



シフトワークから健康を守る！

明暗シフトが引き起こす病態に個体差

発症しやすい体内時計の特性を発見！

～「概日リズム障害」のリスク予測や低減策につながる可能性～

本研究成果のポイント

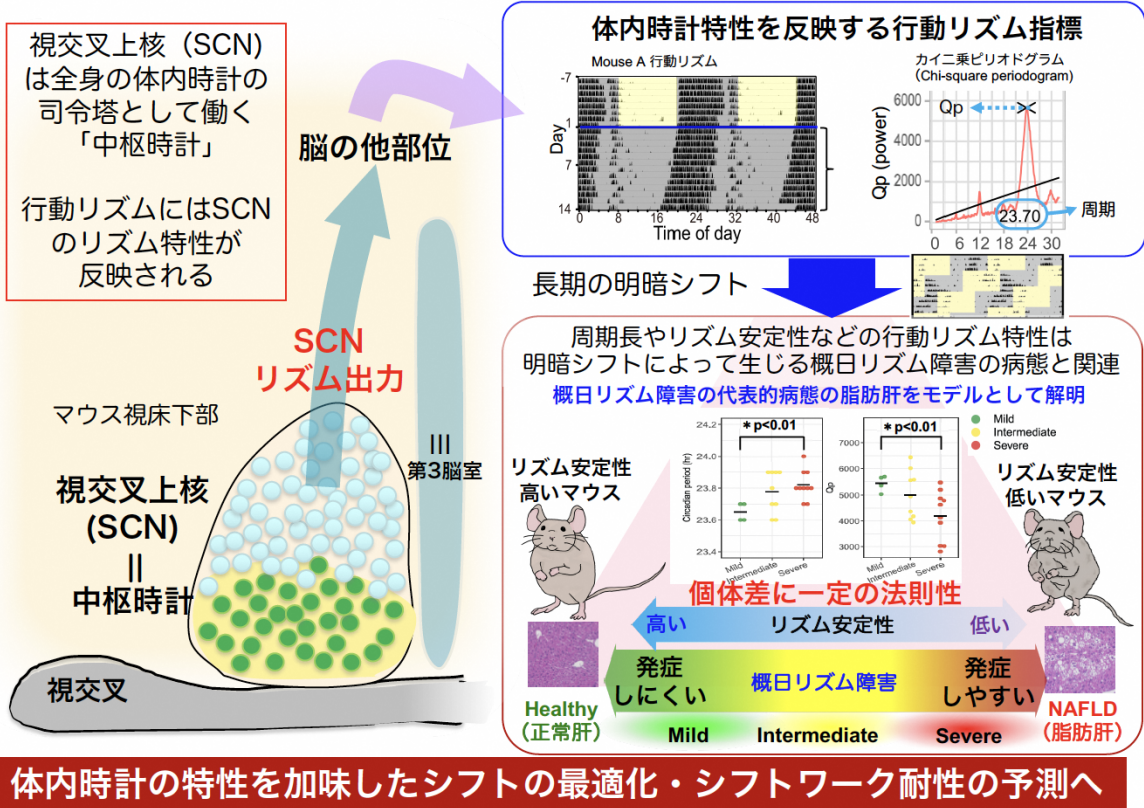
- 野生型マウスの長期にわたる明暗シフト環境への暴露は、*¹概日リズム障害の代表的病態の一つである*²NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）の有病率を増加させる
- 概日リズム障害になりやすい体質は、明暗シフト環境暴露前の*³概日リズム特性（行動リズムの周期長および安定性（頑健性））と関連する可能性を示唆
- ヒトにおいても、個人差がある概日リズムの生理学的特性は、シフトワーク耐性や概日リズム障害リスクの予測指標に活用できる可能性がある

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 および 同講師 小池宣也ら研究グループは、立命館大学 教授 徳田 功、テキサス大学 教授 Zheng Chen、同 准教授 Seung-Hee Yoo、京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態薬理学 教授 榎村敦詩、大津市民病院 病理診断科 益澤尚子らと共同で、野生型マウスを適応不能な明暗シフト環境で47週間飼育したところ、1) 脂肪肝の発症が顕著に増加すること、2) 同じ明暗シフト環境でも脂肪肝の病態には大きな個体差があることを明らかにしました。さらに、3) 脂肪肝の発症しやすさは、明暗シフト開始前の各マウスが示す概日リズム特性の個体差（行動リズム周期やリズム安定性など、体内時計の体質）と関連することがわかりました。

シフトワークへの適応には個人差が大きく、対策が困難になる原因の一つでした。本研究の結果は、人それぞれが持つ概日リズム特性を指標として活用することで、概日リズム障害のリスク予測とその低減策の開発につながる可能性を示します。

本研究成果は、2024年2月6日（水）午前1時（日本時間）国際学術雑誌「iScience」(Cell Press)オンライン版に公表されました。

体内時計の特性が概日リズム障害の発症しやすさに関連



【論文基礎情報】

<p>掲載誌情報</p>	<p>雑誌名 iScience (Cell Press、米国の国際学術雑誌)</p> <p>発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他</p> <p>雑誌の発行元国 アメリカ合衆国</p> <p>オンライン閲覧 DOI: doi.org/10.1016/j.isci.2024.108934</p> <p>掲載日 2024年2月6日(水) 午前1時(日本時間)</p>
<p>論文情報</p>	<p>論文タイトル(英・日) Inter-individual variations in circadian misalignment-induced NAFLD pathophysiology in mice</p> <p>(概日リズム不適合が引き起こすNAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)の病態生理に見られる個体差)</p> <p>代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 八木田和弘</p> <p>筆頭著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 小池宣也</p> <p>共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 梅村康浩</p> <p>京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 井之川仁</p> <p>(現中国学園大学栄養学部)</p> <p>立命館大学 理工学部 機械工学科 徳田 功</p> <p>京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 土谷佳樹</p> <p>京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 笹脇ゆふ</p> <p>京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科 榎村敦詩</p> <p>(現京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態薬理学)</p>

	<p>大津市民病院 病理診断科 益澤尚子 京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 藪本和也 京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 瀬谷 崇 京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 杉本 暁 テキサス大学ヘルスサイエンスセンターヒューストン Zheng Chen テキサス大学ヘルスサイエンスセンターヒューストン Seung-Hee Yoo</p>
研究情報	<p>研究課題名：マウスコホートをを用いた概日リズム障害の病態再現系の確立 生活時間と体内時計の不適合による恒常性破綻 代表研究者：京都府立医科大学医学研究科 統合生理学 八木田和弘 資金的関与（獲得資金等）： 日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 挑戦的研究（開拓） 日本科学技術振興機構（JST）未来社会創造事業 他</p>

【論文概要】

1 研究の背景

深夜勤務を含むシフトワークをはじめ不規則な生活を余儀なくされることで、睡眠障害をはじめ、さまざまな健康問題が生じることを「概日リズム障害」と言います。具体的には、睡眠障害、メタボリックシンドローム、月経不順・不妊、心血管疾患、糖尿病、消化性潰瘍、気分障害、免疫機能低下、炎症性腸疾患増悪など発症のリスクとなることが報告されています。しかし、現在まで概日リズム障害の予防などの有効な対策は非常に少なく、世界的にも重要な健康上の未解決課題の一つとなっています。

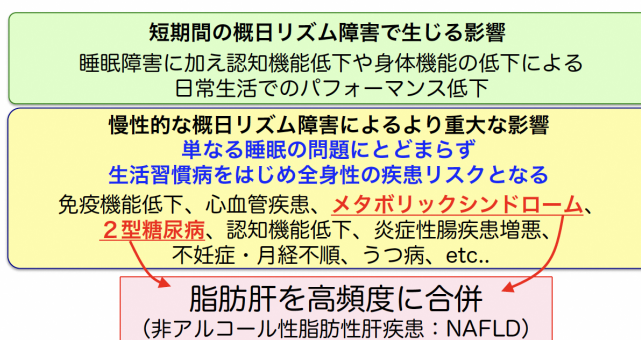
産業や経済活動のみならず、医療・警察・消防など安全安心社会の根幹となる公共サービスに至るまでシフトワーカーなくして社会は維持できません。我が国では超少子高齢化が進み、人口減少と労働力不足が深刻になりつつあります。このような中でシフトワーカーの割合は増加の一途をたどり、シフトワーカーの健康問題は社会的要請の強い喫緊の課題となっています。

シフトワークに伴う健康問題は以前から疫学研究で疾患リスクとなることが示され、いわば「誰もが知っている未解決課題」でした。問題の解決を阻む大きな原因の一つが、「シフトワーク耐性」と呼ばれるシフトワークへの適応しやすさに非常に大きな個人差が見られることでした。個人差を乗り越える方策を提供する研究

は非常に少なく、概日リズム障害の予防や対策に立ちはだかる大きな障壁となっていました。しかし、近年、健康経営が企業にとって重要テーマとなり、人を大切にするという観点からも、困難であったシフトワーカーの健康問題にも積極的に取り組もうとする企業も増えてきています。

シフトワークと関連する健康問題

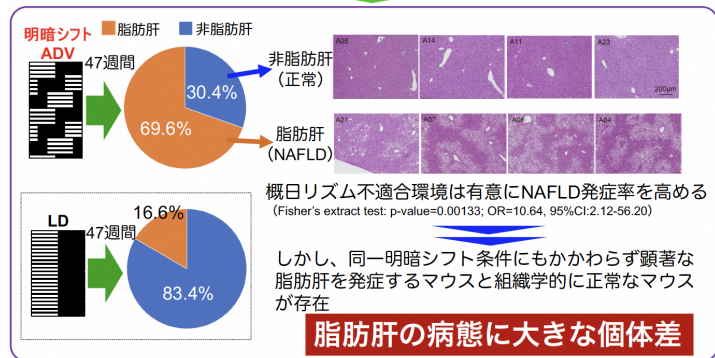
「概日リズム障害」



2 研究手法・結果

本研究では、シフトワークを模した明暗シフト環境下で野生型マウスを47週間にわたり飼育し、個体ごとの体重や行動リズムを記録するとともに組織学的解析や遺伝子発現解析を通じた「マウスの個体別生体情報データセット」をもとに、概日リズム障害に伴う代表的な疾患である脂肪肝/NAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)に注目し、概日リズム障害の発症のしやすさについて検討しました。

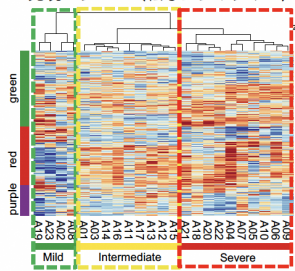
明暗シフトによる脂肪肝(NAFLD)の顕著な増加
野生型マウスを47週間の明暗シフト環境(概日リズム不適合環境)暴露



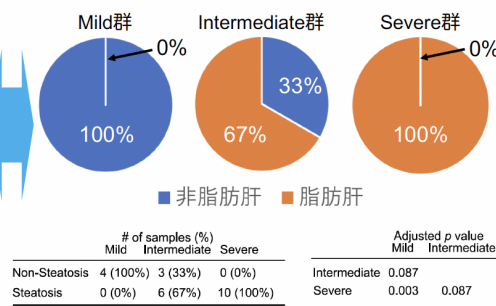
その結果、興味深いことに、同一の明暗シフト環境下での飼育条件にもかかわらず、病理組織学的には脂肪肝がなく正常な組織像を示すマウスから顕著な脂肪肝のマウスまで大きな個体差を示しており、明暗シフト環境に対する感受性に大きな個体差があることがわかりました。今回使用したC57BL/6J系統マウスは一般的に遺伝的背景(ゲノム情報)が個体間で均一であり、遺伝的影響はヒトよりも非常に小さいことが知られています。そこで単にゲノム配列の違いによるものだけではない、いわば^{※4}体内時計の体質ともいえるべき概日リズム特性に着目し、発症しやすさの個体差との関連について検討しました。

明暗シフト感受性遺伝子セットの遺伝子発現パターン(転写シグネチャー)は脂肪肝の病態(有病率)と関連

明暗シフト環境感受性遺伝子(575遺伝子)の発現パターン(転写シグネチャー)



関連する生理学的指標は？



個々のマウスに対し、肝臓のRNAシーケンス(RNA-seq)による網羅的な遺伝子発現解析を行い、「明暗シフト感受性遺伝子セット」を抽出し、マウス個体それぞれの遺伝子発現パターン(転写シグネチャー)の類似性をもとに層別化すると3群に分類できました。明暗シフトによる

影響の大きさを基準として「Mild群」「Intermediate群」「Severe群」と名づけ病態との関連を調べたところ、脂肪肝の有病率は順に「Mild群：脂肪肝0%」「Intermediate群：同67%」「Severe群：同100%」と群間で有意に脂肪肝の有病率が異なることがわかりました。

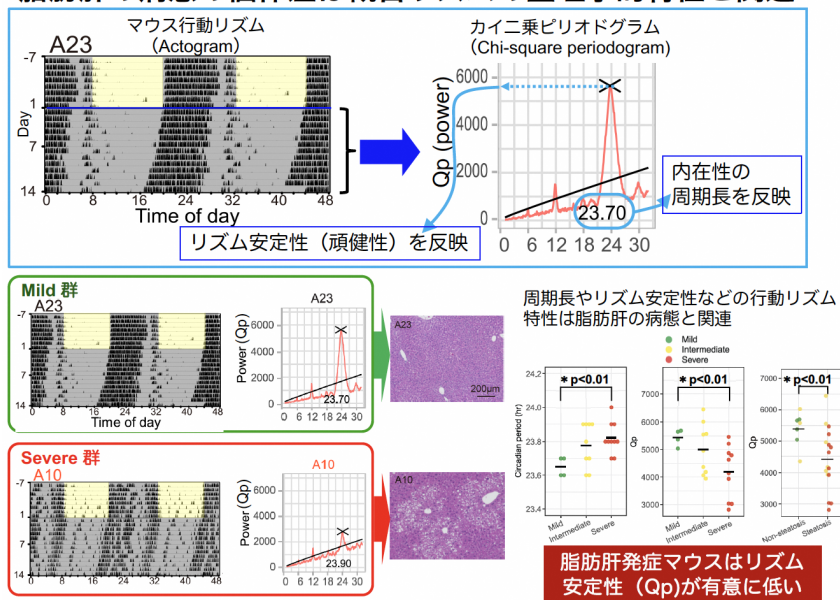
本研究の目的は、上述の通り、概日リズム障害のリスク予測とその低減法の構築につながる知見を得ることであるため、続いて我々は、病態を反映した転写シグネチャーと関連する生理学的指標を探索しました。その結果、「Mild群」と「Severe群」を比較すると、明暗シフト暴露前の行動リズム周期(フリーラン周期)および^{※5}行動リズム安定性(頑健性)に有意差が認められました。

フリーラン周期は概日リズム中枢（中枢時計）である視交叉上核のリズム出力周期、つまりそれぞれのマウスが持つ体内時計の周期を反映することが知られており、ヒトにおける「朝型」「夜型」などの^{※6}クロノタイプと関連する生理学的特性です。

また、行動リズム安定性（頑健性）は、行動リズムをカイニ乗ピリオドグラムによって解析したときの Qp 値として得られる指標で、こちらも同様に中枢時計の視交叉上核内の細胞間の結合の強さ（＝つまり細胞同士の同調性）を反映する生理学的指標です。

さらに、行動リズム安定性（頑健性）は脂肪肝発症マウスにおいて有意に低いこともわかり、脂肪肝になりやすい体質は明暗シフト暴露前の概日リズムの安定性（頑健性）と関連することが明らかとなりました。

脂肪肝の病態の個体差は概日リズムの生理学的特性と関連



3 波及効果・今後の予定

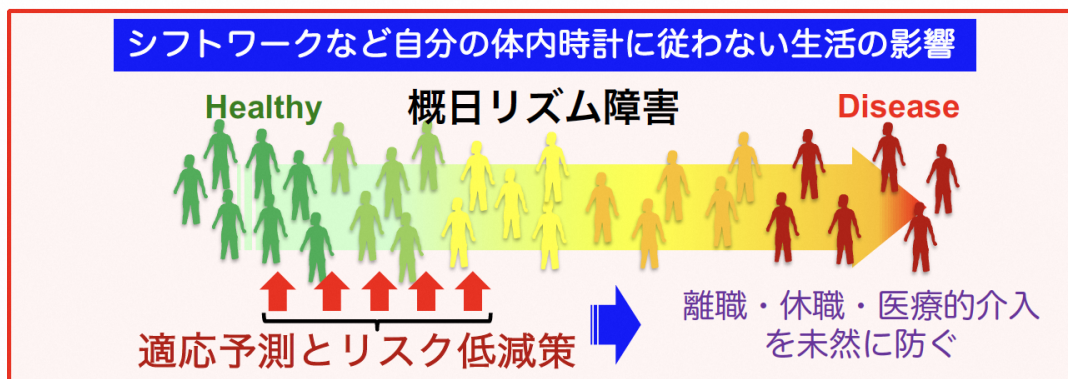
「シフトワーク耐性」と呼ばれるシフトワークへの適応しやすさの個人差は、シフトワーカーの健康対策を考える上で大きな障壁となっていました。2017年には体内時計がノーベル医学生理学賞の対象となりました。今回の研究は、その発表時に今後の研究課題として発せられた「自分の体内時計に従わない生活を続けるとどうなるのか？」というノーベル委員会からの問いかけに答える成果です。そして、今回のさらに重要な発見は、概日リズム・体内時計の生理学的特性を指標として明暗シフト環境に暴露する前に概日リズム障害の感受性を少なくとも部分的には予測できる可能性を示した点です。

今回の研究の特徴は、一定の法則性がある生理学的特性を指標としていることですが、その利点として、病態メカニズムを回避し発症リスクを低減させる方法を理論的に構築することができる点が挙げられます。AI（人工知能）の予測精度は高まっていますが、AIは予測の根拠は示してはくれません。しかも、予測精度を高めるためには膨大な学習データが必要となります。ところが、交替勤務におけるシフト形態は業種や事業所ごとに千差万別です。このような背景から、生理学的な法則・原理に基づいて論理的に健康への影響を回避・低減する対策を導き出す方法論の構築は、社会実装を考える上で実践的かつ実現可能性の高い戦略だと考えています。今回は脂肪肝のみに注目した研究ですが、シフトワーカーに多い他のさまざまな疾患や健康問題についても、概日リズム不適合によって生じる概日リズム障害の合併症であり、今回の研究成果が一般化できるかもしれません。

本研究では、4日ごとの8時間位相前進という1種類の明暗シフト条件のみの実施、視交叉上核内の細胞間の結合を直接調査することができないなど限界もありますが、今回の知見は、内因性概日リズム（周期長）と視交叉上核内の同調性（リズム安定性）が、少な

くとも部分的にはシフトワーク（交替勤務）に対する耐性に影響を及ぼす可能性があることを推測させます。

概日リズム障害の発症リスク予測と低減法の構築へ一歩



<研究者のコメント>

今回の研究のように、概日リズムの生理学的特性を指標として病態との関連を調べる方法は、問題解決を困難にする概日リズム障害・シフトワーク耐性の大きな個人差を乗り越えるヒントになると期待しています。

これまで、「個体差」の研究はもっぱらゲノム配列の違いや多型（SNPs）で語られてきました。しかし、それだけでは説明できない大きな個体差が存在することを示した結果と考えています。今回の概日リズム特性に見られた個体差の原因は、おそらく DNA メチル化やヒストン修飾等のエピジェネティックスと呼ばれる遺伝子の読み取られ方の違いによるものだと考えられますが、これらのさまざまな原因の結果として現れる「表現型」つまり生理機能の特性や法則性をもとに「疾患のなりやすさ」を予測することは、実社会での健康維持や予防医学への応用を考えたときには非常に有効なアプローチだと考えています。生理学は「法則と原理」のサイエンスですが、今回の私たちのアプローチはまさに「個体差の生理学」と言えるもので、これからの予防医学において一つの可能性を示すことができたのではないかと考えています。

（八木田和弘）

4 研究プロジェクトについて

今回の研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 挑戦的研究（開拓）、日本科学技術振興機構（JST）未来社会創造事業などの支援により行われました。

<用語説明>

※¹概日リズム障害：Circadian Rhythm Disorders。シフトワーク障害（Shiftwork Disorders）も概日リズム障害の一種。本来、体内時計は外界の明暗周期に生体を適応させる機能があり、特に光環境に合わせて柔軟に同調する特性（同調性）を持っています。概日リズム障害は、睡眠障害のみならず、免疫機能低下、メタボリックシンドローム、糖尿病、心血管疾患、月経不順・不妊症、炎症性腸疾患の増悪、などのリスクとなるため、全身性の疾患です。また、WHO によって深夜勤務を含むシフトワーク（Night

Shiftwork) は、おそらく発がん性があるリスク因子として認定されています。これらも含め、概日リズム障害は広く個体機能の恒常性破綻状態と捉えるべき病態です。

※²NAFLD：非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases) の略称。アルコールやウイルスなどを原因としない脂肪肝・脂肪肝炎等の総称。メタボリックシンドロームや糖尿病などの生活習慣病において肝臓に見られる表原型。特に、線維化を伴う慢性炎症の状態に進行したものを NASH (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis；非アルコール性脂肪肝炎) と呼び、肝硬変や肝細胞癌へ進行するリスクがある病態として注目されています。

※³概日リズム：サーカディアン・リズム (Circadian Rhythm) とも呼ばれる約 1 日周期の生体リズム。行動リズムや睡眠覚醒リズム、自律神経リズム、ホルモン分泌リズム、体温リズム、代謝リズム、など多くの生理機能に見られる約 1 日周期のリズム現象を指す用語。概日リズムを生み出す仕組み (メカニズム) が体内時計 (概日時計) です。

※⁴体内時計：概日時計 (Circadian Clock) や生物時計 (Biological Clock) とも呼ばれるほとんどの生物に備わる 1 日を測る計時機構。地球の自転周期に伴う環境サイクルに生体を同調させる仕組みとして進化の過程で獲得したと考えられています。ヒトを含む哺乳類では、脳の視床下部にある視交叉上核 (Suprachiasmatic Nucleus：SCN) が中枢時計として全身の細胞に備わる体内時計 (末梢時計) を同調させ、さまざまな生理機能の概日リズムの調節を司っています。

※⁵行動リズム安定性 (頑健性)：行動リズムの整い方として観察されるものですが、特に、カイ二乗ピリオドグラム (Chi-square periodogram) という周波数解析の手法を使って解析することで、リズム周期長とともにその周波数が持つパワーつまりリズムの安定性 (頑健性：robustness) が Qp 値として算出されます。この行動リズム安定性 (頑健性) は、中枢時計である視交叉上核内の神経細胞の同調性と関連することが知られており、こちらも視交叉上核内の同調性の強さ (カップリング強度) を反映する概日リズムの原理に基づく生理学的指標となります。

※⁶クロノタイプ：いわゆる「朝型」「夜型」と言われるそれぞれ個人が持つ体質のことを「クロノタイプ (chronotype)」と呼びます。これは、それぞれ個人が持つ体内時計の周期長を反映した生理学的特性と考えられています。クロノタイプと関連する行動リズムのフリーラン周期 (明暗周期がない恒常暗条件でも継続する行動リズムの周期) は、特に中枢時計 (視交叉上核) のリズム周期に依存するため、中枢時計の特徴を反映する指標になります。

<p>< 研究に関すること > 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</p>	<p>< 広報に関すること > 事務局企画広報課 担当：堤 電 話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	---