

## 2.3.2 生体時計・睡眠

### (1) 研究開発領域の定義

生体のほとんどの生理現象において、24時間周期で変動する概日リズムが見られる。2017年のノーベル医学・生理学賞は、概日リズムを制御する体内時計（概日時計）の基盤である時計遺伝子の発振機構の発見に対して贈られた<sup>1), 2)</sup>。時間は目に見えず実態がない（=物質ではない）にも関わらず、生物はそれを定量的な情報としてあらゆる生命活動に利用している。地球の自転周期への適応を起源とする体内時計の役割は、単に昼夜の区別をするにとどまらない広がりを持つことがわかってきた。その分子メカニズムとして、時計遺伝子の作る古典的な転写クロックに加え、新たにメタボリッククロック（酸化還元、メチル化、cAMP、Ca<sup>2+</sup>などのリズム）の存在が明らかとなり、転写・翻訳後制御・タンパク質修飾のレベルで基本代謝を動的に管理し、生命の根幹にある時間秩序を構築する多重的な制御機構が明らかになりつつある。現在、体内時計と、睡眠、生活習慣病、栄養、老化、ストレス、免疫などとの、分子レベルでの解明が急速に始まりつつあり、また健康・医療への応用も始まりつつある。本研究開発領域は、「時間情報」を巡る精巧かつ柔軟な体内時計の秩序だった動作原理から健康・疾患への展開までを包含するものである。

### (2) キーワード

生体リズム、時計遺伝子、時間の情報化、睡眠科学、時間栄養学、時間薬理学、時間免疫学、生活習慣病、行動リズム、ソーシャル・ジェットラグ

### (3) 研究開発領域の概要

#### [本領域の意義]

地球の自転周期への適応を起源とする体内時計は、生物の普遍的原理として、幅広い生物学において大きなインパクトを与え続けてきた。1971年にBenzerが概日リズムに着目し行動遺伝学の確立に成功したことを皮切りに、1983年に川村らが視交叉上核組織移植による行動リズム回復という現在の細胞移植による脳機能回復に繋がる成果をあげ、1994年にTakahashiらがマウス行動遺伝学の成功と哺乳類時計遺伝子の発見、2005年に近藤孝男らがシアノバクテリアにおけるKaiタンパク質とATPのみで構成される24時間周期の創出、など生物の理解を大きく進展させ、ノーベル賞級と評価される貢献を積み重ねてきた分野である。

現代社会の現実を目を向けると、わが国の夜勤を含むシフトワークに従事する労働者は、2012年の統計で全労働者のうち21.8%、約1,200万人に達し、近年の都市機能の24時間化に伴い、その数はさらに増え続けている<sup>3)</sup>。交替制勤務は様々な疾患リスクの上昇と相関することが疫学研究から明らかになっているが、有効な対策の実現には至っていない。さらに、急速に進む24時間社会やIT化社会は、その多大な恩恵の陰で、子どもや妊婦も含む様々な世代における概日リズム障害の影響が懸念されている。21世紀の医療は個別予防が中心になると考えられるなか、概日リズム・体内時計の不全による健康問題は喫緊の社会的課題である。

体内時計は、時計遺伝子が構成する転写・翻訳のフィードバックループを基本骨格とし、細胞の生理機能に基本的な時間秩序を与える。体内時計は全身の細胞に備わる普遍的な細胞機能であるが<sup>4-6)</sup>、受精卵や初期胚には時計遺伝子のリズムは見られず、発生初期には体内時計は未形成である<sup>7), 8)</sup>。時計遺伝子を基盤とした概日リズム制御系は、発生発達の過程を通し細胞・組織・個体レベルと階層を超えて自律的に成立していく<sup>7), 8)</sup>。地球の自転周期に伴う環境変化への適応機構として進化してきた体内時計は、外部環境とのイン

ターフェースとして生体恒常性維持を担うが、胎児期を含め体内時計への外部環境の影響の解明は重要な課題である。

時計遺伝子の転写・翻訳フィードバックループを指す転写クロックは、実体のない時間情報を生物が利用可能な物質情報に変換する極めて巧妙なメカニズムであるが、転写クロックだけでは生理的に有効なリズム発現には不十分で、細胞内外からの様々なシグナルもリズム形成・維持に必須である<sup>9)</sup>。トランスクリプトーム解析の結果、転写レベルでのリズム制御は全遺伝子の1~2%<sup>10)</sup>、RNAレベルで5~10%、メタボライトで約40%であることが判明した<sup>11)</sup>。転写によるリズム制御はほんの一部に過ぎず、大部分が非転写レベルでの制御であると言える。これにより、生体リズムは、細胞の活動、細胞間のシグナル伝達、さらに脳のリズム活動を介した行動科学にまで達する広い現象を、物質レベルで支える時間機構である事が明らかとなってきた。すなわち、生体リズムは生命の本質、また睡眠覚醒、栄養、老化、薬剤応答、疾患、ストレスなどの生命現象、つまり日常生活の中での生体恒常性維持機構を解き明かす上でカギとなる基盤的な研究領域として、重要性は大きく高まっていると言える。

### [研究開発の動向]

生体リズムは地球に生息する生物のほぼすべてに存在する普遍的な現象である。最も原始的な生物であるシアノバクテリアの時計機構が注目され、2005年に転写クロックが無くとも3種類の時計タンパク“Kai”とATPの混合だけで、試験管内で24時間周期のリズム現象が再構成できることが明らかとなった<sup>12)</sup>。このメカニズムとして、KaiCのATPase活性が緩徐に進む様子が原子レベルで提示された<sup>13)</sup>。

哺乳類でも、転写以外の発振機構が注目され解明が進行し、特にRNAレベルの解明が急速に進行している。とりわけアデニンのN部位にメチル基が付加されるm6Aメチル化によるリズム周期の変動現象は、従来DNAの遺伝情報の運び屋に過ぎないと考えられてきたmRNAが、化学的修飾により生物学的に役割を担うことを示す初の事例となった<sup>14)</sup>。最近、RNAメチル化が、時計タンパク質PER2をリン酸化するキナーゼであるカゼインキナーゼ1Dのalternative splicingを制御し、拮抗的に作用する2種のキナーゼを生み出し、生体リズムの周期を調整するメカニズムが分子レベルで明らかとなった<sup>15)</sup>。この発見は、家族性睡眠相前症候群(FASPS)の病態を初めて解明したもので、睡眠リズムの研究に突破口を開いたものと期待される。その他にも、RNA編集酵素ADR2が時計の制御を受け、多くの遺伝子発現を制御することが明らかとなった<sup>16)</sup>。

環境シグナルの乱れによって、リズム破綻により疾患へとつながる機構も分子レベルで次々と明らかにされている。生体リズムにより生み出される時間は、明暗、温度、食餌等の環境シグナルの周期的変動にも同調する<sup>17)</sup>。転写クロックとメタボリッククロックによって生み出される時間は、糖/脂質/核酸などの基本代謝を動的に管理し<sup>18), 19)</sup>、時間とともに動く動的細胞内ネットワークを形成し、細胞の増殖、分化、老化、ストレス応答などの基本的な生体機構に時間秩序を与えている。例えば、細胞は侵襲を受けたとき解糖系を主体とする代謝に切り替わるが、メタボリッククロックは同時に脂質やタンパク質の代謝も調節し、細胞の肥大や形質変化への切り替えを担う。また、ステロイド代謝の障害は食塩感受性高血圧の原因ともなる<sup>20)</sup>。さらに、細胞の時計は、肝細胞ではMAPキナーゼを介して、細胞質分裂を制御し、時計異常にて多倍体細胞化が増加することも解明された<sup>21)</sup>。

ヒトの日常生活における時間の意義を解明しようとする研究も進展している。食事、睡眠などの日常行動は、健康な生活の基盤である。しかし、シフトワーク勤務の広がりや、スマートフォンの浸透によるソーシャル・ジェットラグ<sup>22)</sup>とも言われる生体リズムの破綻が起こりやすい状況となり、ヒトの生体リズムを根本的に調査する動きが見られる。ヒトの活動リズムには個人差があり、活動ピークが朝にある「朝型」と、夜にある「夜

型」というクロノタイプに分かれる。ごく最近、クロノタイプに関する10万人規模のGWAS研究が相次いで発表され<sup>23), 24)</sup>、いずれも、Gタンパク質制御物質として知られるRGS16の遺伝子多型が朝型と非常に強い相関があると報告されている。RGS16は、マウスの時計中枢である視床下部の視交叉上核 (SCN) におけるcAMPのリズムを司る主要制御物質として既に単離されている<sup>25)</sup>。このことから、cAMPという代謝制御機構が、ヒトでも時計発振機構を担っていることが明らかとなった。また、共通の分子が明らかになったことで、今後の、ヒト・マウスの双方向研究の加速が期待されている。

ノーベル委員会の委員であるホッグは、2017年のノーベル賞発表と同時に社会的課題の解決に至っていない現状について、ロイター通信記者に「継続的に体内時計に従わない生活を続ければ一体何が起こるだろうか? 医学研究はいまもその答えを探し続けている。」と述べている。さらに、2017年のNature誌に掲載されたコラムにも、「30年間にわたる体内時計の分子メカニズム研究に進展にもかかわらず、我々は未だに人々の健康のためにどのようにすれば良いかを知らない<sup>26)</sup>」と、これまでの分子メカニズム研究が社会的課題の解決につながっていないことが指摘されている。これは、時計遺伝子を中心とする分子機構の研究と、社会的課題となっている「概日リズム障害」の病態理解の研究が、必ずしも一貫性を持ったゴールを共有できていなかったことを示唆している。この両者をつなぐことは簡単ではないが、近年、この概日リズム障害の病態成立につながる恒常性破綻機序解明に向けた挑戦が始まっている。例えば、「マウスコホート研究」と名付けられた、交替制勤務者のように慢性的に体内時計が乱れる状況を再現した動物モデル実験系を用い、約20ヶ月に亘って体内時計の適応限界を超えた明暗シフト条件下でマウスを飼育した場合、寿命が有意に短縮することが示された<sup>27)</sup>。その背景に免疫老化の亢進や慢性炎症といった免疫恒常性の破綻が存在することが明らかになった<sup>27)</sup>。この研究は、体内時計の乱れが少ない「適応可能なシフト条件」ではマウスの寿命の短縮が見られなかったことも同時に報告している<sup>27)</sup>。社会実装可能なソリューションを考える上では、このような科学的エビデンスは重要である。他にも、約2年間の適応不能な明暗シフト環境で飼育されたマウスにおいて、肝細胞がんの発生が有意に増加することが報告されている<sup>28)</sup>。長期にわたる体内時計の不全状態が様々な生命機能の恒常性破綻につながる仕組みを具体的に検討する挑戦が始まっている。

睡眠は、ストレスや加齢とともに変化し、精神・神経の状態を表す重要な指標である。時計遺伝子は、神経細胞や神経膠細胞に広く発現しているが、生体リズムの中核である視交叉上核以外の脳部位での機能は長らく不明のままであった。最近、長期記憶の中核である海馬でのPer1発現が、老化とともに減少し、これが海馬記憶の低下に結びつくことが明らかとなった<sup>29)</sup>。さらに、今までほとんど解明されていなかったニューロンを支える星状膠細胞 (アストログリア) にも独自の生物時計があって、脳機能に影響することが明らかとなった<sup>30)</sup>。これら時間科学研究の成果を人々の健康・疾患と結びつけようとする動きも始まっている。

運動や睡眠などの行動パターンや、血圧や心拍数などの生理機能には概日リズムが存在し体内に内在する体内時計により調節されている。生理機能に概日リズムがあることに起因して、様々な疾患には好発時間帯があることが知られている。体内時計は本来環境により良く適応するために獲得されたものである。しかし、現代社会は概日リズムを攪乱する環境に満ちているために体内時計は乱れ、それに伴う睡眠障害が生活習慣病の発症、進展の要因となることが懸念されている。実際、疫学研究において、夜間シフトワーカーで虚血性心疾患や一部の癌のリスクが増加することが多数報告されている。また心不全や高血圧などの動物モデルで、24時間周期の明暗の環境を攪乱すると疾患が増悪することも明らかにされている。このような明暗が攪乱された環境では、8-12ヶ月齢のマウスにおいて性周期が乱れ不妊になることも示されている。さらに、時計遺伝子を変異させたマウスの解析により、時計遺伝子が糖代謝、脂質代謝、血圧や血管機能、腸管吸収、免疫機能など多彩な生体機能に関与していることが明らかになっている<sup>31)</sup>。このようにして生活習慣病の発

## 2.3

俯瞰区分と研究開発領域  
基礎基盤科学技術組織  
(生理・恒常性)

症、進展における体内時計の意義が臨床面からも注目されている。例えば、副腎皮質ホルモンにより生じるATP放出の概日リズムと神経障害性疼痛の関係を明らかにした事例<sup>32)</sup>、ALDH活性の概日リズムを指標とする難治性乳がんの新規治療法を示唆する事例<sup>33)</sup>、CKDにおいて腎-肝-腎連関と時計遺伝子が関与していることを明らかにした事例<sup>34)</sup>など、様々な萌芽的研究が進められている。時計遺伝子の多型と疾患との関連では、GWAS解析で*Cry2*のSNPが空腹時高血糖と2型糖尿病と関連する遺伝子の1つとして抽出された<sup>35)</sup>。また別のGWAS解析では、メラトニンの受容体2をコードするMTNR1B遺伝子のSNPがインスリン分泌不全、妊娠糖尿病、2型糖尿病と関連していた<sup>36)</sup>。

最も強い体内時計の同調刺激は光であるが、食事のタイミングも体内時計の同調にとって重要である。最近、食事の量だけでなくタイミングが重要であるとする時間栄養学が発展している。動物実験では、摂食する時間を活動期のみ制限すると1日を通じて摂食できる場合と比較し、代謝性疾患のリスクが下がり、このことに体内時計の発現パターンが関与していることが示されている<sup>37-39)</sup>。筋肉量が低下するサルコペニアは高齢者のフレイルの原因として重要である。絶食は筋萎縮を誘発するが、マウスの実験において活動期の絶食は休息期の絶食に比較して、IGF-1濃度の低下がより著明であり筋萎縮を誘発した<sup>40)</sup>。さらにヒトの疫学研究でも、朝食事を摂らないことと、夜遅く食事をする摂食パターンが心血管イベントの発症に関連することが示されている<sup>41)</sup>。疫学研究の結果のみでなく、健康な人で前向きに摂食時間のパターンを変化させた研究でも、数日間ほど摂食リズムが乱れるだけで心血管系のリスクが上昇することが示されている<sup>42)</sup>。さらにスマートフォンを用いて被験者の摂食時間をモニターした研究では、50%以上の被験者において1日の中で摂食している時間が15時間以上にわたっていた。そして摂食の時間を1日の中で活動期の11時間以内に制限したところ、カロリー摂取は同じでも体重が減少し睡眠も改善した<sup>43)</sup>。また、冬眠に近い日内休眠という状態が知られており、視床下部の人為的な神経回路操作によってマウスを冬眠様状態に誘導できることが示された<sup>44)</sup>。

時間科学研究を通じて発見された分子を創薬へとつなげる研究開発も進められている。2015年、覚醒物質として同定されたオレキシンに対する拮抗薬スボレキサントが、新規睡眠剤として上市された。さらに、新たなタイプの睡眠リズム調整薬として、時計の分子機構を元にした創薬も進展している。ヒト培養細胞が示す概日リズムを、ルシフェラーゼレポーターを用いてハイスループットで測定する系により、時計遺伝子であるカゼインキナーゼIやCRYに結合する低分子化合物が同定された<sup>45)</sup>。また、既存の承認薬を用いたドラッグ・リポジショニングによる新たな概日リズム調整薬としての作用が期待される化合物も同定されている<sup>46)</sup>。ただ、時計遺伝子は全身の細胞に存在するので、薬物として利用するには、その特異性が問題となる。この難点を解消する、生体リズムの中核であるSCNでの特異的神経伝達に着目した創薬が期待される<sup>47)</sup>。従来、老齢マウスを慢性時差環境下で飼育すると高率で死亡することが知られていたが、最近、SCNへのバソプレッシン阻害薬で防止されることが報告され<sup>48)</sup>、時差治療薬としてのバソプレッシン拮抗剤が注目される。今後、SCNに存在する未だリガンドの同定されていないオーファン受容体は<sup>49)</sup>、睡眠リズムの重要な創薬ターゲットになると期待される。体内時計の観点から疾患をとらえて治療に生かすことは時間治療と呼ばれる。薬物の吸収や代謝に日内変動があることや、疾患の発症に好発時刻があることを考慮して投薬時刻を工夫することは既に広く行われている。さらにはがん細胞の増殖と、抗がん剤の代謝に概日リズムが認められることを利用して、最大限の効果と最小限の副作用をめざした時間治療も行われている。最近、大動脈弁置換術を午前中に施行した群は、午後施行した群より予後が悪いということが示された<sup>50)</sup>。この事実自体はまだ一施設での報告なのでさらなる検証が必要であるが、その機序として手術時の心臓の虚血再灌流への感受性の日内変動が、時計遺伝子によって調節されている転写因子Rev-Erb $\alpha$ によって制御されているためであることが示された。さらにRev-Erb $\alpha$ を修飾する薬剤で手術時間による差が認められなくなることが動物実験で示され、体

体内時計を修飾する薬剤の治療への応用の今後の方向性を示している。その他 DBP/E4BP4 は体内時計の標的遺伝子群の発現を調節する転写因子であるが、DBP/E4BP4 の活性を修飾する化合物が体内時計を修飾することにより、代謝に対して影響することも示されている<sup>51)</sup>。

体内時計を修飾する既存薬のスクリーニングも行われている。その結果、1,000 個の既存薬のうち 46 個が体内時計の周期を長くし、13 個が周期を短くし、約 5% が体内時計に影響することが明らかになった。その中で dihydroepiandrosterone は周期を短くし、マウスの実験では 6 時間前倒しされた時差を早く戻すことができた<sup>52)</sup>。この結果は、現在使用されている薬でも体内時計に及ぼしている影響を考慮する必要性を示すのみでなく、今後これらの既存薬の中から副作用が少なく、体内時計の修飾ができる薬が発見されることにもつながると期待される。

#### (4) 注目動向

##### [新展開・技術トピックス]

ヒトの健康改善および疾患予防などを、日常生活のリズムを最適化することで実現しようとする動きとして、大規模な時間データベースの構築が進んでいる。時計遺伝子の発見と時計の分子機構の解明により、生体の時間は客観的に把握可能になった。また、ウェアラブル生体センサーの開発が急速に進み、ヒトの日常生活における生体データの定量的な計測とデータベースへの自動収集が可能となった。また、収集したデータから新たな知を産み出すデータ処理・解析技術も急速に高度化している。このような時系列データの収集・解析は、睡眠・覚醒のような周期的な変動を繰り返す現象を解き明かすには極めて強力な方法論となる。例えば齧歯類と異なり、ヒトを含む霊長類がなぜ昼行性なのか、という基本的な疑問も未だ解決されていない。この命題に対しても、ヒトの生体データとフィールドの環境情報（位置・光・光波長・温度）の大規模な収集・解析が有効であろう。これらデータベース、およびそこから得られる新たな知見は、将来のヒトを対象とした環境・健康・医療技術の開発を大きく加速すると考えられる。

さらに、ヒトの生体情報を、疾患発症リスク評価および行動変容につなげ、個人レベルの健康管理に活用するため、パーソナル・ヘルスデータの重要性が高まっている。近年、様々なウェアラブル端末によって取得された個人の生理機能データが自分のスマホに蓄積され、そのデータをもとに健康管理を行うという「セルフマネジメント」という考え方が急速に広がっている。しかし、現在のところ、これらのパーソナル・ヘルスデータを正しく有効に解釈する「基準」や「予後予測」が未確立である。人工知能などの解析ツールを駆使した時系列ビッグデータ解析技術と社会実装に向けたアプリケーションの開発が急務であり、日本でも具体的な取り組みが始まっているところである。

##### [注目すべき国内外のプロジェクト]

米国では、NIH の複数の大型研究グループなどで概日リズム研究が強力に推進され、基礎研究から臨床応用に至るまで、幅広い研究が進められている。わが国では、世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) の採択拠点の 1 つとして、筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (IIMS) が 2012 年度より支援対象となり、睡眠に力点を置いた研究が強力に推進されている。また、戦略的創造研究推進事業 ERATO 「上田生体時間プロジェクト」が 2020 年より開始され、時間科学研究に対するファンディングが着実に拡大傾向にある。

#### (5) 科学技術的課題

体内時計の分子機構の発見により、生体の時間データを客観的に記載可能となった。これに、最先端の安

価なウェアラブルセンサーにより時間データを経時的に収集し、得られたビッグデータを解析することで多くの知見の創出が期待され、その戦略的な推進が課題となっている。特に、非侵襲生理機能測定データのようなマクロな指標と、体内時計を中心とする生体内・細胞内の分子ネットワークによる恒常性維持機構を紐付けた、科学的エビデンスに基づくバイオマーカーの同定が、疾患発症リスクの評価と予防的介入を進める上で鍵となる。

時間科学のテーマとしては、24時間の体内時計のみならず、異なる周期の生物時計に目を向ける必要がある。季節性変動を制御する概年リズムは、概日リズムとの関連も深く、ヒトにおける季節性気分障害などの疾患や代謝の変化、様々な動物に見られる冬眠や季節性繁殖、多くの植物に見られる花芽の形成制御など、波及効果も大きい分野である<sup>53)</sup>。さらに、脊椎動物の発生制御に必須の生物時計である分節時計（体節時計）は、2時間周期（マウス）～4時間周期（ヒト）のウルトラディアン・リズムを生み出す。分節時計を制御するHes7遺伝子などがフィードバックループを形成し、それぞれの種に特有の周期でリズムを刻んでいる<sup>54)</sup>。現在のところ、分節時計と24時間周期の体内時計との関連については全く分かっていないが、発生制御との関連も含め「生物の時間情報活用原理」を統合的に理解することは生物の根源的な成り立ちの理解につながる大きな意味がある。

(6) その他の課題

時間科学研究は、分子レベルの研究と、社会実装に直結する健康維持が近い関係にあり、また創薬研究とも関係が深まりつつある。基礎～応用に至る一連の研究全体を包括的に推進する仕組みが特に重要な分野であると言える。また、ヒト社会行動の根源を表す霊長類研究を合わせて実施する環境整備も重要である。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>哺乳類のリズムセンターである視交叉上核（SCN）の発見と分子機構、哺乳類時計遺伝子Perの発見、時計タンパク質レベルでの24時間生成機構など、基礎研究では世界の最先端を走ってきた。RNA自律的に24時間周期を形成する時計タンパク質の基礎研究分野でも世界をリードしている。</li> <li>時計蛋白kaiのタンパク質レベルの発振機構で原子レベルでの周期性研究は世界のトップである。</li> <li>睡眠研究において、睡眠・覚醒物質の探索・同定は世界トップレベルである。オレキシンの発見と神経機構の解明では、世界をリードする成果をあげている。</li> <li>霊長類を用いた昼行性動物の概日リズム観察施設が整いつつあり、世界をリードする可能性がある。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>光制御機器（照明）、生体情報センシング技術（脳波、血流など）は世界トップレベルで先行している。</li> <li>健康診断の仕組みが整備され、都道府県や企業の健康保険組合などは膨大なDBを有し、世界屈指である。さらに、ゲノムDBも既に多く存在している。</li> <li>睡眠の臨床研究の歴史は長く、国際的にもレベルは高い。</li> <li>睡眠導入薬として脳内時計中枢に作用するメラトニン受容体作動薬が武田薬品により上市された。</li> </ul>

2.3 俯瞰区分と研究開発領域  
(生理・恒常性) 基礎基盤科学技術組織

米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>時計遺伝子の発見、哺乳類だけでなくショウジョウバエ、植物の生体リズムの分子機構レベルでの解明で世界をリードしている。代謝リズムの研究で一步リードする。</li> <li>光だけで無く、温度による時計のリセット機構の解明が始まっている。睡眠に関しても、分子レベルでの解明が、世界を先導している。人材も豊富で有り、あらゆる領域で最先端を牽引する。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒトを対象にした、睡眠研究は、世界で並ぶものではなく、極めてアクティブである。</li> <li>不眠症治療薬としてオレキシン受容体拮抗薬がメルク社により上市するなど、大手製薬企業が新規製剤の開発を積極的に進めている。</li> </ul>
欧州	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>時計遺伝子の初期研究は米国・日本に遅れを取ったが、その展開において、独創的かつレベルの高い成果をあげている。伝統ある睡眠研究も強く、独創的な研究が行なわれている。</li> <li>伝統あるメラトニン研究を元にしたリズム生理学を基盤として、EUのリズム研究を推進する組織が統合され、米国に次ぐ規模となり、世界のリズム研究を先導する一角となった。</li> <li>昼行性の齧歯類に特化した動物繁殖施設がある点はユニークだが、遺伝子操作は困難である。</li> <li>ヒトの行動リズムのフィールド研究の重要性をいち早く提唱し研究を進めている。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>疾患への応用研究に対し、欧州各国のみならず様々な大手製薬企業が研究費をサポートし、開発研究が進められている。世界的に強い影響力をもつ大手製薬企業が、睡眠リズムの治療法開発を積極的に進めている。</li> </ul>
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要大学内に睡眠やリズムに関するKey Laboratoryを設置し、国家規模で積極的に基礎研究への投資が行われている。</li> <li>睡眠やリズムに関する中国の研究を統合する学会が発足・展開されるようになってきている。また、欧米で研鑽を積んだ優秀な研究者を、国家的な強力サポートのもと中国内に招へいし、彼らが帰国して、精力的に基礎研究が行われており、急速に研究レベルは上がっている。欧米の国際的組織のアジアのハブ組織を、国家戦略によって、積極的に獲得している。</li> </ul>
	応用研究・開発	×	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>欧米と比して応用研究は進んでいないが、国家戦略で応用研究に対しても大型支援が行われており、今後加速していくものと考えられる。</li> </ul>
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>時間科学に関する基礎研究者の層はまだ日欧米に比べると薄いものの、欧米からの帰国研究者の中には、一流の研究成果を発表している研究者も見られる。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>欧米と比して応用研究は進んでいないが、主要大学に大型予算が投じられており、今後加速するものと考えられる。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

### 2.3

俯瞰区分と研究開発領域  
 (生理・恒常性)  
 基礎基盤科学技術組織

## 参考・引用文献

- 1) 岡村均「体内時計の分子メカニズム～2017年ノーベル生理学・医学賞によせて」『医学のあゆみ』263巻11号(2017):968-971.
- 2) N. Pollard and B. Hirschler, "How we tick : U.S. 'body clock' scientists win Nobel medicine prize." *REUTERS science news*, October 2, 2017. <https://www.reuters.com/article/us-nobel-prize-medicine-idUSKCN1C70Y7> (2020年12月23日アクセス)
- 3) 久保達彦. 「わが国の深夜交代制勤務労働者の推計」『J. UOEH』36巻4号(2014):273-276. doi : 10.7888/juoeh.36.273
- 4) A. Balsalobre, F. Damiola and U. Schibler, "A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells". *Cell* 93, no. 6 (1998) : 929-937. doi : 10.1016/S0092-8674 (00) 81199-X
- 5) S. Yamazaki et al., "Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats", *Science* 288, no. 5466 (2000) : 682-685. doi : 10.1126/science.288.5466.682
- 6) K. Yagita et al., "Molecular mechanisms of the biological clock in cultured fibroblasts", *Science* 292, no. 5515 (2001) : 278-281. doi : 10.1126/science.1059542
- 7) K. Yagita et al., "Development of the circadian oscillator during differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, no. 8 (2010) : 3846-3851. doi : 10.1073/pnas.0913256107
- 8) Y. Umemura et al., "Involvement of post-transcriptional regulation of Clock in the emergence of circadian clock oscillation during mouse development", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114, no. 36 (2017) : E7479-E7488. doi : 10.1073/pnas.1703170114
- 9) S. Yamaguchi et al., "Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus", *Science* 302, no. 5649 (2003) : 1408-1412. doi : 10.1126/science.1089287
- 10) N. Koike et al., "Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals", *Science* 338, no. 6105 (2012) : 349-354. doi : 10.1126/science.1226339
- 11) K. L. Eckel-Mahan et al., "Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, no. 14 (2012) : 5541-5546. doi : 10.1073/pnas.1118726109
- 12) M. Nakajima et al., "Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation in vitro", *Science* 308, no. 5720 (2005) : 414-415. doi : 10.1126/science.1108451
- 13) J. Abe et al., "Atomic-scale origins of slowness in the cyanobacterial circadian clock", *Science* 349, no. 6245 (2015) : 312-316. doi : 10.1126/science.1261040
- 14) J. M. Fustin et al., "RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock", *Cell* 155, no. 4 (2013) : 793-806. doi : 10.1016/j.cell.2013.10.026
- 15) J. M. Fustin et al., "Two Ck1  $\delta$  transcripts regulated by m6A methylation code for two antagonistic kinases in the control of the circadian clock", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115, no. 23 (2018) : 5980-5985. doi : 10.1073/pnas.1721371115
- 16) H. Terajima et al., "ADARB1 catalyzes circadian A-to-I editing and regulates RNA rhythm",

- Nat. Gen.* 49, no. 1 (2017) : 146-151. doi : 10.1038/ng.3731
- 17) O. Tataroglu et al., “Calcium and SOL Protease Mediate Temperature Resetting of Circadian Clocks”, *Cell* 163, no. 5 (2015) : 1214–1224. doi : 10.1016/j.cell.2015.10.031
- 18) M. Toledo et al., “Autophagy regulates the liver clock and glucose metabolism by degrading CRY1”, *Cell Metab.* 28, no. 2 (2018) : 268-281. doi : 10.1016/j.cmet.2018.05.023
- 19) D. Guan et al., “Diet-induced circadian enhancer remodeling synchronizes opposing hepatic lipid metabolic processes”, *Cell* 174, no. 4 (2018) : 831-842. doi : 10.1016/j.cell.2018.06.031
- 20) M. Doi et al., “Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6”, *Nat. Med.* 16, no. 1 (2010) : 67-74. doi : 10.1038/nm.2061
- 21) M. Doi et al., “Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour”, *Nat. Commun.* 7 (2017) : 10583. doi : 10.1038/ncomms10583
- 22) T. Roenneberg, “Chronobiology : the human sleep project”, *Nature* 498, no. 7455 (2013) : 427-428. doi : 10.1038/498427a
- 23) Y. Hu et al., “GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person”, *Nat. Commun.* 7 (2016) : 10448. doi : 10.1038/ncomms10448
- 24) J. M. Lane et al., “Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank”, *Nat. Commun.* 7 (2016) : 10889. doi : 10.1038/ncomms10889
- 25) M. Doi et al., “Circadian regulation of intracellular G-protein signaling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus”, *Nat. Commun.* 2 (2011) : 327. doi : 10.1038/ncomms1316
- 26) C. Adams, E. Blacker and W. Burke, “Night Shifts : Circadian biology for public health”, *Nature* 551, no. 7678 (2017) : 33. doi : 10.1038/551033b
- 27) H. Inokawa et al., “Chronic circadian misalignment accelerates immune senescence and abbreviates lifespan in mice”, *Sci. Rep.* 10, no. 1 (2020) : 2569. doi : 10.1038/s41598-020-59541-y
- 28) N. M. Kettner et al., “Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis”, *Cancer Cell* 30, no. 6 (2016) : 909-924. doi : 10.1016/j.ccell.2016.10.007
- 29) J. L. Kwapis et al., “Epigenetic regulation of the circadian gene *Per1* contributes to age-related changes in hippocampal memory”, *Nat. Commun.* 9, no. 1 (2018) : 3323. doi : 10.1038/s41467-018-05868-0
- 30) M. Brancaccio et al., “Astrocytes control circadian timekeeping in the suprachiasmatic nucleus via glutamatergic signaling”, *Neuron* 93, no. 6 (2017) : 1420-1435. doi : 10.1016/j.neuron.2017.02.030
- 31) N. N. Takasu et al., “Recovery from Age-Related Infertility under Environmental Light-Dark Cycles Adjusted to the Intrinsic Circadian Period”, *Cell Rep.* 12, no. 9 (2015) : 1407-1413. doi : 10.1016/j.celrep.2015.07.049

- 32) S. Koyanagi et al., “Glucocorticoid regulation of ATP release from spinal astrocytes underlies diurnal exacerbation of neuropathic mechanical allodynia”, *Nature Commun*, 7 (2016) : 13102. doi : 10.1038/ncomms13102
- 33) N. Matsunaga et al., “Optimized dosing schedule based on circadian dynamics of mouse breast cancer stem cells improves the anti-tumor effects of aldehyde dehydrogenase”, *Cancer Res.* 78, no. 13 (2018) : 3698- 3708. doi : 10.1158/0008-5472
- 34) N. Matsunaga et al., “Inhibition of G0/G1 switch 2 ameliorates renal inflammation in chronic kidney disease”, *EBioMedicine* 13 (2016) : 262-273. doi : 10.1016/j.ebiom.2016.10.008
- 35) J. Dupuis et al., “New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk”, *Nat. Genet.* 42, no. 2 (2012) : 105-116. doi : 10.1038/ng.520
- 36) N. Bouatia-Naji et al., “A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk”, *Nat. Genet.* 41, no. 1 (2009) : 89-94. doi : 10.1038/ng.277
- 37) G. C. Melkani et al., “Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders”, *J. Physiol.* 595, no. 12 (2017) : 3691-3700. doi : 10.1113/JP273094
- 38) S. Gill et al., “Time-restricted feeding attenuates age-related cardiac decline in *Drosophila*”, *Science* 347, no. 6227 (2015) : 1265-1269. doi : 10.1126/science.1256682
- 39) M. Hatori et al., “Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet”, *Cell Metab.* 15, no. 6 (2012) : 848-860. doi : 10.1016/j.cmet.2012.04.019
- 40) L. E. Cahill et al., “Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals”, *Circulation* 128, no. 4 (2013) : 337-343. doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001474
- 41) T. Abe et al., “Food deprivation during active phase induces skeletal muscle atrophy via IGF-1 reduction in mice”, *Arch. Biochem. Biophys.* 677 (2019) : 108160. doi : 10.1016/j.abb.2019.108160
- 42) C. J. Morris et al., “Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, no. 10 (2016) : E1402-E1411. doi : 10.1073/pnas.1516953113
- 43) S. Gill and S. Panda, “A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits”, *Cell Metab.* 22, no. 5 (2015) : 789-798. doi : 10.1016/j.cmet.2015.09.005
- 44) T. M. Takahashi et al., “A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents”, *Nature* 583, no. 7814 (2020) : 109–114. doi : 10.1038/s41586-020-2163-6
- 45) T. Hirota et al., “Identification of small molecule activators of cryptochrome”, *Science* 337, no. 6098 (2012) : 1094-1097. doi : 10.1126/science.1223710
- 46) T. K. Tamai et al., “Identification of circadian clock modulators from existing drugs”, *EMBO Mol. Med.* 10, no. 5 (2018) : e8724. doi : 10.15252/emmm.201708724

2.3

俯瞰区分と研究開発領域  
 (生理・恒常性)  
 基礎盤科学技術組織

- 47) Y. Yamaguchi et al., “Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag”, *Science* 342, no. 6154 (2013) : 85-90. doi : 10.1126/science.1238599
- 48) H. W. Chao et al., “Circadian clock regulates hepatic polyploidy by modulating Mkp1- Erk1/2 signaling pathway”, *Nat. Commun.* 8, no 1 (2017) : 2238. doi : 10.1038/s41467-017-02207-7
- 49) M. Doi et al., “Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour”, *Nat. Commun.* 7 (2016) : 10583. doi : 10.1038/ncomms10583
- 50) D. Moutagne et al., “Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erbalpha antagonism : a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study”, *Lancet* 391, no. 10115 (2018) : 59-69. doi : 10.1016/S0140-6736 (17) 32132-3
- 51) B. He et al., “The Small Molecule Nobiletin Targets the Molecular Oscillator to Enhance Circadian Rhythms and Protect against Metabolic Syndrome”, *Cell Metab.* 23, no. 4 (2016) : 610-621. doi : 10.1016/j.cmet.2016.03.007
- 52) T. K. Tamai et al., “Identification of circadian clock modulators from existing drugs”, *EMBO Mol. Med.* 10, no. 5 (2018) : e8724. doi : 10.15252/emmm.201708724
- 53) Nakao et al., “Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response”, *Nature* 452 (2008) : 317-322. doi : 10.1038/nature06738
- 54) K. Yoshioka-Kobayashi et al., “Coupling delay controls synchronized oscillation in the segmentation clock”, *Nature* 580, no. 7801 (2020) : 119-123. doi : 10.1038/s41586-019-1882-z

## 2.3

俯瞰区分と研究開発領域  
 (生理・恒常性)  
 基礎・盤科学技術組織