

睡眠呼吸障害と痴呆との関係解明

角谷 寛

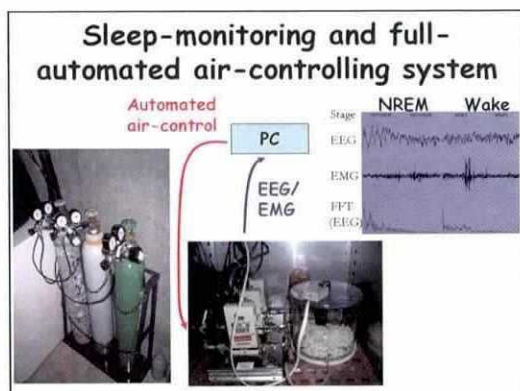
1. 研究のねらい

人間は人生の約 1/3 の時間を睡眠で過ごす。また、目覚めて活動すべき時間帯において、睡眠障害のために生ずる注意力の低下やいねむりは、交通事故や労働事故などの大きな社会的損失を起していると考えられている。米国において、睡眠の問題に起因する経済損失は、年間で300億ドル以上に及ぶと推計されている。日本は、米国よりも睡眠不足がより深刻な状態にあり、睡眠障害は潜在的に多大な損害をもたらしていると考えられる。また、睡眠障害はQOL (Quality of Life) の面からも問題であることが認識されつつある。このように、睡眠は人間にとって重要な生理機能であるだけでなく、その障害は社会的・個人的にも重要な問題である。

睡眠はシステムとしてコントロールされているため、その調節機構を理解するためには、多角的・総合的に睡眠の及ぼす影響を解析する必要がある。哺乳類の睡眠は基本的に同じ構造をしているため、マウスの睡眠はヒト睡眠の良いモデルと考えられる。また、マウスは遺伝子発現の変化等の解析に適する。一方、自覚的症候群を含めた細かい表現型の解析にはヒトを対象とする必要がある。そこで、最も頻度の高い睡眠障害である睡眠呼吸障害（眠気・いびき等の症状を伴えば睡眠時無呼吸症候群）のマウスモデルを作成するとともに、ヒトを対象とした多角的・総合的な睡眠と健康の疫学調査を開始した。

2. 研究成果と考察

マウスを用いた実験系： 閉塞性睡眠時無呼吸症候群は睡眠呼吸障害の中核をなし、また、

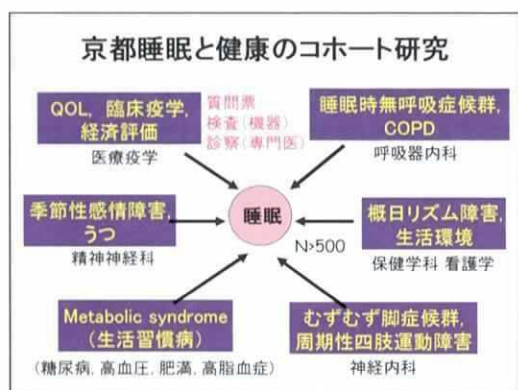


最も頻度の高い睡眠障害である。この疾患では睡眠時の骨格筋の脱力による気道閉塞に伴って低酸素・高二酸化炭素血症が起こり、睡眠からの覚醒が起こる。そこで、マウスの脳波・筋電図をモニターしながらリアルタイムに覚醒・睡眠のステージを判定し、各ステージに対して外気の O_2 ・ CO_2 を全自動で制御するシステムを開発した。これは睡眠時無呼吸症候群のモデルと考えられる。

このシステムで REM 睡眠と non-REM(NREM)睡眠の双方、あるいは REM 睡眠のみなど、特定の睡眠ステージのみに低酸素あるいは高 CO₂ を投与することにより、それぞれの睡眠ステージを特異的に障害することができた。また、低酸素投与時は動脈血酸素飽和度の低下が起こるが、高 CO₂ 投与にて動脈血酸素飽和度は低下しなかった。したがって、このシステムは各睡眠ステージ特異的に睡眠を剥奪でき、しかもそれが低酸素による影響か睡眠が障害された影響かを解析できる実験系である。

睡眠呼吸障害は高血圧や認知障害を引き起こすが、本実験系を用いてこれらの合併症の発症メカニズム解明に迫りたいと考えている。また、睡眠剥奪中のほとんどの時間は覚醒し、剥奪終了直後はほとんどの時間眠るというリバウンドが起こる。これを利用して、睡眠剥奪中は睡眠を誘発する効果のある薬剤の、剥奪直後は覚醒作用のある薬剤のスクリーニングなど、広い用途に使用可能と考えている。

ヒトを対象とした疫学的研究： 睡眠呼吸障害（睡眠時無呼吸症候群）、Restless Legs 症候群など比較的頻度が高いと考えられる睡眠障害の有病割合を調査するとともに、それらの睡眠障害が健康関連 QOL・睡眠の質・病気による休業や交通事故などにもたらす影響を明らかにするために、京都大学を中心として学科・診療科の枠組みを越えた「京都 睡眠と健康のコホート研究（KSHS）」グループを組織し、調査を実施している。現在某企業の職員を対象に約 150 名の調査が終了しており、最終的には 500 名の調査を予定している。



簡易睡眠 PSG（睡眠呼吸障害モニター）などの検査および質問票のデータの収集のみならず、専門医の診察による睡眠障害の診断を実施することにより、精度の高い睡眠調査を実施している。その結果、睡眠障害の頻度が従来考えられていたよりも高いことが明らかとなりつつある。

このように総合的・多角的な睡眠と健康に関する調査は世界的にもほとんど例を見ない。インフォームド・コンセントが得られた対象者から血液サンプルの提供を受けており、しかもその全員に対して睡眠障害の有無が診断されているため、睡眠障害の原因を究明する上で、非常に有用である。

このようにマウスとヒトの双方を対象として睡眠研究を実施している。将来はこれらを有機的に融合することにより、睡眠調節機構を解明していきたい。

3. 成果リスト

論文

1. Hamada, H., Taniguchi, M., Ohi, M., Nakai, N., Okura, M., Wakamura, T., Kadotani, H. and Chin, H.: Acceptance and short-term tolerance of nasal continuous positive airway pressure therapy in elderly patients with obstructive sleep apnea. **Sleep and Biological Rhythms** 2: 53- 56, 2004
2. Kadotani, H., Taniguchi, M., Takahashi, Y., and Inoue, Y.: Genetic approach to sleep-disordered breathing. **Sleep and Biological Rhythms** 2: S49, 2004

総説

3. 角谷 寛: 睡眠の液性調節機構と遺伝子研究の新展開と展望。呼吸と循環 52: 349-353, 2004

口頭発表

4. Kadotani, H., Taniguchi, M., Takahashi, Y. and Inoue, Y. : ApoE ε4 allele Frequency in Japanese Sleep-Disordered Breathing. **APSS 17th Annual Meeting** Chicago, USA (2003)
5. Nakai, N., Ohi, M., Harada, Y., Ohkura, M. Taniguchi, M., Okamura, H., Chin, K., Kadotani,H. and Wakamura, Y.: An Observational 24 Months Compliance Study of Patients with Sleep Apnea hypopnea syndrome with nCPAP Treatment in Japan. **APSS 17th Annual Meeting**, Chicago, USA (2003)
6. Koike, S., Inoue, Y., Kadotani, H., Oka, Y., Yamamoto, K., Matsuda, S., Shibata, M. and Miki, R.: Are Sleep-Related Breathing disorder in hemodialysis Patients Mildest on The Dialysis Days? **APSS 18th Annual Meeting**, Philadelphia, USA
7. Minami, I. and Kadotani, H.: Regulation of Sleep-Wake States in Response to intermittent hypercapnic stimuli to mouse Applied Only in Sleep. **APSS 18th Annual Meeting**, Philadelphia, USA(2004)
8. Koike, S., Inoue, Y., Kadotani, H., Oka, Y., Yamamoto, K. Matsuda, S. Shibata, M. and Miki, R.: Prevalence and Clinical significance of Sleep-related Breathing disorder in End Stage Renal Disease. **APSS 18th Annual Meeting**, Philadelphia, USA(2004)

9. Oka, Y., Koike, S. Inoue, Y., Yamamoto, K., Shibata, M., Matsuda, S., Miki, R. and Kadotani, H.: Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements during Sleep among Hemodialysis Patients. **APSS 18th Annual Meeting**, Philadelphia, USA(2004)
10. 南一 成, 竹川高志, 角谷 寛: 高二酸化炭素・低酸素の自動制御によるマウス睡眠障害システム（睡眠時無呼吸症候群モデルマウス）。日本睡眠学会定期学術集会（第29回；東京）

特許

- 特願 2004-162468 「レストレスレッグズ症候群・周期性四肢運動障害モデル動物」
- 特願 2004-162469 「気体流量制御による睡眠障害システム」

謝辞

研究を実施する機会を与えていただきました JST 及び「情報と細胞機能」領域の皆様、京都大学大学院医学研究科の中西重忠教授、先端領域融合医学研究機構の上代淑人機構長、そして、共同研究者である医療疫学分野の福原俊一教授をはじめ KSHS group の各研究者、睡眠研究グループの南一成氏、中山幸代氏、竹川高志氏に感謝致します。