

体内時計からみた 心筋梗塞発症メカニズム

加藤 徹[†]

IRYO Vol. 68 No. 12 (591–596) 2014

要旨

中枢体内時計は視床下部視交叉上核にあり、末梢体内時計は心臓や血管などの臓器、心筋細胞や血管内皮細胞や平滑筋細胞などの細胞、からだのいろいろなところに存在する。中枢体内時計と同様、末梢体内時計にも内因性に生体にそなわっている「概日リズム（サーカディアンリズム）」がある。体内時計と外的刺激の非同期、中枢体内時計と末梢体内時計の位相のずれ、血圧や心拍数や凝固系や線溶系の異常は、心筋梗塞の発症につながる。本稿では、体内時計や概日リズムを応用した心筋梗塞など心血管イベントの新たな予防法や新たな治療法などパラダイムシフトの可能性について考察したい。

キーワード 体内時計, 概日リズム, サーカディアンリズム, 心筋梗塞

視床下部視交叉上核にある体内時計の 中枢が概日リズムを形成している

バクテリアなど単細胞原子生物からヒトにいたるまで、地球上の生物には行動や生理機能に一定周期のリズムがある。およそ24時間のこの生体リズムのことを「概日リズム」または「サーカディアンリズム (Circadian Rhythm)」と呼ぶ。“circ”はラテン語で「周期」を意味し、“dian”は day すなわち「1日」を表す。概日リズムを制御しているのが「体内時計」である。哺乳類の体内時計の中枢は視床下部視交叉上核にあり、個体の活動リズムや血圧や心拍数などの概日リズムを形成している。体内時計の最大調整因子は光である。両側網膜から入った光は視交

又直上に集まるが、これが視床下部視交叉上核に体内時計の中枢が存在する理由かもしれない。

体内時計の本質は時計遺伝子と 時計蛋白のフィードバックループである

1997年に世界で初めて哺乳類の時計遺伝子 *Clock* がクローニングされた¹⁾のに続いて、体内時計を構成する時計遺伝子 (*Period, Bmall, Cry* など) が次々と発見された。これらの相互間で行われる転写調節を介したフィードバックループが体内時計の本質である (図1)。CLOCK と BMALL-1は体内時計の構成蛋白であるが、これらは2量体を形成して遺伝子 *Per, Cry* 上の特徴的遺伝子配列 (CACGTG) を

国立病院機構栃木医療センター 臨床研究部 [†]医師
別刷請求先：国立病院機構栃木医療センター 臨床研究部 〒320-8580 宇都宮市中戸祭1-10-37
(平成26年7月17日受付, 平成26年9月19日受理)

e-mail: torumed3@gmail.com

Biological Clock and Acute Myocardial Infarction Onset
Toru Kato, Tochigi Medical Center

(Received Jul. 17, 2014, Accepted Sep. 19, 2014)

Key Words: biological clock, circadian rhythm, myocardial infarction

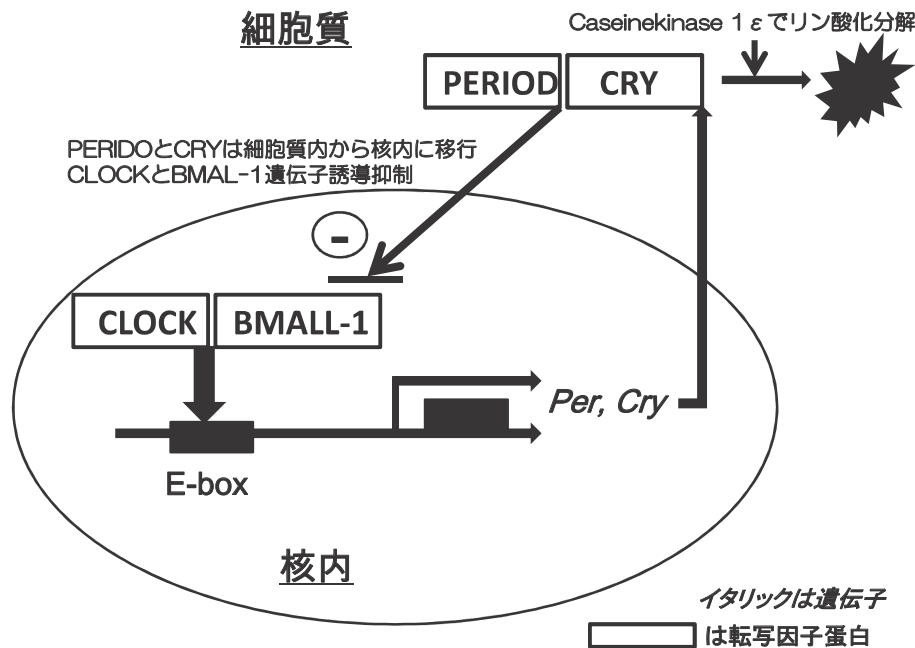


図1 体内時計は正と負のフィードバックで成り立つ

時計蛋白 CLOCK と BMAL-1 は 2 量体を形成し、時計遺伝子 *Per*, *Cry* の上流に位置し特徴的の遺伝子配列 (CACGTG) を有する「E-box」と呼ばれる部位に結合する。産生された蛋白 PER,CRY は核内から細胞質に移行し細胞質で Casein kinase 1 ε によりリン酸化分解。分解されず残った蛋白 PER, CRY は再び核内に移行する。CLOCK と BMAL1 により自身の遺伝子誘導を抑制 (これが負のフィードバック)。CLOCK と BMAL-1 の 2 量体は時計調整遺伝子 (Clock Controlled Genes : CCGs) の周期的な発現を誘導する。

有する E-box に結合する。遺伝子転写によって産生された PER や CRY などの蛋白は、核内から細胞質に移行して細胞質で Casein kinase 1 ε によってリン酸化され分解する。分解されずに残った蛋白 PER や CRY は再び核内に移行して CLOCK と BMAL1 により、自身の遺伝子誘導を抑制する。これが先に述べた体内時計の転写因子フィードバックループである。視床下部視交叉上核にある中枢体内時計のほかにも、心臓や血管内皮細胞、血管平滑筋細胞にいたるほとんどすべての臓器・組織に体内時計は存在する。これらは末梢体内時計と呼ばれる。中枢体内時計は自律神経や内分泌系を介して、あるいは光刺激や摂食リズム、睡眠・覚醒リズムにより、末梢体内時計と歩調を合わせ同調しながら生体に備わった生物学的・生理学的概日リズムを制御している (図2)。視床下部視交叉上核を破壊した動物は末梢体内時計は作動しなくなる。

心筋梗塞発症にかかわる 凝固系・線溶系にも概日リズムがある

心筋梗塞の発症は早朝に多い²⁾。早朝には交感神経系やレニンアンジオテンシン系が活性化され、血圧上昇、心拍数増加、心筋収縮亢進がみられ、心筋酸素需要は増加する。しかし冠血管抵抗は上昇し、冠血流は減少するため心筋酸素需要に対して十分な供給がなされず、心筋は虚血に陥りやすい。さらに早朝は血小板凝集能亢進、凝固因子活性亢進、線溶系活性低下がみられ、易血栓性が亢進し、血栓は溶解しにくくなる。また早朝は線溶系抑制因子 Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) 活性が上昇しており、早朝に発症した心筋梗塞には tissue Plasminogen Activator (tPA) 血栓溶解療法が効きづらい³⁾。βブロッカーを服薬していたり、糖尿病で自律神経障害があると、このような心筋梗塞の概日リズムは失われる⁴⁾ことから、心筋梗塞発症の概日リズムには自律神経の関与が大きいことがわかる。早朝は、概日リズムにより血小板活性は亢進し、血液は凝固しやすく、血栓が溶解しづらいが、これらの概日リズムが早朝の心筋梗塞発症に大きく関与し

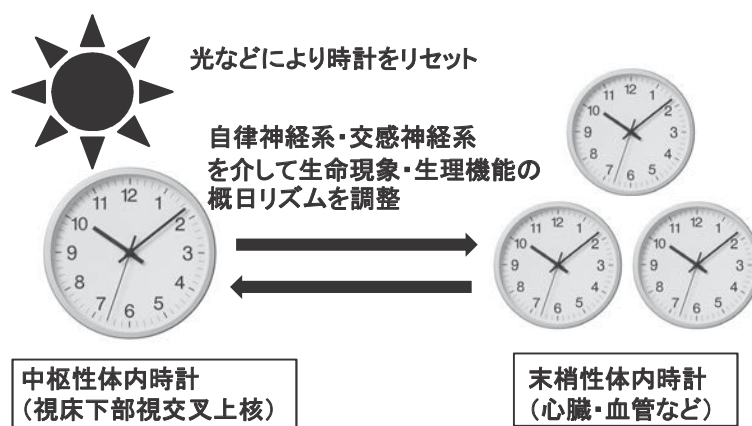


図2 体内時計の制御メカニズムについて

視床下部視交叉上核にある中枢体内時計に加え、心臓や血管内皮細胞、血管平滑筋細胞にいたるほとんどすべての臓器・組織に末梢体内時計が存在する。交感神経系や内分泌系を介して、光刺激や睡眠・覚醒リズム、食事によって同調しながら、生理機能の概日リズムは制御される。

ている。

夜間交代制シフトワークは 心筋梗塞発症リスクである

夜間交代制シフトワークは、体内時計を攪乱し心筋梗塞を発症させる。ヒトは地球上に誕生以来、朝日が昇ると覚醒し、日が沈むと就寝するという睡眠・覚醒リズムと太陽光によって概日リズムを刻みながら生存してきた。現代社会では職種の多様化や勤務形態の変化、社会的要請から夜間交代制シフトワークに就くものが増えている。コンビニエンスストアは24時間煌々と光を放し、夜更かししてテレビやパソコン、携帯やスマートフォンといった家電の光に深夜もさらされながら生活している者が少なくない。ヒトが環境に適応するべく数十万年から数百万年かけて獲得した体内時計による概日リズムを、現代社会人は自ら破壊する生活を選んでいるかのようだ。こうして環境と体内時計のリズムがずれればずれるほど、心筋梗塞の発症が増加する。

心血管疾患既往のない女性看護師7万人以上を対象とした米国の大規模研究の結果⁵⁾から、「夜間交代制シフトワーク」を「日勤、準夜勤をしながら夜勤を1カ月3回以上すること」と定義した場合、「夜間交代制シフトワーク」を行っている看護師は、行っていない看護師に比べて4年間の心血管イベント発症率が1.38倍になった。40代および50代男性1万7千人以上の心血管イベント発症リスクを調査した日本人を対象とした研究の結果⁶⁾、年齢や喫煙や既往

歴や体重などで補正しても、夜間交代制シフトワーカー (night-shift worker) は昼間勤務 (day worker) の男性に比べ、虚血性心疾患による死亡リスクが2.32倍に増加した。興味深いのは、夜間勤務を継続している男性 (fixed-night worker) は昼間勤務 (day worker) の男性に比べて虚血性心疾患リスクは増加しなかったことである。すなわち夜間就業しても昼間勤務と夜間勤務を交代することなく夜間勤務が規則的であれば体内時計は次第にリセットされる。これに対して普段は昼間勤務をしていて、ときどき夜間勤務をするという夜間交代制シフトワーカーでは、体内時計と生体リズムを同調させることがむずかしいために体内時計が攪乱し、虚血性心疾患死亡リスクを上げている可能性がある。夜間交代制シフトワークが心筋梗塞の発症リスクを高めるメカニズムについてまだ十分に解明されたといえないが、睡眠障害による睡眠・覚醒リズムの乱れ、血圧や心拍数の日内変動の乱れ、交感神経活性亢進持続、凝固系亢進と線溶系低下などが想定されている。

凝固系・線溶系にも 体内時計が存在し概日リズムがある

血栓形成にかかわる凝固因子や線溶因子の多くで概日リズムが確認されており、早朝から昼間には凝固系が亢進し線溶系が低下している。血小板凝集は早朝7時から午後3時にかけて高まるが⁷⁾、そのメカニズムとして起床後のカテコラミン血中濃度上昇が関係している可能性が高い。凝固系最終段階で生

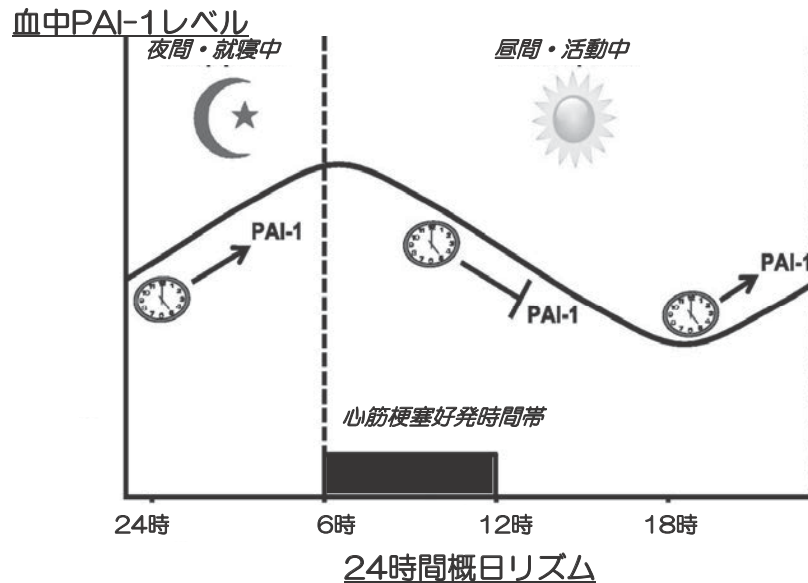


図3 血中 PAI-1 濃度には概日リズムが存在する

血中 PAI-1 濃度は、24時から上昇し6時にピークを迎える。その後、低下して12時に24時レベルまで戻る。血中 PAI-1 濃度が午前中に上昇することは、心筋梗塞の好発時間帯がこの時間帯であることと合致する。18時に最低レベルに達したのち再度上昇し、6時にピークを迎える（文献10より改変引用）。

成するフィブリン前駆体のフィブリノゲン血中濃度、フィブリノゲンをフィブリンに転換するトロンビン生成量のいずれもが午前中に上昇している。外因系凝固因子であり組織因子とともに凝固系最初の段階をつかさどる VII 因子活性も早朝に亢進している。このように凝固系は早朝から午前中に亢進がみられる⁸⁾。血中には凝固活性抑制によって過度の凝固を制御する「凝固抑制因子」としてトロンボモジュリン、プロテインC、プロテインS、アンチトロンビン、組織因子系路抑制因子(Tissue Factor Pathway Inhibitor : TFPI)、Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1)があるが、これらにも概日リズムがある。組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue Plasminogen Activator : tPA) は、血栓の主成分であるフィブリンに結合し、その場でプラスミノゲンをプラスミンに転換させフィブリンを溶解する。tPA の阻害蛋白として最重要な PAI-1 は血管内皮細胞のほか脂肪細胞などで産生されるが、その血中濃度は午前6時にピークを迎え、その後は徐々に低下し正午に深夜2時のレベルまで戻るという概日リズムをもっている⁹⁾¹⁰⁾。この午前6時から正午にいたる時間帯こそ、まさに心筋梗塞好発時間帯である(図3)。早朝に発症した心筋梗塞に tPA 血栓溶解療法が効きにくいのも¹¹⁾、PAI-1 と tPA の概日リズム

のためであろう。

体内時計を活用した 心筋梗塞発症予防や治療の可能性

ヒトにおける体内時計の状況(ずれ)をどのようにして評価したらよいかについてこれまで多くの研究が続けられてきた。しかしこれまでの口腔粘膜や血液を用いた方法では、測定系が煩雑で精度も低く、体内時計の状況を簡便かつ正確に測定する方法が待ち望まれていた。佐賀大学医学部血管不全学講座の元同僚で山口大学時間学研究所教授の明石真先生は、被検者の頭髪を抜き取って毛根にある毛包細胞から RNA を抽出し、時計遺伝子の発現パターンを解析することで、その人の体内時計の状況を把握する方法を開発した(図4)。この簡便かつ正確な体内時計評価法を用いて、摂食タイミングや睡眠・覚醒パターンのずれが時計遺伝子の発現にもずれを生じることが確認されており、この方法が体内時計を活用した診断や治療のスタンダードな測定法になる可能性が高い¹²⁾。心筋梗塞発症に、からだの各部の体内時計や概日リズムが大きく関与していることは間違いない。侵襲が少なく簡便かつ正確で再現性の高い方法で体内時計の状況が把握できれば、心筋梗塞の

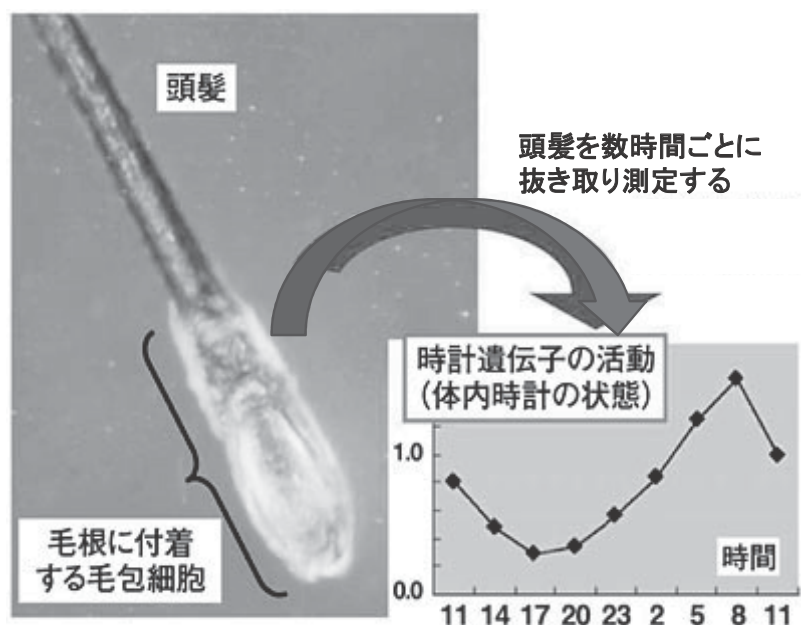


図4 頭髪の毛根を用いて時計遺伝子を解析する

明石らが新たに開発した体内時計解析法では、抜き取った頭髪の毛根にある毛包細胞から RNA を抽出、時計遺伝子の発現パターンを解析する。摂食タイミングや睡眠・覚醒パターンの変化により、時計遺伝子発現にもずれが生じることが確認されており、将来スタンダードな測定法になるかもしれない（山口大学明石真教授の写真より改変引用）。

発症予防や新たな治療法の開発に大きく寄与することは間違いない。

謝辞：本稿執筆にあたり、体内時計に関して数々の教をいただいた、佐賀大学医学部循環器内科の野出孝一教授と山口大学時間学研究所教授の明石真教授に心から謝辞を申し上げます。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) King DP, Zhao Y, Sangoram AM et al. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* 1997 ; 89 : 641-53.
- 2) Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1315-22.
- 3) Kurnik PB. Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1995 ; 91 : 1341-6.
- 4) Willich SN, Lindere T, Wegscheider K et al. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study : absence with prior beta-adrenergic blockade. *ISAM Study Group. Circulation* 1989 ; 80 : 853-8.
- 5) Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 1995 ; 92 : 3178-82.
- 6) Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A et al. A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol* 2006 ; 164 : 128-35.
- 7) Jafri SM, Van Rollins M, Ozawa T et al. Circadian variation in platelet function in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 1992 ; 69 : 951-4.
- 8) Pinotti M, Bertolucci C, Portaluppi F et al. Daily and circadian rhythms of tissue factor pathway inhibitor and factor VII activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25 : 646-9.
- 9) Scheer FA, Shea SA. Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle. *Blood* 2014 ; 123 : 590-3.
- 10) Young ME. PAI at breakfast (whether you like it or not). *Blood* 2014 ; 123 : 466-8.

- 11) Peter B. Kurnik. Circadian Variation in the Efficacy of Tissue-Type Plasminogen Activator. *Circulation* 1995 ; 91 : 1341-6 .
- 12) Akashi M, Soma H, Yamamoto T et al. Noninvasive

method for assessing the human circadian clock using hair follicle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 15643-8

Biological Clock and Acute Myocardial Infarction Onset

Toru Kato

The center of the central biological clock exists in the supra-chiasmatic nucleus in the hypothalamus. In addition to the central clock, the peripheral clock exists in many organs and cells including heart and vessels, cardiomyocytes, vascular endothelial cells, and smooth muscle cells. The peripheral clock has also intrinsic biological circadian rhythm as well as the central clock. Not only dyssynchrony between the internal clock and external stimuli, but also phase disparity between the central and peripheral clocks could induce myocardial infarction through disorders such as blood pressure, heart rate, coagulation system, and fibrinolytic system. In this review, I will discuss a paradigm shift in association with biological clock and circadian rhythm for the prevention and treatment of myocardial infarction.