

令和元年6月6日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2018

課題番号：15K12721

研究課題名(和文) 小児における睡眠の量・質の指標となる生化学的マーカーの開発

研究課題名(英文) Development of biochemical markers for quality and/or quantity of child sleep

研究代表者

谷池 雅子 (TANI I KE, MASAKO)

大阪大学・連合小児発達学研究所・教授

研究者番号：30263289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠は様々なメカニズムで引き起こされる生理状態であるが、プロスタグランジンD2(PGD2)は内因性の睡眠物質である。PGD2代謝物である尿中 tetranor-PGDM (t-PGDM)濃度が小児の睡眠の質の指標になるかを、幼稚園児686人の起床時第一尿を採取して検討した。t-PGDMに男女差は認めなかった。睡眠時間と尿中 t-PGDM 濃度に逆相関を認める群と、認めない群の2群に別れる傾向が認められた。また、就床時刻と尿中の相関が認められた。これらのことにより、t-PGDMは睡眠の質の指標になりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠は脳発達に重要な生理状態であるが、日本の小児は先進各国に比し睡眠時間が短いことが知られている。プロスタグランジンD2は強力な睡眠誘発物質であり、断眠など睡眠不足時に髄膜で産生され、代謝されて尿中に tetranor-PGDMとして排泄される。我々は、このtetranor-PGDMが睡眠不足の指標にならないかを検討した。睡眠不足が定量できれば、睡眠衛生指導が容易になる。

研究成果の概要(英文)：Sleep is a physiological state caused by multiple mechanisms, one of which is a prostaglandin D2 (PGD2), an endogenous sleep-promoting substance. We investigated whether the content of tetranor-PGDM, a metabolite of PGD2, is a marker of the quantity of child sleep using the morning urines from 686 kindergarten children. The t-PGDM urinary content showed no sex difference. Two groups were recognized; the one showed the urinary t-PGDM content having a reverse correlation with sleep time and the other without such correlation. Its content and bedtime showed a negative correlation. These lines of evidence suggested that the urinary t-PGDM content may be a biomarker for sleep quantity.

研究分野：小児、発達、神経科学

キーワード：睡眠 脳発達 プロスタグランジンD2 小児

1. 研究開始当初の背景

睡眠は生物の生存になくてはならない重要な生理機構である(Siegel. *Nature* 2005 ; 437 : 1264-1271)。近年、短時間睡眠や睡眠の質が悪い事が肥満 (Spiegel et al. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009) 糖尿病の増悪 (Cappuccio et al. *Diabetes Care* 2010) 心血管疾患のリスクの増加 (Grandner et al. *J Sleep Res.* 2012)など、健康への影響が明らかとなってきた。加えて、睡眠不足をはじめとする睡眠の問題は、記憶の固定の障害となるだけでなく (Yoo et al. *Nat Neurosci.* 2007) 優先順位を考える力やワーキングメモリなどの実行機能障害や感情コントロール障害 (Arnedt et al. *Sleep* 2005, Zohar et al. *Sleep* 2005)など、様々な脳機能および行動に影響を与える。特に、発達途上の子どもにおける睡眠の問題は、癇癩や多動衝動性・不注意等の発達障害様症状の発現につながる事が報告されている (Suzuki et al. *Sleep Bio Rhythm.* 2005、Hirata et al., *Research in Developmental Disabilities.* 2016)。脳画像研究では脳における記憶を司る場所である海馬の体積が睡眠時間と比例するという事も報告され、睡眠不足が脳の発達に影響することがわかってきた (Taki et al. *Neuroimage* 2012)。さらに、カナダの大規模コホート研究では、3歳まで短時間睡眠だった子供では6歳児に認知の問題や多動を示す児の割合が増加するというデータが示めされた (Touchette et al., *Sleep*, 2008)。これらのことから、乳児期の睡眠が脳発達に影響を与える可能性が示唆される。

我々は日本の就学前小児約 3000 人を対象に調査を行ったところ、日本の小児は西洋各国に比し平均睡眠時間が短いことが明らかとなった (三星ら 小児保健研究 2012)。個々の子供において、睡眠覚醒を評価するツールとして終夜睡眠ポリグラフやアクチグラフがある。終夜睡眠ポリグラフは入院して行う必要があり、多くの子供を対象に行うことができない。アクチグラフはより簡便であるが、高価なために一般小児科医では使用しがたいものである。いずれにしても、睡眠不足かどうかを簡便に評価する方法は現在はまだない。

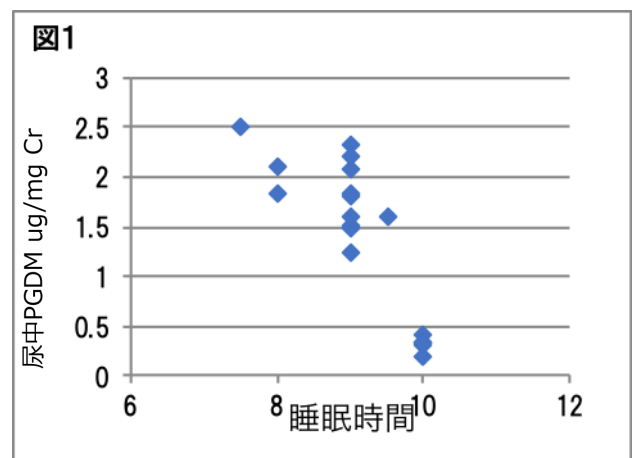
睡眠は様々な神経核および神経伝達物質で調整されている。そのなかで、プロスタグランジン D2 (PGD2) は内因性の強力な睡眠誘発物質であり、断眠や睡眠不足時に髄膜で産生され、髄液中に PGD2 が増加すると眠気を誘発する (Urade & Hayaishi, *Sleep Med Rev*, 2011)。すなわち、PGD2 が増加していることは睡眠が必要な状態、ということである。近年、PGD2 の尿中代謝産物である tetranor-PGDM が測定可能となった (Mohri et al. *Am J Pathol*, 2009)。我々は、尿中 tetranor-PGDM 量が多いことが睡眠不足の指標にならないかを検討した。

2. 研究の目的

尿中 tetranor-PGDM が小児の睡眠不足の指標になるかを検討する。

3. 研究の方法

3-6歳の幼稚園児 686 人の起床時の尿を採取し、tetranor -PGDM を測定した。同時に、睡眠の状況をするために、養育者に子どもの眠りの質問票に記載をお願いした。また、1名については1週間連続で尿中 tetranor-PGDM 量を測定し前夜の睡眠時間との相関を調べた。尿中 tetranor-PGDM は Liquid chromatography-tandem mass spectrometry を用いて定量、尿中クレアチンで補正する。



4. 研究成果

個人における、睡眠時間と尿中 tetranor-PGDM 量には逆相関が認められた (図1) 尿中 tetranor-PGDM 量に男女差、年齢差はみとめられなかった。睡眠時間と尿中 tetranor-PGDM 濃度に逆相関をみとめる群と、認めない群の2群に別れる傾向が認められた (図2) が、夜尿、抗アレルギー薬などの服薬例、感冒罹患症例を除外し、再検討を行ったが、有意な傾向は認められなかった。最後に、睡眠の問題がある32人について起床時刻、就床時刻、中途覚醒、いびきの有無との関連について検討したところ、就床時刻と負の相関が認められた (図3)。これらの結果より、尿中 tetranor-PGDM は小児の睡眠不足の指標になりうることを示唆された。

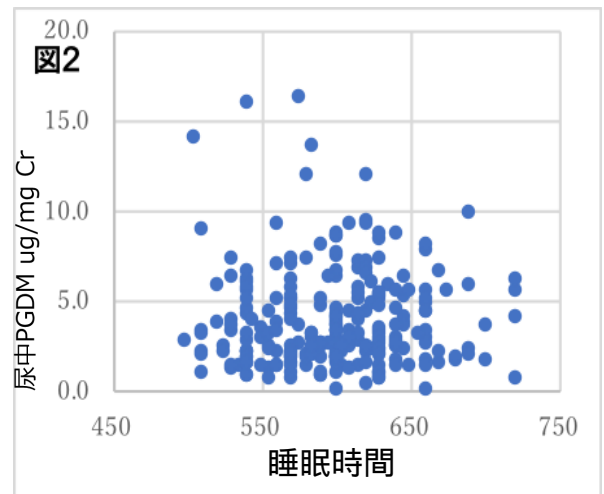


図2

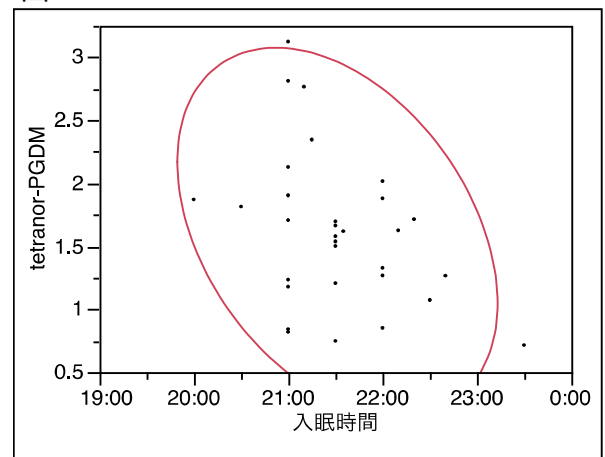


図3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

Momoda M, Yoshizaki A, Nagatani F, Nishimura T, Taniike M, Mohri I*. Impaired executive function in junior high school students with excess sleep time. *Vulnerable Children & Youth Studies*. 2019, 116-128. doi:10.1080/17450128.2019.1580404. 査読有

Kuwada A, Mohri I, Asano R, Matsuzawa S, Kato-Nishimura K, Hirata I, Mitsuhosi T, Kagitani-Shimono K, Nakanishi M, Tachibana M, Ohno Y, Taniike M. Japanese Sleep Questionnaire for Elementary Schoolers (JSQ-ES): validation and population-based score distribution. *Sleep Medicine*. 2018, 41; 69-77, doi: 10.1016/j.sleep.2017.07.025.

査読有

Murata E, Mohri I, Kato-Nishimura K, Iimura J, Ogawa M, Tachibana M, Taniike M. Evaluation of behavioral change after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children with autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*. 2017, 65:127-139.2017. doi: 10.1016/j.ridd.2017.04.012. 査読有

Tachibana M, Kato T, Kato-Nishimura K, Matsuzawa S, Mohri I, Taniike M. Associations of sleep bruxism with age, sleep apnea, and daytime problematic behaviors in children. *Oral Dis*. 2016, Sep;22(6):557-65. doi: 10.1111/odi.12492. Epub 2016 May 27. 査読有

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕 (計 4 件)

「発達に伴うサーカディアンリズムと睡眠」谷池雅子, 新興医学出版社, サークディアンリズムと睡眠, 127-134, (2018.07)

睡眠検査のゴールドスタンダード 「PSGを子どもできちんと記録するために(解説/特集)」, 寒川 あゆみ, 松澤 重行, 加藤 久美, 谷池 雅子. (株)ライフサイエンス, 睡眠医療, (1882-2096)11巻2号 163-169, (2017.06)

【小児の症候群】 神経・精神 レストレス・レッグズ症候群(解説/特集) 橋本 奈津子, 毛利 育子, 谷池 雅子 診断と治療社, 小児科診療, (0386-9806)79巻増刊 143, (2016.04)

【睡眠時無呼吸症候群におけるCPAPの正しい使い方】 加藤 久美、谷池 雅子. Monthly Book ENTONI, 小児へのCPAP治療, 191:54-58, 2016

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

大阪大学大学院連合小児発達学研究科 附属子どものこころの分子統御機構研究センター

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kokoro/>

大阪大学大学院連合小児発達学研究科 谷池研究室

<http://www.ugscd.osaka-u.ac.jp/cdn/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：毛利 育子

ローマ字氏名：MOHRI Ikuko

所属研究機関名：大阪大学

部局名：連合小児発達学研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁): 70399351

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。