

課題E「心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子（生涯健康脳）」
生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤、環境要因、その失調の解明

1) 研究課題名

「睡眠調整に関わる生物時計及び恒常性維持機構の機能評価スキルの開発とその臨床展開」

2) 所属機関名 / 氏名

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 三島 和夫

3) 研究目的

良質な睡眠を得るための二大条件として1)概日シグナルにマッチした適切な時間帯で眠ること（生物時計との調和）、2)覚醒時疲労を回復するための十分な睡眠時間を確保すること（恒常性維持の達成）が挙げられる。本研究では、第一条件である個々の生物時計機能を末梢時計（末梢細胞内の時計遺伝子ネットワーク）のモニタリングにより診断するシステムを開発する。次いで第二条件である恒常性維持の達成が果たす生理的意義とそのメカニズムを検証するため、睡眠負債時の認知、記憶、感情調節などの高次脳機能の障害特性とその責任脳領域、及び回復過程を明らかにする。これらの研究を通じて、質の高い睡眠を確保し、健やかな精神身体活動を送るためのプログラムを供する。

4) 研究概要

【ヒト生物時計機能の診断システムの開発】

(1)末梢細胞内の時計遺伝子発現解析のためのバイオアッセイ系の確立：実地臨床で採取可能な末梢組織由来の細胞に概日時計リポーター遺伝子を導入し、時計遺伝子の発現プロファイルをリアルタイム測定するシステム（末梢時計モニタリングシステム）を確立する。

(2)健常者を対象とした性能試験と評価アルゴリズムの開発：種々の日周指向性（朝型夜型）を有する健常被験者を隔離実験に導入し、生理機能リズムの連続測定により生物時計機能（フリーラン周期、振幅）を測定する。同時に、確立した末梢時計モニタリングシステムが個々の生物時計機能を予測し得るか検証する。

(3)リズム障害患者を対象とした性能試験：概日リズム睡眠障害を対象として(1-2)で開発した末梢時計モニタリングシステムの性能試験（疾患特異的障害の検出能）を行う。また同システムを用いて、患者群が症状形成に至る病態生理機序を明らかにする。

(4)至適治療プログラムへの展開：高照度光療法、メラトニン受容体作動薬、睡眠相操作療法等の時間療法を行う際に、生物時計機能の個々の障害特性を考慮して患者個人に最適化した治療設計を行い、その有効性を検証する。

【睡眠恒常性維持の生理的意義の解明】

(1)睡眠負債時の高次脳機能の障害と責任脳領域の同定：健常者を対象とした断眠/短時間睡眠試験、及び睡眠負債群を対象とした調査を実施し、睡眠負債が引き起こす認知、記憶、感情調節障害の特性とその責任脳領域をfMRI、NIRSを用いて明らかにする。

(2)睡眠負債の回復メカニズム及び睡眠恒常性の生理的意義の解明：睡眠負債群を長時間睡眠スケジュールに導入し、精神運動機能、記憶固定、感情認知の回復過程を明らかにする。また、

睡眠恒常性維持に要する個々の睡眠量を推測する因子を明らかにする。

【研究成果を効果的に社会還元するための方策についての検討】

(1) 得られた成果を効果的に社会還元するための応用指針の作成：本プロジェクトを通じて得られた成果を社会還元するため、日常生活下で陥りがちな睡眠障害・睡眠問題を明らかにし、治療・快眠スキルを開発し、その応用指針を作成する。得られた成果を元に、適切な時間帯に十分な睡眠を確保することが活力ある精神生活に資する生理的意義とその生理メカニズムを明らかにする。

5) 実施体制

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所・精神生理研究室内の研究者が、精神生理、分子生物学、脳機能画像の各パートに分かれて研究を遂行する。5年間の研究内容のタイムラインの概要は下記の通りである。

