

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, 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あ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を従来法により決定した神経内分泌リズムと比較したところ、末梢時計リズム周期と生理機能リズム周期が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を評価する方法は、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、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、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 *Rora*, *Rorb*, *Rorc*, *Rev-ErbA*, *Rev-ErbB* 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.

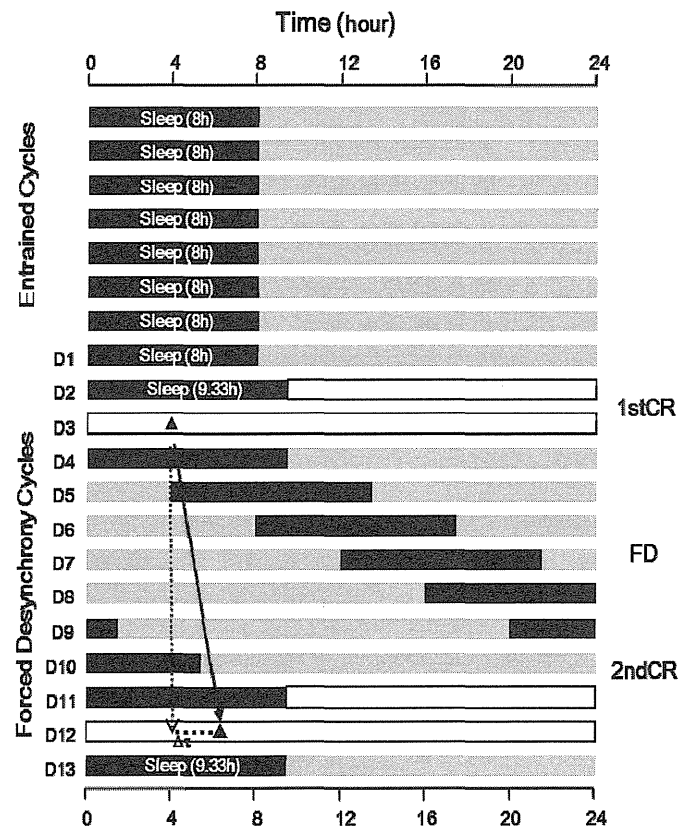
そこで, 臨床の現場で入手可能な生体組織由来末梢細胞中の時計遺伝子発現リズムを測定が, 個人の生物時計機能特性を評価法として有用であるかどうか検討した.

B. 研究方法

被験者: 19 歳から 39 歳(平均年齢 22.6 \pm 4.3 歳)の健常男性 17 名. Horne-Östberg 朝型夜

型質問紙により分類された中間型 9 名と夜型 8 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.

方法: 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.



- ・ 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、位相を評価した。（被験者17名）

同一被験者17名に皮膚生検を行い、皮膚由来の線維芽培養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）を評価した。

（倫理面への配慮）

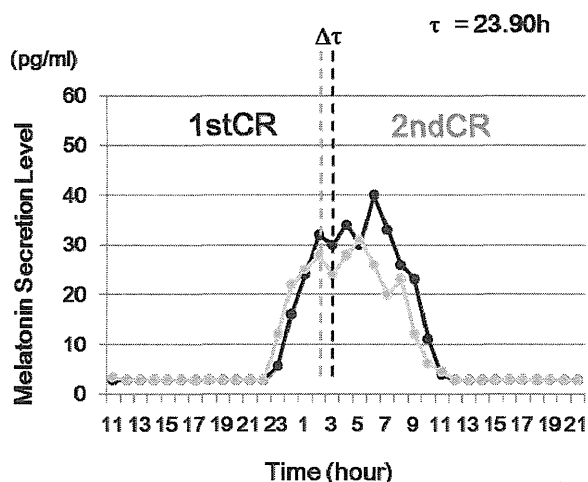
被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることを最優先として、ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則である「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」に従い研究を遂行した。被験者の氏名など個人情報ならびに血液・体毛・皮膚切片など生体試料について個人情報管理者による連結可能匿名化を行った。符号と番号によって匿名化された後、試料の分析、解析に関連するすべての作業が行われ、同意書、試料、解析データは国立精神・神経医療研究センターにおいて施錠された場所にて厳重に保管されている。本研究は、国立精神・神経医療研究セ

ンター倫理委員会で審議を受け承認を得た上で実施した。

C. 結果

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、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。脱同調実験前後の各生理機能リズム位相から算出されたメラトニン分泌リズム周期は23.90~24.67 h（mean±SD: 24.18±0.20 h）、コルチゾール分泌リズム周期は23.96~24.87 h（mean±SD: 24.34±0.33 h）であった。メラトニン、コルチゾール分泌リズム周期は個人間で違いが認められたが、両生理機能リズムは個人内において強く相関していることが明らかとなった（ $R=0.786$, $P<0.001$ ）。

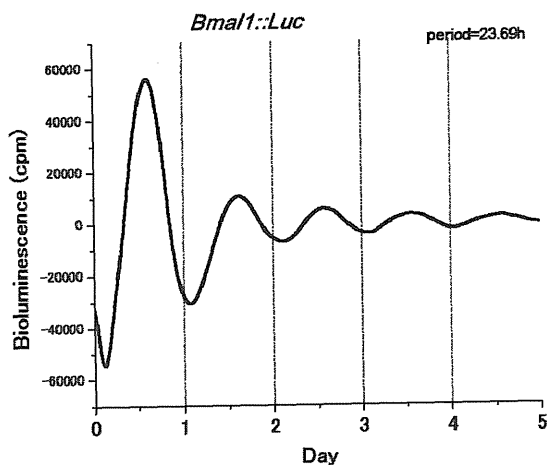
血漿メラトニン、コルチゾールは顕著な概日リズムを示し、強制脱同調実験により決定されたリズム周期も約24時間に近似していた。ゆえに、本研究の実験条件は、攪乱因子の影響や1時間間隔のサンプリングの影響を最小限に



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*

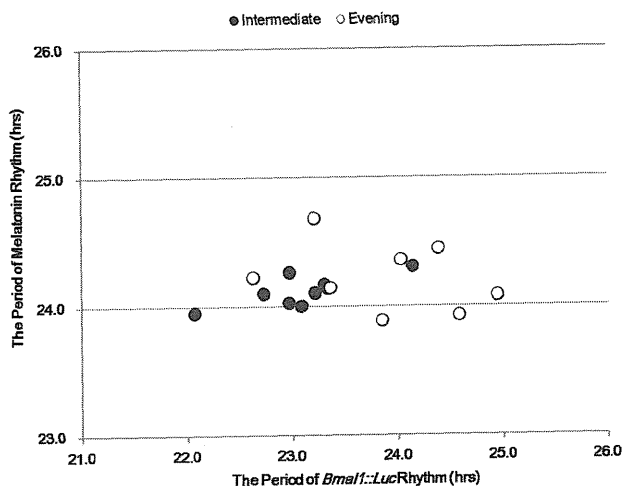
プロモーター-ルシフェラーゼ遺伝子)を導入し、細胞内におけるルシフェラーゼ発光量変化



を測定したところ、顕著な概日リズムが認められた。

Bmal1::Luc 発光リズム周期は中間型 9 名において 22.07~24.14 h (mean±SD: 23.09±0.55 h), 夜型 8 名において 22.63~24.95 h

(mean±SD: 23.87±0.77 h) を示した。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、中間型において強い相関性が認められた ($R = 0.767$, $P = 0.016$)。一方、夜型では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相関性は存在しなかった ($R = -0.364$, $P = 0.375$)。メラトニン分泌リズム周期は中間型と夜型の間で有意な差は認められなかったが ($P = 0.350$)、*Bmal1::Luc* 発光リズム



ム周期は夜型が中間型より長いことが明らかとなった ($P = 0.028$)。

D. 考察

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* 発光リズムを測定することで個人の生物時計機能評価が可能であること、また、夜型被験者は内的脱同調を起こしやすいハイリスク群であ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。夜型では、末梢時計リズムと生理機能リズムに相関は認められなかった。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. Watanabe M, Hida A, Kitamura S, Enomoto M, Ohsawa Y, Katayose Y, Nozaki K, Moriguchi Y, Aritake S, Higuchi S, Tamura M, Kato M, Mishima K. Rhythmic expression

- of circadian clock genes in human leukocytes and beard hair follicle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425 (4):902-7.
2. Kasukawa T, Sugimoto M, Hida A, Minami Y, Mori M, Honma S, Honma K, Mishima K, Soga T, Ueda HR. Human blood metabolite timetable indicates internal body time. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 15036-41.
 3. Katayose Y, Aritake S, Kitamura S, Enomoto M, Hida A, Takahashi K, Mishima K. Carryover effect on next-day sleepiness and psychomotor performance of nighttime administered antihistaminic drugs: a randomized controlled trial. *Human psychopharmacology* 2012; 27: 428-36.
 4. Hida A, Kitamura S, Mishima K. Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders. *Journal of Physiological Anthropology* 2012; 31:7.
 5. 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.
- Samples- Application to Circadian Rhythm Sleep Disorder Patients. Society for Research on Biological Rhythms 2012. FL, USA. 2012年5月.
2. 肥田昌子, 北村真吾, 大澤要介, 榎本みのり, 片寄泰子, 野崎健太郎, 加藤美恵, 守口善也, 亀井雄一, 三島和夫生体組織を利用したヒト生物時計機能評価—概日リズム睡眠障害患者への応用—. 日本睡眠学会第37回定期学術集会. 神奈川. 2012年6月
 3. 肥田昌子, 北村真吾, 大澤要介, 片寄泰子, 野崎健太郎, 榎本みのり, 有竹清夏, 樋口重和, 加藤美恵, 亀井雄一, 池田正明, 三島和夫. 末梢時計リズムは個人の睡眠特性・生物時計機能を反映する. 第19回日本時間生物学会学術大会. 北海道. 2012年9月
 4. Hida A, Yamazaki S, Mishima K, Johnson CH, Tei H. Effects of E-box and CRE on Per1 expression in SCN and periphery in mice. 第19回日本時間生物学会学術大会. 北海道. 2012年9月
 5. 肥田昌子, 北村真吾, 片寄泰子, 榎本みのり, 大澤要介, 渡邊真紀子, 野崎健太郎, 有竹清夏, 樋口重和, 加藤美恵, 守口善也, 亀井雄一, 池田正明, 三島和夫. *Neuroscience*2012. 愛知. 2012年9月

G-2. 学会発表

1. Hida A. Assessment of Individual Circadian Phenotypes Using Biopsy

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^{1,2}

研究協力者 寺澤悠理^{1,2}、大場健太郎^{1,2}、元村祐貴^{1,2}、北村真吾¹、村上裕樹^{2,1}、金山裕介^{1,2}、三島和夫^{1,2}

1 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

2 同センター 脳病態統合イメージングセンター

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ため、顔表情呈示課題を用いた情動に関する機能評価と、Arterial spin labeling, Resting state functional MRI の撮像による安静時脳血流の評価を行った。顔表情呈示課題の結果、不眠症患者では情動処理の際に扁桃体の活動が増加する傾向にあり、健常者と比較して島皮質の活動が低下している事が明らかとなった。不眠症患者の情動機能障害の脳内メカニズムに扁桃体と島皮質の機能的変化が寄与していることが示唆された。さらに安静時脳血流の評価において、不眠症患者は健常者と比較して、基底状態の脳活動において中心的な役割を果たす領域である後帯状皮質の血流量が増加していることが認められ、その増加には覚醒促進領域である上行性網様体賦活系の視床、中脳との機能的結合の増加が関連することを明らかにした。さらにその一部である視床と後帯状皮質の機能的結合は不眠の重症度とも有意に相関し、不眠症病態評価の客観的指標として、安静時脳活動の測定が有用となる可能性が示唆された。

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、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 (Perlís 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 過覚醒をもたらす可能性のある情動反応(研究課題①)と覚醒維持機能(研究課題②)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、24年度に行った研究として、不眠症患者の情動機能、覚醒機能に関する課題を実施し、機能的MRIを用いて課題時の脳機能について検討した。

[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、個人の同定ができない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

A(1). 目的

近年行われたいくつかの大規模調査によって、成人の約 4 分の 1 が自らの睡眠に不満を持っており、10-15%が不眠による日中の不調(機能障害)を訴えていることが示されている。さらに一般人口の 6-10%が慢性不眠症の臨床的な診断基準に当てはまることが示されている[1]。不眠症は罹患率が高く、抑うつ、精神運動機能低下、易疲労性など種々の精神身体症状を惹起するため、公衆衛生学上も看過できない Common disease の一つとして注目されている。不眠はうつ病をはじめとして多くの精神疾患にも付随してみられる症状の一つであり、うつ病患者に対して不眠治療を行うと不眠とともにうつ症状も軽減することが示されていることから[2,3]不眠と情動機能の間には強い結びつきがあることが予想される。

逆に慢性化した不眠はうつ病のリスクファクターとなることが指摘されている。一般住民 7,954 名を対象に行った Ford らによる調査研究によれば、調査開始時点と 1 年後の追跡調査時の両者で不眠を有していた群(持続不眠群)では良眠群に比較してうつ病への罹患リスクが 40 倍ほど高かった[4]。日本人を対象とした大規模調査においても、十分な睡眠がとれていないと感じている人ほどうつ病の発症リスクが高いことが報告されている。これらの結果はうつ病の前駆症状としての不眠によるものではないかと疑われたが、Breslau,らの 3.5 年という長期のコホート調査において、2 週間にわたる不眠があった場合、うつ病リスクが約 4 倍、不安障害リスクが約 2 倍となることが示された[5]ことから、不眠そのものが情動機能障害の発症リスクを高める要因となる可能性が示唆されている。また不眠はうつ病だけではなく、不安障害のリスクファクターでもあることから、不眠は情動機能全般へ

強い悪影響を与えることが予想される。

不眠症が情動制御へ及ぼす影響の検証も行われている。Kales らの研究[6]において、不眠症患者 124 名に対して MMPI を用いてパーソナリティを調査した研究では、もっとも高いスコアは抑うつ、精神衰弱、転換ヒステリーであった。ここから不眠症患者は内面型の問題を抱えているといえる。この発見に基づき、Kales らは不眠の内面型葛藤モデルを提唱した[7]。このモデルによると、内面的な葛藤が、高いレベルの情動的覚醒を起こし、生理的過覚醒、個人の不眠特性と関連するという。さらに Koffel と Watson の研究[8]において、不眠と抑うつ、不安などの情動機能障害との関連に関わる興味深い研究結果が示されている。この研究においては、349 名の健常若年者、213 名の高齢者、213 名の患者を対象に、不眠における夜間の問題(入眠潜時の延長、睡眠維持の困難)と日中の問題(疲労感、眠気)のそれぞれについて、抑うつ、不安との関連を調査した。その結果、日中・夜間の両方の問題が不安、抑うつ、PTSD、社会恐怖症などと関連していたが、不安、抑うつとより強く関連していたのは日中の問題の方であった。さらに、日中の問題は、PANAS によって調査したネガティブな情動反応性の高さ、ポジティブな情動反応性の低さと関連した。したがって、不眠の日中症状がより強くうつ病リスク増大と関連していることが示唆された。

これらの知見を踏まえると、慢性不眠症の日中の情動機能低下メカニズムについて詳細に検討する必要があると考えられるが、慢性不眠症での情動機能に関わる脳機能画像研究は非常に少なく、その詳細は明らかになっていない。そこで本研究では、前年度までに作成した表情呈示課題を用いて、不眠症患者における情動機能について検討することを目的とする。

B(1).1 被験者

国立精神・神経医療研究センター病院睡眠外来を受診し、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,(DSM-IV)の原発性不眠症

primary insomnia と診断された患者 13 名、さらに age-gender matched の健常者 13 名をリクルートした。

B(1).2 実験プロトコル

不眠症患者: 病院外来において実験の内容を説明し、書面での同意を取得した。担当医師の管理下での 3 日間の休薬後、MRI 実験を実施した。MRI 実験実施前の 3 日間はアクチグラフの装着により睡眠覚醒スケジュールを確認した。

健常者: 不眠症患者の実験が終了後、リクルートを開始した。13 名それぞれの不眠症患者と同じ性別で、年齢が±5 歳の範囲にあるものを対象とした。MRI 実験の一週間前に一度来所し、実験の説明、同書面での同意を得た。その際 Web 上で質問紙に回答して頂くことによって睡眠障害がないことを確認した。不眠症: ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI)、アテネ不眠尺度 (AIS)、過眠症: エプワース眠気尺度 (ESS)、睡眠時無呼吸: stop-bang、睡眠時随伴症: IRLS、睡眠時行動障害: ミュンヘンパラソムニアスクリーニング (MUPS)、レム睡眠行動障害スクリーニング尺度 (RBDSQ) その後一週間、アクチグラフによる睡眠覚醒スケジュールの調査と、在宅初夜にはパルスオキシメータを用いた睡眠時無呼吸、睡眠脈拍の検査を在宅で実施した。

健常被験者の除外基準は以下に該当する者であった: 不眠症、過眠症、睡眠時無呼吸、睡眠時随伴症、睡眠時行動障害、概日リズム睡眠障害のいずれか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).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。画像刺激は標準化された 2 つの画像セット ([9,10]) 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、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カウンターバランスされた。各セッション終了後、口頭で眠気の調査を行なった。被験者はマイクを通して、0 = 全く眠くなかった 1 = 少し眠かった 2 = 眠かった 3 = とても眠かった 4 = 寝てしまった の五段階で回答した。

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 条件間に対応のある 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、各条件に対応すると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、各レ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

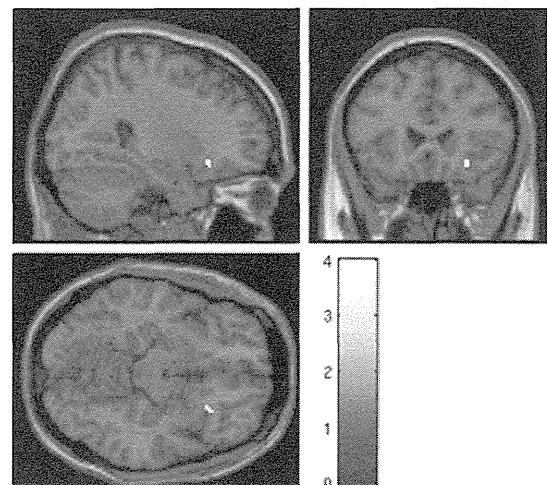
間で β の値を paired-test で検定し、t値が算出された。

C(1). 結果

不眠症患者の情動機能について検討するために、各条件における情動関連領域の脳活動を健常者と比較した。

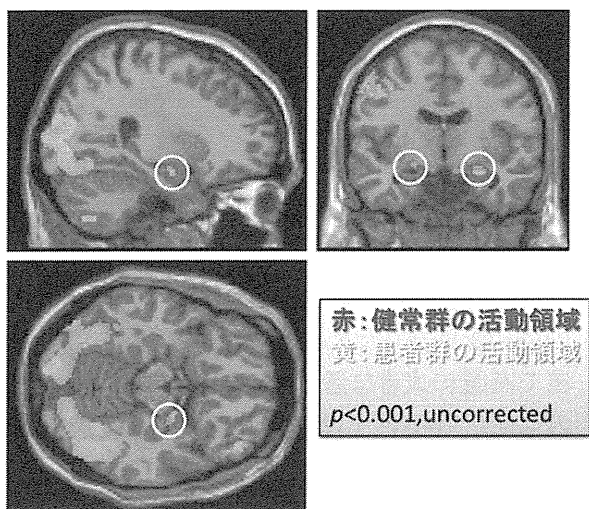
まず Fear 表情呈示時における健常群と患者群の違いを検討したところ、健常群において右島皮質で有意に大きな活動 ($p < .001$, uncorrected) がみられた。さらに t 検定の結果では、有意水準 ($p < .001$) に達しなかったが、下図に示す通り、患者群のみで両側扁桃体の有意な活動がみられた。これらの領域は過去の研究において恐怖表情呈示の情動処理を担う領域として報告されている [11]。

右島皮質 Fear 健常群 > 患者群



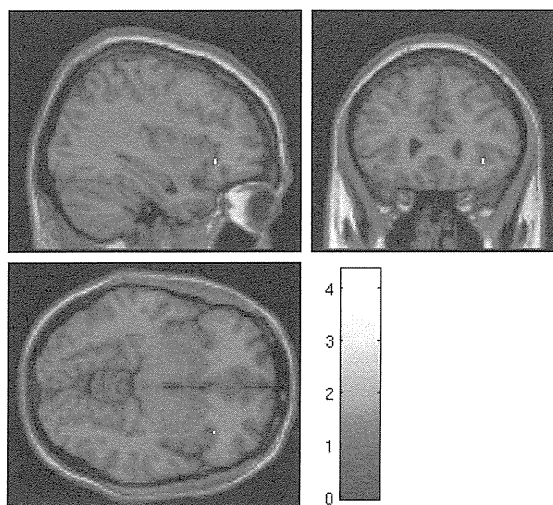
$p < .001$, uncorrected

両側扁桃体の活動



次に Happy 表情呈示時における健常群と患者群の比較を行ったところ、右島皮質において、患者群に比較して健常群で大きな活動が見られた。一方、患者群では、健常群よりも大きな活動を示す情動関連の部位はなかった。

右島皮質 Happy 健常群 > 患者群



Neutral 表情呈示時には視覚野、視床、上丘など視覚処理に関する領域と、被殻、左島皮質において、患者群でより大きな活動 ($p < 0.001, \text{uncorrected}$) がみられた。

D(1). 考察

本研究において、恐怖表情呈示時の情動処理において、患者群は扁桃体、健常群では右島皮

質と、大きく活動している部位が異なることが明らかになった。さらに幸せな表情に対する反応は健常群でより高く、ポジティブな情動刺激にたいする情動反応が不眠症患者において低下していることが示唆された。

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おり、情動に関連した身体反応(発汗、逃避、心拍数の増加など)を引き起こす[12,13,14]。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[15,16]。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[17,18]。先に述べたとおり、不眠はうつ病や不安障害のリスクファクターとなることが示されている。今回の結果は不眠が情動機能障害を誘発するメカニズムとして情動刺激に対する扁桃体反応の関与を示すものである。扁桃体に偏重した情動処理は精神状態に悪影響を与えるのかもしれない。

一方、右島皮質も情動処理に関連する部位といわれており、過去の脳機能画像研究によって、島皮質は痛みや喜びや喜怒哀楽や不快感、恐怖などの基礎的な感情の体験に重要な役割を持つことが示されている[19]。島皮質は、その身体表象と主観的な感情の体験における役割が近年注目されている部位であり、アントニオ・ダマシオらは、この領域が、意識的な感情を生み出す情動の体験に関連する、直感的な状態をマップする役割を持つと述べており[20]、情動の発現というよりはむしろ情動状態のより主観的な認知に関わる部位であるといえる。先行研究においても安静時脳活動における扁桃体と島皮質の機能的結合の変容[21]が報告されていることから、これらの知見は扁桃体と島皮質の機能的変化が不眠症患者における情動機能障害に関連している事を示唆している。不眠症患者群においてネガティブ刺激とポジティブ刺激のどちらに対しても島皮質の反応性が低下し、ネガティブ刺激においては扁桃体の

活動が高まっていたことから、扁桃体活動と連動する身体的な情動反応性は高まっているにもかかわらず、情動を主観的に体験する能力が低下していることが、うつ病などの発症リスクを上げる要因となっているのかもしれない。

研究課題 2 安静時脳活動の測定

A(2). 目的

不眠症の病態生理学においては、不眠症患者は生理心理的に過剰な覚醒状態にあるという ‘hyperarousal’ theory [22,23,24]が、そ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。この文脈における覚醒とは、身体、認知、皮質の覚醒を指す。不眠は急性のストレスによる睡眠の質の低下と、それに対する不適切な行動反応（長くベッドにいる、アルコールの摂取、不眠への心配など）によって習慣化する、ということが言われてきた[25]。

急性の感情的なストレスは不眠を誘発するが、その脆弱性の根幹には中枢神経系における過覚醒にあることが実験的研究によって明らかにされている。同じストレスを与えられた時に、少しの変化しか示さない群と、大きな反応を示しすぐに眠れなくなる群があるのである。Bonnet らの研究[26]では、第一夜効果における不眠がみられた群とみられなかった群の比較が行われた。両群で気分、性格特性、他の demographical なデータに差異は認められなかった。しかし、不眠群において、ベースラインの心拍数、副交感神経活動の低下、睡眠相前進時の交感神経活動の増加などが認められた。カフェインを飲んだ時にも同様の過覚醒が認められた。過去の多くの研究では、不眠症患者を含む不眠群において、心拍数の増加、心拍変動における交感神経活動の増加、副交感神経活動の低下[27,28,29]、コルチゾール分泌の増加[30,31,32,33,34]、メラトニンの減少[35,36]、ノルアドレナリンの増加[37]、脳内グルコース代謝[38,39]の増加、EEG 速波で計測されるような皮質の過覚醒[40,41,42,43,44,45]等、様々な生理心理的な過活動を支持する知見が報告されている。

その中でも皮質の覚醒は古典的条件づけ、高

いレベルの感覚、情報処理過程、長期記憶を引き起こすと仮定されている[46]。この現象は睡眠維持の困難と睡眠状態の誤認とも直接的にかかわっていると考えられる。特に、入眠時や睡眠中の感覚処理の高まりは環境刺激に対する睡眠維持の脆弱性として表れ、睡眠開始や睡眠の維持を妨げていると考えられる。一方情報処理プロセスの敏感化は睡眠状態と覚醒状態の区別を歪ませ、PSG 上の睡眠を覚醒と判断してしまう睡眠状態誤認と関わっていると考えられる。PSG の視認による睡眠判定では不眠症患者と健常者の睡眠構造に差がないとされてしまうことが少なくない。しかし、多くの研究で睡眠中の速波活動が増大している[41,42,43,44,45]ことが示されており、現状の PSG 判定の基準では不眠症患者の睡眠時過覚醒をとらえるには感度が不十分ではないかとの指摘もある[46]。

Cervena らの研究では、EEG 計測による β パワーの増加が認められたが、認知行動療法による治療によって減少したことが報告されており[40]、皮質の覚醒と不眠の病態との関連を示唆している。他の ERP 計測を用いた研究においては、覚醒時、入眠時、睡眠中において高い皮質の覚醒が認められた[47,48,49]。この知見は不眠症患者が 24 時間覚醒状態にあるという仮説[50]を支持するものであった。これらの知見によって示された不眠症患者における皮質の過覚醒は不眠症に多く散見される、認知的過覚醒と関わっていると推察される。入眠しようとする時、または昨晚の睡眠を思い返すとき、睡眠に関連した高いレベルの認知的な活動が起こる。不眠症患者において、入眠時における認知活動はしばしば眠りにつくのを妨げる侵入的な思考として体験される。それらは心配な、ネガティブな思考として報告される[51]が、実際にベッドタイムにおけるネガティブな思考は睡眠潜時の長さに関連することが示されている[52]。不眠における入眠時の思考は典型的に問題解決、睡眠についての思考、睡眠不足の、

3つの結末に分けられることが示されている[53]。

Carney[54]によれば、侵入思考は反芻(rumination)と心配(worry)の二つの要素を持っており、そのうち反芻は不快な気分と関連し、心配は不安や将来のストレスと関連する。不眠症患者を考えると、症状に関する反芻が良眠者より高い傾向にある。一方心配に関する知見は少ない。

有力な不眠の病因として、自律神経系、大脳皮質、認知的、情動的な過覚醒がある。Perlisら[22]はトップダウンのアプローチ、つまりEEG速波で計測されるような皮質の過覚醒によって、不眠が引き起こされると考えている。これは認知的過覚醒として主観的に経験されることで、結果として自律神経系の過覚醒を引き起こす。またEspie[55]によれば、情動的な機能不全が認知的、自律神経系の過覚醒を介在しているという。さらにRieman[56]らは、不眠の病因にはボトムアップのプロセスも関与すると予想している。遺伝的に決定された睡眠覚醒の制御不全が、睡眠の不調のみならず、認知的、情動的過覚醒を引き起こしているのかもしれない。注目すべきは、トップダウンの仮説とボトムアップの仮説は矛盾しないということである。例えば、一時的な不眠は多くの人々が体験することであるが、遺伝的に生理心理的な過覚醒が持続しやすい個人においては、それが慢性不眠症に発展する可能性が高くなると考えられる。しかし不眠の病因の因果関係について最終的な結論が出ていないのが現状である。さらにこれらの心理的活動と神経生理学的なレベルの因果は不明であり、神経活動と主観申告の関連を見た研究が必要であるが、不眠症患者を対象としたfMRI研究は非常に少なく、その詳細な神経科学的基盤については明らかにされていない。

このような背景から、本研究では脳血流の絶対量を計測できるとされるArterial spin labeling(ASL)と、各脳領域の機能的接続を検討

するResting state functional connectivity(RSFC)という2つのMRI撮像法を用い、不眠症患者の安静時脳活動について検討した。

B(2).1被験者

対象は原発性不眠症患者13名と、性別、年齢を揃えた対照健常者13名であった。

B(2).2 実験プロトコル

不眠症患者:病院外来において実験の内容を説明し、書面での同意を取得した。担当医師の管理のもとでの3日間の休薬後、MRI実験を実施した。MRI実験実施前の3日間はアクチグラフの装着により睡眠覚醒スケジュールを確認した。

健常者:不眠症患者の実験が終了後、リクルートを開始した。13名それぞれの不眠症患者と同じ性別で、年齢が±5歳の範囲にあるものを対象とした。MRI実験の一週間前に一度来所し、実験の説明、同書面での同意を得た。その際Web上で質問紙に回答して頂くことによって睡眠障害がないことを確認した。(不眠症:PSQI AIS、過眠症:ESS、睡眠時無呼吸:stop-bang、睡眠時随伴症:IRLS、睡眠時行動障害:MUPS RBDSQ)その後一週間、アクチグラフによる睡眠覚醒スケジュールの調査と、在宅初夜にはパルスオキシメータを用いた睡眠時無呼吸、睡眠脈拍の検査を在宅で実施した。

健常被験者の除外基準は以下に該当する者であった:不眠症、過眠症、睡眠時無呼吸、睡眠時随伴症、睡眠時行動障害、概日リズム睡眠障害のいずれか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(2).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(2).4 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(2).5 MRI 撮像

Arterial spin labeling (ASL)

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。

全脳の灌流画像はcontinuous ASLとback ground suppressionで準備されるa stack of spiral fast-spin-echo-acquired imagesを用いて、量的に計測された。(repetition time: 2.8 s; echo spacing: 13 ms; postlabeling delay: 1.5 s; labeling duration: 0.5 s; 30 phase-encoded 8-mm-thick slices;; total scan time:4min 13s; units: ml/100g/min).

皮質の血流(CBF)を定量化するために、タグをつけられなかった画像とタグを付けられた画像の差を、以下の式によって算出した。

$$\Delta M = M0B * f * TI1 - M0B(1 - 2\exp[-\frac{TI2}{T1B}] * q) * f * TI1$$

ΔM :コントロール画像-タグ画像

f:局所脳血流量

TI1:反転パルスから飽和パルス開始時間

TI2:反転パルスからデータ収集開始までの時間

T1B:動脈のT1値

q:補正係数

さらにCBF値を以下のように算出した。

$$\text{relCBF} = f[\frac{\Delta M}{M0B} \exp(\frac{TI2}{T1B})/2tq]$$

t:タグの持続時間

コントロール画像の部分的な飽和は、灰白質に特有の1.2sのT1のために修正された。

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。

B(2).6 Resting state functional MRI

機能画像の撮像には、Single shot echo-planar imaging (EPI)を使用した[TR/TE=2500ms/25ms, 30 axial 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/>)を用いて、ASL画像と同様の準備処理を実施した。

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。レグレッサーとして、体動、

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、second-level 解析を行った。

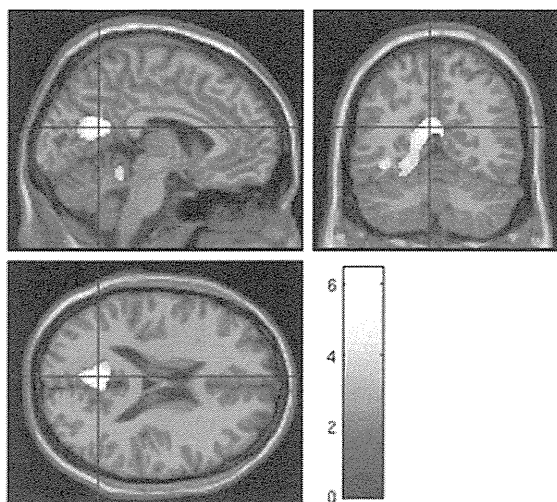
C(2). 結果

ASL の解析では、後帯状皮質(PCC)をピークとし紡錘状回・小脳を含む広い領域と、視床後部の血流量が患者群で有意に大きかった。

ASL

PCC・紡錘状回・小脳を含むクラスタ

健常群<患者群

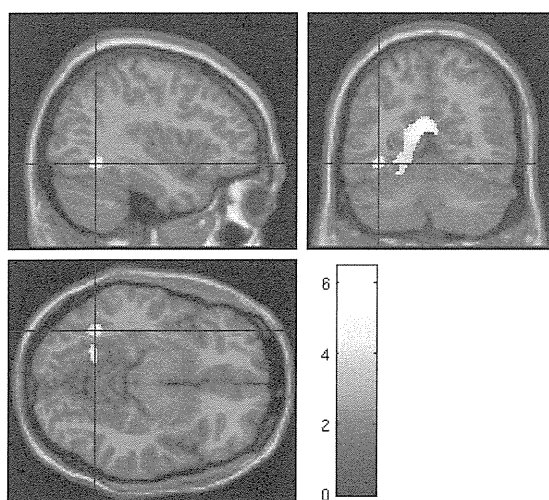


P<0.001, k>10voxel

ASL

紡錘状回

健常群<患者群

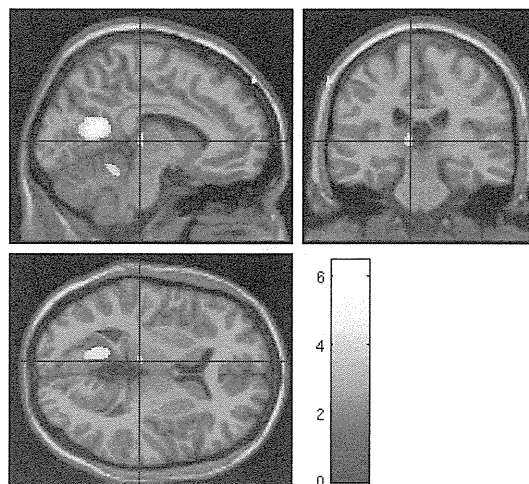


P<0.001, k>10voxel

ASL

視床

健常群<患者群



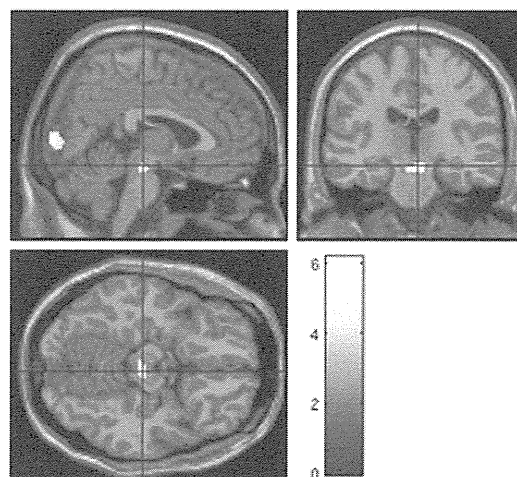
P<0.001, k>10voxel

RSFC の解析においては、上述の患者群における脳血流の増加がみられた領域をシード領域とし、全脳との機能的接続の強さを両群で比較した。その結果、PCC を含むクラスタと視床・中脳・視覚野との機能的接続が患者群で有意に大きな値を示した。

RSFC with PCC

中脳

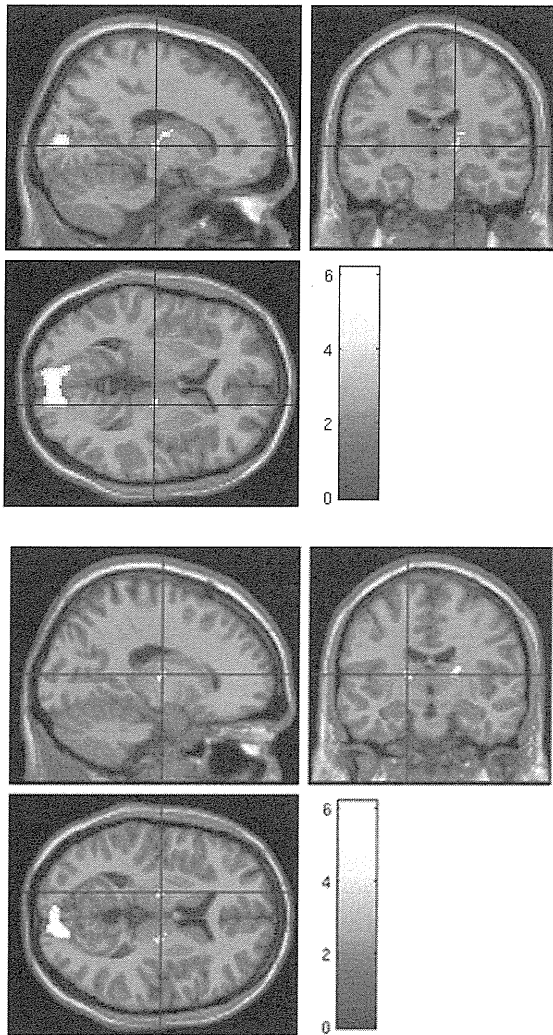
健常群<患者群



P<0.001, k>10voxel

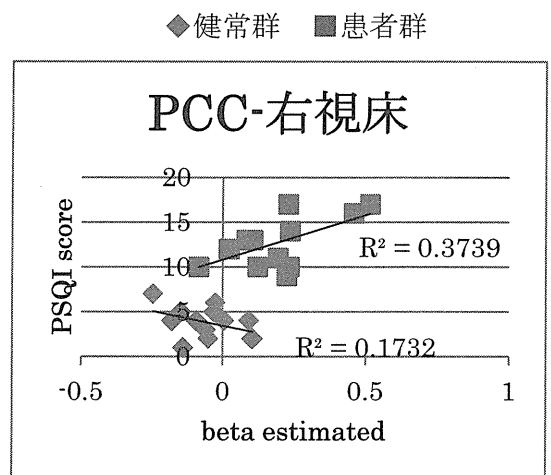
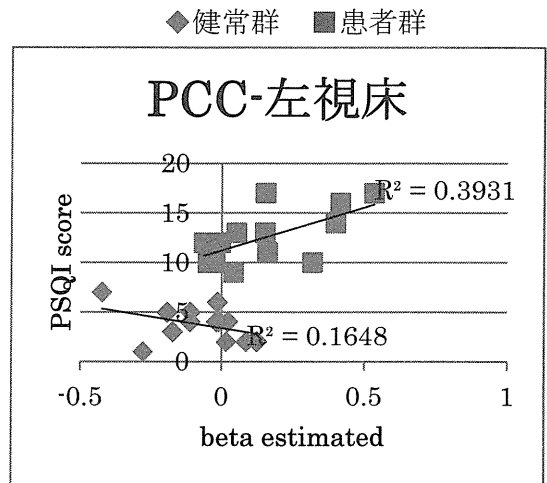
RSFC with PCC

左右視床
健常群 < 患者群



$P < 0.001, k > 10 \text{ voxel}$

さらに PCC と視床の機能的接続の強さは患者群における不眠の重症度 (PSQI) と有意(右視床 $t(26)=3.78$ $p < 0.001$, 左視床 $t(26)=3.94$ $p < 0.001$)に相関した。



D(2). 考察

PCC は外的な注意を必要としないデフォルト状態の脳活動において大きな血流量を示す部位であり、その中心的な役割を果たす領域であると考えられている[57]。PCC の血流量増加が認められたことから、不眠症患者ではデフォルト状態での過剰な脳活動が起こっていることが示唆された。さらに患者群において大きな PCC との機能的接続がみられた中脳・視床は、多くの脳領域に興奮性投射を持ち覚醒を促す上行性網様体賦活系と重なり、これらの覚醒促進領域と PCC が強い機能的接続を持つことが不眠症の病態と関連している可能性がある。

PCC の活動量は意識レベルと関連しているといわれており、過去の ASL 研究でデフォルト時に大きな血流量を示す部位の一つという

ことが明らかにされている[57]。この部位の活動は昏睡患者や最少意識状態にある患者では著しく低下し、意識ははっきりしているが体が動かせない状態にある locked-in 症候群では健常者と同じレベルの活動があることが示されていることから、意識水準との関連が示唆されている[58,59]。さらにアルツハイマー症候群の患者[60]、うつ病患者[61]などにおいて健常者より低下していることが示されている。この部位が不眠症患者でより高い活動を示すことが示されたことは、不眠症患者は安静時においても高い意識レベルにあるという、不眠症患者の過覚醒仮説を支持する結果であるといえる。PCC はデフォルトモードネットワーク (DMN) と呼ばれる外的な注意を必要としない状態においてより強く活動する脳内ネットワークの中心となる領域であり、その活動は覚醒、想起、思考、未来の計画などと関連していることが示されている[62]。DMN をノンレム睡眠時に測定した研究では、眠りが深くなるにつれPCC と海馬傍回、MPFC が関わる DMN の機能的結合の低下が起こることが示されている[63]。今回の研究で認められた PCC の過活動は、不眠症患者に頻繁にみられる眠りを妨げる侵入的な思考と関連しているのかもしれない。

さらに本研究においては、PCC と視床、中脳との機能的結合が増加していることが示された。中脳、視床は脳の広い部位に興奮性の投射を持つ覚醒促進領域である上行性網様体賦活系の一部を構成している[64]ことから、PCC の過剰な活動は覚醒系との機能的結合の増加によるものと推察される。過去の研究において PCC と上行性網様体賦活系の関連を示唆した研究は少ないが、鎮静剤 (プロポフォル) 投与時に PCC と視床、網様体賦活系との機能的結合が低下したという報告がある[65]。

過去の PET を用いた研究においても、不眠症患者では上行性網様体賦活系や視床のグルコース代謝が上昇していることが示されている[38,66]。本研究において中脳や脳幹の血流量

増加は認められなかったが、ASL では標識して間もない血液を測定することになるため、方法論的な問題で脳の下部の血流をとらえられなかった可能性が高い。

さらに PCC と視床の機能的結合の強さは不眠の重症度と相関した。上行性網様体賦活系の経路には複数あり、大脳皮質には視床を経由する経路が存在する[67]。経路としては脳幹→中脳→視床→PCC という道順が考えられ、直接 PCC と神経接続を持つ視床における指標がより敏感に反応した可能性がある。この2領域間の機能的結合は、新たな不眠のバイオマーカーとして利用できるかもしれないことが示唆された。

E(2). 結語

本研究では、不眠症患者における過覚醒に関連する指標を探索するため、安静時脳活動を検討した。この結果、不眠症患者においては、PCC、視床の脳血流が有意に増加しており、さらに血流増加部位は覚醒促進領域である上行性網様体賦活系の一部を構成する中脳と視床との functional connectivity が高いことが分かった。安静時脳活動で中心的な役割をはたす PCC と覚醒系の強いつながりが不眠症患者では起こっており、過覚醒の神経基盤の一部を構成していると考えられる。これによって、彼らの QOL の著しい低下に直結している可能性は高く、有効な介入が切望される。

上記を踏まえ、今後以下の課題についての研究、検討の実施を推進していく必要がある。①以上の神経活動の変化を起こす要因の検討②結果として生じる脳構造変化の検討③今回の知見を活かした新たな治療介入方法の検討。こうした研究を推進することは、睡眠負債によって生じ得る反応抑制への影響を精緻に理解し、症例への助言や治療プログラムの開発を進めるために有用なものになるであろう。

引用文献

1. Morin CM, Benca R (2012) Chronic insomnia. *Lancet* 379: 1129-1141.
2. Manber R, Edinger JD, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Kuo TF, et al. (2008) Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep* 31: 489-495.
3. Edinger JD, Olsen MK, Stechuchak KM, Means MK, Lineberger MD, et al. (2009) Cognitive behavioral therapy for patients with primary insomnia or insomnia associated predominantly with mixed psychiatric disorders: a randomized clinical trial. *Sleep* 32: 499-510.
4. Ford DE, Kamerow DB (1989) Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 262: 1479-1484.
5. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P (1996) Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 39: 411-418.
6. Kales A, Caldwell AB, Preston TA, Healey S, Kales JD (1976) Personality patterns in insomnia. Theoretical implications. *Arch Gen Psychiatry* 33: 1128-1124.
7. Kales A, Caldwell AB, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD (1983) Biopsychobehavioral correlates of insomnia. II. Pattern specificity and consistency with the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Psychosom Med* 45: 341-356.
8. Koffel E, Watson D (2009) The two-factor structure of sleep complaints and its relation to depression and anxiety. *J Abnorm Psychol* 118: 183-194.
9. Ogawa T, Oda M, Yoshikawa S, Akamatsu S (1997) Evaluation of Facial Expressions Differing in Face Angles : Constructing a Database of Facial Expressions. The Institute of Electronics, Information and Communication Engineers, technical report, HIP, Human Information Processing 97: 47-52.
10. Ekman P, Friesen WV (1971) Constants across cultures in the face and emotion. *J Pers Soc Psychol* 17: 124-129.
11. Liu X, Hairston J, Schrier M, Fan J (2011) Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 35: 1219-1236.
12. Halgren E, Walter RD, Cherlow DG, Crandall PH (1978) Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain* 101: 83-117.
13. Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Andermann F, Horowitz S (1982) The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 12: 129-144.
14. Phelps EA (2006) Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol* 57: 27-53.
15. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, et al. (2009) Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 34: 418-432.

16. Fitzgerald DA, Angstadt M, Jelsone LM, Nathan PJ, Phan KL (2006) Beyond threat: amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage* 30: 1441-1448.
17. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Baune BT, et al. (2007) Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. *Genes Brain Behav* 6: 672-676.
18. McClure EB, Monk CS, Nelson EE, Parrish JM, Adler A, et al. (2007) Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 64: 97-106.
19. Craig AD (2009) How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10: 59-70.
20. Bechara A, Damasio H, Damasio AR (2000) Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10: 295-307.
21. Huang Z, Liang P, Jia X, Zhan S, Li N, et al. (2011) Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: Evidence from resting state fMRI. *Eur J Radiol.*
22. Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR, Wyatt JK (1997) Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res* 6: 179-188.
23. Riemann D (2010) "Hyperarousal and insomnia: state of the science". *Sleep Med Rev* 14: 17.
24. Bonnet MH, Arand DL (2010) Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev* 14: 9-15.
25. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB (1987) A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 10: 541-553.
26. Bonnet M (2006) Etiology of insomnia. *Sleep Med* 7: 544.
27. Monroe LJ (1967) Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *J Abnorm Psychol* 72: 255-264.
28. Adam K, Tomeny M, Oswald I (1986) Physiological and psychological differences between good and poor sleepers. *J Psychiatr Res* 20: 301-316.
29. Bonnet MH, Arand DL (1998) Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med* 60: 610-615.
30. Johns MW, Gay TJ, Masterton JP, Bruce DW (1971) Relationship between sleep habits, adrenocortical activity and personality. *Psychosom Med* 33: 499-508.
31. Rodenbeck A, Hajak G (2001) Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. *Rev Neurol (Paris)* 157: S57-61.
32. Rodenbeck A, Huether G, Ruther E, Hajak G (2002) Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia. *Neurosci Lett* 324: 159-163.
33. Riemann D, Klein T, Rodenbeck A, Feige B, Horny A, et al. (2002) Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. *Psychiatry Res* 113: 17-27.
34. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, et al. (2001) Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the