

睡眠時における唾液中生化学物質の変動と心理指標との関連

Variations in the secretion of salivary cortisol and DHEA while asleep and after awakening, and its association with psychological sleep condition

○大平雅子(滋賀大学) 須栗一路(長岡技術科学大学) 野村収作(長岡技術科学大学)

Masako OHIRA, Shiga University
Kazumichi Suguri, Nagaoka University of Technology
Shusaku Nomura, Nagaoka University of Technology

Abstract: The change in the secretion of stress-related bio-chemical substances, which are cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) while asleep, was regarded. Subjects, 16 male university students, were instructed to take a 6-hour of sleep at the environmental controlled room, where saliva collection was made continuously in the time series. OSA sleep inventory was given to the subjects when they woke up to check their subjective sleep condition. In results, cortisol and DHEA remained in the same level while asleep and got started to increase right after awakening. After that, cortisol reached at a peak at around 40 minutes after awakening, meanwhile DHEA reached at a peak immediately after awakening. Regarding to psychological scales, the variation in DHEA after awakening has significant correlation with the factor "sleepiness" in OSA. Salivary Biomarkers while asleep in this study might open the possibility of the idea of biochemical assessment of sleep condition.

Key Words: Cortisol, DHEA, Saliva, Quality of Sleep

1. 序論

近年、睡眠時の身体的な変化をより正確に把握し、評価する方法の重要性が増しており、様々な評価方法の提案が行われている。そこで、本稿では新たな睡眠評価手法の1つとして、唾液中生化学物質指標(バイオマーカー)による評価を提案する。唾液には、検体の採取が尿や血液に比べて容易であり、また非侵襲的であるため被験者への負担が少なく、誰でも採取が可能であるという利点がある。

特に、起床後30-60分に濃度が上昇する起床時コルチゾール反応(cortisol awakening response: CAR)⁽¹⁻²⁾は視床下部-下垂体-副腎系(hypothalamus-pituitary-adrenal axis: HPA系)の活動を表す指標として、よく用いられている。起床時コルチゾール反応は精神的なストレスとの関連が多く報告されており、慢性ストレスや長期的なストレスを体験しているものではこの上昇の割合が大きいことも報告されている⁽³⁻⁴⁾。したがって、睡眠時のこうした物質の変化を明らかにすることは、睡眠健康状態・睡眠の質を客観的に評価することを可能にすると期待できる。

中枢神経系や免疫系でコルチゾールと反対の作用を持つ物質にDHEA(Dehydroepiandrosterone)がある⁽⁵⁻⁶⁾。DHEAはコルチゾールと同様にHPA系から分泌されるステロイドホルモンであり、コルチゾールの作用を調節するホルモンとして注目されている。

そこで、本稿では睡眠中の被験者の唾液を、非侵襲的かつ被験者を目覚めさせることなく採取する採取法を用いて、睡眠時及び睡眠前後のコルチゾールおよびDHEAの変化を経時的に捉え、睡眠様態の新たな評価手法の提案とその応用可能性について検証した。

2. 方法

男子大学生16名(22.8±1.0歳)を被験者とし、被験者よりインフォームド・コンセントを得た。

本研究では、各被験者に対して6時間の就寝時間中および起床後1時間にわたる唾液を採取した。カスタムメイドされたマウスピースによる吸引部とペリスタルティックポンプによる輸液部からなる唾液採取系を構成し、睡眠時に

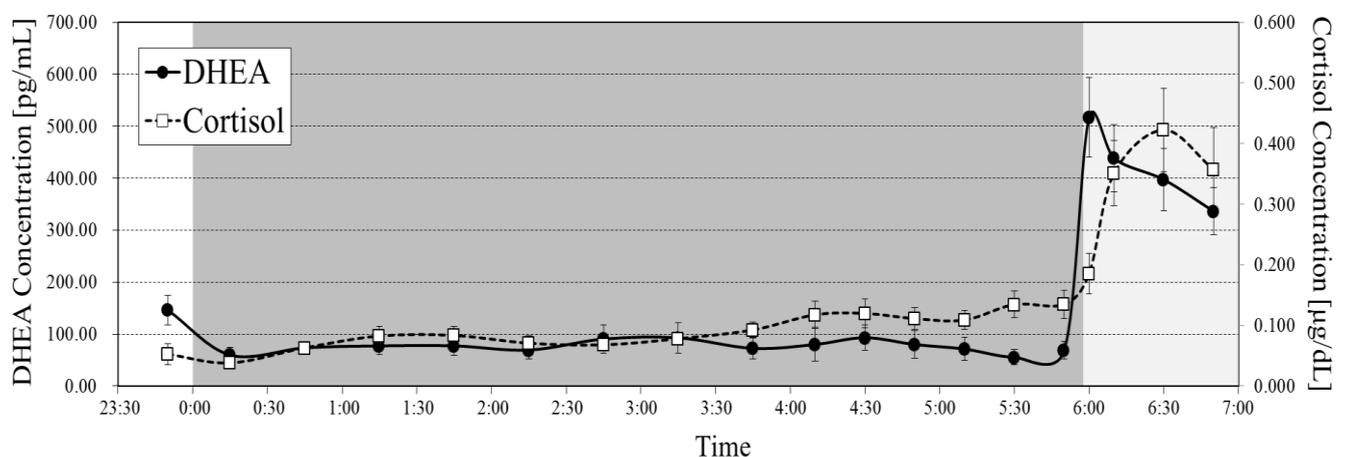


Fig.1 Change in the secretion of salivary cortisol and DHEA while asleep and after awakening

おける継続的な唾液採取を実現させた。唾液採取は、就床10分前、睡眠時(就床後4時間は30分間隔、その後、起床前2時間は20分間隔)、起床直後、20分後、40分後、および60分後の計19回実施した。睡眠時の唾液は上述したペリスタルティックポンプによる方法で採取し、就床前・起床後の唾液は、ストローを使って3分間に自然に分泌される唾液を採取した(passive drool法)。

採取した唾液サンプルは-25°Cの冷凍庫に保存し、コルチゾール、DHEAの定量分析には酵素免疫測定法(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay: ELISA)(コルチゾール: High Sensitivity Salivary Cortisol Enzyme Immunoassay Kit, Salimetrics LLC, DHEA: Salivary DHEA Enzyme Immunoassay Kit, Salimetrics LLC)を用いた。

また、被験者の主観的な睡眠感を把握するために、起床直後 OSA 睡眠調査票 MA 版⁷⁾を実施した。

3. 結果・考察

図1に唾液により定量したコルチゾール、DHEAの濃度変化(±標準誤差)を示す。統計処理については就床前の値をベースラインと設定し、各々の濃度との差をT検定で検討した。全ての検定について有意水準は5%とした。

この結果より、コルチゾールとDHEAはどちらも睡眠中はほぼ一定の濃度を示し、起床後に急激に上昇した。ただし、コルチゾールでは起床後40分、DHEAでは起床直後にピークに達した。これら生化学物質の類似の分泌特性は分泌機序(HPA系)が同様であるためであると推察できる。

図2にはOSAの得点(因子I:起床時眠気)で分類した被験者のDHEA濃度の変化(±標準誤差)を示す。因子I(起床時眠気)では平均値よりも高い群は8人、低い群は8人であった。2群間の差はT検定で検討し、全ての検定について有意水準は5%とした。

この図からは、眠気の低い群が高い群に比べて起床後のピーク時のDHEA濃度が有意に高い($p < 0.05$)ことが読み取れる。一方で、コルチゾールにはOSAとの関連は認められなかった。これは、睡眠の質評価として、起床後のDHEAの反応を利用できる可能性を意味している。

4. 結語

本研究で用いた睡眠時の唾液中バイオマーカーは、新しい睡眠評価の方法論を今後確立し得ることが示唆された。従来までの睡眠研究は、主に脳波・心電図等の生理学的指標により評価されてきた。これに対して、起床後のDHEA

濃度は、新たな睡眠評価の軸、生化学的指標の1つとして有望であると思われる。

現代社会において睡眠問題による個人的・社会的損失は無視できないレベルにある。これは社会環境の変化だけでなく、睡眠問題自体に自覚症状が少なく、当人が気付にくいものである為でもある。したがって本研究のように、より簡便で、信頼精度の高い方法で、睡眠評価を行うことができる評価手法を確立することは、今後の睡眠問題の解決において重要である。

参考文献

- (1) Pruessner, J.C., Wolf, O.T., Hellhammer, D.H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F., and Kirschbaum, C., Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*, vol. 61, no. 26, pp.2539-2549, 1997.
- (2) Clow, A., Thorn, L., Evans, P., and Hucklebridge, F., The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*, vol. 7, no. 1, pp.29-37, 2004.
- (3) Izawa, S., Sugaya, N., Ogawa, N., Nagano, Y., Nakano, M., Nakase, E., Shirotaki, K., Yamada, K.C., Machida, K., Kodama, M., and Nomura, S., Episodic stress associated with writing a graduation thesis and free cortisol secretion after awakening. *Int J Psychophysiol*, vol. 64, no. 2, pp.141-145, 2007.
- (4) Schulz, P., Kirschbaum, C., Prübner, J., and Hellhammer, D., Increased free cortisol secretion after awakening in chronically stressed individuals due to work overload. *Stress Med*, vol. 14, no. 2, pp.91-97, 1998.
- (5) Wolf, O.T., & Kirschbaum, C., Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Brain Res Rev*, vol. 30, no. 3, pp.264-288, 1999.
- (6) 山本由華吏, 田中秀樹, 高瀬美紀, 山崎勝男, 阿住一雄, 白川修一郎, 中高年・高齢者を対象としたOSA睡眠感調査票(MA版)の開発と標準化. 脳と精神の医学, vol. 10, pp.401-409, 1999.

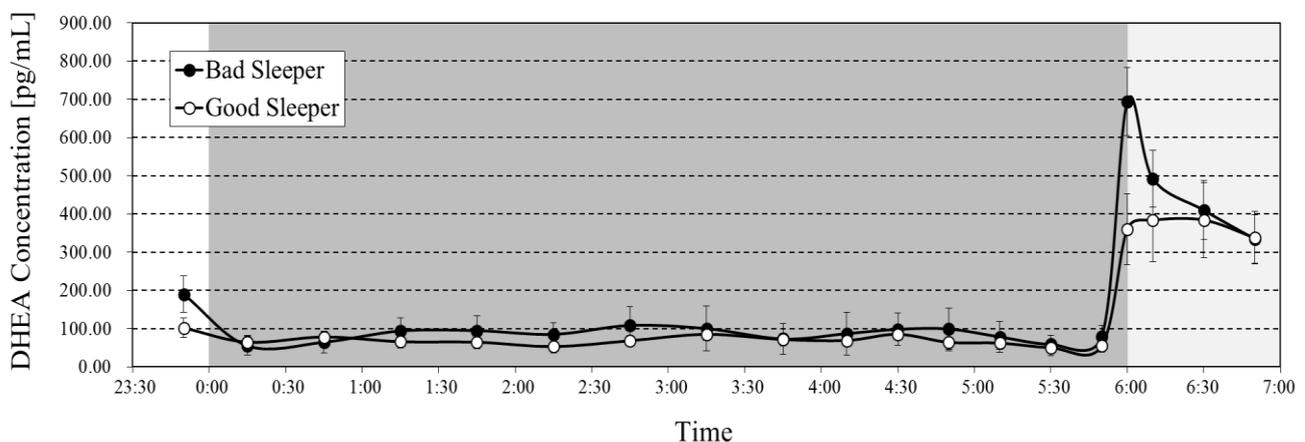


Fig.2 Change in the secretion of salivary DHEA while asleep with the factor "sleepiness" in OSA