

後では向上は認められなかったが、前半睡眠では向上が認められた。前半睡眠では後半と比べて深いノンレム睡眠量が有意に多く出現することから彼らは深いノンレム睡眠が手続き記憶向上に不可欠であると推測している。しかし、深いノンレム睡眠出現量と課題向上量の関係は示されていないため、前半睡眠中の深いノンレム睡眠がどの程度課題向上量に与える影響は明らかになっていない。さらに、睡眠時間が通常の半分以下に削減されている条件で得られた結果であるため、通常の睡眠において出現するその後の睡眠経過が成績向上をもたらすプロセスについては不明である。本実験では、総睡眠時間におけるノンレム睡眠段階のパラメーターは全てにおいて向上量と有意な相関が認められなかった。この結果は本実験における睡眠過程が実験室環境において妨げられず、各睡眠段階出現量の分散が小さかったことによるものかも知れない。しかし、睡眠の前半と後半それぞれの睡眠段階出現量と向上量との関係を検討したところ、睡眠後半の深いノンレム睡眠量が向上量と強い相関を示した。この結果から、通常の7~8時間の連続した睡眠においては、後半の睡眠中に手続き記憶の向上と関係するプロセスが起こっている可能性が考えられる。Gais et al. (2000)の指摘した睡眠前半の深いノンレム睡眠の手続き記憶獲得に対する役割は、量的な向上をもたらす脳内過程ではなく、獲得した記憶を保持する過程と関係しているのかも知れない。Stickgold et al(2000) は、手続き記憶の保持と向上の二段階の脳内過程を仮定し、睡眠前半の深いノンレム睡眠と後半のレム睡眠がそれを担っていると推測している。しかし、彼らの実験参加者には睡眠前半の深いノンレム睡眠と後半のレム睡眠の出現が極端に少ない者が含まれている。通常一晩の睡眠において、睡眠前半の深いノンレム睡眠と後半のレム睡眠の出現は正常な睡眠過程を表す代表的な指標であることから、Stickgold et al(2000)の結果はそれらの参加者の阻害された睡眠による課題成績の悪化が影響していたのかも知れない。本実験において深いノンレム睡眠は一晩平均 81.1 分 (16.9%) 出現し、睡眠の前半と後半の比較において、前半に有意に多く出現していた。この結果から本実験の被験者は十分な睡眠が取れており、睡

眠量、睡眠過程ともに阻害されていなかったことが分かる。これらのことから、阻害されていない通常睡眠においては睡眠後半の深いノンレム睡眠が手続き記憶向上量に強く関わっている可能性が示された。すなわち睡眠後半に脳が休息しているほど、手続き記憶の向上量が大きいことが考えられた。

本研究は手続き記憶向上量と FFT による詳細な脳波変動の関係を初めて検討したものである。全ての周波数帯域のパワー値と成績向上量の間には有意な相関が認められなかった。この結果は総睡眠時間において各睡眠段階出現量が向上量と有意な相関を示さなかったことと同様に、阻害されることなく安定した睡眠を取ることが出来たことによって、参加者間において各帯域の変動が小さかったことによるものかも知れない。睡眠の前半と後半に分けて分析したところ、Delta, Theta, Alpha 帯域が睡眠前半に多く出現することが示された。特に Delta 帯域の出現の変動は深いノンレム睡眠の変動を裏付けるものとして重要である。睡眠前半と後半における各周波数帯域野中で、唯一睡眠後半における Delta 帯域のパワー値が向上量と有意な相関を示した。これは睡眠後半の深いノンレム睡眠出現量と同様に強い正の相関であった。この結果は、睡眠後半の深いノンレム睡眠が向上量と関係するという睡眠段階と向上量との関係を、電気生理学的視点から定量的に裏付ける重要な結果である。Delta 帯域のような緩やかな周波数帯域脳波は比較的低い大脳皮質活動を反映していると考えられる。この点からも、睡眠後半における大脳皮質活動の低下が手続き記憶向上量と関係している可能性を示した。速い周波数帯域であり、比較的活発な大脳皮質活動を反映していると考えられる Alpha, Sigma, Beta 帯域には睡眠前半後半ともに向上量と有意な相関が見られなかった。特に Sigma 帯域はベンゾジアゼピン系睡眠薬の投与により大きな変動が見られるため、今回の結果は今後の手続き記憶に対する神経薬理的研究に対し、重要な知見であると思われる。今後、ベンゾジアゼピン系睡眠薬を課題前後に投与し、その課題成績に与える影響を検討する場合、今回の結果で観察された Sigma 帯域の変動範囲を参照することが必要である。薬物投与により今回見られた以上の Sigma 帯域の変動が見られた

場合、手続記憶に影響を与える可能性が考えられる。

前年度研究において、視覚弁別課題における技能習得に GABA 神経系が与える影響について、トリアゾラムを用いて検討した。その結果、トリアゾラム投与により、2例で睡眠による技能獲得の成績が明らかに改善し、2例で悪化をみた。悪化例のうち1例は、持ち越し効果によると考えられる眠気の影響が明らかであり、1例の悪化例においてもその悪化は2%と改善例の15%および7%と比較して軽度であった。先に述べたように、前半睡眠における徐波睡眠量や後半睡眠におけるレム睡眠量が睡眠による技能習得の強化・改善と関連しているという報告から考えると、ベンゾジアゼピン誘導体の徐波睡眠抑制作用およびレム睡眠抑制作用はこうした技能習得の強化・改善を妨げるものと考えられる。

参考文献

- Karni A, Sagi D. Where practice makes perfect in texture discrimination: evidence for primary visual cortex plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jun 1;88(11):4966-70.
- Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJ, Sagi D. Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*. 1994 Jul 29;265(5172):679-82.
- Gais S, Plihal W, Wagner U, Born J. Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci*. 2000 Dec;3(12):1335-9.
- Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B, Patel V, Hobson JA. Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci*. 2000 Mar;12(2):246-54.

刊行物

(1) 原著・論文

Shibui K, Uchiyama M, Kim K, Tagaya H, Kuriyama K, Suzuki H, Kamei Y, Hayakawa T, Okawa M, Takahashi K: Melatonin, cortisol and thyroid-stimulating hormone rhythms are delayed in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 1: 209-214, 2003.

Doi Y, Inoue Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M: Periodic Leg Movements during

Sleep in Japanese Community-dwelling Adults Based on the Assessments of Their Bed Partners. *Journal of Epidemiology* 13: 259-265, 2003.

Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Kamei Y, Nishikawa T, Takahashi K: Circadian fluctuation of time perception in healthy human subjects. *Neurosci Res*. 46:23-31, 2003.

Tan X, Uchiyama M, Shibui K, Tagaya H, Suzuki H, Kamei Y, Kim K, Aritake S, Ozaki A, Takahashi K: Circadian rhythms in humans' delta sleep electroencephalogram. *Neuroscience Letters* 344: 205-208, 2003.

Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K: Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan (ed): *International Workshop on Recent Progress in Sleep Research*. pp.6-7, Osaka Bioscience Institute, Osaka, 2003.

Uchiyama M, Kamei Y, Suzuki H, Tan X, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Hayakawa T, Kudo Y, Kuriyama K, Ozaki A, Aritake S: Circadian Features of Rapid Eye Movement and Non-rapid Eye Movement Sleep Propensities in Healthy Humans. Edit. By Honma K, Honma S: *CIRCADIAN CLOCK as MULTI-OSCILLATION SYSTEM*, pp. 193-202, Hokkaido University Press, Sapporo, 2003.

尾崎章子、萩原隆二、内山真、太田壽城、前田清、柴田博、小板谷典子、山見信夫、眞野喜洋、大井田隆、曾根啓一：百寿者の Quality of Life 維持とその関連要因. *日本公衆衛生雑誌* 50: 697-712, 2003.

(2) 総説

田ヶ谷浩邦、内山真：時間生物学からみたうつ病. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 22: 158-160, 2004.

田ヶ谷浩邦、内山真：不眠症薬物療法の新しい展開. *臨床精神薬理* 7: 173-181, 2004.

内山真：睡眠障害の診断・治療ガイドライン. *日本薬剤師会雑誌* 11月号 55: 63-66, 2003.

田ヶ谷浩邦、内山真：高齢者の不眠への新しいアプローチ。 *Medicina* 40: 1736-1738, 2003.

田ヶ谷浩邦、内山真：不眠症とその対策。 成人病と生活習慣病 33:1184-1188, 東京医学社発行, 2003.

内山真、尾崎章子：眠りのメカニズムを知ろう！ *Nursing Today* 10月号：20-25, 日本看護協会出版会発行, 2003.

栗山健一、内山真：リズム障害。 *内科* 92：630-633, 2003.

内山真：ヒトの生物時計研究の現状—リズム異常の研究を通して—。 *現代医療* 10月号 35：49-55, 現代医療社, 2003.

亀井雄一、田ヶ谷浩邦、金圭子、栗山健一、尾崎章子、渋井佳代、有竹清夏、内山真：エビデンスの使い方：睡眠障害。 *臨床精神薬理* 6：1035-1047, 2003.

内山真：現代社会における睡眠障害。 *臨床と薬物治療* 22：708-712, 2003.

内山真：臨床医はどんな時に多剤を併用しているか？—臨床的経験から—睡眠障害。 *精神科治療学* 18：930-933, 2003.

内山真：V. 睡眠障害概日リズム —時差症候群—。 *領域別症候群シリーズ No.39 精神医学症候群 II*, 日本臨床別冊：129-132, 2003.

内山真：V. 睡眠障害概日リズム —交代勤務症候群—。 *領域別症候群シリーズ No.39 精神医学症候群 II*, 日本臨床別冊：133-136, 2003.

田ヶ谷浩邦、内山真：V. 睡眠時随伴症 睡眠覚醒移行障害 —寝言—。 *領域別症候群シリーズ No.39 精神医学症候群 II*, 日本臨床別冊：169-172, 2003.

田ヶ谷浩邦、内山真：V. 睡眠時随伴症 睡眠覚醒移行障害 —夜間下肢こむらがえり (夜間下肢有痛性筋攣縮)—。 *領域別症候群シリーズ No.39 精神医学症候群 II*, 日本臨床別冊：173-176, 2003.

栗山健一、内山真：精神疾患のリズムと時間体験。 *BRAIN MEDICAL* 15(2): 24-31, メディカルレビュー社発行, 2003.

内山真：日本人の睡眠の特徴—国際睡眠疫学調査の結果を踏まえて—。 *医学のあゆみ* 205：529-532, 2003.

内山真、田ヶ谷浩邦：高齢者の睡眠・覚醒リズム障害。 *Geriatric Medicine (老年医学)* 41：449-456, 2003.

内山真：人はなぜ眠るのか-睡眠の必要性和そのメカニズム-。 財団法人長寿科学振興財団発行 *Ageing & Health* 12 (1)：10-13, 2003.

(3) 著書

内山真：成人の睡眠覚醒リズム障害に対するメラトニンの効果。メラトニン研究会編：メラトニン研究の最近の進歩。 Pp177-190, 星和書店, 東京, 2004.

内山真：生体リズム障害研究の進歩。杉田秀夫、高橋清久編：脳科学研究の現状と課題。 pp245-258, (株)じほう発行, 東京, 2003.

亀井雄一、内山真：光療法。今西二郎編：医療従事者のための補完・代替医療, pp311-317, 金芳堂出版, 2003.

内山真：睡眠と健康。健康栄養情報研究会監修：運動普及のための教育テキスト pp84-91, 新企画出版社, 東京, 2003.

内山真、亀井雄一：睡眠相後退症候群。久保木富房、井上雄一 監修：睡眠障害診療マニュアル pp74-77, ライフサイエンス出版, 東京, 2003.

田ヶ谷浩邦：長時間睡眠者。久保木富房、井上雄一 監修：睡眠障害診療マニュアル pp74-77, ライフサイエンス出版, 東京, 2003.

一瀬邦弘、内山真：せん妄の薬物療法。樋口輝彦、小山司、神庭重信 編：臨床精神薬理ハンドブック pp292-305, 医学書院発行, 東京, 2003.

内山真：睡眠習慣と睡眠障害の疫学。高橋

清久編：睡眠学 pp125-133, じほう発行, 東京, 2003.

内山真、山田尚登、高橋清久：睡眠学研究の期待される効果. 高橋清久編：睡眠学 pp187-196, じほう発行, 東京, 2003.

内山真、高橋清久：睡眠に関する課題克服のためのあるべき対策. 高橋清久編：睡眠学 pp197-203, じほう発行, 東京, 2003

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
【三國雅彦】					
Suto T, Fukuda M, Ito M, Uehara T, Mikuni M	Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study.	Biological Psychiatry	55:5	501-511	2004
三國雅彦	うつ病の発症関連因子—発症脆弱性の脳機能・器質因子	Clinical Neuroscience	22:2	147-150	2004
三國雅彦	うつ病の脳画像	ストレス疾患ナビゲーター	in press	-	2004
三國雅彦	うつ病の脳画像—近赤外線検査	Clinical Neuroscience	22:2	161-165	2004
Nemoto H, Toda H, Nakajima T, Hosokawa S, Okada Y, Yamamoto K, Horiuchi R, Endo K, Ida I, Mikuni M, Goto F	Fluvoxamine modulates pain sensation and affective processing of pain in human brain	NeuroReport	14:6	791-797	2003
福田正人, 上原徹, 井田逸朗, 三國雅彦	うつ病の新しい診断法の開発—NIRSとPETを中心として	日本臨牀	61:9	1667-1682	2003
福田正人, 伊藤誠, 須藤友博, 亀山正樹, 山岸裕, 上原徹, 井田逸朗, 三國雅彦	精神医学における近赤外線スペクトロスコピー—NIRS測定の意義—精神疾患の臨床検査としての可能性	脳と精神の医学	14:2	155-171	2003
福田正人, 須藤友博, 伊藤誠, 亀山正樹, 山岸裕, 上原徹, 井田逸朗, 三國雅彦	近赤外線スペクトロスコピー—NIRSの臨床応用	分子精神医学	3:4	295-308	2003
福田正人, 伊藤誠, 須藤友博, 亀山正樹, 山岸裕, 上原徹, 井田逸朗, 三國雅彦	新しい脳画像診断法の精神疾患への臨床応用—近赤外線スペクトロスコピー—NIRS	精神科	3:5	478-187	2003

【池田研二】					
池田研二	死後脳からみたらうつ病		22	166-169	2004
Iritani S, Niizato K, Nawa H, Ikeda K, Emson PC	Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains	Clinical Neuroscience Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry	27	801-807	2003
【川戸 佳】					
Kawato S	Endocrine disrupters as disrupters of brain function: a neurosteroid view-point.	Environ Sci			in press
Hojo Y, Hattori TA, Enami T, Furukawa A, Suzuki K, Ishii HT, Mukai H, Morrison JH, Janssen WG, Kominami S, Harada N, Kimoto T, Kawato S	Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P45017a and P450 aromatase localized in neurons.	Proc Natl Acad Sci USA	101	865-870	2004
Ogoue-Ikeda M, Kawato S, Ueno S	The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus depends on stimulus intensity.	Brain Res	993	222-226	2003
Ogoue-Ikeda M, Kawato S, Ueno S	The Effect of transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus.	IEEE Trans Magn	39	3390-3392	2003
【神庭重信】					
Sugiyama, N	Temporal changes in the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the ventromedial nucleus of the hypothalamus of the developing rat brain.	Molecular Brain Research	15	69-77	2003
Yamada K	Clinical efficacy of tandospirone augmentation in patients with major depressive disorder: A randomized controlled trial.	Psychiatry & Clinical Neurosciences		183-7	2003
Yamada K	Effectiveness of Gorei-san (TJ-17) for treatment of SSRJ-induced nausea and dyspepsia: Preliminary observations.	Clinical Neuropharmacology	26	112-114	2003

【白尾智明】					
Author	Title	Neurosci. Res.	in press	Page	Year
Kobayashi R, Sekino Y, Shirao T, Tanaka S, Ogura T, Inada K, and Saji M.	Antisense knockdown of drebrin A, a dendritic spine protein, causes stronger preference, impaired pre-pulse inhibition, and an increased sensitivity to psychostimulant		in press	—	—
Butkevich, E., Huelsmann, S., Wenzel, D., Shirao, T., Duden, R., Majoul, I	Drebrin is a novel Connexin-43 binding partner that links gap junctions to the submembrane cytoskeleton	Curr. Biol	in press	—	—
関野祐子、高橋秀人、白尾智明	スパイアンクタン細胞骨格は興奮生シナプス成熟を制御する	蛋白質・核酸・酵素	49	270-275	2004
白尾智明、関野祐子、高橋秀人	蛋白レベールから見えた神経シナプスの発達と異常	日本精神神経薬理学雑誌	in press	—	—
Ikeda K, Ikeda K, Iritani S, Ueno H, Niizato K	Distribution of neuropeptide Y interneurons in the dorsal prefrontal cortex of schizophrenia	Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry	28	379-383	2004
Ferhat, L., Esclapez, M., Represa, A., Fattoun, A., Shirao, T., and Ben-Ari, Y.	Upregulation of acidic calponin during dendritic spine plasticity following pilocarpine-induced seizures	Hippocampus	13	845-858	2003
Takahashi, H., Sekino, Y., Tanaka S., Mizui, T., Kishi, S. and Shirao, T.	Drebrin-dependent Actin Clustering in Dendritic Filopodia Governs Synaptic Targeting of Postsynaptic Density-95 and Dendritic Spine Morphogenesis	J. Neurosci.	23	6586-6595	2003
【加藤忠史】					
加藤忠史	Wolfram 病と気分障害	分子精神医学	3	89-93	2003
加藤忠史、垣内千尋	躁うつ病関連遺伝子	医学のあゆみ			

Kato T	MRS Investigations and the pathophysiology of affective disorders.	Soares JC(ed) Brain Imaging in Affective Disorders, Marcel Dekker Inc., New York	159-180	2003
【山田光彦】				
Kudo, K., Yamada, M., Takahashi, K., Nishioka, G., Tanaka, S., Hashiguchi, T., Fukuzako, H., Takigawa, M., Higuchi, T., Momose, K., Kamijima, K. and Yamada, M.	Differential expression of k-f-1 after repetitive transcranial magnetic stimulation in rat frontal cortex and hippocampus.	投稿中		
Yamada, M., Iwabuchi, T., Takahashi, K., Kurahashi, K., Ohata, H., Momose, K., Kamijima, K., Higuchi, T. and Yamada, M.	Identification and characterization of frizzled-3 protein: decrease in rat frontal cortex after antidepressant or electroconvulsive treatment.	投稿中		
Takahashi, K., Yamada, M., Ohata, H., Higuchi, T., Yamada, M. and Momose, K.	Differential expression of NDRG2-S and NDRG2-L after anti-depressant and electroconvulsive treatment in rat frontal cortex.	投稿中		
山田光彦, 上島国利, 樋口輝彦, 百瀬和亨	神経回路網の再編成に注目した新規抗うつ薬ターゲット分子の機能評価	精神薬療研究年報	in press	2004
Yamada, M., Yamada, M., Higuchi, T.	Antidepressant-elicited changes in gene expression -Remodeling of neuronal circuits as a new hypothesis for drug efficacy.	Prog Neuropsychopharmacology and Biol Psychiatry	in press	2004
Yamada, M., Takahashi, K., Tsunoda, M., Iwabuchi, T., Kobayashi, S., Tsukahara, N., Nakagawa, T., Awatsu, M., Yamazaki, S., Hirano, M., Ohata, H., Nishioka, G., Kudo, K., Tanaka, S., Kamijima, K., Higuchi, T., Yamada, M. and Momose, K.	Antidepressant research in the era of functional genomics. Farewell to the monoamine hypothesis	Biogenic Amines	in press	2004

Nishioka, G., Yamada, M., Kudo, K., Takahashi, K., Kiuchi, Y., Higuchi, T. Momose, K., Kamijima, K. and Yamada, M.	Induction of kf-1 after repeated electroconvulsive treatment and chronic antidepressant treatment in rat frontal cortex and hippocampus.	J Neural Transm	110	277-285	2003
山田光彦, 上島国利, 樋口輝彦, 百瀬和享	神経可塑的变化に注目した新規抗うつ薬ターゲット分子の探索と機能評価	精神薬療研究年報	34	45-51	2003

20030724

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。