

研究終了報告書

「良質な眠りをデザインする睡眠動態制御技術の開発」

研究期間：2019年10月～2023年3月

研究者：岸 哲史

1. 研究のねらい

睡眠は我々の人生の約3分の1もの時間を占める基本的生命現象であり、人々の心身の健康と豊かで活力ある生活形成の基盤を成す。高度情報化・国際化が進んだ現代社会において、良質な睡眠を如何に獲得するかは本質的な社会的課題である。

本研究では、睡眠中の脳の状態遷移現象に着目し、良質な睡眠の獲得に資する睡眠動態制御手法を開発することを目指す。具体的には、適切なタイミングでの適切な非侵襲的脳刺激法の適用が、(1)ヒトの睡眠の導入・促進効果を持つかを検討すること、(2)深睡眠への促進効果を持つかを検討することを目的とした。

加えて、コロナ禍での状況と開発技術の社会実装を念頭に、日常生活下で取得したウェアラブルデータの活用法の一つとして、科学的妥当性を備えた精神不調の予測モデルの構築や、睡眠異常の自動検知とフィードバックに基づく睡眠行動制御システムの構築にも取り組むこととした。これらの研究は、脳刺激による睡眠改善技術使用の適時選択支援技術として位置づけられ、開発技術の社会実装を見据えた上で重要な知見を与えるものである。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、睡眠中の脳の状態遷移現象に着目し、良質な睡眠の獲得に資する睡眠動態制御手法を開発することを目的とした。具体的には、特定の脳部位への微弱電流刺激がヒトの睡眠の導入・促進効果を持つか、また睡眠の質を向上させるかを検討した。また、開発技術の社会実装を念頭に、日常生活下で取得したウェアラブルデータに基づく精神不調の予測モデルの構築や、日常生活下での睡眠異常や精神不調の自動検知システムの構築と、それに基づく適切なフィードバックによる睡眠改善効果の実証に取り組んだ。主な研究成果の概要(公開可能なものに限る)は以下の4つ(A～D)にまとめられる。

研究テーマ A「非侵襲的脳刺激法を用いた睡眠導入・促進効果の検証」

就床時の特定の微弱電流刺激が、睡眠の導入・促進効果を持ち、客観的・主観的睡眠の質を向上させる可能性が示された。さらに、中途覚醒後の微弱電流刺激の適応的導入が、再入眠の促進効果を持つことが示された。

研究テーマ B「非侵襲的脳刺激法を用いた深睡眠促進効果の検証」

非侵襲的脳刺激の電極位置と電流強度の個別最適化を行うことにより、微弱電流刺激による深睡眠促進効果の検証を高い精度で遂行した。検討の結果、適切なタイミングで適切な脳刺激を加えることで、一過的な睡眠深化を誘導できる可能性が示された。

研究テーマ C「ウェアラブルデータとレセプト・健康診断データを用いた精神不調の予測モデルの開発」

ウェアラブルデータとレセプトデータ及び健康診断データが結びついた大規模データベースを活用し、精神疾患発症を予測する機械学習アルゴリズムを構築した。結果から、疾患発症前の睡眠リズムの乱れが精神不調の強いリスク因子となっていることが明らかになり、睡眠状態の改善に焦点を当てた早期介入が精神疾患予防に効果的である可能性が示された。

研究テーマ D「ヘルスケア IoTシステムを用いた睡眠異常の自動検知に基づく睡眠行動制御」

日常生活下での個人の睡眠状態及び気分・身体症状を自動収集するクラウド型ヘルスケア IoT システムを構築・活用し、個人の睡眠状況に関する情報を毎日個別フィードバックすることが、人々の実際の睡眠行動に影響を及ぼし、睡眠覚醒リズムの安定化効果に加え自覚症状の改善効果をもたらすことが示唆された。

(2) 詳細

研究テーマ A「非侵襲的脳刺激法を用いた睡眠導入・促進効果の検証」

就床時の非侵襲的脳刺激が睡眠導入・促進効果を有するかを明らかにするために、健常成人を対象とし、Sham 条件と刺激条件で睡眠ポリグラフ記録(脳波・眼電・筋電・心電・呼吸等の生体信号の取得)を行った。Sham 条件では、刺激条件と同様に電極を置くが通電は行わなかった。検討の結果、睡眠時の微弱電流刺激が、睡眠の導入・促進効果を持ち、客観的・主観的睡眠の質を向上させる可能性が示された。

上記の研究結果を受け、中途覚醒時に適応的に微弱電流刺激を行うことにより、再入眠の促進効果や再入眠後の睡眠の質の改善効果が得られるかを検討した。検討の結果、中途覚醒後の微弱電流刺激の適応的導入が、再入眠の促進効果を持ち、客観的睡眠の質が向上する可能性が示された。

研究テーマ B「非侵襲的脳刺激法を用いた深睡眠促進効果の検証」

非侵襲的脳刺激法を用いた睡眠脳波の適応的な修飾が深睡眠促進効果を有するかを明らかにするために、健常成人を対象とし、終夜睡眠ポリグラフ記録を行った。脳刺激については、SimNIBS を用いた電場モデリングを実施することにより、刺激の電極位置と電流強度の個別最適化を行った。また、適切な刺激法の基盤を成す、睡眠の動的制御機構の背後に存在する複数のサブシステムの構造と個人差についても検討した(Kishi, et al., *Nat Sci Sleep*, 2023)。検討の結果、特定の脳状態において適切な微弱電流刺激を導入することにより、一過的な睡眠深化を誘導できる可能性が示された。

研究テーマ C「ウェアラブルデータとレセプト・健康診断データを用いた精神不調の予測モデルの開発」

精神疾患の予防は社会的にも重要な課題だが、客観的なバイオマーカーの欠如により、効率的な予防介入が困難であるという課題がある。さきがけ研究で開発に取り組んだ脳刺激を用いた睡眠改善手法は、睡眠の乱れや心身の不調の予兆が検知されたタイミングでの使用が適

切であり、より効果が発揮され则认为られる。そこで、ウェアラブルデータとレセプトデータ及び健康診断データが結びついた大規模データベースを活用し、ウェアラブルデバイスで測定された日々の睡眠・運動等のデータとレセプトデータで追跡可能な精神疾患発症状況(精神科受診及び投薬の記録)を結び付け、精神不調に対する早期介入を可能にする機械学習アルゴリズムの構築に取り組んだ(Saito, et al., *Front Digit Health*, 2022)。

4,612名のデータを機械学習(XGBoost法)で解析した。アルゴリズムの入力項目は過去3か月間のウェアラブルデータ及び直近の健康診断データであり、出力項目は将来1か月間の精神疾患の予測発症確率とした。構築したモデルのAUCは0.712であり、精神疾患発症リスクのグルーピングに有用な精度を示した。特徴量重要度の上位項目はいずれもウェアラブルデータに関するものであり、特に疾患発症3ヶ月前の睡眠リズムの乱れが精神不調のリスク因子となっていることが確認された。

以上の結果から、睡眠状態の改善に焦点を当てた早期介入が精神疾患予防に効果的である可能性が示された。脳刺激による睡眠改善手法の適時使用を実現する上で、ウェアラブルデバイスによる睡眠の乱れや心身の不調の自動検知が可能であることが示唆された。

研究テーマD「ヘルスケアIoTシステムを用いた睡眠異常の自動検知に基づく睡眠行動制御」

日常生活下での睡眠異常の自動検知や行動制御による一次予防的アプローチの効果検証は、脳刺激による睡眠改善手法の適時使用を含めた段階的な睡眠改善アプローチを講じる上で重要な視点である。そこで、日常生活下での個人の睡眠状態及び日中の気分・身体症状を自動収集するクラウド型ヘルスケアIoTシステムを構築し、睡眠状態に関する個別フィードバックが個人の睡眠行動や気分・身体症状を改善するかを検討した(Takeuchi, et al., *JMIR mHealth uHealth*, 2022)。

健康な勤労者27名を対象とし、約2~3週間の調査期間中、ウェアラブルデバイスの装着と、スマートフォンアプリを用いた気分・身体症状の生態学的瞬時記録(1日5回)を行った。参加者は、介入群(毎朝アプリ上で睡眠状態に関するメッセージを受け取る群)と統制群(メッセージを受け取らない群)に無作為に振り分けられた。介入群では、ウェアラブルデータから導出された各種睡眠変数に基づき各個人の予測睡眠負債を算出し、パーソナライズされた睡眠フィードバック通知(予測睡眠負債積算量と睡眠行動適正化を促進するメッセージ)を毎朝各個人のアプリに自動送信した。

解析の結果、睡眠位相を表す指標である睡眠中間点(就寝時刻と起床時刻の中間時刻)における個人内分散に有意な群間差が認められ、介入群は統制群と比較として睡眠のタイミングが安定していた。また、身体症状(眠気、疲労感、首・肩凝り)の日内変化(起床時から就床時にかけての増加トレンド)にも有意な群間差が認められ、特に介入群では起床時の身体症状が緩和していたことが確認された。

以上の結果から、個人の睡眠状況に関する情報を毎日フィードバックすることは、人々の実際の睡眠行動に影響を及ぼし、睡眠覚醒リズムの安定化効果に加え自覚症状の改善効果をもたらす可能性が示唆された。脳刺激による睡眠改善手法を適用する前段階で、睡眠行動制御による睡眠改善アプローチが有用であることが示唆された。

3. 今後の展開

研究期間内で、若年健常成人を対象として、非侵襲的脳刺激法を用いて睡眠状態の制御が可能である可能性を提示することができた。今後は、睡眠の質の低下が認められる多様な対象に開発技術を適用することにより、睡眠問題の改善が可能かを検討していく。また、開発技術による睡眠改善がヒトのどのような機能拡張に資するかについての実証研究も展開する。加えて、睡眠状態の制御において、より効果的な脳状態遷移予測マーカーの開発や刺激パラメータの探索を継続する。開発技術の個別最適化、安全性と効果の持続性の担保、また開発技術使用の適時選択支援技術の開発等を継続的に行うことにより、本研究の成果を将来的な社会実装につなげることを目指す。次年度から開始する JST 創発的支援事業による研究支援期間においてこれらを実現したいと考えている。

4. 自己評価

研究目的の達成状況：

「良質な睡眠の獲得に資する新たな技術開発」という当初の研究目的に対して、非侵襲的脳刺激法を用いた睡眠改善効果を実証した。さらに、さきがけ研究期間中に得られた新たな展開として、日常生活下での睡眠異常や精神不調の自動検知システムの構築や、適切なフィードバックによる睡眠改善効果の実証に取り組み、それぞれ効果の実証を達成した。

研究の進め方：

研究期間開始直後に新型コロナウイルス感染症の感染拡大により、睡眠実験の実施が困難な状況に直面した。この間、脳波解析プログラムの準備や遠隔で実施可能な新たな調査等を実施することにより、効率的にさきがけ研究を進めることができた。また、コロナ禍においても、感染拡大に細心の注意を払い、研究室メンバーに限って睡眠実験を遂行するなど、状況に応じて工夫・対応を施しながら研究を進めた。大学院生に RA を委嘱し、適切な研究実施体制と研究費の執行により研究を進めることができた。

研究成果の科学技術及び・社会・経済への波及効果：

本研究で得られた成果は、潜在的に全人類の脳・精神・身体機能の回復・改善・向上を促すこと、睡眠薬に代わる新規な治療法の開発につながり得ること、また社会・経済的インパクトも大きいことから、多様な方面への波及効果が期待される。今後、本さきがけ研究の成果を基盤とした開発技術の社会実装への展開も見込まれ、革新的技術開発のシーズとなるような基礎的研究成果が得られたものと考えている。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 3件

1. Tomoki Saito, Hikaru Suzuki, Akifumi Kishi. Predictive modeling of mental illness onset using wearable devices and medical examination data: machine learning approach. *Frontiers in Digital Health*. 2022, 4, 861808.

<p>ウェアラブルデータとレセプトデータ及び健康診断データが結びついた大規模データベースを活用し、ウェアラブルデバイスで測定された日々の睡眠・運動等のデータとレセプトデータで追跡可能な精神疾患発症状況を結び付け、精神不調に対する早期介入を可能にする機械学習アルゴリズムを構築し、疾患発症 3 ヶ月前の睡眠リズムの乱れが精神不調のリスク因子となっていることを明らかにした。睡眠状態の改善に焦点を当てた早期介入が精神疾患予防に効果的である可能性が示された。</p>
<p>2. Hiroki Takeuchi, Kaori Suwa, Akifumi Kishi, Toru Nakamura, Kazuhiro Yoshiuchi, Yoshiharu Yamamoto. The effects of objective push-type sleep feedback on habitual sleep behavior and momentary symptoms in daily life: mHealth intervention trial using a healthcare Internet of Things system. <i>JMIR mHealth and uHealth</i>. 2022, 10, e39150.</p>
<p>日常生活下での個人の睡眠状態及び日中の気分・身体症状をウェアラブルデバイスやスマホアプリ等を用いて自動収集するクラウド型 IoT システムを構築し、これを用いて個人の睡眠状況に関する情報を毎日フィードバックすることにより、人々の実際の睡眠行動が変容し、睡眠覚醒リズムの安定化効果に加え自覚症状の改善効果が得られることを明らかにした。</p>
<p>3. Akifumi Kishi, Hans P.A. Van Dongen. Phenotypic interindividual differences in the dynamic structure of sleep in healthy young adults. <i>Nature and Science of Sleep</i>, 2023, in press.</p>
<p>睡眠の動的構造(睡眠段階遷移や睡眠の超日リズム)には安定かつ頑健な個人差が存在し、睡眠ダイナミクスは表現型的であることを明らかにするとともに、一般的に約 90 分とされる睡眠周期長は、ノンレム睡眠内での遷移構造のバランスに影響されることを明らかにした。睡眠の動的制御機構の背後に存在する複数のサブシステムに着目し、脳状態遷移の制御を行う妥当性が示された。</p>

(2) 特許出願

研究期間全出願件数: 0 件 (特許公開前のものも含む)
ただし、特許出願を検討中のものがある。

(3) その他の成果 (主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. **岸 哲史**. ヒト睡眠ダイナミクスの機序解明と操作への展望. 第 29 回身体運動科学公開シンポジウム「身体運動のニューロサイエンス」, オンライン開催 (2021 年 9 月). (招待講演)
2. **岸 哲史**. ヒト睡眠ダイナミクスの解析・評価・制御. 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 2022・オーガナイズドセッション「睡眠データ解析の最前線」, 東京 (2022 年 8 月). (招待講演)
3. **Kishi, A.** Towards understanding and controlling human sleep dynamics. *4th International 33rd National Biophysics Congress*. Adiyaman University, Adiyaman, Turkey (2022 年 9 月). (招待講演)
4. **岸 哲史**. ヒトの睡眠・覚醒に関する最新の研究成果とその活用について. 健康・未病産業展 2022 (Well-being JAPAN), 東京 (2022 年 11 月). (招待講演)

5. **Kishi, A.**, F. Togo, Y. Yamamoto. The effects of slow-oscillatory galvanic vestibular stimulation on sleep physiology in healthy humans. *The SLEEP 2022 36th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC*. Charlotte, NC, USA (2022年6月). (主要な学会発表)