

*Original article***Effects of mats with “A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure” on “sleep quality”-related stress and salivary oxytocin: An open-label study**Midori Ando¹⁾, Mari Ogura^{2,3)}, Masayuki Yagi²⁾, Takuto Nonomura¹⁾, Yoshikazu Yonei²⁾

1) Japan Research Laboratory of Sleep Science, Nishikawa Co. Ltd., Tokyo, Japan

2) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center,

Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

3) Department of Food and Nutrition, Kyoto Bunkyo Junior College, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2024; 11 (4): 168-183

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

「睡眠の質」低下関連ストレスとオキシトシン分泌、カテコラミン代謝安藤 翠¹⁾、小椋真理^{2,3)}、八木雅之²⁾、野々村琢人¹⁾、米井嘉一²⁾

1) 西川株式会社 日本睡眠科学研究所、東京

2) 同志社大学大学院 生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター、京都

3) 京都文教短期大学 食物栄養学科

抄録

[目的] 「睡眠の質」は身体の恒常性維持に重要な役割を果たし、「睡眠の質」低下関連ストレスとなり、身体に様々なストレス応答を引き起こす。今回は「4層特殊立体構造」寝具を試験品として睡眠の質と唾液中オキシトシン(OT) 分泌に与える影響についてオープンラベル試験による検証を行った。

[方法] 睡眠の質に不満を持つ45歳以上65歳未満の男性および閉経後女性27名から、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI-J)のスコアが6点以上の12名(54.0 ± 1.8 歳)を選出し対象とした。試験品寝具(西川株式会社、東京都中央区)を1週間使用した際に自他覚症状調査(OSA, POMS2, STAI)、唾液中OT、尿中カテコラミン代謝産物の評価を中心に、オープン試験を行った。本試験は倫理委員会の承認を得て行った。

[結果] 自覚他覚症状については、OSAで起床時眠気(第1因子)、入眠と睡眠維持(第2因子)、疲労回復(第4因子)、睡眠時間(第5因子)が有意に改善した。また、POMS2の気分状態およびSTAIの特殊不安の有意なスコア改善を認めた。尿中、唾液中OTについては、有意な変化が認められなかつたが、男女別に解析した結果、女性では起床時の唾液中OTが有意に低下し(2.21 ± 0.25 pg/mL → 1.83 ± 0.16 pg/mL, $p = 0.028$)、

就寝時の方が起床時より高い値を示した ($p = 0.035$)。尿中のカテコラミン代謝産物については、バニリルマンデル酸 (vanillylmandelic acid: VMA) が男女計 ($p = 0.042$) 並びに女性 ($p = 0.035$) において有意に増加した。

【結論】 被験者の介入前の状況は「睡眠の質」低下ストレスによる応答により起床時OT分泌が亢進していたが、試験品寝具使用によりストレスが緩和された結果、ストレス応答性OT分泌が低下した可能性が示唆された。同時に、好刺激によるOT分泌能が回復し、就寝時OT分泌が改善したと考えられる。「睡眠の質」改善は心身ストレス緩和とOT分泌恒常性維持の観点から重要である。

KEY WORDS: 4層特殊立体構造寝具、睡眠の質、オキシトシン、ノルアドレナリン、バニリルマンデル酸

はじめに

オキシトシン (oxytocin: OT) は脳の視床下部の神経細胞で產生される神経ペプチドの1種である。種々のストレス応答や他者との関わり合いによる刺激（触刺激、視覚刺激、嗅覚刺激、聴覚刺激）などで脳内および血中へ放出される。出産、授乳、育児にも関わっており、分娩時には子宮収縮や陣痛を促し、出産後の子宮回復を補助し、母乳分泌にも関与する。また、育児における愛情発露^{1,2)}や社会的絆の形成³⁾においても重要な役割を果たしている。

OTは心身ストレスへの応答に深く関与する⁴⁾。ストレス刺激を受けた初期には交感神経が優位になり、頻脈を呈するが、OT分泌により副交感神経が優位に働くように作用すると、頻脈は緩和される。このようにOTはストレス抵抗力を高め、身体の恒常性を保つ役割を果たしている。

心身ストレス対策として休息と睡眠は重要であるが、OTと睡眠の関係については、未だ情報が不十分である。我々は、寝具の不具合による「睡眠の質」低下者を対象に、「睡眠の質」向上によって身体にどのような影響を及ぼすかに、いくつかの臨床試験を行ってきた⁵⁻¹⁰⁾。特に、睡眠の質の低下があると、身体の様々な機能に影響し、ストレスにより生じた変化（ダメージ）からの回復に支障をきたす可能性がある。

今回我々は、軽度の睡眠障害を呈する男女を対象に、試験品「4層特殊立体構造」寝具の使用による唾液中OTの変化を評価し、ストレス、睡眠、OT分泌との関係を解析した。

方法

対象

対象は、同意取得時点での年齢が45歳以上65歳未満の男性および閉経後女性とし27名を募集した。募集者に対し事前検査（SCR）として被験者背景調査、身体計測、ピッカーベーグ睡眠質問票（PSQI-J）、POMS2®日本語版（全項

目版）、STAI状態・特性不安検査（State-Trait Anxiety Inventory-Form JYZ）、医師による問診を施行した。選択基準に該当し、除外基準に抵触しておらず、PSQI-Jスコアが6点以上の者の中からPOMS2®日本語版、STAI状態・特性不安検査を指標に12名を本試験に選抜した。

選択基準を以下に示す。

- 1) 試験参加の同意取得時点での年齢が45歳以上、65歳未満の男性および閉経後女性
- 2) 健康な者で、皮膚疾患を含む、慢性身体疾患がない者
- 3) 夜中に目が覚める（中途覚醒）、朝早くに目覚めてしまう（早朝覚醒）、よく眠った気がしない（熟睡障害）などの軽度の睡眠障害を自覚する者
- 4) 勤務体系が日中の週3～5日勤務で土日公休の者
- 5) 就寝（消灯）時刻ならびに起床時刻が規則的であり、4時間以上の睡眠習慣のある者
- 6) 単身で就寝している者
- 7) アルコールの摂取習慣がない者
- 8) 本試験の目的、内容について十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解した上で自発的に参加を志願し、書面で本試験参加に同意できる者
- 9) 指定された検査日に来所でき、検査を受けることのできる者
- 10) 試験責任医師が本試験への参加を適当と認めた者

除外基準を以下に示す。

- 1) 現在、何らかの疾患を患い薬物治療を受けている者
- 2) 精神疾患、睡眠障害、糖尿病、高血圧、脂質異常症や重篤な疾患の既往歴・現病歴のある者
- 3) 子宮、肝、腎、心、肺、血液等の重篤な障害の既往歴・現病歴のある者
- 4) 消化器官に併存疾患および重篤な既往歴のある者
- 5) ホルモン補充療法を受けている者
- 6) 睡眠時無呼吸症候群（SAS）の疑い、治療中、治療歴のある者

- 7) 夜間頻尿、過活動膀胱を有する者
- 8) 過去1ヶ月において、疾患治療を目的とした、薬物の服薬習慣のある者（頭痛、感冒などの頓服歴は除く）
- 9) BMIが 30.0 kg/m^2 以上の者
- 10) 現在、機能性表示食品、特定保健用食品、健康食品、サプリメント類の継続的な摂取習慣のある者、また試験期間中に摂取予定のある者（試験登録時に試験終了まで中止ができれば可）。
- 11) 過去1ヶ月間において 200 mL 、または3ヶ月以内に 400 mL を超える献血等をした者
- 12) 試験期間中、生活習慣を変更する可能性、旅行などで試験マットレスの使用が困難となる可能性がある者
- 13) 現在、他ヒト臨床試験に参加している者、他ヒト臨床試験参加後、3ヶ月間が経過していない者
- 14) その他、試験責任医師が本試験の対象として不適当と判断した者

試験デザイン

本試験は対照の無いオープンラベル試験とした。

被験者には観察1期においては、日常において使用している寝具にて就寝させ、観察2期においては、試験品（マットレス）を使用して就寝させた。試験品は4層特殊立体構造マットレス「AiR SX」；（西川株式会社、東京都中央区）とした。試験品の大きさはシングルサイズ（ $9 \times 97 \times 200 \text{ cm}$ ）で、専用シーツとともに、西川株式会社より提供を受けた。

各観察期は7日間とし、使用5日目～7日目に生体に及ぼす調査を実施した。また、観察2期終了後には終了時検査（来所）を実施し、試験品使用による安全性について理学検査および医師問診により確認した。有効性評価項目は、臨床学的生体指標およびQOL関連生体指標とし、安全性評価項目は、血圧/脈拍測定、体重/体脂肪率/BMI、医師問診/有害事象判定、被験者日誌とし、事前検査時には被験者背景調査、身長測定を実施した。試験期間は2023年10月～11月とした。

評価項目

自覚症状（睡眠）

睡眠の質の評価にはOSA睡眠調査票MA版を使用した。

起床時の睡眠内省を評価する心理尺度であるOSA睡眠質問票MA版は、就寝時間、起床時間、睡眠時間について、4段階評価に数値記載にて回答させた。結果は、第1因子/起床時睡気、第2因子/入眠と睡眠維持、第3因子/夢み、第4因子/疲労回復、第5因子/睡眠時間の因子ごとに集計した。

自覚症状（不安・ストレス）

不安・ストレスの自覚症状評価には、POMS2®日本語版、STAI状態・特性不安検査を使用した。

POMS2®日本語版は65項目の設問に対して「まったくなかった」から「非常に多くあった」の5段階で回答させ【怒り－敵意】【混乱－当惑】【抑うつ－落込み】【疲労－無

気力】【緊張－不安】【活気－活力】【友好】の7尺度、ネガティブな気分状態を総合的に表す「TMD得点」にて評価した。集計方法はPOMS2®日本語版マニュアルに則り各尺度をT得点にてスコアリングを実施した。

STAI状態・特性不安検査は、状態不安検査20項目を「全くあてはまらない」から「非常によくあてはまる」までの4件法で、特性不安検査20項目を「ほとんどない」から「ほとんどいつも」の4件法で、それぞれ被験者自身に記載させて調査した。集計方法は状態不安、特性不安の合計とP項目A項目に分けて男女別にプロフィール化し、5段階、T得点、パーセンタイルで表示した。

身体計測

身体計測としては、身長、体重、体脂肪率、脂肪量、除脂肪量、筋肉量、体格指数（body mass index; BMI）、基礎代謝量、収縮期および拡張期血圧、脈拍数を計測した。身体組成検査はマルチ周波数体組成計（DC-320；タニタ、東京都板橋区）を用いた。

OT唾液検査

観察1期（6日目就寝時、7日目起床時）、観察2期（6日目就寝時、7日目起床時）それぞれ自宅にて指定された方法で採取し、採取した生体試料（唾液）を凍結保存して来所時に回収しOTの測定を実施した。なお、測定では試料の脱脂処理を行わなかった。

尿検査

観察1期（5日目、6日目、7日目）、観察2期（5日目、6日目、7日目）それぞれ自宅にて指定された方法で起床時初尿（夜間蓄尿）を採取し、採取した生体試料（尿）を凍結保存して来所時に回収し、OT、メラトニン、尿ストレスマーカー6成分分析（ドーパミン、セロトニン、GABA、5ヒドロキシインドール酢酸、ホモバニリン酸、バニリルマンデル酸）の測定を実施した。集計方法は3日間の平均値を算出し集計した。

生体試料検査はうえのあさがおクリニック（院長 中島 温、東京都台東区）にて回収し、株式会社LSIメディエンス（東京都港区）にて測定した。

統計解析

検査結果数値はMicrosoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp.) を用いて累計表に集計し、基本統計量として平均値、標準偏差、標準誤差を算出した。解析に用いる数値は実測値ならびに使用前よりの変化量とした。カテゴリーとして得られる各検査項目は検査時点ごとの集計を行った。統計解析はSAS (SAS 9.4) またはSPSS (Statistics 26) など適切な統計解析ソフトを用いて実施し、すべての検定について有意水準は両側5%とし、10%を傾向とした。

解析データは、試験品非使用時と試験品使用時の比較を対応のあるt検定で統計解析を行った。リックート尺度を

用いたアンケート調査によって得られるスコアは、ノンパラメトリックとして取り扱い、群内での比較にはWilcoxonの符号付順位検定を行った。

倫理審査

本試験は一般社団法人糖化ストレス研究会「人を対象とする研究」に関する倫理審査委員会の承認(2023年10月25日、糖ス倫2023第003号)を受けて実施された。試験参加者には事前にインフォームド・コンセントを実施し、自由意志による同意を文書で得た。また本試験は大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム(UMIN-CTR)に事前登録の上、実施された(登録番号: UMIN000052607)。加えて本試験は新型コロナウイルス感染症流行下の社会状況を鑑み、安全に実施することが可能と試験委託責任者、試験受託者、試験責任医師ならびに倫理審査委員会が判断した場合に限り実施できるものとした。また試験実施にあたっては、試験実施医療機関の感染症対策に従って感染症の予防に十分配慮して実施した。

結果

今回は、同意取得時点での年齢が45歳以上65歳未満の男性および閉経後女性を対象に、試験寝具である4層特殊立体構造マットレス「AiR SX」を使用して睡眠の質を改善することにより、様々な心身症状について内分泌的なアプローチからその効果をオープン試験にて実施、主にオキトシン動態について検討した。

臨床試験ボランティア会登録者に対し、被験者募集時に電話での聞き取り調査を行い、27名に対して事前検査(来所)を行い、選択基準に該当し、除外基準に抵触しておらず、試験責任医師の判断により試験参加が妥当と判断された者の中よりピッツバーグ睡眠質問票(PSQI-J)スコアが6点以上の者の中から以下の調査票を指標に12名を本試験に選抜した。

STAI状態・特性不安検査(State-Trait Anxiety Inventory-Form JYZ)

POMS2®日本語版(全項目版)

なお、選抜の際には被験者背景に関しても考慮した。

被験者には観察1期においては、日常において使用している寝具にて就寝させ、観察2期においては、試験品(マットレス)を使用して就寝させた。各観察期は7日間とし、使用5日目～7日目に生体に及ぼす調査を実施した。また、観察2期終了後には終了時検査(来所)を実施し、試験品使用による安全性について理学検査および医師問診により確認した。有効性評価項目は、臨床学的生体指標およびQOL関連生体指標とし、安全性評価項目は、血圧/脈拍測定、体重/体脂肪率/BMI、医師問診/有害事象判定、被験者日誌とし、事前検査時には被験者背景調査、身長測定を実施した。

最終的に本試験は、計12名で試験を開始し、中止症例

なく全12名にて試験終了となった。試験後の症例検討会において下記の被験者を解析対象とした。

<有効性評価項目、安全性評価項目>

本試験に組み入れとなったすべての被験者12名をITT(Intention To Treat)とし、有効性評価項目ならびに安全性評価項目の解析対象とした。ITT解析対象者は、全例12名(男性:6名、女性:6名)の年齢は、 54.0 ± 1.8 歳(男性: 49.7 ± 1.2 歳、女性: 58.3 ± 2.4 歳)であった。

有効性評価項目

自他覚症状評価(Table 1)

OSA睡眠調査票MA版による睡眠内省の自覚症状は、次の項目で試験マットレス非使用期間と比較して試験マットレス使用期間で有意な増加が認められた: 第1因子(起床時睡気)($p = 0.003$)、第2因子(入眠と睡眠維持)($p = 0.004$)、第4因子(疲労回復)($p = 0.003$)、第5因子(睡眠時間)($p = 0.034$)。

POMS2®日本語版による被験者の気分状態の評価では、【怒り-敵意】【混乱-当惑】【抑うつ-落込み】【疲労-無気力】【緊張-不安】【活気-活力】【友好】の7尺度、ネガティブな気分状態を総合的に表す「TMD得点」にて評価した。手順として検査結果の素得点をT得点に換算した。これは測定基準を正規化し、平均値を50、標準偏差を10とする得点である。その上で各尺度のT得点に対し統計処理を行なった。その結果、次の項目で試験マットレス非使用期間と比較して試験マットレス使用期間で有意な減少が認められた。AH【怒り-敵意】(T得点)($p = 0.003$)、CB【混乱-当惑】(T得点)($p = 0.008$)、DD【抑うつ-落込み】(T得点)($p = 0.003$)、FI【疲労-無気力】(T得点)($p = 0.006$)、TA【緊張-不安】(T得点)($p = 0.012$)、TMD得点(T得点)($p = 0.003$)。

またF【友好】(T得点)については、試験マットレス非使用期間と比較して試験マットレス使用期間で増加傾向が認められた($p = 0.083$)。

STAI状態・特性不安検査では、次の項目で試験マットレス非使用期間と比較して試験マットレス使用期間で有意な減少が認められた。T得点の【特性不安・P尺度】($p = 0.005$)、【特性不安・全尺度】($p = 0.008$)、パーセンタイルの【特性不安・P尺度】($p = 0.005$)、【特性不安・全尺度】($p = 0.008$)、5段階(T得点)の【特性不安・全尺度】($p = 0.025$)、5段階(パーセンタイル)の【特性不安・全尺度】($p = 0.008$)。

生体指標評価

唾液中オキシトシン(OT)

就寝時、起床時ともに唾液中OT値は、試験マットレス非使用期間と比較して試験マットレス使用期間で有意な変化は認められなかった(Table 2)。就寝時唾液中OTの上昇率は試験マットレス使用期間で高い傾向にあったが有意差はなかった($p < 0.1$)。

Table 1. Results of OSA, POMS2 and STAI.

	Item	Before		After 1 week		p value
		Mean	SD	Mean	SD	
OSA	Factor 1: sleepiness on rising	40.9	± 6.8	46.5	± 5.4	0.003
	Factor 2: initiation and maintenance of sleep	38.3	± 5.7	47.3	± 6.0	0.004
	Factor 3: frequent dreaming	49.4	± 8.4	49.9	± 8.1	0.944
	Factor 4: refreshing	41.5	± 4.3	50.4	± 5.8	0.003
	Factor 5: sleep length	42.2	± 8.1	45.9	± 6.7	0.034
POMS2 (Japan version)	AH [Anger-Hostility]	48.5	± 11.1	44.7	± 8.5	0.003
	CB [Confusion-Bewilderment]	51.5	± 7.6	46.8	± 7.7	0.008
	DD [Depression-Depression]	51.8	± 10.2	48.6	± 9.2	0.003
	FI [Fatigue-Lethargy]	52.3	± 11.7	45.8	± 8.2	0.006
	TA [Tension-Anxiety]	49.0	± 9.0	45.4	± 7.5	0.012
	VA [Vitality-Vitality]	48.3	± 9.8	50.9	± 10.9	0.113
	F [Friendship]	48.0	± 8.6	51.2	± 9.8	0.083
	TMD score	51.1	± 9.6	46.2	± 7.9	0.003
	State anxiety/P scale	44.4	± 9.4	43.3	± 8.0	0.789
STAI	State anxiety/A scale	49.7	± 12.4	48.6	± 8.8	0.504
	State anxiety total scale	44.3	± 10.3	43.1	± 7.1	0.455
	Trait Anxiety/P Scale	45.5	± 10.5	40.3	± 10.9	0.005
	Trait Anxiety/A Scale	53.4	± 11.0	50.8	± 10.7	0.074
	Trait anxiety total scale	49.2	± 10.7	44.9	± 9.4	0.008
	5 stages/state anxiety/P scale	2.3	± 1.1	2.3	± 0.9	1.000
	5 stages/state anxiety/A scale	3.1	± 1.2	2.8	± 0.8	0.180
	5 stages/state anxiety/full scale	2.8	± 0.9	2.3	± 0.7	0.059
	5 stages/trait anxiety/P scale	2.4	± 1.1	2.1	± 1.0	0.103
	5 stages/trait anxiety/A scale	3.4	± 1.2	3.0	± 1.2	0.059
	5 levels	3.0	± 1.0	2.6	± 1.0	0.025

Results are expressed as mean ± SD, n = 12. OSA, obstructive sleep apnea (OSA) sleep inventory MA version; POMS2®, Profile of Mood States 2nd Edition; Japanese version; STAI, State-Trait Anxiety Inventory-Form JYZ; SD, standard deviation.

Table 2. Measurement results of OT, melatonin and catecholamine metabolites.

	Item	Unit	Before		After 1 week		p value
			Mean	SD	Mean	SD	
Salivary OT	(Bedtime)	pg/mL	3.81	± 2.85	4.78	± 2.62	0.324
	(Wake up time)	pg/mL	2.44	± 0.93	2.83	± 2.15	0.525
Urinary OT		pg/mL	18.81	± 7.96	20.66	± 7.19	0.208
Urinary melatonin		ng/mL	23.91	± 18.40	25.36	± 16.71	0.727
Urinary catecholamine metabolites	Dopamine	mg/gCr	0.22	± 0.06	0.23	± 0.07	0.640
	Serotonin	mg/gCr	0.10	± 0.02	0.10	± 0.02	0.794
	GABA	mg/gCr	0.25	± 0.08	0.28	± 0.19	0.455
	5-Hydroxyindoleacetic acid	mg/gCr	3.29	± 0.75	3.47	± 1.14	0.508
	HVA	mg/gCr	4.23	± 1.19	4.68	± 1.25	0.077
	VMA	mg/gCr	3.20	± 1.07	3.45	± 1.21	0.042

Results are expressed as mean ± SD, n = 12. OT, oxytocin; GABA, γ -aminobutyric acid; HVA, homovanillic acid; VMA, vanillylmandelic acid; SD, standard deviation.

男女別に解析した結果を次に示す (**Table 3, Fig. 1**)。男性では有意な変化は見られなかった。女性では起床時の唾液中OTが試験マットレス非使用期間と比較して試験マットレス使用期間で有意に低下した ($2.21 \pm 0.25 \text{ pg/mL} \rightarrow 1.83 \pm 0.39 \text{ pg/mL}$, $p = 0.028$)。試験マットレス使用から1週後の起床後と就寝時の唾液中OT値を比較すると、就寝の方が有意に高かった ($1.83 \pm 0.39 \text{ pg/mL}$ vs. $4.65 \pm 2.11 \text{ pg/mL}$, $p = 0.035$)。

尿中OT

尿中OTにおいて、試験マットレス非使用期間と比較して試験マットレス使用期間で高い傾向にあったが有意差は認められなかった ($p = 0.065$, **Table 2**)。

尿中メラトニン

試験マットレス非使用期間では $23.9 \pm 5.3 \text{ ng/mL}$ 、試験マットレス使用期間では $25.4 \pm 4.8 \text{ ng/mL}$ で、有意な変化は認められなかった (変化率: $p = 0.155$, **Table 2**)。

尿ストレスマーカー6成分分析 (ドーパミン、セロトニン、GABA、5ヒドロキシインドール酢酸、ホモバニリン酸、バニリルマンデル酸)

バニリルマンデル酸 (vanillylmandelic acid: VMA) は、試験マットレス非使用期間と比較して試験マットレス使用期間で有意な増加が認められた ($p = 0.042$, **Table 2**)。男女別解析では (**Table 4**)、VMAは女性のみで有意に増加した ($p = 0.035$)。

Table 3. Salivary OT: Analysis by gender.

	Item	Unit	Before		After 1 week		p value
			Mean	SD	Mean	SD	
(Bedtime)							
Salivary OT	Female	pg/mL	3.18	± 1.46	4.65	± 2.11	0.138
	Male	pg/mL	4.44	± 3.45	4.92	± 2.85	0.798
(Wake up time)							
	Female	pg/mL	2.21	± 0.60	1.83	± 0.39	0.028
	Male	pg/mL	2.66	± 1.06	3.83	± 2.52	0.356

Results are expressed as mean ± SD, female n = 6, male n = 6. OT, oxytocin; SD, standard deviation.

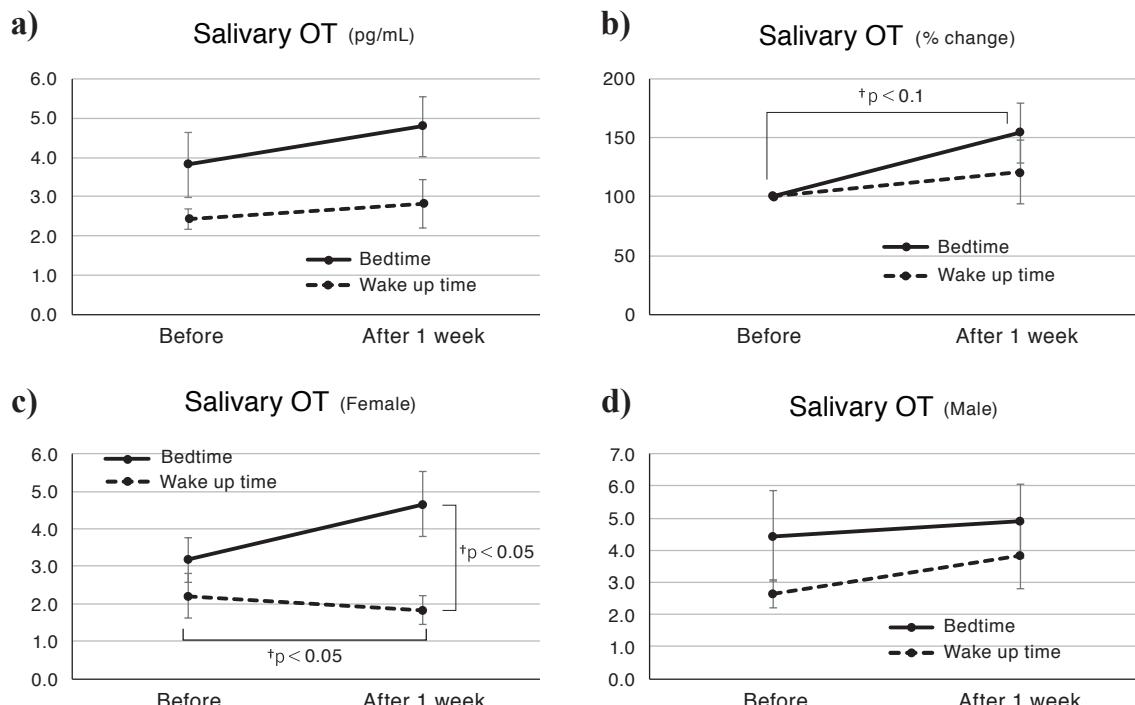


Fig. 1. Trend graph of salivary OT: Bedtime and wake-up time.

a) Measurement values: the total of males and females (n=12). **b)** Rate of change: the total of males and females (n=12). **c)** Measurement values: females (n = 6). **d)** Measurement values: males (n = 6). Results are expressed as mean ± SEM. OT, oxytocin; SEM, standard error mean.

Table 4. Urinary HVA and VNA: Analysis by gender.

Item	Unit	Before		After 1 week		p value
		Mean	SD	Mean	SD	
HVA						
Female	mg/gCr	5.03	± 0.77	5.60	± 0.80	0.115
	Male	mg/gCr	3.43	± 0.86	3.77	± 0.75
VMA						
Female	mg/gCr	3.69	± 1.15	4.15	± 1.25	0.035
	Male	mg/gCr	2.71	± 0.52	2.74	± 0.37

Results are expressed as mean ± SD, female n = 6, male n = 6. HVA, homovanillic acid; VMA, vanillylmandelic acid; SD, standard deviation.

ホモバニリン酸 (homovanillic acid: HVA) は試験マットレス非使用期間と比較して試験マットレス使用期間で増加傾向が認められた ($p = 0.077$)。

考察

「睡眠の質」改善効果：先行研究との比較

本試験品寝具についてはこれまで計6回の臨床試験を施行しており⁵⁻¹⁰、今回は7回目である。

PSQI-Jについては、睡眠の質が6回とも、入眠時間が6回中5回、睡眠時間、日中覚醒困難が6回中4回、睡眠困難が6回中3回有意に改善した。総合評価のPSQIGは6回とも有意に改善した。

OSA睡眠調査(第1, 3, 4, 6弾の4試験)については、第1因子と第4因子が4回とも、第2因子が4回中3回、第5因子が4回中1回有意に改善した。

6回の試験ともほぼ同様の結果が得られ、自覚症状改善効果については再現性が高いこと、試験品寝具の使用により「睡眠の質」が改善することが示された。但し、第6弾の被験者は更年期症状を自覚する女性を対象としたため、就寝前的心身ストレス(おそらく更年期症状に由来する)が強かった可能性があり、改善項目数は他の試験に比べてやや少なかった¹⁰⁾。

本試験における自覚症状推移を概況すると、適切な寝具の使用により、多くの項目に有意な改善が認められた。OSA睡眠調査票の結果は睡眠の質が改善したことを見た。POMS2の結果は、怒りっぽい・抑うつ・疲労・不安の要素が減り、気分が良くなったことを示しており、おそらく潜在していた心身ストレスが緩和された結果であると推測できる。特にSTAIは、心身ストレスとの関連性が強い「不安」に焦点を当てた評価方法であり、状態不安(不安を喚起する事象に対する一過性の状況反応)と特性不安(不安体験に対する比較的安定した反応傾向)、P項目(不安存在項目):不安があることを示す項目とA項目(不安不在項目):不安がないことを示す項目に分けている点で特徴的である。STAIの

結果、P尺度を中心とした特性不安が有意に改善しており、今回の被験者集団は、「寝具の不具合による睡眠の質低下」という明確な不安要因があり、「睡眠の質」低下ストレスという心身ストレスが持続的に加わった集団であるといえよう(*Fig. 2*)。ただし、ストレス負荷の持続期間は不明である。

解析する際には、被験者集団の属性がストレス応答過程のどの時期に該当するか、適正に評価することが重要である。

OTについて

OTは9個のアミノ酸からなるペプチド(Cys-Tyr-Ile-In-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly)で、間脳の視床下部にあるニューロンで産生され、下垂体後葉に伸びた神経終末からホルモンとして血中に分泌され、末梢組織に作用する¹¹⁾。一方、中枢神経では神経伝達物質、神経調整物質として作用する。血中OTは、脳血液閥門(BBB)の毛細血管内皮細胞上のReceptor for AGEs (RAGE)を介して、脳内に移行し、中枢神経作用を補強する^{1, 2, 12, 13)}。

主なホルモン作用は、分娩時の子宮筋収縮作用と授乳時の射乳反射を惹起することである。視床下部のOTニューロンが同期してバースト状に興奮し、下垂体後葉に投射した軸索終末から循環血液中に大量のOTが分泌される¹⁴⁾。授乳期の育児において、児に対する愛情を發揮するために血中OTは血液脳閥門(blood brain barrier: BBB)を、輸送体を介して脳内へ移行する必要がある。近年、BBBを構成する毛細血管内皮細胞のRAGEがOT輸送体として重要な役割を果たすことが明らかにされている¹²⁾。

中枢神経では独自に、OTは視床下部室傍核の小細胞性神経分泌ニューロン(OTニューロン)の細胞体で産生される。これらのニューロンの一部は軸索を脳幹や脊髄の交感神経節前ニューロンに投射していることから自律性ニューロンとも呼ばれており、脳幹や脊髄において自律神経機能の調節に関わっている¹⁵⁾。中枢神経作用は脳内由来と血中由来OTの総合作用である。

OTの中枢作用として、親子の絆、信頼感などの高次脳機能に関与し、心身の「安らぎと絆」を高めることが注目されている¹⁶⁻¹⁸⁾。不安の軽減、鎮痛作用、心身ストレス反

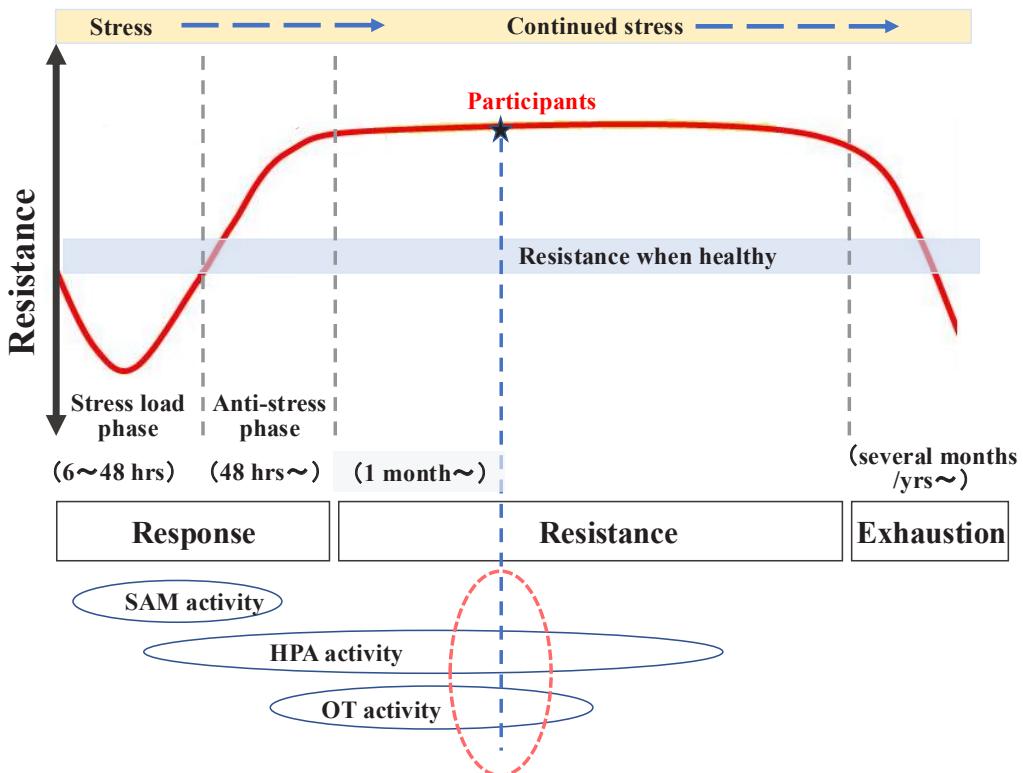


Fig.2. Temporal change after stress imposition.

Before interventions were provided to the subjects, subjects were placed in the resistance period, where OT secretion was accelerated in response to stresses related to “sleep quality”, SAM activity was subdued, and the parasympathetic nerve was dominant (in the area circled with a red dotted line). SAM, sympathetic nervous adrenal medullary system; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal axis; OT, oxytocin; OT activity, OT neuron activity.

応の軽減といった作用は安らぎをもたらし、信頼感や共感の増大は絆を強める。人間関係は満足のいく生活に強い影響を及ぼし、幸福と社会的関係の間には有意な相関関係があるが、OTは社会的関係を促進することによって幸福を生み出すメカニズムである可能性がある^{19,20)}。

OT分泌には刺激因子が知られている。母親では授乳時などの乳首の触刺激¹⁷⁾、乳児との見つめ合う視覚刺激、乳児の香りによる嗅覚刺激、乳児の泣き声による聴覚刺激はOT分泌を刺激する。授乳中の母親の血中OT濃度は粉ミルク授乳より母乳授乳の方が高値を示す。マッサージによる軽度の皮膚刺激²²⁾、運動による刺激がある。さらには性ホルモンにより影響を受け、女性はエストロゲン投与、男性はテストステロン投与により増加する²³⁾。しかし、人間の感情は複雑であり、OT分泌機構も決して単純ではない。パートナー同士の接触は、否定的な感情を和らげ、時に強い快感を呼び起こし、報酬となり、OT分泌を促し、期待はさらに高まる²⁴⁾。またOTは期待することによって分泌される。一方、同じ接触であっても、好ましくない相手であれば、嫌悪につながる。期待が裏切られるとOT分泌されない。むしろ、有害な刺激、条件付けされた恐怖、新たな環境への曝露など明確なストレス刺激の方が、OTは反応して下垂体から放出される²⁵⁾。

被験者を含む我々は昼間に活動しているため、好刺激もストレス応答刺激も昼間に受けることになる。従って、起床時に比べて就寝前の唾液中OTは、生理的な条件下では高くなる。しかし、ストレス負荷がある条件では「応答抵抗性」が亢進して、刺激(好刺激・ストレス応答刺激の両者とも)によるOT分泌は起こりにくいと推測できる。高ストレス下の母親は稚児への愛情がわきにくいことが知られ、おそらく授乳刺激によるOT分泌が少ないのであろう。

女性では介入後の唾液中OT値は就寝前より起床時で有意に下がっていることから、睡眠中に何かが起こったと考えられる。一つは、睡眠中には好刺激もストレス応答刺激もないでの、単純に刺激がないからOT分泌が活動前のベースラインまで低下したという機序である。

一方、起床時の唾液中OT値が介入後に有意に下がったことから、ベースライン値にもなんらかの意義があると考えられる。一つの可能性として、不快ストレスによるストレス応答刺激が慢性的に続いた場合に、ベースラインが上昇すると予想される。もう一つの可能性は、質の高い睡眠によって、種々の刺激によって高まった唾液中OT値が低下し、ベースラインが低下したとも考えられる。このようにベースラインが下がった状態は「応答抵抗性」が緩和されているために、好刺激もストレス応答刺激でも、OT分泌は

起こりやすかったと考えられる。

今回の試験結果は、女性での介入では「睡眠の質を高めること」により活動前ベースラインの唾液中OTが有意に低下し、睡眠により起床時の唾液中OTが有意に低下したことが示された。このようにベースラインが低下した状態では、OT分泌の「応答抵抗性」が緩和され、昼間の様々な活動や関連する好刺激によって、応答性OT分泌量が増える可能性が考えられる。

ベースラインの意義については、後の「就寝前後の唾液中OT値の比較」の項でも考察する。

概日リズムとOT

生体の環境への適応は、体内時計ネットワークによって制御されている。このネットワークには多くのホルモンが関与する。睡眠と覚醒のサイクルは、メラトニン、オレキシン、コルチゾールにより厳密に制御される。食物摂取は、レプチン、グレリン、インスリン、オレキシンなどのホルモンによって概日調節を受ける。体内時計と地球時間のずれは、エネルギー摂取（朝の血糖上昇、血中アミノ酸上昇）、朝の光暴露とメラトニン生成停止により調整される。睡眠の質の高く保つことは、これらのホルモン分泌の恒常性維持のために極めて重要である。

メラトニンは、夜間に脳の松果体によって生成されるホルモンである。メラトニンの血中濃度は24時間周期で変化し、朝に明るい光を浴びることによってメラトニン分泌が停止、午前中は低値を保ち、夕方から就寝時刻（21時から22時）にかけて上昇し、身体の睡眠の準備に関与する²⁶⁻²⁸。様々研究から、入眠中のメラトニンは睡眠の質や幸福度に関係していることが示されている。メラトニンはうつ病に関与しており、一部の抗うつ薬は血中のメラトニンを増加させる²⁹。

血中OTは、概日リズムの影響は少ないと考えられているが、測定時刻と月経周期への配慮は必要である。男性では、睡眠時に比べて覚醒活動時に低くなり、女性の卵胞期では、男性と同様に覚醒時に低くなる傾向を示すが、卵胞期では覚醒期に突発的な高値を示す場合がある²³。

心身ストレスとOT

ストレス応答とは、外界からの刺激（ストレッサー）により、諸バランスが崩れた際に生じる生体の負荷反応、反ストレス反応、抵抗反応を経て、回復反応に至る。生体はストレス刺激の種類によらず非特異的な反応を示す。個体が違えば、ストレス刺激に対する応答は、年齢、性別、過去の経験に応じて異なる。心身ストレスは、大脳皮質や大脳辺縁系を経由して、間脳に位置する視床下部に情報伝達され、「視床下部－交感神経－副腎髄質系（sympathetic nervous adrenal medullary system: SAM）」と「視床下部－下垂体前葉－副腎皮質系（hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA axis）」の2系統の経路を経て、ストレス応答症状を引き起こす。この反応に続いて、症状を緩和して原状復帰するための内分泌調整や免疫系調整が行われる²⁵。この

ように、心身ストレス刺激による生体応答は、恒常性を直接的に乱す反応（ストレス負荷反応）と、これに呼応して生じる恒常性を保つための回復反応（反ストレス反応）の二つの反応経路に分けられる（Fig.3）。

OTは、視床下部OTニューロンの細胞体で生成され、様々な肉体的あるいは精神的ストレス刺激によって、神経軸索を通じて下垂体後葉から血中へ放出される²⁵。ヒトにおいても、OTは感情の変化など様々な刺激に応じて分泌され、主に不安やストレスに対する応答を軽減する役割を担っている。OTは、心身ストレスによる恒常性の乱れに呼応して分泌され、ストレス抵抗力を高め、恒常性維持のために働く重要なホルモンと位置づけられる。

バゾプレシンも同様の下垂体後葉ホルモンである。急性の痛み刺激³⁰や走行運動³¹といった肉体的ストレス刺激を受けて下垂体後葉から分泌するが、精神的ストレス刺激によりむしろ抑制される点でOTとは異なる挙動を示す³⁰。げっ歯類では雄雌差が確認されており、雄ではバゾプレシンにより攻撃性が増す³²。社会性の観点からみれば、自分たちの群れ社会を護るために行動として理解できる。バゾプレシン受容体関連遺伝子に変異を起こしている人は、変異のない人に比べて、結婚生活で問題を抱えているは、未婚の割合が多いと言われている³³。

血中OTは視床下部のバゾプレシンあるいはOT活動の1つの指標となる。OTは下垂体後葉から末梢血中に放出されるだけでなく、細胞体から視床下部内部にも放出される³⁴。血中OTはBBB毛細血管内皮細胞のRAGEを輸送体として、血中から脳内に移行する。視床下部内放出OTに血中由来OTが加わって、精神ストレスによる恒常性の乱れに対し調和作用を發揮すると考えられる。

本試験では、「睡眠の質」改善により、男性では唾液中OTに変化はなかったが、女性では起床時の唾液中OTが有意に減少した（Fig.1）。対象は、寝具不具合という精神的ストレスを抱えており、恒常性の維持のためにOT反応性分泌が刺激された状態であった。適切な寝具の使用により「睡眠の質」が改善してストレス緩和された結果、OTの反応性分泌が緩和されて、分泌量が低下したと解釈している。

ストレスとカテコラミン動態

ストレス応答のSAM系とHPA系の二つの経路の存在について既に述べた。SAM系が活性化されると血液中にカテコールアミン（アドレナリン[AD]やノルアドレナリン[NA]）が放出され、血圧上昇、発汗、血糖値上昇、覚醒、戦闘態度などの基礎反応が導かれる。脳幹（中脳、橋、延髓、間脳）には、橋の青斑核にあるA6 NAニューロン、延髓腹外側部のA1 NAニューロン、延髓背内側部のA2 PrRP/NAニューロンがあり、これらのニューロンは種々のストレスで活性化する^{25,35}。PrRP/NAニューロンはNAに加えてプロラクチン分泌促進ペプチド（Prolactin-Releasing Peptide: PrRP）をニューロンに共存する。HPA系が活性されると血液中に糖質コルチコイド（コルチゾルなど）が放出され、血圧上昇、血糖上昇（糖新生の増加）、心収縮力の上昇、心

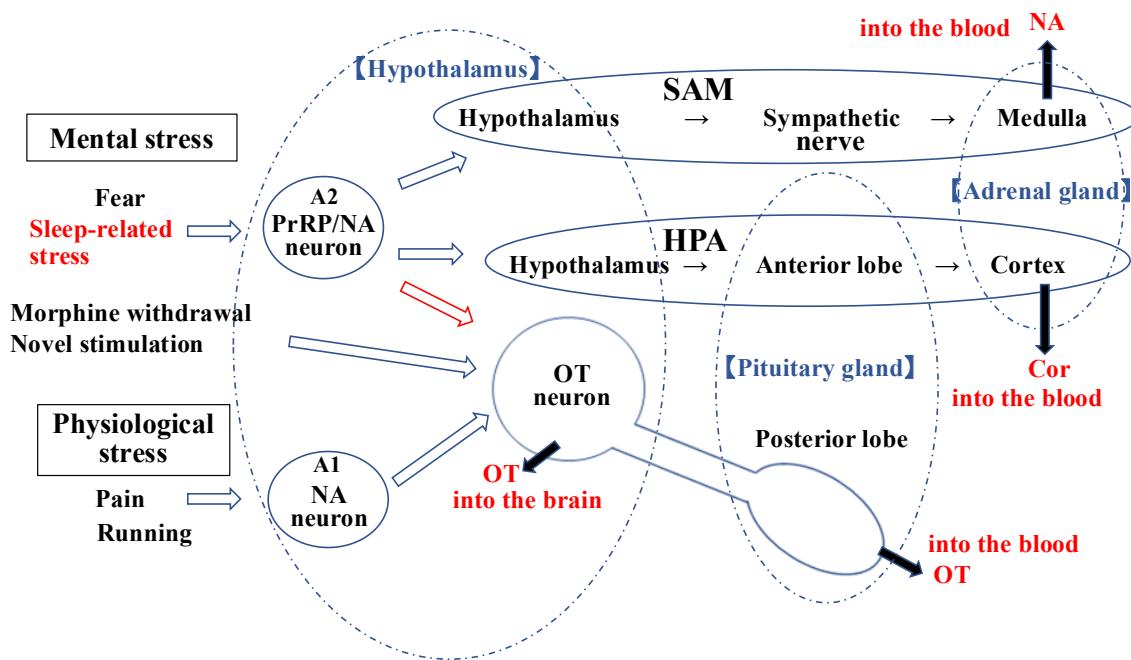


Fig.3. Transmission pathway of stress response.

Stress is classified into two groups, psychological and physiological stress. Both types of stress stimulate OT neurons, promote the response OT secretion, and respond to homeostasis disruption. Mental stresses are classified into prolactin-releasing peptide/noradrenaline, PrRP/NA neuron dependence and independence. The former influences the whole body via the SAM and HPA. Stress that reduces “sleep quality” would belong to the former. This is addressed with Reference 20, 25, 28, and 30. SAM, sympathetic nervous adrenal medullary system; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal axis; OT, oxytocin; NA, noradrenaline; Cor, cortisol; PrRP, prolactin-releasing peptide.

拍出量の上昇、免疫系(炎症抑制)など様々な生体の機能に影響が表れる。視床下部、海馬、下垂体にはコルチゾル受容体があり、コルチゾルの分泌量が増えると負の制御システムによって、ストレス刺激が過剰に加わらないよう制御されている³⁵⁾。

急性ストレスが持続すると、応答反応は抵抗期に入り、持続するストレッサーと抵抗力とが一定のバランスをとり、生体防衛反応が完成される(Fig.2)。被験者の介入前の状態は、軽度のストレスを持続的に受けた結果、抵抗力活性化により恒常性が維持された状態にあり、疲弊期には至っていないと推測される。SAM活性化とHPA活性化には時間差があり、前者が後者に先行し持続期間も短い。従って応答期の後半以降はSAMの活性は減り、HPA活性化によりコルチゾル分泌が優勢になる。

ストレス状態がさらに持続すると、抵抗力が徐々に低下し、恒常性が崩れて、疲弊期のストレス適応障害に陥る。過剰なストレスによりコルチゾルの分泌が続くと、海馬の神経細胞やグリア細胞に障害を及ぼす。うつ病の病態として海馬の萎縮や神経細胞新生の低下などが認められている³⁶⁾。

VMAとHVAはカテコールアミンの代謝産物で尿中に検出される。VMAの測定は小児期では神経芽細胞腫、青年期では褐色細胞腫の診断に用いられている。血中VMAは

日内変動もあり、昼間は高く夜間に低値を示す。カテコールアミンの分泌は体位、昼運動、昼低血糖刺激、ストレスの影響で増加し、VMAはその影響を受ける。

動動実験ではOTニューロンは、乳頭上核に投射して認知機能の活性化すること³⁷⁾、吻側延髓縫線核領域(rostral medullary raphe region、以下rMRと略す)に作用して交感神経を活性化する可能性³⁸⁾が指摘されている。延髓縫線核領域は褐色細胞に作用し、体温上昇、心拍数増加させ、基礎代謝を高め、肥満抑制の方向に働く³⁸⁾。肥満形成にはレプチンの関与があり、レプチン抵抗性マウスでは、OTは過食を抑制し、肥満を改善する³⁹⁾。ヒトでは一般的に心身ストレスによりストレス肥満が惹起される⁴⁰⁻⁴²⁾。おそらくストレス負荷の初期には、SAM経路が活性するが、経過とともにHPAの活性化、続いてOTニューロンの活性化が起きて、SAM活性は沈静化する。その結果、基礎代謝が下がるため、肥満に至ると考えられている。

本試験ではVMAが有意に増加、HVAに増加傾向が見られた。被験者は、寝具の不適合という持続するストレッサーと抵抗力とが一定のバランスをとった生体防衛反応および自律神経バランスが平衡状態にあったと想定される。交感神経活性指標のAD、NA産生は抑えられた結果、代謝産物のVMA、HVAも低めの値を示した。介入により「寝

具の不適合」によるストレッサーが軽減したため、生体防衛反応が緩和され、これまで抑えられていた交感神経活性が活性を取り戻した結果、VMAとHVAの増加に至ったと考えられる。

「睡眠の質」関連ストレスによる応答経路

既に述べたように、ストレスは大きく精神的ストレスと肉体的ストレスに分類される。両者ともOTニューロンを刺激して、反応性OT分泌を促し、恒常性の乱れに対応すべく作用する(*Fig. 2*)^{25,30,35,43}。精神的ストレス種類によってPrRP/NAニューロン依存性と非依存性に分かれ、前者はさらにSAM並びにHPAを介して全身性に影響を及ぼす。「睡眠の質」低下に関連するストレスは、どちらのタイプの刺激なのかはこれまで不明確であった。今回の結果では「睡眠の質」改善によりNA由来のカテコラミン代謝とOT分泌の両者に有意な変化があったことから、「睡眠の質」低下に関連するストレスはPrRP/NAニューロン依存性である可能性が示唆された。

また身体のストレス応答は、反応の種類によって、刺激経路ストレスの影響を全身に伝達する負荷経路、恒常性の乱れを戻すための回復経路に大別できるとの仮説があるが²⁵、今回の試験結果は「睡眠の質」低下ストレスが緩和されたことにより、亢進していた反ストレス経路の指標は低下し(唾液中OT低下)、鎮静化していた交感神経系のSAM活性が回復(NA増加を意味する尿中VMA増加)しており、この仮説を支持するものである。

既報においても同様の試験系で「睡眠の質」低下ストレスが緩和されたことにより血中NA増加とセロトニン低下が観察された⁵。当時は解釈に苦慮した。現在では、「寝具の不適合」によるストレッサーが軽減したため、生体防衛反応が緩和され、鎮静化していた交感神経活性が活性を取り戻した結果、血中NAの増加に至ったものと理解できる。OTと同様にストレス抵抗性機能の担うセロトニンは、回復経路の活性低下の一環として、低下したものと考えられる。

また、同様の試験系で「睡眠の質」低下ストレスが緩和されたことにより血中コルチゾル低下とDHEA-s低下が観察されている⁶。前者はストレス緩和による刺激経路(HPA)の活性低下によるものである。DHEAは抗ストレスホルモンとして作用することが知られている^{44,45}。OTやセロトニンと同様にストレス抵抗性作用を担うDHEAは、回復経路の活性低下の一環として、低下したものと考えられる。

就寝時と起床時の唾液中OT値の比較

唾液中OTが就寝時と翌朝起床時がどのように推移したかを*Fig. 1*に示す通りである。前提として、寝具の使用後は「睡眠の質」低下ストレスが緩和されたと仮定する。有意差が見られた項目($p < 0.05$)を重視し、ついで傾向あり($p < 0.1$)を考慮、それ以外は変化なしとする。

就寝時と起床時を比較すると、起床時の方が唾液中OTは低く見えるが、有意に低かったのは介入後の女性だけで

ある。介入後検査では先に就寝時の唾液検査を行い、睡眠をとつてから起床時の唾液検査を行ったが、順序を逆にしても就寝時の値は同様と仮定して議論を進める。昼間の活動・行動の一つひとつが身体への刺激となる。心地良い刺激(例: 稚児をあやす時の触覚刺激・視覚刺激・嗅覚刺激)によってもOT分泌は上昇するし、不快な心身ストレスを受けてもストレス応答として代償的にOT分泌は高まる。就寝時に唾液中OTが高い理由は、様々な昼間活動刺激を受けた後であるからと考えられ、刺激やストレスのない睡眠中に基底レベルまで戻ったと考えられる。従って、起床時の唾液中OT値はベースラインに相当する。不快なストレスによりOT上昇が多ければ、「睡眠による癒し」効果ととらえることができるし、愛情豊かな刺激によるOT上昇であるならば、「睡眠によりリセット」ととらえることができよう。ベースラインが低下した状態は「応答抵抗性」が緩和されて、刺激によるOT分泌能が回復した状態であろう。

女性を例にとると、起床時のOT値が介入により有意に低下、就寝前OT値は起床時よりも有意に高かった。就寝前OTは、女性のみでは変化なしだが男女計では上昇傾向が見られた。血中OTの半減期はヤギでは20分程度⁴⁶、ヒト唾液中OTでは30~40分⁴⁷と報告されている。従って、就寝時の測定値に影響するOT分泌刺激はその時刻に近いイベントに由来する。特に「これから起きる事象への期待感」がOT分泌の好刺激要因として大きいと予想される。今回の試験では詳細な聞き取り調査は行わなかった。ロマンチック因子の場合もありうるが、「一日が終わりこれから快適な寝具で眠れる」という期待感の方が被験者に共通した因子である可能性が高いと推測している。

起床時のOT低下の機序については前述した通りである。男女計の就寝前値が高まる傾向というのは、快適な寝具の使用により慢性的な「睡眠の質」低下ストレスが緩和されて、OT分泌の「応答抵抗性」が緩和された結果、昼間の種々の刺激によって分泌されたOT量が増えたと考えられる。

唾液検査の課題

心身ストレスの評価を唾液中のマーカーを利用して行う方法がある⁴⁸。臨床の現場では、侵襲もなく、簡易的に計測が可能となるため期待されているが、その精度については留意すべき点がある。第一に血液中マーカーに比べて精度や再現性はどの程度異なるであろうか。唾液は大唾液腺(耳下腺・頸下腺・舌下腺)と多数の小唾液腺から分泌され、漿液と粘液との混合液である。交感神経・副交感神経の二重支配を受けており、唾液分泌量、粘度、水分量、組成などの変動や個人差が大きい³⁵。この点は恒常性が維持されている血液成分とは大きく異なる。例をあげれば、唾液採取前にうがいをすることにより、唾液は希釈され濃度が低下する方向に変化する。発汗後などの脱水気味の状態と起床直後の浮腫気味の状態では、唾液の粘

性は大きく異なる。これらの変化を補正する因子を用いた補正方法（尿検体ではクレアチニン補正など）も確立されていない。

同一個人における唾液中コルチゾル濃度の日内変動は、血中濃度の日内変動と同様の変化をたどる。しかし、被験者4人の日内変動を調べると、おおむね同様の日内変動リズムを示すが、個人間で唾液中濃度を比較すると、その差は大きい。唾液中コルチゾル濃度の値は4、5倍異なる。そのため、唾液検体での測定では、各個人で正常範囲を設定する必要があり、血液検査のような濃度範囲の基準値での評価は適していない³⁵⁾。コルチゾル測定では、日内変動リズムに加えて、運動、飲食、排泄、入浴、仕事、心身ストレスといった生活行動がSAMやHPAへ影響を及ぼし、コルチゾル分泌とは独立して唾液の性状にも変化をきたす。血液マーカーを使った場合に比べて、唾液マーカーの場合は、ある一時点でのストレス評価は困難と言わざるを得ない。しかし、同一個人における経時変化や介入前後の変化を観察する分には、ある程度有効なのではないかと考えられる。

従って、唾液中OT濃度を指標として、ある一時点で何かを評価するのは、難しいと予想される。しかし、介入前後でのOTの増減を知る目的であるならば、利用できる可能性がある。

血中OT濃度についてはいくつか報告がある。女性の早朝空腹時の血漿OT濃度は妊娠や性周期により大きく変動する^{23,48)}。性周期の変動は、卵胞期($4.5 \pm 2.6 \text{ pg/mL}$, mean \pm SEM)に比べ黄体期($2.1 \pm 1.3 \text{ pg/mL}$)に有意に低くなる(n = 22)。男性の早朝空腹時の値($3.5 \pm 1.7 \text{ pg/mL}$, n = 51)は黄体期女性に比べて有意に低い²³⁾。日内変動については、男女ともに覚醒活動期は睡眠時に比べやや低い傾向があると言われている。

血中と唾液中OTを比較した報告もある。平均血液OT濃度は、 $471.8 \pm 314.4 \text{ pg/mL}$ 、平均唾液OT濃度は $61.3 \pm 36.0 \text{ pg/mL}$ であった。その相関性については、 $r = 0.485$ 、 $p = 0.026$ であった⁴⁹⁾。測定に関する変動係数は10%以内であった。

本試験では評価指標とした。バラツキの大きさを変動係数(CV = 標準偏差／平均値)として表した結果を以下に示す。

唾液中OT(就寝時)	0.75
唾液中OT(起床時)	0.38
唾液中OT(就寝時 - 起床時)	1.81
唾液中OT(就寝時 + 起床時)	0.65

唾液中コルチゾルの場合は、値のバラツキが4～5倍のことであったが、それに比べると唾液中OT濃度のバラツキは小さいようである。起床時に条件を揃えると就寝前に比べてCVはやや低下したが、それでもCV(0.38以上)は大きかった。唾液中OTが減少した原因については、記述の考察で述べたとおり、「睡眠の質」低下関連ストレスが改善した結果、OT反応性分泌が低下したと推察している。他の可能性としては、女性被験者において(就寝時検査後

の)身体へのタッチなど触刺激が減った可能性が考えられるが、その影響については明らかにしえなかった。

唾液中OTの男女差

唾液中OTの男女差についての報告では、男性(n = 43)は $594.8 \pm 123.3 \text{ pg/mL}$ (mean \pm SEM)、中央値 235.4 pg/mL 、女性(n = 15)は $1444.7 \pm 693.0 \text{ pg/mL}$ 、中央値 430.3 pg/mL であった⁵⁰⁾。女性の測定値は個人差(SEM, CV)が大きい理由として、ホルモン依存性による性周期・概日周期の変動性に対する唾液採取方法が確立されていなかったことを原因として挙げている。本研究では、CVは(就寝前唾液)女性0.46、男性0.78、(起床時唾液)女性0.27、男性0.40、(尿中)女性0.21、男性0.66と女性の方がばらつきは小さかった。女性被験者に閉経後に限定したため、生理周期に伴う変動が回避された結果、このような女性におけるばらつきが少なかったと考えられる。

快適な寝具の使用による「睡眠の質」低下ストレスの改善効果については、STAIとPOMS2の結果にも男女差が認められた(Table 5)。有意に改善した項目の数は、女性で6項目、男性ではPOMS2【疲労・無気力】1項目のみで、女性の方が多かった。改善項目数が女性に多かった理由は不明であるが、女性被験者の個人差が少なかったことは確かである。また、性別および年齢層ごとの平均 FACIT-F 値を示した研究では、すべての年齢層(65～74歳の年齢層を除く)で男性よりも女性において高いレベルの疲労が報告されている⁵¹⁾。このことから、一般的に女性は男性に比べて疲れやそれに伴うストレスを感じやすく、本研究に関してもより値が改善しやすかった可能性が示唆される。

動物実験では、OT受容体ニューロンの2つの異なるサブタイプが、苦しんでいる仲間を慰めたり、侵入者に対して攻撃的になるという2つの相反行動を示すとの報告がある⁵¹⁾。

これらのニューロンの活性化は、性別に依存して、集団内での生活を通じてマウスの「性格」形成に関与する⁵²⁾。

OTは仲間の結束を強める反面、敵対する集団に対しては攻撃的になる側面もあるとの報告もある⁵³⁾。攻撃性などの行動表現における男女差についての研究が進んでおり、性ホルモン(エストロゲンとアンドロゲン)、OT、パソプレシン、セロトニンなどの神経内分泌物質の個々の作用および相互作用が関与する⁵⁴⁾。一般的には男性の方が、攻撃性が強いと言われているが、この点はアンドロゲンに寄与が大きい。OTの鼻腔内投与した調査の結果は、一時的な攻撃性の高まりを示すこと^{55,56)}もあり単純ではなく、性差なしの報告もあるが、男性での攻撃性軽減作用が強く表れるようである^{57,58)}。

小児期におけるネグレクトなど虐待はその後の情緒障害発症のリスクを高める。そこにはOT受容体遺伝子の変異、特にメチル化の減少が関与するとの報告されている⁵⁹⁾。OTの感情発露について評価する際には、OT受容体の発現や変異について考慮する必要がある。

Table 5. Summary of STAI and POMS2 analysis.

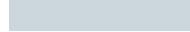
Item	p value			
	Female	Male	Overall	
STAI	State anxiety/P scale	0.157	0.414	0.789
	State anxiety/A scale	0.317	0.317	0.504
	State anxiety total scale	0.083	0.083	0.455
	Trait Anxiety/P Scale	0.102	1.000	0.005
	Trait Anxiety/A Scale	0.046	0.564	0.074
	Trait anxiety total scale	0.046	0.317	0.008
	5 stages/state anxiety/P scale	0.157	0.414	1.000
	5 stages/state anxiety/A scale	0.655	0.317	0.180
	5 stages/state anxiety/full scale	1.000	0.317	0.059
	5 stages/trait anxiety/P scale	0.102	1.000	0.103
POMS2 (Japan version)	5 stages/trait anxiety/A scale	0.046	0.564	0.059
	5 levels	0.025	0.157	0.025
	AH [Anger-Hostility]	0.042	0.027	0.003
	CB [Confusion-Bewilderment]	0.043	0.068	0.008
	DD [Depression-Depression]	0.046	0.027	0.003
	FI [Fatigue-Lethargy]	0.058	0.042	0.006
	TA [Tension-Anxiety]	0.102	0.058	0.012
	VA [Vitality-Vitality]	0.131	0.500	0.113
	F [Friendship]	0.038	0.465	0.083
	TMD score	0.046	0.027	0.003

Results are expressed as p-values for before-and-after comparisons by Wilcoxon signed rank test, female n = 6, male n = 6. Pink high-lighted area shows items with significant difference only for female. Gray high-lighted area shows items with significant difference only for male. STAI, State-Trait Anxiety Inventory-Form JYZ; POMS2®, Profile of Mood States 2nd Edition Japanese

Significant difference only for female



Significant difference only for male



Wilcoxon signed rank test (Before vs After 1 week)

今後の展開

医療現場でOTは陣痛誘発剤として利用されている。分娩誘発とは、まだ陣痛 (Labor pains) が来ない妊婦に対して、陣痛促進剤などを使って陣痛開始を促す医療である。予定期を過ぎても、あるいは破水後にもOT分泌が不十分となる、陣痛が来ない場合に適応となる。分娩時のOT分泌不全の母体側原因については不明な点が多いが、加齢・更年期⁶⁰、妊娠中の過剰な体重増加⁶¹、心身ストレス⁶²、栄養不良が推測されている。本研究の結果は、慢性的にストレスが加わるOT分泌能が低下する可能性を示している。「睡眠の質」向上により心身ストレスが軽減できれば、OT分泌能に好影響をもたらし、安産へ貢献できるのではないかと期待している。この点についても今後の検討が待たれる。

研究限界

社会的接触が睡眠前または睡眠中に行われることが多いことを考えると、それが睡眠の質と関連しているのは当然である。世論調査によると、西洋社会では、パートナーの約

85%がパートナー（パートナー、ペット、子供など）と一緒に寝ている⁶⁵。誰かとベッドを共有すると、睡眠前または睡眠中の接触行動が促進される可能性がある⁶⁴。今回の試験では選択基準で「単身で就寝している者」と限定しており、原則的にはベッドの共有はない。ただし、睡眠前の触刺激に関する背景調査は行われなかった。

今回の試験ではバソプレシンの解析は行わなかった。「睡眠の質」改善に伴うバソプレシン分泌の変化や男女差については全く不明である。男性ではバゾプレシン分泌に伴い攻撃性が増す可能性が指摘されており³²、問題を複雑化している。バゾプレシン分泌については、夜間頻尿の観点からも興味深く、今後の課題である。

安全性評価項目

血圧 (収縮期/拡張期)、脈拍測定、体重、体脂肪率、BMIについて、本試験前後で有意な変動はなかった。また有害事象については、試験品が起因と考えられる有害事象はすべての被験者において見受けられなかった。

結論

寝具の不適合が疑われる男女12名を対象に、試験寝具(4層特殊立体構造マットレス「AiR SX」)を1週間使用し、「睡眠の質」の問診票評価、ストレス関連指標を評価するオープン試験を行った。試験前の状態として、寝具の不適合が精神的ストレスとなっており、OTが増加し、交感神経系のNAニューロン活性が低下することで恒常性の乱れへに対応していたと想定される。適切な寝具の使用により「睡眠の質」が改善してストレス負荷が減った結果、男女計でNA代謝産物(VMA)の有意な増加がみられ、女性で起床時OTの有意な低下、就寝時OTの増加がみられた。これらの所見から、ストレス応答反応が緩和され、好刺激によるOT分泌能が回復した可能性が示唆された(Fig.4)。安全性については問題なかった。寝具不適合による「睡眠の質」低下は精神的ストレスと認識され、身体機能の恒常性の乱れを生じる可能性がある。適切な寝具を選択して「睡眠の質」改善することは心身ストレス緩和とOT分泌恒常性維持の観点から重要である。

謝辞

本研究の内容は第29回糖化ストレス研究会(2024年9月7日、熊本)にて発表した。研究会において本演題はベストポスター発表賞を受賞した。

参考文献

- 1) Leerach N, Harashima A, Munesue S, et al. Glycation reaction and the role of the receptor for advanced glycation end-products in immunity and social behavior. *Glycoconj J.* 202; 38: 303-310.
- 2) Oshima Y, Harashima A, Munesue S, et al. Dual nature of RAGE in host reaction and nurturing the mother-infant bond. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 2086.
- 3) Takahashi J, Yamada D, Nagano W, et al. The role of oxytocin in Alzheimer's disease and its relationship with social interaction. *Cells.* 2023; 12: 2426.
- 4) Takayanagi Y, Onaka T. Roles of oxytocin in stress responses, allostatic and resilience. *Int J Mol Sci.* 2021; 23: 150.
- 5) Takabe W, Ogura M, Yagi M, et al. Effect on sleep quality of bedding with a high user rating in a post-marketing survey: A non-controlled open-label study. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 110-123.
- 6) Ogura M, Takabe W, Yagi M, et al. Effect of mats with "A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure" on sleep quality, anti-oxidative and immunological function. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 172-183,
- 7) Ogura M, Hattori A, Yagi M, et al. Effect of mats with "A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure" on sleep quality and nocturnal blood glucose: A crossover trial. *Glycative Stress Res.* 2019; 6: 49-63.
- 8) Ando M, Yagi M, Takabe W, et al. Effects of mats with "A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure" on sleep quality, skin function, and fatigue: A non-controlled open-label study. *Glycative Stress Res.* 2020; 7: 75-87.
- 9) Haasbroek K, Yagi M, Ando M, et al. Effects of mats with "A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure" on sleep quality and gut microbiota: A non-controlled open-label study. *Glycative Stress Res.* 2021; 8: 73-86.
- 10) Ogura M, Yagi M, Ando M, et al. Effects of mats with "A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure" on sleep quality and menopause: An open-label study. *Glycative Stress Res.* 2023; 10: 43-63.
- 11) Campbell A. Oxytocin and human social behavior. *Personal Soc Psychol Rev.* 2010; 14: 281-295.
- 12) Yamamoto Y, Higashida H. RAGE regulates oxytocin transport into the brain. *Commun Biol.* 2020; 3: 70.
- 13) Oshima Y, Yamamoto Y. Life events and oxytocin: Recent topics. *Glycative Stress Res.* 2023; 10: 89-93.

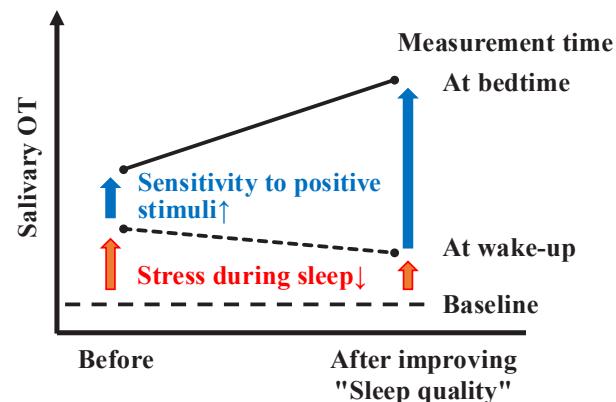


Fig. 4. Alteration of OT secretion due to improvements in "sleep quality" (hypothesis).
OT, oxytocin.

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり西川株式会社より支援を受けた。

研究助成

競争的研究助成の獲得はない。

- 14) 加藤明子, 上田陽一, 鈴木秀明. 遺伝子改変技術を用いたオキシトシニューロンの蛍光タンパクによる可視化の試み. 産業医科大学雑誌. 2013; 35: 165-171.
- 15) Sofroniew MV. Projections from vasopressin, oxytocin, and neurophysin neurons to neural targets in the rat and human. *J Histochem Cytochem*. 1980; 28: 475478.
- 16) Uvånas-Moberg K, Arn I, Magnusson D. The psychobiology of emotion: The role of the oxytocinergic system. *Int J Behav Med*. 2005; 12: 59-65.
- 17) Carter CS. Neuroendocrine perspectives on love and attachment. *Psychoneuro Endocrinol*. 1998; 23: 779-818.
- 18) 東田陽博. オキシトシン. 分子精神医学. 2012; 12: 44-46.
- 19) Zak PJ. The physiology of moral sentiments. *J Econ Behav Organ*, 2011; 77: 53-65.
- 20) Diener E, Seligman MEP. Very happy people. *Psychol Sci*. 2002; 13: 80-83.
- 21) Takahata K, Horiuchi S, Tadokoro Y, et al. Effects of breast stimulation for spontaneous onset of labor on salivary oxytocin levels in low-risk pregnant women: A feasibility study. *PLoS One*. 2018; 13: e0192757.
- 22) McGlone F, Wessberg J, Olausson H. Discriminative and affective touch: Sensing and feeling. *Neuron*. 2014; 82: 737-755.
- 23) 小川さつき. オキシトシン分泌の日内変動並びに周期的変動に関する研究:特に性ホルモンとの関連について. 日本内分泌学会雑誌. 1980; 56: 1182-1199.
- 24) Ellingsen DM, Leknes S, Løseth G, et al. The neurobiology shaping affective touch: Expectation, motivation, and meaning in the multisensory context. *Front Psychol*. 2016; 6: 1986.
- 25) Onaka T. Neural pathways controlling central and peripheral oxytocin release during stress. *J Neuroendocrinol*. 2004; 16: 308-312.
- 26) Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol*. 2003; 15: 432-437.
- 27) Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015; 61: 77-84.
- 28) Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: The role of melatonin. *Nutrients*. 2021; 13: 3480.
- 29) Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno R, et al. Effect of antidepressants on melatonin metabolite in depressed patients. *J Psychopharmacol*. 2009; 23: 315-321.
- 30) Onaka T. Catecholaminergic mechanisms underlying neurohypophysial hormone responses to unconditioned or conditioned aversive stimuli in rats. *Exp Physiol*. 2000; 85: 101S-110S.
- 31) Hada T, Onaka T, Takahashi T, et al. Effects of novelty stress on neuroendocrine activities and running performance in thoroughbred horses. *J Neuroendocrinol*. 2003; 15: 638-648.
- 32) Fodor A, Barsvari B, Aliczki M, et al. The effects of vasopressin deficiency on aggression and impulsiveness in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 47: 141-150.
- 33) Walum H, Westberg L, Henningsson S, et al. Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 14153-14156.
- 34) Ludwig M, Pittman QJ. Talking back: Dendritic neurotransmitter release. *Trends Neurosci*. 2003; 26: 255-261.
- 35) 田中喜秀, 脇田慎一. ストレスと疲労のバイオマーカー. 日薬理誌. 2011; 137: 185-188.
- 36) 秋山一文, 斎藤淳. ストレスと精神障害. *Dokkyo Journal of Medical Science*. 2006; 33: 207-212.
- 37) Takahashi J, Yamada D, Nagano W, et al. Oxytocinergic projection from the hypothalamus to supramammillary nucleus drives recognition memory in mice. *PLoS One*. 2023; 18: e0294113.
- 38) Fukushima A, Kataoka N, Nakamura K. An oxytocinergic neural pathway that stimulates thermogenic and cardiac sympathetic outflow. *Cell Rep*. 2022; 40: 111380.
- 39) Iwasaki Y, Maejima Y, Suyama S, et al. Peripheral oxytocin activates vagal afferent neurons to suppress feeding in normal and leptin-resistant mice: A route for ameliorating hyperphagia and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 308: R360-R369.
- 40) Nishitani N, Sakakibara H. Relationship of obesity to job stress and eating behavior in male Japanese workers. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 528-533.
- 41) Sinha R, Jastreboff AM. Stress as a common risk factor for obesity and addiction. *Biol Psychiatry*. 2013; 73: 827-835.
- 42) Tomiyama AJ. Stress and obesity. *Annu Rev Psychol*. 2019; 70: 703-718.
- 43) 尾仲達史. ストレスと恐怖の脳内処理機構. 化学と生物. 2005; 43: 127-132.
- 44) Nomoto K, Arita S, Yonei Y. Development of a model of functional age in Japanese people: Serum dehydroepiandrosterone (DHEA-s) concentration as an index of aging. *Anti-Aging Medicine*. 2011; 8: 69-74.
- 45) Yanase T, Muta K, Nawata H. DHEA: Effects on oxidative and glycation stress and glucose metabolism. *Glycative Stress Res*. 2020; 7: 42-49.
- 46) Homeida AM, Cooke RG. Biological half-life of oxytocin in the goat. *Res Vet Sci*. 1984; 37: 364-365.
- 47) De Groot AN, Vree TB, Hekster YA, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of sublingual oxytocin in male volunteers. *J Pharm Pharmacol*. 1995; 47: 571-575.
- 48) 小川さつき, 高橋重雄, 橋内芳一, 他. 周産期における血漿Oxytocin含量の動態に関する研究. 日本内分泌学会雑誌. 1978; 54: 1229-1237.
- 49) 松村由紀子. 体内オキシトシン濃度の簡易検査法としての唾液中濃度測定の有用性検討. 科学研究費助成事業 研究成果報告書. 2015; 25860110.
- 50) 二神弘子, 畑山元政, 佐藤勉, 他. 医療専攻学生における唾液オキシトシン濃度とストレス感および社交不安傾向との考察. 帝京科学大学紀要. 2021; 17: 97-103.
- 51) Rimaud D, Espeit L, Mat FLE, et al. Fatigue in the general population: associations to age, gender, socioeconomic status, and physical activity: A web-based survey. *Research Gate*, December 2022. DOI:10.21203/rs.3.rs-2408446/v1 (a preprint; it has not been peer reviewed by a journal)
- 52) Qu Y, Zhang L, Hou W, et al. Distinct medial amygdala oxytocin receptor neurons projections respectively control consolation or aggression in male mandarin voles. *Nat Commun*. 2024; 15: 8139.
- 53) Sofer Y, Zilkha N, Gimpel E, et al. Sexually dimorphic oxytocin circuits drive intragroup social conflict and aggression in wild house mice. *Nat Neurosci*. 2024; 27: 1565-1573.
- 54) de Jong TR, Neumann ID. Oxytocin and Aggression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018; 35: 175-192.
- 55) Paletta P, Bass N, Aspasia D, et al. Sex differences in social cognition. *Curr Top Behav Neurosci*. 2023; 62: 207-234.

- 56) Ne'eman R, Perach-Barzilay N, Fischer-Shofty M, et al. Intranasal administration of oxytocin increases human aggressive behavior. *Horm Behav.* 2016; 80: 125-131.
- 57) Romney C, Hahn-Holbrook J, Norman GJ, et al. Where is the love? A double-blind, randomized study of the effects of intranasal oxytocin on stress regulation and aggression. *Int J Psychophysiol.* 2019; 136: 15-21.
- 58) Berends YR, Tulen JHM, Wierdsma AI, et al. Intranasal administration of oxytocin decreases task-related aggressive responses in healthy young males. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 106: 147-154.
- 59) ZhuR, LiuC, LiT, et al. Intranasal oxytocin reduces reactive aggression in men but not in women: A computational approach. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 108: 172-181.
- 60) Womersley JS, Hemmings SMJ, Ziegler C, et al. Childhood emotional neglect and oxytocin receptor variants: Association with limbic brain volumes. *World J Biol Psychiatry.* 2020; 21: 513-528.
- 61) Dunietz GL, Tittle LJ, Mumford SL, et al. Oxytocin and women's health in midlife. *J Endocrinol.* 2024; 262: e230396.
- 62) Amyx M, Zeitlin J, Blondel B, et al. Gestational weight gain adequacy and intrapartum oxytocin and cesarean section use: Observational population-based study in France. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023; 102: 301-312.
- 63) Paul JA, Yount SM, Breman RB, et al. Use of an early labor lounge to promote admission in active labor. *J Midwifery Womens Health.* 2017; 62: 204-209.
- 64) Van Puyvelde M, Mairesse O. Do C-tactile afferents go to sleep? A potential role for somatosensory stimulation in sleep regulation. *Current Opinion in Behavioral Sciences.* 2022; 43: 62-68.
- 65) Barclay NL, Eley TC, Buysse DJ, et al. Nonshared environmental influences on sleep quality: A study of monozygotic twin differences. *Behav Genet.* 2012; 42: 234-244.