

を明らかにすることを目的としてアンケート調査を行った。特に、継続通院群だけでなく中断例を含めた調査を行うことにより、通院患者のみを対象とした研究では見落とされる経過の特徴を明らかにすることを目指している。現在までに解析を終えた過眠症状の予後、および継続通院群と通院中断群の比較について報告を行う。

B. 研究対象と方法

東大病院あるいは晴和病院の睡眠外来を1958-2003年に初診し、初診時に専門医師(協力研究者の一人)によりナルコレプシー(情動脱力発作を伴う典型例)と診断された過眠症症例を対象に、郵送によるアンケート調査を行い、初診後5-50年の長期予後の検討を行った。アンケートは1 社会経済的な背景、2 健康についての全般的な状態、3 ナルコレプシーの症状、4 症状重症度の変化、5 日常生活・社会生活上での障害、6 過眠症に対する考え方を含む110項目余りのものである。ナルコレプシーの症状のうち、日中の眠気と実際に眠りこむ症状の経過については、中枢神経刺激薬を服用時と非服用時をわけて症状を尋ね、非服用時の回答を現在の症状として比較に用いた。情動脱力発作についても治療薬の服薬時と非服薬時について、現在の症状を尋ねた。さらに、現在通院中である群227人と通院を行っていない群79人について症状と経過の質問項目に対する回答に差異があるか統計解析を行った。解析にはSPSS 15.0Jソフトウェアを用い、欠損値は解析ごとに除外し、 $P < 0.05$ を有意水準とした。[倫理面への配慮]

なお本研究で用いられたデータは財団法人神経研究所附属の診療施設内で連結可能匿名化された上で解析に用いた。

C. 結果

調査の対象となる者は954人であり、このうち373人からアンケートが回収され、そのうち有効回答が得られた306名を解析対象とした。

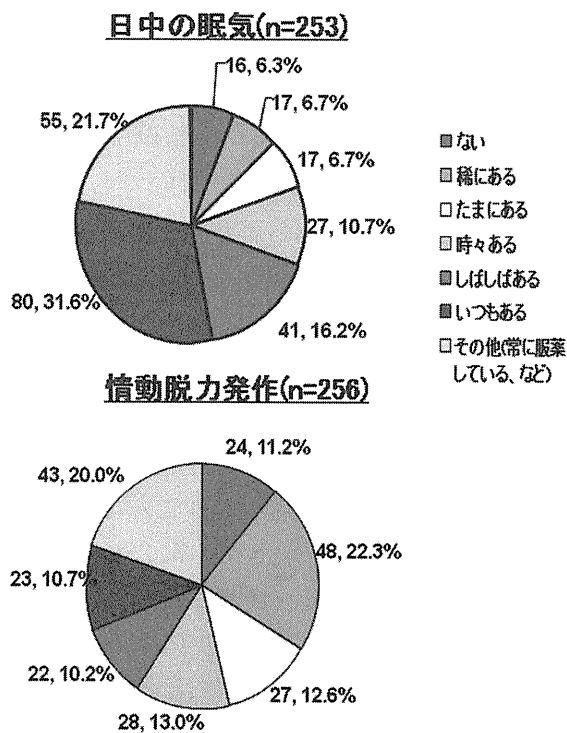
有効回答率は32.1%であった。内訳は男性203人女性103人、年齢が 61.1 ± 14.1 歳(21-89歳)、初診後経過期間は 24.6 ± 11.7 年(5.0-49.1年)であった。

1. ナルコレプシーの症状について

非服薬時に、日中の眠気(眠くてぼんやりする)頻度についての回答は図1のようになった。日中の眠気が完全に消失するのは6.3%に存在、また情動脱力発作は11.2%で完全に消失していた。症状が完全に消失するもの(「ない」)に「稀にある」を加えて改善、「たまに」を含めたものをほぼ改善と定義すると、改善率は、日中の眠気13.0%、情動脱力発作28.1%、ほぼ改善する率は日中の眠気が19.8%、情動脱力発作が38.7%にみられた。

通院群と非通院群を分けて解析を行うと、眠気が完全に消失する割合はそれぞれ、4.0%、15.4%であり、情動脱力発作が完全に消失する割合は10.7%、13.2%であって、非通院群の方が有意に高い改善率を示した。

図1



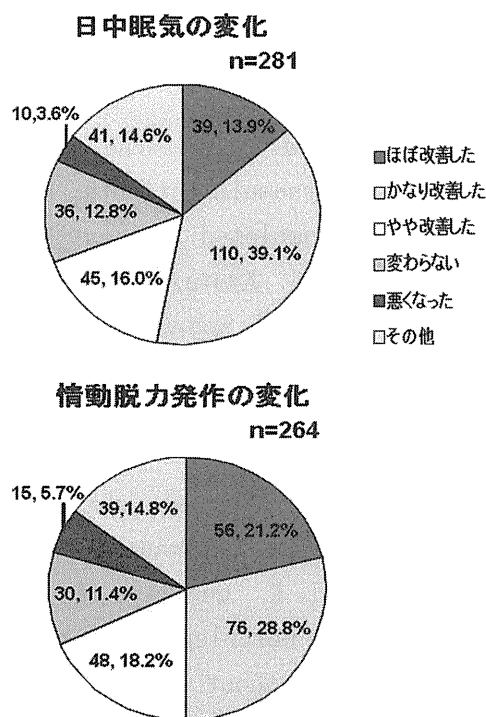
2. 初診時(初発後初診までの時期)と現在の症状(非服薬時)の比較について

初診時と現在の症状比較の回答を図 2 に示す。長期経過により少なくとも半数(日中の眠気は 53.0%、情動脱力発作は 50.0%)は初診時より「かなり」症状の改善がみられることが示された。

通院・非通院の 2 群において解析を行うと、両群ともに半数以上の症例で、初診時と比較して「かなり」以上の症状改善がみられた。改善率は眠気は 65.9%と 78.6%、情動脱力発作は 64.0%と 82.0%で、やはり非通院群の方が有意に高い改善率を示した。

なお日常生活上の困難の改善率は通院群で 86.0%、非通院群で 73.0%と通院群の方が有意に高かった。

図 2



D. 考察

ナルコレプシーにおける眠気・情動脱力発作は、完全消失する割合は多くはないが、眠気が 6.3%で完全消失(ほぼ消失を含めると 13.0%)、情動脱力発作は 11.2%で完全消失(ほぼ消失を

含めると 28.1%)と、ナルコレプシーにおいても、一定の割合で自然寛解が生じることが判明した。また初診時との症状比較では経過とともに半数は「ほぼ改善」「かなり改善」を示した。中枢性過眠症の症状に伴う著しい QOL 障害についても、長期経過に伴い改善が見られると推察された。

通院群と非通院群を比較すると、非通院群の改善率が有意に高く、非通院群には軽症例が多いことが想定された。非通院群を検討対象からはずして導かれた「ナルコレプシーは不治の病」という考え方は、必ずしも正しくないことを示し、医療関係者や患者家族の認識を改める必要が考えられた。

本研究で追跡しえなかった患者(住所不明・死亡・返答拒否)が解析に含まれておらず、選択上でのバイアスが含まれる可能性、またアンケート調査の限界、例えば初発症状の誤認といったリコールバイアスが含まれる可能性は除外できなかった。今後症状が改善する群の特徴と、改善しない群との相違がなぜ生じるか、予後と関連する、あるいは予後を決める因子の探索同定が特に治療面で重要な課題と考えられた。

E. 結語

初診後の長期経過の中で、中枢性過眠症の症状が一定程度軽減することが判明した。今後アンケート調査解析をすすめ、夜間睡眠状況や肥満傾向など中枢性過眠症の随伴症状が長期経過でどのように変化するのか、さらに具体的な生活場面における QOL 障害の変化について、明らかにしていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Ozaki A, Inoue Y, Hayashida K, Nakajima

- T, Honda M, Usui A, Komada Y, Kobayashi M, Takahashi K. Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time: Comparison between patients on psychostimulants, drug-naïve patients and the general Japanese population. *Sleep Med* 13:200-206, 2012.
2. Scammell TE, Matheson JK, Honda M, Thannickal TC, Siegel JM. Coexistence of narcolepsy and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* (Epub 2011)
 3. 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* 34:349-353, 2011.
 4. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J et al (Honda M, 60人中21番目): Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nature Genet* 43:66-71, 2011.
 5. 本多真:ナルコプシー In:今日の精神疾患治療指針(樋口輝彦、市川宏伸、神庭重信、朝田隆、中込和幸編) pp533-537 医学書院、東京、2012.
 6. 本多真:睡眠外来と心理職への期待 In:精神医療の最前線と臨床心理士への期待 pp104-132 精神医療(野村俊明、下山晴彦編) 誠心書房、東京、2011.
 7. 本多真:臨床薬理の豆知識 メチルフェニデートとペモリンの作用 *睡眠医療* 5:76-78, 2011.
 8. 本多真:書評 眠気の科学 *睡眠医療* 5:228-229, 2011.
 9. 本多真:ナルコレプシーと特発性過眠症 In:精神医学キーワード事典(松下正明総編集) pp307-311. 中山書店、東京、2011.
 10. 本多真:ナルコレプシー 眠りと医療 4:37-39, 2011.
- G-2. 学会発表
1. Honda M. [Symposium] "Yutaka Honda Memorial" Work of Dr. Yutaka Honda on narcolepsy and its subsequent development. *Worldsleep2011*, Kyoto, 2011年10月
 2. Honda M. [Symposium] "Hypersomnia" Narcolepsy and Idiopathic hypersomnia. *Worldsleep2011*, Kyoto, 2011年10月
 3. Kodama T, Tanaka S, Honda Y, Usui S, Mizuno K, Honda M. Orexin changes in experimentally immunized rats by TRIB2. *Worldsleep2011*, Kyoto, 2011年10月
 4. Tanaka S, Honda M, Kodama T, Mignot E: NR6A1 regulates hypocretin/orexin transcription. *Worldsleep2011*, Kyoto, 2011年10月
 5. Honda M, Honda Y. Nocturnal aspect of central hypersomnia patients. analysis of self-completed questionnaire. *Worldsleep2011*, Kyoto, 2011年10月
 6. Miyata R, Honda M, Kohyama J. The effect of steroid therapy for 2 patients with narcolepsy. *Worldsleep2011*, Kyoto 2011年10月
 7. Ozaki A, Inoue Y, Hyashida K, Nakajima T, Honda M, Usui A, Komada Y, Kobayashi M, Takahashi K. Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time. *Worldsleep2011*, Kyoto, 2011年10月
 8. Miyata R, Honda M, Kanbayashi T, Kohyama J. Favorable effect of steroid therapy for an 11-years-old girl with acute

onset narcolepsy. WASM2011 meeting, Quebec city, Canada, 2011年9月

9. Honda M, Honda Y: Clinical characteristics of nocturnal sleep and concomitant symptoms in hypersomnias; Analysis of self-completed questionnaire. Sleep 2011 (25th APSS meeting), Minneapolis, USA, 2011年6月
10. 本多真, 宮川卓 ナルコレプシーにおけるカルニチン代謝異常 第107回日本精神神経学会学術総会, 東京, 2011年10月
11. Honda M, Tanaka S, Kodama T: [Symposium] “The past and future of orexin deficit narcolepsy: From the bench to the bedside” Immunological alteration in narcolepsy - possible contribution to the deficit of orexin. 第36回日本睡眠学会, 京都, 2011年10月
12. Tanaka S, Kodama T, Honda M, Mignot E: NR6A1 regulates hypocretin/orexin transcription. 第36回日本睡眠学会, 京都, 2011年10月
13. 本多真, 宮川卓, 田中進 ナルコレプシー患者の QOL 国際生活機能分類による評価 試行 第36回日本睡眠学会, 京都, 2011年10月
14. 田中進, 本多芳子, 本多真, 児玉亨 オレキシン発現制御領域結合因子の同定. 第54回日本神経化学会大会, 加賀, 2011年9月
15. 本多真 ナルコレプシー疾患関連遺伝子の探索. 第1回睡眠研究会～新しい睡眠研究創出の提案～, 岡崎カンファレンスセンター, 2011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 北村真吾, 榎本みのり, 野崎健太郎, 片寄泰子, 大澤要介
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 睡眠障害が QOL 低下を惹起する病態生理を解明し、睡眠障害を精密に診断するためには、個人の生物時計機能の障害を正しく評価することが必要である。しかしながら、従来法では深部体温や神経内分泌リズムの測定を数週間にわたって行う必要があり、患者への負担が大きいため、臨床の現場で普及が進まず、より実用的評価法の開発が求められている。生物時計の発振機構には、時計遺伝子群が構成する転写・翻訳制御ネットワークが深く関与しており、末梢組織にも生物時計機構が備わっていることが知られている。本研究では、健常被験者の皮膚生検から樹立した初代線維芽培養細胞に概日リポーター遺伝子を導入して顕著な発光リズムを観測した。さらに、この末梢細胞における時計遺伝子発現リズム周期が従来法により決定した神経内分泌リズムを比較したところ、末梢時計リズム周期と従来法により測定した生理機能リズム周期と有意に相関することを明らかにした。このことから、生体試料を利用して患者個人の生物時計機能評価法は、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有用な手法として期待される。

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、睡眠障害の精密な診断システムを構築することを目的とする。

睡眠覚醒，メラトニン・コルチゾール分泌量，体温，気分の変動といった行動，内分泌系，代謝系，精神機能系の活動には約 1 日 24 時間を周期とした日内変動が存在する。このリズムは概日リズムと呼ばれ，哺乳類では脳視床下部・視交叉上核（suprachiasmatic nucleus; SCN）に存在する生物時計（中枢時計）によって駆動し，明暗サイクルや摂食タイミングなどの外因性シグナルにリセットされ，24 時間周期の明

暗サイクル（昼夜リズム）へ同調する。最も強力な同調因子である環境光は，その時刻情報（明期，すなわち昼であること）を網膜視床下部路を経由して SCN へ直接伝え，中枢リズムの位相を同調することで，個体の生体リズムを環境変化に順応させる。このように，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 24 時間リズムを形成する時計本体，そして時計から発振される概日性シグナルにより生理機能リズムを駆動する出力部から構成されている。生物時計機能は中枢のみならずほとんどの組織・器官の細胞にも備わっており（末梢時計），中枢時計から発振される概日サイクルが末梢時計リズムを統合している。このことは，末梢

組織の時計機能（末梢時計機能）を測定することで個人の生物時計機能を評価できる可能性を示唆している。

体内時計システムに関わるほとんどの遺伝子は、中枢時計 SCN において約 24 時間の転写日周リズムを示し、この時計遺伝子群の転写・翻訳制御に関わるフィードバックループが体内時計システムの中核をなす。また、リン酸化やユビキチネーションといったタンパク修飾も概日リズムの形成に重要な役割を担っている。転写因子 CLOCK と BMAL1 はヘテロダイマーを形成し、E-box 配列を介して DNA に結合することで、時計遺伝子群である *Per* (*Period* 1, *Per*2, *Per*3, *Cry* (*Cryptochrome*) 1, *Cry*2 やレチノイン酸関連核内受容体 *Ror* α , *Ror* β , *Ror* γ , *Rev-Erb* α , *Rev-Erb* β などの転写を活性化する。転写翻訳後、時計遺伝子産物 PER は CKI (Casein Kinase I) によりリン酸化修飾を受け、ある定まった量に達したところで CRY と複合体を形成し核内へと移行する。そして、PER:CRY 複合体は、CLOCK:BMAL1 によって活性化された自らの転写を抑制するネガティブフィードバックを形成する。一方、同様に CLOCK:BMAL1 の制御下にある核内受容体である ROR α と REV-ERB α は、*Bmal1* プロモーター上に存在する RORE 配列に結合し、ROR α は *Bmal1* の転写を活性化し REV-ERB α は *Bmal1* の転写を抑制することが知られている。

B. 研究対象と方法

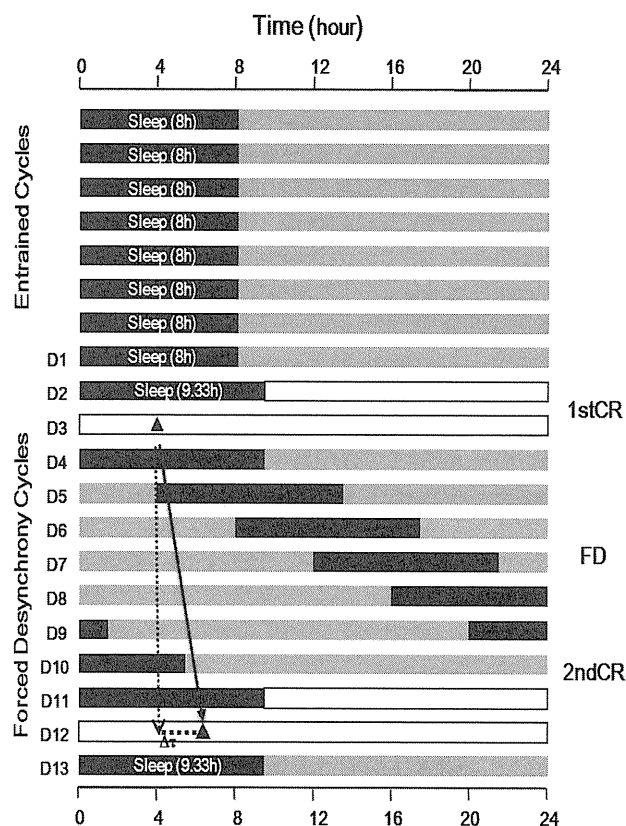
被験者：19 歳から 24 歳（平均年齢 21.6 歳）の健常男性 8 名。Horne-Östberg 朝型夜型質問紙により中間型に分類された者。睡眠障害、精神疾患もしくは重篤な身体疾患に罹患していない者、交替制勤務に従事していない者、過去半年間に海外旅行などで 6 時間以上の睡眠時間の変更のなかった者。

研究方法 1: 7 日間の生活統制後に連続 13 日間（12 泊 13 日）、隔離実験室にて生理実験を行っ

た。1 日目の夜に実験室で睡眠をとり、2 日目の朝からコンスタントルーチン法に従って 38 時間 40 分の連続覚醒実験を行った (1st CR)。その後、連続 7 日間にわたり、睡眠時間帯が毎日 4 時間ずつ遅れていく強制脱同調プロトコルを実施した (FD)。再び、38 時間 40 分の連続覚醒実験を行った (2nd CR)。

連続覚醒実験 (1st CR と 2nd CR) では以下の概日リズム指標を測定し、脱同調前後のリズム位相から内因性周期を算出した。

- ・ 覚醒度のリズム：頭部に電極を装着し、脳波を非侵襲的に 36 時間連続記録し、脳の活動水準から覚醒度を評価。
- ・ 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 34 回行い、各ポイントにおける血漿中のメラトニン、コルチゾール分泌レベルを測定した。



研究方法2:同一被験者から生体試料を採取し、生体試料由来の末梢細胞において時計遺伝子発現リズムを測定した。

- 被験者の背部皮膚採取部位から局所麻酔下で生検トレパン（直径2mmの筒状のメス、Kai Industries）を用いて皮膚切片（直径2mm×深さ5mm）を採取した。皮膚小切片から初代線維芽培養細胞を樹立し、概日リポーター遺伝子（概日時計遺伝子プロモーター+ルシフェラーゼ遺伝子）を初代培養細胞に導入後、微弱発光測定装置LM-300（Hamamatsu）やLumiCycle（Actimetrics）を用いて発光リズムをリアルタイムに測定し、細胞内での時計遺伝子発現リズム特性（周期や位相）を評価した。

[倫理面への配慮]

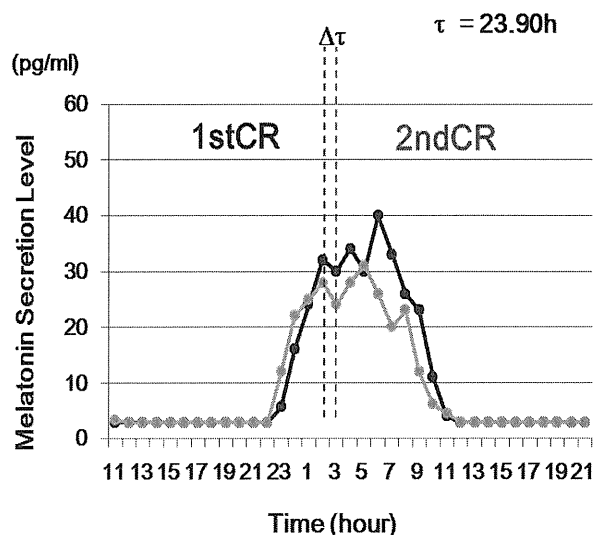
被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることを最優先として、ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則である「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」に従い研究を遂行した。被験者の氏名など個人情報ならびに皮膚切片など生体試料について個人情報管理者による連結可能匿名化を行った。符号と番号によって匿名化された後、試料の分析、解析に関連するすべての作業が行われた。同意書、試料、解析データは国立精神・神経医療研究センターにおいて施錠された場所にて厳重に保管されている。

C. 結果

i. 生理機能リズム

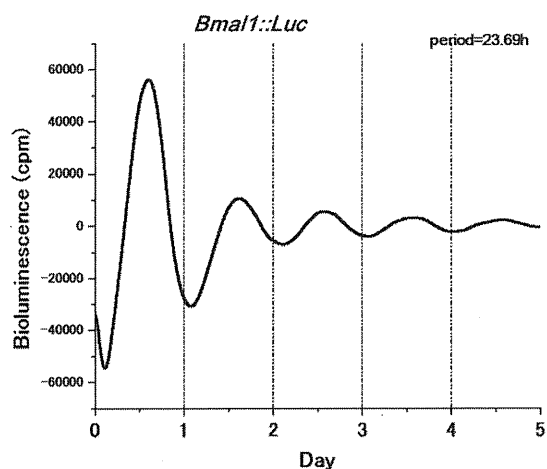
連続覚醒実験中に1時間間隔で採取した血漿中のメラトニンおよびコルチゾール分泌量を測定したところ、顕著な概日リズム性が観測された。脱同調実験前後の位相から算出されたメラトニン分泌リズム周期は、23.90~24.37 h

（mean±SD：24.14±0.15 h）、コルチゾール分泌リズム周期は、23.90~24.45 h（mean±SD：24.14±0.18 h）であった。

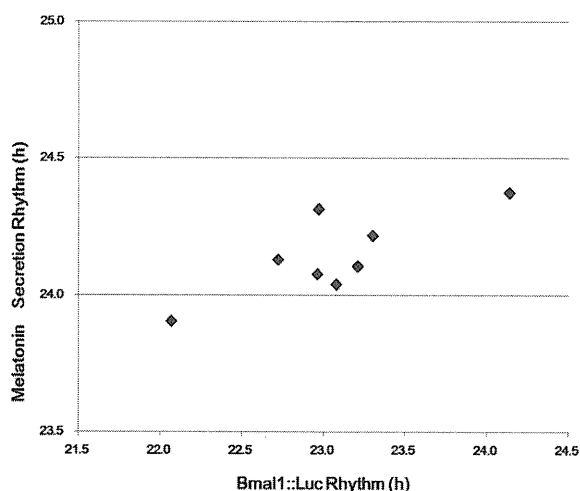


ii. 末梢時計機能リズム

皮膚生検より樹立した初代線維芽培養細胞に概日リポーター遺伝子 *Bmal1::Luc* (*Bmal1* プロモーター+ルシフェラーゼ遺伝子)を導入し、細胞内におけるルシフェラーゼ発光量変化を測定したところ、顕著な概日リズムが認められた。*Bmal1::Luc* 発光リズム周期は22.07~24.01 h（mean±SD：23.06±0.58 h）を示し、個人差が認められた。



そこで、同一個人内における生理機能リズム周期と末梢時計機能リズム周期に相関性があるか調べたところ、メラトニン分泌リズム周期と *Bmal1::Luc* 発光リズム周期の間に非常に高い相関性が認められた ($R=0.796$, $P=0.018$)。



D. 考察

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、メラトニン、コルチゾールで顕著な概日リズムが検出され、強制脱同調実験により決定されたリズム周期も約24時間に近似していた。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。

皮膚生検より樹立した初代線維芽培養細胞に導入した概日リポーター遺伝子 *Bmal1::Luc* 発光量は顕著な概日リズムを示し、そのリズム周期は同一個人のメラトニン分泌リズム周期と強い相関性を示した。このことから、生体試料を利用して患者個人の生物時計機能評価が可能となることが示唆された。

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。生体組織を利用した個人の生物時計機能評価法が確立することで、QOL低下を惹起する病態生理の解明に大きく貢献することが期待される。

E. 結語

末梢時計リズムは生理機能リズムと有意な相関性を示すことから、生体試料を利用した個人の生物時計機能の評価が可能となることが明らかとなった。この手法は、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有用な評価法として期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. [Hida A](#), Kitamura S, Mishima K. Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders. *Journal of Physiological Anthropology* 2012;31:7.
2. [Hida A](#), Kitamura S, Enomoto M, Nozaki K, Moriguchi Y, Echizenya M, Kusanagi H, Mishima K. Individual traits and environmental factors influencing sleep timing: a study of 225 Japanese couples. *Chronobiol Int* 2012;29 (2):220-6.
3. Gamble KL, Motesinger-Reif AA, [Hida A](#), Borsetti HM, Servick SV, Ciarleglio CM, Robbins S, Hicks J, Carver K, Hamilton N, Wells N, Summar ML, McMahon DG, Johnson CH. Shift work in nurses: contribution of phenotypes and genotypes to adaptation. *PLoS One* 2011;6 (4):e18395.

G-2. 学会発表

1. Hida A, Osawa Y, Kitamura S, Watanabe M, Enomoto M, Katayose Y, Nozaki K, Aritake S, Higuchi S, Kato M, Moriguchi Y, Ikeda M, Mishima K. 【Poster】 Assessment of individual circadian phenotypes using biopsy samples -Application to Circadian Rhythms Sleep Disorder patients-. International symposium “Designing the circadian clock”. Nagoya, aichi. Noyori Conference Hall, 2011年11月.
 2. Hida A, Kitamura S, Watanabe M, Enomoto M, Katayose Y, Aritake S, Higuchi S, Kato M, Moriguchi Y, Ikeda M, Mishima K. 【Oral】 Assessment of individual circadian phenotypes using biopsy samples. Neuroscience 2011. Washington, DC, 2011年11月.
 3. 肥田昌子, 大澤要介, 北村真吾, 榎本みのり, 片寄泰子, 野崎健太郎, 守口善也, 亀井雄一, 池田正明, 三島和夫. 【口頭・ポスター発表】 生体組織を利用した生物時計機能評価—概日リズム睡眠障害者への応用—. 第18回日本時間生物学会学術大会. 愛知県名古屋大学東山キャンパス, 2011年11月.
 4. Hida A. 【Plenary Symposia】 Genetic and physiological phenotyping of circadian rhythm sleep disorders. Worldsleee2011. Kyoto Kyoto International Conference Center, 2011年10月.
 5. 肥田昌子, 北村真吾, 榎本みのり, 野崎健太郎, 片寄泰子, 加藤美恵, 渡邊真紀子, 有竹清夏, 樋口重和, 守口善也, 池田正明, 三島和夫. 【ポスター発表】 末梢組織を利用した生物時計機能評価法. 第34回日本神経科学大会 —こころの脳科学—. 神奈川パシフィコ横浜, 2011年9月.
 6. Hida A, Kitamura S, Watanabe M, Enomoto M, Aritake S, Higuchi S, Nozaki K, Kato M, Moriguchi Y, Mishima K. 【Poster】 Evaluation of Individual’s Circadian Clock Properties at Physiological and Molecular Levels. SLEEP 2011, 25th Anniversary Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC (APSS). Minneapolis, MN, USA, 2011年6月
 7. 肥田昌子, 北村真吾, 渡邊真紀子, 榎本みのり, 片寄泰子, 野崎健太郎, 有竹清夏, 樋口重和, 加藤美恵, 守口善也, 池田正明, 三島和夫. 【ポスター発表】 個人の生物時計機能の生理・分子レベルでの評価. 第33回日本生物学的精神医学会. 東京 ホテルグランパシフィック LE DAIBA, 2011年5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¹

研究協力者 寺澤悠理¹、元村祐貴¹、大場健太郎¹、北村真吾¹、村上裕樹¹、金山
裕介¹、三島和夫¹

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。不眠症患者は睡眠の質の低下により、強い日中の眠気を訴えることが報告されている。そこで慢性的な睡眠不足のモデルとして、健常者を対象に 5 日間の睡眠統制実験を行い、8 時間睡眠と 4 時間睡眠の睡眠をとった際のそれぞれの課題時の脳機能について検討した。

A. 研究目的

「慢性不眠症」は現代のストレス社会において、非常に頻度の高い障害である。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ほとんどない。

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。そのため、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診断・評価法の確立が望ま

れている。

不眠症の病態生理学においては、「過覚醒」仮説 (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)急性のストレスによって引き起こされ、ストレス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「過覚醒」仮説によると、不眠症での情動機能動態にも着目する必要がある。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)、「過覚醒」仮説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非常に少ない。近年の研究で、不眠症患者は安静時における扁桃体の機能接続性に異常があることが報告されている(Huang et al 2011,)が、「過覚醒」仮説を支持するような結果は得られてはおらず、更なる研究が必要である。

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、23年度に行った研究として、上記1) 2) の課題について、不眠症患者にみられる慢性的な睡眠負債の影響を検討するため、まず健常者を対象とした睡眠統制実験を行った。その結果について報告する。

[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、個人の同意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

情動刺激の観察時の脳活動の測定

睡眠負債時の情動反応

A(2). 目的

睡眠負債は免疫、代謝などの生理機構のみならず、人間の認知、記憶、感情調節を障害させることから、睡眠や一日の体のリズム（生体リズム）はこれらの精神活動と密接に関わっていると考えられる。さらに睡眠障害を呈するほとんど全ての精神、神経疾患が感情失調を示すという臨床知見は、睡眠と感情の間には相互作用があることを強く示唆している(Benca, Obermeyer, Thisted, & Gillin, 1992)。なかでも不眠はうつ病(Ford & Kamerow 1989)、不安障害などの精神疾患のリスクファクターとなることが報告されており、睡眠の異常と情動調節機能の重要な関連性を内包していることが考えられる

睡眠はこのように幅広い精神活動に影響を与えるため、睡眠や生体リズムの仕組みを解明することは睡眠障害やリズム障害の方々の診断と治療法の開発につながるだけではなく、国民全体のこころの健康の保持と増進に役立つと考えられる。

感情調節に関わる基本的な神経メカニズムについては多くのことが明らかになってきている。特に、扁桃体 (Amygdala) が感情的に顕著 (salient) な情報 (特に不快刺激) の処理に関与していることが多くの研究により明らかになってきている(Zald, 2003)。また、この扁桃体の活動は前頭前皮質の様々な領域から修飾を受けている(Davidson, 2002)。

しかし、これまでのところ、こうした感情調節における睡眠の役割について詳細に検討した報告は行動学的側面からも脳研究の側面からもほとんどない(Daniela et al., 2010; Yoo, Gujar, Hu, Jolesz, & Walker, 2007)。そのため、1) 健常者を対象とした断眠/短時間睡眠試験、及び睡眠負債群を対象とした調査を実施し、睡眠負債が引き起こす感情調節障害の特性とその責任脳領域を明らかにすること、2) 睡眠負債によるこれら障害の回復メ

カニズム及び睡眠恒常性の生理的意義を明らかにすること さらに3) 慢性的な不眠症での感情調節の問題を明らかにすることは重要課題である。

23 年度の研究では、目的1)睡眠負債による情動関連脳領域への影響を検討する目的で、健常者を対象とした睡眠統制実験を行い、5 日間の 4 時間睡眠、5 日間の 8 時間睡眠に睡眠時間を統制した際の情動刺激呈示時の脳活動について比較検討を行った。

睡眠不足は覚醒水準や認知機能だけではなく、情動の調節機能にも影響を与えることが近年の研究で明らかになっている。

例えば、一晩の全断眠時には、emotional distracter に気を取られやすくなる(情動刺激の抑制機能が低下すると解釈できる)こと(Chuah et al.,2010)、不快刺激を受けた際に瞳孔の散大や血圧・心拍数の上昇に代表される交感神経の過剰反応がみられること(Franzen et al.,2009 Zhong et al.,2005)弱いストレスに対して気分が悪化を起しやすくなることなど(Minkel et al.,2012)、情動刺激に対する心身の反応性が増加することが示唆されている。また全断眠だけではなく、部分断眠時(短時間睡眠時)にもネガティブなイベントに対する気分の低下が大きくなること(Zohar,2005)が示されている。これらの知見は、睡眠不足が日常生活で遭遇する程度の中程度から軽度のネガティブな事象に対しても自律神経および情動面での過剰なストレス反応を招く一因となり、ひいては精神的健康や QOL を低下させる危険性があることを示唆している。

睡眠不足が情動機能に影響を与えるメカニズムとして、睡眠不足が情動調節にかかわる脳機能(emotional brain function)に何らかの機能的変化をもたらしている可能性が予想される。ひとつの仮説として、睡眠負債により情動処理に密接に関わる扁桃体の機能変化が生じる可能性があげられる。Yoo らは、一晩の全断眠後に扁桃体と内側前頭前野との機能的接続が減少(抑制低下)することで、不快な画像刺激によって扁桃体活動がより

強く賦活されたと報告した(Yoo et al.,2007)。しかし、実際の生活の中で、「睡眠不足」として問題視されるのは、一晩の徹夜だけではないことが多く、本報告にあるような一晩の全断眠という、極めて実験的設定だけではない実験パラダイムが求められている。

連日にわたって部分的な断眠(短時間睡眠)をさせると、持続日数に比例して眠気の増加や精神運動機能の低下がみられるのに加えて、不安、疲労感、混乱などの気分状態が増大することが報告されている(van Dongen et al.,2003 Belenkey et al.,2003)。長時間の連続覚醒によるこのように借金のように蓄積していく睡眠不足は「睡眠負債」と呼ばれる。実際の生活の中で体験する一般的な睡眠不足とその結果生じる心身の不調は、連日の短時間睡眠による睡眠負債の蓄積によるものであることが多い(Banks et al.,2007)。しかし、連日の睡眠不足による睡眠負債時の情動反応の変化とその神経基盤を検討した研究はごく限られており、その詳細は明らかではない。また、実際気分とfMRI データの関連については調べられていない。よって、本研究では、一日当たり 8 時間睡眠もしくは 4 時間睡眠を平日に相当する連続 5 日間にわたりとらせた後に、主観的気分状態の評価および情動刺激課題に対する機能的 MRI による脳血流反応測定を同時に実施することで、睡眠負債が情動調節に及ぼす影響とその責任脳領域(扁桃体)への影響を明らかにすることを試みた。

B(1). 方法

B(1). 1 被験者

健康な右利きの成人男性 14 名(24.1±3.32 歳)を対象とした。まず 5 日間の睡眠表とアクチグラフの測定によって、普段の睡眠スケジュールを調査し、極端に不規則な生活リズムでないことを確認した。(23-2 時就寝、7-10 時起床)その後もう一度来所し、一晩の睡眠ポリグラフ計測によって不眠症、睡眠時無呼吸などの睡眠障害がないことを確認した。除外基準は以下の通りであった:不眠、睡

眠時無呼吸などの睡眠障害に罹患している者、重篤な身体合併症に罹患している者、研究の結果に影響を及ぼす治療薬もしくは物質(睡眠薬、抗ヒスタミン薬などの眠気のでる薬剤、ステロイド剤等)を摂取している者、精神疾患に罹患している者、心臓ペースメーカーなど、体内に金属製の埋め込み物がある者、色覚異常を含めた眼疾患が認められる者、交代勤務に従事している者、試験開始前3か月以内に6時間以上の時差のある海外へ旅行した者。

B(1). 2 断眠プロトコル

5 日間の 4 時間睡眠に睡眠時間を制限した Sleep Debt (SD) 条件と、5 日間の 8 時間睡眠に睡眠時間を統制した Sleep Control (SC) 条件のクロスオーバーデザインで実験を実施した(図1)。被験者を無作為に 2 つのグループに分け、片方のグループ(n=8)は SD 条件→SC 条件の順、もう片方のグループ(n=6:2 名の脱落者が出たため)は SC 条件→SD 条件の順で実験を実施した。両方のグループとも SD 条件と SC 条件の MRI 撮像の間に 2 週間のインターバルを設けた。

SC 条件では MRI 撮像の前 5 日間、各自の普段の睡眠覚醒時間に近いスケジュールで 8 時間に睡眠時間を統制した(23-2 時就寝、7-10 時起床)。統制開始から 3 日間は、自宅での生活統制期間とし、4 時間おきに覚醒確認のためのアラートメールを送信し、返信によって起きていることを確認した。被験者は MRI 撮像 2 日前の 18 時に来所し、国立精神神経医療研究センター内の隔離実験室で生活した。

SD 条件では MRI 撮像前 10 日前から 5 日間、普段の睡眠覚醒時間に近いスケジュールで睡眠時間を 8 時間に統制した後、(23-2 時就寝、7-10 時起床)、5 日間(同じく 3 日間を自宅で、2 日間を施設で)、4 時間遅く就寝することにより(3-6 時就寝、7-10 時起床)、睡眠時間を 4 時間に統制するよう命じられた。来所してから 2 日間は同様に実験室内で生活した。

来所中は居眠りや昼寝をしないようビデオ監視さ

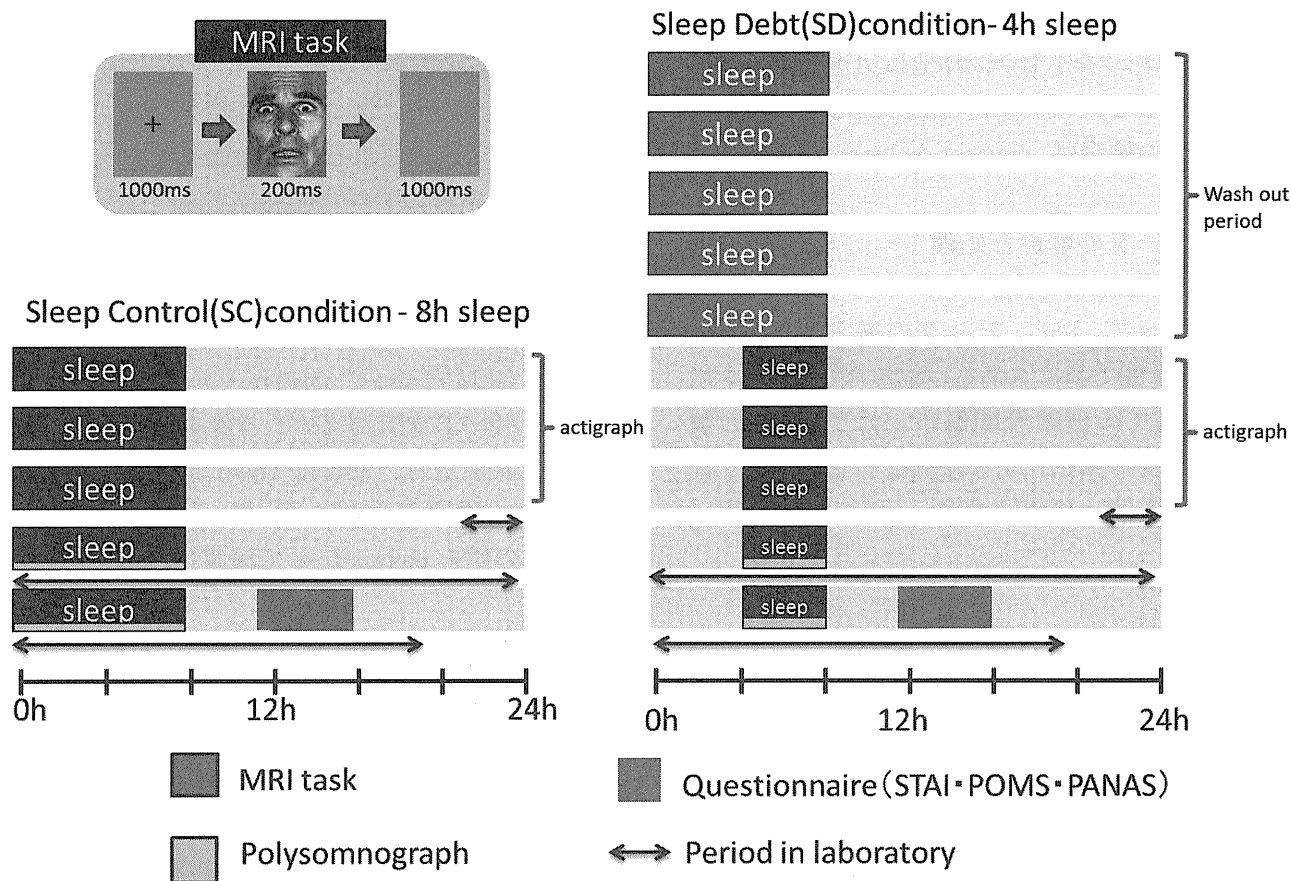


図1. 実験プロトコル

れ、覚醒期間中に意図しない午睡が生じた時には言語的に覚醒を促した。覚醒期間中は、対象者は実験室内での移動、読書、書き物、音楽鑑賞、ビデオ鑑賞、ビデオゲーム、実験者との会話を許可された。カフェイン、アルコールの摂取と激しい運動は制限された。実験室の温度と湿度は $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、 $50 \pm 5\% \text{RH}$ の範囲でそれぞれ維持された。

B(1). 3 質問紙

眠気、気分を測る質問紙として、以下をMRI撮像直前に実施した。Stanford Sleep Scale (SSS)、State Trait Anxiety Inventory (STAI-S)、Profile of Mood States (POMS)、Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

B(1). 4 MRI 課題

fMRI の課題として、以下の様な表情呈示課題を作成した(図1参照)。画像刺激は標準化された2

つの画像セット(Ekman and friesen,1976, Ogawa et al.,1997 www.atr-p.com/face-db.html)から、男性8名、女性8名の人物の画像について、楕円形のマスクで髪と背景を隠した刺激を作成した。睡眠負債による顔呈示の視覚的処理(視覚野や紡錘状回:Fusar-Poli et al.,2009)への反応の影響を最小限にするため、感情的な表情呈示時の活動からNeutral表情呈示時の活動を引いたコントラストを作成する目的で、Fear, Happy, Neutralの3つの情動カテゴリの画像を準備した。よって各人物に各3情動ずつ、計48枚の表情画像を用いた。注視点を1000ms呈示した後、Fear, Happy, Neutralのいずれかの表情を200ms提示した。画像呈示は8トライアルを1ブロックとし、画像への注意を促し、また課題中の居眠りを防ぐため、1ブロック中に1回ランダムにターゲット刺激を呈示してボタン押し反応を行わせた。顔呈示のブロック終了後にはRestのブロックを挟み、Restのブロックでは注視点画像を15s呈示した。3つの情動カテ

ゴリ(Fear, Happy, Neutral)のそれぞれ2ブロックずつ、6ブロックを1セッションとし、1～2分の休憩をはさんで2セッションを行った。セッション間では各ブロックの順番は、counter-balanceされた。

B(1).5 データの解析と処理

Behavioral data analysis

質問紙スコア、PSG データの統計解析にはSC,SD条件間で対応のあるt検定(両側検定)を用いた。すべての被験者間解析にはピアソンの積率相関係数の算出による相関解析を行った。統計解析ソフトにはSPSS PASW statistics 18を用いた。

B(1).6 fMRI データの取得・解析：

MR画像の撮像にはSiemens社の3T MRI Verioを使用した。まず、解析用リファレンス画像取得のために、構造画像(T1強調MPRAGE)TR/TE=1900ms/2.52ms, voxel size=1mm×1mm×1mm, flip angle 9°, Field of View=256mm×192mm,を撮像した。

課題遂行中の機能画像は、Single shot echo-planar imaging (EPI)を使用した。[TR/TE=2500ms/25ms, 30axial slices, voxel size=6mm×6mm×4mm, 1mm inter slice gap, flip angle 90°, matrix size=64×64, Field of View=384mm×384mm] 1セッションにつき、137スキャンを撮像し、最初の5スキャンは検定に加えなかった

解析にはSPM8(Wellcome Department of Imaging Neuroscience

<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>)を用いた。各機能画像に体動補正、スライスタイミング補正、MPRAGE構造画像へのコレジストレーション、Montreal Neurological Institute templateを用いた空間的標準化、8mm FWHM Gaussian Kernelを用いたスムージングを行った。各被験者の3DのBOLD信号を含む時系列データは、First-level Fixed model effectによる一般線形モデル(GLM)を用いて解析された。血流動態

関数として、SPMに装備されているcanonical HRFを用い、各条件での刺激呈示に対応してHRFを畳み込み積分し、セッションの時系列で、各条件に対応する仮定される血流動態モデルを作成した。3つの情動カテゴリ(Happy, FearとNeutral)に対応する時系列の血流モデルと、6つの体動に関わる変数の時系列データはリグレッサーとしてデザインマトリクスに組み込まれた。実際のBOLD信号をGLMによってvoxel by voxelに解析し、各リグレッサーに対応するベータ値を算出した。被験者間検定は、random-effect modelにより、検定された。各ボクセルにおいて、興味のある条件間で β の値をpaired-testで検定し、t値が算出された。

先行研究の結果(Yoo et al.,2007)より、睡眠負債時に扁桃体の活動が亢進するという仮説に基づいて、興味関心領域(ROI)を扁桃体とした。Fear表情-Neutral表情、Happy表情-Neutral表情のコントラストに関して、SD条件においてSC条件より大きな活動を示す部位を検討した。

B(1).7 Functional Connectivity 解析：

Functional Connectivityの解析はSPM8のツールボックスのCONN(Alfonso Nieto-Castanon <http://www.alfnie.com/software/conn>)を用いて行った。機能画像撮像中にseed領域のBOLD信号と相関して活動するボクセルを、一般線形モデルを用いて評価した。睡眠不足時には内側前頭前野領域における扁桃体と前頭前野の機能的接続性が低下するという仮説に基づいて、シードは、前出の検定でFear-neutralのコントラストの比較において、SD条件とCT条件の差が有意であった左扁桃体とした。リグレッサーとして、体動、mainのイベントに対する脳血流動態、bandpass-filter (0.008Hz-0.09Hz)を使用した。最終的に作成されたコネクティビティのコントラストを用いて、同様のsecond-level解析を行った。

C(1). 結果

SD条件において、SC条件と比較してSSS得点

が有意に ($t=-3.513, p<0.01$) 大きな値を示した。SD 条件において、SC 条件と比較して STAI-S 得点が有意に ($t=-2.736, p<0.05$) 大きな値を示した(図2)。また PANAS-Positive Affect が SD 条件において、SC 条件と比較して減少する傾向 ($t=1.922, p=0.077$) があつた。POMS と PANAS-Negative Affect 得点に有意な差は認められなかつた。

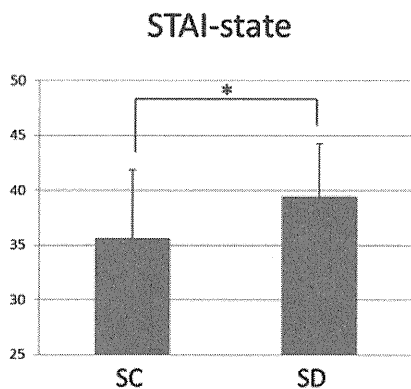


図2. 睡眠状態ごとの状態不安

conscious 条件における Fear-neutral の比較において、SD 条件で SC 条件と比較して左扁桃体において有意に大きな活動が認められた(図3) ($p<0.001 <5\text{voxel}$)。右扁桃体でも SD 条件で大きな活動が認められたが、設定した有意水準には至らなかつた ($p<0.005 <5\text{voxel}$)。

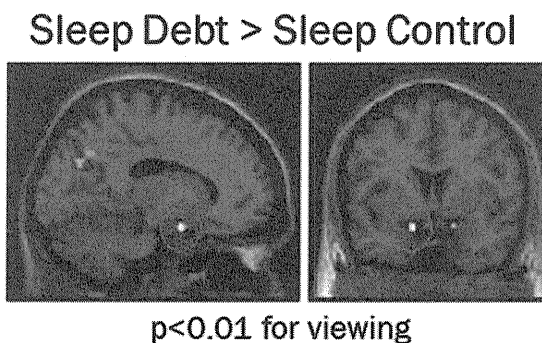


図3. 扁桃体の活動量

conscious 条件における Fear-neutral の比較において、左扁桃体と腹側前帯状皮質(vACC)

との機能的接続性が SD 条件において、SC 条件と比較して有意 ($P<0.001, <5\text{voxel}$) に低下していた(図4)。

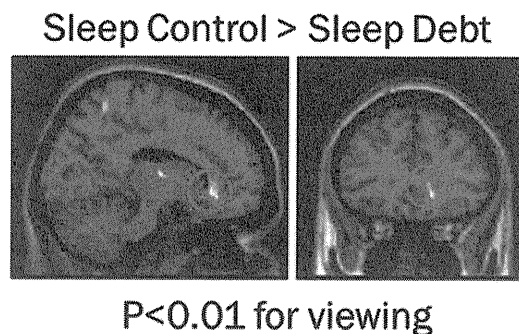


図4. 扁桃体との機能的接続性

被験者間解析を行ったところ、SD 条件と CT 条件をあわせた全試行では左扁桃体の賦活量と vACC との機能接続の強さに有意な負の相関 ($r=0.63, p<0.001$) があつた(図5)。また、SC 条件内でも有意な相関がみられた。SD 条件内ではやや強い相関 ($r=0.47, p=0.12$) があつたが、有意水準には至らなかつた

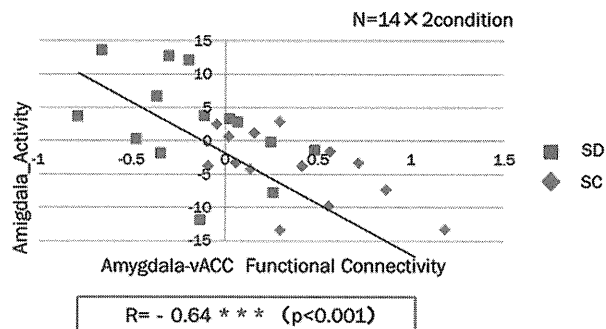
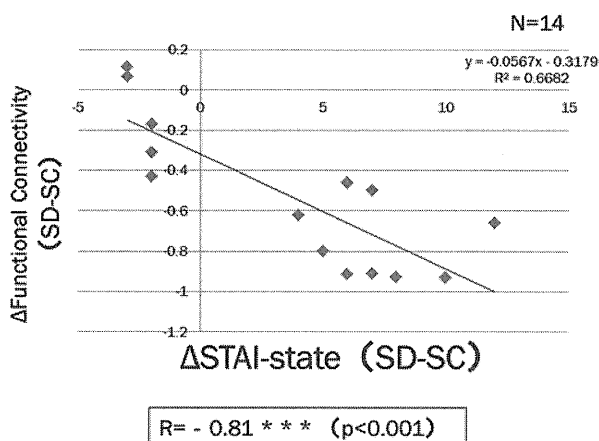


図5. 扁桃体活動と vACC との機能的接続性

vACC の機能接続の強さの変化量(SD-SC)は STAI-S、POMS 緊張・不安、POMS 混乱の変化量 (SD-SC) と有意な負の相関 ($r=-0.81, p<0.001$ $r=-0.73, p<0.005$ $r=-0.60, p<0.05$) を示した(図6)。扁桃体の活動量と各質問紙得点との有意な相関関係は認められなかつた。

図6. 扁桃体-vACC の機能的接続性と状態不安



D(1). 考察

本研究において、5 日間の短時間睡眠による睡眠負債が Fear 表情刺激に対する扁桃体の活動を増加させることが明らかになった。さらに睡眠負債時には扁桃体と腹側前帯状皮質(vACC)との機能的接続性の低下がみられ、その機能的接続性の強さは扁桃体の賦活量と有意な負の相関関係を示した。行動データにおいては、睡眠負債時に主観的眠気の増加、STAI 得点の上昇がみられた。扁桃体と vACC の機能的接続性の強さの変化は STAI、POMS の値の変化と高い相関を示した。

扁桃体はネガティブな情動の発現に重要な役割を担っていると考えられている (Halgren et al., 1978; Gloor et al.1982, Phelps et al.,2006)。また扁桃体は恐怖表情を呈示した際に賦活することが多くの研究で示されている (Fitzgerald et al.,2006 Fusar-Poli et al.,2009)。恐怖表情呈示時の扁桃体の反応性はうつ病患者や不安障害患者で高く、扁桃体はうつ病や不安障害などの精神疾患の神経基盤としても重要な役割を担っている可能性が指摘されている (McClure et al.,2007,Yvette et al.,2001, Dannlowski et al.,2007)。またそのように情動処理において重要な役割を果たしている扁桃体は内側前頭前野領域と機能的、解剖学的に強く接続している (Kim

et al.,2011)。2 領域の機能接続性の強さは情動の抑制 (Urry et al.,2006,Banks et al.,2007,Chuah et al.,2010 Erk et al.,2010)と関連するという報告があり、トップダウンの扁桃体の活動制御に関連していると考えられている。

私たちは睡眠負債による Fear 表情刺激に対する扁桃体の賦活を発見した。さらにそのとき扁桃体の賦活は vACC との機能接続の低下と関連していた。これは全断眠をおこなった先行研究 (Yoo et al.,2007 ,Chuah et al.,2010)を支持する結果であり、睡眠の不足がトップダウンの扁桃体の活動制御機能を低下させ、扁桃体の被賦活性を増加させるという仮説を支持した。全断眠と同様に睡眠負債時にも扁桃体の反応性増加が起こること、つまり我々が日常生活で経験するような短時間睡眠により蓄積した睡眠不足であっても扁桃体の反応の亢進を起こすことが明らかになった。

さらに扁桃体と vACC の機能接続性は気分状態の変化、睡眠負債度と有意な相関を示した。特に STAI で計測した状態不安については、睡眠負債時において有意な増加が認められ、その不安の増加量の個人差が、機能的接続性の減少量の個人差と強く相関した。ここから睡眠負債による気分状態の変化(特に不安の増加)と扁桃体とvACC の機能的接続性との関連が強く示唆される。これは睡眠負債による気分状態の変化と神経科学的なデータの関連を示した初めての報告である。

扁桃体の活動そのものではなく扁桃体と vACC の機能接続性と気分状態の変化が相関したことについては注意が必要だが、先行研究においても持続的な気分状態を調節する機能の神経基盤として、2 つの領域の相互作用が重要である可能性が示唆されている。例えば、STAI で計測した不安の強さと扁桃体-vACC の機能接続性が負の相関を示した報告 (Kim et al.,2011)、がある。また社会不安障害患者、セロトニントランスポーター遺伝子 s 型を持つ高うつリスク群、統合失調症患者などの気分調節に問題のあると考えられる疾患群において、扁桃体と vACC の機能的接続が低下 (Hahn et al.,2010 Pezawaz et al.,2005 Anticevic

et al.,2011)していることが示唆されている。これらと同様の減少は、絶対的な睡眠時間が減少している不眠症患者においても起こっており、不眠症患者に診られるうつ病や不安障害の発症脆弱性と関連している可能性がある。

本研究においてfear条件以外で扁桃体の活動に有意な差は認められなかった。扁桃体はポジティブな情動刺激においても賦活することが明らかになっている(Murray et al.,2007 Hampton et al.,2007)。しかしHappy条件において扁桃体の活動に有意な差はなかったことから、睡眠負債による扁桃体の賦活はネガティブな感情に特異的、もしくはネガティブ情動において影響が強いと考えられる。先行研究(Gujar et al.,2011)においては全断眠によりポジティブな情動を生じさせる画像刺激に対する扁桃体の賦活が起こることが示されており、今回では異なった結果となった。この相違には比較的覚醒度の低い顔表情刺激を用いたこと、実験プロトコルが全断眠ではなく部分断眠による睡眠負債であったことが関係している可能性がある。

E(1). 結語

本年度の研究によって睡眠負債時における気分変化の神経基盤の一部が明らかになった。また我々が日常生活で経験するような睡眠負債であっても扁桃体の活動亢進が起こることが示唆され、実際の社会においても睡眠負債によって不快な情動やストレス反応の亢進が引き起こされていると考えられる。現代人における短時間睡眠の増加は精神的健康の維持という観点から憂慮すべき事態であるといえる。well-beingのために、私たちは適切な睡眠時間の確保に取り組んでいく必要があるだろう。来年度は不眠症患者において同様の実験を実施し、本年度の結果と照らし合わせることで睡眠と情動の脳機能の関連、不眠症の脳病態生理について検討していく。

参考文献

- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, et al.: Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 49:651-668; discussion 669-670, 1992.
- Daniela T, Alessandro C, Giuseppe C, et al.: Lack of sleep affects the evaluation of emotional stimuli. Brain Research Bulletin 82:104-108.
- Davidson RJ: Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. Biological Psychiatry 51:68-80, 2002.
- Ewbank MP, Barnard PJ, Croucher CJ, et al.: The amygdala response to images with impact. Soc Cogn Affect Neurosci 4:127-133, 2009.
- Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, et al.: Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. Biol Psychiatry 53:494-501, 2003.
- Sabatinelli D, Bradley MM, Fitzsimmons JR, et al.: Parallel amygdala and inferotemporal activation reflect emotional intensity and fear relevance. Neuroimage 24:1265-1270, 2005.
- Zald DH: The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. Brain Research Reviews 41:88-123, 2003.
- Banks, S., and Dinges, D.F. (2007). Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. J Clin Sleep Med 3, 519-528.
- Belenky, G., Wesensten, N. J., Thorne, D. R., Thomas, M. L., Sing, H. C., Redmond, D. P., Russo, M. B., and Balkin, T. J. (2003). Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. Journal of Sleep Research 12, 1-12.
- Chuah, L. Y., Dolcos, F., Chen, A. K., Zheng,

- H., Parimal, S., and Chee, M.W. (2010). Sleep deprivation and interference by emotional distracters. *Sleep* 33, 1305-1313.
- Franzen, P.L., Buysse, D.J., Dahl, R.E., Thompson, W., and Siegle, G.J. (2009). Sleep deprivation alters pupillary reactivity to emotional stimuli in healthy young adults. *Biol Psychol* 80, 300-305.
- Minkel, J.D., Banks, S., Htaik, O., Moreta, M.C., Jones, C.W., McGlinchey, E.L., Simpson, N.S., and Dinges, D.F. (2012). Sleep deprivation and stressors: Evidence for elevated negative affect in response to mild stressors when sleep deprived. *Emotion*.
- Van Dongen, H.P., Maislin, G., Mullington, J.M., and Dinges, D.F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 26, 117-126.
- Yoo, S.-S., Gujar, N., Hu, P., Jolesz, F.A., and Walker, M.P. (2007). The human emotional brain without sleep – a prefrontal amygdala disconnect. *Current Biology* 17, R877-R878.
- Zhong, X., Hilton, H.J., Gates, G.J., Jelic, S., Stern, Y., Bartels, M.N., Demeersman, R.E., and Basner, R.C. (2005). Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol* 98, 2024-2032.
- Zhong, X., Xiao, Y., Huang, R., and Huang, X.Z. (2005). [The effects of overnight sleep deprivation on cardiovascular autonomic modulation]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 44, 577-580.
- Ekman, P., and Friesen, W.V. (1971). Constants across cultures in the face and emotion. *J Pers Soc Psychol* 17, 124-129.
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., Benedetti, F., Abbamonte, M., Gasparotti, R., Barale, F., et al. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatr Neurosci* 34, 418-432.
- Anticevic, A., Repovs, G., and Barch, D.M. (2011). Emotion Effects on Attention, Amygdala Activation, and Functional Connectivity in Schizophrenia. *Schizophr Bull*.
- Banks, S.J., Eddy, K.T., Angstadt, M., Nathan, P.J., and Phan, K.L. (2007). Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2, 303-312.
- Dannlowski, U., Ohrmann, P., Bauer, J., Kugel, H., Baune, B.T., Hohoff, C., Kersting, A., Arolt, V., Heindel, W., Deckert, J., et al. (2007). Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. *Genes Brain Behav* 6, 672-676.
- Erk, S., Mikschl, A., Stier, S., Ciaramidaro, A., Gapp, V., Weber, B., and Walter, H. (2010). Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression. *J Neurosci* 30, 15726-15734.
- Erk, S., von Kalckreuth, A., and Walter, H. (2010). Neural long-term effects of emotion regulation on episodic memory processes. *Neuropsychologia* 48, 989-996.
- Fitzgerald, D.A., Angstadt, M., Jelsone, L.M., Nathan, P.J., and Phan, K.L. (2006). Beyond threat: amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage* 30, 1441-1448.
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti,

- F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., Benedetti, F., Abbamonte, M., Gasparotti, R., Barale, F., et al. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatr Neurosci* 34, 418-432.
- Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L.F., Andermann, F., and Horowitz, S. (1982). The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 12, 129-144.
- Gujar, N., Yoo, S.S., Hu, P., and Walker, M.P. (2011). Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences. *J Neurosci* 31, 4466-4474.
- Hahn, A., Stein, P., Windischberger, C., Weissenbacher, A., Spindelegger, C., Moser, E., Kasper, S., and Lanzenberger, R. (2011). Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. *NeuroImage* 56, 881-889.
- Halgren, E., Walter, R.D., Cherlow, D.G., and Crandall, P.H. (1978). Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain* 101, 83-117.
- Hampton, A.N., Adolphs, R., Tyszka, M.J., and O'Doherty, J.P. (2007). Contributions of the amygdala to reward expectancy and choice signals in human prefrontal cortex. *Neuron* 55, 545-555.
- Horne, J.A. (1993). Human sleep, sleep loss and behaviour. Implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* 162, 413-419.
- Kim, M.J., Gee, D.G., Loucks, R.A., Davis, F.C., and Whalen, P.J. (2010). Anxiety Dissociates Dorsal and Ventral Medial Prefrontal Cortex Functional Connectivity with the Amygdala at Rest. *Cerebral Cortex* 21, 1667-1673.
- Kim, M.J., Loucks, R.A., Palmer, A.L., Brown, A.C., Solomon, K.M., Marchante, A.N., and Whalen, P.J. (2011). The structural and functional connectivity of the amygdala: From normal emotion to pathological anxiety. *Behavioural Brain Research* 223, 403-410.
- McClure, E.B., Adler, A., Monk, C.S., Cameron, J., Smith, S., Nelson, E.E., Leibenluft, E., Ernst, M., and Pine, D.S. (2007). fMRI predictors of treatment outcome in pediatric anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 191, 97-105.
- McClure, E.B., Monk, C.S., Nelson, E.E., Parrish, J.M., Adler, A., Blair, R.J., Fromm, S., Charney, D.S., Leibenluft, E., Ernst, M., et al. (2007). Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 64, 97-106.
- Minkel, J., Banks, S., McGilinchey, E.L., and Dinges, D.F. (2005). Relationships among mood and neurocognitive tasks after five nights of partial sleep deprivation. *Sleep* 28, A129-A129.
- Murray, E.A. (2007). The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn Sci* 11, 489-497.
- Nir, Y., Staba, R.J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V.V., Cirelli, C., Fried, I., and Tononi, G. (2011). Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron* 70, 153-169.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E.M., Verchinski, B.A., Munoz, K.E., Kolachana, B.S., Egan, M.F., Mattay, V.S., Hariri, A.R., and Weinberger, D.R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human