

# 生体リズムと時間薬理学

## ——時間治療への展望——

枝川 義邦 ・ 中村 孝博

### 要 旨

地球上に住むほとんどすべての生物は様々な形で周期性を示す。その周期性は、地球が自転・公転することなどの惑星運動によって生み出されたものとされている。現在までにヒトの生体機能や疾患においても様々な周期性が見出され、そのメカニズムの解明が急速に進められている。なかでも、最も研究が進んでいるのは日内変動、すなわち、約24時間周期の概日リズムに関する研究であり、その背景には投薬の時刻を考慮した「時間治療」の発展がある。薬の効き方に関する学問である「薬理学」に時間的要因を組み込んだ「時間薬理学」は、「時間治療」の基礎となり、様々な疾患に対して効果的な治療法を構築する手助けとなる。概日リズムを駆動する生物時計の中樞は脳内の視床下部にある視交叉上核に存在し、オーケストラの指揮者のごとく全身のリズムを統合している。近年、哺乳類における時計遺伝子が発見されたことを受け、ヒトの時間治療に応用可能な概日リズム機構の分子レベルでの解明が進んできている。最近までに蓄積された研究成果によると、肥満や糖尿病などを含め、リズムの乱れが疾患を導くケースが予想以上に多いことが明らかにされつつある。本稿では、最新の知見を交えながら生体リズム、特に概日リズムの基礎について概説する。さらに、時間薬理学の一端について触れることで、疾患についての時間治療の現状と今後の時間治療についての展望に言及する。

## Biological rhythm and chronopharmacology —Perspective for chronotherapy—

Yoshikuni Edagawa, Takahiro J. Nakamura

### Abstract

Almost all organisms living on the earth display their rhythms in some way. It is speculated that these rhythms have been produced by planetary movements such as the earth's daily rotation and earth's yearly revolution around the sun. Several rhythmicities have been observed in human physiology and disorder since the 19th century, and the mechanisms have been also well-researched. The development of "chronotherapy" which features the timing of medication promotes the progression of research for the daily rhythm that is "circadian (around 24 hrs) rhythm." "Chronopharmacology" involves both the investigation of drug effects as a function of biological timing and the investigation of drug effects upon rhythm characteristics, which provides information for the optimal treatment method for disorders. The primary circadian "clock" in mammals is located in the suprachiasmatic nucleus (SCN), a pair of distinct groups of cells located in the hypothalamus of brain. The SCN synchronizes many physiological rhythms like a conductor of an orchestra. Mammalian clock genes have been found in the past decade and the molecular mechanism of circadian clock function is becoming evident. Also, most recent findings have revealed that the disturbance of circadian clock triggers several kinds of disease including obesity and diabetes. Here, we review the general mechanisms of the circadian clock system, describe recent findings that relates chronopharmacology, and chronotherapy and address the importance of circadian rhythm and future directions for chronotherapy.

## はじめに

私たちの生活にはリズムがある。程度の差こそあれ、殆どすべての事柄は周期性をもっている。“西洋医学の父”と称されるヒポクラテス (Hippocrates) は、今から約 2400 年前に「規則性は健康の兆候であり、不規則な身体機能や不規則な習慣は不健康状態をつのらせる」と述べ、人間の生活における規則性にふれることで健康の維持に生体リズムが重要なことを指摘していた。事実、日本人を例にとると、夜の 10 時に起きている人の割合は、1960 年には 34% であったのに対して、1985 年には 68% となっている。すでに四半世紀前の値となったが、この時点であっても、その 25 年前との比較で逆転していることになる。日本における経済の高度成長期をなぞるように人々の生活は一気に夜型となっていき、それまでには知られることもなかった疾患などの「不健康状態」が現れるようになってきた<sup>(1)</sup>。

このような私たちの生活にも根づいた生体の周期性は、その重要性からすると、人類のもつ歴史に比べて、あまりに知られていない時期が長かったと言わざるを得ない。歴史を紐解くと、始まりは古代のヒポクラテスであっても、その後は近世に至るまで、生体リズムは主として、地球、月、太陽の動きに操られて動くと思われのみで、生体内に固有の時計があることは近代まで知られていなかった。フランスの天文学者のド・メラン (de Marlan) が 1729 年になって生体リズムを初めて学問としてとらえた。彼は、昼夜で変化するオジギソウの葉の開閉に着目し、オジギソウを常に暗闇においても葉の開閉が見られることを発見し、オジギソウの中に固有の時計があるを示した。それから約 200 年の間、この研究成果はほとんど世間に知られることはなかったのである。

1950 年代に入り、時間の概念をとり入れた医学研究が盛んに行われるようになった。ハルバーグ (Halberg) らによって、時間医学が体系化され「時間生物学」という学問が確立された。1997 年には、日本のグループによって哺乳類における時計遺伝子が発見され<sup>(2)</sup>、その後、約 10 年間で生体リズムに関する研究が急速に発展した。多くの研究は日内リズム、すなわち概日リズムについてであり、分子・細胞レベルでの研究が進み、約 24 時間の周期性を生み出す分子機構は解明されつつある。ごく最近で

は、このリズムを生み出す分子機構と病気を生み出す分子機構の関連性を研究した報告が相次いでいる。ヒポクラテスが約 2400 年も前に記した生体の規則性の重要性を再確認するかのようになり、リズムの狂いが病気を引き起こすことが分子レベルから実証されてきている。投薬においても時刻に依存した効果の違いが重要視されており、時刻依存的な薬物動態や薬物投与方法を研究する「時間薬理学」が発展してきた。様々な研究成果からすでに、多くの医薬品の添付文書などに投薬時刻の指示が記載されるようになってきている。これらの情報と疾患発症の日内リズムを鑑み、個々の病態に対して最も効果のある時間帯を狙って投薬を行うことを「時間治療」または「時間薬物治療」という。

本稿では、最新の知見を交えながら、生体リズム、特に概日リズムの基礎について概説する。さらに、時間薬理学の一端について触れ、疾患についての時間治療の現状を述べ、今後の時間治療について展望する。

## 第 1 章 生体のリズムを刻む「生物時計」

### 1.1 様々なリズム

現在、生体内の固有の時計がリズムを形成しているものとして認知されているのは、地球の自転によりもたらされる約 1 日 (概日) のリズム、月の公転と地球の自転との関係がもたらす潮の満ち干き (概潮汐; 24.8 時間) のリズム、月の満ち欠けによってもたらされる約 1 ヶ月 (概月) のリズム、地球が太陽の周りを公転することによる約 1 年 (概年) のリズムなどである<sup>(3)</sup>。上記以外にも、体や生命現象を現すリズムとして、様々な周期のリズムが存在する。大別して、概日リズムよりも短い周期をウルトラディアンリズム、長い周期をインフラディアンリズムと呼ぶことがある。例えば、ヒトのレム睡眠出現にみられるリズムは約 90 分のウルトラディアンリズムがあることが知られている。また、北米に生息する周期ゼミと呼ばれるゼミの発生は、17 年周期と 13 年周期のインフラディアンリズムを刻む。このように、生物は環境サイクルに対応した周期性を様々な生理現象の中に示す。それらの多くは環境への適応として獲得され、環境の変化を予測する重要なはたらきを持つと考えられている。すなわち、生理現象に示される周期性には、それぞれ意味があり、我々はこれらの周期性を持つ意味を適切に理解

し、健康の維持や医療の進歩につなげていく必要がある。

### 1.2 ヒトにおける生体機能の日内変動

ヒトの様々な生体機能には日内変動が観察される(図1)。起床時の副腎皮質ホルモン(コルチゾール)の急激な上昇により、我々は眠りから覚めて行動できるように身体の体制が整えられる<sup>(4)</sup>。睡眠時における副交感神経優位の状態から交感神経優位に傾き活動的な一日が送れるようになるのである。内分泌系機能、特に、脳の視床下部に起因するホルモンの分泌は夜寝ている時間帯に活発になる。「寝る子は育つ」とは生体リズムをうまく表現した慣用句であり、実際に図1に示されているように成長ホルモンの血中濃度は夜中の2時から4時頃にピークを迎える<sup>(5)</sup>。その時間帯は本来睡眠を取るべき時間帯で、睡眠を取らないとリズムがくずれ、成長ホルモンが正しく分泌されないのである。一方、循環器系機能は起床時における交感神経活動の活発化に対応して機能が増大し、夕方に血圧や心拍数のピークを迎える<sup>(6)</sup>。循環器系疾患の発作は起床直後、もしくは夕方に多いことが知られており、これらの循環器機能の日内変動に起因する。コルチゾールや体温は明瞭な日内変動を示すことから、ヒトの生体リズムを研究する上での重要な指標として用いられている<sup>(7)</sup>。細胞分裂にも日内変動があることが示されているが、分裂のピークは臓器や組織の種類ごとに違いが見られる<sup>(8)</sup>。

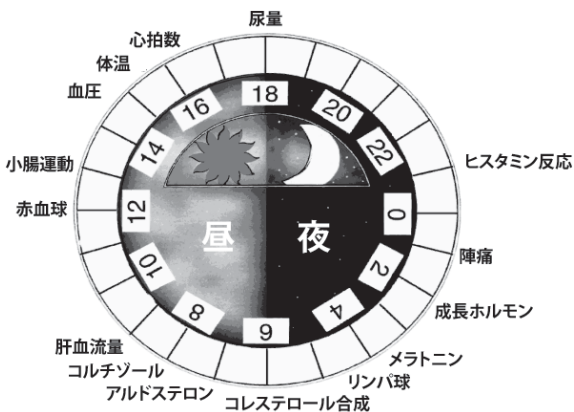


図1 生体機能の日内変動

文献 [(4)-(7), (28), (33)-(36)] を参考にヒトの日内変動をもつ生体機能についてまとめた。おおよそのピーク時刻を示している。

## 第2章 概日リズムの特性とメカニズム

### 2.1 概日リズムの特性と測定法

実際、図1に示した生体機能の日内変動の中には、日内変動もしくは日内リズムと呼ばれるに過ぎず、概日リズムと定義されないリズムも含まれる。生体固有の時計によりそのリズムが形成されるかは、昼夜で変化する気温や湿度などの環境因子や社会スケジュールを排除して測定され、リズムが観察されなければならない。生体機能が環境の周期的変動に反応した結果生じるリズムを外因性リズムといい、周期的環境や活動レベルを24時間一定に維持した状態でも生じるリズムを内因性リズムという。概日リズムは外因性リズムの側面も持ち合わせるが、本体は内因性リズムである。

さて、ヒトにおいて概日リズムが内因性リズムであるということを証明するためには、時間隔離実験室と呼ばれる、時刻情報がなく、かつ、昼夜変化に環境(気温、湿度、騒音、光など)が変化されない部屋での生活を被験者に一定期間してもらい、その睡眠リズムや体温リズムを測定する。図2はその実験結果を模式的に示したものである。時刻情報がある状態では睡眠と体温は頑強な24時間のリズムを

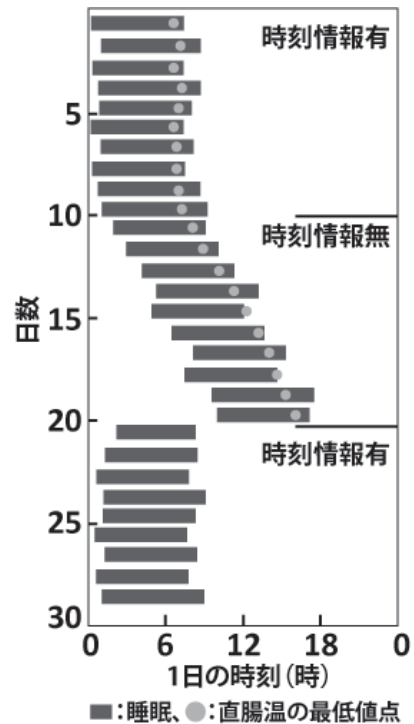


図2 ヒト睡眠覚醒と直腸温の自由継続リズム  
被験者は11日目から20日目までの10日間時間隔離状態に置かれている。

示す。一方、時刻情報がない状態でも睡眠と体温は24時間のリズムを持続するが、その周期は24時間から少し異なる周期を示す。このようなリズムを「自由継続リズム」といい、その周期を「自由継続周期」という。通常の照明下におけるヒトの自由継続周期は平均25.00時間であり、24時間より少し長い<sup>(9)</sup>。すなわち、時間隔離実験室で長期間過ごした被験者は、自分が過ごしていた時間（日数）よりも外界の時間のほうが早く進んでおり、一種の“浦島太郎”の状態になる。ヒトは実生活を送る上で、25時間の内因性リズムを24時間に補正するために時計の針を毎日1時間進める必要がある。このことをリズム同調といい、概日リズムを同調させる環境因子を同調因子という。多くの生物にとって光が最も強力な同調因子であるが、種によっては温度や気圧、社会生活が同調因子になりうる。

概日リズムの研究でよく用いられる哺乳動物にマウスがあるが、自由継続周期は平均23.36時間であり24時間よりも短い。自由継続周期は種によって異なることが知られており、自由継続周期が24時間に近いリズムをまとめて概日リズムと定義している。マウスの概日リズム測定には、輪回し活動リズムが用いられることが多く、測定はマウスがケージに設置された輪を回した回数をコンピューターに記録させそれを処理する。図3に実例を示してあるが、長期間比較的安定したリズムが測定される。実験で用いるマウスは夜行性であり、明暗条件下で飼

育すると明期（昼にあたる時間帯）に休息し、暗期（夜にあたる時間帯）に活動するリズムが測定される。実験室では温度・湿度などの環境因子を24時間一定に保ってあるので、マウスは光を同調因子として24時間に同調しているといえる。このことを「光同調」といい、ヒトも光を浴びることによってリズムの同調が行われる。マウスを引き続き光のまったくない状態（恒暗条件）に移すと、マウスの活動リズムは24時間よりも少し短い周期で自由継続していく（図3左）。老化に伴って自由継続周期に変化があるものの、自由継続リズムは生涯続いていく<sup>(10)</sup>。

## 2.2 時差ぼけと睡眠障害

海外旅行等で日本とは時差のある国へ出かけた場合、いわゆる時差ぼけを経験される方も多いであろう。図3右では、マウスを明暗条件下で飼育し、擬似的な時差ぼけ状態を構築するために明暗サイクルを6時間早めた光条件を設定している。図で示されているようにマウスの活動リズムは新しい明暗サイクルに完全に同調（再同調）するために5日間程度の時間を要している。ヒトにおいては、生体リズムの種類や西向き、東向きによって再同調にかかる時間はまちまちであるが、一般に再同調にかかる時間は、1時間の時差を克服するには約1日の時間を要するとされている<sup>(9),(11)</sup>。浅い眠りであるレム睡眠は社会的な要因や疲れなどの影響を受けやすいので、

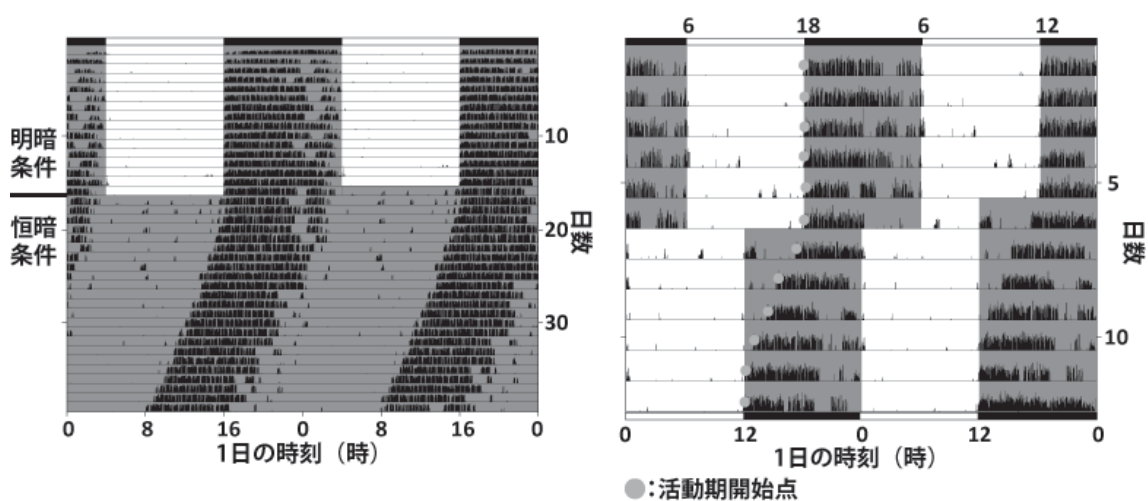


図3 マウス輪回し活動の概日リズム

マウスの輪回し活動リズムの代表例をダブルプロットアクトグラム（一列に連続する2日間の活動がプロットされている）で示した。上部の黒いバーと灰色の網掛けは暗期を示す。左：16日間、明暗条件下（12:12）で飼育した後、恒暗条件下へ移した。右：6日間、通常の明暗条件下で飼育した後、明暗サイクルを6時間前進させた。マウスの輪回し活動リズムは瞬時に新しい明暗サイクルに同調できていない。

旅行に行ってもすぐに現地の時間帯に対応した睡眠が  
取れているとしても、ホルモンのリズムや深い眠り  
の指標であるノンレム睡眠のリズムは必ずしも現地  
の時間帯に同調していない。すなわち、瞬時には同  
調することのできない概日リズムと睡眠覚醒リズム  
とのリズムのずれが、昼間の眠気、倦怠感、食欲不  
振などの時差ぼけ症状を引き起こしている。この位  
相のずれを「内的脱同調」といい、時差ぼけにおい  
ては、概日リズムが徐々に現地の昼夜サイクルに同  
調し内的脱同調が解消される<sup>12)</sup>。

睡眠障害には様々なものが存在するが、ここでは  
概日リズム機構の障害による睡眠障害について少し  
触れることにする。睡眠相が通常の睡眠時間帯に比  
べ著しく後退している状態が長期間続く、すなわ  
ち、極端な遅寝遅起きの状態を「睡眠相後退症候群  
」という<sup>13), 14)</sup>。例えば、毎日眠くなる時間帯が午前4  
時～5時で、覚醒する時間帯が午後1時～2時と  
いった具合である。通常の睡眠時間帯に合わせよう  
とすると時差ぼけに似た症状が慢性的に出現し、社  
会生活が困難になる。逆に、睡眠相前進症候群では、  
極端な早寝早起きの状態を示す<sup>15)</sup>。外界の明暗周期

と関係なく概日時計が作り出す自由継続リズムによ  
る約25時間の睡眠覚醒パターンを持続するのが非  
24時間睡眠覚醒症候群である。不眠や覚醒障害の  
症状を伴い、通常の社会生活が困難になる<sup>16)</sup>。

### 2.3 概日リズムの発振機構

概日リズムを生み出す概日時計中枢は、哺乳類で  
は脳の視床下部にある視交叉上核 (Suprachiasmatic  
nucleus; SCN) に存在する (図4)。SCNは網膜から  
出る左右2本の視神経が交叉する視交叉の直上  
にある神経細胞が集まった1対の核である。SCN  
の位置は網膜から入る光情報を受けるのにとても都  
合のよい場所にあることから、哺乳類において光  
が最も強力な同調因子であることが伺われる。SCN  
に含まれる約1万個の神経細胞が自律的に振動し  
リズムを作り出している。それらのリズムは神経細  
胞の電気活動で捉える事が出来る (図4)。SCNに  
おける神経細胞の電気的活動は昼に上昇し、夜に低  
下するというリズムを持ち、恒暗条件においてもこ  
れらのリズムは自由継続する<sup>17)~19)</sup>。この電気活動の  
リズムはマウスのような夜行性動物でもヒトを含む

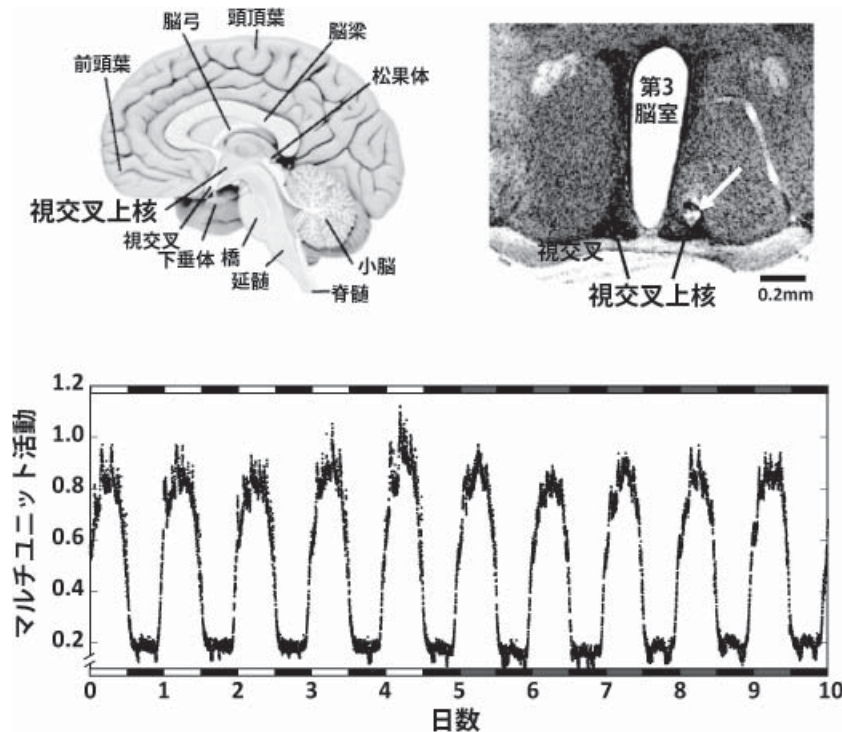


図4 哺乳類の概日時計中枢の位置と神経活動リズム

左上：ヒト脳の正中矢状断面の模式図。概日時計中枢である視交叉上核 (SCN) は視神経が交叉する視交叉の直上に存在する。右上：マウス脳の前額断切片の写真。SCNは視交叉の直上に第3脳室を境に左右で対をなしている。立体的には直径が0.3mm、長さが0.6mm程度の卵に羽が生えたような形をした構造である。下：マウスSCNにおける神経細胞の電気活動リズム。マウスSCNに慢性電極を植え込み (図右上の白矢印の位置)、自由拘束下でSCN電気活動を記録した。SCNの神経活動は昼に高く、夜に低いリズムが観察される。

昼行性動物でも昼に高く、夜に低いリズムを形成する<sup>(20)</sup>。さらに、近年の研究により、SCNにおけるこれらの細胞のリズムは十数種の時計遺伝子と呼ばれる遺伝子群によって生み出されていることが明らかとなった<sup>(21)</sup> (図5左)。具体的には、転写因子であるCLOCKとBMAL1と呼ばれるタンパク質のヘテロ複合体によって*Per*、*Cry* 遺伝子の転写が促進され、この翻訳産物であるPERおよびCRYタンパク質がCLOCK-BMAL1ヘテロ複合体による転写を抑制することで、*Per*、*Cry* 遺伝子の転写が弱まる。このように、時計遺伝子自らの転写産物が自身の遺伝子の転写を抑制するネガティブフィードバックループが存在し、このループが1周するのに約24時間かかることが概日時計の本体だと考えられている。CLOCK-BMAL1により転写が促進される時計遺伝子はその転写に高振幅の概日リズムが見られる(図5右)。また、このループを基本とする時計遺伝子の転写翻訳ループは分子時計とも呼ばれ、実際に、分子時計の破綻で概日リズムは消失する<sup>(22)</sup>。ヒトにおける時計遺伝子の突然変異も報告されており、アメリカ合衆国のユタ州で見つかった“早寝早起”の家系からは、時計遺伝子の一つである*Per2* 遺伝子的一部分に変異が見つかった<sup>(23)</sup>。先にSCNが概日時計の中核であると述べたが、最近の研究から、分子時計は全身の様々な器官・組織に存在していることが分かり、SCNにある時計は“主時計”もしくは“中枢時計”などと呼ばれ、そ

他の器官・組織の時計を“末梢時計”というようになった。体内の全時計をオーケストラに例えるならば、SCNは全身の分子時計の働きを統制する指揮者のような存在であると言える<sup>(24)</sup>。

### 第3章 時間薬理学と時間治療

#### 3.1 時間薬理学

従来の医療現場では、個人のもつ器質や性状の違いや病態の個人差を鑑みることなく、治験を通過した薬剤を使用することを担保にした一律な治療法が用いられることが多かった。しかし、近年の分子生物学の発展に伴い、その成果を医療分野へ適用する動きがみられるようになった。これまでに医薬品の薬効に関する個人差の情報が血液中の薬物濃度に関するものが中心であったことに対して、個人の遺伝的な性質に沿った治療法が必要であることが指摘されてきているのである。これは、同じ薬物を用いた場合であっても、個人の遺伝学的プロフィールに従って薬物代謝酵素の活性などの薬物動態に関わるメカニズムの差異が生じることが基盤となっている。このような背景により、近年の薬物治療には個別化の大きな波が押し寄せ、いわゆる「オーダーメイド医療」や「テーラーメイド医療」と呼ばれる、患者個人の特性に適した医療を目指した投薬設計を確立する方向で薬物治療が展開しようとしている。

一方、遺伝的なプロファイルを待たずして、病態や薬の効き方に日内変動があることを取りあげて薬

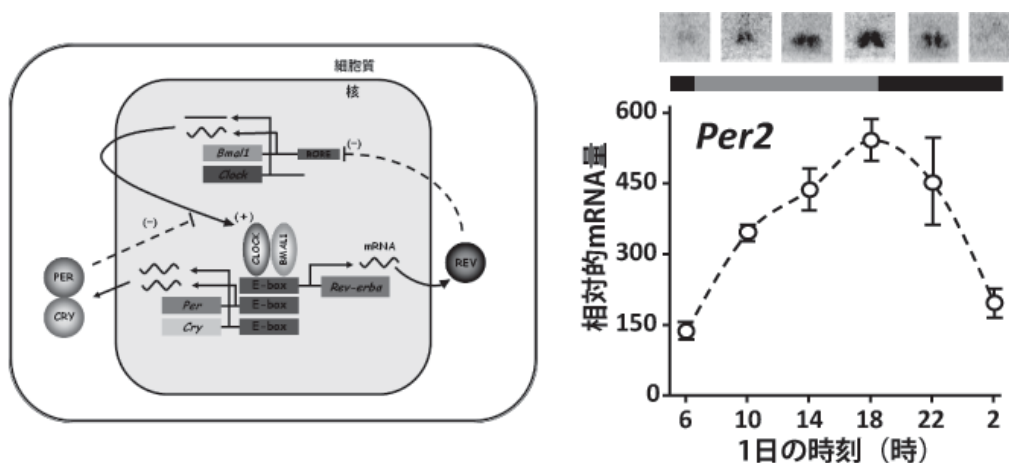


図5 時計遺伝子の転写翻訳ループと発現リズム

左：CLOCK-BMAL1ヘテロ複合体は*Per*、*Cry*、*Rev-erb*などの転写を促進する。転写・翻訳されたPERおよびCRYタンパク質は複合体を形成し、CLOCK-BMAL1による自身への転写促進作用を抑制する。このループが1周するのに約24時間かかり、概日リズムを作り出している。右：マウスSCNにおける時計遺伝子*Per2*発現リズム。マウスを4時間おきにサンプリングし、*Per2*遺伝子発現に対する発現量の測定を行った。写真はSCNを拡大したもので、色が濃いほど*Per2*の発現高まっていることを示す。

物治療を行う必要性を説いた「時間薬理学」の考え方もその重要性を増してきている。これは、病気の発症にまつわるメカニズムが生体内で受ける日内変動や、薬物の薬理作用、薬物動態の日内変動をもとにして、従来の薬物治療で頻用された「食後30分以内に服用」という「時間（時刻と時刻の「間隔」）」のスケールで行うものを、「何時何分」という「時刻」のスケールを適用した治療スケジュールに置きかえるものである。薬物治療に“時刻のものさし”を導入することによって、現時点でも、従来の薬物治療に比べて治療効果の向上を期待できる疾患が複数挙げられている。

第1章で述べたように、朝起きて夜寝るまで、そして寝ている間にも、体内では様々な生体機能が日内変動しており、これが生体リズムを支えている。これは、眠りから覚めて1日の行動を始めるにあたり、効率よく行動の変化に適応するようにホルモンの分泌が行われ、1日の行動プロフィールに対応するように自律神経系の活動が調節されることから分かることである。このようなホルモン分泌や神経活動の日内リズムと関連して、様々な疾患が日内リズムを持っていることが知られている。例えば、喘息発作による呼吸困難の増加は深夜から明け方にかけてよく起こる。また、高血圧症の患者では、昼間の時間帯に血圧が高くなるので、循環器系の発作の危険度が上がる。喘息症状や高血圧のような循環器疾患をはじめとして、高脂血症や内分泌疾患などでは症状が悪化する時間帯が決まっており、投薬のタイミングを設定することが比較的容易である。このような疾患の時刻依存的な発症が明らかにされたことにより、治療のために行う投薬の最良のタイミングも明らかにされてきている。たとえば、上に挙げた気管支喘息治療薬や高血圧症に対する降圧薬、高脂血症治療薬や副腎皮質ホルモン、そして消化性潰瘍治療薬や利尿薬、睡眠薬などは、薬の添付文書にも投薬のタイミングがすでに記載されているものがある。このような治療にまつわる“時間薬理的”感覚の進んでいる対象は、疾患の症状や関連する臓器などの生理機能などに明確な日内リズムが認められることや、投薬のタイミングを設定するための生体内マーカーが明らかにされているものが該当する。この視点から、図6には症状の発症に時刻依存性が報告されている代表例をまとめた。ここからは、この中から時間薬理の考え方を適用することが

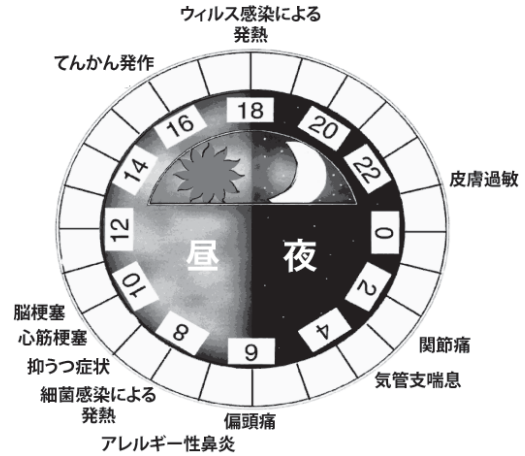


図6 疾患の日内変動

文献 [28], (31), (37)–(43) を参考にヒトの日内変動をもつ疾患についてまとめた。おおよそのピーク時刻を示している。

望まれる疾患として、アレルギー性疾患と高血圧症について取り上げ、具体的に述べる。

### 3.2 時間治療の実際

#### 1) アレルギー性疾患

鼻炎や気管支喘息などはアレルギー性疾患の典型的な症状とされる。そして、その症状は時刻に依存して発現することが知られている。ここでは、私たちの日常生活で意識に上りやすい症状を呈するアレルギー性疾患についてまとめる。

アレルギー性疾患の中でも特に私たちの日常的に意識されやすいものとしてアレルギー性鼻炎が挙げられる。アレルギー性鼻炎は、全国で1,800万人から2,300万人が罹患しているとされる疾患で、現在も患者数は増加しているという。分類では、通年性と季節性に大きく分けられるが、「季節性」とはいわゆる「花粉症」のことを指す。自覚症状として、くしゃみ、鼻汁、鼻閉感を三大症状とし、その他に鼻搔痒感、咳などを呈する<sup>(25), (26)</sup>。症状の日内変動を観察した報告では、統計学的に周期や振幅、頂点の位相を求める手法であるコサイナー法を用いて評価すると、午前6時にピークをもつ日内リズムを有することが明らかにされている。このリズムは、昼間に活動して夜間に休息をとる一般的な生活パターンをもつ者では、性別や年齢とは関係なく同様の性質を示した<sup>(27), (28)</sup>。アレルギー性鼻炎に対する薬物治療は、生体内のヒスタミン関連物質のうちヒスタミンH<sub>1</sub>受容体の拮抗薬（抗ヒスタミン薬）が用いられる。処方薬として頻用されるメキタジンをを用いた報

告では、夜に服用するスケジュールの方が、朝に服用するものよりも、鼻汁や鼻閉感、鼻搔痒感の改善には効果的であった。そして、この服用タイミングによる違いは、朝の自覚症状が強いケースの方がより際立っていた<sup>27)</sup>。それぞれのタイミングでの治療効果は、服用した用量に依存して大きくなったのであるが、より効率的に症状を抑えるためには、服用するタイミングも重要な要因である。特に、抗ヒスタミン薬の場合は中枢神経系の抑制作用があり、それが眠気などの副作用を引き起こすのであるが、服用のタイミングを計ることにより、そのような副作用も生じにくくなることが考えられる。

抗ヒスタミン薬の効果を評価する際には、前腕の皮内にヒスタミンを注射してできる皮膚紅斑をどの程度抑えるかにより簡便に行うことが多い。発赤や搔痒感を伴う皮膚反応の日内リズムを調べた報告では、ヒスタミンを皮下注射することで生じる紅斑と膨張の大きさを定時毎に測定したところ、皮膚紅斑の大きさは午後11時にピークをもち午前11時に最も小さくなることが明らかになった<sup>28)</sup>。このようなヒスタミンに対する感受性のリズムは、もともと私たちがもっているものであり、日常生活でも夜遅くなると皮膚に痒みを覚えたりすることがあるので、意識しやすいものである。このヒスタミン応答に対して、抗ヒスタミン薬のシプロヘプタジンを用いた報告では、朝7時と夜7時にそれぞれこの薬を服用させた状態でヒスタミンによる皮膚紅斑テストを行っている。しかし、アレルギー性鼻炎に対するメキタジンの効果のような顕著な違いは観察されなかった。その一方で、薬効の持続時間には大きな差異がみられ、朝服用した場合では約15時間であったのに対して夜服用では約6時間であった。

以上のように、アレルギー性疾患の治療においては、症状発現の時刻依存性が他の疾患と比較して明らかであるので、タイミングを鑑みた薬物治療が大変有効となることが伺える。また、このような効果の違いは、体内での薬物動態に大きく関わる可能性があるため、薬効発現に対する生体の変化ばかりではなく、薬物分子の運命を辿ることも重要な視点である。

## 2) 高血圧症

高血圧症は循環器系疾患では最も有病率が高く、国民の三大死因である悪性新生物、心疾患、脳血管

疾患の多くに強く関係することから、その重要性も多方面で訴えられている。統計では、日本人の血圧は1965年をピークとして下降しており、男女とも各年齢層で血圧低下の傾向が認められるのであるが、境界域の高血圧を含めると中高年の半数以上が罹っているとされる<sup>25)</sup>。その原因の一つとして、血圧管理に対する意識が低いことが挙げられ、本人の自覚のないまま重篤な疾患を併発するケースが多い。ここでは、このような「国民病」ともいえる高血圧症を取りあげ、時間治療について展望する。

高血圧症は、単体では本人に意識されるような病状を呈することはあまりなく、心血管疾患である、脳血管疾患、心疾患、腎疾患などの合併症が問題となる。これらの疾患は生命にかかわるケースも多く重篤なものである。また、血圧の高さに応じて合併症の罹患率やそれによる死亡率が増加することが知られている。すなわち、高血圧の治療目的は、血圧を下げることによって、これら重篤な合併症への罹患を予防することにある。高血圧症の基準は年齢層によって異なる。日本高血圧学会が作成する『高血圧治療ガイドライン (JSH)』によると、患者の高血圧を治療により降圧させる目標値を示しているが、収縮期血圧/拡張期血圧 (mmHg) として表した場合、若年・中年者が130/85であるのに対して、高齢者では140/90となる (この値は診療室で測定した数値。各家庭で測定した場合はそれぞれ5 mmHg ずつ小さい数値で提示している)<sup>29)</sup>。一般的に、血圧は昼間の活動時間に高く、夜間の睡眠時間に低い傾向があるので、それを基準にすると血圧関連疾患の見極めは容易にできるように感じる。例えば、高血圧症の患者では、睡眠時の血圧が覚醒時の血圧と比較して明確な低下を示さないケースや、体内の熱産生に参与する褐色細胞に腫瘍がある場合、自律神経障害を伴う糖尿病などのように睡眠中の血圧の方がむしろ高いケースが報告されている<sup>30)</sup>。高血圧治療の目的は高血圧に伴う合併症の予防であるため、その候補となる症状についても様々な切り口からの調査研究が進められてきている。特に時間生物学の分野では、脳血管障害、狭心症、心筋梗塞などの発症が早朝から起床時にかけて起こりやすことが明らかとされている<sup>31)</sup>。このような疾患は、早朝に血圧が上昇し高血圧帯を示す場合に多いのであるが、これには一般的な血圧の日内変動 (昼間に高く夜間に低い) を示し起床前に急激に血圧が上昇す



るケースと、夜間にも高血圧を示すケースとに分けられる<sup>32)</sup>。また、高齢者では、早朝から起床時ののみ高血圧を示すケースもあることなど、典型的ではないケースも多く、実は症状を分類すると複雑である。

このようなことは、血圧という現象が環境因子からの様々な入力に対して影響を受けやすいことにも起因しており、遺伝子の発現やその調節系により支配される基本的な概日リズムによる大きな日内変動のみが決定因子となるのではなく、外界からの入力によるいくつかの変動因子の重要性を加味したモデル系を確立する必要があることを示唆している。

## おわりに

本稿では、生体が示すリズムのうち約24時間を周期とする概日リズムに焦点を合わせて概説した。概日リズムは、私たちが意識するかしないかに関わらず、身体の機能性を司る基本となるものであり生体の恒常性維持に必要不可欠である。リズムの変調は、すなわち身体機能の変調につながるといえる。

近年の分子生物学研究の展開は広範におよび、生物を形作る基本的な素子の構成から、人間の精神活動、そして社会的なつながりに至るまで興味の範囲を拡げている。生物を構成するシステムは実に複雑であり、その全貌の理解には素子の組合せだけでは充分とはいえない。しかし、概日リズムのような生命の本質ともいえる生体機能については、細胞という基本要素における“組合せの妙”を体現するかのごとく、素子同士が相互作用による調和を醸し出す。そして、それは現在の研究レベルにおいても観察可能なものとなっている。これからも、遺伝子、細胞、組織や臓器、そして個体といった様々な階層での解析が進み、それぞれの知見を統合したレベル縦断的な理解がなされていくのであろう。生体リズムのしくみを調べる基礎研究が進むとともに、それを医療分野へ展開させた「時間治療」は、医療の個別化が進む現代において重要性を増している。その中核をなす「時間薬理学」を基盤とした薬物治療は、実際に患者が対面する医療手法として私たちの日常にも強く関わってくることになる。

私たちの身体機能は常にゆらぎ、ある範囲内での恒常性を保つ。「恒常性」は生理学の中核をなすものであり、生体をもつ周期性は、この基盤となる。健常の範囲を少しでも越えてしまうと「病気」とな

るが、生体の恒常性は、健常な状態を「恒」とすべく、病気からの回復を図る。そして、その力価はリズムの中で位相のどのステージにあるかによって左右されるものである。医療行為は、このような身体のフィードバックを補助するものであり、その効率性を鑑みた場合、生体をもつ固有のリズムに依存した変調を考慮することが望ましい。時間薬理学は、まだ未成熟の学問分野であるが、我々は基礎研究から医療研究への橋渡し役として、時間薬理学において「時間治療」の実現に向けた発展を強く望んでいる。

## 〈参考文献〉

- (1) 枝川義邦, 身体のリズムを司るメカニズム. *生活工学研究*, **2**: 78-83 (2000)
- (2) Tei, H., et al., Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila* period gene. *Nature*, **389**: 512-6 (1997)
- (3) Halberg, F., Chronobiology. *Annu Rev Physiol*, **31**: 675-725 (1969)
- (4) Takeda, R., et al., Circadian rhythm of plasma aldosterone and time dependent alterations of aldosterone regulators. *J Steroid Biochem*, **20**: 321-323 (1984)
- (5) Halberg, F., et al., Chronobiology, growth hormone and healthy and malignant growth. *J Endocrinol Invest*, **12** (8 Suppl 3): 41-47 (1989)
- (6) Halberg, F., R. Good, and H. Levine, Some aspects of the cardiovascular and renal circadian systems. *Circulation*, **34**: 715-717 (1966)
- (7) Aschoff, J. and R. Wever, Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluss aller Zeitgeber. *Naturwissenschaften*, **15**: 337-342 (1962)
- (8) Okamura, H., Clock genes in cell clocks: roles, actions, and mysteries. *J Biol Rhythms*, **19**: 388-399 (2004)
- (9) Wever, R.A., ed. *The circadian system of man. Results of experiments under temporal isolation*. Springer-Verlag: New York (1979)
- (10) Pittendrigh, C.S. and S. Daan, A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. I. The stability and lability of spontaneous frequency. *J Comp Physiol*, **106**: 223-252 (1976)
- (11) Aschoff, J., et al., Re-entrainment of circadian rhythms after phase-shifts of the Zeitgeber. *Chronobiologia*, **2**: 23-78 (1975)
- (12) 佐々木三男, 時差ぼけ. 鳥居鎮夫編, *睡眠の科学*, 朝倉書店, 149-183 (1984)
- (13) Czeisler, C.A., et al., Chronotherapy: resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep*, **4**: 1-21 (1981)
- (14) Weitzman, E.D., et al., Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch Gen Psychiatry*, **38**: 737-746 (1981)
- (15) 太田龍朗, 睡眠覚醒リズム障害とその治療. *精神医学*,

- 31: 61-67 (1989)
- (16) Kokkoris, C.P., et al., Long-term ambulatory temperature monitoring in a subject with a hypernycthemeral sleep-wake cycle disturbance. *Sleep*, **1**: 177-190 (1978)
- (17) Inouye, S.T. and H. Kawamura, Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*, **76**: 5962-5966 (1979)
- (18) Nakamura, W., et al., In vivo monitoring of circadian timing in freely moving mice. *Curr Biol*, **18**: 381-385 (2008)
- (19) Yamazaki, S., et al., Rhythmic properties of the hamster suprachiasmatic nucleus in vivo. *J Neurosci*, **18**: 10709-10723 (1998)
- (20) Sato, T. and H. Kawamura, Circadian rhythms in multiple unit activity inside and outside the suprachiasmatic nucleus in the diurnal chipmunk (*Eutamias sibiricus*). *Neurosci Res*, **1**: 45-52 (1984)
- (21) Ko, C.H. and J.S. Takahashi, Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet*, **15 Spec 2**: R271-277 (2006)
- (22) Okamura, H., et al., Photic induction of mPer1 and mPer2 in cry-deficient mice lacking a biological clock. *Science*, **286**: 2531-2534 (1999)
- (23) Toh, K.L., et al., An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, **291**: 1040-1043 (2001)
- (24) Yoo, S.H., et al., PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, **101**: 5339-5346 (2004)
- (25) 石光俊彦, 高血圧. *薬局*, 南江堂, **60**: 219-225 (2009)
- (26) 枝川義邦, 身近なクスリの効くしくみ, 技術評論社 (2010)
- (27) Gervais, P., Multicentric chronotherapeutic study of mequitazine in patients with allergic rhinitis, *Ann Rev Chronopharmacol*, **1**: 65-68 (1984)
- (28) Reinberg, A. and E. Sidi, Circadian changes in the inhibitory effects of an antihistaminic drug in man. *J Invest Dermatol*, **46**: 415-419 (1966)
- (29) 日本高血圧学会, *高血圧治療ガイドライン* (2009)
- (30) Bjorklund, K., et al., The majority of nondipping men do not have increased cardiovascular risk: a population-based study. *J Hypertens*, **20**: 1501-1506 (2002)
- (31) Muller, J.E., G.H. Tofler, and P.H. Stone, Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*, **79**: 733-743 (1989)
- (32) Kario, K., K. Shimada, and T.G. Pickering, Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, **42 Suppl 1**: S87-91 (2003)
- (33) Jones, P.J. and D.A. Schoeller, Evidence for diurnal periodicity in human cholesterol synthesis. *J Lipid Res*, **31**: 667-673 (1990)
- (34) Lemmer, B. and G. Nold, Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, **32**: 627-629 (1991)
- (35) Suzuki, S., et al., Circadian rhythm of leucocytes and lymphocytes subsets and its possible correlation with the function of the autonomic nervous system. *Clin Exp Immunol*, **110**: 500-508 (1997)
- (36) Moore, J.C., Circadian rhythmicity in gastric emptying, acid secretion, and mucosal damage by drugs: implications for drug therapy., in *Chronopharmacology*, B. Lemmer, Ed., Marcel Dekker Inc: New York and Basel, 631-654 (1989)
- (37) Clark, T.J. and M.R. Hetzel, Nocturnal asthma and circulating epinephrine, histamine, and cortisol. *N Engl J Med*, **303**: 1300 (1980)
- (38) Harkness, J.A., et al., Circadian variation in disease activity in rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, **284**: 551-554 (1982)
- (39) Heji, Z., Daily, lunar, yearly, and menstrual cycles and bacterial or viral infections in man. *J Interdiscipl Cycle Res*, **8**: 250-253 (1977)
- (40) Hetzel, M.R. and T.J. Clark, Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax*, **35**: 732-738 (1980)
- (41) Hsu, L.K., et al., Early morning migraine. Nocturnal plasma levels of catecholamines, tryptophan, glucose, and free fatty acids and sleep encephalographs. *Lancet*, **1**: 447-451 (1977)
- (42) Quigg, M., et al., Temporal distribution of partial seizures: comparison of an animal model with human partial epilepsy. *Ann Neurol*, **43**: 748-755 (1998)
- (43) Wehr, T.A., et al., Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science*, **206**: 710-713 (1979)