

病や生活習慣病を引き起こす。自殺  
予防対策，静岡 2009年9月

8. 土生川光成，内村直尚：【シンポジウム】うつ病におけるSSRI投与前後の睡眠ポリグラフ所見と治療効果予測。日本睡眠学会第34回定期学術集会，大阪 2009年10月
9. 土生川光成，内村直尚：【シンポジウム】PTSDにおける睡眠障害。日本睡眠学会第34回定期学術集会，大阪 2009年10月
10. 内村直尚：【ランチョンセミナー】うつ病の不眠に対する薬物療法。日本睡眠学会第33回定期学術集会，福島 2008年6月
11. 土生川光成，内村直尚：【シンポジウム】PTSDにおける睡眠研究とその臨床応用。第38回日本臨床神経生理学学会，神戸 2008年11月
12. 山本克康，内村直尚：【シンポジウム】REM睡眠行動障害の今日の話題-SSRIの有効性の検討。日本睡眠学会第33回定期学術集会，福島 2008年6月
13. 内村直尚：【シンポジウム】睡眠時無呼吸症群と精神疾患。第103回日本精神神経学会総会，高知 2007年5月
14. 土生川光成，内村直尚：【シンポジウム】PTSDの睡眠障害に対する薬物療法。第6回日本トラウマティック・ストレス学会，東京 2007年3月

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

#### <参考文献>

- 1) Tsai LL, Li SP. Sleep patterns in college students: gender and grade differences. *J Psychosom Res* 56: 23-237, 2004
- 2) 一宮 厚，馬場園明，福盛英明，峰松修。大学新入生の精神状態の変化-最近14年間の質問票による調査の結果から-。精神医学 45: 959-966, 2003
- 3) Washio M, Kobashi G, Okamoto K et al: Sleeping habit and other life styles in the prime of life and risk factor for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL): a case control study in Japan. *J Epidemiol* 14: 168-173, 2004
- 4) Lorton D, Lubahn CL, Estus C et al. Bidirectional communication between the brain and the immune system: implications for physiological sleep and disorders with disrupted sleep. *Neuroimmunomodulation* 13: 357-374, 2006
- 5) Palma BD, Tiba PA, Machado RB, Tufik S, Suchecki D: Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a modulatory factor. *Revista brasileira de psiquiatria* 29: 533-538, 2007
- 6) Hughes RG, Rogers AE: Are you tired? Sleep deprivation compromises nurse's health and jeopardizes patients. *Am J Nurs* 104: 36-38, 2004

## 中枢性過眠症患者の QOL 調査— ICF を用いた評価の試行

分担研究者 本多 真<sup>1,2</sup>

研究協力者 田中進<sup>1</sup>、宮川 卓<sup>3</sup>

財団法人東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所

財団法人神経研究所附属代々木睡眠クリニック

東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類遺伝学教室

### 研究要旨

本研究は国際生活機能分類(ICF)の睡眠障害版を中枢性過眠症患者に適用する試みを行い、各評価項目に対応する日常生活行動の選定と、判定の留意点を検討した。日本における中枢性過眠症患者の評価に有効なものとして、ICF 睡眠障害版のうち心身機能 4 領域、活動と参加 4 領域、環境因子 1 領域を選択した。これらの生活機能障害指標は重症度とは別に状況依存的に変動した。過眠症診療において QOL 評価が新たな視点をもたらすものと考えられた。

### A. 研究目的

診断分類と重症度評価だけでは睡眠障害患者の QOL をとらえることはできない。中枢性過眠症では日中の過眠症状のみに注意が向きがちだが、全般的な生活機能障害の評価についてポイントをしぼって行うことができれば、日常診療にも有用と考えられる。本研究では、国際生活機能分類(ICF)の睡眠障害版を中枢性過眠症患者に適用する試行を行い、留意すべき点を明らかにするとともに、過眠症症例における QOL の実態の調査を目的とした。

### B. 研究対象と方法

代々木睡眠クリニック通院治療中の情動脱力発作を伴うナルコレプシー典型例 28 名(男性 15 名女性 13 名、年齢はそれぞれ  $44.2 \pm 15.7$ ,  $37.8 \pm 16.0$  歳)を対象に、ICF による QOL 評価を行った。国内の中枢性過眠症の QOL については、ICF 睡眠障害

版の中の心身機能 4 項目(意識(b110)、意欲(b130)、睡眠(b134)、注意(b140))、活動と参加の領域の 4 項目(注意集中(d160)、日課の遂行(d230)、ストレス対処(d240)、運転(d475))、環境因子の 1 項目(家族(e310))を選択した項目で生活機能障害が評価できると考えられた。

自己記入式のアンケートを作成し、睡眠表の記載・眠気尺度 JESS での評価と合わせて施行、平行して各評価項目に対応する日常生活で注目すべき行動内容について面接場面から選定と確認を行って生活機能の評価と判定を行った。

なお本研究は包括的研究の部分であり、研究内容の説明と文書による同意を得ている。

### C. 結果

本研究では心身機能領域の項目として以下の内容を取り上げることとした。意識

機能としては、一見覚醒し行動しているが記憶を伴わない自動症の頻度を、意欲機能としては自記式アンケート内に含めたSF36 サブスケール(活力)を、睡眠機能は入眠機能・睡眠維持機能・睡眠の質・睡眠周期関連機能の下位項目にわけ、睡眠周期関連機能障害としてはノンレム・レム構築の異常である入眠時幻覚と睡眠麻痺の頻度を、そして注意機能としては、注意持続機能に注目し通常注意持続ができる状況(歩行・起立・食事・会話の各状況)での居眠りの頻度により障害の評価を行った。

活動と参加の領域は、能力(その領域の達成しうる最高の生活機能レベルを想定)で活動制限・参加制約はないが、眠気・居眠りおよび情動脱力発作の存在によって、実行状況(実際の環境下)では活動制限・参加制約が生じると場合が多かった。本研究では各項目について以下の内容を取り上げることとした。注意の集中については、JESS 尺度に含まれる「読む」「書く」という行動中の居眠り頻度から推測し、日課の遂行については、日中の家事だけでなく、多くの事例で報告される帰宅後の夕食-入浴-就寝準備という一連の行動中に床や風呂で眠り込んでしまうことや情動脱力発作のためTVなどの継続視聴が制限されることを評価対象に含めた。ストレス対処については、過眠症特異な「諦めやすい」性格傾向(ナルコレプトイド)に着目し、ダイエットや運動などの課題に取り組む前から回避的になる状況の評価した。運転については、運転中の居眠り頻度により評価した。

環境因子の領域について、家族(e310)による阻害因子・促進因子(機能障害を減らす方向に働く肯定的なもの)の評価を試みた。家族は身体的心理的支援を受ける面と養育・介護など支援を提供する面があり、眠気に伴う生活機能障害に限定し事例ごとに個別に検討しても、極端な例を除き総合評価は難しかった。

ICF 各項目の評価点は、小数点以下第一

位の数字が、0:問題なし(機能障害 0-4%) 1:軽度の問題(5-24%) 2:中等度の問題(25-49%) 3:重度の問題(50-95%) 4:完全な問題(96-100%)と5段階で評価される。各機能につき5段階評価での人数分布を以下に(なし、軽度、中等度、重度、完全)の順で示す。

意識機能(12, 10, 3, 3, 0)

意欲機能(2, 10, 13, 3, 0)

入眠機能(b1341) (13, 9, 2, 4, 0)

睡眠維持機能(b1342) (7, 5, 4, 1, 16)

睡眠の質(b1342) (7, 14, 3, 2, 2)

睡眠周期関連機能(b1344) (0, 14, 3, 2, 2)

注意持続機能(b1400) (9, 11, 7, 1, 0)

活動と参加の領域

注意の集中面の行動制限(2, 14, 12, 0, 0)

日課の遂行(12, 6, 8, 2, 0)

ストレス対処(5, 13, 9, 1, 0)

車の運転(19, 4, 2, 3, 0)

環境因子-家族について、明らかに機能促進因子である症例が5人、父の介護をしつつ就労する女性一人は中等度の阻害因子と評価した。

#### D. 考察

今回治療中のナルコレプシー症例を対象としたが、労働中の眠気への対処は可能であっても、日常生活全般をみると、意識機能や注意持続機能でまだ2-3割が中等度以上の障害があること、通常ありえない注意集中状況で眠り込み、1/3で日課遂行に中等度以上の障害が見られることが示された。さらに過半数で意欲の障害があること、1/3でストレス対処法に制限があり課題を回避するか諦めやすい傾向があった。運転は時間距離や使用目的が様々であり、症状のため十分服薬するか運転しない人が多いにも関わらず、2割近くが中等度以上の機能障害を示した。睡眠機能障害は評価時点の違いによる変動が見られ、多忙に伴う睡眠時間短縮や猛暑などの気候変動の影響が強く影響することが示唆された。

同様の変動は活動と参加の領域の日課の遂行などにも見られた。過眠症治療例のQOLが低いままにとどまること、活力や日課遂行など生活全般の評価が大切であると考えられた。

#### E. 結語

本年度は ICF 睡眠障害版を用いた中枢性過眠症の評価試行を行い、評価内容の選定と試験的な解析を行った。新たな日常生活 QOL 評価尺度として、臨床場面でも有用と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

1. Miyagawa T, Miyadera H, Tanaka S, Kawashima M, Shimada M, Honda Y, Tokunaga K, Honda M: Abnormally low serum acylcarnitine levels in narcolepsy patients. *Sleep* (in press)
2. Scammell TE, Matheson JK, Honda M, Thannickal TC, Siegel JM: Coexistence of narcolepsy and Alzheimer's disease. *Neurobiol of Aging* (in press)
3. Tanaka S, Kodama T, Nonaka T, Toyoda H, Arai M, Fukazawa M, Honda Y, Honda M, Mignot E: Transcriptional regulation of the hypocretin/orexin gene by NR6A1. *BBRC* 403:178-183, 2010.
4. Shimada M, Miyagawa T, Kawashima M, Tanaka S, Honda Y, Honda M, Tokunaga K: An approach based on a genome-wide association study reveals candidate loci for narcolepsy. *Hum Genet* 128:433-441, 2010.
5. Toyoda H, Tanaka S, Miyagawa T, Honda Y, Tokunaga K, Honda M: Anti-tribbles

homolog 2 autoantibodies in Japanese patients with narcolepsy. *Sleep* 33:875-878, 2010.

6. Tanaka S, Honda M: IgG abnormality in narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *PLoS ONE* 5:e955, 2010.
7. Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, Shimada M, Tanaka S, Honda Y, Tokunaga K: Polymorphism located in TCRA locus confers susceptibility to essential hypersomnia with HLA-DRB1\*1501-DQB1\*0602 haplotype. *J Hum Genet* 55: 63-65, 2010.
8. 本多真: 睡眠・睡眠障害のバイオマーカー—今後の展望. *臨床精神医学* 39:729-735, 2010.

##### G-2. 学会発表

1. Honda M, Tanaka S, Toyoda H, Miyagawa T, Honda Y, Tokunaga K. Immunological alteration in narcolepsy. 4th Asian narcolepsy forum, Taipei, Taiwan, 2011年3月
2. Honda M, Miyagawa T, Miyadera H, Tanaka S, Kawashima M, Shimada M, Honda Y, Tokunaga K. Abnormally low serum acylcarnitine in narcolepsy patients. *Sleep2010*, San Antonio, USA, 2010年6月
3. Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, Shimada M, Tanaka S, Honda Y, Tokunaga K: Genetic variants in CPT1B/CHKB and TCRA are associated with CNS hypersomnias (essential hypersomnia) other than narcolepsy with cataplexy. *Sleep2010*, San Antonio, USA, 2010年6月
4. Tanaka S, Kodama T, Nonaka T, Arai M, Honda M, Mignot E: NR6A1 regulates hypocretin/orexin transcription. *BMB2010*, Kobe, 2010年12月
5. 本多真 田中進、豊田裕美 宮川卓 本多裕 徳永勝士 ナルコレプシーの

自己抗原Trib2. 第 6 回関東睡眠懇話会, 東京, 2011 年 2 月

6. 田中進, 本多裕, 本多真 (2010) 過眠症における IgG 異常. 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 名古屋, 2010 年 7 月

7. 本多真, 本多裕 (2010) 過眠症における夜間睡眠・合併症の臨床特徴: 自記式質問紙による解析. 第 35 回日本睡眠学会, 名古屋, 2010 年 7 月

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 睡眠障害患者の QOL を改善するための科学的根拠に基づいた 診断治療技術の開発

分担研究者 肥田昌子

研究協力者 渡邊真紀子, 北村真吾, 榎本みのり, 野崎健太郎, 片寄泰子

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

研究要旨 睡眠覚醒, 体温, ホルモン分泌などには約 24 時間を周期とした概日リズムが存在する. 脳視床下部視交叉上核 SCN に存在する中枢時計は, 末梢細胞に備わっている時計振動を組織ベルで統合し, 自律神経系や神経内分泌などの生理機能リズムを形成する. 各細胞内の生物時計機能の制御には時計遺伝子群の転写翻訳フィードバックループが重要な役割を担っていることが知られている. 本研究では, リズム攪乱因子を最小限に統制した持続覚醒安静条件下において, 被験者から末梢血および体毛を採取し, 各細胞内での時計遺伝子発現量を測定した. その結果, 白血球ならびに毛包細胞において *PER1*, *PER3* は有意な転写発現リズムを示すこと, 従来の概日リズム位相マーカーであるメラトニン分泌リズムと有意な相関性を示すことを明らかにした. 特に *PER3* は安定した概日リズム指標であり, 不眠などの睡眠障害の診断・治療プログラムや QOL 低下を惹起する病態生理研究を行う際のバイオマーカーとして期待される.

### A. 研究目的

本研究では原発性及び精神疾患に伴う睡眠障害(不眠, 過眠, 睡眠覚醒リズム障害)が QOL 低下を惹起する病態生理を解明し, その予防と改善のための科学的根拠に基づいた診断・治療プログラムを構築するため, QOL 障害度を定量化するバイオマーカーを開発する.

睡眠覚醒, 体温, ホルモン分泌などには約 24 時間を周期とした概日リズムがみられる. 概日リズムは中枢時計である脳視床下部・視交叉上核(SCN)によって形成され, 明暗サイクル(光刺激)や摂食などの環境要因によって同調される. 生物時計システムは, 環境情報の変化を時計本体に伝える入力部, システムの中枢をなし自律的なリズムを形成する時計機構, そして, 概

日シグナルにより諸生理機能リズムを駆動する出力部から構成されている. 生物時計システムは SCN だけでなく多くの末梢組織にも存在し, 時計遺伝子群の転写翻訳フィードバック制御システムが重要な役割を担っている. 末梢細胞に認められる概日リズム(末梢時計)は, 中枢時計からの神経性および液性の概日シグナルにより統合されていると考えられている. 我々は, 血液から分離した末梢血単核球細胞において時計遺伝子 *PER1*, *PER2*, *PER3* の転写発現量が顕著な日周リズムを示していること, 他の研究グループはヒト口腔粘膜細胞では *PER1*, *CRY1*, *BMAL1* が転写発現リズムを形成していることが報告されている. 従来, メラトニン分泌リズムや深部体温リズムが概日リズム指標として用いられて

きたが、ホルモン分泌量はさまざまな交絡要因(マスキング)の影響を大きく受ける。そこで、本研究では、睡眠、摂食、温度、照度などの概日リズム調節に影響を及ぼす攪乱因子を最小限に統制した36時間の持続覚醒絶対安静条件下(コンスタントルーチン法)で、概日リズム指標の測定を行った。従来の生理機能リズムに加え、末梢血、毛包細胞における時計遺伝子発現量を測定し、末梢細胞中の時計遺伝子発現リズムが個人の概日リズム特性を評価する指標としての有用であるかどうか検討した。

## B. 研究対象と方法

対象者:20歳から24歳までの健常男性被験者14名。睡眠障害、精神疾患もしくは重篤な身体疾患に罹患していない者、交替制勤務に従事していない者、過去半年間に海外旅行などで6時間以上の睡眠時間の変更のなかった者。

研究方法:在宅において7日間の生活統制(睡眠状態を睡眠表とアクチグラフにより確認)を経た後、被験者を隔離実験室に導入した。睡眠、摂食、温度、照度などの概日リズム調節に影響を及ぼす攪乱因子を最小限に統制したコンスタントルーチン法により、睡眠(36時間連続覚醒)、摂食(200kcalを2時間間隔)、温度(23±1℃)、照度(15ルクス)、姿勢(仰臥位)条件下において、下記の概日リズム指標の測定を行った。

睡眠覚醒リズム:夜間睡眠脳波記録(PSG)により睡眠構築を測定する。非利き腕に取り付けたアクチグラフにより3軸重力加速度頻度から活動量の概日変動を連続して観察した。

深部体温リズム:携帯型体温ロガーとサーミスタプローブを用いて直腸温(深部体温)と両足背部温(皮膚温)を連続測定した。

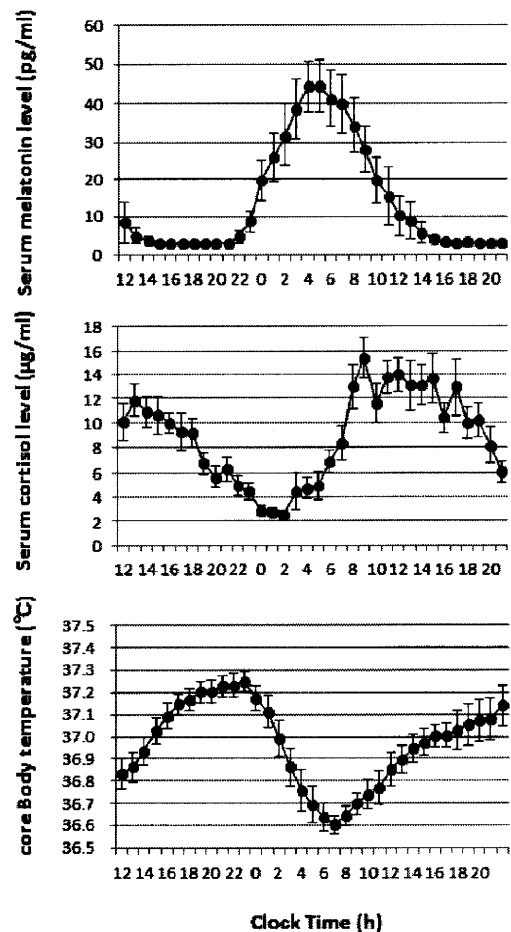
神経内分泌リズム:静脈内持続留置カテーテルによる無痛採血を1時間間隔で行い、血中のメラトニン、コルチゾール

分泌リズムを測定した。

時計遺伝子発現リズム:静脈内持続留置カテーテルによる無痛採血を1時間間隔で行い、血中の時計遺伝子発現リズムを測定した。毛髪もしくは髭を2時間間隔で採取し、毛包細胞における時計遺伝子発現リズムを測定した。

### [倫理面への配慮]

被験者から採取した血液・体毛・RNAなどの生体試料は個人情報管理者による連結可能匿名化された上で、試料の分析、解析に関連するすべての作業が行われた。試料および解析データは国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神生理研究部において施錠された場所にて厳重に保管されている。本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会での審議を受け承認を得た上で実施した。



C. 結果

i. 生理機能リズム

被験者の血漿中のメラトニンおよびコルチゾール分泌量ならびに直腸温を測定し、顕著な概日リズム性が観測された。メラトニン分泌量の頂点位相の平均は、04:58±00:36、コルチゾール分泌量については、10:43±00:45であった。また、深部体温リズム底点の平均は、06:02±00:34であった。

ii. 末梢血中の時計遺伝子発現リズム

1時間間隔で採取した末梢血中の時計遺伝子 *PER1*, *PER2*, *PER3*, *BMAL1* および内部標準用遺伝子 *GAPDH* の転写発現量を測定した。*PER1* は14人中10人が、*PER2* は

2人が、*PER3*については14人全員が、*BMAL1* は6人が有意な概日リズム性を示した。末梢血中の *PER1*, *PER2*, *PER3*, *BMAL1* 転写発現リズムの頂点位相はそれぞれ

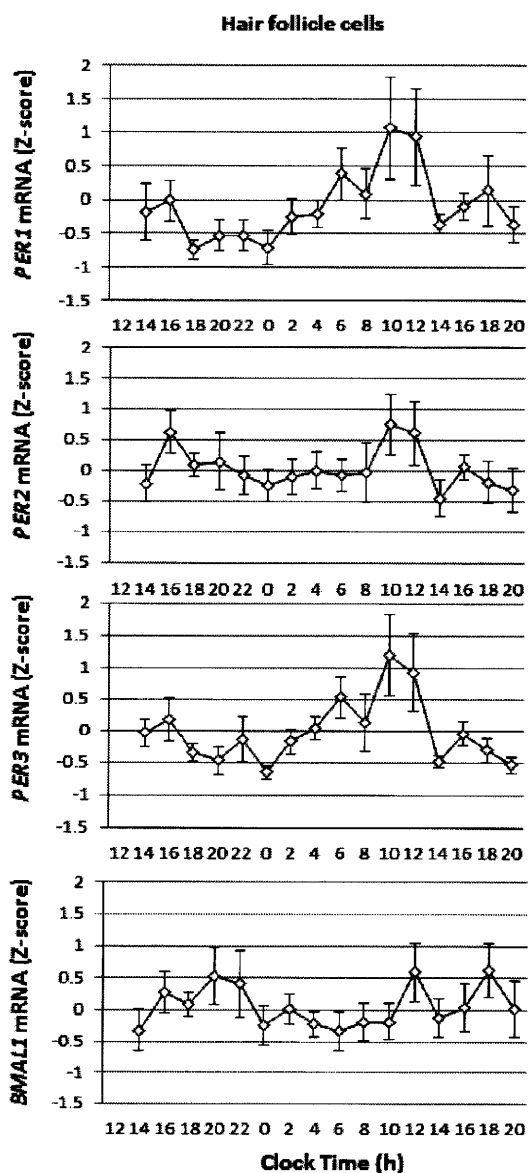
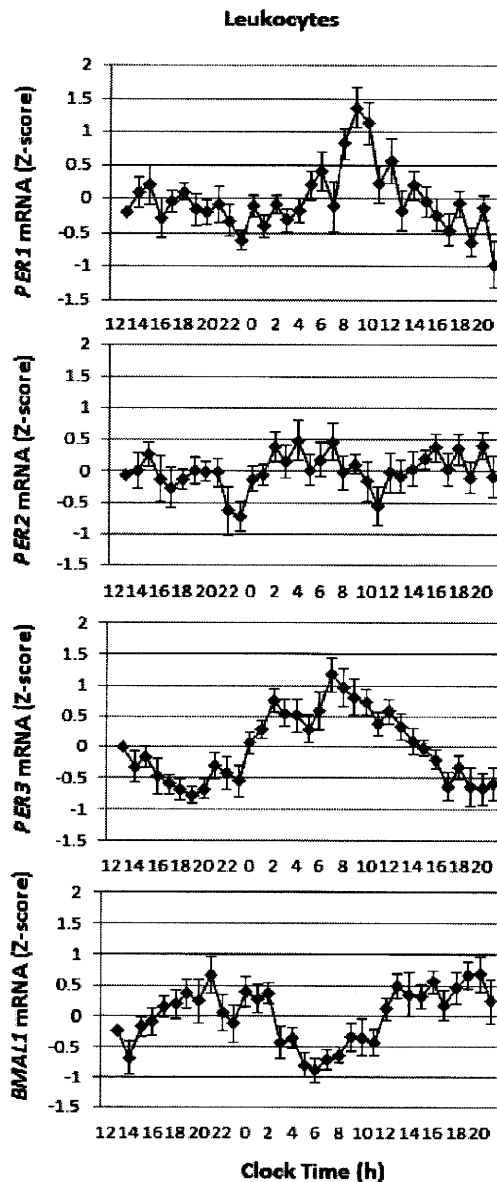
09:05±00:39, 09:58±02:30,

06:47±00:48, 20:19±01:16であった。

末梢血中時計遺伝子発現リズムとメラトニン分泌リズムの頂点位相を比較したところ、*PER1* (R=0.70) と *PER3* (R=0.74) 発現リズムがメラトニン分泌リズムと非常に高い相関性が認められた。

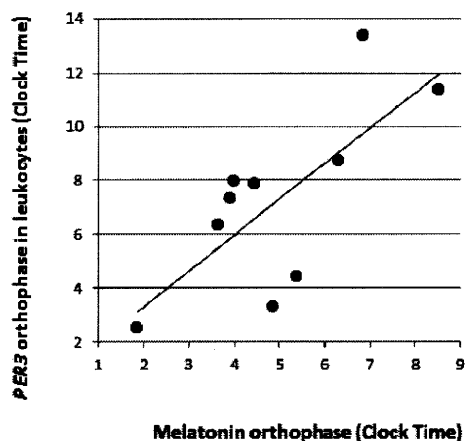
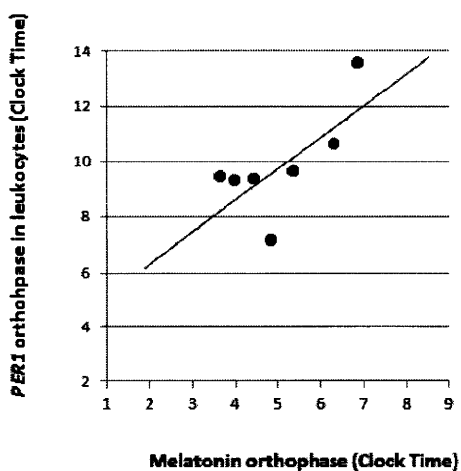
iii. 毛包細胞中の時計遺伝子発現リズム

2時間間隔で採取した体毛由来の毛包細胞中の時計遺伝子 *PER1*, *PER2*, *PER3*, *BMAL1* および内部標準用遺伝子 *GAPDH* の転





写発現量を測定した。PER1は9人中5人が、PER2は2人が、PER3については6人が、BMAL1は4人が有意な概日リズム性を示した。毛包細胞中のPER1、PER2、PER3、BMAL1の転写発現リズムの頂点位相はそれぞれ09:03±00:53, 09:30±00:38, 09:03±00:52, 21:30±00:25であった。毛包細胞中の時計遺伝子発現リズムはメラトニン分泌リズム位相と有意な相関は認められなかった。



#### D. 考察

本研究では、概日リズムに影響を及ぼす攪乱因子を最小限に統制した持続覚醒絶対安静条件下(コンスタントルーチン法)で、生理リズムおよび分子リズム指標の測定を行った。メラトニン、コルチゾール、深部体温で顕著な概日リズムが検出され、そのリズム位相も従来の報告と一致して

いた。ゆえに、本研究の実験条件は、攪乱因子の影響や1時間または2時間間隔のサンプリングの影響を最小限に抑えられていると考える。

我々は、末梢白血球細胞において、PER1、PER3の有意な転写日周リズムを検出した。特にPER3は全ての被験者で有意な転写日周リズムを示し、末梢における安定した個人のリズム指標であることが明らかになった。PER1、PER3の頂点位相と従来の生理リズム位相マーカーであるメラトニンの頂点位相は高い相関性を示していた。このことから、末梢血中のPER1、PER3遺伝子発現リズムの位相は個人の概日リズムリズムを正確に反映しており、個人の生物時計特性を評価する有用なマーカーであると考えられる。さらに、我々は、毛包細胞でもPER1、PER3の有意な転写日周リズムを検出した。個人の概日リズム特性を評価するためにより非侵襲的に入手できる体毛は非常に望ましいサンプルである。本研究では、毛包細胞のPER1、PER3発現リズムはメラトニン分泌リズムと相関性が認められなかったが、末梢血に比べ解析可能なサンプル数が少なかったため、今後、例数を増やして、体毛が利用可能なサンプルであるかどうか検討を進める。

BMAL1遺伝子については、白血球において14人中6人、毛包細胞において9人中4人が有意な日周リズムを示し、その頂点位相はPER遺伝子群と逆位相であった。マウス末梢組織でも、Per遺伝子群は明期から暗期へ移行する時間に、Bmal1遺伝子は暗期から明期へ移行する時間にピークがあり、Per遺伝子とBmal1遺伝子発現リズムは逆位相を示すことが分かっている。よって、末梢血と体毛の時計遺伝子発現リズムは、時計遺伝子群の転写翻訳フィードバックループの特徴を正確に反映していると考えられる。

ヒト末梢細胞で顕著な概日リズム性が認められたPER3遺伝子にはアミノ酸置換を伴う複数の多型が存在し、PER3多型の

違いが睡眠恒常性維持機能による睡眠欲求や、睡眠潜時、徐波睡眠活動などの睡眠特性に違いが認められることが知られている。さらに、最近になって、マウス *Per3* が末梢組織における時計遺伝子発現リズムの周期や位相の決定に関係すること、生物時計の光入力系に参与している可能性が報告された。これらの知見は、時計遺伝子 *PER3* が睡眠の 2 大制御システムである睡眠恒常性ならびに生物時計機構の両方に関わっている可能性を示唆している。

個人の生物時計特性に合致しない睡眠習慣を長期間続けることで、自律神経系や神経内分泌などの生理機能リズムと睡眠・覚醒サイクルが調和しないことにより(内的脱同調)、不眠などの睡眠障害のリスクが高まることが知られている。さらには、気分障害、自律神経症状、免疫機能障害のリスクも高まり、QOL は著しく低下する。本研究では、被験者から採取可能な末梢組織、末梢血および体毛において、時計遺伝子 *PER1*, *PER3* が有意な転写発現リズムを示すこと、従来の概日リズム位相マーカーであるメラトニン分泌リズムと有意な相関性を示すことを明らかにした。特に、*PER3* 遺伝子は顕著な転写日周リズムを示すことから、個人の概日リズム特性を評価する有用なマーカーであると考えられる。

#### E. 結語

ヒト白血球や毛包細胞において時計遺伝子 *PER3* は明瞭な転写日周リズムを有し、メラトニン分泌リズムとも有意な相関性を示し、安定した概日リズム指標であることが明らかとなった。不眠などの睡眠障害の診断・治療プログラムや QOL 低下を惹起する病態生理研究を行う際のバイオマーカーとして期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

1. Aritake-Okada S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Watanabe M, Hida A, Matsuura M, Uchiyama M, Mishima K: Diurnal fluctuations in subjective sleep time in humans. *Neurosci Res* 2010; 68: 225-231.
2. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y, Takahashi K, Mishima K: Sleep-related Problems and Use of Hypnotics in Inpatients of Acute Hospital Wards. *General Hospital Psychiatry* 2010; 32: 276-283.
3. Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K: Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1797-1812
4. Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kim Y, Mishima K: Sleep deprivation influences diurnal variation of human time perception with prefrontal activity change: a functional near-infrared spectroscopy study. *PLoS One* 2010; 5: e8395.
5. Shi S, Hida A, McGuinness OP, Wasserman DH, Yamazaki S, Johnson CH. Circadian clock gene *Bmal1* is not essential; functional replacement with its paralog, *Bmal2*. *Curr Biol* 2010;20 (4):316-321.

##### G-2. 学会発表

1. 肥田昌子, 渡邊真紀子, 北村真吾, 加藤美恵, 有竹清夏, 榎本みのり, 守口

- 善也, 角谷寛, 内山真, 海老澤尚, 井上雄一, 三島和夫. 概日リズム障害と時計遺伝子多型の相関研究. 第5回関東睡眠懇話会. 東京, 2010年2月
2. Enomoto M, Kitamura S, Aritake-Okada S, Watanabe M, Hida A, Moriguchi Y, Kusanagi H, Kaneita Y, Tsuitsui T, Mishima K. Five-year trends of sedative-hypnotics use in Japan. Sleep2010, 24th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. SanAntonio TX, 2010年6月
  3. Hida A, Watanabe M, Kitamura S, Kato M, Aritake S, Enomoto M, Moriguchi Y, Mishima K. Association of circadian gene polymorphisms with sleep characteristics in Japanese population. Sleep2010, 24th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. SanAntonio TX, 2010年6月
  4. Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K. Evening preference relates to the incidence of depressive state independently of sleep-wake conditions. Sleep2010, 24th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. SanAntonio TX, 2010年6月.
  5. 岡田(有竹)清夏, 筒井孝子, 大塚賀政昭, 榎本みのり, 北村真吾, 渡邊真紀子, 守口善也, 肥田昌子, 三島和夫. 【口演・ポスター発表】在宅および施設高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態と対処課題の抽出. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月
  6. 榎本みのり, 北村真吾, 有竹清夏, 肥田昌子, 守口善也, 草薙宏明, 兼板佳孝, 筒井孝子, 三島和夫. 【ポスター発表】日本における5年間の睡眠薬の処方実態. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月
  7. 渡邊真紀子, 肥田昌子, 加藤美恵, 北村真吾, 有竹清夏, 榎本みのり, 守口善也, 三島和夫. 【ポスター発表】末梢循環血細胞, 毛根細胞における末梢時計リズム特性解析. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010年7月
  8. 肥田昌子, 渡邊真紀子, 加藤美恵, 北村真吾, 榎本みのり, 有竹清夏, 守口善也, 亀井雄一, 角谷寛, 内山真, 井上雄一, 海老澤尚, 高橋清久, 三島和夫. 【ポスター発表】概日リズム睡眠障害と時計遺伝子多型の関連解析. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010年7月
  9. 肥田昌子, 三島和夫. 【シンポジウム】生体時計から時間医学への展開 ヒト生物時計機能の生理および分子レベルでの評価. Neuro 2010. 神戸, 2010年9月
  10. 田村美由紀, 樋口重和, 肥田昌子, 有竹清夏, 榎本みのり, 北村真吾, 渡邊真紀子, 守口善也, 三島和夫. 【ポスター発表】睡眠負債による表情認知機能の変化. Neuro 2010. 神戸, 2010年9月
  11. Enomoto M, Kitamura S, Aritake-Okada S, Watanabe M, Hida A, Moriguchi Y, Kusanagi H, Kaneita Y, Tsutsui T, Mishima K. Trends in prescription of hypnotics in Japan, 2005-2009. 20th Congress of the European Sleep Research Society. Lisbon, Portugal, 2010年9月
  12. Hida A, Watanabe M, Kato M, Kitamura S, Enomoto M, Moriguchi Y, Kamei Y, Kadotani H, Uchiyama M, Inoue Y, Takahashi K, Mishima K. Association study of circadian gene polymorphisms with circadian sleep disorders in Japanese

- population. 20th Congress of the European Sleep Research Society. Lisbon, Portugal, 2010年9月
13. 北村真吾, 肥田昌子, 榎本みのり, 渡邊真紀子, 野崎健太郎, 村上裕樹, 守口善也, 岡田(有竹)清夏, 樋口重和, 三島和夫. 【一般口演】日周指向性による睡眠恒常性維持機構への修飾. 日本生理人類学会第63回大会. 千葉, 2010年10月
  14. 肥田昌子, 三島和夫. 【シンポジウム】概日リズム睡眠障害の診断法の確立に向けて. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月
  15. 榎本みのり, 岡田(有竹)清夏, 樋口重和, 肥田昌子, 北村真吾, 三島和夫. 【ポスター発表】メラトニン分泌開始時刻(DLMO)と入眠潜時の関係. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月
  16. 樋口重和, 肥田昌子, 金城陽平, 福田知美, 三島和夫. 【ポスター発表】ヒトのメラノプシン遺伝子の一塩基多型と瞳孔の光調節反応の関係. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月
  17. 肥田昌子, 渡邊真紀子, 加藤美恵, 北村真吾, 榎本みのり, 亀井雄一, 角谷寛, 内山真, 井上雄一, 三島和夫. 【ポスター発表】概日リズム睡眠障害および睡眠特性と時計遺伝子多型の関連解析. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月
  18. 北村真吾, 肥田昌子, 渡邊真紀子, 榎本みのり, 野崎健太郎, 村上裕樹, 守口善也, 岡田(有竹)清夏, 樋口重和, 三島和夫. 【ポスター発表】生体リズムの個人特性と睡眠恒常性維持反応との関連. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月
  19. 渡邊真紀子, 肥田昌子, 加藤美恵, 北村真吾, 榎本みのり, 野崎健太郎, 村上裕樹, 守口善也, 三島和夫. 末梢白血球, 毛包細胞における末梢時計リズム特性解析. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月
  20. 村上裕樹, 守口善也, 肥田昌子, 三島和夫. 【ポスター発表】メタ認知方略を用いた感情制御における神経基盤. 脳と心のメカニズム 第11回冬のワークショップ. 北海道, 2010年11月
  21. 榎本みのり, 有竹清夏, 樋口重和, 肥田昌子, 北村真吾, 三島和夫. メラトニン分泌開始時刻(DLMO)と入眠潜時の関係. 第26回不眠研究会. 東京, 2010年12月.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 不眠症の QOL 評価に関する脳機能画像研究

分担研究者 守口善也<sup>1</sup>

研究協力者 寺澤悠理<sup>1</sup>、大場健太郎<sup>1</sup>、北村真吾<sup>1</sup>、村上裕樹<sup>1</sup>、金山裕介<sup>1</sup>、三島和夫<sup>1</sup>

1 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

**研究要旨** 断眠や抑うつなどにおける脳機能・形態の研究はなされつつあるが、慢性不眠症での QOL の低下に関わる脳機能画像研究は皆無に等しい状況である。本研究では、慢性不眠症での客観的な QOL の低下を測定する指標として、脳機能画像を応用していくことを目標に、1) 情動反応 2) 認知機能 3) 覚醒機能 に関わる脳機能画像課題の開発を行い、慢性不眠症群と健常群で比較することを最終目標としている。

本報告では、まず不眠症の脳機能画像研究を行う上で必要となる従来の研究報告をまとめ概説する。その知見を基礎として、22年度に行った研究として、上記1)～3)の機能的磁気共鳴画像(fMRI)課題を開発し、健常者を対象に妥当性の検討を行った結果を報告する。その結果として、1)情動反応課題では、情動場面の視覚刺激に対する脳活動のネットワークとして、左扁桃体(Amygdala)と紡錘状回(Fusiform gyrus)、左下前頭回(Inferior frontal gyrus)、2)認知機能としては、反応抑制課題(Go-NoGo課題)を用い、反応抑制に関わる脳領域として右中・下前頭領域(Middle/Inferior frontal gyrus)、右下頭頂領域(Inferior parietal area)、3)覚醒機能では、持続的注意関連領域である右中前頭回、下頭頂回などが描出され、先行研究などからみて、開発した課題の妥当性が確認された。今後、本研究での課題開発の過程で見られた問題点を修正しつつ、次年度以降には不眠症群への適応をはかっていく。

### A. 研究目的

「慢性不眠症」は、人口の5-30%が不眠症の基準に当てはまるほど非常に頻度の高い障害である(参考資料参照)。断眠や抑うつなどにおける脳機能・形態の研究はなされつつあるが、国民的な大きな問題であるこの慢性不眠症での QOL の低下に関わる脳機能画像研究は皆無である。一方、ポリソムノグラフィ研究による

と、多くの不眠症患者では、睡眠ポリグラフ計によって測定された値と、主観的な体験の不一致があることが報告されている(例: Feige et al., 2008)。そのため、他の睡眠医学の領域と比較して、ポリソムノグラフィが不眠症の主要な診断方法となっていない。その代わりに、臨床的には不眠症の診断は睡眠行動の主観的な報告に基づき、患者が作成する睡眠表に依存して

いる現状がある。客観的な指標、例えば生理学的測定や、脳機能画像などのツールを用いた評価法の確率が望まれている。

不眠症の病態生理学においては、‘hyperarousal’ theory (Perlis et al., 1997 などを参照)が、慢性不眠症の病因や持続における心理的、生理学的要因の相互作用を説明するものとして注目されてきた。このモデルでは、不眠症患者は、認知的に不眠症状自体に注目してしまう傾向があり、眠れないことを気に病んでさらに不眠症状を増幅してしまうといった悪循環や、不適応的な行動（入眠潜時の長時間化、日中の睡眠、アルコール摂取など）が不眠症の持続をもたらすと想定されている。このモデルによると、不眠症はしばしば(心理社会的、医学的な)急性のストレスラーによって引き起こされ、ストレスラーの中断とともに回復するケースが多い。つまり、不眠症の病態としての hyperarousal theory などの仮説によると、不眠症での「情動状態」などにも着目する必要があるが、従来、安静時の脳血流や脳代謝を基礎にした脳機能画像研究は行われているが(参考資料参照)、hyperarousal theory を指示するような情動反応性の変化や、それに影響を受ける覚醒・認知機能を選択的に抽出するような脳機能画像パラダイムは皆無に等しいことが分かる。

こうした知見を基礎として、本研究では、慢性不眠症での客観的な QOL の低下を測定する指標として、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた脳機能画像を応用し、脳科学的なエビデンスに基づいた客観的な評価法の確立をめざしていくことを目標に設定した。特に、不眠症で問題になるであろう要素として 1) 情動反応 2) 認知機能 3) 覚醒機能 の各要素に着目し、それに直接関わる脳機能

画像課題の開発を行い、慢性不眠症群と健常群で比較することを最終目標におく。

本報告では、22年度に行った研究として、上記1)～3)の機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 課題を開発し、健常者を対象に妥当性の検討を行った結果を、各課題ごとに分けて報告する。

#### [倫理面への配慮]

この研究はヒトを対象とする臨床研究であるため、ヘルシンキ宣言、及び「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、平成20年7月31日改正)に基づき、十分に本人に実験の主旨・内容を説明してインフォームドコンセントを得てから行い、同意をした後も同意を撤回し、実験の参加を取りやめても何らの不利益を受けないことを保証する。既に本研究の基本部分は国立・精神神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。

個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」に基づき、安全に保管し、厳重なパスワード管理を施した上で、施設外には持ち出さない。実験データの解析に際しては、被験者の個人名は用いず連結可能匿名化し、プライバシーを保護する。連結可能匿名化のための対応表、被験者氏名が記載された同意書、調査票、紙ベースのデータなどは精神保健研究所・精神生理部の、個人情報管理者のみがアクセスできる書類庫に施錠して保管し、研究終了後には速やかにシュレッダーにかけ破棄するものとする。また、電子情報は登録を済ませた特定の間人しかアクセスできないサーバーに保管し、外部からのアクセスは、ファイアーウォールにより厳しく制限する。研究成果の発表に際しては、個人の同定ができるような発表は行わない。

MRI 撮像における安全確保のための指針として、日本神経科学会倫理指針 (pp. 15-21) 「ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針」にしたがって実験を実施し安全を確保する。また、同様に偶発所見についても日本神経科学会倫理指針にしたがった対応をとる。すなわち、被験者には、実験説明時に、実験があくまでも研究目的であり、脳画像に診断精度がないことを説明しておく。また実験参加同意の際に、偶発所見が発見された場合に告知を希望するか否かの意思表示を書面で行わせる。脳画像診断の専門家に参考意見をもらい、精査が必要な所見と判断した場合、医療機関受診を勧める。課題における刺激条件は世界的に認められた安全性の基準の範囲内とする。

被験者の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法および研究期間を通じた全ての測定項目の解析結果についての資料を、被験者は入手又は閲覧することができる。

## 研究課題 1

### 反応抑制課題遂行時の脳活動の測定

#### A(1).1. 本研究の概要

行動の抑制・コントロールや、自身のパフォーマンスのモニタリングは人間の遂行機能の中で非常に重要なものである。抑制機能の低下は、状況に応じた反応の切り替えの失敗や、不適切な反応の表出として表現されやすく、日常生活にも大きな影響を与える。脳損傷例を対象とした神経心理学研究や事象関連電位(ERP)・脳機能イメージングを用いた研究から、不適切な反応の抑制には前頭

前野(PFC: Prefrontal cortex)が重要な役割を担うことが示されてきた。前頭前野は、自己のモニタリング、行動のプランニング、優先度の決定といった高次な意思決定に関与すると同時に、その根底となるワーキングメモリや注意機能との強い関わりも指摘されている領域である。この領域が担う認知機能は、睡眠の質や量の低下によって最も影響を受けやすいと考えられている(Jones & Harrison, 2001; Muzur et al., 2002)。実際に、睡眠時間の減少や、睡眠に関する障害によって、言語性流暢性、創造性や計画性などを含む遂行機能の低下が観察されている (Jones & Harrison, 2001)。

このような背景から、反応抑制およびこの機能を支える脳活動に睡眠が及ぼす影響を検討することは、本研究課題の目的に照らして重要である。本年度は、健康な成人を対象とした反応抑制課題を MRI スキャナ内で実施し、課題の妥当性の検討、および反応制御を可能にする脳活動を支える部位の特定を目指した。課題として、心理学、認知神経科学において反応抑制を検討するために一般的な課題である Go/No-go 課題を採用した。本研究の結果は、次年度以降に睡眠の質や量を操作した健康な成人、および睡眠に問題をもつ症例を対象とした検討を実施する際の、パフォーマンスや脳活動の評価時の基盤となるものである。

#### A(1).2. 本研究の目的と背景

##### A(1).2.1. Go/No-go 課題

本研究では、行動の抑制機能に関連する脳活動を特定するために Go/No-go 課題を使用した。この課題は、反応抑制を検討するための最もシンプルなもので、複雑な認知的・行動的要素が含まれず、古典的な心理学的研究・精神医学研究でも近年の機能的

脳画像 (fMRI) 研究でも、頻繁に利用されている。Go/No-go 課題とは、異なる二つの刺激を呈示し、被験者には一方が呈示された場合 (Go 刺激) には迅速な反応を求め、もう一方が呈示された場合 (No-go 刺激) には反応をしないように求める。特に No-go 刺激を呈示された場合の反応抑制に成功した時の神経活動が、脳内における抑制の働きを表すとして多くの研究に用いられている。

#### A(1).2.2. Go/No-go 課題の遂行に伴う神経活動と関連領域

Gemba and Sasaki (1989) は視覚刺激 (色の異なるライト) でこの課題をサルに行わせ、No-go 試行時に両側の前頭前野及び中心溝背側部での脳活動が見られた結果を踏まえて、同様の課題をヒトに対して行い ERP の測定をした。この結果 No-go 条件では刺激呈示平均 225ms 後に陰性方向の振幅 (N2) が Fz、F7、Cz (前頭葉および頭頂葉の正中線上) に配置した電極から得られた。この電位を No-go 電位として、運動を行わない即座の判断あるいは運動の抑制に関連すると考えた。また Roberts et al. (1994) では No-go 条件で Go 条件よりも大きな陽性振幅 (P3) が刺激呈示後 300ms あたりでおこることを観察し、この P300 が反応抑制に関与している、という仮説を唱えている。このような研究の結果を受けて、ERP を用いた一連の研究では、N2 は運動に先立つ前運動反応抑制に関与し、P3 は運動反応の抑制に関与するという結果を明らかにしてきた。ダイポール推定では、正中構造におけるこの電位の発生源が前部帯状回および前補足運動野領域であると示唆している。N2、P3 の潜時や振幅が、実験条件や被験者の特性によってどのように変化するかと

いう観点から、反応抑制のメカニズムとそれを支える神経活動に関する研究が進められている。

ERP を用いた研究は時間分解能に優れている一方、特定の電位の発生源の正確な特定は困難な側面をもつ。この点を補い、脳のどの領域が反応抑制やこれに関わる神経活動に関与しているのかを特定するために、fMRI を用いた研究も行われている。Simmonds, Pekar and Mostofsky (2008) は近年実施された Go/No-go 課題に関する fMRI 研究のメタ解析を実施し、右中・下前頭領域 (BA46/44)、右下頭頂領域 (BA40)、前補足運動野を含む前頭前野内側部 (BA6/32) が反応抑制に関与していることを示している。とくに、前頭前野内側部 (BA6/32) は反応の抑制だけでなく、Go 条件、No-go 条件共に、特定の条件に応じた適切な反応の選択・表出に重要である、と提唱している。一方、No-go 時に誤って反応をしてしまうコミッションエラーの出現時には、前部帯状回 (ACC, BA24, 32) および近接した前頭前野内側部、両側の島皮質 (BA13) と前頭弁蓋部 (BA47)、楔前部および後部帯状回 (PCC, BA7, 31, 29) の活動が増大する (Menon et al., 2001)。これらの領域は感情処理に関わる領域であることを示唆するデータが蓄積されており、特に前部帯状回の吻側部 (rostral ACC) や島皮質/前頭弁蓋部は誤反応に付随した感情の生起と関連しており、より背側の前部帯状回 (dorsal ACC) から前補足運動野の領域は反応葛藤の検出に関与している、と考えられている (Hester, Fassbender & Garavan, 2004)。

#### A(1).2.3. Go/No-go 課題の遂行と神経活動に及ぼす睡眠の影響

さらに、Go/No-go 課題と ERP を用いて、



睡眠と抑制機能の関係性を検討した研究では、睡眠に問題をもつ被験者群で No-go 条件の N2 の振幅減衰、P3 の潜時増大、Go 条件での P3 の振幅減衰が観察された (Breimhorst et al., 2008)。睡眠の質による行動指標への影響はこの実験では見られなかったが、この結果は睡眠の質の低下が前運動過程の抑制処理、運動反応の抑制のスピード、課題関連情報の処理の効率性などに影響している可能性を示している。

睡眠はく奪の認知機能への影響は、個人において均一ではなく、脆弱性の高低を鑑みた検討を行う重要性が示されている (Chuah et al., 2006)。彼らは fMRI を用いて、睡眠はく奪が抑制能力に及ぼす影響について検討し、No-go 条件の成功時の右腹外側前頭前野 (BA10/46)、右島皮質前部 (BA13)、失敗時の前部帯状回 (BA24/32) の活動と抑制能力の間に交絡があることを示した。一方、抑制能力を問わず、睡眠はく奪は課題遂行時の注意維持時に両側腹外側前頭領域の両側の活動が低下していた。睡眠はく奪に対する脆弱性が低い群では、もともと右腹外側前頭前野の活動が低くても反応抑制に成功できるのに対して、脆弱性が高い群では同様のパフォーマンスをおさめるためには、この領域の活動量の増大が必要である。睡眠はく奪後にこの領域の活動が、脆弱性が低い群では上昇し、高い群では上昇しないために、抑制行動自体にも影響が生じると考えられる。前部帯状回は前述のように外側前頭前野と共同で活動し、反応葛藤の検出やエラーのモニタリングなど認知のコントロールに関与している。脆弱性が低い群では、No-go 条件失敗時のこの活動が大きく、誤反応への気付きと後続する試行への注意喚起が調整されていると考えら

れるだろう。この研究結果は、睡眠と反応抑制の関係を検討する上で、対象となる被験者の反応抑制や注意といった認知機能をあらかじめ測定し、睡眠との関連性を検討していく必要があることを示している。

#### A(1).2.4. 本研究の目的

以上の結果を踏まえ、本年度は課題の開発及びその妥当性の検討、および神経活動における興味対象領域の抽出を目指し実験を実施した。使用した Go/No-go 課題に対する実験参加者の反応時間、反応パターンなどが先行研究に対して、逸脱していないか、また先行研究の結果から課題遂行中に予測される脳活動が観察されるかどうかを検討した。具体的には、反応抑制の成功時に右中・下前頭領域 (BA46/44)、右下頭頂領域、前補足運動野を含む前頭前野内側部 (BA6/32)、誤反応時に前部帯状回 (ACC, BA24, 32) および近接した前頭前野内側部、両側の島皮質 (BA13) と前頭弁蓋部 (BA47)、楔前部および後部帯状回 (PCC, BA7, 31, 29) などの活動が見られるかを確認した。また、反応抑制機能の個人差と脳活動の関連性についても検討を行った。

#### B(1) 方法

##### B(1).1 被験者

12 名の成人健常者 (平均年齢 ± 標準偏差 : 33.9 ± 5.8 歳、26-41 歳、男性 8 名、女性 4 名) が本実験に参加した。全ての被験者は右利きであった。

##### B(1).2 刺激と課題

先行研究を参考にして Go/No-go 課題を作成・実施した。アルファベット 1 文字あるいは注視点 (+) が被験者の眼前に設置されたモニタに呈示された。呈示時間はそれぞれ 500ms、刺激間隔は 6000ms であった。ただし、750ms、1500ms、2250ms のい

ずれかのジッタリングを実施したため、実際の刺激間隔は 3250ms, 4000ms, 4750ms, 6250ms, 7000ms, 7750ms のいずれかであった。被験者はアルファベットが呈示されたら、手元の反応ボタンを右手の指で押すように指示された。しかし、X が呈示されたときだけは反応ボタンを押さないように指示された。前者が Go 条件、後者が No-go 条件である。また、注視点 (+) が提示されている間は被験者は反応を求められない。それぞれの試行数は、Go 条件が 80 試行 No-go 条件が 30 試行、総計 110 試行であった。

刺激の提示、反応記録などの実験制御は Presentation (Neurobehavioral System 社) を用いて行った。

### B(1).3 データの計測と処理

本実験は 1.5T MRI スキャナ (Magnetom Vision, Siemens 社) を用いて、被験者の脳活動を測定した。被験者のどの部分の脳活動を測定するか決定するためのスキャンを実施した後、gradient echo EPI シーケンスで機能画像を撮像した。撮像条件は以下の通りである。TR=3000ms per volume, TE=45ms, 31 slices, FoV=192mm × 192mm (64 × 64), Slice thickness=4mm, 1 mm gap, Voxel size=3mm × 3mm × 4mm。機能画像の撮像後に、解像度 1mm<sup>3</sup> の T1 解剖画像を被験者ごとに撮像した。機能画像は SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) によって前処理 (slice timing correction, realignment, coregistration, segmentation, normalize, smoothing) をおこなった。機能画像撮像時の被験者の体動によるアーチファクトの除去、補正も実施した。その後、個人レベルおよび集団レベルの解析を行った。

個人レベルの解析では、各被験者において、Go 条件、No-go 条件の成功時および、エラー反応時に対応する脳活動を特定した。また、Go 反応時の反応時間と全試行に占めるエラー反応の割合も、共変数としてモデルに挿入した。各反応に応じた脳活動の特定のために、血流反応動態関数 (hemodynamic response function: HRF) を利用した。その後、個人レベルの解析結果をもとに、集団レベルの解析を実施した。

## C(1). 結果

### C(1).1 行動データ

Go 条件の成功試行を対象として平均反応時間を求めたところ、12 名の平均反応時間は、491.67ms (S. D. ± 49.63ms) であった。MRI スキャナ内で、本実験と同様の課題を行っている Menon et al. (2001) の平均反応時間 (449 ± 62ms) と近似した値であり、本実験の被験者の反応に基づく解析は妥当なものであると考えられる。

	オMISSIONエラー率	コミSSIONエラー率
sub1	0.00	0.27
sub2	0.00	0.17
sub3	0.01	0.10
sub4	0.16	0.30
sub5	0.00	0.23
sub6	0.00	0.27
sub7	0.01	0.17
sub8	0.00	0.00
sub9	0.26	0.23
sub10	0.00	0.13
sub11	0.01	0.07
sub12	0.00	0.13
平均	0.04 (0.08)	0.17 (0.09)

表1 各被験者における誤反応率

(カッコ内は標準偏差を示す)

表 1 は各被験者における誤反応の生じた割合を示している。誤反応は、Go 条件時に反応をしなかったオMISSIONエラーと、No-go 条件時に反応をしてしまったコミSSIONエラーとに分けられる。2 名を

除き、10名の被験者でオMISSIONエラーよりも、COMMISSIONエラーが多く観察された。この傾向は多くの先行研究が示す結果と一致している。Go/No-go課題は反応抑制機能を検討する課題であり、COMMISSIONエラーは反応抑制の失敗を表す指標である。この結果から、多くの被験者でNo-go条件時に反応制御の成功と失敗が生起したことが分かる。被験者8では、エラーが観察されなかったた

め、以降の解析からは除外した。

## C(1).2 脳機能画像データ

### —反応抑制に関与する部位—

反応抑制に関与する脳活動として、No-go条件の成功試行に対応する脳活動を特定した。表2および図1は、この条件で有意に賦活した部位である。

		BA	MNI			Z	Cluster k
			x	y	z		
Inferior Parietal Lobule	Right	40	62	-42	24	6.35	464
Superior Temporal Gyrus	Right	22	58	-42	6	5.43	
Inferior Parietal Lobule	Right	40	58	-30	24	5.01	
Precentral Gyrus	Right	44	44	12	10	6.33	439
Inferior Frontal Gyrus	Right	45	52	20	10	6.2	
Insula	Right		38	2	2	5.24	
Superior Frontal Gyrus	Right	9	36	48	36	6.18	342
Middle Frontal Gyrus	Right	10	32	62	16	5.76	
Middle Frontal Gyrus	Right	10	38	50	14	5.52	
Posterior Cingulate	Right	31	18	-66	12	5.76	304
Cuneus	Left	18	0	-72	12	5.23	
Parahippocampal Gyrus	Left	19	-22	-52	-4	5.76	129
Middle Temporal Gyrus	Left	19	-56	-68	12	5.66	62
Fusiform Gyrus	Left	37	-44	-60	-16	5.56	172
Inferior Occipital Gyrus	Left	19	-40	-72	-10	5.24	
Fusiform Gyrus	Left	37	-44	-52	-20	5.19	
Inferior Frontal Gyrus	Left	44	-54	8	16	5.54	81
Inferior Parietal Lobule	Right	40	34	-44	42	5.42	32
Declive	Posterior		32	-52	-20	5.3	144
Culmen	Anterior		30	-42	-26	5.28	
Culmen	Anterior		24	-54	-22	5.01	
Insula	Right	47	30	22	-4	5.27	54
Medial Frontal Gyrus	Left	6	-4	-12	60	5.2	32
Cingulate Gyrus	Left	24	-4	-4	50	4.84	
Sub-Gyral	Right	39	32	-64	34	5.17	19
Inferior Occipital Gyrus	Right	18	36	-84	-10	5.06	8
Cingulate Gyrus	Left	31	-14	-30	42	4.97	8
Cingulate Gyrus	Right	24	8	-4	48	4.95	8
Fusiform Gyrus	Right	37	44	-50	-18	4.93	6
Culmen	Anterior		-32	-40	-26	4.89	14
Inferior Semi-Lunar Lobule	Posterior		16	-74	-48	4.88	13
Middle Occipital Gyrus	Left	19	-40	-94	0	4.85	14

表2 No-go条件成功時の活動領域 (p<.05, FWE)

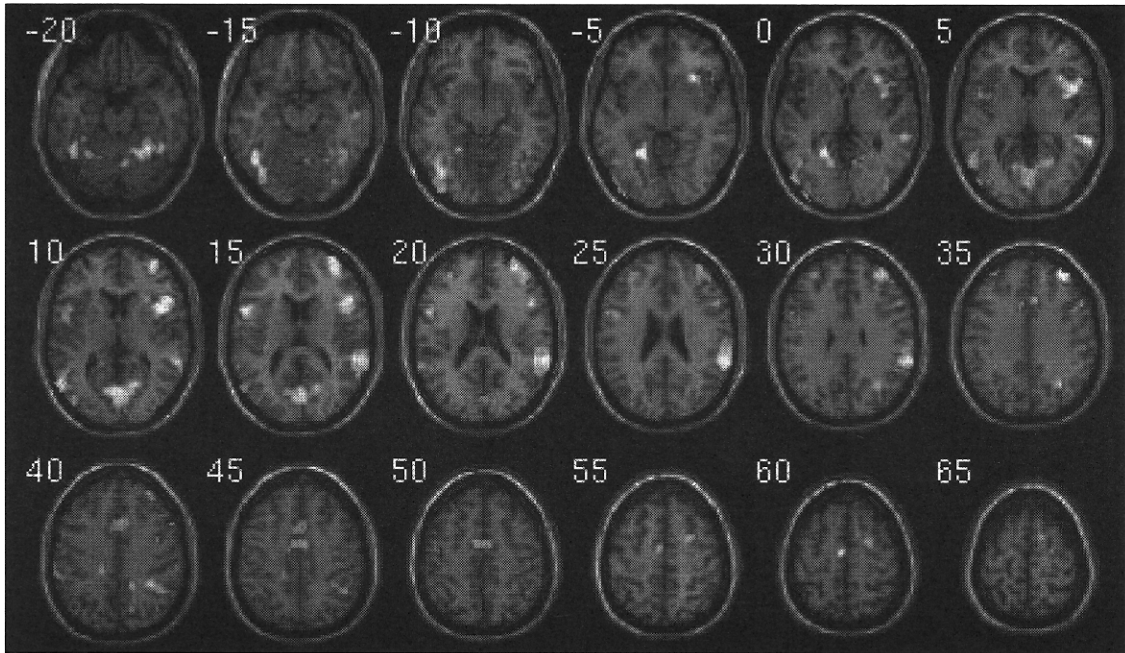


図1 No-go 条件成功時の活動領域 (p<.05, FWE)

図中の数字は x 座標を示す

—適切な反応制御に関与する部位—

Go 条件でのボタン押し反応、No-go 条件での反応抑制は、それぞれの手掛かり刺激に連合された適切な反応である。適切な反応制御に関与する部位を明らかにするために、Go 条件でボタン押しに成功した試行、および No-go 条件でボタン押しの抑制に成功した試行に共通して

活動した部位を、コンジャンクション解析によって特定した。図2および表3は、この解析によって、特定された部位である。

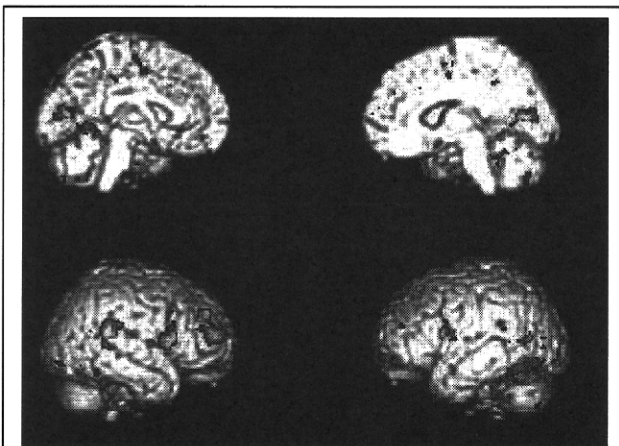


図2 Go 条件、No-go 条件成功時の共通活動領域 (p<.05, FWE)