

京都大学	博士（医学）	氏名	十川 純平
論文題目	Enhanced phase–amplitude coupling of human electrocorticography selectively in the posterior cortical region during rapid eye movement sleep (REM 睡眠中のヒトの皮質脳波における位相–振幅間カップリングは、大脳後方皮質領域で選択的に高い)		
(論文内容の要旨) 【目的】 動物やヒトの脳波において、異なる周波数帯域の活動が連関することが、認知・記憶など様々な脳内の情報処理過程で示されている。特に、徐波の即時位相と高周波の即時振幅の結合性（位相-振幅間カップリング [Phase-Amplitude Coupling : PAC]）を、この連関の指標とすることが多い。ヒトの頭蓋内脳波では、徐波睡眠期 (Slow wave sleep: SWS) で δ 波と γ 波の PAC が高まることが知られるが、その生理学的意義は十分に明らかでない。Siclari らは、ヒトの睡眠中の頭皮上脳波の δ 波や γ 波のパワーを解析した結果から、夢をみている時には大脳後方皮質領域が重要な役割を果たすと考えた。これまで、睡眠中のヒトの皮質脳波 (Electrocorticography: ECoG) の PAC を解析し、大脳後方皮質領域の機能を詳細に研究した報告は無い。夢は REM 睡眠中にみることが多く、脳波や脳血流などの研究から、REM 睡眠中の脳は意識のある覚醒時に近い状態であると考えられている。本研究では、ヒトが夢をみたり意識を保持するための神経生理学的機構の作動原理をより明らかにするため、REM 睡眠中および覚醒時には、大脳後方皮質領域で大脳前方領域より脳内の情報処理を反映する PAC が高いという仮説をたてて、検証した。 【方法】 2010年6月から2017年4月の間に、難治部分てんかん患者でてんかん外科の焦点同定のため、慢性硬膜下電極の留置を行った11人を対象とした。睡眠中の頭皮上脳波と眼電図、筋電図を同時記録し、睡眠段階を同定した。てんかん発作起始部やてんかん性放電を認める部位を除く計536電極のECoGを解析した。各電極、各睡眠段階のECoGにバンドパスフィルタをかけ、ヒルベルト変換により徐波の即時位相と高周波の即時振幅を計算し、両者の相関係数の絶対値を計算した。さらに即時振幅・即時位相のランダムな時間ずらしを行い連関を排除したデータを10000個生成し、各々で同様の相関係数の絶対値を計算し、その分布から、元の信号のPACの強度をZ値として算出した (PAC-Z)。統計解析に用いた徐波の中心周波数は0.44 Hz および0.59 Hz、高周波の中心周波数は50～170 Hz とした。本研究では、大脳後方皮質領域の関心領域を側頭・頭頂接合部とし、大脳前方皮質領域の関心領域を、前頭葉の外側面から中心前回を除いた部位とした。覚醒、軽睡眠期 (Light sleep: LS)、SWS およびREM 睡眠で、大脳前方皮質領域および大脳後方皮質領域のPAC-Z値を比較した。統計検定にはMann-WhitneyのU検定を用い、多重比較補正はBonferonniの方法で行った。 【結果】 大脳前方皮質領域には147電極、大脳後方皮質領域には50電極が含まれた。 1) 覚醒睡眠段階の特徴として 大脳前方皮質領域、大脳後方皮質領域ともに、PAC-Z値はSWSとLSで高く、覚醒時とREM睡眠で低い傾向にあった。 2) 領域的特徴として REM睡眠において、大脳後方皮質領域では大脳前方皮質領域よりも有意にPAC-Z値が高かった ($p=0.004$)。覚醒時にも、大脳後方皮質領域で大脳前方皮質領域よりPAC-Z値が高い傾向があったが、統計学的に有意ではなかった ($p=0.074$)。 【結論】 REM睡眠でPAC-Z値が大脳後方皮質領域で大脳前方皮質領域よりも高いという結果は、大脳後方皮質領域が夢をみることに重要役割を担うという先行論文を支持し、ヒトがREM睡眠中に夢を見たり覚醒時に意識を保持する機構の一端を明らかにする知見と考えられる。			

(論文審査の結果の要旨)

REM睡眠中に人が夢を見ることに、大脳皮質の後方領域が関与することを示唆するヒトの頭皮上脳波の研究があるが、覚醒時および睡眠中のヒトの頭蓋内脳波で、同領域の機能を解析した研究はない。申請者らは、脳波上の異周波数間カップリングの一種である、徐波の即時位相と高周波の即時振幅の結合強度の指標である Phase-Amplitude Coupling (PAC)に着目した。慢性硬膜下電極留置を行なった11人の難治性焦点てんかん患者から記録された皮質脳波のPACを覚醒時および各睡眠段階で解析した。その結果、人が夢を見ることが多く、脳が覚醒時に近い状態にあると考えられているREM睡眠では、大脳後方皮質領域で大脳前方皮質領域に比べて、PACが有意に高かった。覚醒時にもPACは同様の傾向を示した。一方、軽睡眠期、徐波睡眠期では大脳前方皮質領域と大脳後方皮質領域で有意差はなかった。PACは脳内の情報処理を反映すると考えられることから、本研究は、人が夢を見たり睡眠中に意識を一部保持したりするREM睡眠中において、大脳後方皮質領域が重要な生理学的役割を果たしていることを、ヒトの頭蓋内脳波の異周波数間カップリングの観点から示唆するものである。

以上の研究はREM睡眠の新たな電気生理学特徴を明らかにし、REM睡眠の神経機構の解明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、令和4年9月6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