시간생체학의 기본 원칙

이 상 암*

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과

Basic Principles of Chronobiology

Sang Ahm Lee, M.D. *

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine *

This review is focusing on circadian aspects of chronobiology. The human sleep-wake cycle is generated by a circadian process, originating from the suprachiasmatic nuclei, in interaction with a separate oscillatory process, that is, the sleep homeostasis. The sleep-wake cycle is normally timed to occur at a specific phase relative to internal circadian rhythms as well as the external cycle of light-dark exposure. Consideration of both external and internal sleep timing may provide new parameters to quantify the phenomenology of normal and abnormal sleep regulation. Changes in ocular photoreception, interindividual variation in the near-24-h intrinsic period of the endogenous circadian pacemaker, and sleep homeostasis can contribute to variations in external and internal phase. Recent developments, deriving directly from animal work in molecular chronobiology, portend a transformation in our view of circadian rhythm sleep disorders. In conclusion, chronobiology now has a central and vital role in modern sleep disorders medicine.

Key Words : Sleep, Circadian rhythms, Sleep-wake cycle, Chronobiology, Sleep homeostasis, Entrainment

서 론

시간생체학은 시간과 상호 연관된 생체학의 한 분야를 말한다.¹ 리듬(rhythm)은 시간생체학에서 가장 중요한 개념 중 하나로서, 그 특징은 예측성(predictability)과 반복성(repetition)에 있다. 따라서 시간생체학에서 리듬은 '규칙적으로, 스스로 반복하는 생체현상'을 의미한다. 생체현상이 시작해서 종료되고 다시 시작될 때까지의 한 주기를 period length라 한다. 예를 들면, 인간의 체온 리듬의 최저점은 매일 아침 4시경이고, 최고점은 매일 저녁 6시경이기 때문에, 인간의 체온 리듬의 period length는 24시간이라 할 수 있

다. 이와 같이 약 24시간의 주기를 가진 리듬을 하루주기 리듬(circadian rhythm)이라 한다. 리듬의 각 시점에 따라 phase of rhythm이 결정되고, 또한 시작점(onset), 최고점(peak), 최저점(trough) 등을 정할 수 있다. 리듬의 최고점과 최저점간의 차이가 리듬의 진폭(amplitude)을 결정한다.

시간생체학에는 다양한 리듬이 존재한다. 일부는 수 분보다도 짧은 주기를 가진 것도 있고, 일년보다도 긴 주기를 가진 것도 있다. 24시간을 기준으로 그보다 짧은 주기를 갖는 리듬을 ultradian rhythm이라 하고, 그보다 긴 주기를 갖는 리듬을 infradian rhythm이라 한다. REM-NREM cycle은 약 100분을 주기로 하는 대표적인 ultradian rhythm의 한 예이며, 월경주기는 infradian rhythm의 한 예이다. 여기에서는 수면과 관련된 하루주기리듬에 대해서만 기술하기로 한다.

하루주기리듬은 내인성(endogenous) 요인과 외인성(exogenous) 요인에 의해 영향을 받는다. 시상하부의 상시각교차

* Address of correspondence

Sang Ahm Lee, M.D.

Department of Neurology, Asan Medical Center, College of Medicine, Ulsan University 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3440 Fax: +82-2-474-4691
E-mail: salee@amc.seoul.kr

핵(suprachiasmatic nucleus)에 있는 생체시계(biological clock) 또는 내인성일주기조율기(endogenous circadian pacemaker, ECP)는 하루주기리듬을 조절하는 가장 중요한 내인성 센터로 작용한다. 외인성 영향은 환경, 행동, 및 각 개인의 체위로부터 온다. 생체리듬의 종류에 따라 각 요인의 영향력은 다르다. 예를 들면, 혈중 멜라토닌(plasma melatonin) 및 혈중 코티솔(plasma cortisol)과 같은 일부 생체리듬은 정상적인 상태에서 외부적 영향이 상당히 미약하게 미친다. 반면, 혈중 성장호르몬의 생체리듬은 대부분 외부 요인에 의해 결정된다. 체온 리듬은 외인성 및 내인성 요인이 비슷한 정도로 영향을 미친다. 인간의 ECP는 정확히 24시간의 주기를 갖지 않는다. 그래서 반드시 주기적으로 약간씩 생체시계를 재조정하여야 한다. 일주기 생체리듬이 일주기 환경주기와 일치되는 이러한 재조정 과정을 circadian entrainment라 하고 그 결과 리듬주기의 상(phase)가 변하는 것을 phase shifting이라 한다. 또한 생체의 circadian entrainment를 하게 하는 외부인자를 zeitgebers라 한다.

이미 위에서 언급했듯이 생체시계는 수면-각성 주기(sleep-wake cycle)를 조절하는데 중요한 역할을 한다. 그러나 단순히 상시각교차핵에 존재하는 ECP에 의해서만 인간의 수면-각성 주기가 결정되는 것은 아니다. 인간에서 수면-각성 주기는 ECP의 일주기 리듬, 수면 항상성(sleep homeostasis), 일주기성 광자극 등이 함께 상호 작용하여 결정되며, 또한 수면-각성 주기 자체가 이러한 과정에 다시 되먹임(feedback)으로 작용한다(Figure 1).

Figure 1. A circadian pacemaker (clock), presumably located in the suprachiasmatic nuclei (SCN), and a sleep homeostat, presumably located outside the SCN, are two major determinants of the timing of the human sleep-wake cycle and sleep structure. The oscillation of the sleep homeostat is strongly, and maybe exclusively, determined by the sleep-wake cycle (arrow 1). Light input to the circadian clock is mediated by circadian photoreception. The sleep-wake cycle is a major determinant of light input to the clock (arrow 2).

상시각교차핵 및 내인성일주기조율기

쥐에서 시상하부의 상시각교차핵을 완전히 파괴하면, 수면-각성의 일주기 리듬은 소멸된다. 이러한 결과는 squirrel monkeys에서도 관찰되었다.^{2,3} 또한, 상시각교차핵이 완전 파괴된 쥐에게 태아 상시각교차핵을 이식하면 휴식-활동의 일주기 리듬을 다시 되찾는 것을 볼 수 있다. 이때 되찾은 리듬의 주기는 donor animal의 유전형(genotype)에 의해 결정된다. ECP의 리듬은 세포배양을 위해 분리한 각각의 상시각교차핵 신경세포에서도 측정된다.⁴ 따라서, 인간의 수면-각성 일주기를 담당하는 필수적인 생체시계의 기전은 각각의 신경세포 단위에서 작동하는 것을 알 수 있다.

유전자발현(gene expression)에서의 리듬에 관한 최근 여러 연구결과를 보면, 지속적인 리듬이 개체의 전 조직에서 관찰된다. 심지어 조직 배양을 위해 추출한 조직에서도 상당 기간 동안 유전자발현 리듬은 유지된다. 말초 조직에서의 리듬 위상은 상시각교차핵의 리듬 위상과 다르지만, 상시각교차핵의 리듬에 의해 조화를 이루는 것 같다. 상시각교차핵 제거 동물에서는 이러한 말초 리듬이 지속된다 하더라도, 정상적인 동물과 달리 일관된 위상을 가진 리듬은 더 이상 관찰되지 않는다. 이상과 같이, 상시각교차핵은 말초 조직 진동기(oscillator)의 리듬을 조화롭게 유지하는 역할을 하는 것으로 생각된다. 그럼, 어떻게 상시각교차핵이 전 신체 조직의 말초 진동기(oscillator)와 연결되어 조화를 이루는가? 아직 이에 대한 연구는 시작단계에 머물러 있다. 단지, 상시각교차핵의 정보가 확산될 수 있는 신호(diffusible signal)의 형태를 취할 수 있다는 것이 제안되었다. 이는 운동 활동(locomotor activity)을 억제할 수 있는 상시각교차핵 인자로서 transforming growth factor alpha 펩티드가 발견되었기 때문인데, 이 펩티드를 제3 뇌실에 주사하면 운동활동이 억제된다.

상시각교차핵의 ECP를 조절하는 광자극의 입력경로(input pathway)는 동물실험으로 잘 알려져 있다.⁵ 포유동물 일주기 체계를 조절하는 광자극 수용체는 망막(retina)에 위치하지만, 시력을 담당하는 rods나 cones에 있는 것 같지는 않다. 한 실험에서는 눈 이외의 곳에서 광자극 수용이 일주기 리듬을 조절하는 것 같다고 보고하고 있지만,⁶ 아직은 다른 연구에 의해 확인되지 않고 있다.^{7,8} 망막에서 상시각교차핵으로의 가장 중요한 경로는 직접 두 곳을 연결하는 망막시상하부신경로(retinohypothalamic tract)이다. 이 경로는 glutamate를 신경전달물질로 사용한다.

이외의 다른 두 입력경로가 쥐에서 망막시상하부신경로의 효과를 조절하는 것 같다. 이중 한 경로는 시각 자극을 망막

에서 외슬상체의 한 부분(intergeniculate leaflet)으로 전달 후, GABAergic geniculohypothalamic tract를 이용하여 상시각교차핵으로 전달한다. 또 다른 한 경로는 median and dorsal raphe에서 상시각교차핵으로의 serotonergic input이다. 이 두 입력경로는 망막시상하부신경로의 효과와 반대로 작용하면서 광자극에 의한 entrainment를 조절하는 것 같다.⁵

상시각교차핵이 수면-각성 리듬에 영향을 주는 출력경로는 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러나 인간에서 기면병과 연관된 신경펩티드(neuropeptide)가 발견되면서 이 영역에서도 새로운 사실이 밝혀질 가능성이 점차 많아지고 있다.⁹ 기면병은 hypocretin이란 신경펩티드를 포함하는, 한 특정 시상하부의 신경세포군이 변성되면서 발생하는 것으로 밝혀졌다.^{10,11} 정상적으로 작동하는 hypocretin 신경세포는 뇌간 locus coeruleus의 신경세포를 자극하여 각성을 증가시키고 렘(REM) 수면을 억제시킨다.¹² 최근 연구 결과, 상시각교차핵으로부터 hypocretin 신경세포로 가는 신경섬유가 밝혀졌고,¹³ hypocretin 신경세포가 있는 부위를 파괴하면 locus coeruleus 신경 발화(neuronal firing)의 일주기 리듬이 없어진다는 것이 알려졌다.¹⁴ 이상과 같이, 수면-각성의 일주기 조절에는 최소한 상시각교차핵으로부터 hypocretin 신경세포를 거쳐 locus coeruleus로의 연결이 관련한다고 할 수 있다.

일주기 수면-각성 신호

인간에서의 각성신호 활성도를 보면, 상시각교차핵은 각성신호를 생성하여 생체적 낮(biological day)동안 점차 각성신호의 강도를 높여나가 저녁 시간(~2200h)에 최고점에 이른다. 이 각성 신호는 생체적 밤(biological night)동안 점차 줄어들어 새벽(~0600h)에 최저점에 이른다.^{2,15} 이 최저점은 체온 리듬의 최저점과 일치한다.¹⁵ 만약 이러한 일주기성 각성 신호가 없다면, 수면-각성 주기는 사라지고, 단상(monophasic) 수면각성주기는 수면 항상성에 의해 조절되는 다상(polyphasic) 주기로 변할 것이다. 많은 일주기 위상(circadian phase)에서 계획된 수면을 취하게 하는 실험을 하면, 8시간 지속되는 숙면은 수면각성 주기와 내인성 일주기 리듬과의 관계에서 특정 위상에서만 일어난다. 체온 리듬 최저점 전 6시간에 수면이 이루어질 때만, 즉 각성 신호의 최고점을 막 지난 후 수면이 이루어 질 때만 최소 8시간 중단 없는 숙면을 취할 수 있다(Figure 2).

일주기 수면각성 리듬은 각성신호, 수면신호, 또는 양 신호

Figure 2. Wakefulness in scheduled sleep episodes as a simultaneous function of time since start of sleep episode and circadian phase of the core body temperature rhythm. Consolidation of sleep for 8h or more is only observed when sleep is initiated 6-8h before the temperature nadir (dashed line). [From Ref. 15.]

모두의 일주기성 조절에 의해 생성될 수 있다. 이러한 일주기 조율기(circadian pacemaker)가 주로 각성신호에 영향을 준다는 것이 원숭이 실험을 통해 밝혀졌다. 정상적인 원숭이에서는 활동-휴식 중간 정도의 일주기 위상을 보일 때, 상시각교차핵이 파괴된 원숭이에서는 같은 위상에서 지속적으로 수면을 취한다.¹⁶ 또한 상시각교차핵이 파괴된 원숭이는 전체적으로 정상인 원숭이와 비교하여 더 잠을 많이 잔다. 이러한 소견으로 볼 때, 영장류에서는 상시각교차핵이 수면을 촉진시키기 보다는 각성을 증가시킨다는 것을 알 수 있다.² 반면에, 상시각교차핵을 파괴한 동물 실험과 인간에서의 강제 비동기성 실험(forced desynchrony study) 결과를 보면, 상시각교차핵이 수면 또한 촉진시킨다는 것을, 특히 정상수면의 후반부에서, 알 수 있다.^{17,18} 즉, 정상적인 원숭이에서는 야간 후반부에서 각성신호가 가장 적고, 상시각교차핵이 파괴된 원숭이에 비해 그 시간대의 각성 시각이 많이 적다.² 정상적인 쥐와 상시각교차핵 제거 쥐에서 렘수면 박탈 후 그 반응을 관찰하였는데, 정상적인 쥐에서는 렘수면의 반응이 관찰되었으나 상시각교차핵 제거 쥐에서는 그와 같은 반응이 관찰되지 않았기 때문에, 상시각교차핵이 렘수면을 촉진시킨다는 것을 알 수 있다.¹⁸

일주기 리듬 형성에서의 유전학적 기전

일주기 진동기(circadian oscillator)는 상시각교차핵의 각각의 신경세포에서 자동적으로 작동된다. 여러 종류의 시계성분단백(clock component protein)의 양이 하루 동안

변화하면서 진동(daily oscillation)을 보이고 그 결과가 일주기 리듬으로 나타난다. 이와 같이 보는 근거는 시계성분단백을 부호화(encoding)하고 있는 유전자의 전사(transcription)에 율동성 되먹임 조절(rhythmic feedback regulation)이 있다는 점이다.

세포 단위에서 일주기 리듬이 형성되는 단계는 다음과 같다(Table 1). 핵내의 *Clock* 및 *Bmal1* 유전자에서 CLOCK 및 BMAL1 단백을 전사한다. 세포질에서 그 단백질은 서로 CLOCK:BMAL1 heterodimer를 형성하여 *Per* 및 *Cry* 유전자의 promoter 부위에 있는 E-box element에 결합한다. 그러면 *Per* 및 *Cry* 유전자의 전사가 증가되어 PER과 CRY 단백질이 증가한다. 세포질에 증가한 PER과 CRY 단백질

은 dimer를 형성하여 핵내에서 그 자신을 부호화하고 있는 유전자의 전사를 억제한다. 이와 같이 율동성 되먹임 조절에 의해 일주기 리듬이 형성되고 각 세포 단위의 주기가 평균으로 모여져 조직의 리듬주기를 만들어 내는 것으로 생각된다.

수면 항상성 (sleep homeostasis)

서파수면(slow wave sleep)과 뇌파에서의 비렘수면동안의 서파전위(slow wave activity)은 수면 항상성 유지 과정의 고전적인 표식자이다. 수면박탈 후 수면뇌파 상 서파전위와 서파수면이 증가하는 현상은 상시각교차핵을 실험적으

Table 1. Ten Steps to Build a Circadian Pacemaker.

Step 1.

Action : CLOCK and BMAL1 form protein heterodimers.
Effect : CLOCK is phosphorylated and CLOCK:BMAL1 dimers enter the nucleus.

Step 2.

Action : CLOCK:BMAL1 binds to E-box enhancer elements of *Pers*, *Crys*, and *Rev-Erb α*
Effect : Positive and rhythmic drive of expression of these Circadian genes.

Step 3.

Action : PER and CRY proteins form homodimers and heterodimers in the cytoplasm.
Effect : CRY:CRY and CRY:PER dimers enter the nucleus.

Step 4.

Action : PER is phosphorylated by CKI ε
Effect : PER protein is degraded, nuclear accumulation is slowed.

Step 5.

Action : PER:CRY and CRY:CRY represses CLOCK:BMAL1-driven transcription of *Pers* and *Crys*.
Effect : Negative feedback of PER and CRY proteins on their own transcription

Step 6.

Action : PER:TIM can repress *Per* transcription
Effect : Mammalian *timeless* may have function orthologous to *Drosophila tim*, acting in a negative feedback.

Step 7.

Action : PER:CRY represses *Rev-Erb α* transcription
Effect : *Rev-Erb α* is regulated by negative feedback of PER:CRY, resulting in a similar oscillation in expression.

Step 8.

Action : REV-ERB α enhances *Bmal1* and represses *Cry1* transcription.
Effect : REV-ERB α modulation of transcription produces different phases in expression of *Bmal1* and *Cry1*.

Step 9.

Action : CRY proteins inhibit H3 histone acetylation by P300
Effect : CRY proteins can modulate transcription via modulations in histone acetylation.

Step 10.

Action : The histone acetyl transferase P300 works together with CLOCK:BMAL in promoting *mPer1*, *mPer2*, and *Cry1* transcription.
Effect : H3 histone acetylation rhythms in the promoter regions of *mPer1*, *mPer2*, and *Cry1* may regulate timing of the transcription of these genes.

로 제거한 동물에서도 없어지지 않고 관찰된다.¹⁹ 인간에서는 잠을 자고 있는 동안에는 점차적으로 서파와 서파수면이 감소하는데, 이는 어떤 일주기 위상에서 잠이 들었다 하더라도 동일하다. 또한 각성 상태를 유지하고 있는 기간으로 우리는 수면 후, 어떤 일주기 위상에 잠에 든다해도, 서파와 서파수면의 양을 예측할 수 있다.^{3,20} 이와 같이, 수면항상성을 유지하는 센터는 상시각교차핵과는 확실히 다르며, 아마 넓게 퍼져있을 가능성도 있다. 한편, 깨어있는 동안에도 수면항상성 과정의 시간경과를 추적할 수 있다. 어떤 일주기 위상(circadian phase) 상태라 하더라도 각성상태로 유지하고 있는 기간이 길어지면 각성뇌파에서 서파가 차지하는 부분이 점차 증가한다.^{13,21,22} 낮 동안 계획된 여러 차례의 낮잠은 각성 상태를 유지할 때 나타나는 각성뇌파에서의 서파전위를 억제한다.²³ 이러한 실험결과로부터 각성상태에서 뇌파 상 low-frequency components는 수면 항상성과 긴밀한 연관성이 있다는 점을 알 수 있다.

수면항상성에 관여하는 신경화학 물질에 대한 많은 가설이 있었다.¹⁰ 현재는 신경조절자(neuromodulator) adenosine이 수면항상성을 증계할 것으로 여겨지고 있다. 기저전뇌(basal forebrain)에서의 adenosine 농도는 지속적으로 각성하고 있는 상태에서 증가하며, 또한 그 부위에 adenosine을 주사하면 수면이 유도된다.⁵ 이와 같은 adenosine의 역할은, adenosine의 대항제(antagonist)인 caffeine이 수면을 방지하는 기호식품으로 흔히 사용되는 것과도 일치한다.

Circadian Photoreception in Humans

상시각교차핵에 의해 유도되는 다양한 리듬들, 즉 수면 리듬 및 혈중 멜라토닌, 이들은 계획된 광자극 노출에 의해 그 일주기 위상이 바뀔 수 있다.²⁴ 인간에서 광자극에 대한 일주기조율기(circadian pacemaker)의 민감도를 보면, 일상적인 실내광은 강한 광자극이 유도할 수 있는 최고 효과의 약 50% 정도의 효과를 갖는다.²⁵ 광자극에 대한 dose-response 연구를 보면, 광자극의 밝기 정도는 큰 영향을 미치는 것 같지는 않다. 광자극에 의한 위상전위(phase shifting) 효과는 광자극 노출 후 첫 수 분간이 가장 효과적이었다.²⁶ 또한 멜라토닌을 억제하는 효과에 대한 광자극의 파장을 보면, 420 nm에서 450nm 정도의 파란색 광자극이 가장 효과적이었다.¹²

이상의 결과들을 종합하면, 시각을 담당하는 신경계와는 다른 시스템이 광수용(photoreception)에 의한 광자극의 일주기 리듬에 효과를 미친다고 추론할 수 있다. 이것은 이

전의 동물실험에서 rods와 cones이 없는 상태에서 광자극에 대한 위상전위 효과가 나타났었다는 보고와 일치하는 소견이다.²⁷⁻²⁹ 인간 내망막(inner retina)의 ganglion cell에 존재하는 melanopsin이란 photopigment가 광수용을 담당할 것으로 현재는 추정하고 있다.³⁰

Exercise as a human circadian zeitgeber

비광자극(non-phototic) zeitgeber로는 운동, 식사, 사회활동, 체위 등이 언급되고 있다. 과연 야간 운동이 일주기 위상 지연을 초래하는지 알기 위해 1990년대에 인간을 대상으로 여러 임상연구가 진행되었다. Constant routine 방식의 한 실험 결과, 3시간 야간 운동이 다음날 1-2시간의 위상지연을 초래했다.³¹ 또 다른 연구에서도 중등도 또는 심한 야간 운동이 멜라토닌 분비 시작을 지연시키는 것이 확인되었다.³² 야간 교대근무를 하는 작업자를 대상으로 한 실험에서 보면, 앉아서 일하는 사람과 계속 운동을 하며 힘을 쓰는 사람을 비교하였을 때, 운동하는 작업자가 앉아 일하는 작업자에 비해 위상전위가 현저했다.³³ 이상의 결과로 볼 때, 적절한 시간대에 운동을 하면 진정한 비광자극 zeitgeber로서 작용할 수 있음을 알 수 있다.

Phase relationships between the sleep-wake cycle, endogenous circadian rhythm, and the environment

수면질환이 없는 건강한 젊은 사람은 멜라토닌 분비가 되는 동안 그리고 체온이 떨어져 있는 동안 잠을 자게 된다(Figure 3). 수면의 시작은 멜라토닌 분비가 증가하면서, 체온이 떨어지면서 일어나고, 수면의 끝은 멜라토닌 분비가 감소하고, 체온이 증가하면서 일어난다. 또한 수면은 일주기 각성신호의 최고점이 지난 직후 시작되고, 일주기 수면신호의 최고점이 지난 직후 끝난다. 한편 수면은 광자극에 대한 반응에 있어서 일주기 리듬에 대한 특정 위상에서 일어난다. 특히 광자극에 의한 위상 변화는 체온 리듬의 최저점에서 가장 크게 일어난다. 최저점 이전에 광자극이 들어가면 일주기 위상이 지연되고 최저점 이후에 가해지면 일주기 위상이 빨라진다.

Figure 3. Schematic representation of the timing of the habitual sleep episode in young adults relative to the circadian rhythm of core body temperature, plasma melatonin, wake propensity, and the responsiveness to light. The circadian variation in the responsiveness to light is a schematic representation. Note that the maximum of the melatonin rhythm is located ~2h before the nadir of the circadian temperature rhythm. Sleep disruption (wakefulness within scheduled sleep episodes) is maximal when sleep is scheduled just before the rise of melatonin. [Based on data published in Ref. 17.]

Intrinsic period of human circadian pacemaker

외부 환경의 영향이 없는 상태에서 내인성 일주기 리듬 (endogenous circadian rhythm)을 연구하려는 여러 시도가 이른 시기부터 진행되어왔다. 초기의 연구 방법으로 피 연구지원자를 차폐된 병커에 일정기간을 거주하게 하고, 외부의 시간을 알 수 없게 하면서 일주기 리듬을 연구하였는데,³⁴ 이때의 현상을 free-running이라 한다. 특히, 일주기 리듬 중 체온의 주기를 내인성 일주기 리듬을 대표하는 것으로 여기며, 이를 그리스문자를 사용하여 'tau'라 한다. 대부분의 경우, tau와 수면-각성 또는 휴식-활동 주기(rest-activity cycle)가 일치하는데, 이를 'synchronized free-running'이라 한다(Figure 4).³⁵ 이와 같은 'synchronized free-running' 상태에서 수 주가 지나면, 수면-각성 주기는 체온

주기와 많이 달라진다. 이 때, 많은 경우에서 수면-각성 주기는 30시간 이상인 반면, 체온 주기는 ~25시간 정도 이다. 이러한 현상을 'spontaneous internal desynchrony'라 한다. 이런 현상은 인간에서만 관찰되고, 피시험자에게 낮잠을 자지 말도록 한 경우에만 나타난다.³⁶

최근까지 건강한 인간의 평균 tau 값은 초기 연구³⁵에 근거하여 약 25시간으로 알려져 왔다. 실제 하루가 24시간인 것을 감안하면, 인간은 수면-각성 주기에서 위상이 지연되는 내재적 성향을 갖고 있다는 의미가 된다. 그런데 이 free-running 연구³⁵에서는 피연구자가 실내조명을 일부 조절할 수 있게 설계되어, 광자극에 의한 위상지연(phase delay)으로 주기가 연장되었을 수 있다는 단점이 있었다. Harvard 연구진³⁷은 선택적인 저녁 조명 노출이 없이 설계된 많은 forced desynchrony 연구결과를 분석한 후, 건강한 사람에서 tau가 24시간에 상당히 가깝다는 것, 즉 평균 24.2시간

Figure 4. Example of how human free-running data can be presented using a “raster plot”. The subject (F, 24y) is from R. Wever [35]. Wakefulness is denoted by a filled bar, sleep (in bed) by an open bar, the timing of temperature rhythm minima and maxima are represented by downward and upward pointing triangles, respectively. Shown are synchronized (Portion A) and desynchronized (Portion B) free-runs. During Portion B, the open triangles represent a temporally correct redrawing of the closed triangles.

정도임을 보고했다. 또 다른 연구진도 비슷한 결과를 발표했다.³⁸ 또한 사회와 격리되어 시골에 살고 있는 완전 맹인을 대상으로 tau 값을 얻었는데, 평균 24.5시간이었다.^{39,40} 이와 같은 연구결과에 근거하여, 현재는 많은 전문가들이 tau 값을 24.2시간에서 24.5시간 사이로 간주하고 있다.⁴¹

Relative importance of homeostatic, circadian, and other factors

낮잠을 허용하지 않고 시행한 비동기화 실험의 결과를 보면, 다양한 일주기 위상에서 시작된 수면을 관찰했을 때 수면의 기간이 바로 전 각성상태의 기간과 연관성이 없었다.⁴² 즉, 이 결과는 수면항상성이 수면 기간에 영향을 별로 미치지 못한다는 것을 보여준다. 또한 실험적으로 수면박탈 상태를 만들고 난 후 수면을 취하게 했을 때도 수면박탈 상태가 잠자는 기간에 미치는 영향이 미미했고, 주로 일주기 리듬에 의해 수면기간이 결정되었다.⁴³ 이러한 결과는 일주기 위상의 영향과 수면항상성 영향이 충돌하는 시점에 수면을 취하는 경우 가장 극명하게 나타난다. 즉, 일주기 위상 상 많은 량의 램수면과 짧은 수면기간이 예상될 시점과 충분한 수면박탈 상태로 긴 서파수면이 예상될 시점이 서로 겹칠 때 수면을 취하게 하면, 일주기 리듬이 주로 영향을 미쳐서 서파수면 없이 짧게 잠을 잔다.

반면에, 수면 항상성이 주로 작용하여 잠을 자는 경우도 있다. 예를 들면, ~24시간 수면박탈 후 수면을 취하려는 경향 (sleep propensity)은 최고로 올라가고, 24시간 이상 더 오래 수면박탈을 하더라도 일주기 위상과는 상관없이 수면을 취하려는 경향은 계속 최고조를 유지한다.⁴⁴ 비동기화 임상 실험 결과를 보면, 수면시작 비율(rate of sleep onset)이 일주기 위상에 따라 달랐다. 또한 수면시작 비율이 체온 리듬의 최저점 근처 일주기 리듬 부분에서만 이전의 각성상태와 연관이 있어서 각성상태가 길면 수면시작비율이 높았다. 이는 이전의 각성 상태가 정상적인 상태에서 수면경향(sleep propensity)에 영향을 미친다는 것을 의미한다.

이상의 결과를 종합하여 보면, 정상적인 상태에서는 일주기 위상이 수면항상성에 비해 수면-각성 주기에 지배적인 영향을 미치는 것을 알 수 있다. 또한 일주기 위상에 대한 자료를 통계학적인 정량 분석으로 처리하여 보면, 비동기화 피실험자에서의 수면량(sleep duration) 중 37% 정도를 설명할 수 있고, 각성기간에서는 3%만을 설명할 수 있다.⁴⁵ 이러한 결과로부터 환경적인 요소와 행동학적인 요소가 인간에서 수면시작을 결정하는 중요한 인자로 작용한다는 것을 알 수 있다.

Changes in circadian rhythm in aging

Constant routine protocol을 이용한 실험에서 체온리듬의 최저점은 젊은 사람에 비해 노인에서 더 늦게 나타나는 것을 알 수 있으며, 체온 리듬의 진폭도 젊은 사람에 비해 노인에서 적게 나타난다. 그러나 비동기화 실험에서 보면, 젊은이와 노인에서 period length는 서로 다른 것 같지 않으나, 일주기 위상은 노인에서 빨리 나타나는 것을 알 수 있었다. 또한 다양한 일주기 위상에서 잠을 취하였을 때, 젊은이는 노인에 비해 더 넓은 위상 범주에서 잠을 잘 수 있었으며, 한편 노인은 이른 시간에 잠에서 깨는 것을 알 수 있었다. 이는 노인에서 일주기 리듬의 period length는 젊은이와 차이가 없더라도 일주기 위상이 앞으로 전이된 결과라 볼 수 있다. 또한 수면량은 life span에 걸쳐 점차 줄어든다. 이는 서파수면이 나이가 들면서 점차 줄어든다는 사실로 충분히 알 수 있으며,^{45,47} 나이가 들면서 수면의 필요성이 점차 줄어든다는 것을 의미한다. 노령과 관련된 서파수면 및 총수면의 감소는 모든 일주기 위상에서 관찰되는 소견이다.¹⁷ 광자극에 대한 위상전이 효과를 젊은이와 노인에서 비교하여 보면 (Figure 5), 노인에서 위상 전이의 phase advance portion에서 광자극에 대해 다소 덜 예민하지만, 일주기 위상 지연

Figure 5. Comparison of the time course of slow-wave sleep (SWS; *top*) and wakefulness (*bottom*) in sleep episodes scheduled at many circadian phases in young (*left*) and older (*right*) people. Note that in older people more wakefulness and less SWS within scheduled sleep episodes is present at all circadian phases. [From Ref. 17.]

에 대한 효과는 차이가 없다.^{17,48}

REFERENCE

- Moore-Ede MC, Sulzman FM, Fuller CA. *The Clocks That Time Us*. Boston: Harvard University Press, 1982.
- Edgar DM, Dement WC, Fuller CA. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: Evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci* 1993;13:1065-1079.
- Eastman CI, Mistlberger RE, Rechtschaffen A. Suprachiasmatic nuclei lesions eliminate circadian temperature and sleep rhythms in the rat. *Physiol Behav* 1984;32:357-368.
- Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995;14:697-706.
- van Esseveldt KE, Lehman MN, Boer GJ. The suprachiasmatic nucleus and the circadian time-keeping system revisited. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;33:34-77.
- Campbell SS, Murphy PJ. Extraocular circadian phototransduction in humans. *Science* 1998;279:396-399.
- Eastman CI, Martin SK, Hebert M. Failure of extraocular light to facilitate circadian rhythm reentrainment in humans. *Chronobiol Int* 2000;17:807-826.
- Lindblom N, Heiskala H, Hatonen T, et al. No evidence for extraocular light induced phase shifting of human melatonin, cortisol and thyrotropin rhythms. *Neuroreport* 2000;11:713-717.
- Krahn LE, Black JL, Silber MH. Narcolepsy: new understanding of irresistible sleep. *Mayo Clin Proc* 2001;76:185-194.
- Peyron C, Faraco J, Rogers Wet, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6:991-997.
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-474.
- Bourgin P, Huitron-Resendiz S, Spier AD, et al. Hypocretin-I modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci* 2000;20:7760-7765.
- Abrahamson EE, Leak RK, Moore RY. The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport* 2001;12:435-440.
- Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature Neurosci* 2001;4:732-738.
- Dijk DJ, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett* 1994;166:63-68.
- Coindet J, Chouvet G, Mouret J. Effects of suprachiasmatic nuclei lesions on paradoxical sleep and slow wave sleep circadian rhythms in the rat. *Neurosci Lett* 1975;1:243-247.
- Dijk DJ, Duffy JF, Riel E, Shanahan TL, Czeisler CA. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *J Physiol(Lond)* 1999;516:611-627.

18. Wurts SW and Edgar DM. Circadian and homeostatic control of rapid eye movement (REM) sleep: promotion of REM tendency by the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 2000;20:4300-4310.
19. Miles LE, Raynal DM, Wilson MA. Blind man living in normal society has circadian rhythms of 24.9 hours. *Science* 1977;198:421-423.
20. Czeisler CA, Richardson GS, Zimmerman JC, Moore-Ede MC, Weitzman ED. Entrainment of human circadian rhythms by light-dark cycles: a reassessment. *Photochem & Photobiol* 1981;34:239-247.
21. Campbell SS. Duration and placement of sleep in a "disentrained" environment. *Psychophysiology* 1984;21:106-113.
22. Wexler DB, Moore-Ede MC. Circadian sleep-wake cycle organization in squirrel monkeys. *Am J Physiol* 1985;248:353-362.
23. Welsh DK, Richardson GS, Dement WC. Effect of running wheel availability on circadian patterns of sleep and wakefulness in mice. *Physiol Behav* 1988;43:771-777.
24. Kronauer RE, Czeisler CA, Pilato SF, Moore-Ede MC, Weitzman ED. Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am J Physiol* 1982;242:3-17.
25. Fink R, Ancoli-Israel S. Pedigree of one family with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Res* 1997;26:713.
26. Thorpy MM, Korman E, Spielman AJ, Glovinsky PB. Delayed sleep phase syndrome in adolescents. *J Adolesc Health Care* 1988;9:22-27.
27. Czeisler CA, Dijk DJ. Use of bright light to treat maladaptation to shift work and circadian rhythm sleep disorders. *J Sleep Res* 1995;4:70-73.
28. Klerman EB, Dijk DJ, Kronauer RE, Czeisler CA. Simulations of light effects on the human circadian pacemaker: implications for assessment of intrinsic period. *Am J Physiol* 1996;270:271-282.
29. Regestein QR, Monk TH. Is the poor sleep of shift work a disorder? *Am J Psychiatry* 1991;148:1487-1493.
30. Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, et al. Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Rep* 2001;2:342-346.
31. van Reeth O, Sturis J, Byrne MM, et al. Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. *Am J Physiol* 1994;266:964-974.
32. Buxton OM, L'Hermite-Baleriaux M, Hirschfeld U, Cauter E. Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion. *J Biol Rhythms* 1997;12:568-574.
33. Eastman CI, Hoese EK, Youngstedt SD, Liu L. Phaseshifting human circadian rhythms with exercise during the night shift. *Physiology & Behavior* 1995;58:1287-1291.
34. Aschoff J. Circadian rhythms in man. *Science* 1965;148:1427-1432.
35. Wever IRA. The Circadian System of Man: Results of Experiments Under Temporal Isolation. New York: Springer-Verlag, 1979.
36. Zulley J, Campbell SS. Napping behavior during "spontaneous internal desynchronization": sleep remains in synchrony with body temperature. *Human Neurobiology* 1985;4:123-126.
37. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999;284:2177-2181.
38. Campbell SS, Dawson D, Zulley J. When the human circadian system is caught napping: evidence for endogenous rhythms close to 24 hours. *Sleep* 1993;16:638-640.
39. Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, et al. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med* 1995;332:6-II.
40. Klerman E B, Rimmer DW, Dijk DJ, et al. Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1998;274:991-996.
41. Campbell S. Is there an intrinsic period of the circadian clock? *Science* 2000;288:1174-1175.
42. Strogatz SH, Kronauer RE, Czeisler CA. Circadian regulation dominates homeostatic control of sleep length and prior wake length in humans. *Sleep* 1986;9:353-364.
43. Klerman EB, Boulos Z, Edgar DM, Mistlberger RE, Moore-Ede MC. Circadian and homeostatic influences on sleep in the squirrel monkey: sleep after sleep deprivation. *Sleep* 1999;22:45-59.
44. Carskadon MA, Dement WC. Cumulative effects of sleep restriction and daytime sleepiness. *Psychophysiol* 1981;18:107-113.
45. Strogatz SH. The Mathematical Structure of the Human Sleep-Wake Cycle. New York: Springer-Verlag, 1986.
46. Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (age 20-60 years old). *Psychophysiology* 2004;38:232-242.
47. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA* 2000;284:861-868.
48. Klerman EB, Duffy JF, Dijk DJ, Czeisler CA. Circadian phase resetting in older people by ocular bright light exposure. *J Investig Med* 2004;49:30-40.