

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
年次報告書(探索研究)

令和元年度 研究開発年次報告書

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]

[京都府立医科大学医学研究科・教授]

[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]

実施期間 : 令和元年 11 月 1 日～令和 2 年 3 月 31 日

§1. 研究開発実施体制

(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のディープフェノタイプ解析
- ・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、ユニットリーダー)

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)

③ 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)

④ 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. 研究開発実施の概要

地球の自転に伴う昼夜のリズムに適応するための体内時計は、睡眠・食・運動などの日常生活と密接な関連がある。睡眠や食事の時間が不規則になる「生活時間と体内時計の不適合」は様々な健康問題を生じると言われている。実際、シフトワーカーを対象とする疫学研究で、心血管系疾患やメタボリックシンドロームを含む多くの疾患リスクとの相関が指摘されている。一方で、体内時計と生活時間のズレが、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、その科学的知見は極めて乏しく、有効な対策についても統一的な見解がない状況であった。

本研究開発では、まず、仮説を持たない探索研究としてマウスを明暗周期のシフト条件下で長期間飼育することで生じる影響を観察する「マウスコホート研究」を実施し、体内時計の乱れによって生じる生理機能異常を探索した。この、仮説抽出を目的とした「リバース・トランスレーショナル研究」により、最終的に寿命短縮をきたす概日リズム障害の背景にある病態予測により、免疫機能異常が関わることを明らかにした。さらに免疫細胞に焦点を絞った病態メカニズム解析により、体内時計の慢性的攪乱条件において免疫老化と呼ばれる機能異常が促進していることを明らかにした。

Inokawa et al, Chronic circadian misalignment accelerates immune senescence and abbreviates lifespan in mice., *Sci. Rep.*,10, 2569, 2020