

博士学位論文要旨

専攻・課程 薬科学専攻 博士後期課程
学籍番号 220201
氏 名 清水 香里
研究指導教員 速水 耕介

「The effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on sleep」 (n-3 系多価不飽和脂肪酸の睡眠への影響)

睡眠は健康増進・維持に不可欠な休養活動であり、睡眠の問題が慢性化すると、肥満・高血圧・2型糖尿病・心疾患・脳血管障害・精神疾患等の様々な疾患や死亡率の上昇にも関与することが明らかになってきている¹⁻³⁾。そのため、睡眠の質を向上させるための方策を考えることは、健康維持や予防のための最重要課題の一つとして考えられ、多くの国々で国家健康戦略の一つとして検討されている^{4,5)}。日本の厚生労働省は、国民健康づくり対策として推進する「健康日本 21」の最終評価にて、「睡眠による休養を十分とれていない者の割合」は悪化していると評価した。このことを背景に、2023年「健康づくりのための睡眠ガイド 2023」という睡眠指針が出され、日本でも睡眠の質向上の重要性はさらに高まっている。

n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA) はドコサヘキサエン酸 (DHA)、エイコサペンタエン酸 (EPA) に代表される脂肪酸であり、細胞膜の構成脂質として存在し、代謝物には様々な生理活性がある。DHA, EPA は血中中性脂肪の低下、心血管系疾患の発症リスク低減、脳機能の改善などの様々な薬理作用を持ち、メラトニン産生や自律神経を調節し、睡眠に影響を及ぼす可能性⁶⁾も示唆されている。普段の食事の中でも摂取可能で副作用が少ない n-3 PUFA の睡眠の影響を評価することは、社会的な重要課題の解決につながることで期待される。本研究では先行文献で行われていない睡眠の質の悪化が特に問題とされている中高年を対象とした二重盲検並行群間試験の実施と、その介入試験を含めたメタアナリシスを実施することにより、n-3 PUFA の睡眠への影響の評価を行う。

【 n-3 PUFA の睡眠に関する介入試験 (プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験) 】

n-3 PUFA の子供や若年者の睡眠に影響については報告があるが、睡眠の質が悪くなるとされている中高年者の睡眠への影響については報告されていない。そこで 45 歳以上の被験者を対象に、睡眠の質に及ぼす n-3 PUFA の影響を調査した。日本人の健康な男女 66 名を無作為に割り付け、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。n-3 PUFA である

DHA576mg・EPA284mgを含む480mgカプセルを1日6粒（n-3 PUFA群, n=33）, またはコーン油（プラセボ群, n=33）を12週間摂取させた。介入前後で、OSA睡眠調査票MA版（OSA-MA）および睡眠状態検査を実施した。n-3 PUFA群では、プラセボ群に比べ、OSA-MAスコアのうち因子III（夢み）スコアが有意に改善された。さらに、睡眠状態検査では、n-3 PUFA群で睡眠効率が改善したことが明らかになった。本研究は、これまでの研究で投与された量よりも少ない量で、n-3 PUFAが中高年者の睡眠の質を改善することを報告した最初の研究である（Nutrients 2022; 14: 4136. PMID: 36235788）。

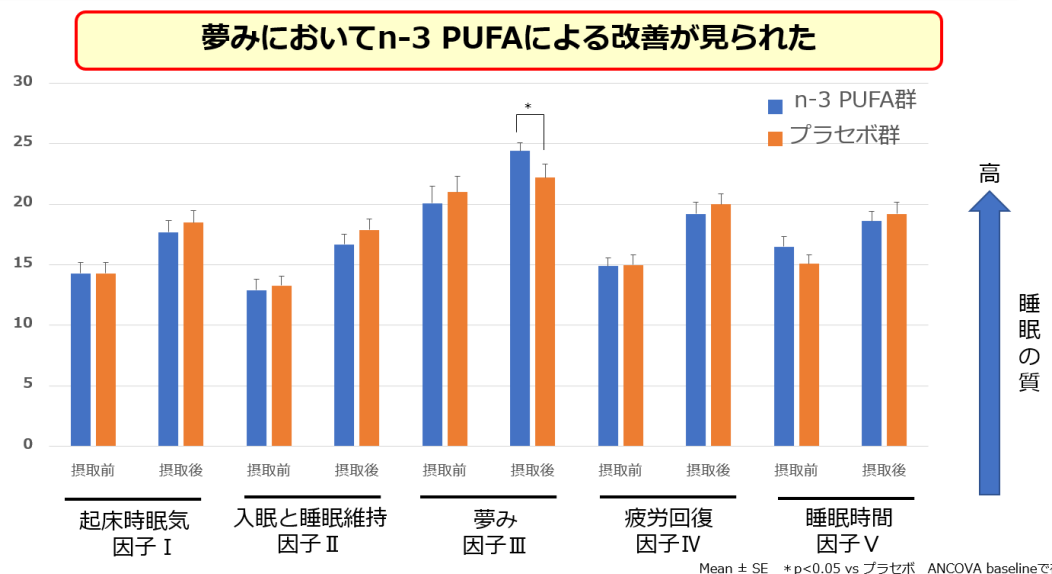


Fig. 1 主観評価に対する効果

【 n-3 PUFA と睡眠に関する介入試験のメタアナリシス】

本研究は、無作為化対照試験および対照群を有する臨床試験を対象とし、PubMed, Cochrane Library, 医中誌のデータベースを検索して行われた。最終的に、先に我々が行った介入試験を含めた8つの研究が選択された。客観的指標である睡眠効率において、対照群と比較してn-3PUFA群の有意な上昇が認められた（Fig. 2）。一方、入眠潜時では、有意な差は認められなかった。ピッツバーグ睡眠尺度や不眠症重症度質問票などの主観的睡眠評価では、n-3 PUFA 摂取によって有意な改善が認められたが、異質性が高い結果となった（I²=88%）（Fig. 3）。サブグループ解析より、この異質性の原因の一つとして、各試験のn-3 PUFA 投与量の違いが考えられた。エビデンスの確実性は睡眠効率、主観的睡眠評価改善についてそれぞれ「B」（中）であった。（J. Clin. Biochem. Nutr. 2024; 75(3): 204-212, PMID: 39583980）

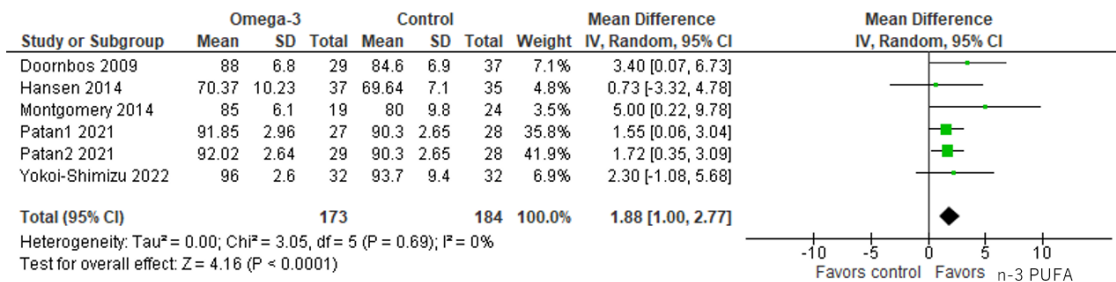


Fig. 2 睡眠効率に対する効果

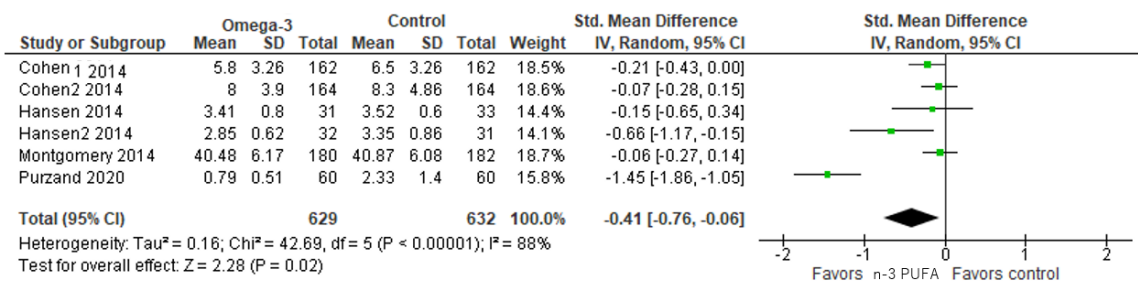


Fig. 3 主観的睡眠評価に対する効果

【 n-3 PUFA と睡眠の効果に関するメカニズム考察】

介入試験では、ストレスを反映する指標である「夢み」のみ主観的な評価で有効な結果が得られ、特にストレスの大きい被験者でより n-3 PUFA 摂取の効果がみられた。さらにメタアナリシスでは、睡眠効率改善、睡眠に関する主観評価改善について n-3 PUFA 摂取による効果がみられ、ストレスの影響を大きく受ける中途覚醒時間減少においても n-3 PUFA 摂取による減少効果がみられた。これらのことにより、ヒトにおける n-3 PUFA の睡眠の効果には、ストレス・自律神経が関わっている可能性が考えられた。ストレスを反映する自律神経である副交感神経は特に夜に活発になり、副交感神経の活動亢進が高い睡眠の質と関連があることが分かっている。そこで、n-3 PUFA の心拍変動解析によって評価される副交感神経の亢進効果において、複数の介入試験のメタアナリシスを実施することで確認した。9 研究が選択され、統合の結果 n-3 PUFA 摂取により対照群に比べ、副交感神経の活動を反映する心拍変動の高周波成分が有意に増加したことが分かった。さらに魚ではなくサプリメント摂取による評価を行っている 7 研究において、変化点回帰モデル (CPRM) を用いた閾値量推定により、効果の現れる n-3 PUFA 用量を確認した。変化点があるモデルについては、n-3 PUFA がある一定の用量以上で効果が見られる閾値が存在することを示しており、n-3 PUFA 摂取により効果のみられる必要量といえると考えられる。今回の解析から n-3 PUFA の摂取量 814 mg に変曲点があることが明らかになり、n-3 PUFA 814 mg 以上/日の摂取であれば、副交感神経活動亢進効果がみられると考えられた。そしてこの用量は、介入試験・メタアナリシスの睡眠の質改善効果の結果とほぼ一致した。

今後はn-3 PUFAの睡眠時の副交感神経に対する効果確認試験など、詳細のメカニズム検討のための試験実施が必要と考える。

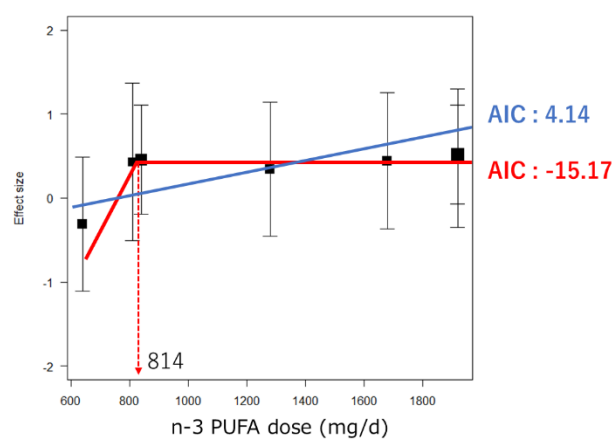


Fig. 4 変化点回帰モデル (CPRM) による閾値量推定

【参考文献】

- 1) Lee et al., Sleep Med. 2021; 84: 121-126.
- 2) Zammit et al., Sleep. 1999; 22: S379-S385.
- 3) Sella et al., Health Psychol Rev. 2021; 1-23.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention. Health People 2020.
- 5) Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Sleep Guide for Health Promotion 2023.
- 6) Lavalie et al., J Nutr. 2008; 138: 1719-1724.