

## 研究課題別評価

1 研究課題名: 睡眠時呼吸障害と痴呆との関係解明

2 研究者氏名: 角谷 寛

3 研究の狙い:

「睡眠時呼吸障害」とは、睡眠中に無呼吸・低呼吸をきたすものであり、眠気などの自覚症状を伴えば「睡眠時無呼吸症候群」と診断される最も頻度の高い睡眠障害である。2003年2月に睡眠時無呼吸症候群が新幹線運転手の居眠りの原因となったことは記憶に新しい。しかしながら、本邦における有病割合や、それがもたらす影響については不明であった。睡眠時呼吸障害の重症患者は睡眠時間1時間あたり30回以上もの低酸素状態を繰り返し、放置すれば認知障害、高血圧、不整脈を来すことが知られていた。2003年の米国高血圧合同委員会報告(JNC-7)において二次性高血圧の原因の筆頭とされ、この点でも注目され始めている。

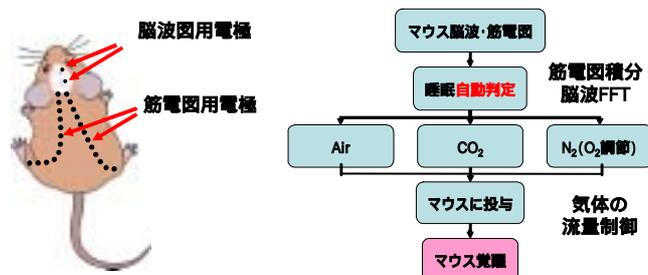
本研究の目的は(1)睡眠時呼吸障害のマウスモデルを作成することにより、睡眠時呼吸障害のもたらす影響を解析すること、(2)本邦における睡眠時呼吸障害を含む睡眠・リズム障害の有病割合やそれらが個人及び社会にどのような影響をもたらすかを解明することであった。さらに、この疫学研究から得たサンプルの解析は、睡眠・リズム障害の原因解明に繋がると考えている。

4 研究成果:

(1)睡眠時呼吸障害のマウスモデルの開発

マウスの脳波・筋電図を計測し、睡眠・覚醒のステージを自動で判定し、その結果に基づいて外気中の酸素・二酸化炭素濃度を24時間全自動で変化させるシステムを作成した(図1, 図2)。

図1. マウス睡眠時無呼吸症候群モデル



- 睡眠・覚醒のステージ特異的に低酸素 / 高CO2を投与
- 24時間 完全自動で、睡眠を障害
- 覚醒時に同等の低酸素 / 高CO2を投与: 対照実験が可能

これまでに実験動物の睡眠を剥奪する実験系としては、動物が寝たときに実験者が刺激して起こすというものや、睡眠・覚醒状態に拘わらず60 - 90秒おきに低酸素を投与するというものがあった。これらには、長時間の断眠実験に向かない、あるいは、コントロール実験が出来ないなどの欠点があった。我々の実験系は数日間以上の長期に渡って実験が可能であり、同様の時間・頻度の低酸素 / 高二酸化炭素を覚醒中に投与するというコントロール実験が可能であるという利点がある。

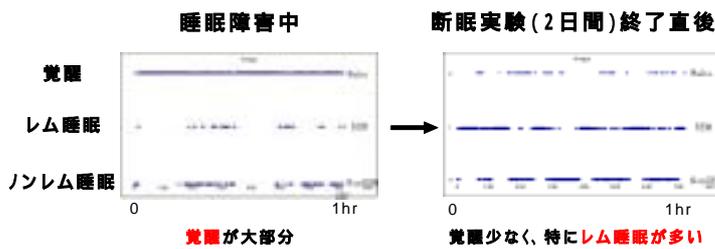
3 ~ 4匹のマウスを同時に2 ~ 5日間の断眠実験を行えるシステムを完成した。断眠中はほとんどの時間覚醒しており(覚醒:71.6%、ノンレム睡眠:18.5%、REM睡眠:9.9%)、断眠終了直後はほと

んどの時間入眠している(覚醒:9.3%、ノンレム睡眠:44.6%、REM睡眠:46.1%)。断眠直後にレム睡眠が多いことは、睡眠呼吸障害の患者が治療開始直後にレム睡眠をまとめて取ることに相当すると考えられる。また、断眠後の睡眠に多くの時間(90.7%)を費やしていることは、強い眠気があることを示唆するため、本モデルは睡眠呼吸障害、特に睡眠時無呼吸症候群の病態を再現していると考えられる(図3)。

図2 . マウス睡眠時低酸素、高CO2投与装置



図3 . 断眠実験



睡眠呼吸障害患者が治療開始直後にREM睡眠を連続して取ることに相当

睡眠時呼吸障害のモデル実験系が確立してきたので、今後はこれを用いて、組織学的変化・学習などの個体の変化・遺伝子発現の変化などの関係を解析していく予定である。

(2) 京都 睡眠と健康のコホート研究(KSHS: Kyoto Sleep and Health Cohort Study)の実施

### ヒト睡眠・覚醒リズム障害の疫学的研究

— 京都睡眠と健康のコホート研究 —



主に 20～60 歳の男性 179 人を対象として、睡眠と健康の縦断的調査を実施した(図4)。その際に、質問票だけでなく、呼吸器内科・神経内科・睡眠の専門医による診察、ならびに、簡易睡眠 PSG(睡眠呼吸障害モニター)・行動量モニター装置などによる睡眠検査も施行した。精神神経科的疾患に関しては DMS-IV に基づいた構造面接により診断した。スパイロメトリーによる一秒率(FEV<sub>1</sub>/FVC)が 70%未満を慢性閉塞性肺疾患(COPD)と診断した。同時に包括的健康関連 QOL(SF-36)および睡眠の質(PSQI)に関する質問紙、また、過去1年の病気による休業の有無および回数を調査した。なお、京都大学医の倫理委員会に承認された内容に従って研究を遂行している。

この集団において、中程度以上の睡眠呼吸障害の頻度は 30%であった(表1、表2)。

表1. 睡眠時呼吸障害(n=150)

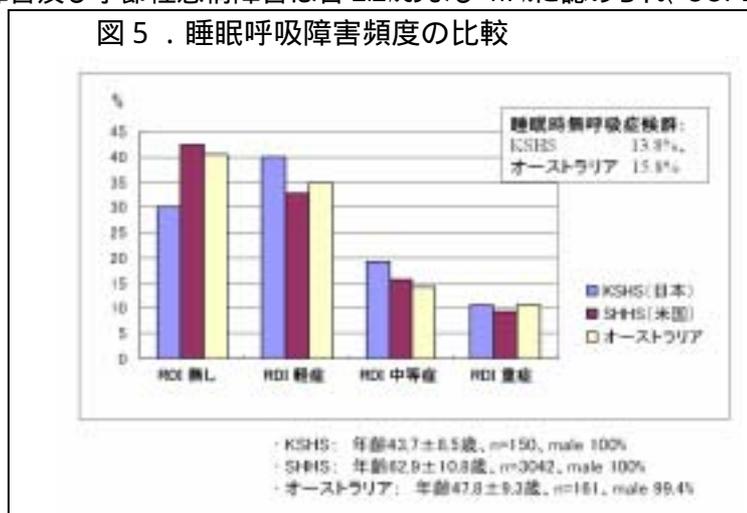
|                |     |         |
|----------------|-----|---------|
| 正常(AHI<5)      | 45人 | (30.0%) |
| 軽症(5 AHI<15)   | 60人 | (40.0%) |
| 中等症(15 AHI<30) | 29人 | (19.3%) |
| 重症(30 AHI)     | 16人 | (10.7%) |

AHI: Apnea Hypopnea Index(無呼吸低呼吸指数:睡眠1時間あたりの無呼吸・低呼吸の回数)

表2. 睡眠・リズム障害などの頻度(n=178-179)

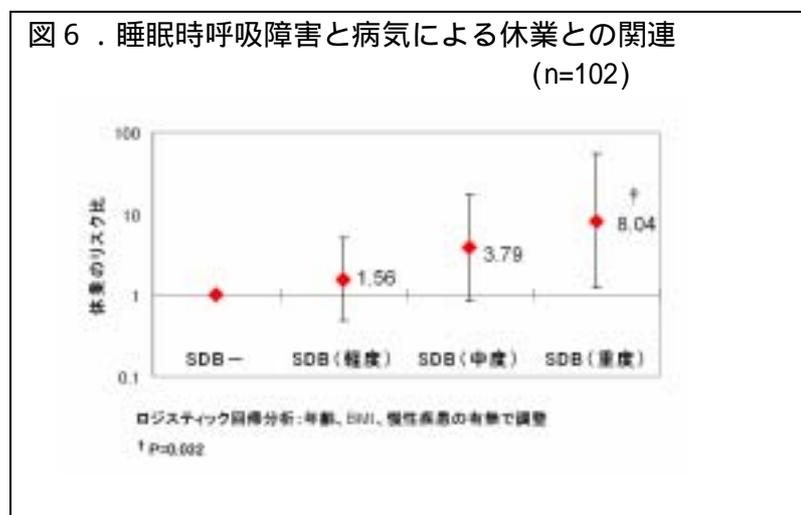
|           |              |              |
|-----------|--------------|--------------|
| RLS       | 確定:13人(7.3%) | 疑い:13人(7.3%) |
| ナルコレプシー   | 確定:0人(0%)    | 疑い:3人(1.7%)  |
| 概日リズム睡眠障害 | 確定:4人(2.2%)  | 軽症:6人(3.4%)  |
| 季節性感情障害   | 確定:3人(1.7%)  | 軽症:6人(3.4%)  |
| 大うつ病性障害   | 現病:0人(0%)    | 既往:12人(6.7%) |
| COPD      | 確定:15人(8.4%) |              |

この頻度は昨年相次いで発表された米国及び豪州の疫学調査のデータに近く(図5)、人種間で大きな頻度の差がない可能性を示唆している。また、むずむず脚症候群は 7.3%、概日リズム睡眠障害及び季節性感情障害は各 2.2%および 1.7%に認められ、COPD は 8.4%に認められた。



睡眠時呼吸障害と休業の関係を解析するために、説明変数を睡眠時呼吸障害

(Sleep-Disordered Breathing: SDB)の重症度、アウトカム変数を病気による休業の有無とし、調整因子を年齢・BMI・慢性疾患の有無とした、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、重症の睡眠時呼吸障害は、睡眠時呼吸障害のないものと比べて、休業のオッズ比が 8.04(95%CI: 1.19-54.5)と有意に上昇していることが明らかとなった(図6)。QOL や交通事故の頻度などに対してどのような影響を与えるかを今後解析予定である。



## 5 自己評価:

マウス睡眠時呼吸障害モデルの開発は当初の予定よりも1年近く長い時間が掛かり、解析結果の報告に至ることは出来なかった。しかしながら、当初は低酸素のみの投与を考えていたが、高二酸化炭素投与も行えるようにモデルを組み直すことが出来た。低酸素投与および高二酸化炭素投与はいずれも覚醒効果を持つが、高二酸化炭素投与では動脈血中の酸素飽和度の低下は認められなかった(Data not shown)。したがって、この二つは異なる経路によって覚醒効果を引き起こしていると考えられ、断眠実験によって生じる変化が、低酸素によるものなのか、睡眠の障害によって生じたものなのかを区別出来ると考えている。睡眠を長期に障害した時の変化を、遺伝子から個体のレベルまで総合的に解析することは、睡眠調節機構に關与する候補遺伝子及びその生理機能の解明に繋がると期待している。

主観的变化や微細な表現型の解析にはヒトを対象とした調査研究が必要と考えていたため、国際的にもほとんど例がない多角的・総合的な睡眠とリズムに関する調査プロジェクトを立ち上げることが出来た。これは、当初想定していなかった大きな成果である。インフォームドコンセントを得て血液サンプリングも行っているため、睡眠・リズム障害の有無やその程度が診断済みの多数例を対象に、今後はその原因をゲノミクスやプロテオミクスの手法を用いて解明予定である。日本人は遺伝的背景が比較的均一であるため、精度の高い解析が可能という大きなメリットがある。

睡眠障害の頻度が研究開始時点で想定していたよりも遙かに高いため、多型解析や相関解析によってその原因解明に迫れると考えている。なお、睡眠時呼吸障害は高頻度であるのみならず、健康を理由として休業のリスクを上げていることは、今回初めて明らかとなったことであり、睡眠科学・睡眠医学の重要性を再認識させられるとともに、社会に対して大きなインパクトを持つと考えている。

## 6 研究総括の見解:

睡眠時呼吸障害を定量的に解析できるマウスを用いた実験系を構築したことは、これまでほとんど分子レベルでの解析がなされていなかった領域に一つの切り口を提供したことになり、大きな

成果と評価する。睡眠時無呼吸症候群をはじめとする睡眠時呼吸障害における分子機構の解明を可能にするものであり、薬剤開発など対処の方策に道を開くことから、コホート研究ともあいまって、更なる研究の進展が楽しみである。

#### 7 主な論文等:

##### 論文

1. Hamada H, Taniguchi M, Ohi M., Nakai N, Okura M, Wakamura T, Kadotani H, Chin H: Acceptance and short-term tolerance of nasal continuous positive airway pressure therapy in elderly patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Biological Rhythms 2*: 53- 56, 2004
2. Kadotani H, Taniguchi M, Takahashi, Inoue Y.: Genetic approach to sleep-disordered breathing. *Sleep and Biological Rhythms 2*: S49, 2004
3. Tsuchiya Y, Minami I, Kadotani H, Nishida E.: Resetting of peripheral circadian clock by prostaglandin E2. *EMBO Report 6*: 256-61, 2005

##### 特許

1. 特願 2004-162469 気体流量制御による睡眠障害システム。
2. 特願 2004-162468 レストレスレッグズ症候群・周期性四肢運動障害モデル動物。

##### 受賞

なし

##### 招待講演等

1. Kadotani H : Systemic approach to Sleep-Disordered Breathing.. 米国 Pittsburgh 大学 MHIRC, (2003/11/13)
2. Kadotani H : Kyoto Sleep and Health Cohort Study (KSHS) -Ongoing Multidisciplinary Sleep Epidemiological Study- (特別講演)。台湾仁愛総合病院 (2005/3/20)