

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19715

研究課題名（和文）臓器関連視点によるPhysiolomeの樹立とホメオスタシス維持能力評価法の開発

研究課題名（英文）Establishment of a Physiome from an organ-related perspective and development of a method for evaluating the ability to maintain homeostasis

研究代表者

志内 哲也（SHIUCHI, Tetsuya）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・准教授

研究者番号：70372729

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本計画では、臓器機能関連の視点から網羅的な生理指標を測定してデータベース化することで、ホメオスタシス維持能力を多角的に評価する方法を開発するとともに、マウスとヒトにおけるPhysiolome解析の樹立を目指すため、その端緒として本研究では、マウスを用いて様々なストレスに対する応答をいくつかの生理指標を測定することを試み、データ作成に寄与することを目的とした。その結果、少しずつ異なる精神のおよび身体的ストレスを与えることでも、観察できる表現型が違ってくるのが明らかになった。今後は用いるストレスを最小限に絞り、病態生理学的な指標も含めて蓄積させつつ、ヒト試験も開始する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ストレス過多時代においては、感じない（慣れてしまった）慢性的な生理心理的ストレスにより、いつの間にか不健康になっていることが多い。本研究により、その機序の一端を解明できたことは、学術的意義が大きい。同種類のストレスを定量的にずらしながら与えたデータを蓄積すれば、社会に還元できる健康の評価法が確立できよう。さらに、ヒト試験のデータを蓄積していけば、家庭で簡便にできる健康評価法を作成可能になり、広く社会貢献できると考えられる。今後は表現型を誘発する刺激を一つに絞り、簡便に比較することを可能にしたい。

研究成果の概要（英文）：In this project, we aim to develop a method to comprehensively evaluate the ability to maintain homeostasis by measuring and compiling a database of comprehensive physiological indices from the perspective of organ function correlation, and to establish physiome analysis in mice and humans. As a starting point, this study aimed to measure several physiological indices of responses to various stresses using mice, and to contribute to the creation of data. As a result, it became clear that the observable phenotypes differ even when slightly different mental and physical stresses are given. In the future, it will be necessary to minimize the stress used and accumulate pathophysiological indices, while also starting human trials.

研究分野：生理学

キーワード：ホメオスタシス

1. 研究開始当初の背景

日本は超高齢化社会を迎えており、医療費の増大や社会保障の持続性が深刻な問題になることが懸念される。それゆえ、健康寿命の延伸が今後の予防医学研究にとって非常に重要なテーマになる。一般的な健康診断は、任意な時点の測定値をもとに診断される。最近では、血糖値や心拍数、運動量などを24時間にわたって記録するマテリアルが市販されるようになったが、意識して活動すれば良い値を出せるので、本来の健康評価としては不十分である。

健康から疾患に至るには、ホメオスタシス維持能力の破綻を介する。ホメオスタシス維持能力は生体内の様々な環境を最適な状態に維持する機能であり、外部からの刺激により変化した生体内の環境を元に戻そうと抗う能力ともいえる。ホメオスタシス維持能力が強ければ、外部からのストレスがあってもすぐに破綻することはなく、健康のレベルが高いとみなせる。糖負荷試験や運動負荷による心電図など、いくつかはホメオスタシス能力を評価するのに適した試験が行われているが、測定項目が直接的な1つのみであり(糖負荷試験における血糖値など) 生体の機能連関を考慮した結果を反映しているとは言えない。

将来的に、ホメオスタシス維持能力を個人が自宅で手軽に検査できるようになれば、未病の時点で生活習慣病を予防できたり、その値をもとにオンライン診療ができたり(感染症流行時でも可能!) 病態の早期発見や医療費の軽減などにつながる。

2. 研究の目的

生体は各臓器や器官系・機能系が相互協力してホメオスタシスを保つ。それゆえ、血糖値や心拍数などホメオスタシスの指標になる値は、外部ストレスに対してダイナミックにバランスを取りながらホメオスタシスを維持する。このようなホメオスタシス要素の動的変動は『ホメオスタシス維持能力』を評価できる。そして、健康状態別のデータベースがあれば、生理指標の-omics 解析が可能になり、ホメオスタシス維持能力を推測することができよう。

本計画では、臓器機能連関の視点から網羅的な生理指標を測定してデータベース化することで、ホメオスタシス維持能力を多角的に評価する方法を開発するとともに、マウスとヒトにおける Physiome 解析の樹立を目指す。健康から病態へと移る時系列に沿ってホメオスタシス維持能力の測定結果を用い、未病状態の判断基準を見出せるように、ヒトにおいて簡便にホメオスタシス維持能力を評価する方法の開発を試みる。

その端緒として本研究では、マウスを用いて様々なストレスに対する応答をいくつかの生理指標を測定することを試み、データ作成に寄与することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 21日間にわたって毎日異なる精神的および身体的ストレスを C57BL/6 マウスに暴露させたのち、睡眠に関する変化についてマウス脳波を測定することで睡眠に関する解析を行った。さらに、tail cup test や orofacial pain assessment device を用いて機械的痛覚の閾値について測定するとともに、tail immersion test や hot plate test を行うことで、高温に対する痛覚閾値の変化についても解析した。

(2) 比較的マイルドな強度の社会敗北性ストレスを与えた C57BL/6 マウスを作成し、血中サイトカイン濃度を網羅的に測定した。

(3) C57BL/6 マウスの摂食時間を活動期の前半と後半に分けて飼育した。4週間後に、酸素消費量や呼吸商、自発行動量の24時間にわたる経時的変化を計測した。また、4時間ごとの血液を採取し、生化学的検査を行った。

4. 研究成果

(1) 慢性的なストレスを暴露させたマウスでは、活動期における覚醒時間が長く、ノンレム睡眠時間が短かった。ノンレム睡眠時の波の割合を示す Slow wave activity(SWA)は、非活動期においても有意に低い値を示した。また、慢性ストレスの暴露により、痛覚過敏が生じており、これはストレス暴露2日目からすでに生じていた。ストレス暴露により、血漿コルチコステロン濃度は有意に上昇しており、十分なストレス暴露であったことが示唆される。このような症状が惹起された機序として、視床下部における TNF-alpha や視床における IL-6 などの炎症性サイトカイン発現の上昇が考えられた。さらに、視床下部におけるオレキシン産生ニューロンの活性上昇を確認したので、オレキシン受容体阻害薬を脳室内に投与すると、慢性ストレス下のマウスにおける痛覚過敏が軽減された。

(Dalanon J, Shiuchi T, et al. 2021 Sci Rep.参照)

(Chavan P, Shiuchi T, et al. 2022 Brain Res Bull.参照)

(2) 社会敗北性ストレスを暴露させたマウスにおいて、血漿 FGF21 濃度の上昇が認められた。この結果は、グルココルチコイド受容体阻害薬によって消失するため、ストレス暴露によるコルチコステロン上昇が起点であると考えられる。また、FGF21 遺伝子欠損マウスに対して社会敗北性ストレスを行うと、FGF21-KO マウスはより強い社会回避行動を示した。

(Hokari S, Shiuchi T, et al. 2022 Brain Res Bull.参照)

(3) 先行研究と同じく、摂食時間により酸素消費量および自発運動量のサーカディアンリズムは大きく異なる結果が得られた。一方で、活動期の後半に摂食時間が偏ると、活動期と非活動期において呼吸商が高くなることが判明した。血液の生化学的検査の結果、血中グルコース、遊離脂肪酸、中性脂肪、アミノ酸濃度においてサーカディアンリズムのずれが見られ、特に活動期後半に摂食時間が偏った場合に大きなずれが見られた。

(Shiuchi T, et al. 2021 Int J Mol Sci.参照)

以上の結果は、様々なストレスに暴露したときの生理学的変化であるが、一定したストレスではないため、結果にも偏りが生じている。今後は、身体へのストレスを最小限に絞り、病態生理学的な指標も含めてデータを蓄積する必要がある。加えて、新型コロナ禍であったために実施できなかったヒト試験も行い、ヒトでのデータ測定も開始する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hokari S, Chikahisa S, Shiuchi T, Nakayama Y, Konishi M, Nishino S, Itoh N, Sei H.	4. 巻 191
2. 論文標題 Social stress alters sleep in FGF21-deficient mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Res Bull.	6. 最初と最後の頁 40-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2022.10.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chavan P, Chikahisa S, Shiuchi T, Shimizu N, Dalanon J, Okura K, Sei H, Matsuka Y.	4. 巻 188
2. 論文標題 Dual orexin receptor antagonist drug suvorexant can help in amelioration of predictable chronic mild stress-induced hyperalgesia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Res Bull.	6. 最初と最後の頁 39-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2022.07.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiuchi T, Otsuka A, Shimizu N, Chikahisa S, Sei H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Feeding Rhythm-Induced Hypothalamic Agouti-Related Protein Elevation via Glucocorticoids Leads to Insulin Resistance in Skeletal Muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 10831-10831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms221910831.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Dalanon J, Chikahisa S, Shiuchi T, Shimizu N, Chavan P, Suzuki Y, Okura K, Matsuka Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Pain sensitivity increases with sleep disturbance under predictable chronic mild stress in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14231-14231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93560-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 志内哲也、毛利公亮
2. 発表標題 運動量による認知機能変化に対する骨格筋の影響
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tetsuya Shiuchi, Airi Otsuka, Noriyuki Shimizu, Sachiko Chikahisa, Hiroyoshi Sei
2. 発表標題 Effect of differences in feeding rhythm during gestation on offspring behavior
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 志内哲也	4. 発行年 2023年
2. 出版社 杏林書院	5. 総ページ数 176
3. 書名 Q&Aですらすらわかる ホメオスタシスのしくみ	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------