

お知らせ 一緒に「マイナビ」で働きませんか。採用情報はこちらから。

マイナビニュース

エンタープライズ

総合 パソコン 携帯 家電 ライフ エンタメ ホビー キャリア 旅行 クリエイティブ エンタープライズ

[新着記事](#)
[イチオシ](#)
[人気記事](#)
[プログラミング](#)
[セキュリティ](#)
[サーバとストレージ](#)
[エレクトロニクス](#)
[サイエンス](#)
[知って得するインフラ構築の極意](#)
[システム管理](#)
[サイバー攻撃の脅威](#)
[NETGEAR](#)
[IT担当者読み物](#)
[動画ニュース](#)
[ITセミナー](#)

理研など、体内時刻を採血した血液から簡単に測定する方法を開発

 ツイート 15
  いいね! 17
  イネ!
 
 デイビー日高 [2012/08/28]

コストパフォーマンス高っ! 知っておきたいイマドキの980円高性能サーバー

【NTT東日本グループ】システムエンジニア募集、締切迫る【9/13(木)応募×切】

顧客サポートの新潮流! 知っておきたい「ソーシャルカスタマーサービス」

眠っている間に呼吸が睡眠の悩み...そこに病気の可能性も



理化学研究所(理研)と慶應義塾大学(慶応大)先端生命科学研究所は8月28日、国立精神・神経医療研究センター(NCNP)と北海道大学(北大)の協力を得て、ヒトの生体内で24時間周期を刻む体内時計が示す「体内時刻」を、採取した血液から簡単に測定する方法を開発したと発表した。

成果は、理研発生・再生科学総合研究センターシステムバイオロジー研究プロジェクトの上田泰己プロジェクトリーダー、同・機能ゲノミクスユニットの粕川雄也専門職研究員と、慶応大の曾我朋義教授、同・杉本昌弘特任講師、NCNPの三島和夫部長、北大大学院医学研究科の本間研一教授らの共同研究グループによるもの。研究の詳細な内容は、8月27日の週に「米国科学アカデミー紀要(PNAS(Proceedings of the National Academy of Sciences:PNAS))」オンライン版に掲載される予定だ。

ヒトをはじめとするさまざまな生物は、体内時計と呼ばれる24時間周期を作るメカニズムを持ち、生命活動に利用していることは知られたことだ。それにより、睡眠や目覚めなどの行動、心や血管の障害といった病気の症状など、さまざまな現象が約1日(概日)周期のリズムで表れる。

もしこの体内時計がずれていたり、体内時計のリズムに異常があると、社会的に望ましい時間帯に活動することが困難となったり、質のよい睡眠を十分に得られなくなるといった症状につながってしまう。このような症状の原因を見つけるには、体内時計が正常かどうかを調べる必要がある。それには、体内時計が指す時刻(体内時刻)を正確に調べなければならない。

一方、体内時計がさまざまな生命活動に利用され、かつ特定の病気が発症しやすい時間帯があるということは、体内時刻を考慮して特定の時刻に特定の治療を施すと、最適な効果が得られる可能性を示している。こうした体内時刻の要素を加味した治療を「時間治療」と呼ぶ。

ただし、体内時刻は健康なヒトでも約5～6時間の幅で、交代制勤務者(シフトワーカー)では約10～12時間の幅でバラつきがあり、個人差が出ることも知られている。時間治療を効率的に実践するには、その点でも個人の体内時刻を正確に知ることが重要になるというわけだ。

しかし、従来から用いられてきた血中の「メラトニン」や「コルチゾール」の量、深部体温を基にした測定では、体内時刻を測定するために長期間の拘束と連続した組織採取が必要であるなど、大きな負担がかかってしまう。

そこで研究グループでは、植物学者カール・フォン・リンネが考案した「リンネの花時計」にヒントを得て、簡単に体内時刻を診断する「分子時刻表法」を開発したというわけだ。

分子時刻表法では、あらかじめ体内で概日周期で増減する遺伝子や代謝産物(時刻指示物質)が多くなる時刻と少なくなる時刻を調べて、指標となる「分子時刻表」を作成しておく。そして、ある時刻に採取した組織や血液中の遺伝子発現量や代謝産物量を測定して、分子時

刻表と比較することで体内時刻を調べる仕組みだ。

この方法を用いることで、体内時刻を調べるための長時間の拘束が不要になる。研究グループは、最初にマウスの肝臓で24時間周期を示す遺伝子を用いて概念の検証を行い、次に臨床への応用に向け、臨床現場で広く用いられる血液を用いることで、体内の代謝産物量から体内時刻を診断する方法を開発し、2009年にはその発表を行った。

しかし、この分子時刻表法をそのままヒトに適用するには、いくつかの課題もある。例えば、マウスでは実験的に食餌の内容や光環境をコントロールできるのに対し、ヒトでは食事の内容や摂食時間に個人差があるといった点などだ。このことは、食事サイクルや生活サイクルの影響を受けやすい代謝産物を時刻指示物質に使うと、正確に体内時刻を診断できない可能性があることを示している。

そこで研究グループは、分子時刻表法をヒトに適用するため、ボランティアで募集した健康な被験者に「コンスタントルーチン」と呼ばれる一定の環境条件下で過ごしてもらい、そこで採取した血液を用いて分子時刻表を作成することにした。

コンスタントルーチンのもとでは、被験者は外部の環境から遮断され、光量や室温などの環境が均一になるように制御された部屋に滞在し、一定時間リクライニングチェアに座って睡眠をとらずに過ごす(画像1)。

また、食事は1日の必要摂取カロリーを分割して一定時間おきに摂取する。そのため、コンスタントルーチン下で採取した血液には、食事サイクルや生活サイクルの影響を受けやすい代謝産物が含まれず、外的要因による影響の少ない時刻指示物質だけを選択できるというわけだ。



画像1。コンスタントルーチン下の被験者(イメージ図)。コンスタントルーチン下の被験者は、外部の環境から遮断され、均一環境下の部屋で、図のような体勢で一定時間過ごす

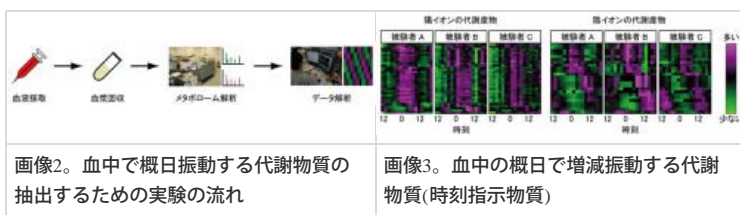
研究グループは、まず3人の被験者を実験室において36時間コンスタントルーチン下に滞在させ、食事は2時間おきに摂取し、2時間おきに血液を採取した。次に、慶應大先端生命科学研究所で「液体クロマトグラフィ・質量分析計(LC/MS)」を用いた「メタボローム解析」を行い、採取した血液中の代謝産物を網羅的に測定。

最後に、得られた測定結果を基に、理研発生・再生科学総合研究センター機能ゲノミクスユニットで統計科学・情報科学的手法を利用して24時間周期で増減する代謝産物を抽出したという流れだ(画像2)。その結果、数10個の時刻指示物質を決定できたという(画像3)。

画像2は、血中で概日振動する代謝物質の抽出するための実験の流れ。コンスタントルーチン下の被験者から採血し、血しょうを回収、代謝産物を包括的にメタボローム測定する。得たデータを統計処理し、24時間周期で増減する代謝産物を抽出。

画像3は、血中の概日で増減振動する代謝物質(時刻指示物質)。陽イオンモード(左)と陰イオンモード(右)のそれぞれで測定しており、タイトルの1行が1つの時刻指示物質を示し、紫のタイルはその時刻においてその物質の血中量が多く、緑のタイルはその時刻においてその物質

の血中量が少ないことを意味する。3人分、36時間のデータ。存在量は24時間周期で変化するため、緑と紫は連続的に数回繰り返しているのがわかる。



画像2。血中で概日振動する代謝物質の抽出するための実験の流れ

画像3。血中の概日で増減振動する代謝物質(時刻指示物質)

次に、これらの時刻指示物質で、1日の内の任意の時刻に採取した血液から正しく体内時刻が推定できるかを検証するため、時刻指示物質の決定に使用した血液を採取した被験者とは異なる3人の被験者の血液を同様に採取した。

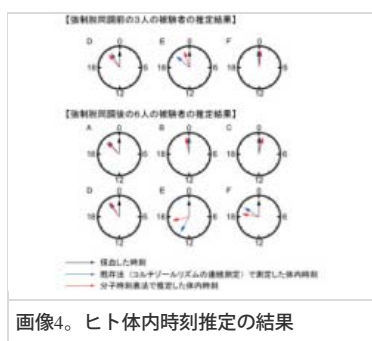
さらに、これら6人の被験者に、「強制脱同調法」と呼ばれる方法で外環境の時間と体内時刻の間でずれを生じさせて、全員の被験者から血液を採取。そして、これらの採取した血液を用いて血液中の時刻指示物質量を測定し、分子時刻表法により体内時刻を推定した。

その結果、いずれの時刻に採取した血液からでも、従来法である血中メラトニン量やコルチゾール量の連続計測により求められた体内時刻とほぼ同じ時刻の体内時刻を推定することに成功した(画像4)。分子時刻表法を用いることで、血液の連続計測を行わなくても、ヒトの体内時計を正しく簡単に推定できることが示されたのである。

画像4は、ヒト体内時刻推定の結果を表したもの。採血時刻(黒矢印)、既存法で血中コルチゾール量の連続測定により求めた体内時刻(青矢印)、分子時刻表法で推定した体内時刻(赤矢印)とし、6人の被験者それぞれの体内時刻を24時間の時計上で表した。

強制脱同調前の3人の被験者の推定結果は、体内時刻表の作成に用いた血液を提供した3人の被験者(被験者A、B、C)とは別の3人の被験者(被験者D、E、F)のものである。既存法と分子時刻表法とで求めた体内時刻の誤差は2時間以内であった。

強制脱同調後の6人の被験者の推定結果は、体内時刻表の作成に用いた血液を提供した3人の被験者(被験者A、B、C)と前述の3人(被験者D、E、F)を強制脱同調で外環境の時間と体内時刻の間でずれを生じさせたもの。いずれの被験者でも既存法と分子時刻表法との誤差が最大3時間以内で体内時刻が推定できている。



画像4。ヒト体内時刻推定の結果

今回開発された分子時刻表法を利用すれば、ヒトの体内時刻を簡単に診断することができるようになる。その結果、例えば、時差ボケや一部の睡眠障害のような体内時計の異常(リズム障害)により発症する症状の簡単な診断が可能になるという。

また、リズム障害患者を治療する時に、施した治療の効果を評価する際にもこの方法の利用が期待できるとする。今回の方法が適切な評価方法として認知されれば、リズム障害のための治療薬や治療法の開発における評価手段として利用できると考えられるという。

また、1日の内最も適切な時間に服薬することで最大の治療効果を得る「時間治療」でも、体内時刻の個人差を調べる診断方法としての利用が期待できるとも研究グループは述べている。