



PRESS RELEASE (2024/12/09)

## メスの体内時計は時差ぼけに弱い ～マウス実験で発見、性差を考慮したシフトワーカーの健康管理に期待～

### ポイント

- ① 不規則な明暗環境での体内時計の乱れやすさが性別によりどのように異なるか不明だった
- ② メスの体内時計はオスよりも乱れやすく、体内時計が調節する体重および糖耐性への影響にも顕著な性差があることを、雌雄のマウスを用いた実験により発見
- ③ 生活が不規則になりがちなシフトワーカーや現代人の健康管理に向けて、性差を考慮した適切な対処法の開発に期待

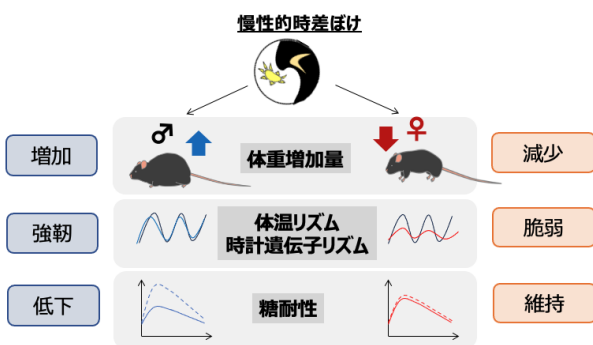
### 概要

ヒトの体には、約 24 時間周期で刻まれる体内時計が備わっており、睡眠・覚醒状態や生理活動などの日内変動が制御されています。不規則な明暗環境により体内時計が乱れると、肥満や糖尿病などの疾病リスクが高まることが知られています。しかし、ヒトでは食生活や運動習慣、遺伝的要因などが多様であるため、明暗環境が体内時計に及ぼす影響を明らかにするためには、飼育環境や遺伝的背景を統一した動物実験が必要です。従来、体内時計の乱れやすさや、肥満・糖尿病の原因となる代謝異常との関連を探る動物実験では、主にオスの動物のみが用いられており、メスの動物を用いた研究はほとんどありませんでした。このため、性別による体内時計の乱れやすさの違いとその原因は不明でした。

九州大学大学院農学研究院の安尾しのぶ教授、池上啓介准教授らの研究グループは、頻繁に明暗周期をずらして長期的にマウスの時差ぼけ状態を誘導する「慢性的時差ぼけ条件」において、メスの体内時計がオスよりも乱れやすいことを発見しました。また、オスでは当該条件で過剰な体重増加や耐糖能異常が生じる一方で、メスでは体重減少が見られるなど、性別により代謝異常の現れ方が大きく異なりました。さらに、精巢を摘出したオスでは、メスのように体内時計が時差ぼけに対して乱れやすくなり、テストステロンを投与すると強靱性が回復したことから、テストステロンがオス特有の慢性的時差ぼけ反応の鍵であることが解明されました。

本研究成果は、不規則な生活になりがちであるシフトワーカーや夜ふかし習慣のある人などの健康管理において、性差を考慮する重要性を示しています。今後は、体内時計の乱れの性差に基づいた適切な対処法の開発が期待されます。

本研究成果は英国の雑誌「Biology of Sex Differences」に 2024 年 12 月 5 日（木）（日本時間）に掲載されました。



### 安尾教授からひとこと：

一般的に「時差ぼけで太る」ことが知られていますが、シフトワーカーの肥満・糖尿病リスクの性差に関する統一した見解はありません。今回、雌雄のマウスを用いて慢性的時差ぼけ条件の影響を調査すると、メスの体重は一般的な認識とは逆に、対照群に比べて減少することが分かりました。人間社会では、これらの生物学的な影響に加えて、食生活やストレスとの関連が重なって複雑な影響が生じていると予想されます。体内時計の乱れの性差に基づいて、食事・栄養・運動・薬剤などを通じた適切な対処方法を開発する必要があります。

## 【研究の背景と経緯】

私たちの体には、地球の自転周期に合わせて生命活動を営むための体内時計（概日時計）が備わっています。朝の目覚めや夜の睡眠、ホルモン分泌、遺伝子発現やタンパク質産生など、ほとんどの生命機能が体内時計によりリズム的に制御されています。体内時計は生物が進化の過程で獲得してきたしくみであり、その基本的な働きは、本来の地球上のリズムに合わせて最適化されています。

現代社会では、人工照明や高度情報通信ネットワークの発達により、昼夜に関係なく活発な活動を継続できるようになりました。社会の24時間化とともに、生活の乱れや夜ふかし習慣が増加し、24時間型社会を支える医療従事者などのシフトワーカーの存在も不可欠となっています。不規則な明暗リズムが長期化すると、体内時計は本来の性質を保つことが難しくなり、体内時計の制御下にある生理機能の異常が生じてしまいます。実際に、シフトワーカーや時差ぼけを長く経験した動物では、がんや生活習慣病などのリスクが高まることが知られています。

一方で、体内時計の乱れと健康状態との関連が性別により異なるかどうかについては、明確には明らかになっていません。例えば、シフトワーカーを対象とした疫学調査では、男性のみで肥満・糖尿病のリスクが高いという報告や、逆に女性でリスクが高いという報告などが複数発表されています。これらの違いには、シフト勤務スケジュール、食事摂取パターン、運動習慣、遺伝的多様性など多くの要因が関与している可能性が考えられます。明暗環境が体内時計に及ぼす影響を明らかにするためには、遺伝的背景や飼育環境を統一した動物実験が必要です。しかし、従来、体内時計の乱れやすさや、肥満・糖尿病の原因となる代謝異常との関連を探る動物実験では、主にオスの動物のみが用いられており、メスの動物を用いた研究はほとんどありませんでした。このため、性別による体内時計の乱れやすさの違いとその原因は不明であり、性特有のしくみに基づいた対策は進められてきませんでした。

## 【研究の内容と成果】

本研究グループは、頻繁に明暗周期をずらして長期的にマウスの時差ぼけ状態を誘導する「慢性的時差ぼけ条件」において、メスの体内時計がオスよりも乱れやすいことを発見しました（図1左下）。体内時計は全身に存在しており、脳に存在するペースメーカーが睡眠・覚醒リズムや深部体温リズムを、末梢臓器に存在する末梢時計がそれぞれの臓器ごとの生理機能リズムを司っています。今回の研究において、深部体温リズムの強度を示す値（Qp value）および肝臓・副腎の時計遺伝子発現リズムの振幅が、慢性的時差ぼけ条件によりメスのマウスで特に低下することが分かりました。オスのリズムはわずかに低下するものの、明瞭なリズムが維持されていました。

体内時計の振動状態は体重、インスリン分泌、肝臓における糖・脂質代謝経路のリズムと関係します。驚いたことに、オスの体重は対照群に比べて増加した一方で、メスの体重は対照群よりも減少しました（図1右）。肝臓の糖・脂質代謝遺伝子の発現を解析したところ、オスとメスで顕著に異なる影響が見られました。また、オスのみで糖耐性低下、血漿インスリンレベルの増加、グルコース応答性インスリン分泌の低下などが確認されました。これらの結果は、メスのほうがオスよりも体内時計が乱れやすいものの（体温リズムや時計遺伝子発現リズムの強度低下）、代謝経路にはインスリンや性ホルモンの作用が重なることで、性依存的な複雑な影響が生じることを示唆しています。

本研究ではさらに、精巣由来の男性ホルモンであるテストステロンの役割を明らかにする実験を行いました（図2）。精巣を摘出したオスのマウスにおいて、テストステロンを生理学的な濃度で持続的に放出するシリコンチューブ、あるいは溶媒（コレステロール）のみを入れたシリコンチューブを腹腔内に埋め込み、慢性的時差ぼけ条件での深部体温リズムや体重の変化を解析しました。興味深いことに、精巣を摘出して溶媒のチューブを埋め込んだオスでは、メスで見られたような慢性的時差ぼけ条件での深部体温リズムの強度低下（図2左上）、体重減少（図2右）、糖耐性の維持が観察されました。このような「メス型」の反応性は、テストステロンのチューブを腹腔内に埋め込むことにより消失し、「オス型」

の反応性が全ての指標で回復しました (図2 左下、右)。以上の結果より、テストステロンの働きがオス特有の慢性的時差ぼけ反応の鍵であることが解明されました。

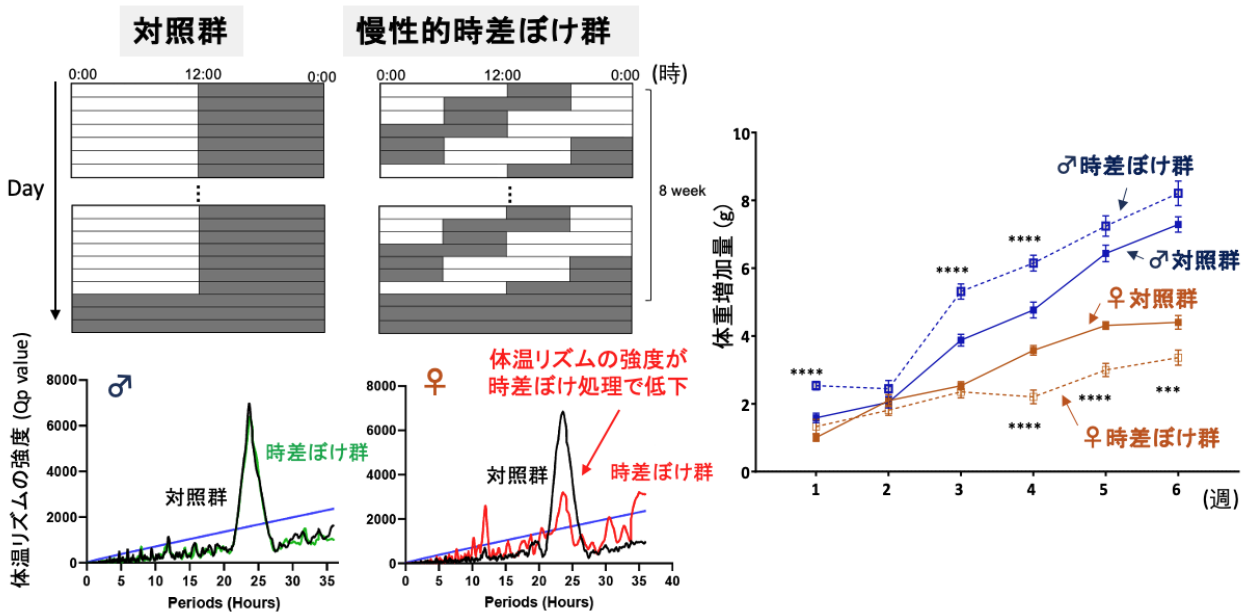


図 1. 慢性的時差ぼけ条件がマウスの深部体温リズムおよび体重増加量に及ぼす影響 (左下グラフの青線は統計的な有意水準を示す)

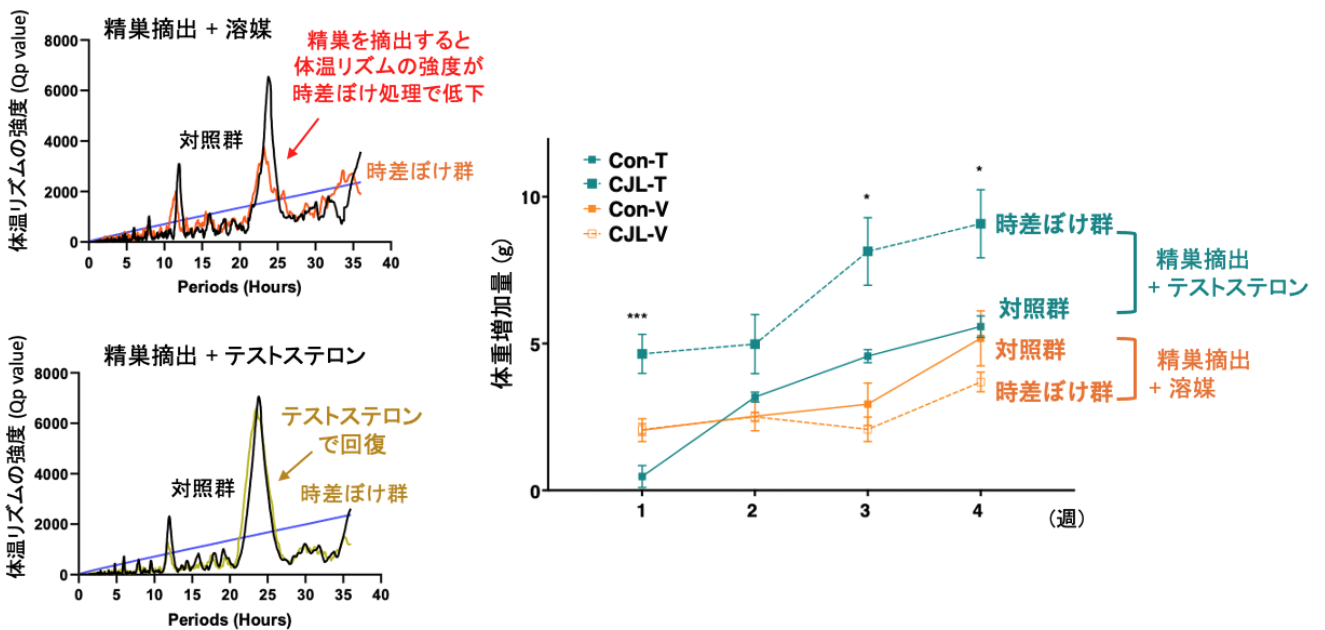


図 2. 精巣摘出およびテストステロン投与が慢性的時差ぼけ条件における深部体温リズムおよび体重増加量に及ぼす影響 (左上・左下グラフの青線は統計的な有意水準を示す)

### 【今後の展開】

本研究では、慢性的な時差ぼけ環境における体内時計の乱れや代謝異常の性差を、マウス実験で初めて明確に示しました。不規則な生活になりがちであるシフトワーカーや夜ふかし習慣のある人などの健康管理において、性差を考慮する重要性を示しています。

加えて、本研究の発見は「時差ぼけは太る」という一般認識に一石を投じるものです。ヒトでは明暗環境の生物学的な影響に加えて、ストレスによる過食や嗜好性の変化、運動量の変化、アルコール摂取・喫煙の変化などが重なります。性別により、これらの変化や体内時計との相互作用も異なることが予想されます。今後は、様々な栄養摂取状態や運動習慣の違いなどが体内時計の乱れの性差に及ぼす影響を、詳細に解析していく必要があります。このような解析を進めることにより、性別ごとの体内時計の乱れのしくみに基づいた適切な対処法の開発が期待されます。

### 【謝辞】

本研究は、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（JPMJFR201D）の支援、および中国奨学金の支援（T.M., 202106300004）を受けて実施したものです。

### 【論文情報】

掲載誌：Biology of Sex Differences

タイトル：Sex-dependent effects of chronic jet lag on circadian rhythm and metabolism in mice

著者名：Tiantian Ma, Ryohei Matsuo, Kaito Kurogi, Shunsuke Miyamoto, Tatsumi Morita, Marina Shinozuka, Fuka Taniguchi, Keisuke Ikegami, Shinobu Yasuo

D O I : <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00679-z>

### 【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院農学研究院 代謝・行動制御学分野 教授 安尾 しのぶ（ヤスオ シノブ）

TEL：092-802-4597 FAX：092-802-4597

Mail：syasuo@brs.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL：03-5214-8404 FAX：03-5214-8432

Mail：jstkoho@jst.go.jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構 創発的研究推進部 加藤 豪（カトウ ゴウ）

TEL：03-5214-7276 FAX：03-6268-9413

Mail：souhatsu-inquiry@jst.go.jp