

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：82105

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26507005

研究課題名(和文) 睡眠時間の個人差の検証による個別化予防の構築：一般集団でのゲノム疫学研究

研究課題名(英文) dammy Sleep duration

研究代表者

森田 恵美 (Morita, Emi)

国立研究開発法人森林総合研究所・森林管理研究領域・主任研究員

研究者番号：60551968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：これまでのほとんどの疫学研究は、睡眠時間を主観で評価していた。そのため、2,000人以上の一般住民を対象に、活動量計による一週間の睡眠計測を行った。

主観の睡眠時間は、活動量計での睡眠時間との相関は高くはなかった。高血圧症の有病率は、計測した睡眠効率と強い関連を認めた。よって、睡眠の計測は必要であることを明らかにした。

必要な睡眠時間には個人差があると考えられているため、その原因遺伝子の探索を行った。4つの遺伝子多型に関して遺伝子解析を行ったが、いずれも睡眠時間とは関連が認められなかった。よって、今後、睡眠時間の個人を規定している遺伝子を更に探索していく必要がある。

研究成果の概要(英文)：Self-rated sleep duration had been used in most of epidemiological studies. Therefore, we conducted evaluation of objective sleep duration by actigraphy targeting over 2,000 residents in Japan.

Correlation coefficient between self-rated sleep duration and measured sleep duration was not high. Prevalence of hypertension was strongly associated with low sleep efficiency estimated by actigraphy. Measured sleep duration should be used in future epidemiological studies.

We tried to seek causative gene for individual difference about required sleep duration. Therefore, four polymorphisms considered as related sleep condition were genotyped. However, the four polymorphisms were not associated with measured sleep duration. Further studies will be required to identify the causative gene for individual difference about required sleep duration.

研究分野：疫学

キーワード：睡眠時間 活動量計 遺伝子多型 生活習慣病 ゲノムコホート研究 一般住民

## 1. 研究開始当初の背景

疾病や死亡の予防のためには、疫学研究にて疾病と関連がある生活習慣を明らかにし、適切な生活習慣を実践していくことが必要である。更に、「個人に応じた予防」を目指すには、遺伝子解析を伴うゲノム疫学研究にて遺伝的要因による個人差を解明し、個人に応じた予防戦略(生活習慣等)を示すことが必要である。

疫学研究では、主観的な睡眠時間(自己申告)が6~7時間程度の場合、生活習慣病の有病率や死亡率が最低という報告が多い。つまり、適切な睡眠時間は疾病を予防する生活習慣の一つと言える。

一方で、必要な睡眠時間は、(年齢と共に減少することに加え)個人差があると考えられている。これまでにを行った調査では、主観による睡眠時間よりも、睡眠不足感の方がメンタルヘルスや、死亡と関連を示す主観的健康状態、事故とも関連を示す日中の眠気、主観の作業効率とより強い関連を示していた。つまり、7時間眠っていると申告していても不足感がある人は、上記の状態が悪く、6時間未満でも睡眠が足りていると感じている人は、良い状態であった(森田ら、日本睡眠学会学術集会, 2010, 2011)。よって、疾病予防には、一律に低い有病率を示した睡眠時間を推奨するよりも、個人に適した睡眠時間を確保することが必要と考えている。

必要な睡眠時間は、遺伝的要因も関連していると考えられているが、世界でも研究は数例で、未解明な部分が多い。我が国の一般人を対象とした睡眠の疫学研究では、遺伝子解析(ゲノム疫学)を行っている例は極めて少ない。

遺伝子多型の種類は SNP(Single Nucleotide Polymorphism)、VNTR(Variable Number of Tandem Repeat)、STRP(Short Tandem Repeat Polymorphism)の3つがある。の SNP に関しては、数十万 SNPs を同時に遺伝子解析し、ケースとコントロールで、頻度の異なる SNP を探索する Genome Wide Association Study (GWAS) という方法がある。これまで、他研究グループとの共同研究にて、GWAS にて主観による睡眠時間と関連している数個の候補 SNPs を同定したが、他集団では再現できず(GWAS では偶然により有意な関連を示すこともあるため、他集団での再検証が必須)有望な SNP を見出すことはできなかった(Morita et al. World sleep 2011)。

次に、の VNTR に着目し、NOS3 VNTR の新規 L アレルを発見し、それが主観による短時間睡眠と関連があることを示した(森田ら、日本睡眠学会学術集会, 2013)ものの、睡眠時間の個人差を規定している遺伝的要因の解明は十分ではない。

また、これまで、我が国での一般人の大規

模な疫学研究では、実施上の制約から、睡眠時間を主観で評価しているものがほとんどである(調査票等のみ、もしくは、一部のみに活動量計であるアクチグラフでの計測を実施し、主観の睡眠時間の妥当性を検証)。しかし、主観の睡眠時間と、PSG(polysomnography)やアクチグラフで計測した睡眠時間は、必ずしも高い相関があるとは限らない(相関係数: $r=0.2 \sim 0.45$ 程度)。よって、研究の限界として、「睡眠時間が主観によること」が常に挙げられていた。

## 2. 研究の目的

体質に応じた疾病(症状)予防を目指し、本研究では、初めに、遺伝子解析可能な睡眠の疫学集団を構築し、次に、個別化予防の第一歩として、睡眠時間の個人差の解明を進め、遺伝的体質と睡眠特性との関連を評価することを目的とした。

### 睡眠のゲノム疫学研究が出来得る基盤の構築

既存のゲノムコホート研究に、睡眠の評価(活動量計による客観的な評価、主観に関しては睡眠関連の数種の質問票)を追加で行い、今後、継続して、睡眠のゲノム疫学研究が実施できるよう、睡眠のゲノム疫学集団の基盤を構築することを目的とする。

2005年から、がんや生活習慣病の予防を目的とした一般人のゲノムコホート研究を実施しており、約1万人分の遺伝子解析可能な検体、検診データ、生活習慣等のデータがある。しかし、睡眠に関しては主観的な睡眠時間、睡眠充足感等の限られた情報しかなかった。

また、これまでの疫学研究では、睡眠の状態は主観で評価されることが多く、それが研究の限界となっていた。よって、本研究は、新規の安価な3次元の活動量計(脳波での評価との妥当性は検証済)を用いて、大規模に客観的な睡眠時間の推計を行う。

### 遺伝的要因による睡眠時間の個人差の解明

遺伝的要因による睡眠特性の個人差を解明すべく、遺伝子解析を行う。数十万の SNP を同時に比較する GWAS を実施するのは予算的に不可能のため、仮説に基づき数個の遺伝子多型を選定し、遺伝子解析を実施する。

遺伝的要因による睡眠特性の個人差を解明すべく、睡眠時間を規定している遺伝子の探索を行う。また、遺伝子多型と各種の睡眠特性との関連を評価することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### 一般集団での睡眠評価の実施

睡眠のゲノム疫学集団を構築するために、

一般人を対象にしたがんや生活習慣病の予防のゲノムコホートにて、追加で睡眠の評価を行った。

全国12大学/施設で10万人規模のゲノムコホート研究(J-MICC Study)が実施されている。本研究は、このうち名古屋大学が担当している大幸研究の第二次調査(ベースライン調査から5年後の調査:2014年1~12月)を対象にした。第二次調査では、遺伝子解析可能な血液検体を採取と、健康診断を行っていた。

本研究では、それに睡眠調査を追加した。参加者全員に、睡眠に関する質問票の記入を求めた。PSQI(Pittsburgh Sleep Quality Index:睡眠の質等)、ESS(Epworth Sleepiness Scale:日中の眠気)、ISI(Insomnia Severity Index:不眠)、朝型夜型質問紙を使用した。主観の睡眠時間、充足感、必要な睡眠時間、睡眠に関する病歴等も尋ねた。

更に、希望者には(同意率81.0%)、脳波での評価との妥当性が担保されている活動量計による一週間の睡眠計測と、睡眠日誌の記入を依頼した。これにより、客観的な睡眠時間や睡眠効率等の睡眠状態の推計を行い、2,000名以上の睡眠計測データを得た。

#### 遺伝子解析

上記の集団から得られた血液検体(2,000名以上)にて、遺伝子解析を行った。対象とした遺伝子多型は、セロトニントランスポーター遺伝子多型(5HTT-LPR)、GH1 T1663A, PER3 VNTR, BDNF Val66Metで、PCR-CTPP法等により genotyping を行った。

#### 統計解析

これまでの疫学研究では、睡眠時間の評価が、主観で行われていることが研究の限界であったため、客観と主観の睡眠時間の関連を評価するために、調査票による睡眠時間(主観)と活動量計による睡眠時間(客観)との相関係数を算出した。

次に、生活習慣病と睡眠時間との関連を評価するために、活動量計による睡眠時間と高血圧症との関連を検証した。ロジスティック回帰分析を行い、高血圧症の有無を従属変数とし、性、年齢(連続値)、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、睡眠薬服薬の有無、睡眠時無呼吸症候群既往歴、睡眠障害疑い、睡眠時間を独立変数とした。

更に、必要な睡眠時間の個人差を規定している遺伝子多型を探索するために、遺伝子解析を行った各遺伝子多型に関して、遺伝子型による睡眠時間の差を検定した。

#### 4. 研究成果

#### 睡眠のゲノム疫学研究が出来得る基盤の構築

本研究により、活動量計による2,240名の睡眠計測の有効データを得た(男性576名、女性1164名。平均年齢 $58.7 \pm 9.9$ 歳)。コホート研究にて、今後、がん罹患や死亡を追跡調査することにより、客観的な睡眠状態(睡眠時間や睡眠効率等)及び、主観による睡眠状態(眠気・不眠症状等)が、それらに及ぼす影響を評価でき得る基盤を構築することができた。

#### 睡眠計測による睡眠特性

調査票による平均睡眠時間(主観)は、 $6.5 \pm 0.9$ 時間(幅3.0~10時間)、活動量計による睡眠時間は平均 $5.9 \pm 1.0$ 時間(幅1.9~9.6時間)であった。活動量計での睡眠時間の相関係数は0.39と高くはなく、乖離がある場合も多く見られた。主観の睡眠時間で客観的な睡眠時間を推測するのは困難であることが明らかになった。

また、睡眠時間は、年齢とともに減少すると言われているが、本研究のデータでは、主観、客観ともに、平均睡眠時間は、年齢とともにわずかながら上昇する傾向が認められた(主観: $Trend p < 0.001$ , 客観: $Trend P < 0.001$ )。

活動量計により評価した平均睡眠効率は、 $82.1 \pm 9.8\%$ (幅27.1~97.5%)であった。睡眠効率は年齢とともに減少すると言われているが、本研究のデータでは、年齢とともに有意に減少していたものの( $Trend p < 0.001$ )、30歳代と60歳代の平均の差は、3%程度であり、大幅な減少は認められなかった。

#### 睡眠時間と高血圧症との関連

疫学研究から、主観的な睡眠時間が死亡率や生活習慣病との関連があることが報告されている。主観での睡眠時間の評価が研究の限界になっていたため、客観での睡眠時間と高血圧症との関連を評価した。

その結果、睡眠に関して、高血圧症と最も強い関連を示したのは睡眠効率であり、睡眠効率が70%未満(対象集団の約10%)の場合、高血圧症の割合が有意に高かった。主観の睡眠時間よりも高血圧症との関連は強く、これまでの主観の睡眠時間による評価での疫学研究で示唆されている以上に、睡眠の状態は高血圧症と関連がある可能性が示唆された。

#### 寝酒と高血圧症との関連

アルコール摂取は睡眠に悪影響を及ぼすことが知られている。また、睡眠の分断は、高血圧症のリスクであることも知られている。しかしながら、一般人の疫学研究で、寝酒と高血圧症との関連はほとんど検証され

ていない。そこで、寝酒と睡眠状態、及び、高血圧症の関連を検証した。寝酒をしている群の方が、睡眠時間が若干短く、睡眠効率もやや低かった。また、単なる飲酒習慣（週1回以上）では、高血圧症との関連が認められなかったが、寝酒は高血圧症と有意な関連が認められた。

#### 遺伝子多型と睡眠状態との関連

セロトニントランスポーター遺伝子多型とクロノタイプ（朝型夜型）との関連を検討した。60歳未満では、遺伝子型による朝型の割合に差は認められなかったが、60歳以上に限定すると、LL群では34.3%に対し、SS+SL群では50.3%であり、多い傾向が認められた（ $p=0.06$ ）。また、SS+SL群で60歳未満と60歳以上で朝型の割合を比較したところ、60歳以上で有意に増加していた（ $p<0.001$ ）。高年齢層で朝型が増加していたのはSS+SL群のみであったことから、加齢による朝型化にはセロトニントランスポーター遺伝子多型が関与していることが示唆された。

また、本研究の目的である必要な睡眠時間の個人差を規定している遺伝子多型を探索するために、遺伝子解析を行った各遺伝子多型に関して、遺伝子型による睡眠時間の差を検証した。しかしながら、いずれの遺伝子多型も、睡眠時間との関連は認められなかった。必要な睡眠時間の個人差を規定している遺伝的要因を特定するためには、今後、更に遺伝子解析を進める必要がある。

#### 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）

森田えみ、山田尚登、角谷寛、内藤真理子、篠壁多恵、岡田理恵子、川合紗世、菱田朝陽、浜島信之、若井建志。加齢による朝型化とセロトニントランスポーター遺伝子多型との関連。日本睡眠学会第42回定期学術集会。2017/6/29-30。パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

森田えみ、内藤真理子、若井建志、角谷寛、山田尚登。若年者の睡眠特性 - 中高年の大規模一般集団の睡眠疫学調査との比較より。日本睡眠学会第42回定期学術集会。2017/6/29-30。パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

森田えみ、山田尚登、角谷寛、内藤真理子、篠壁多恵、服部雄太、須磨紫乃、岡田理恵子、川合紗世、菱田朝陽、浜島信之、若井建志。寝酒の高血圧症のリスクの可能

性：大規模一般集団での疫学研究より。日本睡眠学会第41回定期学術集会。2016/7/7-8。京王プラザホテル（東京都新宿区）

森田えみ、角谷寛、山田尚登、内藤真理子、篠壁多恵、服部雄太、須磨紫乃、岡田理恵子、川合紗世、菱田朝陽、浜島信之、若井建志。活動量計を用いた一般人の大規模集団による睡眠時間の個人差について：J-MICC Study 大幸研究。日本睡眠学会第41回定期学術集会。2016/7/7-8。京王プラザホテル（東京都新宿区）

森田えみ、池田幸陽、角谷寛、山田尚登、篠壁多恵、服部雄太、須磨紫乃、岡田理恵子、川合紗世、菱田朝陽、浜島信之、若井建志、内藤真理子。活動量計による睡眠時間と高血圧症との関連：一般集団における検討。日本睡眠学会第40回定期学術集会。2015/7/2-3。栃木県総合文化センター・宇都宮東武ホテルグランデ（栃木県宇都宮市）

森田えみ、角谷寛、山田尚登、篠壁多恵、杉本裕香、福田奈菜、須磨紫乃、中川弘子、田村高志、川合紗世、岡田理恵子、菱田朝陽、内藤真理子、浜島信之、若井建志。疫学研究での小型活動量計による睡眠時間の推計の可能性。日本睡眠学会第39回定期学術集会。2014/7/3-4。あわぎんホール。ホテルクレメント徳島（徳島県徳島市）

〔図書〕（計0件）

〔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

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

森田 恵美（MORITA, Emi）  
国立研究開発法人森林総合研究所・森林管理研究領域・主任研究員  
研究者番号：60551968

##### (2) 研究分担者

山田 尚登（YAMADA, Naoto）  
滋賀医科大学・医学部・教授  
研究者番号：50166724

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

若井 建志 (WAKAI, Kenji)  
名古屋大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：50270989

(3)連携研究者

浜島 信之 (HAMAJIMA, Nobuyuki)  
名古屋大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：30172969