巻　頭　言

時間医学とフィールド医学の視点からみたオーダーメイド医療

大塚邦明
東京女子医科大学 東医療センター　時間医学老年総合内科 教授（客員）

診療のあり方をもう一度考えてみたい。背景疾患を診断し、その原因を探索し、病態の広がりをみきわめて、それを徹底的に治療する。現在、これが医療のシナリオである。しかし、疾患の原因や病態は個々の患者によって異なる。同じ病気であっても、同じ治療の効果は千差万別である。ここにEBMの限界がある。何かが足りないと思う。

EBMを補うには、時間医学とフィールド医学が有効である。時計遺伝子と総合的機能評価から得られる情報をもとに、治療効果の個人差を予測し、個人に見合った適切な治療を模索していく。時間医学とフィールド医学にこそ、理想の医療の姿がある。

時間生物学研究が急速に普及し、医学と医療への応用が期待されている。生活習慣病から老化・発癌まで、健康をおびやかす病態との関わりが認識され、時計遺伝子が持つnon-clock functionと呼ばれて注目されている。脂質・リポ蛋白代謝・血管の炎症等を調節する核内受容体がコアループと連結することで、時計機構と代謝のプロセスとの相互協調作用が創出される。その結果、時計遺伝子に異常があると生体リズムが乱れ、肥満、高血圧、糖尿病が発症し、抑うつ気分が現れ、あるいは癌になってしまう。最近では、早老や寿命との関わりまでもが論じられている。

血圧リズムをつくりだす時計遺伝子の研究は、変異マウスやノックアウマウスを観察することにより確認されてきた。1993年、ドイツのLemmerらは高血圧モデルラット（transgenic TGR（mREN2）27）を作成した。血圧サーカデイアンリズムの頂点位相が、休息期にあるエクファジア型高血圧モデルラットであった。血圧リズムは必ずしも活動量の多寡に依存しているのではなく、生体時計の指令に従って変動していることを意味している。以来、血圧リズムの時計遺伝子を探求する研究が始まった。*Bmal1*ノックアウトマウス、あるいは*Clock*の変異マウスで、血圧サーカデイアンリズムが消失していること。時計遺伝*Cry1*と*Cry2*のダブルノックアウトマウスは食塩感受性高血圧を呈すること等が確認され、血圧サーカデイアンリズムの発現にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、自律神経系とともに、時計機構が関与していると考えられている。

一方、生態学的視点から健康長寿を探ることも重要である。疾病の要因は生活の中にもある。たとえば、本当に適切な高血圧診療を施すためには、異なる生活習慣・社会的背景・自然環境等が高血圧にどのように影響しているかを的確に評価することが重要である。地域に即した診断と治療を求めるという医療のとり組みであり、think globally, act locallyとの哲理がその背景にある。それをGlocal Comprehensive Assessment（GCA）と称し提唱してきた。

身土不二（しんどふに）という言葉がある。身土不二を直訳すれば、「身」とはからだやそれにまつわる物を、「土」とは環境や風土を、「不二」とは二つでなく一つであること、ということになる。1305年の中国の仏教書、『盧山蓮宗宝鑑』(普度法師編）に由来するとされるが、詳細は不明である。単に、その生息している土地や環境と、切っても切れない関係にあるという意味だけでではなく、身近な場所（三里四方）で育ったものを食べ生活するのが一番。からだと土とは常に一つであるとした食－農－環境のあり方を教えている。「土は人を映す鏡であり、人は土を写す鏡でもある」、とも解釈できる。

数多くの地域を訪れ、そこに棲む人々と対話を重ねてきた。最も密度の濃い調査が実施できた３つの地域、豪雪の町北海道Ｕ町、温暖な町高知県Ｔ町、そしてヒマラヤの麓の高所に住む低圧低酸素の町、ラダック（Ladakh）地域の調査から、健康とは何か、地域に見合った医療とは何かについていろいろなことを学ぶことができた。ラダック地域はチベット高原に隣接する標高3300mから4600mの高地に位置し、ヒマラヤ連山の麓に点在する集落と砂漠地帯からなる人口約20万の地域である。高地であるがため、SpO2は85～90％の著しい

慢性の低酸素血症を呈している。昼夜と冬夏の温度差が大きい。電気の普及が十分ではない。

この３つの町では、そこに住む人々の動脈硬化を促進する要因は微妙に異なっていた。北海道U町では男性・収縮期血圧・認知機能が、高知県T町では高齢・収縮期血圧・呼吸数が、ヒマラヤでは女性・時間予測（time estimation）・拡張期血圧・日常の歩行速度が抽出された。土は人を映す鏡であり、人は土を写す鏡でもある。この仏教の教え（身土不二）は、まさに地域に見合った診療こそ必要であることを端的に示している。

時計遺伝子の視点から疾病の機序を探り、フィールドにおけるGCAをもと個人に見合った診断と治療を心がける。すなわち、時間医学とフィールド医学の視点からみたオーダーメイド医療が、今、求められている。時間医学とフィールド医学は、一人一人をじっくり眺めることの重要性を教えている。エビデンスという名の下にEBMだけに奔りがちな現在の医療に警告を発している。