

ヒトの体内時計測定法を開発

～不眠・精神・循環器病、時差ぼけ、労働環境などの改善に役立つ可能性～
山口大学、佐賀大学、ソニー株式会社の研究グループ

24 時間周期の体内時計は、睡眠、血圧、体温、代謝など様々な生理機能の日内リズムを制御しており、体内時計の乱れが睡眠障害、精神疾患、高血圧、糖尿病、動脈硬化、性周期異常、学習能力低下など広範な健康被害と深く結びつくことがわかっている。

山口大学時間学研究所の明石真教授、佐賀大学循環器内科の野出孝一教授、ならびにソニー株式会社先端マテリアル研究所ライフサイエンス研究部を中心とした研究グループは、簡便に人間の体内時計を測定する手法を開発した。

体内時計は時計遺伝子の働きでつくり出されることから、時計遺伝子の活動を測ることで体内時計の状態を把握することができる。研究グループは、頭髮や髭などの根元に付着する細胞を採取することで、時計遺伝子の働きを測定できることを発見した。さらに、体毛の時計遺伝子の活動パターンは、個々人の生活習慣を反映していることを確認した。

また、研究グループはこの測定手法を、早番と遅番勤務を 1 週間ごとに繰り返す昼夜交代労働者に適用した。すると、この労働者の生活リズムと体内時計には 5 時間のずれが常に存在し、慢性的な時差ぼけを経験していることが示唆された。このことは、これまで同種の労働者において報告されてきた高血圧、睡眠障害、精神疾患、心臓病などの原因として考えられる。

今後、さらに測定精度を高めることによって臨床導入されることが期待され、体内時計の乱れに依存した病気の予防・診断・治療のみならず、がん等に対する治療や投薬を最適な体内時刻に実施する際にも力を発揮する可能性がある。

本成果は、8 月 24 日付の米国科学アカデミー紀要に発表される。

【開発の背景】

最近の研究により、体内時計（以下、24 時間周期の体内時計すなわち概日時計を指す）の乱れが多岐の疾患発症の根底に関わることがわかってきた。睡眠障害、精神疾患、高血圧、糖尿病、動脈硬化、性周期異常、学習能力低下など実に広範におよぶ。一見無関係な広範な疾患が引き起こされるのは、体内時計が制御する生理リズムが多岐に渡ることが理由であると考えられる。体内時計は進化の過程で、太陽サイクルに適応するために獲得されたものであるが、現代 24 時間社会は体内時計とは相容れない環境であり、現代人は上記疾患のリスクに常に晒されている。このように、体内時計の診断治療は健康国家の実現上急務であると考えられるが、実際は簡便な体内時計測定法は確立していない。体内時計を診断するには、その構成因子である時計遺伝子の活動を測定する必要があるのだが、哺乳類の時計遺伝子が発見されて 13 年が経過したが、ヒト時計遺伝子活動の測定報告例は十数例に留まる。これは、これまで使用されてきた口内粘膜や末梢血による測定では、煩雑かつ精度が低いことが原因である。ゆえに、簡便で精度の高い測定法の出現が急務であった。

【研究の内容】

我々は、引き抜いた体毛（頭髮やあご髭）の根元についている細胞を利用することによって、時計遺伝子の活動を高い精度で測定できることを見出した。実際に測定しているのは、時計遺伝子から時計タンパク質がつくられる際の間産物質である mRNA（メッセンジャーRNA）量の経時変化を測定している。時計遺伝子の活動が自律的に約 24 時間周期で変動することが体内時計の発生原理と考え

られるが、体毛を採取することでこれを測定することができた。さらに、この発現リズムのピーク時刻（位相）は、生活習慣に対応していた。すなわち早起き習慣のひとはピーク時刻が早く、朝寝坊の人は遅かった。加えて、同一人物において3週間かけて4時間早起きにすると、これに応じて頭髪の時計遺伝子活動リズムのピーク時刻も約3時間前進していた（体内時計は安定なため、3週間では4時間の位相変化を完了できないようである）。このように、体毛の時計遺伝子活動リズムは、個体レベルの活動リズムを反映している。我々はこの実験系を、ある製造関連工場の昼夜交代労働者に適応して調査を行った。被験者は早番（6時から15時）と遅番（15時から24時）を1週間ごとに繰り返している。すると、彼等の生活習慣は約7時間の前進と後退を毎週繰り返しているが、体内時計は2時間程度しか前後に変化していなかった。すなわち、5時間もの生活リズムと体内時計のズレが慢性的に続いていることが判明した。このような労働環境で働くと、何年も時差ぼけ状態で生活していることになる。このことは、これまで同種の労働者において報告されてきた高血圧、睡眠障害、精神疾患、心臓病などの原因として示唆された。本報告では、体毛採取による被験者負担を減らすために、独自の数理モデルを利用した体内時刻予測法も提唱している。

【今後の展望】

今回の報告により、体毛による体内時計測定法の実用化および臨床導入のための基盤が確立されたといえる。今後は地道な測定精度向上が課題である。体内時計測定の普及が進めば以下のような場面で貢献することが期待される。（1）時差ぼけ改善のための研究、（2）労働環境改善のための研究、（3）生活リズムと疾患の関係の研究、（4）体内時計の乱れを原因とする体調不良や疾患の予防・診断・治療への利用、（5）個々人の体内時刻に合わせた抗がん剤などの投薬・治療、などが考えられる。