

令和元年6月3日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09238

研究課題名(和文) 閉塞性睡眠時無呼吸の診断と治療効果を予測するバイオマーカーの探索研究

研究課題名(英文) Exploratory research for biomarkers to diagnose and predict treatment effect in patients with obstructive sleep apnea

研究代表者

伊東 範尚 (Ito, Norihisa)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00621757

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)の患者は夜間に低酸素状態になることで心血管病の危険が増加することが知られている。近年、血漿中miRNAのバイオマーカーとしての意義が注目されている。本研究ではOSAの診断や治療に有用な血漿中のmiRNAを同定しバイオマーカーとしての有用性の検証を行うことを目的とした。少数例での網羅的な解析においてOSA患者で5種類の血漿中miRNAが変化することが解明された。そのうち低酸素との関連が報告される種類のmiRNAは更に多数例の解析においてOSAの重症度と優位に相関することが確認された。一方、OSAの治療と血漿中miRNAの関係に関しては相関関係を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)は眠気による事故の原因となることにより注目されるが、心血管病の危険が増加する点においても重要な疾患である。一方、典型的なOSA患者では診断が容易であるが、高齢者などでは症状が乏しく、肥満などの要因が無くてもOSAを高頻度に認めることが解明されている。従って、OSAの診断に用いる簡便なバイオマーカーを同定することには社会的意義がある。また、低酸素と関連するmiRNAがOSAによる低酸素状態と相関することを示す結果は学術的意義を有している。

研究成果の概要(英文)：It has been established that patients with obstructive sleep apnea (OSA) is exposed by intermittent hypoxia, leading to increased risk of cardiovascular diseases. Plasma miRNA has recently been an attractive candidate to predict the onset of diseases. In this study, we exploratorily identify plasma miRNA to detect OSA and evaluate the usefulness of the candidate miRNA as a biomarker of OSA. By comprehensive analysis using small samples, we identified 5 plasma miRNA associated with the absence or presence of OSA. Among them, we chose a miRNA which was reported to relate to hypoxia, and analyzed the relationship between the miRNA and OSA in larger number of patients. We found that the severity of OSA was associated with the plasma miRNA, but the plasma miRNA was not associated with the treatment effect of OSA.

研究分野：老年医学

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸 バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は脳卒中をはじめとする心血管病の危険因子の一つである(1)。特に重症 OSA 患者においては、健常者や軽中等症 OSA 患者と比較して著明に心血管病リスクが増加することが知られている(2)。日中の眠気やいびきなどから OSA が疑われる場合、スクリーニングとして外来で施行可能な簡易睡眠モニターによる検査が行われ、確定診断として入院で精度の高い睡眠ポリグラフ (PSG) 検査が行われることが多い。しかし、簡易睡眠モニターによるスクリーニング法は患者の手技に依存し感度がそれほど高くないという問題があり、現状のスクリーニング法を補完する新たな診断マーカーが望まれている。

2. 研究の目的

OSA の新たな診断マーカーの候補として、我々は microRNA(miRNA)に注目した。MiRNA は 20-25 塩基長の一本鎖 RNA であり、遺伝子の転写後発現調節に関与する(3)。また、癌や心血管疾患、神経変性疾患等の病態の発症や進行に関与することが知られており、特に癌の領域においては診断目的のバイオマーカーとしての役割が期待されている(4) (5)。現状では OSA のバイオマーカーとして確立された miRNA は存在しないが、OSA 患者では夜間に間歇的な低酸素状態が繰り返されることから、低酸素状態で増加する血漿中 miRNA が OSA の重症度の指標となるという仮説を立て、そのことを証明するべく検証を行った。

3. 研究の方法

当院老年・高血圧内科に通院中であり、自覚症状などから OSA が疑われ PSG を施行した連続 45 症例を対象者とした。候補 miRNA のスクリーニングとして、上記対象者の中から無呼吸低呼吸指数 (AHI) が 30 以上の重症 OSA 患者 4 人と 5 AHI<15 の軽症 OSA 患者 4 人を抽出した。計 8 名の血漿から miRNA を抽出し、miRNA Oligo chip(東レ)を用いて発現量の定量評価を行った。両群間で有意な発現量の差を認めた miRNA を抽出し、これらを候補 miRNA とした。続いて全症例を対象として候補 miRNA の発現量を計測し、各種睡眠パラメーター(年齢、性別、BMI、AHI、AI、3%ODI、最低 SpO₂、平均 SpO₂)との関連につき調べた。

4. 研究成果

スクリーニングにおいて両群間で有意な発現量の差を認めた miRNA は 9 種に留まり、そのうち両群ともに 3 サンプル以上検出可能であった miRNA は miR192-5p のみであった。miR192-5p は低酸素との関連が報告されている(6)。miR192-5p に関して 45 症例での評価を行った。その結果、miR192-5p の発現量は年齢、性別、BMI、最低 SpO₂、平均 SpO₂ との相関を認めなかったが、AHI、AI、3%ODI と正の相関を認めた (図 1)。

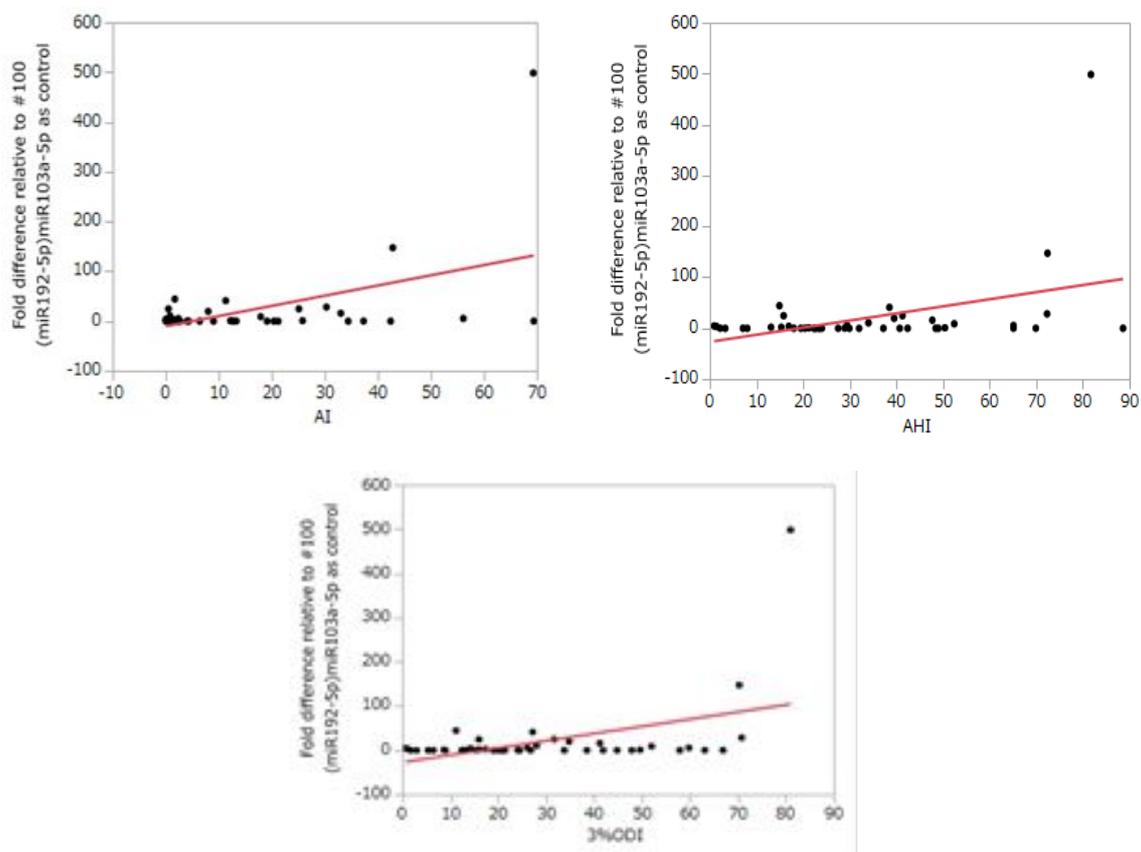


図 1

続いて対象者を重症 OSA 群(AHI ≥ 30)と非重症 OSA 群(AHI <30)に分類した結果、重症 OSA 群では非重症 OSA 群と比較して miR192-5p の相対的発現量が有意に高値であった(図 2)。

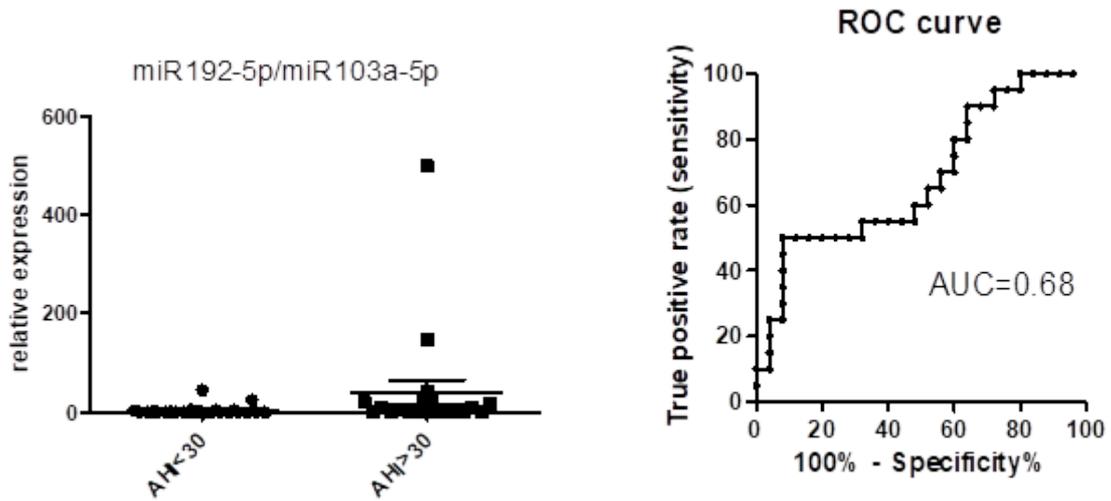


図 2

さらに、miR192-5p の相対的発現量が 5 以上、5 未満の群に分け、AHI との相関につき検討した結果、miR192-5p の相対的発現量 ≥ 5 の群では AHI が有意に高値であった(図 3)。

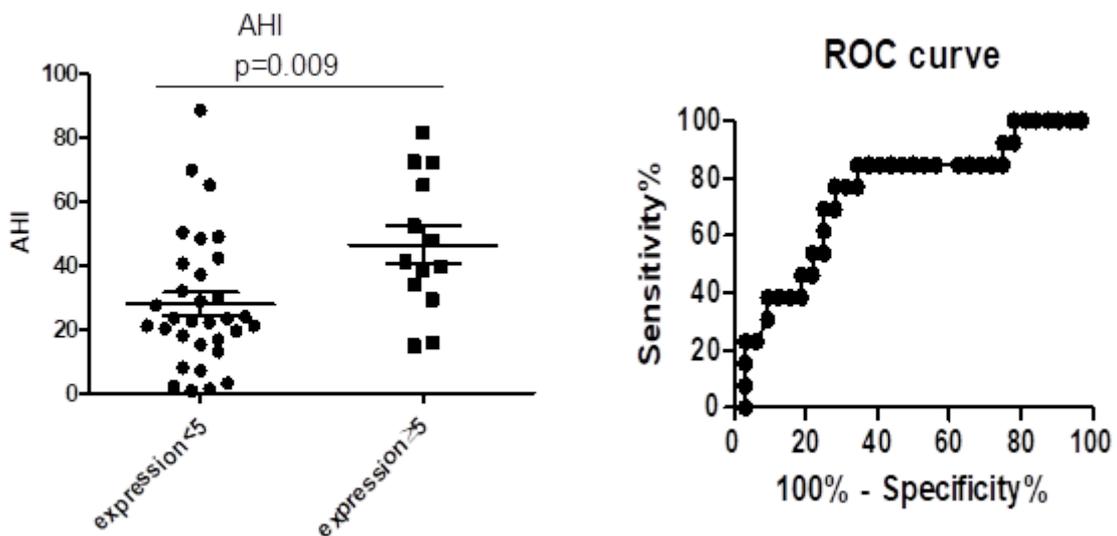


図 3

上記の如く、OSA 患者において血漿中 miR192-5p の発現量は OSA 重症度の指標と相関していた。miR192-5p は重症 OSA のバイオマーカーとして利用できる可能性が考えられる。

引用文献

1. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health

- Study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;163(1):19-25.
2. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365(9464):1046-53.
 3. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004;116(2):281-97.
 4. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105(30):10513-8.
 5. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. Nature reviews Genetics. 2011;12(12):861-74.
 6. Roy S, Benz F, Alder J, Bantel H, Janssen J, Vucur M, et al. Down-regulation of miR-192-5p protects from oxidative stress-induced acute liver injury. Clinical science (London, England : 1979). 2016;130(14):1197-207.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

1. 臨床高血圧フォーラム(2018年)「閉塞性睡眠時無呼吸の重症度と関連する血漿中 micro RNA の探索」本行一博・伊東範尚・中丸遼・山本浩一・赤坂憲・鷹見洋一・竹屋泰・杉本研・楽木宏実
2. 日本高血圧学会(2018年)「閉塞性睡眠時無呼吸の重症度と関連する血漿中 micro RNA の探索」中丸遼・本行一博・伊東範尚・山本浩一・赤坂憲・鷹見洋一・竹屋泰・杉本研・楽木宏実
3. 国際高血圧学会(2018年)“MiR192-5p as a possible biomarker to detect severe obstructive sleep apnea.” Kazuhiro Hongyo, Norihisa Ito, Ryo Nakamaru, Koichi Yamamoto, Ken Akasaka, Yoichi Takami, Yasushi Takeya, Ken Sugimoto, Hiroimi Rakugi”

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：楽木 宏実

ローマ字氏名：Rakugi Hiromi

所属研究機関名：大阪大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：20252679

研究分担者氏名：山本 浩一

ローマ字氏名：Yamamoto Koichi

所属研究機関名：大阪大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：講師

研究者番号（8桁）：00528424

(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。