

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.
6. Gamble KL, Motsinger-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.

7. 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: 225-31.
8. 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: 276-83.
9. 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: 1797-812.
10. 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.
11. 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):316-21.

G-2. 学会発表

1. Hida A. Assessment of Individual Circadian Phenotypes Using Biopsy 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
 6. 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
 7. 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
 8. Hida A. 【Plenary Symposia】 Genetic and physiological phenotyping of circadian rhythm sleep disorders. *Worldsleep*2011. Kyoto Kyoto International Conference Center, 2011年10月
 9. 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患者への応用—. 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
 10. 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
 11. 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患者への応用—. 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.
 12. Hida A. 【Plenary Symposia】 Genetic and physiological phenotyping of circadian rhythm sleep disorders. *Worldsleep*2011. Kyoto Kyoto International Conference Center, 2011年10月
 13. 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
14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. 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

26. 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

- 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、勝沼り

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、まず健常者を対象に 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った。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。その結果、睡眠負債時に、睡眠充足時と同様のパフォーマンスをおさめるためには、注意・反応制御といった処理に必要となる認知的資源がより多く求められ、当該処理に関わる脳領域の活動増大がこの過程を支えている、と考えられた。さらに、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た。さらに、慢性不眠症患者を対象に、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(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まず健常被験者を用いて行い、さらに断眠による介入による脳活動の変化を観察し、さらに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、まず上記①②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。さらに、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、充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 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(1). 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。

この研究では、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)、弱いストレスラーに対しても気分の悪化を起こしやすいことなど (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、極めて実験の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

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)

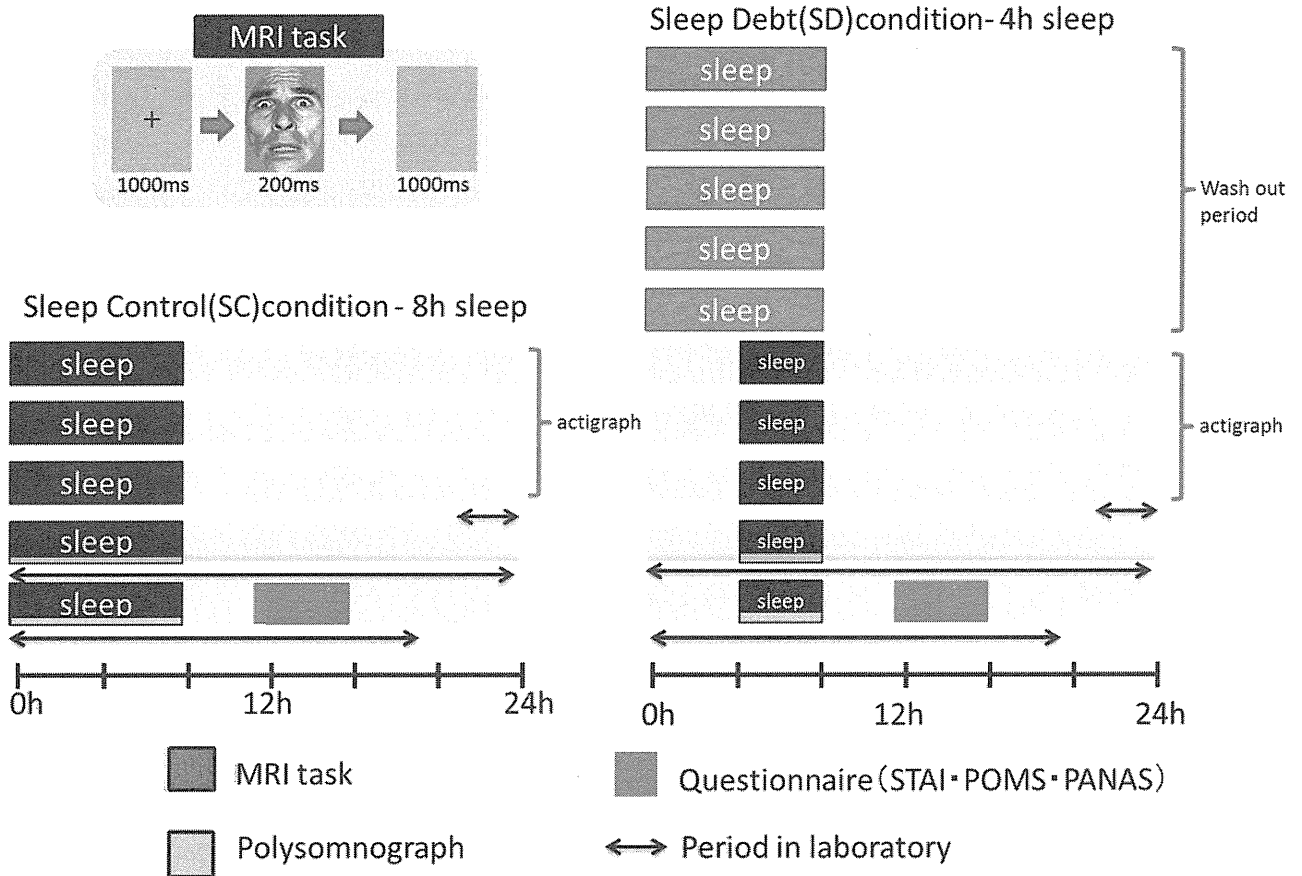


図 1. 実験プロトコル

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). 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 9°, 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 SPM 8 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。レグレッサーとして、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。

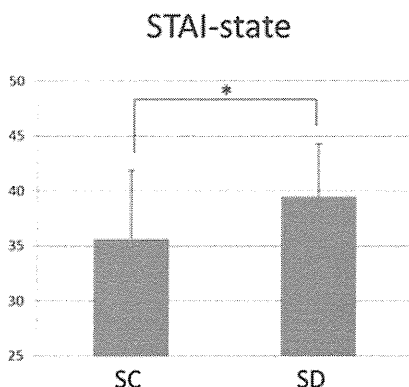


図 2. 睡眠状態ごとの状態不安

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 ($p<0.005 <5\text{voxel}$)。

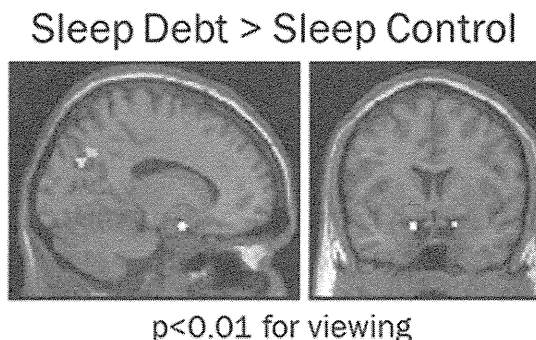


図 3. 扁桃体の活動量

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)。

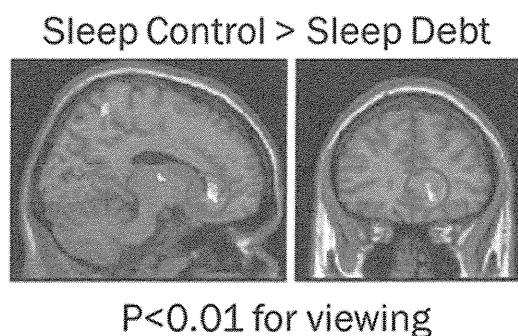


図 4. 扁桃体との機能的接続性

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った

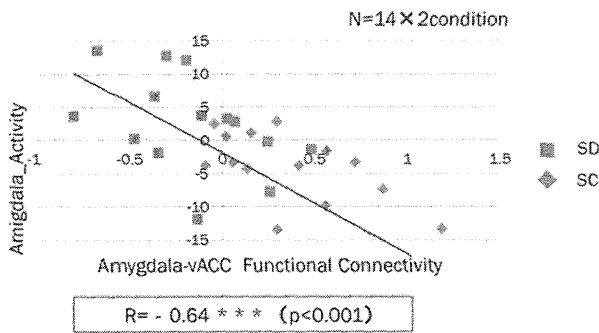


図5. 扁桃体活動とvACCとの機能的接続性

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った。

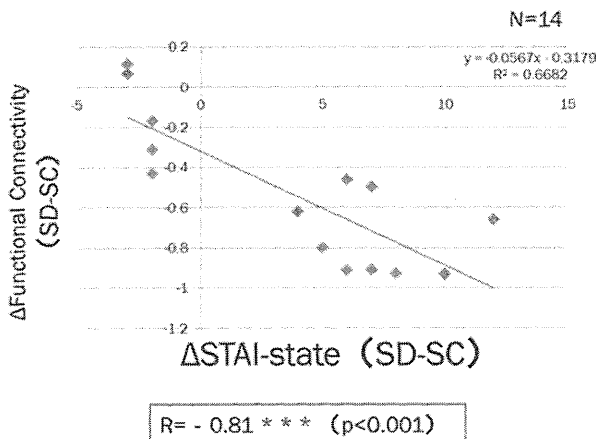


図6. 扁桃体-vACCの機能的接続性と状態不安

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 cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 8, 828-834.
- Phelps, E.A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol* 57, 27-53.
- Sato, W., Yoshikawa, S., Kochiyama, T., and Matsumura, M. (2004). The amygdala processes the emotional significance of facial expressions: an fMRI investigation using the interaction between expression and face direction. *Neuroimage* 22, 1006-1013.
- Urry, H.L., van Reekum, C.M., Johnstone, T., Kalin, N.H., Thurow, M.E., Schaefer, H.S., Jackson, C.A., Frye, C.J., Greischar, L.L., Alexander, A.L., et al. (2006). Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *J Neurosci* 26, 4415-4425.
- Veer, I.M., Oei, N.Y.L., Spinhoven, P., van Buchem, M.A., Elzinga, B.M., and Rombouts, S.A.R.B. (2011). Beyond acute social stress: Increased functional connectivity between amygdala and cortical midline structures. *NeuroImage* 57, 1534-1541.
- 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.
- Ford, D.E., and Kamerow, D.B. (1989). Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 262, 1479-1484.
- Huang, Z., Liang, P., Jia, X., Zhan, S., Li, N., Ding, Y., Lu, J., Wang, Y., and Li, K. (2011). Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: Evidence from resting state fMRI. *Eur J Radiol.*

研究課題 2

反応抑制課題遂行時の脳活動の測定

A(2).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。平成22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を特定した。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/Nogo課題を採用した。この結果および先行研究から、適切な課題遂行に要求される活動が右中・下前頭領域、前頭前野内側部に見られた。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実施した。この結果、反応抑制の失敗率と左中前頭回、尾状核、下前頭回などの活動に負の相関関係が観察された。これらの部位は反応抑制のみでなく、記憶や学習にも関与しているおり、認知処理の効率性・流暢性を支えていると考えられる。

本年度は、これらの部位の活動および課題のパフォーマンスが、健常者における睡眠負債によってどのような影響を受けるかどうかを検討した。この試みは、睡眠障害の諸相や睡眠負債によって認知機能およびその神経基盤との関連性を詳細に明らかにすることを目指すものである。

A(2).2. 本研究の目的と背景

A(2).2.1. Go/Nogo 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/Nogo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、複雑な認知的・行動的要素が含まれず、古典的な心理学研究・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/Nogo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(Nogo刺激)には反応をしないように求める。特にNogo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(2).2.2. Go/Nogo課題の遂行に伴う神経活動と関連領域

Simmonds, Pekar and Mostofsky (2008)は近年実施されたGo/Nogo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、Nogo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。本研究班でも、昨年度に課題の妥当性検証を目的として、健常成人を対象にGo/Nogo課題実施時の脳活動をfMRIを用いて検討を行った。この結果、適切な課題遂行に要求される活動が右中・下前頭領域、右下頭頂領域・前頭前野内側部に観察されることを明らかにしており、先行研究と非常に一貫性の高い結果を得た。

一方、Nogo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)。本研究班では個人のコミッションエラー率と左中前頭回、尾状核、下前頭回などの活動に負の相関関係を観察している。これらの部位は反応抑制のみでなく、記憶や学習にも関与していることが知られている。本年度は、これらの部位の活動および課題のパフォーマンスが、健常者における睡眠負債によって影響を受けるかどうかを検討した。

A(2). 2. 3. Go/Nogo課題の遂行と神経活動に及ぼす睡眠の影響

さらに、Go/Nogo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Nogo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、Nogo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、Nogo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(2).2.4. 本研究の目的

以上の結果を踏まえ、本年度は昨年度作成した課題を用いて、不眠症患者にみられる慢性的な睡眠負債の認知処理の制御、流暢性へ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。

B(2) 方法

B(2).1 被験者・断眠プロトコル

被験者、断眠プロトコルは研究課題1と同様であった。

B(2).2 刺激と課題

先行研究および昨年度に行った課題をもとにGo/Nogo課題を作成・実施した。注視点(+)とアルファベット1文字が被験者の眼前に設置されたモニタに交互に呈示された。呈示時間は注視点が1.6秒、アルファベットが0.5秒であった。20試行を1セッションとして、セッション間の休憩12.6秒をはさみ、10セッション実施した。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人差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Nogo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160試行、Nogo条件が40試行、総計200試行であった。(図7参照)

被験者には、可能な限り速く反応を行うように求めた。具体的にはGo条件時の平均正反

応時間が300ミリ秒以内になるように努力するよう教示した。この教示は、時間的制限を設けることによって、反応制御の難易度を高くすることを意図したものである。

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。

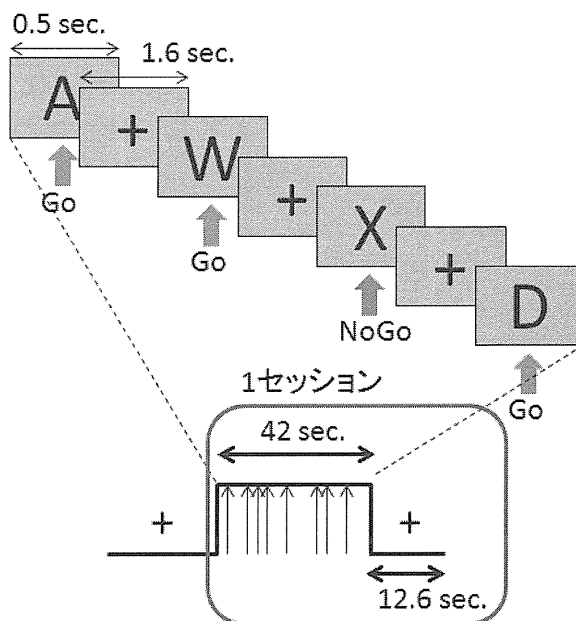


図7. Go/Nogo課題の概要

B(1).3 データの計測と処理

本実験ではSiemens社の3T MRI Verio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=2000ms, TE=30ms, 25 slices, FoV=192mm×192mm (64×64), Slice thickness=2mm, 1 mm gap, Voxel size=3mm×3mm×3mm。機能画像の撮像後に、解像度1mm³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,