

慢性時差環境下での老齢マウスの生存率改善に成功

—シフトワーカーの病態への創薬に期待—

概要

21世紀に入り、利便性を求める24時間社会はますます進行しており、それを支えるシフトワーカー（交代制勤務者）の需要も増大しています。また、長寿社会の到来とともに、高齢者がシフトワークに従事する機会も増えており、その労働衛生が注目されています。これまでのマウスを用いた動物実験で、明暗リズムを常に前進させる慢性時差環境下で飼育すると、若年動物では生死にほとんど影響しないのですが、老年動物では死亡率が上がるということが知られていました。これは、高齢個体では、体内時計と環境の明暗リズムが同期していない時差の状態が長く続くと健康が障害されることを示唆しています。今回、京都大学大学院薬学研究科 山口賀章 助教、岡村均 特任教授の研究グループは、時差状態を示さないバソプレッシン受容体欠損マウスは、野生型マウスに比し、慢性時差環境下でも生存率が上昇することを見出しました。さらに、老齢の野生型マウスにおいても、バソプレッシン受容体の働きを抑制する薬剤を、概日リズムの中枢である視交叉上核に投与することで、慢性時差による死亡率を減少させることに成功しました。本研究は、これまで対処法がなかったシフトワーカーの病態に対する創薬を加速させるものと期待できます。

本成果は、2018年7月19日に米国の国際学術誌「iScience」にオンライン掲載されました。

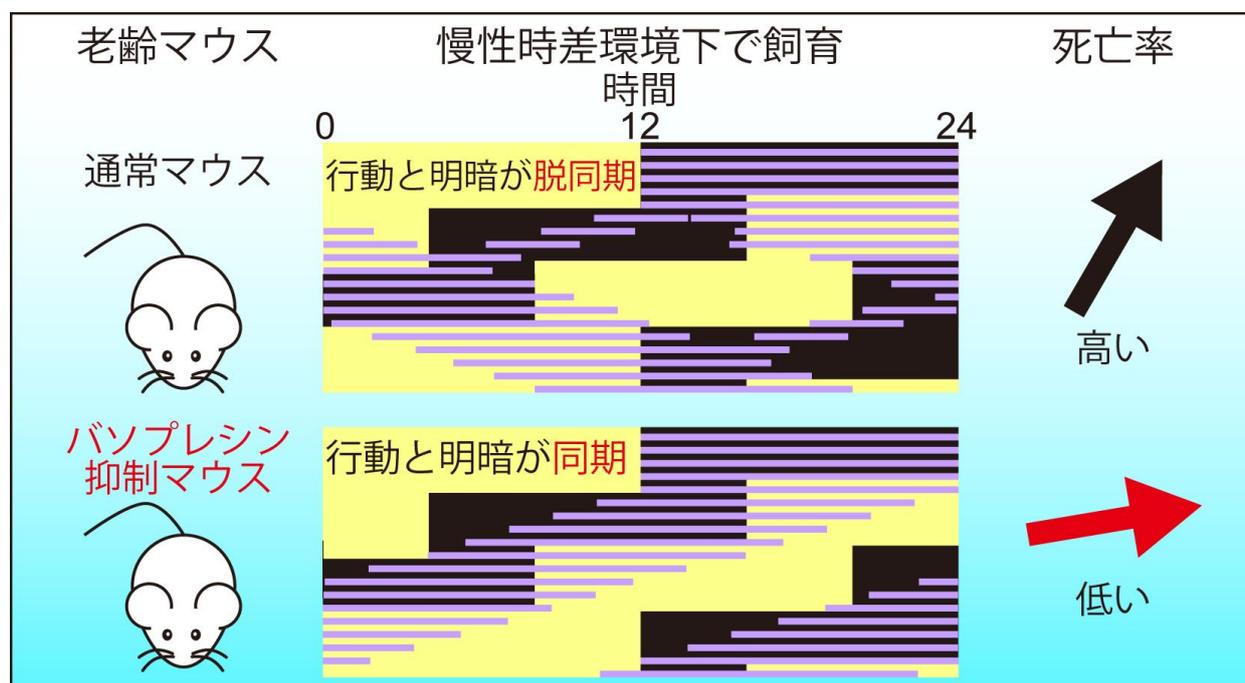


図. バソプレッシンシグナルを抑制したマウスでは、慢性時差環境下でも死亡率は減少する

1. 背景

21世紀に入り、利便性を求める24時間社会はますます進行し、それを支えるシフトワーカー（交代制勤務者）の需要も増大しています。しかし、疫学研究により、シフトワークは高血圧、肥満、心血管障害やガンなどのリスク要因となることが示されています。また、シフトワーカーの動物モデルとして、行動リズムと環境の明暗リズムを常に乖離させる慢性時差環境下での飼育研究がありますが、興味深いことに、老齢マウスを慢性時差環境下におくと、死亡率が増加するという報告がなされました。このことは、若年マウスでは起こらないので、老化に伴う現象であることは明らかです。この死亡率増加の原因として、内因性リズムと環境の明暗リズムの恒常的な乖離が示唆されましたが、これまでこの仮説を検証する適切な動物モデルがなく、研究は進められていませんでした。したがって、死亡を防ぐ方策は、何も提唱されていませんでした。

2. 研究手法・成果

ホルモン分泌や血圧・体温のリズムなど、私たちの多くの生理現象にはおよそ24時間周期の概日リズムがあります。この概日リズムを統括する中枢は、脳の視交叉上核（SCN）です。私たちの研究グループはこれまでに、SCNの多くの細胞が用いるバソプレッシン神経伝達に注目し、バソプレッシン1a（V1a）受容体とバソプレッシン1b（V1b）受容体を共に欠損したダブルノックアウト（V1aV1bDKO）マウスが時差症状を全く示さないことを報告しました（Science 2013）。このマウスでは、どのような時差条件でも、内因性リズムと環境の明暗リズムが同期しており、乖離が起りません。今回の研究では、この時差のないV1aV1bDKOマウスが、老齢期の慢性時差による死亡率増加を改善するかどうかを検証しました。5日毎に8時間明暗リズムが前進する慢性時差環境下にて、老齢の野生型（WT）マウスを飼育すると、マウスは本来夜行性であるにも関わらず日中での行動も観察され、次々と死亡しました。一方で、V1aV1bDKOマウスは慢性時差環境下でも明暗前進の都度行動リズムを前進させ、行動と明暗リズムの脱同期は観察されず、その生存率はWTマウスと比べて有意に上昇しました。また、私たちは、老齢のWTマウスにおいても、SCNにV1aとV1b受容体のアンタゴニスト（受容体を阻害する化合物）を継続的に投与することで、慢性時差環境下での生存率を上昇させることに成功しました。

3. 波及効果、今後の予定

シフトワーカーは世界的に増加しており、日本でも20%以上の労働者がシフトワークに従事しています。また、近年は、通勤ラッシュ改善のためなどの働き方改革により、時差出勤の奨励がなされたりしています。現在ではすでに、警察や病院、輸送・配送業だけでなく、24時間営業のコンビニはもはや社会インフラとなっており、シフトワーカーは今後も減少することはないと考えられます。したがって、シフトワーカーにおけるガンや生活習慣病の罹患リスクの改善に取り組む必要があります。特に日本では超高齢化社会をむかえており、高齢者がシフトワークに従事することも予想されます。高齢者では、概日リズムの機能が減弱し、環境の明暗に同期しにくくなるため、若年者よりもシフトワークによる健康被害が大きくなるものと懸念されます。本研究の成果は、これまで実質的な対処法がなかったシフトワーカーの病態に対する創薬を加速させるものとして多いに期待できます。

しかしながら、今回私たちがマウスのSCNに薬剤を投与したように、シフトワーカーに対しても同様に処置を行うことは、現実的には難しいことです。したがって、今後の研究を通して、新たな投与法の開発や新規のターゲット分子の同定などにより、シフトワーカーの病態を予防・治療する創薬を進めていきたいと思えます。

4. 研究プロジェクトについて

今回の研究は、主として、JST（科学技術振興機構）戦略的創造研究推進事業 CREST 「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」（番号：JPMJCR14W3）、JSPS（日本学術振興会）文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 A18H04015、若手研究 A15H05642）の援助にて行われました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Vasopressin signal inhibition in aged mice decreases mortality under chronic jet lag.

（邦訳）バソプレッシンシグナルを抑制すると、慢性時差環境下における老齢マウスの死亡率は減少する。

著者：山口 賀章、岡村 均

掲載誌：iScience DOI：