

厚生労働科学研究補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

1. 深睡眠が性腺機能制御に及ぼす影響
—睡眠時無呼吸症候群における血漿 kisspeptin 濃度の検討—

研究分担者 櫻井 滋 岩手医科大学医学部睡眠医療学科 准教授
共同研究者 西島 嗣生 岩手医科大学医学部睡眠医療学科 講師

研究要旨

LH、FSH など下垂体性 gonadotropin 血中濃度（レベル）は性別や年齢に影響され、特に女性では月経周期と密接な関係を有する。健常者では、男女ともに思春期前の分泌量は少なく、思春期前期に増加し、特に睡眠中に高値となる。また近年、gonadotropin の一種である Kisspeptin-GPR54 シグナルが性腺機能の制御に重要な役割を有することが報告され、kisspeptin が LH、FSH の分泌を強力に促進することが明らかにされた。一方、重症の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）では、LH および総 testosterone 値が低値であり、Erectile dysfunction（ED）や性欲減退の頻度が高いとされている。そこで、我々は重症 OSAS では LH および総 testosterone 値が低値にもかかわらず、kisspeptin による視床下部への陽性 feedback が生じていないとの仮説のもと、重症 OSAS では kisspeptin がどのようなレベルにあるかを検証する目的で、OSAS 群（男性 122 名、女性 27 名）および、睡眠障害のない健常者群（男性 7 名、女性 7 名）の血漿中 kisspeptin 濃度を RIA 法により測定した。その結果、OSAS 群の血漿中 kisspeptin 濃度は男女ともに健常者に比して低値（OSAS 群：男性 $2.9 \pm 0.1 \text{ pg/L}$ 、女性 $3.5 \pm 0.3 \text{ pg/L}$ に対し、健常者群：男性 $4.2 \pm 0.8 \text{ pg/L}$ 、女性 $5.1 \pm 0.7 \text{ pg/L}$ ）であり、徐波睡眠の割合（% stage N3）との間に有意な相関関係を認めた（ $p < 0.005$, $r = 0.451$ ）。

以上の結果から、重症 OSAS に伴う睡眠障害は kisspeptin 分泌抑制を介して、下垂体性 gonadotropin 調節系に影響を及ぼし、性腺機能障害の発症の一因となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

Gonadotropin - releasing hormone (GnRH) は視床下部で産生され、下垂体門脈血中に分泌され、luteinizing hormone (LH)、follicle stimulating hormone (FSH) などの gonadotropin の分泌を刺激する。こうした、feedback 環の形成が生殖機能維持に繋がるとされてきた。しかし、GnRH ニューロン自体には、エストロゲン受容体 α が存在しないことがわかり、視床下部への feedback 機構は不明のままであった。しかし、近年 kisspeptin という蛋白が feedback 作用を仲介する役目をはたすことが明らかになりつつある。

Kisspeptin は、はじめ癌抑制作用を有することがメラノーマを用いた研究によってメタスチンという名前で発見され (1)、その後、メラノーマに限らず様々な組織由来の腫瘍において、転移機能に奇与することが報告された (2,3,4)。Kisspeptin はヒトでは腫瘍組織以外にも膵臓、腎臓、精巣、胎盤などいくつかの末梢組織において発現する (1 , 5 , 6)。2003 年には gonadotropin 性性腺機能低下症を発症する家系から、原因遺伝子の同定が試みられた結果、発症個体では共通して kisspeptin 受容体である GPR54 に変異があることがわかった (7 , 8)。またその後作成された GPR 54 ノックアウトマウスでも雄雌において性腺が著しく萎縮し性成熟に至らないことが確認され (5)、さらには、kisspeptin-10 を投与することによって LH、FSH の分泌が促進されることがわかり Kisspeptin-GPR54 シグナルの生殖機能制御に関与することが示唆された

(9,10,11,12,13,14)。

OSAS は、睡眠中の反復性の Pharyngeal airway の反復的虚脱によって低酸素に陥り (15)、無呼吸によって誘導される覚醒を伴う疾患である。OSAS における Excessive day time sleepiness(EDS)は睡眠中の呼吸障害が原因となる中途覚醒、すなわち睡眠の分断(sleep fragmentation)によって引き起こされる (16,17)。しかし、OSAHS の中には呼吸を犠牲にして睡眠を得ている症例もみられ、EDS を自覚しない症例も見受けられる。間接的に自覚症状として眠気を評価するいくつかの尺度が存在するが、Epworth sleepiness scale(ESS)が一般に広く使われている (18)。

しかし、この評価方法も呼吸を犠牲に睡眠を得ているような症例では再現性や信頼度は欠ける。OSAS の有病率は有病率が高く、30~60 歳の男性の 4%、女性の 2%にも達する (19)。重症の OSAHS では、生命予後が著しく悪く 7 年での死亡率は 30% を超える (20 , 21)。その原因には、OSAS がメタボリックシンドロームと言う病態を介してレプチン、インスリンなど様々な液性因子を介して起こる (22,23,24)。OSAS は、深睡眠の欠如、睡眠の断片化、レム睡眠の減少やレムサイクルの障害などにより、ホルモンの分泌異常を惹起すると考えられている (25,26,27)。内分泌の変化は、睡眠と生物時計にも影響を及ぼすことが知られている。

肥満は OSAS の発症において重要な因子であるが、日本人を含む東アジア人では、より軽度の肥満で OSAS を発症することが

ら顔面形態（骨格）の関与が推定されている(28)。このような背景から、肥満の有無を問わず OSAS の第一選択治療である経鼻的持続気道陽圧療法（Nasal continuous positive airway pressure therapy : nCPAP）は OSAS の主病態である睡眠中の無呼吸や低呼吸をほぼ正常化することができる治療法であり、さらに治療により高血圧(29,30,31) 心血管イベント(32、33) 耐糖能(34、35) など多岐にわたる効果が報告されている。

OSAS は中年層に最も多くみられる疾患であるが、視床下部の食中樞への影響を介する中年以降の肥満発現や中年期における LH、total testosterone の低下が報告されている(36) さらに nCPAP 療法(37、38) および UPP(39) を行うことで LH、total testosterone の増加が認められる症例があると報告されていることから、下垂体性腺機能障害との関連が強く疑われる。

そこで、我々は「重症 OSAS では LH および総 testosterone 値が低値にもかかわらず、kisspeptin による視床下部への陽性 feedback が生じていない」という仮説のもと、重症 OSAS の血漿中 kisspeptin 濃度がどのようなレベルにあるかを検証した。

B. 研究方法

対象

対象は岩手医科大学睡眠呼吸障害外来を受診し、EDS および睡眠時中の無呼吸などの臨床所見から睡眠時無呼吸症候群が疑われ、Polysomnography（PSG）検査で OSAS と診断された男性 122 名（ 57 ± 1.0

year） および健常者 7 名（ 43 ± 5.0 year）と女性 OSAS 患者 27 名（ 55.4 ± 3.2 year）と女性健常者 7 名（ 37.6 ± 6.6 year）を対象にした。対象者は病歴の聴取、肺機能検査、胸部レントゲン検査を行い、呼吸器疾患を有したものは除外した。研究は同大学の倫理委員会で承認されたのち、対象者に検査成績を科学研究に用いることを説明し同意を得た。また、健常者においても OSAS と同様に PSG 検査を行い、または病歴の聴取、肺機能検査、胸部レントゲン検査を行い、呼吸器疾患を有していないことを確認した。

睡眠検査

PSG 検査は、脳波(6 channel,以下 ch)、心電図(1ch)、胸壁運動(1ch)、腹壁運動(1ch)、鼻プレッシャーセンサー(1ch)、パルスオキシメーター(1ch)、脈拍数(1ch)、顎筋電図(1ch)、下肢筋電図(2ch)、眼球運動(2ch)、気管支(1ch)、体位(1ch)、計 20ch を digital PSG system(SomnoSter- α : Sensormedics, Yorba Linda, CA)を用いて記録した。全ての睡眠検査は空調装置を整えた専用検査室で行った。PSG 開始を 20 時、終了を翌朝 6 時とし、検査条件は可能な限り一定として American Association of Sleep Medicine(AASM)の診断基準に準じて行った(40)。測定結果の解析は、臨床検査技師と医師が目視的に解析をして結果を得た。

EDS の評価は、初診時担当医が病歴を聴取し、身体所見の把握を行う際に Epworth Sleepiness Scale (ESS)(41)を用いて評価した。

測定方法

血液献体は睡眠検査の翌朝PSGを終了する6時の覚醒直後に肘静脈からEDTA入りの真空採血管を用いて採血し-60度で凍結保存した。Plasma Kisspeptinは Kisspeptin-1 -Amide/ Metastin-Amide(Human) RIA KIT (Phoenix Laboratories, Inc., Athens -Greece)を用い、秋田大学神経精神科研究室で測定した。

統計処理

Plasma kisspeptin 血漿中濃度、および PSG データは StatView 5.0 (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA)を用い、度数解析には Fisher's exact test を用い、5%以下の危険率をもって有意とした。また、群別解析には one way ANOVA 検定を用いた。

C. 研究結果

1: OSAS と対照群 (Control) の血漿 Kisspeptin 濃度、男性 OSAS と Control の背景と PSG データは Table 1 に示す。OSAS の血漿 Kisspeptin 濃度は 2.9 ± 0.1 pg/L で Control では 4.2 ± 0.8 pg/L と有意に低値であった [$p < 0.005$]。 (Fig. 1A)

Table 1: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin levels of patients with OSAS and healthy controls of man

	OSAS	Control	p-value
Age(year)	27.0 ± 1.0	40.0 ± 3.0	NS
BMI(Kg/m ²)	28.3 ± 0.5	19.6 ± 0.5	<0.001
%fat(%)	6.9 ± 0.8	23.9 ± 0.8	NS
ESS	17.5 ± 0.8	4.0 ± 0.7	<0.0005
PSG data			
Total sleep time(min)	420.1 ± 11.1	452.7 ± 3.9	NS
Stage N1(%)	24.3 ± 1.8	20.5 ± 1.7	NS
Stage N2(%)	57.3 ± 1.9	48.3 ± 3.4	NS
Stage N3(%)	$4.1 \pm 0.6\#$	15.6 ± 2.2	<0.0001
Stage R(%)	$14.4 \pm 0.6\uparrow$	14.1 ± 1.2	NS
AHI(events/hr)	$54.4 \pm 2.5\ddagger$	2.0 ± 0.7	<0.0001
Arousal index(events/hr)	$48.5 \pm 2.1^*$	14.7 ± 1.8	<0.0005
Plasma Kisspeptin (pg/L)	2.9 ± 0.1	4.2 ± 0.8	<0.05

Backgrounds and PSG data vs Plasma Kisspeptin: * $p < 0.05$, † $p < 0.01$, ‡ $p < 0.0005$, # $p < 0.0001$. Plasma kisspeptin level was significantly lower in the OSAS group. Values are mean \pm S.E.

血漿 kisspeptin 濃度と PSG で得られた

睡眠ステージとの関係は、ESS、AHI、Arousal index、%Stage Rの間にはそれぞれ有意差を認めたが、相関関係は見られなかった。(ESS vs Plasma Kisspeptin Levels [$p < 0.05$, $r = -0.203$]: Arousal index vs Plasma Kisspeptin Levels [$p < 0.05$, $r = -0.210$]: Apnea hypopnea index (AHI) vs Plasma Kisspeptin Levels [$p < 0.005$, $r = -0.324$]: %Stage R vs Plasma Kisspeptin Levels [$p < 0.01$, $r = -0.240$])。また、%stage N3 と血漿 kisspeptin 濃度の間には有意な相関関係を認めた [$p < 0.0001$, $r = 0.476$]。 (Fig. 2A)

Table 2: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin levels of patients with OSAS and healthy controls of woman

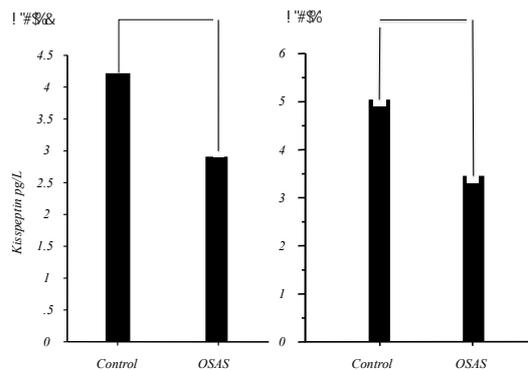
	OSAS	Control	p-value
Age(year)	22.4 ± 3.2	46.0 ± 3.8	NS
BMI(kg/m ²)	28.1 ± 1.6	19.6 ± 0.5	<0.0001
ESS	11.0 ± 1.0	4.0 ± 0.20	<0.005
PSG data			
TST(min)	410.0 ± 19.0	443.1 ± 24.6	NS
%Stage N1	26.5 ± 5.3	21.4 ± 4.7	<0.005
%Stage N2	58.9 ± 4.6	47.9 ± 5.2	NS
%Stage N3	$3.7 \pm 1.1^*$	12.4 ± 7.3	<0.005
%Stage R	10.4 ± 1.2	16.8 ± 1.3	<0.01
AHI(events/hr)	43.5 ± 7.6	2.3 ± 0.6	<0.0001
Arousal Index(events/hr)	44.5 ± 6.2	13.6 ± 2.7	<0.0005
Plasma Kisspeptin (pg/L)	3.5 ± 0.3	5.1 ± 0.7	<0.05

Backgrounds and PSG data vs Plasma Kisspeptin: * $p < 0.0005$. Plasma kisspeptin level was significantly lower in the OSAS group. Values are mean \pm S.E.

女性の OSAS と Control の患者背景と PSG データは Table 2 に示す。

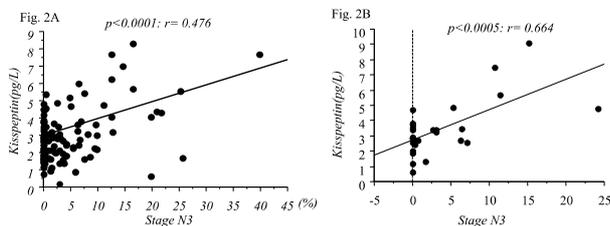
女性 OSAS の血漿 kisspeptin 濃度は、 3.5 ± 0.3 pg/L で Control 群では 5.1 ± 1.9 pg/L 女性有意に OSAS 群で低値であった ($p = 0.048$)。 (Fig. 1B) 血漿 kisspeptin 濃度と PSG で得られて睡眠ステージとの関係は、%stage N3 と血漿 kisspeptin 濃度の間にはのみ、有意な相関関係を認めた [$p < 0.0005$, $r = 0.644$]。 (Fig. 2B)

Plasma kisspeptin levels of patients with OSAS and healthy controls



p<0.005

Relationship of plasma kisspeptin level and %Stage N3 with OSAS patients



OSAS における血漿 kisspeptin 濃度の性差は、男性が 2.9 ± 0.1 pg/L、女性が 3.5 ± 0.3 pg/L、Control における血漿 kisspeptin 濃度の性差は、男性が 4.2 ± 0.8 pg/L、女性が 5.1 ± 1.9 pg/L と OSAS、Control 両者において有意ではないが、女性で高い傾向が見られた。

2: 血漿 kisspeptin 濃度と徐波睡眠 (slow wave sleep)

男性と女性の OSAS において、Slow wave sleep (%stage N3) と有意な相関関係が得られたことより、OSAS の中には呼吸を犠牲にしながらも、深い睡眠を得ている群が見られることより、男女の OSAS において呼吸を犠牲にして寝ている群 (slow wave sleep preserved)、無呼吸イベントに

より睡眠が分断され、睡眠構築が傷害されている群を (impaired slow wave sleep) に分け、血漿 kisspeptin 濃度を比較した。

男性 OSAS 患者 122 名中 42 名で Slow wave sleep の割合が保たれ、80 名で無呼吸イベントにより睡眠が分断され、睡眠構築が傷害されていた (Table 3)。

Table 3: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin level of preserved slow wave sleep group and impaired slow wave group of man's OSAS

	Group A	Group B	p-value
BMI (kg/m ²)	26.9 ± 0.8	30.0 ± 0.7	NS
%fat (%)	27.0 ± 1.2	26.8 ± 1.0	NS
ESS	10.6 ± 0.9	12.9 ± 0.6	<0.05
PSG data			
total sleep time (min)	720.0 ± 11.1	722.0 ± 27.9	NS
Stage N1 (%)	18.3 ± 2.3	20.5 ± 2.3	<0.05
Stage N2 (%)	58.1 ± 2.5	56.9 ± 2.6	NS
Stage N3 (%)	10.6 ± 1.2	0.6 ± 0.1	<0.0001
Stage R (%)	13.5 ± 0.9	14.9 ± 0.8	NS
AHI (events/hr)	40.5 ± 3.9	61.7 ± 2.9	<0.0001
Arousal index (events/hr)	36.7 ± 2.9	54.7 ± 2.6	<0.0001
Plasma Kisspeptin (pg/L)	3.6 ± 0.3	2.6 ± 0.1	<0.0001

Group A is an OSAS group maintaining slow wave sleep.
Group B is an OSAS group with a low level of slow wave sleep. Plasma kisspeptin level in Group B was significantly lower than in Group A [3.6 ± 0.13 pg/L vs. 2.6 ± 0.1 pg/L, $P < 0.0001$]. Backgrounds and Values are mean ± S.E.

A 群 (impaired slow wave sleep) 血漿 kisspeptin 濃度は 3.6 ± 0.13 pg/L で B 群 (slow wave sleep preserved) では 2.6 ± 0.1 pg/L と B 群で有意に血漿 kisspeptin 濃度が低値 [$p < 0.0001$] であった (Fig. 3A)。A 群と Control 群の血漿 kisspeptin 濃度は有意差を見とめなかった。

女性の OSAS では、深睡眠を保っている impaired slow wave sleep OSAS 群 (D 群) 4 名と impaired slow wave sleep OSAS (E 群) 23 名の血漿 kisspeptin 濃度を比較すると (Table 4)、D 群では 6.8 ± 1.0 pg/L、E 群では 2.9 ± 1.0 pg/L と無呼吸イベントにより睡眠が分断され、睡眠構築が傷害されている群で有意に低値であった ($p < 0.001$) (Fig. 3B)。

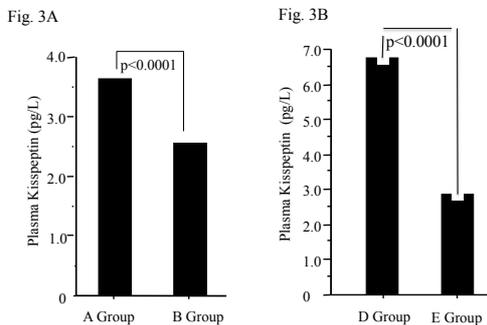
D 群と Control 群の血漿 kisspeptin 濃度は有意差を認めなかった。

Table 4: Patient backgrounds, PSG data, and plasma kisspeptin level of preserved slow wave sleep group and impaired slow wave group of woman's OSAS

	Group D	Group E	n, value
Age(years)	43.4±12.4	41.2±12.1	NS
BMI(Kg/m ²)	24.7±2.9	28.7±1.6	NS
%fat(%)	27.0±4.7	31.4±3.2	NS
FSS	8.0±4.0	17.0±1.0	NS
total sleep time(min)	302.3±27.3	413.9±21.0	NS
Stage N1(%)	17.5±6.1	30.7±6.0	NS
Stage N2(%)	55.6±5.7	57.4±5.3	NS
Stage N3(%)	15.3±3.1	1.6±0.5	<0.0001
Stage R(%)	9.0±2.0	10.2±1.3	NS
AHI(events/hr)	22.7±3.4	50.9±8.1	<0.001
Arousal index(events/hr)	18.7±3.0	49.0±6.9	<0.001
Plasma Kisspeptin (pg/L)	6.8±1.0	2.8±0.2	<0.0001

Group D is an OSAS of woman with group maintaining slow wave sleep.
Group E is an OSAS of woman group with a low level of slow wave sleep.

Plasma kisspeptin level in preserved slow wave sleep group and impaired slow wave group with sleep OSAS.



Group A is an OSAS of man with group maintaining slow wave sleep. Group B is an OSAS of man group with a low level of slow wave sleep. Group D is an OSAS of man with group maintaining slow wave sleep. Group E is an OSAS of man group with a low level of slow wave sleep.

D. 考察

肥満は OSAS の重要な発症因子となっており、糖尿病 (42)、高血圧 (43)、脂質代謝異常 (44) など予後関連因子に対して重要な影響を与えている。すなわち、OSAS に合併すると言われているメタボリックシンドロームが予後に重要な鍵をにぎる。その関連因子の中にはインスリン抵抗性 (22,23) の関与が最近明らかにされてきている。その、OSAS の神経内分泌系は視床下部におけるセロトニン感受性の変化が生じているとの報告もある (45)。内臓脂肪蓄積型の肥満群において脳内のセロトニン欠乏状態があり、視床下部下垂体—末梢基幹系における高コルチゾール、低成長ホルモ

ン、低テストステロン状態の要因になる (46)。視床下部には摂食やエネルギー代謝活動に関わるニューロンも多種多数存在し特に弓状核には摂食調節に関わるニューロンが存在している。覚醒に関わる Orexin (47) も弓状核から摂食やエネルギー代謝に関わっている Neuropeptide Y の投射があり、さらにはレプチン受容体も発現している (48)。このように、「摂食」と「睡眠・覚醒」と行った別の生理現象が、エネルギーバランスの保持のために覚醒を保ち、モチベーションを高めようとする精神活動としてとらえることができ、覚醒レベルや情動を調節し、摂食を引き起こすという一連の流れでとらえることができると考えられる。また、GnRH も視床下部に存在し、視床下部—下垂体—性腺軸 (HPG-axis) を構築する性機能調節の中核であり (49)、GnRH ニューロンにも様沢なニューロンからの inputs がある。その中には、ストレス系応答系の key peptide で Growth hormone-releasing hormone とのバランスで睡眠制御に重要な CRH、前述に述べた覚醒、摂食に関する Orexin ニューロンの投射があり、「摂食」と「睡眠・覚醒」に加え「性機能調節」も1つのネットワークに含まれることが考えられる。近年、Kisspeptin という新規生理活性 peptide が同定され、GnRH の機能活性に強く働きかけることが (50, 51) 示唆された。このことより、この新規 peptide も摂食、エネルギー代謝に関連することが考えられる。

GnRH とエストロジェンの関係で、GnRH ニューロンにエストロジェン受容体

α (ER α) が存在しないことから (52)、LH の分泌への feedback には関係しないことがわかり、kisspeptin には ER α が存在し (10) GnRH ニューロンに GPR54 が発現していることより feedback の役割を担うことが示唆されている (53)。

OSAS においても下垂体性腺機能障害と関連が報告されており、男性の OSAS では total testosterone が低下 (36) しさらには、nCPAP 療法 (37,38) でもしくは UPP でも改善すると言われている (36)。さらに、testosterone の上流である LH pulse の減少も認められている。OSAS の重症例では、Erectile dysfunction (ED) の発症率が高く、年齢、SpO₂ mini、朝の疲労感、RDI と関係があるとされている (54,55)。そこで、我々は、近年 Gonadotropin の分泌を制御しエストロジェンの Feedback 作用に関する Kisspeptin が性腺機能障害によってその Feedback が作用しているかを確認する意味で OSAS における血漿 kisspeptin 濃度を確認した。

本研究は、対象者を男女 OSAS、さらに睡眠障害のない男女の Control を測定した。男性 OSAS では、Control に比べて血漿 kisspeptin 濃度は低値であった。このことから、OSAS では性腺機能障害にたいして Kisspeptin の feedback 作用は働いていないことが示唆された。これは、脳循環・脳代謝に関与していることが考えられ、脳循環については、無呼吸に伴う酸素分圧の低下、二酸化炭素分圧の上昇により脳血管を拡張させ、脳内血流量を増加させ、加えて胸腔内圧の陰圧が中心静脈の増加をきたし、

脳内圧の上昇に繋がる。さらに、無呼吸終末の血圧の上昇がさらなる脳内圧の上昇に繋がる。脳内圧の上昇と脳血流のインピーダンス、さらに無呼吸による低酸素血症が脳虚血の背景にあると考えられる (56)。また、PET、SPECT を用いた研究、プロトン MRS を用いた研究 (57) により OSAS とくに中高年期の重症例における脳循環・代謝の変化が報告されている。中高年期の重症例では無呼吸エピソード中に嫌気性代謝の亢進 (58) を示すことも報告されており、OSAS による低酸素負荷に対する脳代謝の予備能が低下していることが考えられる。このことは、OSAS の ED の合併例に対して nCPAP は 20% の患者で満足が得られているが、Sildenafil が優れていたとの報告もしくは hypogonadal の OSAS ではすべてのヒトに Sildenafil が効果的であった (59) ということから、OSAS による脳循環・代謝機能障害が起こることによる不可逆性の変化かもしれない。しかし、この見解に関しては慎重にかつ系統的な検討が必要である。次に、OSAS の理学所見と PSG データと血漿 kisspeptin 濃度の関係を検討すると ESS、AHI、Arousal index、%Stage R の間にはそれぞれ有意さを認めたが相関関係はみられず、唯一 %Stage N3 とのみ有意な相関関係が認められた。睡眠呼吸障害を示す指標の AHI、Arousal index と有意な相関関係が見られないと言うことは、呼吸障害イベントではなく睡眠そのもの特に深睡眠に関与していることが示唆された。さらに、呼吸を犠牲にして寝ている群 (slow wave sleep

preserved) 無呼吸イベントにより睡眠が分断され、睡眠構築が傷害されている群を (impaired slow wave sleep) に分け、血漿 kisspeptin 濃度を比較すると slow wave sleep preserved では impaired slow wave sleep と比べて有意に高値であった。すなわち、血漿 kisspeptin 濃度は深睡眠と深く関係し、さらには OSAS の ED の発症率に關与する要因である、朝の疲労感に繋がっているかもしれない。

そして、女性の OSAS においても男性と同様の検討を行ったところ、男性 OSAS 同様に Control に比べて血漿 kisspeptin 濃度は低値であり、PSG データと Plasma kisspeptin 関係では、%Stage N3 とのみ有意な相関関係が認められた。女性においては、性および思春期に關与する peptide であるため、閉経前、閉経後に關して OSAS および Control を対象に検討してみると、閉経前後の Control 群を比較してみても両群の濃度に有意差は無く、また OSAS 群においても同様に閉経前後間に濃度差は見られなかった。閉経前後の OSAS 群と Control 群の濃度を比較すると閉経前では有意に OSAS 群で低値であるのに対して閉経後では有意差は得られなかったが、OSAS 群で低い傾向にあった。これは、閉経後の Control の対象者が少数であったためと考えられた。女性 OSAS における slow wave sleep preserved 群と impaired slow wave sleep 群を比較するとやはり、slow wave sleep preserved では impaired slow wave sleep と比べて有意に高値で男性 OSAS と同様の結果が得られた。このことから、

男女差無く OSAS の病態が血漿 kisspeptin 濃度に影響を与えていることが示唆された。

Kisspeptin の動態は、未だ充分には解明されていないが、睡眠障害に伴う ED を含めた性腺機能障害に關与していることが示唆された。また、OSAS の中には呼吸を犠牲にして睡眠を得ている例が存在することから、眠気を評価するスクリーニング検査で該当しない例でも Kisspeptin を測定することで呼吸を犠牲にして睡眠を得ている患者を見極めるマーカーになる可能性がある。

前述した nCPAP と Sildenafil による治療効果での変化を検討する必要があるが、今回の報告は、性腺刺激ホルモン調節における feedback loop の一部を成すとされている kisspeptin の動態に關して、性腺機能障害を合併が報告されている OSAS において検討したはじめての予備的報告である。

E. 結論

今回の検討で、Control に比べ OSAS で血漿 kisspeptin 濃度が低値であった。また、Slow wave sleep が得られていない症例では血漿 kisspeptin 濃度が低値で、OSAS のみならず Control においても Slow wave sleep が得られないと血漿 kisspeptin 濃度が低値をとることが明らかとなった。

Kisspeptin は、深睡眠と関係し、深睡眠の欠如により視床下部の下垂体性腺機能 feedback が機能しない可能性がある。

【引用文献】

1) Lee JH, Miele Me, Hicks DJ, et al.

- Kiss-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:1731-1737
- 2) Lee JH, Welch DR. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cell after transfection with the metastasis suppressor gene, Kiss-1. *Cancer Res.* 1997;57:2384-2387
 - 3) Ringel MD, Hardy E, Bernet VJ, Burch HB, Schuppert F, Burman KD, Saji M. J Clin Metastin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells. *Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2399.
 - 4) Dhar DK, Naora H, Kubota H, Maruyama R, Yoshimura H, Tonomoto Y, Tachibana M, Ono T, Otani H, Nagasue N. Downregulation of KiSS-1 expression is responsible for tumor invasion and worse prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer.* 2004 Oct 10;111(6):868-72.
 - 5) Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, Ishibashi Y, Watanabe T, Asada M, Yamada T, Suenaga M, Kitada C, Usuki S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature.* 2001 May 31;411(6837):613-7.
 - 6) Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brézillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C, Schiffmann SN, Vassart G, Parmentier M. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem.* 2001 Sep 14;276(37):34631-6. Epub 2001 Jul 16.
 - 7) Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio SA, Colledge WH. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003 Oct 23;349(17):1614-27.
 - 8) Karges B, de Roux N. Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Endocr Dev.* 2005;8:67-80.
 - 9) Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, Seminara S, Clifton DK, Steiner RA. A role for kisspeptins in the

- regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2004 Sep;145(9):4073-7. Epub 2004 Jun 24.
- 10) Kinoshita M, Tsukamura H, Adachi S, Matsui H, Uenoyama Y, Iwata K, Yamada S, Inoue K, Ohtaki T, Matsumoto H, Maeda K. Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats. *Endocrinology*. 2005 Oct;146(10):4431-6. Epub 2005 Jun 23.
- 11) Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration of metastin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Jul 23;320(2):383-8.
- 12) Messager S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MB, Colledge WH, Caraty A, Aparicio SA. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 1;102(5):1761-6.
- 13) Ohkura S, Takase K, Matsuyama S, Mogi K, Ichimaru T, Wakabayashi Y, Uenoyama Y, Mori Y, Steiner RA, Tsukamura H, Maeda KI, Okamura H. Gonadotrophin-releasing hormone pulse generator activity in the hypothalamus of the goat. *J Neuroendocrinol*. 2009 Oct;21(10):813-21.
- 14) Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 8;102(6):2129-34.
- 15) Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1991 Dec;100(6):1542-8.
- 16) Gonsalves MA, Paiva T, Ramos E. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004;125(6):2091-2096.
- 17) Guilleminault C, Do Kim Y, Chowdhuri S, Horita M, Ohayon M, Kushida C. *Eur Respir J*. Sleep and daytime sleepiness in upper airway resistance syndrome compared to obstructive sleep apnoea syndrome. 2001 May;17(5):838-47.
- 18) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
- 19) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The

- occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
- 20) Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest.* 1990 Jan;97(1):27-32.
- 21) He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest.* 1988 Jul;94(1):9-14.
- 22) Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 1;165(5):670-6.
- 23) Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 1;165(5):677-82.
- 24) Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukssel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2003 Jul;22(1):156-60.
- 25) Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1994 Oct 1;121(7):478-83.
- 26) Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, Stewart D, Sullivan CE. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Aug;150(2):496-502.
- 27) Grunstein R. Obstructive sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest.* 1994 Apr;105(4):1296-7.
- 28) Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004, 291:2013-2016.
- 29) Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107:68-73.
- 30) Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al: Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:344-348.
- 31) Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, et al: Effect of nasal continuous

- positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993; 16: 539-544.
- 32) 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; 365:1046-1053.
- 33) Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al: Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:718-726.
- 34) Schahin SP, Nechanitzky T, Dittel C, et al: Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Monit*. 2008; 14: 117-121.
- 35) Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, et al: Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:156-162.
- 36) Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar 25;316(2):180-6. Epub 2009 Jun 18.
- 37) Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Lavie P. Neuro Endocrinol Lett. Pituitary-gonadal function in men with obstructive sleep apnea. The effect of continuous positive airways pressure treatment. 2003 Dec;24(6):463-7.
- 38) Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Caterson ID, Sullivan CE. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Feb;68(2):352-8. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy.
- 39) Santamaria JD, Prior JC, Fleetham JA. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988 May;28(5):461-70. Reversible reproductive dysfunction in men with obstructive sleep apnoea.
- 40) The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events AASM Manual for scoring sleep, 2007
- 41) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the 294 Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- 42) Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*

- Heart Health Study Investigators.
Am J Epidemiol. 2004 Sep
15;160(6):521-30.
- 43) Peppard PE, Young T, Palta M,
Skatrud J. Prospective study of the
association between sleep-disordered
breathing and hypertension. N Engl J
Med. 2000 May 11;342(19):1378-84.
- 44) Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères
O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E,
Lebeau B, Poupon R, Serfaty L.
Chronic liver injury during
obstructive sleep apnea. Hepatology.
2005 Jun;41(6):1290-6.
- 45) Hudgel DW, Gordon EA, Meltzer HY.
Abnormal serotonergic stimulation of
cortisol production in obstructive
sleep apnea. Am J Respir Crit Care
Med. 1995 Jul;152(1):186-92.
- 46) Grunstein . Hormonal and metabolic
disturbance in sleep apnea.
McNicholas Wt and Phillipson EA,
eds, Breathing disorder in sleep. WB
Saunders, London, 2002:209-221.
- 47) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M,
Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H,
Williams SC, Richardson JA,
Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR,
Buckingham RE, Haynes AC, Carr
SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS,
Terrett JA, Elshourbagy NA,
Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins
and orexin receptors: a family of
hypothalamic neuropeptides and G
protein-coupled receptors that
regulate feeding behavior. Cell. 1998
Feb 20;92(4):573-85.
- 48) Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H,
Rogers W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ,
Nishino S, Mignot E. The sleep
disorder canine narcolepsy is caused
by a mutation in the hypocretin
(orexin) receptor 2 gene. Cell. 1999
Aug 6;98(3):365-76.
- 49) Levine JE: Gonadotropin-releasing
hormone(GnRH). In Encyclopaedia of
hormones (Henry H, Norman A,
eds).pp 157-165, San Diego Academic.
- 50) Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA.
Minireview: kisspeptin neurons as
central processors in the regulation of
gonadotropin-releasing hormone
secretion. Endocrinology. 2006
Mar;147(3):1154-8.
- 51) Smith JT, Acohido BV, Clifton DK,
Steiner RA. KiSS-1 neurones are
direct targets for leptin in the ob/ob
mouse. J Neuroendocrinol. 2006
Apr;18(4):298-303.
- 52) Shivers BD, Harlan RE, Morrell JI,
Pfaff DW. Absence of oestradiol
concentration in cell nuclei of
LHRH-immunoreactive neurones.
Nature. 1983 Jul 28-Aug
3;304(5924):345-7.
- 53) Adachi S, Yamada S, Takatsu Y,
Matsui H, Kinoshita M, Takase K,
Sugiura H, Ohtaki T, Matsumoto H,

- Uenoyama Y, Tsukamura H, Inoue K, Maeda K. J Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats. *Reprod Dev.* 2007 Apr;53(2):367-78. Epub 2007 Jan 10.
- 54) Margel D, Cohen M, Livne PM, Pillar G. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction. *Urology.* 2004 Mar;63(3):545-9.
- 55) Gonçalves MA, Guilleminault C, Ramos E, Palha A, Paiva T. Sleep Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment. *Med.* 2005 Jul;6(4):333-9.
- 56) Franklin KA. Cerebral haemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med Rev.* 2002 Dec;6(6):429-41.
- 57) Kamba M, Suto Y, Ohta Y, Inoue Y, Matsuda E. Cerebral metabolism in sleep apnea. Evaluation by magnetic resonance spectroscopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jul;156(1):296-8.
- 58) Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y. Age-related changes in cerebral lactate metabolism in sleep-disordered breathing. *Neurobiol Aging.* 2003 Sep;24(5):753-60.
- 1) Perimenis P, Karkoulas K, Markou S, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbalias G, Kiriazopoulou V, Spiropoulos K. Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea syndrome: a randomized study of the efficacy of sildenafil and continuous positive airway pressure. *Int J Impot Res.* 2004 Jun;16(3):256-60.
- F. 健康危険情報**
特になし
- G. 研究発表**
- 論文発表
 - 高橋進、西島嗣生、櫻井滋：【睡眠障害にまつわる患者さんの訴えに正しく対処する】各診療科からの一言 消化器内科 *Mebio* 29(3) : 122-125, 2012.
 - 櫻井滋：【睡眠呼吸障害の最近の話題】睡眠呼吸障害患者の長期管理の最近の話題 震災時の対応も含む：内科医の立場から睡眠医療 6(1) : 63-69, 2012.
 - 高橋進、櫻井滋：【呼吸管理とケアがわかる！新人ナースのための呼吸器疾患ノート】睡眠時無呼吸症候群 呼吸器ケア 10(4) : 60-65, 2012.
 - 櫻井滋：睡眠を「臨床化学」する 睡眠のバイオマーカーを追って 臨床化学 41(1) : 77, 2012.
 - 西島嗣生、細川敬輔、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、諏訪部章、櫻井滋：心房性利尿ペプチド高値および不整脈を合併した睡眠時無呼吸症候群における

血漿 adipokines 濃度の検討 臨床化学
41(1) : 219, 2012.

- 6) 細川敬輔、西島嗣生、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、諏訪部章、櫻井滋 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿 vaspin 濃度の新たな意義 臨床化学 41(1) : 219, 2012.
- 7) 横田美貴、武内克也、三條克巳、福本健太郎、吉田智之、小泉範高、富沢秀光、佐藤瑠美子、佐賀雄大、細川敬輔、西島嗣生、櫻井滋、酒井明夫 : 【不眠の臨床 精神疾患の予防・改善にむけて】慢性不眠の訴えに対する睡眠薬・抗不安薬の多剤大量投与で過鎮静を呈していた 1 症例—アクチグラフと polysomnography による客観的睡眠評価の有効性 精神科治療学 27(9) : 1271-1222, 2012.

2. 学会発表

- 1) 西島嗣生 : 循環器疾患における睡眠時無呼吸症候群の位置づけ、花巻高血圧セミナー、花巻、2012.3.14
- 2) 櫻井滋、近藤哲理 : 睡眠呼吸障害 病態生理・治療 (ポスター発表座長) 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会、神戸、2012.4.21
- 3) Mito F, Kizawa T, Hosokawa K, Takahashi S, Nishijima T, Suwabe A, Sakurai S : CURRENT SITUATION OF NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY AFTER THE EAST JAPAN MEGAQUAKE DISASTER

26th Annual Meeting of the
Associated Professional Sleep
Societies, LLC Boston,
Massachusetts 2012.6.12

- 4) 西島嗣生、細川敬輔、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、遠藤文代、櫻井滋 : 心房性利尿ペプチド高値および不整脈を合併した睡眠時無呼吸症候群における血漿 adipokines 濃度の検討、第 37 回日本睡眠学会、横浜、2012.6.28
- 5) 櫻井滋、Winfried J. Randerath : Long-Term Therapy with Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea : Adherence, Side Effects and Predictors of Withdrawal、第 37 回日本睡眠学会の学術集会、横浜、2012.6.28
- 6) 木澤哲也、美藤文貴、細川敬輔、三上山紗樹子、遠藤文代、西島嗣生、高橋進、櫻井滋、佐藤嘉洋、中村元行 : 循環器科医による簡易検査結果をもとに、睡眠医療科紹介となった患者の最終診断分類について、第 37 回日本睡眠学会の学術集会、横浜、2012.6.29
- 7) 櫻井滋 : 睡眠を「臨床化学」する～睡眠のバイオマーカーを追って～ (教育講演) 第 52 回日本臨床化学会年次学術集会、盛岡、2012.9.6
- 8) 西島嗣生、細川敬輔、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、遠藤文代 : 櫻井滋 心房性利尿ペプチド高値および不整脈を合併した睡眠時無呼吸症候群における血漿 adipokines 濃度の検討、第 52 回臨床化学会、盛岡、2012.9.7

- 9) 細川敬輔、西島嗣生、美藤文貴、木澤哲也、高橋進、諏訪部章、櫻井滋：閉塞性睡眠時無呼吸症候群における血漿 vaspin 濃度の新たな意義、第 52 回日本臨床化学会、盛岡、2012.9.7
- 10) 高橋 進：いびきと眠りの公開講座 in 宮古、岩手県宮古市、2012.9.15

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし