眠気の日内変動モデル

—ウルトラディアン振動体と概日振動体—

北海道大学教育学部，沼津市立大平中学校

田村 聖

北海道大学教育学研究院

松浦 倫子

北海道大学教育学部

北村 航輝

北海道大学教育学研究院，北海道大学脳科学教育研究センター

山仲 勇二郎

Two-oscillator model for generating a diurnal change of sleepiness: Ultradian oscillator and the circadian oscillator

Hijiri TAMURA

School of Education, Hokkaido University; Numazu City Oohira
Junior High School

Noriko MATSUURA

Graduate School of Education, Hokkaido University

Khoki KITAMURA

School of Education, Hokkaido University

Yujiro YAMANAKA

Graduate School of Education, Hokkaido University; Research and
Education Center for Brain Science, Hokkaido University of Science

Diurnal variation of sleepiness consists of daytime sleepiness increasing ca. 6 to 8 hours after waking up and nocturnal sleepiness before bedtime. Nocturnal sleepiness is associated with

the circadian rhythms of core body temperature which strongly controls the central circadian pacemaker. However, the underlying mechanism involved in the source of daytime sleepiness is still unknown. Therefore, we examined the relationship between the diurnal rhythm of body temperature, autonomic nervous activities, and subjective/objective sleepiness in strictly controlled laboratory conditions. As a result, most subjects showed 2-5 h fluctuation in sleepiness. A significant correlation was found between the sleepiness, body temperature, autonomic functions in the 1-3 h after wake-up and 1-3 h before bedtime, whereas the fluctuations of daytime sleepiness were not in parallel with the diurnal changes in the temperature and autonomic functions. In sum, the ultradian rhythms during the daytime might be independent of the circadian rhythms of body temperature and autonomic function, whereas sleepiness in the morning and before the bedtime is mainly regulated by the circadian pacemaker.

Key words: circadian rhythm, ultradian rhythm, daytime sleepiness, body temperature, autonomic function.

【要約】 眠気の日内変動には、起床 6 から 8 時間後に高まる眠気（午後の眠気）と夜間就寝前にむけて高まる眠気（夜間の眠気）が存在する。夜間の眠気は、脳内の生物時計中枢の制御を受ける深部体温の概日リズムに起因する。一方、午後の眠気の発生機序については不明である。本研究では、眠気に関わる生理的要因として末梢皮膚温、深部体温、自律神経活動に注目し、眠気と生理的要因との関係性を明らかにすることを目的とした。その結果、5 名中 4 名の実験参加者において、起床 3 時間後以降に 2 から 5 時間毎の眠気の変動が観察された。起床後 0-2 時間および就寝時刻付近の眠気は深部体温、皮膚温、自律神経活動と有意な相関が認められた。一方、午後の眠気については個人差が大きく、体温、自律神経活動と一貫した相関関係は認められなかった。これらの結果から、眠気の日内変動に存在するウルトラディアンリズムは体温と自律神経活動の概日リズムに依存しないが、起床後および就寝前の眠気は、主に概日リズムを発振する生物時計中枢の制御を受けることが推測された。

キーワード:サーカディアンリズム, ウルトラディアンリズム, 日中の眠気, 体温, 自律神経機能

日常生活下において、夜になると規則的に眠気が生じ就寝する。また、断眠時間が長くなると睡眠負債は蓄積され、睡眠圧が高まる。この背後には、生物時計による制御と恒

常性維持機構による制御が想定され、両者が発振する概日リズムやウルトラディアンリズムの影響を受け、眠気は一日の中で増減を繰り返している (Bes et al., 2009)。

実験参加者を 7 分間寝かせた後、13 分起こしておく 20 分間の試行を 24 時間にわたり繰り返した実験では、睡眠圧が 12 時間周期で増減する 2 峰性リズムと約 2 時間周期のウルトラディアンリズムが報告されている (Lavie, 1986)。Lavie (1985) は概日リズム、12 時間周期のリズム、2 時間周期のリズムを組み合わせた睡眠圧のモデルを提言している。それによると眠気は、起床 6 から 8 時間後にかけて高まり、一度低下した後、就寝に向けて急速に高まるという日内変動を示す。午後の眠気は **Post-lunch dip** と呼ばれ、昼食との関連が想起されているが、食事を 1 時間おきにとる条件下においても午後に眠気が高まることが報告されており (Carskadon & Dement, 1992)、午後の眠気が食事に依存して発生するものではないことを示唆する。

夜間の睡眠は、生物時計に制御される深部体温リズムの下降期より始まる。深部体温の低下は交感神経性血管収縮線維のトーンスの低下と松果体から分泌されるメラトニンによる皮膚血管の拡張により、深部から末梢への熱放散が促進された結果であり、就寝前後には皮膚温の顕著な上昇が観察される。実際に、体位変換による深部体温、足の皮膚温、眠気を調べた実験では、深部体温の低下、皮膚温の上昇と主観的眠気の上昇との間には関連があることが報告されている (Kräuchi et al., 1997)。

日常生活下では日中の眠気および眠気に関連する体温や自律神経活動は、個人の生活リズム (運動、食事、仮眠) および周囲の環境条件 (温度、湿度、照度) の影響を受けると考えられる。日常生活下で皮膚温の概日リズムを測定した先行研究では、午睡 (シエスタ) の有無および食事時刻が皮膚温の概日リズムに与える影響を検証している (Sarabia et al., 2008)。この研究では、8 名の男女を対象に日常生活下で午睡の有無による手首の皮膚温の変化を測定し、午睡を取った場合では、取らなかった場合に比べて皮膚温の上昇比率が大きく、午睡が皮膚温上昇を促進したことが示唆された。また、同研究では 20 名の男女を対象に、昼食をふだん通りの時刻にとる条件と 3 時間遅らせてとる条件間で皮膚温を比較する実験を行い、ふだん通りの食事時刻の条件では、昼食時間後に午後の皮膚温上昇が見られ、3 時間遅らせた条件では、食事時刻前に皮膚温上昇が見られた。この結果より、食事時刻を 3 時間遅らせた場合でも、午後の皮膚温上昇に時刻変化は生じず、昼食が皮膚温上昇に与える影響は少ないことが示唆されている。また、主観的な眠気と体温の日内変動を温度、湿度、照度を厳密に管理した実験環境下で測定した先行研究では食事時刻や仮眠の有無に関わらず起床 6-8 時間後に皮膚温が上昇するが、深部体温は皮膚温の上昇により低下しないこと (Kräuchi et al. 1994, Kräuchi et al. 2006)、深部体温の低下を伴わずに日中の眠気の増加と皮膚温の上昇が生じることが報告されている (Vollenweider et al. 2008)。これらの先行研究の結果は、深部体温は起床後から夕方にかけて上昇し、夜間に

低下する概日リズムを持っており、午後に深部体温が低下することは考えにくい。つまり、日中の皮膚温上昇は夜間の睡眠時に見られる深部体温の低下とは異なる体温調節が行われ、眠気との間に何らかの関係性があることを想起させる。さらに、末梢皮膚温は、自律神経(交感神経性血管収縮繊維)の制御を受けることから、自律神経の日内変動が日中の眠気の発現に影響していることが推測される。

そこで、本研究は、眠気に影響する生活リズムおよび環境条件が統制されていない日常環境下においても日中の皮膚温上昇が観察されるかを検証すると共に、体温調節および眠気に影響する要因をコントロールした実験環境下で皮膚温、深部体温、自律神経活動の変動と日中の眠気との関連を検証することを目的とした。

方法

実験参加者

札幌市在住の健康な男子大学生 5 名 ($M = 21.6$ 歳, $SD = 0.8$) であった。実験参加に先立ち、参加者の既往歴と生活習慣を問診票により確認した。また、ふだんの睡眠状態と睡眠習慣を確認するため、朝型夜型質問紙 (Horne & Ostberg, 1976; Ishihara et al., 1984; Kitamura et al., 2014)、ピッツバーグ睡眠質問票 (Buysse et al., 1989; 土井他, 1998)、アテネ不眠尺度 (Soldatos et al., 2000; Okajima et al., 2013) に回答を求めた。事前調査に基づき、精神疾患患者、不眠症患者、4 週間以内に海外への渡航歴のある者、極度の朝型・夜型の者 (MEQ 得点が 30 以下あるいは 70 以上)、睡眠障害の疑いがある者 (PSQI 得点が 6 以上)、不眠症の疑いがある者 (AIS 得点が 4 以上) は実験参加者から除外した。実験者は事前に実験内容について十分な説明を行い、実験参加者から参加前にインフォームドコンセントを得た。本研究は北海道大学教育学部倫理委員会の承認を得て実施された。

手続き

実験開始の少なくとも 1 週間前から実験終了まで、実験参加者には就寝時刻、起床時刻、食事時刻に留意した規則正しい生活を送るよう教示した。この期間中、実験参加者には腕時計型活動量計 (Motionwatch8, CamNtech 社製) と温度データロガー (iButtonDS1922L, Maxim Integrated 社製) の非利き腕への装着と睡眠日誌の記入を求めた。腕時計型活動量計は 1 分、温度データロガーは 10 分の間隔で測定を行った。これらにより、生活統制期間中の睡眠習慣と睡眠状態、皮膚温の評価を行った。

生活統制の後、参加者は実験室実験に参加した。実験当日、実験参加者には覚醒を促す生理作用をもつカフェインの摂取を避けるように教示した。実験参加者は、生活統制期間中の就寝時刻の 1 時間前までに来室した。来室後直ちに脳波、皮膚温、直腸温、心拍変

動の測定機器を装着し測定を開始した。実験参加者は、就寝時刻まで安静座位にて過ごすよう指示し、ふだんの睡眠時間帯を含む時刻に 8 時間睡眠をとらせた。翌朝、起床後から日常生活下に存在する生体内外の周期性（外部環境、睡眠覚醒、姿勢、運動、食事）の影響を排除することを目的として考案されたコンスタントルーチン法（Duffy & Dijk, 2002）を参考に 1 時間おきに眠気の測定を行った（Figure 1）。眠気の測定は、まず 10 分間両手を机の上に置いた姿勢を保持させた後に、Karolinska Sleepiness Scale（KSS）日本語版（Kaida et al., 2006）と Visual Analog Scale（VAS）への記入 1 分、実験参加者の覚醒を維持するためのパソコンを使用した英数字検出課題（Performance Test Program V1.00, NoruPro Light）10 分、脳波の測定（Alpha Attenuation Test : AAT）12 分、KSS と VAS の記入 1 分の順に行った。実験参加者は、眠気の測定後にカロリーメイト（100 kcal、大塚製薬社製）と水分を摂った。次の測定までの時間は、読書あるいは環境 DVD の動画鑑賞を行い座位で安静に過ごすよう教示した。眠気の測定は前日の就寝時刻と同じ時刻まで計 17 回行った。実験期間中、実験参加者にはパソコンやスマートフォン等の電子メディアの実験室への持ち込みは禁止し、実験終了まで実験者が保管した。

Figure 1

測定指標

実験室内は体温調節反応や覚醒度への影響が生じないように環境設定した。気温 24℃、湿度 60%、照度は実験参加者の目の高さで 150Lux 以下に設定し、以下の測定を行った。

体温 深部体温の指標として直腸温を測定した。測定には、温度データロガー（LT-8B, グラム株式会社製）を用い、直腸温プローブを肛門から 10cm の位置で固定し、1 分間隔で測定した。温度データロガーの分解能は 0.01℃であった。実験中にトイレ等で測定装置を外したと考えられる時間帯の 36℃未満の値は解析から除外した。皮膚温は左右手背中心部、左右足背中心部、鎖骨下の 5 部位の測定を行った。測定には、深部体温と同様に温度データロガーを用い、測定間隔は 1 分、分解能は 0.125℃であった。トイレ等で実験室を出た場合には、実験室を出る前の値に戻るまでは解析から除外した。手背と足背の皮膚温は左右の値を平均したものを解析に用いた。起床 6 から 8 時間後に日中の腕の皮膚温のピークが生じることが報告されている（Sarabia et al., 2008）。本研究ではこれに基づき、皮膚温が起床 6 時間後から 8 時間後のうち最高値で、かつ、上昇開始点と下降終了点から 0.5℃以上高い値を午後の皮膚温のピークとした。

主観的眠気 Karolinska Sleepiness Scale（KSS）日本語版（Kaida et al., 2006）と Visual Analog Scale（VAS）を用い、パソコン課題と脳波測定の前後 2 回に回答を求めた。KSS は 1～9 の 9 段階で眠気を評価するもので、1 は「非常にはっきり目覚めている」、3 は「目覚めている」、5 は「どちらでもない」、7 は「眠い」、9 は「とても眠い（眠気と戦っている）」と奇数に眠気の状態が表記してある。偶数は、それぞれの奇数の間の状態

を示している。VAS は左端に「まったく眠くない」、右端に「非常に眠い」と記載された 100 mm の直線に、実験参加者が自分の眠気の状態に当てはまると思う位置に縦線をひいて回答するものである (Monk, 1987)。左端から縦線までの長さを計測し、0 から 100 で眠気が得点化される。

生理的眠気 α 波減衰検査 (Alpha Attenuation Test : AAT) を用いて測定した。AAT は α 波帯域のパワー値を利用した眠気の評価法であり、開眼時と閉眼時のパワー値の比 (Alpha Attenuation Coefficient : AAC) を指標としている (Stampi et al., 1995)。KSS と AAC の間に負の相関が報告されている (Kaida et al., 2006)。脳波はワイヤレス生体計測装置 (Polymate Mini AP108, ミュキ技研社製) を用いて測定した。開眼脳波、閉眼脳波を 2 分ずつ 3 回繰り返し、計 12 分間測定した。電極位置は国際 10-20 法に基づき、脳波 (C3-A2, C4-A2, Fz-A2, O1-A2, O2-A2)、眼電図 (EOG) とし、解析には O1-A2 を用いた。5 秒エポックごとに、高速フーリエ変換を用いてパワー値を算出した。 α 帯域を 7.81 ~ 12.21 Hz とし、閉眼時の α 帯域パワー値に対する開眼時の α 帯域パワー値の比から AAC を算出し、生理的眠気の指標として用いた。AAC の値が低いと眠気が高いことを示す。

心臓自律神経活動 心臓自律神経活動の指標として心電図 R-R 間隔を、アクティブトレサー AC301A (株式会社ジー・エム・エス社製) を用いて測定した。RR 間隔の最大エン트로ピー法による周波数解析を行い (HrvCalc, 諏訪トラスト社製)、心拍変動 (HRV) を算出した。Pomeranz et al. (1985) は、迷走神経および交感神経の遮断薬を投与した際の仰臥位と起立時の HRV の周波数解析を行い、HRV の高周波成分 (High frequency : HF) のパワー値は心迷走神経活動を、低周波成分 (Low frequency : LF) のパワー値は心交感神経活動と心迷走神経活動の両方を反映することを報告している。著者らは、運動負荷後の夜間睡眠中や心理社会的ストレス負荷後の交感神経活動上昇を心拍数 (HR) を指標として解析し、その妥当性を報告している (Yamanaka et al., 2015; Yamanaka, Motoshima & Uchida, 2019)。本研究では、HR を心交感神経活動の指標、HF を心迷走神経活動の指標とした。各セッションの最初の 10 分間の安静期間の後半 5 分の平均をそのセッションの値として解析に使用した。

統計処理

眠気と HRV の指標間の関連性を検討するため、参加者毎にスピアマンの順位相関分析を行った。その実験参加者全員の相関係数について 1 サンプルによるウィルコクソンの符号付順位検定を行い、有意性の検定を行った。帰無仮説は中央値が 0 と等しいとした。

午後の皮膚温のピークに伴う直腸温、眠気、HRV の変化について検討を行うため、皮膚温の上昇開始、ピーク、下降終了の 3 時点についてフリードマン検定を行った。皮膚

温, 直腸温, HRV は 10 分毎の平均を, 眠気は皮膚温の 3 時点に最も近い測定ポイントを解析に用いた。下位検定は Dunn による多重比較を行った。

眠気と体温, HRV との関連は時間帯による相違が考えられる。Lavie (1985) が提唱した睡眠圧のモデルによると, 起床 6 から 8 時間後にかけて日中の眠気の高まりが見られる。そこで眠気と体温, HRV との関連について, 起床 6 から 8 時間後の眠気の高まりが 1 つの区切りとなるよう起床から 3 時間 (就床直前はセッション数の関係で 2 時間) 毎にスピアマンの順位相関分析を行った。繰り返しの影響が考えられるため, 有意水準についてボンフェローニによる補正を行った。体温と HRV はセッション開始時の測定値を採用した。統計処理には, 統計ソフト SPSS Statistics Ver.27 (IBM 社製) を使用し, 有意水準は 5% とした。

結果

実験参加者の年齢, BMI, 眠気測定セッション開始前の夜間睡眠について Table 1 に示した。実験参加者の平均 BMI は 21.66 ($SD = 2.59$) であった。4 名が 18.5 以上 25 未満の普通体重, 1 名は 18.5 未満の低体重に分類 (日本肥満学会, 2016) された。活動量計のボタン押しにより記録した生活統制期間中の就床時刻は 0:33 ($SD = 0.6$), 起床時刻は 7:21 ($SD = 0.9$) であった。床上時間は 7.4 時間 ($SD = 0.5$) で, 各参加者の睡眠時間の標準偏差の平均は 32.9 分 ($SD = 16.5$) であった。活動量計記録から評価した眠気測定前の夜間睡眠の睡眠効率 (Table 1) は 84.9% ($SD = 4.5$) であった。入眠困難や早朝覚醒のあった参加者はいなかった。全ての参加者において生活統制期間中 ($M = 73.9\%$, $SD = 9.2$) よりも眠気測定前夜の実験室での睡眠効率の方が高かった。自宅は就床後も活動が可能な環境であり, 実験室よりも入眠潜時が延長していた (実験室 $M = 6.4$ 分, $SD = 8.4$, 自宅 $M = 21.0$ 分, $SD = 21.5$, $Z = 2.0$, $p = .043$)。Sub01 は測定上の不備により鎖骨下皮膚温と AAC が欠測であった。

Table 1

日常生活下における皮膚温の日内変動

1 週間の生活統制期間中の非利き腕に装着した腕時計型活動量計と手首の皮膚温データを解析した結果, 1 名の実験参加者において起床約 7 時間後の午後の皮膚温ピークと, 夜

間睡眠にむけた皮膚温の上昇が認められた (Figure 2)。その他の実験参加者では明瞭な午後の皮膚温のピークは認められず、夜間睡眠にむけた皮膚温の上昇のみが観察された。

Figure 2

恒常環境下における体温リズム

温度・湿度・光環境を制御した実験室内における皮膚温および直腸温の概日リズムを Figure 3 に示す。直腸温は、睡眠中に最も低下し、起床 13 時間後付近 ($M = 12:36$, $SD = 1.53$ 時間) に測定最高値を迎え、手背および足背の皮膚温は直腸温の測定最高値付近より上昇していた。体幹部皮膚温 (鎖骨下体温) は、手背および足背の皮膚温に比べ常に高い値で推移していた。

Figure 3

本研究の参加者においても、先行研究 (Saraiba et al., 2008) と同様に皮膚温の午後のピークが認められるか、皮膚温のピークが深部体温の低下に伴う熱放散量の増加によるかを確認した。全実験参加者で手背皮膚温に午後 (起床 6-8 時間後) のピークが認められた。Figure 4 に、Sub05 の末梢部 (手背、足背) と体幹 (鎖骨下) の皮膚温および直腸温の経時変化を示す。手背の皮膚温のピークへ上昇開始、ピーク、下降終了それぞれの時点の体温と眠気、HRV についてフリードマン検定を行った結果を Table 2 に示した。手背の皮膚温の変化は有意で ($X^2(2) = 7.6$, $p = .022$)、上昇開始点に比べてピーク時の皮膚温が有意に高かった ($p < .05$)。手背皮膚温の上昇開始点から下降終了点と同時点の主観的な眠気、鎖骨下の皮膚温、直腸温、HR、HF においては有意な変化は認められなかった。

Figure 4

眠気の変動に関連する生理指標の探索

実験参加者毎の主観的眠気 (VAS, KSS)、生理的眠気 (AAC)、皮膚温、直腸温、心拍数、心迷走神経活動指標 (HF power) の変動を Figure 5 に示す。眠気の上昇と下降に挟まれた高まりをピークとして矢印で示している。主観的眠気については、KSS、VAS の両方で増減が観察された場合にピークとした。主観的眠気のピークは実験参加者によってその間隔や回数は異なるものの、いずれの実験参加者にも複数回認められた。特に Sub02, 04, 05 では 2-5 時間毎の変動が観察された。AAC と HF にもピーク様の変化が観察されたが、主観的眠気のピークとは必ずしもタイミングは一致していなかった。主観的眠気のピークが繰り返し見られなかった実験参加者においても AAC では 2~3 時間毎の眠気のピークがみられた。これらの指標間の関連性を検討したところ、主観的眠気指標の KSS と VAS の間にのみ有意な高い相関が認められた (Table 3)。

Table 2

Figure 5

時間帯別の眠気と体温、自律神経活動との関係

主観的眠気のピークが規則的にみられた Sub02, 04, 05 のピーク出現は起床後 4~14 時間の間であった。そこで、時間帯による各眠気指標 (KSS, VAS, AAC) と生理指標 (皮膚

Table 3

温, 直腸温, 心拍数, HF Power) との関係性を検討した結果を Table 4 に示す。起床後 0-2 時間後では, 主観的眠気 (VAS, KSS) と直腸温, 心拍数との間に有意な相関関係が認められた。生理的眠気 (ACC) も直腸温と有意な相関を示した。就寝時刻付近 (起床 15-16 時間後) では, 主観的眠気 (KSS, VAS) と体幹部皮膚温との間に有意な相関が認められた。一方, 起床後 3-14 時間までの間は, 部分的に有意な相関が認められた。

Table 4

考察

日常生活下では 1 名の実験参加者にのみ, 実験室環境下では全ての実験参加者において手背の皮膚温に午後のピークが認められた。また, 手背の皮膚温の午後のピークは深部体温と眠気の変化に依存した体温の上昇ではないことが示された。主観的眠気の日内変動には個人差が存在し, 5 名中 3 名は起床 4 時間後以降に 2 から 5 時間毎に眠気が増減していた。5 名中 2 名は眠気の繰り返す増減は観察されなかったが, 午後 (起床から 5~6 時間後) と夜間の眠気の高まりがみられた。質問紙により評価した主観的眠気と脳波をもとに評価した生理的眠気を含めると, 眠気のピークのタイミングは指標間で一致しないものの全ての実験参加者にウルトラディアンリズムが観察された。

眠気の日内変動

Lavie (1985) や Bes et al. (2009) が示した眠気の日内変動のモデルでは, 起床後 6-8 時間後に眠気のピークがみられ, さらに夜間の睡眠時間にむかって眠気が上昇し 2 つ目のピークが形成される。本実験に参加した参加者では, 上述の日内変動のモデルと類似した眠気の変化を示したのは, Sub01 のみであった (Figure 2)。Lavie (1985) のモデルでは, MSLT 等の客観的眠気指標を用いて 24 時間以上にわたり眠気を反復測定した結果から導かれたものである。また, 超短縮睡眠・覚醒スケジュールの睡眠期の睡眠時間を眠気の指標とし上記モデルと同様の日内変動を報告している先行研究では (Lavie, 1986; Lack & Lushington, 1996), 眠気が出しやすくなるよう測定前に断眠が行われている。断眠パラダイムを採用した先行研究では, 主観的眠気にもサーカセミディアンリズムがみられることが報告されている (Babkoff, Caspy & Mikulincer, 1991)。本研究では直前の睡眠不足による眠気への影響を除外するために, 測定前に十分な睡眠時間をとらせた。事前に十分な睡眠を確保していたことにより, 先行研究で示された眠気の日内変動が再現できなかったことも考えられる。眠気の日内変動は個人差が大きく, 体温調節や時刻に依存して変動することが推測された。

数時間単位での眠気の変動は, 日中約 25 分間隔で 5 分の睡眠期間を設け, その期間の脳波の周波数を眠気の指標とした先行研究でも見られている (Okawa, Matousek &

Petersén, 1984)。この先行研究では、本研究と同様に、前夜に十分な睡眠（7 時間）をとらせ、測定を行っていない期間には読書などの活動が許されていた。眠気の変動の周期性解析の結果、60-100 分の周期でリズム性を報告している。本研究では眠気の変動は 2 から 5 時間毎に見られた。今回のサンプリング間隔が 1 時間と約 90 分の周期を捉えるには粗かったために、その一部のみを捉えていたことが考えられる。あるいは、最近動物実験で示されている 1-6 時間の周期性を含むウルトラディアンリズムを発振・制御する脳内機構（ウルトラディアンリズム中枢）が本研究の被験者の一部でみられた日中の眠気の発現に関わっていることも推測される。

午後の皮膚温ピークの形成

日常生活下では、午後（起床 7 時間後）の皮膚温のピークが見られたのは Sub02 のみであった。これは、睡眠時間と腕の皮膚温を計測した実験の起床 6 から 8 時間後に日中の皮膚温のピークが生じるという先行研究の結果と一致していた（Sarabia et al., 2008, Martinez-Nicolas et al., 2013）。日中の皮膚温のピークが形成されるメカニズムは不明であるが、体組成と皮膚温リズムとの関連性が報告されている。肥満の女性と普通体重の女性の手首の皮膚温の概日リズムを比較した研究では、普通体重の群に比べ肥満の群で、日中の皮膚温の上昇と日内変動が曖昧になることが報告されている（Corbalan-Tutau et al., 2011）。また、環境温を変化させて褐色脂肪組織と皮膚温の概日リズムの変化を検証した研究では、褐色脂肪組織の量と活動、皮膚温の概日リズムの両方に変化が生じたことから環境要因の影響が大きいことが指摘されている（Acosta et al., 2019）。本研究では、皮膚温のピークが認められた Sub02 は他の実験参加者に比較して BMI が低く低体重であった（Table 1）ために皮膚温のピークが表出しやすかった可能性が示唆される。また、日中の皮膚温のピーク（上昇度）は、環境温、姿勢、運動量のちがいにより変化することが報告されており（Martinez-Nicolas et al., 2013）、これらの要因のちがいが日常生活下での各実験参加者の皮膚温のピークに影響を与えた可能性も考えられる。さらに、午前中に運動を実施すると日中の皮膚温のピークが上昇することが報告されている（Rubio-Sastre et al., 2014）。運動は、体温調節および自律神経活動に影響する主要な行動要因であり、各被験者の午前中の運動量の違いが自律神経系に影響し、皮膚温のピークに影響を与えた可能性も考えられる。

温湿度や光の環境を統制した実験環境下では、すべての実験参加者において、午後に末梢皮膚温の上昇が認められた。午後の皮膚温のピークについては、睡眠時無呼吸症候群患者と健常者を対象に、手首の皮膚温を計測した先行研究において核心部から末梢への熱移動を伴わずに、末梢皮膚血管が拡張し、皮膚温の上昇が起こることが示唆されている（Martinez-Nicolas et al., 2017）。本研究においても午後のピークが認められたのは、末梢

の手背と足背であり、同時時間帯の直腸温には認められなかった。手や足には動静脈吻合血管 (arterio-venous anastomoses: AVA) が存在する。深部体温の低下開始時には、血管収縮性の交感神経活動が抑制されることにより、AVA への血流量が増え、熱放散の著増が惹起される。日中にも、深部体温の低下は伴わないものの、時刻に依存して、血管収縮性の交感神経活動が抑制されることで、AVA の存在する部位で皮膚温が上昇することが推測される。

午後の皮膚温ピークと眠気との関連

本研究では眠気の日内変動に関わる生理的要因として、皮膚温と深部体温に着目した。起床 6 から 8 時間後に見られる午後の皮膚温の上昇は、眠気に関連することが予想された生理指標 (皮膚温, 深部体温, 自律神経活動) および主観的・客観的な眠気との関係性は認められなかった (Table 2)。本研究では、皮膚温の午後のピークの時間帯に眠気の高まりが観察されたのは 5 名中 1 名 (Sub01) であった。Lavie (1985) の示した眠気の日内変動が皮膚温の午後の高まりと関連するか否かについては、Lavie の先行研究と同様の実験条件下で眠気と眠気に関連する生理指標を評価する研究が必要である。

時間帯による体温と眠気との関連

本研究では、起床後や就床前には主観的眠気の増減が少なく、眠気の増減は起床後 4～14 時間の間に多く見られた。活動量記録により評価した測定前の夜間睡眠の睡眠効率は、84.9% ($SD = 4.5$) であった。同年代で同じ計測機器を使用した先行研究では、81.8% ($SD = 5.6$) であったことが報告されている (Doroudgar et al., 2021)。また、同年代で同じ計測機器を使用し、入眠から起床までの時間に対する睡眠効率を採用した先行研究では 83% ($SD = 5$) ～87% ($SD = 8$) (Matsuura et al., 2021), 89.5% ($SD = 5.2$) (Yamanaka, Motoshima & Uchida, 2019) であった。これらの先行研究の睡眠効率は入眠潜在時が加味されないため、入眠潜在時がある場合には本研究よりも高く算出される。今回用いた活動量計は健常睡眠者や睡眠ポリソムノグラフィで評価した睡眠効率が低い対象者の睡眠を過小評価する傾向にあることが報告されており (Alakuijala et al., 2021), 今回の対象者の睡眠効率は一般的な大学生と同等であることが示唆される。本研究参加者のうち睡眠効率が低かった Sub04, 05 は主観的眠気のピークが頻回に観察された。一方、Sub04 は AAC では頻回な眠気のピークは認めず、睡眠効率のより高い Sub02, 3 の方が頻回な AAC のピークが観察されていた。今回観察された眠気のピークの出現頻度は直前の夜間睡眠の質では説明できなかった。

概日リズム発振中枢である生物時計に強く制御される深部体温は時間帯により変動し、起床後は低く午後に向けて上昇し、起床から約 12 時間後にピークを迎えその後低下

していた。また、自律神経活動も生物時計の影響を受ける代表的な生理機能である。本研究では、体温と眠気の関連を時間帯毎に検討した結果、時間帯や指標により眠気と体温、自律神経活動との関係性が変化することが明らかになった。主観的眠気の増減が多く見られる時間帯には、KSS と VAS に共通するような末梢皮膚温、深部体温との有意な関連はみられなかった。就寝 3 時間前頃から起床 2 時間後頃にかけての約 12 時間は生物時計に制御される深部体温リズムの末梢からの熱放散の亢進と直腸温の低下により、眠気が高まる (Krauchi et al., 1999)。今回の結果から深部体温や末梢からの熱放散の影響が少ない時間帯に、眠気のウルトラディアンリズムが表出している可能性が考えられる。本研究においては、眠気のウルトラディアンリズムのパターンには個人差がみられたが、眠気のウルトラディアンリズムの開始は覚醒時間の前半であり、夜間の就寝時刻が近づくにつれてリズムが曖昧となる傾向がみられた。上述の眠気の日内変動に関わる脳内機構および本研究の結果を基に、眠気の日内変動の形成に関わる 2 振動体モデル(ウルトラディアン振動体と概日振動体)を新たに提示する (Figure 6)。ヒトにおけるウルトラディアンリズムの発振中枢の局在は明らかにされていない。ウルトラディアンリズムは、20 時間未満の広範な周期成分を含む現象であるが、本研究で観察された 2-5 時間の周期を含む 1-6 時間のウルトラディアンリズムの発振源と制御機構については複数の動物実験により検証されている。概日リズム中枢である視交叉上核を破壊した動物では 24 時間リズムが消失し、行動、体温、副腎皮質ホルモン量にウルトラディアンリズムのみが表出する (Honma & Honma, 1985)。最近、生物発光技術を応用し、マウスが自由に行動できる状態で視交叉上核(Suprachiasmatic nucleus: SCN)内の時計遺伝子発現リズムを測定すると、サーカディアンリズムと共にウルトラディアンリズムが観察されることが報告されている (Ono et al., 2015)。また、同一個体内においても条件によりウルトラディアンリズムの周期やリズム振幅が変動することが報告されている (Bourguignon et al., 2017; van Rosmalen & Hut, 2021)。これらの結果は、SCN 外の脳部位にウルトラディアンリズムを発振する中枢が存在すると共に、概日リズム中枢である SCN は SCN 外のウルトラディアンリズム発振中枢からの入力を受けていることを示唆している。さらに、SCN から神経性出力において重要な役割を担う室傍核(paraventricular nucleus: PVN)と室傍核下部領域(subparaventricular zone: SPZ)を SCN と神経接続が維持された状態で培養すると、PVN/SPZ 領域の細胞内カルシウムレベルにウルトラディアンリズムが観察される。さらに、SCN と PVN/SPZ 領域を別々に培養すると、PVN/SPZ 領域にのみウルトラディアンリズムが発現することが報告されている (Wu et al., 2018)。PVN/SPZ 領域は、自律神経活動、体温、睡眠覚醒に関わる脳領域への神経投射が存在する領域であり (Lu et al., 2001)、ヒトにおいても眠気のウルトラディアンリズムの形成に関わっていることが推測される。最近のレビュー論文(Goh et al., 2019)では、ウルトラディアンリズムの発振源は行動、生理機能により発振源となる脳

部位が異なり、睡眠覚醒のウルトラディアンリズムは前脳基底部・視索前野 (basal forebrain/preoptic area: BF/POA)、行動にみられるウルトラディアンリズムは中脳ドーパミン神経系、体温リズムと覚醒レベル (Arousal) に見られるウルトラディアンリズムは視床下部外側核 (Lateral hypothalamus: LH)、そしてウルトラディアンリズムを各脳領域に発振する中枢として PVN/SPZ 領域が関与する仮説が提唱されている。SCN の神経活動は昼行性、夜行性を問わず主観的明期 (昼間) の時間帯に高い、一方、SCN 外の脳部位は動物の活動期に高くなる (Inouye & Kawamura, 1979)。これら一連の動物実験の結果は、昼行性動物であるヒトにおいては、概日リズム中枢である SCN とウルトラディアンリズムの発振中枢が存在する SCN 外脳部位の神経活動は活動期である昼間の時間帯に高くなることとが推測される。また、SCN とウルトラディアンリズム発振中枢は互いに影響する仕組みが存在することが想定され、ウルトラディアンリズムが表現される際には SCN に比べウルトラディアンリズム振動体の振動力が SCN に比べて相対的に強まっていると推測される。あるいは、SCN の概日リズム出力に対して、ウルトラディアンリズムの発振中枢からのウルトラディアンリズム出力が増強した結果、ウルトラディアンリズムが表現される可能性も推測される。

Figure 6

本研究の限界点

本研究では、温度・湿度・照度を制御した実験室環境下において眠気、皮膚温、自律神経活動を同時測定し、眠気に関わる生理機能について解析した。本研究における限界点は、今回の検討が小数例で行われ、個人差による影響を受けやすかったことが考えられる。例えば、KSS と VAS は Kaida et al. (2009) の結果と同様に個人内では非常に高い相関を示していた。一方、時間帯毎の生理指標との関連についての検討では、指標間で一貫しない結果も見られた。また、多くの大学生が睡眠負債を抱えていることが推察されるため、今回は眠気測定前夜に 8 時間の睡眠をとらせることで、直前の睡眠不足による影響を除外できるように計画した。今後は、生活統制の段階から十分な睡眠時間を確保させる等、睡眠負債により配慮した検討が必要と考えられる。そして、本研究で新たに提示した眠気の日内変動に関わる 2 振動体モデル (Figure 6) においても、ヒトでは追究することが困難な概日リズム中枢とウルトラディアンリズムを発振する中枢の関係は不明であり、モデル動物や数理モデルを用いたさらなる研究が必要である。

結語

本研究では、起床約 6 から 8 時間後にみられる皮膚温の上昇は、主観的および生理的な眠気、眠気に関わることを想定される生理機能 (深部体温、自律神経活動) とは関連が認

められなかった。一方で、眠気と生理機能の関連が時間帯によって変化することが示唆された。眠気の日内変動は、(a) 生物時計中枢に制御される深部体温リズムに依存する起床後と就寝前の眠気と(b) 室傍核および室傍核下部領域に局在することが想定されるウルトラディアンリズム中枢を起源とした眠気から成り、2つの生物時計が相互に影響することにより形成されるという新たな仮説が浮上した。本研究では、2-5時間のウルトラディアンリズムが表出する条件および日中の眠気と関連する生理指標の同定には至らなかった。今後、これらの点を明らかにするための研究が必要である。

引用文献

- Acosta, F. M., Martinez-Tellez, B., Blondin, D. P., Haman, F., Rensen, P. C. N., Llamas-Elvira, J. M., ...Ruiz, J. R. (2019). Relationship between the daily rhythm of distal skin temperature and brown adipose tissue F-FDG uptake in young sedentary adults. *Journal of Biological Rhythms*, 34(5), 533-550.
- Alakuijala, A., Sarkanen, T., Jokela, T., & Partinen, M. (2021). Accuracy of Actigraphy Compared to Concomitant Ambulatory Polysomnography in Narcolepsy and Other Sleep Disorders. *Frontiers in Neurology*, 12, <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.629709>
- Babkoff, H., Caspy, T., & Mikulincer, M. (1991) Subjective sleepiness ratings: the effects of sleep deprivation, circadian rhythmicity and cognitive performance. *Sleep*, 14(6), 534-539.
- Bes, F., Jobert, M., & Schulz, H. (2009). Modeling napping, post-lunch dip, and other variations in human sleep propensity. *Sleep*, 32(3), 392-398.
- Bourguignon, C., & Storch, K. F. (2017). Control of Rest:Activity by a Dopaminergic Ultradian Oscillator and the Circadian Clock. *Frontiers in neurology*, 8, 614.
- Buysse, D.J., Reynolde, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., & Kupfer, D. J. (1989). The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (1992). Multiple sleep latency tests during the constant routine. *Sleep*, 15(5), 396-399.
- Corbalan-Tutau, M. D., Madrid, J. A., Ordovas, J. M., Smith, C. E., Nicolas, F., & Garaulet, M. (2011). Differences in daily rhythms of wrist temperature between obese and normal-weight women: associations with metabolic syndrome features. *Chronobiology International*, 28(5), 425-433.

- 土井由利子・蓑輪眞澄・内山真・大川匡子 (1998). ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成 精神科治療学, 13, 755-769.
- Doroudgar, S., Talwar, M., Burrowes S, Wang, J., & Perry, P. J. (2021) Use of actigraphy and sleep diaries to assess sleep and academic performance in pharmacy students. *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*, 13(1), 57-62.
- Duffy, J. F., & Dijk, D. J. (2002). Getting through to circadian oscillators: why use constant routines? *Journal of Biological Rhythms*, 17(1), 4-13.
- Englund, C. E., Ryman, D. H., Naitoh, P., & Hodgdon, J. A. (1985). Cognitive performance during successive sustained physical work episodes. *Behavior Research Methods*, 17, 75-85.
- Goh, G. H., Maloney, S. K., Mark, P. J., & Blache, D. (2019). Episodic Ultradian Events-Ultradian Rhythms. *Biology*, 8(1), 15.
- Honma, K. & Honma, S.(1985) Ultradian rhythms in locomotor activity, deep body temperature and plasma corticosterone levels in rats; two different origins? In: *Ultradian rhythms in Physiology and Behavior*, (eds) H. Schulz and P. Lavie, Springer-Verlag, Berlin, pp.77-94.
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International journal of chronobiology*, 4(2), 97-110.
- Inouye, S. T., & Kawamura, H. (1979). Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76(11), 5962-5966.
- Ishihara, K., Saitoh, T., Inoue, Y., & Miyata, Y. (1984). Validity of the Japanese version of the Morningness-Eveningness Questionnaire. *Percept Mot Skills*. 59: 863-866.
- Kaida, K., Takahashi, M., Akerstedt, T., Nakata, A., Otsuka, Y., Haratani, T., & Fukasawa, K. (2006). Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clinical Neurophysiology*, 117, 1574-1581.
- Kitamura, S., Hida, A., Aritake, S., Higuchi, S., Enomoto, M., Kato, M., Vetter, C., Roenneberg, T., & Mishima, K. (2014). Validity of the Japanese version of the Munich ChronoType Questionnaire. *Chronobiology International*, 31(7). 845-850.
- Kräuchi, K., & Wirz-Justice, A. (1994). Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *The American journal of physiology*, 267(3 Pt 2), R819-R829.
- Kräuchi, K., Cajochen, C., & Justice, A. W. (1997) A relationship between heat loss and sleepiness: effects of postural change and melatonin administration. *Journal of Applied Physiology*, 83(1), 134-139.

- Kräuchi, K., Cajochen, C., Werth, D., & Justice, W. A. (1999). Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature*, 401, 36-37.
- Kräuchi, K., Knoblauch, V., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2006). Challenging the sleep homeostat does not influence the thermoregulatory system in men: evidence from a nap vs. sleep-deprivation study. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 290(4), R1052–R1061.
- Lack, L. C. & Lushington, K. (1996). The rhythms of human sleep propensity and core body temperature. *Journal of Sleep Research*, 5(1), 1-11.
- Lavie, P. (1985) Ultradian rhythms: gates of sleep and wakefulness. In H. Schulz & P. Lavie (Eds.), *Ultradian Rhythms in Physiology and Behavior* (pp. 148-164). Berlin: Springer-Verlag.
- Lavie, P. (1986) Ultrashort sleep-waking schedule. III. 'Gates' and 'forbidden zones' for sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63(5), 414-425.
- Lu, J., Zhang, Y. H., Chou, T. C., Gaus, S. E., Elmquist, J. K., Shiromani, P., & Saper, C. B. (2001) Contrasting effects of ibotenate lesions of paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation. *Journal of Neuroscience*, 21(13), 4864-4874.
- Martinez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, E., Rol, M.A., & Madrid, J.A (2013) Uncovering different, masking factors on wrist skin temperature rhythm in free-living subjects. *PLoS ONE* 8(4): e61142.
- Martinez-Nicolas, A., Guaita, M., Santamaria, J., Montserrat, J. M., Rol M. Á., Madrid J. A. (2017) Circadian impairment of distal skin temperature rhythm in patients with sleep-disordered breathing: the effect of CPAP. *Sleep*, 40(6), 10.1093/sleep/zsx067.
- Matsuura, N., Motoshima, H., Uchida, K., & Yamanaka, Y. (2021). Effects of *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* YRC3780 daily intake on the HPA axis response to acute psychological stress in healthy Japanese men. *European Journal of Clinical Nutrition*, Advance online publication. [https://doi: 10.1038/s41430-021-00978-3](https://doi.org/10.1038/s41430-021-00978-3)
- Monk, T. H. (1987) Subjective ratings of sleepiness- the underlying circadian mechanisms. *Sleep*, 10(4), 343-353.
- 日本肥満学会 (2016). 肥満症診療ガイドライン 2016 ライフサイエンス出版
- Okajima, I., Nakajima, S., Kobayashi, M., & Inoue, Y. Development and validation of the Japanese version of the Athens Insomnia Scale. (2013). *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67(6), 420-425.

- Okawa, M., Matousek, K., & Petersen, I. Spontaneous vigilance fluctuation in daytime. *Psychophysiology*, 21, 207-2011.
- Ono, D., Honma, K., & Honma, S. (2015). Circadian and ultradian rhythms of clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus of freely moving mice. *Scientific reports*, 5, 12310.
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K. M., ...Shannon, D. C. (1985) Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American Journal of Physiology*, 248(1 Pt2), 151-153.
- Rubio-Sastre, P., Gómez-Abellán, P., Martínez-Nicolas, A., Ordovás, J. M., Madrid, J. A., & Garaulet, M. (2014). Evening physical activity alters wrist temperature circadian rhythmicity. *Chronobiology international*, 31(2), 276–282.
- Sarabia, J. A., Rol, M. A., Mendiola, P., & Madrid, J. A. (2008) Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects: A candidate of new index of the circadian system. *Physiology & Behavior*, 95, 570-580.
- Soldatos, C. R., Dikeos, D. G., & Paparrigopoulos, T. J. (2000) Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(6), 555-560.
- Stampi, C., Stone, P., & Michimori, A. (1995) A new quantitative method for assessing sleepiness: the alpha attenuation test. *Work & Stress*, 9, 368-376.
- van Rosmalen, L., & Hut, R. A. (2021). Negative Energy Balance Enhances Ultradian Rhythmicity in Spring-Programmed Voles. *Journal of biological rhythms*, 36(4), 359–368.
- Vollenweider, S., Wirz-Justice, A., Flammer, J., Orgül, S., & Kräuchi, K. (2008). Chronobiological characterization of women with primary vasospastic syndrome: body heat loss capacity in relation to sleep initiation and phase of entrainment. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 294(2), R630–R638.
- Wu, Y., Enoki, R., Oda, Y., Huang, Z., Honma, K., & Honma, S. (2018) Ultradian calcium rhythms in the paraventricular nucleus and subparaventricular zone in the hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115, 9459-9478.
- Yamanaka, Y., Hashimoto, S., Takasu, N. N., Tanahashi, Y., Nishide, S. Y., Honma, S., & Honma, K. (2015). Morning and evening physical exercise differentially regulate the autonomic nervous system during nocturnal sleep in humans. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 309(9), R1112–R1121.

生理心理学と精神生理学 (J-STAGE での早期公開 公開日: 2022/1/15)

この記事は早期公開したものです。後日、巻・号・開始ページ等が確定した時点で正式公開されます。

Japanese Journal of Physiological Psychology and Psychophysiology

(Advance Publication by J-STAGE Date: 2022/1/15)

This is an article published online as advance publication. It will be re-published when its bibliographical information (volume, number, issue number, starting page, and so on) is determined.

Yamanaka, Y., Motoshima, H., & Uchida, K. (2019). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis differentially responses to morning and evening psychological stress in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology Reports*, 39(1), 41-47.

Advance Publication

Figure 1. Schematic representation of the experimental protocol. A) The study included an 8 h sleep in the laboratory and 17 h wake period for assessing the diurnal change of subject's sleepiness, body temperature and autonomic functions every an hour (total 17 sessions). B) Each session included 10-min rest period, measurement of subjects sleepiness by KSS and VAS (2min), vigilance task period (10min), AAT (12 min), measurement of subjects sleepiness by KSS and VAS after the AAT (2min), and taking isocaloric meal and their free time when the participants were allowed to read books and watch videos.

Figure 2. Twenty-four-hour profile of wrist temperature and percentage of subjects asleep under the real world. Representative averaged wrist temperature and percentage of sleeping subject measured from Sub02 living under the real world for 2 weeks. Solid lines indicate the mean and standard deviation of wrist temperature for 24 h. Grayed bars indicate the percentage of subjects asleep.

Figure 3. Diurnal changes of distal, proximal skin temperatures, and core body temperature for 25 h under the strictly controlled laboratory. The mean rectal temperature (upper panel) and hand, foot and proximal skin temperatures (lower panel) are plotted every 10 min against the time from wake-up in the laboratory for 25 h. Grayed vertical lines indicate the standard errors.

Figure 4. Representative waveforms of body temperatures in the subject indicating the afternoon peak of hand skin temperature under the strictly controlled laboratory. Representative waveforms of body temperatures in Sub05 are plotted during the waking period for 17 h. The arrows on the hand temperature (thin line in lower panel) indicate the selected phases of hand temperature.

Figure 5. Individual data of subjective sleepiness, objective sleepiness, body temperature, and autonomic function during the waking period for 17 h under the strictly controlled laboratory. The data are plotted against the time of wake-up. AAC = Alpha Attenuation Coefficient, KSS = Karolinska Sleepiness Scale, VAS = Visual Analog Scale, HR = Heart rate, HF= High frequency power of HRV. Scores of KSS and VAS are converted into 0 to 1. Triangles represent peaks of sleepiness.

Advance Publication

Figure 6. Two-oscillator model of diurnal rhythm of sleepiness by ultradian oscillator and circadian oscillator. Schematic model of the ultradian rhythm of sleepiness and circadian rhythm of skin temperature (skin Temp.) and core body temperature (CBT). The circadian oscillator in the suprachiasmatic nucleus (SCN) regulates the circadian rhythm of CBT. Ultradian oscillators in the paraventricular nucleus (PVN) and subparaventricular zone (SPZ) regulates the ultradian rhythm of sleepiness and skin temperature. Ultradian oscillator(s) are directly received the neural and humoral signals from the SCN. In this model, the circadian signals from the SCN to the ultradian oscillator(s) are strengthened in the morning after wake-up and in the night before the bed time. As a result, the ultradian rhythm of sleepiness is attenuated by the circadian signals from the SCN. If the circadian signals from the SCN occasionally decrease or oscillation strengths increased during the daytime, daytime sleepiness shows the ultradian rhythm. Or, it has been also hypothesized that the ultradian signal from the ultradian oscillator in the PVN/SPZ may strengthen relative to the circadian signal from the SCN, the ultradian rhythm of sleepiness may emerge. It has been hypothesized that the phase and strength of circadian signals from the SCN and phase of the ultradian oscillator had an inter-individual difference so that the daytime sleepiness showed a large inter-individual difference.

Table 1

Characteristics of study subjects by age, BMI, and nocturnal sleep in the laboratory.

Nocturnal sleep in the laboratory evaluated by actigraphy							
	Age	BMI	Light off	Sleep onset	Sleep offset	Light on	Sleep efficiency (%)
Sub01	21	21.8	0030	0030	0830	0830	89.3
Sub02	21	17.7	2315	2315	0715	0715	89.0
Sub03	23	25.0	0100	0114	0859	0900	85.8
Sub04	22	21.6	2300	2301	0658	0700	81.0
Sub05	21	22.2	2330	2347	0712	0730	79.6

Note. BMI = Body mass index, Sleep efficiency is expressed as the percentage of actual sleep period during the bed time between the light off and light on. Actual sleep period is the total time spent in sleep according to the epoch-by-epoch wake/sleep categorisation.

Table 2.

Mean changes of body temperature, subjective sleepiness, and HRV at the rising, peak, and falling phases of skin temperature.

		Rising phase		Peak phase		Falling phase		Friedman test
Body temperature	Hand	34.0	± 0.6	34.8	± 0.6	33.8	± 0.8	$\chi^2(2) = 7.6, p = .022$
	Proximal	35.5	± 0.5	35.6	± 0.3	35.6	± 0.3	$\chi^2(2) = 0.5, p = .779$
	Rectal	36.9	± 0.1	36.9	± 0.1	36.9	± 0.1	$\chi^2(2) = 1.2, p = .549$
Subjective sleepiness	KSS	4.6	± 2.6	4.4	± 1.5	4.7	± 1.6	$\chi^2(2) = 1.7, p = .420$
	VAS	44.1	± 28.2	37.5	± 14.9	51.0	± 14.7	$\chi^2(2) = 2.8, p = .247$
Heart rate variability	HR	72.9	± 7.2	71.5	± 9.1	69.7	± 10.5	$\chi^2(2) = 1.6, p = .449$
	HF	470.4	± 249.5	609.5	± 562.2	568.3	± 265.2	$\chi^2(2) = 3.6, p = .165$

Note. Data are expressed as mean ± standard deviation. KSS = Karolinska Sleepiness Scale, VAS = Visual Analog Scale, HR = Heart rate, HF = High frequency power of heart rate variability. * $p < .05$ v.s. rising phase.

Table 3

Averaged Spearman's rank-order correlation coefficient

	VAS			AAC		HR		HF	
KSS	.95	± 0.03	*	-.45	± 0.33	-.43	± 0.31	.25	± 0.33
VAS				-.39	± 0.36	-.34	± 0.31	.15	± 0.25
AAC						.21	± 0.42	-.06	± 0.31
HR								-.41	± 0.39

Note. Data are expressed as mean ± standard deviation. KSS = Karolinska Sleepiness Scale, VAS = Visual Analog Scale, AAC = Alpha Attenuation Coefficient, HR = Heart rate, HF = High frequency power of heart rate variability. * $p < .05$. by one-sample Wilcoxon signed rank test.

Table 4.

Speaman's rank-order correlation coefficient between sleepiness and body temperature / heart rate variability.

		Time after wake-up (hours)					
		0-2	3-5	6-8	9-11	12-14	15-16
KSS	Hand	-.10	.33	-.24	-.34	-.42	.16
	Foot	.28	-.15	-.36	-.48 *	-.10	.35
	Proximal	-.09	.43	.62 **	.27	-.13	-.81 **
	Rectal	-.59 **	.55 **	.40	-.08	-.55 *	-.56
	HR	-.86 **	.24	-.06	-.44	-.57	-.50
	HF	.37	-.17	.34	.64	.11	-.21
VAS	Hand	-.15	.28	-.20	-.07	.02	.29
	Foot	.20	-.14	-.27	-.30	.48 *	.52
	Proximal	-.32	.17	.51	.16	-.57 *	-.81 **
	Rectal	-.60 **	.44	.36	.07	-.24	-.31
	HR	-.71 *	.24	-.10	-.21	-.18	-.44
	HF	.44	-.11	.34	.61	-.51	-.43
AAC	Hand	-.01	.03	-.35	.34	.21	-.59
	Foot	-.32	-.23	.18	.43	.42	-.36
	Proximal	.61	.40	-.75 *	-.41	-.53	.24
	Rectal	.76 *	.35	-.54	-.14	-.26	-.08
	HR	.59	.38	-.04	.08	-.36	.17
	HF	-.66	-.27	.04	-.44	.18	.60

Note. KSS = Karolinska Sleepiness Scale, VAS = Visual Analog Scale, AAC = Alpha Attenuation Coefficient in z-score, HR = Heart rate, HF = High frequency power of heart rate variability in z-score. * $p < .05$. ** $p < .01$.