

<特集「サーカディアンリズム～Human Physiology への展開～」>

環境時間との不適合による恒常性破綻： 概日リズム障害の病態生理学

八木田 和 弘*

京都府立医科大学大学院医学研究科統合生理学

Circadian misalignment-inducing pathophysiology in circadian rhythm disorders

Kazuhiro Yagita

*Department of Physiology and System Bioscience, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

概日時計は地球の自転周期に伴う環境変化への適応を担う生命機能であり、生体の様々な生理機能に約 24 時間周期の生体リズム（概日リズム）を与えるのみならず、それぞれの活性化のタイミングを最適な時刻（位相）に定めることで時間秩序を生み出している。概日時計は常に環境周期に同調適応する特性を有することから、特に光環境によって影響を受ける。近年、都市機能の 24 時間化や生活様式の変化などにより自然の環境周期から大きく逸脱した生活を余儀なくされることが多くなっている。このような環境時間と概日時計との不適合は概日リズム障害と呼ばれる個体機能の恒常性破綻状態を誘導する。概日リズム障害は睡眠障害の一種として分類されていることが多いが、認知機能低下、免疫機能低下、うつ病、不妊症・生理不順、消化器疾患、代謝性疾患、心血管疾患などの合併リスクがある全身疾患である。本稿では、個体機能の恒常性破綻状態としての概日リズム障害の病態成立機序とその克服に必要な未解決の科学的課題について概説するとともに、概日時計による生体制御システムの生物学的意義について考察する。

キーワード：概日時計，概日リズム障害，リバーストランスレーショナル研究，交替制勤務，慢性炎症。

Abstract

Our modern lifestyle is largely deviated from the natural circumstances on the earth. For instances, it is estimated that the number of shift workers would reach more than 12 million people in Japan, for which it is concerned that the misalignment between the daily life time (environmental time). The circadian misalignment is believed to induce various health problems, which is called "Circadian Rhythm Disorders". Indeed, the epidemiological studies have demonstrated that not only sleep disorder but also shift works significantly increase the risk for many diseases and

令和 3 年 7 月 12 日受付 令和 3 年 7 月 12 日受理

*連絡先 八木田和弘 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

kyagita@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.08.521

deconditioning, such as mood disorders, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, diabetes mellitus (DM), infertility, breast cancer and prostate cancer. However, the pathological mechanisms remain unknown and therefore no effective measures have been taken against these problems despite urgent social needs. One of the reasons maybe attributable to the poor understanding of the pathophysiological mechanisms induced by the circadian misalignment. In this review, I would like to introduce our novel approach understanding the process inducing pathological consequences by the chronic circadian misalignment and discuss the pathophysiological bases of circadian rhythm disorders. In addition, I would like to discuss how to translate the evidences of basic research into the understanding human physiology and health.

Key Words: Circadian Clock, Circadian Rhythm Disorders, Reverse Translational Research, Shift-work, Chronic Inflammation.

はじめに

近年、都市機能の24時間化が進みそこに暮らす人々のライフスタイルは本来の自然のリズムとはかけ離れたものとなっている。24時間社会となった現代においては、交替制勤務（シフトワーク）の増加のみならず夜間も明るい光が溢れ、ライフスタイル全体の変化によって環境時間と体内時計とのズレは幅広い世代で常に身近で起こっている。警察や消防、さらに医療や介護福祉関連施設、24時間稼働する工場などに勤務する人々に加え、コンビニエンスストアに代表される24時間営業の商業施設の従業員の多くは、夜勤を含む交替制勤務（シフトワーク）に従事しており、2012年の統計によるとその数は全労働者のうち21.8%、約1200万人に達し、現在もその数はさらに増え続けている¹⁾。

世界中で実施されてきた疫学研究の結果から、シフトワークが睡眠障害や胃腸障害などに加え、肥満、糖尿病、高血圧症、心臓血管疾患、うつ、前立腺がんや乳がんなどの悪性腫瘍などの疾患リスクの上昇と相関することが示されている¹⁻¹⁰⁾。また、シフトワークのみならず、近年では子どもの就寝時刻が遅くなり、慢性的な睡眠不足に陥っているケースも増加している。このような世代を問わないライフスタイルの変化の背景にもコンビニエンスストアなど終夜営業の店舗の増加やスマートフォンの普及など、24時間社会による社会全体の夜型化が影響していると考えられている。これらのライフスタイルや環境の変化は、概日時計による生体の時間秩序形成を基盤とする概日リズム恒常性に大きな影響を与える（図1）。

しかし、シフトワークを社会からなくすこと

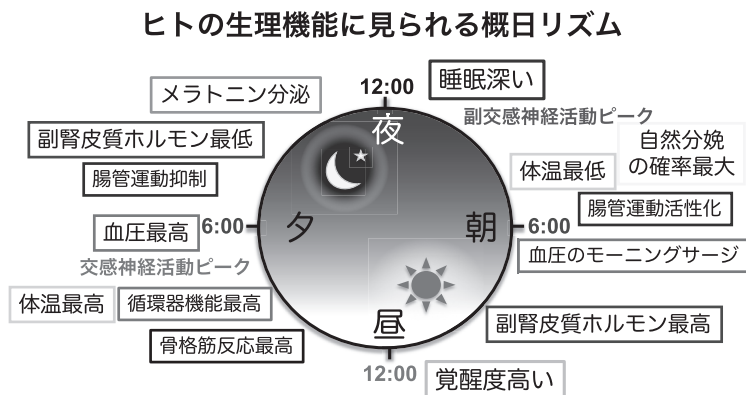


図1 概日時計による生理機能の時間秩序形成。それぞれの生理機能リズムごとに位相が決まっている。

などできない。また、終夜営業のコンビニエンスストアは地域の安全や福祉を含む生活の砦として重要な機能を担っている。そして、スマートフォンなしの生活など、いまや成り立たなくなっている。これまでの疫学研究からシフトワークをはじめとする不規則な生活を続けることのリスクが明確に示されているにもかかわらず、現実には問題の解決が進んでいない背景にはこのような社会経済活動との両立の難しさがある。ある意味で公衆衛生的アプローチだけでは限界がある問題だとも指摘されている。我々は、あくまで、このような24時間社会の現実を直視した上で、そこに暮らす現代人がより健康に生きるためにどのようなアプローチが必要であり、またその実現のために解明すべき科学的「問い」は何なのか、先入観なく俯瞰的な視点で理解することが重要であると考えている。このような観点から、これまで報告されてきた概日時計の生物学的特性やメカニズムの意味するところを体系的に捉え直し、概日リズム障害の病態成立に至る恒常性破綻のロジック解明が必要であると考えている。我々のリバーストランスレーショナル的研究から見えてきた概日リズム障害の病態成立プロセスを中心にヒトの生理学など今後の展望も含めて記述する。

概日リズム障害

概日リズム障害 (Circadian rhythm disorders) は Circadian rhythm sleep disorders とも呼ばれ、一般的には睡眠障害の一つと捉えられていることが多い。しかし、概日リズム障害は合併症として、免疫機能低下、心血管疾患、認知機能不全、消化器機能不全、妊孕性低下、代謝機能障害、気分障害、睡眠時無呼吸症候群など他の睡眠障害増悪など様々な症状が見られることが知られており、単に睡眠のみの問題と捉えることはその本質を見誤る恐れがある。概日リズム障害は、自らの概日時計と環境時間 (生活時間) との慢性的不適合状態による全身性の恒常性破綻状態である。いわば、全身疾患であり、全身の様々な臓器あるいは機能に不全状態をもたらす。そのため、概日リズム障害に陥ってい

るケースでは明確な疾患の形で発症していかなくとも様々な不定愁訴を示すことが多く、医療機関で疾患を治療することを目的とした現在の医療においては効果的な対応が難しいと言われている。また、睡眠障害の観点からも概日リズム障害で見られるのは「概日リズム睡眠覚醒障害 (DSM-5)」であり、眠気を感じても深い眠りがとりにくく、結果として慢性的な睡眠不足とも共通する状態に陥るのだが、概日リズム障害の場合は概日時計の不適合状態の解消なしには改善しない点の特徴である。

全身疾患としての概日リズム障害の病態理解には、概日時計による生体の概日リズム制御系の理解が必要である。哺乳類概日時計の分子機構については、ここでは詳細は省くが、時計遺伝子と呼ばれる一連の遺伝子群による転写—翻訳フィードバックループが基本骨格となっている。CLOCK と BMAL1 という二つの転写因子がヘテロ二量体を形成し *Period (Per)* 1, 2, 3 および *Cryptochrome (Cry)* 1, 2 というネガティブ因子と呼ばれる時計遺伝子の転写を活性化する。発現した PER タンパク質および CRY タンパク質が CLOCK/BMAL1 による自分自身の転写を抑制する。

一般的にはこのような *Autoregulatory negative feedback* 制御により約24時間周期の振動が生み出されると説明されているが、概日リズム障害の病態理解との関連からこの概日時計の分子機構を考える場合、もう一つ別の側面を考慮する必要がある。それは、この時計遺伝子が構成するフィードバックループが時間を情報に変換しているということである。「時間」とは何か？もちろん、草木や花を見れば季節の移ろいは明確であり、また子供の成長に月日の流れを感じるように、生物の中には間違いなく時間は存在する。しかし、見ることもできず触ることもできない「非物質」であり、生命活動に利用可能な「情報」にはなり得ない。しかし、概日時計が地球の自転周期に伴う環境の周期的変化への適応を担うためには、時間を生物界共通の単位として「情報化」することが必須なのである。つまり、概日時計のフィードバックループは実

体がなく「非物質」である時間を、遺伝子の発現量やタンパク質の修飾変化といった生物が利用できる物理化学的な定量的単位に変換する「時間の情報化機構」と言える。これによって細胞内から器官系に至るすべての階層において生じる生化学反応や情報伝達に統一した時間秩序を与えることができる。つまり、概日リズム障害とは、概日時計を基盤とする生体における約 24 時間周期の時間秩序が、生体の外部環境の時間（周期）に適応できず時間的不適合をきたすことによって生じる恒常性破綻状態およびこれに伴う病理学的変化ということができる。

概日リズム障害に立ちはだかる壁

過去 30 年近くに渡り、いわゆるシフトワーカーと呼ばれる深夜勤務を含む交替制勤務者を対象とした疫学研究が世界各国で数多く実施されてきた。その成果は非常に大きく、上述の通り、交替制勤務従事者において睡眠障害や胃腸障害など早期に生ずる影響にとどまらず、糖尿病、高血圧症、心血管疾患、うつ病、前立腺癌や乳がんなど、非常に多岐にわたる疾患の発症リスクと有意な相関が認められることが報告された¹⁻¹⁰⁾。しかも、これらの疾患との相関関係は世界各国で確認されており、特定の国や人種によらず人類にとって普遍的な現象であることも分かり、概日リズムと健康に関する強力なエビデンスとして認知されている。ところが、このような成果が得られたことで社会が動き交替制勤務に伴う健康問題の解決が大きく前進したかといえば、現在でもほとんど進展がないように見える。

2017 年のノーベル生理学医学賞は概日時計の分子機構の解明に貢献したアメリカの 3 名の研究者に贈られた。ショウジョウバエの時計遺伝子を単離し上述の概日時計のフィードバックループ制御モデルを構築し概日時計のメカニズムを解明した功績による。しかし、同時に、時計遺伝子をはじめとする分子機能の理解が大きく進んでいる一方で、交替制勤務者の健康といった公衆衛生上の課題に対し未だ有効な手立てを提供できていないなど、社会的な課題への

還元が不十分である現状が問題として指摘されている¹¹⁾。疫学研究のエビデンスも十分な蓄積があり、概日時計の分子メカニズムの解明も進んでいる。にもかかわらず現実の概日リズム障害による健康問題に目に見えた改善が認められないことは、非常に矛盾に満ちた状況のように思われる。2017 年以降、概日リズム研究において応用研究や臨床研究の必要性が叫ばれるようになってきているが、果たして単に応用研究が行われていなかったことが問題であろうか？これまでも臨床研究やヒトを対象とした応用研究が実施されてこなかったわけではないことから、少なくとも筆者は応用研究や臨床研究の乏しさのみが問題ではないと考えている。

概日リズム障害の予防や克服を考えた時、十分なエビデンスが蓄積されている交替制勤務者のケースを思い浮かべれば、問題の本質が明確になる。先にも述べた通り、交替制勤務者はエッセンシャルワーカーであったり社会経済活動に必須の生産力やサービスを担う人々であったりする。つまり、交替制勤務は無くならないし無くせないという前提条件がある。

疫学エビデンスに基づく公衆衛生学的アプローチは、その原因による疾患発症のメカニズムが解明されていなくても、その原因そのものを除去することで問題を解決するという方法論である。つまり、疫学エビデンスが十分に蓄積され原因が特定されれば問題は解決できる、という立場であろう。ところが、概日リズム障害の場合、原因が「自分の概日時計と勤務体制などの環境時間の慢性的な不適合」にあることがわかったとしても、根本的な原因である時間的不適合を取り除くことが不可能な場合が多い。このことが概日リズム障害の予防や克服が一向に実現しない理由であり、解決を難しくしている最大の壁となっている。さらに、交替制勤務者における疾患リスクとの関連性については、生活スタイル全般に影響が及ぶために交絡因子も非常に多く、また個人差も大きいことから、病態発症との因果性について検証できないことも立ちはだかる壁をさらに高くしている。

このような従来の疫学的手法のみでは解決に

至らない概日リズム障害には、やはり、根本的な病態理解に基づく発症プロセスでの制御が不可欠である。つまり、病態発症プロセスの理解に基づく未病制御こそが目指すべき方向性であると筆者は確信している。

ヒト疫学からの リバーストランスレーショナル研究的 アプローチ

疫学エビデンスの蓄積と概日時計の分子メカニズム解明によっても、未だ解決に至らない概日リズム障害の難しさは、上述のように公衆衛生学的アプローチが困難であることと同時に基礎的メカニズム研究の成果が現実の概日リズム障害の理解につながっていないことを暗に示している。特に、これまで世界中で競争にしのぎを削ってきた時計遺伝子の分子メカニズム研究が人々の健康に未だ還元されていないとの指摘は¹¹⁾、基礎研究者にとっては厳しいものではあるが、確かにその通りであると納得せざるを得ないのが現状でもある。増え続ける交替制勤務者に加え、さらに COVID-19 による Stay Home やテレワークなどライフスタイルの変化による概日リズムへの影響も注目される現在、社会的要請はますます強まっている。

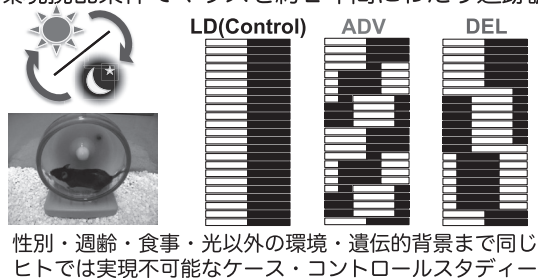
では、概日リズム障害の病態理解に至るため、基礎研究との間にある欠落を埋めるにはどのようなピースが必要なのか？我々は、概日リズム障害の病態理解に取り組むにあたり、まだ概日リズムの個体制御における特性について十分に理解できていない可能性も考慮に入れ、解くべき科学的クエスチョン（問い）の設定のためのノンバイアスな研究方法論を構築した。特に、ヒトの疫学研究で常に強調される排除できない交絡因子による limitation は、概日リズム障害の病態理解に基づく未病制御実現を困難にする障壁の一つであり、体系的ロジックの構築を妨げている。そこで、我々は、まずヒトの疫学研究で結論づけられている「交替制勤務と疾患リスクとの関連」が、他の交絡因子に起因するのか、あるいは本当に概日時計の不全状態のみによって再現できるのか、を検証するモデル系を

構築した¹²⁾。交絡因子としてライフスタイル全般に関わる様々な要因が挙げられているため、もはやヒトでこれを検証することは不可能である。そのため、野生型マウスを厳密にコントロールされた生活環境条件下に置き、光のオン・オフのタイミングのみが異なる明暗シフト（Chronic Jet-Lag）条件に暴露して約2年間にわたって観察する、マウスの前向き観察研究を実施した。あたかもコホート研究のような実験系であることから「マウスコホート・モデル系」と名付け、本当に概日時計の攪乱のみで何らかの病態あるいは恒常性破綻状態を誘導するのかを検討した（図2）。

「マウスコホート」研究を計画するにあたり、筆者が重要視した点は、結論が「明暗シフトは体に悪い」という結論しか得られないのでは意味がない、ということである。上述の通り、交替制勤務自体は社会から根絶することは不可能であり、交替制勤務の存在を前提としたソリューションを提供できなければ「研究成果が人々の健康に還元されていない」という批判に応えることはできない。そこで、異なる2種類の明暗シフト条件を用意し、対照群として規則正しい明暗周期と合わせて3種類の明暗条件でマウスを長期にわたり観察した。Chronic Jet-Lag 条件のうち一つは7日ごとに8時間位相後退する Delay 条件（DEL）であるが、3日程度で再同調できる条件であり比較的適応可能な Chronic Jet-Lag 条件である（図3A）。もう一つは4日ごとに8時間位相前進する Advance 条件（ADV）であり、この条件では元々再同調しにくい位相前進を頻繁に繰り返すことで、行動リズムが明暗周期に同調できず概日時計が恒常的に不全状態にある条件となっている（図3A）。この2種類の Chronic Jet-Lag 条件群および対照群について、生後12週齢から85週間にわたって観察を続けた。その結果、驚くべきことに、ADV 条件群において有意な寿命の短縮が見られた（3B, C）。この結果は、週齢、性別、食餌、光以外の環境、そして遺伝的背景まで共通の条件下で、明暗周期のみを変化させた環境攪乱によって個体機能の恒常性破綻が実際に生じうる

環境時間の攪乱のみで病態が再現できるか？ 「マウスコホート研究」

光環境攪乱条件でマウスを約2年間にわたり追跡調査



ヒト疫学研究からのリバース・トランスレーショナル研究
(予断を挿し挟まず、問題点を明確にし、解決への道筋をつける)

図2 リバース・トランスレーショナル研究としてのマウスコホート系

ことを明確に示したものであり、非常に強力な科学的エビデンスである。しかも、さらに重要なことに、同調適応が比較的可能な光環境条件である DEL 条件群では、対照群と比較して寿命に有意な差は認められなかった。また、ADV 群は DEL 群と比較しても有意に寿命が短縮していた。これらの結果から、生理機能への負担が少ないシフトの実現というソリューションが実際に有効であることが強く示唆され、今後の社会実装に向けたトランスレーショナル研究への展開が期待できる。

明暗シフトや 24 時間から大きく外れた周期による概日時計の攪乱が寿命に影響することについては、これまでショウジョウバエでは報告があるものの¹³⁾¹⁴⁾、マウスで長期にわたる複数の Chronic Jet-Lag 条件による寿命の比較を行った研究は報告されていなかった。マウスに関して言えば、老齢マウスに対する 8 週間の位相前進および位相後退の Chronic Jet-Lag 負荷によって位相前進条件の死亡率が高いことが報告されているが¹⁵⁾、8 週間の Chronic Jet-Lag ということで慢性的な概日リズム攪乱というよりは老齢マウスの急性ストレスによる死亡と考えた方が適当ではないと思われる。いずれにしても我々のマウスコホート系で注目する慢性的な概

日時計と環境時間の不適合による病態とは異なるものである。

概日リズム障害の病態

最近、Kettner らによって 20 カ月間にわたり昼夜逆転を 2 日ごとに繰り返す明暗周期攪乱条件によってマウスの寿命が短縮することが報告された¹⁶⁾。このとき、早期死亡マウスには肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) が認められ、発癌が寿命短縮の主要因であるとしている¹⁶⁾。これが我々以外に慢性的な概日リズム攪乱による影響を解析した報告としてはおそらく唯一のものだと思われるが、我々のマウスコホート系で認められた早期死亡 (人道的エンドポイント) 個体においては、明らかな肝臓腫瘍を有する個体は認めていない。

そこで、我々の Chronic Jet-Lag 条件によるマウスコホート系によって生じる恒常性破綻の実態を明らかにするため、肝臓および腎臓を用いた RNA-seq による網羅的遺伝子発現解析を行った。特に、予断を挟まずにこれらのマウスに生じている病態を探索するため、RNA-seq データを用いて対照群と ADV 群との比較において顕著に変化している生理機能や病態と関連する遺伝子ネットワークの抽出を試みた。KEGG

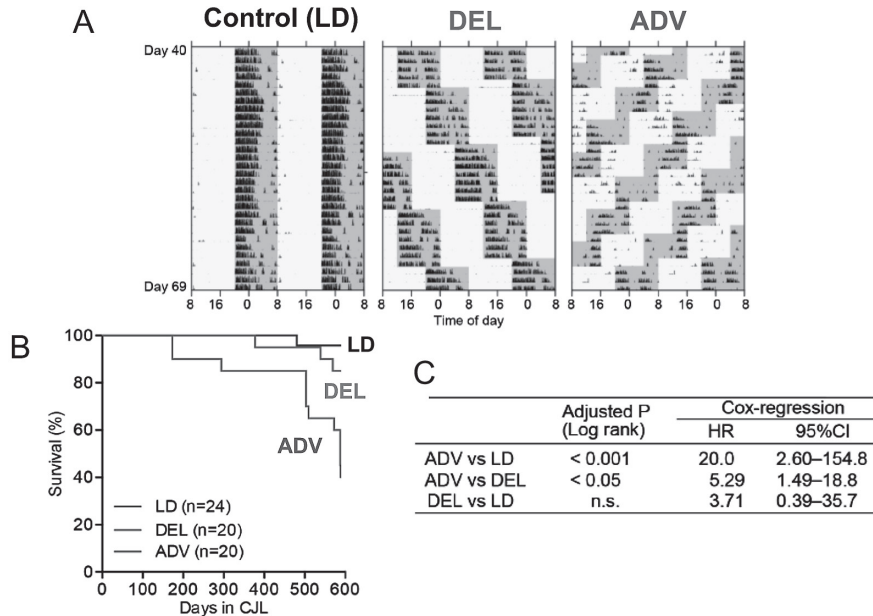


図3 概日時計と環境周期の不適合状態が持続する ADV 条件では、LD 条件群のみならず DEL 条件群と比較しても有意な寿命短縮が認められる。文献 12 より改変

Orthology データベースを利用した俯瞰的パスウェイ/モジュール解析ツールである FuncTree KEGG Pathway Analysis による解析の結果、肝臓においても腎臓においても、85 週間の Chronic Jet-Lag 条件群において免疫疾患・免疫系関連パスウェイが有意に活性化していることがわかった (図 4)。当初、特に肝臓においては代謝関連遺伝子ネットワークが大きく変化することを予想していたが、免疫関連パスウェイの変化が最も顕著に見られたのは示唆に富んでいる。ADV 条件群の肝臓および腎臓の RNA-seq データを用いたパスウェイ解析から免疫恒常性の破綻が予測されたため、実際に病理組織学的解析によって検証したところ、肝臓組織において脂肪滴の沈着と巣状の炎症細胞浸潤像が散見された。また、RNA-seq データから ADV 条件群のマウス肝臓において *Acta2*, *Col1a1*, *Lum* などの線維化と関連する遺伝子の有意な発現上昇が認められた。これらの結果から、ADV 条件群のマウス肝臓では脂肪沈着を伴う軽度の持続する炎症の存在が強く示唆され、Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) あるいは Non-

alcoholic Steatohepatitis (NASH) 様の病態が存在していることが明らかとなった (図 5)。

さらに、肝臓組織で見られた慢性炎症所見の維持成立に関連する病態メカニズムとして、RNA-seq 解析で予測された免疫恒常性破綻に注目し詳細な解析を行った。具体的には、脾臓および腹腔リンパ節からリンパ球を採取し FACS による免疫表現型解析を行ったところ、ADV 条件群では PD-1⁺CD44^{high}CD4 T 細胞 (老化関連 T 細胞) や IL-17A⁺Th17 細胞の有意な増加が認められた¹²⁾。PD-1 陽性 T 細胞など老化関連 T 細胞の増加は正常な老齢マウスでも見られるが、ADV 条件群ではこの加齢制変化が促進されている可能性が示唆される。また、ヘルパー T 細胞の中でも Th17 細胞は自己免疫疾患の病態形成に密接に関与することが知られている¹⁷⁾¹⁸⁾。このような老化関連 T 細胞や Th17 細胞の増加は、獲得免疫応答能の低下、炎症性素因の増大、自己免疫リスクの増大、という 3 つの兆候に特徴づけられる免疫老化 (immunesenescence) と呼ばれる免疫細胞の加齢制変化に見られるもので¹⁷⁾¹⁸⁾、慢性的な長期にわたる概日時計と環

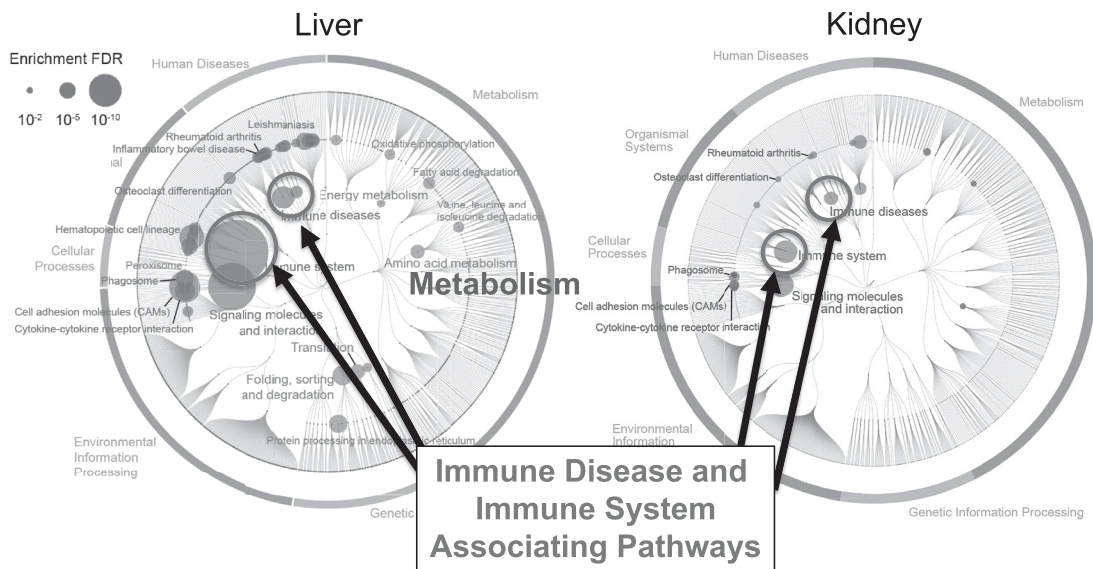


図4 FuncTree KEGG pathway enrichment analysisによるADV条件群とLD条件群のマウス肝臓および腎臓の遺伝子ネットワークの比較. ADV条件群では代謝機能のみならず免疫機能に関連するパスウェイの有意な変化が認められた. 文献12より改変

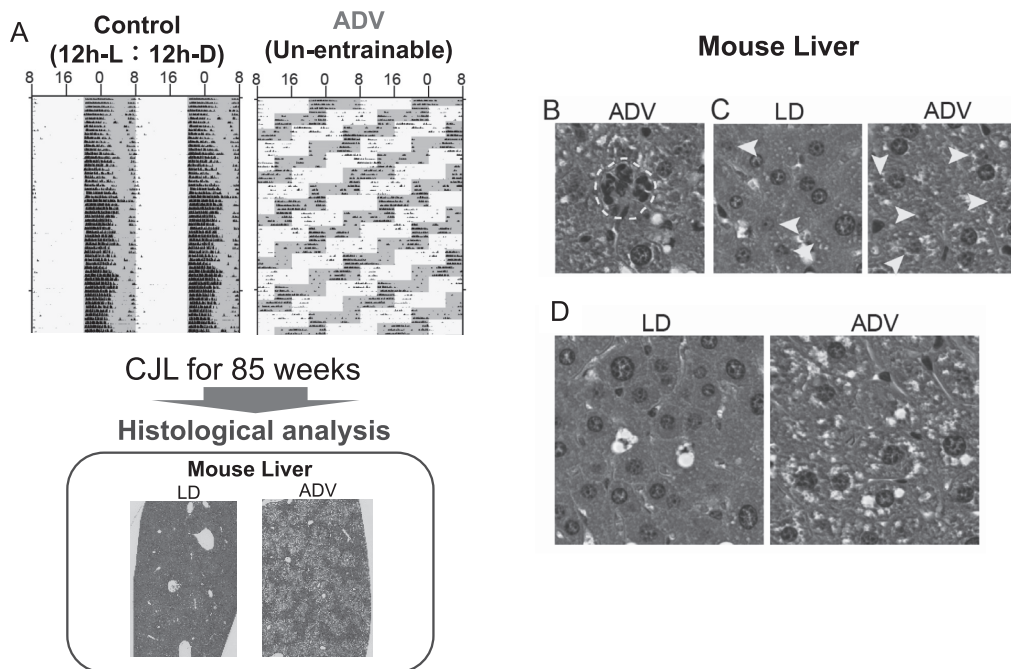


図5 組織学的解析によりADV条件群マウスの肝臓において脂肪的沈着および軽度の持続的炎症の充進が認められた. A. 同調適応できない明暗シフト条件であるADV条件下に長期間おかれたマウスの肝臓の組織学的解析. B. ADV条件マウスにおいて巣状の炎症細胞浸潤が散見された. C. ADV条件マウスにおいて肝細胞の変性脱落の充進を認める. D. ADV条件マウスにおいて脂肪滴沈着の充進が認められた. 文献12より改変

境時間の不適合が免疫老化を促進させ慢性炎症の亢進をもたらしていることを示唆している。これらの結果から、長期にわたる慢性的な概日時計と環境周期との不適合は、生存期間の短縮という重大な個体機能の恒常性破綻状態を惹起することがわかり、その具体的な病態の一つに慢性炎症および免疫老化の促進が存在することが示された。さらに、その気質的な病変の一つとして、肝臓における NAFLD 様の脂肪肝炎を示す組織像認められた¹²⁾。上述の通り、Kettnerらは長期にわたる明暗周期の攪乱によって肝細胞癌を誘導し寿命短縮の主要な要因となることを報告している¹⁶⁾。一方で、我々の概日リズム攪乱のマウスコホート系では明らかな肝細胞癌の発生はほとんど認めなかった¹²⁾。しかし、我々の実験系においても線維化マーカーの亢進を伴う NAFLD/NASH 様の病態の存在を示唆する所見を認め、肝細胞癌の発生につながる病態メカニズムとしては共通しており Kettner らの報告を支持する結果であると言える。

慢性炎症と免疫老化は密接に関連し、それぞれが互いの病態を促進させることが知られているが¹⁷⁻¹⁹⁾、慢性炎症は動脈硬化や糖尿病の発症および進行など生活習慣病との密接な関連が近年注目を集めている²⁰⁾。動脈硬化は、血管内皮の機能障害を契機として血管内皮-白血球相互作用により血管壁内へのマクロファージやリンパ球などの炎症細胞の浸潤が起こり、酸化 LDL などの脂質の蓄積や炎症細胞から放出される炎症制サイトカインにより様々な細胞応答をもたらすことで炎症の病態が成立していく。炎症が収束せず組織破壊と修復を繰り返すことで慢性炎症の病態が持続することで動脈硬化の進行とプラークの不安定化をもたらす²⁰⁾。さらに、2型糖尿病では脂肪組織炎症によるインスリン抵抗性の亢進と膵島炎による β 細胞機能障害が見られる²⁰⁾。脂肪組織炎症も膵島炎もマクロファージの浸潤や炎症性サイトカインの発現を認め、組織の破壊と修復による組織構築のリモデリングを伴う慢性炎症の病態である。このように、慢性炎症は概日リズム障害と関連する様々な疾患の背景となる病態であることか

ら、概日時計と環境周期との不適合状態の持続による慢性炎症の亢進は疫学的エビデンスの因果性を説明する機序の一つになる可能性を示唆する。今回我々が明らかにした病態は、概日リズム障害の多岐に渡る合併症の全てに適用できるものではないと思われるが、少なくともその一部についてはヒトの病態理解のきっかけになると考えている(図6)。

今後、概日リズム障害の克服に向けて、今回のような不可逆な進行した病態に至るまでのプロセス、特に最初のスイッチから恒常性破綻のドミノがどのように始まるのかを含めた病態成立に至る全容の解明が必要になる。我々は、概日リズム攪乱環境に暴露したマウスに生じる環境応答に基づく個体差を利用し、個体別の包括的フェノタイプ解析による貫階層的データセットを構築することで、概日リズム障害の病態成立プロセスを再構成することに成功している(図7)。また、慢性炎症や免疫老化のみならず、認知機能低下や生理不順など、さらに機能的なコーディネーションの不全機序の解明が期待されている。

「概日時計と環境周期の不適合状態」 とは何か？

このように、マウスコホート系による長期にわたる概日リズム攪乱環境への暴露は、確かに重大な個体機能の恒常性破綻を惹起しうることが明らかとなった¹²⁾。しかし、概日時計が環境周期に同調適応できない状況が長期に渡って持続することで、なぜ慢性炎症や免疫老化を含む個体機能の恒常性破綻状態へと導かれてしまうのか、このメカニズムは未解明のまま残されている。社会課題としての概日リズム障害については解決策提示が求められているが、その実現のためには、外部環境と生体の時間的不適合が最後は重大な病理学的帰結に至るまでの過程については、病態成立メカニズムの全体像を解明することが必須である。不可逆的な病態成立に至るまでの早い段階で介入することが概日リズム障害の未病制御のゴールとなるためである。病態成立メカニズムの全体像を解明するために



図6 概日リズム障害の病態成立のモデル図と未病制御の介入点

は、まず概日時計と環境周期の不適合が生理機能にどのように作用しどのような機序で恒常性破綻を導くのかという、いわば最初のスイッチから理解していくことが不可欠となる。

環境要因は概日リズムの位相変化を惹起することが知られているが、特に光は哺乳類概日リズムの中枢組織である視交叉上核に直接作用する最も強い同調因子 (zeitgeber) である。明暗周期の位相変化が起こると、まず視交叉上核内の特に腹外側領域が網膜からの神経に入力を受けることで応答し、続いて背内側領域が数日から2週間程度かけて新たな位相の明暗周期に同調していく²¹⁾。この時、例えば8時間の明暗周期変化が位相後退 (上述のマウスコホート系のDEL条件に相当) であれば新しい位相への再同調は3日程度で完了するが、位相前進 (同様にADV条件に相当) であれば新たな位相への再同調に2週間程度を要する²¹⁾。この視交叉上核内の脱同調状態はリズム出力の攪乱を生じることが推定されるが、視交叉上核によって制御される様々な生理機能リズムの調節不全として表出されることになる。特に末梢臓器の概日リズム制御に重要な役割を果たす自律神経機能およびグルココルチコイド産生分泌などの概日リズム制御攪乱の原因となる (図8)。

視交叉上核の腹外側領域には vasoactive

intestinal polypeptide (VIP) ニューロンが存在するが、この軸索の一部が室傍核 (paraventricular nucleus: PVN) などに存在する自律神経ニューロン投射している²²⁻²⁴⁾。視交叉上核からの投射を受ける自律神経ニューロンは脊髄に投射し交感神経節前ニューロンを制御することで、交感神経活動の概日リズムを生み出している。交感神経は全身の様々な生理機能の概日リズム制御に関与するのみならず、上頸神経節を介して松果体に投射しメラトニン産生分泌リズムを司る²⁴⁾。また、視交叉上核は、視床下部背内側核 (dorsomedial hypothalamic nucleus: DMH) および室傍核の periventricular region (pe) へ投射し、さらに室傍核の medial parvocellular part (mp) のコルチコトロピン放出ホルモン (corticotrophin-releasing hormone: CRH) ニューロンを介して、視床下部一下垂体前葉-副腎皮質系 (HPA axis) を制御し、副腎皮質におけるグルココルチコイド産生分泌の概日リズムを生み出している²²⁻²⁴⁾。グルココルチコイドは全身の組織に存在する概日時計 (末梢時計) の多くを同調させるリガンドであり、自律神経系と並んで全身の概日リズムの統合的制御に深く関与している。

概日時計と環境周期の不適合引き起こす最大の要因は光であるが、特に夜間の明るい光は概

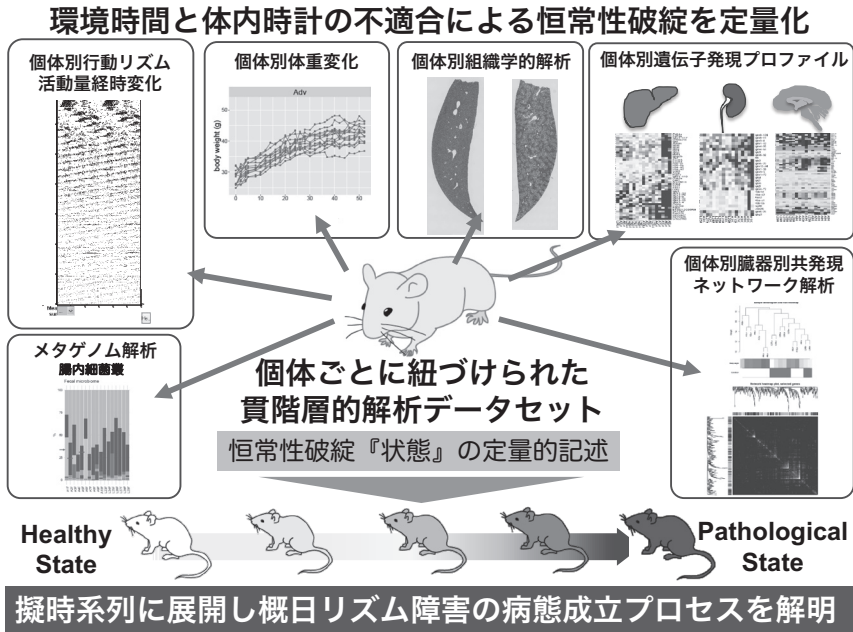


図7 概日リズム攪乱マウスの個体別包括的フェノタイプ解析により、個体ごとに紐づけられた貫階層的データセットを構築。これを用いて擬時系列に展開することで、病態成立プロセスを理解できる。

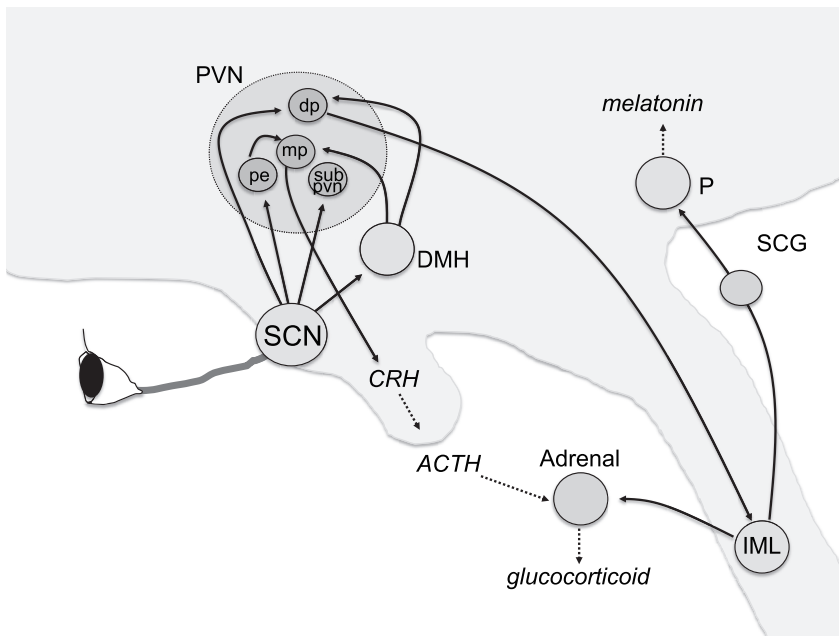


図8 視交叉上核の出力神経回路。SCN: 視交叉上核, PVN: 室傍核, DMH: 視床下部背内側核, P: 松果体, IML: 脊髄中間質外側核。文献 23 より改変。

日時計の位相後退を引き起こすことが知られている。これは、上述のように視交叉上核の腹外側領域への視神経投射による概日時計の応答が引き金となるが、マウスおよびラットにおいて夜間（主観的暗期）における光照射は肝臓および副腎皮質の時計遺伝子 *Per1* の急性誘導と時計遺伝子発現の位相変移を引き起こす²⁵⁾²⁶⁾。さらに、副腎皮質においては光照射によりグルココルチコイドの産生分泌の急性誘導が見られるが、興味深いことにこれは下垂体前葉の ACTH 非依存的であり、交感神経活動依存的であること報告されている²⁶⁾。このように光照射による肝臓及び副腎皮質の概日リズムへの作用はいずれも交感神経活動依存的である²⁵⁾²⁶⁾。これらの末梢臓器の概日リズム制御における光応答は、視交叉上核を破壊すると消失することから、視交叉上核依存的であるのだが、これはすなわち視交叉上核の「概日時計」依存的応答であると当然のように信じられてきた。つまり、光照射によって中枢時計である視交叉上核において概日時計の位相変化が起こり、その位相情報が交感神経やグルココルチコイドを介して末梢臓器の概日時計の位相変移を誘導し、これに伴って末梢臓器の機能リズムが調節されるという、いわゆる中枢時計と末梢時計の関係性のなかで語られてきた。ところが、最近になり、組織特異的な時計遺伝子欠損マウスを用いた個体レベルでの概日リズム制御機構の解析から、明暗周期をはじめとする環境周期による末梢臓器の機能リズム制御は必ずしも概日時計依存的ではない可能性が指摘されている²⁷⁾。

Husse らは、視交叉上核の概日リズムが完全に消失している視交叉上核特異的 *Bmal1* 欠損マウスを用い、明暗周期がある環境下でのマウスの肝臓や副腎などの末梢臓器の概日リズムを解析したところ、いずれの末梢臓器においても時計遺伝子の明瞭な発現リズムが認められることを報告した²⁷⁾。これは、末梢臓器の概日リズムは視交叉上核の概日時計が機能をしていなくても環境周期依存的に出現しうることを示すもので重要である。特に、光照射によって誘導される副腎皮質のグルココルチコイド産生分泌は

ACTH 非依存的かつ交感神経依存的であることから、光照射による視交叉上核を介した交感神経活動亢進についても光情報依存的な神経回路応答である可能性が示唆される。このことは、光環境攪乱が引き起こす視交叉上核内の脱同調による概日リズム出力障害に加え、光照射による急性応答としての交感神経活動亢進およびグルココルチコイド分泌亢進がさらにノイズとして加わることで、概日リズム恒常性の統合的制御がより一層大きく毀損されることを示唆する。このような状態は全身の臓器組織において細胞内の情報伝達や代謝ネットワークなど分子レベルで生じている様々な生化学反応の時間秩序を攪乱し、多岐に渡る機能不全を引き起こすスイッチとなる可能性が示唆される（図9）。

さらに、Koronowski らは、肝臓だけに概日時計が存在する *Bmal1* レスキューマウスを用いた解析により、肝臓を含む末梢臓器の機能リズム発現には交感神経系や内分泌系を介した全身性の概日リズム制御ネットワークが必須であることを明らかにした²⁸⁾。これらの知見は、個々の末梢臓器に備わっている概日時計がそれぞれの機能リズムを生み出しているわけではなく、明暗周期をはじめとする環境要因（環境時間）と視交叉上核を中心とする貫階層的な概日リズム制御系（生体時間）の両者が適合することで安定した秩序だった動的恒常性が保たれることを示している。そして末梢臓器・組織に存在する末梢時計の果たす役割については、細胞レベルの時間秩序創出機構であると考えべきではないだろうか。実際、細胞内の代謝ネットワーク制御に関わる遺伝子の多くが概日時計制御下にあり、細胞一つ一つに存在する概日時計が細胞活動に同化していることが分かる。そして、明暗シフトなどの環境周期攪乱は、視交叉上核のみならず、全身の細胞レベルにおいて代謝やシグナル伝達の生化学反応の秩序を破壊してしまうと考えられる。

概日リズム障害の未病制御を目指した Human Physiology

ヒトにおいて概日リズム障害に起因する問題

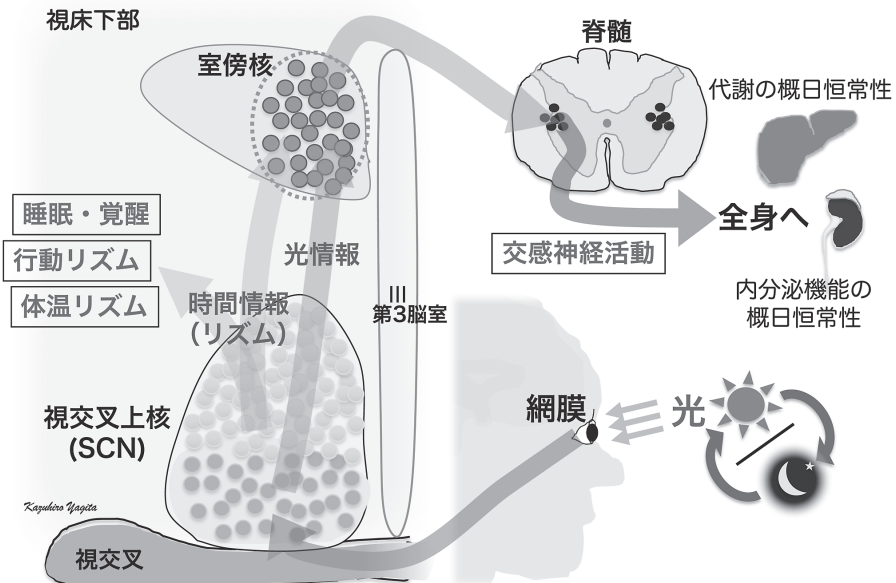


図9 個体機能の概日リズム制御。視交叉上核は光情報と恒常性制御のインターフェースとしても機能し、環境時間と生体時間の統合を担う。

を考えたとき、生活習慣病や NAFLD などの疾患リスクももちろん重要だが、より多くの人々に広く生じる問題は、注意力の低下や身体応答性の低下による事故やミスといった必ずしも医療の対象とはならないレベルの体調不良である。これらの症状は例え医療機関を受診しても不定愁訴症候群的な扱いを受けるか、場合によっては不用意に鎮静薬や睡眠導入剤を処方されさらに事故のリスクを増加させる可能性すら否定できない。ヒトの概日リズム障害を考えたとき、器質的病態が成立し疾患が発症してしまう前の未病状態検出、あるいは正常な概日リズム恒常性の維持を目標としなければならない。そのため病態プロセス理解の重要性については、これまで述べてきた通りである。一方で、ヒトの概日リズムによる動的恒常性をどのように計測評価すれば良いのかについては、実は未だ確立された方法は定まっていないと言わざるを得ない。もちろん、加速度計を用いた行動リズム測定などは今や睡眠の計測にも応用され、

様々なウェアラブル機器が世に溢れている。また、そのほかにもホルター心電計や24時間血圧計なども古くから使われている。しかし、例えば、睡眠時間や睡眠の深さまで推定できる機器から今日の睡眠は把握することができるが、それがどのような状態なのか、概日リズム制御系は正常なのか異常なのか、など今の生理機能の状態評価については何ら情報を与えてはくれない。また、ホルター心電計なども、心拍変動(Heart rate variability: HRV)の周波数解析により自律神経の活動性は計測できるが、それのみで個体機能としての概日リズム制御系の全体像を評価することはできない。つまり、それぞれ、概日リズムを示す個々の生理機能を計測することはできても、全体を俯瞰し個体機能の状態を定量的に評価する方法論は確立されていないのである。

そこで、我々は、活動リズム、血糖値変動、自律神経活動リズム、深部体温等の様々な生理機能を同時記録し概日リズム制御系としての機

能評価法の構築を進めている(図10)。さらに、睡眠日誌や睡眠質問票による主観的指標データを組み合わせることで、自覚症状と紐づく包括的な概日リズム恒常性評価法として社会実装を目指した研究を展開している。上述の通り、概日リズム制御系は、視交叉上核を中心とした脳内神経回路および自律神経やグルココルチコイドを介する全身の統合的制御によって階層を貫く時間秩序を形成している。この制御メカニズムは哺乳類共通であり、ヒトにおいても同じ機構によって概日リズム恒常性が維持されている。したがって、我々の方法では、それぞれのリズムそのものを論じるのではなく、多層的

生理機能の時系列データによって視交叉上核を中心とする制御メカニズムの状態を客観的かつ定量的に記述できる点が特徴である。この我々が確立した方法論を用い、看護師の3交替から2交替へのシフト勤務体制の変更に伴う生理機能状態評価などの実証を重ねつつ、日常生活の中での健康維持に加え働き方改革や健康経営の実現などを出口とした新たな未病制御医学の構築を目指している。

おわりに

概日リズムとは何か? 筆者は、哺乳類時計遺伝子クローニングと同じ1997年に大学院に入

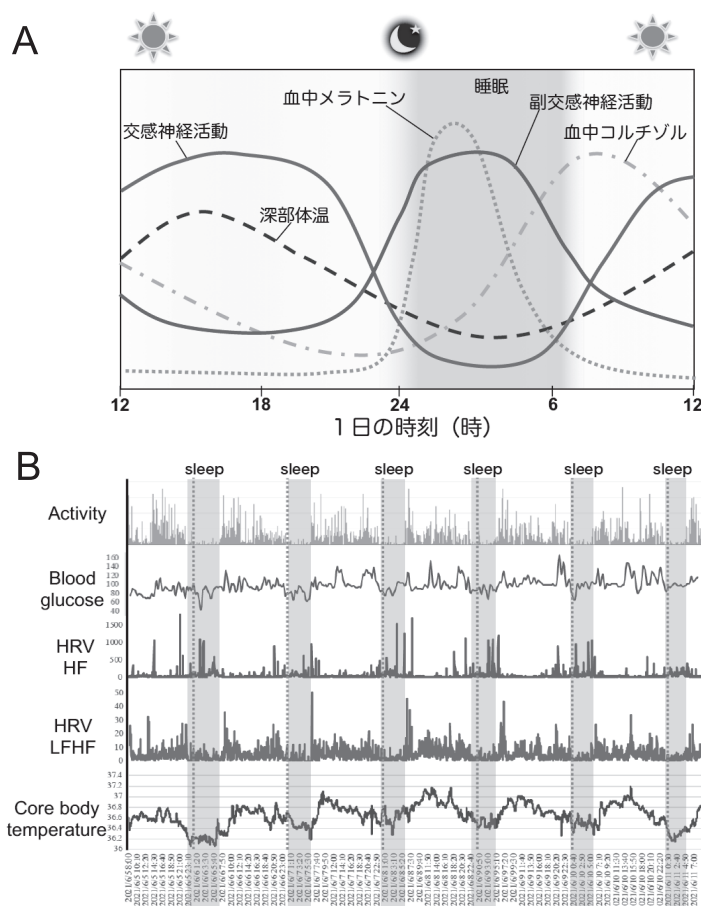


図10 ヒト概日リズムの計測. A. 生理機能の概日時間秩序. B. 活動、血糖値、副交感神経活動、交感神経活動、深部体温の時系列計測データ例.

学し、この年から概日時計の分子メカニズムの解析を進めてきた。その中で、線維芽細胞など培養細胞においても視交叉上核と同じ概日時計が存在することを証明し²⁹⁾、概日時計が広く全身の細胞に存在する普遍的細胞機能であることを知った。視交叉上核のみが概日時計を持つ概日リズム中枢であると信じられてきたが、末梢時計という概念の確立により、中枢―末梢連関は概日リズム制御の重要なテーマの一つとなった。しかし、末梢時計の重要性については明確ではなく、その生理的意義について議論が続いていた。独立後は、発生初期の胚や多能性幹細胞においては概日時計がなく細胞分化に伴って細胞自律的に形成されることを明らかにし、概日時計が細胞分化と密接な共役関係にあることを示した³⁰⁾。さらに、マウス個体発生の過程で、胎仔組織に概日時計が形成されるとともにグローバルな遺伝子発現リズムや母子同調が成立していくことを見出した³¹⁾。概日時計の成立とともに概日時間秩序が形成されていくことは何か重要な意味があるのではと考え、概日時計が抑制されている初期胚から器官形成期における時間秩序に注目した。最近、体節形成に必須のウルトラディアンリズムを生み出す分節時計の正常な機能に概日時計の抑制が必須であり、器官形成期の終了とともに分節時計による時間秩序から概日時計による環境周期への同調適応でもある概日時間秩序へ、劇的な時間秩序の転換が起こることを明らかにし、そこに概日時計の形成メカニズムが深く関与していることを見出した³²⁾。これら一連の結果は、全身の細胞に備わる概日時計が時間秩序形成と密接に関連するものであることを示唆しており、同時に、概日時計の存在が地球の自転周期に伴う周期的環境変化への同調適応を担う細胞レベルでのイン

ターフェースとなっていることを示している。

本稿では、マウスコホート系という独自の病態再現モデル系を通し、地球の自転周期に規定される環境周期と生体機能との同期現象には恒常性を保つ上で重要な生理的意義があることを述べてきた。そして、環境時間と生体時間との不適合による恒常性破綻が概日リズム障害の本質であり、24時間社会となった現代において大きな社会的課題となっていることを紹介した。我々は、マウスコホート系を用いて健全な状態から恒常性破綻を引き起こし、病態成立に至るまでのプロセスの全容解明を目指した解析を現在も進めている。さらに、ヒトにおいて概日リズム障害に至る早期の概日恒常性の乱れを検出する方法論の構築により、ヒトの概日リズム生理学の理解に基づく未病制御や予防医学の確立を目指した **Human Physiology** へと展開している。本来、概日リズム生理学は日常生活の中で非常に身近にある生理学であり、社会に近いサイエンスである。反面、社会的課題の解決に対する期待や要望は切実なものがああり、医療に至る前の健康管理や労務管理など概日リズム研究のスコープは今後ますます広く大きくなる。

謝 辞

本稿で紹介した研究は京都府立医科大学統合生理学部門の井之川仁、小池宣也、土谷佳樹、梅村康浩、笹脇ゆふを始め多くの仲間の協力によって実現したものである。また、紹介した研究の一部には、理化学研究所・千葉大学 川上英良教授、京都大学 生田宏一教授らの協力を得て実施した結果が含まれる。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Kubo, T. Estimate of the number of night shift workers in Japan., *J. UOEH*, 36: 273-276, 2014.
- 2) Tenkanen, L., Sjöblom, T., Kalimo, R., Alikoski, T. & Härmä, M. Shift work, occupation and coronary heart disease over 6 years of follow-up in the Helsinki Heart Study. *Scand. J. Work. Environ. Heal*, 23: 257-265, 1997.
- 3) Haupt, CM, Alte D, Dörr M, Robinson DM, Felix SB, John U, Henry Völzke H., The relation of exposure to shift work with atherosclerosis and myocardi-

- al infarction in a general population. *Atherosclerosis*, 201: 205-211, 2008.
- 4) Sugisawa, A. & Uehata, T. Onset of peptic ulcer and its relation to work-related factors and life events: A prospective study. *J. Occup. Health*, 40: 22-31, 1998.
 - 5) Megdal, S. P., Kroenke, C. H., Laden, F., Pukkala, E. & Schernhammer, E. S. Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer*, 41: 2023-2032, 2005.
 - 6) Wang X, Ji A, Zhu Y, Liang Z, Wu J, Li S, Meng S, Zheng X, Xie L., A meta-analysis including dose-response relationship between night shift work and the risk of colorectal cancer. *Oncotarget*, 6: 25046-25060, 2015.
 - 7) Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X, Li L, Cao S, Dong X, Gong Y, Shi O, Deng J, Bi H, Lu Z., Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup. Environ. Med*, 72: 72-78, 2015.
 - 8) Conlon, M., Lightfoot, N. & Kreiger, N. Rotating Shift Work and Risk of Prostate Cancer. *Epidemiology*, 18: 182-183, 2007.
 - 9) Guo Y, Liu Y, Huang X, Rong Y, He M, Wang Y, Yuan J, Wu T, Chen W., The effects of shift work on sleeping quality, Hypertension and Diabetes in retired workers. *PLoS One*, 8: 1-6, 2013.
 - 10) Grundy A, Cotterchio M, Kirsh VA, Nadalin V, Lightfoot N, Kreiger N., Rotating shift work associated with obesity in men from northeastern Ontario. *Heal. Promot. Chronic Dis. Prev. Canada*, 37: 238-247, 2017.
 - 11) Adams C, Blacker E, Bruke W. Circadian biology for public health., *Nature*, 551: 33, 2017.
 - 12) Inokawa H, Umemura Y, Shimba A, Kawakami E, Koike N, Tsuchiya Y, Ohashi M, Minami Y, Cui G, Asahi T, Ono R, Sasawaki Y, Konishi E, Yoo SH, Chen Z, Teramukai S, Ikuta K, Yagita K., Chronic circadian misalignment accelerates immune senescence and abbreviates lifespan in mice., *Sci. Rep.*, 10: 2569, 2020.
 - 13) Pittendrigh CS, Minis DH. Circadian systems: longevity as a function of circadian resonance in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 69: 1537-1539, 1972.
 - 14) Boomgarden, A.C., Sagewalker, G.D., Shah, A.C. et al. Chronic circadian misalignment results in reduced longevity and large-scale changes in gene expression in *Drosophila*. *BMC Genomics*, 20: 14, 2019.
 - 15) Davidson A.J., Sellix M.T., Daniel J., Yamazaki S., Menaker M. and Block G.D. Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Curr. Biol.*, 16: R914-917, 2006.
 - 16) Kettner NM, Voicu H, Finegold MJ, Coarfa C, Sreekumar A, Putluri N, Katchy CA, Lee C, Moore DD, Fu L, Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis, *Cancer Cell*, 30: 909-924, 2016.
 - 17) Shimatani K, Nakashima, Y., Hattori, M. Hamazaki Y, Minato N. PD-1⁺ memory phenotype CD4⁺ T cells expressing C/EBP α underlie T cell immunodepression in senescence and leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106: 15807-15812, 2009.
 - 18) 濱崎洋子, 湊長博. T細胞の老化と免疫老化. 領域融合レビュー, 7: e005, 2018.
 - 19) Daryl P. Shanley, Danielle Aw, Nancy R. Manley, Donald B. Palmer, An evolutionary perspective on the mechanisms of immunosenescence, *Trends in Immunology*, 30: 374-381, 2009.
 - 20) 真鍋一郎. 慢性炎症と加齢制疾患. 日老医誌, 54: 105-113, 2017.
 - 21) Nagano M, Adachi A, Nakahama K, Nakamura T, Tamada M, Meyer-Bernstein E, Sehgal A, Shigeyoshi Y. An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center. *J Neurosci.*, 23: 6141-6151, 2003.
 - 22) Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuize JJ, et al. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci.*, 11: 1535-1544, 1999.
 - 23) Buijs RM, Escobar C, Swaab DF. The circadian system and the balance of the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.*, 117: 173-191, 2013.
 - 24) Teclemarian-Mesbah R, Kalsbeek A, Pevet P et al., Direct vasoactive intestinal polypeptide-containing projection from the suprachiasmatic nucleus to spinal projecting hypothalamic paraventricular neurons. *Brain Res.*, 748: 71-76, 1997.
 - 25) Terazono H, Mutoh T, Yamaguchi S, Kobayashi M, Akiyama M, Udo R, Ohdo S, Okamura H, Shibata S., Adrenergic regulation of clock gene expression in mouse liver., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100: 6795-6800, 2003.
 - 26) Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, sujimoto G, Okamura H, Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release, *Cell Metab.*, 2: 297-307,

- 2005.
- 27) Husse J, Leliavski A, Tsang AH, Oster H, Eichele G. The light-dark cycle controls peripheral rhythmicity in mice with a genetically ablated suprachiasmatic nucleus clock. *FASEB J.*, 28: 4950-4960, 2014.
- 28) Koronowski KB, Kinouchi K, Welz P-S, Smith JG, Zinna VM, Shi J, Samad M, Chen S, Magnan CN, Kinchen JM, Li W, Baldi P, Benitah SA, Sassone-Corsi P, Defining the Independence of the Liver Circadian Clock. *Cell*, 177: 1448-1462, 2019.
- 29) Yagita K, Tamanini F, van Der Horst GT, Okamura H. Molecular mechanisms of the biological clock in cultured fibroblasts. *Science.*, 292: 278-281, 2001.
- 30) Yagita K, Horie K, Koinuma S, Nakamura W, Yamanaka I, Urasaki A, Shigeyoshi Y, Kawakami K, Shimada S, Takeda J, Uchiyama Y, Development of circadian oscillator during differentiation of mouse embryonic stem cell in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107: 3846-3851, 2010.
- 31) Umemura Y, Koike N, Ohashi M, Tsuchiya Y, Meng QJ, Minami Y, Hara M, Inokawa H, Hisatomi M, Yagita K., Involvement of post-transcriptional regulation of Clock in the emergence of circadian clock oscillation during mouse development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114: E7479-7488, 2017.
- 32) Umemura Y, Koike N, Tsuchiya Y, Watanabe H, Kondoh G, Kageyama R, Yagita K., CLOCK/BMAL1 interferes with segmentation clock oscillation in mouse embryonic organoids. *bioRxiv.* 10. 30. 362830, 2020.

著者プロフィール



八木田 和弘 Kazuhiro Yagita

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科統合生理学・教授

略 歴：1995年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1995年5月 京都府立医科大学第三内科

1997年4月 京都府立医科大学大学院博士課程入学（第二解剖）

2000年5月 京都府立医科大学大学院博士課程修了 博士（医学）

2000年6月 神戸大学医学部第二解剖学講座 助手

2002年6月 神戸大学大学院医学研究科分子脳科学分野 講師
（第二解剖学講座から名称変更）

2004年3月 名古屋大学大学院理学研究科 COE システム生命科学
助教授

2006年11月 大阪大学大学院医学系研究科神経細胞生物学 准教授

2010年9月～現職

専門分野：環境生理学，時間生物学

最近興味のあること：普遍的細胞機能としての概日時計は，時間秩序と環境適応の起源として「良い状態を保つ」役割を担っている。いわば，「健康」の制御機構といえる。生物が生きるためには時間秩序形成による動的恒常性制御が必須である。分子レベルから個体レベルまで，階層を超えた時間秩序を制御する概日リズム恒常性のメカニズムを体系的に理解することで，ヒトの概日リズム生理学，ひいては日常生活の中での健康維持や未病制御の方法論として一般化したい。

- 主な業績：1. Inokawa H, Umemura Y, Shimba A†, Kawakami E, Koike N, Tsuchiya Y, Ohashi M, Minami Y, Cui G, Asahi T, Ono R, Sasawaki Y, Konishi E, Yoo S-H, Chen Z, Teramukai S, Ikuta K and Yagita K*, Chronic circadian misalignment accelerates immune senescence and abbreviates lifespan in mice., *Sci. Rep.*, 10, 2569, doi: 10.1038/s41598-020-59541-y., 2020.
2. Ikeda R, Tsuchiya Y, Koike N, Umemura Y, Inokawa H, Ono R, Inoue M, Sasawaki Y, Grieten T, Okubo N, Ikoma K, Fujiwara H, Kubo T, Yagita K*. REV-ERBa and REV-ERBb function as key factors regulating Mammalian Circadian Output., *Sci. Rep.*, 9: 10171, 2019.
3. Umemura Y, Koike N, Ohashi M, Tsuchiya Y, Meng QJ, Inokawa H, Hisatomi M, Yagita K*, Involvement of post-transcriptional regulation of Clock in the emergence of circadian clock oscillation during mouse development., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114: E7479-7488, 2017
4. Hara M, Minami Y, Ohashi M, Tsuchiya Y, Kusaba T, Tamagaki K, Koike N, Umemura Y, Inokawa H, Yagita K*, Robust circadian clock oscillation and osmotic rhythms in inner medulla reflecting cortico-medullary osmotic gradient rhythm in rodent kidney., *Sci. Rep.*, 7: 7306, 2017.
5. Kunimoto T, Okubo N, Minami Y, Fujiwara H, Hosokawa T, Asada M, Oda R, Kubo T, Yagita K*, A PTH-responsive circadian clock operates in ex vivo mouse femur fracture healing site., *Sci. Rep.*, 6: 22409, 2016.
6. Umemura Y, Koike N, Matsumoto T, Yoo S-H, Zhen C, Takahashi JS, Yagita K*, Transcriptional Program of Kpna2 /Importin- α 2 Regulates Cellular Differentiation-Coupled Circadian Clock Development in Mammalian Cell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111: E5039-5048, 2014.
7. Yagita K*, Horie K, Koinuma S, Nakamura W, Yamanaka I, Urasaki A, Shigeyoshi Y, Kawakami K, Shimada S, Takeda J, Uchiyama Y, Development of circadian oscillator during differentiation of mouse embryonic stem cell in vitro., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107: 3846-3851, 2010.
8. Kiyohara Y.B, Tagao S, Tamanini F, Morita A, Sugisawa Y, Yasuda M, Yamanaka I, Ueda H.R, van der Horst GTJ, Kondo T, and Yagita K*. The BMAL1 C terminus regulates the circadian transcription feedback loop. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103: 10074-10079, 2006.
9. Yagita K, Tamanini F, van Der Horst GT, Okamura H. Molecular mechanisms of the biological clock in cultured fibroblasts., *Science*, 292: 278-281. 2001.

(*Corresponding author)