

未来社会創造事業 探索加速型
「世界一の安全・安心社会の実現」領域
終了報告書(探索研究期間)

令和3年度
研究開発終了報告書

令和元年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：八木田和弘／Kazuhiro Yagita]

[京都府立医科大学・教授／Kyoto Prefectural University of Medicine・Professor]

[研究開発課題名：体内時計と生活時間の不適合による恒常性破綻／
Breakdown mechanism of homeostasis by circadian misalignment]

実施期間： 令和元年11月1日～令和4年3月31日

§ 1. 研究実施体制

(1)「八木田」グループ(京都府立医科大学)

① 研究開発代表者:八木田和弘 (京都府立医科大学医学研究科、教授)

② 研究項目

- ・概日リズム障害の病態理解と発症機序解析
- ・環境攪乱動物モデルを用いた個体別の貫階層的表現型解析と未病評価
- ・ヒト多層性生理機能データ測定解析と概日リズム障害評価指標開発

(2)「川上」グループ(理化学研究所)

① 主たる共同研究者:川上英良 (理化学研究所医科学イノベーション推進プログラム、チームリーダー)

② 研究項目

- ・測定データの AI 解析による病態予測
- ・概日リズムに関するデータサイエンス

(3)「生田」グループ(京都大学)

① 主たる共同研究者:生田宏一 (京都大学ウイルス再生医科学研究所、教授) 研究項目

- ・環境攪乱動物モデルの免疫機能解析
- ・体内時計と免疫恒常性制御解析

§ 2. 研究実施の概要

心身の活動に1日周期の時間秩序を与える体内時計は、本来は地球の自転周期に伴って変動する環境への応答性を本質とするため、睡眠・食・運動などの生活リズムと密接な関連があり相互に影響し合う。現代社会においては、都市機能の24時間化が進みそこに暮らす人々のライフスタイルは本来の自然のリズムとはかけ離れたものとなっている。環境時間と体内時計との不適合は、交替制勤務(シフトワーク)の増加のみならず、ライフスタイル全体の変化によって幅広い世代で常に身近で起こっている。24時間稼働する工場などに勤務する人々のみならず、警察や消防、医療や介護福祉関連施設、物流やコンビニエンスストアの店員などに代表されるいわゆるエッセンシャルワーカーの多くは、夜勤を含む交替制勤務(シフトワーク)に従事しており、2012年には全労働者のうち交替制勤務者の割合は21.8%、約1200万人に達し、現在もその数はさらに増え続けている。さらに、スマホなどの普及により近年では居住地域に関係なく、また、職種や年齢を問わず睡眠パターンの乱れを伴う心身の健康問題が増加している。これらの背景にあるのが、生活時間と体内時計の不適合によって生じる個体機能の恒常性破綻であり、「概日リズム障害」と呼ばれる。

これまで世界中で実施されてきた疫学研究の結果から、シフトワークが睡眠障害や胃腸障害などに加え、肥満、糖尿病、高血圧症、心臓血管疾患、うつ、前立腺がんや乳がんなどの悪性腫瘍などの疾患リスクの上昇と相関することが示されている。さらに、概日リズム障害では注意力や記憶力など認知機能の低下を生じ、ミスや事故など社会経済的な影響の面からも解決が期待される喫緊の課題となっている。一方で、2017年に「体内時計」がノーベル医学生理学賞の対象となったとき、同時に概日リズム障

害の病態理解や対策に至っていないという問題提起がなされた。体内時計と生活時間の不適合が具体的にどのような作用機序で個体機能の低下や恒常性破綻にいたるのか、その病態やプロセスの理解につながる科学的知見は極めて乏しく有効な対策についても未確立であることが、我が国のみならず世界的に喫緊の社会課題となっている。

本研究開発課題は、非物質の環境要因である「光環境の攪乱」による恒常性破綻機序解明を通し、交替勤務者のみならず現代社会に生きる多くの人々が抱える健康問題である「概日リズム障害」の病態成立に至る未病プロセスを解明し、個人の健康長寿のみならず健康経営の具体的方法論の提示を実現する研究開発である。探索研究期間において、体内時計による時間秩序成立機構を明らかにするとともに、マウスを用いた概日リズム障害発症過程の再現モデル系の確立に成功した。この系を用い、代謝異常や免疫機能低下の機序を解明するとともに、個体ごとの貫階層的な生体データセットの取得と解析を実施し、個体ごとの環境応答表現型に基づく病態発症予測の基盤的知見を得ることに成功した。これにより、病態成立プロセスの理解と個別予防に必須の個体ごとの未病状態の定量化に道筋をつけた。さらにこれらの知見をもとに、ヒト概日リズム障害の未病評価法の開発に向け、ヒト概日リズム生理学を基盤とした生体リズム計測及び評価法の検討を進めた。その結果、体内時計の制御下にある多機能連関に着目し、概日リズム恒常性の状態を個人ごとに評価することができる「状態の定量化」の方法論を構築した。これに加え、ウェアラブル計測等を活用した多層的生理機能計測および時系列データの機械学習解析により睡眠の質と関連する特徴量の抽出に成功した。

<論文> Inokawa H, Umemura Y, Shimba A, Kawakami E, Koike N, Tsuchiya Y, Ohashi M, Minami Y, Cui G, Asahi T, Ono R, Sasawaki Y, Konishi E, Yoo S-H, Chen Z, Teramukai S, Ikuta K and Yagita K*, Chronic circadian misalignment accelerates immune senescence and abbreviates lifespan in mice., **Sci. Rep.**,10, 2569, doi: 10.1038/s41598-020-59541-y., 2020