

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26507006

研究課題名(和文) 既存ゲノムコホート研究に追加して実施する睡眠とメンタル・ヘルスのゲノム疫学的研究

研究課題名(英文) Genome epidemiological study on sleep and mental health

研究代表者

角谷 寛 (Kadotani, Hiroshi)

滋賀医科大学・医学部・特任教授

研究者番号：90362516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠の断片化とFABP7との関係が人のゲノム疫学研究により明らかとなった。そこで、さらに、日米国際共同研究により、ヒト・マウス・ショウジョウバエのいずれにおいても、脂肪酸結合タンパク質7型(Fabp7)の変異が睡眠断片化を引き起こすことを明らかにした。これはヒト睡眠のゲノム疫学研究と実験動物を用いた睡眠基礎研究の融合の成果である。睡眠の断片化とは中途覚醒が増えることであり、不眠の主要症状の一つである中途覚醒の改善につながる研究成果である。

研究成果の概要(英文)：The mammalian brain-type fatty acid binding protein (Fabp7) is expressed in astrocytes. We found from our genome epidemiological study that the missense mutation FABP7.T61M is associated with fragmented sleep. This phenotype was recapitulated in mice and fruit-flies bearing similar mutations. This was a result from an international collaborating study.

研究分野：睡眠

キーワード：睡眠障害 メンタルヘルス ゲノム 疫学

1. 研究開始当初の背景

睡眠は我々にとって身近であり、また、生活の質 (QOL) にも密接な関係がある。しかしながら、われわれはどうして眠るのか、そして、眠りがどの様に調節されているのかなど、基本的な問いについても未知な点が多い。脂肪酸結合タンパク質 (Fatty Acid Binding Protein: FABP) は、脂肪酸の細胞内動態を制御し、脂質代謝の恒常性維持やシグナル伝達に関与すると考えられている12種類のサブタイプによって構成される分子ファミリーである。このうちFABP7は、アストロサイトや神経前駆細胞に発現しており、脳型FABPと呼ばれる。FABP7は神経系の栄養に重要な長鎖不飽和脂肪酸であるDocosahexaenoic acid (DHA) と非常に強い親和性を有しており、DHAはFABP7の特異的リガンドと考えられている。FABP7を強制発現させたトランスジェニックショウジョウバエでは睡眠が増えているとの報告があり、睡眠への影響は示唆されていたが、系統発生的に離れた生物におけるFABP7と睡眠の関係は不明であった。

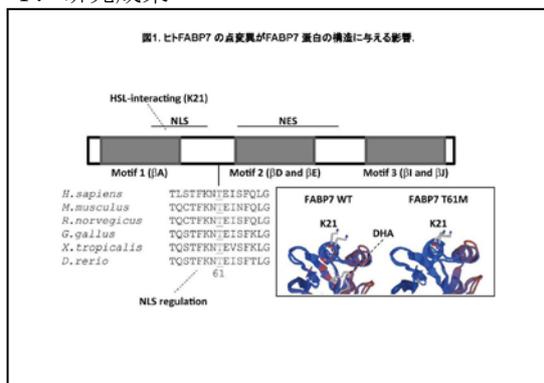
2. 研究の目的

人を対象とした睡眠のゲノム疫学研究を行ってきたので、睡眠の分断化と FABP7 との関係をもとに人の疫学サンプルを用いて明らかにし、さらに、その結果をマウスおよびショウジョウバエのミュータント動物を用いて解析することが本研究の目的である。

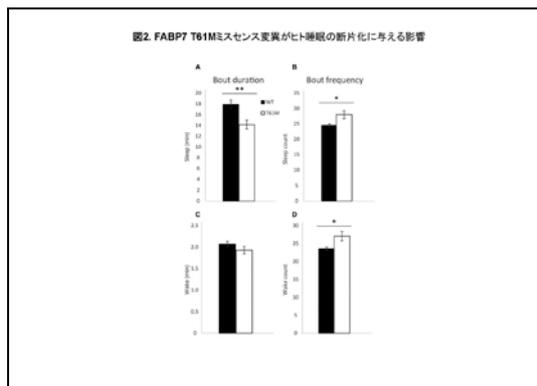
3. 研究の方法

我々が集積したヒトの疫学サンプルを用いてFABP7蛋白の61番目のアミノ酸のミスセンス突然変異 (FABP7-T61M) と睡眠の関係について解析した。T61は哺乳類で保存されており、DHAと相互作用を持つ場所であるとともに、核移行シグナルの制御にかかわる (F57) の近傍にある。T61Mは3次元構造を変化させ、これらに障害をもたらすと考えられている(図1)。

4. 研究成果

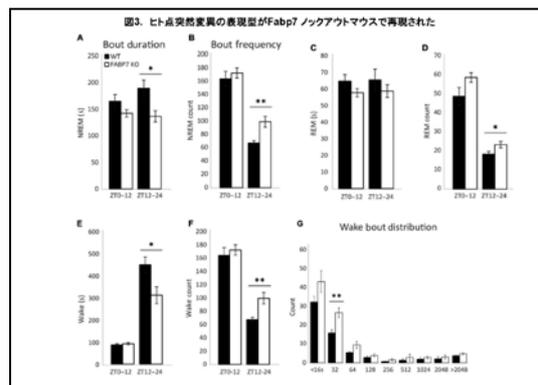


FABP7-T61Mの多型解析と活動量計により推定された睡眠-覚醒時間の解析の結果、ミスセンス突然変異を持っている人は、持っていない人と比べて、活動量計により計測された睡眠エピソードの平均の長さ (sleep bout duration) が短く、睡眠エピソードの頻度 (sleep Bout Frequency) および覚醒エピソードの頻度 (wake bout frequency) が高かった。すなわち、中途覚醒が多く、睡眠がより断片化していた(図2)。

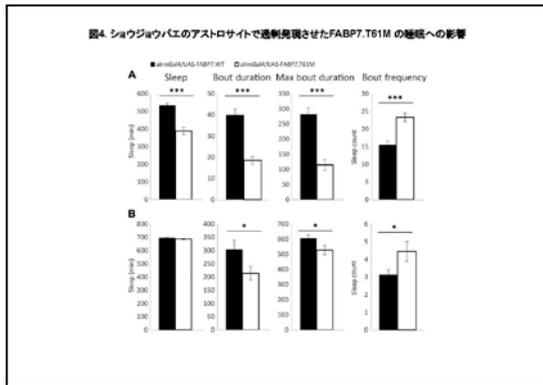


同様の変異を持ったマウスおよびショウジョウバエにおいて、この変化が再現された。Fabp7を欠損したマウスでは、活動期におけるノンレム睡眠エピソードの平均の長さが短く、その頻度が高かった (図3)。

また、ヒトの正常 Fabp 7 蛋白あるいは異常



蛋白 (FABP7-T61M) のいずれかをショウジョウバエのアストロサイトに発現させたところ、FABP7-T61Mを発現させたショウジョウバエでは、やはり睡眠エピソードの平均の長さが短く、その頻度が高かった(図4)。成長による変化の影響を除外するために、ショウジョウバエの成虫のアストロサイトに conditional に発現させた場合も同様の結果であった。



本研究はヒト睡眠のゲノム疫学研究と実験動物を用いた睡眠基礎研究の融合の成果である。睡眠の断片化とは中途覚醒が増えることであり、不眠の主要症状の一つである中途覚醒の改善につながると考えられる。なお、Fabp7の変異型を持つ人は、正常範囲内ではあったが、Zungうつ病自己評価尺度 (SDS) が高値であり (39.9 ± 1.1 vs. 36.4 ± 0.4, P<0.01)、この遺伝子多型とメンタルヘルスの関係について、今後さらなる研究が必要であろう。

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 22 件)

- ① Azuma M, Chin K, Yoshimura C, Takegami M, Takahashi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Oga T, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H, Associations Among Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sleep Disordered Breathing in an Urban Male Working Population in Japan. *Respiration*. 査読有、2014;88(3):234-43
- ② Hida A, Kitamura S, Katayose Y, Kato M, Ono H, Kadotani H, Uchiyama M, Ebisawa T, Inoue Y, Kamei Y, Okawa M, Takahashi K, Mishima K, Screening of Clock Gene Polymorphisms Demonstrates Association of a PER3 Polymorphism with Morningness–Eveningness Preference and Circadian Rhythm Sleep Disorder. *Sci Rep*. 査読有、2014; 4: 6309
- ③ Aoki K, Matsuo M, Takahashi M, Murakami J, Aoki Y, Aoki N, Mizumoto H, Namikawa A, Hara H, Miyagawa M, Kadotani H, Yamada N, Association of sleep-disordered breathing with decreased cognitive function among patients with dementia. *J Sleep Res*. 査読有、2014;23(5):517-23
- ④ Murase K, Tabara Y, Ito H, Kobayashi M, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Muro S, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Nakayama T, Mishima M, Matsuda S, Matsuda F, Chin K, Nagahama Study Group, Knee pain and low back pain additively disturb sleep in the general population: A cross-sectional analysis of the Nagahama study. *PLoS One*. 査読有、2015;10(10):e0140058
- ⑤ Nishioji K, Mochizuki N, Kobayashi M, Kamaguchi M, Sumida Y, Nishimura T, Yamaguchi K, Kadotani H, Itoh Y, The impact of PNPLA3 rs738409 genetic polymorphism and weight gain ≥10 kg after age 20 on non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Japanese individuals. *PLoS One*. 査読有、2015;10(10): e0140427
- ⑥ Kanemura T, Kadotani H, Matsuo M, Masuda F, Fujiwara, K, Ohira M, Yamada N, Evaluation of a portable two-channel electroencephalogram monitoring system to analyze sleep stages. *J Oral Sleep Med*. 2016, 2(2):101-108
- ⑦ Matsuo M, Masuda F, Sumi Y, Takahashi M, Yamada N, Ohira MH, Fujiwara K, Kanemura T, Kadotani H, Comparisons of Portable Sleep Monitors of Different Modalities: Potential as Naturalistic Sleep Recorders. *Front Neurol*. 査読有、2016, 7:110.
- ⑧ Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Muro S, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Nakayama T, Mishima M, Matsuda F, Chin K, Combined Association of Clinical and Lifestyle Factors with Nonrestorative Sleep: the Nagahama Study. *Plos One*. 査読有、2017;12(3):e0171849
- ⑨ Gerstner JR, Perron IJ, Riedy SM, Yoshikawa T, Kadotani H, Y Owada, van Dongen HPA, Galante RJ, Dickinson K, Yin JCP, Pack AI, Frank MG, Normal sleep requires the astrocyte brain-type fatty acid binding protein FABP7. *Science Advances*. 査読有、2017;3: e1602663
- ⑩ Kadotani T, Kadotani H, Arai H, Takami M, Ito H, Matsuo M, Yamada N, Comparison of self-reported scales and structured interviews for the assessment of depression in an urban male working population in Japan: a cross-sectional survey. *Sleep Science*

- and Practice. 査読有、2017;1:9
- ⑪ Kitamura T, Miyazaki S, Kadotani H, Kanemura T, Sulaiman HB, Takeuchi S, Tabata T, Suzuki H、 Non-REM Sleep-disordered Breathing Affects Performance on the Psychomotor Vigilance Task. Sleep Breath. 査読有、2018;22(2):329-335
- ⑫ Takami M, Kadotani H, Nisikawa K, Sumi Y, Nakabayashi T, Fujii Y, Matuo M, Yamada N, and the NinJaSleep Study Group、 Quality of life, depression, and productivity of city government employees in Japan: A comparison study using the Athens Insomnia Scale and Insomnia Severity Index. 査読有、 Sleep Sci Practice、 2018;2,4
- ⑬ Hida A, Kitamura S, Kadotani H, Uchiyama M, Ebisawa T, Inoue Y, Kamei Y, Mishima K、 Lack of association of PER3 variable number tandem repeat with circadian rhythm sleep-wake disorders.、 査読有、 Human Genome Variation、 印刷中

[学会発表] (計 88 件)

- ① Kadotani H、 Genetic aspect of sleep disorders: Can we develop diagnostic tools for sleep disorders for Asian societies? ASRS 2014(アジア睡眠学会)、 2014
- ② Matsuo M, Masuda F, Ohira M, Fujiwara K, Kadotani H、 Efficacy of commercial activity monitors as a sleep detection system: pros and cons comparing to research-level sleep recorder Worldsleep2015(世界睡眠学会)、 2015
- ③ Gerstner JR, Perron I, Riedy S, Van Dongen H, Kadotani H, Owada Y, Pack A, Frank M、 The FABP7 regulates sleep consolidation in mouse and man SLEEP2015(米国睡眠学会)、 2015
- ④ Kadotani H、 Sleep/Circadian Biomarker Efforts Around the World: Asia (Japan)、 Sleep Research Society International Biomarkers Workshop 2016 (米国睡眠科学会 国際ワークショップ) 2016
- ⑤ Kadotani H, Nishikawa K, Matuso M, Yamada N、 Insomnia And Depression: Results From Questionnaire Survey In A Japanese City SLEEP2016 (米国睡眠学会)、 2016
- ⑥ Ohira M, Tuji A, Matsuo M, Kanemura T, Kadotani H、 Association between variations in salivary cortisol secretion during sleep and subjective daytime sleepiness ESRS2016(欧州睡眠学会)、 2016

- ⑦ Kadotani H、 Interdisciplinary and trans-disciplinary sleep research、 Japanese Society of Sleep Research International Forum on Somnology 2017 (日本睡眠学会 国際睡眠フォーラム)、 2017
- ⑧ Nakayama O, Fujiwara K, Matsuo M, Kano M, Kadotani H、 Sleep apnea syndrome screening algorithm using support vector machine from heart rate variability、 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC'17)、 2017
- ⑨ Gerstner JR, Perron I, Riedy S, Van Dongen H, Yoshikawa T, Kadotani H, Owada Y, Dickinson K, Yin J, Pack A, Frank M、 The astrocytic FABP7 gene regulates sleep across phylogeny、 SLEEP2017(米国睡眠学会)、 2017

[図書] (計 2 件)

- ① 鷹見将規、角谷寛. 睡眠時無呼吸症候群による睡眠障害. 睡眠マネジメント 産業衛生・疾病との係わりから最新改善対策まで (白川修一郎・高橋正也 監修) PP46-50, 株式会社エヌ・ティー・エス, 2014
- ② 角谷寛. 第4章 不眠をスッキリ解消. NHK きょうの健康「不調」スッキリ解消法. 「きょうの健康」番組制作班、主婦と生活社ライフ・プラス編集部 編) PP73-95, 主婦と生活社, 2015

[その他]

ホームページ等

<https://scholar.google.co.jp/citations?user=hkRAHIYAAAAJ&hl=ja>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

角谷 寛(Hiroshi Kadotani) 滋賀医科大学
医学部・特任教授
研究者番号：90362516

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

吉川 武男(Takeo Yoshikawa) 理化学研究所
脳科学総合研究センター・チームリーダー
研究者番号：30249958

大和田 祐二(Yuji Owada) 東北大学大学院
医学系研究科・教授

研究者番号 : 20292211

(4) 研究協力者

Jason R. Gerstner (Jason R. Gerstner)
Washington State University, USA

Isaac J. Perron (Isaac J. Perron)
University of Pennsylvania, USA

Samantha M. Riedy (Samantha M. Riedy)
Washington State University, USA

Hans P. A. Van Dongen (Hans P. A. Van
Dongen) Washington State University, USA

Raymond J. Galante (Raymond J. Galante)
University of Pennsylvania, USA

Kaitlin Dickinson (Kaitlin Dickinson)
University of Wisconsin-Madison, USA

Jerry C. P. Yin (Jerry C. P. Yin)
University of Wisconsin-Madison, USA

Allan I. Pack (Allan I. Pack) University
of Pennsylvania, USA

Marcos G. Frank (Marcos G. Frank)
Washington State University, USA