

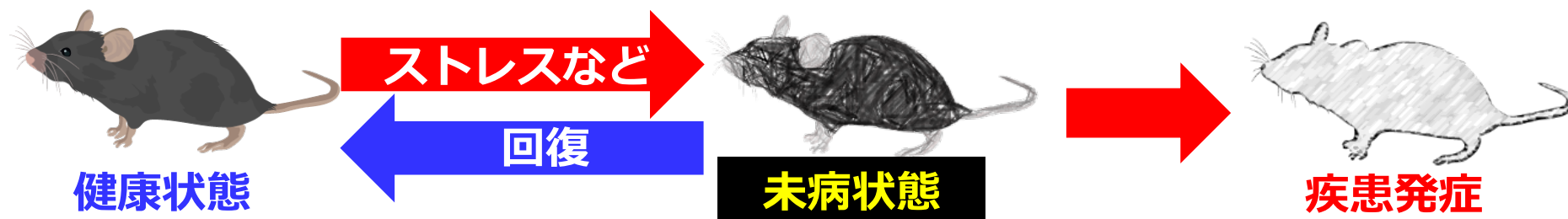
睡眠障害やうつ病の 非侵襲バイオマーカーの開発

産業技術総合研究所 生命工学領域
細胞分子工学研究部門 食健康機能研究グループ
研究グループ長 大石 勝隆

2022年9月8日

睡眠障害やうつ病の未病段階を早期発見するための 非侵襲バイオマーカーの開発 ～心の健康寿命の延伸を目指して～

未病の見える化



口内炎などのように口腔内は心の不調を反映するのでは…
唾液を用いて早期診断が可能かも…
低分子代謝物とmiRNAに着目

現代社会における睡眠障害

日本人の5人に1人が睡眠に何らかの問題を抱えている（60歳以上では3人に1人）

うつ病患者の8割が不眠症（自殺やうつ病による経済損失：2.7兆円、厚労省 2009年）

睡眠障害は精神的・肉体的・経済的な社会問題である

成長障害
神経症
うつ病
不登校
出社困難

新幹線運転士の居眠り運転
深夜バス運転士による高速道路の逆走
アラスカ沖巨大タンカー座礁事故（1989年3月）
チェルノブイリの原発事故（1986年4月）
チャレンジャー号爆発事故（1986年1月）
スリーマイル島原発事故（1979年3月）

“Wake up America: a National Sleep Alert”

「目覚めよアメリカ、睡眠に関する国民への警告」 1993年、USA
高血圧（2倍）、心疾患（3倍）、脳血管障害（4倍）
交通事故（20万件）
国家的損失 159億ドル

睡眠障害による日本の経済損失は15兆円

Hafner M et al.: Why Sleep Matters-**The Economic Costs of Insufficient Sleep**:
A Cross-Country Comparative Analysis. Rand Health Q, 6: 11, 2017.

Sleep loss is a critical social problem

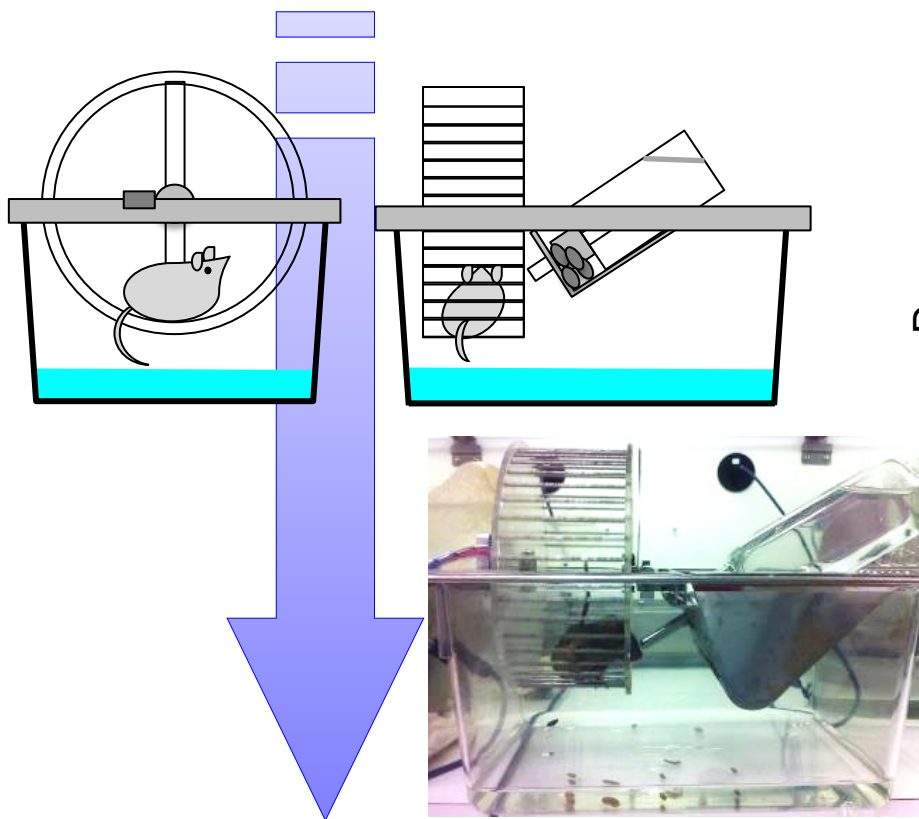


Hafner M et al.: Why Sleep Matters-**The Economic Costs of Insufficient Sleep**: A Cross-Country Comparative Analysis. Rand Health Q, 6: 11, 2017.

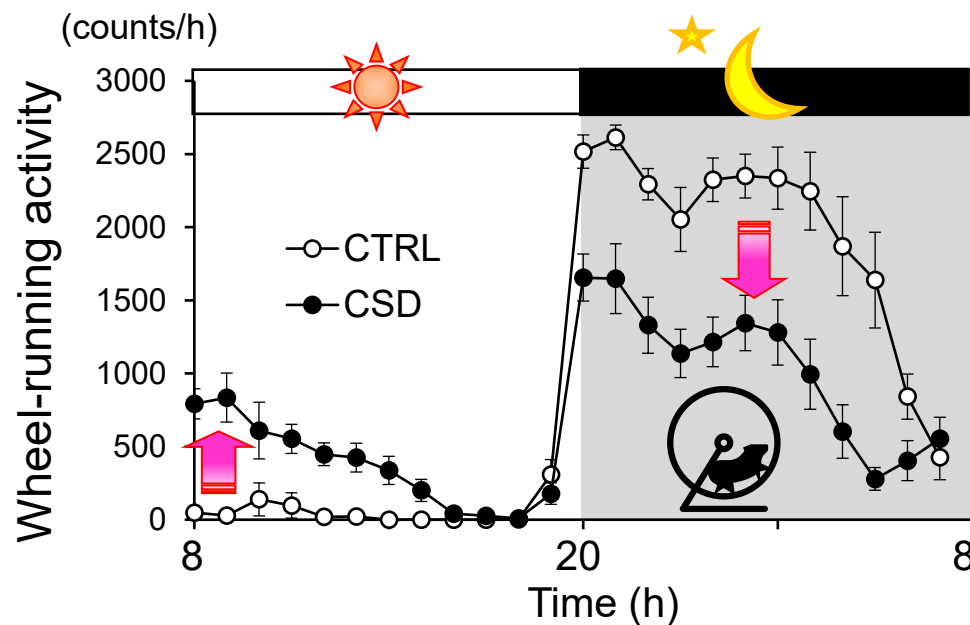
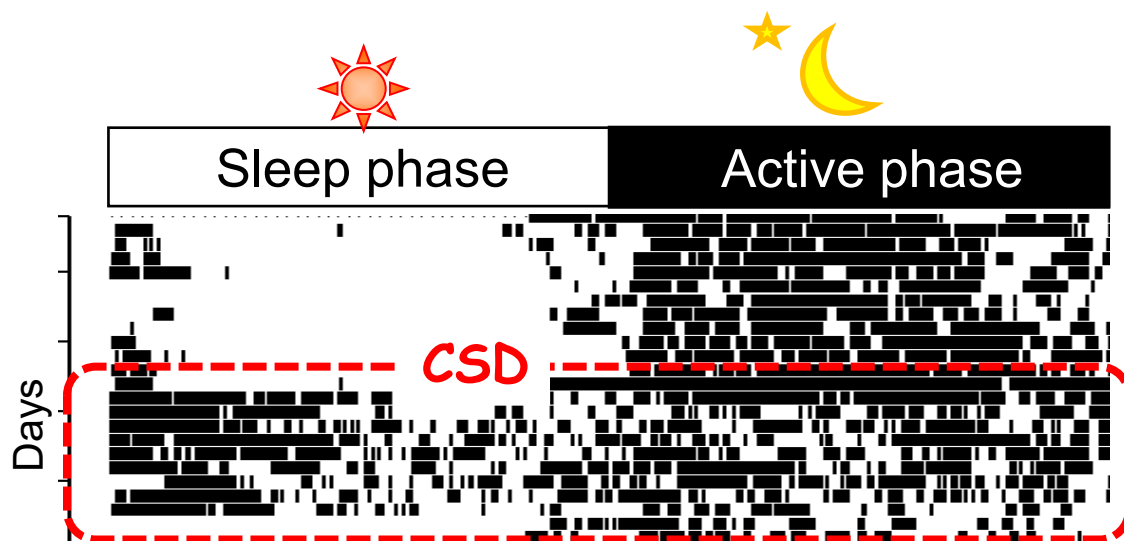
ヒトの睡眠障害への外挿が可能な睡眠障害モデルマウスの開発

Miyazaki et al., PLoS One 2013;8:e55452.

Water-avoidance stress



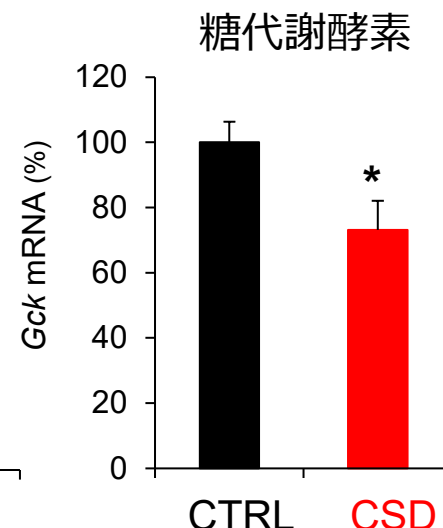
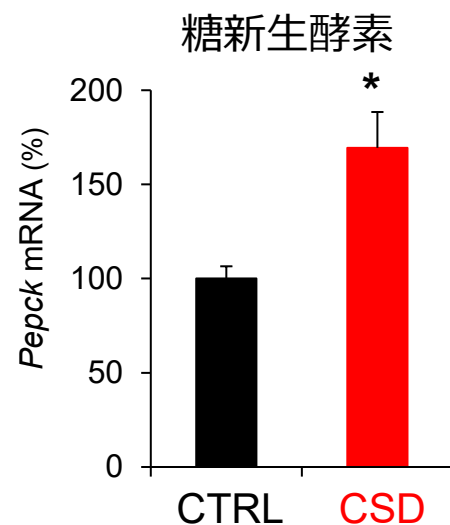
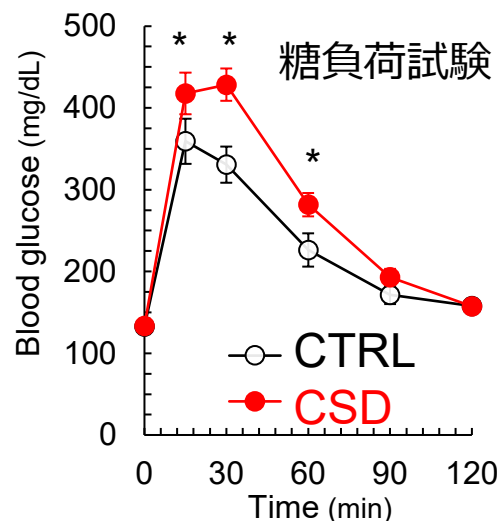
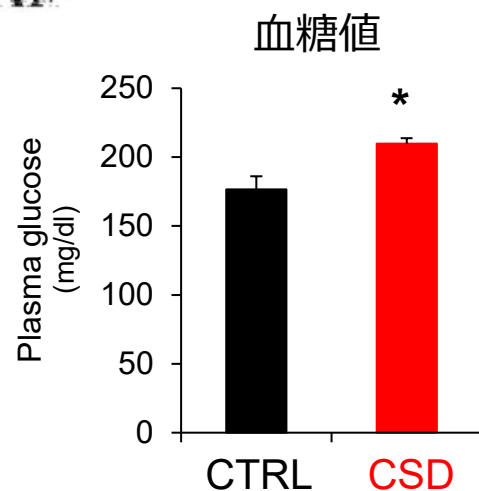
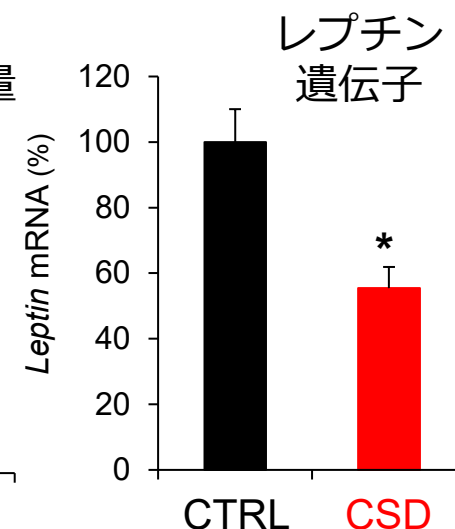
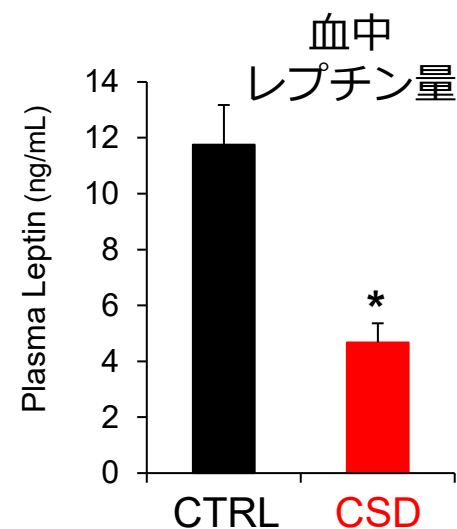
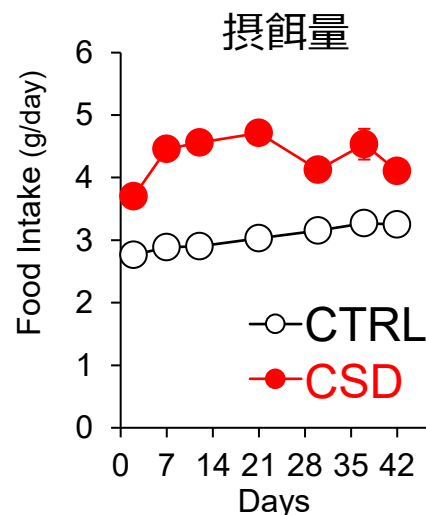
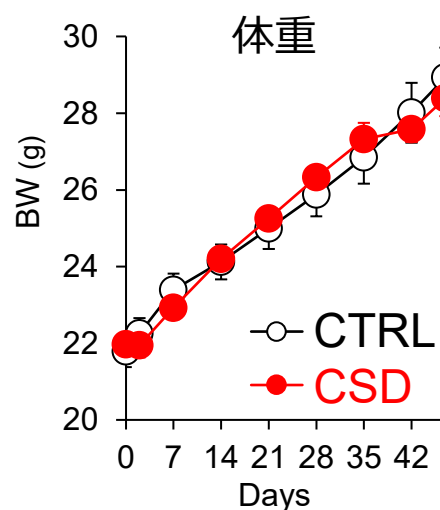
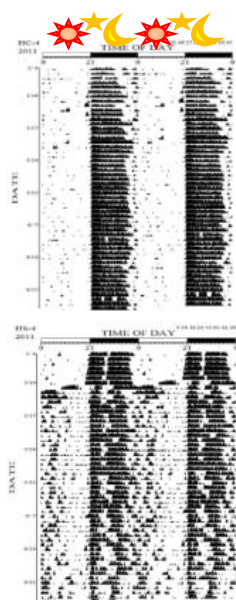
- 明期（非活動期）前半における過活動
- 暗期（活動期）における活動量の減少



睡眠障害モデルマウスにおける糖代謝異常

Oishi et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2018;495:2616-2621.

6週間の睡眠障害負荷

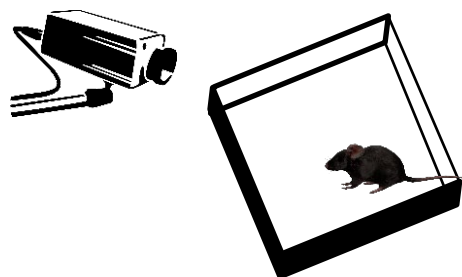


睡眠障害モデルマウスにおける不安情動の亢進と認知機能の低下



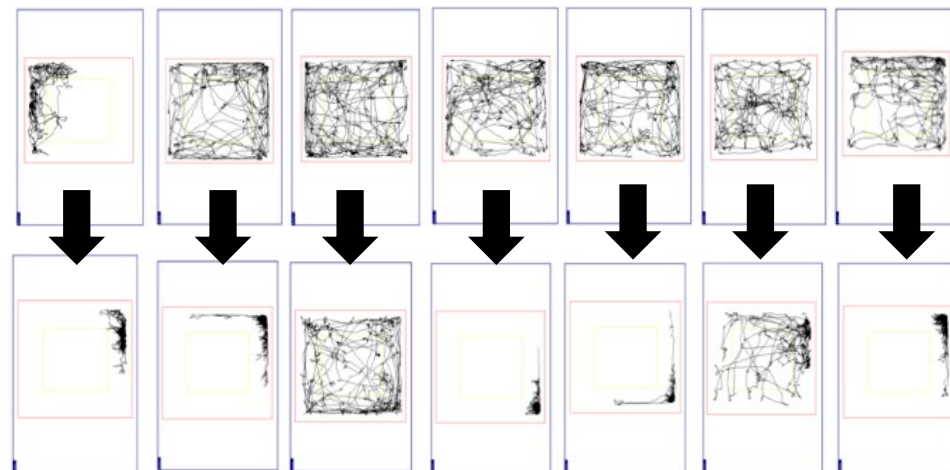
Sakamoto et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2020;529:175-179.

Open Field Test
(新奇環境への不安や恐怖)

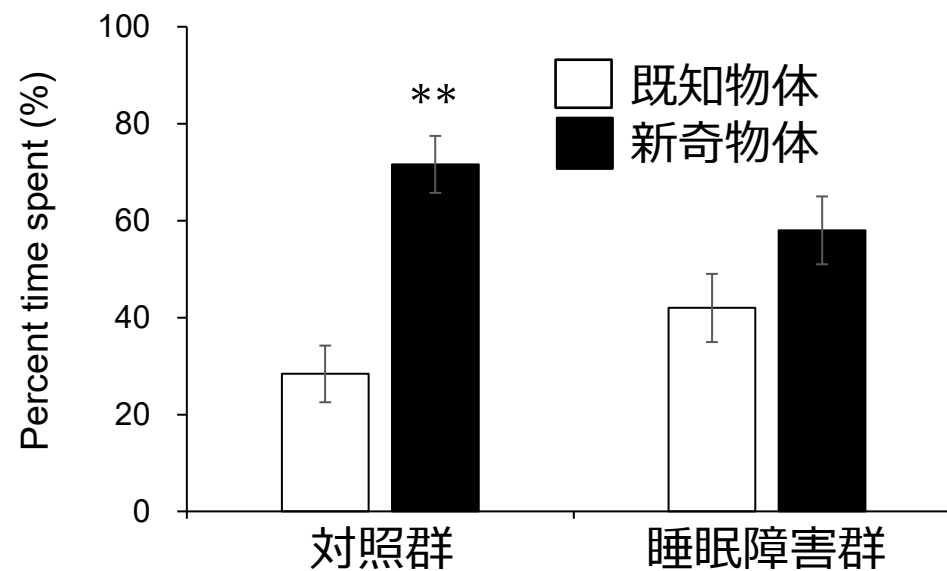
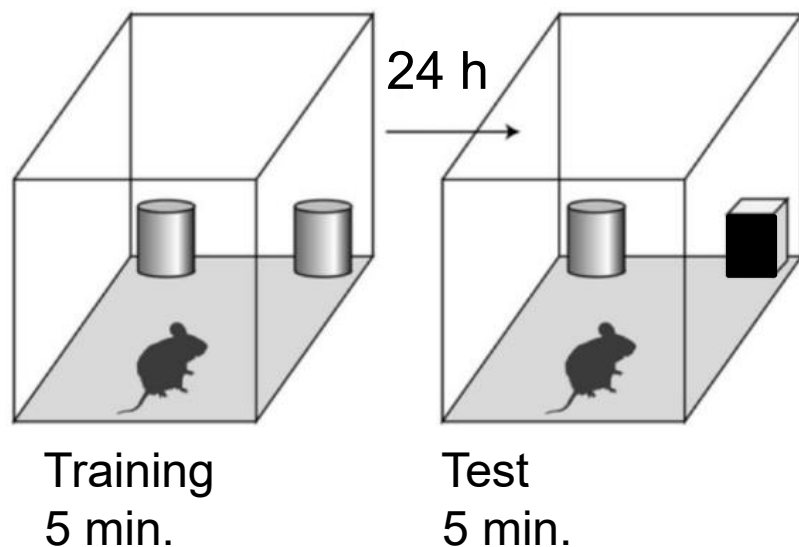


睡眠障害
負荷前

睡眠障害
負荷後



新奇物体認識テスト (NORT)





乳酸菌にストレス性睡眠障害改善効果を発見

— *Lactobacillus brevis* SBC8803株(呼称:乳酸菌SBL88株) —

2012年7月25日 化学工業日報、日経産業新聞、日刊工業新聞、フジサンケイビジネスアイ、日本経済新聞、毎日新聞、北海道新聞、河北新報、山陽新聞、長崎新聞、琉球新報、2012年7月26日 日刊ゲンダイ、2012年7月30日 食品新聞、2012年8月17日 日本食糧新聞、2012年9月3日 テレビ朝日、2012年9月4日 静岡新聞、2012年9月20日 メディカルトリビューン

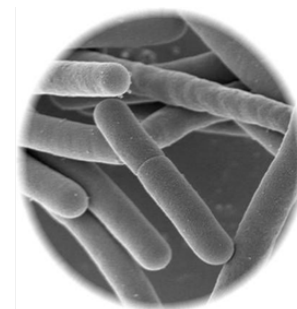
特願2012-046806 (第**5943342**号) 「概日リズム改善剤」
PCT/JP2013/053091 (2013/02/08) IT,DE,FR,SE,NO,FI (第**2821073**号)、
米国 (第**10695383**号)、カナダ (第**2865874**号)

動物試験

Miyazaki *et al.*, *Life Sci* 2014;111:47-52.
Higo-Yamamoto *et al.*, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2019;65(2):164-170.

ヒト試験

Nakakita *et al.*, *Benef Microbes* 2016;7:501-9
Yoshikawa *et al.*, 薬理と治療 2018;46:1723-1738



(総合画像研究支援：
大隅正子先生撮影)

2022年 米国にて発売された睡眠改善サプリメントに配合
サノフィ社より承諾を得て、Unisom® HPより掲載



Supplement Ingredients

- Melatonin (3 mg)
Melatonin is a hormone that is naturally produced in the body to regulate the sleep/wake cycle. It is not a sedative, but a natural cue that it's time to wind down.
- SBL88™ (Heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803)

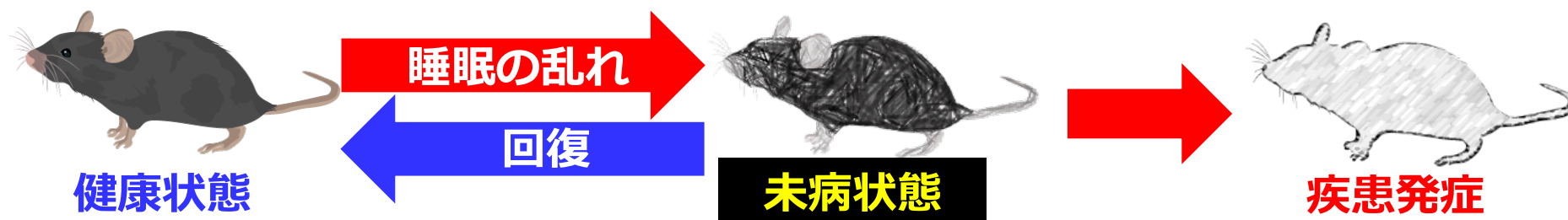
Other Ingredients

Microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, croscarmellose sodium, silicon dioxide, stearic acid, magnesium stearate, FD&C blue no. 1

睡眠は簡単に測定できるが
個々人において睡眠に問題があるかどうかは不明

睡眠の評価 $\neq$ 慢性的な睡眠の問題の評価

未病の見える化



唾液中の代謝物で睡眠障害が予測可能

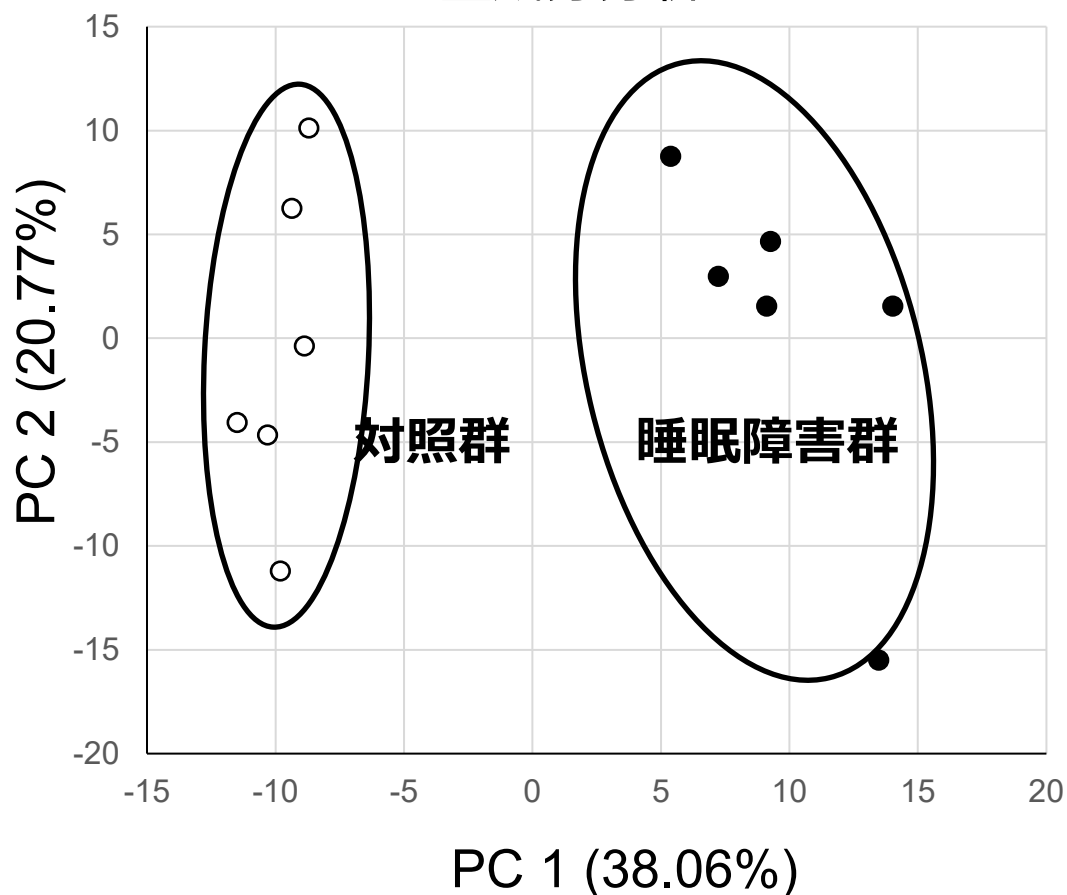
睡眠障害モデルマウスの唾液を用いたメタボローム解析

CE-FTMS

検出 288 代謝物

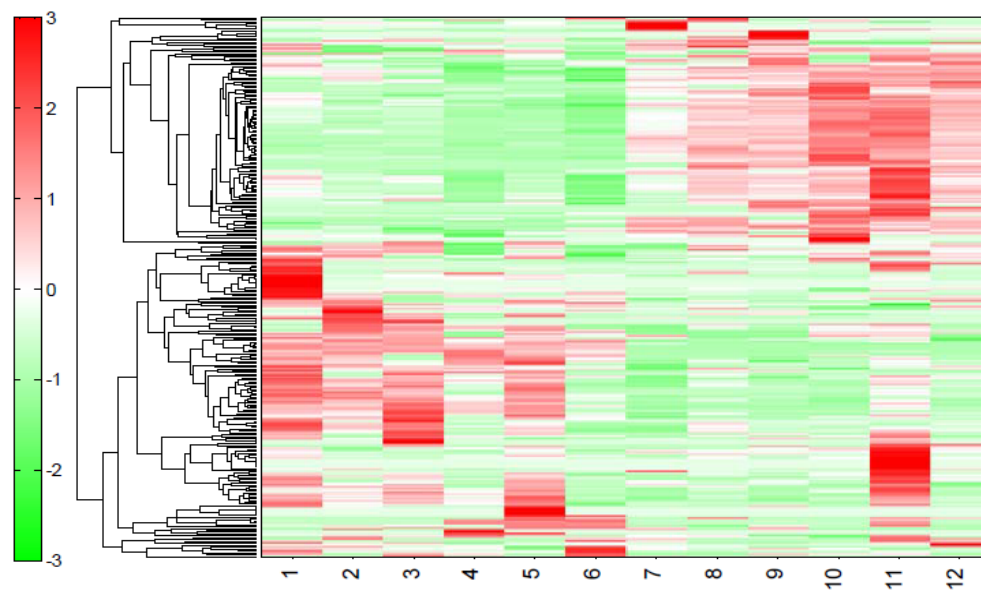
対照群 vs. 睡眠障害群 : 106 代謝物 ($p < 0.05$)

主成分分析



対照群

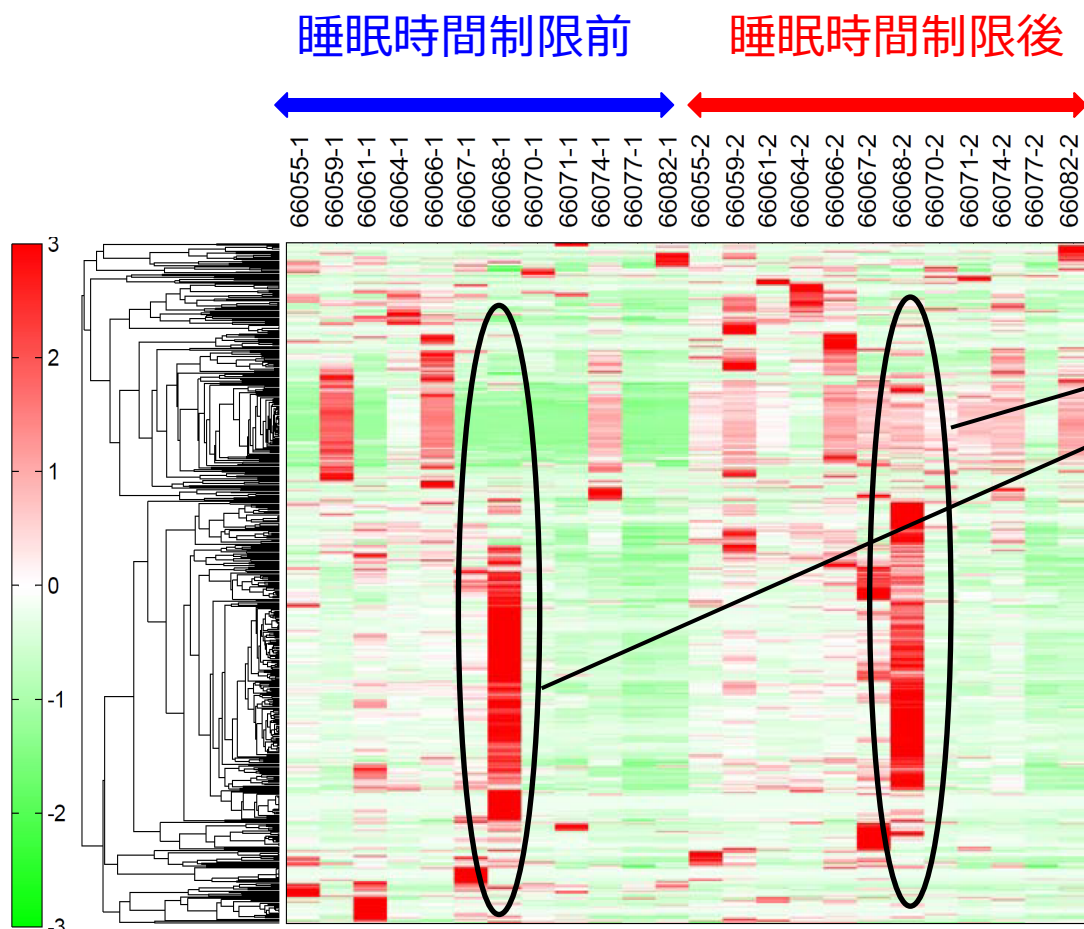
睡眠障害群



うつ病モデルマウスの解析結果と全く異なる
→ 睡眠障害特異的？

唾液中の代謝物で睡眠障害が予測可能

健常成人の唾液を用いたメタボローム解析
～1週間の睡眠時間制限試験（8時間→5時間）～



PSQIスコア：6（睡眠障害）

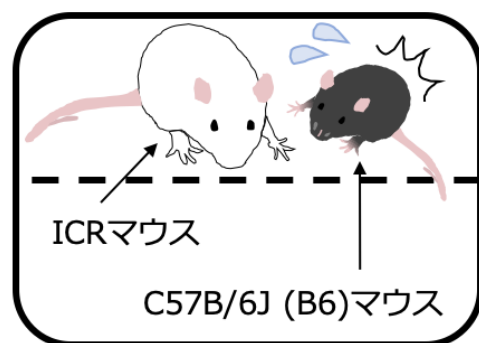
唾液の代謝物

- 単なる睡眠時間の短期的な減少では影響が無い
- 慢性的な睡眠障害の状態を反映

社会的敗北ストレスによるうつ病モデルマウスの作製

Goto et al., Behav. Brain Res 2014;270:339-348.

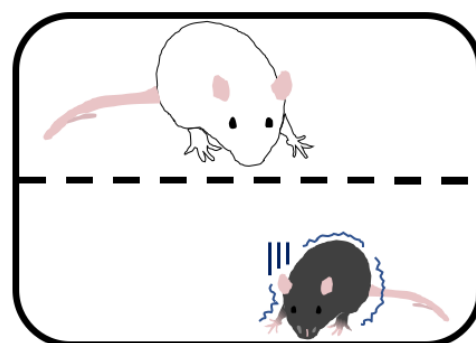
10日間の亜慢性社会的敗北ストレス負荷



攻撃性の高いマウスに暴露

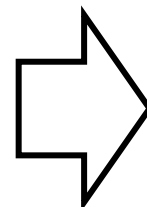
1日目 : 5 min / 日

2~10日目 : 30 sec / 日

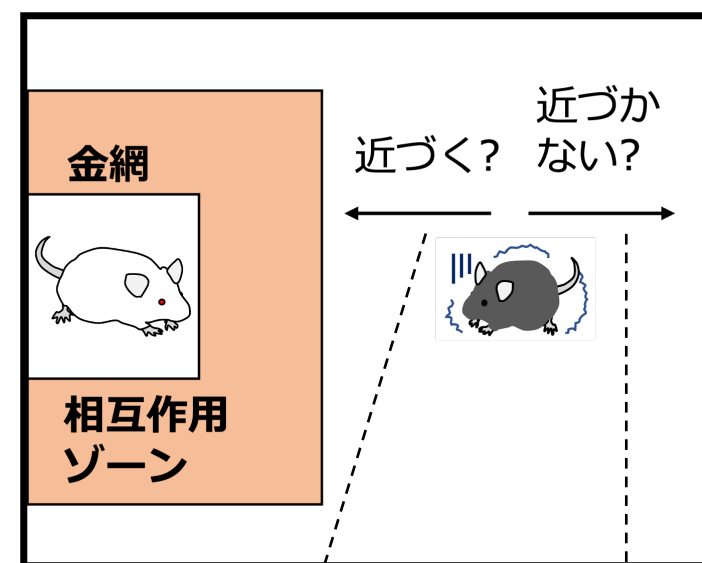


アクリル板越しに
同居を継続

1~10日目



社会行動試験



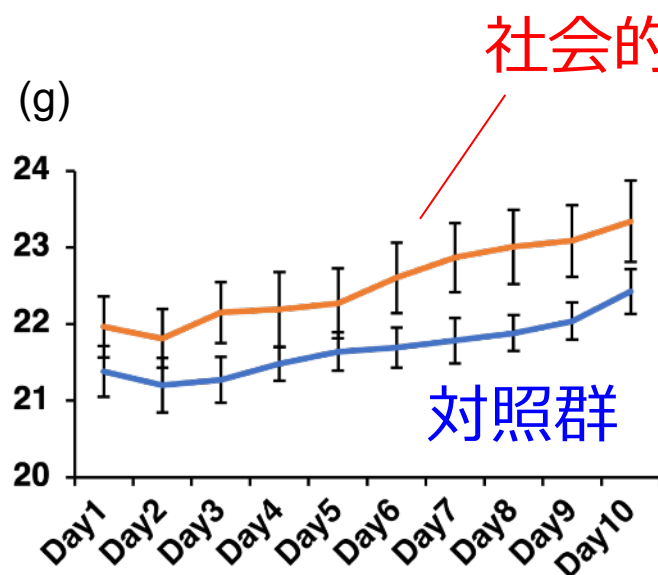
ストレス抵抗性

ストレス感受性

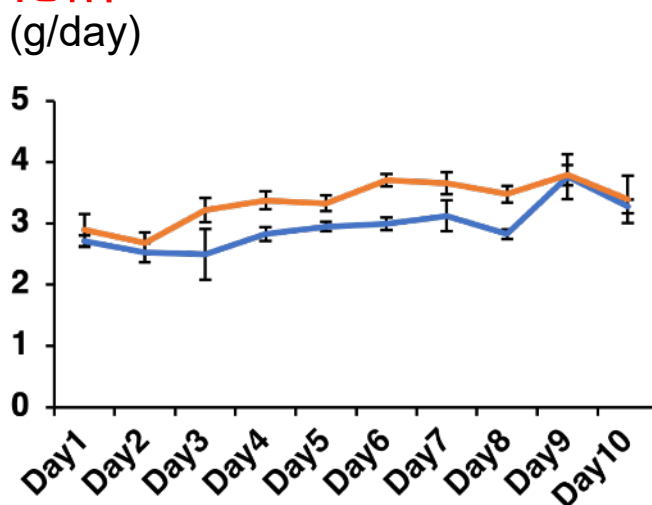
社会的敗北ストレス負荷によるうつ病モデルマウスの作製

論文投稿中

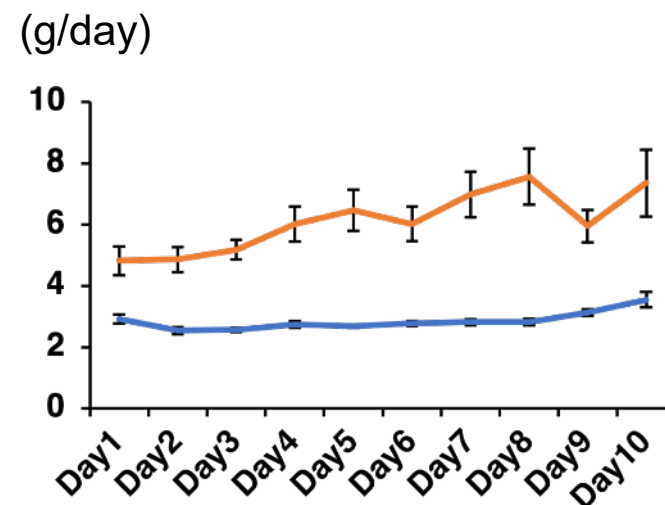
体重の増加



過食



多飲



唾液中のmiRNAでうつ病が予測可能

うつ病モデルマウスの唾液を用いたmiRNA解析

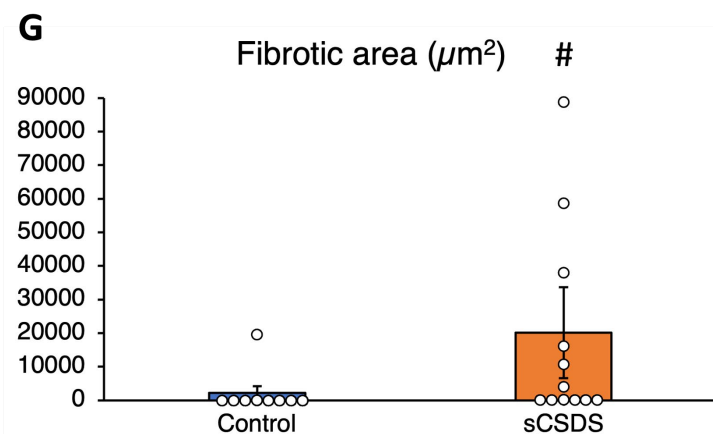
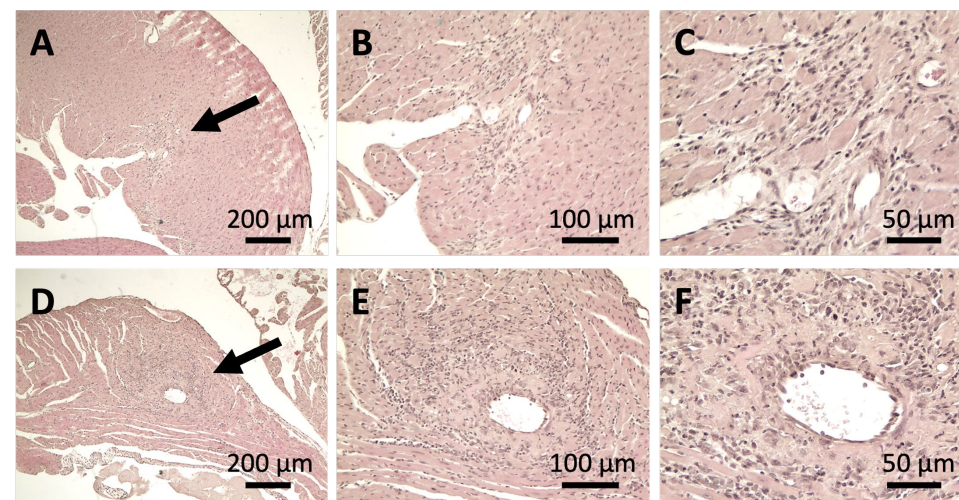
論文投稿中

有意に変動したmiRNA

miRNA/piRNA	Fold change	p value	q value
mmu-miR-6985-3p	7.66	5.36E-05	0.0609
mmu-miR-7092-5p	9.13	9.25E-05	0.0609
mmu-miR-208b-3p	10.77	9.34E-05	0.0609
mmu-miR-378a-5p	12.21	0.000147	0.0685
mmu-miR-6944-3p	6.2	0.000175	0.0685
mmu_piR_000159/gb/DQ539904/ Mus_musculus:2:73668844:73668871:Plus	5.94	0.000217	0.0707
mmu-miR-3106-3p	-9.12	0.000332	0.0926
mmu-miR-3064-3p	7.33	0.000402	0.098

血液中の心疾患のバイオマーカー
として報告されている

うつ病モデルマウスにおける 心臓の炎症や繊維化



うつ病モデルマウスでは、唾液中の代謝物の有意な変動は認められなかった

論文投稿中

CE-FTMS

Metabolites	Fold change	p value	q value
Arg-Glu	0.5	0.013	0.998
Dihydroxyacetone phosphate	0.7	0.013	0.998
Lactic acid	0.7	0.04	0.998
2-Hydroxy-4-methylvaleric acid	2.1	0.043	0.998
Anserine divalent	0.8	0.048	0.998

LC-TOFMS

Metabolites	Fold change	p value	q value
Cortexolone + Corticosterone + 21-Deoxycortisol	2.4	0.005	0.211
Palmitoylethanolamide	0.7	0.024	0.457
cis-11-Eicosenoic acid	0.7	0.034	0.457
α -Tocopherol acetate	0.6	0.04	0.457

従来技術とその問題点

新技術の特徴・従来技術との比較

- 睡眠を簡便に測定することは可能であるが、睡眠障害の診断は、質問紙による主観に依存している。
- うつ症状については、主観的にも客観的にも診断が困難である。
- 本技術により、睡眠障害やうつ症状(心の未病状態)を早期に非侵襲的かつ客観的に数値化することが可能。

想定される用途

- 睡眠やうつ症状を改善するための機能性食品の開発（動物試験及びヒト試験）
- 学校や職場、高齢者施設等での心の健康状態の把握
- 簡便に測定することが可能なデバイスの開発により、日常生活の中でのセルフヘルスケアに活用することも可能と思われる。

実用化に向けた課題

- ヒト試験での検証(2回目を年度内に予定)
- 今後、既知の薬剤等による改善効果について実験データを取得する予定(動物試験及びヒト試験)
- 日常生活の中でのセルフケアに用いるためには、少量の唾液を用いて簡便に測定可能なデバイスの開発が必要

企業への期待

睡眠障害やうつ病の未病状態を診断するためのバイオマーカーの開発（実証実験や装置開発など）に興味のある企業との共同研究を希望。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 唾液中の睡眠障害バイオマーカー
 - 出願番号 : 特願2021-135757
 - 出願人 : 産総研、茨城大学
 - 発明者 : 大石勝隆、豊田淳、吉田悠太
-
- 発明の名称 : 唾液中のうつ病バイオマーカー
 - 出願番号 : 特願2021-135820
 - 出願人 : 産総研、茨城大学
 - 発明者 : 大石勝隆、豊田淳、吉田悠太

お問い合わせ先

**国立研究開発法人 産業技術総合研究所
スタートアップ推進・技術移転部
技術移転室**

**T E L : 029-862-6158
e-mail : aist-tlo-ml@aist.go.jp**