

## 抗癌薬の時間治療

大戸茂弘<sup>1)</sup>

九州大学大学院薬学研究院薬剤学

生体には体内時計が存在し、多くの生体機能をコントロールしている。そのため約24時間を周期とする生体リズムが認められる。また、薬の効き方を決定する薬の体内での動き方や薬に対する生体の感じ方も生体リズムの影響を受ける（時間薬理学：Chronopharmacology）。時間薬理学は、投薬のタイミングを考慮して効果を最大に、また副作用を最小にすることにより医薬品適正使用の向上を指向した学問分野である。一方、抗癌薬の薬物治療において、癌細胞に対し抗腫瘍効果を最大にする点と正常細胞に対し毒性を最小にする点が重要である。従って、生体の中で細胞の感受性や薬物動態が時間と共に刻々と変化しているような状況下では、生体リズムにあわせ持続点滴速度を変化させたり、適切な投薬タイミングを選択する必要がある。抗癌薬の効果の標的臓器となる癌細胞や副作用の標的臓器となる正常骨髄細胞のDNA合成能には日周リズムが存在する。そのため生体リズムを考慮して、抗癌薬の効果を増強し、副作用を軽減することが可能となる。治療において、抗癌薬に対する生体の感受性（癌細胞および正常細胞の細胞動態）および薬物動態の日周リズムをモニターし、生体リズムの中で何を指標に投薬タイミングを設定するかが重要である。生活環境、疾患症状、治療状況により生体リズムの位相や振幅が変容するため、投薬時刻が重要なのではなく個々の生体リズムにマッチした時刻に投与する必要がある。

### 1. はじめに

生体には体内時計が存在し、多くの生体機能をコントロールしている。そのため約24時間を周期とする生体リズムが認められる。また、薬の効き方を決定する薬の体内での動き方や薬に対する生体の感じ方も生体リズムの影響を受ける<sup>1,20,28)</sup>。従って投薬タイミングを考慮することにより薬の有効性や安全性を高めることも可能となる。抗癌薬も代表的薬物の一つである。一般に抗癌薬の効果は、薬物動態、薬力学および癌細胞の感受性により規定される。また感受性は、癌細胞の増殖状態、細胞周期によって異なることが知られている。一方、抗癌薬の薬物治療において、癌細胞に対し抗腫瘍効果を最大にする点と正常細胞に対し毒性を最小にする点が重要である。しかし強力な抗癌薬は開発されているものの、その重篤な副作用のため治療を中断せざるを得なくなり、その作用を発揮できない場合が多い。抗癌薬は殺細

胞作用様式から、濃度依存性作用群（type I）と時間依存性作用群（type II）に分類される<sup>26)</sup>。濃度依存性作用群には、アルキル化剤、抗癌性抗生物質、白金誘導体、トポイソメラーゼ阻害剤などの周期特異性薬剤が分類され、一回大量投与方法または中等量間欠投与方法が有効である。時間依存性作用群には、代謝拮抗剤や植物性アルカロイドなどの期特異性薬剤が分類され、長期頻回分割投与方法、持続点滴投与方法または間欠投与方法が有効である。以上が抗癌薬の cell kill kinetics からみた一般に推奨されている投与方法である。しかしながら、生体の中で細胞の感受性や薬物動態が時間と共に刻々と変化しているような状況下では、生体リズムにあわせ持続点滴速度を変化させたり、適切な投薬タイミングを選択することにより、効果を増強することや副作用を軽減することも可能である。

①ohdo@phar.kyushu-u.ac.jp (〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1)

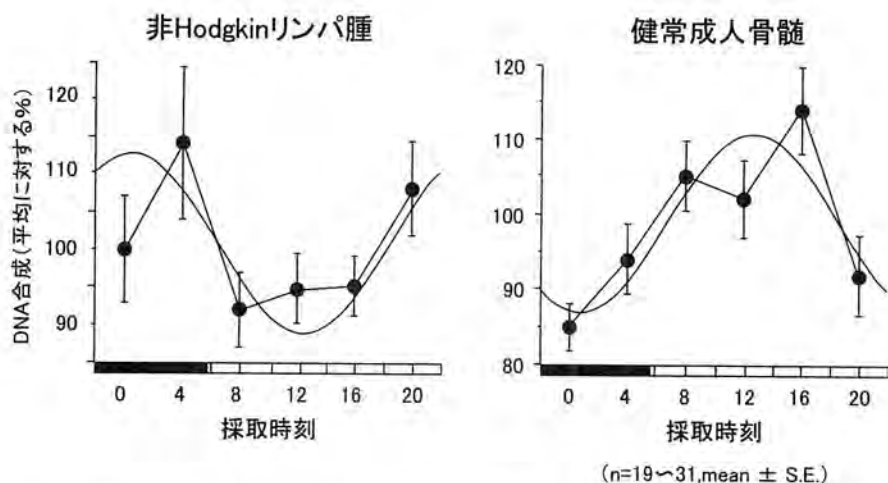


図1 非Hodgkinリンパ腫瘍患者(18名男子、6名女子)および健常成人(男子16名)を対象とした骨髄細胞のDNA合成能の日周リズム<sup>27)</sup>。24時間の全データ平均を100%とし、各時点毎に平均と標準誤差(%)を示す。

## 2. 薬物活性の日周リズム

多くの薬物の効果、副作用および薬物動態が、投薬時刻により異なることが知られている。その機序としてレセプター機能、神経伝達物質などの生体の感受性や吸収、分布、代謝、排泄などの薬物動態の日周リズムが関与している。さらに、薬物動態の日周リズムの機序として肝機能、腎機能、薬物結合蛋白量、胃内pH、薬物の胃内通過時間などの日周リズムが関与している<sup>1)</sup>。抗癌薬の共通した副作用として骨髄抑制や消化管障害がある。すなわち、活発に増殖を繰り返している骨髄細胞や消化管細胞は抗癌薬による副作用の標的臓器となりうる。健常人の骨髄細胞のDNA合成能には、活動期に高値を、休息期に低値を示す有意な日周リズムが認められる(図1)<sup>27)</sup>。同様の所見は、直腸粘膜細胞でも認められる<sup>5)</sup>。一方、癌細胞のDNA合成能にも日周リズムが認められる<sup>27)</sup>。すなわち、生体内では抗癌薬に対する細胞の感受性が時間と共に変化していることが推察される。実際に、S期特異性薬剤であるメトトレキサートや塩酸イリノテカンの抗腫瘍効果や副作用および抗癌薬と併用される顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の白血球増加作用は、癌細胞や正常細胞の細胞動態(DNA合成、標的酵素、レセプター数)や薬物動態の日周リズムと関連して投薬時刻により変化する<sup>21, 22, 24)</sup>。

## 3. 抗癌薬の時間薬物治療の具体例

種々の抗癌薬に関して時間薬理学的所見が報告されているため薬力学的側面および薬物動態学的側面

から紹介する<sup>21)</sup>。

### 3-1. 6-メルカプトプリン、メトトレキサートの併用療法

急性リンパ球性白血病小児患者を対象とした6-メルカプトプリン、メトトレキサートの併用療法に関する臨床試験成績について紹介する<sup>25)</sup>。維持療法として、6-メルカプトプリンを毎日、メトトレキサートを一週間毎に、ビンクリスチンとプレドニゾロンを一ヶ月毎に投与している。朝投与では、6-メルカプトプリンおよびメトトレキサートが午前10:00時に投与された。一方、夜投与では、午後17:00時以降に投与された。その結果を図2に示すが、78週以上再発が認められない患者の生存率は、朝投与で82例中38例で46%であった。一方、夜投与では36例中23例で64%と有意に高い。これらの機序として、まず生体の感受性の側面より、毒性の標的臓器である骨髄および消化管粘膜のDNA合成能には、活動期に最高値を示す有意な日周リズムが認められる<sup>5-27)</sup>。DNA合成リズムと関連して合成能が低下する時間帯にはS期特異性薬剤である6-メルカプトプリンおよびメトトレキサートの毒性が軽減できるため増量が可能である。次に薬物動態学的側面より、両薬物の血中濃度は、いずれも夜間投与時に高まる方向に薬物動態値が寄与している。以上の結果を考慮すると、夜間投与時は正常細胞のDNA合成能が低下している時間帯であり、薬物濃度を高濃度に維持することが可能となり、毒性を誘発することなく、効果の増強につながったものと思われる。



対象：  
急性リンパ球性白血病の小児患者(118名)

投薬時刻：  
朝投与(82名)、夕投与(36名)

薬剤：  
6-メルカプトプリン(6-MP、1回/日)  
メトトレキサート(MTX、1回/週)  
ピンクリスチン、プレドニゾン(1回/月)

—— ;朝投与  
..... ;夕投与

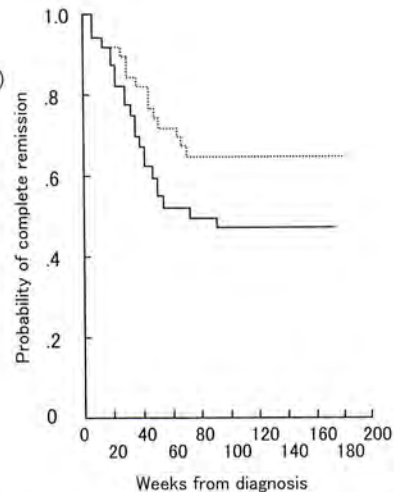


図2 急性リンパ球性白血病の小児患者を対象とした時間薬物治療の有効性の評価<sup>25)</sup>。実線；朝投与、点線；夕投与。

### 3-2. フルオロウラシル、オキサリプラチン、ロイコボリンの併用療法

大腸癌患者を対象としたフルオロウラシル、オキサリプラチン、ロイコボリンの併用療法に関する臨床試験成績について紹介する<sup>15)</sup>。投与方法は、点滴速度を一定にした場合(24時間を通して一定量)と不定にした場合(フルオロウラシル、ロイコボリンを午前04:00に最大量、オキサリプラチンを午後16:00に最大量とした時間薬物治療)で比較検討している(図3)。表1に示すように、50%以上の腫瘍の縮小を示す奏効率は、時間治療で有意に高い。また重篤な消化器障害や神経障害のため治療を中断あるいは中止した症例は、時間治療で有意に軽減される。これらの機序として次のことが考えられる。まず生体の感受性の側面より、毒性の標的臓器である骨髄および消化管粘膜のDNA合成能には、活動期に最高値を示す有意な日周リズムが認められる<sup>5,15,27)</sup>。DNA合成リズムと関連して合成能が低下する時間帯にはS期特異性薬剤であるフルオロウラシルの毒

性が軽減できるため増量が可能であり、逆にDNA合成能が高まる時間帯には毒性が増強されるため減量する必要がある。次に薬物動態学的側面よりフル

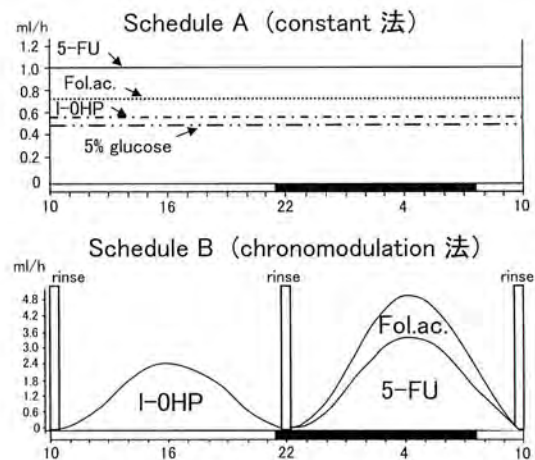


図3 大腸癌患者を対象としたクロノポンプによる時間薬物投与計画<sup>15)</sup>。5-FU；フルオロウラシル(600mg/m<sup>2</sup>)、Fol.ac.；ロイコボリン(300mg/m<sup>2</sup>)、I-OHP；オキサリプラチン(20mg/m<sup>2</sup>)、5日投薬+16日休薬

表1. 大腸癌患者を対象とした投与方法による効果および副作用の比較<sup>15)</sup>

指標	投与方法		統計解析
	一定速度	不定速度 (時間治療)	
患者数 (効果)	93	93	
50%以上の腫瘍縮小 (副作用)	27 (29%)	47 (51%)	P<0.05
中止,中断した症例	47 (51%)	26 (28%)	P<0.01
粘膜炎	70 (76%)	13 (14%)	P<0.01
末梢神経障害	29 (31%)	14 (16%)	P<0.01

オロウラシルを代謝するジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 活性は休息期に最高値を示すが、薬物濃度は最低値を示す。DPD活性が低下する時間帯にはフルオロウラシルの減量が必要で、逆にDPD活性が高まる時間帯には増量が可能である。またシスプラチンによる吐き気や腎毒性は夕投与時と比較して朝投与時に高く、シスプラチンの腎からの排泄量の投薬時刻による差異が関与している<sup>10)</sup>。

### 3-3. ドキソルビシン、シスプラチンの併用療法

表2は、卵巣癌患者 (FIGO stage III, IV、年齢29-87歳) を対象に治療効果および延命効果を指標に時間薬物治療の有効性を検討した結果である<sup>10)</sup>。9ヶ月間28日あたり60mg/m<sup>2</sup>のドキソルビシンおよびシスプラチンが投与された。投薬時刻を考慮しない方法 (U法)、06:00時にドキソルビシン、18:00時にシスプラチンを投与する方法 (A法)、06:00時にシスプラチン、18:00時にドキソルビシンを投与する方法 (B法)、一ヶ月毎にA法およびB法を交互に使用する方法 (A/B法) の4方法間で比較検討している。その結果、投薬時刻を考慮した時間薬物治療により延命効果が有意に改善する。またA法と比較してB法では、投与量を減量したり投与継続が困難な症例や出血および感染のため輸血を必要とする症例の頻度が、有意に増加する。これらの機序としてドキソルビシンによる骨髄毒性は06:00時投薬と比較して18:00時投薬で高く、これにはドキソルビシンのクリアランスの投薬時刻による差異が関与している。またシスプラチンによる吐き気や腎毒性は18:00時投薬と比較して06:00時投薬で高く、シスプラチンの腎からの排泄量の投薬時刻による差異が関与している<sup>10)</sup>。

以上のように種々の抗癌薬の効果や副作用が投薬時刻により異なり、その機序としてDNA合成能や

薬物動態の日周リズムが関与している。一方、腫瘍マーカーや副作用の指標である白血球数にも有意な日周リズムが存在する。また薬物濃度も投薬時刻により異なる。そのため薬効評価やTDM (治療学的薬物モニタリング) の実施に際し、採血時刻に十分注意しなければ、誤った評価につながるであろう。

### 4. 体内時計の分子機構からみた治療の可能性

現在、添付文書などに投薬時刻が明示されるに至っているが、時間治療をさらに展開させる上で、生体リズムに個体差が存在する点が大きな支障となっている。そのため、これまで蓄積された時間薬理学的所見を整理して体系化していくことが必要となる。このような背景から、時計遺伝子に関する情報に基づき時間治療の今後の展開について紹介する。

最近の創薬研究においては、ゲノム情報の解析に関する最新の技術を応用して、各種疾患の成因に関連する蛋白を同定し、それらに対する特異的な分子標的治療薬を開発することが望まれている。これに伴い創薬研究は、従来の天然物の化学構造修飾から分子標的あるいはゲノム情報に基づいた研究に大きくシフトしている。特に抗癌薬の開発では、従来の化学療法剤ほど強い副作用を示さずに臨床効果を示すことから、分子標的治療薬への期待が高まっている。こうした状況の中で、癌細胞の増殖および血管新生に関わる血管内皮細胞増殖因子に日周リズムが存在し、時計遺伝子により制御されていることが明らかとなった<sup>11,18)</sup>。Sarcoma180、Lewis lung carcinoma、B16 melanomaの各腫瘍を移植したマウスを対象に、血管新生阻害薬は、明期 (休息期) 開始時刻である07:00投薬において、暗期 (活動期) 開始時刻である19:00投薬と比較してより高い抗腫瘍効果を示す<sup>18)</sup>。さらに、Sarcoma180の腫瘍血管新生に対して、抗腫瘍効果が増強された07:00投薬時におい

表2. 卵巣癌患者を対象とした抗癌薬の効果に及ぼす投薬時刻の影響<sup>10)</sup>

投与方法	患者数	延命効果 (月数の中央値)	60ヶ月目 の生存率 (%)
U法	15	17	0
A法	17	42	50
B法	20	32	11
A/B法	11	82	78

U法：投薬時刻を考慮しない方法

A法：06:00時にドキソルビシン、18:00時にシスプラチンを投与する方法

B法：06:00時にシスプラチン、18:00時にドキソルビシンを投与する方法

A/B法：一ヶ月毎にA法およびB法を交互に使用する方法

て、19:00投薬と比較してより高い血管新生阻害効果を示す。その機序として、血管新生阻害薬の標的酵素の一つであるMetAP2（メチオニンアミノペプチダーゼ2）の腫瘍組織内における活性は、暗期後半から明期前半に高値を示す有意な日周リズムを示す。さらにMetAP2の活性は、抗腫瘍効果および血管新生阻害効果が増強した07:00投薬において、19:00投薬と比較して有意に抑制される。*MetAP2* mRNAの転写には、時計遺伝子のFeedback loop機構が関与しており、この振動体が刻むリズムによって*MetAP2*の発現に日周リズムが生じている可能性が示唆された。生体リズムの分子機構をふまえた血管新生阻害薬の時間治療を考えた場合、MetAP2の活性が上昇する明期前半に投薬することで、血管新生阻害薬が効果的に作用し、より高い抗腫瘍効果が得られると考えられる。このような時間生物学的な観点からのゲノム創薬のアプローチは、癌治療における新たな分子標的治療薬の創製に重要であり、分子標的治療薬の時間治療への今後の展開が期待される。その他の作用機序をもつ薬物に関しても同様の所見が認められる<sup>11)</sup>。またこのような増殖因子は腫瘍で過剰発現しており、このリズムを診断することにより、種々の分子標的治療薬の抗腫瘍効果を増強できる至適投薬タイミングを設定することが可能である。一方、正常細胞の分裂リズムを制御している*Wee1* 遺伝子も時計遺伝子により制御されており、このリズムを診断することにより、種々の抗腫瘍薬の副作用を軽減できる至適投薬タイミングを設定することが可能である<sup>17)</sup>。今後種々の標的分子およびレセプターなどの日周リズムの成因を解明することにより、薬力学的側面から投薬タイミングを設定するための生体リズムマーカーを抽出することも可能となろう。

抗癌薬の抗腫瘍効果および副作用は、薬力学的側面のみならず薬物動態学的側面により影響を受ける。肝臓は薬物代謝や解毒を行う重要な臓器である。肝臓では多くの遺伝子が日周リズムを示す。ラットの肝臓を対象としたマイクロアレイ解析の結果、3906の対象遺伝子の中で約30%の遺伝子が明瞭な日周リズムを示す<sup>7)</sup>。その中で約90%の遺伝子の振幅強度は1.5倍以下であり、67の遺伝子が明瞭な日周リズムを示す。これらは、遺伝子の転写、薬物代謝酵素、トランスポーター、シグナル伝達および免疫関連の遺伝子である。SCNや肝臓でリズムに発現している*Dbp*は出力系の遺伝子であり、時計遺伝子により制御されている<sup>29,30)</sup>。すなわち*Dbp*の転写はE-

boxesを介してCLOCK-BMAL1により促進し、PERとCRYにより抑制される。DBPが肝臓におけるアルブミン遺伝子や数種のP450分子（steroid 15 $\alpha$ -hydroxylase (Cyp3a4)、coumarin 7-hydroxylase (Cyp2a5))の転写を制御し、転写活性が日周リズムを示す<sup>19)</sup>。PAR-domain basic leucine zipper (PAR bZip) 転写因子DBP、HLFおよびTEFのトリプルノックアウトマウスを用いた研究で、PAR bZipタンパクがcytochrome P450 enzymes、carboxylesterases、aminolevulinic acid synthase (ALAS1)、P450-oxidoreductase (POR)、sulfotransferases、glutathione-S-transferase (GST)、aldehyde dehydrogenases、UDP-glucuronosyltransferases、members of drug transporter familiesおよびconstitutive androstane receptor (CAR)のような薬物代謝および解毒に関わる多くの酵素の発現を制御していることが明らかにされている<sup>9)</sup>。PAR bZipタンパクは、CYP2A5、CYP2C50およびCES3のような解毒に関わる酵素の発現を制御している。PAR bZipタンパクにより制御され日周リズムを示すCARは、CYP2B10のような解毒に関わる酵素の発現を制御している。PAR bZipとCARの両タンパクは、病原体に対する防御機構に関わるALAS1やPORを制御している。今後種々の薬物代謝酵素およびトランスポーターなどの日周リズムの成因を解明することにより、薬物動態学的側面から投薬タイミングを設定するための生体リズムマーカーを抽出することも可能となろう。

生体リズムは、健康を保持・増進させる上でも重要な役割を果たしている。生体リズムの破綻が不眠や胃腸障害などを引き起こし、持続的に続くと精神疾患などの慢性的疾患を生じることもしばしばない。一方、薬物治療中に睡眠・覚醒のサイクル、コーチゾール、体温などの生体リズムが変容することが注目され始めている<sup>8,19)</sup>。インターフェロン (IFN) は腫瘍および慢性肝炎治療などに幅広く使用されているが、重要な副作用としてリズム障害と関連の深いうつ状態、不眠、自殺などが報告されている<sup>1,3)</sup>。IFN非投与時には、ヒトにおいてリンパ球数は08:00時頃に最低となり、22:00時頃に最高となるが、コーチゾール濃度は08:00時頃に最高となり、22:00時頃に最低となる。これらのリズムはIFNを08:00時頃に連日投与するとリンパ球数は低値を維持し、コーチゾール濃度は高値を維持する。すなわち正常なリンパ球数とコーチゾール濃度の逆相関関係は崩れリズムは消失する。一方、IFNを22:00時頃に隔日投与



すると正常に維持される。以上の結果は、IFNを夜間に投与し、かつ隔日に投与することが生体リズムを崩さない理想的な投与方法であることを示している。しかしながら、IFNの生体リズム障害の機序については明らかにされていない。そこで、マウスを対象に、体内時計の本体である視交叉上核の時計遺伝子の日周リズムが薬物投与中に如何に変容するかを明らかにすること、および時計遺伝子の日周リズム障害を克服するための至適投薬設計を構築することを目的に以下の検討を行った。マウスを対象として、IFNによる生体リズムの障害が末梢のみならずSCNでも認められることを明らかにした<sup>12,23)</sup>。薬物非投与時にはSCNの*Per1*、*Per2*、*Per3* mRNA発現量はそれぞれ明期（休息期）前半、後半、中間に最高値を示す。一方、IFNの連続投与によりそれらのリズムの振幅は顕著に低下する。*Per*遺伝子の転写促進因子である*Clock* および*Bmal1*のmRNAも抑制される。IFNによる時計機能障害は活動期前半の投薬で認められるが、休息期前半の投薬では認められない。この結果は上記ヒトでの所見と類似している。またSCNにおけるIFNレセプターには活動期に高値を示す有意なリズムが存在するため、時計機能障害の投薬時刻による差の機序として考えられる<sup>16)</sup>。このような現象は他の薬剤でも認められ、生体リズムの障害が発癌の頻度を高めることも知られている。そのためIFN以外の薬物に関しても生体のホメオスタシス機構を維持しながら治療していくことが、副作用、合併症の防止という点で極めて重要である。本研究結果は、薬が体内時計の時計遺伝子に異常を引き起こす可能性があること、そして、このような有害反応は投薬スケジュールを最適化することで避けることができ、またそうすべきであることを示している。

種々の薬物が、体内時計に作用し、生体リズムの位相を変化させる。光刺激は主観的暗期に特異的に体内時計の位相を変化させるが、多くの非光刺激は明期に作用して体内時計をリセットする。このような非光同調因子としては、薬物、制限給餌などが知られている。例えば、摂食条件を繰り返し操作することにより、末梢での時計遺伝子の日周リズムが摂食時間帯に応じて変化することが知られている<sup>9)</sup>。逆に薬物や摂食条件を操作することにより、生体リズムを調整したり、意図的に変化させることも可能である。すなわち、先に記載した生体リズム診断に基づき生体リズムに応じて至適投薬タイミングを設定する従来の時間治療に対し、生体リズムを積極的

に操作することにより至適投薬タイミングを容易に設定可能な新規時間治療法の開発につながるものと思われる。

以上のように、体内時計の分子機構を考慮することで、生体リズムマーカーのモニタリング、薬物誘発リズム障害の防止および生体リズムの操作を基礎にした時間治療が効率よく行われることが期待される。

## 5. おわりに

種々の抗瘍薬の効果、副作用の日周リズムについて紹介し、その機序を生体の感受性および薬物動態の側面より紹介した。治療に際し、少なくとも以下の点を考慮して治療指針を構築すべきであろう。

1) 抗瘍薬に対する生体の感受性および薬物動態の日周リズムが如何に制御されているか、治療においていずれが相対的に重要であるか、生体リズムの中で何を指標に投薬タイミングを設定するかが重要である。そのため疾患の症状、薬に対する生体の感受性、薬物動態の日周リズムの制御機構を解明することが急務である。

2) 生体の感受性の側面から細胞動態（細胞周期や標的酵素の動き）の日周リズムが、正常細胞と癌細胞との間で同じか異なるか（リズムの位相が同じか異なるか）が重要である。位相が異なる場合は正常細胞の感受性が低く、癌細胞の感受性が高い時刻に投薬することが望ましい。位相が同じ場合は、薬物を用い細胞動態を制御することにより細胞種間に位相の差異を見いだすことも可能である。

3) 対象が患者であるため生活状態、病状および輸液や薬物の投与方法によりリズムの位相や振幅が変化する。このように生体リズムの位相や振幅が個人毎に異なるため、投薬時刻が重要なのではなく個々の生体リズムにマッチした時刻に投与することが重要である。

基本的には、上記の点を考慮し、最終的には、効果および副作用の日周リズムに及ぼす生体の感受性と薬物動態の日周リズムの相対的寄与を考慮した上で、最適投与方法および投薬タイミングを設定することが重要である。これまで経験的に行われている1日2回あるいは3回均等分割する投薬設計を、生体リズムを考慮して治療効果が望まれる時間帯に高用量、不必要な時間帯には投与量を減量するといった試みだけでも医薬品適正使用の向上につながるであろう。多くの生体機能や疾患に日周リズムが認められるため、個々の生体リズムにマッチした投薬タ

イメージ、投与方法、製剤の工夫が望まれる。薬物療法最終ゴールが治療の個別化であるならば、個々の生体リズムにマッチした至適投薬設計を構築することが必要不可欠といえよう。

#### 引用文献

- 1) Abrams PG, McClamrock E, Foon KA: *New Engl J Med* 312:443-444(1985)
- 2) Bjarnason GA, Hrushesky WJM: *Circadian Cancer Therapy*, pp 241-263, CRC Press Inc, Boca Raton, Ann Arbor, London and Tokyo (1994)
- 3) Bocci V: *Cancer Drug Deliv* 2:313-316(1985)
- 4) Bruguerolle B: *Clin Pharmacokinet* 35:83-94(1998)
- 5) Buchi KN, Moore JG, Hrushesky WJM, Sothorn RB, Rubin NH: *Gastroenterology* 101:410-415(1991)
- 6) Damiola F, Minh NL, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U: *Genes Dev* 14:2950-2961(2000)
- 7) Desai VG, Moland CL, Branham WS, Delongchamp RR, Fang H, Duffy PH, Peterson CA, Beggs ML, Fuscoe JC: *Mutation Res* 549:115-129(2004)
- 8) Duncan WC: *Pharmacol Ther* 71:253-312(1996)
- 9) Gachon F, Olela FF, Schaad O, Descombes P, Schibler U: *Cell Metab* 4:25-36(2006)
- 10) Hrushesky WJM, von Roemeling R, Sothorn RB: *Chronopharmacology: Cellular and Biochemical Interactions*, pp439-473, Marcel Dekker Inc, New York and Basel(1989)
- 11) Koyanagi S, Kuramoto Y, Nakagawa H, Aramaki H, Ohdo S, Soeda S, Shimeno H: *Cancer Res* 63:7277-7283(2003)
- 12) Koyanagi S, Ohdo S: *Mol Pharmacol* 62(6):1393-1399(2002)
- 13) Lavery DJ, Lopez-Molina L, Margueron R, Fleury-Olela F, Conquet F, Schibler U, Bonfils C: *Mol Cell Biol* 19:6488-6499(1999)
- 14) Levi F: *From the Biological Clock to Chronopharmacology*, pp147-170, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart(1996)
- 15) Levi F, Zidani R, Misset JL: *Lancet* 350:681-686(1997)
- 16) Lundkvist GB, Robertson B, Mhlanga JDM, Rottenberg ME, Kristensson K: *NeuroReport* 9:1059-1063(1998)
- 17) Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H: *Science* 302:255-259(2003)
- 18) Nakagawa H, Koyanagi S, Takiguchi T, Kuramoto Y, Soeda S, Shimeno H, Higuchi S, Ohdo S: *Cancer Res* 64:8328-8333(2004)
- 19) Nishimura K, Kato H, Saito M: *J Nutr Sci Vitaminol* 38:117-125(1992)
- 20) Ohdo S: *Drug Metab Pharmacokinet* 22(1):3-14(2007)
- 21) Ohdo S, Arata N, Furukubo T, Yukawa E, Higuchi S, Nakano S, Ogawa N: *J Pharmacol Exp Ther* 285(1):242-246(1998)
- 22) Ohdo S, Inoue K, Yukawa E, Higuchi S, Nakano S, Ogawa N: *Jpn J Pharmacol* 75:283-290(1997)
- 23) Ohdo S, Koyanagi S, Suyama H, Higuchi S, Aramaki H: *Nature Med* 7:356-360(2001)
- 24) Ohdo S, Makinosumi T, Ishizaki T, Yukawa E, Higuchi S, Nakano S, Ogawa N: *J Pharmacol Exp Ther* 283(3):1383-1388(1997)
- 25) Rivard GE, Infante-Rivard C, Dresse MF, Leclerc JM, Champagne J: *Chronobiol Int* 10:201-204(1993)
- 26) 下山正徳: *癌と化学療法* 3:1103-1110(1976)
- 27) Smaaland R, Lote K, Sothorn RB, Laerum OD: *Cancer Res* 53:3129-3138(1993)
- 28) Smolensky MH, Labrecque G: *Pharmaceutical News* 4:10-16(1997)
- 29) Yamaguchi S, Mitsui S, Yan L, Yagita K, Miyake S, Okamura H: *Mol Cell Biol* 20:4773-4781(2000)
- 30) Yan L, Miyake S, Okamura H: *J Neurosci Res* 59:291-295(2000)