

<特集「サーカディアンリズム～Human Physiology への展開～」>

視交叉上核と概日リズム睡眠覚醒障害

重 吉 康 史*

近畿大学医学部解剖学
近畿大学病院呼吸器アレルギー内科

The Suprachiasmatic Nucleus and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders

Shigeyoshi Yasufumi

*Department of Anatomy and Neurobiology, Faculty of Medicine, Kindai University
Department of Respiratory Medicine and Allergology at Kindai University Hospital*

抄 録

哺乳類体内時計の中核は視床下部の視交叉上核に存在します。視交叉上核に存在する神経細胞の多くが概日リズムを自立的に発振することができ、視交叉上核に特有の振動子間の同期機構によって安定したリズムを発振します。体内時計は本来、生存のためのシステムであるのですが、その安定性が頑固さとなって現代社会ではむしろ害となっている場合があります。その病態は、概日リズム睡眠覚醒障害とよばれます。この障害によって体内時計が規定する活動すべき時間帯と社会的に要請される活動時間帯が一致せず、強いストレスとなったり大きな事故を起こしたりということが生じています。本稿では哺乳類体内時計の仕組み、概日リズム睡眠覚醒障害の病態、さらに概日リズム睡眠覚醒障害に対してどのように対処すべきなのかについて述べます。

キーワード：概日リズム，体内時計，概日時計，視交叉上核，概日リズム睡眠覚醒障害。

Abstract

The center of the mammalian biological clock is located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus. Many of the neurons in the SCN are capable of independently oscillating circadian rhythms, and the synchronization mechanism between oscillators unique to the suprachiasmatic nucleus allows them to oscillate in a stable rhythm. The body's internal clock is essentially a survival system, but its stability sometimes becomes harmful in modern society. The troubles are known as circadian rhythm sleep-wake disorders. The disorders could be severe stress and may cause accidents. In this paper, I will discuss the basic mechanism of the mammalian circadian clock, how the stubbornness of the circadian clock center arises, and how to deal with the circadian rhythm sleep-wake disorder.

Key Words: Circadian rhythm, Circadian clock, Suprachiasmatic nucleus, Circadian rhythm sleep-wake disorder.

令和3年7月25日受付 令和3年7月26日受理
*連絡先 重吉康史 〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2
shigey@med.kindai.ac.jp
doi:10.32206/jkpum.130.08.511

体内時計の障害は 現代社会が生みだした

体内時計の障害はきわめて現代社会に特異的である。野生動物では、遺伝子の変位によって体内時計の進行に異常をきたすような状況でない限り、体内時計の問題は生じないであろう。環境の明暗サイクルが急にシフトすることはないし、体内時計に逆らって活動が求められることは捕食者におそわれるなどの緊急時以外ほとんどあり得ない。夜行性であっても昼間は主に巢穴にひそみ太陽光に暴露されるのが短時間であってもそれでリセット可能な仕組みが存在する。一方、現代社会においては夜間の活動が求められるようになったことで概日リズムに問題が生じるようになった。体内時計の睡眠要請に逆らって、活動しなければならない状況が生まれた。現代では体内時計がむしろ QOL を下げる状況が生まれている。よって体内時計と折り合いを付けながら生活する術が必要になる。以下、体内時計の基本的な作動原理を説明したのちに概日リズムの障害の病態を示し解決法を述べる。

概日リズムと体内時計

概日リズム（サーカディアンリズム）は生物に備わった約 24 時間のリズムである。全身の組織に体内時計が存在して 24 時間のリズムを発振することが可能である。ヒトの細胞は 60 兆個あるとされており、このうちほとんどの細胞が適切な刺激があれば概日リズムを作り出すことが可能であると考えられている。このような末梢時計は、大脳の視床下部に存在する視交叉上核によって統括されている。すなわち体内時計の中核は視交叉上核に存在する。この視交叉上核、左右一対で存在しており一側の核に約一万个の細胞が存在する（図 1）。この小さな神経核が全身に存在する体内時計を制御している。視交叉上核を破壊すると生理学的現象の概日リズムすなわち、自発行動、体温、ホルモン分泌などのリズムが無くなり、また、末梢臓器の概日リズムも失われる。

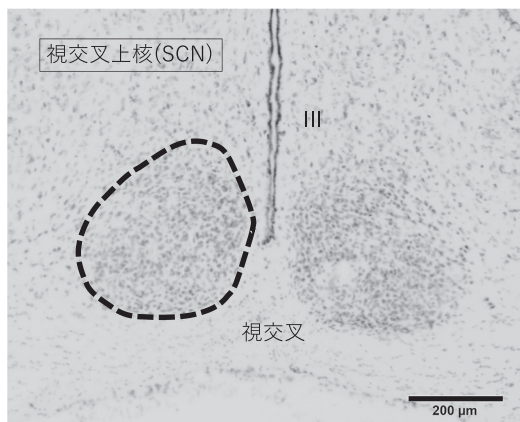


図 1 ラットの視交叉上核 (SCN) 前額断
SCN は視交叉の直上にあり第 3 脳室 (III) の底部に接するようにして存在する。左側の SCN の境界を点線で示している。Scale bar: 200 μ m. 30 μ m の切片。ニッスル染色。

網膜からの投射と視交叉上核

光は網膜に存在する光受容体を介し、視交叉上核にその信号が届けられる。この non-imaging 光信号伝達では、網膜神経節細胞に存在するメラノプシンが主に光受容器として働く。メラノプシンは G タンパク質共役型タンパク質であり吸収極大波長は 460~480 nm の青色光である。青色光がもたらすシグナルは視交叉上核に作用して概日リズムの位相変位を起こす。視交叉上核には網膜神経節細胞からの投射を受ける部分（腹外側部 ventrolateral）と投射を受けない部分（背内側部 dorsomedial）の二つの領域が存在する（図 2）。この 2 つの領域は神経ペプチドの分布も異なっており、前者では血管作動性ペプチド Vasoactive intestinal peptide (VIP) 含有ニューロンが、後者ではアルギニンバソプレッシン Arginine vasopressin (AVP) 含有ニューロンが密に存在する。この網膜からの直接の投射のある領域とない領域が存在するという解剖学的構造が、時差ぼけの成立に大きく関与する。時差ぼけの機序についてはあとで述べる。

位相反応曲線 (PRC) とはなにか

概日リズムは外部からの入力で一時的に周期

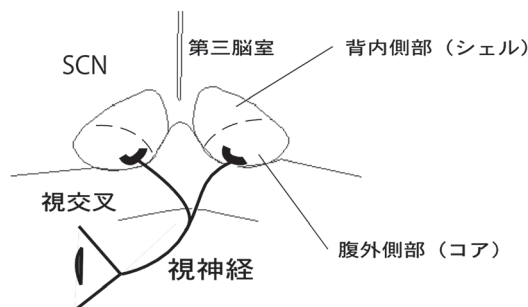


図2 網膜から視交叉上核への投射

網膜が光情報を受容し、視神経を経て視交叉上核に伝えられる。一側の眼球から両側に投射がある。網膜から腹外側部（コア）に直接投射しているが、背内側部（シェル）には直接の投射はほとんど無い。

や振幅が乱れることがあっても同じ周期、振幅に戻ってくる。なぜ同じ周期、振幅になるのかを理解するためにはリミットサイクルという非線形開放系に生まれる現象について知る必要がある¹⁻³⁾。リミットサイクルは相空間に均一な軌道1 (Trajectory) をもつ。リミットサイクルの特徴のひとつは、外界から状態変数を変化させるような入力（外乱）があった際、状態点が軌道から飛び出す、その後必ずもとの軌道に戻ってくることである。周期的な運動であるので位相が規定でき、戻って来た時点の位相が当初、その時刻に予定されている軌道上の点と異なっていれば位相変位が起きたことになる。

図3はWistarラットの位相反応曲線（PRC）である⁴⁾。図に例として示したPRCは、ラットの行動を観察することによって描かれている。恒常暗条件下で行動のオンセットまたはオフセットを刺激（外乱）前と比較して、予想される位相とどれくらいの違いがあるのかを位相ごとにプロットしたものがPRCである。基線より上が位相前進、下が位相後退となる。Circadian time (CT) は体内時計の時刻で、夜行性動物の場合は恒常暗条件（ずっと真っ暗）に置いたときの活動のオンセットを12時、あるいはオフセットを0時としている。すなわち活動のオンセットあるいはオフセットを基準として概日リズムの時刻（位相）を定義する。0時から12

時までを主観的昼、12時から0時までを主観的夜とよぶ。PRCからは夜の前半では位相が後退すること、夜の終わり頃には前進することがわかる。すなわち夜間の前半の光刺激は概日リズムを前進させ、朝方の光刺激は後退させる。これは臨床の現場でも考慮すべき概日リズム位相変位の基本原理である。同じ刺激が位相によって前進、後退の両者に働くことが興味深い。

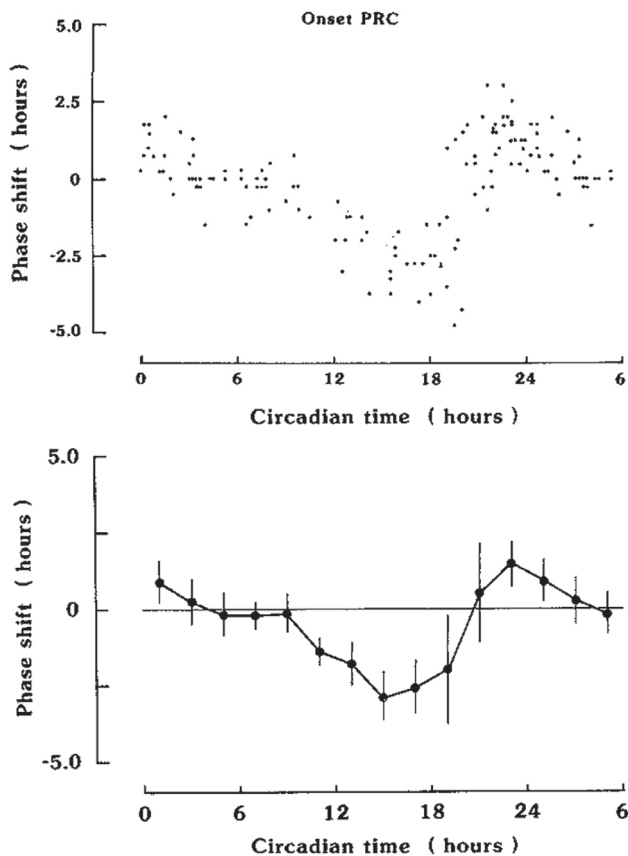
時差ぼけの機序

時差ボケあるいは時差症候群は、ジェット機での東西方向への移動、すなわち時差のある場所への移動によって起きる。到着後、概日リズム位相はまだ出発地のままであるのに現地の時刻に生活を無理に合わせようとする際に生じる体の変調である。このとき視交叉上核内部で脱同期が生じ、位相変位が遅い領域が存在することを我々は明らかにした（図4）⁵⁾。体内時計の中核である視床下部にある視交叉上核の一部である背内側部（あるいはシェル領域）が、環境の明暗周期になかなか同期しないため時差ぼけが生じる⁵⁾。環境は昼なのに、体内時計は夜、あるいは環境は夜なのに、体内時計は昼といった齟齬が生じることが時差ぼけの原因であった。この体内時計がもつ頑迷さは、自然界で生きるためには必須の性質として長い進化の間に磨き上げられてきたものであると考えられる。末梢時計が12時間に及ぶ大きな位相変位を生じることがあり、また、その位相変位を起こす因子も多様なものに対して、中枢時計はタイプ0が示す大きなシフトは起こさず、さらにシフト可能な刺激はほぼ光のみである（メラトニンもいくらか作用する）。たとえ深夜に網膜が光に暴露されたとしても中枢時計が大きく環境のリズムとずれることが起きなくなっている。

視交叉上核概日リズムの動きにくさと概日リズムの障害

一方、その動かないという性質が概日リズム障害を作り出している。中枢時計が簡単にシフトするなら慢性的なずれが生じることはない。なかなか動かないから一度ずれてしまうと修復

RESPONSE CURVES IN CIRCADIAN RHYTHM



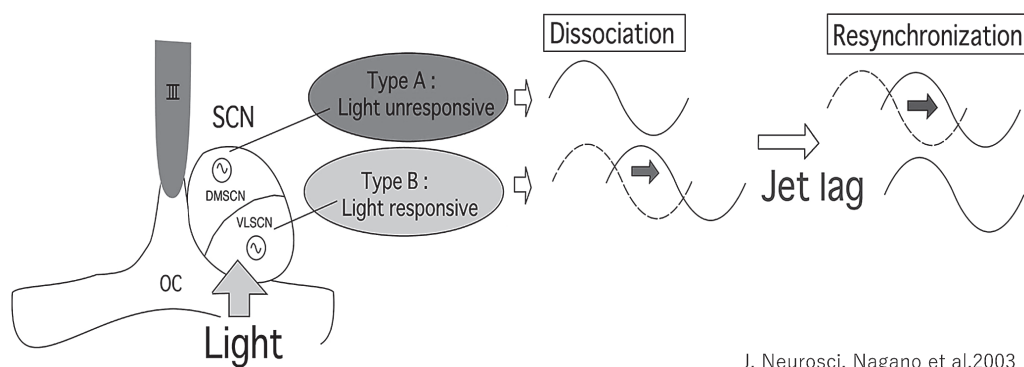
Jpn. J. Physiol. Honma et al.2003

図3 ラットの位相反応曲線

X軸はCT (Circadian time) で概日リズムの位相をあらわす。行動記録よりCTを判定可能である。すなわち夜行性の動物であれば、行動位相の始まりをCT12として翌日の行動開始までを24等分すればCTが算出される。行動位相の終わりが明瞭な場合はそれをCT0とする場合もある。縦軸は位相変位量を示す。大きな位相変位はもっぱら主観的夜に生じる。上の図のおおのの点は光パルス(短時間の光照射)を与えたCircadian timeとその際に起きる位相変位量を示している。2時間ごとに平均をとったものが下の図である。最大でも3時間程度の位相変位を生じるのみであり、位相前進の量は、後退と比較して小さい。また昼間には光照射に反応しない時間帯であるDead zoneが認められる。

が難しい。それでもずれたまま、眠くなったら寝て起きたいときに起きてという生活なら睡眠不足になることもないし、健康が損なわれるこ

ともないであろう。しかし社会から強い要請がある場合はそうはいかない。時間に縛られ、体内時計が休めという時間に活動することが義務



J. Neurosci. Nagano et al.2003

図4 時差ぼけの機序

急激な明暗周期のシフトののち、腹外側部の概日リズムシフトは速やかに起こるが、背内側部の概日リズムシフトは遅延する。その遅延によって、環境と体内時計の概日リズムが同期しない状態ができる。それで時差ぼけが生じる。

になる。体内時計からの要請に逆らって生きなければならないという宿痾を現代人はかかえることになった。これが“社会的時差ぼけ”である。

時差ぼけを早期に解消したい

時差ぼけを早期に解消できないか。クロック変異体マウスなど概日リズムの振幅が低下している動物は時差ぼけが迅速に解消する。この現象はリミットサイクルを念頭に置くとわかりやすい。すなわち、状態点が外乱によってシフトすることで位相変位がおきるのであるが、リミットサイクルの径が小さければ小さいほど同じ大きさの外乱でもより大きな位相シフトを起こすことが可能である。概日リズムのリミットサイクルの径を小さくするためには振幅を低下させればよい。しかし概日リズムを完全に消失してしまうと問題が大きくなる。たとえば、**Bmal1 KO** マウスは完全に概日リズムが消失してしまうが、恒常条件におくと即座にリズムを失う。これでは体内時計の昼夜がなくなってこまることになる。我々は内在性の **Bmal1** のドミナントネガティブ変異体を発現するトランスジェニックラットをもちいて体内時計の振動は残しながら、振幅を低下することに成功した。このラットでは、時差ぼけ期間が短縮した。また夜間の活動開始が早くなった⁶⁾。これは概日

リズムを弱めることでむしろ環境の変化に合わせてやすい体内時計となりうることを示唆する。ではなんとか薬剤でこれを達成できないか。メラトニン受容体アゴニストがその可能性をもつ。メラトニン受容体である **MT1**, **MT2** は視交叉上核に特異的に発現する⁷⁾ ので、視交叉上核の活動を修飾していると考えられる。**M1**, **M2** は **Gi protein coupled receptor** であるから、アゴニストが結合すると細胞内 **cAMP** 濃度を低下させる。すると、**cAMP** に依存した振動子間の相互作用が弱まり振幅が低下する⁸⁻¹⁰⁾。よって概日リズムの振幅が低下しリミットサイクルが縮小することで、光に対してより大きなシフトをもたらす可能性がある。メラトニン受容体作動薬に時差ぼけ期間の短縮作用があること¹¹⁾ は以前より報告されているが、その短縮作用は概日リズムを位相変位させる効果とともに体内時計中枢の概日リズムリミットサイクルを収縮させてシフトをより大きくする効果であると考えられることもできる(ただし、証明されたわけではない)。最近、漢方薬である抑肝散加陳皮半夏がメラトニンを合成可能なマウスにおいてメラトニン分泌を促進して時差ぼけの解消を短縮すると報告された¹²⁾。視交叉上核における概日リズムを弱めることで時差ぼけを軽減し、体内時計をより環境に適合しやすいものにできる可能性がある。

概日リズムの障害とは

概日リズムと活動すべき時刻のずれが問題になる病態では、概日リズムと環境の明暗周期、社会的に要請される活動時刻の3種類のリズムを考慮する必要がある。これらのリズムが同期していることが望ましいが、現代社会ではしばしば概日リズムと明暗サイクル、あるいは概日リズムと社会からの活動要請時刻の解離が生じる。前者が概日リズム睡眠覚醒障害である。また後者が社会的時差ぼけ (Social jet lag) とよばれる病態である。しばしば両者は合併する。

ヒトで容易に観察できる、あるいは意識できるリズムミクな生理現象は睡眠覚醒なので、体内時計と環境の明暗周期とのずれがもたらす病態は”概日リズム睡眠覚醒障害”と呼ばれている。概日リズムは波であるから位相、振幅、周期によって病態を語らなければならない。概日リズムと地球の24時間周期がつくる明暗周期との関わりを理解する事で概日リズム睡眠覚醒障害を説明することができる。

概日リズム睡眠障害

眠りたいときに眠り、起きたいときに起きることが許されるならばほとんどの場合問題が生じない。しかし、社会に要請された睡眠覚醒時刻があるために、無理をして起きること、無理に眠らなければならないことが起きてくる。概日リズム睡眠覚醒障害は社会の枠組みが覚醒や睡眠の位相を時刻を規定することによって生じてくる。よって概日リズム障害は、ヒトのみに問題としてあらわれる。(自由継続周期が正常から大きく逸脱した遺伝子変異動物については、環境の24時間サイクルへの同期がストレスとなることもある。) ヒト以外の生物はおそらく棲み分けや季節の感受という点で体内時計から恩恵をうけている。しかしヒトではむしろ体内時計が数々の問題を引き起こしているように見える。

概日リズム睡眠障害の分類と治療

ここでは時差症候群以外について解説する

(図5). 一般的な解説は Wikipedia にもあるのでそちらを参照して欲しい。以下、現場で治療にあたった経験からの私見を含む。

睡眠覚醒相前進障害 (Advanced Sleep-Wake Phase Disorder; ASWPS)

睡眠の時間帯が前進して夕刻早い時間から就眠し、夜中に覚醒する。概日リズムの位相が前進していることによって生じる症候群である。ヒトでは家族性の睡眠相前進症候群が報告されており原因遺伝子として Per2, Casein kinase1 δ などの変異が明らかになっている¹³⁾。夕刻に覚醒作用のある薬剤を服用したり、高照度光をあてたりすることで治療を行う。夜の前半(この場合は体内時計の夜である。「主観的夜」と呼ぶ。)の高照度光は体内時計を後退させる作用があるためである。とにかくなんとか頑張っ

て起きていてもらうことが治療となる。歳を重ねると(私も最近感じるが)夜起きているのがつらく、朝起きるのが早くなってくる。体内時計の周期が高齢になると短くなるためか。しかし高齢になっても周期は変化しないようである¹⁴⁾¹⁵⁾。高齢者の場合、体内時計中枢からの出力の低下によって、覚醒効果のある青色を含んだ太陽光の照射がなくなるとともに覚醒状態を保つことが困難となることが原因かもしれない。あるいは体内時計中枢の位相にはとくにずれは無く、いわゆる睡眠相と体内時計中枢概日リズムの位相差が変化しただけかも知れない。こういった方は、早く就眠して早く起床するだけであり睡眠不足を生じているわけではない。よって極端な症状が出ない限り睡眠の専門科を受診することは少ない。

睡眠覚醒相後退障害 (Delayed Sleep-Wake Phase Disorder; DSWPS)

概日リズムが大きく後退しているために社会生活に支障をきたす疾患である(病態の詳細は Wikipedia を参照すればよい)。単に昼夜逆転しているだけではない。睡眠障害国際分類

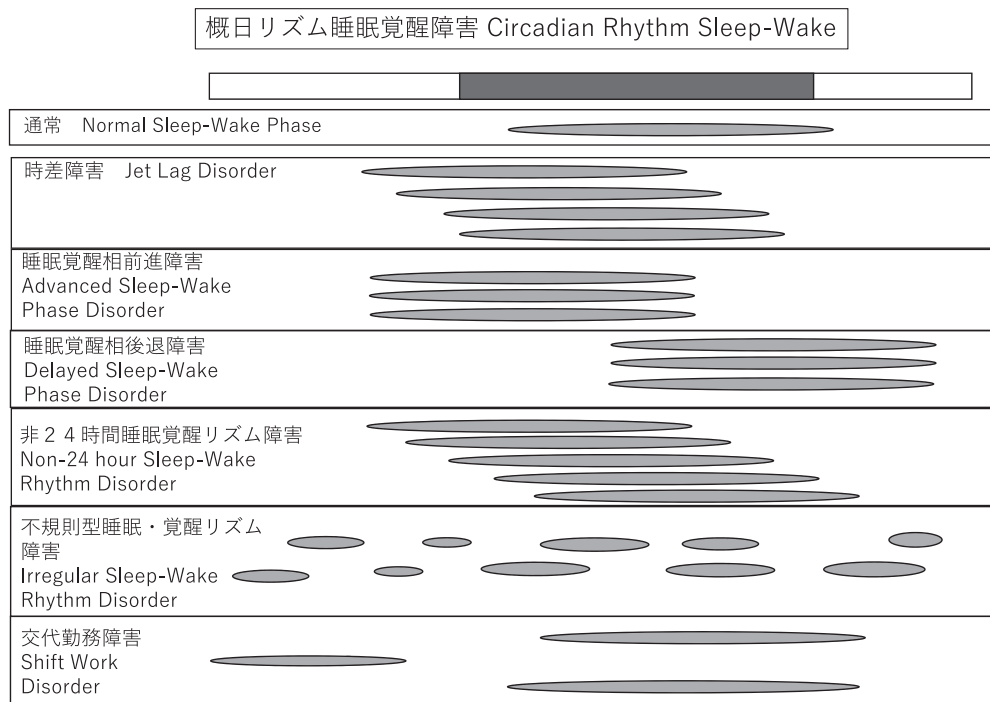


図5 主な概日リズム睡眠覚醒障害

名称は睡眠障害国際分類 第2版による。上のバーは明暗周期をしめす。長円は睡眠の位相を示す。日ごとの睡眠位相を縦にならべている。

(International Classification of Sleep Disorders, ICSD)ではDSWPSの主要な特徴の一つとして、難治であることをあげている。いくらがんばって朝起きて高照度光で概日リズムを前進させようとしても、なかなか睡眠覚醒相が前進せず睡眠覚醒のパターンが日々の活動に適合しない。患者は朝起きて散歩や運動をすることで“早寝早起き”を達成しようとするがなかなか改善しない。(睡眠体内時計外来を始める前までは単純に高照度光で寛解できると考えていた。甘かった。本物のDPSP治療の困難なこと。なんとか睡眠相を前進させても薬をやめるとあっというまに睡眠位相が後退する。)。こういった方、中枢時計がうまく環境に同期できないのか、睡眠覚醒を中継する脳内の末梢時計の概日リズム位相が後退しているのかを知りたいところではあるが、ヒトの視交叉上核の位相を生体で観察することができないので詳細は不明である。動物モデルも確立していない。起きられないのは

起立性調節障害を効率に合併することも一因である。早朝には血圧が低く、起立時の交感神経系の反応が十分に現れない。立ちくらみ、めまい、頭痛を伴うことが多い。ところが夕刻から深夜にかけて血圧も正常化して調子がよくなる。睡眠不足なのに就眠時刻は早くならない。

DSWPSの治療で特筆すべきは薬物療法の進歩である。ラメルテオンを眠りたい時刻の3時間前に服用することで、かなりの患者さんで睡眠相の前進が認められる(3時間前というのがこつである)。理想とする就眠時刻の7時間に1mgから4mgの少量のメラトニンを服用することで概日リズム位相の前進に効果的であるとの報告もある¹⁶⁾。アリピプラゾール(エビリファイ)1mg眠前投与がめざめを改善することが多い¹⁷⁾。ラメルテオンにオレキシン受容体ブロッカーを追加することで睡眠位相を前進させることができる¹⁸⁾。また、起立性調節障害を合併する患者が多いが、その場合は交感神経系を賦活

する薬剤を追加する。睡眠衛生指導は常に行う。起きたら高照度光を目にに入れるために外にでてもらう。診断書を書いて休みがちになること、午後からなら通勤、通学できることなどを説明して、学校、職場に協力してもらう。理解を求めて上司や学校の先生と話し合いをもつ。高校生なら通信制の高校にかわることも考えてもらう。手を尽くしてなんとか中学、高校を終えてもらう。年齢とともに症状が改善することが多く粘っているとまくいく場合が多いからである。ドロップアウトさせてはいけない。

興味深いことに昨今のコロナ禍にてリモート講義やテレワークが推進されて状況は大きく変わった。40代女性のDSWPS患者さん、早朝に起きる必要がなくなった。会議を含めてすべてテレワーク。しかも働く時刻は8時から22時まで好きに選択してよいという勤務条件となった。明るい表情になっている。外来で楽しそうに笑う。私の渾身の治療よりもコロナ禍に変更された労働条件の方が効果ありという皮肉なことになっている（個人的にはもちろんよこんである。）。この企業ではこのパンデミックが収束した後もテレワーク主体ですすめていくようであり、それがDSWPSを軽快させた。今後、服薬の減量を目指すことになる。20代女性。起床困難となり休むということを繰り返していた。ところがコロナ禍でリモート授業がほとんどとなって困難無く受講できるようになった。試験にも順調に通り来年卒業できそうである。就職が心配であるができるだけ時間の融通が利く職場をとおすすめした。前者の女性のフレックスタイムの職場ならやっつけていけるかも知れない。コロナ禍が患者さんのQOLを向上させている。社会の決まりを少し変えればなんとかなるのである。

非24時間睡眠覚醒リズム障害 (Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder)

体内時計の固有周期がそのまま睡眠覚醒の周期として現れる病態がある。体内時計をリセットできるほどの光量を目に入れることが無く、

自由継続周期が表に現れている状況である。ヒトの場合は、体内時計の位相変位を生じるための光量の閾値が高く、室内光では晴れた日であってもなかなか体内時計をシフトするに十分ではない。きちんと朝日を目に入れて、（浴びる必要はない。皮膚への光は体内時計中枢にとどかない）できるだけ昼間に外に出る生活を取り戻せば回復する可能性が高い。盲目の方はこの睡眠障害が多く生じる。この病態ではメラトニン受容体作動薬が効果を示す¹⁹⁾²⁰⁾。

不規則型睡眠・覚醒リズム障害 (Irregular Sleep-Wake Rhythm disorder)

睡眠と覚醒を短時間で昼夜の区別無く繰り返す高齢の方がおられる。昼夜のリズムが弱くなった状態で生活を送っている。おそらく加齢による視交叉上核からの出力の減弱が原因である。老齢ラットを用いた実験では視交叉上核の概日リズムの周期の変動はないものの、加齢とともに視交叉上核の出力の一つである電気活動が低下することが明らかになっている²¹⁾。すなわち睡眠覚醒リズムを形成するために必要な概日リズム中枢からの情報量が減少し、睡眠を持続することができないようになったものと思われる。社会的な睡眠覚醒の要請が希薄になったことも要因の一つである。治療の原理は簡単で、“昼間起こしておく”である。しかし、起こしておくことが難しい。覚醒を保つ外部からの刺激がなければ、昼寝を繰り返す。夜の睡眠も浅く何回も中途覚醒する。概日リズムの正常化のためには外に出て高照度光を目にに入れることが重要である。しかしそれが難しい方が多い。できるだけ明るい窓際で過ごしてくださいとお願いしているが、なかなか睡眠の改善に到らない。こういった患者さん、中途覚醒がどうしても多くなるが安易に長時間作動形の睡眠誘導剤でそれを改善しようとしめないことである。しばしば昼間の覚醒度が落ちるからである。

交代勤務障害 (Shift Work Disorder)

交代勤務によって、本来睡眠を取るべき時刻に睡眠をとれず、体内時計の覚醒相に不十分な

睡眠をとることが繰り返されたために、睡眠負債が増大し不眠や慢性的な眠気を来す病態である。このような患者さんについては、概日リズムを環境の昼夜に適合する方がよいか、それとも概日リズムを人為的にずらしたほうがよいかを決定する必要がある。そのために詳細に勤務の状況を聞き取る。週に1回程度のシフトワークであれば概日リズムをずらさない方が問題は生じにくいであろう。夜勤後の昼睡眠を睡眠誘導剤でアシストする程度でかなり病態が改善することが多い。一方、勤務が夜間に固定される場合には概日リズムを夜の勤務に適合するようにずらす。夕刻の太陽光を朝と認識させ、朝の

太陽光はサングラスなどで遮蔽して目に入れないようにする。帰宅後の睡眠はしっかり遮光した部屋で眠るなどの工夫が必要である。

最 後 に

体内時計の障害はきわめて現代社会に特有である。体内時計が作り出すリズムに逆らって活動を行う事による睡眠障害以外の身体への影響についての報告が蓄積されつつある。体内時計が引き起こす疾患、病態について今後さらに検討を進める必要がある。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Goldbeter, A. A model for circadian oscillations in the *Drosophila* period protein (PER). *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society*, 261: 319-324, 1995.
- 2) Leloup, J. C., Gonze, D. & Goldbeter, A. Limit cycle models for circadian rhythms based on transcriptional regulation in *Drosophila* and *Neurospora*. *Journal of biological rhythms*, 14: 433-448, 1999.
- 3) Gonze, D. & Ruoff, P. The Goodwin Oscillator and its Legacy. *Acta biotheoretica*, doi:10.1007/s10441-020-09379-8, 2020.
- 4) Honma, K., Honma, S. & Hiroshige, T. Response curve, free-running period, and activity time in circadian locomotor rhythm of rats. *Jpn J Physiol*, 35: 643-658, 1985.
- 5) Nagano, M. et al. An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 23: 6141-6151, 2003.
- 6) Minami, Y. et al. Transgenic rats expressing dominant negative BMAL1 showed circadian clock amplitude reduction and rapid recovery from jet lag. *The European journal of neuroscience*, 53: 1783-1793, 2021.
- 7) Morgan, P. J., Barrett, P., Howell, H. E. & Helliwell, R. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochemistry international*, 24: 101-146, 1994.
- 8) Maywood, E. S. et al. Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling. *Current biology: CB*, 16: 599-605, 2006.
- 9) O'Neill, J. S., Maywood, E. S., Chesham, J. E., Takahashi, J. S. & Hastings, M. H. cAMP-dependent signaling as a core component of the mammalian circadian pacemaker. *Science*, 320: 949-953, 2008.
- 10) Sujino, M. et al. CLOCKDelta19 mutation modifies the manner of synchrony among oscillation neurons in the suprachiasmatic nucleus. *Scientific reports*, 8: 854, 2018.
- 11) Arendt, J. Approaches to the Pharmacological Management of Jet Lag. *Drugs*, 78: 1419-1431, 2018.
- 12) Imamura, S. et al. Yokukansankachimpihange, a traditional Japanese (Kampo) medicine, enhances the adaptation to circadian rhythm disruption by increasing endogenous melatonin levels. *Journal of pharmacological sciences*, 144: 129-138, 2020.
- 13) Ebisawa, T. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: human sleep disorders and clock genes. *Journal of pharmacological sciences*, 103: 150-154, 2007.
- 14) 三島和夫. 睡眠および概日リズム制御の老化とその治療. *日本時間生物学会誌*, 5: 21-34, 1999.
- 15) 海老澤尚. 加齢による体温調節・概日リズムの変化. *老年精医誌*, 17: 1265-1271, 2006.
- 16) Nesbitt, A. D. Delayed sleep-wake phase disorder. *J Thorac Dis*, 10: S103-S111, 2018.
- 17) Omori, Y. et al. Low dose of aripiprazole advanced sleep rhythm and reduced nocturnal sleep time in

- the patients with delayed sleep phase syndrome: an open-labeled clinical observation. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14: 1281-1286, 2018.
- 18) Izuhara, M., Kawano, K., Otsuki, K., Hashioka, S. & Inagaki, M. Prompt improvement of difficulty with sleep initiation and waking up in the morning and daytime somnolence by combination therapy of suvorexant and ramelteon in delayed sleep-wake phase disorder: a case series of three patients. *Sleep medicine*, 80: 100-104, 2021.
- 19) Skene, D. J. & Arendt, J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep medicine*, 8: 651-655, 2007.
- 20) Skene, D. J. & Arendt, J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Annals of clinical biochemistry*, 43: 344-353, 2006.
- 21) Nakamura, T. J. et al. Age-related decline in circadian output. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31: 10201-10205, 2011.

著者プロフィール



重吉 康史 Shigeyoshi Yasufumi

所属・職：近畿大学大学院医学研究科神経構造機能学・教授
近畿大学病院呼吸器アレルギー内科・医師

略歴：1988年 神戸大学医学部卒業
神戸大学医学部第三内科入局
1995年 京都府立医科大学医学部解剖学教室助手
1996年 神戸大学医学部第二解剖学助手
1997年～1998年 米国ペンシルバニア大学医学部客員研究員
1998年 神戸大学医学部第二解剖学講師
1999年 近畿大学医学部第二解剖学教授
2006年～解剖学第一教室第二教室が統合され、解剖学教授となる。
2013年～呼吸器アレルギー内科医師として近畿大学医学部附属病院にて睡眠体内時計外来担当。

内科医ですが、25年ほど解剖学教室で哺乳類体内時計の基礎研究をやっています。8年前から近畿大学病院で“睡眠・体内時計外来”を担当。患者さんの半分ほどが朝なかなか起きられなくなって、通常の時間帯に学校に行けなくなった生徒さんたちです。みんな幸せになって欲しいと奮闘中。最近、かれらの体質に合うように社会が変わってくださいと説いて回っています。

専門分野：時間生物学

- 主な業績：1. Shigeyoshi, Y. et al. Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell*, 91: 1043-1053, 1997. 哺乳類体内時計の光依存性位相変位の分子メカニズムの解明（第一著者）
2. Ueda, H. R. et al. A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature*, 418: 534-539, 2002. 体内時計の夜を規定する Bmal1 振動の分子メカニズムの解明（責任著者）。
3. Nagano, M. et al. An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center. *The Journal of neuroscience*, 23: 6141-6151, 2003. 時差ぼけがどうして起きるのかを解明（責任著者）