

京都大学	博士（医学）	氏 名	砂川 玄志郎
論文題目	FASTER: an unsupervised fully-automated sleep staging method for mice (FASTER: マウスにおける教師なし全自動睡眠判定法)		
（（論文内容の要旨） 動物を用いた睡眠研究において脳波・筋電図から睡眠覚醒状態を判定する作業（睡眠ステージング）は必要不可欠なステップである。マウスは脳波・筋電図の特徴によって NREM 睡眠（non-rapid eye movement sleep）、REM 睡眠（rapid eye movement sleep）、覚醒の 3 状態に分類されるが、今日行われている睡眠ステージングは最終的に脳波や筋電図の波形を人間が目視することが必要であり、人間の主観が入ることや、一定の過誤が生じることが避けられず、判定速度も遅い。このように人間が睡眠ステージングに関与することで動物の睡眠研究の大規模化が妨げられている現状がある。そこで本論文では人間の判断が全く入らない教師なし全自動睡眠判定法（FASTER 法; Fully-Automated Sleep sTaging method via EEG/EMG Recordings）を開発した。FASTER 法はマウスの包括的な脳波・筋電図パワースペクトラムへ対してノンパラメトリック確率密度推定クラスタリングを用いて実現しているため、事前に教師信号を用意する必要がないことが特徴である。 これまでも多くの半自動睡眠判定法が開発されてきているが、次の 4 つの問題点があげられる。1 つ目は判定者の主観が入りうる点（問題点①）である。近年の睡眠判定アルゴリズムは機械学習を用いて人間が提示した正解セットをベースに判定法を学習するものが主流である。これにより判定そのものの自動化は行われるが、学習されたルールや基準は人間の主観が入る余地がある。2 つ目は睡眠覚醒状態の境界線が特定しにくい点（問題点②）である。きわめて特徴的な状態を自動的に睡眠覚醒判定を行うことは一般的に難しい。一方で各状態の境界線上にあるような特徴が乏しい状態は判定が難しく、自動判定の大きな障壁となっている。3 つ目は睡眠判定にモデルをあらかじめ規定している点（問題点③）である。脳波や筋電図を用いて 3 状態に分ける際に、特徴量の分布に基づいたモデルを規定しておく、その後の分類は容易になる。しかし、分布がモデルから外れると分類そのものの意味が薄れる。このため、モデルを規定したクラスタリングよりも、モデルフリーなクラスタリングの方がシステムとしては頑強である。最後に脳波の特徴抽出に特定の周波数領域を用いる点（問題点④）が挙げられる。マウスは系統によって睡眠時の特徴的な周波数帯域が異なることが知られており、現在、主流となっている特定の周波数帯域のパワー（デルタ波やシータ波など）を用いると、他の周波数帯域に大きな特徴が現れた場合にクラスタリングの精度を下げる可能性がある。 本論文では上記の 4 つ問題点へ対してそれぞれ解決法を示し、完全自動の睡眠判定法を完成させた。問題点①へ対しては判定基準そのものを固定化し、人間の主観性が入る余地をなくした。一方で判定基準を固定化すると、個体によるばらつきや、系統によるばらつきへ対して、判定が頑強でなくなる。そこで、問題点②、③、④を解決することで、個体間、系統間のばらつきを最大限に吸収することを試みた。問題点②に対しては境界線を引く前にクラスタリングを			

行った。今までの睡眠判定法では主に一定時間（エポック）の脳波・筋電図の特徴量へ対して、エポック毎に睡眠判定を行うものが主流であった。しかし、特徴が明らかなものは判定が容易であるが、境界線上に位置するエポックは判定が必然的に困難になる。そこで客観的な手法で限局された数のクラスターに睡眠判定前にわけておくことで、境界線問題を解決した。問題点③へ対してはノンパラメトリック密度推定法を用いることで、モデルフリーのクラスタリングを導入した。本手法により、いかなる分布であつても限局したクラスターに分けることが可能であるため、分布が知られていない個体や系統であつてもクラスタリングを行うことができる。問題点④へ対しては、測定できる最大精度の脳波・筋電図のパワーを包括的に用いて特徴量を求めた。特定帯域のパワーのみを用いるわけではないため、エポック毎の特徴量の次元数が大幅に増加するが、主成分分析を介することで、次元数の縮減を行った。 野生型のマウスの脳波・筋電図を用いて、従来の方法で得られた睡眠覚醒状態を正解セットとして、シミュレーションを行い、上記の手法にかかわるパラメータを最適化した。最適化されたパラメータを用いて薬物で睡眠覚醒状態を変容させた動物や時計遺伝子の変異動物へ対して、FASTER 法によって 90%以上の正解率が得ることに成功した。また、FASTER 法を用いるとマウス 1 匹の 24 時間長の睡眠覚醒状態を一般的なノート PC を用いて 10 分で求めることが可能である。これは人間が判定する場合に約 1 ～ 2 時間の所要時間であることを鑑みると大幅な高速化に成功したといえる。 以上のように、FASTER 法は睡眠判定過程を完全自動化するだけでなく、睡眠判定の正解率および判定速度の両面においても実用的な手法であると言える。FASTER 法によって動物を用いた睡眠研究が大規模化し、定量的かつ包括的な研究分野へ発展しうると期待している。
（論文審査の結果の要旨） 本研究では動物を用いた睡眠研究の大規模化の障壁となっていた脳波・筋電図を用いた全自動睡眠判定法の開発にとりくんでいる。既存の半自動睡眠判定法の問題点を複数の方法で解決し、最終的にシミュレーションを用いて、手法そのもの最適化を行ない、FASTER 法の確立に至っている。FASTER 法によって、薬物で睡眠覚醒状態を変容させた動物や時計遺伝子の変異動物へ対して、90%以上の正解率が得ることに成功しており、実用に耐える判定法になっている。 以上の研究は動物の脳波・筋電図を用いた睡眠判定の全自動化を実現し、動物を用いた睡眠研究の大規模化を実現するだけでなく、この分野を定量的かつ包括的なものへ発展させうる可能性を秘めている。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 5 月 16 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。