

令和 6 年 4 月 18 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10481

研究課題名(和文) 神経・血管バイオマーカーに焦点をあてた睡眠時呼吸障害者の総合的疫学研究

研究課題名(英文) Epidemiological study on subjects with sleep disordered breathing with special reference to neuro-vascular biomarkers

研究代表者

川田 智之 (Kawada, Tomoyuki)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：00224791

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠での休養情報を入手できた職域男性非喫煙者の血漿 シヌクレイン、総および高分子量アディポネクチン濃度を測定した。睡眠で休養が取れた群の幾何平均(幾何標準偏差)は、それぞれ12.9 ng/mL (2.04)、5.6 µg/mL (1.69)、および1.7 µg/mL (1.95)、睡眠で休養が取れなかった群のそれらは、13.3 ng/mL (2.27)、5.9 µg/mL (1.63)および1.8 µg/mL (1.83)で、両群間の平均値に有意差は見られなかった。また、3指標それぞれの加齢性変化は見られなかった。生理学的睡眠指標と各バイオマーカーとの関連性を詳細に検証したいと考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠での休養情報は、客観的(生理的)睡眠指標と並んで、人の長期的健康維持に重要な指標であると考えられる。今回、職域男性非喫煙者の血漿 シヌクレイン、総および高分子量アディポネクチン濃度を測定し、それらが睡眠での休養の可否により違いがあるかどうか、検討した。睡眠休養と各バイオマーカーとの関連性は認められなかった。また、人間ドック受診者のオプション検査として、簡易睡眠時無呼吸検査によるAHI計測と、心臓バイオマーカーである血清NT-proBNPを測定し、その関連性を検討した。今後、生理学的睡眠指標を用いて体重およびCPAPの介入研究を行い、睡眠が及ぼす神経・血管代謝への影響を検証したいと考える。

研究成果の概要(英文)：Plasma alpha-synuclein, total and high-molecular-weight adiponectin concentrations were measured in occupational male nonsmokers. In addition, subjective information on well-rested through sleep was also used for the analysis. We planned to investigate the relationship between sleep habits and neuro-vascular biomarkers. The geometric mean (geometric SD) of three biomarkers in subjects with good sleep was 12.9 ng/mL (2.04), 5.6 µg/mL (1.69), and 1.7 µg/mL (1.95), respectively. Those with poor sleep were 13.3 ng/mL (2.27), 5.9 µg/mL (1.63), and 1.8 µg/mL (1.83), respectively. There were no significant differences in the mean values between the two groups. Furthermore, no age-related changes were observed in three biomarkers. In the era of COVID-19, there was a difficulty for conducting an intervention research regarding the effect of sleep indicators on neurobiomarker. Physiological monitoring of sleep, including sleep disordered breathing, should be checked by further studies.

研究分野：予防医学

キーワード：睡眠障害 シヌクレイン 総アディポネクチン 高分子量アディポネクチン 加齢 生物学的モニタリング 睡眠時無呼吸症 リスクアセスメント

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

睡眠時呼吸障害(SDB)の代表例として、閉塞性睡眠時無呼吸症(OSAS)が挙げられ、加療が必要な成人男性の有症率は10%を超える状況である。この疾病は、状態の進行に伴い心血管疾患の発症に寄与するが、認知機能への影響も懸念されている。長期間 SDB の状態であると、生体内で徐々に病態が進行し、加齢性変化をさらに加速させる。脳の神経変性に伴う認知能の低下については、様々な危険因子が知られているが、肥満を基礎にしたメタボリック症候群との同時進行も懸念される。これまで多くの神経バイオマーカー測定を伴う血清疫学研が実施されてきたが、肥満介入と SDB の進展を同時に観察した血清疫学研究は限られている状況である。特に、睡眠評価方法に配慮した予防医学的介入研究は、疾病予防の観点から重要であり、統計的検出力を確保した解析の俎上にあげる研究計画が求められている。今回の課題採択により、学術的進展およびその社会還元が期待される。

2. 研究の目的

SDB の変化に伴う神経・血管バイオマーカーの変動を年単位で評価するにあたり、肥満介入を効果的に行うため、男性非喫煙者を対象に実施することとした。喫煙の体重抑制効果を考慮したためである。すなわち、非喫煙者の SDB に対する減量対策および持続陽圧呼吸(CPAP)治療の影響評価を、血漿 シヌクレイン、総および高分子量アディポネクチン濃度で比較検討することが目的である。前記した神経・血管バイオマーカーは、安定した測定系が確立され、生体内変化をみるのに有用であると考えられる。SDB が心血管系や神経変性を含む認知機能とどのように関連するが、肥満介入および CPAP 治療の組み合わせで検証する。SDB の程度は、異常なし、軽度、中等度、および重度の4分類、または無呼吸低呼吸指標(AHI)による連続変数で把握し、上記バイオマーカーを測定する。データ収集は初年度から第3年度まで継続実施する。

以上が当初の予定であったが、コロナ蔓延が数年続いたため、研究実施が困難となった。従って、代替的に、保存血漿サンプルを活用した過去の職域データおよび人間ドックデータを用いて、断面的に睡眠指標と、血清バイオマーカー値との関連性を詳細に検討することとした。今後の介入研究の標(しるべ)にしたいと考える。

3. 研究の方法

本来は、SDB 以外の諸要因データの統計学的調整が必要であろうが、今回の解析では、サンプル数も限られており、単変量の関連性分析を中心に解析をすすめた。使用した生体試料は血漿である。測定項目は、シヌクレイン、総および高分子量(HMW)アディポネクチン濃度であり、専門測定機関に依頼した。脳内神経変性を血漿 シヌクレインがどの程度反映しているのかは不明であるが、個人内対応データとして、SDB 病態変動との関連性で神経バイオマーカーの意義を検証した。血清総および HMW アディポネクチンについては、過去に採択された科学研究費補助金による研究で、メタボリックシンドロームとの関連性を認め、SDB 病態評価に有益であると予想される。また、睡眠指標については、調査環境の制限により、睡眠で休養が取れているかどうかの問診データを使用することとした。なお、シヌクレインとアディポネクチンとの相互作用の可能性を踏まえ、体重および CPAP 治療による SDB 介入で、認知機能の変動に関する病態メカニズムの理解が深まる可能性もある。

人間ドックデータを用いて、断面的に SDB 睡眠指標と、心臓バイオマーカーである血清 NT-proBNP(N-terminal pro B-type natriuretic peptide)値との関連性を検討することとした。SDB 重症度については AHI を用いて以下のように4分類した。SDB 異常なし(AHI<5/h)、軽度 SDB(5≤AHI<15)、中等度 SDB(15≤AHI<30)、重度 SDB(30≤AHI)。さらに、AHI を連続変数として、NT-proBNP との相関性を検討した。

4. 研究成果

調査対象者に血漿 シヌクレイン、総および高分子量アディポネクチンの各測定を実施した。睡眠による休養状況を問診で確認できた職域男性非喫煙集団 191 名の血漿 シヌクレイン濃度では、睡眠で休養が取れた群の幾何平均(幾何標準偏差)は、12.9 ng/mL (2.04)、睡眠で休養が取れなかった群の幾何平均(幾何標準偏差)は 13.3 ng/mL (2.27)で、両群間の平均値に有意差は見られなかった。また、血漿 シヌクレインの加齢性変化はみられなかった(図1)。また、職域男性非喫煙集団 211 名の、血漿中総および高分子量アディポネクチンは、睡眠で休養が取れた群の幾何平均(幾何標準偏差)が、それぞれ 5.6 μg/mL (1.69)および 1.7 μg/mL (1.95)、睡眠で休養が取れなかった群の幾何平均(幾何標準偏差)が、それぞれ 5.9 μg/mL (1.63)および 1.8 μg/mL (1.83)で、両群間の平均値に有意差は見られなかった。

さらに、一泊ドックを受診して簡易 SDB 検査を実施した 345 名の AHI は、異常なし 91 名 26.1%、軽度 SDB 144 名 41.7%、中等度 SDB 78 名 22.6%、重度 SDB 33 名 9.6%であった。心負荷バイオマーカーである血清 NT-proBNP 測定を対象者 90 名に実施したが、血清 NT-proBNP 値の幾何平均(幾何 SD)は、異常なし 27.3 pg/mL(1.87)、軽度 SDB 45.2 pg/mL(2.51)、中等度 SDB 35.7 pg/mL(2.28)、

重度 SDB38.0 pg/mL(1.98)で、SDB 軽度群が異常なし群よりも平均値が有意に高かった。また、AHI と血清 NT-proBNP 値との関連性はみられなかった (図 2)。

以上、断面調査であるが、睡眠指標とバイオマーカーとの関連性はなく、年齢と血漿 シヌクレインとの関係も見られなかった。SDB 軽度群のみ、異常なし群よりも血清 NT-proBNP の平均値が高い生物学的意味付けはできなかった。小数例の検討であり、今後の課題としたい。

なお、シヌクレインと二つのアディポネクチンの関連性は有意ではなかったが、シヌクレインと総アディポネクチン、およびシヌクレインと HMW アディポネクチンの Spearman 順位相関係数は、0.137 (n=191, p=0.059)および 0.114 (n=191, p=0.118)であった。さらに、総アディポネクチンと HMW アディポネクチンの Spearman 順位相関係数は、0.989 (n=211, p<0.001)で、ほぼ直線的であった。

当初の研究目的は、SDB への介入効果を体重と CPAP で行い、さらにバイオマーカーの変化で評価することであった。コロナ蔓延の影響をうけて、今回の研究はそれらの予備調査に留まることとなった。結果を十分に考察し、今後の介入研究につなげたい。

図 1

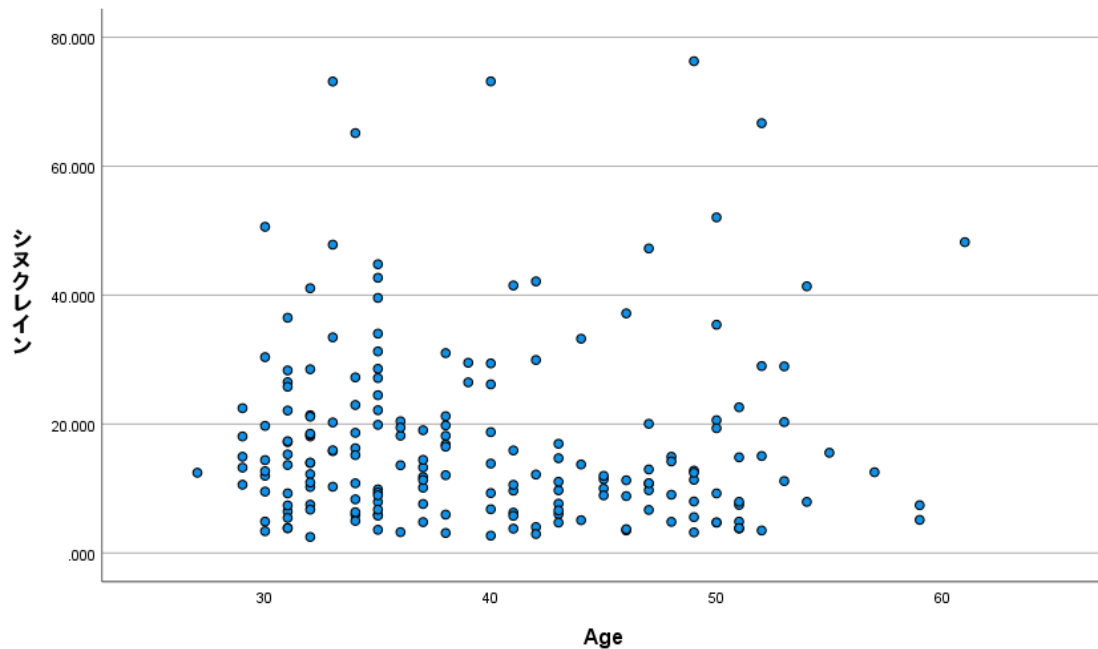
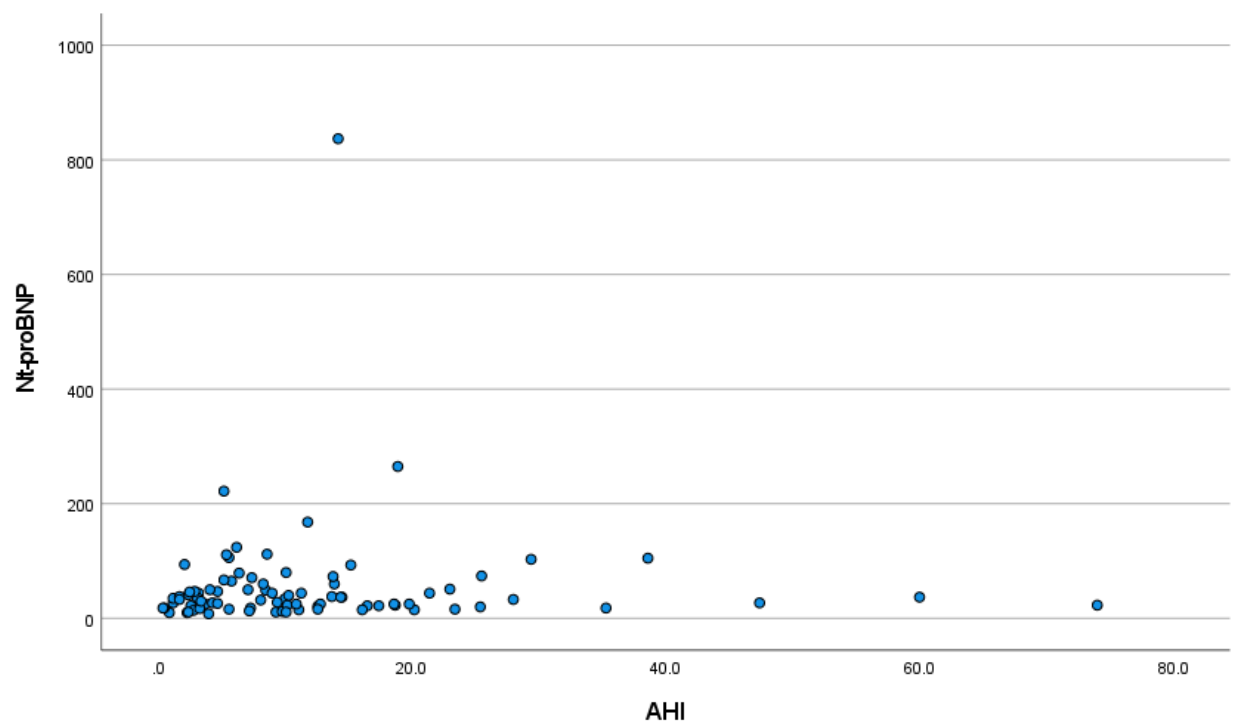


図 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 18
2. 論文標題 Day-to-day variations in sleep parameters and subsequent risk of mortality	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Sleep Med	6. 最初と最後の頁 2331-2331
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5664/jcsm.10138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawada T	4. 巻 279
2. 論文標題 Letter to the editor regarding "Biomarkers of Alzheimer's disease in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in the Chinese population"	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arch Otorhinolaryngol	6. 最初と最後の頁 5053-5054
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00405-021-06968-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawada T	4. 巻 19
2. 論文標題 Poor agreement between actigraphy and polysomnography for assessing sleep during post-traumatic amnesia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Sleep Med	6. 最初と最後の頁 201-201
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5664/jcsm.10318	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawada T	4. 巻 35
2. 論文標題 Alpha-synuclein Levels in Cerebrospinal Fluid in Patients With Lewy Bodies Dementia and Other Neurodegenerative Disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Alzheimer Dis Assoc Disord	6. 最初と最後の頁 187-187
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/WAD.0000000000000445.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 81
2. 論文標題 Obstructive sleep apnea and cardiac biomarkers in patients with acute coronary syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sleep Med	6. 最初と最後の頁 244-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sleep.2021.02.047.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 204
2. 論文標題 Sleep Apnea, Pulse Rate Response, and Cardiovascular Events with Special Reference to Biomarkers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Respir Crit Care Med	6. 最初と最後の頁 240-240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.202102-0512LE.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 85
2. 論文標題 Sleep as a predictor of cognitive decline in Parkinson's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sleep Med	6. 最初と最後の頁 324-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sleep.2021.07.016.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 51
2. 論文標題 Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder with special reference to cognitive decline	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Neuropsychopharmacol	6. 最初と最後の頁 105-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.euroneuro.2021.05.014.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 96
2. 論文標題 Sleep disturbances and related factors: Mechanism and treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Intern Med	6. 最初と最後の頁 124-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejim.2021.12.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 kawada T	4. 巻 30
2. 論文標題 Sleep disorders and increased risk of dementia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eur J Neurol	6. 最初と最後の頁 1155-1155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.15685	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 19
2. 論文標題 Obstructive sleep apnea and open-angle glaucoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Sleep Med	6. 最初と最後の頁 1003-1003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5664/jcsm.10494	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 65
2. 論文標題 Sleep Disturbances and Dementia in Older Adults	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Am J Prev Med	6. 最初と最後の頁 547-547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amepre.2023.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 111
2. 論文標題 Obstructive sleep apnea, Galectin-3 and cognitive impairment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sleep Med	6. 最初と最後の頁 1-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sleep.2023.09.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 224
2. 論文標題 Re: Sleep problems, lifestyle, and subsequent risk of mental and physical health issues	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Public Health	6. 最初と最後の頁 e5-e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.puhe.2023.05.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 46
2. 論文標題 Poorer neurocognitive function of retired night shift workers: a risk assessment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sleep	6. 最初と最後の頁 zsad187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/sleep/zsad187	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 27
2. 論文標題 Sex differences in insomnia, sleep apnea and restless legs syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sleep Breath	6. 最初と最後の頁 2523-2523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11325-023-02815-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada T	4. 巻 19
2. 論文標題 Effects of continuous positive airway pressure on comprehensive geriatric assessment and cognitive function in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: comment	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Intern Emerg Med	6. 最初と最後の頁 589-590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11739-023-03444-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	稲垣 弘文 (Inagaki Hirofumi) (50213111)	日本医科大学・医学部・講師 (32666)	
研究分担者	大塚 俊昭 (Otsuka Toshiaki) (80339374)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------