



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ウェアラブル機器を用いた概日リズムと睡眠覚醒リズムの評価・調整法の確立とその臨床応用〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	久保田, 直子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(教育学)
Dissertation Number	甲第16309号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95274
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KUBOTA_Naoko_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（教育学）

氏名：久保田 直子

学位論文題名

ウェアラブル機器を用いた概日リズムと睡眠覚醒リズムの評価・調整法の確立とその臨床応用

ヒトの行動（睡眠覚醒）や生理機能（体温、血圧、ホルモン分泌など）を長期にわたり観察すると約 24 時間周期の概日リズムが観察される。概日リズムは、脳内の生物時計によって発振される内因性リズムである。生物時計の役割は、外界の昼夜変化を予測し、昼行性動物であるヒトが昼間に活動し、夜間に睡眠をとるのに最適な体内環境（内的同調）を維持する点にある。内的同調の維持は、正常な生命活動の基盤を形成し、心身の健康を支える上で重要である。

ヒトの生物時計の特徴は、時間隔離実験室のような恒常環境下において深部体温リズムと睡眠覚醒リズムが異なるリズム周期を示す内的脱同調現象がみられることである。内的脱同調現象の存在は、ヒトの生物時計が深部体温リズムやメラトニンリズムを制御する振動体と睡眠覚醒リズムを制御する振動体から構成されていることを強く示唆している。2 つの振動体は光刺激と社会的因子（運動、食事、生活リズムなど）に対して異なる反応性を示すことが明らかにされている。そして、2 つの振動体間の内的同調状態を維持することは、心身の健康を保ち、様々な疾病を予防するうえで重要である。ヒトの生物時計を構成する 2 つの振動体間の内的同調状態を評価するには、各振動体の制御下にある概日リズム（深部体温リズム）と睡眠覚醒リズムを同時に測定し、両者の位相関係を解析することが必要である。また、深部体温リズムの位相は、概日リズムの調節を行う際に用いられる高照度光の照射時刻の決定に必須となる。深部体温を長期にわたって正確に測定する方法は、肛門に直腸温プローブを挿入する方法が採用されている。しかし、日常生活下での直腸温プローブの使用は、対象者の行動が制限される他、プローブ挿入に伴う心理的負担が生じる場合があり、使用条件が限定されることが課題であった。特に、全介助を要する臥床生活者のリズム評価は容易でなく、在宅における臥床生活者の概日リズムの有無、2 つの振動体間の内的同調状態の実態は明らかにされていなかった。

最近では、貼り付け型のウェアラブル体温計が開発されているが、ウェアラブル体温計から推定した概日リズム位相の精度が、直腸温プローブと同等かどうかは未検証であり、比較研究が求められていた。また、概日リズムを調整するための高照度光療法に用いられてきた据え置き型の光照射装置は、行動の制約があり、不便さを伴っていた。近年、LED を搭載した眼鏡型光照射装置が開発されているが、光の入射角度の違いが生物時計に及ぼす影響については未解明の部分が多く、研究の余地が残されていた。

本研究は、ウェアラブル機器を用いた概日リズムおよび睡眠覚醒リズムの評価・調整法を確立し、その調整法の検討を通じて、臨床応用の可能性を探ることを目的とした。本研究の目的を達成するため、以下の 3 つの研究を実施した。

第 1 の研究では、貼り付け型のウェアラブル体温計が、直腸温プローブと同等の精度で

概日リズム位相を推定することが可能かを検証した。本研究では、健康な成人男女 16 名を対象に、貼り付け型体温計と直腸温プローブを併用して、日常生活下で深部体温の測定を行った。深部体温リズム位相 (CBT_{trough}) を求めるため、幾何学的方法である中点 2 点法を用いた。その結果、合計 60 点の CBT_{trough} が得られた。2 つの測定方法の一致性を評価するために、Bland-Altman 分析、級内相関係数 (ICC) および一致相関係数 (CCC) を用いて統計学的に検証した。貼り付け型体温計と直腸温プローブは高い一致性 ($ICC=0.96$, $CCC=0.96$) を示し、約 1 時間以内の誤差で CBT_{trough} を推定できることが明らかとなった。これにより、貼り付け型体温計は簡易で実用的な概日リズム評価手段となり得ることが示された。また、本手法は患者や小児を対象とした臨床応用にも広がる可能性が示唆された。

第 2 の研究では、第 1 の研究において確立した概日リズム位相の評価法を応用し、3 名の在宅意識障害者について、概日リズムの有無、睡眠覚醒リズムとの内的同調状態、自律神経活動の日内変動、および同調因子の影響を評価するためケーススタディを実施した。測定項目は、深部体温、活動量、脳波、自律神経活動、環境照度、対象者の日常的な活動状況、介護者の睡眠覚醒リズムとした。測定期間は 2 週間以上を目標とし、実際の測定は 15~19 日間であった。脳波と自律神経活動の測定は、3 日間とした。結果は、対象者ごとに概日リズムと睡眠覚醒リズムのパターンには個人差がみられた。深部体温リズムが 24 時間周期を維持しているものの、睡眠覚醒リズムが 48 時間以上の周期を示すケースが確認された。また、深部体温リズムの振幅が低く、睡眠開始時の体温低下が不十分なケースや、深部体温リズムが 6~12 時間周期のウルトラディアンリズムを示し、睡眠覚醒リズムが明確でないケースも見られた。さらに、重度の中枢神経障害を伴う場合、概日リズムが消失していることも明らかとなった。これらの知見から概日リズムと睡眠覚醒リズムの内的同調を維持するためには、適切なタイミングでの同調因子の提供に加え、自律神経活動の日内変動を促進するための生活環境や生活支援の重要性が示唆された。また、在宅意識障害者に対してウェアラブル体温計を用いた長期間の測定が可能であり、概日リズム位相の評価法として、臨床現場においても有用である可能性が示された。

第 3 の研究では、ウェアラブル型光照射装置を用い、光の入射角度のちがいが夜間のメラトニン分泌抑制率および瞳孔縮瞳率に与える影響を検討した。健康な成人 29 名を対象に、異なる入射角度 (28° および 55°) で光を照射し、照射後の唾液メラトニン濃度および瞳孔径を測定した。メラトニン分泌抑制実験では、低照度環境と比較し、 28° の入射角度で光を照射した場合に、有意なメラトニン抑制効果が認められた。一方、 55° の入射角度では、メラトニン抑制効果が認められなかった。また、瞳孔径測定実験では、 28° の入射角度での光照射時に瞳孔径が有意に縮小し、瞳孔縮瞳率も高かったことから、メラノプシン含有網膜神経節細胞 (ipRGCs) がより強く活性化する可能性が示唆された。これらの結果から、光の入射角度が生物時計の調節において、重要な要因であることが示された。この研究成果をもとに設計された新しいウェアラブル型光照射装置は、新規性があるものとして特許出願を行い、特許取得に至っている (特許第 7198460 号)。

本研究は、ウェアラブル機器を用いた概日リズムおよび睡眠覚醒リズムの評価と調整に関する新たな方法を提案し、従来の研究では明らかにされていなかった知見を示した点に新規性がある。特に、これまで生物時計の内的同調状態が不明であった在宅意識障害者を対象者に、ウェアラブル体温計を用いて概日リズムの実態を明らかにした点は、今後の臨床応用の可能性を検討する際の実験的証拠を提供することができた。今後は、本研究をさらに発展させ、概日リズム関連疾患や睡眠障害の予防・治療への貢献、対象者の QOL 向上や医療・介護現場での応用へとつなげていくことを目標に研究を進めていきたい。