

「体内時計の罪」—“非線形開放系物理現象が造る体内秩序”と“攪乱因子としての現代文明”の相克（そうこく）が生み出す病態とその治療—

—非線形物理現象である体内時計はなかなか手玉に取ることが難しい。体内時計が規定する適合時間に逆らってヒトは活動を行い、問題を引き起こしている—

近畿大学大学院医学研究科神経構造機能学

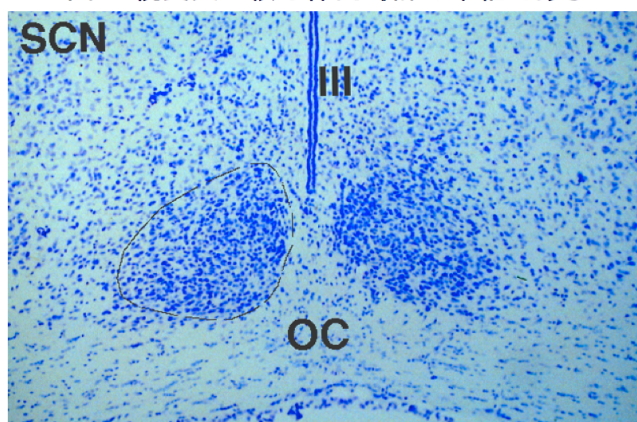
近畿大学医学部解剖学

重吉 康史

視交叉上核は体内時計システムの中核である

生物に備わった約1日周期のリズムを概日リズムとよぶ。ほとんど全ての生理現象に概日リズムが現れる。睡眠覚醒、ホルモン分泌、体温、心拍、最近では気分や高次脳機能にも概日リズム付

図1 視交叉上核は体内時計の中核である



一側に約一万個の細胞を含む
約30%は自立性の概日リズムを発振

与されていることが明らかになった。全身の組織が概日リズムを発振することが可能である。しかし哺乳類では体内時計の中核は一箇所で、視床下部の視交叉上核である（図1）。中核であることは視交叉上核が破壊され

ると末梢の臓器概日リズムが無くなるとの実験事実から明らかになったものである。視交叉直上に左右一対存在する視交叉上核は哺乳類体内時計の中核であり、末梢の概日リズムをもつ生理現象や、末梢組織に存在する概日時計の位相を支配している。末梢時計からの中枢へのフィードバックは微弱であり、生体内の体内時計システムは明瞭な階層を形成している。リズムの情報は中枢から末梢に一方向性に伝えられる。

個々の細胞のレベルでは、永続的に続く発振能は視交叉上核のみではなく末梢の多くの組織で保たれているようである。たとえば株化細胞や肝臓、腎臓などの末梢組織を分

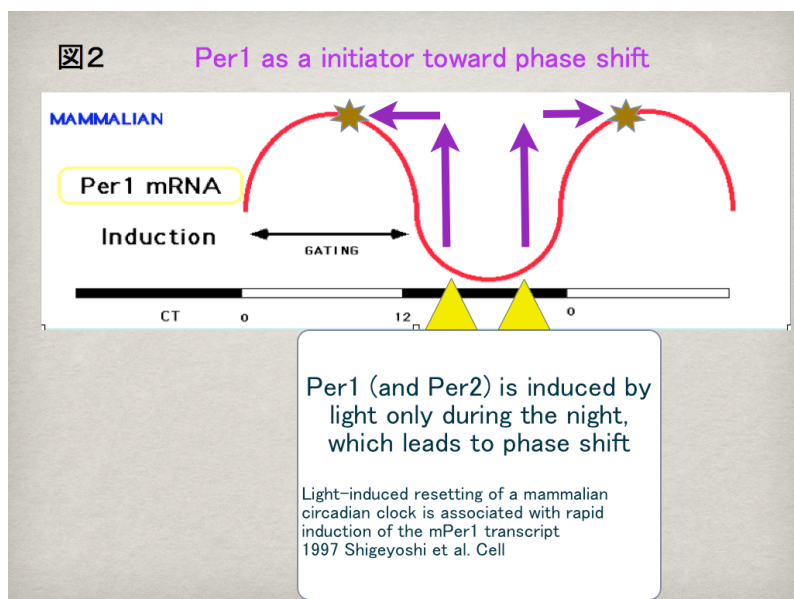
散培養しても個々の細胞は長期間概日リズムを発振する。こういった一細胞ごとの概日リズムの観察には主にルシフェラーゼを用いた発光モニター系が用いられる。時計遺伝子と呼ばれる一群の遺伝子でその発現が明瞭な概日リズムを示す遺伝子たとえば *Per1*, *Per2*, *Bmal1* などの遺伝子のプロモーターをホタルの発光物質であるルシフェラーゼ遺伝子とつないで細胞内に導入し発現させる。ルシフェラーゼはルシフェリンという基質を加えることによって発光し、発光量で概日リズムをモニターすることが可能となる。こうやって、視交叉上核、肝臓、腎臓、心臓の組織片を培養し、培養液にルシフェラーゼの基質であるルシフェリンを加えると発光する。それを冷却 CCD カメラや光電子増倍管 (Photomultiplier Tube) で観察する。冷却 CCD の進歩は著しく、ここ 10 年で個々の細胞発光を観察しその振動の性質や同期の解析を行うことができるようになった。このような分子生物学的テクニックと観察機器の進歩は概日リズムの細胞間同期機構の研究に大きな進展をもたらせた。

視交叉上核は取り出して形状を保ったまま長期にわたって培養することが可能である (組織培養あるいはスライス培養)。その間細胞死を迎えるまでは、培養条件がよければ一ヶ月以上ルシフェラーゼの発光で概日リズムを観察できる。末梢の組織においては個々細胞の概日リズムは保たれているけれども、組織全体の、すなわち組織レベルでの概日リズムは失われる。このように体内時計の中核である視交叉上核のみが長期にわたって組織レベルでの同期を保てるのは、その内部に”同期を達成する仕組み”を備えているからである。この同期には、細胞間伝達物質として VIP/VPAC2 受容体が [1]、細胞内情報伝達物質としては cAMP が必須であることがあきらかになっている [2]。一方、末梢臓器の細胞間には概日リズムを同期させる機構が無い。よって培養下では次第に個々の細胞から生み出される概日リズムの位相がばらばらになっていく。生体内においては、自律神経系やホルモン (糖質コルチコイドが主) を介して伝わった中枢からのリズムミックスな刺激によって末梢の臓器の細胞間同期が達成され、組織レベルでの概日リズムを発振することができると考えられている。

体内時計のリセット

体内時計の周期は 24 時間ではない、マウスやハムスターでは 24 時間より短いし、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は日々体内時計をリセットする必要がある。視交叉上核を環境の明暗周期に同期させる最強の因子は光である。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、特に青色の光に体内時計はよく反応する。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 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活性化されて *Per1*, *Per2* といった時計遺伝子が誘導されて位相変位を生じる。*Per1* の視交叉上核での誘導が体内時計の位相変位をもたらすことになる」と提唱したのは筆者らであって、論文を 1997 年に *Cell* 誌に載せていただいた (図 2) [3]。*Per1*, *Per2* 遺伝子は視交叉上核では昼発現が高く夜ほとんど発現していない[4, 5]。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* 遺伝子がまだ発現している夕方に戻る事になるので位相後退、夜の後半は *Per1*, *Per2* 遺伝子がすでに発現している朝の状態を先取りして作るようになるので位相が前進すると説明している。実はこの説明、あいまいである。ほとんどの方がこれでは納得できないであろう。ここでは同じ周期、振幅に戻ってくることを前提としている。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。リミットサイクルがどのような現象かはあとで述べる。



ちなみに哺乳類の場合には、眼球からの光情報が入力が唯一の体内時計への光情報伝達経路である。以前に膝の後ろに光を当てると時計がリセットするという論文をサイエンス誌上に発表した研究者がいた [6] が誰もその実験を再現できない。数年後、実験結果を否定した論文

がこれもまたサイエンス誌上に発表された [7]。

Per1, *Per2* が光誘導されると位相変位が生じるという仮説

本当に *Per1* や *Per2* 遺伝子が誘導されることによって位相変位が生じるのか。証明がないという批判もある。しかし生物学の証明ってつまらんものである。数学みたいに一度証明されたら未来永劫間違いない、というような証明がある

わけもない。本格的な証明のためには、ほかの遺伝子量やタンパク量の動きはまったく変化せず、*Per1*, および *Per2* 遺伝子の誘導が生じないようにして、光照射によって本

来生じる位相変位が生じなくなることを示す必要がある。*Per1*, *Per2* のいずれも誘導が生じないようにすべきなのは、両者に補償関係 (redundancy) が成り立っているかも知れないからである。この実現は難しい。単純に二つの遺伝子をノックアウトするだけでは達成できない。たとえば *Per1* 遺伝子が無くなると概日リズムの周期や振幅に影響がでてくる。*Per2* 遺伝子をノックアウトすると概日リズムが失われる。概日リズムがまともでなければ、位相変位が *Per1* の誘導によって生じていると証明することはできないであろう。よってもっとも明瞭な実験は *Per1*, *Per2* の光依存性誘導を司るゲノム配列の deletion によって他の遺伝子の発現への影響なしで、もちろん *Per1*, *Per2* の発現振動は保ったままで *Per1*, *Per2* の光誘導のみを消し去ることであろう。これはなかなか難しい。*Per1* 遺伝子の誘導は cAMP 依存性で、CRE サイトを介していることが知られている。一方、*Per2* の方はおそらく Gq タンパクからのシグナルで細胞内カルシウムストアからのカルシウムの放出が必須であると言うことを我々は明らかにしている[8]。*Per1* 遺伝子とは誘導のプロセスが異なる。また *Per2* 誘導に関与するプロモーター上のエンハンサーが明らかになっていない。よって、予想される実験のプロセスの複雑さに加え、情報の不足で実験の実行は困難を極める。実際に、誘導がなくなったとしても、ゲノムの改変で概日リズムに影響が生じないという保証もない。まあ現在のところ *Per1*, *Per2* の誘導で概日リズムの位相変位が生じるとして、矛盾が生じていない。よってこれを前提に進んで行きましょうということになっている。数学のような厳密な証明がなければ前に進めないといったことはない。*Per1*, *Per2* の発現誘導が位相を変位させると私たちが提唱した[3]なのであるがこの前提が否定されれば、それを基盤として積み上げてきた我々の研究も一気に砂上の楼閣になってしまう。生物学の最も危険な側面である。まあ仕方ないのだが。

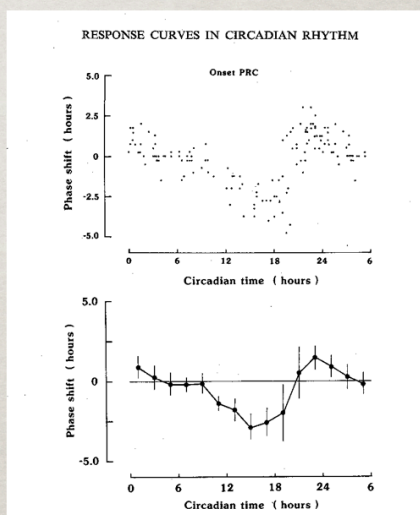
さて、ヒトの体内時計のリセットが朝の光照射で生起するという事実は、ヒトの体内時計の周期が 24 時間より長いことと関係している。これを理解するためには少し基礎知識が必要である。生物時計研究には他の領域であまり見かけない道具立てがある。その一つが位相反応曲線 (PRC: Phase response curve) である。概日リズムにおいては PRC とよばれる入力刺激に対する位相変位を記述する曲線を規定できる。

位相反応曲線とはなにか

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それをまとめたものが PRC になる (図 3 [9])。この曲線を書くためには、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

図3 ラットの位相反応曲線(Phase response curve:PRC)

X軸は時間をあらわす。0時に明期になり12時に暗期になる。縦軸は位相変位量を示す。大きな位相変位はもっぱら夜間に生じる。

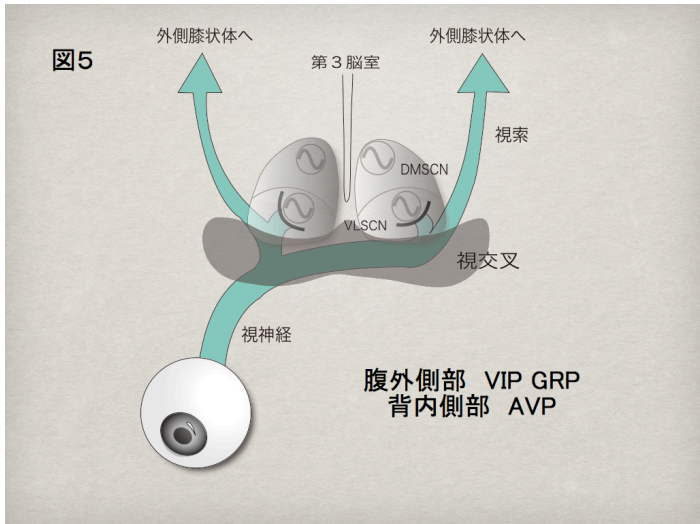
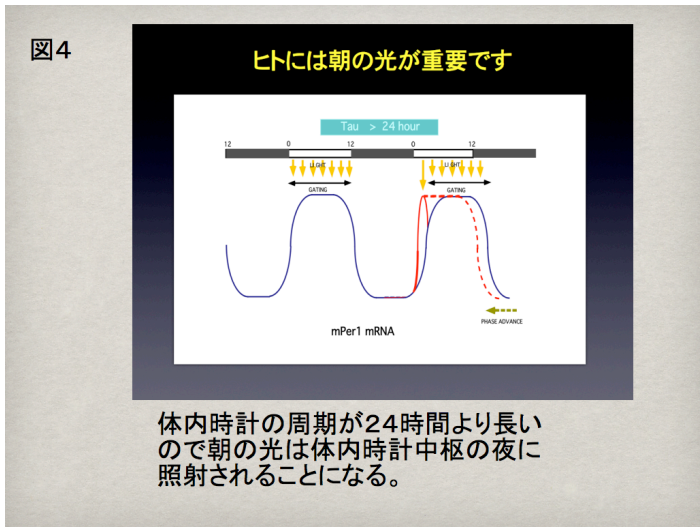


Honma et al. 1987

動を乱す刺激が加わっても、最終的には同じ振幅の振動にもどっていく。どうしてそのようなことが起きるのか。いわゆる調和振動子とは異なる、外界からの入力に対して周期と振幅がきわめて安定な振動があると考えざるをえない。前

出したリミットサイクル運動である。

また、位相反応曲線でわかることであるが、昼間には光照射があってもほとんど変位しない仕組みも備わっている。すなわち光の入力が視交叉上核での概日リズムのシフトを生じないようにどこかで遮れる。光を照射しても、*Per1*, *Per2*, *cfos* 等の最早期誘導遺伝子がほとんど誘導されず、入力が明らかにゲートされている。ゲートは網膜から視交叉上核での *Per* 遺伝子の発現に至るまでの道筋のどこかに存在しているはずである。しかしこの現象が発見されて半世紀以上経つのに遮断部位は未だ明らかになっていない。このゲート機構は生物が体内時計を環境の明暗リズムに同期するのに必須の機構であると思われる。すなわち、昼間の光で体内時計の位相がシフトすると、どの時点で光を浴びるかによって概日リズムの位相が1日1日激しく変動する事になり体内時計が機能を果たさない。[10]



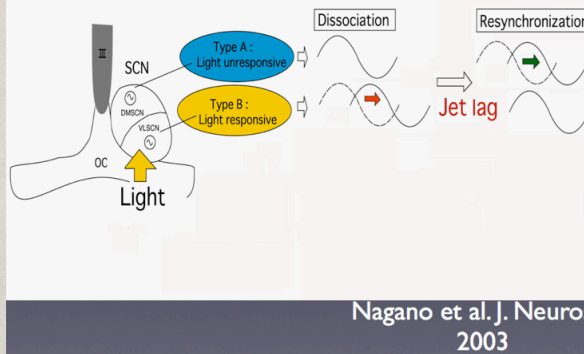
トの視交叉上核において朝の光で視交叉上核に *Per1* 遺伝子が誘導されることを証明している[11]。厳密な証明では無いけれども、朝の光を浴びると視交叉上核に *Per1* 遺伝子が誘導されてそれが概日リズムの位相を前進させ、我々ヒトの体内時計を前進させると考えて矛盾が生じる現象はいまのところ見つかっていない。では、24時間より概日リズム周期が短い生物はどうしているか。哺乳類ではマウスやハムスターがそれにあたる。この場合は、夕刻の光が視交叉上核に *Per2* 遺伝子を誘導して位相が後退する[11]。

時差ぼけのこと

網膜からの投射は視交叉上核全体に投射するのではなくて腹外側部(VLSCN)、別名コアと呼ばれる領域に網膜からの直接の投射が存在する(図5)。残りの領域背内側部(DMSCN)あるいは(コアを取り囲んでいるように存在するので)シェルとよばれる視交

位相反応曲線をよく見ると朝の位相が前進している時間帯で光を浴び、毎日数十分の体内時計の遅れを取り戻せば、そのあとはほとんど光に反応しないので、安定して明暗周期に対して体内時計を同期させることができそうである。すなわち、環境の明期の始まりがこの位相前進部分と合致していると安定な状態を作る。別の見方をすると、毎日、体内時計の位相が後退するので、環境は明るくなっているが、体内時計は未だ夜であるという期間が存在して(図4)ここで浴びる光は *Per1* 遺伝子を誘導して位相前進に働く。よって朝の光で体内時計中枢は前進する。我々は実際、ラッ

図6 時差ぼけは視交叉上核の背内側部がすぐに環境に同期しないために生じていた。



Nagano et al. J. Neurosci. 2003

腹外側部(VLSCN)の時計は環境の明暗シフトに速やかに反応するが、背内側部(DMSCN)の時計はなかなかシフトしない。

期できない (図6)。一日あたり、後退で2時間半、前進で1時間が精々である。よって後退で位相をずらすのは比較的速やかであるが、前進させるのはなかなか時間がかかる。環境の明暗サイクルの前進が6時間から8時間ぐらいがラットもヒトも特に苦手な時には時差ぼけに二週間以上も苦しむような事態が生じたりもする。これは日本からアメリカに、ヨーロッパから日本に移動する場合に生じる明暗サイクルのシフトとほぼ同様の条件である。なかなか厳しい時差ぼけが生じる。

よって短期の米国旅行はたいがい時差ぼけが治らないうちに帰ってくることになる(米国では、学会に出ていても頭が働かない。)が、欧州では三日程度いると現地の時刻に体内時計がきっちり現地の明暗サイクルに同期するのでたちが悪い。日本に帰ってきて二週間ぐらい午前中眠くて、時には昼からも睡魔に襲われて、午前、午後とも短時間の睡眠を取らないと仕事にならないことがある。自分の概日リズムの位相がどこにあるのかわからないままで、頭の回転がおそろしく落ちている。もっとも旅行としては圧倒的に欧州の方が楽しい。

対策であるが、現地の時刻に体内時計を合わせたいのであるならできるだけ長時間太陽光を浴びることである。さらに食事をきちんとした時間にとることは末梢時計を同期するのに役に立つことが制限給餌実験で明らかになっている。昼間のみの限られた時間に餌を与えると、夜行性動物であるラットやマウスなどの昼間の活動が増加することが知られている。えさが出てくる前からそわそわしておりあたかも昼光性になったように見える。ラットやマウスもおそらくお腹が空いて動き出しているのだと私は思っている(もっとも体内時計の中核である視交叉上核の時計が食事で動くことはない。)。これを food anticipation と呼ぶ。我々も同じ経験をすることがある。深夜に食事をすると翌

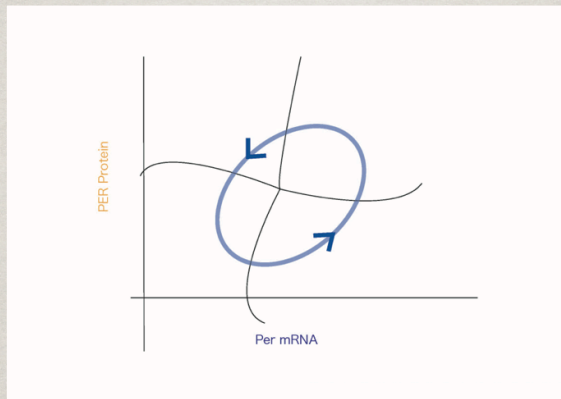
又上核の領域には網膜からの投射がないので光情報は直接入ってこない。この解剖学的構造が時差ぼけを生み出す[12]。環境の明暗周期のシフトに対して投射のある腹外側部は一回の光照射で環境のリズムに同期できるが、背内側部は速やかには同

日も同じ時刻にお腹が空いてくる。食事は中枢時計を動かさないが末梢時計のほとんどを同期できることが明らかになっている。現地の時間に合わせての食事が、体調を整えるのには意外に効果的かも知れない。

食事をきちんと食べて、昼間はできうる限り日の光をあびる、眠れないときはメラトニン受容体アゴニストを補うということで、後は体内時計中枢が環境の明暗サイクルに同期するのを待つしかない。

リミットサイクルという現象

図7 リミットサイクルは非線形開放系現象である。



リミットサイクルオシレーター軌道の軌道をPer mRNAをX軸、PERタンパクをY軸として描くとこのような楕円が現れる。外力が働いて状態点がこの軌道を外れても必ず軌道の上に戻ってくる。ただし、戻ってきた位相は異なる。振動パラメーターのうち位相のみが変化する。

体内時計、生物時計の研究はその発生原理がリミットサイクルと呼ばれる物理学的あるいは数理的な現象からスタートするため疾患の病態を理詰め理解することができる。しかしその病態を理解するためには数理解が必要であって、できれば Mathematica

やC言語などで、リミットサイクルを再現する微分方程式を数値的に解いて遊んだ経験があった方がよいのである。しかしこれは医学部卒業者にとっては容易ではないようである（理系でコンピュータープログラムの授業が無いのは医学部、歯学部、薬学部ぐらいであろうか）、その不思議さやリミットサイクルを基礎とした概日リズムシステムについて理解をしている医師は多くない。プログラム作成の初歩を理解するだけでも結構時間を費やす必要がある。しかし苦勞の末にディスプレイ上にリミットサイクルが表現されるのを見るのは楽しいものである。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天下りの決めてしまうとそれだけで多くの数理解的研究を可能にする。つまり微分方程式で数理モデルを作りそれを用いて数値シミュレーションが可能になる。また、同期現象を解析的に解くヒトもいる（数学がよくわからない私には驚愕である）[13]。

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（これと対照的なのがエネルギー保存系）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（図7）。もっともよくみかけるリミットサイクルは時計の振り子であろう。また、メトロノームもよく例としてあげられる。振り子時計の振り子はゼンマイや電池によってそのエネルギーが供給される。つまり電池がもつ期間は永続的にエネルギーが注ぎ込まれているし、時計はこのエネルギーを消費することによって振り子に一定の振幅の振動を与えている。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。この振り子は、調和振動子をなすバネ運動や動力のない振り子運動などの系におけるエネルギーが保存されることを前提とした現象とは異なる。保存系では、バネや振り子は外力を与えることによって振幅が変化してしまう。リミットサイクルは外部から入力があっても振幅や周期が変化しない。この安定性はどのような仕組みで与えられているのか。単純に説明すると軌道の外にでると内側に働き、内側に落ちると外へ向かうような内部の力が働くように巧妙に作られているからである。よって一定の軌道を常にたどることになる。

リミットサイクルが本当に生体内で実現されているのか。これは実はわかっていない。体内時計ばかりではなく他のリミットサイクルと考えられている現象、心拍についても同様である。体内時計がリミットサイクル現象を用いていることを完全に証明するためにはどうすればよいのかについてよいアイデアをもっていない。完全な証明がどのようなものになるのかもわからない。しかし、概日リズムが持つ1日最大10分ほどしか周期の変動が生じないほどの周期の正確さ、外乱に対して同じ振幅周期に戻る性質、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。よって、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ことを信じている。視交叉上核の概日リズムは外乱すなわち外部から振動を一時的に乱すような入力（視交叉上核の中核時計に対しては光がその最大の影響を持つものである）があっても何周期かの後にはもとの周期と振動数で振動を継続する。このような安定した頑健な振動はリミットサイクル以外に説明が困難である。身体に存在する明瞭な非線形散逸系として数理的に再現可能な物理現象をおそらく我々は観察している。

リミットサイクルの特徴の一つが同期現象である[13]。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、周期を同一と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[14]。周期の異なる振動子が同期する際には振動子間に働く作用によって周期を変動させ、同一の周期を持つことになる。この際、

振動子同志が一定の位相差を保っていてもかまわないし、お互いが逆位相で同期しても良い（逆相同期 antiphasic synchronization と呼ぶ）。さらに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[15] [16]が、この同期現象によって一つのリズムを出力することができる。リミットサイクルに備わった性質である同期現象を生物はおそらく利用している。リミットサイクルがあると天下りの的に決めてしまうといろいろな概日リズム関連の現象が説明できるし、集団振動子を用いたモデルが作成可能となる。

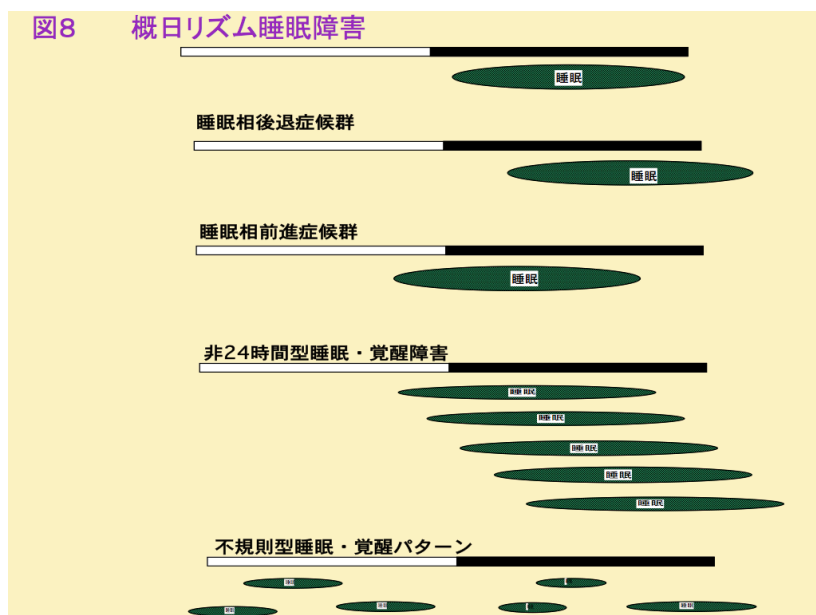
体内時計の病気

さて以上のことを頭に入れた上でようやく体内時計障害の病態についてお話できる。概日リズムは振動現象であるから、位相、振幅、周期を考えればほとんどの病態が説明できる。体内時計が環境のリズムとずれた病態や、体内時計の振幅が弱って昼夜が無くなった病態を概日リズム睡眠障害と分類する。

概日リズム睡眠障害とは

体内時計が関与する生理現象で誰もが真っ先に思いつくのは睡眠覚醒リズムであろう。夜になると睡眠をとって、昼間はずっと目が覚めている（最も午後三時頃は眠気が来るのが普通である。）から仕事ができる。このあたりまえのように思えることが破綻すると睡眠障害と呼ばれる病態となる。体内時計研究者としてはこれを睡眠障害の範疇に入れられるのは実は不満であって体内時計症候群と呼称したいのであるが、そんな病名は現在無い。この病態は大きく2種類に分けて考えればよい。すなわち、環境の明暗周期

図8 概日リズム睡眠障害



と睡眠覚醒リズムのずれが生じている場合と、活動が要請される時刻と体内時計の位相のずれである。前者は、睡眠相の異常として認識される。後者は社会的に要請される活動期が体内時計の最適位相からずれていることが問題である。このような

病態は、時差ぼけ（時差症候群）が代表的である。しかし、海外旅行にいかなくともこんな事態は国内でいくらでも生じている。すなわち、シフトワーカーや、当直の医師をはじめとする医療関係者も体内時計の規定する活動期とは不適合な時刻に働いている。社会的に活動を要求される時間帯と体内時計の規定がかみ合わないこの状態は、海外渡航で生じる時差ぼけと状況は似ている。よってミュンヘン大学のレンヌバーグ教授は Social jet lag (社会的時差ぼけ) と名付けた。社会的時差ぼけが面倒なのは、シフトが終わった後でも長期間睡眠障害を引き起こす可能性があることである。また、うつ病や、成人病、乳がんや前立腺癌などの癌の発症率を高めることが知られている。

さて概日リズム睡眠障害は多々あるものの（図 8）ほとんどの問題点は環境と、体内時計の位相差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。睡眠相全身症候群、睡眠相後退症候群がこれにあたる。

なかには引きこもりの方のように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生きているヒトもいる。盲目の方にもこのパターンは多い。これは非 24 時間タイプとよばれている。盲目の方で、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。メラトニンの服用が効果を示すことがあるようである [17]。

高齢者で、昼も夜も短時間の睡眠と覚醒を繰り返す方がいる。長期に入院すると認知障害と平行して現れることも多い。不規則型睡眠覚醒障害である。体内時計の出力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のである。しかし加齢によって視交叉上核からの出力が弱くなり、睡眠覚醒パターンを形成する概日リズムが弱まり、昼間ずっと目を醒ましていることができないようになったものと思われる。さらに起きている必要もない生活も関連する。夜間にはせん妄を起こしたりする。こ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わけにもいかない。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であろう。室内でもできるだけ外光の入る明るいところで過ごしてもらうことがよい。また、昼間は常に刺激を与えて起こしておくこと、夜間の睡眠量を増やすため投薬を行う事などが現実的な対策である。

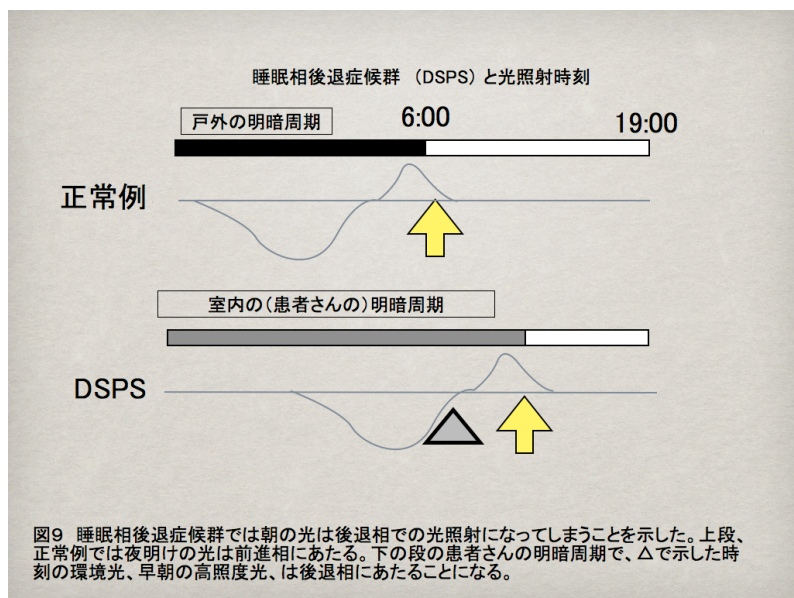
睡眠相後退症候群 (DSPS) の陥穽

睡眠相後退症候群 (Delayed sleep phase syndrome: DSPP) はなかなか一筋縄ではい

かない病態である。これについて少々詳しく説明する。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。

10年ほど前に近畿大学の公開講座で話をしたことがある（内容は近畿大学医学部解剖学のHPからダウンロードできる。<http://www.med.kindai.ac.jp/anato2/>、「体内時計のしくみと合わせ方」）。その際、体内時計の日々のリセットのためには朝の強い光の照射が必須であることを述べた。体内時計のずれたヒトは金科玉条のごとく光を浴びましょうと勧めていた。体内時計のずれに対しては朝に光を浴びることで解決すると聴衆に説明していた。しかし最近、患者を診察し病態を考えるにつけ、早朝の高照度光だけではなかなか解決しない病態があることに気がついた。

医学部の学生で朝学校に出てこられないヒトを治療してくださいという特命を受け治療を行うことになった。午前中まったく大学に出てこられない学生は学年に数人はいる。だいたいこういった学生は午前4時から5時の間に床につく。そして朝起きようとおもっても起きることができず、正午ぐらいになるとなんとか布団から出ることができる。日曜日には午後4時頃まで寝ている。こうなると体内時計の位相が後ろにずれているの



はまず間違いない。このような病態を睡眠相後退症候群 DSPS と呼ぶ。ちょっとやそっとの夜更かしではない。またたとえ夜更かししていても、ちゃんと学校、職場に出てきて活動できるのであればよい。しかし、DSPS の患者さんは朝起きることができないので一般の学校、職場では

脱落することになる。午前四時で就眠すると体温が最も下がる時期、すなわちもっとも起きにくい時刻が午前7時から9時頃になってしまう。よって、起きられない。午前中から通勤、通学するのが困難になっている。

診断は容易で、普段の生活習慣を訊けばほとんど診断がつく。さらに睡眠日誌をつけてもらって就寝、起床時間を記録する。布団に入っても本当に睡眠をとっているかどうかはわからないので、加速度計や、その他のセンサー（最近では圧センサーや電波、すなわちレーダー装置を用いる商品も発売されているようである。）を就寝時に装着するこ

とによって睡眠をとっている時刻を明らかにすればよい。これらのセンサーは体動を測るために使用する。ベッドに入っても深い睡眠ステージにならないと体動が生じる。よって、深い睡眠をとっているかどうか体動を検出することによって判定できる。実はこれらの機器、レム睡眠が生じたかどうかは判定できない。全身の脱力がレム睡眠の特徴でありその間は体動が無くなるが、深睡眠でも体動はほとんど無くなる。よって、レム睡眠のみを分離するのは不可能である。レム睡眠の判定には脳波、外眼筋筋電図、四肢骨格筋筋電図が必要である。

当初、朝、15分でもよいから外に出て光を浴びるようにと勧めた。起きられない。仕方ないので機器を用いた朝の光照射をお願いした。期待と異なりなかなか改善しない。どうして朝の光療法が効き目無いのか。

哺乳類のうちその体内時計の周期が24時間より長いものは朝の光によって体内時計を前進させて環境の明暗リズムに同期させていると述べた。しかしもう一度位相反応曲線を思い出していただきたい。位相前進相のすぐ前には位相後退相の谷がぽっかりと口を開いている。

朝の光を浴びていないのに DSPS の患者さんはどうして位相が固定しているのか。正常な状態とは位相が異なるが、環境の明暗周期に同期している点は正常な方と相違はない。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同期させていると思われる。

さて体内時計が6時間ほど後退している状態で、環境の朝に無理矢理起こして、体内時計のシフトが生じる強照度の光を当てるとどうなるか。この場合位相反応曲線の後退相に光が当たることになる(図9)。すなわち、環境の朝の光は体内時計を前進どころか後退させる。逆効果である。では体内時計を後退させていけばぐるっと回ってちょうどいいところにくるのでは?当然の試みであるが、ぐるっと回った後にちょうどいい具合に位相がなかなか固定しないようである。

治療の第一はとにかくきっちり睡眠をとらせること。これにはメラトニン受容体アゴニストであるラメルテオンが効果的である。入眠したい時刻の3時間ぐらい前に飲むのがよい。すぐには眠くならないのでレンドルミンやらマイスリーやらの GABA 受容体アゴニストとしての作用機序をもつ薬剤と同様の使い方はできないと考えたほうがよい。現在までの成功例はいずれも入眠希望時刻の2時間から3時間前の投与である。GABA 受容体アゴニストはどうしても依存性が気になってよほどでない若年には使いにくい。ラメルテオンが全員に効果的で午前中から出てくるようになった。なかには、最近数年こんなにぐっすり眠ったことはなかったと伝えてくれた学生もいた。どうも理想的就眠時刻の3時間前に服用させた場合には体内時計をリセットする効果はあまりない

ようである。そののち、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おう。あるいは機器を用いて高照度光を浴びてもらおう。いつ浴びるかが難しい。一般には自然に覚醒した時間、体内時計の朝に浴びればよい。しかし、無理して早く起きて、高照度光を浴びれば位相が後退してもとのもくあみ。高照度照明を用い一日に十二時間明期を作り出せる室内設備があれば一週間でほぼ体内時計の遅れを改善できる（最近このような大がかりな設備を備えた睡眠障害専門施設も増えてきた。）。しかし、治療後、位相を固定するのはなかなか難しい。ちょっとした夜更かしでまたもとに戻ったりする。後退するとやはり前進は難しい。よってどんな治療を行っても DSPS の患者さんにはよくなるには最短でも数ヶ月かかります、と伝えなければならない。患者さんが治りたいと思うこと、がんばる意思が明瞭でなければまず治療は成功しない。

最近、概日リズムの位相を前進させるために午後五時頃にラメルテオン 1 ないし 2 mg を服用させる療法が提唱されている（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。）。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。ラメルテオンの薬品名、ロゼレムは 1 錠 8mg である。錠剤は固い。よって 1mg を服用するためには粉砕する必要がある。量が少ないのは、眠くならないために少量としているとのことであった。夕刻の服用なので寝てしまうと夜の睡眠がとれなくなるので眠気がこない量としている。光療法に頼り切っていた DSPS に薬物治療が定着すれば画期的な進展である。学校に出てこられるようにはなった。しかし、彼らの体内時計がどの程度前進して正常に近づいたかについては容易にはわからない。睡眠日誌と問診から推測することぐらいである。この部分が現在の体内時計治療の最大の懸案である。すなわち、臨床現場で短時間かつ、容易に概日リズムの位相を測定できる方法がない。概日リズム位相測定技術の進歩が望まれている。（友人である名古屋市立大学桑和彦教授の Web サイトがあり、DSPS の治療方針決定では大変お世話になった (<http://k-net.org/dsps.html>)。参照いただきたい。）

社会的時差ぼけ

もう一つ時間生物学領域で大きな問題となっているのは社会的時差ぼけである。現在社会では体内時計が社会活動を阻害することがしばしば生じている。しかしそのような問題に対して明瞭な解決策が明らかになっていない。解決策が無いことがわかっていて“無理をさせている”わけである。

稼働率の上昇を求めて 24 時間三交替制で勤務するシステムを採用している企業は多い。しかしこのような場合は体内時計が規定する身体内部の昼夜に適合しない時刻に覚

醒状態を保つ必要が出てくる。体内時計の夜はヒトのような昼光性動物では活動を抑制する。眠くなるわけである。当然のことながら無理を生じる。カフェイン程度ではどうしようもないことも多い。その例のひとつが昨年関越道で起きた夜行ツアーバスの事故である。乗客7名が死亡するという痛ましい事故は、乗務員の過労に加え、昼光性動物である人間は夜間には眠くなるという事実、すなわち夜間に覚醒状態を保つことは難しいことが関与している。

夜行ツアーバスはこのような人間の生理状態に逆らうように運行されており、常に危険を伴うことを理解する必要がある。国土交通省が作成した古い規定では運転手一人で運行可能な距離に昼夜の差が無かった。今回の新しい法令では昼夜によりやく差がつけられた。夜間の一人で可能な運行距離を昼間よりも短くし、連日の乗車を制限するなど体内時計の存在を考慮にいった基準が策定された。夜間は眠くなりやすいという当たり前のことがようやく認識された訳である。しかしどんな短距離であっても運転者が単独の場合には運転者が打ち勝てない睡魔に襲われる可能性は常に存在する。睡眠時無呼吸症候群と同様の危険性が常に潜んでいることになる。体内時計が生み出す事故についてはあまり注目が集まっていない。体内時計についてさらに啓蒙が必要である。根本的な解決策は、眠気が襲ってきたときには眠ることができる仕組みである。よって深夜にバスを運行するためには二人以上の運転者が乗り込むことが必要になる。

このような体内時計が規定する生理現象の最適時間に合わない活動は時差ぼけと同様の病態である。この状態を Till Roenneberg 博士は Social jet lag (社会的時差ぼけ) と名付けた[18]。現代社会は、経線をまたぐ移動無しに時差ぼけを生み出している。

社会的時差ぼけをいかに治療するか

さて社会的時差ぼけに対してどのような解決方法があるだろうか。単純に考えれば体内時計が規定する活動期を夜間に合わせれば、大きな問題は生じないことになる。しかしすでに時差ぼけの章で述べたが、どうしたって体内時計はなかなか動かない。さらに社会的時差ぼけは太陽光を用いて体内時計をずらすことができないから、一般の時差ぼけよりもある意味では過酷である。夜間に人工的な高照度を浴び昼間は家にこもって、あるいはサングラスを用いて太陽の光を目に入れないようにすればおそらく一週間もすれば体内時計の昼、を暗期に合わせることができると思える。しかし、体内時計と明暗リズムが同期していないので、昼間に少し光を浴びるだけでも同期する方に大きく時計が動いてしまう。体内時計を無理矢理夜間の活動に合わせようとするのは狭い尾根をあるいているような状態である。ちょっとしたことで谷底に落ちてしまう。不安定である。よって、体内時計を本格的に動かそうとするのは実用的ではない。三日以上の深夜

勤務が続くのを避け、深夜勤の翌日はぐっすり眠れる日をつくることである。深夜勤翌日の睡眠は、メラトニン分泌が低下していることが知られているので、メラトニンを摂取することなどを組み合わせて、なんとかやっていくしかないと思われる。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。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している。いずれにしろ社会的時差ぼけへの対策はまだ不十分で今後重点的に検討されるべき課題である。

(三緑会講演会 2013 年を元に書き起こしました。)

文献

1. Harmar, A.J., et al., *The VPAC(2) receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei*. Cell, 2002. **109**(4): p. 497-508.
2. O'Neill, J.S., et al., *cAMP-dependent signaling as a core component of the mammalian circadian pacemaker*. Science, 2008. **320**(5878): p. 949-53.
3. Shigeyoshi, Y., et al., *Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript*. Cell, 1997. **91**(7): p. 1043-53.
4. Tei, H., et al., *Circadian oscillation of a mammalian homologue of the Drosophila period gene*. Nature, 1997. **389**(6650): p. 512-6.
5. Takumi, T., et al., *A new mammalian period gene predominantly expressed in the suprachiasmatic nucleus*. Genes Cells, 1998. **3**(3): p. 167-76.
6. Campbell, S.S. and P.J. Murphy, *Extraocular circadian phototransduction in humans*. Science, 1998. **279**(5349): p. 396-9.
7. Wright, K.P., Jr. and C.A. Czeisler, *Absence of circadian phase resetting in response to bright light behind the knees*. Science, 2002. **297**(5581): p. 571.
8. Takashima, N., et al., *Gq/11-induced intracellular calcium mobilization mediates Per2 acute induction in Rat-1 fibroblasts*. Genes Cells, 2006. **11**(9): p. 1039-49.
9. Honma, K., et al., *Phase setting of circadian locomotor rhythm of infant rats*. Am J Physiol, 1987. **252**(2 Pt 2): p. R256-61.

10. Honma, K., S. Honma, and T. Hiroshige, *Response curve, free-running period, and activity time in circadian locomotor rhythm of rats*. Jpn J Physiol, 1985. **35** (4): p. 643-58.
11. Nagano, M., et al., *rPer1 and rPer2 induction during phases of the circadian cycle critical for light resetting of the circadian clock*. Brain Res, 2009. **1289**: p. 37-48.
12. Nagano, M., et al., *An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center*. J Neurosci, 2003. **23** (14): p. 6141-51.
13. 蔵本由紀, *リズム現象の世界. 非線形・非平衡現象の数理*, ed. 三村昌泰. Vol. 1. 2005, 東京: 東京大学出版会.
14. 郡宏 and 森田善久, *生物リズムと力学系. 現象を解明する数学 2011*, 東京: 共立出版株式会社.
15. Welsh, D.K., et al., *Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms*. Neuron, 1995. **14** (4): p. 697-706.
16. Honma, S., et al., *Circadian periods of single suprachiasmatic neurons in rats*. Neurosci Lett, 1998. **250** (3): p. 157-60.
17. Skene, D.J. and J. Arendt, *Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin*. Sleep Med, 2007. **8** (6): p. 651-5.
18. Juda, M., C. Vetter, and T. Roenneberg, *Chronotype modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers*. J Biol Rhythms, 2013. **28** (2): p. 141-51.