

睡眠呼吸障害における高フルクトース血症：ながはまスタディ

研究分担者 陳和夫

京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 特任教授
日本大学医学部内科学系睡眠学分野 睡眠医学・呼吸管理学講座 教授（研究所）

研究要旨

睡眠呼吸障害(SDB)は様々な全身性の代謝異常を合併するが、SDB に特有の血中代謝物質についての知見は乏しいため、ながはまスタディのデータを用いてターゲットメタボローム解析を行い、重症・中等症 SDB 患者で特有の血漿中代謝物質を検索した。その結果、フルクトースを介した代謝経路と SDB の間に相関が認められた。さらに京都大学病院における閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者検体を用いた検討で、重度の低酸素血症を呈する患者は顕著な高フルクトース血症を示す一方、CPAP 治療後に血漿中のフルクトース濃度は低下を認めた。これらの結果から、フルクトースが SDB に特徴的な血中代謝物である可能性が示唆された。

A. 研究目的

睡眠時呼吸障害（SDB）や、特にその中でも多くを占める閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）は、その患者数の多さや生活習慣病との関連性から大きな健康問題となっている。SDB によって引き起こされる間欠的低酸素血症は、代謝機能の変化を誘導する。しかしながら、SDB に特有の血中代謝物質が何であるかについてはほとんど知られていない。

B. 研究方法

本研究では、ながはまスタディ（n=6373）のデータを用いてガスクロマトグラフィー質量分析法によるターゲットメタボローム解析を行い、orthogonal partial least squares discriminant analysis における variable importance score と、重症・中等症 SDB 患者と SDB のない参加者との正規化ピーク値の比に基づいて SDB 関連血中代謝物質を定義した。また、京都大学病院でポリソムノグラフィにより OSA と診断された患者検体（n=60）を用いて、持続的陽圧呼吸(CPAP)治療前後での SDB 関連血中代謝物質の変化について検討した。

C. 研究結果

20 種類の代謝物質が SDB 関連として同定された。興味深いことに、これらの代謝物質にはフルクトースの代謝に関連する経路に含まれる物質が高頻度に認められた。多変量解析の結果、重症・中等症 SDB は血中フルクトース濃度上昇の独立した因子であることが示された（ $\beta=0.210$, $P=0.006$ ）。また、京都大学病院における OSA 患者検体の解析では、重度の低酸素血症を呈する患者は顕著な高フルクトース血症を示す一方、CPAP 治療後に血漿中のフルクトース濃度は低下を認めた。

D. 考察

フルクトースはこれまでの研究で動脈硬化をはじめとした生活習慣病との関連性が示されており、SDB が生活習慣病リスクの上昇に関連する機序の一端を成す可能性がある。低酸素血症と高フルクトース血症が相関するメカニズムについては今後検討していく必要がある。

E. 結論

高フルクトース血症は SDB に特徴的な代謝異常であり、CPAP 治療によって軽減できる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Nakatsuka Y, Murase K, Sonomura K, Tabara Y, Nagasaki T, Hamada S, Matsumoto T, Minami T, Kanai O, Takeyama H, Sunadome H, Takahashi N, Nakamoto I, Tanizawa K, Handa T, Sato TA, Komenami N, Wakamura T, Morita S, Takeuchi O, Nakayama T, Hirai T, Kamatani Y, Matsuda F, Chin K. Hyperfructosemia in sleep disordered breathing: metabolome analysis of Nagahama study. Sci Rep. 2023 Aug 5;13(1):12735.



OPEN Hyperfructosemia in sleep disordered breathing: metabolome analysis of Nagahama study

Yoshinari Nakatsuka¹, Kimihiko Murase¹, Kazuhiro Sonomura², Yasuharu Tabara^{2,3}, Tadao Nagasaki¹, Satoshi Hamada⁴, Takeshi Matsumoto^{1,5}, Takuma Minami⁶, Osamu Kanai⁷, Hirofumi Takeyama¹, Hironobu Sunadome¹, Naomi Takahashi¹, Isuzu Nakamoto⁸, Kiminobu Tanizawa⁹, Tomohiro Handa⁴, Taka-Aki Sato¹⁰, Naoko Komenami¹¹, Tomoko Wakamura⁸, Satoshi Morita¹², Osamu Takeuchi¹³, Takeo Nakayama¹⁴, Toyohiro Hirai⁹, Yoichiro Kamatani², Fumihiko Matsuda² & Kazuo Chin^{15,2✉}

Sleep disordered breathing (SDB), mainly obstructive sleep apnea (OSA), constitutes a major health problem due to the large number of patients. Intermittent hypoxia caused by SDB induces alterations in metabolic function. Nevertheless, metabolites characteristic for SDB are largely unknown. In this study, we performed gas chromatography-mass spectrometry-based targeted metabolome analysis using data from The Nagahama Study ($n = 6373$). SDB-related metabolites were defined based on their variable importance score in orthogonal partial least squares discriminant analysis and fold changes in normalized peak-intensity levels between moderate-severe SDB patients and participants without SDB. We identified 20 metabolites as SDB-related, and interestingly, these metabolites were frequently included in pathways related to fructose. Multivariate analysis revealed that moderate-severe SDB was a significant factor for increased plasma fructose levels ($\beta = 0.210$, $P = 0.006$, generalized linear model) even after the adjustment of confounding factors. We further investigated changes in plasma fructose levels after continuous positive airway pressure (CPAP) treatment using samples from patients with OSA ($n = 60$) diagnosed by polysomnography at Kyoto University Hospital, and found that patients with marked hypoxemia exhibited prominent hyperfructosemia and their plasma fructose levels lowered after CPAP treatment. These data suggest that hyperfructosemia is the abnormality characteristic to SDB, which can be reduced by CPAP treatment.

Sleep disordered breathing (SDB) and its most frequent subtype obstructive sleep apnea (OSA) are prevalent, and moderate to severe SDB is found in 20 to 40% of adults worldwide^{1–3}. Recent data showed that 936 and 425 million adults aged 30–69 have mild and moderate to severe OSA, respectively⁴. While OSA causes various symptoms such as daytime sleepiness, it is also frequently associated with multiple complications including cardiovascular diseases (CVD) such as stroke and myocardial infarction^{5–8}, which culminates in a significant increase in mortality for patients with SDB compared to healthy people⁹.

¹Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. ²Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. ³Graduate School of Public Health, Shizuoka Graduate University of Public Health, Shizuoka, Japan. ⁴Department of Advanced Medicine for Respiratory Failure, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. ⁵Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Noe Hospital, Osaka, Japan. ⁶Department of Primary Care and Emergency Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. ⁷Division of Respiratory Medicine, Center for Respiratory Diseases, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan. ⁸Nursing Science, Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. ⁹Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. ¹⁰Life Science Research Center, Technology Research Laboratory, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan. ¹¹Department of Food and Nutrition, Kyoto Women's University, Kyoto, Japan. ¹²Department of Biomedical Statistics and Bioinformatics, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. ¹³Department of Medical Chemistry, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. ¹⁴Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, Japan. ¹⁵Department of Sleep Medicine and Respiratory Care, Division of Respiratory Medicine, Nihon University of Medicine, 1-30, Uemachi Otaniguchi Itabashi-Ku, Tokyo 173-8610, Japan. ✉email: chin.kazuo@nihon-u.ac.jp

