総説

睡眠・概日リズム機構が気分調節に及ぼす影響とその神経基盤

元村祐貴✉

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神生理研究部

現代の社会では、夜型生活、労働時間の延長、様々な社会心理的ストレスの増加、交代勤務などによる生活状況の変化により引き起こされた不規則な生活リズムや睡眠問題が増加している。睡眠や概日リズム機構の不調は気分調節機能の障害と強く関連することが近年報告されている。睡眠不足はイライラ感や気分の低下などの情動的不安定性を増加させ、不眠や概日リズム障害は気分障害発症リスクを高める。近年になり、機能的MRI を用いた研究により短時間睡眠時に生じる気分低下の発症メカニズムが明らかにされ始めているほか、概日リズム障害に伴う気分調節以上の機序として時計遺伝子の関与が示唆されている。本稿では、睡眠・概日リズム機構と気分調節の機能的な連関について調査した近年の研究について概説する。

1.はじめに

現代の社会では、生活の夜型化、短時間睡眠、交代勤務、時差飛行、不規則な食事時刻など睡眠・生活リズムを撹乱させる生活要因が多く存在し、睡眠不足、不眠や過眠、不規則な睡眠覚醒サイクルなどの睡眠・生活リズムに関する問題を抱える人が増加している[1]。近年、睡眠や概日リズム機構の障害が気分調節に影響を与えることが示されており、うつ病、不安障害の発症や日中の抑うつのリスク要因としても注目されている。その背景には生活要因や生体リズム異常に起因する「睡眠の不調の影響」と、「生体リズム異常そのものの影響」の二つの要因が重なっていると考えられる。本総説では、気分調節や情動機能と、睡眠・概日リズム機構のそれぞれとの関連について調査した研究をレビューし、睡眠・リズムの問題と情動障害の発症脆弱性に関わる生理学的・神経科学的機序に関する近年の研究動向を概説する。

2.睡眠不足、不眠と気分調節

睡眠時間と抑うつの関連は我が国において兼板らの調査によって示唆されている[2]。この調査では24686名を対象に、睡眠時間と抑うつ尺度Center for Epidemilogic Studies Depression scale(CES-D)の関連が調査された。5時間未満の睡眠しかとっていない個人は高い抑うつを示し、7,8時間の睡眠をとっている個人が最も低い抑うつ得点を示したことが報告されている。2004-2007年にアメリカで行われた大規模調査では、睡眠時間が5時間以下の者は抑うつが強く、7,8時間でもっとも抑うつが小さくなるという同様の傾向が示されている。

近年の脳機能画像研究により、睡眠不足が気分調節機能の低下をもたらすメカニズムの一端が明らかにされてきている。著者らは、日常生活でしばしば体験する平日5日間程度の睡眠負債が脳神経活動に与える影響を検討した[3]。14名の健常若年男性は、5日間の睡眠負債セッション（4時間睡眠）と充足睡眠セッション（8時間睡眠）にそれぞれ参加し、各セッションの最終日に恐怖や幸せの顔表情画像を観た時の脳活動をfMRIで測定された。その結果、睡眠負債時には充足睡眠時と比較して恐怖表情を呈示した際の扁桃体活動の亢進が認められ、さらに前頭葉の内側領域にある腹側前帯状皮質(ventral anterior cingulate cortex; vACC)と扁桃体間の機能的な連関を示す指標（機能的結合）が有意に低下していた（図１）。扁桃体は情動中枢の一つであり、情動認知や負の情動発現に重要な役割を担う領域である。また前頭前野の内側領域と扁桃体は神経接続を持ち、その機能的な相互作用は気分調節に重要な役割を果たしているといわれている[4]。さらにこの２領域間の機能的結合の低下は、うつ病や社会不安障害、統合失調症など気分調節に障害を持つ精神疾患でも認められる[5,6,7]。この結果は、わずか5日

✉motomura@ncnp.go.jp

間の睡眠不足によって上記の精神疾患と類似した気分調節機能の低下が生じる可能性を示唆している。一方で、睡眠不足はポジティブな情動反応をも増加させる。Gujarらは、被験者を一晩の全断眠を行うグループと、通常睡眠をとるグループにランダムに割り付け、国際的に標準化された画像セットから選定されたポジティブな情動刺激画像を呈示して評価（快・不快の程度）を行わせ、その際の脳活動をfMRIにより計測した[8]。その結果、全断眠後の被験者は通常睡眠後の被験者に比較して同じ画像をよりポジティブと判断する傾向が見られ、扁桃体・島皮質に加えて、腹側被蓋野や被殻などの報酬系の活動が亢進することが示された。興味深いことに、前述の研究と同様、前頭葉領域（内側前頭前皮質、眼窩前頭前野など）と報酬系領域間の機能的結合の低下が認められている。睡眠不足は情動の正負にかかわらず、ヒトの前頭葉の制御機能を低下させ、情動反応性を増加させると推察される。

一方、不眠と気分調節にも深い関連がある。不眠は気分障害の症状の一つでもあるが、慢性的な不眠がうつ病や不安障害などの精神疾患への罹患や再発[9,10]、ひいては自殺[11]のリスクを高めることが示されている。2013年のこれまでの報告のメタ解析においてうつ病リスクが2.1倍であることが示されたことから[12] 、慢性不眠がうつ病の発症リスク要因であることは確定している。不眠に関して気分調節に関連する脳機能を調査した研究は非常に少ないが、健常者と異なる扁桃体の活動ネットワークを示すこと[13]特に不眠に関連したネガティブな刺激において強い扁桃体活動を示すこと[14]が今までに報告されている。

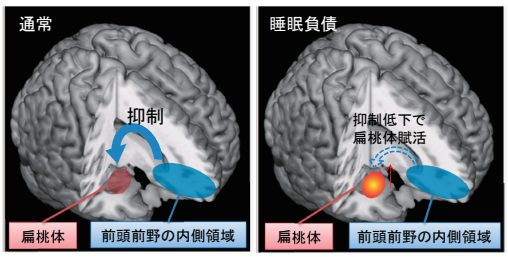

図１：睡眠負債時の気分調節機能低下メカニズム

３.概日リズム機構と気分調節

多くの気分障害患者には不眠などの睡眠障害とともに、睡眠覚醒パターンの障害が生じることが知られており、気分障害の病態生理の基盤に概日リズム機構の異常が関与することが指摘されている。たとえば、気分障害患者において、概日リズムをもつ様々な生理指標（体温、メラトニン、コルチゾール分泌など）の位相や振幅に健常者との差異を認めた報告が複数ある。Wehrらはうつ病患者において生体リズム指標の位相が健常者に比較して前進していることを明らかにし、さらにその理論をもとに、睡眠開始時間を数時間早めることで、うつ症状が軽減することを報告している[15]。Lewyらは季節性感情障害（SAD）患者では健常者と比較してdim light melatonin onset: DLMOが遅れており、光照射による治療が有効であったことを報告している[16]。また、気分障害患者では位相だけでなく生体リズム指標の振幅が低下していることも報告されている。双極性障害では深部体温リズムおよびコルチゾールなどのホルモン分泌リズムの振幅が低下しており[17]、うつ患者、うつが寛解した患者、健常者について、体温コルチゾール、メラトニンを連続測定した研究では、いずれの指標においてもうつ患者での振幅が低く、うつが寛解した患者では健常者と同等になること[18]が報告されている。またHichieらは複数の生体リズム指標や睡眠覚醒サイクルがずれてしまう「内的脱同調」が抑うつ気分や認知機能の障害を引き起こすことを提唱した[19]。 重症のうつ患者ではDLMO、深部体温、ノルアドレナリンなどの生体リズム指標が脱同調を起こしており、ハミルトンうつ病評価尺度やアンヘドニアのスコアと脱同調の大きさが関連していたことが報告されている[20]健常者においても、持続的な内的脱同調によって抑うつが強まることが指摘されている[21]。近年の研究で、夜型クロノタイプも大うつ病の新たなリスク要因として指摘されているが、夜型の個人では朝型の個人に比べて深部体温やメラトニンリズム位相が後退しており[22,23]、その結果、睡眠覚醒サイクルに対して生体リズムが相対的に後退し、内的脱同調が生じることが示唆されている[24,25]。持続する内的脱同調は夜型で抑うつが強い一因となっている可能性がある。北村らは一般成人1170名を対象とした調査研究を実施し、睡眠不足度(睡眠負債)、睡眠時間、睡眠の質、および睡眠のタイミングなどの睡眠に関するパラメータを調整したうえで夜型指向性と抑うつとの関連を検討した。その結果、睡眠パラメータの影響を調整しても、強い夜型であることは抑うつ状態の存在と正の関連を示し（オッズ比=1.926）夜型クロノタイプは睡眠不足や睡眠の質と独立して抑うつと関連することを示した[26]。同様の内的脱同調を生じる状態として夜勤を含む交代勤務があるが、一般労働者に比較して交代勤務者が抑

うつを生じやすいことも報告されている[27]逆に、生体リズムを操作することで抑うつ症状が改善することが知られている。うつ病患者に毎朝もしくは毎晩、同時刻のルーチンを繰り返させることでうつ症状が軽減されたことが報告されており、毎日の習慣が体内時計を整えたためではないかと考えられている[28]。SAD患者は朝に強い光を浴びて生物時計の位相を前進させることで症状が改善することは前にも述べた。[29]。また興味深いことに、うつ病患者に断眠をさせると、強力な抗うつ効果を発揮することが知られている（断眠療法）[30,31]。一般的に抗うつ薬を用いた薬物療法では抗うつ効果が発現するまで2週間程度かかるが、断眠療法では断眠中（夜間）に抗うつ効果がすぐに現れるなど即効性がある。有意な抗うつ効果が認められるのは患者の約60％とされ、これは抗うつ薬に対する治療反応性とほぼ同値である。断眠療法は前頭葉からの抑制機能の低下[8]、辺縁系のドーパミン回路の活動を介してうつ症状を改善している可能性が示唆されている[32]。また、体内時計の位相を変えることでも効果を発揮しているとも予想されている[33]。先にも触れたように高照度光による光照射も抗うつ効果を持つことが知られ、体内時計の位相への作用がその一因と考えられている[34]。光療法は薬物療法と同様に効果が表れるまで2-4週間を要する。代表的な抗うつ薬であるセロトニン再取り込阻害剤（SSRI）と光照射は、両者とも時計の位相を前進させることがラットの研究において報告されている[35]。生物時計位相の前進は親時計である視交叉上核、メラトニン、セロトニンシステムに何らかの作用を及ぼしていることが予想される[36]。また光には、認知機能や情動機能への直接的な情報伝達経路が存在することも示唆されており、特に青色光はそれらの機能に強い影響を与える[37,38]。SAD患者においては青色光がセロトニンの起始核である青斑核を作動させたことが脳画像研究で報告されている[39] 。 一方で、双極性障害治療薬であるリチウムはほかの療法とは異なり、生物時計の位相を遅らせる方向に働く[40]。この機序については明らかにされておらず、さらなる検討が必要である。

４.時計遺伝子と気分調節メカニズム

概日リズム機構が気分障害と関連するメカニズムは明らかにされていないが、その候補として時計遺伝子の関与が推察される。疫学研究の結果、時計遺伝子PER2、NPAS2、BMAL1はSADのリスクと関連しており[41] 、さらにCry2はうつ発症リスクと関連[42]、これらすべての遺伝子多型は双極性障害、リチウムへの反応性と関連していたことが報告されている[43]。双極性障害患者や大うつ病患者も同様にこれらの時計遺伝子の多型が健常者と異なる傾向を示すことがいくつか報告されている。これまでに、双極性障害患者はBMAL1、PER3の特定のハプロタイプ[44]、BMAL1、Timeless遺伝子の多型[45]に連鎖不均衡がみられること、ClockのT3111C多型を持つ患者で再発率が高いこと[46]、大うつ病患者2名で健常被験者が持たない稀なClockの多型が認められたこと[47]、生物時計のモジュレータの一つであり、リチウムのターゲット遺伝子と考えられているGSK3β(glycogen synthase kinase 3-beta)のT-50C多型が双極性障害の晩発性と断眠療法への反応性[48]やリチウムの長期有効性と関連があったこと[49] が報告されており、時計遺伝子が制御する概日リズム機構と、気分調節障害との間には機能的連関が存在することを示唆している。

気分障害との関連が示唆されているセロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンなどのモノアミンは概日リズムを呈することが示されており[50,51][52]、これらの神経伝達物質回路の概日リズム異常が気分障害の神経基盤に関連しているかもしれない。さらに動物実験の知見において、時計遺伝子は脳の多くの領域で発現しており、上記の項においても情動関連の処理に重要であることに触れた前頭前野、扁桃体、腹側被蓋野、線条体に含まれる側坐核においても時計遺伝子の発現が見られることが示されている[36]。

多くの時計遺伝子変異マウスは躁に類似した行動を呈することから、報酬系やポジティブな気分に関連するといわれる中脳腹側被蓋野、側坐核のドーパミン作動性神経における時計遺伝子発現がその動態に影響している可能性が示唆されている。例えば、CLOCK遺伝子を変異させたマウスは強制水泳テストでの過剰な動作を示し、双極性障害の治療薬リチウムによってその症状が改善する[53]。リチウムはGSK3βを抑制するが[54]、このGSK3βを過剰発現させたトランスジェニックマウスはCLOCK変異マウスと似た躁行動を呈することも示されている。ドーパミンは側坐核において概日リズムを示すが、ドーパミン合成に必要なチロシンヒドロキナーゼ[55]、逆に分解に必要なモノアミン酸化酵素：MAO-Aも同様に概日リズムを示すことが明らかにされている[52]。さらに同一の研究において、Maoa

遺伝子はBMAL1、NPAS2、PER2などの時計遺伝子に直接制御されており、生物時計の制御下においてドーパミンの概日リズムをもたらしている可能性が示されている。PER2変異マウスでは側坐核のドーパミンレベルの増加とともにMAO-Aの減少が認められ、同様の躁に類似した行動を示したことが報告されている[52] 。

さらに近年の研究で、ヒトを対象としたPET、fMRI研究においても、報酬系の活動が時刻によって変化し、午前に比べて午後にドーパミン神経系を含む線条体の活動が高まる概日リズムを示すこと、夜型の原発性不眠症患者は線条体の活動の振幅が小さく、位相が後退していること [56]が明らかになり、気分障害と概日リズム機構が関連する機序を説明する要因の一つとして、ドーパミン神経系の関与が示唆されている[57]。

Albrechtはそのレビューにおいて、それぞれの時計遺伝子はおそらく異なった気分調節機構と関連しており、それらの機能はおそらく親時計である視交叉上核に作用しているというよりはむしろ、それぞれの情動関連領域や抹消の生物時計と関連しているであろうと述べている[36]。しかしながら、時計遺伝子と気分調節の関連研究は未だ萌芽的な段階にあり、上記の知見は気分調節機能の一部を説明したに過ぎない。これからの知見の積み重ねが重要であろう。

5.おわりに

本稿では睡眠不足や不眠が気分調節機能や精神疾患の発症に及ぼす影響とそのメカニズム、さらに概日リズム機構と気分調節の連関メカニズムに関して現在までに得られている知見を概説した。本稿にてレビューした知見を脳の模式図上にまとめた(図2)。この総説が本領域に関心を持つ方々の今後の研究に役立てば幸いである。

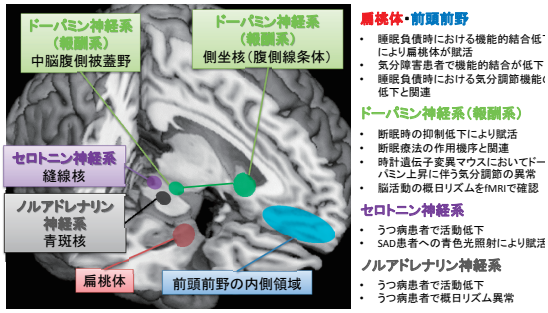

図２：睡眠・概日リズム機構と気分調節の連関メカニズムへの関与が示唆される脳領域

1. 厚生労働省　平成23年度患者調査. (2011)
2. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, et al. J Clin Psychiatry The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. 67: 196-203. (2006)
3. Motomura Y, Kitamura S, Oba K, Terasawa Y, Enomoto M, et al. PLoS One Sleep debt elicits negative emotional reaction through diminished amygdala-anterior cingulate functional connectivity. 8: e56578. (2013)
4. Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, Brown AC, Solomon KM, et al. Behavioural Brain Research The structural and functional connectivity of the amygdala: From normal emotion to pathological anxiety. 223: 403-410. (2011)
5. Anticevic A, Repovs G, Barch DM Schizophr Bull Emotion Effects on Attention, Amygdala Activation, and Functional Connectivity in Schizophrenia. (2011)
6. Hahn A, Stein P, Windischberger C, Weissenbacher A, Spindelegger C, et al. NeuroImage Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. 56: 881-889. (2011)
7. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, et al. Nat Neurosci 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. 8: 828-834. (2005)
8. Gujar N, Yoo SS, Hu P, Walker MP J Neurosci Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences. 31: 4466-4474. (2011)
9. Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, Matteson SR, Pigeon WR, et al. Behav Sleep Med Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. 4: 104-113. (2006)
10. Harvey AG Clin Psychol Rev Insomnia: symptom or diagnosis? 21: 1037-1059. (2001)
11. Agargun MY, Kara H, Solmaz M J Clin Psychiatry Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. 58:

249-251. (1997)
12. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, et al. J Affect Disord Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. 135: 10-19. (2011)
13. Huang Z, Liang P, Jia X, Zhan S, Li N, et al. European Journal of Radiology Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: Evidence from resting state fMRI. (2011)
14. Baglioni C, Spiegelhalder K, Regen W, Feige B, Nissen C, et al. Sleep Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli. 37: 1907-1917. (2014)
15. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC Science Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. 206: 710-713. (1979)
16. Lewy AJ, Kern HA, Rosenthal NE, Wehr TA Am J Psychiatry Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. 139: 1496-1498. (1982)
17. Souetre E, Salvati E, Wehr TA, Sack DA, Krebs B, et al. Am J Psychiatry Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. 145: 1133-1137. (1988)
18. Souetre E, Salvati E, Belugou JL, Pringuey D, Candito M, et al. Psychiatry Res Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. 28: 263-278. (1989)
19. Hickie IB, Rogers NL Lancet Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. 378: 621-631. (2011)
20. Hasler BP, Buysse DJ, Kupfer DJ, Germain A Psychiatry Res Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression. 178: 205-207. (2010)
21. Germain A, Kupfer DJ Hum Psychopharmacol Circadian rhythm disturbances in depression. 23: 571-585. (2008)
22. Bailey SL, Heitkemper MM Chronobiol Int Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. 18: 249-261. (2001)
23. Liu X, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, et al. Neurosci Lett Diurnal preference, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy human subjects. 280: 199-202. (2000)
24. Baehr EK, Revelle W, Eastman CI J Sleep Res Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. 9: 117-127. (2000)
25. Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, Paquet J, Dumont M J Biol Rhythms Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. 19: 248-257. (2004)
26. Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, et al. Chronobiol Int Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. 27: 1797-1812. (2010)
27. Healy D, Minors DS, Waterhouse JM J Affect Disord Shiftwork, helplessness and depression. 29: 17-25. (1993)
28. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ Biol Psychiatry Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. 48: 593-604. (2000)
29. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL, Ahmed S, et al. Arch Gen Psychiatry Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. 55: 890-896. (1998)
30. Gillin JC, Buchsbaum M, Wu J, Clark C, Bunney W, Jr. Depress Anxiety Sleep deprivation as a model experimental antidepressant treatment: findings from functional brain imaging. 14: 37-49. (2001)
31. Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH Biol Psychiatry Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? 46: 445-453. (1999)
32. Ebert D, Berger M Psychopharmacology (Berl)

Neurobiological similarities in antidepressant sleep deprivation and psychostimulant use: a psychostimulant theory of antidepressant sleep deprivation. 140: 1-10. (1998)
33. Dallaspezia S, Benedetti F Expert Rev Neurother Chronobiological therapy for mood disorders. 11: 961-970. (2011)
34. Terman M, Terman JS CNS Spectr Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. 10: 647-663; quiz 672. (2005)
35. Sprouse J, Braselton J, Reynolds L Biol Psychiatry Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. 60: 896-899. (2006)
36. Albrecht U Ann Med Circadian clocks in mood-related behaviors. 42: 241-251. (2010)
37. Vandewalle G, Gais S, Schabus M, Balteau E, Carrier J, et al. Cereb Cortex Wavelength-dependent modulation of brain responses to a working memory task by daytime light exposure. 17: 2788-2795. (2007)
38. Vandewalle G, Schwartz S, Grandjean D, Wuillaume C, Balteau E, et al. Proc Natl Acad Sci U S A Spectral quality of light modulates emotional brain responses in humans. 107: 19549-19554. (2010)
39. Vandewalle G, Hebert M, Beaulieu C, Richard L, Daneault V, et al. Biol Psychiatry Abnormal hypothalamic response to light in seasonal affective disorder. 70: 954-961. (2011)
40. Klemfuss H Pharmacol Ther Rhythms and the pharmacology of lithium. 56: 53-78. (1992)
41. Partonen T, Treutlein J, Alpman A, Frank J, Johansson C, et al. Ann Med Three circadian clock genes Per2, Arntl, and Npas2 contribute to winter depression. 39: 229-238. (2007)
42. Lavebratt C, Sjoholm LK, Soronen P, Paunio T, Vawter MP, et al. PLoS ONE CRY2 is associated with depression. 5: e9407. (2010)
43. McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Welsh DK PLoS ONE A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. 7: e32091. (2012)
44. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA, et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. 141B: 234-241. (2006)
45. Mansour HA, Wood J, Logue T, Chowdari KV, Dayal M, et al. Genes Brain Behav Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. 5: 150-157. (2006)
46. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. 123B: 23-26. (2003)
47. Pirovano A, Lorenzi C, Serretti A, Ploia C, Landoni S, et al. Genet Med Two new rare variants in the circadian "clock" gene may influence sleep pattern. 7: 455-457. (2005)
48. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Lorenzi C, Tubazio V, et al. Neurosci Lett A glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. 368: 123-126. (2004)
49. Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, et al. Neurosci Lett Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. 376: 51-55. (2005)
50. Weiner N, Clement HW, Gemsa D, Wesemann W Neurochem Int Circadian and seasonal rhythms of 5-HT receptor subtypes, membrane anisotropy and 5-HT release in hippocampus and cortex of the rat. 21: 7-14. (1992)
51. Castaneda TR, de Prado BM, Prieto D, Mora F J Pineal Res Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light. 36: 177-185. (2004)
52. Hampp G, Ripperger JA, Houben T, Schmutz I, Blex C, et al. Curr Biol Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. 18: 678-683.

(2008)
53. Roybal K, Theobold D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, et al. Proc Natl Acad Sci U S A Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. 104: 6406-6411. (2007)
54. Prickaerts J, Moechars D, Cryns K, Lenaerts I, van Craenendonck H, et al. J Neurosci Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3beta: a putative model of hyperactivity and mania. 26: 9022-9029. (2006)
55. McClung CA, Sidiropoulou K, Vitaterna M, Takahashi JS, White FJ, et al. Proc Natl Acad Sci U S A Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene. 102: 9377-9381. (2005)
56. Hasler BP, Germain A, Nofzinger EA, Kupfer DJ, Krafty RT, et al. J Sleep Res Chronotype and diurnal patterns of positive affect and affective neural circuitry in primary insomnia. 21: 515-526. (2012)
57. Hasler BP, Forbes EE, Franzen PL Psychiatry Res Time-of-day differences and short-term stability of the neural response to monetary reward: a pilot study. 224: 22-27. (2014)