

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：14202

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670122

研究課題名(和文) 恐怖記憶の抑制が睡眠中の記憶の強化処理に与える影響

研究課題名(英文) Influence of Fear Memory Suppression on sleep dependent memory consolidation

研究代表者

栗山 健一 (Kuriyama, Kenichi)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00415580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：記憶抑圧および恐怖条件づけによる記憶強化促進作用が認められた。また、記憶抑圧操作により想起成績の低下を生じた。生理学的指標において、遅延再認時に特に睡眠後に恐怖条件づけによる記憶強化作用が確認され、恐怖条件づけの般化を示していると考えられた。睡眠後、記憶再認に伴い両側の前頭前野の活動が亢進し、これは睡眠中の記憶強化処理の影響が示唆された。さらに恐怖条件づけ記憶の強化には両側下頭頂葉が関与することが示唆され、恐怖刺激と単語連合記憶との統合に関与すると考えられる。さらに、記憶抑圧操作に関連して、右側前頭前皮質および両側前部帯状回の活動亢進が認められた。

研究成果の概要(英文)：Both of fear memory suppression and fear conditioning facilitated memory consolidation. Active suppression of fear memory impaired retention of event memory. After sleep deprivation, fear memory was enhanced reflected in delayed recognition performances, indicating the generalization of fear conditioning to any other contextual events. Activities of bilateral dorsolateral prefrontal cortex were enhanced associated with memory retention after nocturnal sleep, suggesting that the potential influence of sleep-dependent memory processing. Activities of bilateral inferior parietal lobe were also enhanced associated with the consolidation of fear conditioning, which may have engaged with an integration between unconditioned fear stimulus and word association memory formation. Furthermore, activation of right dorsolateral prefrontal cortex and bilateral anterior cingulate cortex was observed during the active suppression of fear memory.

研究分野：精神神経科学

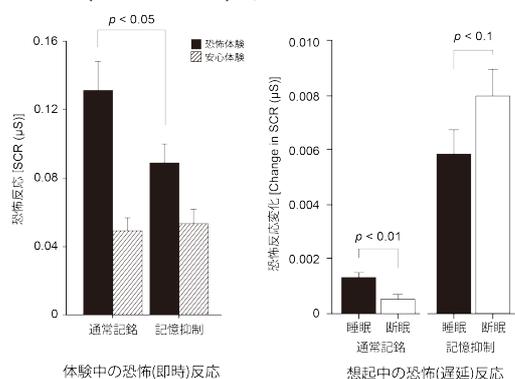
キーワード：睡眠・覚醒 記憶・学習 ストレス 指示忘却 精神医学 夢 PTSD

### 1. 研究開始当初の背景

恐怖体験は通常の体験記憶より強固に長期保持される<sup>1)</sup>。体験記憶は海馬を中心とした記憶機構による情報処理の際に、強い恐怖・嫌悪体験ほど扁桃体による修飾により強化される。ヒトはしばしばこうした記憶機能に抗うために、能動的に記憶をキャンセルする機能が備わっていることが示唆されている<sup>2)</sup>。フロイトはヒステリー研究の中で、この現象を記憶抑圧(Repression)と呼び、意識下の精神力動による防衛機制であると考察した<sup>3)</sup>。そして、心的外傷体験の記憶抑圧こそが神経症症状の中核病理である可能性を、力動精神療法による治療体験から報告している。フロイトはこの抑圧された心的外傷体験記憶は、覚醒中は意識に上ることはまれで、主に睡眠中の夢内容としてしばしば象徴的に現れると述べている<sup>3)</sup>。

様々な記憶内容が、睡眠中の神経可塑性に基づくメカニズムにより処理され、強化・固定化されることが明らかになっており、恐怖記憶もこの神経処理過程の影響を強く受ける<sup>4)</sup>。記憶処理に関わる睡眠中の神経プロセスとして、多くの研究で REM (Rapid eye movement)睡眠および NREM (Non-REM)睡眠中の 14Hz 前後の律動波との関連が指摘されており<sup>4)</sup>、恐怖記憶は特に REM 睡眠中の神経処理過程との関連が強く指摘されている<sup>4)</sup>。REM 睡眠中の皮質活動は夢体験と強い関連が指摘されており<sup>5)</sup>、恐怖記憶と夢の処理過程との共通性が推測される。

我々は恐怖体験直後の睡眠剥奪が、恐怖体験想起の際の情動反応を低下させることを報告した<sup>6)</sup>。これは体験当日の睡眠剥奪により、恐怖体験処理に必要な睡眠中の神経プロセスを失ったためと考えられる。他方で恐怖体験中に記憶の抑制を意図的に行った場合、体験中の恐怖情動反応は減弱する半面、むしろ睡眠剥奪後に想起の際の情動反応が増強される(下図 参照)<sup>7)</sup>。



体験を“意図的に忘れる”指示でなされた記憶抑制[指示忘却 (Directed Forgetting; DF)法]<sup>8)</sup>は、前頭前野からのトップダウン制御による海馬の活動性低下により、記憶想起率の低下をもたらすことが報告されており<sup>9,10)</sup>、これはフロイトの指摘した記憶抑圧と類似の認知神経プロセスを共有している可能性が指摘されている。

### 2. 研究の目的

恐怖記憶は、恐怖を引き起こした体験と恐怖体験時の文脈や付随情報(発生場所や発生時の条件等)との恐怖条件づけを中核とし、恐怖体験時の文脈や付随情報に遭遇すると、恐怖感情やこれに伴う生理反応が惹起される。この場合、恐怖を引き起こした体験を非条件刺激(Unconditioned Stimulus: UCS)、恐怖体験時の文脈や付随情報を条件刺激(Conditioned Stimulus: CS)と呼び、惹起される恐怖感情や生理反応を恐怖条件づけ反応(Conditioned Response: CR)と呼ぶ<sup>11)</sup>。恐怖条件づけは本質的には危機学習本能に基づいており、危険予期もしくは危険回避のための適応的(防御)反応であると考えられる。

恐怖記憶は PTSD (Posttraumatic stress disorder)の病態の基礎となる生理学的メカニズムであるが、恐怖体験を有する全ての者が PTSD を発症するわけではない。PTSD の発症・遷延化にはこの恐怖条件づけを促進・遷延させるその他の要因が存在することが示唆されており、生物学的には恐怖条件づけ記憶を処理する海馬や扁桃体等の脳構造の脆弱性が関連していること、そして心理学的には記憶抑圧<sup>3)</sup>が指摘されている。意図的に行われる記憶抑制(指示忘却: Directed Forgetting)は、心理的防衛機制である記憶抑圧(Repression)の神経科学モデルと考えられており<sup>12)</sup>、前頭前野のトップダウン制御による海馬活動の制御を背景プロセスとして記憶想起を抑制する<sup>9,13)</sup>。恐怖体験中に DF を行うと、覚えておくように指示した場合(Directed Remembering; DR)と比べて体験中の恐怖感情を減弱させることができる半面、遅発性記憶想起時の恐怖条件づけ反応(FCR)がむしろ増強することが明らかになっており<sup>6)</sup>、PTSD 発症・遷延化への関与が示唆されている。

記憶の強化・固定化には睡眠が重要である<sup>4)</sup>。体験した出来事の記憶を長期保持可能な形式に変換するためには、体験当日(直後)に生じる睡眠中の神経プロセスが関与し、この睡眠中のプロセスが剥奪されると記憶が強化・固定化されず早期に記憶減弱が生じる。恐怖記憶も睡眠中の処理プロセスにより強化・固定化されることが知られている。さらに、睡眠は記憶強化・固定化に重要なプロセスであるにも関わらず、記憶抑圧後に睡眠を剥奪した場合、想起時の恐怖反応がさらに増強されることが示されている<sup>7)</sup>。恐怖体験直後には不眠症状が生じやすく(ストレス性不眠)かつ PTSD には高率に不眠が合併することから、睡眠中の記憶処理プロセスの剥奪と、記憶抑圧との関連が注目される。本研究はこの恐怖体験記憶の睡眠中の処理プロセスと記憶抑圧との機能的関連を、機能的核磁気共鳴画像(Functional magnetic resonance imaging: fMRI)を用い検討する

ことを目的とした。

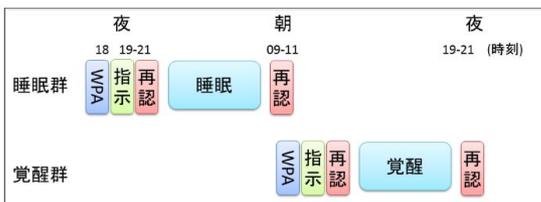
### 3. 研究の方法

健康成人 40 名（男性）を対象に、単語ペア連合（Word pair association: WPA）課題を基にした恐怖条件づけ記憶実験を行った。WPA 課題は、96 対の単語ペアをランダムに 4 秒ずつ 10 秒間の刺激間隔（Inter-stimulus Interval: ISI）をもうけて提示し、そのうち半分の単語ペアは、提示 2 秒後に右手第 3 指指先に取り付けられた電極より電気刺激を与えた。電気刺激は事前に、2 mA を上限とし段階的に強めた電気刺激を与え、「痛みが強すぎず、かつ不快な強度」を被験者ごとに設定した。WPA 課題終了後に被験者は MRI スキャナの中で、忘却指示課題を行った。先ほどの WPA 課題で提示された単語ペアの一方のみ 4 秒間提示されたのちに、ランダムに忘却（DF）もしくは記憶（DR）の指示が出され、10 秒間の ISI をはさみ全 96 単語に指示が与えられる。その後続いて MRI スキャナ内で再認（Recall）課題が行われた。再認課題は 10 秒間の ISI で 48 単語ペアの片方が提示され、覚えている場合と覚えていない場合それぞれに異なるボタン押し反応が求め

		WPA課題	指示課題	再認課題1	再認課題2
DF	CS+	24	24	A 12	B 12
	CS-	24	24	A 12	B 12
DR	CS+	24	24	A 12	B 12
	CS-	24	24	A 12	B 12
全試行数		96	96	48	48

られ、正答数が算出された。12 時間後に再度、MRI スキャナ内で再認課題が施行され、1 度目の再認課題で提示されなかった残りの 48 単語ペアの片方が提示された。再認課題中は左手第 2 指および第 3 指指先に取り付けられた電極より皮膚電気抵抗（Skin Conductance Response: SCR）が計測され、FCR の指標とした。

被験者は睡眠群もしくは覚醒群の 2 群に無作為に割り付けられた。睡眠群は 2 度の再認課題間に睡眠をとらせることを目的に、1 度目の再認課題を 21 時に施行し、2 度目の再認課題を翌午前の 9 時に施行した。これに対し、



覚醒群は 1 度目の再認課題を午前 9 時に施行、2 度目の再認課題を当日午後 21 時に施行し、課題間に睡眠をとらないよう指示した。両群とも課題間は活動量計測器を用いて、睡眠-覚醒行動が監視された。睡眠は隔離実験室内の睡眠ユニットにてとり、睡眠中は睡眠ポリグラフ（Polysomnography: PSG）を用いて睡眠状態・構造をモニタリングした。

忘却指示課題および 2 度の再認課題は fMRI にて脳活動が計測された。fMRI 撮像条件は、TR: 2500ms、TE: 30ms、36 slices、voxel size: 3 × 3 × 4mm、interslice gap: 1mm、FA: 90°、FoV: 192 × 192mm、matrix size: 64 × 64 とした。構造画像は T1 強調 MPRAGE (magnetization-prepared rapid gradient echo)法を用い、TR: 1900ms、TE: 2.52ms、voxel size: 1 × 1 × 1mm、FA: 9°、FoV: 256 × 192mm 条件で撮像した。fMRI は SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience)を用いて解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) PSG

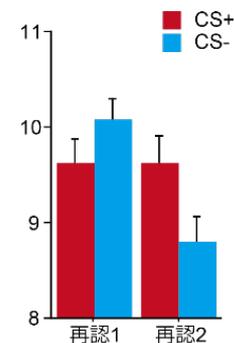
睡眠変数	平均	標準偏差
総睡眠時間（分）	370.8	22.4
睡眠効率（%）	95.6	4.8
中途覚醒（数）	2.8	3.4
入眠潜時（分）	5.6	6.7
REM 睡眠出現率（%）	20.3	4.4
Stage1 睡眠出現率（%）	7.1	3.3
Stage2 睡眠出現率（%）	52.9	9.1
Stage3 睡眠出現率（%）	11.2	4.4
Stage4 睡眠出現率（%）	4.2	3.4

睡眠群における再認課題間の睡眠時間は平均 370.8 ± 22.4 分であり、睡眠効率、その他の睡眠構造においても異常は認めなかった。

#### (2) 再認課題正答数

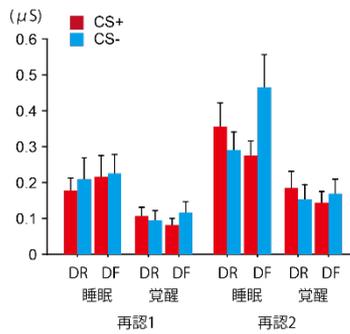
被験者群（睡眠 vs. 覚醒）再認（1 回目 vs. 2 回目）指示（DF vs. DR）恐怖条件づけ（CS+ vs. CS-）の 4 条件の分散分析（ANOVA）を行ったところ、有意な再認（ $F = 6.64, p = 0.011$ ）および指示（ $F = 11.3, p = 0.001$ ）の主効果、そして再認 - 恐怖条件づけの交互作用（ $F = 6.64, p = 0.011$ ）が認められた。下位検定の結果、1 回目よりも 2 回目の再認正答数が少なく（-0.65）DR は DF よりも正答数が多かった（0.84）。CS+

は再認 1 回目と 2 回目で有意な差はなかったが、CS- は 2 回目の再認時に有意に正答数が減少しており、恐怖条件づけ効果は記憶の固定化を促進させる結果を示した。また、正答数においては指示忘却と記憶固定化との関連は認めなかった。



#### (3) 恐怖条件づけ反応（FCR）

FCRにおいても同様の4条件のANOVAを行った。有意な被験者群 ( $F = 35.1, p < 0.0001$ ) および再認 ( $F = 17.0, p < 0.0001$ ) の主効果が認められた。1回目より2回目の再認時にFCRは高く ( $0.103 \mu S$ )、睡眠群は覚醒群より高い値を示した ( $0.146 \mu S$ )。 ( $\mu S$ : microsiemens)



#### (4) 脳活動 (fMRI)

再認課題2回目において、右側背外側前頭回 (BA 46)、両側下頭頂葉 (BA 40)、左側中前頭回 (BA 8, 10) の活動が睡眠群で有意に高かった。(BA: Brodmann Area)

	x	Y	z	Z 値	$p_{un}$	$K_E$	BA
右下頭頂葉	54	-44	36	4.28	0.000	338	40
左中前頭回	-42	48	8	4.09	0.000	83	10
左下頭頂葉	-52	-48	44	3.98	0.000	138	40
左中前頭回	-38	28	40	3.97	0.000	159	8
右背外側前頭回	44	38	26	3.94	0.000	232	46

また、再認課題2回目において、DF条件で有意に右側前頭葉 (BA 11, 47)、左側下前頭回 (BA 20)、両側前帯状回 (Anterior Cingulate Cortex: ACC) の活動が高かった。

	x	Y	z	Z 値	$p_{un}$	$K_E$	BA
右前頭葉	2	32	-20	4.25	0.000	19	11
右下前頭回	36	32	-10	3.99	0.000	55	47
左前帯状回	-4	28	2	3.93	0.000	68	ACC
左下前頭回	-58	-12	-22	3.69	0.000	17	20
右前帯状回	8	16	24	3.47	0.000	12	ACC

正答数においては睡眠による記憶強化の効果は認められなかった。DFによる記憶抑圧が認められ、かつ恐怖条件づけによる記憶強化促進作用が認められた。記憶は恐怖感情が付加することで強化され、想起されやすく、かつ忘却しづらくなることがわかっている<sup>14)</sup>。PTSDの病態の中核は恐怖記憶の過剰強化・記憶減衰(消去)不全があり、本研究でも恐怖記憶の根本的性質が示された。また1800年代より、強い恐怖を伴う記憶は、無意識的に想起が抑制(抑圧)され、意識に上ることをブロックする精神現象が存在することが報告されてきた<sup>3)</sup>。PTSD患者の一部でも、

トラウマ体験の最も印象に残るはずの中心エピソードが選択的に思い出せず、健忘様症状を引き起こすことが知られている。こうした症状を示す一群は、重症化しやすく、かつ治療抵抗性であることが報告されている。DF操作は、無意識的処理ではないが、こうした記憶抑圧と類似の現象を引き起こしている可能性が示唆され<sup>13)</sup>、本研究においても想起成績の低下を生じた。

FCRにおいても睡眠による記憶強化の効果が認められなかった。しかし、恐怖条件づけ直後より12時間後のFCRが有意に高く、群間に差はなかった。多変量解析による補正のために統計的有意差には至らなかったが、再認2回目において、CS+がCS-と同等もしくは高いFCRを示すという傾向が、DF条件で逆転し (CS+ < CS-)、特に睡眠後にこの条件間差が拡大している。これは、先に示したCS-の再認正確性の低下と相まって、FCRの般化を示していると考えられる。先行研究で、睡眠による恐怖条件づけ般化の促進効果が既に報告されており<sup>15)</sup>、本研究結果はこれを支持する結果といえる。本研究では睡眠群と覚醒群において、1回目の想起課題からFCRに群間差を認めた。1回目の想起課題において、両群のFCR差を生じうる要因は、課題施行時間(睡眠群は21時頃、覚醒群は9時頃に施行)が主なものである。生理的機能においては概日周期が影響する可能性も無視できず、我々も先行研究で恐怖記憶の獲得における概日周期の影響を考察している<sup>16)</sup>。また、個人差の影響も考えられるため、今後検討を加える必要がある。

他方で脳活動性においては睡眠による効果が明確に示された。睡眠後に、記憶再認に伴い両側の前頭前野の活動が亢進し、これは睡眠中の記憶強化処理の影響が示唆される。先行研究では、体験記憶の記銘直後には海馬が記憶想起の際に中核的な役割を果たす一方で、記憶の長期増強に伴い海馬の重要性は漸減し、前頭皮質の活動が想起に主体的に働くことが示されている<sup>17)</sup>。本研究結果は、恐怖条件づけ記憶においても類似の活動性変化を示唆するとともに、恐怖条件づけ記憶の強化には両側下頭頂葉が関与することを示唆している。下頭頂葉 (BA 40) は縁上回を含む、体性感覚統合に関与する脳部位であり、本課題ではUCSと単語連合記憶との統合に関与すると考えられる<sup>18)</sup>。この部位の活動亢進は、恐怖条件づけ記憶の長期増強との関連を強く示唆する。

さらに、DF操作に関連して、右側前頭前皮質および両側前部帯状回 (ACC) の活動亢進が認められた。右側前頭前皮質は不安や恐怖感情と強く関連し、この部位の活動亢進は、不安関連精神疾患の症状強度と強く関連することが示されている<sup>19)</sup>。さらにACCは情動処理回路の中核構造であり、この部位の活動亢進は恐怖制御不良もしくは恐怖制御負荷亢進を反映する可能性が示されている<sup>20)</sup>。DF

操作により、恐怖処理不全が生じこれらの脳活動変化が惹起されている可能性が示唆され、古典的な記憶抑圧との機能類似性・関連性の強さを示唆する所見である。PTSDでもこれらの脳部位の機能異常が多くの研究で報告されており<sup>21)</sup>、本研究成果は PTSD 病態と記憶抑圧との関連性を示す重要な証拠となる。

#### 引用文献

1. Wagner U, et al. *Biol Psychiatry*. 2006. 60: 788-790.
2. Goosens KA. *Curr Opin Neurobiol*. 2011. 21: 460-466.
3. Freud S. *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of S. Freud*. Vol 1. 1966.
4. Diekelmann S, Born J. *Nat Rev Neurosci*. 2010. 11: 114-26.
5. Wamsley EJ, Stickgold R. *Curr Biol*. 2010. 20: R1010-1013.
6. Kuriyama K, et al. *Biol Psychiatry*. 2010. 68: 991-998.
7. Kuriyama K, et al. *Sci Rep*. 2013. 3: 2227.
8. Brewin CR, Andrews B. *Clin Psychol Rev*. 1998. 18: 949-970.
9. Anderson MC, Green C. *Nature*. 2001. 410: 366-369.
10. Anderson MC, et al. *Science*. 2004. 303: 232-235.
11. Orr SP, et al. *J Abnorm Psychol*. 2000. 109: 290-298.
12. Lanius RA, et al. *Am J Psychiatry*. 2010. 167: 640-647.
13. Geraerts E, McNally RJ. *Acta Psychol (Amst)* 2008. 127: 614-622.
14. Kuriyama K, et al. *Learn Mem*. 2010. 17: 130-133.
15. Pace-Schott EF, et al. *Sleep*. 2009. 32: 19-26.
16. Kuriyama K, et al. *Neurosci Res*. 2011. 70: 104-110.
17. Takashima A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. 103: 756-761.
18. Vierck CJ, et al. *Pain*. 2013. 154: 334-344.
19. Yoshiike T, et al. *Psychophysiology*. 2014. 51: 396-406.
20. Shang J, et al. *PLoS One*. 2014. 9: e93432.
21. O'Doherty DC, et al. *Psychiatry Res*. 2015. 232: 1-33.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

1. Honma M, Yoshiike T, Ikeda H,

Kuriyama K. Sleep-independent offline consolidation of response inhibition during the daytime post-training period. *Sci Rep*. 5: 10362. 2015. 査読有. doi: 10.1038/srep10362.

2. Ikeda H, Kubo T, Kuriyama K, Takahashi M. Self-awakening improves alertness in the morning and during the day after partial sleep deprivation. *J Sleep Res*. 23(6): 673-680. 2014. 査読有. doi: 10.1111/jsr.12176.
3. Yoshiike T, Kuriyama K, Honma M, Ikeda H, Kim Y. Neuroticism relates to daytime wakefulness and sleep devaluation via high neurophysiological efficiency in the bilateral prefrontal cortex: A preliminary study. *Psychophysiology*. 51(4): 396-406. 2014. 査読有. doi: 10.1111/psyp.12180.
4. Honma M, Yoshiike T, Ikeda H, Kim Y, Kuriyama K. Sleep dissolves illusion: sleep withstands learning of visuo-tactile-proprioceptive integration induced by repeated days of rubber hand illusion training. *PLoS One*. 9(1): e85734. 2014. 査読有. doi: 10.1371/journal.pone.0085734.
5. Kuriyama K, Honma M, Yoshiike T, Kim Y. Memory suppression trades prolonged fear and sleep-dependent fear plasticity for the avoidance of current fear. *Sci Rep*, 3: 2227. 2013. 査読有. doi: 10.1038/srep02227.
6. Kuriyama K, Yoshiike T. Multiple Causality in the Impairment of Daytime Functioning Associated with Insomnia: Is it Time to Reconsider Insomnia Subtypes? *J Sleep Disorders Ther*. 2: 116. 2013. 査読有. doi: 10.4172/2167-0277.1000116.
7. Kuriyama K, Honma M, Yoshiike T, Kim Y. Valproic acid but not D-cycloserine facilitates sleep-dependent offline learning of extinction and habituation of conditioned fear in humans. *Neuropharmacol*. 64: 424-431. 2013. 査読有. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.07.045

[学会発表](計 17 件)

1. Yoshiike T, Honma M, Kim Y, Kuriyama K. Bright Light Augments Fear Extinction and Reconstructs Prefrontal Neurocircuitry to Further Regulate Fear in Humans. *Worldsleeper* 2015 (1/Nov). Istanbul (Turkey).
2. Kuriyama K, Yoshiike T, Kim Y.

- Valproic acid but not D-cycloserine facilitates sleep-dependent offline learning of extinction of conditioned fear in humans. *Worldsleap*, 2015 (2/Nov). Istanbul (Turkey).
3. Yoshiike T, Honma M, Kim Y, Kuriyama K. Bright Light Facilitates Fear Extinction and Prefrontal Processing for Fear Extinction in Humans. 27th Annual Meeting of Society of Light Treatment and Biological Rhythms, 2015 (28/Jun). San Diego (USA).
  4. Kuriyama K, Yoshiike T, Kim Y. Effect of D-cycloserine and valproic acid on the extinction of reinstated fear-conditioned responses. WPA, 2015 (4/Jun). Osaka (Japan).
  5. Yoshiike T, Kuriyama K, Honma M, Ikeda H, Kim Y. Neuroticism facilitates daytime wakefulness and sleep devaluation via higher neural efficiency in the bilateral prefrontal cortex. 17th World Congress of Psychophysiology, 2014 (26/Sep). Hiroshima (Japan).
  6. Kuriyama K, Honma M, Yoshiike T, Kim Y. Suppression of Aversive Memory Interrupts Extinction of Fear Facilitated by Sleep Deprivation. XVI World Congress of Psychiatry, 2014 (15/Sep). Madrid (Spain).
  7. Kuriyama K, Yoshiike T, Honma M, Ikeda H, Kim Y. COMT VAL158MET polymorphism interacts with sex to influence fear conditioning and extinction in healthy humans. 22nd European Congress of Psychiatry, 2014 (2/MAR). Munich (Germany).
  8. Kuriyama K, Yoshiike T, Honma M, Kim Y. Suppression of Aversive Event Memory with Sleep Deprivation Enhances Delayed Recognition of Contextual Fear. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013 (24/JUN). Kyoto (Japan).
  9. Yoshiike T, Kuriyama K, Honma M, Kim Y. Bright light exposure facilitate extinction learning of conditioned fear extinction in humans. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013 (24/JUN). Kyoto (Japan).
  10. 栗山健一：精神・認知に宿る体内時計機能。第 22 回日本時間生物学会学術大会 2015 年 11 月 21 - 22 日。東京大学本郷キャンパス (東京都文京区)。
  11. 栗山健一：なぜ PTSD 有病率は女性が高いのか - ト라우マ記憶の考察より日本女性心身医学会 2015 年 7 月 26 日。
  12. 栗山健一。ストレス性障害・不安障害の

認知行動療法効果促進のための睡眠・認知改善薬 日本睡眠学会第 40 回定期学術集会 2015 年 6 月 2 - 3 日。ソラシテイ (東京都千代田区)。

13. 栗山健一。学習に影響を及ぼす環境因子。シンポジウム・睡眠が“からだ丸ごと”に与える様々な影響 - 睡眠研究者の視点から -。日本睡眠学会第 39 回定期学術集会 2014 年 7 月 3 日。
14. Kuriyama K. Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation. 日韓合同シンポジウム 日本睡眠学会第 39 回定期学術集会 2014 年 7 月 3 日。あわぎんホール (徳島県徳島市)。
15. 栗山健一。体内時計が記憶・学習に与える影響。時間学公開学術シンポジウム。第 6 回日本時間学会 2014 年 6 月 7 日。保健医療経営大学 (福岡県みやま市)。
16. 栗山健一。ヒトの記憶と睡眠。シンポジウム・睡眠とアンチエイジング。第 13 回日本抗加齢医学会総会 2013 年 6 月 29 日。パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)。
17. 栗山健一。ヒト睡眠中の記憶強化機能と適応。シンポジウム・睡眠中の認知・記憶処理とその適応的意義。日本睡眠学会第 38 回定期学術集会 2013 年 6 月 28 日。秋田キャッスルホテル (秋田県秋田市)。

〔図書〕(計 2 件)

1. Yoshiike T, Kuriyama K. Valproic acid in the treatment of PTSD. *The Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorders*. (Eds. Colin R. Martin, Victor R. Preedy & Vinood B. Patel) pp 1-11, Springer. 2015.
2. 栗山健一。PTSD ハンドブック - 科学と実践 マシュー・J・フリードマン、テレンス・M・キーン、パトリシア・A・レシック編 金吉晴監訳 第 9 章 PTSD の神経回路と神経可塑性。pp.152-163. 金剛出版。2014。

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗山 健一 (KURIYAMA, Kenichi)  
滋賀医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：00415580

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし