睡眠と脂質代謝との関連

Relationship between Sleep and Lipid Metabolism

宮田 聖子

名古屋大学大学院医学系研究科
精神医療学寄附講座

〒466-8550
愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

Seiko MIYATA
Department of Clinical Psychiatry,
Nagoya University Graduate School
of Medicine
65 Tsurumai-cho Showa-ku, Nagoya,
Aichi, 466-8550, Japan

岩本 邦弘

名古屋大学大学院医学系研究科
発達・老年精神医学分野

〒466-8550
愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

Kunihiro IWAMOTO
Department of Developmental and
Geriatric Psychiatry,
Nagoya University Graduate School
of Medicine
65 Tsurumai-cho Showa-ku, Nagoya,
Aichi, 466-8550, Japan

野田 明子

中部大学大学院生命健康科学研究科
生命医科学専攻

〒467-8501
愛知県春日井市松本町 1200

Akiko NODA
Department of Biomedical Sciences,
Chubu University Graduate School of
Life and Health Sciences
1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi,
487-8501, Japan

尾崎 紀夫

名古屋大学大学院医学系研究科
精神医学・親と子どもの心療学分野

〒466-8550
愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

Norio OZAKI
Department of Psychiatry,
Nagoya University Graduate School
of Medicine
65 Tsurumai-cho Showa-ku, Nagoya,
Aichi, 466-8550, Japan

論文要旨: 睡眠は、代謝調節に重要な役割を果たし、睡眠障害は脂質代謝異常を来す。中でも睡眠呼吸障害は、脂質代謝異常、高血圧や糖尿病と密接に関わっており、心血管病の発症リスクを高めるとの証左が多い。近年、質量分析計を用い睡眠障害による脂質代謝異常の分子的なメカニズムを解明しようという試みがなされている。閉塞性睡眠時無呼吸患者において重症度と脂質分子種プロファイルが関連すること、睡眠時間制限によりいくつかの脂質分子種が変動することが報告されている。質量分析計を用いた脂質代謝産物の包括的解析は、睡眠/覚醒調節および関連する代謝プロセスの理解をさらに深め、代謝プロファイリングを利用することで病態および治療効果評価においてバイオマーカー探索に不可欠となると考えられている。本稿では、睡眠と脂質代謝異常との関連について疫学研究および質量分析による研究を紹介する。

Abstract: Sleep plays an important role in metabolic regulation and insomnia disorder, short sleep and long sleep are also related with dyslipidemia. Among them especially, numerous evidence suggests that sleep disordered breathing is closely associated with dyslipidemia, hypertension and diabetes, and increases the risk of cardiovascular disease. In addition, in recent years, studies that elucidate the molecular mechanism of dyslipidemia due to sleep disorder by a mass spectrometer is increasing. The relationship between severity and lipid species profile in patients with obstructive sleep apnea has been reported, and the previous study revealed a significant overall shift in lipid metabolism, with higher levels of phospholipids under sleep-restricted conditions. Comprehensive analysis of lipid metabolites using a mass spectrometry further the understanding of sleep/wake regulation and the associated metabolic processes, and will be vital to identify robust biomarkers for disease states and drug efficacy. In this paper, we review epidemiological and mass spectrometric studies on the relationship between sleep and dyslipidemia.

Key words: sleep duration, obstructive sleep apnea, lipidomics, dyslipidemia

1 はじめに

睡眠時間の短縮とその質の低下による健康への影響が注目されるに従い、睡眠と健康への影響についての研究報告は近年ますます増加している (Fig. 1)。我々が、地域在住高齢者を対象に不眠や短時間睡眠の動脈硬化への影響を検討した結果、不眠があり睡眠時間が5時間以下である高齢者では、頸動脈の内中膜厚が増大し、プラーク数が増加することを明らかにした¹⁾。短時間および長時間睡眠の両者が、死亡率や糖尿病、心血管病の発症率の増加をもたらす²⁻⁴⁾。同様に、自覚的な睡眠の質の低下も死亡率や心血管病の発症率の増加に関与している⁴⁾。睡眠時間が、7時間より短く (短時間睡眠) になったり、8時間より長く (長時間睡眠) になったりすると、7~8時間睡眠に比し、心血管病の危険因子である高血圧やメタボリックシンドロームの有病率が高くなり、睡眠時間と有病率の関係はU字型を示す^{5, 6)}。さらに、睡眠の質の低下が、高血圧および糖尿病のリスクを高める^{2, 7)}。

血中脂質の働きは、エネルギー貯蔵、シグナル伝達および生物膜構造において中心的な機能を有しており、それらの構造的および生化学的特徴が非常に多彩であるため、様々な細胞プロセスにおいて重要な役割を果たしている。リピドミクスは、生体脂質分子の大規模なプロファイリングおよび定量化により、分析化学および統計解析に基づくパスイウェイの包括的な研究および生理学的意義の解釈をするための方法の一つである。リピドミクスによる、脂質分子の生理学的機能の探索だけでなく、疾患

の診断や治療のためのバイオマーカー探索も期待されている⁸⁾。本稿では、質量分析計による脂質分子種解析の概要および睡眠とリピドミクスとの関連の研究報告についてレビューする。

2 睡眠障害と脂質代謝異常

血中脂質、総コレステロールおよびLDLコレステロールの増加は心血管病の確立された危険因子である。血中脂質は、食事、喫煙や活動量などの生活習慣の影響を受けるとされ、睡眠習慣との関連も近年報告が相次いでいる。閉塞性睡眠時無呼吸と血中脂質プロファイルにおける、18,116例の患者を含む64の観察研究を用いたメタアナリシスにより、閉塞性睡眠時無呼吸は脂質代謝異常のリスク上昇、総コレステロール、LDLコレステロールおよび中性脂肪の増加やHDLコレステロールの低下と関連があることが明らかになった。睡眠中の無呼吸低呼吸による慢性的な間歇的低酸素血症は、stearoyl-coenzyme A desaturase-1や活性酸素種を産生させたり、脂質の過酸化や交感神経活動の活性化を引き起こすことにより、脂質代謝異常に関係している可能性が示されている⁹⁾。

一方、睡眠時間や睡眠の質との関連については、短時間睡眠では脂質代謝異常 (総コレステロールや中性脂肪の増加) のリスクが上昇することが報告されている^{10, 11)}。4~19歳の幼児-青少年を7~8年追跡し、睡眠時間と脂質代謝異常との関連を検討した研究では、睡眠時間が1時間延びる毎に高コレステロール血症のリスクが減少することが確認された¹⁰⁾。40~70歳の成人2579例において、平均2.6年間追跡した研究により、6~7.9時間の睡眠に比し、6時間未満の睡眠では、HDLコレステロールの低下、中性脂肪の上昇が認められた¹¹⁾。睡眠時間の短縮は、食欲および飽和脂肪酸を含む食品摂取の増大、日常的な運動習慣の減少、ストレスとその影響によるカテコラミン誘発性の脂肪分解の上昇により、血中のコレステロールを増加させると考えられている。40~60歳の6477例において、不眠障害と脂質代謝異常との関連を調査した研究では、5年間の追跡期間のうちに、不眠障害患者の15%が脂質代謝異常の治療を必要とし、そのオッズ比は1.59 (95%信頼区間1.19-2.12)であった¹²⁾。しかし、16例の一般住民におけるコホート研究を用いたメタ解析では、短時間睡眠および長時間睡眠ともに、脂質代謝異常の発症リスクとの関連は明らかにならなかった。その原因として、睡眠と脂質代謝異常に関する報告は少なく、各研究により睡眠の影響は様々であること、睡眠時間のみに注目し、脂質代謝異常との関連が指摘されている他の睡眠障害の影響が考慮されていないこ

Fig. 1 身体への影響：疫学研究・実験的研究のまとめ

とが挙げられている¹³⁾。これまでの実験的および疫学研究により、短時間睡眠が脂質代謝へ影響を与えていることは明らかであり、さらなる研究により睡眠時間と脂質代謝異常との関係が明らかになることが期待されている。

3 質量分析計による脂質の包括的解析

リピドミクスとは、細胞や生体内における多数の脂質分子種の変動を網羅的に探索し、生命現象を包括的に理解しようとする研究法の一つである。リピドミクス研究においては、疾患、薬物や環境変化などによる脂質分子種の含有量や組成における空間的および時間的な変化を説明しうる膨大な情報が収集されてきている⁸⁾。ターゲットおよびノントargetリピドミクスは、異なる特徴を有する分析手法であり、これらのアプローチを組み合わせることで、複雑な生物学的マトリックスにおける脂質分子種の同定・定量化を最大限に有効化できる。ターゲットリピドミクスは、測定対象を個別に限定し、検出感度を高める手法であり、プレカーサーイオンの特定の m/z 値と特徴的なフラグメントイオンの m/z 値を組み合わせた選択的反応モニタリングと呼ばれる。ノントargetリピドミクスは、1回の実施で出来るだけすべての代謝産物について分析するという包括的な手法である。測定対象を非常に広くとることが出来る一方で、重要であるが測定限界を下回る微量な分子の存在を見逃すという欠点もある。さらに、両方法の中間として、分子の部分行動特性からフォーカスし、代謝物のある程度限定することにより、より微量な成分まで検出対象とする手法もある (Fig. 2)^{14, 15)}。

4 脂質メタボロームと概日リズム

概日リズムシステムは、脂質代謝を調整する上で重要な役割を果たす。太陽周期と一致して、概日リズムは、脂質の吸収、貯蔵、および輸送における毎日のリズムが休息/活動および摂食周期と時間的に同調することを確実にする¹⁶⁾。末梢組織では、脂質生合成および脂肪酸酸化に関与する何百もの遺伝子が、時計タンパク質により周期的に活性化され、抑制されているため、脂質の概日調節に直接的な機能を及ぼしている。時計遺伝子機能の異常は、代謝表現型および脂質吸収に影響を与え、概日システムが正常なエネルギー代謝に必須であることが証明されている。食事の組成とタイミングは、代謝経路の日周調節に影響を与え、夜食や過食といった食事行動は脂質代謝の調節異常に関連している¹⁷⁾。メタボロミクスおよびリピドミクスプラットフォームを用いた最近の研究は、脂肪酸、トリグリセライド、グリセロリン脂質、ステロール脂質およびスフィンゴ脂質など何百もの脂質種がヒトの血漿において概日調節されていることを示した。10人の正常範囲内BMIの健康男性において外的刺激(睡眠/覚醒リズム、食事、運動)をコントロールし、24時間、血中の脂質代謝産物をモニターした研究では、同定されたリン脂質のうち、リゾホスファチジルエタノールアミンは午後遅くおよび夕方にピークに達し、続いてホスファチジルコリンが夕方にピークに達した。対照的に、検出された他の2つのホスホコリン(lysoPC (16:0)とlysoPC (18:1))は、1日を通して有意な変化を認めなかった¹⁸⁾。20人の健康男性において、ターゲットリピドミクスアプローチにより、263

分析手法	検出感度	測定対象
網羅的な手法 Non-targeted method サンプル中の分子を特定の予見無しに解析	同定感度低い 量的に多い成分	予期しない分子群を発見する可能性 (後から同定する必要がある)
フォーカスした手法 Focused method 特定の構造群を対象を絞り、その中での網羅性を追求した解析	両方法の中間	想定したカテゴリー内ではあるが予期しない微量成分の発見の可能性 (想定したカテゴリー外の分子は検出できない)
特定の分子解析の手法 Targeted method 特定の個別分子を対象を絞った定量的解析	同定感度高い 微量成分の解析	基本的には想定している分子以外は検出できない 拡張により構造異性体の発見の可能性あり

Fig. 2 リピドミクスにおける質量分析による解析手法 (文献 14 より)

の脂質分子種について24時間モニターした研究により、トリアシルグリセロールおよびジアシルグリセロールは起床時間頃に最も高くなり、一方、ホスファチジルコリンは午後から夕方にかけて最も高くなるという概日リズムが示された¹⁹⁾。脂質プロファイリングアプローチを利用することで、脂質代謝に関する食事内容/タイミング、睡眠/覚醒リズムおよび概日リズムの相互作用、肥満および代謝性疾患のリスクをよりよく理解することが可能となる。

5 睡眠呼吸障害と脂質メタボロームとの関連

閉塞性睡眠時無呼吸が、心血管病の発症及び死亡率の上昇に関与していることはよく知られており²⁰⁾、閉塞性睡眠時無呼吸による代謝機能障害が心血管病の発症に関与していることも報告されている²¹⁾。閉塞性睡眠時無呼吸患者における心血管病リスクの早期発見やリスク上昇に関与する病態の理解のためのバイオマーカー探索が行われている。29例の正常耐糖能の閉塞性睡眠時無呼吸患者と21例の対照群を比較した研究において、脂質メディエーターの一種であるアナンダミドは血圧と正の相関を示した。アナンダミドは閉塞性睡眠時無呼吸患者で非肥満対照群に比し高値であったが、アラキドン酸濃度は両群間で有意差を示さず、高血圧と心血管病のリスクが高い閉塞性睡眠時無呼吸患者の血圧調節における内在性カンナビノイド系の関与が示唆された²²⁾。63例の肥満閉塞性睡眠時無呼吸患者の脂肪細胞中の脂肪酸と睡眠との関連を検討した研究では、睡眠効率およびレム睡眠量は、飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸およびn-3脂肪酸と正の相関を示した。さらに、n-3脂肪酸は徐波睡眠量とも有意な正の相関を示した。これら脂肪酸と睡眠との関係は明らかにはなっていないが、ラットに飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸を多く含んだ食事を与えると、睡眠の促進に重要な物質である内在性カンナビノイドの細胞レベルに影響を与えること²³⁾、n-3脂肪酸がメラトニンの前駆物質であるセロトニン産生に関与していることから²⁴⁾、脂肪酸の睡眠制御に関わる物質の前駆体としての機能との関連が推察されている²⁵⁾。

近年、閉塞性睡眠時無呼吸のさまざまな段階の代謝表現型の研究にメタボロミクスが適用されている。睡眠ポリグラフ検査後、軽症から重症の閉塞性睡眠時無呼吸患者から血漿サンプルを採取し、高速液体クロマトグラフ-四重極飛行時間型-質量分析計(LC-QTOF-MS)を用いて血中脂質のプロファイルが実施された。重症(無呼吸低呼吸指数AHI $\geq 30/h$, $n=18$)と非重症(AHI $<30/h$, $n=15$)の閉塞性睡眠時無呼吸患者を判別可能な14の代謝産物が同定された(グリセリン脂質類、

ポリフィリン類、脂肪酸類、アミノ酸類とその誘導体、ペプチド類)。血小板活性化因子およびリゾリン脂質は、腸内細菌叢の活性に関連する化合物(胆汁色素およびピペコリン酸)とともに、睡眠時無呼吸の代謝への影響の理解に役立ち、閉塞性睡眠時無呼吸のモニタリング有用であると考えられている²⁶⁾。AHI $\geq 15/h$ の閉塞性睡眠時無呼吸の男性患者36例とコントロール16例の血中脂質分子種をガスクロマトグラフィー質量分析(GC/MS)により比較した研究では、6つの代謝産物および22の脂質が同定され、閉塞性睡眠時無呼吸と強く関連した脂質種は、グルタミン酸、デオキシ糖およびアラキドン酸、グリセロホスホエタノールアミン、スフィンゴミエリンおよびリゾホスホコリンであった。これらの代謝産物および脂質種は、炎症や糖代謝の経路と関わっており、閉塞性睡眠時無呼吸における心血管病リスクの早期検出マーカーになりうる可能性が示された²⁷⁾。しかし、これまでに実施された研究はいずれも小規模な集団であり、閉塞性睡眠時無呼吸のバイオマーカーとして確立されるためには、大規模な独立した集団において再検証される必要がある。

6 睡眠不足・睡眠障害と脂質メタボロームとの関連

12人の健常成人において、8時間の通常睡眠の後、24時間断眠し、継続的に血中メタボロームの変動を観察した研究では、代謝産物の概日リズム(睡眠中に減少し、覚醒中は増加する)および睡眠不足による概日リズム変動の減弱が観察された。8時間の睡眠時と比較し、24時間の断眠中、3種のリゾホスホリピド、13種のホスファチジルコリンおよび3種のスフィンゴミエリンは、概日リズムによる変動が減弱し、有意に増加したままであった²⁸⁾。10人の健常成人において2日間の自然睡眠の後に、連続した5日間の4時間睡眠および12時間のリカバリーナイト時に、血中の代謝産物を比較した研究では、自然睡眠時と4時間睡眠時との比較により、32種の脂質および脂肪酸に有意な差が認められ、リカバリーナイトによりいくつかの分子種は自然睡眠時と同じレベルに回復したが、回復しない分子種も認められた。この研究では、ラットにおいて同様な実験を実施し、5日間の睡眠制限により、自然睡眠時と睡眠制限時で有意な変動の認められる15種の脂質が同定された。さらに、ジアシルグリセロール36:3は、ヒトとラットの両方において、睡眠制限時に有意に減少し、リカバリーナイト時に自然睡眠時のレベルまで回復した。リン脂質(ホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノール、スフィンゴミエリン)もヒトとラットともに、睡眠制限により有意に上昇していた²⁹⁾。277例のコホー

ト研究参加者において、4週間の睡眠日誌の記録、採血前日の睡眠時間と血中メタボロームとの関連の研究では、睡眠時間帯（就床時刻と起床時刻の中間時刻）の後退は、脂肪酸分子種を減少させる一方、脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送する役割を持っているアシルカルチニン分子種を増加させた。さらに、睡眠時間帯（就床時刻と起床時刻の中間時刻）の後退は胆汁酸分子種の増加とも関連しており、胆汁酸の増加は脂質代謝異常や血糖値上昇との関連も報告されている³⁰⁾。質量分析計を用いた脂質代謝産物の包括的解析は、睡眠/覚醒調節および関連する代謝プロセスの理解をさらに深め、代謝プロファイリングを利用することで病態および治療効果評価においてバイオマーカー探索に不可欠となると考えられている。

7 おわりに

質量分析計による脂質代謝の包括的解析により、脂質分子種の概日リズムや、睡眠呼吸障害や睡眠不足による脂質プロファイルの変動などが報告されてきている。しかし、リピドミクスが比較的新しい研究分野であるため研究報告数が少ないこと、各研究における対象者数が少ないことから、さらなる研究により睡眠と脂質代謝との関連が明らかにされることが望まれる。リピドミクスは、今後、睡眠/覚醒リズム、食事や運動など様々な要因が関係している疾患において、病態の理解、早期診断・リスク評価、治療効果評価への貢献が期待できる。

文 献

- Nakazaki, C.; Noda, A.; Koike, Y.; Yamada, S.; Murohara, T.; Ozaki, N. *Am. J. Hypertens.* **25**, 1149-1155 (2012).
- Cappuccio, F. P.; D'Elia, L.; Strazzullo, P.; Miller, M. A. *Diabetes Care* **33**, 414-420 (2010).
- Cappuccio, F. P.; Miller, M. A.; D'Elia, L.; Strazzullo, P. *Sleep* **33**, 585-592 (2010).
- Cooper, D.; Miller, M. A.; Cappuccio, F. P.; D'Elia, L.; Strazzullo, P. *Eur. Heart J.* **32**, 1484-1492 (2011).
- Gottlieb, D. J.; Redline, S.; Nieto, F. J.; Baldwin, C. M.; Newman, A. B.; Resnick, H. E.; Punjabi, N. M. *Sleep* **29**, 1009-1014 (2006).
- Buyse, D. J.; Jennings, J. R.; Hall, M. H.; Muldoon, M. F.; Flory, J. D.; Manuck, S. B. *Sleep* **31**, 635-643 (2008).
- Liu, R.-Q.; Qian, Z.; Trevathan, E.; Chang, J.-J.; Zelicoff, A.; Hao, Y.-T.; Lin, S.; Dong, G.-H. *Hypertens. Res.* **39**, 54 (2015).
- Hu, T.; Zhang, J.-L. *J. Sep. Sci.* **41**, 351-372 (2018).
- Adedayo, A. M.; Olafranye, O.; Smith, D.; Hill, A.; Zizi, F.; Brown, C.; Jean-Louis, G. *Sleep Breath.* **18**, 13-18 (2014).
- Gangwisch, J. E.; Malaspina, D.; Opler, M. G.; Babiss, L. A.; Turner, J. B.; Posner, K.; Shen, S.; Zammit, G. K.; Ginsberg, H. N. *Sleep* **33**, 956-961 (2010).
- Kim, J.-Y.; Yadav, D.; Ahn, S. V.; Koh, S.-B.; Park, J. T.; Yoon, J.; Yoo, B.-S.; Lee, S.-H. *Sleep Med.* **16**, 1511-1515 (2015).
- Haaramo, P.; Rahkonen, O.; Hublin, C.; Laatikainen, T.; Lahelma, E.; Lallukka, T. *J. Sleep Res.* **23**, 283-291 (2014).
- Kruisbrink, M.; Robertson, W.; Ji, C.; Miller, M. A.; Geleijnse, J. M.; Cappuccio, F. P. *BMJ Open* **7**, e018585 (2017).
- 田口良. *ファルマシア* **48**, 941-945 (2012).
- Lee, H. C.; Yokomizo, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **504**, 576-581 (2018).
- Gooley, J. J.; Chua, E. C. *J. Genet. Genomics* **41**, 231-250 (2014).
- Gooley, J. J. *Proc. Nutr. Soc.* **75**, 440-450 (2016).
- Ang, J. E.; Revell, V.; Mann, A.; Mantele, S.; Otway, D. T.; Johnston, J. D.; Thumser, A. E.; Skene, D. J.; Raynaud, F. *Chronobiol. Int.* **29**, 868-881 (2012).
- Chua, E. C.; Shui, G.; Lee, I. T.; Lau, P.; Tan, L. C.; Yeo, S. C.; Lam, B. D.; Bulchand, S.; Summers, S. A.; Puvanderan, K.; Rozen, S. G.; Wenk, M. R.; Gooley, J. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 14468-14473 (2013).
- Javaheri, S.; Barbe, F.; Campos-Rodriguez, F.; Dempsey, J. A.; Khayat, R.; Javaheri, S.; Malhotra, A.; Martinez-Garcia, M. A.; Mehra, R.; Pack, A. I.; Polotsky, V. Y.; Redline, S.; Somers, V. K. *J. Am. Coll. Cardiol.* **69**, 841-858 (2017).
- Drager, L. F.; Polotsky, V. Y.; O'Donnell, C. P.; Cravo, S. L.; Lorenzi-Filho, G.; Machado, B. H. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **309**, H1101-H1111 (2015).
- Engeli, S.; Bluher, M.; Jumpertz, R.; Wiesner, T.; Wirtz, H.; Bosse-Henck, A.; Stumvoll, M.; Batkai, S.; Pacher, P.; Harvey-White, J.; Kunos, G.; Jordan, J. *J. Hypertens.* **30**, 2345-2351 (2012).
- Artmann, A.; Petersen, G.; Hellgren, L. I.; Boberg, J.; Skonberg, C.; Nellemann, C.; Hansen, S. H.; Hansen, H. S. *Biochim. Biophys. Acta* **1781**, 200-212 (2008).
- Tilmann, A.; Müller, C.; Mahlberg, R.; Kunz, D.; Bes, F. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 128-134 (2004).
- Papandreou, C. *J. Sleep Res.* **22**, 569-572 (2013).
- Ferrarini, A.; Ruperez, F. J.; Erazo, M.; Martinez, M. P.; Villar-Alvarez, F.; Peces-Barba, G.; Gonzalez-Mangado, N.; Troncoso, M. F.; Ruiz-Cabello, J.; Barbas, C. *Electrophoresis* **34**, 2873-2881 (2013).
- Lebkuchen, A.; Carvalho, V. M.; Venturini, G.; Salgueiro, J. S.; Freitas, L. S.; Dellavance, A.; Martins, F. C.; Lorenzi-Filho, G.; Cardozo, K. H. M.; Drager, L. F. *Sci. Rep.* **8**, 11270 (2018).
- Davies, S. K.; Ang, J. E.; Revell, V. L.; Holmes, B.; Mann, A.; Robertson, F. P.; Cui, N.; Middleton, B.; Ackermann, K.; Kayser, M.; Thumser, A. E.; Raynaud, F. I.; Skene, D. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111**, 10761-10766 (2014).
- Weljie, A. M.; Meerlo, P.; Goel, N.; Sengupta, A.; Kay-

ser, M. S.; Abel, T.; Birnbaum, M. J.; Dinges, D. F.; Sehgal, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112**, 2569-2574 (2015).

30) Xiao, Q.; Derkach, A.; Moore, S. C.; Zheng, W.; Shu, X. O.;

Gu, F.; Caporaso, N. E.; Sampson, J. N.; Matthews, C. E. *Metabolomics* **13**, doi: 10.1007/s11306-017-1205-z (2017).