〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1~3日 京都
シンポジウム25: 時間疾患の現状

1. 時間治療-総論: 生体の時計システムと時間治療

岡 村 均*

1. はじめに

生体リズムは地球に住む生物にとっては基本的性質であり、哺乳類においては、多くの生理機能が生体時計の下に動いている。薬学の分野においても、投薬時刻を考慮して効果的な薬物治療を実践する時間薬理学が従来より発展してきた。多くの治療薬で治療効果や有害反応は投薬時刻で異なる。治療効果や有害反応が投薬時刻で変化する要因として、薬物の体内動態が投薬時刻で異なる薬物動態学的要因と、薬物に対する反応や感受性、受容体の発現量が時刻で異なる薬力学的要因とがある。前世紀末に生体リズムを発振する時計遺伝子 clock genes が単離され、全身の細胞に存在して、細胞の代謝を司っていることがわかった。このわずか数個の時計遺伝子は数千もの細胞機能に重要な遺伝子を周期的に発現させる。現在、この時計遺伝子がどのように、疾患とかかわり、また薬物の動態に関与しているのかの研究が進行しつつある。本稿においては、新しい生体時計の考え方、それを基にした疾病の理解と新しい時間治療について概観する。

2. 生体時計研究は時代の要求

近年、交代性勤務や長時間労働の一般化や、不夜城と化した人工的な生活環境変化の急速な浸透により、生体リズムシステムは破綻の危機に陥っている。生体リズムの異常は、従来の睡眠異常や躁うつ病のみでなく、現在では、高血圧、メタボリック症候群、発癌など生活習慣病に至ることが臨床疫学で明らかにされている。この疫学的事実を分子レベルで明らかにする研究が時計遺伝子を中心として今世紀になり始まった。

3. 新しい生体時計の考え方

時計遺伝子は20世紀末に発見され、その発見により生体リズムはまったく新しい概念で説明されるよう

になった。それによると、時間は全身に存在する数十兆の細胞時計で発信されることが明らかになった。細胞時計の中心で時を刻んでいるのは *Per* 遺伝子群 (*Per1*, *Per2*, *Per3*) で、強い転写リズムを起こす¹⁾。このリズム的な転写は、促進因子である CLOCK と BMAL1 が二量体を形成し、プロモーター上の E-box に結合し、*Per* 遺伝子群の転写を促進し、産生された mRNA から PER 蛋白質群ができ、これが核の中へ入って転写抑制因子である CRY 蛋白質群 (CRY1, CRY2) と結合して、転写促進因子を抑制し、フィードバックループが閉じて転写が減少する。

このような数十兆個もの末梢(細胞)時計はばらばらに時をうつのであろうか。生体は全体として調和のとれた時を発現するのであり、その統合機構は脳にある。脳の視床下部にある小さな神経核である視交叉上核がその場所である。視交叉上核は数千個の細胞からなる時間発振に特化した神経核でありほぼ恒久的に自発的にリズムを発振することができ、ここからのシグナルは、交感神経系、副交感神経系、グルココルチコイドに変換され、全身の末梢時計を統括している。

リズム発振とともに、生体リズムにとっての重要な事項に、振動子自身の外界リズム周期とのリズム位相の同調があるが、外界の光シグナルは、中枢時計の *Per1* 遺伝子上の *cis*-element の Ca^{2+} /cAMP response element (CRE) を介し時計遺伝子の発現を変化させて、明暗シグナルを同調させることがわかっている。

4. 明るい夜が引き起こすリズムの変動

ところが、この正確無比な時計が今、挑戦を受けている。今や明暗を自由に操る手段を得た人類は、「明るい」夜を手に入れた。明るい夜は、これまで人々が暮らしていた昼夜のサイクルを完全に破壊し、この人口環境の世界では、これまで環境の変動に対応していた我々の生体時計は時代遅れのものとも言えるまでになった。個人的な趣味で「夜」寝ずに過ごす人が増えると、その需要に応じた多くのコンビニエンスストア

* 京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻システムバイオロジー分野

〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29

など夜開いている店ができ、寂しい夜をなごませるこれらの店では、数千ルクスのこうこうと照らされた昼間と見まがうばかりの照明で満たされる。夜間の光照射は人体にどのような変化を与えるのか？ 照射する光は、網膜の光受容細胞を興奮させ、網膜の神経節細胞の発火を促し、その神経末端から視交叉上核の生体時計を司る一群の細胞に向けて、神経伝達物質であるグルタミン酸が放出される。これにより体内時計の時計遺伝子が誘導され、体内時計が後ろに動く²⁾。だから、朝起きにくくなる。このように、夜の光照射は時計遺伝子の発現を人為的に変化させることができるのである。また、光を昼夜問わず照射し続けると、中枢時計の発振機構が減弱することが知られている。

5. リズムと疾病

最近の、時計遺伝子の研究の進展により、従来から知られていた、睡眠・覚醒やホルモン分泌だけでなく、脂質代謝、細胞分裂や骨形成の24時間リズムを司っている遺伝子が時計遺伝子によってコントロールされていることがわかってきた。DNA マイクロアレイの研究では、哺乳類の細胞に発現する全遺伝子のうち、驚くべきことにおよそ5~10%にあたる数千の遺伝子が分子時計の制御を受けてリズム的に発現していることが分かったのである。

この時計遺伝子の細胞内機能としては、まず、細胞周期のタイミングが制御されていることが明らかとなった³⁾。肝臓の細胞周期は、朝になると抑制性のキナーゼである *wee1* の発現が下がり、細胞は G2 期から M 期に突入するのである。この研究と、*Per2* ノックアウトマウスにおける *c-myc* の発現増加を伴う易発癌性の報告は、時計遺伝子の発振機構不全に起因する細胞増殖不全が発癌に関与することを示した研究として大きな注目を集めている。エネルギー代謝とのかかわりでは、*Clock* ミュータントマウスがメタボリック症候群を示すこと、また膵臓のランゲルハンス氏島の時計を欠失させるとインスリン分泌不全を伴う糖尿病が報告されているが、その分子機構はいまだ明らかではない。生体リズムは多くの生活習慣病に関与すると考えられる⁴⁾。

6. リズムと高血圧

従来より心筋梗塞や脳血管障害などと密接な関係がある高血圧の病態が日周変動を来すことはよく知ら

れていたが、その明確な分子機構は全く不明であった。最近我々は、この時計遺伝子である *Cry1* と *Cry2* を失った遺伝子改変マウス（以降 *Cry-null* マウスと呼ぶ）の血圧について検索したところ、*Cry-null* マウスは食塩感受性の高血圧を示すことを見いだした⁵⁾。血中アルドステロン値を測定すると、野生型より5~10倍もの濃度を示し、原発性アルドステロン症の病態を示すことを明らかにした。DNA マイクロアレイ解析を用いて副腎機能障害の原因分子を探ったところ、副腎の球状層に特異的に発現する新しいタイプの β 水酸化ステロイド脱水素酵素 (β -HSD) が *Cry-null* マウスにおけるアルドステロンの異常産生に関与することが分かった。ヒトにおいても、副腎球状層特異的 β -HSD サブタイプが存在しており、この生体時計に制御される新酵素が食塩感受性高血圧にどの程度関与しているのかが注目される。この新規酵素は、ヒトの副腎の検索結果、副腎球状層でも特異的に存在しており、ヒトの高血圧の新しい病因としての可能性がある。

7. リズムと時間治療

時間薬理学をベースとした時間治療は、古くから発達して、大きな成果を残している。現在、急速に、薬物代謝に関与する酵素の時間発現や、時計遺伝子による制御機構の解明が進展している。グローバリズムの席卷する現代、生体リズム異常は、多くの生活習慣病の発症・進展に関与する。生体リズム異常の新しい理解による時間薬理学や時間治療学の新展開が期待される。

文 献

- 1) Okamura H, Doi M, Fustin JM, Yamaguchi Y, Matsuo M. Mammalian circadian clock system : molecular mechanisms for pharmaceutical and medical sciences. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010 ; **62**(9-10) : 876-84.
- 2) Asai M, Yamaguchi S, Isejima H, Jonouchi M, Moriya T, Shibata S, et al. Visualization of *mPer1* transcription *in vitro* : NMDA induces a rapid phase shift of *mPer1* gene in cultured SCN. *Curr Biol.* 2001 ; **11**(19) : 1524-7.
- 3) Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division *in vivo*. *Science.* 2003 ; **302**(5643) : 255-9.
- 4) 岡村均. 時間と病気 : 生体時計から時間医学へ (特集にあたって). *メディカルバイオ.* 2009 ; **6**(6) : 12-5.
- 5) Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry-null* mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nat Med.* 2010 ; **16**(1) : 67-74.