

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：82401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K22297

研究課題名（和文）高齢者における睡眠中の自発脳活動を操作するフィードバック法の開発と学習への効果

研究課題名（英文）Development of a real-time feedback method to regulate spontaneous brain oscillations during sleep to facilitate learning in older adults

研究代表者

玉置 應子（Tamaki, Masako）

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・理研白眉研究チームリーダー

研究者番号：20586276

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：睡眠が学習において重要な役割を果たす可能性が示唆されている。若年成人を対象とする一連の研究から、睡眠中の自発脳活動が学習促進と定着において重要な役割を果たすことが示唆された。しかし加齢に伴い、学習に関連する睡眠中の自発脳活動は変容し、オフライン学習に影響する可能性がある。本研究の結果、加齢に伴い、学習訓練ではなく、オフライン期間である睡眠中の学習プロセスに影響があることが示唆された。また、リアルタイムで脳波をモニタしながら、睡眠中に生じる自発脳活動（睡眠紡錘波など）の出現に合わせて、音刺激を提示するオンラインフィードバックの環境を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢に伴う睡眠の質の低下や睡眠障害が認知機能に及ぼす影響が示唆されており、加齢による睡眠の変化と認知機能の問題を解決することは、労働力の高齢化する日本社会における急務の課題である。本研究結果から加齢に伴う睡眠依存の学習プロセスへの影響が示唆されたこと、そして自発脳活動をリアルタイムで検出し音刺激を提示するシステムは、今後の高齢者における学習機能の回復を目指す上で意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Accumulating body of evidence shows that sleep contributes to learning and memory. Previous research in young healthy subjects indicate that spontaneous brain oscillations during sleep play essential roles in learning, i.e. offline performance gains and stabilization of learning. It has been shown that aging impairs sleep quality and may alter brain oscillatory activities during sleep. The results of the present research suggest that aging indeed impairs offline performance gains over sleep, but not the training itself. We have also constructed an online feedback system where sounds were presented in realtime during sleep to modulate brain activities during sleep.

研究分野：睡眠科学

キーワード：睡眠 学習 加齢

1. 研究開始当初の背景

日本社会では高齢化が特に進行しており、65歳以上の高齢者が総人口に占める割合は2019年9月時点で28.4%である（総務省統計局）。労働災害による休業4日以上死傷者数のうち、高齢の労働者が占める割合も増加傾向にあり、2018年には、休業4日以上死傷者の約26%が60歳以上の労働者を占めていた（厚生労働省 第5回「人生100年時代に向けた高齢労働者の安全と健康に関する有識者会議」報告書案より）。今後一層、高齢労働者が増えていくことから、これらの災害の増加をいかに抑制するかが重要となる。人生100年時代を見据えて、加齢に関連した労働災害を減らし、高齢労働者が安心して健康に働くことができる持続可能な労働社会の実現を目指すことは急務の課題である。近年、睡眠が学習において重要な役割を果たすことが示されている（Tamaki et al., 2013, *Journal of Neuroscience*; Tamaki et al., 2019, *Journal of Vision*; Tamaki et al., 2020, *Nature Neuroscience*; Tamaki et al., 2022, *Journal of Neuroscience*）。訓練なしに学習が向上することをオフライン学習といい、近年、睡眠がオフライン学習において重要な役割を果たす可能性が指摘されている。若年成人を対象とした応募者による一連の研究から、ノンレム睡眠中には技能の学習に関連する脳領域で、脳の可塑性の指標である興奮・抑制バランスが増大し（可塑性増加）、レム睡眠中には減少し（可塑性低下）、それぞれ学習の促進と定着に相関していた。さらに睡眠中の自発脳活動（睡眠紡錘波やシータ波）がオフライン学習において重要な役割を果たすことも示唆されている。しかし、加齢に伴い、睡眠の量質ともに低下し睡眠構造も変化することが知られている。加齢に伴い、睡眠紡錘波を含む学習に関連する睡眠中の自発脳活動も変容し、オフライン学習に影響することが指摘されている。さらに応募者の予備実験により一過性の睡眠障害（Tamaki et al., 2016, *Current Biology*; Tamaki et al., 2019, *Frontiers in Neuroscience*）でさえオフライン学習を低下させることも示唆された。日本社会ではますます労働力が高齢化することが予見され、加齢により慢性的な睡眠変容と学習低下が生じると、高齢の労働者が新しい職場に適應できずメンタルヘルスが悪化したり、操作ミスによる事故や怪我が引き起こされたりなど、深刻な影響のある可能性がある。そこで加齢に伴う学習の低下を防ぐ方法を開発することは急務の課題である。

2. 研究の目的

本研究では高齢者における学習機能の回復を目指し、睡眠中の自発脳活動の非侵襲的な操作方法を開発し、オフライン学習への効果を調べることを目的とした。技能学習には、応募者も使用実績のある系列学習課題（Tamaki et al., 2013, *Journal of Neuroscience*）を用いた。

3. 研究の方法

まず、加齢に伴う運動技能学習の変化を検討した。健康な高齢群および若年コントロール群が実験に参加した。学習課題（運動技能課題）の訓練を実施したのちに、終夜の睡眠を経て、翌日に再テストを実施した。実験には健康な高齢者男女（高齢群：65-80歳）と若年成人男女（若年群：20-35歳）の異なる被験者グループが参加した。運動技能課題の訓練を受けたことがないものとした。実験参加希望者には詳細な事前調査を実施し、正常な視力や運動能力があり、規則的な睡眠覚醒習慣があり、睡眠など健康上の問題がなく、非喫煙者である参加者を厳密に選定した。事前調査として、ピッツバーグ睡眠質問票日本語版（PSQI）、朝型夜型質問紙（MEQ）についても調査した。睡眠前の覚醒時間の影響をコントロールするために昼寝の習慣のない人とした。実験一週間前から生活統制期間を開始し、睡眠ログに記入し活動量計を装着してもらい、睡眠・覚醒のタイミングや睡眠の質などを検出した。実験当日は日中に実験室に入室してもらい、課題訓練などを実施してもらった。その後、翌日に再び入室し、課題の再テストを実施してもらった。実験前日から実験終了までの間はアルコール摂取を控えてもらい、活動量計の装着と睡眠ログへの記録は、実験終了まで継続してもらい、睡眠・覚醒などを検出した。実験当日は、コンピュータゲーム、アルコールやカフェインの摂取、非日常的な活動（例えばマラソンに参加する等、非日常的で急激な活動量の変化を伴うもの）を控えて、通常就床時刻に寝て、通常起床時刻に起きてもらうよう教示した。系列学習には、標準的な課題であるフィンガータッピング課題（finger-tapping motor-sequence task; Tamaki et al., 2013, *Journal of Neuroscience*）を用いた。被験者は非利き手を用いてあらかじめ決められた系列で標準的なキーボードをできるだけ素早く正確にタイプする。入力する数値は画面に提示されている。系列は4つの数値から構成される複数要素の系列とした。次に、睡眠実験室にてリアルタイムで脳波をモニタしながら音刺激を提示するオンラインフィードバック環境を構築し、オフライン学習に関与することが報

告されている睡眠中の自発脳活動（睡眠紡錘波）への効果と学習への効果を検討した。被験者は規則的な睡眠覚醒習慣があり睡眠など健康上の問題がなく非喫煙者であった。実験当日は日中に実験室に来所してもらい、課題訓練を実施してもらったのちに、電極類を装着した。両耳にイヤホンを装着しサージカルテープで固定した。その後、約1時間の仮眠をとってもらった。仮眠中にはリアルタイムで睡眠経過をモニタし、先行研究(Tamaki et al., 2016, *Current Biology*)の手順に基づき、安定したノンレム睡眠(N2)が5分以上続いたのちに、音刺激の提示を開始した(1000Hz 純音、ITI=3~5秒)。覚醒反応が見られた際には直ちに音刺激を停止した。

4. 研究成果

運動技能課題の成績は、若年群、高齢群ともに訓練後に有意に向上していた。しかし、睡眠後の課題成績に関しては両群間で明瞭な違いがみられた。若年群に関しては、睡眠後にも有意なパフォーマンス向上がみられたのに対し、高齢群ではパフォーマンスに有意な変化は見られなかった。とりわけ睡眠をはさんだパフォーマンスの飛躍的な向上、すなわち学習の促進に影響のあることが示唆された。これを受けて、学習の促進に関与する睡眠中に自発脳活動の一種である睡眠紡錘波に着目し、音刺激に対する睡眠紡錘波への効果を検証した。ノンレム睡眠のN2およびN3に出現した睡眠紡錘波を自動的に検出(13~16Hz)し、検出された睡眠紡錘波に対して、音刺激提示から1秒以内に出現する睡眠紡錘波とその他の睡眠紡錘波に分類し、平均振幅値と持続時間を算出した。その結果、音刺激提示1秒以内に出現した睡眠紡錘波は、その他の睡眠紡錘波に対して、有意に振幅が強いことがわかった。音刺激の振幅への効果はN3において特異的であった。N2に関しては、音刺激提示1秒以内に出現した睡眠紡錘波は、その他の睡眠紡錘波に対して、有意に持続時間が短いことがわかった。睡眠中の音刺激はオフライン学習に関与するノンレム睡眠中の自発脳活動に効果があるが、ステージごとに異なることが示唆された。また、睡眠紡錘波には、オフライン学習における役割だけでなく睡眠維持においても貢献することが知られている。音刺激提示による睡眠紡錘波の振幅と持続の変化が、学習プロセスに関わるのか、または睡眠維持のプロセスに関与するものであるのか、今後、厳密な検討が必要である。

引用文献

Tamaki M, Sasaki Y. Sleep-dependent facilitation of visual perceptual learning is consistent with a learning-dependent model. *Journal of Neuroscience*, 42(9), 1777-1790, 2022.

Tamaki M, Wang Z, Barnes-Diana T, Guo D, Berard AV, Walsh EG, Watanabe T, Sasaki Y. Complementary contributions of NREM and REM sleep to visual learning. *Nature Neuroscience*, 23(9), 1150-1156, 2020.

Tamaki M, Wang Z, Watanabe T, Sasaki Y. Trained-feature-specific offline learning by sleep in an orientation detection task. *Journal of Vision*, 19(12), 1-14, 2019.

Tamaki M, Sasaki Y. Surveillance during REM sleep for the first-night effect. *Frontiers in Neuroscience*. 13:1161, 2019.

Tamaki M, Bang JW, Watanabe T, Sasaki Y. Night watch in one brain hemisphere during sleep associated with the first-night effect in humans. *Current Biology*, 26(9), 1190-1194, 2016.

Tamaki M, Huang TR, Yotsumoto Y, Hämäläinen M, Lin FH, Náñez JE Sr, Watanabe T, Sasaki Y. Enhanced spontaneous oscillations in the supplementary motor area are associated with sleep-dependent offline learning of finger-tapping motor-sequence task. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13894-13902, 2013.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tamaki Masako, Sasaki Yuka	4. 巻 42
2. 論文標題 Sleep-Dependent Facilitation of Visual Perceptual Learning Is Consistent with a Learning-Dependent Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1777 ~ 1790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0982-21.2021	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 該当する
1. 著者名 玉置應子	4. 巻 39
2. 論文標題 視覚学習におけるノンレム睡眠とレム睡眠の役割	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生理心理学と精神生理学	6. 最初と最後の頁 36 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5674/jjppp.2108si	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 Tamaki Masako, Watanabe Takeo, Sasaki Yuka	4. 巻 2
2. 論文標題 Coregistration of magnetic resonance spectroscopy and polysomnography for sleep analysis in human subjects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100974 ~ 100974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100974	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 該当する
1. 著者名 Wang Zhiyan, Tamaki Masako, Frank Sebastian M., Shibata Kazuhisa, Worden Michael S., Yamada Takashi, Kawato Mitsuo, Sasaki Yuka, Watanabe Takeo	4. 巻 21
2. 論文標題 Visual perceptual learning of a primitive feature in human V1/V2 as a result of unconscious processing, revealed by decoded functional MRI neurofeedback (DecNef)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Vision	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/jov.21.8.24	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 該当する

1. 著者名 玉置應子	4. 巻 41
2. 論文標題 睡眠と記憶や学習の定着：ノンレム睡眠とレム睡眠中の記憶処理	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Progress in Medicine	6. 最初と最後の頁 1171～1175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Wang Zhiyan, Tamaki Masako, Shibata Kazuhisa, Worden Michael S., Yamada Takashi, Kawato Mitsuo, Sasaki Yuka, Watanabe Takeo	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Visual perceptual learning of a primitive feature in human V1/V2 as a result of unconscious processing, revealed by Decoded fMRI Neurofeedback (DecNef)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2020.11.30.405209	査読の有無 無
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 該当する

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Tamaki M, Barnes-Diana T, Wang Z, Watanabe T, Sasaki Y.
2. 発表標題 The first-night effect impairs neurochemical processing of visual plasticity during NREM sleep, revealed by simultaneous magnetic resonance spectroscopy and polysomnography.
3. 学会等名 Neuroscience 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保智英、松元俊、井澤修平、西村悠貴、川上澄香、池田大樹、玉置應子
2. 発表標題 夜勤後の勤務感インターバル確保を念頭位においた3交代勤務シフトスケジュールへの介入調査
3. 学会等名 第69回日本職業・災害医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ueno K, Tamaki M, Suzuki C, Kamiguchi H, Tanaka K and Waggoner RA.
2. 発表標題 Safety assessment study on temperature rise during MR scans with EEG electrode cap.
3. 学会等名 The 49th Japan Society for Magnetic Resonance in Medicine (JSMRM)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamada T, Tamaki M, Watanabe T, Sasaki Y.
2. 発表標題 Sleep depth is represented in the early visual area: evidence from multivoxel pattern analysis.
3. 学会等名 Vision Sciences Society Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉置應子
2. 発表標題 Role of NREM and REM sleep in offline gains and stabilization of visual perceptual learning
3. 学会等名 日本睡眠学会第46回定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉置應子
2. 発表標題 睡眠における知覚学習のメカニズム
3. 学会等名 2021年秋 第37回 日本臨床化学会関東支部例会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉置應子
2. 発表標題 視覚学習におけるノンレム睡眠とレム睡眠の役割
3. 学会等名 日本視覚学会 2022年 冬季大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉置應子
2. 発表標題 睡眠中の相反する神経化学的および 機能的プロセスと視覚学習
3. 学会等名 戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳） 非線形動力学に基づく次世代AIと基盤技術に関する研究開発 東大・理研共催セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉置應子
2. 発表標題 視覚学習の促進と定着におけるノンレム睡眠とレム睡眠の相補的な役割
3. 学会等名 2021年度生理学研究所研究会 記憶研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉置應子
2. 発表標題 睡眠中の相反する神経化学的および機能的プロセスと視覚学習
3. 学会等名 精神神経内分泌免疫学研究会 第27回研究集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masako Tamaki
2. 発表標題 Complementary roles of NREM and REM sleep in facilitation of visual perceptual learning
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masako Tamaki, Zhiyan Wang, Tyler Barnes-Diana, DeeAnn Guo, Aaron V. Berard, Edward Walsh, Takeo Watanabe, Yuka Sasaki.
2. 発表標題 Different but complementary roles of NREM and REM sleep in facilitation of visual perceptual learning associated with neurotransmitters changes revealed by magnetic resonance spectroscopy.
3. 学会等名 25th Congress of The European Sleep Research Society. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masako Tamaki
2. 発表標題 Why we sleep poorly in a new place
3. 学会等名 Consciousness Talks (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉置應子
2. 発表標題 視覚学習に睡眠はどのような役割を果たすのか
3. 学会等名 東京電機大学 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉置應子
2. 発表標題 視覚学習における睡眠の役割
3. 学会等名 脳科学コンソーシアム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Uji M, Li X, Saotome A, Katsumata R, Aritake S, Suzuki C, Ueno K, Tamaki M.
2. 発表標題 Reading out sleep spindles from cortical and subcortical brain circuits during sleep.
3. 学会等名 Neuroscience 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 玉置應子, 佐々木由香	4. 発行年 2020年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 11696
3. 書名 睡眠学（第2版）第8章 8.6 睡眠恒常性と局所睡眠.	

1. 著者名 玉置應子（田中 秀樹、岩城 達也、白川 修一郎編）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 812
3. 書名 快眠研究と製品開発、社会実装（2章5節担当）	

〔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
---------	---------