

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17891

研究課題名（和文）非侵襲的脳刺激法を用いた睡眠動態制御手法の開発

研究課題名（英文）Manipulation of sleep dynamics using noninvasive brain stimulation

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） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、非侵襲的脳刺激法による睡眠動態制御手法を開発することを目的とした。データ分析の結果、睡眠中に特定の周波数の非侵襲的脳刺激を行うことにより、主観的および客観的睡眠の質が向上する可能性があることが示唆された。付随して、睡眠段階遷移の動的モデルの構築 (Kishi et al., 2018) と、睡眠時ブラキシズム患者の睡眠動態異常の検討 (Kishi et al., 2020) を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、適切な脳状態修飾により、睡眠の質が改善されることが明らかになった。これは、睡眠中の脳状態制御が可能であることを示唆するとともに、良質な睡眠の獲得に資する新たな技術開発につながる点で学術的・社会的意義を有するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop a method for controlling sleep dynamics using noninvasive brain stimulation. We found that noninvasive brain stimulation at specific frequencies during sleep may improve subjective and objective sleep quality. In addition, we constructed a dynamic model of sleep stage transitions (Kishi et al., 2018). We also characterized altered sleep dynamics in patients with sleep bruxism (Kishi et al., 2020).

研究分野：睡眠科学

キーワード：睡眠 非侵襲的脳刺激

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

睡眠は健康の基盤を成すが、その実体は、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。しかしながら、従来の睡眠研究の多くは、動的な睡眠現象に対して静的な記述統計学的指標による評価を行うにとどまっていた。我々はこれまでの研究で、ヒト睡眠研究への新たなアプローチとして睡眠の動的解析手法を提案し、その有用性を示してきた。特に、睡眠の動的構造の背後に潜む興味深い統計的性質から、睡眠の動的制御機構の背後に存在する脳内機構に関する情報を得てきた。これらの知見をもとに、睡眠中の脳状態を適切に修飾することにより、睡眠動態の制御が可能ではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、非侵襲的脳刺激法を用いて睡眠動態の制御を実現するための実験系の確立と新たな手法を開発することを目的とし、研究期間中に派生的に生じた研究内容も含めて次の3つの研究に取り組んだ。

- (1) ヒト睡眠段階遷移の動的モデルの構築
- (2) 非侵襲的脳刺激法による睡眠動態制御手法の開発
- (3) 睡眠動態の異常を呈する患者群の睡眠の動的特徴の抽出

3. 研究の方法

(1) ヒト睡眠段階遷移の動的モデルの構築

健康人の睡眠の動的構造を特徴づけるパラメータを用いて睡眠段階遷移の動的モデルを構築し、睡眠段階遷移確率と各睡眠段階の持続時間分布の関数形のみから、睡眠の超日リズムを再現できるかを検討した。特に、睡眠段階遷移については、1次のマルコフ過程と2次のマルコフ過程に基づく遷移確率を計算し、それぞれを用いたシミュレーション結果の比較検討を行った。また、モノアミン系拮抗薬の投与により超日リズムの延長を確認した先行研究に基づき、NREM睡眠のStage 2から徐波睡眠 (slow-wave sleep; SWS) への遷移確率を増加させた際の超日リズムの用量反応関係について検討した。

(2) 非侵襲的脳刺激法による睡眠動態制御手法の開発

睡眠中に非侵襲的脳刺激を行うための実験系を構築し、健康若年者とした実験を遂行した。睡眠の測定は、米国睡眠医学会による国際標準法に従い、脳波、眼電図、筋電図、心電図などの生体信号を記録した。また、睡眠の前後で、主観的な眠気や疲労感を測定するとともに、睡眠後に主観的睡眠感を確認した。

(3) 睡眠動態の異常を呈する患者群の睡眠の動的特徴の抽出

睡眠動態制御手法を開発するには睡眠動態の制御機序に関する理解を深める必要がある。こうした問題意識のもと、睡眠動態に異常があると考えられる睡眠時ブラキシズム患者群の睡眠動態の特徴について検討を行った。

4. 研究成果

(1) ヒト睡眠段階遷移の動的モデルの構築

睡眠段階遷移の動的モデルを構築し、睡眠段階遷移確率と各睡眠段階の持続時間分布の関数形のみから、睡眠の超日リズムの中心位置を(ばらつきは大きいものの)約90分として再現できることを明らかにした(図1)。また、シミュレーションにおいてNREM睡眠のStage 2からSWSへの遷移確率を増加させると、超日リズムも用量反応的に延長することを明らかにした。構築したモデルでは状態遷移に2次のマルコフ過程を仮定することが重要であったことから、睡眠の動的制御機構の背後にはノンレム睡眠のStage2をハブとした3つのサブシステムが存在する可能性が示唆された。このように、数理モデルを用いたシミュレーション研究から、睡眠動態制御手法の開発の基盤となる知見を得ることに成功した。この成果を原著論文として *Physiological Measurement* 誌に発表した。

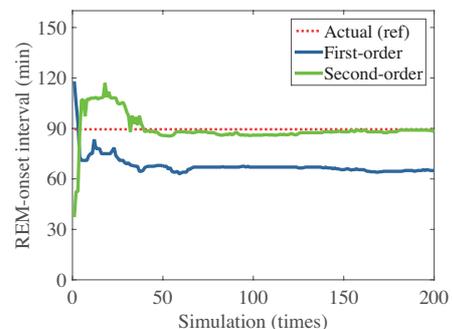


図1: シミュレーションによる超日リズムの中心位置の変化の軌跡。

(2) 非侵襲的脳刺激法による睡眠動態制御手法の開発

(1) で得られた知見から、ヒトの睡眠動態制御手法として複数の刺激系・パターンを考案した。特に、本研究では、脳の特定の部位を低周波で刺激することにより、睡眠動態の変化を引き起こし、睡眠の質が改善するかを検討するための実験系の構築、睡眠実験の遂行、データ解析を行った。その結果、睡眠中に特定の周波数の非侵襲的脳刺激を行うことにより、主観的および客観的睡眠の質が向上する可能性があることが示唆された。効果には若干の個人差が確認され、今後、提示刺激の個別最適化が課題となることが示唆された（論文執筆中）。

(3) 睡眠動態の異常を呈する患者群の睡眠の動的特徴の抽出

睡眠時ブラキシズム患者の睡眠動態の特徴評価を行い、従来の睡眠評価では抽出し得なかった動的睡眠構造の顕著な変化を見出すとともに、リズム性咀嚼筋活動の発生と睡眠動態の関連の定量的評価から、睡眠時ブラキシズムの病態生理の新たな側面を報告した（図 2）。具体的には、睡眠時ブラキシズム患者ではREM睡眠の顕著な分断化が見られたが、これはリズム性咀嚼筋活動の発生に起因するものではなく、むしろリズム性咀嚼筋活動はSWSが長時間持続した後に発生していることを明らかにした。これらのことから、睡眠時ブラキシズムの病態生理にはREM睡眠に関わる機序（大脳皮質活動の脱同期や脳幹の活性化等）が関与している可能性があること、またリズム性咀嚼筋活動の発生には徐波睡眠圧の解消と関わる恒常性維持過程が関与している可能性があることが示唆された。この成果を原著論文として *SLEEP* 誌に発表した。この成果は、中途覚醒を予測し抑制する技術開発に向けた有用な示唆を与えるものと考えられる。

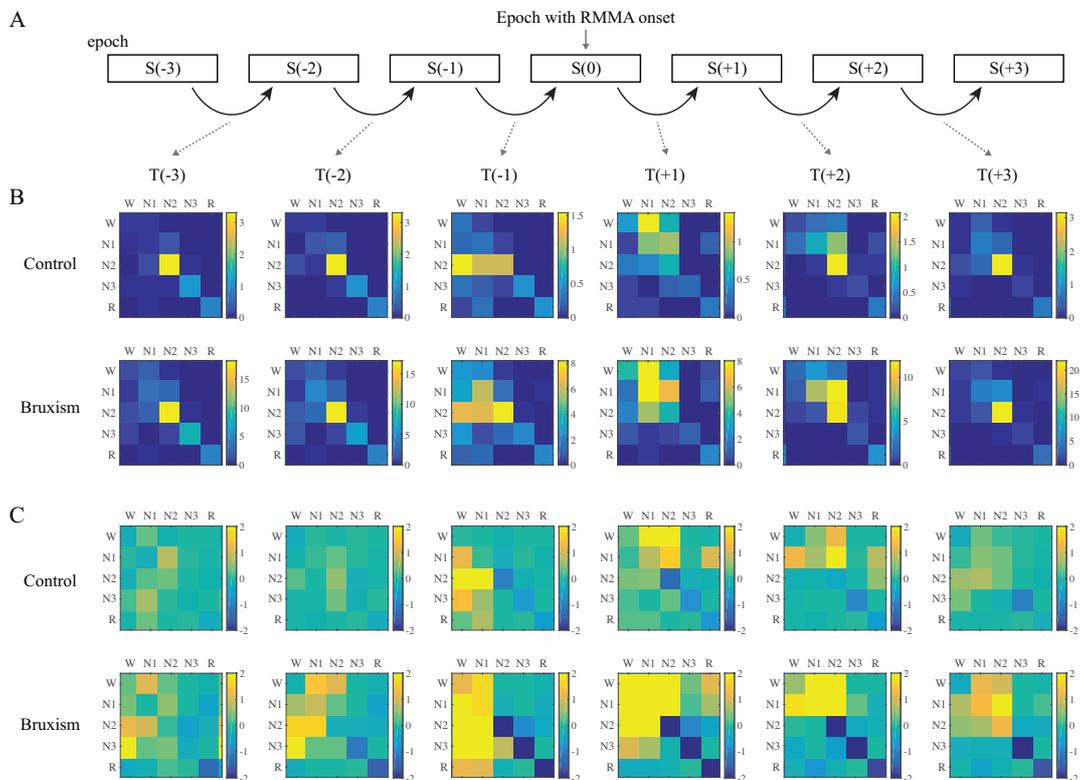


図 2：リズム性咀嚼筋活動（rhythmic masticatory muscle activity; RMMA）発生エポック前後の睡眠段階遷移パターンの変化. (A) 解析対象エポックと遷移パターンの概念図. (B) 各種遷移パターンの生起頻度を表す遷移行列. (C) ランダムシャッフリングしたデータに対する各種遷移パターンの生起頻度の z スコア.

まとめ

本研究では、適切な脳状態修飾により、睡眠の質が改善され得ることが明らかになった。これは、睡眠中の脳状態制御が可能であることを示唆するとともに、良質な睡眠の獲得に資する新たな技術開発につながる点で学術的・社会的意義を有するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shirota, A., M. Kamimura, A. Kishi, H. Adachi, M. Taniike, T. Kato.	4. 巻 12
2. 論文標題 Discrepancies in the time course of sleep stage dynamics, electroencephalographic activity and heart rate variability over sleep cycles in the adaptation night in healthy young adults.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2021.623401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kishi Akifumi, Haraki Shingo, Toyota Risa, Shiraishi Yuki, Kamimura Mayo, Taniike Masako, Yatani Hirofumi, Kato Takafumi	4. 巻 43
2. 論文標題 Sleep stage dynamics in young patients with sleep bruxism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sleep	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/sleep/zsz202	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ojio Yasutaka, Kishi Akifumi, Sasaki Tsukasa, Togo Fumiharu	4. 巻
2. 論文標題 Association of depressive symptoms with habitual sleep duration and sleep timing in junior high school students	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chronobiology International	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/07420528.2020.1746796	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kishi Akifumi, Yamaguchi Ikuhiro, Togo Fumiharu, Yamamoto Yoshiharu	4. 巻 39
2. 論文標題 Markov modeling of sleep stage transitions and ultradian REM sleep rhythm	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Measurement	6. 最初と最後の頁 84005
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1361-6579/aad900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Kishi, A., T. Kitajima, R. Kawai, M. Hirose, N. Iwata, Y. Yamamoto.
2. 発表標題 Dynamics of sleep stage transitions in patients with narcolepsy and other hypersomnias.
3. 学会等名 The SLEEP 2020 34th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeuchi, H., A. Kishi, M. Hirose, T. Nakamura, T. Kitajima, Y. Yamamoto.
2. 発表標題 Bayesian estimation for circadian phase and sleep-related parameter using actigraphy data.
3. 学会等名 第27回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamaguchi, I., A. Kishi, F. Togo, Y. Yamamoto.
2. 発表標題 Method to extract latent semantic components from noisy categorical time-series data applied to human sleep stage data
3. 学会等名 The 25th International Conference on Noise and Fluctuations (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kishi, A., Y. Miyake.
2. 発表標題 The effect of mood status on the subjective-objective sleep discrepancy in healthy young subjects: A multilevel modeling approach
3. 学会等名 World Sleep 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Wang, Y., K. Qian, J. Nelson, H. Yagi, A. Kishi, K. Morita, Y. Yamamoto.
2 . 発表標題 Can affective computing better the mental status of the computer games player? A perspective.
3 . 学会等名 The 2020 IEEE 2nd Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech 2020) (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Suwa, K., A. Kishi, K. Yoshiuchi, Y. Yamamoto.
2 . 発表標題 Daily association between presenteeism and momentary mood, physical symptoms, and pain.
3 . 学会等名 The Society of Behavioral Medicine 's 41st Annual Meeting & Scientific Sessions (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Takeuchi, H., A. Kishi, M. Hirose, T. Nakamura, T. Kitajima, Y. Yamamoto.
2 . 発表標題 A novel method for estimating endogenous circadian rhythm using actigraphy data.
3 . 学会等名 The 2020 Society for Research on Biological Rhythms (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Sarah Sabouri , 小塩靖崇 , 岸 哲史 , 東郷史治 .
2 . 発表標題 Association of emotional and behavioral difficulties with insomnia symptoms, sleep duration, and sleep timing among children.
3 . 学会等名 日本睡眠学会第44回定期学術集会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kishi, A.
2 . 発表標題 Dynamics of sleep stage transitions: Toward understanding the basic physiology and clinical aspects of sleep in humans
3 . 学会等名 International Congress on Biological and Medical Sciences 2018 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kishi, A., T. Kato.
2 . 発表標題 Sleep stage dynamics in patients with sleep bruxism
3 . 学会等名 The SLEEP 2018 32nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC. (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ojio, Y., S. Sabouri, A. Kishi, F. Togo.
2 . 発表標題 Association of depressive symptoms with sleep duration and timing in Japanese adolescents
3 . 学会等名 The 9th Congress of Asian Sleep Research Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kishi, A., Y. Miyake.
2 . 発表標題 The mood of happiness on awakening predicts the discrepancy between subjective and objective sleep duration in healthy young adults
3 . 学会等名 The 9th Congress of Asian Sleep Research Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 山口郁博, 岸 哲史, 東郷史治, 中村 亨, 山本義春.
2. 発表標題 皮質-視床-皮質ループ強度の脳波による推定: 医用展開に向けた検討
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会・オーガナイズドセッション「生体信号計測・解釈」
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Togo, F., A. Kishi, B. H. Natelson.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 pp. 325-343
3. 書名 Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. In: Handbook of Sleep Disorders in Medical Conditions.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------