子の多型がフリーラン型と有意に関連していることを明らかにした<sup>13)</sup>。また、PER3は朝型夜型や睡眠恒常性維持機能特性とも関連しており<sup>6)</sup>、動物実験では末梢組織における時計遺伝子発現リズムの周期や位相の決定に関与していること<sup>22)</sup>、生物時計の光入力系に関わっていること<sup>36)</sup>が報告されている。これらの所見から、PER3遺伝子は睡眠覚醒リズムの調節に何らかの機能を有し、その機能変化が概日リズム睡眠障害の発症要因となっている可能性が考えられる。

### 4) 不規則型

不規則型は、睡眠覚醒リズムが乱れて一日に3回以上の睡眠時間帯が現れる。睡眠持続時間も一定せず、入眠時刻も覚醒時刻も予測できない。有病率は低く、脳腫瘍や神経変性疾患など広範かつ重度の脳器質障害を患っている人や認知症高齢者が病院や施設など社会同調の乏しい環境下で生活している場合に高頻度で出現する。脳循環障害患者、重症脳障害児では、睡眠覚醒や生物時計の制御核・神経投射路が存在する視床下部・脳幹に広範かつ重度の器質障害を有しており、生理機能リズムに多様な障害が認められる<sup>20)</sup>。また、アルツハイマー型認知症では神

経変性・脱落のため SCN の容積や総細胞数が減少していることが組織病理学的に明らかにされている<sup>30)</sup>。

### おわりに

現代社会は生活の夜型化・24時間化が進み、睡眠覚醒リズムの乱れに悩む人々が増加している。日本人の就床時刻は遅くなる一方で、過去40年間で就床時刻は1時間ほど遅れた。また、交代勤務・夜勤従事者は就労者の30%近くに達するともいわれている。このような不規則な睡眠習慣は慢性的な睡眠不足をもたらす認知機能を低下させ作業効率を損なう。さらには、睡眠障害のみならず自律神経失調症、心疾患、代謝異常、気分障害などの罹患リスクも高める。睡眠覚醒リズムの問題は、概日リズム睡眠障害、気分障害、認知症など精神・神経疾患において高頻度に併発する。昼夜逆転による生活リズムの乱れは患者の生活の質(QOL)を低下させ、精神疾患の再発をうながし社会復帰をさまたげる原因と考えられている。また、神経疾患患者においては本人のみならず家族の介護負担の増加にも密接に関わり、社会的に大きな課題である。個々人が持つ生体リズムの特性を理解することは、生活習慣の改善、生活の質の向上、さらには、疾患予防へ貢献すると期待される。

- 1) Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, et al: A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep* 26: 413-5, 2003.
- 2) Baehr EK, Revelle W, Eastman CI: Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J Sleep Res* 9: 117-27, 2000.
- 3) Barion A, Zee PC: A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med* 8: 566-77, 2007.
- 4) Crowley SJ, Carskadon MA: Modifications to weekend recovery sleep delay circadian phase in older adolescents. *Chronobiol Int* 27: 1469-92, 2010.
- 5) Daan S, Beersma DG, Borbely AA: Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 246: R161-83, 1984.
- 6) Dijk DJ, Archer SN: *PERIOD3*, circadian phenotypes, and sleep homeostasis. *Sleep Med Rev* 14: 151-60, 2010.
- 7) Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, et al: Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *Journal of Investigative Medicine* 47: 141-50, 1999.
- 8) Duffy JF, Rimmer DW, Czeisler CA: Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behav Neurosci* 115: 895-9, 2001.
- 9) Duffy JF, Czeisler CA: Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. *Neurosci Lett* 318: 117-20, 2002.
- 10) Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, et al: Association of structural polymorphisms in the human *period3* gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Reports* 2: 342-6, 2001.
- 11) Hida A, Kitamura S, Enomoto M, et al: Individual traits and environmental factors influencing sleep timing: a study of 225 Japanese couples. *Chronobiol Int* 29: 220-6, 2012.
- 12) Hida A, Kitamura S, Mishima K: Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders. *J Physiol Anthropol* 31: 7, 2012.
- 13) Hida A, Kitamura S, Katayose Y, et al: Screening of Clock Gene Polymorphisms Demonstrates Association of a *PER3* Polymorphism with Morningness-Eveningness Preference and Circadian Rhythm Sleep Disorder. *Sci Rep* 4: 6309, 2014.
- 14) Horne JA, Ostberg O: A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International journal of chronobiology* 4: 97-

- 110, 1976.
- 15) Kitamura S, Hida A, Enomoto M, et al: Intrinsic circadian period of sighted patients with circadian rhythm sleep disorder, free-running type. *Biol Psychiatry* 73: 63-9, 2013.
  - 16) Klerman EB, Dijk DJ, Kronauer RE, et al: Simulations of light effects on the human circadian pacemaker: implications for assessment of intrinsic period. *Am J Physiol* 270: R271-82, 1996.
  - 17) Laakso ML, Porkka-Heiskanen T, Alila A, et al: Twenty-four-hour rhythms in relation to the natural photoperiod: a field study in humans. *J Biol Rhythms* 9: 283-93, 1994.
  - 18) Lowrey PL, Takahashi JS: Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 5: 407-41, 2004.
  - 19) Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, et al: Relation of chronotype to sleep complaints in the general Finnish population. *Chronobiol Int* 29: 311-7, 2012.
  - 20) Mishima K, Okawa M, Hozumi S, et al: Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity, and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons. *Chronobiol Int* 17: 419-32, 2000.
  - 21) Okawa M, Uchiyama M: Circadian rhythm sleep disorders: characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24-h sleep-wake syndrome. *Sleep Med Rev* 11: 485-96, 2007.
  - 22) Pendergast JS, Friday RC, Yamazaki S: Distinct functions of *Period2* and *Period3* in the mouse circadian system revealed by *in vitro* analysis. *PLoS One* 5: e8552, 2010.
  - 23) Pittendrigh CS: Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol* 55: 16-54, 1993.
  - 24) Reppert SM, Weaver DR: Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418: 935-41, 2002.
  - 25) Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M: Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 18: 80-90, 2003.
  - 26) Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, et al: Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 11: 429-38, 2007.
  - 27) Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, et al: Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 343: 1070-7, 2000.
  - 28) Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al: Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 30: 1484-501, 2007.
  - 29) Soehner AM, Kennedy KS, Monk TH: Circadian preference and sleep-wake regularity: associations with self-report sleep parameters in daytime-working adults. *Chronobiol Int* 28: 802-9, 2011.
  - 30) Swaab DF, Fliers E, Partiman TS: The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 342: 37-44, 1985.
  - 31) Taillard J, Philip P, Bioulac B: Morningness/eveningness and the need for sleep. *J Sleep Res* 8: 291-5, 1999.
  - 32) Taillard J, Philip P, Coste O, et al: The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *J Sleep Res* 12: 275-82, 2003.
  - 33) Taillard J, Philip P, Claustrat B, et al: Time course of neurobehavioral alertness during extended wakefulness in morning- and evening-type healthy sleepers. *Chronobiol Int* 28: 520-7, 2011.
  - 34) Toh KL, Jones CR, He Y, et al: An *hPer2* phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 291: 1040-3, 2001.

- 35) Uchiyama M, Okawa M, Ozaki S, et al: Delayed phase jumps of sleep onset in a patient with non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep* 19: 637-40, 1996.
- 36) van der Veen DR, Archer SN: Light-dependent behavioral phenotypes in PER3-deficient mice. *J Biol Rhythms* 25: 3-8, 2010.
- 37) Wittmann M, Dinich J, Mellow M, et al: Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 23: 497-509, 2006.
- 38) Xu Y, Padiath QS, Shapiro RE, et al: Functional consequences of a CK1delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature* 434: 640-4, 2005.
- 39) Xu Y, Toh KL, Jones CR, et al: Modeling of a human circadian mutation yields insights into clock regulation by PER2. *Cell* 128: 59-70, 2007.