京都大学	博士（ 医　　学 ）	氏 名	宇 佐 美　清 英
論文題目	Sleep modulates cortical connectivity and excitability in humans: direct evidence from neural activity induced by single-pulse electrical stimulation （睡眠はヒトの大脳皮質の結合性と興奮性を変容させる：単発の皮質電気刺激で誘発される神経活動の解析からの証左）		

（論文内容の要旨）

＜背景＞ヒトが睡眠中に意識を失う機構、また、前頭葉てんかんの発作が覚醒時より睡眠中に起きやすい機構について、睡眠によるヒト大脳皮質の結合性と興奮性の変容、およびその脳葉ごとの相違との関連が推察されてきた。しかしながら、その生理学的機構は未だ明らかにされていない。頭蓋内電極留置による侵襲的術前評価中に限られるものの、脳領域間の機能的連関をヒト生体脳で検索する方法として、皮質・皮質間誘発電位（cortico-cortical evoked potential: CCEP）がある。これは、臨床検査として、硬膜下電極から 1 Hz の頻度で皮質を単発で電気刺激し、皮質間結合を介して隣接および遠隔領域から誘発される電位であり、皮質間の機能的結合性の動的指標となる。また、硬膜下電極から記録できる 100-200 Hz の高周波活動（high gamma activity: HGA）は電極直下のニューロン群の興奮性の指標とみなされる。以上から、CCEP と CCEP に関連した HGA を皮質の結合性と興奮性の指標として検討すれば、睡眠によるそれらの指標の変容を明らかにでき、また、前頭葉と前頭葉以外で異なる変容様式を明らかにできると仮定した。**＜方法＞**難治部分てんかんの焦点切除術の術前評価目的で慢性硬膜下電極を留置され、同意を得た患者 11 人を対象とした（IRB#443）。電極は臨床的に必要な部位に留置された。頭皮上脳波、眼電図、下顎筋電図をもとに睡眠段階（覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠）を判定し、それぞれの睡眠段階で、患者ごとに皮質単発電気刺激を 1-2 部位で行い、刺激電極以外の電極から CCEP と CCEP に関連した HGA を記録した。1 つの皮質間結合を反映する CCEP の電位分布のうち最大反応を示す電極を、その皮質間結合を最も反映する解析部位として選択した。CCEP 波形は短潜時の陰性鋭波成分（N1）と後続する陰性徐波成分（N2）から構成されることから、CCEP の N1、N2 の大きさを大脳皮質の結合性の指標、そして短時間フーリエ変換で計算した N1、N2 に重畳する HGA のパワー値を興奮性の指標として用いた。**＜結果＞**11 人の患者で各睡眠段階において総計 19 か所を刺激し、45 か所の解析部位を得て、それらの部位での反応を比較検討した。その結果、以下の結果が得られた。①N1 の大きさは、N1 出現時の HGA のパワーと相関した。②皮質結合性と興奮性は覚醒とノンレム睡眠で異なり、レム睡眠は覚醒とノンレム睡眠の中間の特徴を示した。③覚醒時に比し、ノンレム睡眠時には外的入力（皮質刺激）直後に神経活動が一過性に上昇した（N1 出現時の HGA のパワー）後ただちに強く抑制され、その後再上昇した。④その再上昇の程度は前頭葉が他脳葉に比し有意に大きかった。**＜考察＞**ノンレム睡眠時の神経活動は、覚醒時に比べ、外的刺激で一過性に上昇直後に強く抑制された。この結果は、ノンレム睡眠時には意識生成に必要とされる情報の統合が阻害されることを示唆しており、ノンレム睡眠時の生理的意識消失を説明する知見と考えられた。また、ノンレム睡眠時、前頭葉では神経活動の抑制後に再上昇が大きくみられた。これは、前頭葉のニューロンが同期して興奮しやすい特性を持つことによると考えられ、前頭葉てんかんで睡眠中に発作が起きやすい生理学的機序であると考察した。

（論文審査の結果の要旨）

睡眠によるヒト大脳皮質の結合性と興奮性の変容機構、その脳葉ごとの相違は未解明である。申請者らは、皮質単発電気刺激が誘発する皮質・皮質間誘発電位（cortico-cortical evoked potential: CCEP）と、それに伴う 100-200 Hz の高周波活動（high gamma activity: HGA）を用い、それぞれ結合性と興奮性の指標が睡眠で変容する様式を検討した。てんかん手術術前評価目的で硬膜下電極が慢性留置された患者で、睡眠中に皮質単発電気刺激を行い、刺激部位以外の脳表から CCEP と CCEP 関連 HGA を記録した。一部位刺激で誘発される複数の CCEP 分布で各々最大反応を示した部位を、刺激部位と結合をもつ代表として解析した。

その結果、皮質の結合性と興奮性は覚醒とノンレム睡眠で異なり、レム睡眠は両者の中間的特徴を示した。ノンレム睡眠時には、HGA は外的入力（皮質刺激）直後一過性に上昇後直ちに強抑制され、その後再上昇した。前頭葉は他の脳葉より大きく再上昇した。ノンレム睡眠時の外的入力後の皮質興奮性の強抑制はノンレム睡眠時の主観的意識消失との関連、また前頭葉での抑制後の大きな再上昇は前頭葉てんかんの発作が睡眠中に出現する傾向との関連が推察された。

以上の研究は、睡眠時のヒト大脳皮質の神経活動の変容機構解明に貢献し、意識やてんかんのメカニズム理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 9 月 14 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降