

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：82609

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670521

研究課題名(和文) 中途覚醒型不眠の代謝性バイオマーカー 脂肪酸代謝変化とレム睡眠発現異常の関与

研究課題名(英文) Metabolic biomarker for sleep-maintenance insomnia - involvement of altered lipid metabolism and abnormal REM sleep regulation.

研究代表者

本多 真 (HONDA, Makoto)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号：50370979

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：中途覚醒型不眠の生物学的背景は未解明であるが、レム睡眠発現異常との関連が想定される。過眠症多数例での横断的検討から、入眠時レム睡眠期の生じやすさが中途覚醒頻度と強く関連し($p=.002$)、覚醒とレム睡眠の易移行性が高いことが中途覚醒の基盤として想定された。過眠症ではCPT1活性低下が中途覚醒回数と関連した。予備的検討で、過眠症症例の中に脂肪酸代謝促進が、レム睡眠持続性および中途覚醒減少をもたらす症例が存在したことから、脂肪酸代謝異常は、過眠症にみられる中途覚醒頻度およびレム睡眠発現異常の双方の病態基盤(因果関連を持つ)となっている可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Biological factors underlying sleep-maintenance insomnia (sleep disruption) are not well understood, only REM sleep dysregulation has been implicated. Cross-sectional analysis of the sleep-maintenance insomnia symptoms in hypersomnia and control subjects revealed that REM sleep tendency in MSLT is strongly associated with the degree of sleep disruption ($p=.002$), indicating that easy transition between REM sleep and Wake could form one of the basis of sleep disruption. Decreased CPT1 activity is associated with frequent sleep disruption in hypersomnia patients group. Preliminary data showed that facilitation of CPT1 activity improved both sleep maintenance insomnia and REM sleep continuity in one narcolepsy patient. These data suggest that dysregulation of fatty acid metabolism could serve as a possible determinant of sleep disruption and REM sleep dysregulation.

研究分野：精神神経科学

キーワード：中途覚醒 レム睡眠 脂肪酸代謝 ナルコレプシー

1. 研究開始当初の背景

入眠困難型不眠の病態として過覚醒モデルが想定され、過度の不安緊張を軽減する睡眠導入薬や認知行動療法の有効性が報告されている。しかし中途覚醒型不眠の生物学的背景については、夜間の覚醒シグナル抑制が不十分とする不眠モデル(Espie 2006)はあるものの、未解明である。中途覚醒を頻回に合併する代表的な病態としてうつ病とナルコレプシーが知られる。うつ病ではレム睡眠潜時の短縮が報告され、コリン作動性神経の活動亢進仮説や睡眠のホメオスタシス制御を行うプロセスSの欠乏仮説が提起されてきた。ナルコレプシーでは覚醒とレム睡眠の相互移行が容易に生じ睡眠・覚醒の位相が不安定となることが病態基盤と考えられている(Saper 2005)。実際ナルコレプシー患者は、3回を越える頻回中途覚醒を示す症例が228人中48名(21%)、一晩に1回を越える中途覚醒を経験する症例が55.7%と非常に多い(自験例)。レム睡眠の発現異常が、睡眠から覚醒への移行を増加させ、中途覚醒型不眠の一因となる可能性を示唆するものである。

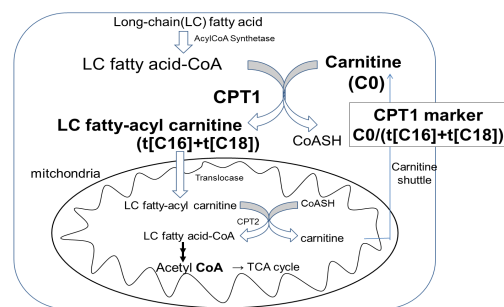
2. 研究の目的

本研究ではレム睡眠発現異常の関与が想定される中途覚醒型不眠の病態生理を反映する代謝性バイオマーカーを同定することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では過眠症群352例(ナルコレプシー229例、近縁過眠症123例)と対照群312例の主観的および睡眠脳波上での中途覚醒回数と関連する指標について横断的な探索と解析を行った(過眠症群のそれぞれ156例と116例は終夜PSG検査とMSLT検査の結果が利用可能だった)。予備検討に

基づき中途覚醒頻度に関連する代謝指標として、脂肪酸代謝関連遺伝子型と長鎖脂肪酸β酸化の律速酵素CPT1の活性指標に注目して解析した。活性指標として($C0/(t[C16]+t[C18])$)という比を用いた。これは酵素CPT1の基質であるC0(遊離カルニチン)と、CPT1の産物である炭素数16と18のアシルカルニチンの総量の比であり、CPT1活性が低下すると、分母が減少することで、この比が増加するという関係をもつ。

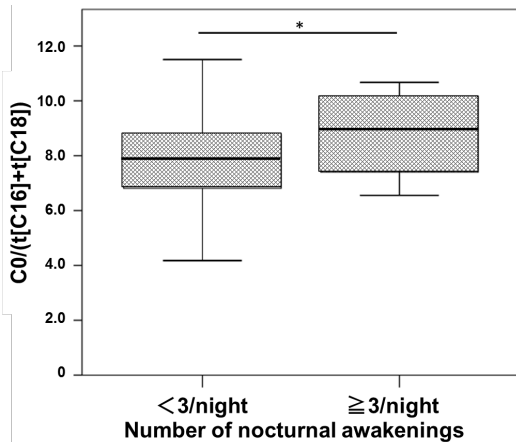


4. 研究成果

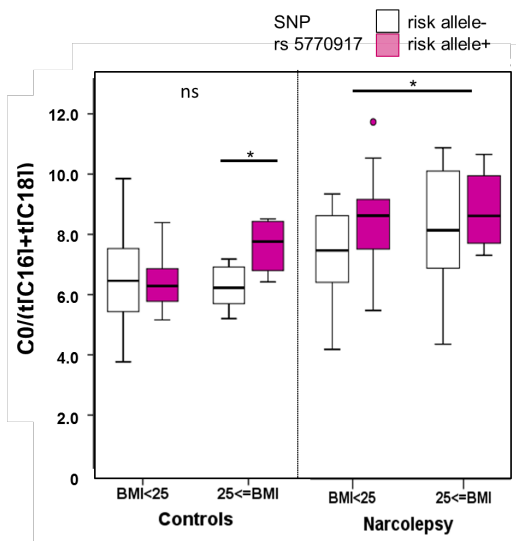
入眠時レム睡眠期の生じる回数は中途覚醒頻度と強い関連を示し($p=0.002$)、覚醒とレム睡眠の易移行性が高いことが中途覚醒の基盤と考えられることを確認した。具体的には、MSLTでの入眠時レム睡眠期の発現回数が多いことが中途覚醒頻度と強い正の関連を示し($p=0.002$)、レム睡眠潜時は中途覚醒頻回群では5.5分 vs 睡眠持続群では2.7分と顕著な短縮を示した。

またCPT1活性指標(脂肪酸代謝活性)については、まず疾患特異性を示すかどうかの多変量解析により、CPT1活性は独立した過眠症のリスクであり、過眠症罹患を1.4-1.6倍高めることを見出した。

過眠症群における中途覚醒回数はCPT1活性指標と関連を示し、年齢性別BMIとTCA服用を調整した後も、関連傾向が確認された($p=0.074$)。



一方健常対照群では中途覚醒頻度が元来低いこともあって全体としてCPT1活性との関連はみられなかったが、肥満傾向を示すもの(BMI>25)は、活性低下を示すCPT1B遺伝子型をも割合が高く、中途覚醒も多いことが示された。



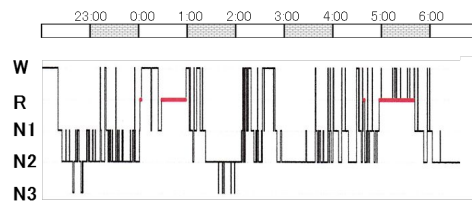
その他、中途覚醒は加齢に伴って増加、睡眠薬服用群で多く、過眠症患者については、夢・寝言・夜間摂食の頻度が高く、三環系抗うつ薬(レム睡眠抑制活性をもつ)が必要となる群に多く見られることも確認された。

以上より、脂肪酸代謝異常は、過眠症において中途覚醒頻度およびレム睡眠発現異常の双方の病態基盤として存在しうること

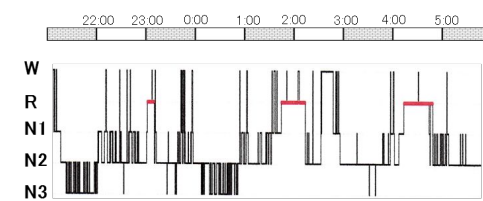
が示された。

研究の経過中、客観的な中途覚醒指標(睡眠持続性指標)として睡眠ステージ遷移確率を導入し、いったんレム睡眠になったあと覚醒に移行する割合を検討した。特にナルコレプシー3症例について、脂肪酸代謝(CPT1活性)を促進する食品の摂取により、主観的な睡眠感および睡眠ステージ遷移確率にみられるレム睡眠安定性が改善することを見いだした。ここでは1症例の睡眠経過図を示す。

ベースライン



CPT1活性賦活



睡眠ステージ遷移確率(%)

	ベースライン			CPT1活性賦活		
	WAKE	NREM	REM	WAKE	NREM	REM
WAKE	10.27	4.28	1.20	4.38	2.50	0.38
NREM	4.11	65.41	0.86	2.50	74.50	0.38
REM	1.37	0.17	12.84	0.38	0.50	14.50

たとえば、30秒単位(エポック)で判定される睡眠ステージが、いったんREM睡眠になったあと覚醒ステージに移行する確率が、ベースラインでは1.37%であったが、CPT1活性を高めると0.38%に減少すること、すなわちレム睡眠が安定化し、中途覚醒が減少することを意味する。

これは、脂肪酸代謝異常を改善させると、過眠症におけるレム睡眠と覚醒の頻回な相互移行が減少し(レム睡眠の持続性安定性が回復し)、中途覚醒を改善すること示唆する結果である。すなわち脂肪酸代謝異常が

基盤となって中途覚醒とレム睡眠発現異常が生じる因果関係が少なくとも一部の症例ではありうることを示す。

今後、多数例で脂肪酸代謝異常改善により中途覚醒—レム睡眠安定性がもたらされるか、あるいはどのような症例で改善が期待できるか、検証をすすめる予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計6件)

Honda M CPT1 activity is a risk factor for narcolepsy: possible contribution of dietary habit World Association of Sleep Medicine Seoul, Korea [2015/03/25]

Honda M, Miyagawa T, Shigematsu Y, Kodama T, Tokunaga K. Decreased CPT1 function is associated with and a risk factor for narcolepsy and essential hypersomnia. European Sleep Research Society Congress 2014 Tallinn, Estonia [2014/09/19]

Honda M, Miyagawa T, Shigematsu Y, Tokunaga K. Low long-chain acylcarnitines in narcolepsy. 11th WFSBP Kyoto [2013/06/25]

Honda M, Miyagawa T, Shigematsu Y, Tokunaga K. Decreased long chain acylcarnitines in narcolepsy. Sleep2013 Baltimore, USA [2013/06/05]

本多真 ナルコレプシーの症状と病態 第6回 ISMSJ 学術集会 神戸ファッションマート 兵庫県神戸市 [2014/08/01]

本多真 ナルコレプシー治療の変遷：過眠症状とその治療 第38回日本睡眠学会学術集会 秋田キャッスルホテル秋田県秋田市 [2013/06/27]

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

本多 真 (HONDA, Makoto)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神

行動医学研究分野・プロジェクトリーダー
研究者番号：50370979

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者

宮川 卓 (MIYAGAWA, Taku)

東京大学・医学系研究科大学院・助教

研究者番号：20512263