

# 現代社会と体内時計の相克-体内時計をてな ずける-

重吉康史 (しげよしやすふみ)

近畿大学大学院医学研究科神経構造機能学

近畿大学医学部解剖学

〒589-8511

大阪府大阪狭山市大野東 377-2

電話 072-366-0221 (内線 3255)

電話直通 072-368-1031 (Fax も)

E-mail: shigey@med.kindai.ac.jp

### 体内時計の障害は現代社会が生み出した

最近、近畿大学医学部附属病院にて「睡眠・体内時計外来」を呼吸器アレルギー内科のご支援をいただいて開設させていただいた。体内時計障害の病態と治療法を理解している臨床医は少ない。筆者は長年体内時計の研究を行ってきたので、体内時計障害の治療についても一日の長があるかと考え患者さんを診療させていただいている。

近年体内時計という言葉が一般の方の口の端にのぼるようになり、体内時計がずれることでいろいろと睡眠覚醒のリズムや活動のパフォーマンスに影響がでることが広く認識されるようになってきた。しかし体内時計をいかに修正すればよいのかについては医家の方でもあまりご存じない。内科の教科書、精神科の教科書にも記載はない。よって体内時計障害の治療を行っている人はあまりいない。時間生物学に特有の道具立てがあり、それを理解する事が困難であることがその背景にあるのかもしれない。

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、遺伝子の異常によって体内時計の進行に異常をきたすような状況ではない限り、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。一日に浴びる日中の光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、時差症候群（時差ぼけ）は海外出張でしばしば生じる上、夜間においても概日リズムの位相に影響を及ぼすほどの高照度光を浴びること、夜間の活動が求められるようになったことで体内時計の問題が生じるようになった。深夜に強い光を浴びて体内時計の位相が望ましくない方向にシフトすることがしばしば生じている。

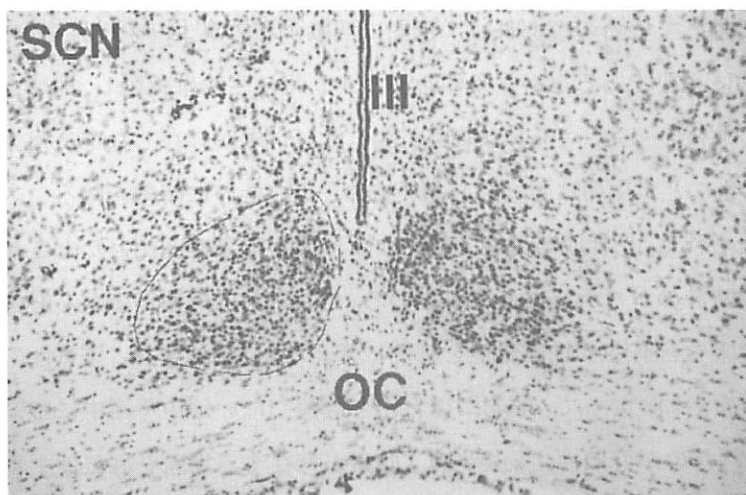
ヒトを含む生物は自然環境に適合した身体防御機能を備えることによって生き延びてきた。その適合によって強靱となる部分が生じれば、それにともなって必ず弱くなった部分、すなわちトレードオフされた部分が生じる。このあたり、糖尿病とよく似ている。血糖を上げるためのホルモンや神経系は多々あれども、血糖を下げるホルモンはインスリンだけであり、ヒトの体はまだ飽食の時代向けの体になっていない。体内時計と現代人の関係もしかり。現代社会は体内時計が命じる「休め」の信号に逆らって活動をすることがあたりまえになっている。つい100年前にはありえなかった事態が生じている。我々は体内時計のなだめ方を知る必要がある。

### 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。しかもこれらの体内時計は細胞一個一個に独立して存在する。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概日リズムを作り出す能力を持つと考えられている。このような無数の末梢時計は、

脳の視床下部に存在する神経核である視交叉上核によって統括されている。(図1) 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、視交叉の直上に左右対称に存在している。径一ミリほどの一側の核に約一万個の細胞が存在する。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、恒常条件下では外部から観察される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。また、視交叉上核は体外に取り出して培養すれば、数ヶ月以上概日リズムを検出することが可能である。これらの実験結果から視交叉上核が体内時計システムの中核であると考えられている。体内時計中核が一つだけなのは哺乳類だけのようで、他の生物では複数の中核が存在する。たとえば昆虫では、いたるところに概日リズムを伝える発振する神経細胞が散在している。は虫類や鳥類では視交叉上核様の視床下部の構造に加え、松果体、網膜にも体内時計の中核があり、同期して身体の各所に概日リズムの情報を伝えている。

図1 視交叉上核は体内時計の中核である



ラット視交叉上核の前額断像;一側に約一万個の細胞を含む。約30%の細胞は自立性の概日リズムを発振する。

中核時計は末梢時計に何を伝えているのか

では中核時計は概日リズムの何を末梢時計につたえているのか。概日リズムは周期がほぼ1日の振動現象であるから、その状態を記述するには周期、振幅、位相の情報が必要である。現在、中核時計は位相を末梢時計に伝えていると考えられている。末梢の組織を生体から取り出して、概日リズムをモニターしながら培養すると数日で概日リズムが失われる。これは個々の細胞のリズムが失われたのではない。個々の細胞のリズムの位相がばらばらになってしまい、全ての細胞からの出力の総和ではリズムが無くなってしまったためである。よって、末梢の組織の概日リズム

ム発振細胞を同期させることができれば末梢臓器に概日リズムを与える事が可能である。この同期のための刺激、シグナルを与える事が体内時計中枢の役割であると考えられている。中枢時計を動かす因子は光である。一方、末梢臓器の位相をシフトさせる経路は多々存在する。生体内部で生み出される因子としては、副腎皮質ホルモンを代表とする内分泌系さらに自律神経系がその役割を担っている。また、外部からの因子としては食事が大きな意味を持つ。食事は中枢時計への作用は無いが末梢時計を容易に食事のリズムに同期させる。その他、薬剤や慢性的なストレスなども末梢時計をシフトさせてしまうことがある。

### 体内時計があることの意味

#### 時間的棲み分け

一般に体内時計の役割は以下のようなものであると考えられている。一つ目は活動時間帯の切り分けである。生物にとって食物を容易に摂取できること、餌として捉えられにくい時間帯に活動することが重要である。場所や活動時刻の選択によって地球上の生物は棲み分けを行っている。たとえば、捕食者が昼に活動しているのであれば、夜間に活動する方がより生存確率を高める。エネルギーの摂取が日常的に必要なという条件を満たすために生物は移動し、地球上のありとあらゆる場所を埋め尽くすに至った。さらに、酸素がなくオゾン層が存在しなかった太古地球においては、紫外線を避けることが生命にとって必須であり、そのために時刻を知るシステムが生存に有利に働いたと考えられる。光合成が可能で最初に大気中の酸素を産出したとされるシアノバクテリアにすでに生物時計のシステムは備わっている。この細菌は酸素がほとんど含まれていない原始地球の大気に酸素を含有させ地球環境を劇的に変えたとされている。嫌気性の生物にとって酸素は破滅的な影響をもつ。よって、酸素がほとんど到達しない地中や海中に避難せざるを得なくなった。そこに現れたのが好気性生物であり、酸素が存在する場所を好気性生物が埋め尽くすこととなった。

#### 夜行性昼光性

夜行性、昼光性はこのような時刻棲み分けによって進化の過程で最適な時刻の活動を行うために決定されたと考えられる。夜行性昼光性といっても、夜間ずっと行動しているわけではない。たとえばマウスでは主に夜の前半に活動するもの、夜の後半に活動するもの、最初に活動が高まり真夜中には休息して夜の終了間際になって再度活動が高まるものなど活動パターンは系統によっても個体によって差がある。しかも、環境に依存して夜行性昼光性が変化する動物が存在する。ここで注目すべきは、体内時計中枢である視交叉上核の運行、すなわち電氣的活動や時計遺伝子の発現によって定義される昼夜が、昼光性、夜行性にかかわらず、同様の位相を持つことである。視交叉上核の外部に出たとたん、昼光性と夜行性では体内時計の位相が逆転する。なにが昼光性と夜行性を決めているのか。探求すべき課題であるが、いまのところ未解決である。

### エネルギーの効率的な利用

二つ目はエネルギーの効率的な使用である。生理学的現象にもちいるエネルギー変換効率を上げることは生存に有利となる。体内時計はエネルギー変換効率を上げるために全身の組織を同期させる。さらに体内時計中枢は他のシステムに概日リズムを付与することで、効率を高めている。一例は自律神経系である。自律神経系は交感神経と副交感神経に分けられる。夜行性動物では夜間には交感神経系が優位であり、昼間には副交感神経が優位となる。交感神経は餌をとる、逃げるといった生命の維持に直接関与するような状況で機能する。交感神経系が活性化すると、代謝が更新する。よって、エネルギーを消費する。一方で、副交感神経系は休息時や睡眠時に優位になり、代謝を下げ、筋緊張を解き、一方で消化管のぜん動運動を高め、消化器は活発となり最終的には肝臓、筋などにグリコーゲンとしてエネルギーを蓄える方向に向かう。おそらくサーカディアンリズムはこの二つの自律神経システムをコントロールすることによって、もともと生存にとって効率的な活動適応時間と休息適応時間のリズムを作り出す。さらに、これから生じることを予測して、前もって準備を行う。すなわち、食事摂取を予測して、胃酸の分泌、腸管の運動、インスリンの分泌を高めたり、餌採取の際に生じるストレスにそなえて副腎皮質ホルモンの分泌を高めたりする。

### 日の長さの認識、方角の認識

三つ目は日長（昼の長さ）の認識である。体内時計の時刻をリファレンスすることによって、時刻や、日長を測定することが可能になる。植物の開花、太陽を用いた蜂の方角認知、渡り鳥の渡りや、生殖活動など、体内時計を利用して最適な時刻や季節を選択することができる（これを Photoperiodism: "光周性" とよぶ）。さらに昆虫や渡り鳥は体内時計の位相（時刻）と太陽の方向を情報として方角を知ることができる。たとえば午後5時頃で太陽が西に傾きかけているとする。体内時計が午後五時頃だと伝える。その時刻の太陽と巣の方角の角度がわかっているので帰巢することが可能となる。

### 体内時計は必要なのか

しかし、生存、種保存にとって本当に体内時計は必要なのか。実は難しい問いである。証明をいかに行うか。体内時計が障害を受けた動物を、正常な動物と混ぜ、長期にわたって飼育すれば体内時計の重要性が顕わになるのではないか。実際にオランダの生物学者 Daan 博士らはそれを行った (Daan *et al.*, 2011)。時計遺伝子と呼ばれる概日リズムを作り出している遺伝子群のひとつである Per2 を無くしたり機能が失われるような変異を入れたりすることによって概日リズムに異常が生じる。これらの体内時計に異常のあるマウスと野生型のマウスを戸外のフィールドに放ち、何世代にもわたって、双方の個体数を観察する。その結果、Per2 の遺伝子異常はとくに適応、生存に不利には働いていないことが明らかになった。この検討は一面的なものにしる、概

リズムを失っても直ちに生存、適応に不利な状況になるわけではないようである。では本当に役に立たないのか?地球上の生物のほとんどに備わっているシステムがムダなものとは考えられない。さらなる探求が必要である。

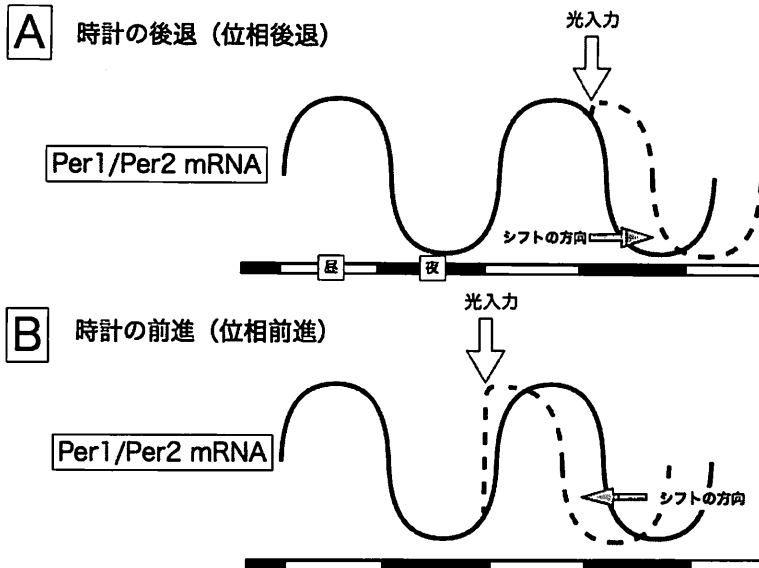
#### 時計遺伝子発現の概日リズムと体内時計のリセット

概日リズムの骨格となるものは、時計遺伝子がつくるオートネガティブフィードバックシステムである。すなわち、時計遺伝子である *Per1*, *Per2* はタンパクに翻訳されそのタンパクが自身の転写を抑制することで振動を作り出す。*PER1*, *PER2* タンパクはリン酸化ののちプロテアーゼによって分解されることで、再び *Per1*, *Per2* mRNA の産生が始まり、そこで一巡りとなる。この一巡りの過程が概日リズムの一周期となる。転写の亢進と抑制が一周期のなかで生じるので *Per1*, *Per2* 遺伝子の発現量は明瞭な概日リズムをもつ(図2)。(概日リズムを作る分子機構については異論が存在する。シアノバクテリアにおいては、遺伝子発現に依存しない磷酸脱リン酸化による概日リズム発振が明らかになっている。よって概日リズムを作り出す本体が何者なのか未だ完全な解決に至っていない。)

体内時計の周期は24時間ではない。よって"概"日リズムと呼ばれる。マウスやハムスターでは24時間より短し、ラットやヒトでは24時間より長い。よって、地球の自転周期である24時間に体内の昼夜を合わせるために日々体内時計をリセットする必要がある。視交叉上核の概日リズムを環境の明暗周期に同期させるのは光である。光は視交叉上核の概日リズムをシフトさせる最大の入力であり、特に青色の光は体内時計への効果が強い。網膜神経節細胞の一部の軸索末端は視交叉上核の細胞とシナプスを形成し、夜間の光照射によってグルタミン酸、PACAP

(Pituitary adenylate cyclase activating peptide) などの神経伝達物質を放出する。これらの神経伝達物質が視交叉上核の神経細胞に発現した受容体に結合すると細胞内情報伝達系が働きその下流にある時計遺伝子 *Per1*, *Per2* の転写が活性化し、位相変位を生じるとの説を筆者等は提唱した(Shigeyoshi *et al.*, 1997)。(図2) *Per1*, *Per2* は視交叉上核では昼発現が高く夜ほとんど発現しない(Tei *et al.*, 1997; Takumi *et al.*, 1998)。よって、夜の前半に *Per1*, *Per2* 遺伝子が誘導されるということは *Per1*, *Per2* 遺伝子が発現している夕方に戻る事になるので位相後退、夜の後半に *Per1*, *Per2* 遺伝子が誘導されることは朝の状態を先取りして作ることになるので位相が前進する(図2)。

## 図2 光入力と概日リズムのシフト



体内時計位相変位の機構を模式図で示した。Per1/Per2 は昼強く発現し夜は弱い。夜間の光照射はPer1/Per2遺伝子を誘導する。夜の前半の光照射は位相を後退させ(A)、夜明け前の光照射は位相を前進させる (B)。図下のバーは明期暗期を白と黒の塗りつぶしで示している。

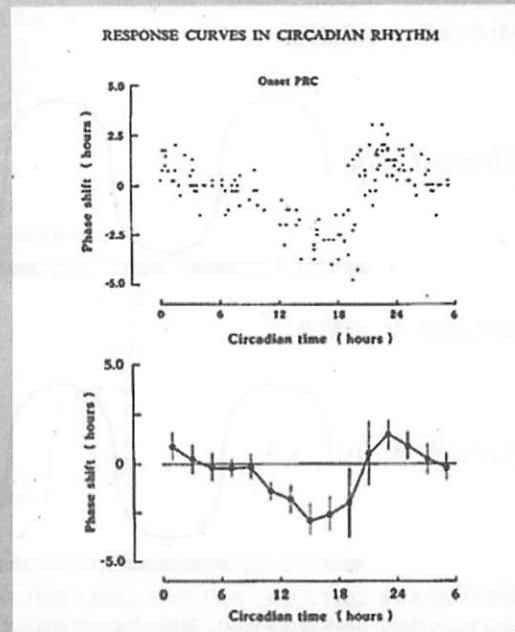
### 位相反応曲線 (PRC) とはなにか

外界から位相を変化させるような入力があった際に、刺激前の振動と比較して位相にどのくらいの変化があるのかを位相ごとに測定してグラフ化したものが PRC になる。図3はその一例でウイスターラットの PRC である (Honma *et al.*, 1987)。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。また昼間は光照射を行っても位相変位しない時間帯があり” Deadzone ”と呼ばれる。後退に対して前進が少ない。これはラットにおいて体内時計を後退させるよりも前進させることが難しいことを示唆している。すなわちひとたび体内時計のリズム位相が明暗周期に対して後退すると前進させるのに時間を要する

図3

ラットの位相反応曲線(Phase response curve:PRC)

X軸は体内時計の時刻をあらわす。0時に主観的昼になり12時に主観的夜になる。縦軸は位相変位量を示す。大きな位相変位はもっぱら夜に生じる。



Honma et al. 1987

リミットサイクルとは何か

PRC が成り立つためには、刺激の前と刺激の後で振幅と周期という振動を記述する二つのパラメーターの変化が無く、位相のみが変化するという前提が必要である。振動を乱す刺激が加わっても、最終的には同じ振幅、周期の振動にもどっていく。これはリミットサイクル運動とよばれる非線形振動現象に見られる特徴である。

リミットサイクルはエネルギーが常に注ぎ込まれかつ失われていく開放系あるいは散逸系（これと対照的な保存系）で現れる振動現象である。そして振動、周期の変化の変化が無いので、外乱が生じない状態では常に一定の軌道上を遊園地の汽車のように回っている。よくみかけるリミットサイクルは時計の振り子やメトロノームである。振り子時計の振り子は電池やゼンマイによってエネルギーが注ぎ込まれている間は、一定の振幅の振動を行っている。振り子時計もメトロノームも外力（外乱）によって一時的に周期や、振幅が乱れることはありうる。しかししばらくたつともとの振動と同一の周期振幅を回復する。これはリミットサイクルの特徴である。概日リズムが持つ1日10分ほどしか周期の変動が生じないほどの正確さ、外乱に対して同じ振幅周期に戻る安定性、同期現象を生じること、を考え合わせると、リミットサイクル以外の振動現象である可能性を考えにくいのである。物理学者や数学者の多くは概日リズムがリミットサイクルであると考えている。



リミットサイクルの特徴の一つが同期現象である(蔵本由紀, 2005)。お互い(相互同期)にあるいは一方向性に(強制同期)相手の位相を変化させ、周期を同じにしてある一定の位相差を保つ関係を維持することを同期という(郡宏 & 森田善久, 2011)。振動子同士が一定の位相差を保っていてもかまわない。お互いが逆位相で同期しても良い(逆相同期 antiphase synchronization)。すなわちどのような位相差であっても同期は成り立つ。視交叉上核内部では概日リズムを発信可能な神経細胞の周期はばらついている(Welsh *et al.*, 1995; Honma *et al.*, 1998)が、この同期現象によって単一のリズムを出力することができる。

振動を作る本質的な機構がわからなくても、リミットサイクルがあると決めてしまうとそれだけで多くの数値的研究を可能にする。つまり微分方程式を用いて数理モデルを作ることによって数値シミュレーションが可能になる。また、リミットサイクルを前提として多振動子の同期現象を解析的に解いたヒトもいる。(数学がよくわからない私には非線形現象であるリミットサイクルの同期現象が解析的に追求できることは驚愕である)(蔵本由紀, 2005)。

体内時計システムの概略をもう一度まとめる。体内時計の中核である視交叉上核にはリミットサイクルを含有する事によって安定した振動を発することができるようになった数千から一萬もの神経細胞が存在する。これらの細胞は同期することで一つのリズムを作り出す。この体内時計概日リズムの位相にもっとも大きな影響を及ぼすのは光であり、その効果は内的リズムの位相によって大きく異なる。しかし、一気には概日リズムは動かない。末梢組織の細胞にも概日時計は備わっており、視交叉上核概日リズムの位相情報が伝えられることによって制御されている。

### 概日リズムの障害とは

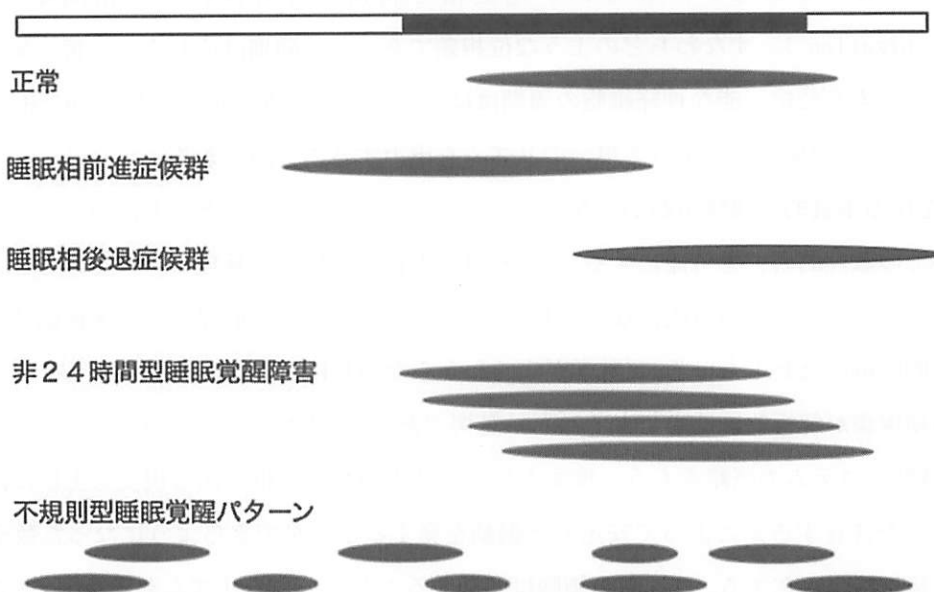
概日リズムと活動すべき時刻のずれが問題になる病態を理解するためには、概日リズムと環境の明暗周期、社会的に要請される活動休憩リズムの3種類のリズムを考慮する必要がある。これらのリズムが一致していることが望ましいが、現代社会では、しばしば概日リズムと明暗サイクル、あるいは概日リズムと活動要請時刻の解離が生じる。前者が概日リズム睡眠障害である。また後者が社会的時差ぼけ(Social jet lag)とよばれる病態である。

ヒトで容易に観察できる、あるいは意識できるリズム的な生現象は睡眠なので、体内時計と環境の明暗周期とのずれがもたらす病態は”概日リズム睡眠障害”と名前が付けられている。睡眠障害のひとつに分類されているが体内時計障害と名称をつけてもよいように思う。治療には体内時計特有の基礎的な概念を理解する必要がある。基本的には波の現象であるから体内時計の動きは、周期、振幅、位相で記述可能である。これと地球の24時間周期がつくる明暗周期、社会的な活動要請時刻との関係を理解する事で体内時計が関与する病態を説明することができる。効果が明らかになっている治療手段は、高照度光とメラトニン受容体作動薬である。限られた武器で闘わなければならない。

## 概日リズム睡眠障害

### 図4

### 概日リズム睡眠障害



明暗周期を白と黒に塗りつぶしたバーで、睡眠時間を灰色の楕円で示している。睡眠が複数行になっているものは連続した複数日の睡眠時間を示す。

体内時計は概日リズムの夜になると睡眠状態を誘導し、昼には覚醒状態を保つ。これがどうずれようが、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ほとんどの場合問題が生じない。しかし、社会的に規定された睡眠覚醒時間があるために、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うる。概日リズム睡眠障害はほとんどが社会的に起きなければならない時刻や寝なければならない時刻が規定されていることによって生じてくる。よって概日リズム睡眠障害はおそらくヒトのみに問題となる。ヒト以外の生物は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。

## 概日リズム睡眠障害の分類と治療

概日リズム睡眠障害のS類を示す(図4)。問題点は環境と、体内時計の位相のずれが生活に支障をきたすほど大きくなってしまっていることにある。

### 睡眠相前進症候群 (ASPS)

睡眠の時間帯が早くなって、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 kinase1δなどの変異が明らかになっている(Ebisawa, 2007)。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。主観的夜の前半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いてもらうことが治療となる。

さて歳を取るとどうして早く寝て早く起きるヒトが多いのですかとしばしば質問を受ける。体内時計の周期が高齢になると短くなるからでしょうか。しかし高齢になっても周期は変化しない(三島和夫, 1999; 海老澤尚, 2006)。早起きの原因は明らかになっていない。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外光がなくなるとともに、覚醒状態を保つことが困難となって寝てしまうが原因のように思える。体内時計中枢の位相にはとくにずれは無い。この場合でも家族性のASPSと治療は大きく異ならず、“就眠すべき時刻までできるだけ起こしておく”である。

#### 睡眠相後退症候群(DSPS)

睡眠相後退症候群(Delayed sleep phase syndrome: DSPS)は体内時計中枢の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。学生さんにもしばしばこの症候群にすっぽりはまり込んでいるヒトがいる。簡単にいえば宵っ張りの朝寝坊なのであるが社会生活に支障をきたすやっかいな疾患である。午前中に起きられないので、学業に支障をきたす。ほとんどの患者が午前四時から五時ごろまで眠りにつくことができない。よって、朝7時や8時に目が覚めない。同居人が起こしても、ふんふんと声はすれども、まったく布団から出てこない。どうして起きられないのか。一般に就眠後、深部体温は下がり続けて眠り始めて3時間後ぐらいにもっとも体温が低い時間がやってくる。この時期はもっとも離床しにくい時間帯である。睡眠が深くなっており目がさめても力が入らない。代謝が落ちているので冬季など強い寒さを感じる。すこしぐずぐずと布団の中にいるとあつというまに眠りに入ってしまう。午前中の講義に出られない。厳しい学科だと留年を繰り返す。早く起きられないのなら早く寝ればよいのに遅くまで遊んでいるからであるとの周囲からの誤解が存在する。また、学校に行きたくないから朝起きられないのであろうとの誤解も生まれる。登校拒否扱いされることになる。

早く寝ることがいかに難しいことか、自然により早く寝ることが出来る人はもともと睡眠が不足している人だけである。普段睡眠に入る時間の三時間から四時間前には最も眠りに入りにくい“睡眠禁止帯”呼ばれる時間が存在する(Lavie, 2001)。この時間帯に睡眠をとることは難しい。眠れず悶々とすることになる。さらに、早く眠ることで、体内時計を前進させようとすることはできないことが明らかになっている。体内時計中枢の概日リズムを動かしてやらなければならない。どうすればよいか。体内時計中枢が作る概日リズムの位相をもっとも大きく動かすことがで

きるのは光である。体内時計を前進させる時間帯（概日リズムの位相）に外に出て強い光を浴びれば、概日リズムを最適の位相に戻せるはずである。

しかしやっかいなことに体内時計を光照射で前進させるための時間帯は一日一時間ほどしかない。概日リズムの位相をなかなか正確に測れないのでどの時間に光を浴びるべきなのかがわからない。体内時計の位相を正確に決定するためには、“自由に寝てもらう期間”が最低一週間必要であるが、(まず睡眠不足を解消しなければ睡眠相に体内時計が反映されないためである。)学校、会社に行っているヒトは一週間自由に睡眠を取ることは難しい。位相がわからないので治ったのかわからない。このように早朝起きて光を浴びて体内時計を前進させてくださいというだけでは解決のつかない問題が存在する。

朝の光を浴びていないのに DSPS の患者さんはどうして睡眠の位相が後退したまま固定しているのか。正常な状態とは環境の明暗サイクルに対する位相が異なる。しかし、環境の明暗周期に同期しているという点において差異はない。おそらく DSPS の患者さんは昼頃起きてきて、遅れて学校、職場に到着する。その通勤、通学の際に浴びる外光で体内時計を前進させて位相が後退した状態で同期させていると思われる。

ここで、早起きして外光を浴びなさいという体内時計調整法が DSPS の患者さんでは通用しない、むしろ悪化することは頭においておく必要がある。体内時計が DSPS の患者さんのように大きく後退しているヒトに頑張って早朝起きてもらって、太陽光や人工的な高照度光を浴びるとどのようなことが生じるかを考える。強い光を浴びるので体内時計のシフトが生じる。この時刻には位相反応曲線のどの部分に朝の光が当たるか。体内時計が後退しているので、位相反応曲線の後退相に光が当たる（図3）。すなわち、早朝の光は体内時計が後退する方向に働くからずれがさらに大きくなってしまう。

意識すべきは体内時計の朝である。DSPS の患者さんでは正午が患者さんの朝になっていることもありうる。睡眠記録をつけてもらって、患者の体内時計の位相を推定しながら太陽光を前進相で浴びてもらう。自然に目が覚めた時点を体内時計の朝として、その時間に外に出て強い光を浴びることである。実は12時間程度の長時間高照度光を浴びせると、光照射の位相はあまり考慮することなく一週間ほどで体内時計の位相を正常化できる。しかしこのような設備を備えた施設は少なく、また一度正常化した概日リズムの位相は帰宅後、早朝の光で位相を固定しないと再び後退してしまう。毎朝なんとか布団から出て強い光を目に入れる事が必要である。

DPSP の治療で特筆すべきは薬物療法の進歩である。概日リズムの位相を前進させるために午後五時頃にメラトニン受容体作動薬であるラメルテオン 1mg ないし 2mg を服用させる療法が提唱された(実は最適な服用時刻は患者さんによって異なる。服用時刻を薬剤への反応を観察しながら修正していく。)。実はメラトニンでの DSPS の治療をそのまま用いたらしい。この時刻での服用が体内時計を前進させる位相であると考えられている。光療法に頼り切っていた DSPS の治

療に薬物治療が定着すれば画期的なことである。

#### 非24時間型（自由継続型）睡眠覚醒障害

非24時間型睡眠覚醒障害とよばれる、体内時計中枢の周期がそのまま現れる病態がある。ほとんど日中に外出することのない方などでは体内時計をリセットできるほどの光量を浴びることが無く、内在性の体内時計の周期にて睡眠覚醒を繰り返す。ヒトの場合は、概日リズムの位相変位を生じる事が可能な光量閾値が高く、室内光では晴れている日であっても体内時計をシフトするに十分ではない。きちんと朝日を浴び、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。盲目の方にもこのパターンが多く生じる。明暗さえも感知できない方のほとんどがこの病態をかかえる。光以外に体内時計をリセットするなにかよい方法は無い。メラトニン受容体の作動薬が効果を示すことがある (Skene & Arendt, 2007)。

#### 不規則型睡眠・覚醒パターン

睡眠と覚醒を短時間で昼夜の区別無く繰り返す高齢の患者さんがおられる。睡眠・覚醒のリズムのみで昼夜無く生活を送っている。看護が大変で夜間に静かになっているかと思うと、大量の睡眠誘導剤や向精神薬を投与されていたりする。長期に入院しており認知障害と平行して現れることも多い。これを不規則型睡眠覚醒障害とよぶ。体内時計の概日リズムが睡眠覚醒の中枢に出力されまとまった睡眠時間、まとまった覚醒時間といったパターンを作っているそのシステムが障害されている。

こういった方、視交叉上核の障害と考えると確かにわかりやすいが、一般的には体内時計中枢の障害とは考えられていない。なぜなら視交叉上核は径一ミリ程度と小さい核であり、すぐ近接した周辺には、ホメオスターシスの中枢である視床下部の本体が存在する。下垂体ホルモン分泌の中枢、生殖活動の中枢、睡眠覚醒の中枢、満腹中枢など、その障害によって生理学的問題を生じる部位ばかりである。よって、視床下部の他領域の障害を疑わせる症状が無い場合体内時計中枢が侵されている可能性は考えにくい。視交叉上核は個体の死までリズムを生成する。

では原因は何か？おそらく加齢による視交叉上核からのリズム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を反映する電気活動が低下することが明らかになっている (Nakamura *et al.*, 2011)。すなわち正常な睡眠覚醒パターン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考えられる。さらに時間に制約がなく、昼間に起きておく必要性がない生活を送っていることも要因の一つである。この病態の治療は原理的には簡単で、“昼間起こしておく”である。すなわち昼間、覚醒作用のある高照度光を日中当て続ける。すると、まとまった睡眠、覚醒が現れてくることが報告されている。しかし、

毎日、患者さんを外に長時間連れ出すことは労力がかかりすぎて現実的ではない。室内にいても人工的な照明で昼間と同程度の明るさを達成することはできるものの設備費用、電力使用料を考えるとほとんどの医療機関が二の足を踏む。室内でもできるだけ外光の入るで過ごしてもらうことが次善の策であろう。また、昼間は常に刺激を与えて起こしておくこと、メラトニンやラメルテオンなどのメラトニン受容体作動薬によって自然な睡眠の量を夜間に増やすことが現実的な対策である。

### 社会的時差ぼけ

一般的な時差ぼけは、時差のある地域間をジェット旅客機を用いて急速に移動した際に生じる。体内時計の中樞が1日最大でも二時間程度しかシフトしないので、この時点で内因性の概日リズムと明暗サイクルの脱同期が生じる。我々は明暗周期の急激なシフトの後、視交叉上核で、もともと安定な振動を作り出す部分が、一日最大二時間程度しかシフトできないためにどうしても、環境と概日リズムのずれが生じそれが時差ぼけを引き起こすことを明らかにしている(Nagano *et al.*, 2003)。体内時計の本陣がなかなか動いてくれないことが時差ぼけの本質である。

しかし時差ぼけは海外にいかずとも日常的に生じている。ミュンヘン大学のレンヌバーグ教授の主張である。このような事態、すなわち体内時計が規定する活動適合位相と活動を要求される時刻が異なることは珍しいことではない。たとえば当直業務、シフトワーク、夜行バスの運行、このような職業では、体内時計が休息を指示しているのにそれに逆らって活動を行わなければならない。この病態をレンヌバーグ教授らは Social jet lag(社会的時差ぼけ)と名付けた(Wittmann *et al.*, 2006)。体内時計が規定する概日リズムに合わない時刻に活動を行う事は環境のリズムと体内時計の概日リズムがずれているという点において時差ぼけと同様の病態である。(Juda *et al.*, 2013)。現代社会は、ジェット機に乗ること無しにジェットラグ(時差ぼけ)を生み出している。

昼光性動物において体内時計は昼には覚醒状態に、夜間に睡眠をとるように仕向けている。よって、夜には眠くなるわけである。当然のことながら無理を生じる。その例のひとつが2012年に関越道で起きた夜行ツアーバスの事故である。乗客7名が死亡したこの事故の原因は、運転手の過労と、昼光性動物である人間は夜間には眠くなるという生理現象、すなわち夜間に覚醒状態を保つことが難しいことを無視した運行スケジュールにあると考えられる。夜行バスの運転は夜間に眠くなるという人間の生理状態に逆らっており、必ず危険がある。危険性を最小限にするためには夜間のバス運行には複数の運転手を用意することが必要である。法令の改正で単独の運転士が夜間に運行できる距離が昼間より短くなったのは救いであった(厚生労働省ホームページ「高速乗合バス及び貸切バスの交替運転者の配置基準について」)。ようやく体内時計が眠りを誘うことが、夜には眠気が来るというあたりまえの事実が認識されたことになる。完全に眠気を

なくすことは難しい。技術的な進歩で運転中の居眠りの可能性が検出されても、客がいればツアーバスを停めるわけにはいかない。複数の運転士が必要な理由である。

社会的時差ぼけへの対策について述べる。深夜勤の翌日は、睡眠システム的作用である補償作用が生じる。普段より長時間の睡眠を取ることによって睡眠の不足を補おうとする。ゆったりと睡眠をとることである。また、深夜勤から数日間は、夜間のメラトニン分泌が低下していることが知られている。メラトニン受容体作動薬を摂取することによって、メラトニン不足の影響を最小限にすべきである。なお日本では薬剤として認められていないのでメラトニンを医師は投与できないし、市販されていない。よってメラトニン受容体のアゴニストであるラメルテオンを投与することになる。いずれにしろ社会的時差ぼけへの対策はまだ不十分である。

#### 最後に

以上述べたように体内時計に起因する病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で、睡眠障害以外にも病を引き起こすと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。

#### 引用文献

Daan, S., Spoelstra, K., Albrecht, U., Schmutz, I., Daan, M., Daan, B., Rienks, F., Poletaeva, I., Dell'omo, G., Vyssotski, A. & Lipp, H.P. (2011) Lab mice in the field: unorthodox daily activity and effects of a dysfunctional circadian clock allele. *J Biol Rhythms*, 26, 118-129,

Ebisawa, T. (2007) Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: human sleep disorders and clock genes. *J Pharmacol Sci*, 103, 150-154,

Honma, K., Honma, S., Shirakawa, T. & Hiroshige, T. (1987) Phase setting of circadian locomotor rhythm of infant rats. *Am J Physiol*, 252, R256-261,

Honma, S., Shirakawa, T., Katsuno, Y., Namihira, M. & Honma, K. (1998) Circadian periods of single suprachiasmatic neurons in rats. *Neurosci Lett*, 250, 157-160,

- Juda, M., Vetter, C. & Roenneberg, T. (2013) Chronotype modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers. *J Biol Rhythms*, **28**, 141-151,
- Lavie, P. (2001) Sleep-wake as a biological rhythm. *Annu Rev Psychol*, **52**, 277-303,
- Nagano, M., Adachi, A., Nakahama, K., Nakamura, T., Tamada, M., Meyer-Bernstein, E., Sehgal, A. & Shigeyoshi, Y. (2003) An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center. *J Neurosci*, **23**, 6141-6151,
- Nakamura, T.J., Nakamura, W., Yamazaki, S., Kudo, T., Cutler, T., Colwell, C.S. & Block, G.D. (2011) Age-related decline in circadian output. *J Neurosci*, **31**, 10201-10205,
- Shigeyoshi, Y., Taguchi, K., Yamamoto, S., Takekida, S., Yan, L., Tei, H., Moriya, T., Shibata, S., Loros, J.J., Dunlap, J.C. & Okamura, H. (1997) Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the *mPer1* transcript. *Cell*, **91**, 1043-1053,
- Skene, D.J. & Arendt, J. (2007) Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med*, **8**, 651-655,
- Takumi, T., Matsubara, C., Shigeyoshi, Y., Taguchi, K., Yagita, K., Maebayashi, Y., Sakakida, Y., Okumura, K., Takashima, N. & Okamura, H. (1998) A new mammalian period gene predominantly expressed in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Cells*, **3**, 167-176,
- Tei, H., Okamura, H., Shigeyoshi, Y., Fukuhara, C., Ozawa, R., Hirose, M. & Sakaki, Y. (1997) Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila* period gene. *Nature*, **389**, 512-516,
- Welsh, D.K., Logothetis, D.E., Meister, M. & Reppert, S.M. (1995) Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, **14**, 697-706,



Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M. & Roenneberg, T. (2006) Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*, 23, 497-509,

海老澤尚 (2006) 加齢による体温調節・概日リズムの変化. *老年精神医学雑誌*, 17, 1265-1271,

郡宏 & 森田善久 (2011) 生物リズムと力学系. 共立出版株式会社, 東京.

三島和夫 (1999) 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,

蔵本由紀 (2005) リズム現象の世界. 東京大学出版会, 東京.