

《温故知新プロジェクト》

各種食品が睡眠に及ぼす影響 (2)

—心拍変動性を用いた検討—

東風谷祐子*¹ 平林(疋田)あかり*¹ 鳥居美佳子*² 市丸雄平*¹

Effects of Food on Sleep Quality using Heart Rate Variability (2)

Yuko KOCHIYA, Akari HIRABAYASHI, Mikako TORII, and Yuhei ICHIMARU

1. 緒 言

睡眠は、脳を休息させ記憶を整理するとともに身体を回復させる役割があり、健康維持に重要である。ヒトは、昔から昼間は活動し、夜に眠るという生活スタイルを獲得してきた。しかし、現代社会の24時間化により人間が本来持っていた生活のリズムが崩れ、睡眠不足や睡眠障害をもつ人は増加している。これらは、長期欠勤や医療費の増加、生産性の低下、産業事故の増加など様々な人的および社会経済的損失をもたらす。また、不眠はうつ病、生活習慣病と相互に密接に関連している。これらのことより、適切な睡眠の確保および質の向上は、うつ病、高ストレス、生活習慣病などの予防医療上の意義を有する。

古来より不眠に悩んだ人々は、経験的に睡眠を得ることができる食べ物を生活の中に取り入れてきた。しかし、実際にどのような効果を持つのかの科学的検証はほとんど進んでなかった。近年、生理学・心理学の手法を用いてその有効性を科学的に検証する試みがなされている。例えば、ヒマラヤスギやマツなどの含まれる香り成分セドロールは、交感神経活動を抑制し副交感神経活動を優位にさせる鎮静効果がある。山本らは、この作用を睡眠に応用することで覚醒から睡眠への移行を円滑にさせる効果があると仮説を立て、終夜睡眠ポリグラフを用いて検証した結果、入眠潜時の短縮が確認されたと報告している¹⁾。また、緑茶の旨みに関与する成分であるL-テアニン²⁾や、魚介類や肉類に多く含まれるアミノ酸であるグリシン^{3~5)}の睡眠改善効果が検証されている。

睡眠に効果があると知られている食品の効果を検証する手法としては質問紙法が多く用いられており、主観的な睡眠感や日中の眠気などが評価されている。しかし、質問紙法は対象者が自分の状態を正確に認知できなければ、評価の信頼性は低下する。また、客観的評価と乖離することもあることが指摘されている⁶⁾。一方、客観的評価法は、ポリソムノグラフィ (PSG) が標準であり、脳波、眼球運

動、オトガイ筋の筋電図、呼吸運動、心電図、酸素飽和度などの生体情報を同時記録し、睡眠深度、睡眠時異常行動、呼吸および循環の生理現象を総合的かつ客観的に評価する。不眠症は一般的に入眠障害、中途覚醒、早期覚醒などの病態に分類されているが、食品が実際に不眠症のどのような症状に対して効果を持つのかを明らかにすることが可能となる。しかし、PSGは多数の電極を装着するため測定に労力と時間を要すること、睡眠検査室での測定に限定されやすいこと、測定環境自体が睡眠に影響を与える可能性があることが問題点としてあげられる。そこで在宅で簡便かつ客観的に睡眠測定ができるアクチグラフを用いた検討がある。アクチグラフは、腕時計ほどのサイズの機器で、腕に装着し加速度を計測することで睡眠・覚醒リズムが評価される。睡眠中は体動がほとんど認められず、覚醒中は体動が増加するという原理に基づいている。測定が容易であり、日常生活下で長期間にわたる記録が可能である。しかし、睡眠深度の判定は困難である。

睡眠深度を簡便に推定する手法としては、自律神経活動や呼吸パターンなど睡眠段階に応じて変化する生理指標を用いることが検討されている。自律神経活動は心拍変動を用いて非侵襲的に評価することが可能であり、心拍の測定機器は近年小型軽量化され、日常生活下での24時間計測も可能となってきた。私たちはこれまで心拍変動解析より得られる副交感神経活動の指標であるRAという独自の指標を用いて、深睡眠期を推定する可能性を検証してきた^{7), 8)}。本研究では、このRAを用いて食品の睡眠への効果を検証した。今回、私たちはグリシンの睡眠への効果について、睡眠時の自律神経活動および日中の活動量という視点より検証を行った。

2. 対象と方法

1) 対象

21~23歳の女子大生9名を対象とした。年齢、身長、体重の平均±標準偏差は、21.1±0.8歳、161.1±6.4 cm、51.8±4.6 kgであった。対象者には、あらかじめ実験目的と内容について書面および口頭で説明し、書面による同意

*¹ 東京家政大学 (Tokyo Kasei University)

*² 山梨県立大学 (Yamanashi Prefectural University)

を得て実施した。本実験は、東京家政大学倫理委員会の承認を得て行った。

2) 測定機器

測定には、心拍加速度同時記録装置（ウェアラブル心拍センサ myBeat：UNIONTOOL 社製）を用いた。この機器の大きさは40.8×37.0×8.9 mm、重さは約13 gであり、装着に起因する行動制限はほとんどない。装着部位は、胸部の剣状突起上（NASA 誘導）および左大腿部の2ヶ所とした。胸部の測定項目は、RR interval（RRI：心電図のR波から次のR波までの時間（msec）を示したもの）および3軸加速度、左大腿部は3軸加速度とした。

3) 測定方法

実験は、二重盲検クロスオーバー試験を行った。実験日として、生活スタイルが統一された2日間を選出した。また、月経中は測定日より除外した。実験日は、昼寝や過度の運動、飲酒を避け、測定12時間前よりカフェインを含む飲料の摂取を控えるよう指示した。就床時刻、起床時刻は対象者の通常の時間帯とした。実験には、市販のグリシン食品（味の素株式会社製、商品名「グリナ」）を使用した。就床60分前～直前にグリナ1袋（3.1 g中に3.0 gのグリシンが含まれている）、あるいはプラセボ（還元麦芽糖）を水と一緒に摂取するよう指導した。1回目と2回目の実験は1週間以上空けた。対象者は、各自自宅でサンプル摂取前に機械を装着して測定を開始し、その後24時間の生体情報を記録した。各条件の施行順序は対象者間でカウンターバランスをとった。具体的にはプラセボからグリシン条件群5名、グリシンからプラセボ条件群4名となった。主観的な睡眠の質は、セントマリー病院睡眠質問票⁹⁾を用いて起床時に評価した。

4) 解析方法

測定データは、装着している機器に1心拍毎に書き込まれる。これらのデータを、USB ケーブルを用いてパーソナルコンピュータに送信し、CSV ファイル形式で保存した。解析には、Microsoft Excel VBA（Visual Basic for Applications）を用いて作成したプログラムを使用した。

心拍変動解析には、最小自乗余弦スペクトル解析法^{10,11)}を用いた。本方法は、リズム解析法として、周期的変動を伴うデータを直接的かつ定量的に解析することが可能である。推定される余弦曲線は次式で示すことができる。

$$Y = M + A \cos(2\pi t/\omega - \theta) \quad (1)$$

M：Mesor（平均値） A：Amplitude（振幅）

t：time（時間） ω ：period（周期） θ ：Acrophase（位相）

心拍変動の高周波成分を抽出するために、式(1)を用いて period を2秒より0.1秒毎増加させて、30秒区間の瞬時心拍数（IHR）を余弦曲線にあてはめ、最適余弦曲線を推定した。最適余弦曲線は、原波形と、推定された余弦曲線の差である残差の平方和が最小となる余弦曲線とした。また、最適余弦曲線の適合性を示す確率（Probability）を直説法で求め¹²⁾、式(2)よりRAを算出した。

$$RA = \log(1/\text{Probability}) \quad (2)$$

3軸加速度は、X軸が左右、Y軸が上下、Z軸が前後の動きを示す。その3軸加速度から式(3)を用いてマグニチュードを算出した。

$$\text{マグニチュード}(G) = \sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2} \quad (3)$$

Gは9.8 m/sec²とした。3軸加速度およびマグニチュードは、1心拍毎に記録されているため、30秒毎の平均値を算出し、代表値とした。

統計学的検定には、paired-t検定を用いて統計学的有意差を求めた。有意水準は、0.05とした。

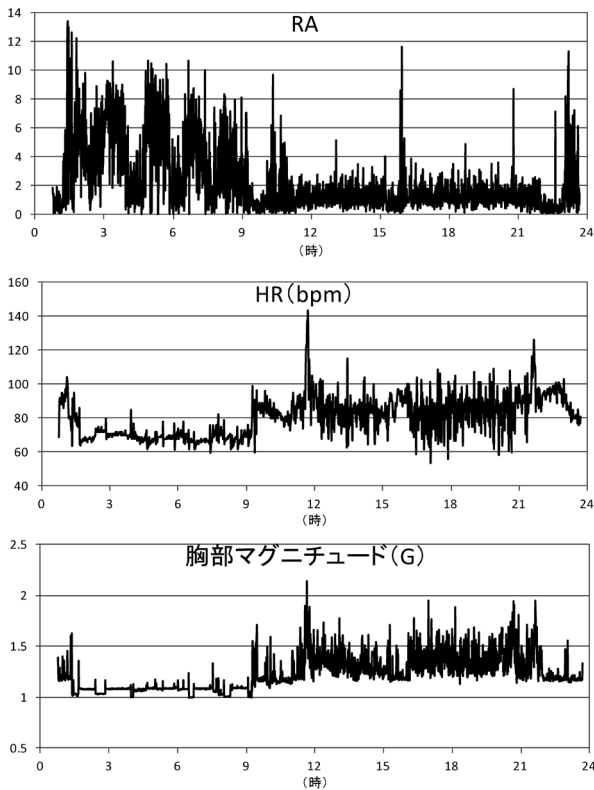
3. 結果

1) 睡眠時・覚醒時の平均心拍数、覚醒時マグニチュード

グリシン摂取による有害事象は認められなかった。図1には、代表例として1名の両条件における0時～24時のRA、分時心拍数および胸部マグニチュードの時系列変化を示した。この例では、プラセボ条件では1時38分～9時15分、グリシン条件では22時00分～7時10分を睡眠と記録している。両条件において、睡眠時にRAは高値を示し、心拍数および胸部マグニチュードは低値を示した。この例では、平均心拍数はプラセボ条件で睡眠時69.1±3.3 bpm、覚醒時86.3±9.9 bpmであり、グリシン条件ではそれぞれ68.8±3.4 bpm、81.7±9.2 bpmであった。覚醒時の胸部マグニチュードの値は、プラセボ条件で1.32±0.15 G、グリシン条件で1.35±0.16 Gであった。

これらのパラメータについて他の例についても検討した。しかし、4名は記録が正常に行われていない時間帯が多く、解析が困難であったため、今回は5名について解析を進め、両条件間で比較した。その結果、対象者自身の記録に基づく総就床時間はプラセボ条件で510.2±112.9分、グリシン条件で477.8±92.7分であり、グリシン条件で減少傾向を示したが、有意差は認められなかった（ $p=0.07$ ）。睡眠時平均心拍数はプラセボ条件で65.3±9.2 bpm、グリシン条件で63.2±3.8 bpm、覚醒時の平均マグニチュードは、プラセボ条件1.27±0.10 G、グリシン条件1.26±0.09 Gであり、どちらも両条件間で有意差は認められなかった。

プラセボ条件



グリシン条件

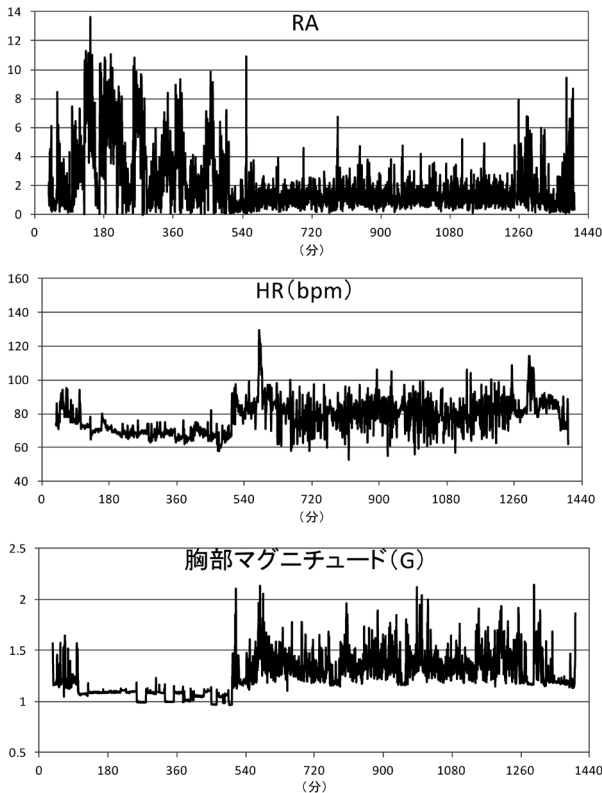


図1 対象1例のRA、心拍数および胸部マグニチュードの24時間表示

2) 睡眠時 RA のリズム性

図2は、図1と同一例の睡眠時 RA の時系列変化を示したものである。睡眠時には、RA が高い値を示す時間帯と低い値を示す時間帯が繰り返され、周期的変動を示していた。この変動の周期および振幅を定量化するために、最小自乗余弦スペクトル解析を行い、period を30分より120分まで1分毎増加させて最適余弦曲線を推定した(図2の太線)。その結果、この例ではプラセボ条件で104分、グリシン条件で63分を周期とする有意なリズムが認められた ($p < 0.001$)。この曲線の振幅はそれぞれ1.69、1.42であり、傾きは-0.005、-0.008を示し明け方にかけてRAは低下する傾向を示した。解析対象とした5名全例において、睡眠時 RA のリズム解析を行った結果、全例で両条件において有意なリズムが認められた。周期はプラセボ条件で 84.2 ± 11.9 分、グリシン条件で 81 ± 11.5 分であり、有意差は認められなかった。振幅は、それぞれ 1.22 ± 0.57 、 1.12 ± 0.41 であり、5例中4例はグリシン摂取日で低下したが有意差はなかった。

3) RA より推定した深睡眠期の出現率

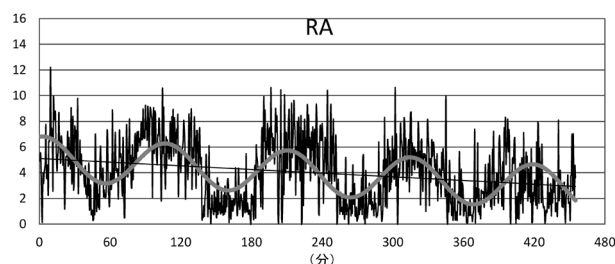
RA が高値のときは、呼吸が規則的で、余弦曲線に類似した呼吸状態であることを反映しており、睡眠段階ではノンレム睡眠の段階3、4(深睡眠期)にみられる頻度が高い。先行研究において、睡眠段階3、4を判別するためのRAのカットオフ値は、睡眠時RAの平均値に近い値であったことから⁸⁾、今回RA3以上を深睡眠期とみなした。総就床時間に対するRA3以上の出現率は、プラセボ条件で $44.1 \pm 13.7\%$ 、グリシン条件で $41.9 \pm 12.3\%$ であり、両条件間に有意差は認められなかった。さらに、3分以上連続するRA3以上の出現時間についても両条件間に有意差は認められなかった。

4. 考 察

グリシンの睡眠への効果に関しては、これまでいくつか報告がされている。PSGを用いた研究では、睡眠に問題を抱えている30~57歳の対象者に対し、就床前にグリシン3gを摂取した結果、入眠潜時(睡眠段階2)および徐波睡眠潜時が短縮し、レム睡眠潜時は変化がなかったこと、また睡眠構築、すなわち全睡眠時間に対する各睡眠段階の長さの割合はグリシン摂取によって変化しなかったことが報告されている⁴⁾。また、セントマリー病院睡眠質問票による主観的評価では、睡眠に対する満足度、寝つきの良さ、睡眠潜時の短縮に関する項目において、グリシンの有意な効果が認められたことが報告されている⁴⁾。

また、本研究と同様に女子大生を対象に行った先行研究では、女子大生120名を1週目に4日間グリシンを摂取す

プラセボ条件



グリシン条件

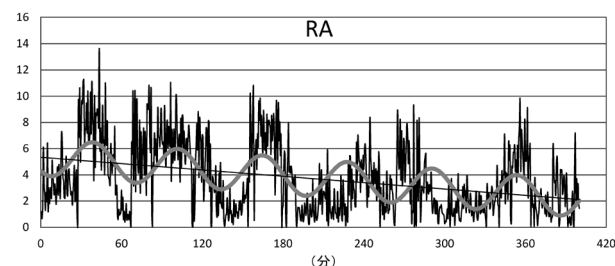


図2 対象1例の睡眠時 RA の時系列変化と、その最適余弦曲線

る群と、2週目に摂取する群に分け、摂取期、非摂取期でセントマリー病院睡眠質問票による主観的評価を比較した結果、両群ともにグリシン非摂取期に比べ摂取期で睡眠の質の向上を示したことを報告している⁵⁾。また、ピッツバーグ睡眠質問票による PSQIG スコアが9点以上の、睡眠に問題を抱えている者のみを対象に解析した場合は、その効果がより顕著であったこと、一方、起床時の疲れ感についての調査である SAM 疲労度チェックリスト、および起床時気分の QOL についての調査である自覚症状チェックリスト (Visual Analog Scale: VAS) による評価結果は、1週目にグリシンを摂取した群では有意差が認められたが、2週目に摂取した群では差が認められなかったことを示している⁵⁾。

本研究では、セントマリー病院質問票による主観的評価においてグリシン条件とプラセボ条件では有意な差は認められなかった。その要因として、摂取期間が1日のみであったこと、対象例が少ない上に睡眠に問題を抱えている者とそうでない者の両者が含まれていたことなどが考えられる。

また、約90分を周期とする RA のリズムは、グリシンの影響を受けないことが明らかとなった。RA の90分リズムは、レム・ノンレム睡眠周期によって構成されると推測され、睡眠周期におけるグリシンの影響をみられないものと推測された。RA が高値のときは、心拍が呼吸に同期した規則的な変動であることを示しており、遠心路系としては副交感神経活動が優位になった状態と推測される。睡眠段階では、深睡眠期にみられる頻度が高い。今

回、RA による深睡眠期推定のためのカットオフ値を RA3 以上と設定し、総就床時間に対する出現率を両条件間で比較した結果、有意差は認められなかった。これらの結果は、PSG を用いてグリシンの効果を検討した先行研究⁴⁾で示された、全睡眠時間に対する各睡眠段階の長さの割合はグリシン摂取によって変化しなかったという結果と生理学的に一致していた。

睡眠改善作用を持つものに関しては、できるだけ副作用が少なく、睡眠構築に変化を与えないまま、自然な睡眠に近い形で入眠と中途覚醒が改善するものが望ましいと考えられている。RA は、睡眠周期を簡便に評価できるという点で有用であり、深睡眠期のカットオフ値の設定や、睡眠潜時に関する指標を確立することにより、より食品の効果を検証するのに有用な手法の1つとなることが期待される。

また、本研究では心拍測定における RR 間隔の検出が必ずしも 100% でなかったため、解析が困難な例がみられた。自由行動時や睡眠中は装着外れや装着位置ずれなどが発生しやすいこともあり、今後心拍の検出を上げていくことが望まれる。

5. 結 論

約90分を周期とする RA のリズム、およびその変動振幅、さらに RA が高値を示す時間帯の出現率において、グリシンの効果は認められなかった。これらの結果より、グリシンは、睡眠周期および深睡眠期の長さに影響を与えないものと推測した。

謝 辞

本研究は、平成27年度東和食品研究振興会助成金によって遂行した。ここに謝意を表します。

文 献

- 1) 山本由華史, 白川修一郎, 永嶋義直, 大須弘之, 東條 聡, 鈴木めぐみ, 矢田幸博, 鈴木敏幸: 香気成分セドロールが睡眠に及ぼす影響. 日本生理人類学会誌, **8**(2), 25-29 (2003).
- 2) 小関 誠, レカ・ラジュ・ジュネジャ, 白川修一郎: アクチグラフを用いた L-テアニンの睡眠改善効果の検討, 日本生理人類学会誌, **9**(4), 13-20 (2004).
- 3) Inagawa, L., Hiraoka, T., Kohda, T., Yamadera, W., Takahashi, M.: Subjective effects of glycine ingestion before bedtime on sleep quality. *Sleep Biol. Rhythms*, **4**, 75-77 (2006).
- 4) Yamadera, W., Inagawa, K., Chiba, S., Bannai, M., Takahashi, M., Nakayama, K.: Glycine ingestion improves subjective sleep quality in human volunteers, correlating with polysomnographic changes. *Sleep Biol. Rhythms*, **5**, 126-131 (2007).

- 5) 山崎俊介, 水野勝子, 安藤博文, 山口真由, 渡辺謹三, 安部隆: 各種アミノ酸摂取による生体への機能性研究—グリシン食品摂取による睡眠の質に関する研究—, 鎌倉女子大学学術研究所報, **8**, 65–71 (2008).
- 6) 日本睡眠改善協議会編: 応用講座 睡眠改善学. pp. 208–209, ゆまに書房 (2013).
- 7) 東風谷祐子, 市丸雄平: 心拍および呼吸変動の日内リズム解析法の確立. 日本生理人類学会誌, **14**(1), 15–20 (2009).
- 8) 東風谷祐子, 市丸雄平: 心拍変動性を用いた睡眠段階の推定可能性について. 日本生理人類学会誌, **15**(4), 9–14 (2010).
- 9) Ellis, B. W., Johns, M.W., Lancaster, R., Raptopoulos, P., Angelopoulos, N., Perist, R. G.: The St. Mary's Hospital sleep questionnaire: a study of reliability. *Sleep*, **4**, 93–97 (1981).
- 10) Halberg, F., Lagouay, M., Reinberg, A.: Human circannual rhythms over a broad spectrum of physiological processes. *Int. J. Chronobiol.*, **8**, 225–268 (1982).
- 11) Ichimaru, Y.: Least Square Multivariate cosine spectrum analysis for ambulatory blood pressure and heart rate. *Therapeutic. Res.*, **14**, 194–201 (1993).
- 12) 佐々木 隆, 千葉喜彦編: 時間生物学. pp. 325–328, 朝倉書店 (1978).