

# 睡眠・覚醒リズム特性と求められている社会時刻との 不調和による心身の異常とその病態生理

三 島 和 夫

精神科学講座

(令和元年5月6日掲載決定)

## Pathophysiological study of mental and physical disorders attributable to desynchronization between social time requirements and an individual's sleep-wake rhythm

Kazuo Mishima

*Department of Neuropsychiatry, Akita University Graduate School of Medicine*

**Key words :** sleep-wake, circadian rhythm, social jet-lag, sleep debt

### はじめに

本総説では、睡眠・覚醒リズム調節機能の個人差／多様性、社会時刻への同調不全のメカニズムについて最初に解説し、その結果として実生活下において生じる個人の睡眠・生物時計特性と社会時刻のミスマッチが心身に及ぼす影響について紹介する。なお、本文中では自身が行った研究論文のみ引用した。本総説で紹介する内容に関するその他の文献の詳細については筆者らの総説<sup>1-5)</sup>をご参照いただければ幸いである。

### 研究の背景

我々が自由なスケジュールで生活することが許された場合、睡眠パターンは生物時計（いつ眠くなるか）と睡眠恒常性（どれだけ眠れば回復するか）の相互作用で決定されるが、その個人差は極めて大きい。20代男性に限っても、生物時計の位相（生体時刻）の代

表的なパラメーターであるメラトニン分泌開始時刻には5時間以上の開きがあり、本総説で紹介する特殊な方法で測定した必要睡眠時間（睡眠負債 *sleep debt* を十分に解消できる睡眠時間）にも2時間以上の開きがある。個人に最適な睡眠スケジュールはこの両者の組み合わせからなるため実に多様である。小児や青年期の若者、中年や高齢者を含めればその個人差はさらに広がる。ところが、そのような「自然体」で寝起きできる人はごく限られている。生物時計、睡眠恒常性ともに概日リズム（生体リズム、サーカディアンリズム）の周期長や基礎代謝など体質的（遺伝的）要因の影響が強く、個人にとって至適な睡眠・覚醒パターンを短期間かつ人為的に変えることはできない。

一方で、大部分の社会人は出勤や登校、家事などの社会時刻に縛られており、睡眠・生体リズム特性の個人差に比較して社会時刻は画一的である。そのため、夜型傾向が強い人を例に挙げれば、平日には自然覚醒時刻よりも早く起床する必要があり睡眠負債を抱える一方、休日には蓄積した睡眠負債を解消するため長時間睡眠（いわゆる寝だめ）をする。つまり、生活者の一部では平日と休日で就床・起床（入眠・覚醒）時刻が大きく異なる。このような不安定な睡眠習慣は結果的に概日リズムの最も強い同調因子である環境光への暴露パターンの変動を介して、週末には生体時刻の1

Correspondence : Kazuo Mishima, M.D., Ph.D.

Department of Neuropsychiatry, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan

Tel : 81-18-884-6119

Fax : 81-18-884-6445

E-mail : mishima@med.akita-u.ac.jp

(12)

睡眠特性と社会時刻との不調和による不調

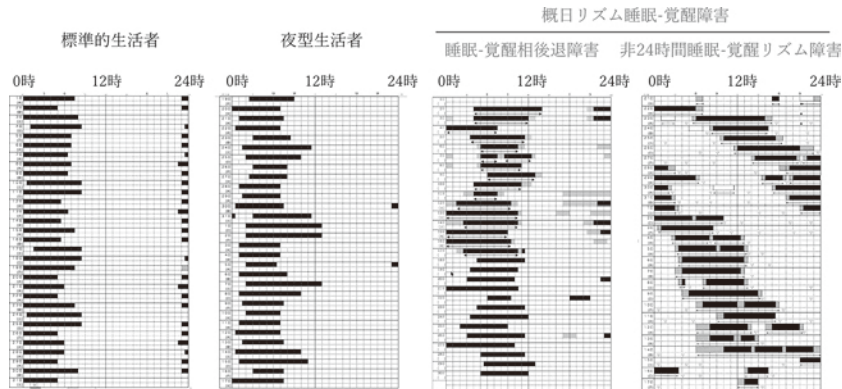


図1. 夜型クロノタイプと概日リズム睡眠-覚醒障害の典型的睡眠パターン  
黒い横棒が睡眠時間帯を示す. それぞれ約1ヶ月間の記録を示している

時間前後の後退, 平日には前進するなど生物時計位相の大きな揺らぎを招く. このような社会時刻と個人の生物時計の不一致による, 比較的軽度ではあるが繰り返し出現する睡眠負債と生理機能リズム間の位相関係の乱れ (内的脱同調: internal desynchronization) が種々の健康リスクと関連することが明らかになりつつあり, 最近では社会的ジェットラグ (social jet-lag) とも別称されている.

さらに, 睡眠障害の中には, より重篤で持続的な睡眠・覚醒リズムの異常と内的脱同調を呈するものがある. 概日リズム睡眠-覚醒障害の一種である睡眠-覚醒相後退障害 (Delayed Sleep-Wake Phase Disorder, 以下DSWPD) および非24時間睡眠-覚醒リズム障害 (Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder, 以下N24SWD) である (図1).

### 非24時間睡眠-覚醒リズム障害の 病態生理の解明

N24SWD患者は生物時計が24時間周期の明暗サイクルに同調できず, 入眠・覚醒時刻が日々後退 (フリーラン) し, 社会的に望ましい時間帯に睡眠時間帯を固定することが困難になる. N24SWDの病態仮説の一つに, 概日リズム周期 ( $\tau$ ) の異常による24時間周期の明暗サイクルへの同調困難が挙げられていたが,  $\tau$ を精密に測定することの困難さから実証されていなかった. そこで我々は長期隔離実験室を用いた強制脱同調プロトコル及びコンスタントルーチン法によってN24SWD患者の生物時計周期を精密に測定した (図2)

(6). その結果, 標準型クロノタイプの $\tau$ は平均24.12時間 (24時間7分) であったのに対して, N24SWDでは平均24時間29分と異常に延長していることが明らかになった. ちなみに, 本研究に参加した日本人被験者全体での $\tau$ は平均24時間10分であり, ハーバード大学のグループが同法で測定した欧州系白人の $\tau$ 24時間11分とほぼ同じであり, 人種間差がないことが明らかになった. また, 従来, 多くの書籍や総説で人の $\tau$ は約25時間と記載されているが, これは隔離実験室内の人工照明の影響 (マスキング効果) を受けた数値である. N24SWDは長周期に加えて24時間同調を困難にさせる別要因が重畳 (multi-hits) して発症に至るものと考えられる. 関与が最も疑われる要因として光同調の機能低下が挙げられる. 光同調に寄与する経路は網膜の錐体と桿体から視覚野へ投射する視覚経路ではなく, 網膜のメラノプシンを含有する神経節細胞から視床下部へ投射する網膜視床下部経路が主であり, 視覚機能からはその異常の有無を判定できない. 現在N24SWD患者の光感受性の異常の有無について検証が進められている.

### 概日リズム周期および位相の in vitro 測定法の開発

生物時計周期 $\tau$ の異常を実地臨床で同定できる診断システムの開発をめざし, 皮膚小切片 (1mm×4mm) から起こした初代皮膚繊維芽細胞にhBmal1-lucリポーター遺伝子を導入し, hBmal1の発現量をリアルタイムモニタリングすることによって末梢時計周期 $\tau_p$

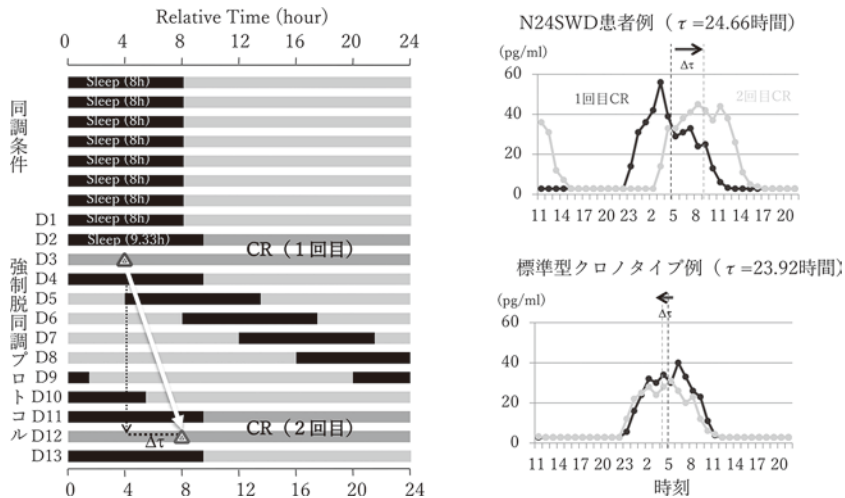


図2. 隔離実験室を用いたヒトの概日リズム周期  $\tau$  の測定プロトコル. 2 回のコンスタントルーチン (CR) で決定した概日リズム位相の変位幅から  $\tau$  を算出する

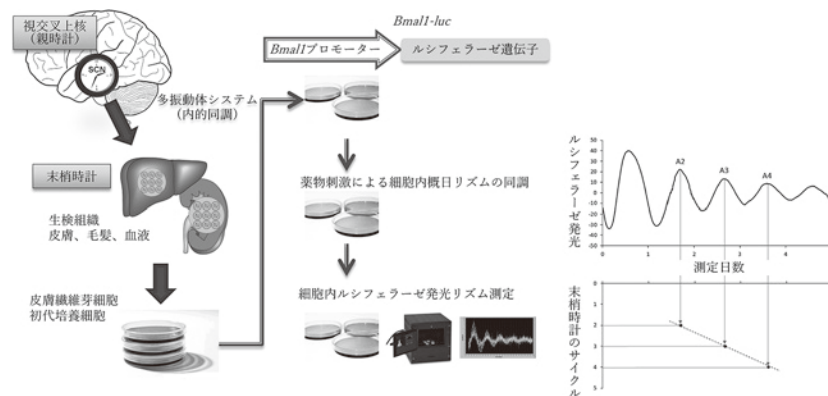


図3. 末梢時計周期の計測方法

を *in vitro* で計測する手法が開発されている<sup>7)</sup> (図3). 皮膚繊維芽細胞, 末梢循環リンパ球など末梢細胞における種々の時計遺伝子発現プロファイルの *ex-vivo* 測定の結果から *hPeriod1,2,3* および *hBmal1* が有意な概日変動を示すことが明らかになっており<sup>8-11)</sup>, 特に, 皮膚繊維芽細胞内では *hBmal1-luc* リポーター遺伝子が最も安定した発現プロファイルを示した. 健常者では, 夜型クロノタイプ群の *hBmal1-luc* 発光リズム周期  $\tau_p$  は, 標準クロノタイプ群のそれとくらべて有意な長周期を示し,  $\tau_p$  は社会的制約のない休日・フリーデーの睡眠習慣 (入眠覚醒時刻) と有意に相関する<sup>7)</sup>. これらの知見から, 末梢時計周期  $\tau_p$  は個人の睡眠・

覚醒リズム特性を推定する際の有用なサロゲートになることが示唆された.  $\tau_p$  を指標として概日リズム睡眠-覚醒障害の診断や臨床転帰を予測できるか検証を行った. 次に, 概日リズム睡眠-覚醒障害患者 67 名 (DSWPD 41 名, N24SWD 26 名) および標準的クロノタイプを有する健常者 50 名から皮膚繊維芽培養を採取し, 末梢時計周期を比較検討した結果, N24SWD 群の  $\tau_p$  は健常者群に比較して有意に延長していることが確認された (図4)<sup>12)</sup>. さらに重要な知見として, 時間療法が奏功した N24SWD 患者では, 奏功しなかった患者に比較して  $\tau_p$  が有意に短いことが明らかになった (図4).  $\tau_p$  を簡便に測定できることは, 単に臨床

(14)

睡眠特性と社会時刻との不調和による不調

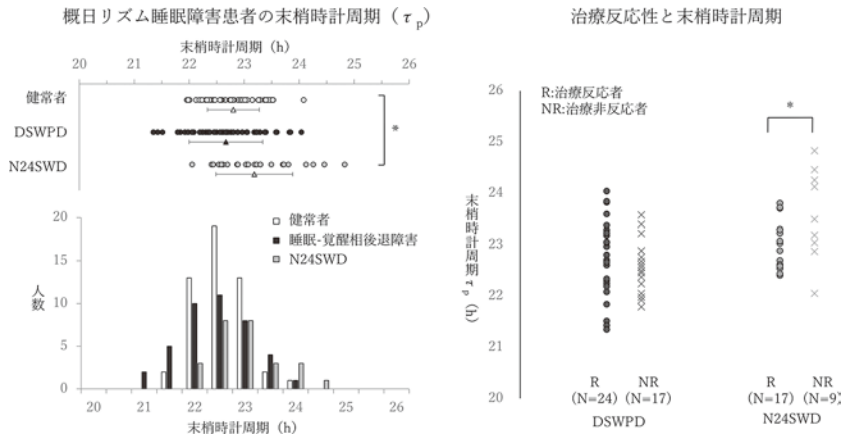


図4. 概日リズム睡眠-覚醒障害における末梢時計周期と時間療法への反応性

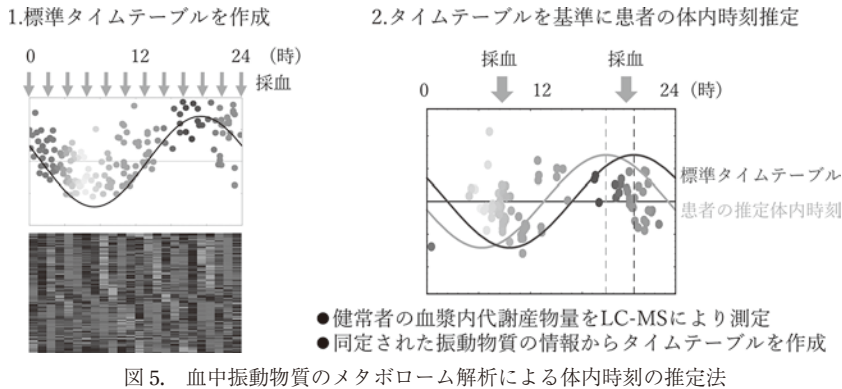


図5. 血中振動物質のメタボローム解析による体内時刻の推定法

転帰の予測を可能にするだけでなく、今後、異常な長周期を有する難治例の病因研究を進める際に重要な臨床的マーカーになるものと期待される。また、概日リズム睡眠-覚醒障害やクロノタイプの診断には生物時計の位相の評価も重要である。理化学研究所、慶應義塾大学先端生命科学研究所と共同で、顕著な日内変動を示す複数の血中物質の血中濃度の包括分析によってヒトの体内時刻を簡便に測定する方法を開発した(図5)<sup>13)</sup>。

### 夜型クロノタイプと健康被害

本総説で登場するクロノタイプとはいわゆる朝型・夜型のことであり、我々の調査では成人の約10%が強い夜型、20%が夜型、40%が中間型、30%弱が朝型である<sup>14,15)</sup>。クロノタイプは生物時計の発振・同調

機能の個人差(概日リズム周期の長短や光感受性)などの多因子的要因のほか、性別、年齢、地理的要因などの後天的要因が関わって決定されるが、双生児研究等から環境要因よりも遺伝要因が大きいことが明らかにされている。なかでも、夜型クロノタイプでは睡眠負債による種々の健康リスクが生じやすいことが、疫学、シミュレーション研究、治療介入研究等で繰り返し報告されている。睡眠負債は、短期的には眠気やパフォーマンス低下を、中期的には記憶・学習、代謝、免疫などの種々の精神・身体機能障害を、長期的には気分障害や生活習慣病のリスクを増大させる。実際、睡眠時間と心血管系疾患、肥満や代謝、抑うつ状態、そして死亡率に至るさまざまな健康リスクとの関係は、7-8時間を底としたU字型を示す。また、夜型生活者にありがちな遅い食事時刻や栄養素の日内分布の偏りが肥満リスクを増大させるなど時間栄養学的問題

点も指摘されている。従来から、夜型クロノタイプと睡眠負債の強い生活者では抑うつが強いことが知られていたが、相互交絡が不明で、単独のリスク要因となり得るのか明らかではなかった。そこで我々は、日本の一般成人 1,170 名 (20 ~ 59 歳, 男/女 = 493/677; 平均年齢 = 38.5 歳) を対象として、クロノタイプ、睡眠状態、うつ症状の有無に関するフィールド調査を行った<sup>16)</sup>。その結果、睡眠状態や日中の眠気とは独立して、強い夜型であることが抑うつ状態の存在と有意な正の関連を示し、強い朝型であること (OR = 1.926) が抑うつ状態の存在と有意な負の関連を示した。本研究の結果は夜型クロノタイプと気分障害との因果関係を保証したものではないが、生物時計機能と気分調節との間に機能的関連が存在すること、および夜型クロノタイプが気分障害への罹患脆弱性を高める可能性を示唆している。

### 睡眠負債に起因する気分障害の神経基盤

睡眠負債は、抑うつや不安など情動的不安定性を引き起こす。例えば、一晩の徹夜後には通常睡眠後と比較して、情動刺激を受けた際に瞳孔散大や血圧・心拍数の上昇などの交感神経緊張が強くなり、弱い心理的ストレスに対しても気分の悪化を起しやすく、不安や混乱などの情動不安定が強まることが知られている。一方で、実生活では徹夜はごく稀であり、より軽度ながら日々蓄積する睡眠不足によって心身の不調が生じることが多い。しかし、睡眠負債時の情動反応を検討した研究はごく限られており、その神経基盤は不明であった。

そこで我々は、夜型クロノタイプが陥りやすいパターンの睡眠負債シミュレーション試験を行った。同一被験者に、平日に相当する 5 日間にわたり就床時刻を遅らせ睡眠時間 (床上時間) を一日 4 時間に制限した短時間睡眠セッションと、床上時間を 8 時間に設定した充足睡眠セッションにクロスオーバーで参加してもらい、各セッションの第 5 日目に感情を伴う表情画像を見た時の脳活動の変化を機能的 MRI で計測した。その結果、充足睡眠時に比較して睡眠不足時には恐怖表情を見た際の左扁桃体の活動量が有意に増大していた。通常、腹側前帯状皮質を含む内側前頭前野は扁桃体と機能的、解剖学的に強く接続しており、扁桃体の過剰な活動を抑止することで情動制御に寄与しているが、健康成人でも通常生活で経験しうる程度の睡眠負

債によって扁桃体と腹側前帯状皮質間の機能的接続性が減弱することが明らかになった。実際、fMRI 検査を受ける直前に行った心理検査によって、睡眠負債の度合いが強いほど (徐波睡眠が多い、周波数解析上の徐波パワーが大きいほど) 機能的結合が減弱し、機能的結合が減弱するほど扁桃体活動および不安・抑うつ度が強まることが確認された (図 6)<sup>17)</sup>。さらにその後の検討で、わずか 2 日間の睡眠負債 (9 時間睡眠 vs. 3 時間睡眠) によっても内側前頭前皮質と扁桃体間の resting state での機能的結合が低下し、抑うつ・不安が惹起されることが明らかになった<sup>18)</sup>。さらに、自覚できない程度より軽微な睡眠負債 (次節で詳述する潜在的睡眠不足) でも気分の低下が生じていることを明らかにするため、床上時間を延長し睡眠負債を完全に解消した後に Arterial spin labeling (ASL) 撮像によって、扁桃体と前頭領域との機能的結合に睡眠延長が与える影響と、睡眠延長中の睡眠パラメーターとの関連を検討した。その結果、ごく軽微な睡眠負債の解消によってもネガティブな情動 (PANAS-NA) が有意に軽減し、扁桃体-内側前頭前野間の機能的結合の正常化によって扁桃体血流量の低下が認められた<sup>19)</sup>。この結果は、後述するように現代人の多くが抱えていると推測される潜在的睡眠不足が気分障害のリスク要因になり得ることを示唆している。

### 潜在的睡眠不足の存在とその生理的意義

睡眠は我々の生活の約 3 分の 1 を占める必要不可欠な生活習慣であるが、十分な睡眠時間を確保できない現代人が増加している。習慣的な睡眠時間には大きな個人差が認められ、おおむね 5 時間から 10 時間の範囲で正規分布を示す。必要睡眠時間には大きな個人差が存在すると考えられており、特定の睡眠時間を個々の指導目標値として外挿することはできない。ところが、測定技術上の困難さからこれまで心身機能を適切に維持するために必要な睡眠時間やその個人差についての知見はごく限られていた。そこで我々は、個人の必要睡眠時間を算出し、睡眠負債が心身機能に及ぼす影響を検討した<sup>20)</sup>。睡眠負債が生じると、恒常性機能は残遺した睡眠圧を持ち越し、次の睡眠機会にその解消を試みる。我々は、睡眠恒常性による補償的延長が収束した状態こそが睡眠負債が解消された状態であり、その時の睡眠時間が必要睡眠量を反映すると考えた。さらに、この必要睡眠量は個人ごとに異なり、習

(16)

睡眠特性と社会時刻との不調和による不調

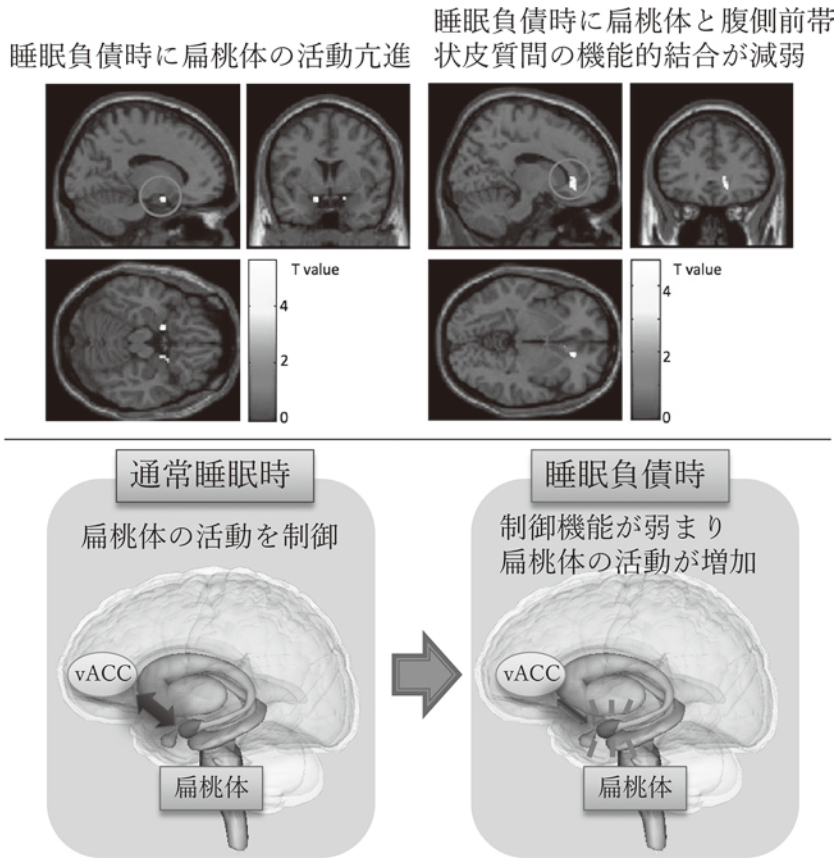


図6. 睡眠負債により抑うつ・不安が生じる神経基盤

慣的な睡眠時間とこの必要睡眠量との差が個人ごとの明確には自覚されない“潜在的な”睡眠負債の状態を反映すると仮定した(図7)。睡眠不足を自覚していない若年健康成人男性15名(平均23.4歳, 20~26歳)を厳密な睡眠状態のスクリーニングを経た後に, 9日間の充足睡眠セッション(E1-E9)と, 引き続き1晩の全断眠, その後の12時間の回復睡眠夜で構成される実験プロトコルに導入した。充足睡眠セッションでは, 12時間の入床時間(0ルクス)を設定し, 二度寝も含めて可能な限り睡眠をとらせた。その結果, 実験導入前の在宅での習慣的睡眠時間は14日間平均で7.37時間(7時間22分)であった。過去に世界中で行われた睡眠ポリグラフ試験の結果をメタ解析した研究(Ohayon, 2004)においても, 健康な23歳の睡眠時間は平均約7.30時間と見積もられている。実際, 参加した被験者は普段の生活で睡眠不足を全く自覚し

ていなかった。ところが, 9日間続く充足睡眠セッションにおける初日(E1)の睡眠時間は平均10.59時間(10時間35分)と大きく反跳し, 自覚できない睡眠負債(潜在的睡眠不足)の存在が示された。その後, 睡眠時間は日々漸減し, おおよそ7日で漸近値(必要睡眠時間)である平均8.41時間(8時間25分)に収束した。被験者ごとに算出した漸近値と自宅での習慣的睡眠時間の差分は平均1.04時間(1時間03分)であった。この約1時間の睡眠負債は主観的には知覚できないが, 客観的眠気とは有意な相関を示した。一方, 習慣的睡眠時間は客観的眠気と関連が認められなかった。すなわち, 日常生活での習慣的睡眠時間では眠気存在を予測できない。さらに, 9日間かけて睡眠負債を解消した結果, 生活習慣病やストレスに関わる内分泌機能にも有意な改善がみられた。具体的には, 空腹時血糖値が低下し, 基礎インシュリン分泌能(HOMA- $\beta$ ),

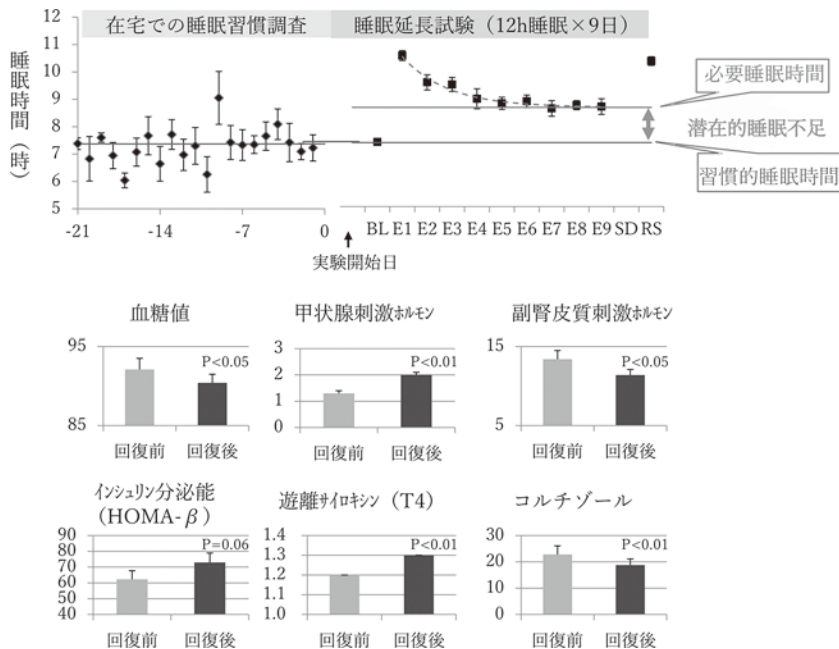


図7. 潜在的睡眠不足の存在と心身への影響

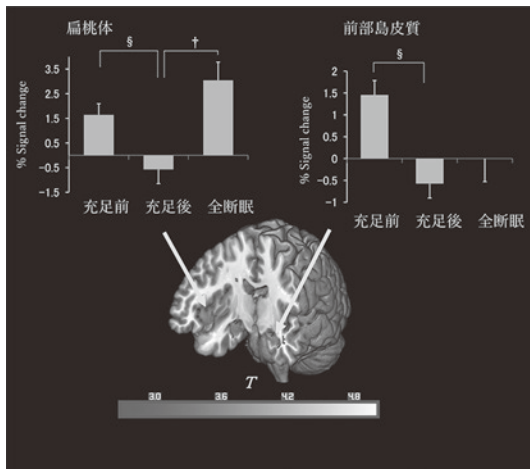


図8. 睡眠負債解消による食事画像刺激に対する賦活抑制

応を機能的磁気共鳴画像 (fMRI) にて測定した結果、食事画像をみた際の扁桃体及び前部島皮質の賦活が有意に抑えられ、自覚的な食欲も低下していた (図8)<sup>21)</sup>。扁桃体は報酬予測に関与しており、睡眠負債の解消によって食欲が低下することを示唆している。前部島皮質は内臓感覚に関与しており、睡眠負債の解消によってその過活動を抑制したと考えられる。さらにいったん睡眠負債が完全に解消されると、その後の一晚の睡眠剥奪後も扁桃体の食画像に対する賦活抑制は保持された。逆に言えば、わずか1時間の自覚できない程度の睡眠負債は一晚の全断眠よりも食事への報酬予測機能を高めていたことになる。これらの結果は、ごく軽度の睡眠負債であっても食物摂取の過多や肥満リスクを高める可能性を示唆する。

## おわりに

細胞代謝に関わる甲状腺刺激ホルモンや遊離サイロキシン (T4) 濃度が上昇し、逆にストレスホルモンである副腎皮質刺激ホルモンやコルチゾール濃度が低下した。

また、睡眠負債の解消前後での食事画像刺激への反

本総説で紹介したように、ヒトの睡眠・概日リズム機能にはきわめて大きな個人差/多様性がある。それに比較して社会時刻は画一的である。その結果、両者の間には相互位相関係のミスマッチが生じやすい。最近では公務員を対象として「朝型勤務」などの社会実

験が行われているが、同制度を取り入れている官公庁や企業の労働者は欧米のサマータイムよりもさらに大きな睡眠時間帯の前進を強いられている。一般的に概日リズム位相の前進は後退に比べてかなり難しく、特に夜型クロノタイプの場合は起床時刻が早まっても同じだけ入眠時刻を早めることができないため睡眠負債を悪化させる危険性が高い。実際に朝型勤務実施後に不調を訴える労働者が増加したとのレポートなども出されている。過去20年間に進められてきたフレックスタイム制度の逆行する試みと言わざるを得ない。これまで、夜勤・シフトワークが心身に及ぼす影響については多くの研究がなされてきたが、比較的容易と思われる朝型勤務のような社会時刻の変更にするうまく同調できない生活者が存在することを知る必要がある。

近年、生物時計と社会時刻のミスマッチ問題は「社会的ジェットラグ」として認知されるようになり、その心身に及ぼす影響や対策法について徐々に知見が積み重ねられている。電通社員の自殺に端を発し、働き方改革が喫緊の社会的課題になっている。長時間労働・長時間通勤、労働者の2割以上が従事する夜勤・シフトワークなどにより、現代人の中で睡眠不足や内的脱同調が恒常化している。これら睡眠問題は心身の健康を損なうだけではなく、プレゼンティーズムにより結果的に社会生産性を低下させる。

睡眠習慣も大事な生活習慣の一つである。健やかで十分な睡眠を確保しなければ、個人も社会も健康は維持できない。2002年に国民の健康維持と現代病予防を目的として健康増進法が制定され、食生活・栄養、身体活動・運動、タバコ、アルコール、歯の健康、糖尿病、循環器病、がんに加えて、睡眠問題を含む休養・こころの健康づくりが9つの重点領域の一つとして取り上げられた。医療や健康施策の中で睡眠の重要性が認識されることを期待したい。

### 参考文献

- Mishima, K. (2017) Pathophysiology and strategic treatment of sighted non-24-h sleep-wake rhythm disorders. *Sleep and Biological Rhythms*, **15**, 11-20.
- Hida, A., Kitamura, S. and Mishima, K. (2012) Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders. *J. Physiol. Anthropol.*, **31**, 7. doi: 10.1186/1880-6805-1131-1187.
- 三島和夫 (2017) 社会的ジェットラグの概念と病態メカニズム. 日本医事新報 No. 4863 (2017年07月08日発行), 26-33.
- 北村真吾 (2017) 成人の社会的ジェットラグ問題. 日本医事新報 No. 4863 (2017年07月08日発行), 34-39.
- 三島和夫 (編) (2016) 睡眠科学: 最新の基礎研究から医療・社会への応用まで. 化学同人, 京都.
- Kitamura, S., Hida, A., Enomoto, M., *et al.* (2013) Intrinsic circadian period of sighted patients with circadian rhythm sleep disorder, free-running type. *Biol. Psychiatry*, **73**, 63-69. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.1006.1027. Epub 2012 Jul 1028.
- Hida, A., Kitamura, S., Ohsawa, Y., *et al.* (2013) In vitro circadian period is associated with circadian/sleep preference. *Sci. Rep.*, **3**, 2074. doi: 10.1038/srep02074.
- Hida, A., Kusanagi, H., Satoh, K., Kato, T., Matsumoto, Y., Echizenya, M., Shimizu, T., Higuchi, S. and Mishima, K. (2009) Expression profiles of PERIOD1, 2, and 3 in peripheral blood mononuclear cells from older subjects. *Life Sci.*, **84**, 33-37. doi: 10.1016/j.lfs.2008.1010.1012. Epub 2008 Nov 1015.
- Kusanagi, H., Hida, A., Satoh, K., Echizenya, M., Shimizu, T., Pendergast, J.S., Yamazaki, S. and Mishima, K. (2008) Expression profiles of 10 circadian clock genes in human peripheral blood mononuclear cells. *Neurosci. Res.*, **61**, 136-142. doi: 110.1016/j.neures.2008.1001.1012. Epub 2008 Feb 1016.
- Kusanagi, H., Mishima, K., Satoh, K., Echizenya, M., Katoh, T. and Shimizu, T. (2004) Similar profiles in human period1 gene expression in peripheral mononuclear and polymorphonuclear cells. *Neurosci. Lett.*, **365**, 124-127.
- Watanabe, M., Hida, A., Kitamura, S., *et al.* (2012) Rhythmic expression of circadian clock genes in human leukocytes and beard hair follicle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **425**, 902-907. doi: 910.1016/j.bbrc.2012.1008.1008. Epub 2012 Aug 1010.
- Hida, A., Ohsawa, Y., Kitamura, S., *et al.* (2017) Evaluation of circadian phenotypes utilizing fibroblasts from patients with circadian rhythm sleep disorders. *Transl. Psychiatry*, **7**, e1106. doi: 1110.1038/tp.2017.1175.
- Kasukawa, T., Sugimoto, M., Hida, A., Minami, Y., Mori,



- M., Honma, S., Honma, K., Mishima, K. and Soga, T. (2012) Ueda HR. Human blood metabolite timetable indicates internal body time. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **109**, 15036-15041. doi: 15010.11073/pnas.1207768109. Epub 1207762012 Aug 1207768127.
- 14) Mishima, K., Tozawa, T., Satoh, K., Saitoh, H. and Mishima, Y. (2005) The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, **133B**, 101-104.
- 15) Kitamura, S., Hida, A., Aritake, S., Higuchi, S., Enomoto, M., Kato, M., Vetter, C., Roenneberg, T. and Mishima, K. (2014) Validity of the Japanese version of the Munich ChronoType Questionnaire *Chronobiol. Int.*, **31**, 845-850. doi: 810.3109/07420528.07422014.07914035. Epub 07422014 May 07420514.
- 16) Kitamura, S., Hida, A., Watanabe, M., Enomoto, M., Aritake-Okada, S., Moriguchi, Y., Kamei, Y. and Mishima, K. (2010) Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. *Chronobiol. Int.*, **27**, 1797-1812. doi: 1710.3109/07420528.07422010.07516705.
- 17) Motomura, Y., Kitamura, S., Oba, K., Terasawa, Y., Enomoto, M., Katayose, Y., Hida, A., Moriguchi, Y., Higuchi, S. and Mishima, K. (2013) Sleep debt elicits negative emotional reaction through diminished amygdala-anterior cingulate functional connectivity. *PLoS One*, **8**, e56578. doi: 56510.51371/journal.pone.0056578. Epub 0052013 Feb 0056513.
- 18) Motomura, Y., Katsunuma, R., Yoshimura, M. and Mishima, K. (2017) Two Days' Sleep Debt Causes Mood Decline During Resting State Via Diminished Amygdala-Prefrontal Connectivity. *Sleep*, **40**(10), 4054186. doi: 4054110.4051093/sleep/zsx4054133.
- 19) Motomura, Y., Kitamura, S., Nakazaki, K., Oba, K., Katsunuma, R., Terasawa, Y., Hida, A., Moriguchi, Y. and Mishima, K. (2017) Recovery from Unrecognized Sleep Loss Accumulated in Daily Life Improved Mood Regulation via Prefrontal Suppression of Amygdala Activity. *Front. Neurol.*, **8**, 306.
- 20) Kitamura, S., Katayose, Y., Nakazaki, K., *et al.* (2016) Estimating individual optimal sleep duration and potential sleep debt. *Sci. Rep.*, **6**, 35812. doi: 10.1038/srep35812.
- 21) Katsunuma, R., Oba, K., Kitamura, S., Motomura, Y., Terasawa, Y., Nakazaki, K., Hida, A., Moriguchi, Y. and Mishima, K. (2017) Unrecognized Sleep Loss Accumulated in Daily Life Can Promote Brain Hyperreactivity to Food Cue. *Sleep*, **40**(10), 4085848. doi: 4085810.4081093/sleep/zsx4085137.