

未来社会創造事業 探索加速型
「世界一の安全・安心社会の実現」領域
終了報告書(探索研究期間)

令和3年度
研究開発終了報告書

令和元年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：柳沢 正史／Masashi Yanagisawa, M.D., Ph.D.]

[筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構 機構長・教授／Director of International
Institute for Integrative Sleep Medicine (IIS), University of Tsukuba]

[研究開発課題名：睡眠脳波を指標とする睡眠と運動の自己管理による健康寿命延伸／Extension of healthy life expectancy by the self-management of sleep and exercise using EEG as a marker of sound sleep]

実施期間： 令和元年11月1日～令和4年3月31日

§ 1. 研究実施体制

- (1)「マウスの運動介入による睡眠改善の作用機序の解明」グループ(国立大学法人筑波大学)
 - ① 研究開発代表者:柳沢正史 (筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構、教授)
 - ② 研究項目
 - ・ 報酬系の役割の解析
 - ・ オレキシン神経系の役割の解析

- (2)「運動介入法の検討」グループ(国立大学法人筑波大学)
 - ① 主たる共同研究者:大藏倫博 (筑波大学体育系、教授)
 - ② 研究項目
 - ・ 運動の強度(低強度 vs. 高強度)と種類(単調な運動 vs. 楽しいマルチタスク運動)が睡眠に与える影響の検証
 - ・ 就寝前のマルチタスク運動による前頭前野の脳血流活性化度と睡眠の質との関連性の検討

- (3)「脳波測定デバイスの開発」グループ(国立大学法人筑波大学、株式会社 S' UIMIN)
 - ① 主たる共同研究者:小久保利雄 (筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構、ハイクラス・リサーチアドミニストレータ)
 - ② 研究項目
 - ・ 脳波測定デバイスの実証機を用いた PSG との同等性確認試験およびパイロット試験の実施

- (4)「睡眠ステージング AI プログラムの開発」グループ(国立大学法人筑波大学)
 - ① 主たる共同研究者:北川博之 (筑波大学計算科学研究センター、教授)
 - ② 研究項目
 - ・ 深層学習手法を用いた睡眠ステージ判定モデルの開発

- (5)「睡眠計測システムの開発」グループ(株式会社 S' UIMIN)
 - ① 主たる共同研究者:藤原正明 (株式会社 S' UIMIN、代表取締役社長)
 - ② 研究項目
 - ・ 入力インタフェースや出力インタフェース等を統合する睡眠計測システムの構築

§ 2. 研究実施の概要

(1)「マウスの運動介入による睡眠改善の作用機序の解明」

運動・報酬後のマウスの NREM 睡眠中のデルタ (δ) 帯域脳波 (0.5-4Hz) の強度について検討を行い、運動強度依存的な δ 波の増大を見出した。この増大は運動後数時間にわたって観察された。また、 δ 波増大には報酬系の構成要素であるドーパミン D₂ 受容体が必須であることを明らかにした。さらに、オレキシン受容体が発現するいくつかの脳領域において、 δ 波の増大に応じた神経活性化を見出した。

(2)「運動介入法の検討」

単調な運動とマルチタスク運動が睡眠に及ぼす効果を調べるための本実験を行った。計 24 名を募集し、ドロップアウトした者 (8 名) や受入基準に満たしていない者 (1 名) を除外し、目標サンプルサイズであった計 15 名の本実験を完了した。その結果、低強度のマルチタスク運動実践が前頭前野を顕著に活性化させ、最も多くの睡眠中の δ 波の出現をもたらした。

(3)「脳波測定デバイスの開発」

脳波測定デバイスのプロトタイプの種類問題点を改善することによって実証機を開発した。これを用いて睡眠ポリグラフ検査との同時計測を行ったところ、90%を超えるステージ判定一致率を得た。さらに、この実証機を用いて約 100 名の被験者の連続 7 晩の睡眠計測データを 90%以上の取得率で得ることができ、脳波測定デバイスの実用性を確かめることができた。さらに、実証機の操作性や装着性を改善してサービス検証機を開発した。(株)S'UIMIN は 2020 年 9 月から睡眠計測サービスの closed β test を開始して睡眠計測サービスの検証を行った。高齢者約 100 名を対象として、起床から就寝までの活動量と就寝から起床までの睡眠を一週間計測する試験を、サービス検証機の検証試験を兼ねて、2021 年 3 月から開始し 5 月に完了した。2021 年度も引き続き脳波測定デバイスの改良を進め、2021 年 5 月に認証機の開発を完了した、医療機器認証の申請を準備している。

(4)「睡眠ステージング AI プログラムの開発」

深層学習手法を用いた脳波測定デバイス向け睡眠ステージ自動判定モデルの開発を行った。脳波測定デバイスは、PSG と比較すると、得られる情報量 (計測チャンネル、信号種類) が少なく、睡眠ステージ判定がより困難になる。また、計測環境の違い等に由来する信号の違いに対応する必要がある。これらの点に留意しつつ深層学習を用いたアプローチにより睡眠ステージング AI プログラムの開発を行った。脳波測定デバイスによる 1,000 夜以上の睡眠記録の中から学習データを選定し、脳波解析に習熟した臨床検査技師によるステージングの結果と組み合わせた学習・評価に基づき、基本モデルを開発した。PSG を用いた手動判定と、脳波測定デバイスと本睡眠ステージング AI プログラムの判定精度を比較する実験を行った。その結果、脳波測定デバイスと本睡眠ステージング AI プログラムによる方法は、PSG による技師判定との一致率 83.2%、 κ 係数 0.77 を達成し、臨床検査技師によるステージ判定とほぼ同等の判定を実行できていることを確認した。

(5)「睡眠計測システムの開発」

上記の睡眠ステージング AI プログラムを解析エンジンとし、脳波データおよび被験者データの入力インタフェースや解析結果 (ヒプノグラム) およびレポートの出力インタフェース等を統合する睡眠計測システムを、クラウドサーバー上で稼働するシステムとして構築し、InSomnograf と名付け (株)S'UIMIN の睡眠計測サ

ービスとして実用化した。現在、インタフェースやレポート書式等を改善している。

論文等の主要な成果

1. Seol J, Fujii Y, Inoue T, Kitano N, Tsunoda K, Okura T. Effects of Morning Versus Evening Home-Based Exercise on Subjective and Objective Sleep Parameters in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2021 May;34(3):232-242. DOI: 10.1177/0891988720924709.
2. Seol J, Park I, Kokudo C, Zhang S, Suzuki C, Yajima K, Satoh M, Tokuyama K, Okura T. Distinct effects of low-intensity physical activity in the evening on sleep quality in older women: A comparison of exercise and housework. *Experimental Gerontology*. 2021 Jan;143:111165. DOI: 10.1016/j.exger.2020.111165.
3. Zhang S, Tanaka Y, Ishihara A, Uchizawa A, Park I, Iwayama K, Ogata H, Yajima K, Omi N, Satoh M, Yanagisawa M, Sagayama H, Tokuyama K. Metabolic flexibility during sleep. *Scientific Reports*. 2021 Sep;11: 17849. 10.1038/s41598-021-97301-8.