

解禁時間（ラジオ・テレビ・WEB）：令和2年2月13日（木）午後7時（日本時間）

（新聞）：令和2年2月14日（金）付 朝刊



[PRESS RELEASE]

令和2年2月12日

持続する体内時計の乱れは免疫老化を促進する

～体内時計と生活時間の「ズレ」が引き起こす病態メカニズムの一端を解明～

1 概要

本研究成果のポイント

- 体内時計の乱れが長期持続する明暗周期シフト条件では、寿命の短縮とともに免疫老化が促進。
- 体内時計の乱れが長期にわたり続くことで、免疫制御や免疫疾患に関係する遺伝子ネットワークの顕著な活性化が認められた。
- 肝臓では、持続する体内時計の乱れが脂肪肝炎様の持続する軽度の炎症（慢性炎症）を増進。
- 体内時計の乱れは、脾臓およびリンパ節において、老化関連 T 細胞の増加など免疫老化に特徴的な免疫細胞の変化を促進。
- 本研究により、概日リズム障害の根本的な病態理解に加え、予防法開発への寄与が期待される。

京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 教授 八木田和弘らの研究グループは、京都大学 生田宏一教授、理化学研究所・千葉大学 川上英良教授らと共同で、体内時計の持続的にかく乱が免疫老化を促進させ、慢性炎症の増進をもたらすことを解明しました。本研究成果に関する論文が英国科学雑誌『Scientific Reports』に2020年2月13日（木）付（英国時間）で掲載されますのでお知らせします。

いま、都市機能の24時間化などに伴い、ライフスタイルの変化がもたらす健康への影響が課題となっています。実際、疫学研究でシフトワークと様々な疾患リスクとの関連が示され、体内時計と生活時間のズレがもたらす健康問題（概日リズム障害）の解決が24時間社会における喫緊の課題となっています。しかし概日リズム障害の根本的な病態が理解されていないため、課題解決への道筋はまだ見えていないのが現状です。

本研究では、体内時計を明暗シフトによってかく乱する条件下で長期間マウスを飼育し観察する「マウスコホート研究」という実験系を構築し、体内時計の持続的な乱れはマウスの寿命を短縮するものの、緩やかな明暗シフトで体内時計が乱れにくくした条件では寿命の変化が見られないことを確認しました。健康なマウスが寿命の短縮に至る「不健康な状態」に陥ってしまう仕組みを遺伝子発現パターンの変化から推定し、免疫機能の異常が主要な原因である可能性を見出しました。実際、肝臓で脂肪肝炎様の慢性炎症が増進していることを確認し、さらにリンパ球などの解析により老化関連 T 細胞の増加など「免疫老化」が促進していることを突き止めました。これらの結果から、「慢性的な体内時計のかく乱」→「免疫老化の促進」→「慢性炎症の増進」という病態メカニズムの存在を明らかにし、概日リズム障害の根本的な理解と予防法開発に向け道を開きました。

2 研究の背景

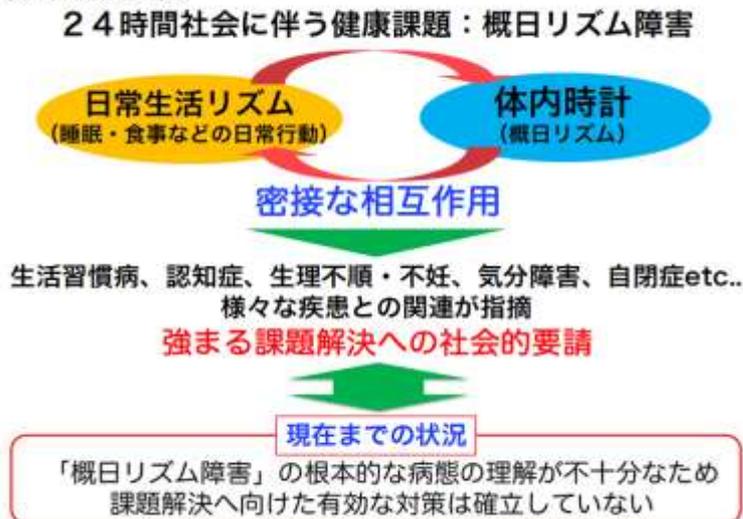
体内時計は、地球の自転に伴う環境周期への適応を担う、ほとんどの生物が持つ根源的なしくみのひとつです。しかし、近年、急速に進む都市機能の24時間化などにより、現代を生きる我々のライフスタイルは「地球本来の環境に沿った暮らし」から大きく逸脱しています。

体内時計は食・運動・睡眠などの日常生活動と密接に関連しますが、生活時間（環境時間）と体内時計の慢性的なズレは、様々な健康問題（概日リズム障害）を生じることが懸念されています。例えば、シフトワーカーを対象とした多くの疫学研究によって、うつ病、メタボリックシンドローム、

心筋梗塞、脳卒中、不妊症、がんなど多岐にわたる疾患リスクとの関連が指摘されています。しかし、概日リズム障害の具体的な病態や発症メカニズムなど、その根本的な理解が不十分なため喫緊の社会的課題であるにもかかわらず、未だ有効な対策が打っていません（図1）。

このような現状は、2017年のノーベル医学生理学賞の対象に「体内時計」が選ばれた時、ノーベル賞委員会メンバーであるクリスター・ホッグがロイター社に対し「もし体内時計に従わない生活を続けるとどうなるか、医学研究は現在もその答えを探し続けている（ロイター）」と語っていることから分かります。これまで、実際に「体内時計の乱れ」が「生体の恒常性破綻（疾患リスクにつながる病態）」の直接の原因になるのか、どの様な仕組みで環境周期の乱れが生体内の機能を損ねているのか、といった根本的な問いに踏み込んだ研究がほとんどありませんでした。現在まで24時間社会に伴う健康問題の解決にほとんど道筋がついていない理由として、このような「概日リズム障害」の根本的な理解が進んでいないことが大きな原因だと指摘されています。

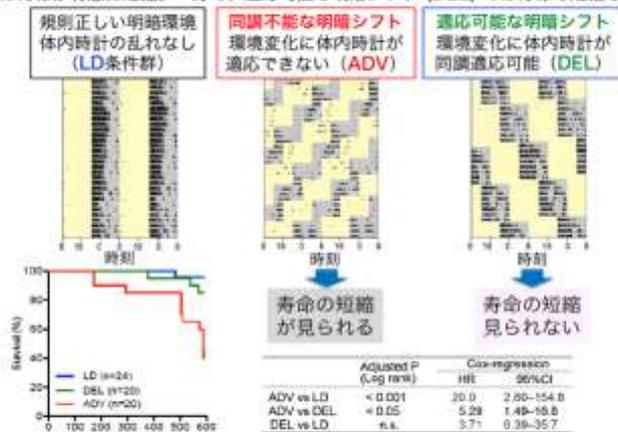
図1. 研究の背景



3 研究の内容

本研究は、ライトのON/OFFのタイミングだけが異なる条件下で約20ヶ月にわたりマウスを飼育し観察する「マウスコホート研究」という実験系を用いて行いました。これは、疫学調査で指摘された現実社会の問題に対し、「体内時計の乱れで本当に健康に大きな影響が起こるのか？」という原点となる前提の検証実験を通して問題解決に必要な科学的問いを抽出する、「リ버스・トランスレーショナル研究」と呼ばれる研究アプローチです（図2）。

図2. 体内時計と明暗周期（生活時間）の慢性的な「ズレ」による病態成立の検証実験である「マウスコホート研究」。体内時計が適応できない同調不能な頻繁な明暗シフト (ADV) では寿命が有意に短縮。一方で、適応可能な明暗シフト (DEL) では寿命の短縮なし。



ヒト疫学研究からのリ버스・トランスレーショナル研究

その結果、頻繁に明暗周期がシフトするために体内時計が適応できない同調不全状態が持続する条件では、マウスの寿命が有意に短縮することを確認し、実際に体内時計のかく乱によって健康に大きな影響が出る可能性があることが示されました。続いて、寿命が短縮した条件の長期体内時計かく乱マウスの体内でどのような変化（恒常性破壊）が生じているのかを推定するため、

肝臓と腎臓の網羅的遺伝子発現データを用いて対照群マウスと比較して大きく変化している遺伝子ネットワークを探索したところ、肝臓でも腎臓でも免疫系や免疫疾患に関連する遺伝子ネットワークが顕著に活性化していることがわかり、免疫機能になんらかの異常が生じている可能性が推定されました（図3）。実際に肝臓では微小な炎症細胞浸潤や細胞脱落などの持続する軽度の炎症（慢性炎症）が増進していることを見出し、さらに、脾臓およびリンパ節の免疫細胞の解析から PD-1+CD44^{high}CD4 T 細胞（老化関連 T 細胞）など T 細胞の変化に加え、CD95+GL7+胚中心性 B 細胞の増加など、免疫老化に特徴的な変化が促進していることが明らかになりました（図4）。

これらの結果から、これらのマウスで「慢性的な体内時計のかく乱」→「免疫老化の促進」→「慢性炎症の増進」という病態メカニズムの存在を明らかにした。また、慢性炎症は様々な疾患リスクの原因になる可能性が以前より指摘されており、慢性的な体内時計の同調不全をきたすような不規則な生活で懸念される健康問題の本質的な原因の一つである可能性が強く示唆されました。

4 まとめと今後の展開

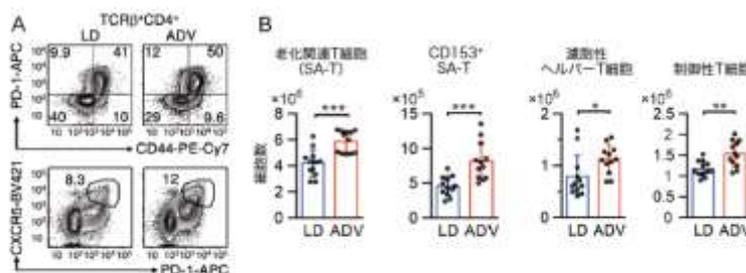
古くから「不規則な生活は体に悪い」と言われてきましたが、今回、これらの健康問題の背景として「免疫老化」という具体的な病態メカニズムの存在を明らかにすることができました。日常生活の乱れによる体内時計とのズレが免疫細胞の加齢性変化である「免疫老化」を促進するという今回の発見は、いわゆる「概日リズム障害」と総称される健康問題の根本的な病態の理解に貢献するものと考えています。

また、今回の研究のもう一つの重要な発見は、明暗シフトのタイプによって健康への影響が大きく異なることを実際に示すことができた点です。「シフトワークは体に悪い」としか言えないようでは社会的課題の解決にはつながりません。病院・警察・消防・交通など、社会インフラの維持は地域社会の存続に必須です。働き方改革のみならず、超少子高齢化、人口減少社会、人口偏在・地域格差など、これから我が国が直面する社会構造変化の多くに、体内時計・概日リズム研究は深い関わりを持ちます。実装可能な社会的課題の解決のためには、「シフトワー

図3. 体内時計の慢性的なく乱の作用点を遺伝子ネットワークの変化から探る。肝臓でも腎臓でも免疫系や免疫疾患と関連する遺伝子ネットワークの活性化が顕著。

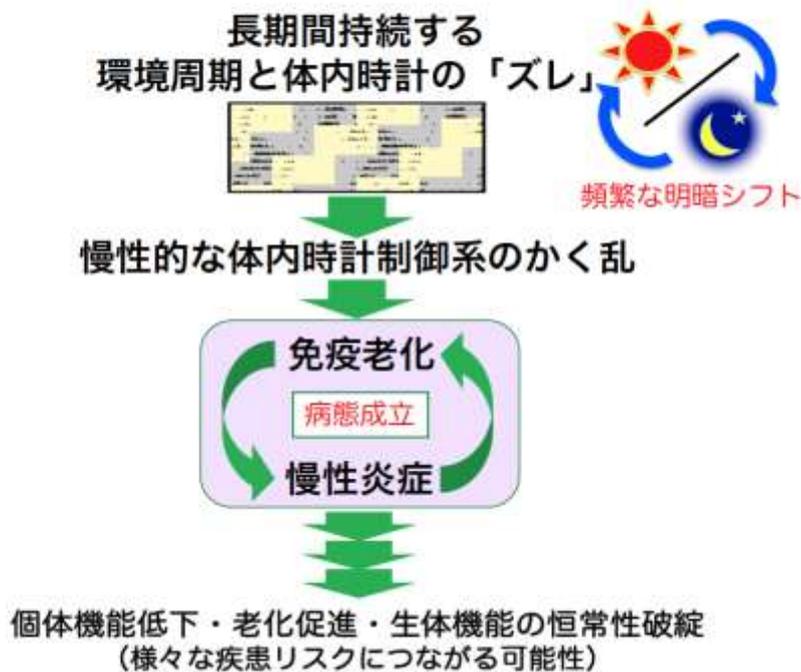


図4. 体内時計が適応できない同調不能な明暗シフト（ADV）の長期暴露マウスにおいて、PD-1+CD44^{high}CD4 T細胞（老化関連T細胞（SA-T））、濾胞性ヘルパーT細胞、制御性T細胞の有意な増加など、免疫老化が促進していることが示唆された。



クは存在しつづける」ことを前提とした対策が必要です。今後は、個人差も大きな「概日リズム障害」の予防に必要な病態メカニズムの全容解明とともに、からだへの負担が少ないシフトの組み方や体内時計のセルフマネジメントなどの実証研究につなげていきたいと思いをします。

図5. 同調適応不可能な頻繁な明暗周期シフトの長期暴露は、全身の体内時計制御系をかく乱し、様々な疾患との関連が指摘されている「免疫老化」を促進する。本研究で示唆された「概日リズム障害」の背景にある病態メカニズム。



<用語説明>

- 1) **概日リズム**：約1日周期の生体リズム。私たちのからだには、睡眠覚醒リズムだけでなく、血圧、体温、消化管の蠕動運動、内分泌、代謝など、様々な機能にこの概日リズムが見られます。
- 2) **体内時計**：概日リズムを生み出す仕組み。時計遺伝子と呼ばれる遺伝子群が構成する遺伝子発現のフィードバックループが基本骨格となり、約24時間周期のリズムをうみだします。
- 3) **免疫老化**：免疫系の加齢に伴う変化の特徴を包括したもので、獲得免疫機能の低下、炎症性素因の増大、自己免疫リスクの増大を特徴とする。

<研究プロジェクトについて>

本研究は、以下の研究費の支援によるものです。

日本学術振興会 科研費

基盤(B) 18H02600 (八木田和弘)、挑戦的研究(萌芽) 19K22516 (八木田和弘)、

基盤(C) 17KT0129 (梅村康浩)

基盤(B) 16H05172 (生田宏一)、若手研究 18K15184 (榛葉旭恒)

科学技術振興機構 (JST)

JST未来社会創造事業 課題ID:19216520 (研究代表者：八木田和弘、分担者：生田宏一、川上英良)

発表雑誌名（発行日）

英国科学雑誌 Scientific Reports [2020年2月13日10時（英国時間）オンライン掲載]

【論文名】 Chronic circadian misalignment accelerates immune senescence and abbreviates lifespan in mice.

【著者名】

井之川仁¹、梅村康浩¹、榛葉旭恒²、川上英良^{3,4}、小池宣也¹、土谷佳樹¹、大橋宗浩¹、南陽一¹、崔
広為²、旭拓真²、小野龍太郎¹、笹脇ゆふ¹、小西英一⁵、Seung-Hee Yoo⁶、Zheng Chen⁶、手良向聡⁷、生
田宏一²、八木田和弘^{1*}

1. 京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学
2. 京都大学ウイルス再生医科学研究所 免疫制御分野
3. 理化学研究所 医科学イノベーション推進プログラム健康医療データ AI 予測推論開発ユニット
4. 千葉大学大学院医学研究科 人工知能（AI）医学分野
5. 京都府立医科大学大学院医学研究科 人体病理学
6. Department of Biochemistry, University of Texas Health Science Center at Houston
7. 京都府立医科大学大学院医学研究科 生物統計学

*代表著者：

八木田和弘（京都府立医科大学）

参照URL

www.nature.com/articles/s41598-020-59541-y

問い合わせ先

<研究に関すること>

京都府立医科大学 統合生理学 教授 八木田和弘

（電話）075-251-5313

E-mail: kyagita@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

広報センター [事務局：企画・研究支援課] 土屋

（電話）075-251-5804

E-mail: kouhou@koto.kpu-m.ac.jp