	研究代表者	京都大学・薬学研究科・教授 土居 雅夫（とゐ まさお）	研究者番号:20432578
	研究課題 情報	課題番号：22H04987 キーワード：体内時計、睡眠、Gタンパク質共役型受容体、ドライアイ、アルツハイマー型認知症	研究期間：2022年度～2026年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

体内時計のリズムを再活性化することによって病気は治るのか？ その突破口の一つとして、私共は本年、加齢によって減衰した眼局所の酵素活性リズムを再活性化することによって、これまで原因不明の蒸発亢進性ドライアイを治療できることを見出した（Sasaki et al., Nat Aging 2022）。これを足掛かりに、本研究では、時間生物学に基づいた時間医薬イノベーションの創出を目指す。『時間をコントロールして病気を治す』を合言葉にこれまでの疾患概念や創薬の在り方に新たな視座をもたらすのみならず、いまだ治療満足度の低い疾患群に対する新しい治療法・治療薬を提案するための基盤研究を展開する。

核心的問い

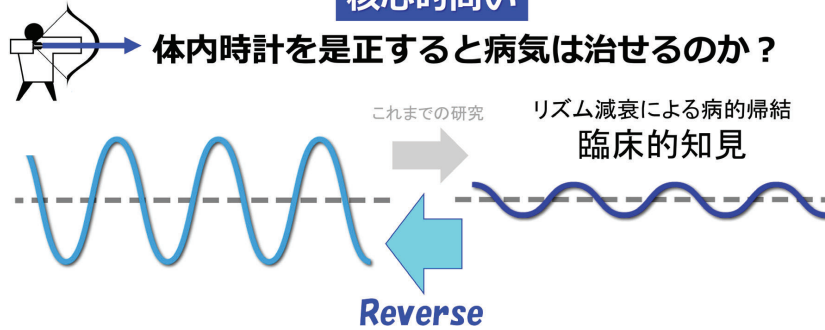


図1 本研究の核心的問い

●背景：生体リズム疾患のパラダイムシフト

これまでは体内時計の異常という、睡眠障害やそれに伴う精神疾患との関連が主に指摘されてきた。しかし、ヒトを含む哺乳動物に共通する時計遺伝子の存在が明るみになって以降、人工的に時計遺伝子を欠損させた生体リズム異常マウスが誕生し、それがきっかけで病態検索が進んだ結果、いまや生体リズムの異常は睡眠障害のみならず、そこから一歩進んで高血圧や糖尿病、肥満、発癌、関節炎などといったこれまで想定されてきた疾病よりもっと身近な病気にまで深く関与することがわかってきた。

このように、最近の基礎および臨床的研究成果から、体内時計の異常は、睡眠障害のみならず加齢性疾患、がん、生活習慣病など現代社会に見られる多くの疾患の根底に潜む共通の病因であることが認識されるようになってきた。しかしながら一方で、これらの病的帰結に関する臨床的知見の蓄積にもかかわらず、「**体内時計を是正するとさまざまな病気は治せるのか？**」というこれまでの研究とは「**逆向き**」の、**臨床的にも重要でかつ根幹的な問いに対し、現在の時間生物学はいまだ統一的な答えを持ち合わせていない。**

●研究の手法（研究計画・方法等）

体内時計の機能を是正すると病気は治せるのか？ 本年、研究代表者は、眼局所での酵素活性リズムすなわち局所生体時計を正常化する方法により、これまで有効な治療法のなかった加齢性の蒸発型ドライ

アイを治療できることを見出した（Sasaki et al., Nat Aging 2022）。これは、臨床知見を活かす基礎生物学的アプローチにより、世界に先駆けて上記の問いに対して1つの回答をもたらした成果である。この成果を足掛かりに、本研究では時間生物学の最先端の基礎研究に立脚した時間医薬イノベーションを創出する。具体的には、①生体リズムの脳中枢におけるGPCR作用機序に立脚した創薬可能性検証、②G蛋白質シグナル機構に基づく睡眠覚醒機構の解明、③加齢性眼疾患である蒸発型ドライアイや、がん、アルツハイマー型認知症創薬を推進するための臨床情報試料も利用したエビデンス構築、に取り組む。これらの研究を通じて従来の疾患概念に基づく創薬にパラダイムシフトを起こし、生体時計という新たな視点からの疾患理解と治療法開発に大きな可能性を拓く。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

時間生物学に立脚した時間医薬イノベーションの創出という大目標に向け、本研究では研究代表者がこれまでに得た基盤データを発展させることにより、現在極めて医療ニーズの高い疾患群に対する新しい時間薬物治療法を創成するための基盤研究を行う。不眠症・生活習慣病治療に向けた生体リズム調整薬の創成を目指すためには、生体リズムを生み出す脳内の最高位中枢器官である視交叉上核（Suprachiasmatic nucleus: SCN）を標的としたリズム調整薬の開発が不可欠である。この課題に対し、研究代表者はこれまでにSCNを制御するオーファンGタンパク質共役型受容体Gpr176およびGpr19を同定し（Sci Rep 2021; Nat Commun 2016）、そのリガンドスクリーニングを行ってきた。本研究ではこれらの予備検討の成果の上に立ち、体内時計の中枢を標的とした時間治療薬の開発を目指した研究を実施する。さらに、本研究では、ヒトの睡眠覚醒タイミング不全に基づく不眠症治療法の開発も行う。ヒトに効くリズム調整薬を開発する為にはヒトの睡眠リズム障害の原因となる中枢時計GPCRシグナル制御を理解しなければならない。本課題に対し研究代表者はヒトの早朝覚醒/朝型に最も強く相関するG蛋白質シグナル制御因子RGS16の解析を行ってきており（IJMS 2020; Nat Commun 2011）、これを基盤に、ヒトの朝型表現型を出発点としたリバーストランスレーションを目指した研究を行う。本研究ではさらに、加齢性ドライアイ、がん、アルツハイマー病を舞台に、上記の研究から得られる成果とともにこれまでに研究代表者が取得してきた基盤データ①NAD⁺による3β-HSD酵素活性リズムを介した加齢性ドライアイ改善（Nat Aging 2022）、②細胞周期異常における時計蛋白質Per2異常（Nat Commun 2019; Nat Commun 2017）、③昼寝を制御するカルシトニン受容体Calcrの発見（Genes Dev 2018）を用いて新たな時間生物学的視点から新治療法を提案するための基礎研究を行う。

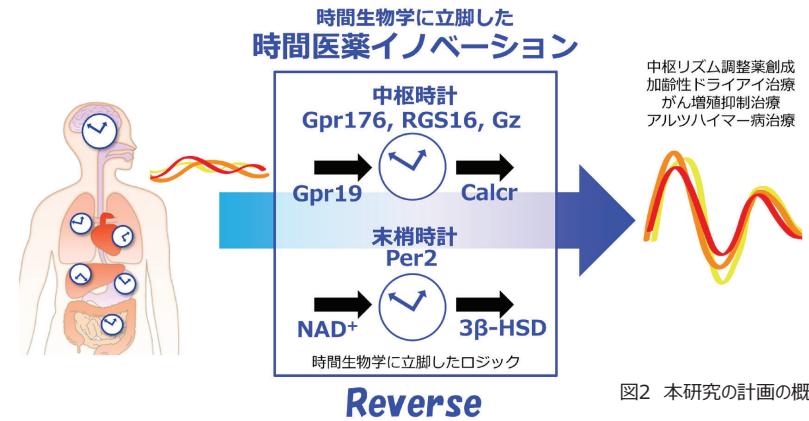


図2 本研究の計画の概要

生体リズムを再活性化することによって病気は治るのか？この命題は、「生体リズムが不活性化すると病気になる」という近年の時間生物学がもたらした最大の研究成果を基盤に、その逆の真理を追い求めるものである。このリバース研究の端緒となる基礎学理の構築を行うことが今回の研究の最も重要な点である。

「時間生物学」という新しい学理に立てばまだ有効な治療法のない疾患群に対し、革新的な治療法・治療薬を創造できる可能性があり、こうした研究の研究成果がもたらす社会的意義は大きいと考えられる。