

時間治療学

投薬のタイミングと効果

第2版

自治医科大学医学部臨床薬理学教授

藤村昭夫 編著

日本医事新報社

1 生体時計

地球上のすべての動植物は24時間サイクルの世界に住んでおり、激しい生存競争に勝ち抜くために生体時計システムを発達させ、適切な時刻に様々な行動をとるようになった。哺乳類の生体時計の本態は長らく不明であったが、1997年に時計遺伝子が発見され¹⁾、それ以降、生体時計の解明が急速に進んだ。

左右の視神経が交叉する付近にある視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus: SCN) には生体時計が存在しており、それ自体が約24時間のリズムを刻むとともに、その情報を末梢臓器に伝え、親時計としての役割を果たしている。一方、それぞれの末梢臓器にも生体時計が存在し、親時計からの情報と末梢組織からの情報を統合することにより、末梢臓器ごとに機能発現に適した時刻を刻んでいる。

1 生体時計の分子メカニズム

哺乳類の生体リズムを司る主な時計遺伝子として *Per1~Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Bmal1* および *Clock* が知られており、**図1**²⁾ に示すような生体時計がSCNおよび末梢臓器の細胞に存在している。*Bmal1* および *Clock* の発現蛋白である BMAL1 と CLOCK が二量体 BMAL1・CLOCK を形成し、*Per* 遺伝子群や *Cry* 遺伝子群のプロモーター領域の E-box に結合し、それぞれの転写を促進する。その結果、*Per* 遺伝子群や *Cry* 遺伝子群の発現蛋白である PER1, PER2 や CRY1, CRY2 の細胞質内濃度が

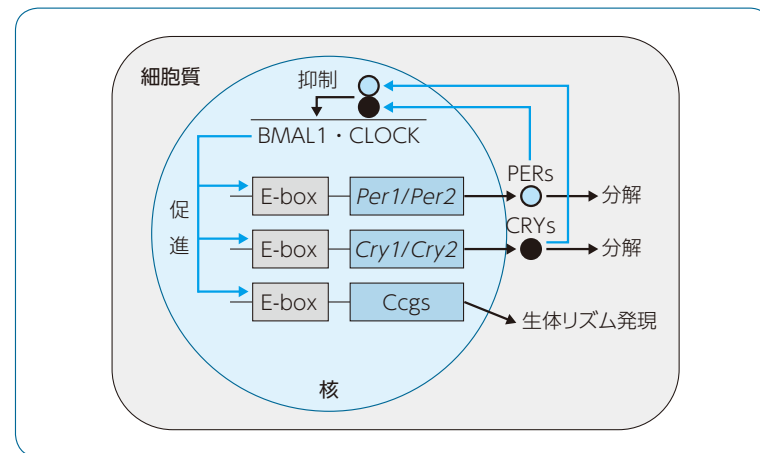


図1 >> 生体時計の分子メカニズム

Ccgs: Clock controlled genes

(文献2より改変)

上昇する。しかし、これらの蛋白は細胞質内の蛋白分解酵素の働きによって分解されるために、核内に移行する割合は少ないが、核内の PER および CRY 濃度は徐々に上昇する。やがてこれらの二量体 PER・CRY が BMAL1・CLOCK の作用を抑制するために、*Per* や *Cry* の転写が減少する。一方、PER や CRY が減少すると BMAL1・CLOCK に対する抑制が解除されるため、再び *Per* や *Cry* の転写が促進する。このようなネガティブフィードバック機構によって24時間のリズムが形成されている。さらに、プロモーター領域に E-box があり、BMAL1・CLOCK によって転写が促進する一群の遺伝子 (Clock controlled genes: Ccgs) も *Per* 遺伝子群 と *Cry* 遺伝子群によるネガティブフィードバック機構の影響を受け、その結果、24時間の生体リズムとして現れる。

2 中枢時計と末梢時計

末梢組織では3~10%の細胞の遺伝子発現に生体時計システムが関与し、広範な生体機能が適切に営まれるようにコントロールされている。

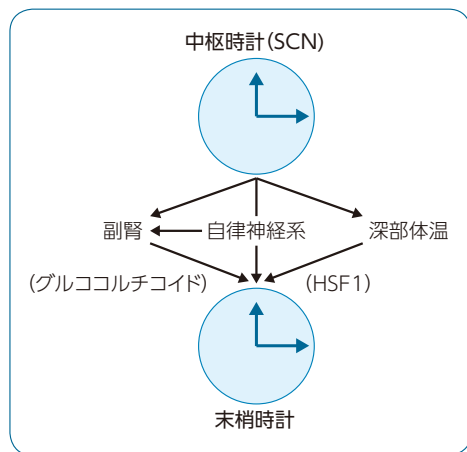


図2≫ 中枢時計と末梢時計
HSF1 : heat shock factor 1
(文献2より引用)

末梢組織では、末梢時計は自ら時刻を刻むとともに、中枢時計からの情報(自律神経系、副腎および深部体温を介する)を統合して環境の変化に対応している(図2)²⁾。

(1) 自律神経系

中枢時計は、自律神経系(交感神経系および副交感神経系)を介して末梢時計をコントロールしている³⁾。たとえば、中枢時計は、SCNから発信された情報が交感神経系を介して肝に伝えられ、肝における糖新生に影響を及ぼすことによって血糖の日内リズムの生成に関与しているとされている⁴⁾。さらにSCNからの情報は副腎にも伝えられ、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)に対する副腎の反応性やグルココルチコイドの放出に影響を及ぼし、グルココルチコイドを介して末梢時計にも影響を与えている³⁾。

(2) 副腎

血中ACTH濃度は日内リズムを呈するが、前述のようにACTHに対する副腎の反応性なども中枢時計のコントロール下にある。副腎から放

出されたグルココルチコイドは末梢組織細胞中の時計遺伝子(*Bmal1*, *Cry1*, *Per1*)の遺伝子発現を促進させ⁵⁾、末梢時計を環境の変化に適応させているものと考えられる。

(3) 深部体温

中枢時計のコントロールによって、深部体温が日内リズムを呈することは古くから知られている。さらに、転写因子のひとつであるheat shock factor 1 (HSF1)の転写活性も日内リズムを呈するが、これは深部体温の日内リズムに依存していることが報告されている⁶⁾。したがって、HSF1によって転写が促進される遺伝子の発現も深部体温の日内リズムに依存しているものと考えられる。このように、深部体温はHSF1を介して末梢組織におけるリズム形成に重要な役割を果たしているものとされている²⁾。

● 文献

- 1) Tei H, et al: Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila* period gene. *Nature*. 1997;389:512-6.
- 2) Mohawk JA, et al: Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:445-62.
- 3) Kalsbeek A, et al: Hypothalamic control of energy metabolism via the autonomic nervous system. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212:114-29.
- 4) Cailotto C, et al: The suprachiasmatic nucleus controls the daily variation of plasma glucose via the autonomic output to the liver: are the clock genes involved? *Eur J Neurosci*. 2005;22:2531-40.
- 5) Reddy AB, et al: Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology*. 2007;45:1478-88.
- 6) Reinke H, et al: Differential display of DNA-binding proteins reveals heat-shock factor 1 as a circadian transcription factor. *Genes Dev*. 2008;22:331-45.

(藤村昭夫)

1 虚血性心疾患

欧米に比べてわが国では脳血管障害の頻度は高く、一方、虚血性心疾患の頻度は低いことが特徴とされてきた。近年、降圧療法の普及に伴って高血圧者の血圧レベルが大幅に低下した結果、脳血管障害の頻度は低下した。しかし、肥満、脂質異常症、糖尿病などの代謝性疾患の頻度が増加したために虚血性心疾患は減らず、高齢者ではむしろ増加しており、保健医療上、大きな問題になっている。虚血性心疾患の発症には典型的な日内リズムが存在し、時間治療が適応しやすい疾患である。

1 虚血性心疾患の日内リズム

心臓突然死の出現頻度は早朝から正午にかけて多いが、これには心筋虚血発作や心室細動の日内リズムが関与している(図1¹⁾, 2²⁾)。

心筋虚血発作が早朝に多い理由として、交感神経活性亢進に伴う急激な血圧上昇、カテコラミンに対する血管反応性亢進、血小板凝集能亢進、血液凝固能亢進、および線溶能減弱などの多くの要因が考えられる(表1)³⁾。さらに、夕方にも小さなピークを認めるが、これには血小板凝集能亢進が関与しているものと思われる⁴⁾。

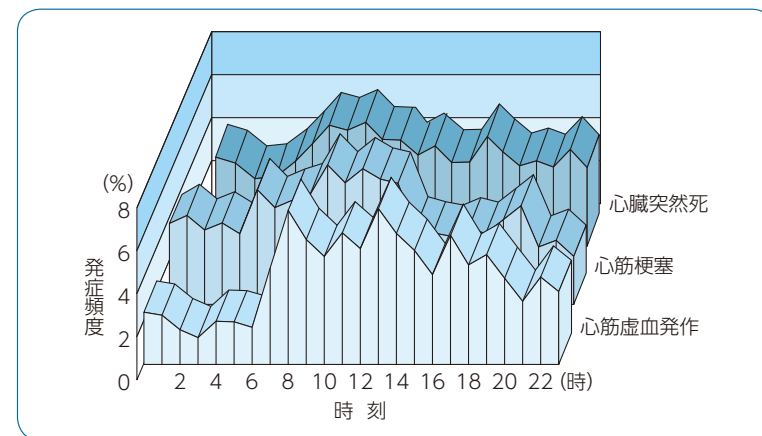


図1 >> 心臓突然死および虚血性心疾患における日内リズム (文献1より引用)

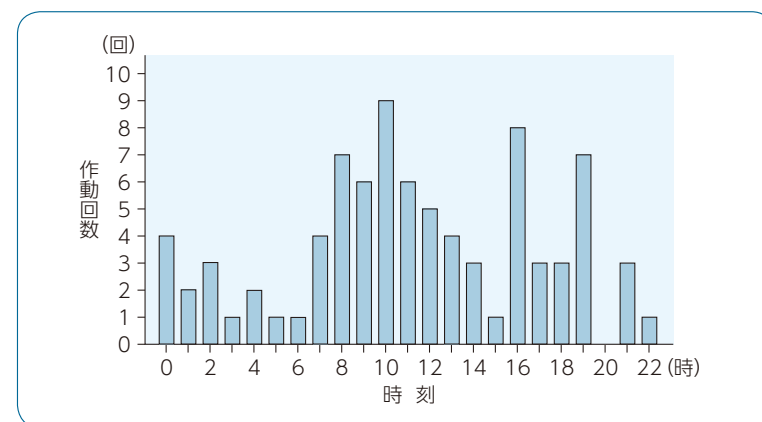


図2 >> 時刻による植え込み型除細動器の作動回数の変動 (文献2より引用)

2 虚血性心疾患の時間治療

(1) カルシウム (Ca) 拮抗薬

短時間作用型Ca拮抗薬ニフェジピン(30~60mg, 1日3回)を用いても早朝および夕方の心筋虚血発作は減少しないことが報告されている¹⁾。一方、長時間作用型Ca拮抗薬アムロジピン(10mg, 1日1回)を投与す

2 高血圧

24時間自由行動下血圧測定法 (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) の普及に伴って血圧日内リズムの特徴が明らかになり、さらにその病態学的意義も明らかにされている。特に、夜間の降圧が不十分なときには高血圧性臓器障害が進展することや、起床時の急激な血圧上昇が心筋梗塞の誘発要因のひとつであることが知られている。さらに、このような血圧日内リズムの特徴を認める患者に対して、十分な治療効果を得ることを目的として時間治療が試みられている。

1 血圧日内リズムと虚血性心疾患

血圧日内リズムの典型例を図1に示すが、そのパターンによって、昼間よりも夜間のほうが高いinverted-dipper型、昼間に比べて夜間の降圧が10%以下のnon-dipper型、10~20%のdipper型および20%以上のextreme-dipper型に分類される。

昼間と夜間の血圧のどちらが虚血性心疾患の発症により関与しているかを明らかにするために、Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) 研究が行われた¹⁾。60歳以上の収縮期高血圧患者にプラセボを投与し、血圧値と2年間の虚血性心疾患の発症頻度との関係を検討した結果、昼間血圧よりも夜間血圧のほうが虚血性心疾患の発症に関連していることが明らかにされた。さらに、腎障害を合併した糖尿病患者では、non-dipper型のほうがdipper型よりも虚血性心疾患の合併が約4倍多

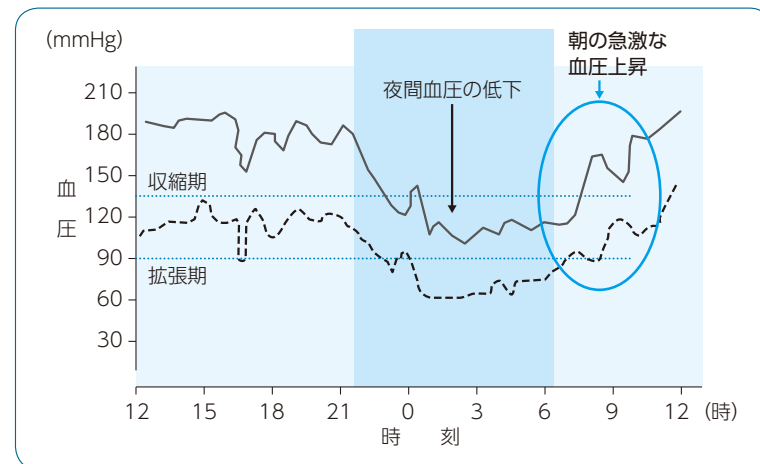


図1 >> 血圧日内リズム

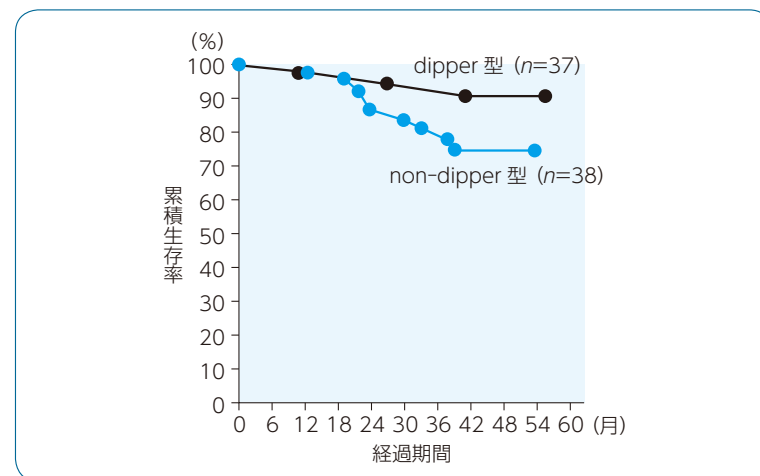


図2 >> 腎障害を合併した糖尿病患者の予後 — dipper型とnon-dipper型の比較 (文献2より引用)

く、生命予後が不良であることが報告された(図2)²⁾。以上より、夜間血圧の低下が十分でないと冠動脈硬化が進展し、予後に悪影響を及ぼすものと考えられる。

わが国における高血圧患者を夜間降圧パターン別に分類すると、in-