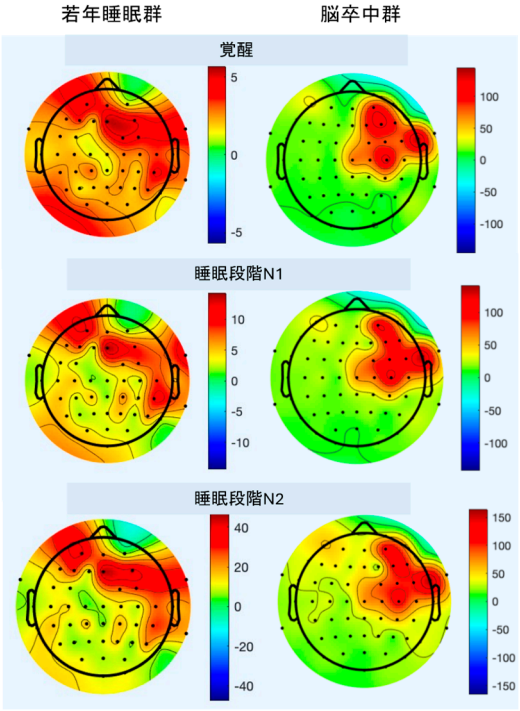
12　脳卒中後の技能回復における睡眠中の脳の可塑性の役割	玉置　應子

【目的】脳卒中は運動障害の要因となる主要な疾患の一つであり、脳卒中の発症後における身体機能の回復と日常生活への再適応が重要な課題となっている。近年、健常者の技能学習において睡眠が重要な役割を果たすことが示されている。研究代表者は、技能の飛躍的な向上には、訓練中に生じる脳の可塑性だけでなく、訓練後の睡眠中に生じる脳の可塑性が不可欠であることを、視覚学習において報告した。本研究では、脳卒中患者の技能学習における睡眠の役割を解明することを目的とした。

【方法】実験参加者は、若年睡眠群 6 名、若年覚醒群 5 名、中年睡眠群 5 名、脳卒中群 2 名の合計 18 名であった。運動技能の学習課題には Hand tapping task を用いた。本実験セッションでは、90 分間の仮眠セッションの前後で Hand tapping task を実施した。仮眠セッションは午後の早い時間に開始した。仮眠セッションでは睡眠ポリグラフを計測した。若年覚醒群では 90 分間の休憩をはさんで Hand tapping task を実施した。

【結果】Hand tapping task における訓練後および睡眠後のパフォーマンスの変化を群間で比較した結果、いずれの群も訓練後には反応時間、正当反応数ともに大幅な向上がみられた。仮眠後には、若年睡眠群、脳卒中群ともに反応時間と正当反応数に向上がみられたが、若年覚醒群および中年睡眠群では睡眠後に反応時間いずれにもほとんど変化はみられなかった。年齢や症状に限らず訓練効果は生じるが、睡眠の効果には年齢の影響があり、中年期では睡眠依存性の運動技能学習は向上しにくくなることが示唆される。脳卒中患者では、睡眠後のパフォーマンス向上がみられることから、むしろ睡眠のプロセスにより行動的に変化しやすい特性であることも示唆された。睡眠変数を検討した結果、脳卒中群では他の 2 群と比較して著しく睡眠の質が低いことが分かった。デルタパワーの頭皮上分布を調べた結果、脳卒中群に関しては覚醒中からすでに Affected area を中心として強いデルタパワーの左右差が生じていた。これは病理的デルタ波を反映していると考えられる。徐波および睡眠紡錘波の密度にも脳卒中患者では強いアシメトリーが確認された。脳卒中患者の技能獲得における睡眠の役割を明らかにする上では、病理的デルタ波、徐波、そして睡眠紡錘波を複合的に調べる必要がある。

健常者・脳卒中患者における覚醒・睡眠中のデルタパワーの頭皮上分布



12. 脳卒中後の技能回復における睡眠中の脳の可塑性の役割

玉置　應子

理化学研究所・脳神経科学研究センター

Key words：脳卒中，技能学習，睡眠，病理的デルタ波

緒　言

脳卒中は運動障害の要因となる主要な疾患の一つであり、脳卒中の発症後における身体機能の回復と日常生活への再適応が重要な課題となっている。一般的に、脳卒中の発症 6 ヶ月以降の慢性期に入ると、リハビリテーションによる技能訓練の介入なしに運動技能は自然に回復することはなく、このため、いかに効果的にリハビリテーションにより技能学習を促すかが鍵であると考えられている［1］。しかし、必ずしもリハビリテーションによる訓練の効果が持続するわけではなく、どのようなプロセスが訓練による効果を促し、技能を定着するのか明らかではない。このため、脳卒中患者における技能学習は、長年にわたり医療における大きな課題となっている［2］。

近年、異なる一連の研究から、健常者の技能学習において睡眠が重要な役割を果たすことが示されている。研究代表者は、技能の飛躍的な向上には、訓練中に生じる脳の可塑性（刺激や環境に応じて脳神経系が変化するプロセス）だけでなく、訓練後の睡眠中に生じる脳の可塑性が不可欠であることを、視覚学習において、世界で初めて報告した［3］。ノンレム睡眠は脳の可塑性をあげることで飛躍的に技能を促進し（技能促進）、レム睡眠は脳の可塑性を下げることで技能を壊れにくくし定着させる（技能定着）という 2 プロセス仮説を提案した［4］。運動技能の学習と視覚学習のメカニズムには共通点も多いことから、運動技能学習においても類似のメカニズムが働く可能性がある。脳卒中患者については、睡眠障害を発症した患者では技能の回復が低いという報告から［5］、睡眠が重要な役割を果たすことが示唆されるが、技能学習における睡眠の役割は全く分かっていない。

運動技能学習と睡眠に関する先行研究から、睡眠中に生じる技能学習に関わるメカニズムとして、①脳ネットワークの再構築と、②徐波、睡眠紡錘波などの微細構造の変化が提案されている。第一に、運動技能の学習には、ノンレム睡眠中に生じる脳のセグレゲーション（分断）が提案されている［6］。特に補足運動野（supplementary motor area：SMA）における睡眠紡錘波の活動を通した運動情報の再活性が鍵となるが、その際には、前頭前野や頭頂領域との間のネットワークがデルタ帯域において分断される現象がみられる。これは、SMA における学習処理を効率化するために、不要な脳領域との相互作用を一時的に減弱するプロセスに関連すると提案されている。第二に、徐波や睡眠紡錘波が、技能学習に限らず広く学習・記憶の基盤として提案されている［7］。動物モデルによる研究では、脳卒中モデルマウスでは、睡眠紡錘波とともに生じる徐波の数が減弱し、単独で出現する徐波の数が増大することが報告されているが、ヒトにおいては検討されていない。

本研究では、脳卒中患者の技能学習における睡眠の役割を解明することを目的とした。もし、ノンレム睡眠とレム睡眠中の脳の可塑性のダイナミックな変動が、健常者のみならず、脳卒中患者における技能学習においても寄与するのであれば、技能学習の効果は、睡眠後に現れ、かつそれは、睡眠中の脳ネットワークの再構築とともに、徐波、睡眠紡錘波などの微細構造に依存すると考えられる。これらを検討する際に、加齢の効果も検討する必要がある。このため、脳卒中群、中年睡眠群の他にも、若年睡眠群を設けた。また、睡眠に特異的なパフォーマンス変化を検討するために、若年覚醒群も設け、これらのグループ間でパフォーマンスの違いを検討した。

方　法

1. 実験参加者

実験参加者は、若年睡眠群 6 名（20.6±0.68）、若年覚醒群 5 名（22.8±1.56 歳）、中年睡眠群 5 名（42.4±2.58 歳）、脳卒中群 2 名（48.0±0.00 歳）の合計 18 名であった（女性 8 名、男性 10 名）。実験参加に先立ち、質問紙により心身の健康や睡眠の質、覚醒―睡眠習慣等を詳細に調べた。全ての被験者には現在、治療中の急性の疾患はなく、睡眠障害もなかった。脳卒中群の 2 名に関しては、共同研究先（慶應義塾大学病院）にて実験説明、選定基準の確認ののち、同意を取得した。その他の群の被験者に関しては、理化学研究所にて実験説明、選定基準の確認、同意取得を行った。本課題は、慶應義塾大学医学部倫理委員会および理化学研究所倫理審査委員会の許可を得て実施した。

2. 課題

運動技能の学習課題には、先行研究で用いられた Adaptation task［8］を改変した Hand tapping task を用いた。この課題では、あらかじめ決められた数値の系列に従ってできるだけ速く正確にボタンを押す課題である。数値の系列は、1〜6 の数値の組み合わせから構成された 12 個の数値により構成されていた。6 つのボタンから構成され、各ボタンには 1〜6 番の数値が割り当てられていた。数値の系列は常に画面に表示され、押すべき数値の上には白い丸が表示された。正誤に関するフィードバックは行われなかった。1 ブロックは 30 秒間であり、ブロック間で 30 秒間の休憩があった。トレーニングセッションは 12 ブロック、テストセッションは 3 ブロックで構成された。

3. 実験手続き

実験は合計 1〜2 セッションから構成された。全ての群において、セッションの約 1 週間前から活動量計および睡眠ログを用いて睡眠-覚醒習慣の規則性を確認した。睡眠群（若年睡眠群、中年睡眠群、脳卒中群）では、本実験セッションに先立ち、順応セッションを実施した。新しい環境で眠る際には、一過性に睡眠の質が低下する現象である第一夜効果（first-night effect）が生じることが知られている［9］。この第一夜効果を統制するために第 1 セッションでは、第 2 セッションと全く同じ条件で 90 分の仮眠セッションを実施した。第 1 セッションの約 1 週間後に第 2 セッションを実施した。第 2 セッションでは、90 分間の仮眠セッションの前後で Hand tapping task を実施した。仮眠セッションは post-lunch dip といわれるサーカセミディアンリズムによる眠気を利用するため午後の早い時間に開始した。仮眠セッションでは睡眠ポリグラフを計測した。睡眠ポリグラフは、標準的な機器（BrainAmp Standard, Brain Products）とソフトウェア（Brain Vision Recorder, Brain Products）を使用し、脳波（64 チャネル）、眼電図（4 チャネル）、筋電図（2 チャネル）を計測した。サンプリング周波数は 500 Hz とした。仮眠後約 30 分間は、睡眠慣性（Lubin et al., 1976）を取り除くための休憩期間とし、起床 30 分以上経過してから、課題セッションを実施した。若年覚醒群は 90 分間の間に雑誌を読むなどの休憩をとった。

4. 解析

Hand Tapping Task に関しては、トレーニングセッション前後のテストセッションにおけるパフォーマンスの変化から、訓練効果を検討し、睡眠前後のテストセッションにおけるパフォーマンスの変化から、睡眠の効果を検討した。パフォーマンスの指標には反応時間と正当反応数を求めた。脳波記録は 250 Hz にダウンサンプリングし、バンドパスフィルタ（0.3〜40 Hz）の後、TP9 および TP10 により再基準化した。睡眠段階は、American Academy of Sleep Medicine（AASM）Scoring Manual（2018）に基づき、30 秒ごとに判定した。睡眠段階は、覚醒、睡眠段階 N1、N2、N3、レム睡眠に分類した。標準的な睡眠変数として、各睡眠段階の出現率（%）、入眠潜時（睡眠段階 N2 の潜時）、睡眠効率（Sleep efficiency index、%）を求めた。EEG データは、multitaper spectrogram を適用しデルタ帯域（1〜4 Hz）のパワーを求めた。前頭前部と SMA 間のデルタパワーの相関係数

を求め、これらの領域間のセグレゲーションの程度を調べた。徐波は AASM の基準に基づき覚醒および睡眠段階 N2 より検出した。睡眠紡錘波は睡眠段階 N2 より検出した［10］。各群のサンプル数が少ないため、統計解析は実施しなかった。

結果および考察

1. パフォーマンスの変化

Hand tapping task における訓練後および睡眠後のパフォーマンスの変化を群間で比較した結果、いずれの群も訓練後には反応時間、正当反応数ともに大幅な向上がみられた。仮眠後には、若年睡眠群、脳卒中群ともに反応時間と正当反応数に向上がみられたが、若年覚醒群および中年睡眠群では睡眠後に反応時間いずれにもほとんど変化はみられなかった。このことから、年齢や症状に限らず訓練効果は生じるが、睡眠の効果には年齢の影響があり、中年期では睡眠依存性の運動技能学習は向上しにくくなることが示唆される。一方で、脳卒中患者では、睡眠後のパフォーマンス向上がみられることから、むしろ睡眠のプロセスにより行動的に変化しやすい特性であることも示唆された。

2. 睡眠変数

表 1 に各睡眠群における第 2 セッションでの睡眠変数を示す。睡眠変数には、若年睡眠群と中年睡眠群とではほとんど違いはみられなかったが、脳卒中群では他の 2 群と比較して著しく睡眠の質が低いことが分かった。とりわけ深い睡眠（睡眠段階 N3 およびレム睡眠）の減少と覚醒の増加がみられた。

表 1. 睡眠変数

	W(%)	N1(%)	N2(%)	N3(%)	R(%)	SEI(%)	SOL (min)
若年睡眠群	9.5±1.63	16.4±3.24	39.1±7.94	19.4±9.65	11.1±5.80	86.0±3.49	5.7±0.68
中年睡眠群	11.0±3.64	21.7±4.47	38.1±5.94	16.6±6.53	12.6±5.15	89.0±3.64	4.5±1.46
脳卒中群	29.6±16.82	20.8±10.31	41.8±1.27	0.0±0.00	7.8±7.78	70.4±16.82	11.8±6.75

各睡眠段階の出現率（%）、睡眠効率（Sleep efficiency index：SEI）、入眠潜時（sleep-onset latency：SOL）を示す（平均±標準誤差）。W、N1、N2、N3、Rはそれぞれ、覚醒、睡眠段階N1～N3、レム睡眠を示す。入眠潜時は睡眠段階N2が初めて出現するまでの時間を示す。若年睡眠群と中年睡眠群とではほとんど違いはみられなかったが、脳卒中群では他の2群と比較して著しく睡眠の質が低いことが分かった。若年睡眠群（N＝5）、中年睡眠群（N＝5）、脳卒中群（N＝2）。

3. 脳ネットワーク変化・微細構造の変化

デルタパワーの頭皮上分布を調べた結果、若年睡眠群、中年睡眠群ともに、先行研究と同様に覚醒から睡眠が深化するに従い、徐々に前頭―中心部を遊星部位とするデルタパワーの増大がみられた（図 1 左列）。脳卒中群に関しては覚醒中からすでに Affected area を中心として強い左右差が生じており、睡眠の深化によってもこの頭皮上分布に大幅な変化はみられなかった（図 1 右列）。覚醒時からみられる、強い左右差をもつ波は、病理的デルタ波［5］を反映していると考えられる。さらに、睡眠段階 N2 における前頭前野と SMA のデルタパワーの相関係数は、中年睡眠群および脳卒中群では、若年睡眠群と比較して高い傾向にあり、加齢によりセグレゲーションが生じにくいことも示唆された。睡眠段階 N2 の徐波の密度には、脳卒中患者のみに強い左右差が生じており、これは病理的デルタが睡眠に侵入しているものと推測される。一方で、睡眠紡錘波の密度は、脳卒中患者では Unaffected area において増強し、徐波・デルタパワーとは反対側に傾くアシメトリーが出現していた。脳卒中患者の技能獲得における睡眠の役割を明らかにする上では、病理的デルタ波、徐波、そして睡眠紡錘波を複合的に調べる必要がある。

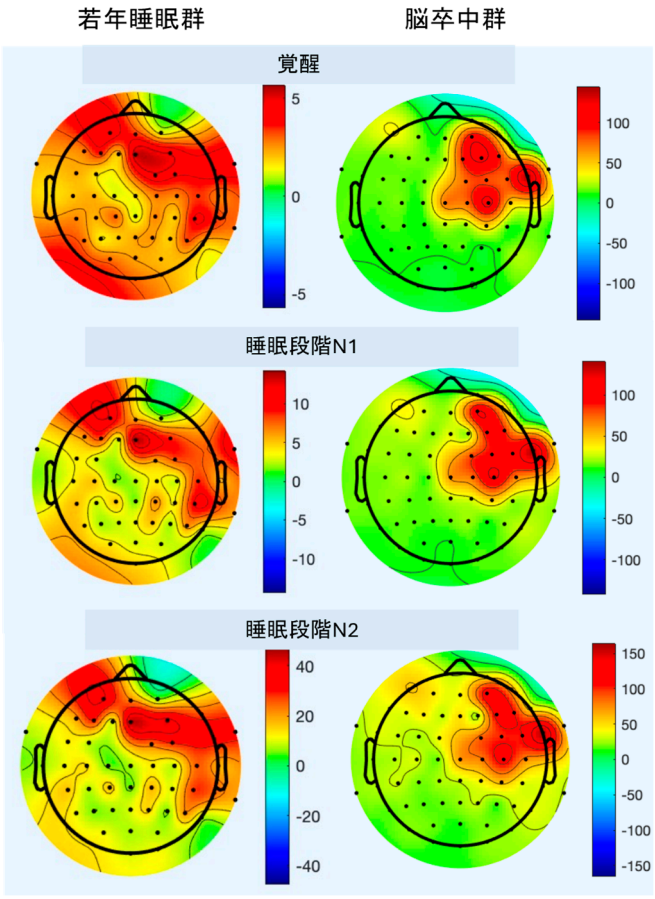


図 1. 健常者・脳卒中患者における覚醒・睡眠中のデルタパワーの頭皮上分布
若年睡眠群（左列）および脳卒中群（右列）のデルタパワーの頭皮上分布の典型例を示す（各々の群から N＝1）。脳卒中群では覚醒～睡眠を通して右前頭部優勢に出現する病理的デルタの活動がみられる。

結果および考察

本研究の共同研究者は、慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室の川上途行である。

文　献

1） Duss SB, Seiler A, Schmidt MH, Pace M, Adamantidis A, Müri RM, et al. The role of sleep in recovery following ischemic stroke: A review of human and animal data. Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms. 2017 Jan;2:94–105. PMID: 31236498 DOI: 10.1016/j.nbscr.2016.11.003

2） Gregor S, Saumur TM, Crosby LD, Powers J, Patterson KK. Study paradigms and principles investigated in motor learning research after stroke: a scoping review. Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation. 2021 Jun;3(2):100111. PMID: 34179749 DOI: 0.1016/j.arrct.2021.100111

3） Tamaki M, Berard AV, Barnes-Diana T, Siegel J, Watanabe T, Sasaki Y. Reward does not facilitate visual perceptual learning until sleep occurs. Proc Natl Acad Sci USA. 2020 Jan 14;117(2):959–68. PMID: 31892542 DOI: 10.1073/pnas.1913079117

4) Tamaki M, Wang Z, Barnes-Diana T, Guo D, Berard AV, Walsh E, et al. Complementary contributions of non-REM and REM sleep to visual learning. Nat Neurosci. 2020 Sep;23(9):1150–6. PMID: 32690968 DOI: 10.1038/s41593-020-0666-y

5) Poryazova R, Huber R, Khatami R, Werth E, Brugger P, Barath K, et al. Topographic sleep EEG changes in the acute and chronic stage of hemispheric stroke. Journal of Sleep Research. 2015;24(1):54–65. PMID: 25159577 DOI: 10.1111/jsr.12208

6) Tamaki M, Huang TR, Yotsumoto Y, Hamalainen M, Lin FH, Nanez JE, et al. Enhanced spontaneous oscillations in the supplementary motor area are associated with sleep-dependent offline learning of finger-tapping motor-sequence task. Journal of Neuroscience. 2013 Aug 21;33(34):13894–902. PMID: 23966709 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1198-13.2013

7) Born J, Wilhelm I. System consolidation of memory during sleep. Psychological Research. 2012 Mar;76(2):192–203. PMID: 21541757 DOI: 10.1007/s00426-011-0335-6

8) Gudberg C, Johansen-Berg H. Sleep and motor learning: implications for physical rehabilitation after stroke. Front Neurol. 2015 Nov 24;6. PMID: 26635718 DOI: 10.3389/fneur.2015.00241

9) 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. 2016 May;26(9):1190–4. PMID: 27112296 DOI: 10.1016/j.cub.2016.02.063

10) Ray LB, Sockeel S, Soon M, Bore A, Myhr A, Stojanoski B, et al. Expert and crowd-sourced validation of an individualized sleep spindle detection method employing complex demodulation and individualized normalization. Front Hum Neurosci. 2015;9:507. PMID: 26441604 DOI: 10.3389/fnhum.2015.00507