

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K16416

研究課題名(和文) ヒトの睡眠の動的制御に関わる脳内機序の解明

研究課題名(英文) Analysis and Modeling of the Dynamics of Sleep Stage Transitions in Humans

研究代表者

岸 哲史 (Kishi, Akifumi)

東京大学・大学院教育学研究科(教育学部)・助教

研究者番号：70748946

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、睡眠段階の遷移現象に焦点を当て、睡眠の動的制御機序の一端を解明することを目的とした。本研究課題では、(1) 睡眠段階遷移のダイナミクスの背後には安定かつ頑健な個人差が存在すること、(2) 睡眠時間と睡眠の連続性の間には有意な正の相関関係があり、睡眠時間の個人差を生み出す機序として睡眠の連続性や安定性といった要因が考えられること、(3) 加齢は深睡眠の連続性を低下させ、このような睡眠徐波生成機構の減弱化が空間探索記憶の成績低下と関連していること、(4) ヒトの睡眠の超日リズム生成機序の背後には睡眠段階遷移現象が深く関連していること、が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that (1) in healthy young adults, sleep stage transitions and ultradian rhythm of sleep exhibited significantly stable and robust interindividual differences, suggesting that mechanisms underlying the dynamics of sleep stage transitions may be considerably trait-like, (2) in healthy sleepers, sleep continuity was positively correlated with sleep duration, suggesting that mechanisms of sleep continuity may lead to individual differences in sleep duration, (3) older subjects showed decreased continuity of slow-wave sleep compared to younger subjects, and decreased slow-wave activity was associated with impaired spatial navigational memory performance, and (4) hypnograms generated by 2nd-order stage transition probabilities and stage-specific survival time function could reproduce the central position of the distribution of REM-onset intervals, suggesting that mechanism governing sleep stage transitions underlies the generation of the ultradian rhythm of sleep.

研究分野：睡眠科学、教育生理学、身体教育学

キーワード：睡眠 睡眠段階遷移 個人差 超日リズム モデリング 加齢

1. 研究開始当初の背景

睡眠は、睡眠段階と呼ばれる複数の状態が遷移を繰り返す動的で複雑な現象である。いわゆる良い睡眠とは、起床まで覚醒状態への遷移が極力起こらない睡眠であるが、その背後に存在する遷移現象自体については、永年にわたりほとんど解明されてこなかった。

我々はこれまでの研究で、ヒトの睡眠の動的解析手法を提案し、この手法がヒトの睡眠の基礎的制御機序を明らかにする上で、また睡眠の病態生理学的示唆を得る上で有用であることを示してきた。具体的には、各睡眠段階（覚醒、ノンレム睡眠 N1、N2、N3、レム睡眠）間の遷移確率や各睡眠段階の持続時間分布に着目した解析を行うことにより、ヒトの睡眠段階遷移のダイナミクスの基本的性質（統計的法則やその特徴）を明らかにする [1] とともに、病態に関連した睡眠動態の問題の同定 [2] や、一般的に約 90 分周期とされるヒトの睡眠の超日リズムの形成に睡眠段階の遷移現象が関わっていること [3] を明らかにしてきた。

2. 研究の目的

本研究では、睡眠段階の遷移現象に焦点を当て、睡眠の動的制御機序の一端を明らかにすることを目的とした。具体的には、以下の 4 点について検討することとした。

- (1) 睡眠段階遷移のダイナミクスの背後に存在する安定かつ頑健な個人差の検討とその定量化
- (2) 睡眠時間の個人差を生み出す機序として、睡眠時間と睡眠の連続性の関係性
- (3) 加齢が睡眠段階遷移のダイナミクスに及ぼす影響と空間探索記憶との関連
- (4) 睡眠段階遷移のシミュレーションによる超日リズムの再現性

3. 研究の方法

[研究 1：睡眠段階遷移のダイナミクスの個人差]

若年健常者 17 名 (29±6 歳) を対象とし、各人合計 11 泊睡眠実験室で過ごしてもらった。初日は実験室への順応を目的とした順応夜とし、その後、通常睡眠を記録する基準夜及び断眠後の睡眠を記録する回復夜のセットを 3 回繰り返した後、最後にもう一度通常睡眠を取ってもらった。全ての条件において 12 時間の就床時間 (22:00-10:00) とし、全 8 夜で睡眠ポリグラフ (polysomnography; PSG) 記録を行った。

解析は、各睡眠段階遷移の生起回数及び超日リズムのサイクル数と平均サイクル長 (レム睡眠開始間隔 [REM-onset interval; ROI]) の級内相関係数を計算した。また、回復夜と基準夜の差 (断眠による効果の大きさ) 及び個人間変動の標準偏差の 95% 信頼区間 (個人差の大きさ) を算出し、比較した。なお、全 8 夜を通じて一晩あたり 2.5 回以上の遷移が見られたものを解析対象とした。

[研究 2：睡眠時間の個人差と睡眠の連続性の関係]

独立して行われた 3 つの研究で収集された PSG データを取得・整理した。1 つ目のデータセット (dataset 1) は、ブラジル連邦共和国サンパウロ州の睡眠疫学研究によるもので、健常人 134 名 (37±13 歳) のデータを用いた。2 つ目のデータセット (dataset 2) は、持続陽圧呼吸治療により少なくとも 2 ヶ月間睡眠時無呼吸症候群が完全に治療された患者群 21 名 (45±12 歳; respiratory disturbance index <15) のデータであった。3 つ目のデータセット (dataset 3) は、連続 2 夜 PSG 記録を行った健常人 62 名 (28±6 歳) のデータであった。

解析は、まず、各データセットにおいて (dataset 3 については第 1 夜と第 2 夜を別々に扱う)、総睡眠時間 (total sleep time; TST) のカットオフを決め、longer-TST (L-TST) 群と shorter-TST (S-TST) 群に二分した。TST のカットオフは、各データセットにおける TST の分布から、dataset 1 及び dataset 2 では中央値、dataset 3 では第 2 三分位値とした。S-TST と L-TST 間で、睡眠変数、睡眠及び覚醒状態の持続時間の生存時間曲線、眠気や疲労感などの主観的・客観的指標を比較した。さらに、連続変数としての睡眠時間 (TST) と、睡眠変数や睡眠の連続性指標 (睡眠状態の持続時間の中央値) の相関についても分析した。

[研究 3：加齢が睡眠段階遷移のダイナミクスに及ぼす影響]

健常高齢群 13 名 (平均年齢 68 歳)、健常若年群 18 名 (平均年齢 20 歳) を対象とし、PSG 記録を行った。睡眠変数とともに各睡眠段階の累積持続時間分布 (生存時間曲線) を算出し、群間で比較した。また、睡眠前後で研究用テレビゲームを用いた 3 次元空間探索記憶課題 (迷路課題) を行った。課題の完了時間により記憶パフォーマンスを評価し、睡眠変数との関連を評価した。

[研究 4：睡眠段階遷移のシミュレーションと超日リズムの生成機序]

睡眠経過図 (ヒプノグラム) をシミュレーションにより生成するために、これまでの研究 [1, 2] で既に得られていた健常成人における各睡眠段階間の遷移確率と各睡眠段階の持続時間の累積確率密度分布の関数形を再度算出し直した。遷移確率については、1 次のマルコフ過程としての遷移確率と、2 次のマルコフ過程としての遷移確率を算出した。累積持続時間分布については、覚醒及び N3 はべき乗関数、N1 及びレム睡眠は指数関数、N2 は伸張型指数関数でフィッティングした。

ヒプノグラムのシミュレーションは、(a) 睡眠段階の系列を各睡眠段階間の遷移確率に基づき決定し、(b) 各睡眠段階の持続時間をその生存時間関数に基づいて決定する、と

いう2段階のステップを踏んで行った。遷移の方向と各睡眠段階の持続時間は、計算機上で一様乱数を発生させることで確率的に決定した。(a)の段階において、睡眠段階の系列数を実データに基づき150とし、1次と2次の遷移確率を用いたシミュレーションをそれぞれ行った。さらに、先行研究[3]においてN2→N3の遷移確率の増加とレム睡眠開始間隔(ROI)で特徴付けられる超日リズムのサイクル長の延長が関連していることが示されていることから、本研究ではシミュレーション上でも同様の関係性が見られるか検討した。

シミュレーションは1,000回繰り返し、生成された1,000個全てのヒプノグラムを分析対象とした。このとき、1次の遷移確率を用いた際のシミュレーション(1st-order simulation)と、2次の遷移確率を用いた際のシミュレーション(2nd-order simulation)を行い、それぞれについてN2→N3の遷移確率を3段階(通常[normal]、微増[moderate]、増加[substantial])に変化させた。こうしたシミュレーションにより生成されたヒプノグラムからROIを計算し、その分布の四分位数(25%、中央値、75%)と四分位範囲(interquartile range; IQR)を算出し、実際のデータと比較した。

4. 研究成果

[研究1: 睡眠段階遷移のダイナミクスの個人差]

睡眠段階遷移回数(#Transitions 他)、超日リズムのサイクル数(#Cycle)及び平均サイクル長(Mean ROI)についての級内相関係数(ICC)の一部を表1に示す。得られた級内相関係数は全て有意であった。また、これらの指標に対する個人差の大きさは、群平均としての断眠による効果の大きさを一貫して大きく超えるものであった。

表1: 睡眠段階遷移及び超日リズムについての級内相関係数(一部)

	ICC
#Transitions	0.56 (0.38–0.76)
N2-to-N3	0.34 (0.17–0.58)
N3-to-N2	0.30 (0.14–0.54)
N1-to-N2	0.45 (0.27–0.68)
W-to-N1	0.43 (0.25–0.67)
N2-to-W	0.52 (0.34–0.73)
REM-to-W	0.39 (0.21–0.63)
N2-to-REM	0.48 (0.30–0.70)
#Cycle	0.37 (0.19–0.61)
Mean ROI	0.32 (0.15–0.56)

ICC: Intraclass correlation coefficient

以上から、超日リズムを含む睡眠段階遷移のダイナミクスには、安定かつ頑健な(trait-like な)個人差が存在することが示された。このことから、睡眠の動的制御機序の背後には、安定かつ頑健な個人差が存在する

ことが示唆された。

[研究2: 睡眠時間と睡眠の連続性の関係]

各データセットにおける、総睡眠時間と睡眠の連続性(睡眠状態の持続時間の中央値)の関係を図1に示す。スピアマンの順位相関係数を用いて分析したところ、dataset 1及びdataset 3の両夜において、有意な正の相関が認められ、dataset 2においては有意な正の相関がある傾向が認められた。概して、L-TST群はS-TST群と比較して睡眠が深く、安定で、効率が高いことが確認された。これらの結果は年齢や外れ値の影響に因らないことを確認した。

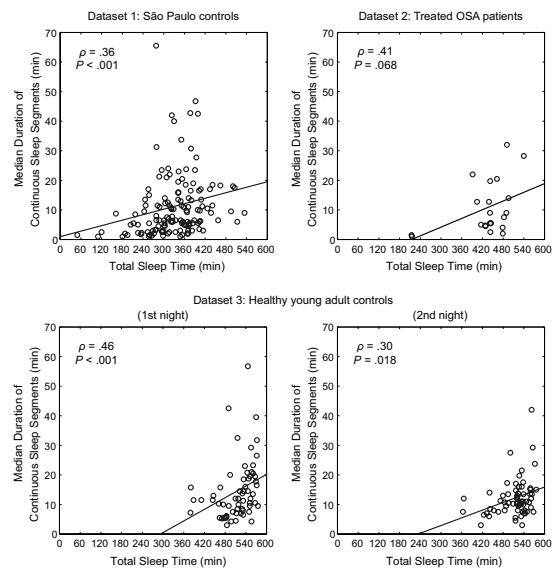


図1: 総睡眠時間と睡眠の連続性の相関

以上から、睡眠時間の個人差を生み出す機序の背後には睡眠の連続性を制御する過程が存在することが示唆された。

[研究3: 加齢が睡眠段階遷移のダイナミクスに及ぼす影響]

若年群と高齢群における各睡眠段階の累積持続時間分布を図2に示す。高齢群は若年群と比較して、N3の連続性が有意に低下していることが明らかになった。他の睡眠段階については有意な差は見られなかった。また、このN3の連続性及び睡眠徐波パワーの低下の程度と空間探索記憶課題の成績の間には有意な負の相関があることが明らかになった。

我々はさらに別の研究において、健常高齢者では脳脊髄液中のβアミロイド濃度とN3の連続性や徐波パワーの間に負の関係があることを明らかにした。これらのことから、加齢は睡眠徐波生成機構の減弱化をもたらし、これがβアミロイドレベルの増大をもたらす可能性があるとともに記憶力の低下と関連することが示唆された。

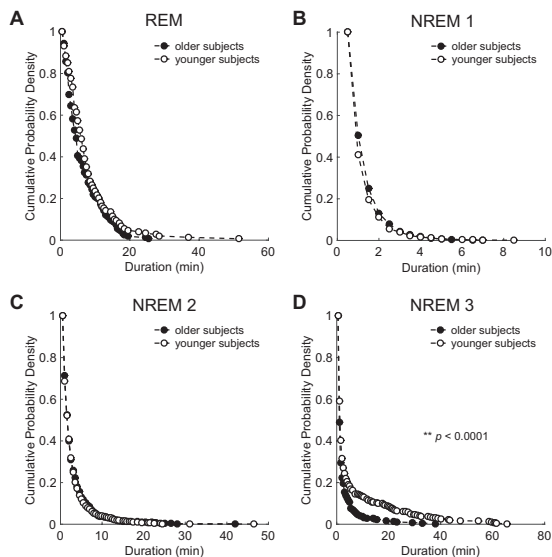


図 2：若年群と高齢群における各睡眠段階の累積持続時間分布

[研究 4：睡眠の超日リズムを再現するモデリング]

各々の条件での ROI の中央値及び四分位範囲を表 2 に示す。2 次の遷移確率を用いたシミュレーションにおいて ROI の中央値が約 90 分として精度良く再現できた。しかしながら、シミュレーションの場合は IQR が実データより大きくなり、ばらつきが大きくなることが確認された。シミュレーションにおいて、N2→N3 の遷移確率を増加させると用量依存的に ROI も延長することが示された。

表 2：実際のデータとシミュレーションにより生成されたヒプノグラムにおけるレム睡眠開始間隔の中央値と四分位範囲

	Median	IQR
<i>Actual data</i>		
Healthy subjects	89.5	14.9
<i>Simulation with normal transition probability</i>		
First-order	67.0	27.0
Second-order	89.0	38.7
<i>Simulation with moderately increased N2-N3</i>		
First-order	73.0	32.0
Second-order	98.0	46.5
<i>Simulation with substantially increased N2-N3</i>		
First-order	79.0	36.5
Second-order	108.5	49.3

IQR: interquartile range

以上から、各睡眠段階間の遷移確率（2 次）と各睡眠段階の持続時間分布の関数形からの情報から、睡眠の超日リズムの分布の中心位置を約 90 分として再現できること、またノンレム睡眠内での浅睡眠-深睡眠間の遷移確率を増加させると超日リズムも延長することが示された。これにより、超日リズムの生成機序の背後には睡眠段階遷移現象が存在することが示唆された。

[まとめ]

本研究課題では、(1) 睡眠段階遷移のダイナミクスの背後には安定かつ頑健な個人差が存在すること、(2) 睡眠時間と睡眠の連続性の間には有意な正の相関関係があり、睡眠時間の個人差を生み出す機序として睡眠の連続性や安定性といった要因が考えられること、(3) 加齢は深睡眠の連続性を特異的に低下させ、このことや徐波パワーの低下が空間探索記憶の成績低下と関連していること、(4) 超日リズム生成機序の背後には睡眠段階遷移現象が深く関連していること、が明らかになった。

(引用文献)

- [1] Kishi, A., Z. R. Struzik, B. H. Natelson, F. Togo, Y. Yamamoto. Dynamics of sleep stage transitions in healthy humans and patients with chronic fatigue syndrome. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294:R1980–R1987, 2008.
- [2] Kishi, A., B. H. Natelson, F. Togo, Z. R. Struzik, D. M. Rapoport, Y. Yamamoto. Sleep-stage dynamics in patients with chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. *SLEEP*, 34:1551–1560, 2011.
- [3] Kishi, A., H. Yasuda, T. Matsumoto, Y. Inami, J. Horiguchi, M. Tamaki, Z. R. Struzik, Y. Yamamoto. NREM sleep stage transitions control ultradian REM sleep rhythm. *SLEEP*, 34:1423–1432, 2011.

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 5 件)

- ① Kishi, A., H. P. A. Van Dongen, B. H. Natelson, A. M. Bender, L. O. Palombini, L. Bittencourt, S. Tufik, I. Ayappa, D. M. Rapoport. Sleep continuity is positively correlated with sleep duration in laboratory nighttime sleep recordings. *PLoS ONE*, 12: e0175504-1-19, 2017. (査読有)
DOI: 10.1371/journal.pone.0175504
- ② Kishi, A., I. Yamaguchi, F. Togo, Y. Yamamoto. Markov modeling of sleep stage transitions and ultradian REM sleep rhythm: A simulation study. *Proceedings of the 8th International Workshop on Biosignal Interpretation*, pp.108–111, 2016. (査読有)
URL: http://www.p.u-tokyo.ac.jp/~bsi2016/PDF/BSI2016_proceedings.pdf
- ③ Varga, A. W., M. E. Wohlleber, S. Giménez, S. Romero, J. F. Alonso, E. L. Ducca, K. Kam, C. Lewis, E. B. Tanzi, S. Twardy, A. Kishi, A. Parekh, E. Fischer, T. Gumb, D. Alcolea, J. Fortea, A. Lleó, K. Blennow, H.

Zetterberg, L. Mosconi, L. Glodzik, E. Pirraglia, O. E. Burschtin, M. J. de Leon, D. M. Rapoport, S. Lu, I. Ayappa, R. S. Osorio. Reduced slow-wave sleep is associated with high cerebrospinal fluid A β 42 levels in cognitively normal elderly. *SLEEP*, 39:2041–2048, 2016. (査読有)

DOI: 10.5665/sleep.6240

- ④ Varga, A. W., E. L. Ducca, A. Kishi, E. Fischer, A. Parekh, V. Koushyk, P. L. Yau, T. Gumb, D. P. Leibert, M. E. Wohlleber, O. E. Burschtin, A. Convit, D. M. Rapoport, R. S. Osorio, I. Ayappa. Effects of aging on slow wave sleep dynamics and human spatial navigational memory consolidation. *Neurobiology of Aging*, 42:142–149, 2016. (査読有)
- DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.008

[学会発表] (計 12 件)

- ① 岸哲史, 東郷史治, 山本義春. ヒト睡眠段階遷移のダイナミクスと NREM/REM 睡眠超日リズムの生成機序. 第 23 回日本時間生物学会学術大会・シンポジウム「ノンレム睡眠、レム睡眠の切り替えのメカニズムとその機能」, 愛知 (2016 年 11 月 13 日).
- ② 岸哲史, 山口郁博, 東郷史治, 山本義春. Markov modeling of sleep stage transitions and ultradian REM sleep rhythm. 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2016 (第 31 回生体・生理工学シンポジウム), 大阪 (2016 年 11 月 5 日).
- ③ Kishi, A., I. Yamaguchi, F. Togo, Y. Yamamoto. Markov modeling of sleep stage transitions and ultradian REM sleep rhythm: A simulation study. *The 8th International Workshop on Biosignal Interpretation*. Osaka, Japan (November 2nd, 2016).
- ④ Varga, A. W., E. L. Ducca, A. Kishi, A. Parekh, E. Fischer, V. Koushyk, T. Gumb, D. P. Leibert, O. E. Burschtin, A. Convit, R. S. Osorio, I. Ayappa, D. M. Rapoport. Effects of aging on slow wave sleep dynamics and human spatial navigational memory consolidation. 14th International Symposium on Sleep and Breathing. Pernambuco, Brazil (October 28th, 2015).
- ⑤ 岸哲史. ヒト睡眠段階遷移のダイナミクス. 日本睡眠学会第 40 回定期学術集会・シンポジウム「次世代の睡眠の基礎研究」, 栃木 (2015 年 7 月 3 日).
- ⑥ Varga, A. W., E. L. Ducca, D. P. Leibert, J. Lim, A. Kishi, V. Koushyk, T. Gumb, A. Parekh, R. S. Osorio, O. E. Burschtin, D. M. Rapoport, I. Ayappa. Effects of aging on slow wave sleep disruption and reduced overnight consolidation of spatial navigational memory. *The SLEEP 2015 29th*

Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC. Seattle, WA, USA (June 8th, 2015).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岸 哲史 (KISHI, Akifumi)

東京大学・大学院教育学研究科 (教育学部)・助教

研究者番号 : 70748946