巻　頭　言

時間生物学視点の臨床応用への期待をこめて

前村浩二✉
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学

時間生物学会の魅力は何と言っても学際的なことであろう。私は2002年から参加させて頂いているが、この学会に参加して初めて植物や魚類、鳥類などの生物時計のメカニズムを知り、また体内時計と密接に関連している睡眠を始め、様々な生命現象にも興味がわくようになった。そして、時間生物学的視点を持つことは、私の専門としている循環器疾患を把握する上でも大変役に立っている。

血圧、脈拍などの生理機能には明らかな概日リズムがあり、これに関連して、心筋梗塞、脳梗塞、気管支喘息などさまざまな疾患には、一日の中で好発時間帯があることも良く知られている。そのため以前から概日リズムに多少の興味はもっていたが、日常診療上は、採血や血圧測定の時刻に配慮しなければ、基準値との比較ができないこともあり、むしろ少し厄介な現象だとすら感じていた。しかし留学中に偶然、時計遺伝子に出会ったことから、この分野の魅力に惹かれるようになった。

私は1990年代後半にアメリカに留学し、HIF-2αの血管発生における役割について研究していた。HIFはbHLH-PAS転写因子ファミリーに属すが、PASという名称はPeriod、Arnt、Simが類似したドメイン構造を有していたことから、その頭文字をとって名付けられたことを知り、全く異なる機能を持つと考えられる転写因子が、類似の構造を有していることに興味をもった。ただし、ここでの*period*はショウジョウバエの遺伝子であり、その後なかなか哺乳類の時計遺伝子がクローニングされなかった。そして遂に1997年の*Clock*を皮切りに、哺乳類でも*Period*等の時計遺伝子が次々にクローニング、または時計遺伝子であることが同定され、時間生物学の分野に参入する研究者が急速に増加したのは周知の通りである。私もその時期にHIF-2αに結合するタンパクを探索している過程で、新規の遺伝子をクローニングでき（*Bmal2*と同じ）、低酸素反応と生物時計のシグナルにクロストークがあることに大変興味を持つようになった。さらに心臓、血管、腎臓にも時計遺伝子が発現しており、しかもきれいに概日リズムを呈していることを確認して、心臓や血管の体内時計がどのような働きをしているのだろうかと、俄然興味がわいた。そして時計遺伝子が心血管系の疾患の発症にも関係しているのではないかと想像するだけで、胸の高鳴りを感じた。

その後、ノックアウトマウスを用いた研究などで、時計遺伝子が癌、肥満、糖尿病、高血圧、動脈硬化など、様々な疾患と関連していることが示され、臨床医の間でも、時計遺伝子の重要性は認識されるようになった。以前は、循環器領域の学会で体内時計の話をすると、皆興味は持ってくれるものの、「変わったことをしている人がいるね」という反応であった。しかし特に土居先生、岡村先生の、Cryダブルノックアウトマウスが食塩感受性の高血圧を来すことを示した論文は、我々循環器領域の臨床医にも大きなインパクトを与えた。実際、2012年に日本循環器学会で体内時計と循環器疾患のシンポジウムを開催した時は、開始前から大きな会場が立ち見状態となっており、この分野への興味が非常に高まっているのを実感した。しかし、残念ながらこの分野が臨床医の間で、大きな研究のうねりになっているとは言いがたい状況である。それは、日常臨床で体内時計を簡便に測ることが困難であることが一因であると考えられる。実験動物では様々な方法で個体の時計を測ることが可能だが、人では簡便に測定することは困難であることが、人での研究、あるいは臨床応用の障壁になっている。

今後のさらなる時間生物学の発展を考えた場合、ブレークスルーとなるようなメカニズムの解明とともに、もう一つの出口は時間生物学的視点の臨床応用であろう。その点、毛根からRNAを採取して時計遺伝子の発現パターンを捉える方法や、メタボローム解析の成果を利用して体内時計の時刻がわかるようになったのは大きな一歩である。今後、人の体内時計をさらに簡便に測定できる方法が確立すれば大きなブレークスルーとなるであろう。そして、日常臨床でも時間生物学的視点が取り入れられ、より多くの研究者、臨床医が参入して来ることを期待したい。

✉maemura@nagasaki-u.ac.jp