

発達早期の 睡眠/睡眠覚醒リズムの その後の発達への影響

第27回三重県胎児・新生児研究会

本日の内容

- 発達早期の睡眠とその後の発達
- 早期産児の睡眠
- 発達早期のGABA A受容体の変化
- 早期産児の明暗環境と発育
- メラトニン
- Sleepless society

本日の内容

- 発達早期の睡眠とその後の発達
- 早期産児の睡眠
- 発達早期のGABA A受容体の変化
- 早期産児の明暗環境と発育
- メラトニン
- Sleepless society

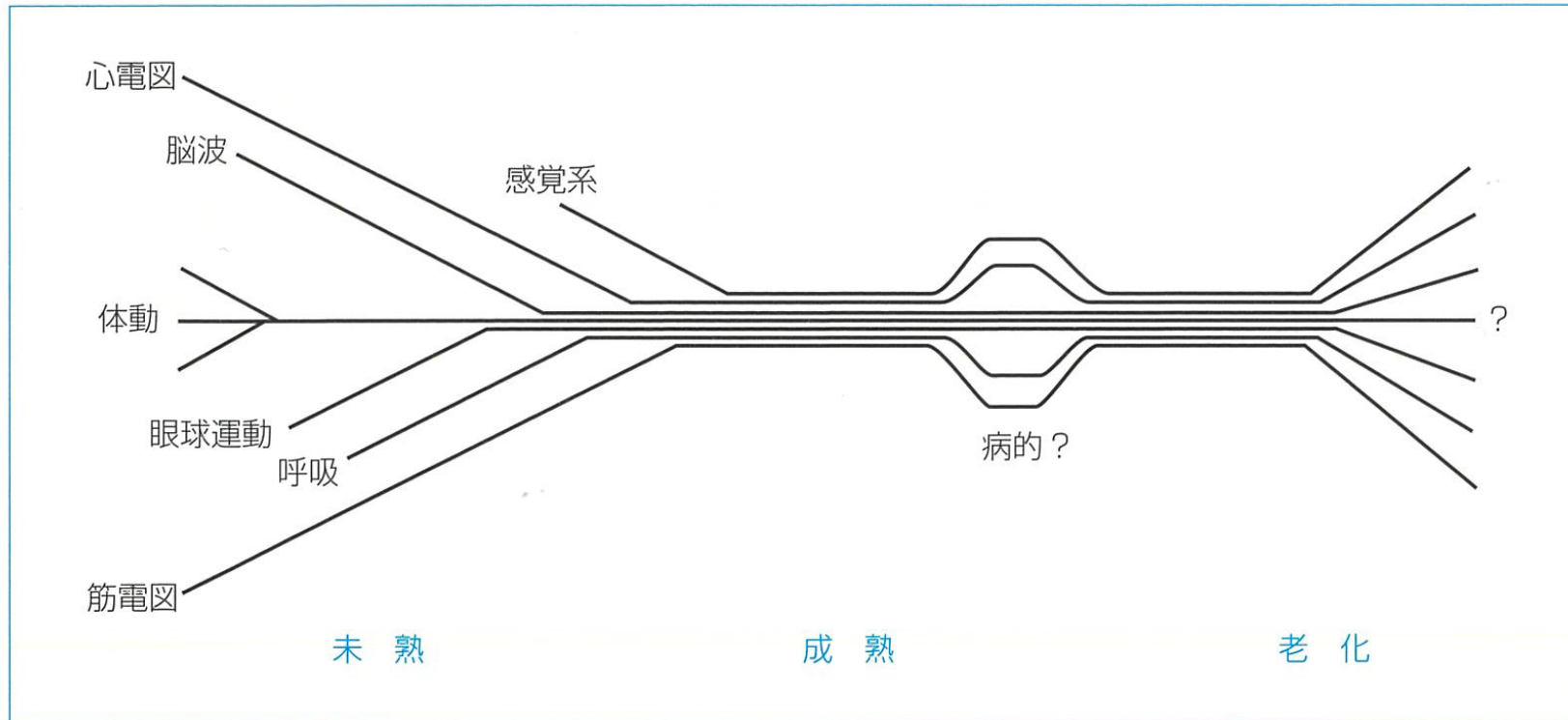


図 1-4 睡眠に関する Corner のロープ理論

(Corner MA. 1984. Maturation of sleep mechanisms in the central nervous system. In : Borbély AA, Valatx JL (eds) , Sleep mechanisms. Springer-Verlag, Berlin : 50-66 より一部改変)

睡眠の成熟とは？ バラバラであったさまざまな要素が、次第に組織化され、一定の特徴を満たす「state」が出現する過程。右図からすると不定睡眠が動睡眠と静睡眠に二分化される過程？

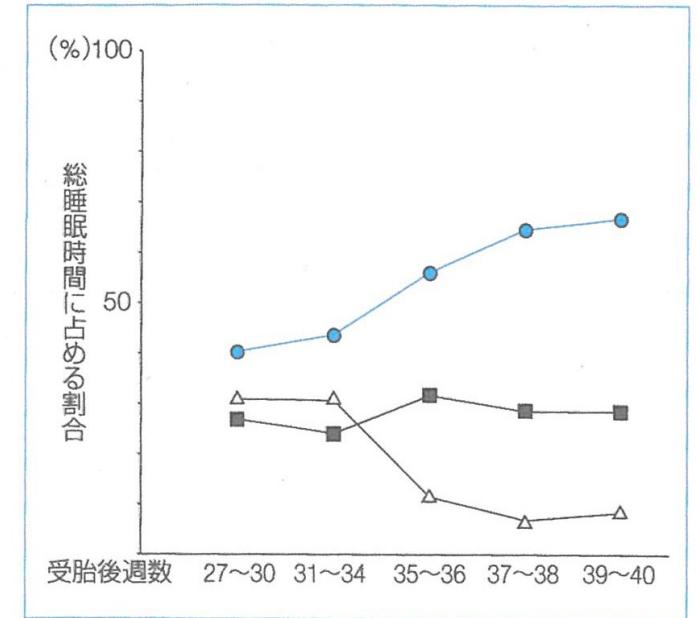


図 3-2 早産児の睡眠段階の変化

●：動睡眠, △：不定睡眠, ■：静睡眠

(Curzi-Dascalova L. 2002. Developmental trend of sleep characteristics in premature and full-term newborns. In : Mathew OP (eds) , Respiratory control and disorders in the newborn. Marcel Dekker, New York, 149-81 より一部改変)

- 胎児の胎動リズムには平均約40分と96分の周期がある。
- 前者は早期産児のウルトラディアンリズム*、
- 後者は母体のウルトラディアンリズムに一致するという。
- ウルトラディアンリズムの発信源は？規定する因子は？

「室傍核および傍室傍核領域」がウルトラディアンリズムの発振源と特定された(Wuら(北大グループ)、Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Oct 2;115(40):E9469-E9478. Ultradian calcium rhythms in the paraventricular nucleus and subparaventricular zone in the hypothalamus.)。

ウルトラディアンリズムをリセットするような因子は未だ未知だが、心臓が昼も夜も規則正しく動くように、ウルトラディアンリズムは外からの影響を受けることなく動き続ける「強固な」時計か？但し光が影響を与えている可能性はあるという。

- サーカディアンリズムの発信源は？ 視交叉上核
- サーカディアンリズムを規定する因子は？ 光・社会的環境・食事

*; 超日リズム。1日という単位に無関係な周期のリズム

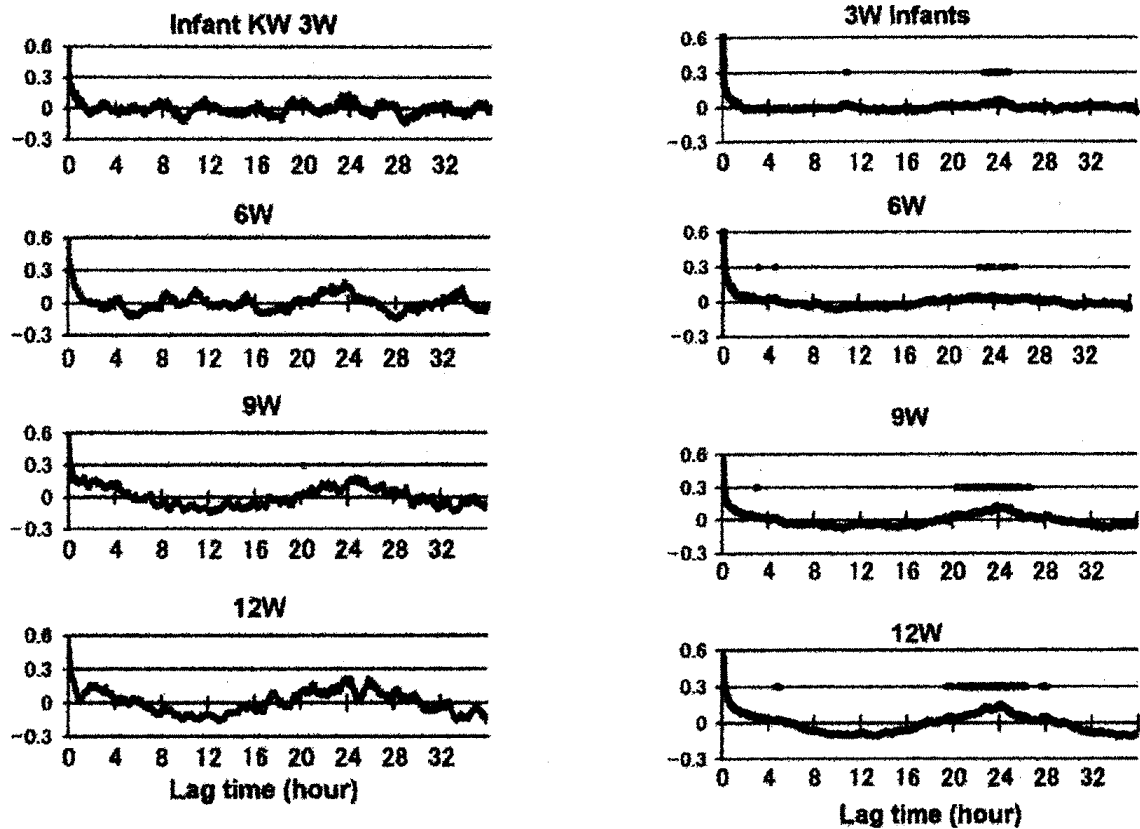


図 14 ある乳児 (KW) のアクチウォッチ記録 (生後 3, 6, 9, 12 週) に基づく活動量のコレログラム
 生後 6 週以降周期の自己相関係数 (縦軸) のピークは約 24 時間に一致して認められる
 Nishihara, et al: The development of infants' circadian rest-activity rhythm and mothers' rhythm. *Physiol Behav* 77:91-98, 2002

図 15 10~11 (生後 12 週のみ) 人のアクチウォッチ記録 (生後 3, 6, 9, 12 週) を加算して得たコレログラム
 生後 3 週ですでに周期 24 時間に一致したピークを認める。太線部は該当するラグ値 (時間) における自己相関係数の相関の有意性が危険率 5% で得られた部分。
 Nishihara, et al: The development of infants' circadian rest-activity rhythm and mothers' rhythm. *Physiol Behav* 77:91-98, 2002

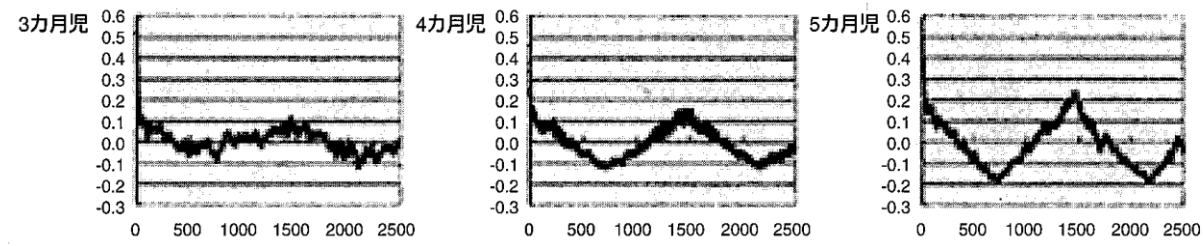
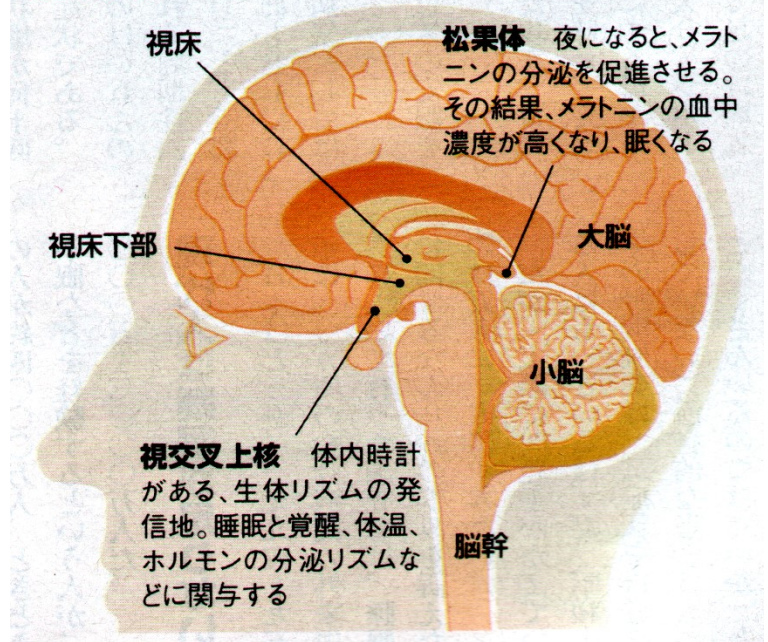


図 16 生後 3, 4, 5 カ月児の連続 7 日間のアクチウォッチ記録に基づく自己相関図
 振幅が次第に大きくなる。

「目覚まし時計」は脳にある

人間の生体リズムをコントロールする体内時計は、1日約 **24時間10分** のサイクルになっている。そのため脳の視交叉上核が毎朝、太陽の光を視覚で認識することによって生体リズムを1日24時間に調整している。



生後3週で24時間リズム？

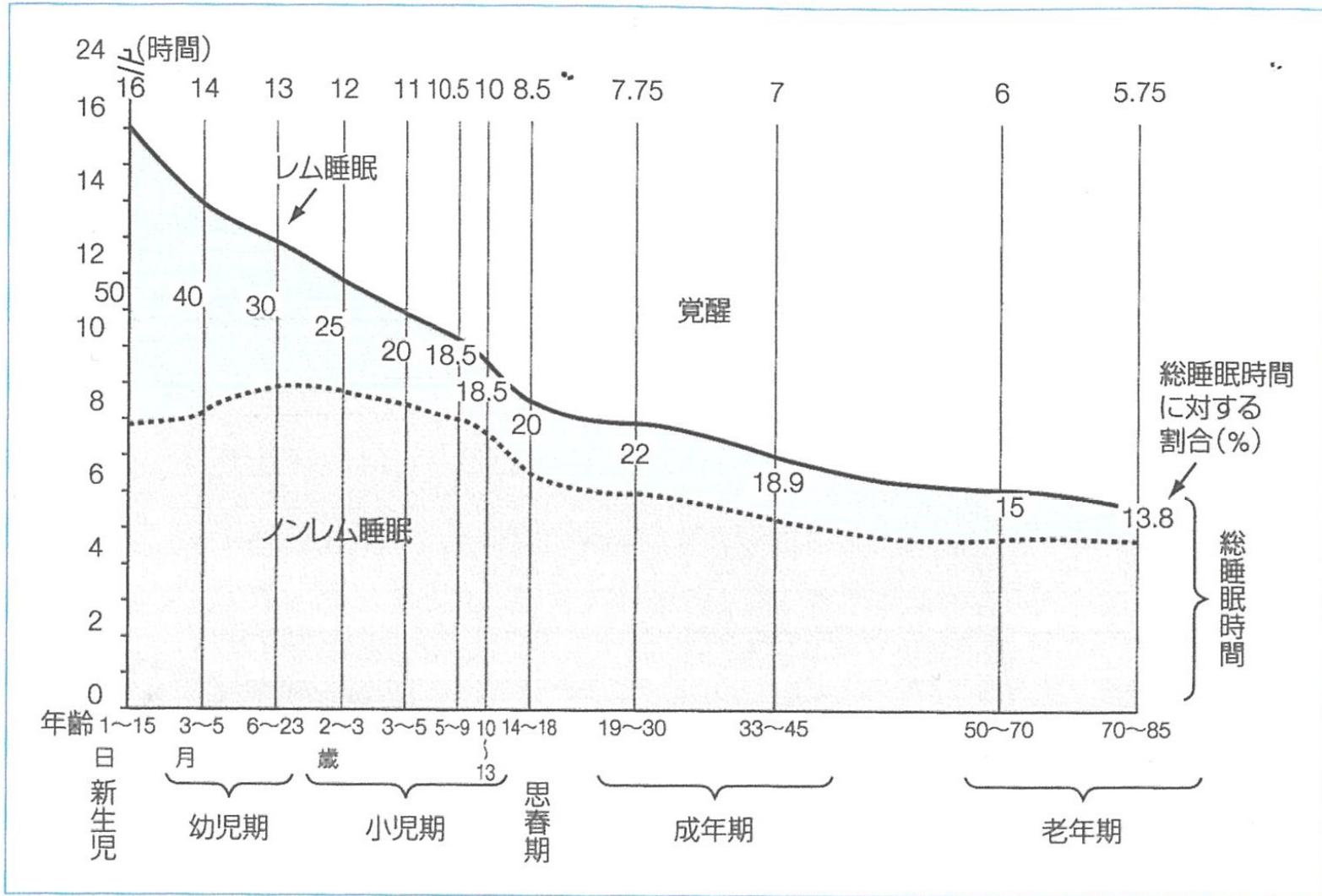


図 3-6 総睡眠時間、レム睡眠、ノンレム睡眠の加齢による変化

(Roffwarg HP, et al. 1966. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. Science 152 : 604-19 より一部改変)

睡眠段階の確立後、睡眠段階の加齢変化/睡眠覚醒リズムの確立が進行

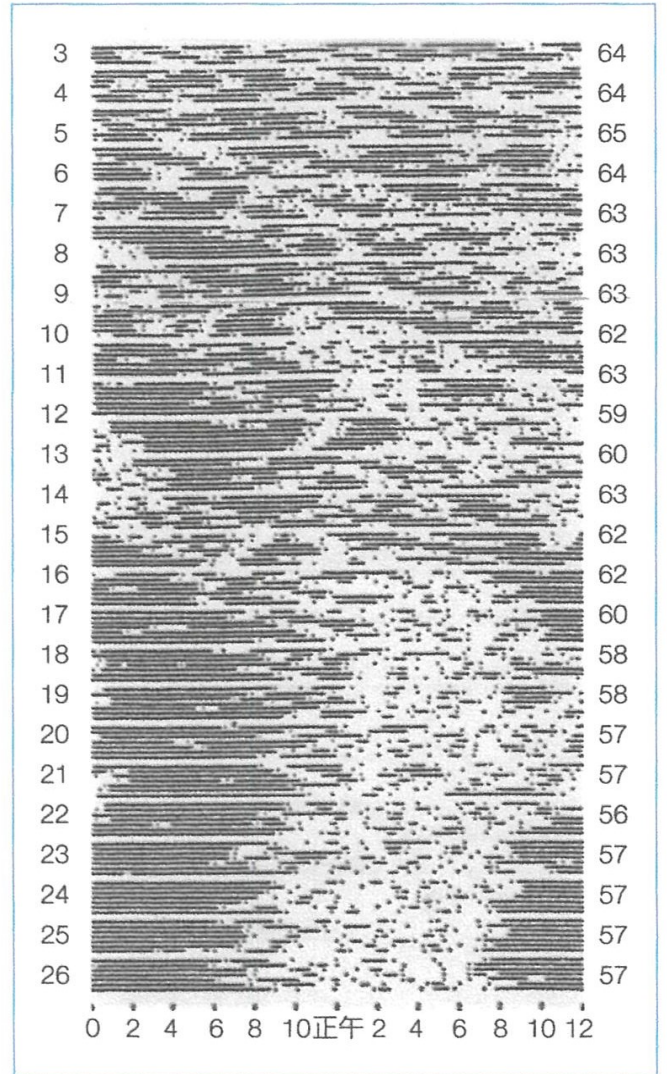


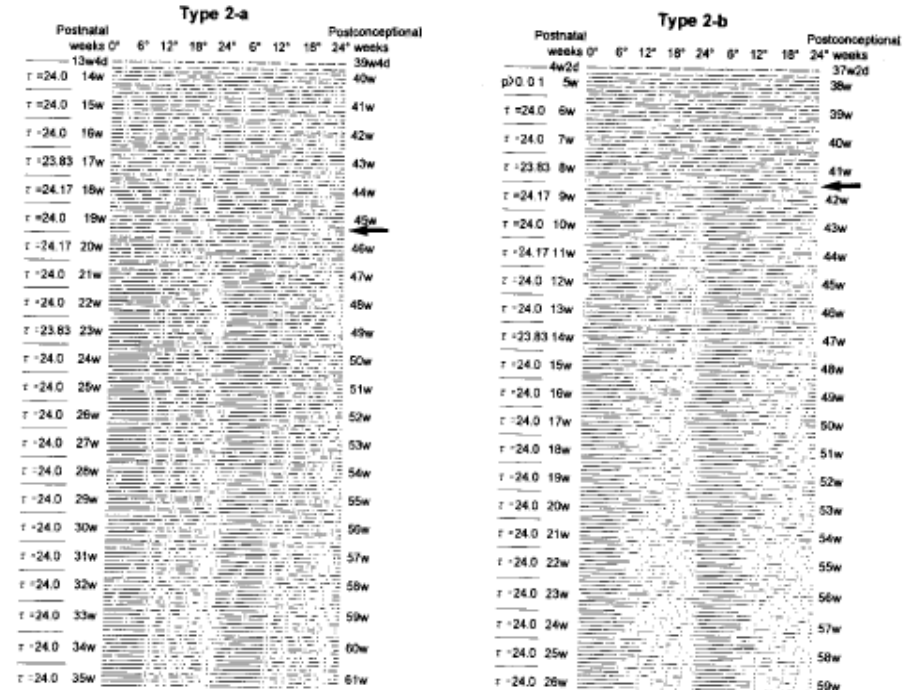
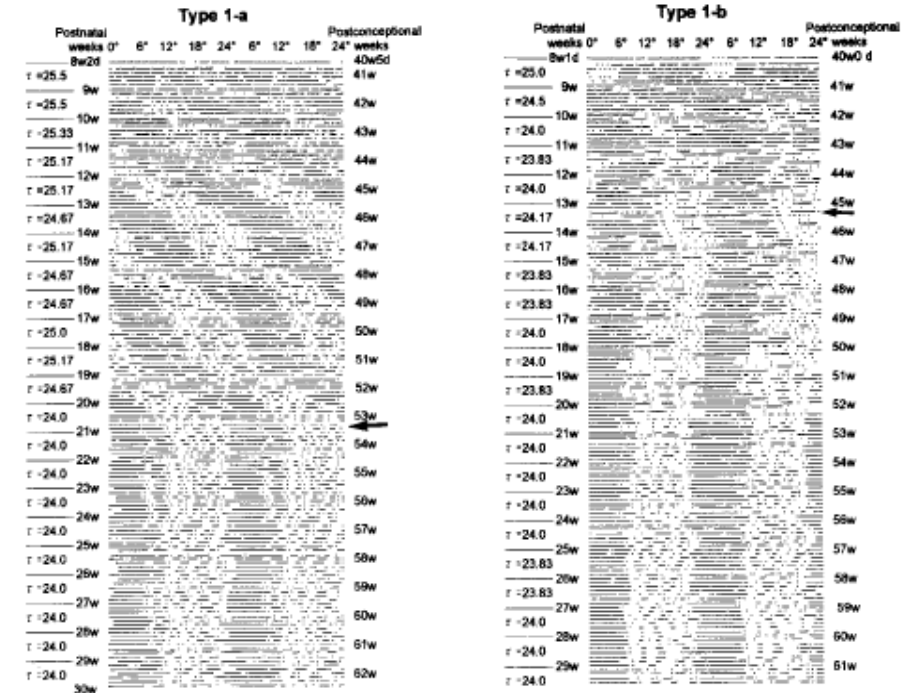
図 3-4 生直後から生後 26 週までの睡眠覚醒パターンの変化

左側の数字は出生後の週数、右側の数字は睡眠に費やしている時間のその週の平均の百分率。
(Kleitman N, et al. 1953. Sleep characteristics in infants. J Appl Physiol 6:269-82 より一部改変)

Original article

Emerging and entraining patterns of the sleep–wake rhythm in preterm and term infants

Mieko Shimada^{a,*}, Kiyohisa Takahashi^b, Masaya Segawa^c, Makoto Higurashi^a,
Michikazu Samejim^d, Kentaro Horiuchi^d



Entraining type	Preterm infants	Term infants	Total
Type 1a: free run (+) → 24 h	3 (6.8%)	3 (7.5)	6 (7.1)
Type 1b: free run (±) → 24 h	7 (15.9)	5 (12.5)	12 (14.3)
Type 2a: ultradian rhythm → 24 h	27 (61.4)	25 (62.5)	52 (61.9)
Type 2b: irregular rhythm → 24 h	6 (13.6)	5 (12.5)	11 (13.1)
Free run (+) → not entrained	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)
Already entrained when the record started	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (2.4)
Total	44 (100.0)	40 (100.0)	84 (100.0)

- 必ずしもすべての児がフリーランを呈するわけではない。
- 昼夜の区別が明確になった時期の違いが
その後の発達に与える影響については知る限り検討されていない。

Rapid Eye Movement Storms in Infants: Rate of Occurrence at 6 Months Predicts Mental Development at 1 Year

PATRICIA T. BECKER*
EVELYN B. THOMAN

1416

0036-8075/81/0619-1416\$00.50/0 Copyright © 1981 AAAS

SCIENCE, VOL. 212, 19 JUNE 1981

REM storms (レムあらし)とよぶ現象を記載している。これは高振幅の急速眼球運動がしばしば顔面の動きに伴って出現する現象で、6カ月時にこの現象を認める児では、生後1年の時点で発達の遅れを認めると報告している。

1990年代に神山はPhasic inhibition index (PII) と称する「急速眼球運動群発と頤筋筋放電とが同時に出現する割合を定量評価した指標」を提案し、この指標が新生児期以降急速に低下すること、及び點頭てんかん、自閉症等で異常高値を示すことを報告し、PII高値はREM stormsと同様の現象をとらえていると考えていた。

発達早期の睡眠指標に
反映される異常が、
その後の発達を反映する?

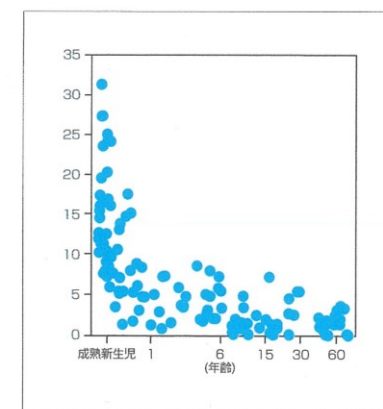
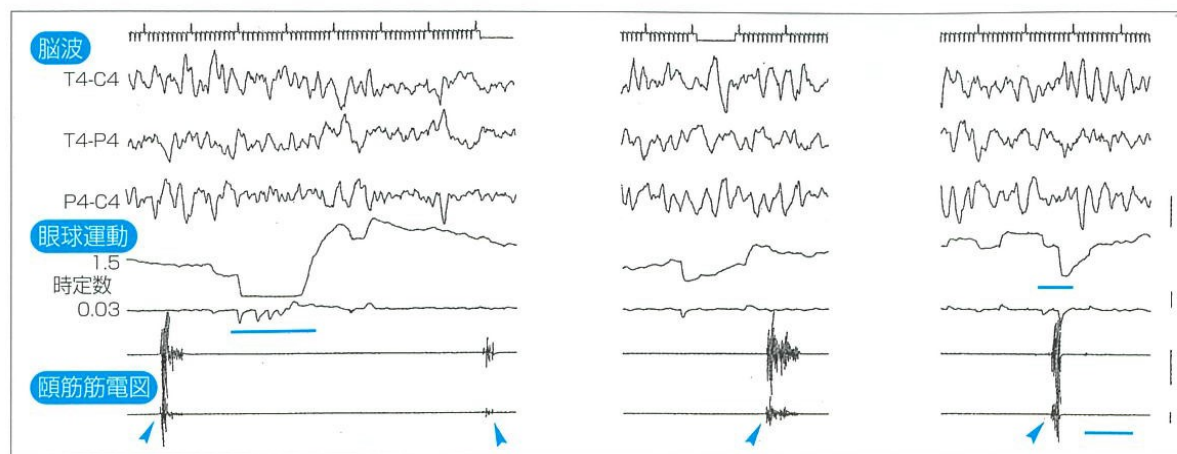
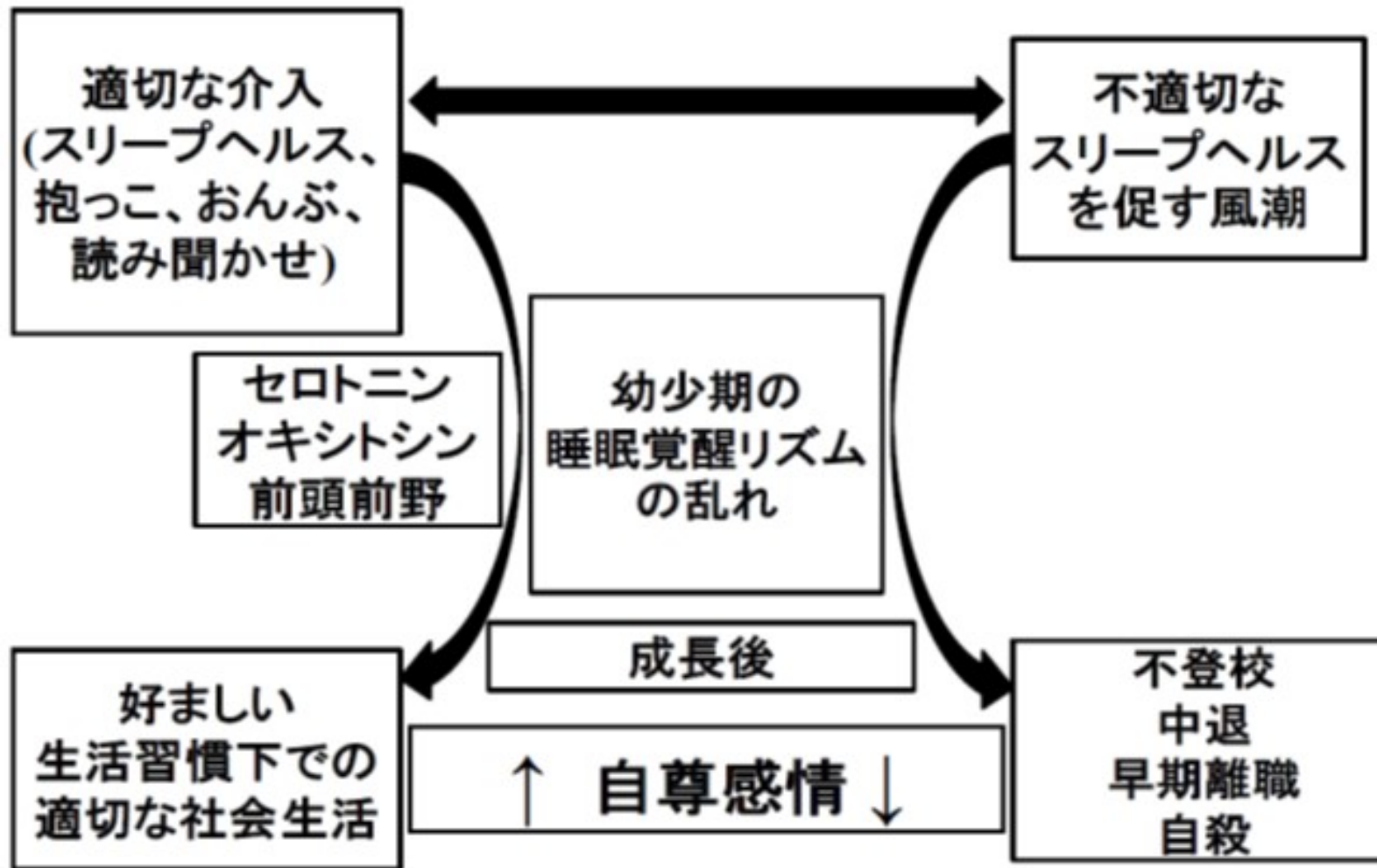


図6-11 相動的抑制係数 (PII) の加齢変化
横軸の年齢は対数表示。
(Kohyama J: REM sleep atonia: from basic background to clinical application. J Med Dent Sci 48: 29-39, 2001)



ただしこれはあくまで仮説で、
いまだ実証はされていません。

To cite: Pennestri M-H, Laganière C, Bouvette-Turcot A-A, et al. Uninterrupted Infant Sleep, Development, and Maternal Mood. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20174330

RESULTS: Using a definition of either 6 or 8 hours of uninterrupted sleep, we found that 27.9% to 57.0% of 6- and 12-month-old infants did not sleep through the night. Linear regressions revealed no significant associations between sleeping through the night and concurrent or later mental development, psychomotor development, or maternal mood ($P > .05$). However, sleeping through the night was associated with a much lower rate of breastfeeding ($P < .0001$).

CONCLUSIONS: Considering that high proportions of infants did not sleep through the night and that no associations were found between uninterrupted sleep, mental or psychomotor development, and maternal mood, expectations for early sleep consolidation could be moderated.

- ・6-8時間中途覚醒なしで眠ることのない6-12か月児が27.9-57.0%存在。
- ・中途覚醒は母乳栄養とは関連したが、知的発達、精神運動発達、母親の気分との関連はない。
- ・中途覚醒なしで眠ることをあまり期待しすぎないで。

問題点	評価	発表年	筆頭著者
3ヶ月児の短睡眠	2歳児の認知機能低下と関連	2018	Smithsonら
生後半年間の睡眠指標	42か月時の自己制御得点に 有意な関連なし 。 生後半年間に夜間の睡眠時間が短く覚醒回数が多い方が、良好な制御。	2016	中川と鋤柄
10カ月児の「遅寝群」	24カ月までの粗大/微細運動、視覚受容、表出言語の発達の伸びが低い	2016	奥村ら
6及び12ヶ月児の夜間の連続睡眠	3歳時点での認知機能、運動発達、と 関連なし	2018	Pennestri ら
6-12ヶ月の重篤で慢性の睡眠課題	5歳時のADHDと関連	2002	Thunström, M
12ヶ月児の夜間覚醒	1年後の自閉症スペクトラム症の初期症状数と関連	2018	Nguyenra
2歳児の覚醒時刻が不規則、朝寝坊	8歳児の攻撃的行動と関連	2015	Kobayashiら
2歳児で就床が不規則あるいは遅いこと	8歳児の注意欠陥、攻撃性と関連	2015	Kobayashiら
3歳児の遅寝遅起き短睡眠時間	中1の生活の質(5拓)低下	2008	Wangら
3歳児の早寝/遅寝	9-10歳時の早寝/遅寝	2003	関根
41ヶ月以前の夜間睡眠時間が短いこと	6歳時の外面的課題(多動、衝動性、認知機能低下)のリスク	2007	Touchette ら
3-4歳児の入眠困難早朝覚醒悪夢	7歳時の不安障害、行為障害、多動	2004	Gregory ら
4歳児の悪夢、睡眠時遊行症	思春期中期の行動感情課題と関連	2002	Gregory & O'Connor
ある時点のみ			
2-11ヶ月児の中途覚醒2回	認知機能良好と関連	2018	Sunら
3-13ヶ月のブラジルの児	睡眠指標と発達に 関連見出せず	2015	Mindell & Lee
6-18ヶ月児117名	夜更かしと睡眠時間の短さが内面的課題(不安、うつ分離不安等)と関連したが、 中途覚醒多さと社会感情面の問題とは関連なし 。	2017	Mindellら
10ヶ月時の中途覚醒の多さ	発達指標内容により、 関連の有無に違い 。	2005	Scher
12ヶ月児52名の睡眠効率良	認知・運動機能良好と関連	2012	Gibsonら

本日の内容




- 発達早期の睡眠とその後の発達
- 早期産児の睡眠
- 発達早期のGABA A受容体の変化
- 早期産児の明暗環境と発育
- メラトニン
- Sleepless society

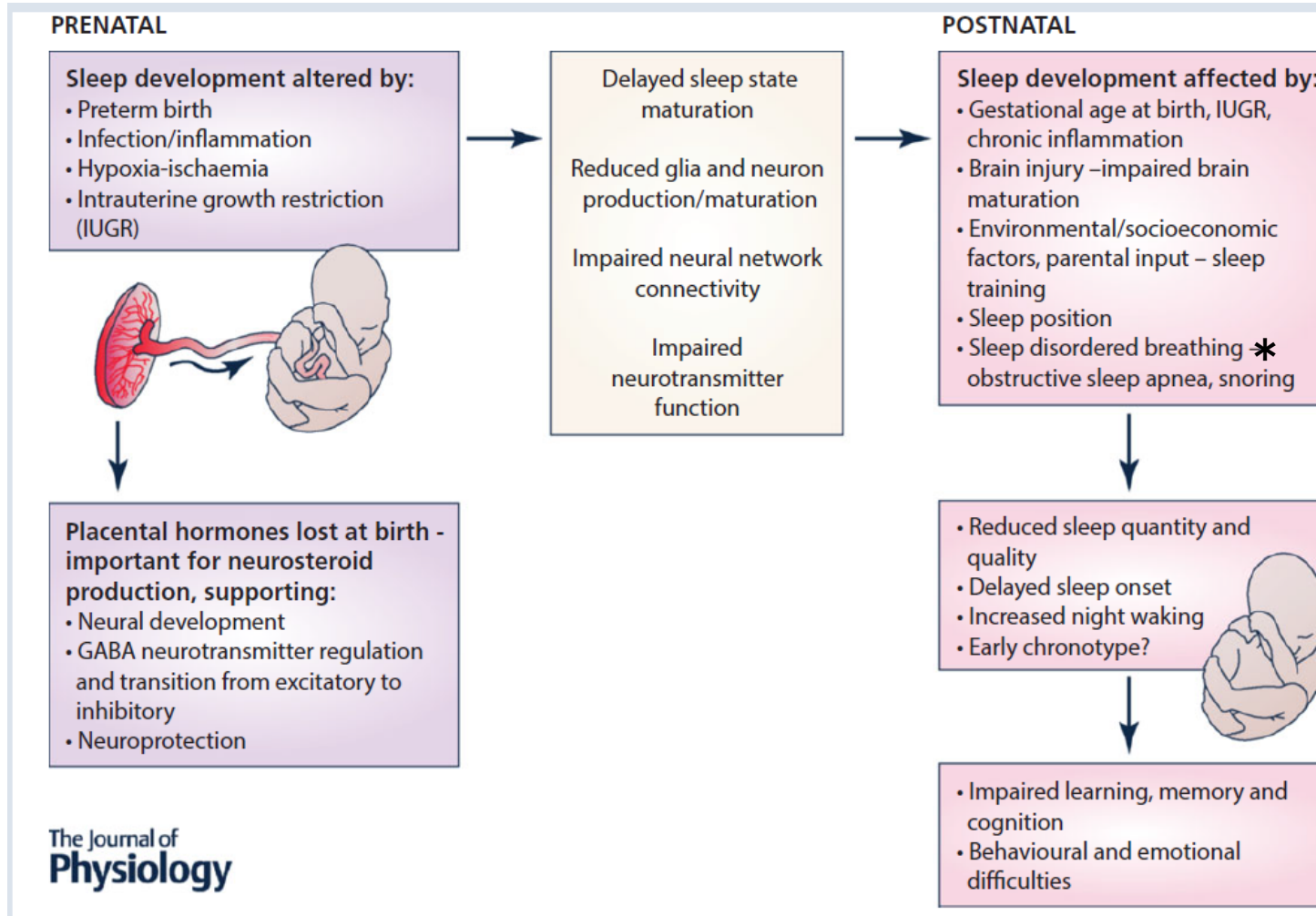
仮説はあるがエビデンスは不確定

本日の内容

- 発達早期の睡眠とその後の発達
 - 早期産児の睡眠
 - 発達早期のGABA A受容体の変化
 - 早期産児の明暗環境と発育
 - メラトニン
 - Sleepless society
- 仮説はあるがエビデンスは不確定

Waking up too early – the consequences of preterm birth on sleep development

Laura Bennet¹ , David W. Walker²  and Rosemary S. C. Horne³ 



早期産児の睡眠の特徴

早期産児vs正期産児

睡眠指標に差異なし

出生**27.1-36.8週** 誕生から**10歳まで** **睡眠時間、夜間覚醒、入眠困難に差がない** (Iglowstein et al. 2006)。

24時間周期に合致するのが早い(Guyer et al. 2015)。

早寝早起き(Bjorkqvist et al. 2014; Hibbs et al. 2014; Schwichtenberg et al. 2016; Stangenes et al. 2017)。

出生**31週** **2歳時** **早寝早起き, 夜間覚醒,** 睡眠呼吸障害, 多動, 注意欠陥, 感情の課題 (Caravale et al. 2017)。

早寝だが**入眠困難, 夜間覚醒, 睡眠時間が長い** (Stangenes et al. 2017)。

出生**31.5週** **6か月時** **夜間覚醒, 昼寝が長く, 夜間睡眠時間が長い** (Huang et al. 2014)。

睡眠時間が短く夜間覚醒が多く睡眠効率が悪い(Yiallourou et al. 2017)。

出生**27週** 神経学的に異常なし, **1歳時に夜間睡眠時間が短く、夜間覚醒が多い**(Asaka & Takada, 2010)。

平均**28.6週** **1, 2歳時** **睡眠時間短い**(Asaka & Takada, 2013),

平均**27週** **睡眠時間短く早寝早起き**(Biggs et al. 2016),

N2が短く,睡眠時間が短い (Yiallourou et al.2017)。




平均**29.7週** **6-10歳時** 睡眠効率悪く夜間覚醒多く **N2多く** (Perkinson-Gloor et al. 2015)。

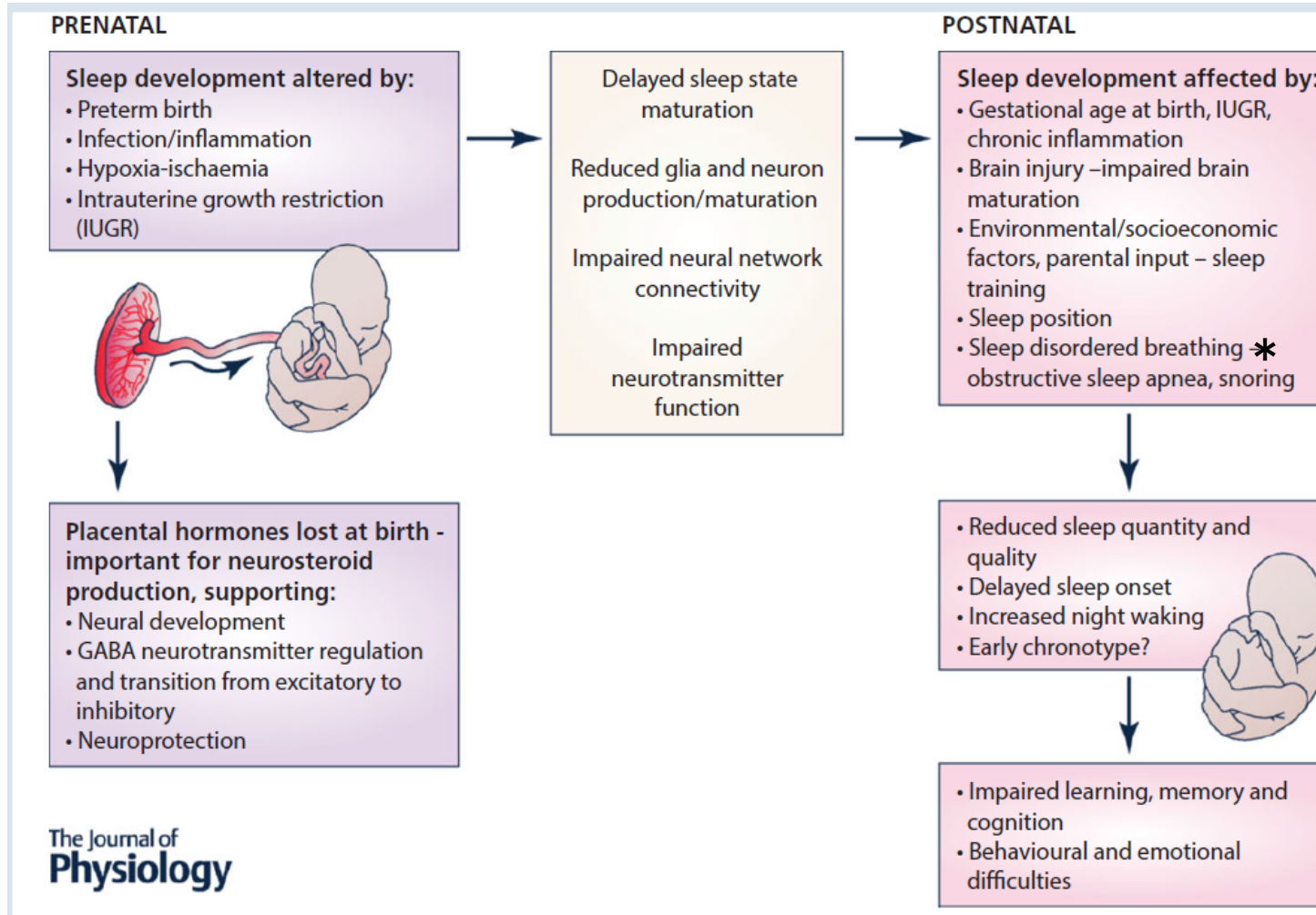
課題

早期産児の睡眠研究が少なく、適切な評価がなされていない (Shellhaas et al. 2017)。

NICUでも利用できる2チャンネルの脳波が記録できる装置を開発(Bennet et al. 2016)。

Waking up too early – the consequences of preterm birth on sleep development

Laura Bennet¹ , David W. Walker²  and Rosemary S. C. Horne³ 



早期産児の睡眠の特徴についての報告はさまざまに一定していない。

さらなる検討が必要。

脳成熟との関連で言えば、週数をより細かく分類しての検討も重要

* ; 鼻呼吸の障害

睡眠時無呼吸症候群（OSA）

早期産児での診断は正期産児に比べて**3-5倍**（Rosen et al., 2003）。

原因は不明、ただし

早期産児は炎症への暴露の危険が高く脳発達への影響が懸念

（Bennet et al., Chronic inflammation and impaired development of the preterm brain. J Reprod Immunol 2018, 125:45-55.）

OSAを呈する早期産児では炎症産物（**CRP.**, サイトカイン）が高値。

慢性炎症は**OSA**発症の危険因子（Kontos et al., 2017）。




早期産は将来のアレルギー性鼻炎の危険因子（Crump et al., 2011）。

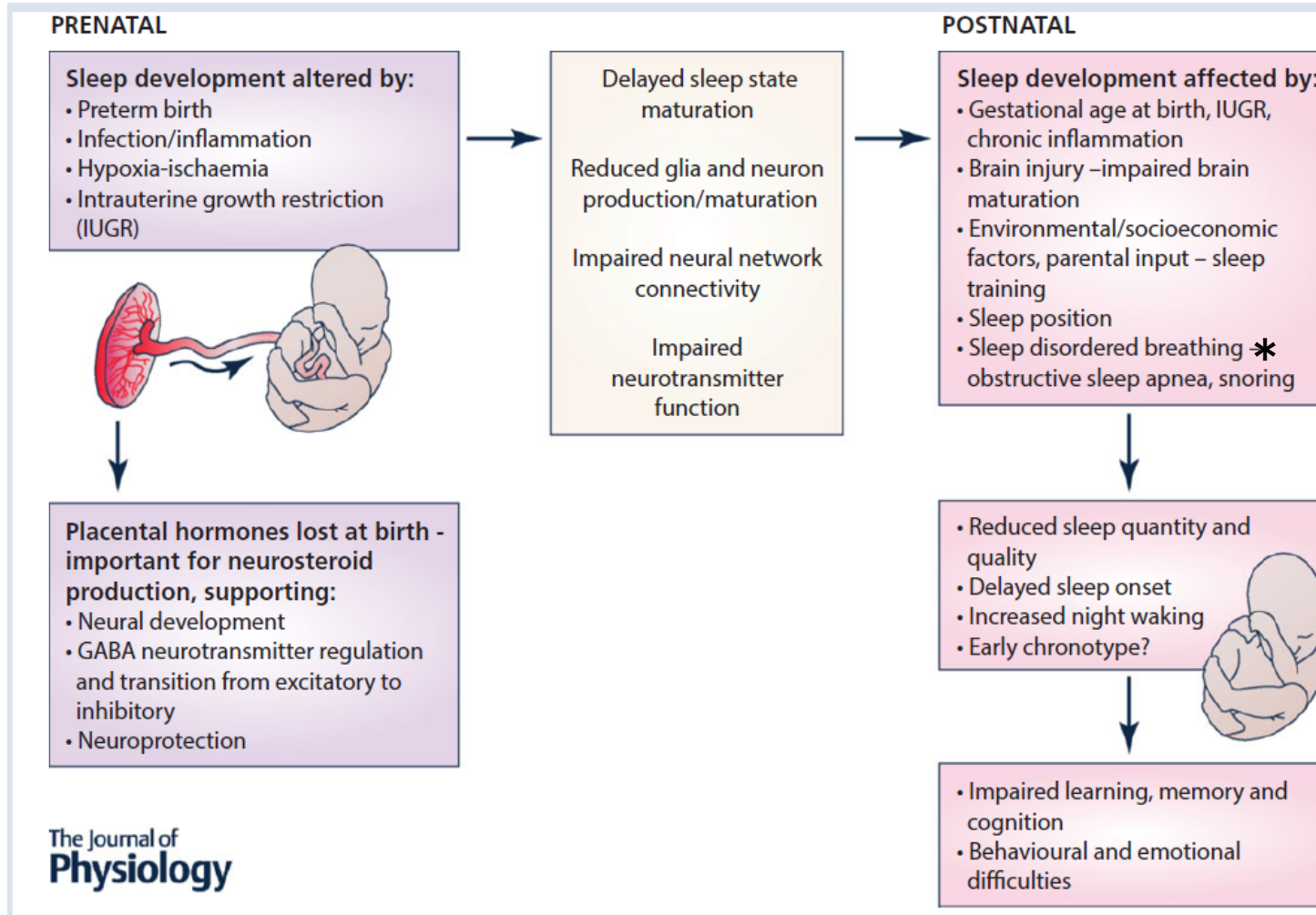
アレルギー性鼻炎等での鼻呼吸障害は、顎顔面発達に形態学的な変化をももたらし、

OSA発症の危険を高める（池田このみら、2019）。

妊婦の**OSA**（←肥満（←睡眠不足）） → 胎盤の低酸素（Ravishanker et al., 2015） → 早期産増

Waking up too early – the consequences of preterm birth on sleep development

Laura Bennet¹ , David W. Walker²  and Rosemary S. C. Horne³ 



早期産児の睡眠の特徴についての報告はさまざまに一定していない。

さらなる検討が必要。

脳成熟との関連で言えば、週数をより細かく分類しての検討も重要

* ;鼻呼吸の障害(←慢性炎症) → OSA

本日の内容

- 発達早期の睡眠とその後の発達 仮説はあるがエビデンスは不確定
- 早期産児の睡眠 **さらなる研究が必要**
- 発達早期のGABA A受容体の変化
- 早期産児の明暗環境と発育
- メラトニン
- Sleepless society

本日の内容

- 発達早期の睡眠とその後の発達 仮説はあるがエビデンスは不確定
- 早期産児の睡眠 さらに研究が必要
- 発達早期のGABA A受容体の変化
- 早期産児の明暗環境と発育
- メラトニン
- Sleepless society

胎児・新生児期

成人期

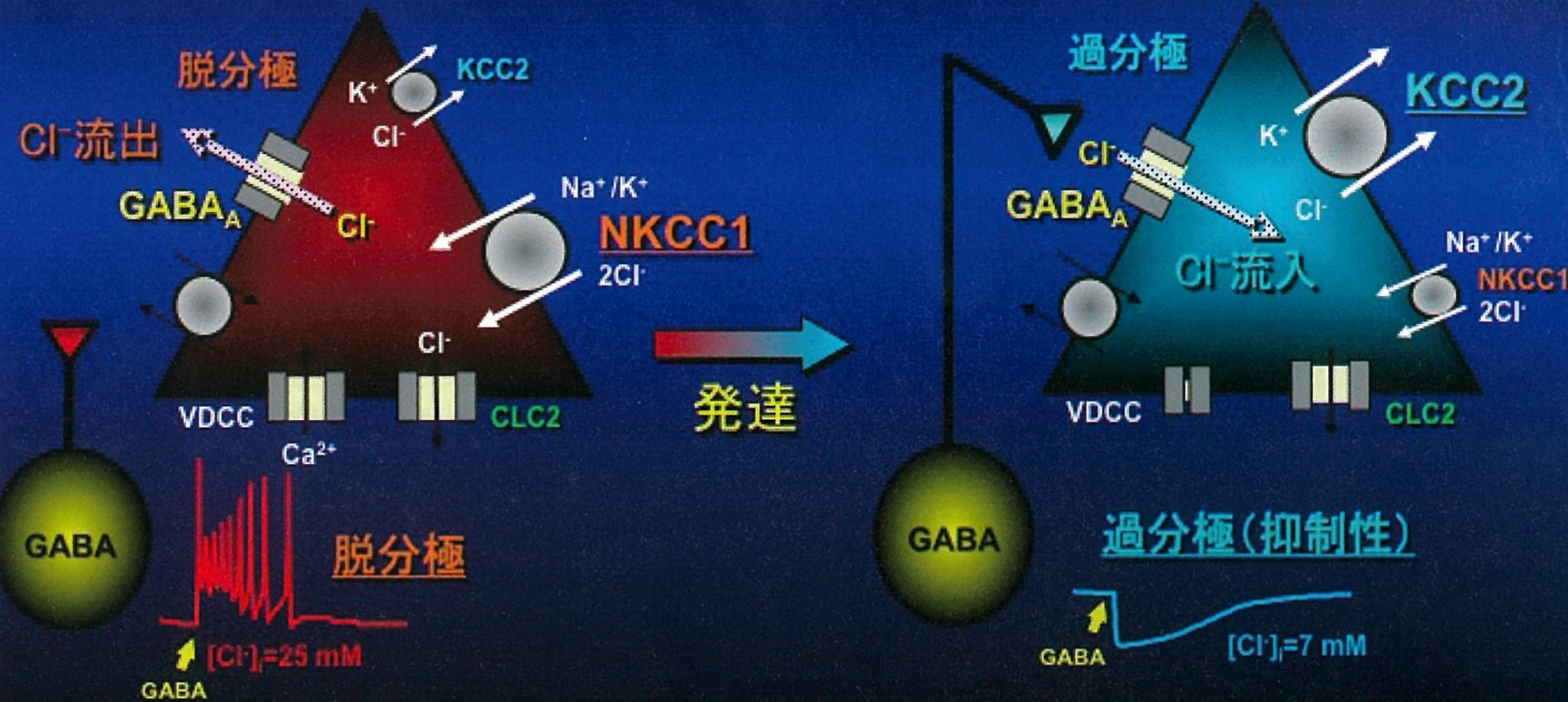
(Fukuda & Watanabe, Brain Res, 2019 を改変)

マルチモーダルな作用

高い細胞内Cl⁻濃度

神経伝達抑制

低い細胞内Cl⁻濃度



GABA_A受容体(睡眠に重要)の成熟

- ・成熟脳ではGABAはCl⁻流入による膜電位の過分極で抑制性神経伝達物質として作用する。
- ・発達初期の神経細胞ではCl⁻トランスポーターのうち、NKCC1がKCC2より優位に働き、NKCC1によるCl⁻蓄積によって細胞内Cl⁻濃度が高く維持され、GABA_A受容体-Cl⁻チャンネルが開くとCl⁻は細胞外に流出して脱分極する。
- ・成熟と共にKCC2の発現が増加してNKCC1の発現が減少するため、細胞内Cl⁻濃度は低下し、成熟した脳においては、GABA作用も過分極性になって抑制性に働くようになる。

GABA_A受容体成熟の遅れ
(KCC2をエンコードする

SLC12AKの変異)

→ E/I ratioの不均衡

→ 発達障害、

てんかん、統合失調症

GABA switch 成熟の遅れは

母体ストレスや母児分離で惹起!?

図1 脳発達期のCl⁻ホメオスタシス

福田敦夫 浜松医科大教授

本日の内容

- 発達早期の睡眠とその後の発達 仮説はあるがエビデンスは不確定
- 早期産児の睡眠 さらに研究が必要
- 発達早期のGABA A受容体の変化 神経疾患との関連が想定仮説あり
- 早期産児の明暗環境と発育
- メラトニン
- Sleepless society

本日の内容

- 発達早期の睡眠とその後の発達 仮説はあるがエビデンスは不確定
- 早期産児の睡眠 さらに研究が必要
- 発達早期のGABA A受容体の変化 神経疾患との関連が想定仮説あり
- 早期産児の明暗環境と発育
- メラトニン
- Sleepless society

太田英伸先生(現浅井病院精神科)の 一連のお仕事

- 成熟マウスを恒常的な明環境におくと, SCNの神経細胞個々のリズム形成能は失われられないものの, 神経細胞同士のリズムの同調が困難となる(Ohtaら, 2005).
- 同様の恒常的な明環境に新生児マウスをおくと, SCNの神経細胞の同調が急性にも, また長期的にも困難となる(Ohtaら, 2006).



- 「早期産児にも明暗環境を提供すべき」との仮説に基づく一連の研究

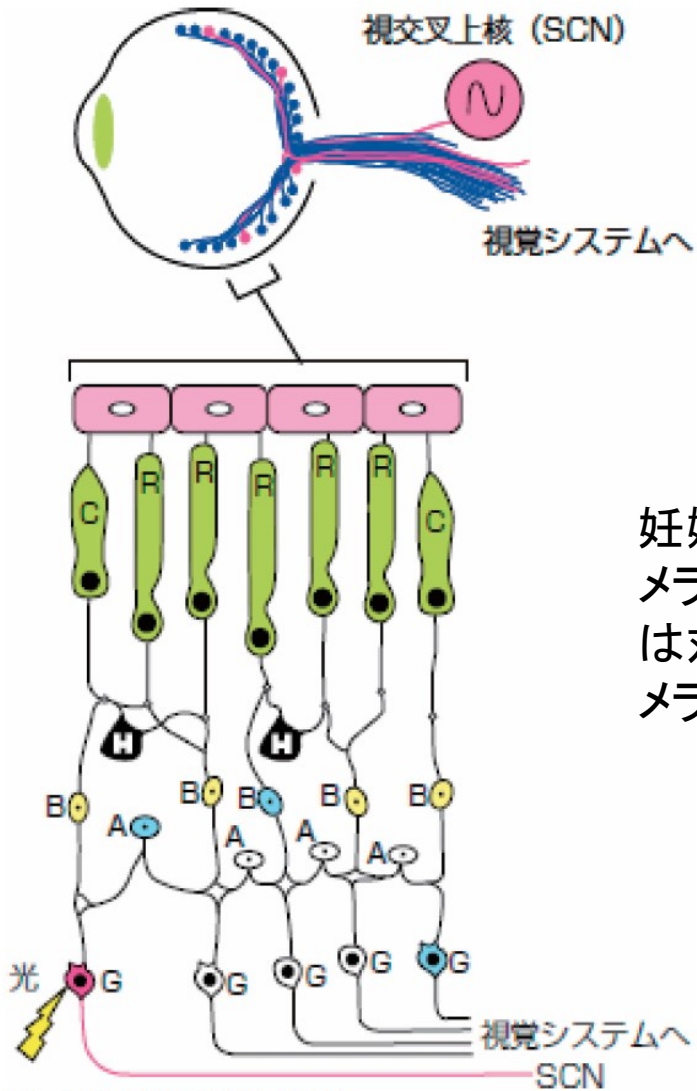


図7 網膜の視覚回路 (41)を改変)

メラノプシンを含む節細胞は、桿体・錐体細胞を経由せず、光に直接反応し視神経を通して光情報を生物時計に伝えます。節細胞は桿体・錐体細胞からの入力も受けている。R (rod cell) : 桿体細胞、C (cone cell) : 錐体細胞、H (horizontal cell) : 水平細胞、B (bipolar cell) : 双極細胞、A (amacrine cell) : アマクリン細胞、G (ganglion cell) : 節細胞。

- ・光情報の視交叉上核への伝達は、網膜視床下部路を形成する網膜のガングリオン細胞の74%に含まれているメラノプシンへの光刺激が第一歩。
- ・哺乳類の光センサーにはメラノプシン(ガングリオン細胞、明暗情報を認知=**対光反応に関与**、波長479nm近傍の短波長の青色光刺激に最も感受性(Bailesら、2013))、ロドプシン(桿体細胞、弱い光にも反応し白黒の区別をする)、コーンオプシン(錐体細胞、青・緑・赤の3色に反応し、詳細な映像を脳に伝達)がある。

妊娠33週の早産児の対光反応を検討

メラノプシンの受容範囲「外」で、ロドプシン・コーンオプシンが反応可能な600nmの単色光では対光反射確認不可。

メラノプシンが反応できる580nm以下の波長を含む白色光を当てたところ、対光反射惹起。

→ **33週でメラノプシンが機能**している

昼夜の区別のある光環境(明暗環境)で保育された早産児は、

24時間明るい環境(恒明環境)あるいは、

反対に一日中暗い環境(恒暗環境)で保育された早産児より

体重が有意に増加した(Sernagor E: Curr Biol 15: R556-9 (2005))。

新生児室でのジレンマ(恒明環境でないとは観察不可)への対応

主に「メラノプシン」が知覚する光情報(610nm以下)を遮断することにより、成人である医療従事者は赤ちゃんの観察ができ、かつ「メラノプシン」知覚をメインとする早産児は夜と感じるマジックミラ状の光フィルターを開発した。



Designing artificial environments for preterm infants based on circadian studies on pregnant uterus

Shimpei Watanabe^{1†}, Shizuko Akiyama^{2,3†}, Takushi Hanita^{4†}, Heng Li⁵, Machiko Nakagawa⁶, Yousuke Kaneshi⁷, Hidenobu Ohta^{5*†} and Japan RED filter study group[†]

¹ Department of Neonatology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan

² Center for Perinatal Medicine, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan

³ Department of Pediatrics, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan

⁴ Department of Anatomy and Developmental Biology, School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Nursing and Health Sciences, Monash University, Clayton, VIC, Australia

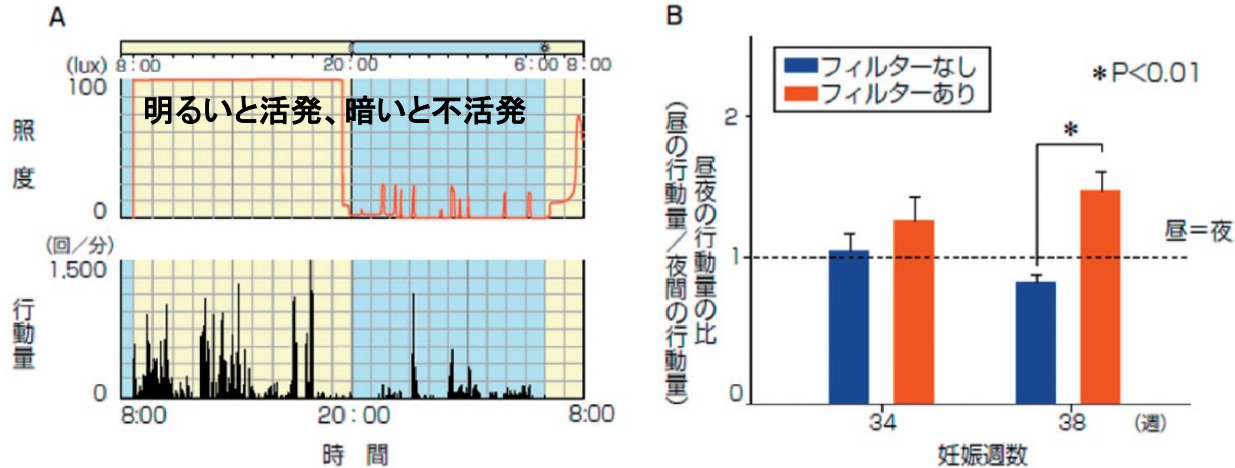
⁵ Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan

⁶ Department of Pediatrics, St Luke's International Hospital, Chuo-ku, Tokyo, Japan

⁷ Center for Perinatal Medicine, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan



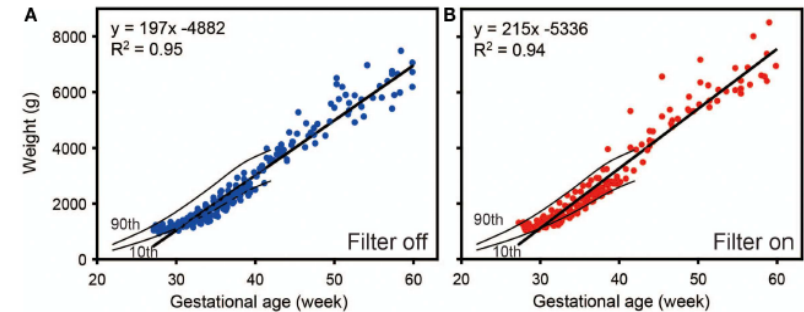
図6 病棟において光フィルターを使用している様子
A: 従来の新生児集中治療室では早産児の緊急事態に対応するため、夜間も照明を連続点灯している (午後9時に撮影)。そのため、透明な保育器フードを通して蛍光灯の光が直接児の目に到達していた。B: 一方、光フィルターを使用することにより同一の光環境でも保育器内に人工的な夜を導入でき、かつ医療従事者も赤ちゃんを観察できる (午後8時に撮影)。



(a) 満期 (妊娠40週) 相当における光フィルター使用した早産児における行動パターンの典型例。

(b) 妊娠34、38週相当の早産児の行動リズム。光フィルター保育器内の妊娠38週相当の早産児には昼優位の行動リズムを有意に認めた。横軸は行動計で測定した行動量の比 = [(昼の行動量) / (夜間の行動量)]。

図9 早産児の行動リズム⁽²¹⁾を改変



光フィルター使用群 (右、赤点) で非使用群に比べ有意な体重増加。特に40週前後で標準範囲内に使用群は収まる場合が多く、非使用群で標準範囲を下回ることが多い。

OPEN

Influence of light exposure at nighttime on sleep development and body growth of preterm infants

Received: 23 July 2015

Accepted: 27 January 2016

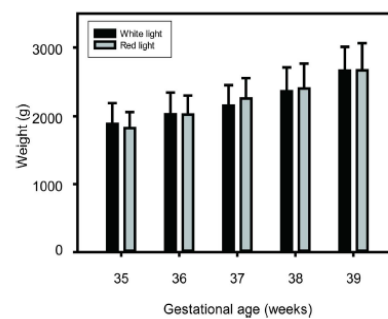
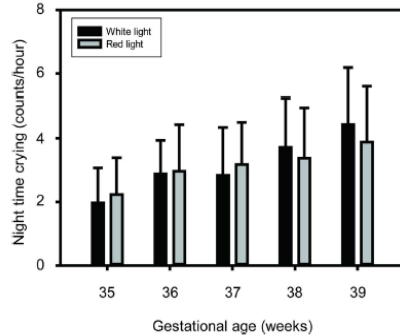
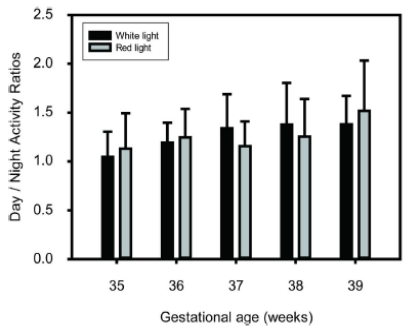
Published: 15 February 2016

Yosuke Kaneshi¹, Hidenobu Ohta², Keita Morioka¹, Itaru Hayasaka¹, Yutaka Uzuki¹, Takuma Akimoto¹, Akinori Moriichi¹, Machiko Nakagawa^{2,3}, Yoshihisa Oishi^{2,4}, Hisanori Wakamatsu², Naoki Honma⁵, Hiroki Suma⁵, Ryuichi Sakashita⁶, Sei-ichi Tsujimura⁷, Shigekazu Higuchi⁸, Miyuki Shimokawara¹, Kazutoshi Cho¹ & Hisanori Minakami^{1,9}

昼夜の活動比

夜間の啼泣(回/時間)

体重



In summary, this study confirmed no significant difference in rest-activity patterns, nighttime crying or weight gains between preterm infants exposed to normal white LED light and those exposed to red LED light for regular nursing care during the night at a GCU in a 15-hour: 9-hour light-dark cycle. Furthermore, this study also demonstrated that exposing infants to light for < 15 minutes at 3 to 4 hour intervals for nursing care does not prevent the infants from developing normal circadian rest-activity patterns or gaining weight as long as the infants are exposed to regular light-dark cycles.

白色光でも赤色光(夜間3-4時間間隔で15分以内)でも指標に差なし

a



b



c

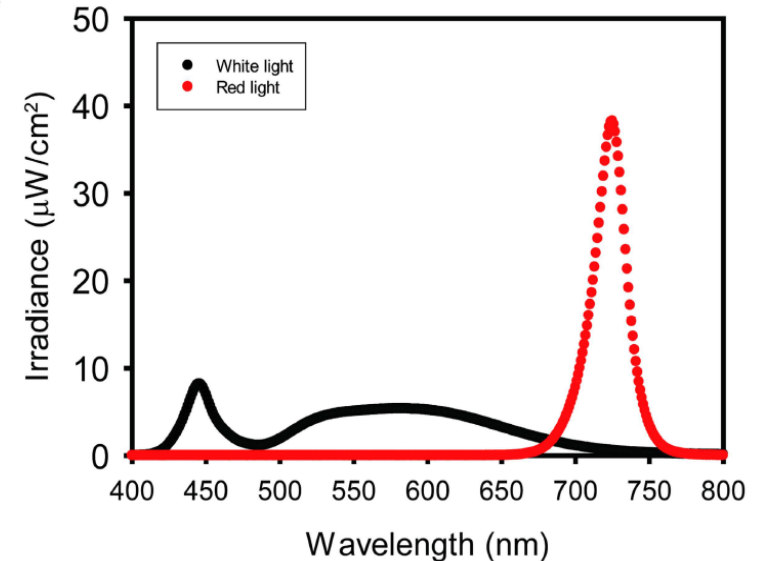


Figure 1. Relative spectral distribution of a white LED light and a red LED light. Representative pictures of nursing care under white LED light (a) and red LED light (b). (c) White line indicates relative spectral distribution of white LED light while red line indicates relative spectral distribution of red LED light. Red LED light has a peak emission of approximately 725 nm.

早期産児にも明暗環境を提供すべき」との仮説に基づく一連の研究を紹介

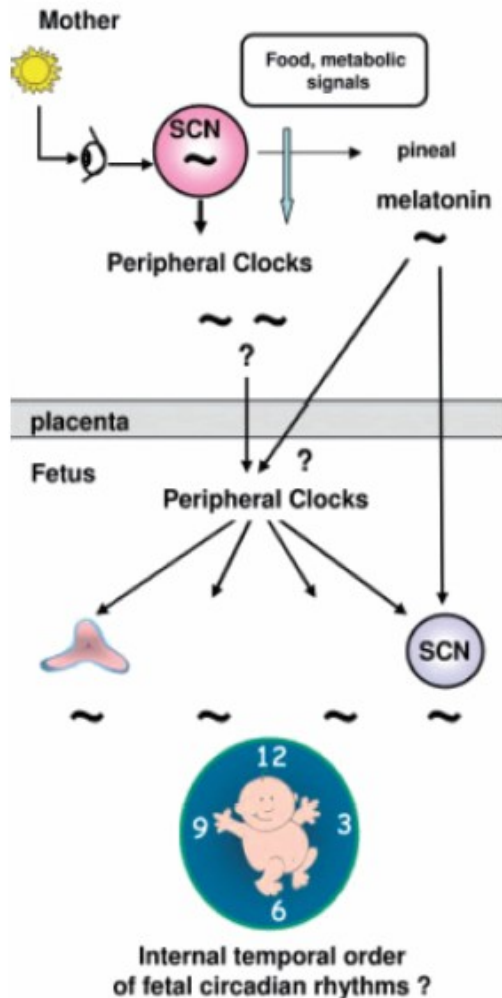
→ 明暗環境を与えつつの観察も可能 → 現在は乳児期の体重のみが指標、今後長期フォロー結果が求められる。

本日の内容

- 発達早期の睡眠とその後の発達 仮説はあるがエビデンスは不確定
- 早期産児の睡眠 さらに研究が必要
- 発達早期のGABA A受容体の変化 神経疾患との関連が想定仮説あり
- 早期産児の明暗環境と発育 **早期産児にも明暗環境が重要か！？**
- メラトニン
- Sleepless society

早期産児にも明暗環境を提供すべき」との仮説に基づく一連の研究 を紹介

→ 明暗環境を与えつつの観察も可能 → 現在は乳児期の体重のみが指標、今後長期フォロー結果が求められる。



太田先生(ベビーサイエンス誌)は左図を紹介(Serón-Ferré M, et al.: Circadian rhythms in the fetus. Mol Cell Endocrinol 349, 68-75(2012)).

母体のメラトニンは胎盤を通過。

- ・母体のメラトニンが胎児のサーカディアンリズムを形成？
胎児はサーカディアンリズムを有するのか？
- ・しかし胎盤を通過するのであるから何らかの生理的な意義はあるのであろう。

図3 胎児の生物時計は母体信号に依存してサーカディアン・リズムを刻む

本日の内容

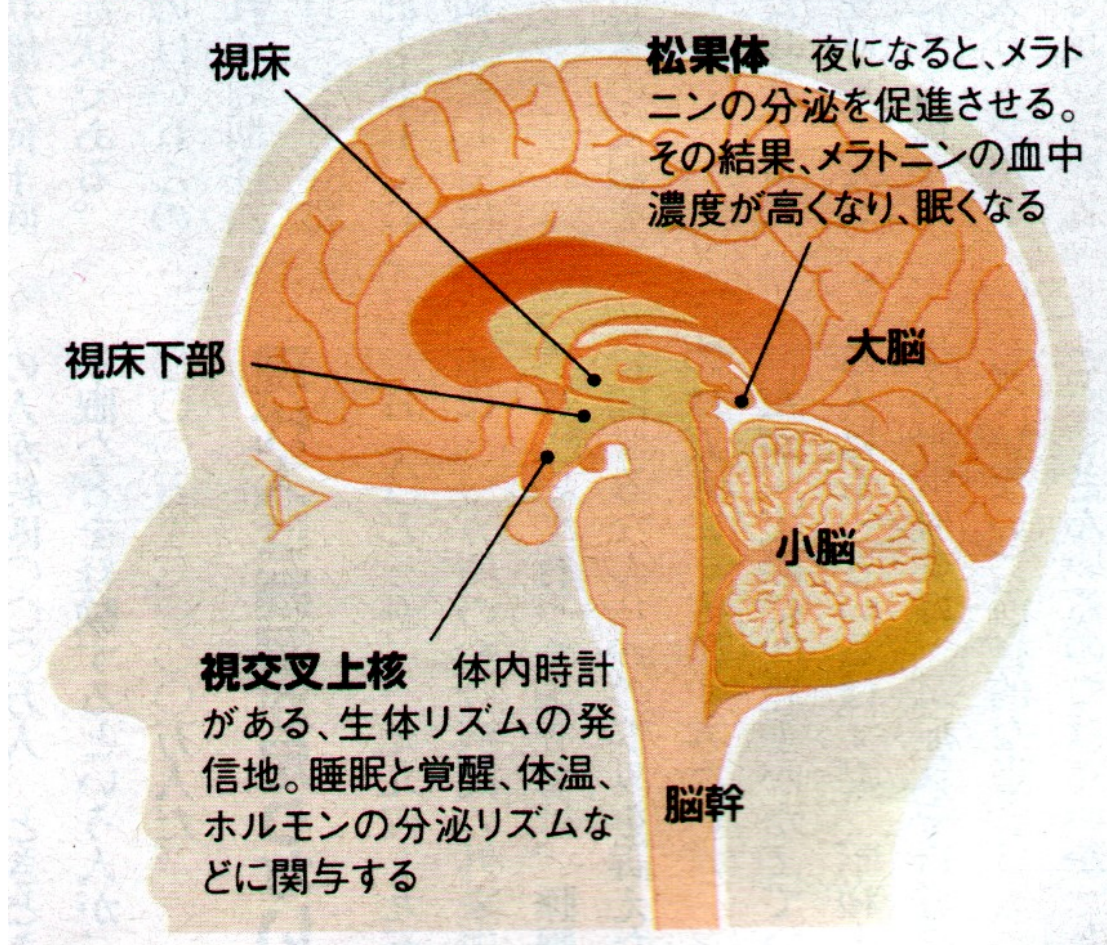
- 発達早期の睡眠とその後の発達 仮説はあるがエビデンスは不確定
- 早期産児の睡眠 さらに研究が必要
- 発達早期のGABA A受容体の変化 神経疾患との関連が想定仮説あり
- 早期産児の明暗環境と発育 早期産児にも明暗環境が重要か！？
- メラトニン
- Sleepless society

メラトニン 1/2

- ・ 松果体で産生。

「目覚まし時計」は脳にある

人間の生体リズムをコントロールする体内時計は、1日約 24時間10分のサイクルになっている。そのため脳の視交叉上核が毎朝、太陽の光を視覚で認識することによって生体リズムを1日24時間に調整している。



メラトニン 1/2

- 松果体で産生。
- 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、眠気をもたらすホルモン。

Yasuniwa Y, Izumi H, Wang K-Y, Shimajiri S, Sasaguri Y, et al. (2010) Circadian Disruption Accelerates Tumor Growth and Angio/Stromagenesis through a Wnt Signaling Pathway. PLoS ONE 5(12): e15330.

HeLa 細胞 * をマウスに移植。LD環境とLL環境で飼育、LL環境飼育マウスで腫瘍が増大。

*ヒト子宮頸癌由来の細胞。増殖能は高く、他の癌細胞と比較してもなお異常に急激な増殖を示し、がん細胞としての性質を持つ。



L/D



L/L

概日リズム環境の変化が悪性腫瘍増大を招いた、と解釈

概日リズムと腫瘍増殖の関連を示したのみならず、人工光の悪影響をも示唆した。

発癌リスクを評価する世界保健機関(WHO)所属組織である国際癌研究機関(IARC)は2007年12月に、深夜業を「発癌性がおそらくある因子(probable carcinogen)」として正式にリストに加えることを表明。



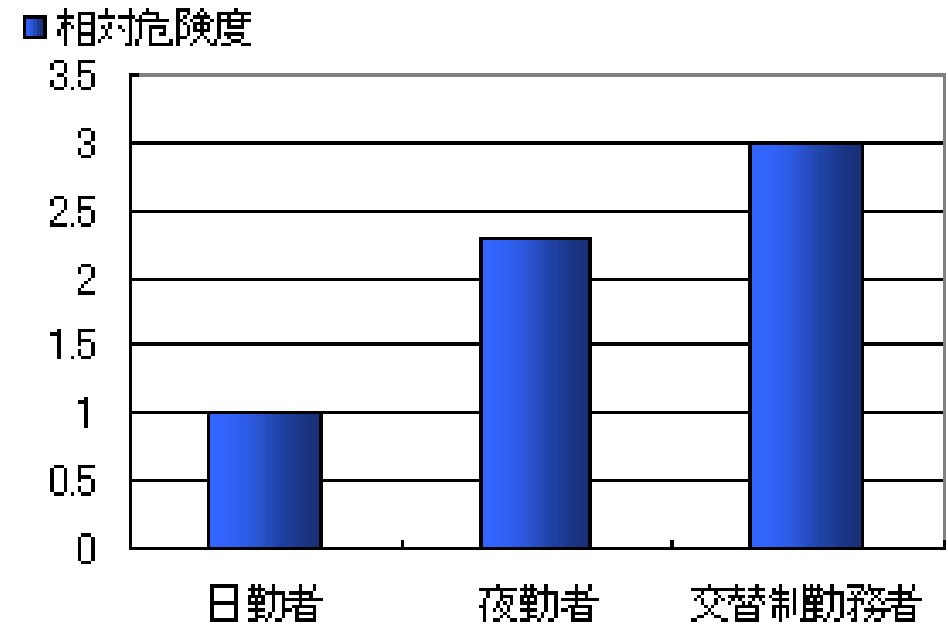
看護師の乳がん発生リスク
深夜勤の期間・累積回数、交代勤務別
(Hansen & Stevens, 2011を改変)

		オッズ比*	95%信頼区間	
① 午前0時以降を含む深夜勤を1年以上(19時~9時の間の8時間労働)	期間	日勤+準夜勤	1	-
		1~5年	1.5	0.99-2.5
		5~10年	2.3	1.4-3.5
		10~20年	1.9	1.1-2.8
		20年以上	2.1	1.3-2.2
	累積回数	日勤+準夜勤	1	-
		468回未満	1.6	1.0-2.6
		468~1095回	2.0	1.3-3.0
		1,096回以上	2.2	1.5-3.2
		交代性勤務	日勤+準夜勤	常日勤
732回未満	1.4			0.9-2.2
732回以上	1.0			1.4-2.4
日勤+深夜勤	常日勤		1	-
	732回未満		1.5	0.9-2.4
	732回以上		2.6	1.8-3.8
日勤+準夜勤+深夜勤	常日勤		1	-
	732回未満		1.8	1.2-3.1
	732回以上		1.9	0.7-2.3

※オッズ比: 年齢、体重、ホルモン補充療法、初潮年齢、月経の規則性、母親・姉妹の乳がんの有無、授乳期間で調整

◆これはデンマーク看護協会の看護師会員(女性)を対象とした研究結果です。デンマーク看護協会には国内の95%の看護師が入会しています。<Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: Impact of shift systems. Eur J Cancer. Aug 16, 2011 [Epub ahead of print]>

勤務様式と前立腺がん罹患リスク

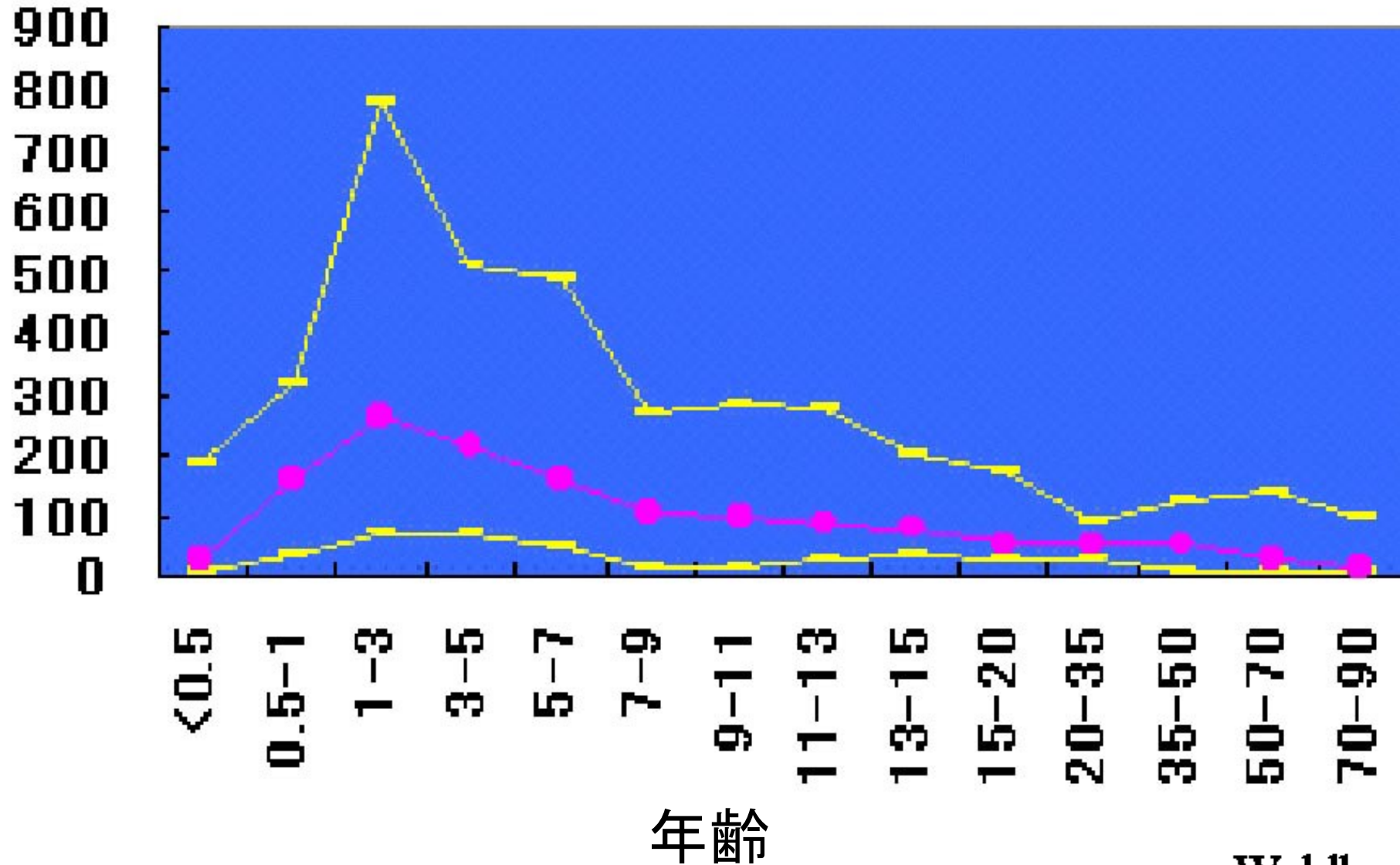


約14,000人の男性勤労者を解析対象として、生存分析という統計手法を用い、勤務時間と前立腺がんにかかるリスクの関連を検討、働く時間が昼夜決まっていない交替制勤務者では、仕事の時間が昼間に限られる日勤者にくらべて前立腺がんにかかりやすいことが観察された。(交替制勤務者の前立腺がんリスク 久保達彦)

メラトニン 1/2

- 松果体で産生。
- 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、眠気をもたらすホルモン。
- 思春期に分泌は低下し二次性徴が発来。

メラトニンの夜間の血中濃度の年齢による変化

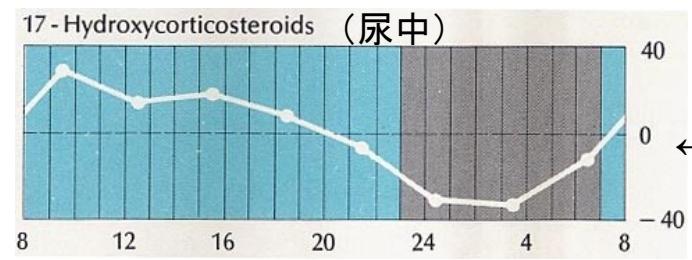
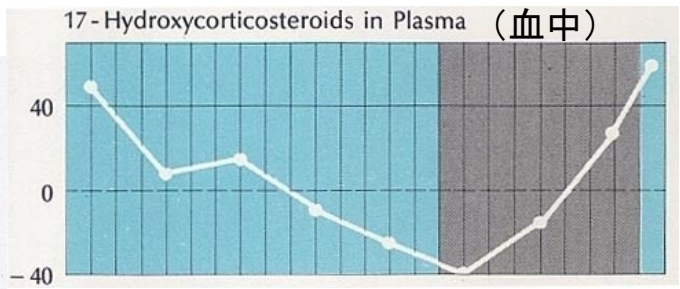
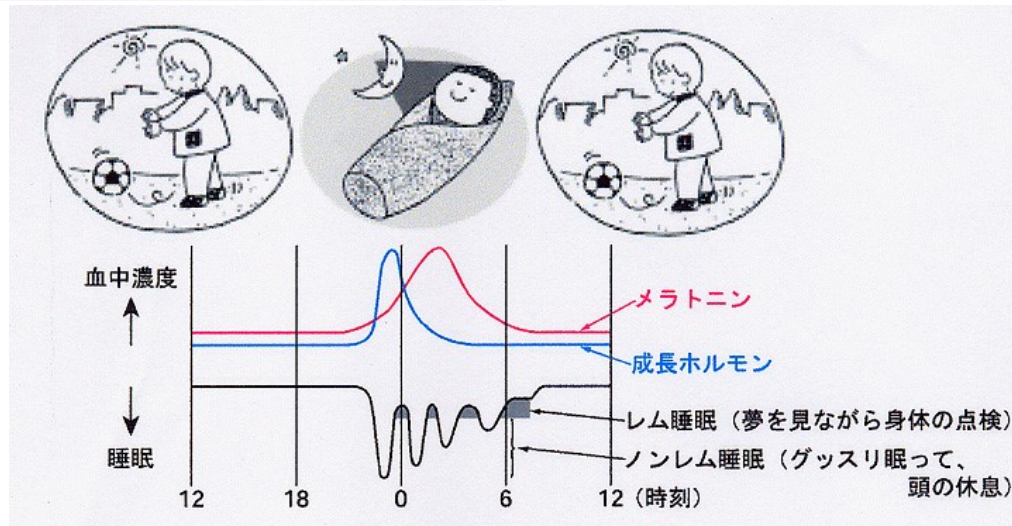
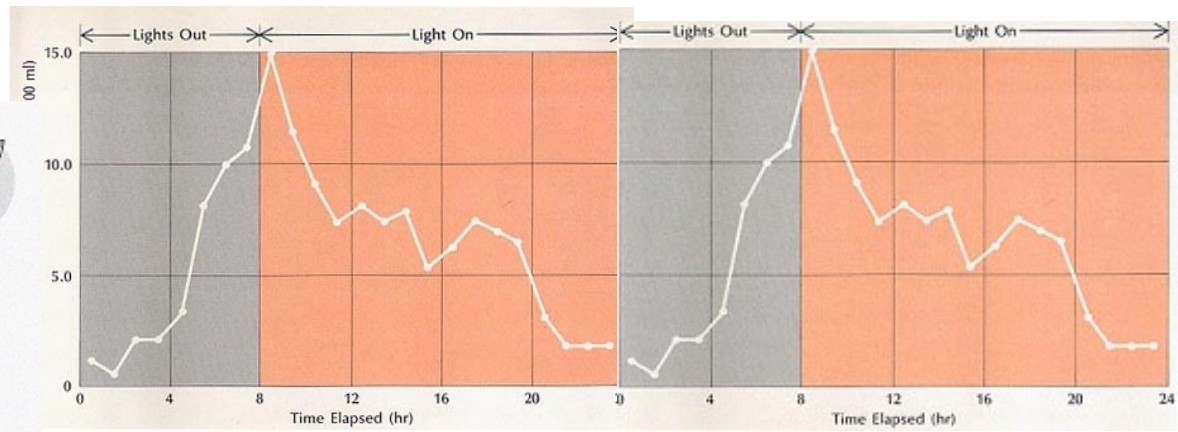
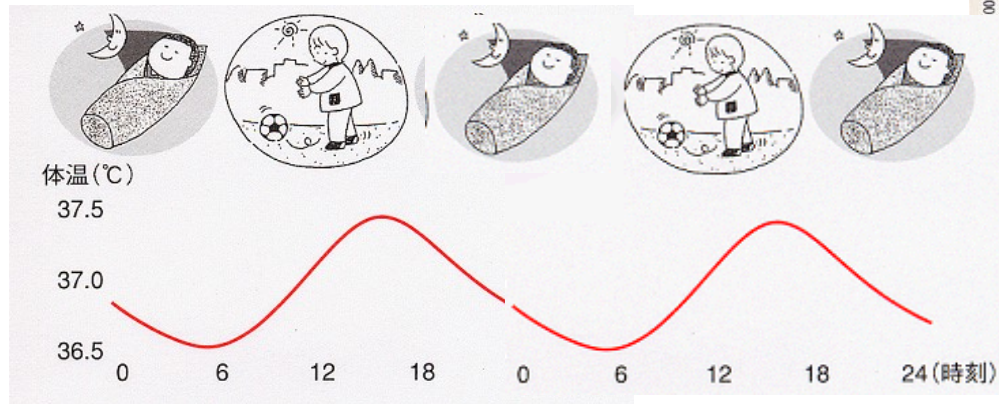


Waldhauser ら1988

メラトニン 1/2

- 松果体で産生。
- 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、眠気をもたらすホルモン。
- 思春期に分泌は低下し二次性徴が発来。
- 分泌は夜間暗くなってから(光で抑制)。

様々な概日リズム(睡眠・覚醒、体温、ホルモン)の相互関係



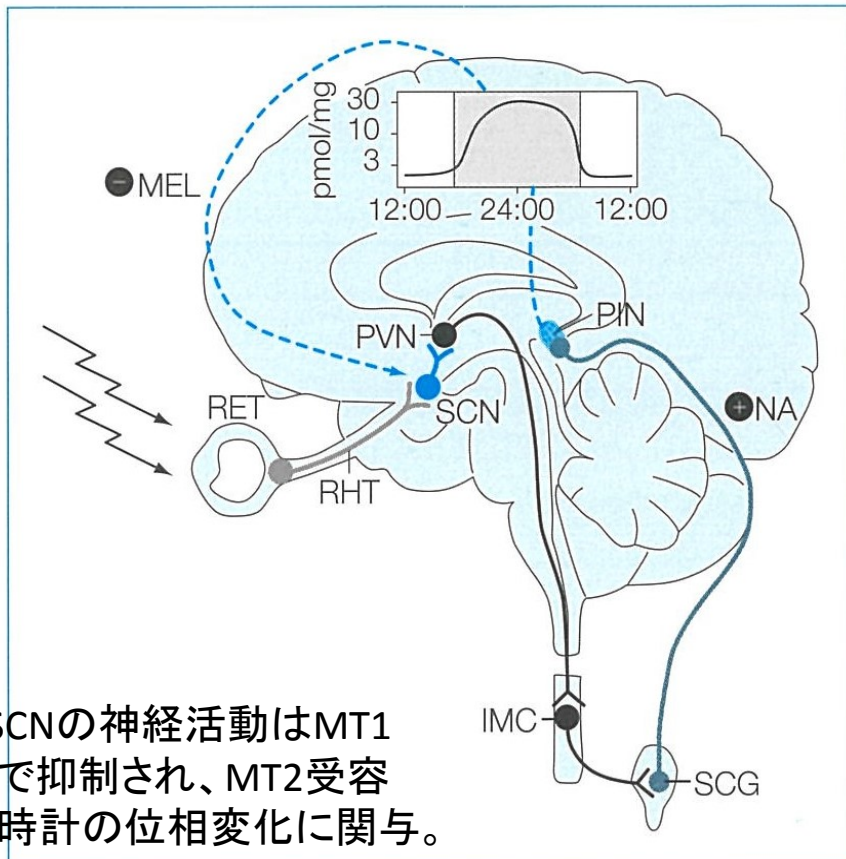
朝の光で周期24時間10分の生体時計は
毎日周期24時間にリセット

コルチコステロイドの日内変動
↓
朝高く、夕方には低くなるホルモン

メラトニン 1/2

- 松果体で産生。
 - 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、眠気をもたらすホルモン。
 - 思春期に分泌は低下し二次性徴が発来。
 - 分泌は夜間暗くなってから(光で抑制)。
 - 光情報はSCN－(GABA? 抑制性ニューロンが介在)→PVH(PVN)－(グルタメート)→上部胸髄の中間質外側核(IMC)－(アセチルコリン)→上頸部交感神経節(SCG)－(ノルアドレナリン: NA)→松果体(PIN)という経路でNAの松果体β受容体活性抑制として松果体に達する。
 - 夜間にSCN活性が低下し、その結果松果体β受容体が刺激されると、N-acetyltransferase (NAT)合成が高まり、(松果体に取り込まれたトリプトファンが5-HTPを経て生じた)セロトニンがN-アセチルセロトニンへと合成(メラトニン合成の律速段階)され、さらに5-hydroxyindole-O-methyltransferase(HIOMT)によりメラトニンが生合成される。
 - 視交叉上核にはメラトニンに対する受容体が2種類(MT1とMT2)存在する。
 - マウスのSCNの神経活動はMT1の活性化で抑制される。
 - MT2受容体は生体時計の位相変化に関与していると考えられている。
- (Gooley & Saper, 2005; Jinら, 2003; Liuら, 1997).

光情報はSCN→(GABA?抑制性ニューロンが介在)→PVH(PVN)→(グルタミン)→上部胸髄の中間質外側核(IMC)→(アセチルコリン)→上頸部交感神経節(SCG)→(ノルアドレナリン:NA)→松果体(PIN)という経路でNAの松果体β受容体活性抑制として松果体に達する。



マウスのSCN神経活動はMT1の活性化で抑制され、MT2受容体は生体時計の位相変化に関与。

図 4-14 SCN とメラトニン

(Maronde E, et al. 2007. The mammalian pineal gland : known facts, unknown facets. Trends Endocrinol Metab 18 : 142-9)

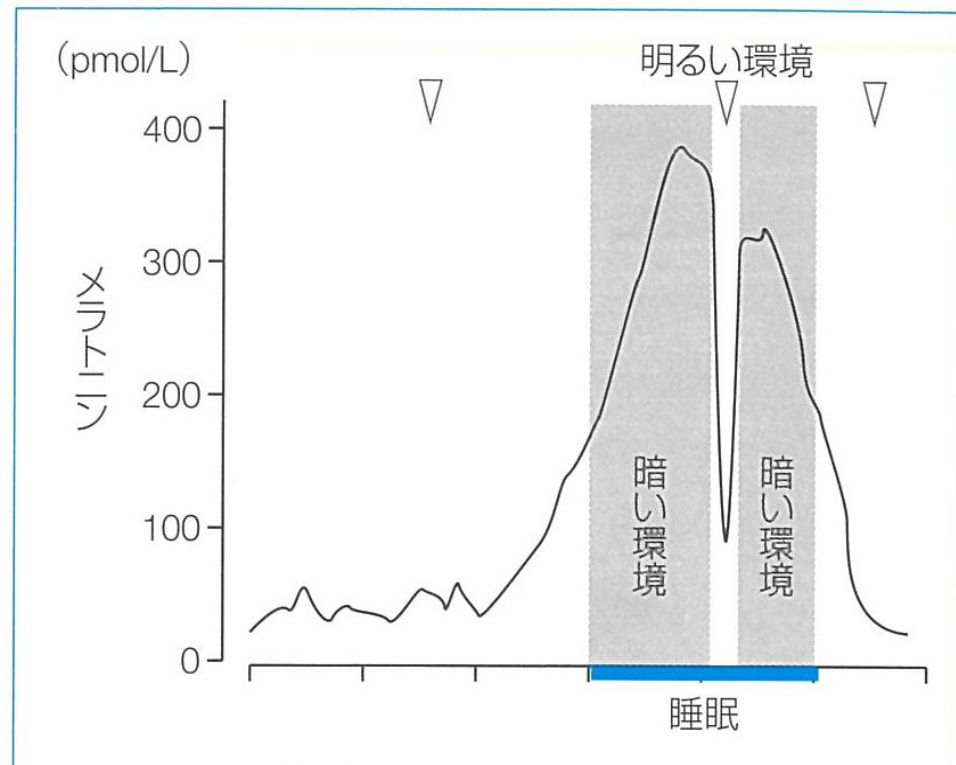


図 4-15 メラトニン分泌と光

メラトニン分泌は光で抑制される。

(Lewy AJ, et al. 1980. Light suppresses melatonin secretion in humans. Science 210 : 1267-9)

夜間にSCN活性が低下し、その結果松果体β受容体が刺激されると、N-acetyltransferase (NAT) 合成が高まり、(松果体に取り込まれたトリプトファンが5-HTPを経て生じた)セロトニンがN-アセチルセロトニンへと合成(メラトニン合成の律速段階)され、さらに5-hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT)によりメラトニンが生合成される。

メラトニン 1/2

- 松果体で産生。
 - 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、眠気をもたらすホルモン。
 - 思春期に分泌は低下し二次性徴が発来。
 - 分泌は夜間暗くなってから(光で抑制)。
 - 光情報はSCN－(GABA? 抑制性ニューロンが介在)→PVH(PVN)－(グルタメート)→上部胸髄の中間質外側核(IMC)－(アセチルコリン)→上頸部交感神経節(SCG)－(ノルアドレナリン: NA)→松果体(PIN)という経路でNAの松果体β受容体活性抑制として松果体に達する。
 - 夜間にSCN活性が低下し、その結果松果体β受容体が刺激されると、N-acetyltransferase (NAT)合成が高まり、(松果体に取り込まれたトリプトファンが5-HTPを経て生じた)セロトニンがN-アセチルセロトニンへと合成(メラトニン合成の律速段階)され、さらに5-hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT)によりメラトニンが生合成される。
 - 視交叉上核にはメラトニンに対する受容体が2種類(MT1とMT2)存在する。
 - マウスのSCNの神経活動はMT1の活性化で抑制される。
 - MT2受容体は生体時計の位相変化に関与していると考えられている。
- (Gooley & Saper, 2005; Jinら, 2003; Liuら, 1997).

ヒトの視交叉上核のメラトニン受容体がいつから活性を有するのかは知る限り不明。

メラトニン 2/2

- 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、眠気をもたらすホルモン

- 生後6週までは低値 (10pg/ml >)。

- 生後45日以降

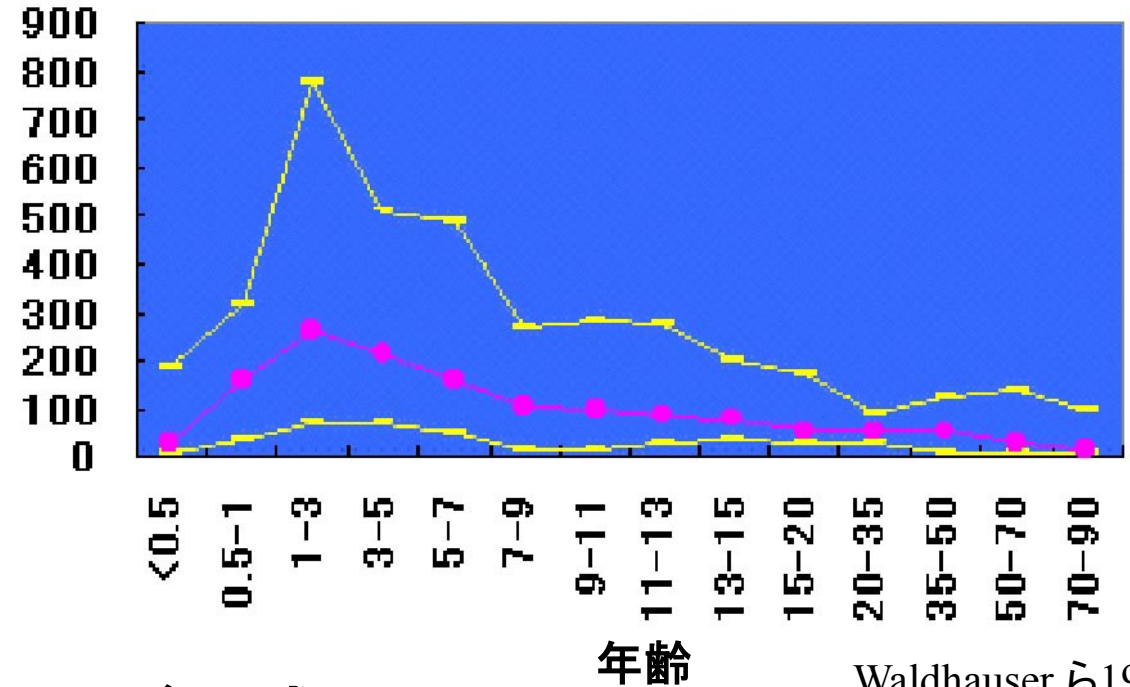
夜間濃度が50<で概日リズム出現。

- 生後1-5年時に高値

→ 子ども達はメラトニンシャワーを浴びて成長

- 分泌は夜間暗くなってから(光で抑制)。

- 夜ふかしでメラトニン分泌低下！？



Waldhauser ら1988

Late nocturnal sleep onset impairs a melatonin shower in young children


Jun Kohyama

Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, JAPAN.

Key words:

melatonin; late sleeper; sleep deprivation; antioxidant; melatonin shower

The Relationship between Autism Spectrum Disorder and Melatonin during Fetal Development

Yunho Jin ^{1,2,3}, Jeonghyun Choi ^{1,2,3}, Jinyoung Won ^{2,3,4} and Yonggeun Hong ^{1,2,3,4,*} 

Molecules 2018, 23, 198; doi:10.3390/molecules23010198

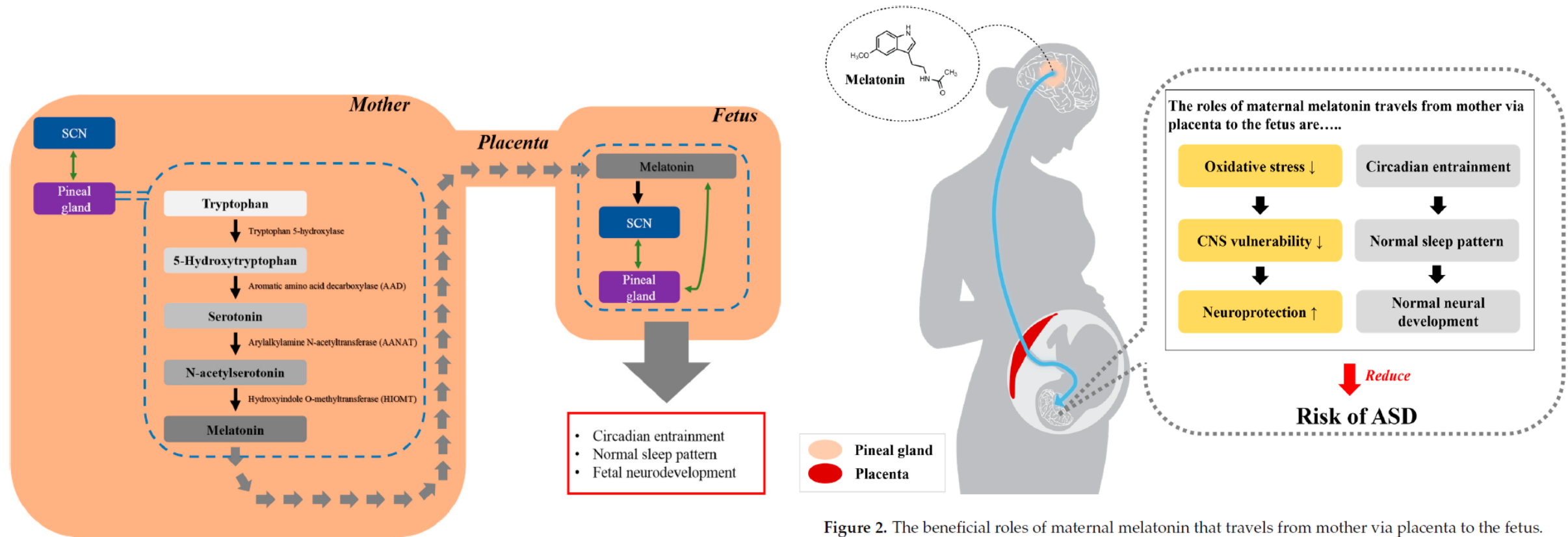


Figure 1. Maternal melatonin crosses the placental barrier to entrain the fetal circadian rhythm. Thus melatonin is present in the fetal brain prior to the maturation of the fetal pineal gland. After crossing the placenta, melatonin entrains the fetal circadian rhythm, maintains the normal sleep pattern, and protects the fetus from neurodevelopmental disorders such as ASD.

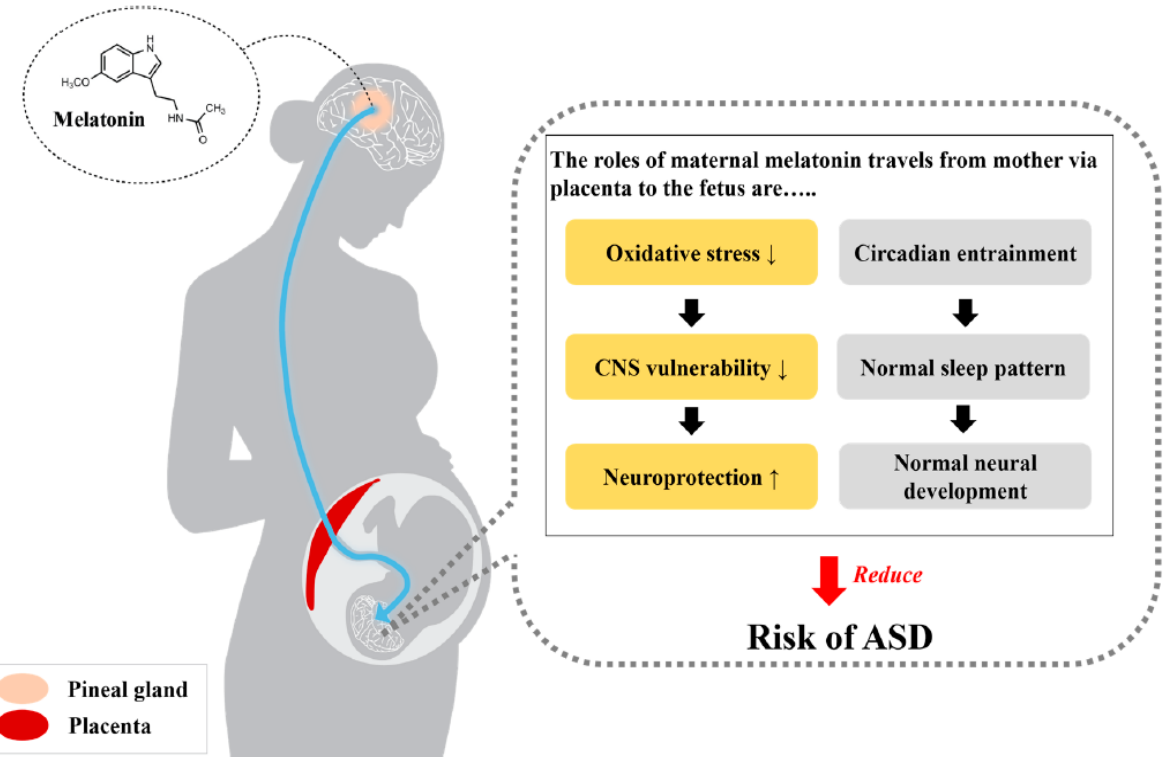


Figure 2. The beneficial roles of maternal melatonin that travels from mother via placenta to the fetus. The functions of melatonin in neuroprotection and circadian entraining may reduce the risk of ASD. Normal melatonin concentrations during pregnancy contribute to neuroprotection and the normal neurodevelopment of the fetus through the inhibition of excessive oxidative stress in the vulnerable central nervous system. Additionally, as adequate melatonin levels maintain the normal sleep pattern and circadian rhythm, normal melatonin secretion may also elicit neurodevelopment.

妊娠中にメラトニン濃度が正常であることで、
脆弱な中枢神経系での過剰な参加ストレスが抑制され、胎児の神経保護や神経発達が保証される。

母体、胎児のメラトニンと疾患

- 母体のメラトニン→胎児
- 夜間メラトニンは妊娠週数増(32週以降)で増(=胎児も増?)



Review

Melatonin and pregnancy in the human

Hiroshi Tamura^{a,b}, Yasuhiko Nakamura^c, M. Pilar Terron^a, Luis J. Flores^a,
Lucien C. Manchester^{a,d}, Dun-Xian Tan^a, Norihiro Sugino^b, Russel J. Reiter^{a,*}

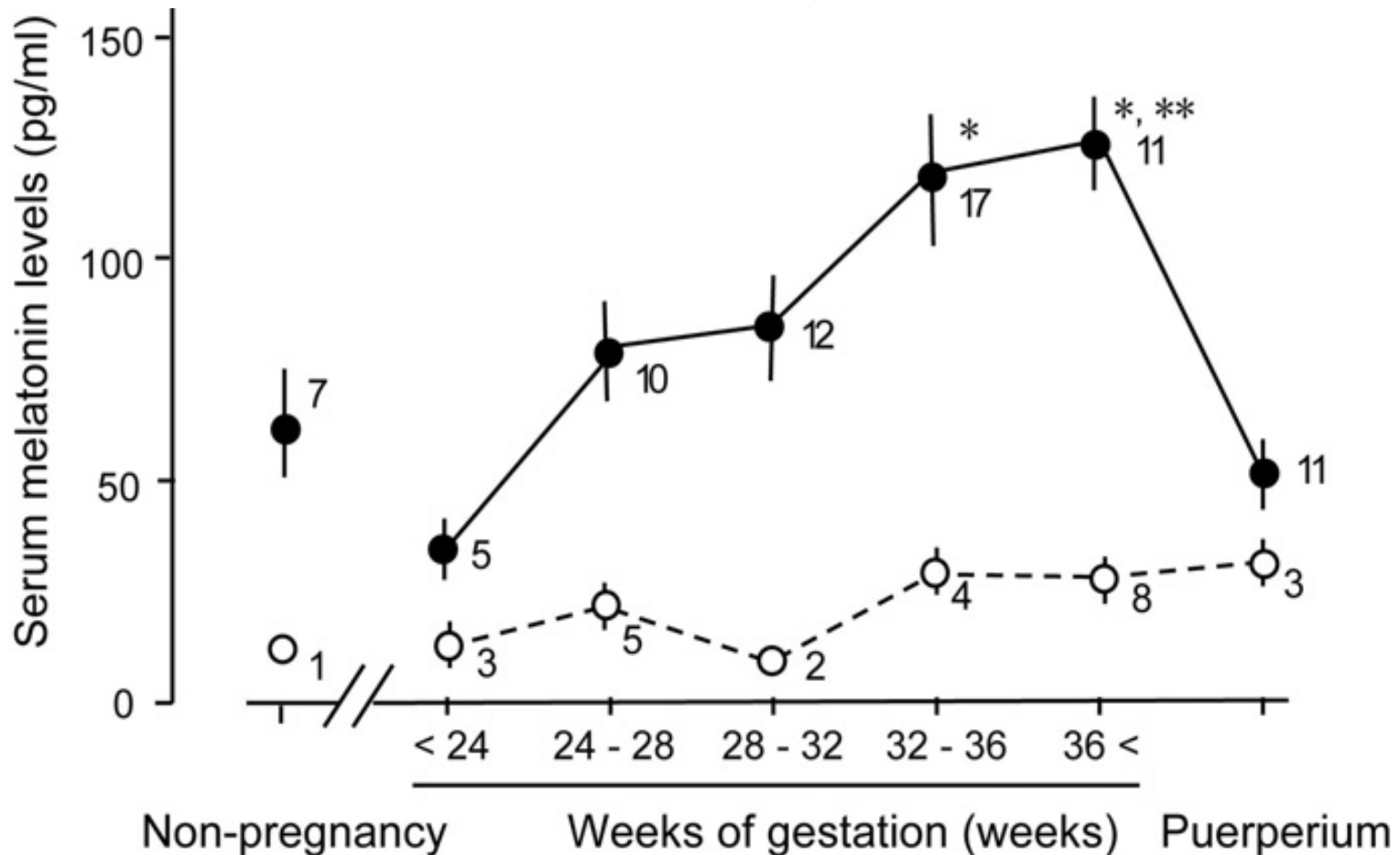


Fig. 1. Levels of maternal serum melatonin during the night (solid line) and day (dotted line) in normal singleton pregnancy. Values are means \pm S.E.M. for the number of patients indicated beside each point. Daytime levels below the lower limit (5.6 pg/ml) of the assay were excluded from the analysis. * $P < 0.01$ compared with the non-pregnancy values, <24-week values, or puerperium values. ** $P < 0.05$ compared with the 24–28-week value. From Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yagamata Y, Karube A, et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to fetoplacental unit during pregnancy. *J Pineal Res* 2001;30:29–33.

母体、胎児のメラトニンと疾患

- 母体のメラトニン→胎児
- 夜間メラトニンは妊娠週数増(32週以降)で増(=胎児も増?)
- 母体のメラトニンは分娩に有利なのは。
- 傍証として
- 子癇患者で母体メラトニン低下(Zeng, et al., J Hum Hypertens 2016)、
- 子癇治療にメラトニン(Hobson, et al., J Pineal Res, 2018)
- 合併症妊娠にメラトニンの抗酸化作用はよい効果(Sagrillo-Fagundes, et al, Minerva Ginecol, 2014)
- 母体のメラトニンは児にも短期的に有利?
- メラトニンが新生児脳保護に有効!?(Colella, et al., Early Hum Dev, 2016, Aridas et al., J Pineal Res, 2018)



Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update

Kathryn Martinello,¹ Anthony R Hart,² Sufin Yap,³ Subhabrata Mitra,¹ Nicola J Robertson¹

Table 2 Summary of preclinical and clinical trial studies on seven promising adjunct neuroprotective agents

Adjunct therapy	Mode of action	Examples of recent preclinical trials	Clinical RCTs
Melatonin	Endogenous hormone which entrains the circadian rhythm at physiological doses. At high pharmacological doses melatonin is a powerful antioxidant and antiapoptotic agent.	Systematic review and meta-analysis of 400 adult rodents showed a 43% reduction in stroke infarct size with melatonin. ⁷⁴ A piglet study showed augmentation of brain protection with high dose melatonin at 10 min and cooling versus cooling alone. ⁷⁵	Oral melatonin (10 mg/kg/day 5 doses) tablets crushed in 5 mL distilled water. n=15 cooled, n=15 cooled plus melatonin, n=15 controls. ⁷⁶
Erythropoietin (Epo)	<i>Acute actions:</i> neurotrophic, anti-inflammatory, antiapoptotic, antioxidant <i>Chronic actions:</i> erythropoiesis, angiogenesis, oligodendrogenesis, neurogenesis.	Non-human primate model—hypothermia+Epo treatment improved outcomes in non-human primates exposed to umbilical cord occlusion. ⁷⁷	NEAT trial—safety and PK. ⁷⁸ Phase II trial of hypothermia and Epo showed less MRI injury and better short-term outcome. ⁷⁹ Phase III trial is now underway in the USA.
Xenon	Inhibits NMDA signalling, antiapoptotic.	Preclinical piglet studies showed benefit of combined cooling and xenon compared with no treatment. ^{80 81}	No evidence of short-term benefit with xenon and cooling above cooling alone, using MRS lactate/NAA as a surrogate outcome. ⁸²
Argon	GABA agonist and oxygen type properties. Antiapoptotic.	Preclinical piglet study showed brain protection on MRS and histology with 50% argon and cooling compared with cooling alone. ⁸³	Phase II trials pending regulatory approval.
Allopurinol	Reduces free radical production and in high doses acts as a free radical scavenger and free iron chelator.	Improved ³¹ P MRS metabolites and MRI values with allopurinol in piglets. ⁸⁴	ALBINO trial to start in Europe 2017—to assess benefit of early allopurinol at 30 min plus cooling versus cooling alone.
Stem cells	Paracrine signalling—not cellular integration or direct proliferative effects.	Evidence of improved neurological outcome and reduced histological injury. ⁸⁵	Autologous umbilical cord cells in HIE demonstrated feasibility. ⁸⁶
Magnesium	Prevention of excitatory injury by stabilisation of neuronal membranes and blockade of excitatory neurotransmitters, for example, glutamate.	Magnesium alone has not been protective in piglet models of hypoxia. ⁸⁷ Combinations of magnesium with cooling has shown benefit. ⁸⁸	Recent meta-analysis shows no evidence of benefit. ⁸⁸ A multicentre pilot RCT reported safety but no outcome data, larger RCT to follow. ⁸⁹

HIE, hypoxic-ischaemic encephalopathy; GABA, gamma-aminobutyric acid; MRS, magnetic resonance spectroscopy; NAA, N-acetylaspartate; NMDA, N-methyl-D-aspartate; PK, pharmacokinetics; RCT, randomised controlled trials.


Future neuroprotective adjuncts

The number needed to treat with therapeutic hypothermia for an additional beneficial outcome is 7 (95% CI 5 to 10) from 8 studies, 1344 infants.⁶² Importantly, this means there is still a large number of infants for whom this therapy is ineffective. Adjuvant therapy to hypothermia is a current focus of research and has been reviewed in more detail elsewhere.^{72 73} Some of the more promising neuroprotective agents, scored by an international group of neuroscientists⁸¹ include melatonin, erythropoietin, inhaled xenon and argon, allopurinol, stem cells, cannabinoids and magnesium (table 2).

母体、胎児のメラトニンと疾患

- 母体のメラトニン→胎児
- 夜間メラトニンは妊娠週数増(32週以降)で増(=胎児も増?)
- 母体のメラトニンは分娩に有利なのは。
- 傍証として
- 子癇患者で母体メラトニン低下(Zeng, et al., J Hum Hypertens 2016)、
- 子癇治療にメラトニン(Hobson, et al., J Pineal Res, 2018)
- 合併症妊娠にメラトニンの抗酸化作用はよい効果(Sagrillo-Fagundes, et al, Minerva Ginecol, 2014)
- 母体のメラトニンは児にも短期的に有利?
- メラトニンが新生児脳保護に有効!?(Colella, et al., Early Hum Dev, 2016, Aridas et al., J Pineal Res, 2018)
- 母体のメラトニンは児に長期的にも有利?
- ASD児の母のメラトニン低い(加齢の減少考慮して出産時年齢で比較 Braam et al., bioRxiv, 2016)
- 胎児メラトニンは胎児のリズム形成、神経保護でASD発症リスクを軽減!?(Jin et al., Molecules, 2018)

The Relationship between Autism Spectrum Disorder and Melatonin during Fetal Development

Yunho Jin ^{1,2,3}, Jeonghyun Choi ^{1,2,3}, Jinyoung Won ^{2,3,4} and Yonggeun Hong ^{1,2,3,4,*} 

Molecules 2018, 23, 198; doi:10.3390/molecules23010198

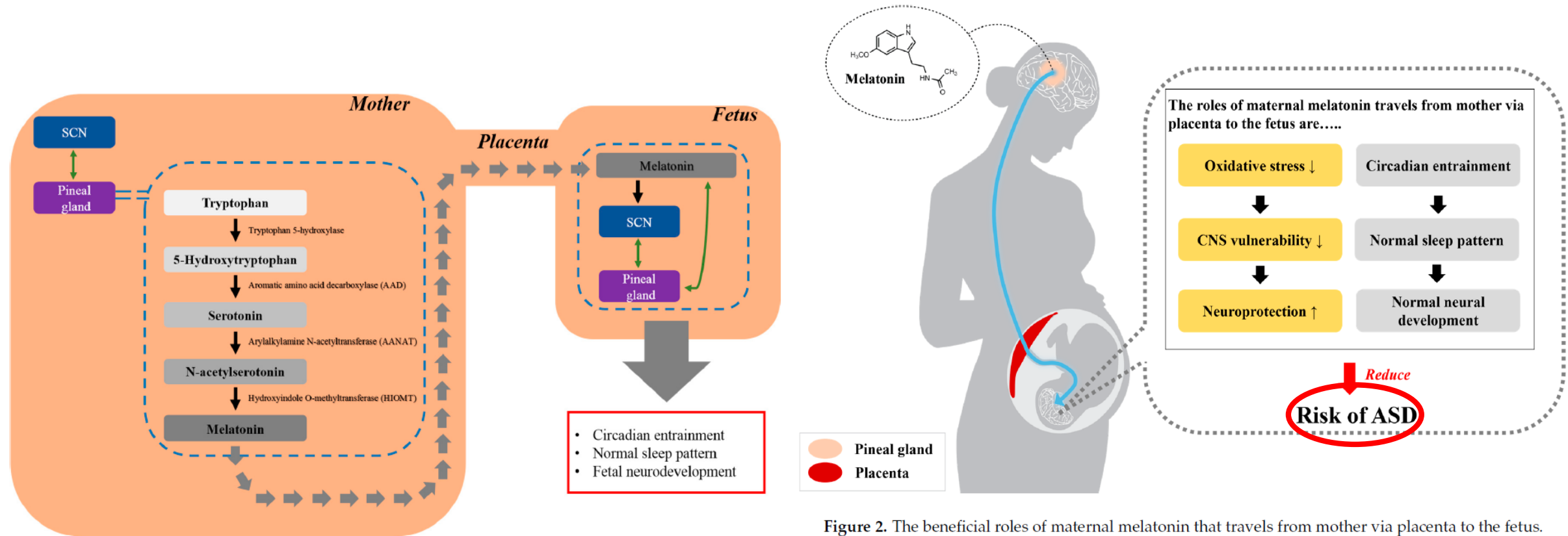


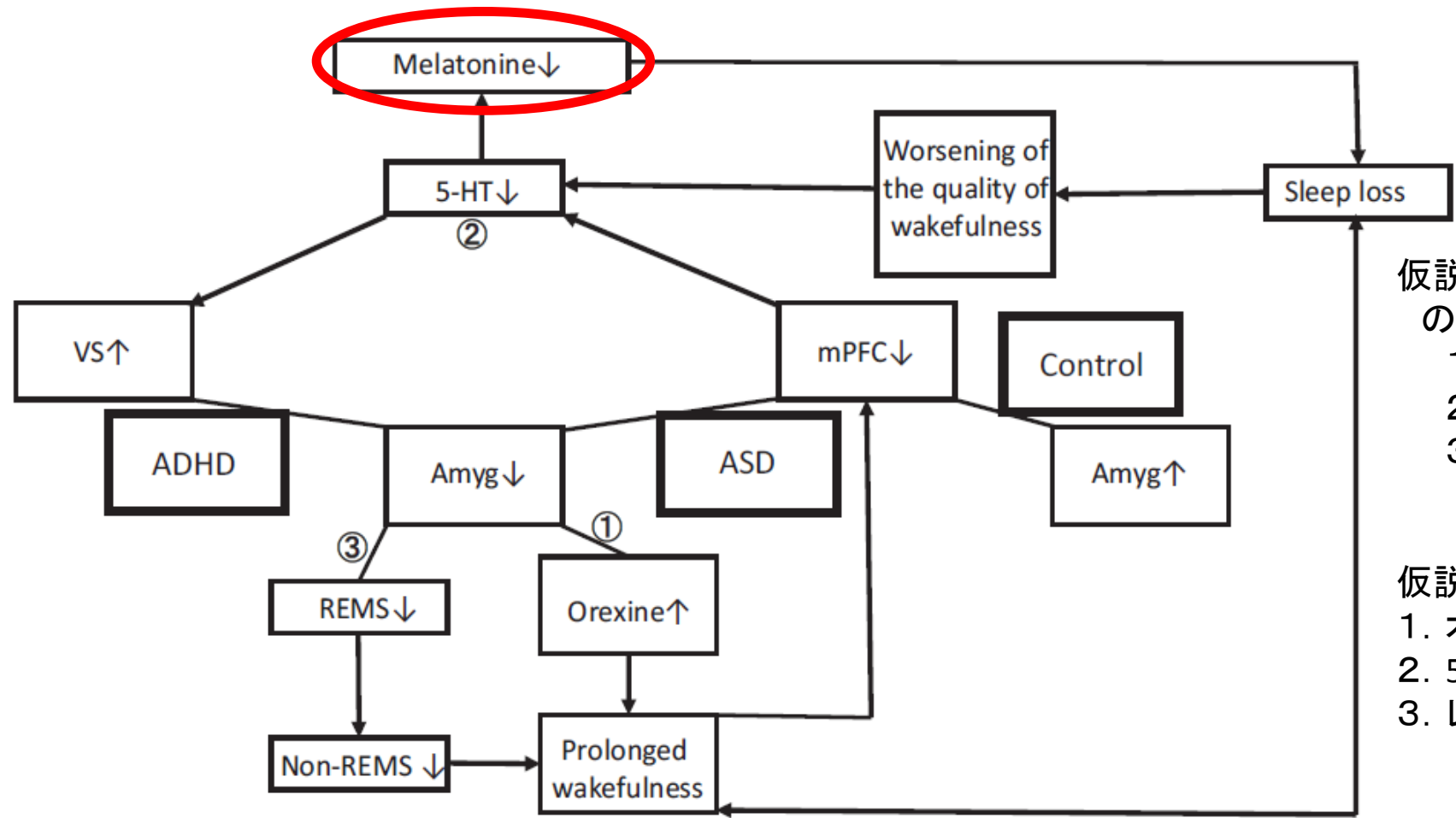
Figure 1. Maternal melatonin crosses the placental barrier to entrain the fetal circadian rhythm. Thus melatonin is present in the fetal brain prior to the maturation of the fetal pineal gland. After crossing the placenta, melatonin entrains the fetal circadian rhythm, maintains the normal sleep pattern, and protects the fetus from neurodevelopmental disorders such as ASD.

Figure 2. The beneficial roles of maternal melatonin that travels from mother via placenta to the fetus. The functions of melatonin in neuroprotection and circadian entraining may reduce the risk of ASD. Normal melatonin concentrations during pregnancy contribute to neuroprotection and the normal neurodevelopment of the fetus through the inhibition of excessive oxidative stress in the vulnerable central nervous system. Additionally, as adequate melatonin levels maintain the normal sleep pattern and circadian rhythm, normal melatonin secretion may also elicit neurodevelopment.

仮説; 胎児は母体由来のメラトニンによって、酸化ストレスを減少させ、概日リズムを構築している。
→ 母体メラトニンレベルの低下は種々の神経精神疾患のリスクを高める! ?

Conclusion

Three neuronal mechanisms (increased orexinergic system activity, reduced 5-HT and melatonergic system activity, REMS reduction) are presumed to be involved in insomnia in both ASD and ADHD.



仮説; ASD, ADHDの睡眠関連症状の背景には
 1. オレキシン系の亢進、
 2. 5HT-メラトニン系の機能低下
 3. レム睡眠期の減少
 がある。

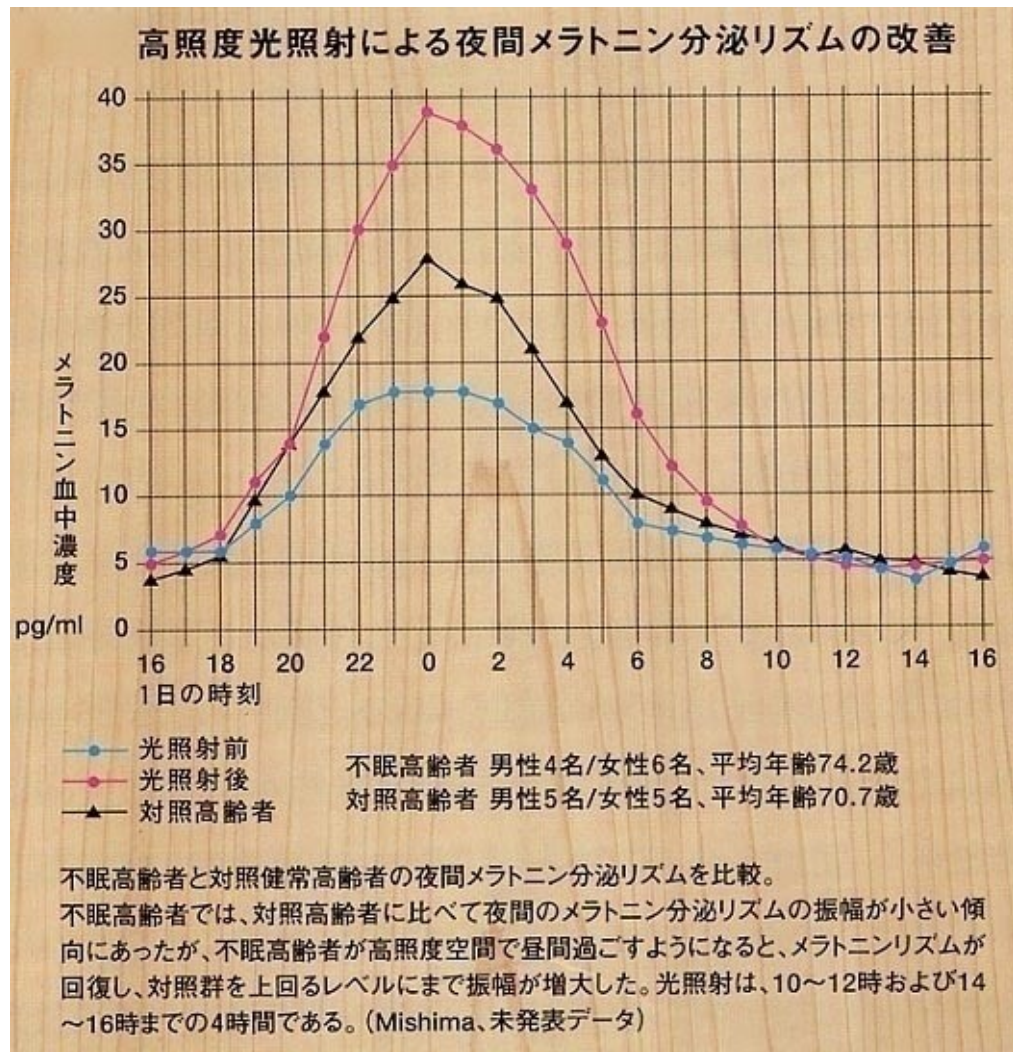
仮説に基づく対策
 1. オレキシン受容体拮抗薬
 2. 5HT-メラトニン系の機能低下対策
 3. レム睡眠を増加させる(未だ手段なし)

Fig. 1. Schematic illustration of the neuronal mechanisms which may underlie insomnia in patients with ASD and ADHD. Number represents three presumable neuronal mechanisms involved in insomnia in both autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder.

母体、胎児のメラトニンと疾患

- 母体のメラトニン→胎児
 - 夜間メラトニンは妊娠週数増(32週以降)で増(=胎児も増?)
- 母体のメラトニンは分娩に有利なのでは。
- 傍証として
 - 子癇患者で母体メラトニン低下(Zeng, et al., J Hum Hypertens 2016)、
 - 子癇治療にメラトニン(Hobson, et al., J Pineal Res, 2018)
 - 合併症妊娠にメラトニンの抗酸化作用はよい効果(Sagrillo-Fagundes, et al, Minerva Ginecol, 2014)
- 母体のメラトニンは児にも短期的に有利?
 - メラトニンが新生児脳保護に有効!?(Colella, et al., Early Hum Dev, 2016, Aridas et al., J Pineal Res, 2018)
- 母体のメラトニンは児に長期的にも有利?
 - ASD児の母のメラトニン低い(加齢の減少考慮して出産時年齢で比較 Braam et al., bioRxiv, 2016)
 - 胎児メラトニンは胎児のリズム形成、神経保護でASD発症リスクを軽減!?(Jin et al., Molecules, 2018)
- 不明な点
 - 出生直後は児のメラトニン枯渇!?
 - リズム形成は生後3週間で、
 - 生後のメラトニン増は3ヶ月以降、
 - SCNのメラトニン受容体がいつから活性を有するのかは知る限り不明。

メラトニン分泌は昼間の
受光量が増すと増える。



母体の
メラトニンレベル低下は
分娩にも児にも不利！？
その要因は
母体の昼間の受光減と
夜間の受光増！？

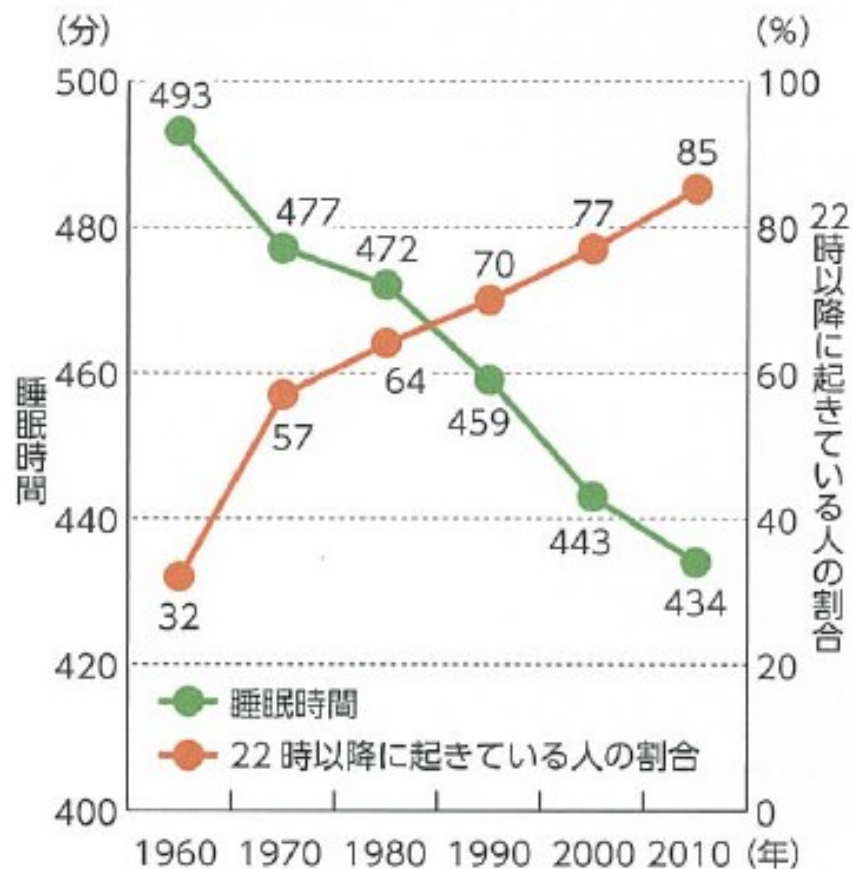
本日の内容

- 発達早期の睡眠とその後の発達 仮説はあるがエビデンスは不確定
- 早期産児の睡眠 さらに研究が必要
- 発達早期のGABA A受容体の変化 神経疾患との関連が想定仮説あり
- 早期産児の明暗環境と発育 早期産児にも明暗環境が重要か！？
- メラトニン 母体のメラトニンにも要着目か！？
- Sleepless society

本日の内容

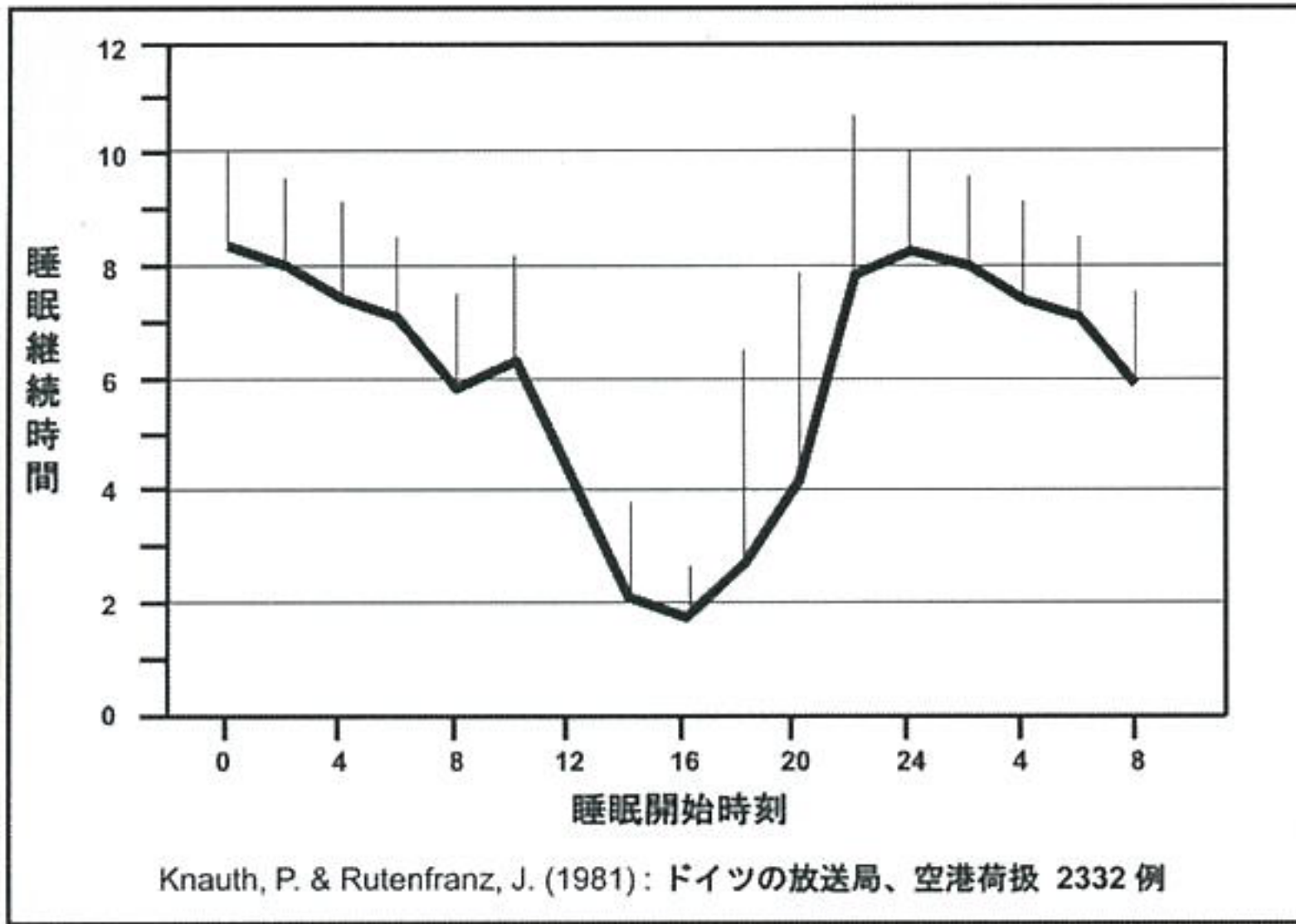
- 発達早期の睡眠とその後の発達 仮説はあるがエビデンスは不確定
- 早期産児の睡眠 さらに研究が必要
- 発達早期のGABA A受容体の変化 神経疾患との関連が想定仮説あり
- 早期産児の明暗環境と発育 早期産児にも明暗環境が重要か！？
- メラトニン 母体のメラトニンにも要着目か！？
- **Sleepless society**

図5-1 日本人（10歳以上）の平日の睡眠時間と
22時以降に起きている人の推移



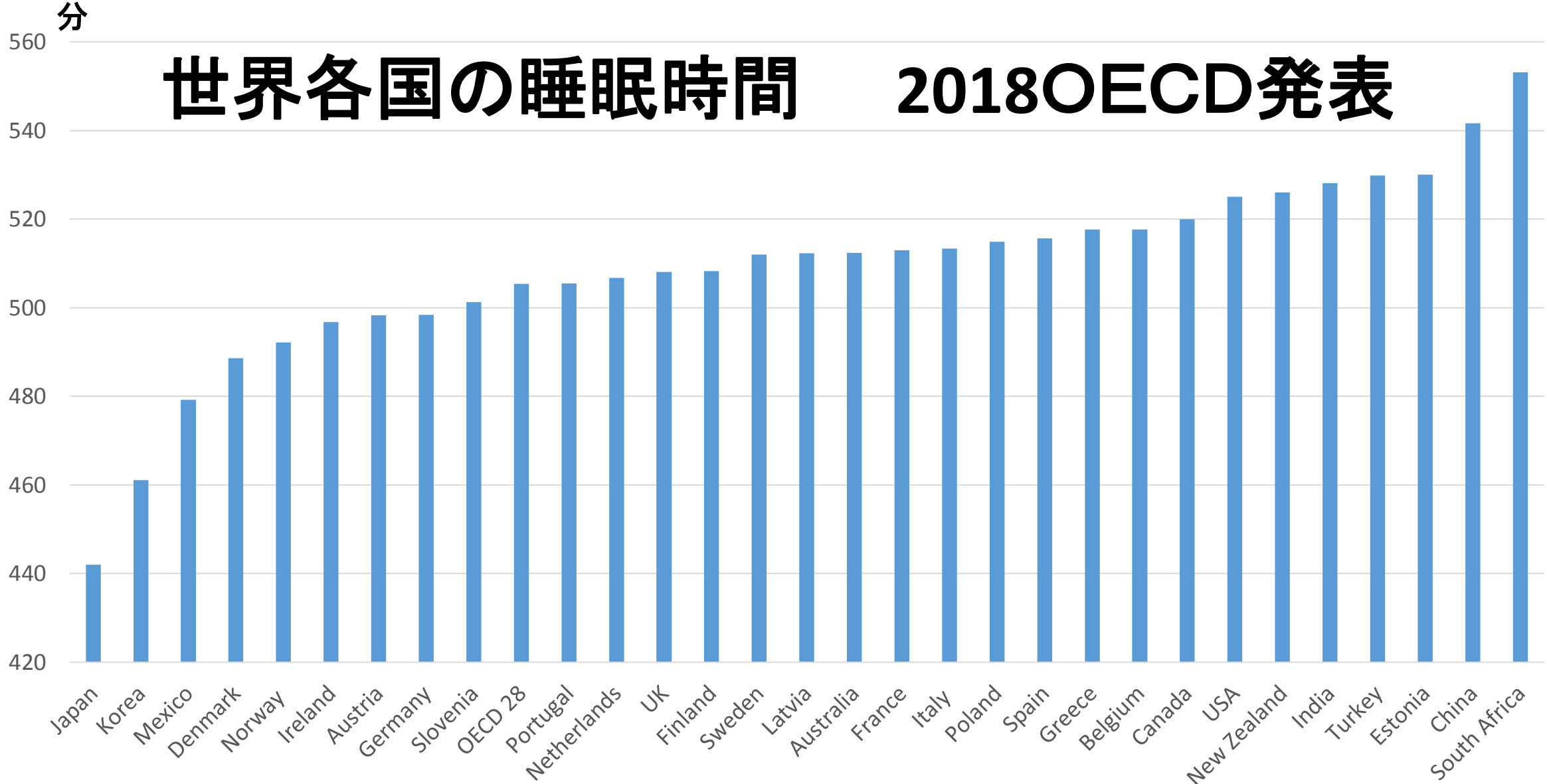
NHK 国民生活時間調査, 総務省「社会生活基本調査」より作図

夜ふかしが進んでいます。
夜ふかしになると睡眠時間が減ります。
ヒトは昼間は寝にくい昼行性の動物で夜行性じゃない、と思います。



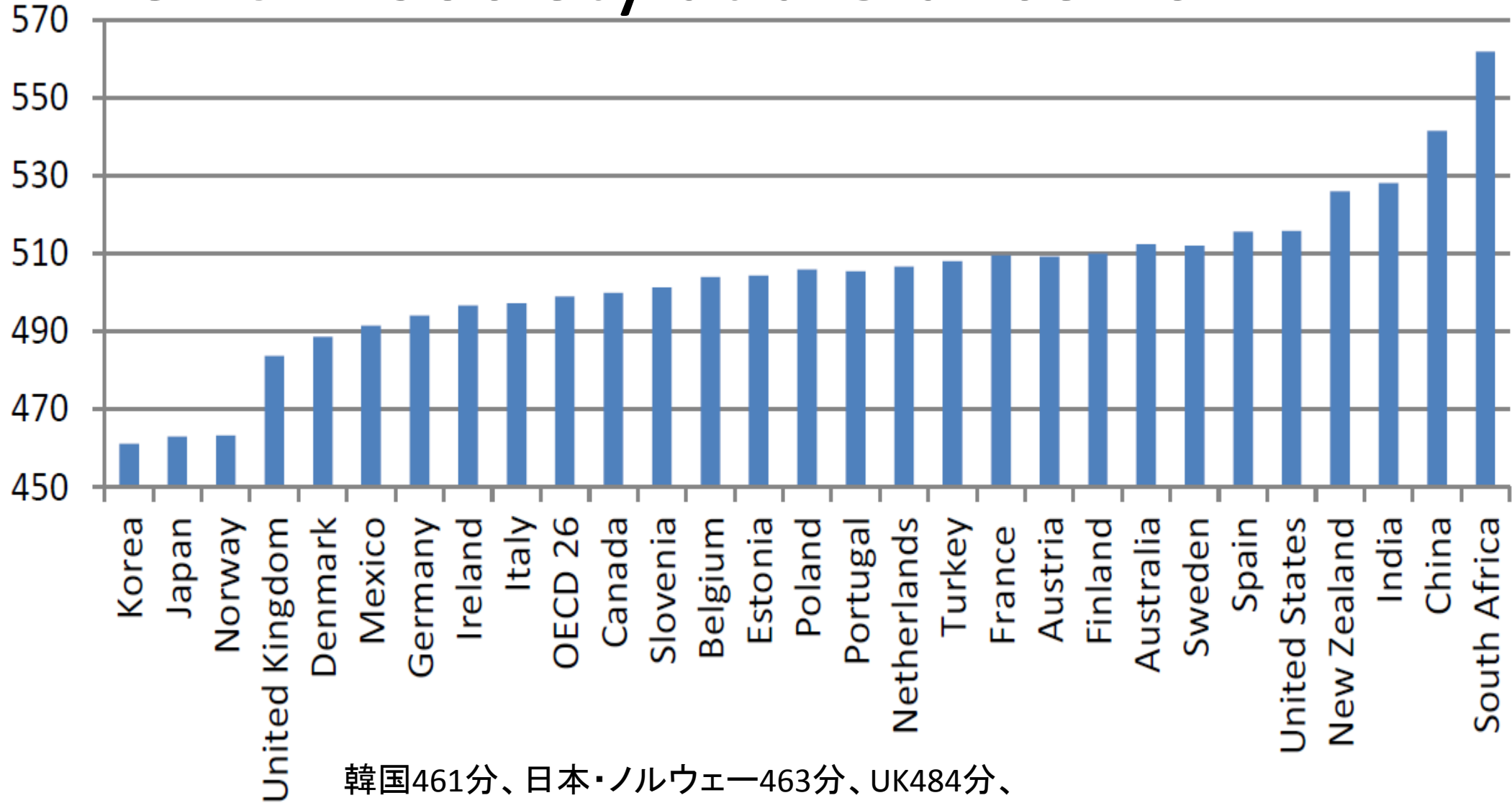
ヒトは昼間は寝にくい昼行性の動物！夜行性じゃない！
夜勤が増えると睡眠時間が減る！？

世界各国の睡眠時間 2018OECD発表



日本442分(男性448分、女性435分)、韓国461分、
・・・OECD平均505分(男性502分、女性510分)
・・・米国525分、中国542分、南アフリカ553分

OECD: Society at a Glance 2014



韓国461分、日本・ノルウェー463分、UK484分、

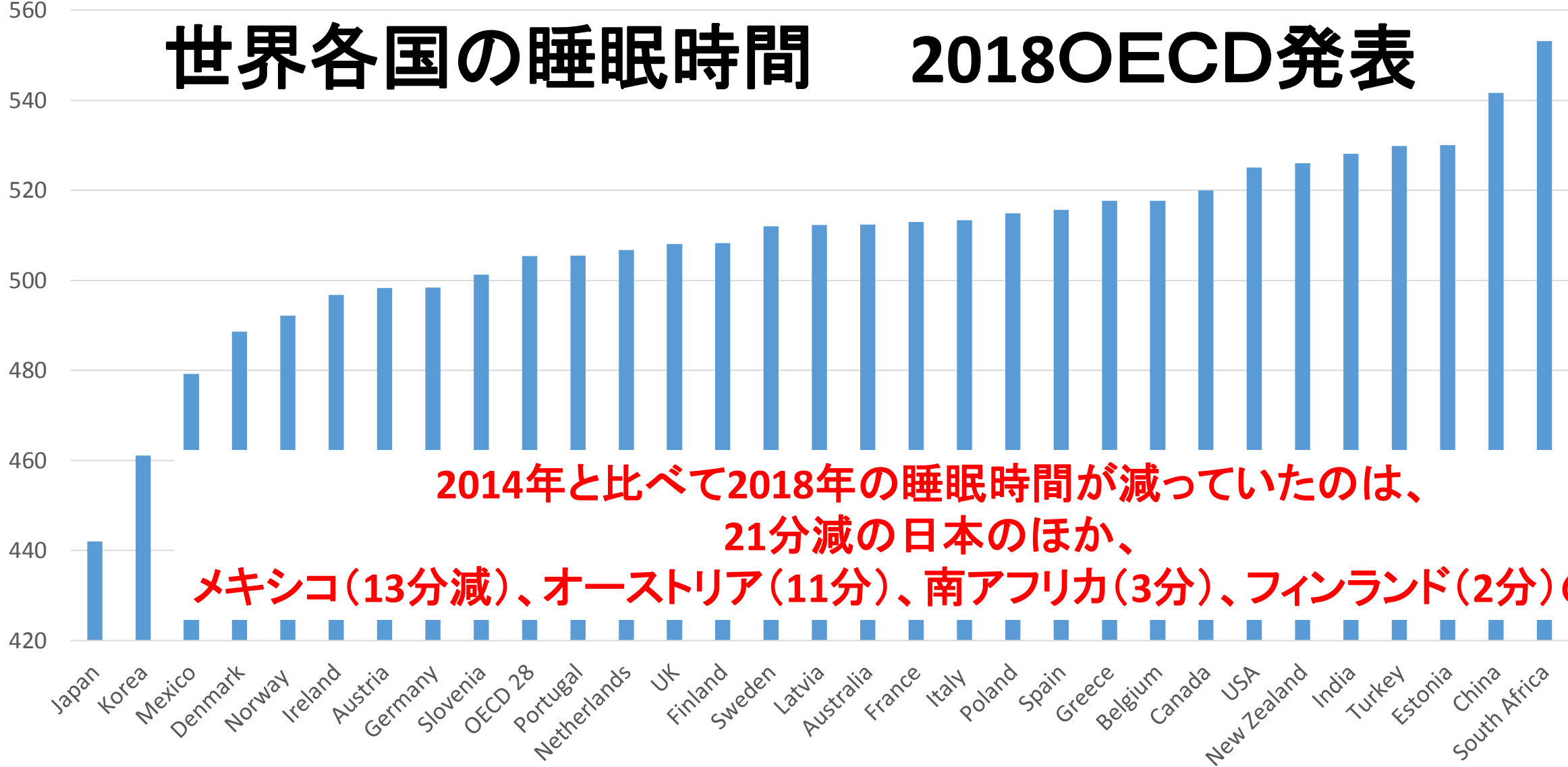
・・・OECD26 499分

・・・ニュージーランド526分、中国542分、南ア562分

分

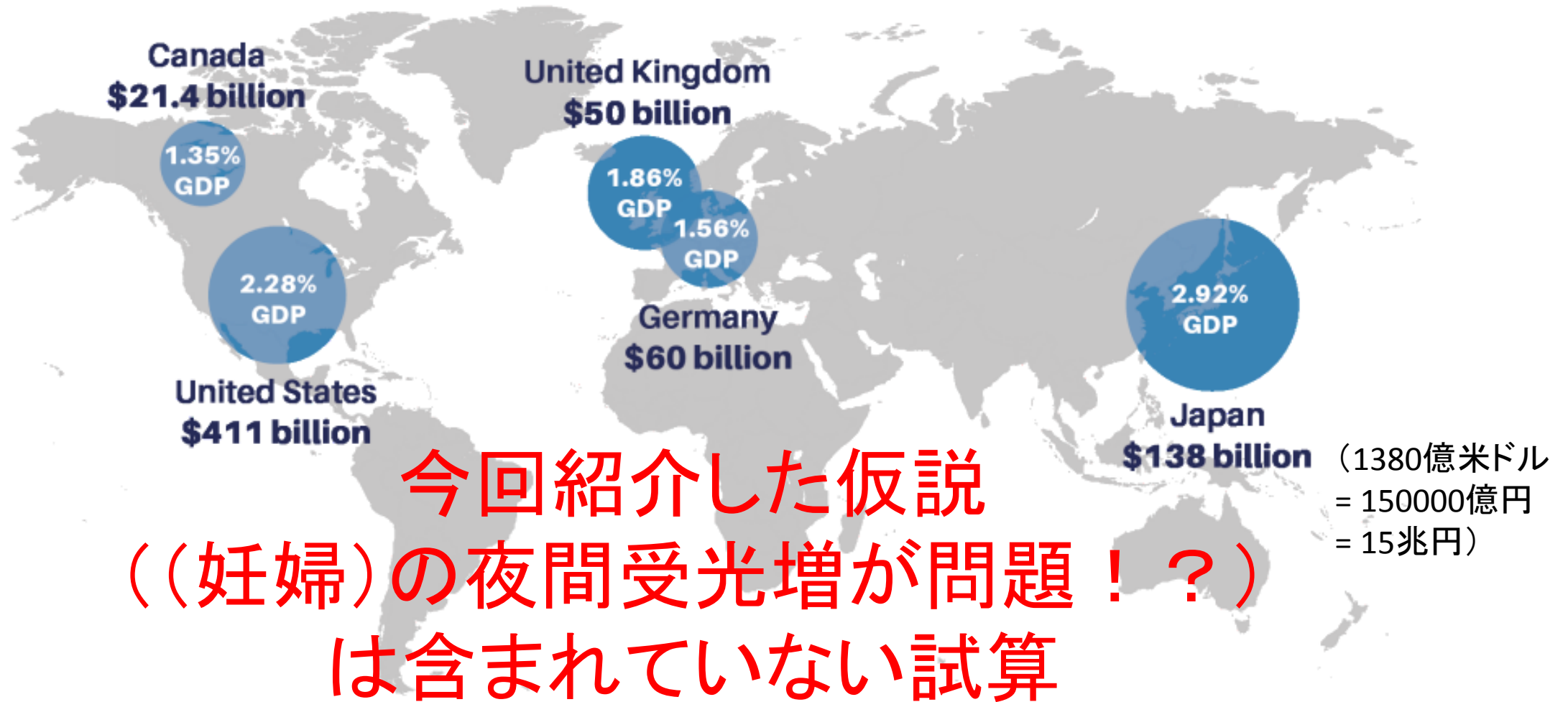
世界各国の睡眠時間

2018OECD発表



2014年と比べて2018年の睡眠時間が減っていたのは、
 21分減の日本のほか、
 メキシコ(13分減)、オーストリア(11分)、南アフリカ(3分)、フィンランド(2分)のみ。

日本442分(←463分)、韓国461分(←461分)、・・・ノルウェー(492分←461分)・・・
 ・・・OECD平均505分(男性502分、女性510分)
 ・・・米国525分、中国542分、南アフリカ553分



Map showing economic costs of insufficient sleep across five OECD countries

Jess Plumridge/RAND Europe

睡眠不足に伴う経済的損失を示す図

<https://www.rand.org/randeurope/research/projects/the-value-of-the-sleep-economy.html>

確認ですが、寝ないと太ります。

寝ないと 太る

[Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E.](#)

Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index.

PLoS Med. 2004 Dec;1(3):e62.

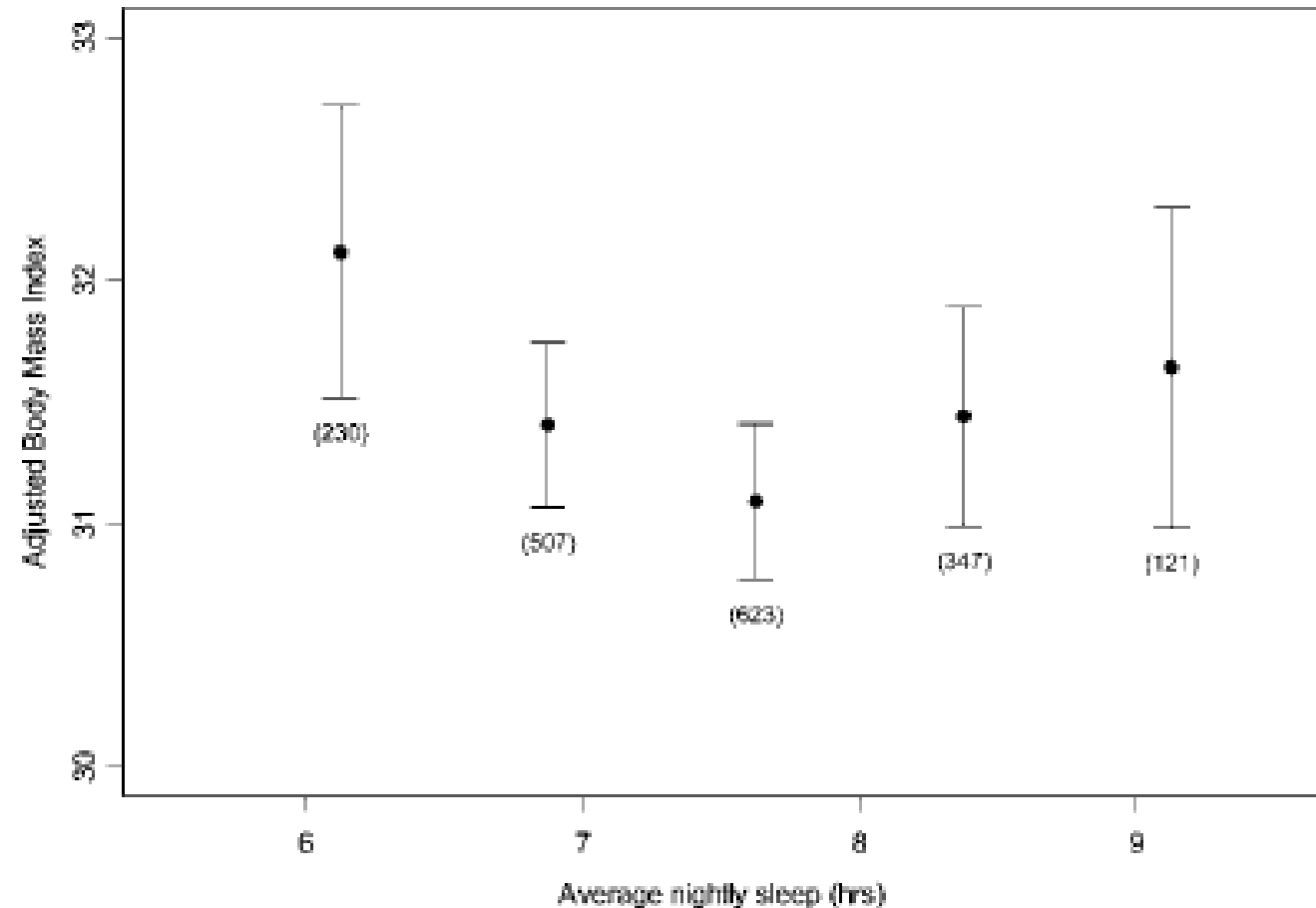
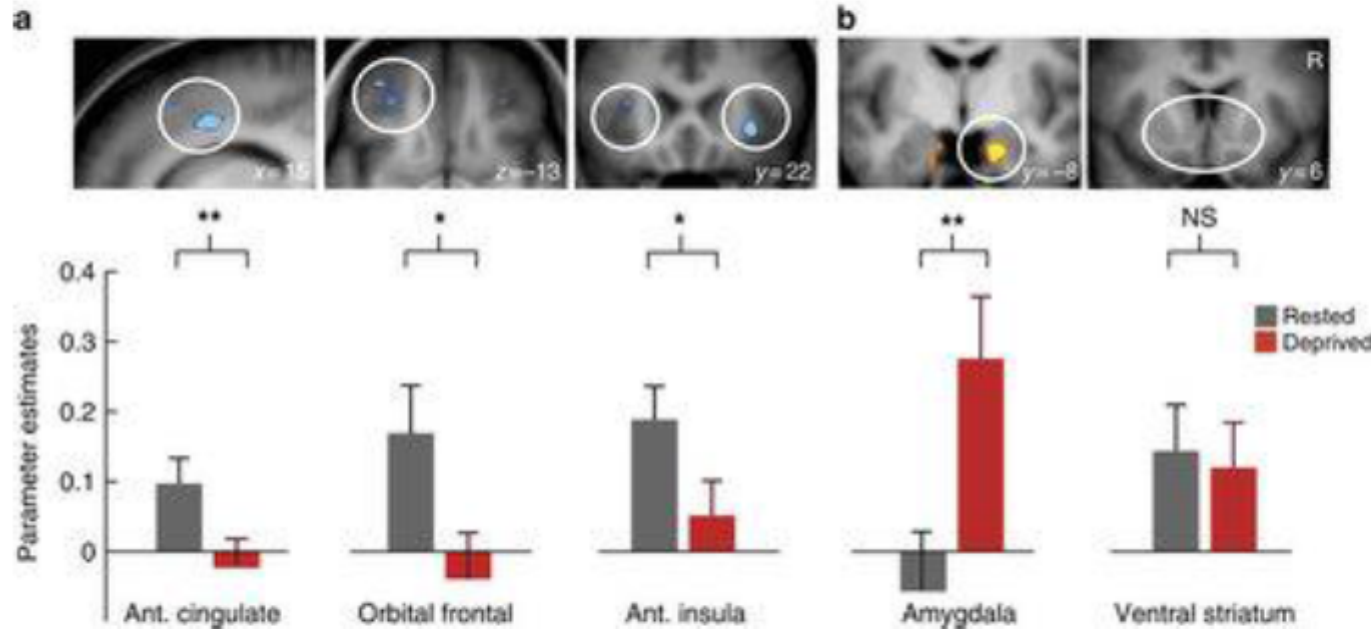


Figure 2. The Relationship between BMI and Average Nightly Sleep Mean BMI and standard errors for 45-min intervals of average nightly sleep after adjustment for age and sex. Average nightly sleep values predicting lowest mean BMI are represented by the central group. Average nightly sleep values outside the lowest and highest intervals are included in those categories. Number of visits is indicated below the standard error bars. Standard errors are adjusted for within-subject correlation.

寝不足だと食欲が理性に勝る！？

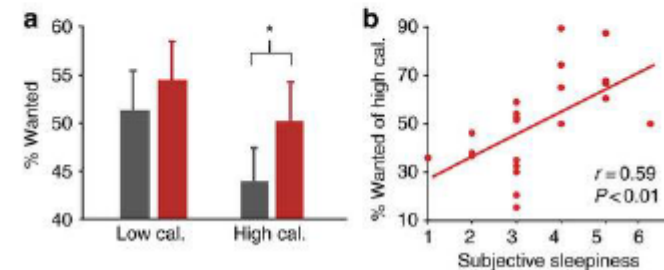
[Greer SM](#), [Goldstein AN](#), [Walker MP](#). The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. [Nat Commun](#). 2013 Aug 6;4:2259.



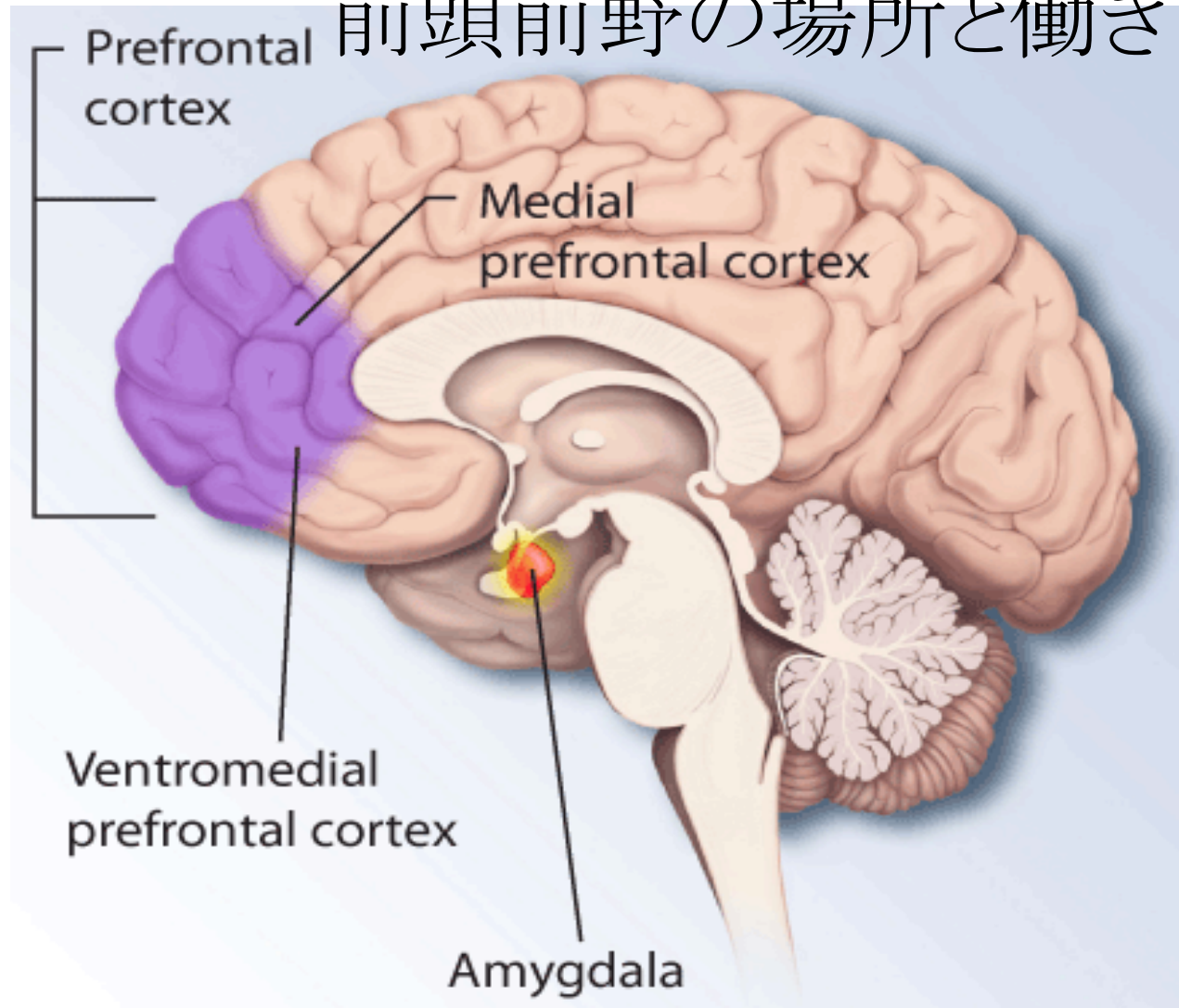
23人の健康な若者に睡眠を十分に取った翌日と徹夜した翌日MRIを撮影。

睡眠不足のときの脳では、判断力を司る前頭葉の活性が減少(a)。一方で、報酬や情動に関連する扁桃体の活性が増大。

さらに被験者に80種類の食事(果実や野菜などの健康的なものからジャンクフードまでの各種)をみせたところ、睡眠不足の時には高カロリー一食を求め、また自覚的な睡眠不足の程度に応じて高カロリー一食を好んだ。



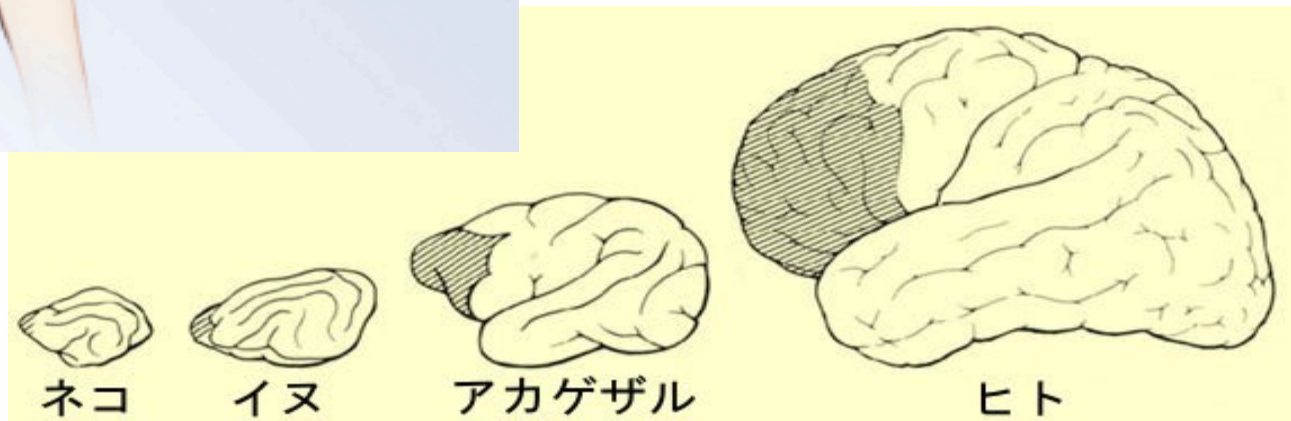
前頭前野の場所と働き



1848年の事故もゲージは正常な記憶、言語、運動能力を保っていたが、彼の人格は大きく変化した。彼は以前には見られなかったような怒りっぽく、気分屋で、短気な性格になり、彼の友人はすっかり変わってしまった彼を"もはやゲージではない。"と述べた。

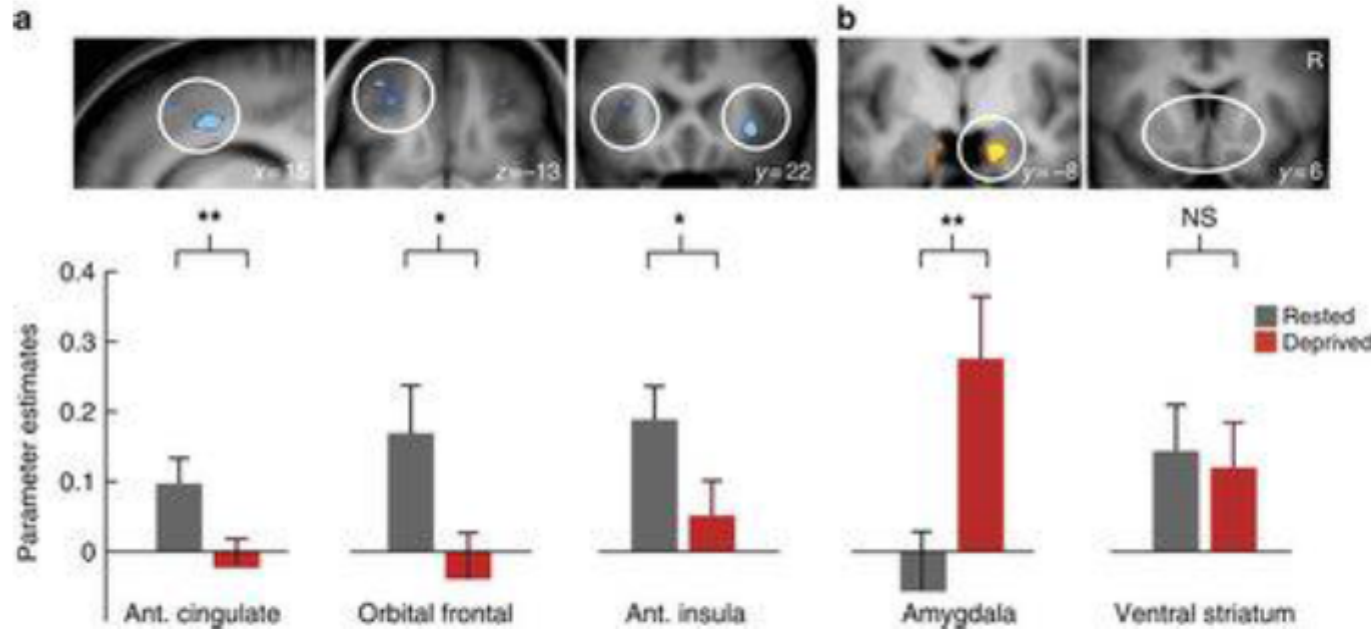
前頭前野：
人間を人間たらしめている

意思決定、コミュニケーション、思考、意欲、行動・感情抑制、注意の集中・分散、記憶コントロール。



寝不足だと食欲が理性に勝る！？

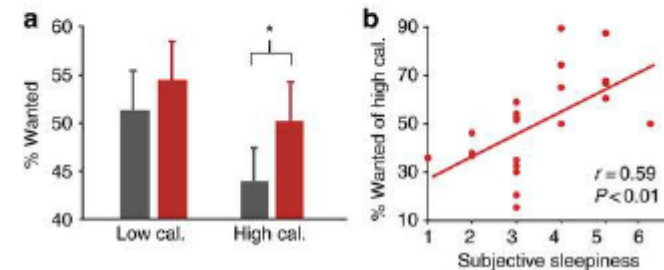
[Greer SM](#), [Goldstein AN](#), [Walker MP](#). The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. [Nat Commun](#). 2013 Aug 6;4:2259.



23人の健康な若者に睡眠を十分に取った翌日と徹夜した翌日MRIを撮影。

睡眠不足のときの脳では、判断力を司る前頭葉の活性が減少(a)。一方で、報酬や情動に関連する扁桃体の活性が増大。

さらに被験者に80種類の食事(果実や野菜などの健康的なものからジャンクフードまでの各種)をみせたところ、睡眠不足の時には高カロリー一食を求め、また自覚的な睡眠不足の程度に応じて高カロリー一食を好んだ。



The Marshmallow Test
Mastering Self-Control

成功する子・
しない子

ウォルター・ミシェル
柴田裕之訳



マシュマロ・
テスト

「マシュマロ・テストで我慢できた子どもは社会的に成功した。自制心の重要性と育て方を解説。あなたも子どもも自制心を高められる」

大阪大学社会経済研究所教授

大竹文雄氏推薦

「目先のマシュマロをがまんする子供の意志力がその後の人生をも左右する——意志力と動機づけ、さらにその鍛え方をめぐる各種類書の集大成！」

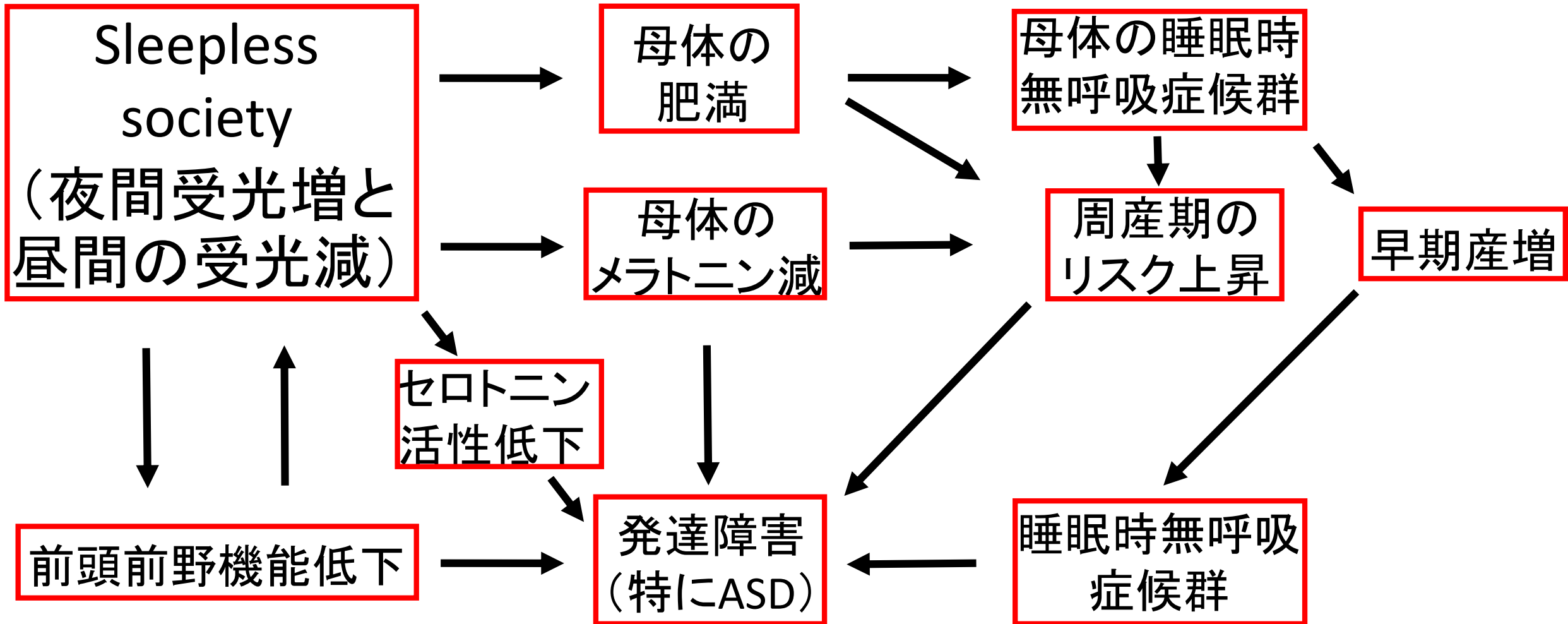
翻訳家

山形浩生氏推薦

行動科学で最も
有名なテストの
全貌を明かす
待望の書。

我慢できる
ことがとて
も大切。

妊婦さん(母体)を念頭に置いた sleepless societyと児の発達との関連

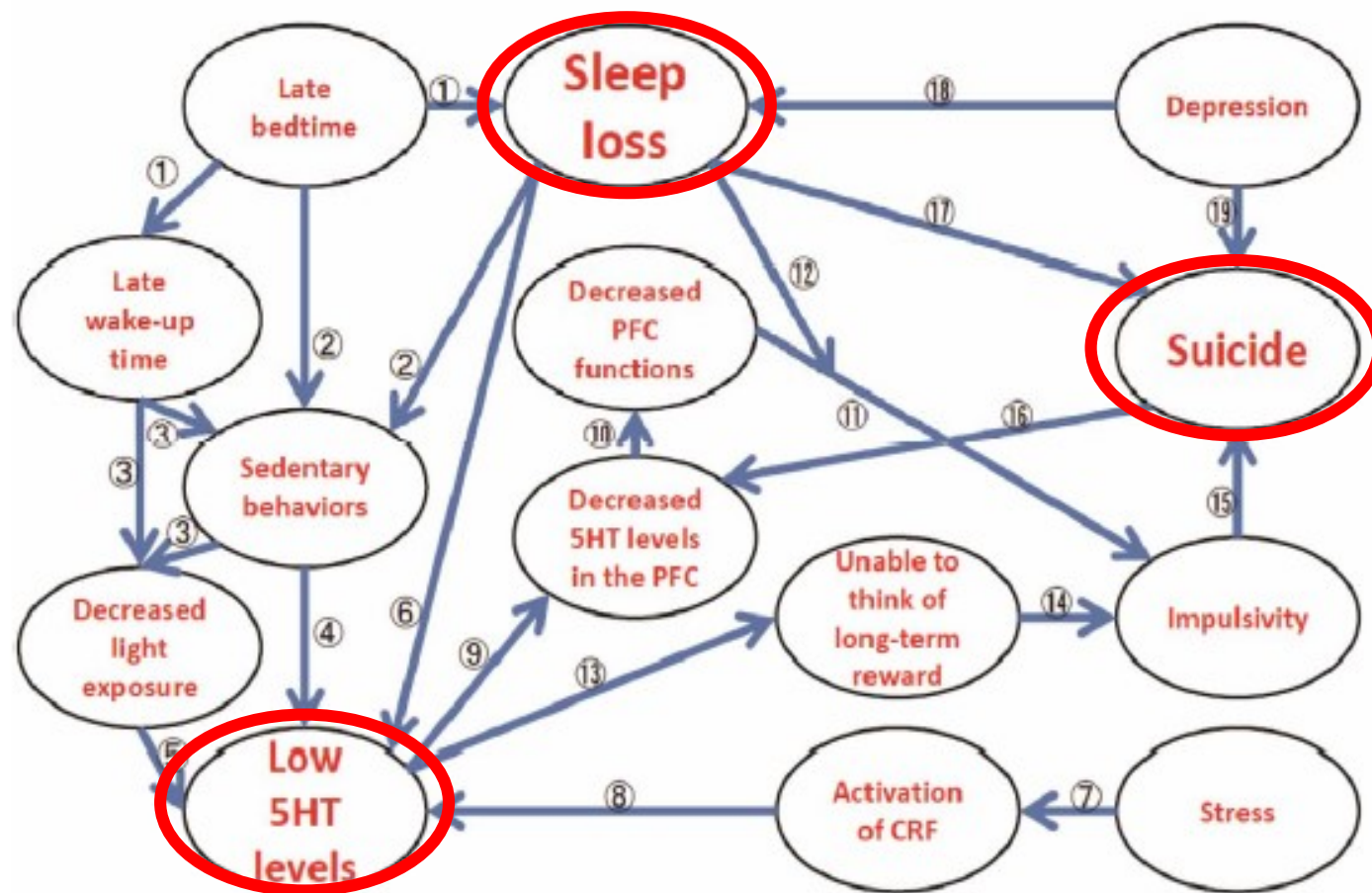


Sleep, Serotonin, and Suicide

Jun Kohyama

Tokyo Bay Urayasu/Ichikawa Medical Center, Urayasu, Japan

Email: j-kohyama@jadecom.or.jp



マタニティーブルー
の背景に
出産後トリプトファン(セロトニンの前
駆物質)の利用率
低下があるならば、
セロトニン活性低
下をもたらしやすい
sleepless societyは
マタニティーブルー
にとっても
危険な環境！？

Figure 2. The schematic potential link between sleep and suicide with hypofunction of the serotonergic system. Ar-

本日の内容

- 発達早期の睡眠とその後の発達 仮説はあるがエビデンスは不確定
- 早期産児の睡眠 さらに研究が必要
- 発達早期のGABA A受容体の変化 神経疾患との関連が想定仮説あり
- 早期産児の明暗環境と発育 早期産児にも明暗環境が重要か！？
- メラトニン 母体のメラトニンにも要着目か！？
- Sleepless society ヒトという昼行性の動物にとって課題山積の環境

Rapid Eye Movement Storms in Infants: Rate of Occurrence at 6 Months Predicts Mental Development at 1 Year

PATRICIA T. BECKER*
EVELYN B. THOMAN

1416

0036-8075/81/0619-1416\$00.50/0 Copyright © 1981 AAAS

SCIENCE, VOL. 212, 19 JUNE 1981

REM storms (レムあらし)とよぶ現象を記載している。これは高振幅の急速眼球運動がしばしば顔面の動きに伴って出現する現象で、6カ月時にこの現象を認める児では、生後1年の時点で発達の遅れを認めると報告している。

1990年代に神山はPhasic inhibition index (PII) と称する「急速眼球運動群発と頤筋筋放電とが同時に出現する割合を定量評価した指標」を提案し、この指標が新生児期以降急速に低下すること、及び點頭てんかん、自閉症等で異常高値を示すことを報告し、PII高値はREM stormsと同様の現象をとらえていると考えていた。

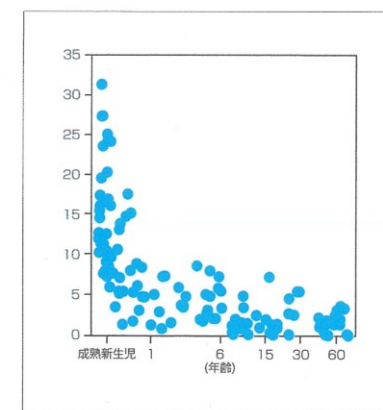
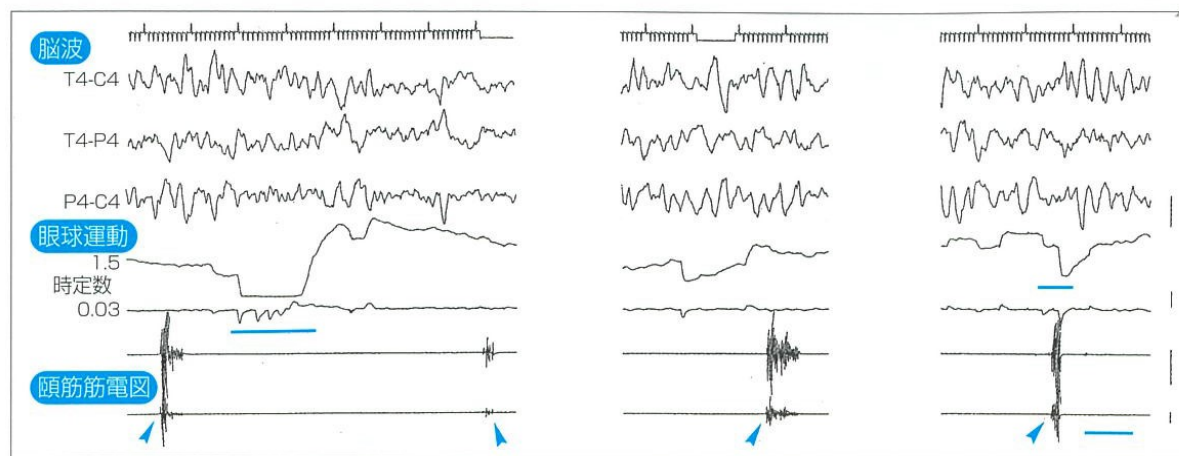


図6-11 相動的抑制係数 (PII) の加齢変化
横軸の年齢は対数表示。
(Kohyama J: REM sleep atonia: from basic background to clinical application. J Med Dent Sci 48: 29-39, 2001)

そこでProf. Thomanに研究のその後を尋ねた。

Rapid Eye Movement Storms in Infants: Rate of Occurrence at 6 Months Predicts Mental Development at 1 Year

PATRICIA T. BECKER*
EVELYN B. THOMAN

1416

0036-8075/81/0619-1416\$00.50/0 Copyright © 1981 AAAS

SCIENCE, VOL. 212, 19 JUNE 1981

REM storms (レムあらし) とよぶ現象を記載している。これは高振幅の急速眼球運動がしばしば顔面の動きに伴って出現する現象で、6カ月時にこの現象を認める児では、生後1年の時点で発達の遅れを認めると報告している。

たしか1997年に学会 (APSS) で伺いました。その後この御研究はいかがですか？

Prof. Thomanはためらわれてからおっしゃいました。子どもたちをよくできないんで、研究はすすめていません。

実は神山にも苦い経験があります。

正常な新生児のデータ収集にある医師にお子さまのポリグラフ記録をお願いしました。快く記録させていただいたのですが、レム睡眠がほとんど認められなかったのです。その所見は先生にはお伝えしませんでした。その後そのお子さんは定型的な発達を示されなかったのです。

今なら言えます。きちんと計画的なデータ収集をして、今後の研究の進展に備える必要があります。

Take Home Message

- 発達早期の睡眠については未知のことばかり。
- コホート研究をぜひ。
- Sleepless society をどうするかはあなた次第。