

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650366

研究課題名(和文) 睡眠段階遷移の脳内機序解明と動的モデリング

研究課題名(英文) Analysis and modeling of brain's dynamics of sleep stage transitions

研究代表者

山本 義春 (Yamamoto, Yoshiharu)

東京大学・教育学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60251427

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠の動的制御機序の背後にある複数の振動子の性質を検討した。その結果、睡眠圧の増加によってより深い睡眠への遷移が促進、より浅い睡眠への遷移が抑制され、覚醒、Stage1、Stage2の間の遷移動態が変わることが示唆された。またStage2から他の睡眠段階へ遷移する直前での脳波には、深い睡眠または浅い睡眠へと遷移する直前に、睡眠の維持または覚醒と関連するとされる特徴的な脳波がそれぞれ生じやすくなることが示唆された。これらの結果を基盤として、Stage2の動的制御と関連する複数の結合振動子による睡眠全体の動的構造のモデル化、さらには睡眠障害の要因特定・機序解明等につながる可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of an increase sleep pressure after exercise on dynamic aspects of sleep and electroencephalogram during Stage2 in healthy subjects to reveal the characteristics of switches which regulate sleep stage transitions. All the subjects were negative for sleep disorders. After exercise, the subjects showed a significantly ($p < 0.05$) greater probability of transition from Stage1 to Stage2 and a significantly ($p < 0.05$) lower rate of transition from Stage1 to wake than baseline. For electroencephalogram during Stage2 just before transitions to other sleep stages, the number of sleep spindles and K-complexes significantly ($p < 0.05$) increased before transitions to slow wave sleep (SWS) and wake or Stage1 compared to transitions to other sleep stages, respectively. These results suggest that dynamic sleep morphology might be simulated using mathematical models of a Stage2-wake/Stage1 switch, a Stage2-REM switch, and a Stage2-SWS switch.

研究分野：生体情報解析

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・身体教育学

キーワード：睡眠段階遷移 睡眠圧 睡眠脳波

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生じない睡眠であるが、その背後に存在する遷移現象自体については、研究代表者らによる近年の研究まで、ほとんど解明されてこなかった。

研究代表者らの研究では、ノンレム睡眠の Stage2 が睡眠段階遷移のハブ的存在であることから睡眠の動的制御に深く関連している可能性があること、Stage2 の持続時間分布が、その制御機構の背後に複数の要因が存在することを想起させる特徴的な分布関数(伸張型指数分布)に従っていること、Stage2 と徐波睡眠(slow wave sleep)間の遷移は、一般的に約 90 分周期とされる睡眠の超日リズムの形成要因であること、が明らかになっている。これらのことから、睡眠の動的構造が、ヒトの睡眠の大半を占める Stage2 とその他の睡眠段階との間の遷移に関連する複数の振動子の組み合わせで決定される可能性が高いことが予測された。

また、Stage2 の特徴的な脳波である睡眠紡錘波について、視床-皮質系がリズム生成に関与するため、睡眠紡錘波出現時には感覚性覚醒刺激が視床で遮断され皮質には到達しにくいこと、一方、同様に特徴的な脳波である K 複合波は、感覚性刺激によって誘発される皮質神経細胞の同期活動で、同時に交感神経活動が一過性に亢進することから覚醒反応の一つであること、が示唆されている。従って、Stage2 で紡錘波が出現すると Stage2 の維持または徐波睡眠への遷移が、K 複合波が出現すると覚醒方向への遷移が、それぞれ生じやすくなる可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、Stage2 の動的制御と関連する複数の結合振動子で睡眠全体の動的構造が決定され得るかを解明するために、睡眠の動的制御機構の背後にあるいくつかの振動子の性質について検討した。具体的には、日中の身体運動によるその後の夜間の睡眠圧の増大が睡眠段階遷移に及ぼす影響について検討した。また、Stage2 から他の段階へ遷移する直前での脳波の特徴の違い(睡眠紡錘波及び K 複合波の出現頻度、パワースペクトル)について検討した。

3. 研究の方法

(1) 対象者

参加の同意が得られた女性健常成人 26 名(平均年齢 37 歳)を対象とした。全ての対象者について事前に睡眠実験室で夜間睡眠時の睡眠ポリグラフを記録し、睡眠時無呼吸やレストレスレッグス症候群などの睡眠障害が認められないことを確認した。また、日常生活時では身体運動を週 1 回以下の頻度で実施し、うつ病には罹患していなかった。

(2) 実験プロトコル

睡眠実験は、日中通常に生活した後の夜間(コントロール条件)と、身体運動により睡眠圧を増加させた後の夜間(運動条件)に実施した。両条件ともに参加したのは 16 名(平均年齢 38 歳)であった。なお、実験実施日には普段と同様の時刻に起床するよう指示するとともに、アルコールやカフェインの摂取、服薬、長時間または激しい運動を禁止した。睡眠実験時には、対象者は日常生活時と同様の時刻に就寝し、翌朝の 7:15-8:00 に起床した。睡眠実験は卵胞期に実施した。

(3) 睡眠実験

就寝から起床まで、脳波(C3/A2、O1/A2、FZ/A2)、眼電図、オトガイ筋電図、心電図、呼吸リズムを計測し記録した。記録終了後、国際基準に従い睡眠段階(覚醒、Stage1、Stage2、徐波睡眠[slow wave sleep]、レム[rapid eye movement; REM]睡眠)を 30 秒ごとに判定した。

(4) 身体運動

運動条件では、対象者は日中に自転車エルゴメータ駆動を行った。自転車駆動時には 0W の負荷で 3 分間ウォーミングアップを実施した後に、負荷を 20W に増加、その後 20 秒ごとに 5W ずつ漸増させ、対象者は疲労困憊に達するまで、あるいはペダル回転数が 60 回転/分に維持できなくなるまで運動を実施した。運動中には、酸素消費量、二酸化炭素排出量、心拍数を計測した。運動終了時には、心拍数が年齢から推定される最大心拍数の 80%以上であること、もしくは呼吸商が 1.1 以上であることを確認した。

(5) データ解析

睡眠段階遷移について、各条件(コントロール条件、運動条件)での睡眠段階間の遷移確率を対象者ごとに算出した。遷移確率は、例えば Stage2 から徐波睡眠への遷移の場合、その遷移回数を Stage2 から覚醒、Stage1、徐波睡眠、レム睡眠のそれぞれへの遷移回数の合計で割ることによって得られる数値である。また 1 時間あたりの遷移率も各対象者について算出した。これは、ある睡眠段階からの遷移回数を、その睡眠段階の総時間で割った数値で、遷移先の睡眠段階別に算出した。

Stage2 での脳波について、睡眠紡錘波と K 複合波の出現回数を調べた。睡眠紡錘波は記録した脳波データに対して 11.5-14.5 Hz のバンドパスフィルタを、K 複合波は 0.5-3.0 Hz のバンドパスフィルタを適用する等によりそれぞれ同定した。また、Stage2 の脳波を周波数解析しパワースペクトルを算出した。パワースペクトルから、各周波数帯域(デルタ: 0.5-4.5 Hz、シータ: 4.5-8.0 Hz、アルファ: 8.0-12.5 Hz、シグマ: 12.5-16.0 Hz、ベータ 1: 16.0-25.0 Hz、ベータ 2: 25.0-35.0

Hz、ガンマ：35.0-45.0 Hz)でのパワーを算出した。

(6) 統計解析

コントロール条件と運動条件の違い、また睡眠段階遷移パターンによる違いは、対の t 検定もしくは分散分析を用いて解析した。多重比較は Bonferroni 法を用いた。有意水準は 5%未満とした。

4. 研究成果

各睡眠段階間の遷移確率の結果を表 1 に示す。運動条件ではコントロール条件と比較して、Stage1 から Stage2 への遷移確率が有意に ($p < 0.05$) 増加し、一方、Stage1 から覚醒への遷移確率は減少する傾向 ($p < 0.06$) にあった。また、Stage1 から覚醒への 1 時間あたりの遷移率は有意に ($p < 0.05$) 減少した。

表 1. 各睡眠段階間の遷移確率

(%)	C	E
深い睡眠への遷移		
N1→N2	59.3±11.1	66.8±13.3*
N1→N3	0.2±0.7	0.0±0.0
N2→N3	34.6±14.0	34.6±15.6
浅い睡眠への遷移		
N1→W	20.1±9.9	13.6±7.8#
N2→W	22.7±7.8	21.7±6.6
N2→N1	31.2±9.9	31.4±11.8
N3→W	2.8±3.5	3.1±4.7
N3→N1	0.7±1.8	2.2±4.1
R→W	18.3±15.1	22.2±17.2
その他の遷移		
W→N1	90.3±8.5	88.0±13.2
W→N2	7.7±8.4	9.4±11.9
W→N3	0.3±1.3	0.0±0.0
W→R	1.7±2.6	2.5±3.5
N1→R	20.4±12.2	19.6±12.4
N2→R	11.5±5.0	12.3±5.6
N3→N2	96.5±3.8	93.7±6.4
N3→R	0.0±0.0	1.0±2.8
R→N1	66.3±25.6	59.5±27.5
R→N2	15.5±18.3	18.1±23.6
R→N3	0.0±0.0	0.3±1.1

コントロール条件(C)と運動条件(E)での覚醒(W)、Stage1(N1)、Stage2(N2)、徐波睡眠(N3)、レム睡眠(R)の間の遷移確率。数値は平均値 ± 標準偏差。

* $p < 0.05$.

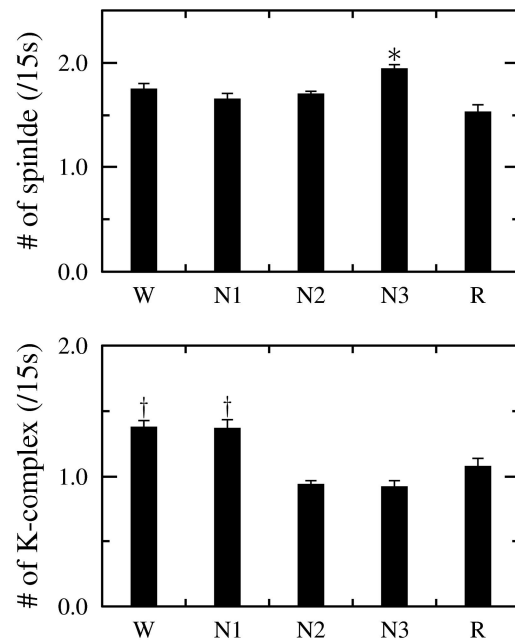
$p < 0.06$.

これらの結果から、睡眠圧の増加によってより深い睡眠への遷移が促進、より浅い睡眠への遷移が抑制され、覚醒、Stage1、Stage2 の間の遷移動態が変わることが示唆された。このことは、Stage2 より浅い睡眠に関わる flip-flop 型システム (Stage2-覚醒/Stage1) の動態の変化を反映している可能性があると考えられた。

Stage2 から他の段階へ遷移する直前での脳波の特徴として、睡眠紡錘波及び K 複合波の出現頻度を図 1 に示す。これらの出現頻度は、Stage2 から他の睡眠段階へ遷移するときの、30 秒の Stage2 の区間での 0-15 秒目までの脳波データを用いて算出した。また、Stage2 から Stage2 へと継続する場合についても、それぞれの出現頻度を同様に算出した。

その結果、徐波睡眠へ遷移する直前では、その他の睡眠段階へ遷移する直前、または Stage2 が継続する場合と比較して睡眠紡錘波の出現回数が有意に ($p < 0.05$) 増加していた。一方、覚醒または Stage1 へ遷移する直前では、その他の睡眠段階へ遷移する直前、または Stage2 が継続する場合と比較して K 複合波の出現回数が有意に ($p < 0.05$) 増加していた。

図 1. Stage2 から他の睡眠段階へ遷移する直前または Stage2 継続時の睡眠紡錘波 (spindle) と K 複合波 (K-complex) の出現頻度



数値は平均値 ± 標準誤差。

W, 覚醒; N1, Stage1; N2, Stage2; N3, 徐波睡眠; R, レム睡眠。

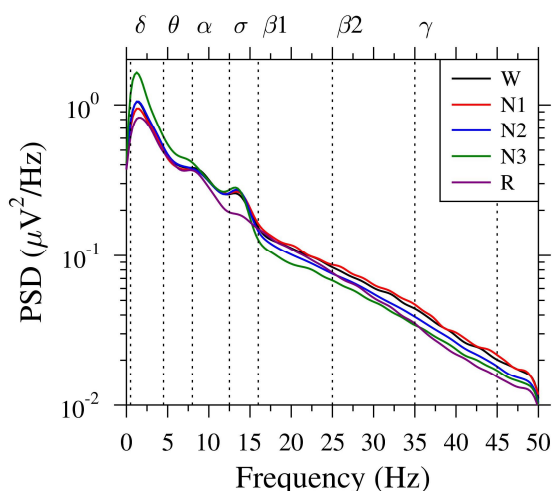
* $N3 > W, N1, N2, R$ ($p < 0.05$).

† $W, N1 > N2, N3, R$ ($p < 0.05$).

また、同じ時間帯での脳波のパワースペクトル(図2)を比較すると、徐波睡眠への遷移時にはデルタ帯域のパワー、Stage1への遷移時にはベータ2帯域とガンマ帯域のパワーがそれぞれ他の段階への遷移時と比較して有意に($p < 0.05$)増加していた。一方、レム睡眠への遷移時には、アルファ帯域とシグマ帯域のパワーが他の段階への遷移時と比較して有意に($p < 0.05$)減少していた。

これらの結果から、Stage2から深い睡眠(徐波睡眠)または浅い睡眠(覚醒/Stage1)へと遷移する直前では、睡眠の維持または覚醒と関連するとされる特徴的な脳波がそれぞれ生じやすくなることが示唆された。このことは、Stage2より深い睡眠に関わる振動子(Stage2-徐波睡眠)の性質が、Stage2より浅い睡眠に関わる振動子(Stage2-覚醒/Stage1)と同様のflip-flop型であることを反映している可能性があると考えられた。

図2. Stage2から他の睡眠段階へ遷移する直前またはStage2継続時の脳波のパワースペクトル



データは全対象者の平均パワースペクトル。デルタ(δ), 0.5-4.5 Hz; シータ(θ), 4.5-8.0 Hz; アルファ(α), 8.0-12.5 Hz; シグマ(σ), 12.5-16.0 Hz; ベータ1(β_1), 16.0-25.0 Hz; ベータ2(β_2), 25.0-35.0 Hz; ガンマ(γ), 35.0-45.0 Hz)。

以上の本研究の結果は、Stage2の動的制御と関連する複数の結合振動子(Stage2-覚醒/Stage1、Stage2-徐波睡眠、Stage2-レム睡眠)で睡眠全体の動的構造をモデル化する上での基盤となる点で、意義があるものと考えられた。従来、ヒトの睡眠の超日リズムは、モノアミン系(REM-off)-コリン系(REM-on)の相反相互作用モデルにより説明されてきた。これに対し、研究代表者らの最近の研究では、モノアミン系の拮抗薬により睡眠の超日リズムが延長する現象が認められた。この現象は相反相互作用モデルでは説明できな

いことから、Stage2-徐波睡眠の振動子も超日リズムの生成に参与する可能性があると考えられる。睡眠段階の遷移現象の数理モデルを複数の振動子の組み合わせにより構築できれば、モデルのパラメータを変化させるなどのシミュレーション実験により、睡眠の超日リズムの生成メカニズムの解明、さらに様々な睡眠障害の要因特定・機序解明等につながることを期待される。

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 1件)

Kishi, A., F. Togo, D.B. Cook, M. Klapholz, Y. Yamamoto, D.M. Rapoport, and B.H. Natelson. The effects of exercise on dynamic sleep morphology in healthy controls and patients with chronic fatigue syndrome. *Physiological Reports*, 1, 2013, e00152. doi: 10.1002/phy2.152.

[学会発表](計 2件)

Kishi, A., F. Togo, D.M. Rapoport, and B.H. Natelson. Effects of exercise on sleep morphology in healthy controls and patients with chronic fatigue syndrome. American Psychosomatic Society 71st Annual Meeting, 2013年03月13日~2013年03月16日, InterContinental Miami, Miami, USA.

Kishi, A., F. Togo, D.M. Rapoport, and B.H. Natelson. The effects of exercise on sleep stage dynamics in healthy controls and patients with chronic fatigue syndrome. SLEEP 2013, the 27th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, 2013年06月1日~2013年6月5日, Baltimore, USA.

6. 研究組織

(1)研究代表者

山本 義春 (YAMAMOTO, Yoshiharu)
東京大学・教育学研究科(研究院)・教授
研究者番号: 60251427

(2)研究分担者

東郷 史治 (TOGO, Fumiharu)
東京大学・教育学研究科(研究院)・准教授
研究者番号: 90455486