

# 基礎と臨床・社会学の両方が分かる 体内時計研究者を目指して

田原 優<sup>✉</sup>

早稲田大学 理工学院 (現 広島大学大学院 医系科学研究科 公衆衛生学教室)

## 1. はじめに

私にとってメインの学会である日本時間生物学会において、奨励賞を受賞できたことを非常に嬉しく思います。審査に関わった多くの先生方に感謝致します。また、私の恩師である柴田重信教授の研究室卒業生として、初めての受賞になったことも大変嬉しい限りです。一緒に研究を行って来た柴田研の皆様、共同研究者の皆様にも、この場をお借りして感謝申し上げます。先日沖縄で行われた受賞者講演の内容に合わせて、本文を執筆致しました。拙い文章ですが、ご了承下さい。

## 2. 時間栄養学の確立に携わる

私はこれまで、時間生物学の応用を目指した基礎研究を行ってきました。2008年の柴田研究室配属当初は、食事による概日時計の同調メカニズムについて研究していました。柴田研では当時、餌の組成(糖質や脂質など)や機能性食品成分を変えた餌を与えて、マウスの末梢時計同調を見る実験が行われていました。私は、食事の組成よりも、食事そのものによる末梢時計の同調メカニズムが分かっていないから、まずはここから解決すべきではと思い研究を始めました。そこで、絶食—再給餌後の時計遺伝子の変動を肝臓で調べ、食後に *Per2* や *Rev-erba* が発現変化を起こすことが、時計位相変化の初動であることを掴みました。その後、過去の文献からインスリンに着目し、*Per2* の発現上昇にインスリンが直接関わっていることを示しました<sup>1</sup>。その後、他研究室からもインスリンによる末梢時計同調について論文が相次ぎ、今となっては食後の時計同調において、インスリンはメインプレイヤーとして認識されるに至っています。実験の際、インスリンの細胞への直接的な効果を確認するべく、東大深田研究室の吉種光先生(現:東京都医学総合研究所)に、*PER2::LUC* マウスの胎児由来線維芽細胞の作り方を教えて頂きました。当時、吉種先生が、発光リズムを計測しながら、細胞に位相同調刺激を与え、その後の位相シフトを観察し位相応答曲線を

とても綺麗に出されていました。そのデータに感銘を受けたのを今でも覚えています。その頃から私は、体内時計の同調、時刻合わせのメカニズムや応用方法の研究をするようになりました。食事や機能性食品成分による同調作用もそうですが、物理的・心理的なストレス負荷、運動、温度といった環境因子による概日時計の時刻調節の研究も行いました<sup>2</sup>。時間栄養学研究はその後、これまでの栄養学に欠けていた「いつ?」という新たなアイデアを負荷した新たな学問として認知され、日本時間栄養学会ができ、雑誌で多く取り上げられるなど話題になりました<sup>3</sup>。柴田研にいてこのような新たな研究分野の立ち上げに関わることができ、研究者としてとても貴重な経験を得ることができました。

## 3. アウトリーチ活動の難しさ

ストレス負荷の研究では、*in vivo whole body imaging* を用いたマウス末梢時計位相評価系を用い、個体レベルで、拘束ストレスや社会的敗北ストレスの末梢時計への影響を調べました<sup>4</sup>。位相応答曲線を書くために、研究室の後輩と何度も研究室に泊まりました。研究室の皆さんの助けがなければ出来なかった研究だと思います。また、論文掲載時にプレスリリースした結果、ちょうど従業員のストレスチェックが義務化された時であったため、NHKの取材を受ける機会がありました。その際、ストレス応答の日内リズムのデータから、「夕方から夜のストレス負荷は体内時計の夜型化を招き良くないのでは」、といった結論を社会に向けて発信しました。しかし、NHKの記者さんからは、「上司は部下に朝に叱り、夕方は優しく帰してあげるべき」、といったかなり研究結果から飛躍したコメントを言うように求められ、そのようにカメラの前で私が発言し、その内容がまさに夜のNHKニュースで何度も流れるという事態が起きてしまいました。「基礎研究をいかに社会に分かりやすく伝えるか」、いつも悩ましい問題ですが、この話はあまりにも自分の研究結果とかけ離れてい

✉ yutahara0829@gmail.com



柴田研の集合写真。第28回日本時間生物学会学術大会、沖縄にて。筆者は前列左から3番目。(岩崎秀雄先生に撮って頂いたのですが、なんと左右にあと二人見切れておりました、、、)

たため、カメラの前の発言をととても悔やみました。一方で、その頃から少しずつですが、柴田研で目指す「応用研究を見据えた基礎研究」の理想像が見えてきたように感じます。

#### 4. 留学で得たこと

幸運なことに、博士課程の間に1年間、さらに訪問助教として2年半、トータル3年半 UCLA の Christopher Colwell 教授のもとで留学する機会を得ることができました。Colwell 教授はとても優しく、日本好きで、心配事があると親身に対応して下さるととても素晴らしいメンターでした。博士課程で行った時は、初めての留学、かつ初めての一人暮らしでしたが、家が決まるまでの間は Colwell 先生の家泊りに泊めて頂いたり、サンクスギビングデーは毎年ホームパーティーに呼んで下さりました。UCLA 学長である Gene Block 教授にもお世話になり、非常に心強いサポートを頂きました。さらに2回目の留学時には二人の娘がサンタモニカの病院で産まれました。しかし、楽しい留学であったのは確かですが、2回目の留学は研究としては苦悩の連続でした。まず、渡米後すぐにラボの研究費が途切れていることを知りまし

た。米国における研究費のラボ間の貧富の差はとて大きかったです。RO1 (科研費でいう基盤研究) や R21 (萌芽研究) の採択率が 10% を切っており、さらに審査もとても厳しく、一度取れなくなると這い上がるのが難しいのが現状でした。Colwell ラボでの私の仕事は、時間栄養学を神経変性疾患モデルに取り入れることで、予防効果を見出すものでした。これまで Colwell ラボは SCN の電気生理で著名な業績を挙げていましたが、基礎研究では研究費が獲得しづらいということで応用研究にシフトしているところでした。神経変性疾患では SCN における神経活動の日内リズムが低下し、中枢時計の出力に不具合が生じ、睡眠障害が起こります。そこで、光ではなく、食事を使って末梢時計から体内時計のメリハリを高め、睡眠障害や他の症状の予防・改善を狙うという戦略でした。研究結果はとてポジティブなもので論文も出たのですが、研究費申請書の評価はよくありませんでした。理由は、神経変性疾患 (特に我々が標的にしていたハンチントン病) の患者さんは痩せており、食事時刻を制限するような治療は現実的ではないという意見でした。私はここで初めて、患者さんに応用できないような基礎研究を行っていたことに気づきまし

た。戦略としてはメカニズムを掴むことで、食事以外の予防策を提案したいという流れに申請書は変更されたのですが、その後なかなか研究費が取れず、私は柴田研に戻ることを決めました。一方で私が帰国後に Colwell 研究室では研究費が取れたようです。また、留学中は Colwell ラボの OB である中村孝博先生(現:明治大学)にリモートで技術・研究費共に支援頂き、研究を進めることができました。帰国後は、早稲田大学、明治大学、UCLA、ライデン大学との国際共同研究費にも採択され、この留学の成果がやっと得られたと感じているところです。

## 5. ヒト研究を取り入れた研究スキーム

帰国後の研究は手探りでした。留学に成功したとは言えず、無一文でハイインパクトな業績も無く帰国した身であったため、必死に新規研究プロジェクトを立ち上げ、研究費の申請書を書きまくりました。1年半ほど経過し、研究費も取れずもう駄目かと思っていた頃、研究費の採択連絡が次々と来ました。柴田先生のススメもあって、現在はヒト調査研究と動物試験を組み合わせた研究スタイルを確立することができました<sup>6,7</sup>。つまり、ヒトのデータから面白い現象やアイデアを見つけ、それを動物試験に落とし込むことで応用を意識した基礎研究を展開する、といういわゆるリバーストランスレーショナル研究です。臨床の先生方はもちろん普段から実践されていたことかと思いますが、理工学部出身の私にとっては新鮮で、これまでの研究や経験、失敗から自然と導き出された研究スタイルであります。幸いなことに、「早稲田大学」、「時間栄養学の柴田先生」という知名度を上手く活用し、大手企業様と共同研究する機会を得ることができました。特に、食事管理アプリ最大手の株式会社 asken (あすけん) さんとは、利用者データを上手く活用した大規模調査研究、大規模リモート介入研究を実践中です<sup>7</sup>。コロナと共に時代は急速に変わり、データをたくさん持っていることが強みになるなど日々感じている次第です。一方でヒトのフィールドデータはノイズや個人差が大きく、動物試験とは異なる悩みが尽きません。また、社会学や行動心理学といった動物試験では考えなくてよかった課題・アイデアが次々と出てきます。ヒトの現実的なデータを知ってしまい、逆に応用研究の難しさが増してしまったようにも感じます。このような現状ですが、2022年4月から、広島大学医学部公衆衛生学教室(久保達彦教授)にて、新規に研究を始める機会を得ることができました。理工学部からもっと臨床に近づけるような環境に移るということで、非常に楽しみです。

## 6. おわりに

私はこれからも概日時計、睡眠研究を継続したいと考えています。個々人に対応した時間健康科学の提案を考える上で、まだまだ概日時計のエビデンスやメカニズム解明が必要だと考えます。例えばですが、夜勤者への対応策は完全なものが出ていないとは言えません。また、クロノタイプという体内時計の個性を無視したこの現代社会を変えていく必要があります。概日時計の応用研究をいかに継続し、またいかに社会に向けて発信していくべきか、まだまだ答えは見えていませんが、継続と努力あるのみです。今回、「基礎と臨床・社会学の両方が分かる体内時計研究者を目指して」というタイトルを付けました。私のこれまでの経験を生かしてこのような理想像を目指してみようと思っています。これからも日本時間生物学会の活性化に寄与できるよう頑張りたいと思います。よろしくお願いいたします。

## 参考文献

1. Tahara, Y., Otsuka, M., Fuse, Y., Hirao, A. & Shibata, S. Refeeding after fasting elicits insulin-dependent regulation of Per2 and Rev-erba with shifts in the liver clock. *J Biol Rhythms* **26**, 230-240 (2011).
2. Tahara, Y., Aoyama, S. & Shibata, S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci* **67**, 1-10 (2017).
3. Tahara, Y. & Shibata, S. Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **13**, 217-226 (2016).
4. Tahara, Y. *et al.* Entrainment of the mouse circadian clock by sub-acute physical and psychological stress. *Sci Rep* **5**, 11417 (2015).
5. Whittaker, D. S. *et al.* Circadian-based Treatment Strategy Effective in the BACHD Mouse Model of Huntington's Disease. *J Biol Rhythms* **33**, 535-554 (2018).
6. Tahara, Y. *et al.* Association between Irregular Meal Timing and the Mental Health of Japanese Workers. *Nutrients* **13** (2021).
7. Tahara, Y. *et al.* Changes in sleep phase and body weight of mobile health App users during COVID-19 mild lockdown in Japan. *Int J Obes (Lond)* **45**, 2277-2280 (2021).