

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25282210

研究課題名(和文) 認知機能向上とうつ病予防のための睡眠習慣と運動プログラムの開発

研究課題名(英文) Development of an exercise and sleep habit program for improvement of cognitive function and prevention of depression

研究代表者

野田 明子 (NODA, Akiko)

中部大学・臨床検査技術教育・実習センター・教授

研究者番号：80252287

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠不足・睡眠障害が認知機能の低下と関係し、うつ病など精神疾患において頻度が高い。運動と睡眠習慣は認知機能に影響するが、それらの効果的な認知機能への影響は十分検討されていない。このような背景の下、我々は多点感圧センサシート法による無拘束在宅睡眠モニタを開発した。また、近赤外線スペクトロスコープを用い、睡眠と身体活動は認知機能および脳活動に異なる影響を及ぼすことを示した。無拘束在宅睡眠モニタにより睡眠周期の評価が可能であり、睡眠周期を考慮した運動プログラムは、認知機能の向上・うつ病予防、さらには健康寿命の延伸に効果的となる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Sleep disorder and insufficient sleep are frequently co-morbid with psychiatric disorders such as depression, which lead to cognitive performance declines. Although exercise and sleep duration habits are associated with cognitive function, their beneficial effects on cognitive function remain unclear. Hence, we developed an unrestricted sheet-shaped home monitoring including multipoint sensors, which could be a useful tool to monitor and manage sleep, resulting in prevention of sleep disorder, depression, and cognitive impairment. Moreover, we demonstrated that daily physical activity and sleep were differentially associated with cognitive function and brain activity using near-infrared spectroscopy. Our findings suggest that this new device is valuable and the exercise program that considers sleep cycle may have beneficial effects on extension of healthy life expectancy and reduction of health disparities.

研究分野：睡眠医学

キーワード：認知機能 脳活動 睡眠 運動 抑うつ 動脈硬化 身体活動 血圧

## 1. 研究開始当初の背景

不眠や過眠の訴えはうつ病をはじめ精神疾患ではよくみられる。2020年には、うつ病をはじめとする気分障害が、心の健康問題の第1位になるとWHOは予測している。日本における自殺者数は年間3万人を超えている。近年、睡眠障害が自殺行動リスク増加と関連するという報告が増えてきている。睡眠不足・不眠症自体がうつ病を引き起こす危険因子であるとされ、両者の相互関係を検討することは緊急の課題と考える。24時間社会の拡大は概日リズムに影響を与え、疲労感、情緒不安定および判断力の低下など、生活の質に大きく影響する。これらの結果として、仕事の効率を低下させ、うつ病を誘発するともいわれている。我々は、若年者においてさえも、1日の睡眠不足により、脳活動性・認知機能・ドライビングスキルの低下をきたすことを報告した(*Neurosci Lett.* 2010)。現代社会において、睡眠を積極的に管理することで心の健康を維持増進することが求められている。

## 2. 研究の目的

### (1) 睡眠簡易評価機器の開発

睡眠評価の国際法である睡眠ポリグラフ検査では、多くの電極やセンサの装着が被験者に負担を与え、小児や高齢者は十分な睡眠が得られない場合が多く、また、概日リズム睡眠覚醒障害や不眠の診断のために連日にわたり記録することができないなどの方法論的な限界が挙げられている。さらに、睡眠ポリグラフ検査は睡眠障害の予防的対策として幅広く用いるには適していない。我々は上記の問題を解決するために、無拘束の多点感圧センサシート法による呼吸・心拍数・体動・脈波からの快眠ガイドを内蔵する革新的な睡眠評価機器を開発する。

(2) 脳活動性評価により、睡眠がうつ病および認知機能低下をもたらす病態生理の解明

脳活動性の評価手法である近赤外光イメージングは、非侵襲的に局所の脳血流量を評価することを可能とし、すでに先進医療として、精神疾患の診断補助に用いられている。我々は1日の睡眠不足が前頭葉活動性を低下させること、抗うつ薬が前頭葉活動性を増加させることを既に確認しており、本研究では、睡眠がうつ病・認知機能低下もたらず脳基盤や病態生理を解明する。

(3) 運動とうつ病および認知機能との関係  
運動療法は心不全患者の抑うつ症状を改善するばかりか、心不全を有さない患者の抑うつ症状をも改善、認知機能低下のリスク減少に繋がることも報告されている。その機序の一つとして循環系機能の改善が推測される。脳由来神経栄養因子など神経成長因子がニューロン新生を促進し、結果としてシナプスの残存率や可塑性を高める可能性が考えられる。本研究では、夜間の睡眠指導とともに昼間の習慣性運動をコントロールすることにより、互いの促進効果を明らかにし、うつ病・認知機能低下予防のプログラムを提案する。

## 3. 研究の方法

若年者・高齢者を対象とした。無拘束多点感圧センサシート法による呼吸・心拍・体動と脈波計測を実施した。近赤外線スペクトロスコピーによる脳活動を評価した。Wisconsin card sorting test(WCST)、Continuous performance test-identical pairs(CPT-IP)、N-back task、Mini-Mental state examination(MMSE)および長谷川式認知機能評価を施行した。唾液・血液によるストレス・免疫系・炎症系指標、不安や抑うつ症状、運動量や運動耐容能、心血管機能を評価した。睡眠障害とうつ病や認知機能との因果関係を明らかにすることを目的とし、これらの成績を総合的に解析した。

## 4. 研究成果

### (1) 無拘束睡眠モニタの開発

多点感圧センサシート法から睡眠障害を判定するシステムを構築した。多点感圧センサシート法による荷重変化から体動・呼吸等の生体情報を得て、睡眠ポリグラフ検査指標との比較検討から、睡眠障害判定のアルゴリズムを開発した。睡眠ポリグラフ検査では多くの電極装着が必要であり、通常の睡眠環境とは異なる。一方、無拘束睡眠モニタリング(多点感圧センサ睡眠シート法)は、反復検査が容易であり、通常の睡眠環境と同じ条件で日常の睡眠状況を的確にとらえることができ、睡眠障害のスクリーニング・経過観察として有用と考えられた。

### (2) 睡眠と運動が認知機能に及ぼす影響

23例の若年成人(男性13例、女性10例、平均年齢 $22.0 \pm 2.2$ 歳)を対象とした研究では、睡眠と身体活動が認知機能に及ぼす影響を検討した。身体活動として、加速度計により運動量を測定した。アクチグラフィにより睡眠時間および睡眠効率を算出した。認知機能評価にはNumber of back task、WCSTおよびCPT-IPを用いた。22チャンネルの近赤外線スペクトロスコープ(Foire-3000; Shimadzu Co., Kyoto, Japan)により言語流暢性課題中の大脳皮質の酸素化ヘモグロビン変化から脳活動を評価した。その結果、運動量は0-back taskおよび1-back taskの反応時間との間に有意な相関関係を示した。睡眠時間は2-back taskの正解率との間に有意な相関関係を示した。運動量、睡眠時間および睡眠効率を独立因子とした重回帰分析では、運動量は0-back taskおよび1-back taskの反応時間の最も有意な因子であった。睡眠時間は2-back taskの正解率の最も有意な因子であった。WCSTおよびCPT-IPによる指標は睡眠時間および運動量との間に有意な相関関係を示さなかった。運動量は近赤外線スペクトロスコープによる時間積分値との間に有意な相関関係を示したが、睡眠時間はそ

れとの間に有意な相関関係を示さなかった。若年者では、運動量および睡眠時間は作動記憶および前頭葉の脳活動に異なる影響を及ぼすことが明らかとなり、日常の身体活動および適切な睡眠時間は、若年者の作動記憶に重要な役割を果たすと考えられた。

### (3) 脳活動と睡眠

73例の高齢者(男性51例、女性22例、平均年齢 $70.1 \pm 3.9$ 歳)を対象とし、睡眠時間の脳活動への影響を検討した。2チャンネルの近赤外線スペクトロスコープ(HOT121B; Hitachi High-Technologies Co. Ltd., Tokyo, Japan)により、言語流暢性課題中の大脳皮質の酸素化ヘモグロビンを算出した。年齢、肥満度、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間および基礎疾患の既往歴に関する情報を質問票により収集した。脈波速度検査により血圧を測定した。その結果、7時間以上の睡眠時間の高齢者に比し7時間未満の睡眠時間の高齢者では、酸素化ヘモグロビンピークと時間積分値が有意に低下した。睡眠時間は酸素化ヘモグロビンピークおよび時間積分値との間に有意な相関関係を示した。年齢、肥満度、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、睡眠時間、高血圧、糖尿病および脂質異常症を独立因子とした重回帰分析では、睡眠時間は酸素化ヘモグロビンピークと時間積分値の最も有意な因子であった。喫煙は酸素化ヘモグロビンピークまでの時間の最も有意な因子であった。高齢者において、睡眠時間の短縮により酸素化ヘモグロビンが低下した。適度な睡眠時間は高齢者における大脳皮質の活動に重要であると考えられた。

### (4) 睡眠・運動習慣による認知機能低下・うつ症状の改善効果の検討

睡眠習慣に起因する不眠の訴えも多いため、不眠に対しては第一に睡眠衛生指導が必要である。睡眠時間に対する誤った理解により不眠を増悪している場合も多い。睡眠日誌により、睡眠覚醒リズムの乱れや昼間の活動を

把握することが可能であり、睡眠日誌に基づいた睡眠指導は薬物療法の前の基礎的介入と位置づけられる。睡眠日誌・アクチグラフィを用いた睡眠衛生指導により不眠・抑うつ症状の改善が認められた。また、睡眠時無呼吸の改善により認知機能は向上した。

睡眠指導・運動療法に関する検討をさらに加え、うつ病・認知症予防に効果的な睡眠習慣を考慮した効果的な運動プログラムを提案する。

#### 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 29 件)

Banno M, Noda A (8 番目), 他 6 名. Exercise can improve sleep quality: A systematic review and meta-analysis. Peer J. 2018 in press (査読有)

Miyata S, Noda A, Iwamoto K (5 番目), 他 5 名. Delayed sleep/wake rhythm and excessive daytime sleepiness correlate with decreased daytime brain activity during cognitive task in university students. Biological Rhythm Research, 2018;1-9. doi.org/10.1080/09291016.2018.1433467 (査読有)

Kato K, Noda A (6 番目), 他 4 名. Differential effects of physical activity and sleep duration on cognitive function in young adults. Journal of Sport and Health Science 2018;7:227-236. (査読有)

野田明子, 宮崎総一郎, 近藤孝晴. 大学生の不眠・過眠・抑うつ予防と認知機能向上のための睡眠相談室の設置. 健康文化振興財団紀要 2017:57-65. (査読無)

野田明子, 岩本邦弘, 尾崎紀夫. 高齢者の不眠 内科 2017;120:1071-1077. (査読無)

Noda A, 他 1 名. Sleep apnea and cognitive decline in older adults. In proc. Of the 11<sup>th</sup> sleep respiration forum combined with Hawaii sleep society. 2017:53-54. (査読無)

Noda A, Tsukano S, Miyata S, 他 3 名. Effects of lower limb vibrations in the supine position on autonomic activity in healthy adults. Br J Res 2017;4:1-3. (査読有)

Miyata S, Noda A, 他 5 名. Nitric oxide plasma level as a barometer of endothelial dysfunction in Factory Workers. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2017;125:684-689. (査読有)

Miyata S, Noda A, Yasuda Y, 他 5 名. Beneficial effects of CPAP treatment on endothelial function in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea. Cardiovasc Disord Med, 2017;2:1-4. (査読有)

Fujishiro H, Okuda M, Iwamoto K, Miyata S, Otake H, Noda A, 他 2 名. REM sleep without atonia in middle-aged and older psychiatric patients and Lewy body disease: a case series. Int J Geriatr Psychiatry 2017;32:397-406. (査読有)

Kato K, Miyata S, Iwamoto K, Noda A (10 番目), 他 6 名. Influence of sleep duration on cortical oxygenation in elderly individuals. Psychiatry Clin Neurosci 2017;71:44-51. (査読有)

Miyata S, Noda A, Otake H, Yasuda Y. Masked hypertension and morning blood pressure surge in patients with obstructive sleep apnea syndrome. J Sleep Disor: Treat Care 2016;5:1-4. (査読有)

Sugiura KM, Noda A, Miyata S, 他 5 名.

The effect of habitual physical training on left ventricular function during exercise by three-dimensional echocardiography. Echocardiography 2015;32:1670-1675. (査読有)

Miyata S, Noda A. Effects of a custom-made pillow on sleep and blood pressure circadian rhythm. J Hypertens 2014;3:1-3. (査読有)

Miyata S, Noda A, Iwamoto K, 他 3 名. The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on equilibrium function in healthy subjects: A double-blind crossover trial. Int J Psy Clin Pract 2014;18:32-36. (査読有)

Miyata S, Noda A, Iwamoto K, 他 3 名. Poor sleep quality impaired cognitive performance in older adults. J Sleep Res 2013;22:535-541. (査読有)

野田明子, 岩本邦弘, 尾崎紀夫. 眠りに関わる健康・社会問題 日本機械学会誌 2013;58:2-6. (査読無)

〔学会発表〕(計 53 件)

野田明子. 睡眠障害・睡眠呼吸障害と認知症予防エビデンス. 第 7 回認知症予防学会学術集会. 2017.

Noda A, Miyata S, Iwamoto K, Ozaki N. Effects of sleep disorder and physical activity on cognitive function in older adults. The 31th annual meeting of the associated professional sleep societies. 2017.

野田明子. 大学生の不眠・過眠・うつ症状と脳機能. 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会. 2017.

野田明子, 宮田聖子 (5 番目), 岩本邦弘 (6 番目), 他 6 名. 高齢者の睡眠時間と脳活動との関係. 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会. 2017.

野田明子. 認知症における睡眠障害と睡眠指導. 第 6 回日本認知症予防学会学術集会. 2016.

野田明子. 認知症予防に向けた在宅臨床検査の意義. 第 5 回認知症予防学会学術集会. 2015.

〔図書〕(計 1 件)

野田明子, 岩本邦弘, 尾崎紀夫. 快眠ガイドを含む無拘束睡眠モニタリング 第 6 章生体センシングによる睡眠状態モニタリング技術 生体情報センシングとヘルスケアへの最新応用. 株式会社 技術情報協会 2017; p244-253.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 睡眠障害検査装置  
発明者: 野田明子, 酒井一奏, 中川剛, 窪田茂男  
権利者: 学校法人 中部大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2014-134652  
出願年: 2014 年  
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野田 明子 (NODA, Akiko)  
中部大学臨床検査技術教育・  
実習センター・教授  
研究者番号: 80252287

(2) 研究分担者

宮田 聖子 (MIYATA, Seiko)  
中部大学臨床検査技術教育・  
実習センター・助教  
研究者番号: 40560917

岩本 邦弘 (IWAMOTO, Kunihiro)  
名古屋大学・医学系研究科・講師  
研究者番号: 50569796

安田 宣成 (YASUDA, Yoshinari)  
名古屋大学・医学系研究科・寄附講座准教授  
研究者番号: 60432259