

睡眠とアルツハイマー病

— アミロイドβ蓄積の観点から —

Sleep and Alzheimer's disease
— From the perspective of amyloid β accumulation —

岡田 瑞恵*, 岡田 悦政**
Mizue Okada*, Yoshinori Okada**

要旨；令和3年の国民健康・栄養調査において、「昼間に眠気を感じる人」の割合が20~50歳代の男性は平均35.4%, 女性は平均42.9%を示している。慢性的な睡眠不足は精神機能の低下ばかりでなく、生活習慣病のリスクを上げることが報告されている。また、睡眠とアルツハイマー病（AD）の関連を示す報告も蓄積されている。利便性や安全性の向上に伴って夜間勤務やシフトワーク等の増加により、現代人の抱える睡眠事情は、将来的なAD発症のより高い懸念因子となりうる可能性がある。本稿では、睡眠不足とADの関係に焦点を当てた。特に、ADの病因の一つとされるAβの観点から、Aβ排出経路であるグリンパティック系排出路について、老化や睡眠不足による機能低下を論じた。また、互いに密接に関係する概日リズムのずれとAβ蓄積の関係、さらに、食成分による概日リズムの修正という視点から概説した。

Abstract; In the 2021 National Health and Nutrition Survey, the percentage of people who feel sleepy during the daytime averaged 35.4% for men and 42.9% for women in the 20-50 age group. Chronic sleep deprivation has been reported to cause a decline in mental function and to increase the risk of lifestyle-related diseases. In addition, there are accumulating reports showing the relationship between sleep and Alzheimer's disease (AD). With the increase of night work and shift work due to the improvement of convenience and safety, the sleep situation of modern people may become a higher concern factor for the development of AD in the future. In this paper, we focused on the relationship between sleep deprivation and AD. In particular, from the viewpoint of Aβ, which is considered to be one of the etiological factors of AD, we discussed the functional decline of the glymphatic system, which is an Aβ efflux pathway, due to aging and sleep deprivation. In addition, the relationship between the accumulation of Aβ and the deviation of circadian rhythms, which are closely related to each other, was discussed. Furthermore, we discussed the modification of the circadian rhythm by dietary components.

キーワード；睡眠不足, アルツハイマー病, アミロイドβ, グリンパティック系排出路, 概日リズム
Key words; sleep deprivation, Alzheimer's disease, amyloid β, glymphatic drainage, circadian rhythm

1. はじめに

令和元年の国民健康・栄養調査において、1ヶ月のうち週3回以上、「日中眠気を感じる人」の割合が、20~50歳代の男性は平均35.4%, 女性は平均42.9%と「睡眠の質」に関する項目のうち最も高い結果を示した¹⁾。慢性的な睡眠不足は精神機能の低下ばかりでなく、生活習慣病のリスクを上げることが報告され^{2,3)}ている。また、睡眠とアルツハイマー病(AD)の関連を示す報告も蓄積され^{4,5)}、

睡眠不足は我が国における大きな社会問題となりつつある。

ADの病因の一つは、脳実質でのアミロイドβペプチド(Aβ)の蓄積とされ、その毒性から神経細胞死、老人斑及び神経原線維の変化が広範囲に出現する神経変性疾患であり、結果として脳が萎縮し、認知機能障害や心理・行動症状を呈する⁶⁾。発症する20~30年前から少しずつ蓄積が始まったAβによる脳神経の細胞死であるこ

* 愛知学泉大学家政学部

**名古屋文理大学短期大学部非常勤講師

とがAD仮説の主流としてある⁷⁾。その中でも新しい知見は、例えば、一晩の睡眠不足によって、A β の負荷が有意に増加すること⁸⁾や、さらに、発症の前段階から睡眠障害が起こされ、この睡眠障害によってさらにA β の蓄積を引き起こすという悪循環に陥ることが報告されている⁹⁾。超高齢社会を迎えている日本は、5人にひとりが認知症を発症し、うち半数以上(67.6%)がアルツハイマー型であることが示され¹⁰⁾ている。また、現状の患者数をふまえ、将来の患者数を推計した場合、2025年には認知症の有病者数が約700万人に昇ることが示されている¹¹⁾。

一方、夜間勤務やシフトワークのある職種は、社会の安全整備や経済、利便性の追求などに伴い増加している¹²⁾。特に、医療に関連する仕事、社会の安全に関わる仕事、ライフラインの維持管理に携わる仕事、国外および国内における運輸に関わる仕事など、多岐にわたる。このような夜間業務やシフトワークにおいて、昼夜逆転による睡眠時間の不足、睡眠リズムの乱れによる睡眠の質の低下¹³⁾が問題になっている。ピッツバーグ睡眠質問表を用いた調査報告は、シフトワーカーの約半数(48.8%)に、何らかの睡眠障害があることを示している¹⁰⁾。さらに、医療従事者のコロナ禍による超過勤務が問題となり、時間配分的な仮眠(短時間の仮眠15~30分、長時間の仮眠1.5時間)を取ることが奨励されている¹⁴⁾。このように現代人の睡眠事情は、将来的なAD発症のより高い懸念因子となりうる可能性がある。よって、本稿では、睡眠不足とADの関係に焦点を当て、A β の排出路への影響、概日リズムのずれとA β の蓄積、食成分による概日リズムの修正という視点から睡眠とアルツハイマー病について概説する。

2. アミロイド β ペプチド(A β)

A β は、情報伝達受容体として活動する膜タンパク質のアミロイド前駆体タンパク質(APP)から生成される。APPは、ADの発症に関与する100~140 kDaの大きさの膜貫通型糖タンパク質であり、健常者では、最初に α -セクレターゼによって切断され、カルボキシ末端フラグメント(C83)と、正常なシナプス伝達に関与する可溶性APPを産生する。その後、 γ -セクレターゼにより分解されてP3となり、アミロイド β は作られない。一方、病理状態にある場合、APPはまず β -セクレターゼによって、続いて γ -セクレターゼによって切断を受け、A β 40およびA β 42が産生される。特に、A β 42は神経毒性を持つペプチドであり、オリゴマー形成や凝集が起こり、その結果プラークが形成される^{15,16)}。

すなわち、A β はAPPが β -セクレターゼによって切断され、その結果として生じたカルボキシ末端フラグメント(C99)が、さらに γ -セクレターゼによって切断されることで生成される。

正常状態であれば、このA β は3章で示すグリンパティック系排出路を介したクリアランス¹⁷⁾以外に、細胞内のA β は、ユビキチン-プロテアソーム経路で、細胞外ではネプリライシンを介した経路で、それぞれプロテアソームやA β 分解酵素によって分解される¹⁶⁾。つまり、細胞内・外のそれぞれの分解酵素の働きによってA β 形成が抑制されるが、これらの酵素は、老化によって機能低下¹⁸⁾が生じた結果として、A β はAPPから産生されることになる。A β は約40のアミノ酸が結合したペプチドであり、親水性アミノ酸残基と疎水性アミノ酸残基の両方を持っている。また、A β の一部が真っ直ぐに伸び、近くに存在する別のA β と水素結合しやすく、A β が互いに引き合って並び、またさらに、それらが次々につながり大きな凝集体となり^{19,20)}、神経細胞に毒性を示す²¹⁾ことになる。

3. 睡眠不足とグリンパティック系排出路の機能低下

アルツハイマー病を含む多くの神経変性疾患は、神経細胞内老廃物の誤蓄積に関連している可能性があり、これらのうち脳が処理することが最も困難なもの1つとして、タウタンパク質およびA β があり、アルツハイマー病などでは、神経毒性のある安定した凝集体として蓄積している。これらの状態に対して細胞内プロテアソームによる分解とオートファジーは、中枢神経系において毒性タンパク質を除去するための主要な手段であり、これらの機能障害は神経変性と関連性が高いと考えられる。しかしながら、多くの細胞質タンパク質が脳の間質腔に放出され、細胞外の排出経路も廃棄物を排除する可能性がある²²⁾。

この排出経路のうち「グリンパティック系排出路」は、アストロサイト(グリア細胞の一種)によって形成される血管周囲トンネルの独自システムを利用して、中枢神経系から可溶性のタンパク質および代謝産物の効率的な除去を促進する排出経路であり、廃棄物除去システムである。このシステムは、老廃物の除去に加え、グルコース、脂質、アミノ酸、成長因子、神経調節物質など、いくつかの化合物の脳全体への分布も促進している。この経路は主に睡眠中に機能しており、覚醒中にはほとんど働いていない。それ故、すべての動物種における睡眠の生物学的な必要性は、潜在的に神経毒性のある老廃物を排

除できるような活動状態（「グリンパティック系排出路」が働くよう）に脳が入る必要があることも一つとして考えられる²³⁾。

上述のように脳脊髄液の体液クリアランス経路として、グリンパティック系排出経路が知られ、この排出機能はアクアポリン4によって促進されている²⁴⁾。この排出機能を助けるアクアポリン4は、特にアストロサイトによく発現し、脳内および脳外において、選択的に水を通す恒常的な輸送に関わっている水チャンネルであり、代謝や情報の伝達にも関わっている。アクアポリン4のノックアウトマウスにおいては、野生型のコントロールマウスと比較して、約65%の脳脊髄液の流動減少が明らかになっており²⁵⁾、このことからアクアポリン4の排出機能への寄与は大きいことが分かる。この体液クリアランス経路は、脳脊髄液が動脈血管周囲腔に沿って脳に、そして、続いて脳間質に流れるのに役立っており、近年、ADの病因とされる $A\beta$ が、グリンパティック系排出路によって排出されることが明らかになっている¹⁷⁾ (図1)。

脳への $A\beta$ 蓄積の原因は、 $A\beta$ 産生とその排出バランスの不均衡、グリンパティック系排出路の機能低下が考えられている²⁶⁾。グリンパティック系排出経路は、加齢や睡眠、アルコールによって影響を受けることが報告されている。特に、認知症は、加齢に伴うアクアポリン4の極性低下、および睡眠障害と関連している²⁷⁾。興味深いことに、睡眠時の姿勢、アルコール摂取量、運動、 ω -3脂肪酸の摂取、断食、慢性的なストレスなどのライフスタイルの選択が、脳内クリアランスに影響を及ぼす可能性が示唆されている²⁷⁾。脳内クリアランスの大部分は睡眠中に行われている。げっ歯類において、覚醒状態と比較すると、深い睡眠状態にある徐波睡眠中にリンパの流入が95%増加し、 $A\beta$ が皮質で2倍速く除去されることが報告されている^{28, 29)}。このような睡眠によって誘発されるグリンパティック系排出路増強の基礎は、中枢ノルエピネフリン（ノルアドレナリン）の緊張と活動に密接に関係していることが推察されている²⁹⁾。主として、ノルエピネフリン作動性神経細胞の核が青斑核であり、青斑核が含まれる脳幹部は、脳の覚醒に関与し、また、睡眠と覚醒の交代性の出現は、視床下部前部と後部との間に存在する相互抑制機構によって行われている³⁰⁾。睡眠中枢の活性化は、 γ -アミノ酪酸（GABA）とガラニンにより覚醒系を抑制し、睡眠を発現・維持している。一方、覚醒刺激は、青斑核のノルエピネフリン神経系と縫線核のセロトニン神経系からもたらされ、結節乳頭核のヒスタミン作動性神経系の働きを増強するとともに、睡眠中

枢としてのGABA作動性神経活動を抑制しているため、睡眠不足は、ノルエピネフリン優位になる。近年の報告は、脳梗塞後に、ノルエピネフリンの受容体を阻害すると、アクアポリン4の局在確保および K^+ 濃度の正常化が促進されることにより、神経保護と脳機能の回復効果があることを示している³¹⁾。このことから、睡眠不足によるノルエピネフリン優位の状態は、アクアポリン4の局在確保および K^+ 濃度の正常化が失われることによって、グリンパティック系排出路からの排出機能低下の一因となる可能性が示唆される。

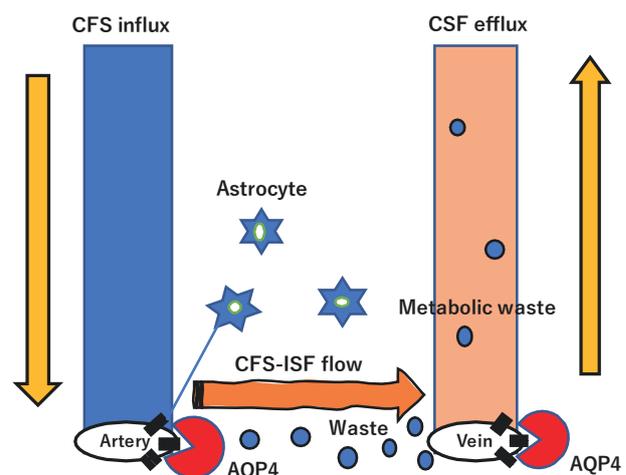


Fig. 1. Perivascular clearance is composed of perivascular drainage and lymphatic pathways. Abbreviation ISF: interstitial fluid, CFS: cerebrospinal fluid, AQP4: aquaporin 4

4. 概日リズムと $A\beta$

概日リズムは、約24時間毎に繰り返されている。脳の視床下部の視交叉上核（SCN）は、睡眠と覚醒、体温、摂食、神経内分泌、自律神経の影響など、周囲の生理的および行動的リズムを環境の明暗サイクルに一致する24時間の周期で同期させている³²⁾。これにより秩序化された内部環境が保たれる。睡眠や覚醒などの体内概日リズムの調節を行っているメラトニンは、催眠作用を持つ³³⁾。メラトニンはアミンホルモンで、4段階の酵素反応により、L-トリプトファンからセロトニンを経て松果体で合成され、夜間に高く昼間に低い概日リズムを示す。また、光によって分泌が抑制される特徴を持つ。松果体から血中と髄液中に放出されたメラトニンは、全身に時刻を伝え、さらに、SCNには脳脊髄液を介して、体内時計の微調整を行う³⁴⁾。夜間のメラトニン上昇は、交感神経末端から放出されるノルエピネフリンによって開始される。そして、目覚める時間が近づくと、覚醒を準備するため、副腎皮質からコルチゾールが分泌され、血圧や血糖値を

上昇させる。不眠が継続し、交感神経が刺激され続けると、本来、夜間に減少するコルチゾールの分泌が減少しないために、血糖値が上昇する。従って、シフトワーク等によりこれらの秩序が攪乱されると、関連する様々な疾病の発症リスクが上昇することになる。

一方、ADの極初期の段階では、メラトニンの産生が低下することが知られており³²⁾、このことから、ADにおける睡眠障害が推察される。また、ADでは就寝時刻と起床時刻が後退する傾向にある。日が傾く頃になると不安、混乱、焦燥に陥る日没症候群や夜間せん妄・興奮につながる場合があり、概日リズムを司る視床下部にある視交叉上核の変性や睡眠調節機構の障害が認められ²⁰⁾、概日リズムの「ずれ」が明らかにされつつある。

概日リズムは、時計遺伝子によってコントロールされている。時計遺伝子の中心的な役割を演じるPeriod(Per), Cryptochrome(Cry), Clock, Bmalの4つは、約24時間のフィードバックループによる連続的な遺伝子発現の繰り返しを刻んでいる。転写因子であるPERとCRYは複合体を作り、転写因子CLOCKとBMALを抑制する。一方、転写因子CLOCKとBMALも複合体を作り、E-Box(CACGTG,CACGTT)に結合して転写を活性化し、転写因子PERとCRYが作られる。このように持続的かつ循環的な繰り返しを刻んでいる。また、これら時計遺伝子を制御する遺伝子としてSIRT1の存在が知られている。

時計遺伝子によってコントロールされている概日リズムは、24時間の生理学的および行動的プロセスを制御する内因性の振動子により刻まれている。この振動子は、加齢において、さらにADにおいて、同調の合図に対する反応が弱く遅くなり、概日同調の攪乱と振幅の減弱が著しくなる³⁵⁾。このことにより、代謝の低下はもとより、メラトニンやコルチゾール等のホルモン分泌、睡眠の質、体温維持等の減衰を招く。実際、時計遺伝子Bmal1のノックアウトマウスの研究は、老化と概日機能との強い相関を示し、活性酸素種レベルの上昇と早老化、寿命の短縮を示した³⁶⁾。特に、中枢の概日リズムの損失は、ADの病因とされるアミロイドプラークの蓄積を加速させることが証明されている³⁶⁾。さらに、特筆すべきことは、Aβ自身もまた概日リズムの攪乱を誘導することである³⁶⁾。すなわち、概日リズムのずれがAβの蓄積を招き、そのことがさらに、概日リズムのずれを招くという悪いループを繰り返すことで、AD症状の進行が進むことが推察される。

5. 概日リズムの修正と食成分

この章においては、Aβの蓄積にも関与している概日リズムのずれの修正について食成分からその可能性を探る。

近年は、これら時計遺伝子発現に対して、食由来成分が影響を与えるという報告が示されている。Okadaら³⁷⁾は、若齢細胞または老齢細胞において、ケルセチン、レスベラトロール、カフェ酸がBmal1, Per1およびSirt1の発現を高め、さらにケルセチンはBmal1, Sirt1, Sirt6を、カフェ酸はPer1, Sirt6の発現を高めることを報告した(Fig. 2)。Sirt1とSirt6は、老化抑制マーカーとしてもよく知られている。この報告³⁷⁾は、これらポリフェノールに対する若齢細胞と老齢細胞の感受性の違いが理解され、発現のために必要なシグナルの伝達性の差によるもの、すなわち、老化によるレセプター数の減少や関与する酵素活性の低下等が推察される。加齢とともに機能が失われていく遺伝子発現に対し、異なる遺伝子が機能を代替して発現している可能性もあるのかも知れない。また、Ribas-Latreら³⁸⁾は、ブドウ種子から抽出したプロアントシアニジンの長期にわたる摂取が、肥満ラットの肝臓、腸、そして腸間膜の白色脂肪組織における時計遺伝子および時計制御遺伝子の発現を調節することを報告している。さらに、Sunら³⁹⁾は、レスベラトロールが、高脂肪食によって誘導された脂質代謝の概日リズム(Clock, Bmal1, Per2)の乱れを修復することを示した。これらの報告は、共にポリフェノール成分が、脂質代謝を司る時計遺伝子の攪乱を修正する報告である。また、レスベラトロールは、Sirt1のアクティベーターでもある⁴⁰⁾。Sirt1の働きは、脱アセチル化酵素活性により、時計遺伝子の発現を抑え、CLOCK-BMAL1の複合体を調節するという機構が示されている⁴¹⁾ため、レスベラトロールは、Sirt1のこの働きを促進するのではないかと推察される。

Shinozakiら⁴²⁾は、フラボノイド(フラボン類、フラボノイド類、イソフラボン類、カテキン類、ポリメトキシフラボン類)をマウスの胚由来線維芽細胞へ連続的に、または一時的に投与すると、概日時計の振幅、周期、および位相に様々な変化を与えたことを報告した。フラボン類のうち、5-ヒドロキシフラボンと7-ヒドロキシフラボンの両者は、組成式が同じであるが、ヒドロキシ基の位置が異なり、この違いによって、7-ヒドロキシフラボンは最初の概日リズムのピークを遅らせている。すなわち、「1つのヒドロキシ基の位置の違い」が、概日リズムに変化を与えているのである。離れやすいヒドロキシ基の一つだけの存在によって、これだけ異なることは、驚

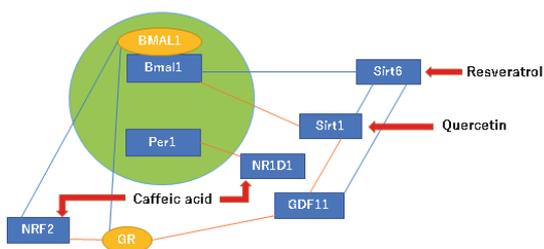


Fig. 2-1. Correlation map of gene expression and protein levels on caffeic acid, quercetin, and resveratrol treatment in young fibroblasts. The orange line shows a positive correlation, and the blue line shows a negative correlation.

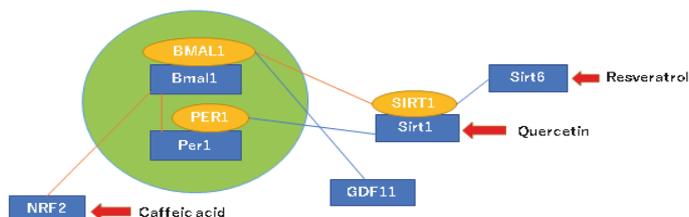


Fig. 2-2. Correlation map of gene expression and protein levels on caffeic acid, quercetin, and resveratrol treatment in old fibroblasts. The orange line shows a positive correlation, and the blue line shows a negative correlation. (Okada & Okada Mol Biol Rep 2020引用文献37)

くべきことと考える。さらに、Fialaら⁴³⁾は、AD治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬の効果に限定的なことから、認知症患者に対し、この治療に ω -3系脂肪酸の摂取の追加を試みている。その結果、 ω -3系脂肪酸が、炎症に関与する時計遺伝子 Clock と Bmal2の発現に変化を与え、A β の食作用についても改善したことを報告している (Table 1)。

以上のように、複数の食由来成分は、時計遺伝子の発現に影響を与え、概日リズムを変動させる可能性を持っている。その多くは、抗酸化、抗老化、抗炎症効果等の機能性を同時に有していることが多い。また、これら幾つかの成分は、A β による細胞毒性を抑制する報告^{44, 45)}もされている。未だ決定的に、食成分によって概日リズムを操り、A β の蓄積を回避できるものはないが、近年、その片鱗が少し見えてきた印象がある。概日リズムのずれは、多くの疾病の起因であり、また、本稿で述べたように、ADの起因となりうる。また、病因とされるA β 自身も概日リズムの攪乱を招くという、悪循環の最初のシナ

リオでもある。寝不足による概日リズムを日常の食から基底状態に戻し、健康維持できることを期待したい。

6. おわりに

本稿では、睡眠不足とADの関係に焦点を当て、A β の排出路への影響、概日リズムのずれとA β の蓄積、食成分による概日リズムの修正という視点から概説した。A β 排出経路であるグリンパティック系排出路の存在が明らかになって以降、この排出路の機能とAD、A β の蓄積という面からの研究報告が増加している。また、概日リズムのずれとA β の関係は互いに密接で、老化や睡眠不足によって悪循環に陥ることになる。最後の章では、日常の「食事から摂取できる食成分の可能性」について触れた。睡眠を取り、心身の回復に努め、明日への活力を養うことは重要なことである。休養できる環境を整えることは必須であるが、現実的には困難な場合が多い。近い将来、夜間勤務やシフトワークによる概日リズムの攪乱が、食成分によって容易に修正できるようになることを

Table 1 Expression of clock genes, their regulatory genes, and transcription factors by food-derived components.

Materials	Transcription factors	Clock genes, Clock regulatory genes	Authors	Years
Quercetin (Young cells)	BMAL1, PER1	Bmal1, Sirt1, Sirt6	Okada & Okada	2020 ³⁷⁾
(Old cells)	BMAL1	Bmal1, Per1, Sirt1		
Resveratrol (Young cells)	BMA1, PER1, SIRT1	Bmal1, Sirt1		
(Old cells)	-	Bmal1, Per1, Sirt6		
Caffeic acid (Young cells)	BMAL1, PER1	Per1, Sirt6		
(Old cells)	BMAL1	Bmal1, Per1, Sirt6		
Proanthocyanidin	BMAL1	Per2	Ribas-Latre et al.	2015 ³⁸⁾
Resveratrol		Clock, Bmal1, Per2	Sun et al.	2015 ³⁹⁾
Resveratrol	SIRT1		Oike & Kobori	2014 ⁴⁰⁾
Flavone (7-Hydroxyflavone)	PER2		Shinozaki et al.	2017 ⁴²⁾
Polymethoxyflavone (Nobletin) (Tangeretin)	PER2			
Omega-3 fatty acid		Clock, Bmal2	Fiala et al.	2020 ⁴³⁾

願っている。

7. 引用文献

- 1) 厚生労働省 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要 (2019)<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf> より2022年11月1日検索。
- 2) Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, Montano N, Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **74(PtB)**, 321-329 (2017).
- 3) Zheng J, Chen S, Cai Y, Lin S, Ke S, Liu L, Insufficient nocturnal sleep was associated with a higher risk of fibrosis in patients with diabetes with metabolic associated fatty liver disease, *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, **14**,11:2042018820947550 (2020).
- 4) Borges CR, Poyares D, Piovezan R, Nitri R, Brucki S, Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review, *Arq Neuropsiquiatr*, **77(11)**, 815-824 (2019).
- 5) Uddin MS, Tewari D, Mamun AA, Kabir MT, Niaz K, Wahed MII, Barreto GE, Ashraf GM, Circadian and sleep dysfunction in Alzheimer's disease, *Ageing Res Rev*, **60**,101046 (2020).
- 6) 下濱 俊, Alzheimer 型 認知症, **109(8)**, 1511-1518 (2020).
- 7) Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M, Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics, *Int J Nanomedicine*, **14**, 5541-5554 (2019).
- 8) Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW, Volkow ND, β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115(17)**, 4483-4488 (2018).
- 9) Wang C, Holtzman DM, Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors, *Neuropsychopharmacology*, **45(1)**, 104-120 (2020).
- 10) 厚生労働省, 睡眠障害, 令和元年度高齢者医療運営円滑化等補助金における「レセプト・健診情報等を活用したデータヘルスの推進事業」(2013)<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000640011.Pdf> より2022年11月1日検索。
- 11) 総務省行政評価局. 認知症高齢者等への地域支援に関する実態調査—早期対応を中心として—結果報告書. 令和2年5月(2020) https://www.soumu.go.jp/main_content/000686990.pdf より2022年11月1日検索。
- 12) 久保 達彦, 我が国の深夜交替制勤務労働者数の推計, *J UOEH (産業医科大学雑誌)*, **36(4)**, 273-276 (2014)。
- 13) Lin PC, Chen CH, Pan SM, Pan CH, Chen CJ, Chen YM, Hung HC, Wu MT, Atypical work schedules are associated with poor sleep quality and mental health in Taiwan female nurses, *Int Arch Occup Environ Health*, **85**, 877-884 (2012).
- 14) Centers for Disease Control and Prevention, NIOSH Science Blog, (2020)<https://blogs.cdc.gov/niosh-science-blog/2020/04/15/fatigue-hcw-japanese/> より2022年11月1日検索。
- 15) Lee HN, Jeong MS, Jang SB, Molecular Characteristics of Amyloid Precursor Protein (APP) and Its Effects in Cancer, *Int J Mol Sci*, **22(9)**, 4999 (2021).
- 16) 椎野顯彦, 専門医のための認知症テキスト, <https://www.shiga-med.ac.jp/hqbioph/demence/Alzheimer/Alz.html> より2022年11月1日検索。
- 17) Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, de Leon MJ, Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease, *Nature Reviews Neurology*, **11(8)**, 457-470 (2015).
- 18) Hersh LB, Rodgers DW, Neprilysin and amyloid beta peptide degradation, *Curr Alzheimer Res*, **5(2)**, 225-31 (2008).
- 19) Itoh, SG, Yagi-Utsumi M, Kato K, Okumura H, Effects of a Hydrophilic/Hydrophobic Interface on Amyloid- β Peptides Studied by Molecular Dynamics Simulations and NMR Experiments, *Journal of Physical Chemistry B*, **123(1)**, 160-169 (2019).
- 20) 伊藤暁, 矢木真穂, 加藤晃一, 奥村久士. 大学共同利用機関法人/自然科学研究機構 分子科学研究所. アミロイド β ペプチドはなぜ細胞膜表面で凝集しやすいのか? アルツハイマー病の原因物質が形成される仕組みを解明(2018). https://www.ims.ac.jp/news/2018/12/26_4218.html より2022年11月1日検索。
- 21) Jan A, Lashuel HA, Establishing the links between A β aggregation and cytotoxicity in vitro using biophysical approaches, *Methods in Molecular Biology*, **849**, 227-243 (2012).

- 22) Nedergaard M, Neuroscience. Garbage truck of the brain, *Science*, **340**, 1529–1530 (2013).
- 23) Tuura RO, Volk C, Callaghan F, Jaramillo V, Huber R, Sleep-related and diurnal effects on brain diffusivity and cerebrospinal fluid flow, *Neuroimage*, **241**, 118420 (2021).
- 24) Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M, The glymphatic pathway in neurological disorders, *Lancet Neurology*, **17(11)**, 1016-1024 (2018).
- 25) Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M, The Glymphatic System: A Beginner's Guide, *Neurochemical Research*, **40(12)**, 2583-2599 (2015).
- 26) 新堂晃大, 脳小血管病と Alzheimer 病 アミロイドβ クリアランスシステムとしてのグリリンパティック系, *神経治療 Vol.36 No.4* (2019). https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/36/4/36_524/_pdf より2022年11月1日検索.
- 27) Reddy OC, van der Werf YD, The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices, *Brain Sciences*, **10(11)**, 868 (2020).
- 28) Iliff JJ, Nedergaard M, Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke*, **44(6 Suppl 1)**, S93-95 (2013).
- 29) Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J, The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review, *Gerontology*, **65(2)**, 106-119 (2019).
- 30) 千葉 茂, 睡眠精神医学, *精神神経学雑誌*, **115** (7), 782-791(2013).
- 31) Monai H, Wang X, Yahagi K, Lou N, Mestre H, Xu Q …Hirase H, Adrenergic receptor antagonism induces neuroprotection and facilitates recovery from acute ischemic stroke, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116(22)**, 11010-11019 (2019).
- 32) Zisapel N, New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation, *British Journal of Pharmacology*, **175(16)**, 3190-3199 (2018).
- 33) 田ヶ谷 浩邦, 睡眠関連ホルモンの計測, **46**, 169-176 (2008).
- 34) 前村浩二, 生体リズムの乱れを調整する3要素, *心臓*, **43(2)**(2011).
- 35) Sellix MT, Evams JA, Leise TL, Castanon-Cervantes O, Hill DD, Delisser P…Davidson AJ, Aging differentially affects the re-entrainment response of central and peripheral circadian oscillators, *Journal of Neuroscience*, **32(46)**, 16193-16202 (2012).
- 36) Kress GJ, Liao F, Dimitry J, Cedeno MR, Fitzgerald GA, Holtzman DM, Musiek ES, Regulation of amyloid-β dynamics and pathology by the circadian clock, *Journal of Experimental Medicine*, **215(4)**, 1059-1068 (2018).
- 37) Okada Y, Okada M, Quercetin, caffeic acid and resveratrol regulate circadian clock genes and aging-related genes in young and old human lung fibroblast cells, *Mol Biol Rep*, **47(2)**, 1021-1032 (2020).
- 38) Ribas-Latre A, Baselga-Escudero L, Casanova E, Arola-Arnal A, Salvadó MJ, L Arola L, Bladé C, Chronic consumption of dietary proanthocyanidins modulates peripheral clocks in healthy and obese rats, *Journal of Nutritional Biochemistry*, **26(2)**, 112-119 (2015).
- 39) Sun L, Wang Y, Song Y, Cheng XR, Xia S, Ramim Md TR…Le G, Resveratrol restores the circadian rhythmic disorder of lipid metabolism induced by high-fat diet in mice, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **458(1)**, 86-91 (2015).
- 40) Oike H, Kobori M, Resveratrol regulates circadian clock genes in Rat-1 fibroblast cells, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **72(11)**, 3038-3040 (2008).
- 41) Park I, Lee Y, Kim HD, Kim K, Effect of Resveratrol, a SIRT1 Activator, on the Interactions of the CLOCK/BMAL1 Complex, *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*, **29(3)**, 379-387 (2014).
- 42) Shinozaki A, Misawa K, Ikeda Y, Haraguchi A, Kamagata M, Tahara Y, Shibata S, Potent Effects of Flavonoid Nobiletin on Amplitude, Period, and Phase of the Circadian Clock Rhythm in PER2::LUCIFERASE Mouse Embryonic Fibroblasts, *PLoS One*, **12(2)**, e0170904 (2017).
- 43) Fiala M, Lau YCC, Aghajani A, Bhargava S, Aminpour E, Kaczor-Urbanowicz KE…Pellegrini M, Omega-3 Fatty Acids Increase Amyloid-β Immunity, Energy, and Circadian Rhythm for Cognitive Protection of Alzheimer's Disease Patients Beyond Cholinesterase Inhibitors, *Journal of Alzheimer's Disease*, **75(3)**, 993-1002 (2020).

- 44) Okada M, Okada Y, Potential Properties of Plant Sprout Extracts on Amyloid β , *Biochem Res Int*, **2016:9347468** (2016).
- 45) Okada Y, Okada M, In vitro screening on amyloid beta modulation of aqueous extracts from plant seeds, *J Pharm Bioallied Sci*, **8(2)**, 141-145 (2016).