

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591672

研究課題名(和文) 質問票調査を既存ゲノムコホート研究に追加して実施する睡眠のゲノム疫学的研究

研究課題名(英文) Sleep genome epidemiological study, by adding questionnaire survey to an existing genome cohort study

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) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：1万人規模のゲノム疫学研究(長浜0次コホート研究)の対象者に睡眠障害の疫学調査(長浜0次睡眠研究)を追加実施することで、大規模な睡眠障害に関するゲノム疫学研究とすることが本研究の目的であった。

プレテスト、および、本調査を実施した。国際的に標準的な睡眠に関する自記式質問票に加えて、終夜睡眠ポリグラフィ(携帯装置)および1Chの小型脳波計による睡眠脳波検査も実施した。国際共同研究を行うための国際コンソーシアム(International Insomnia Genetics Consortium: IGC)を組織し、2万例弱のサンプルサイズでゲノムワイド相関解析を実施している。

研究成果の概要(英文)：We performed an epidemiological study. We added sleep survey to an already existing genome cohort study. We performed not only a questionnaire survey, but also monitored sleep-disordered breathing using a type 3 portable monitor and Holter electro-cardiograph and single-channel sleep electro-encephalograph.

We have settled the. International Insomnia Genetics Consortium (IGC Consortium) to perform a large-scale genome-wide association study.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：臨床精神分子遺伝学 睡眠 疫学 国際コンソーシアム 不眠症 トランスディシプリナリティ 脳波  
ゲノム

### 1. 研究開始当初の背景

日本人は睡眠時間が世界的にも短く、睡眠は重要な健康問題である。睡眠調節機構に関連しては、概日リズム(約24時間で睡眠・覚醒を繰り返すこと)の分子メカニズムは解明されつつあるが、それ以外の睡眠調節の分子メカニズムについては不明な点が多い。

申請者らは、ポジショナル・クローニングの結果、ナルコレプシーという代表的な睡眠障害の原因がオレキシン・システムの異常であることを見出した(L Lin, H Kadotani, et al. Cell 1999: 筆頭著者の一人)。この論文の引用回数は1000回を超え、それまでの睡眠調節機構の理解を一新した。また、もっとも多い睡眠障害である睡眠時無呼吸症候群とApoE遺伝子多型が関連することを、米国の疫学サンプルを用いて明らかにした(H Kadotani, et al, JAMA 2000: 紹介ページ付きで掲載。アメリカ睡眠医学会若手研究者賞受賞論文)。これらは、いずれも大規模サンプルを用いたゲノム解析が、新たな睡眠調節のメカニズム解明に寄与することを明示している。

睡眠調節の分子機構を解明していくためには、睡眠調節に関わる遺伝子をさらに見出す必要があると考えられる。近年のゲノム解析技術の進歩により、本研究に最も有用な方法は睡眠障害のゲノム疫学的研究をベースにした疾患関連遺伝子の網羅的検索である。

日本人は遺伝的背景が比較的均一であるために、ゲノム研究を行うために適した対象と考えられている。しかし、日本人を対象とした睡眠障害に関する大規模なゲノム疫学研究はこれまで実施されてこなかった。

### 2. 研究の目的

京都大学医学研究科は滋賀県長浜市において1万人規模のゲノム疫学研究(長浜0次コホート研究)を実施している。そこで、その対象者に睡眠障害の疫学調査(長浜0次睡眠研究)を追加実施することで、大規模な睡眠障害に関するゲノム疫学研究とすることが本研究の目的である。

(1)まず、少人数を対象にプレテストを行ない、調査の準備状況を確認する。(2)その後、長浜0次コホート研究の参加者を対象に、質問票を用いて睡眠に関する疫学的調査を実施し、睡眠障害の有病率をあきらかにする。(3)「長浜0次コホート研究」と「長浜0次睡眠研究」の双方の結果を突き合わせ、睡眠障害のゲノム疫学研究とする。(注:コホート研究とは追跡調査を行う疫学研究のこと)

### 3. 研究の方法

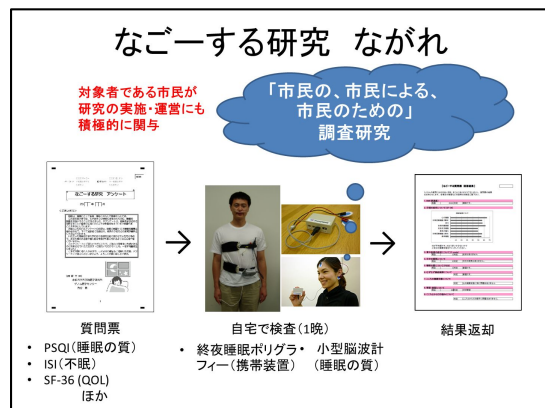
1. 睡眠の調査(長浜0次睡眠研究)を実施する。

参加者は、ながはま0次コホート研究に既参加であり、ゲノム解析が行われている。質問票を予め送付し、調査当日に持参してもらった。

質問票はスキャナーで読み取り、自動的にスコア化するシステムを開発した。これにより、参加者が持参した記入済み質問票を読み取ることで、記入漏れのチェックや、タッチパネルによる質問を追加する必要があるか否かの判断が即座にできるようにした。

睡眠に関する自記式質問票としては、国際的に標準として使用されている、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)、不眠重症度質問票(ISI)、エップワース眠気尺度(JESS)、朝型夜型質問紙(MEQ)を用いた。

睡眠の質を客観的に評価するために、小型の簡易脳波計(SleepScope, SleepWell社、大阪)を自宅に装着してもらった。この機器はゴールドスタンダードの睡眠検査である終夜睡眠ポリグラフィー検査と83.5%の睡眠ステージ判定一致率がある(精度に関する論文投稿中)。



### 4. 研究成果

申請者が中心的メンバーとして企画/実施している1万人規模のゲノムコホート研究(長浜0次コホート研究)の参加者を対象に、主に不眠症を対象疾患として、睡眠障害の質問票調査を追加実施し、その結果を「長浜0次コホート研究」と統合して解析することが本研究(長浜0次睡眠研究、通称:ながる研究)の目的である。平成23年度には主にプレテストを行った。

平成25年度末までに、143名の調査を実施した。質問票調査に加え、1Chの小型脳波計による睡眠脳波検査および終夜睡眠ポリグラフィー(携帯装置)を用いた睡眠時無呼吸症候群の検査も行なっている。本研究は、産(睡眠県連企業)、官(長浜市)、学(京大)に加えて地域(地域住民が組織したNPO)が共同で研究を実施しており、トランスディシプリナリティ(現実社会に即応する超学際研究)の先行事例として、国内外から評価されている。

不眠症の国際共同研究を行うための国際コンソーシアム (International Insomnia Genetics Consortium: IGC) を米国、豪州、アイスランド、オランダ、英国、フィンランド、ドイツ、ノルウェイ、韓国と共に組織し、不眠症に関して約2万例のサンプルを対象としたゲノムワイド相関解析を行なっている。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計26件)

Aoki K, Matsuo M, Kadotani H, et al. Association of sleep-disordered breathing with decreased cognitive function among patients with dementia. *Journal of Sleep Research*. 査読有, 2014; in press

Murase K, Tabara Y, Kadotani H, et al. Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: The Nagahama Study. *SLEEP*. 査読有, 2014; in press

Kitamura T, Miyazaki S, Kadotani H, et al. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Japanese Elementary School Children Aged 6-8 Years. *Sleep and Breathing*. 査読有, 2014; DOI 10.1007/s11325-013-0893-5

Kitamura T, Miyazaki S, Kadotani H, et al. Type I Chiari malformation presenting central sleep apnea. *Auris Nasus Larynx*. 41(2):222-4, 査読有, 2014; doi:p11: S0385-8146(13)00179-X. 10.1016/j.anl.2013.07.011.

Kadotani H, Nagai Y, Sozu T. Railway suicide attempts are associated with amount of sunlight in recent days. *Journal of Affective Disorders*. 152-154:162-8. 査読有, 2014; doi:10.1016/j.jad.2013.08.040

Yamazaki T, Yamori M, Kadotani H, et al. Mastication and risk for diabetes in a Japanese population: a cross-sectional study. *PLoS One*. 8(6):e64113. 査読有, 2013; doi:10.1371/journal.pone.0064113.

Yoshimura K, Nakayama T, Kadotani H, et al. Prevalence of postmicturition urinary incontinence in Japanese men: Comparison with other types of incontinence. *Int J Urol* 20(9):911-6. 査読有, 2013; doi: 10.1111/iju.12074

Tsuchiya Y, Minami I, Kadotani H, Todo T, Nishida E. Circadian clock-controlled diurnal oscillation of Ras/ERK signaling in mouse liver. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 89(1):59-65. 査読有, 2013; doi.org/10.2183/pjab.89.59

Toyama Y, Chin K, Kadotani H, et al.

Association between sleep apnea, sleep duration and serum lipid profile in an urban male working population in Japan. *Chest*. ;143(3):720-8. 査読有, 2013; doi:10.1378/chest.12-0338

Kadotani H, Nakayama-Ashida Y, Nagai Y. Durability, safety, ease of use and reliability of a type 3 portable monitor and a sheet-style type 4 portable monitor. *Sleep and Biological Rhythms*. 査読有, 2011; 9(2): 86-94. Doi: 10.1111/j.1479-8425.2011.00491.x

### 〔学会発表〕(計33件)

Kadotani H. Introductions by each group and description of existing data, Japan. Insomnia Genetics Consortium, First annual meeting. オランダ王立芸術科学アカデミー, オランダ 2013/9/24-26

Kadotani H. Genetics of Human Sleep from genotype to phenotype. Turkish Sleep Medicine Society 13th National Sleep Medicine Congress. Antalya, Turkey 2012/12/12

Kadotani H. Sleep, quality of life and depression in a Japanese male working population. 21st Congress of the European Sleep Research Society. パリ、フランス 2012/09/04-08

### 〔図書〕(計4件)

角谷寛. 睡眠と遺伝. 意識と睡眠 脳とこころのプライマリケア株式会社シナジー (千葉茂(編)) PP346-350, 2012

角谷寛. 睡眠呼吸障害の疫学の課題と展望. 睡眠呼吸障害 Update2011. ライフ・サイエンス社 (井上雄一、山城義広(編))pp8-12, 2011

角谷寛. 終夜睡眠ポリグラフィーと反復睡眠潜時試験. 精神医学キーワード辞典. 中山書店 (松下正明 (編)) PP350-352, 2011

### 〔その他〕

NHK きょうの健康(2014/1/27, 2014/11/28), 市民向け公開講座など(13件), 医師向けなどの講演(16件)

### ホームページ等

睡眠と生活習慣病、欧米と差. (m3.com) <http://www.m3.com/academy/report/article/143619/>

健やかな睡眠のために. (京都新聞) <http://www.kyoto-np.co.jp/kp/medical/se/arch/201202/column.html>

直前数日間の日照時間が少ないほど鉄道自殺の危険性が高いことが明らかに - 鉄道自殺の予防に期待 - [http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news\\_data/h/h1/news6/2013/130925\\_412931033043.htm](http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2013/130925_412931033043.htm)

6 . 研究組織

(1)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