

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 医療機器開発推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Medical Devices

研究開発課題名 : (日本語) 睡眠脳波を用いたうつ病の客観的評価方法の実用化に関する研究  
(英語) Practical use of sleep EEG for objective assessment and diagnosis of major depression-Multicenter exploratory prospective study-

研究開発担当者 (日本語) 医学部医学科・教授・山田 尚登  
所属 役職 氏名 : (英語) School of Medicine, Professor, Naoto Yamada

実施期間 : 平成28年11月 4日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 患者登録・診断・治療経過における脳波計測  
開発課題名 : (英語) Patient enrollment, diagnosis, and performing electroencephalography

研究開発分担者 (日本語) 医学部医学科・准教授・栗山 健一  
所属 役職 氏名 : (英語) School of Medicine, Associate Professor, Kenichi Kuriyama

分担研究 (日本語) 患者登録・診断・治療経過における脳波計測  
開発課題名 : (英語) Patient enrollment, diagnosis, and performing electroencephalography

研究開発分担者 (日本語) 医学部医学科・特任教授・角谷 寛  
所属 役職 氏名 : (英語) School of Medicine, Specially-Appointed Professor, Hiroshi Kadotani

分担研究 (日本語) 臨床試験マネジメント、治験プロトコル策定、薬事対応  
開発課題名 : (英語) Study Management, Protocol drafting, adviser for regulatory approval

研究開発分担者 (日本語) 臨床研究開発センター・教授・久津見 弘  
所属 役職 氏名 : (英語) Center for Clinical Research and Advanced Medicine Establishment, Professor, Hiromu Kutsumi

分担研究 (日本語) 臨床試験マネージメント、治験プロトコル策定、薬事対応  
開発課題名: (英語) Study Management, Protocol drafting, adviser for regulatory approval  
研究開発分担者 (日本語) 臨床研究開発センター・企画統括室長・川島 弓枝  
所属 役職 氏名: (英語) Center for Clinical Research and Advanced Medicine Establishment, Assistant Professor, Yumie Kawashima

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

滋賀医科大学の山田尚登教授のもと、抑うつ評価指標と睡眠脳波との関連を検討し、診断補助情報としての睡眠脳波の有用性を検討することを目的とした「睡眠脳波を用いたうつ病の客観的評価法の実用化に関する研究既存データを用いたシステム評価研究～SEEDs Study 1～」に関して、2016年12月に研究計画書を滋賀医科大学倫理委員会へ申請、2017年1月に承認を得た。本研究では「うつ病患者の診断-治療経過に伴う客観的不眠実態調査(睡眠脳波による解析)」(滋賀医大倫理委員会承認 24-87)、および、「活動量計と睡眠ポリグラフィーMSLTとの比較検討」(滋賀医大倫理委員会承認 25-135)の2つの既存の研究データおよび通常診療のカルテ情報に含まれるPHQ-9得点データと、健常者・睡眠障害者の抑うつ症状と小型脳波計を用い測定された睡眠脳波データから計算された13種類の脳波情報との関連の強さの解析を行い、後続の探索的前向き研究の有用性予測およびプロトコル改善のための検討を行った。

また、非専門医によるうつ病診断の同定率もしくは正確性向上に資する診断補助デバイスの開発を目的とした「睡眠脳波を用いたうつ病の客観的評価法の実用化に関する研究. 多施設共同探索的前向き研究～SEEDs Study 2～」について、精神科もしくは睡眠センターを受診した患者の脳波情報を用いたDSM-5に基づくうつ病診断の予測モデル構築に向けた探索的前向き研究プロトコルを策定し、滋賀医科大学において2017年2月に研究計画書を倫理審査委員会へ申請し、同年3月に承認を得て研究を進めている。同時に、日本大学においても2017年3月に研究計画書倫理委員会へ申請、同年4月に承認を得て研究を進めている。睡眠薬等の薬物が脳波に及ぼす影響を考慮し、日本とほぼ同等の研究プロトコルを用いた未投薬のうつ病患者および健常者を対象としたデータ収集を米国スタンフォード大学に依頼し、2017年4月にIRBによる承認を受け研究が開始されている。

### 英文

We used information/data from already existing researches and clinical records for the current research protocol of ‘SEEDs Study 1’ to evaluate and develop the following research protocol of ‘SEEDs Study 2’. We compared single-channel sleep EEG data and Patient Health Questionnaire (PHQ-9) scores to analyze association between sleep EEG and depressive symptoms. The study protocol was applied to the intramural ethics committee of Shiga University of Medical Science at December 2016, and has gotten approved at January 2017.

The multicenter exploratory prospective study named ‘Practical use of sleep EEG for objective assessment and diagnosis of major depression - SEEDs Study 2 -’ is aimed at

developing a novel diagnostic aid device beneficial for primary care physician, who is not a psychiatrist, to diagnose depression more accurately or promptly. The protocol of our multicenter exploratory prospective study was designed for formulating a predictive model of depression diagnosis based on ‘DSM-5’ by using sleep electroencephalographic data of patients who consulted the psychiatrists or sleep specialists of our departments. The protocol was applied to the intramural ethics committee of Shiga University of Medical Science at June 2017, and has gotten approved at July 2017. It was also applied to the intramural ethics committee of Nihon University at July 2017, and has gotten approved at April 2017. Thus, the study has already been started. Considering a potential influence of medications such as hypnotics, a similar study protocol to the ‘SEEDs Study 2’ on drug-naïve depressive patients and healthy volunteers has been approved by the intramural ethics committee of Stanford University at April 2017, and the data acquisition has been started in the US by researchers of Stanford University collaborated with us.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3 件、国際誌 3 件）

1. 栗山健一. 恐怖記憶の抑制が睡眠中の記憶強化処理に及ぼす影響の検討 公益財団法人精神・神経科学振興財団 Newsletter No.19 2017 年 1 月 p13
2. 藤井勇佑、栗山健一. ガイドライン外来診療 2017 不眠症 p 349-356 日経メディカル開発 2017.2.27
3. Gerstner R JR, Perron I, Riedy S, Yoshikawa T, Kadotani H, Owada Y, Van Dongen H, Galante R, Dickinson K, Yin J, Pack A, Frank MG. (2017) Normal sleep requires the astrocyte brain-type fatty acid binding protein FABP7. Science Advances. 2017;3: e1602663. DOI: 10.1126/sciadv.1602663
4. Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Muro S, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Nakayama T, Mishima M, Matsuda F, Chin K. (2017) Combined Association of Clinical and Lifestyle Factors with Nonrestorative Sleep: the Nagahama Study. Plos One. 2017;12(3):e0171849
5. Kadotani T, Kadotani H, Arai H, Takami M, Ito H, Matsuo M, Yamada N. (2017) Comparison of self-reported scales and structured interviews for the assessment of depression in an urban male working population in Japan: a cross-sectional survey. Sleep Science and Practice. 2017; 1:9. DOI: 10.1186/s41606-017-0010-y
6. 角幸頼、栗山健一. 高齢不眠症患者への非薬物療法 PharmaMedica Vol.35 No.3 2017 3 月 p35-38

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 栗本直樹、稲垣貴彦、山田尚登: ポスター、大うつ病性障害が ECT 後に再発する理由 –ECT 後 4 年間の予後調査からわかること– 第 29 回日本総合病院精神医学会総会 2016.11、東京

2. 栗山健一：口頭、認知症と不眠、睡眠薬との関連 第21回日本診療内科学会総会・学術大会 2016年12月3-4日 奈良春日野国際フォーラム 薨～I・RA・KA～

3. Sumi Y, Matsuo M, Masuda F, Yamada N, Kadotani H: “The Association between Symptom Frequency and Disease Duration of REM Sleep Behavior Disorder: Retrospective Study” (Poster Presentation), the 16<sup>th</sup> Course for Academic Development of Psychiatrists, 2017, Chiba

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

無し

(4) 特許出願

無し

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名： (日本語) 医療機器開発推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 睡眠脳波を用いたうつ病の客観的評価方法の実用化に関する研究  
(英語) Practical use of EEG for objective assessment and diagnosis of major depression -Multicenter exploratory prospective study-

研究開発担当者 (日本語) 日本大学医学部・教授・内山 真  
所属 役職 氏名： (英語) Nihon University School of Medicine, Professor, Makoto Uchiyama

実施期間： 平成 28 年 11 月 4 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 臨床試験のプロトコル策定・患者登録・診断・治療過程における脳波計測

開発課題名： (英語) Study design, patient registration, diagnostic procedure and EEG recordings of all-night sleep EEG study on depression.

研究開発分担者 (日本語) 日本大学医学部・助教・鈴木 正泰  
所属 役職 氏名： (英語) Nihon University School of Medicine, Assistant Professor, Masahiro Suzuki

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 滋賀医科大学・精神医学講座・山田尚登  
総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 6 件、国際誌 2 件)

1. Suzuki M, Dallaspezia S, Locatelli C, Lorenzi C, Uchiyama M, Colombo C, Benedetti F. CLOCK gene variants associated with the discrepancy between subjective and objective severity in bipolar depression. *J Affect Disord.* 2017, 210:14-18.
2. Takahashi S, Suzuki M, Uchiyama M, Nakayama T. Replication study of de novo mutations of TAF13 in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2017, Jan 21.

3. 内山真. オレキシン受容体拮抗薬による不眠症治療と今後への期待. 睡眠医療. 2017, 11(1) : 73-79.
4. 内山真: 加齢と睡眠変化. Pharma Medica. 2017, 35(3):7-8.
5. 内山真: うつと不眠の治療戦略. クリニシャン. 2017, 656:22-30.
6. 鈴木正泰, 内山真: 季節性感情障害. 精神医学症候群(第2版), 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 37. 2017, pp.551-554, 日本臨床社, 東京.
7. 鈴木正泰, 内山真: 高照度光療法, 精神医学症候群(第2版), 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 37. 2017, pp.623-627, 日本臨床社, 東京.
8. 内山真: 睡眠衛生-新 12 箇条を中心に, 高齢者の睡眠とその障害. Advances in Aging and Health Research 2016. pp.61-69, 公益財団法人長寿科学振興財団, 愛知.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 内山真. 口頭, 共催セミナー 不眠症のメカニズムと治療, 第19回日本薬物脳波学会 第4回宮古島神経科学カンファレンス合同会議, 2016年11月12日, 宮古.
2. 内山真. 口頭, 共催セミナー うつ病と睡眠の関連. 第29回 日本総合病院精神医学会学術総会, 2016年11月26日, 東京.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

**I. 基本情報**

事業名： (日本語) 医療機器開発推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 睡眠脳波を用いたうつ病の客観的評価方法の実用化に関する研究  
(英語) Practical use of sleep EEG for objective assessment and diagnosis of major depression-Multicenter exploratory prospective study-

研究開発担当者 (日本語) 神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター 特命教授 大森 崇  
所属 役職 氏名： (英語) Clinical & Translational Research Center Kobe University Hospital,  
Prof. Takashi Omori

実施期間： 平成28年11月 4日 ～ 平成29年 3月31日

**II. 成果の概要 (総括研究報告)**

研究開発代表者： 滋賀医科大学・精神医学講座・山田尚登 総括研究報告を参照。

**III. 成果の外部への発表**

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)  
無し
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
無し
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
無し
- (4) 特許出願  
無し

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療機器開発推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 睡眠脳波を用いたうつ病の客観的評価方法の実用化に関する研究  
(英語) Practical use of sleep EEG for objective assessment and diagnosis of major depression-Multicenter exploratory prospective study

研究開発担当者 (日本語) スリープウェル株式会社 代表取締役 吉田政樹  
所属 役職 氏名：(英語) SleepWell Co., Ltd. Chief Executive Officer, Masaki Yoshida

実施期間：平成 28 年 11 月 4 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 睡眠解析・周波数解析・診断補助プログラム改良  
開発課題名：(英語) sleep analysis, frequency analysis and improvement of diagnosis assisting program

研究開発分担者 (日本語) スリープウェル株式会社 企画開発部長 柏木香保里  
所属 役職 氏名：(英語) Sleepwell Co., Ltd. Chief Technical Officer, Kaori Kashiwagi

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：滋賀医科大学・精神医学講座・山田 尚登

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 件、国際誌 件)  
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
1. 睡眠脳波を指標としたうつ病の客観的評価方法の可能性、口演、  
柏木 香保里、吉田 政樹、角谷 寛、山田 尚登、第 26 回日本臨床精神神経薬理学会、  
2016 年 11 月 17 日(木)、ホルトホール大分、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願

該当なし