

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04120

研究課題名(和文) 睡眠時のエネルギー代謝における個人差の要因および生活習慣病との関連

研究課題名(英文) Individual differences in time course of sleeping energy metabolism in relation to metabolic diseases

研究代表者

徳山 薫平 (Tokuyama, Kumpei)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授

研究者番号：00207565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではこの睡眠時のエネルギー代謝、特に呼吸商(RQ)の経時変化の個人差の要因について検討し、

1) 睡眠の後半にはRQが上昇に転じて炭水化物の酸化が亢進する現象を捉えた。このRQの上昇には性差があり、女性のRQの上昇は男性よりも早期に始まる。高齢者は睡眠時のRQ一過性の低下が小さい。またRQの経時変化を24時間に亘って追跡すると、RQの個人差は睡眠時に顕在化すること等を明らかにした。2) 更に睡眠時のRQと相関する尿中代謝産物として炭素鎖8のアシルカルニチンやコハク酸などを同定した。3) メタボリックチャンバーを用いた代謝測定データを国際共同データベースとして設立する作業を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではこの睡眠時のエネルギー代謝、特に呼吸商(RQ)の経時変化の個人差の要因について検討した。睡眠時のRQの経時変化の個人差がインスリン抵抗性発症に向けた最も初期の現象であることが示唆された。今後、インスリン抵抗性や糖尿病の病因解明につながる知見だと考えている。

本研究は申請者らの過去のエネルギー代謝測定データの再解析に加えて、高齢者や無月経女性アスリートの測定を加えて行った。国内外の研究機関に蓄積されているデータと統合したデータベースを設立することでヒトのエネルギー代謝調節の全体像が明らかになると考えている。国際共同データベースが将来のこの分野の発展に大きく寄与すると考えている。

研究成果の概要(英文)：Sleep is consolidated into a single prolonged period in humans, and its metabolic consequence is to impose an extended duration of fasting. The present study revealed that 1) RQ begins to increase prior to awakening, and sleeping energy metabolism is not a simple result of prolonged fasting. The increase in RQ of female subjects begins earlier than that of male subjects. Transient decrease RQ during sleep in aged subjects is smaller than that of young subjects. Individual variation in RQ become evident during sleep. Oxidized substrate during sleep is flexibly switched during sleep, and blunted nocturnal decrease in RQ may be an earliest event leading to metabolic inflexibility and insulin resistance. Urinary metabolome analysis identified several marker such as acylcarnitin, succinate, leucine and isoleucine, which can be a marker of metabolic flexibility. To get bigger picture of energy metabolism, we began to set-up an international data-base for metabolic chamber study.

研究分野：代謝生理学

キーワード：メタボリックチャンバー ヒューマンカロリメータ エネルギー代謝

1. 研究開始当初の背景

時間に亘る単相性睡眠をとるヒトのエネルギー代謝調節の課題

ヒトは必要な量の睡眠を一晩にまとめてとり、深く長い睡眠を確保している。単相性睡眠と呼ばれるこの睡眠様式は加齢に伴って中途覚醒が多くなり睡眠の断片化が始まる。24 時間休みなく多様な活動の機会を提供する現在の社会環境は睡眠の断片化を促し、睡眠の質の変容に伴う認知機能の低下や精神疾患、あるいは生活習慣病のリスク要因となる。睡眠を十分にとることが大切である一方で、単相性睡眠はその間の長時間の絶食時間をいかに乗り切るかという課題をエネルギー代謝調節に課している。酸素摂取に対する二酸化炭素産生の比である RQ は炭水化物と脂肪の酸化の比率の指標となる。酸化基質を変化させる代謝的柔軟性を論じた総説では、睡眠時の RQ の経時変化が次のように予想されていた。

1. RQ は睡眠時間の経過に従って漸減する。
2. RQ の漸減はインスリン抵抗性の者では小さい

エネルギー代謝測定方の課題

睡眠時エネルギー代謝の測定には、呼吸採取用のマスク装着を必要としない間接熱量測定室（ヒューマン・カロリメーター）が主に用いられてきたが、この装置の時間分解能の限界から睡眠時エネルギー代謝の経時変化は不明であった。申請者らはヒューマン・カロリメーターによる代謝測定のノイズ除去アルゴリズムを独自に開発し、この装置の時間分解能を世界最高レベルに高めて睡眠時エネルギー代謝の研究を展開してきた（Tokuyama K, et al., J Appl Physiol 106:640, 2009）。

2. 研究の目的

睡眠時エネルギー代謝における個人差の要因を解析するために、

- 1) これまでに申請者らが行ってきた間接熱量測定データを再度精査し、睡眠時エネルギー代謝の個人差の要因を解析する
- 2) 新たに高齢者や運動性無月経女性の睡眠時エネルギー代謝測定データを得て、睡眠時エネルギー代謝の個人差の要因を解析する
- 3) 睡眠時エネルギー代謝の個人差と相関する代謝関連マーカーを尿のメタボローム解析から探索する。
- 4) 申請者らが蓄積してきた睡眠時エネルギー代謝のデータベースを更に拡充するために、国内外の研究機関との連携を進める。

3. 研究の方法

1) 間接熱量測定結果のデータベースを作成する。

データベースソフト（MySQL）を用いてリレーショナルデータベース形式で作成する。

2) 高齢者や運動性無月経女性の睡眠時エネルギー代謝を測定データする

無月経女性アスリート（8名）を健康女性（10名）と比較、高齢女性（8名）を若年成人女性（9名）と比較する。

3) 尿のメタボローム解析を行う。

間接熱量測定では蛋白質の異化を検討するために尿中窒素排泄を測定している。本研究では尿中のメタボローム解析を行い、睡眠時エネルギー代謝の個人差と相関する代謝関連マーカーを探索する。メタボローム解析には高速液体クロマトグラフ質量分析計（LCMS-8050, SHIMADZU）を用いて、エネルギー代謝関連物質（アシルカルニチン、クエン酸回路中間体、アミノ酸など計 45 種類）を定量する。

4) 国内外の研究機関と連携して共同データベースを構築する。

具体的な連携先としては、国内の 2 研究機関および海外の 2 研究機関を予定している。

4. 研究成果

1) 睡眠時エネルギー代謝測定データの精査

睡眠の後半には呼吸商（RQ）が上昇に転じて炭水化物の酸化が亢進する。

RQ の上昇には性差があり、女性の RQ の上昇は男性よりも早期に始まる。

RQ の経時変化を 24 時間に亘って追跡すると、RQ の個人差は睡眠時に顕在化する。

[上記を Scientific Reports 11: 17849, 2021 で発表]

就寝前の光環境の違いが睡眠時のエネルギー代謝や体温変化に及ぼす影響について明らかにした。[Chronobiol Int 39:602, 2022; Scientific Reports 11:12402, 2021]

2) 高齢者や運動性無月経女性の睡眠時エネルギー代謝の特徴

高齢者(72.1±2.5歳)は睡眠時のRQ一過性の低下が小さい。[Scientific Reports 査読中]
無月経女性では睡眠時のRQ一過性の低下が小さい。[投稿準備中]

3) 尿のメタボローム解析

睡眠時のRQと正相関する尿中代謝産物として炭素鎖8のアシルカルニチン、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、ロイシン、イソロイシン、馬尿酸などを同定した。これらのメタボロームの増加は、体重増加やインスリン抵抗性の発症の初期応答であると報告されていることから、代謝の柔軟性(metabolic flexibility)低下を敏感に反映する可能性が示唆された。これらの知見は、尿メタボロームの分析から代謝の柔軟性を推測する手法開発に道を開いたと考えている。

4) 睡眠時エネルギー代謝の国際共同データベース

申請者らと同様な仕様の間接熱量測定室(メタボリックチャンバー)を用いて代謝測定を行っている研究機関(国内の1国立研究機関と企業の1研究機関、海外の2大学研究機関)と打ち合わせを進めた。論文として報告済みのデータをプールしてデータベース化することにより、測定条件等を原著論文で確認できるように計画した。そこで、申請者らの研究グループが蓄積していないデータ(例えば、小児、中高年、糖尿病患者など)のエネルギー代謝について活発に研究発表している研究グループを最初の連携先とした。国内の企業の研究機関との間では共同研究契約を締結してデータを共有する準備が開始できた。

この間に下山は二重標識水法によるエネルギー代謝測定データの国際共同研究の成果を多数一流研究に発表してきた(Nature metabolism 5:579, 2023; Science 378:909, 2022; Science/373:808, 2021)。二重標識水法によるエネルギー代謝測定についての国際共同研究のリーダーの一人であるJohn Speakman博士(アバディーン大学)とメタボリックチャンバー法で収集したデータの国際共同データベース設置についての助言を得て準備を進めた。海外の研究機関とはこれまでにメールやリモート会議で相談を進め、2023年6月に先方を訪問して具体化についての議論を進めるところまで進めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Zhang S, Tanaka Y, Ishihara A, Uchizawa A, Park I, Iwayama K, Ogata H, Yajima K, Omi N, Satoh M, Yanagisawa M, Sagayama H, Tokuyama K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Metabolic flexibility during sleep.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s4198-021-97301-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ishihara A, Park I, Suzuki Y, Yajima K, Cui H, Yanagisawa M, Sano T, Kido J, Tokuyama K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Metabolic responses to polychromatic LED and OLED light at night.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-91828-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Uchizawa A, Hibi M, Sagayama H, Zhang S, Osumi H, Tanaka Y, Park I, Tokuyama K, Omi N.	4. 巻 77
2. 論文標題 Novel equations to estimate resting energy expenditure during sitting and sleeping.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Nur Metabolism	6. 最初と最後の頁 159-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000516174	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 Uchizawa A, Funayama A, Osumi H, Enomoto Y, Zhang S, Tokuyama K, Naomi Omi N, Sagayama H.	4. 巻 68
2. 論文標題 Food quotient assessments using one-week dietary records and food frequency questionnaires of young Japanese runners.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminol.	6. 最初と最後の頁 47-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.68.47.	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 Zhang S, Osumi H, Uchizawa A, Hamada H, Park I, Suzuki Y, Tanaka Y, Ishihara A, Yajima K, Seol J, Satoh M, Omi N, Tokuyama K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Changes in sleeping energy metabolism and thermoregulation during menstrual cycle.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiol Rep	6. 最初と最後の頁 e14353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14353	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Y, Ogata H, Kayaba M, Ando A, Park I, Yajima K, Araki A, Suzuki C, Zhang S, Ishihara A, Takahashi K, Shoda J, Nabekura Y, Satoh M, Tokuyama K.	4. 巻 128
2. 論文標題 Effect of a single bout of exercise on clock gene expression in human leukocyte.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Appl Physiol	6. 最初と最後の頁 847-854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00891.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogata H, Horie M, Kayaba M, Tanaka Y, Ando A, Park I, Zhang S, Yajima K, Shoda J, Omi N, Kaneko M, Kiyono K, Satoh M, Tokuyama K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Skipping breakfast for 6 days delayed the circadian rhythm of the body temperature but did not alter the peak time of clock gene expression in human leukocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12092797	査読の有無 無
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 Iwayam K, Ogawa A, Tanaka Y, Yajima K, Park I, Ando A, Ogata H, Kayaba M, Zhang S, Tanji F, Nabekura Y, Yamamoto K, Tokuyama K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Effects of exercise before breakfast on plasma free fatty acid profile and 24-h fat oxidation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metabolism Open	6. 最初と最後の頁 100067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metop.2020.100067	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 Zhang S, Takano J, Murayama N, Tominaga M, Abe T, Park I, Seol J, Ishihara A, Tanaka Y, Yajima K, Suzuki Y, Suzuki C, Fukusumi S, Yanagisawa M, Kokubo T, Tokuyama K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Subacute ingestion of caffeine and oolong tea increases fat oxidation without affecting energy expenditure and sleep architecture: a randomized, placebo-controlled, double-blinded cross-over trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12123671	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	鈴木 陽子 (Suzuki Yoko) (00813453)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・研究員 (12102)	
研究分担者	麻見 直美 (Omi Naomi) (10300005)	筑波大学・体育系・准教授 (12102)	
研究分担者	矢島 克彦 (Yajima Katsuhiko) (70632264)	城西大学・薬学部・助教 (32403)	
研究分担者	下山 寛之 (Sagayama Hiroyuki) (80760652)	筑波大学・体育系・助教 (12102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	田名辺 陽子 (Yoko Tanabe) (90781873)	筑波大学・体育系・研究員 (12102)	他機関への転出（留学）により2年目から研究分担者を外れた。

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