臨床と研究

血圧日内変動・体内時計を考慮した高血圧診療

前村浩二
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環病態制御内科学

key words：概日リズム，体内時計，高血圧，時計遺伝子，時間治療

要　旨

従来，高血圧の管理は診察室での血圧をもとに行われていたが，血圧変動パターンを見据えた24時間にわたる血圧コントロールの重要性が強調されている．心拍数，血圧などの生理機能には概日リズムが存在し，生物に内在する体内時計により調節されている．現代社会は概日リズムを撹乱する環境に満ちており，体内時計の乱れ，生活リズムの乱れが生活習慣病発症，進展の一因となっている．体内時計を考慮して疾患をとらえることにより，新たな予防法，治療法につながることが期待される．

1　はじめに

運動や睡眠などの行動パターン，心拍数，血圧などの生理機能，また様々なホルモン分泌など多くの生体機能には約1日周期のリズムである概日（サーカディアン）リズムが存在し，生物に内在する体内時計により調節されている．また，これらの機能に概日リズムが認められることに関連して，心筋梗塞や脳卒中など様々な疾患の好発時間にも概日リズムが認められる．体内時計は本来生物の身体的，精神的な能力を特定の時刻に最大限に発揮させ，環境により良く適応するために獲得されたものであるが，現代社会は概日リズムを撹乱する環境に満ちており，体内時計の乱れ，生活リズムの乱れが生活習慣病発症，進展の要因となっていることが懸念されている．本稿では，血圧日内変動パターン，体内時計を考慮した高血圧診療について概説したい．

2　体内時計のメカニズム

体内には生体機能の概日リズムを調節している時計が存在すると想定され，体内時計あるいは生物時計とよばれている．我々は身近なところでは，時差ぼけ，あるいはシフトワーク中の体調の不良という形で体内時計の存在を実感させられる．

体内時計の中枢を同定するために，ラットやハムスターを用いて，脳の様々な部位を破壊した時の表現型を解析する実験が行われた．その結果，

① 視床下部の視交叉上核を破壊した時に活動の概日リズムが認められなくなること
② 視交叉上核を体外に取り出して培養すると約24時間周期の自律的な活動が認められること
③ 視交叉上核を破壊した動物に他の個体の視交叉上核を移植すると，活動の概日リズムが回復すること

より，視交叉上核が体内時計の中枢であることが同定された．体内時計は主に光によってリセットされるが，両側の網膜から入ってきた光の信号が交叉する部位である視交叉の直上にその中枢があるのは最も理にかなっている．

次に体内時計の分子メカニズムを解明すべく研究が行われ，1980年代にショウジョウバエで時計遺伝子が同定された．そして哺乳類では1997年に初めて時

Management of hypertension by considering blood pressure circadian rhythm and biological clock
Department of Cardiovascular Disease, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
Koji Maemura

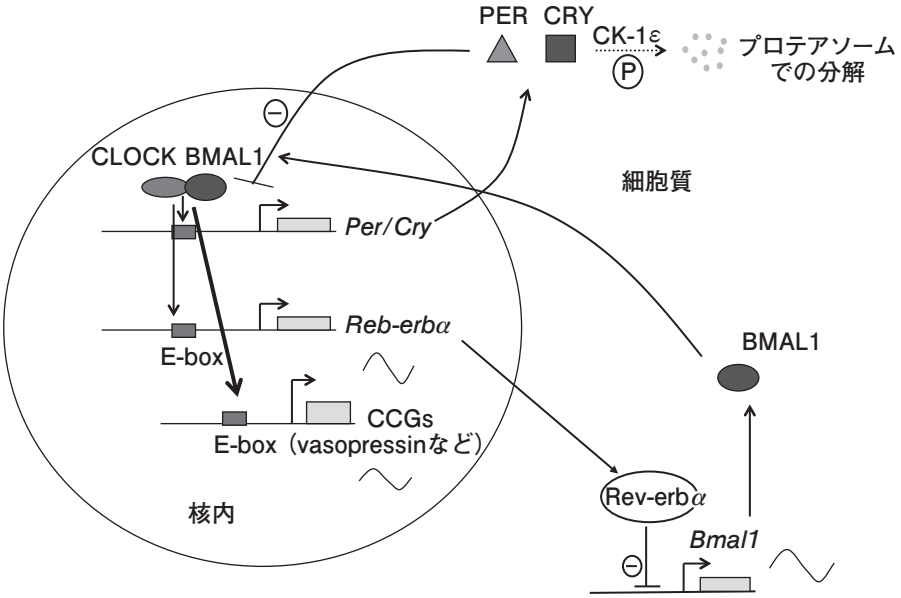

図 1　体内時計の分子メカニズム

体内時計は転写因子相互の転写，翻訳によるフィードバックループから成り立っている．CLOCK と BMAL 1 が二量体を形成し，*per* や *cry* 遺伝子の上流にある E-box に結合し，遺伝子の転写を亢進させる．産生された PER 蛋白は細胞質内で Caseinekinase 1ε・(CK1ε) によりリン酸化され分解される．残ったタンパクは細胞質内に次第に蓄積し核内に移行して，CLOCK や BMAL 1 による自らの遺伝子の誘導を抑制する．CLOCL/BMAL 1 は clock-controlled genes（CCGs）の周期的発現も誘導する．

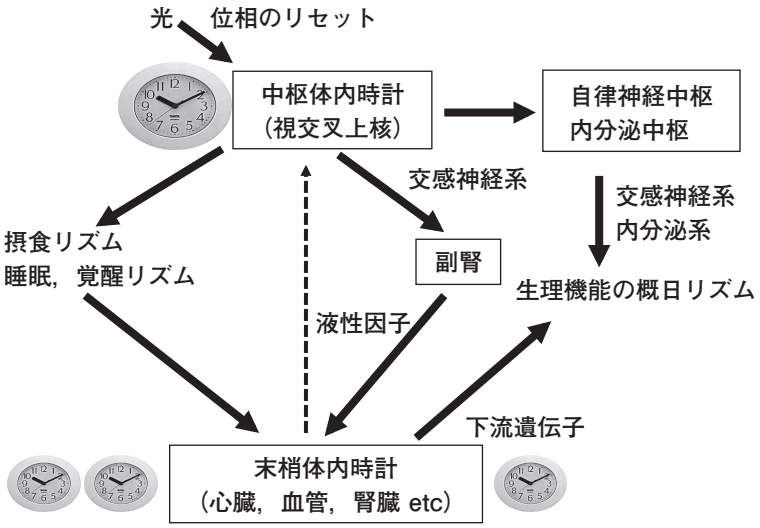

図 2　中枢と末梢の体内時計による概日リズムの調節

体内時計は，中枢の視交叉上核のみでなく，肝臓，心臓，筋肉などほとんどすべての末梢の臓器にも存在し末梢体内時計と呼ばれる．全身で発現している遺伝子の約 10% には，その発現に概日リズムが認められ，さまざまな生命現象の概日リズムを調節している．中枢と末梢の体内時計は相互に影響をおよぼす．摂食リズムの変化は直接的には末梢時計に影響し，それが間接的に中枢体内時計も調節している．

計遺伝子 *Clock* がクローニングされた[1]．その後 *Period*（*per 1, 2, 3*），*Bmal 1*，*Cry 1, 2* など体内時計を構成する遺伝子群が次々に明らかにされ，体内時計は転写因子相互のフィードバックから形成されていることが明らかになった（図 1）．

さらに時計遺伝子は中枢の視交叉上核のみでなく肝臓，心臓，血管などほとんどすべての臓器で発現しており，その発現パターンは概日リズムを呈することが明らかになった．全身で発現している遺伝子の約 5〜10% は，その発現に概日リズムが認められる．これ

らの遺伝子発現の概日リズムは，中枢および末梢の体内時計により調節されている（図 2）．

3　血圧変動にみられる概日リズムとその異常

血圧は活動性の亢進する昼間に上昇し，夜間に低下する基本的な日内変動のパターンに，睡眠・覚醒，体位，精神的ストレス，摂食，気温など時々刻々変化する身体的，心理的状況と環境因子の影響が複合した複雑な変動パターンを示す．体内時計の中枢である視交叉上核からは自律神経中枢やホルモン分泌の中枢へ神経線維が放散している．そして体内時計は自律神経活動やカテコラミン，副腎皮質ホルモン，レニンアンジオテンシン系の概日リズムを調節することにより，血圧や心拍数などの循環機能の概日リズムを調節している．

健常人においては，血圧および心拍数は活動性の亢進する昼間に上昇し，夜間に低下する日内変動を呈し，このようなパターンは夜間に血圧が下がるという意味で dipper と呼ばれている．一方，夜間血圧レベルが正常域まで低下しない群は non-dipper と呼ばれ，心肥大や腎障害などの臓器障害が進行することが知られている．non-dipper 型の血圧日内変動を来す原因としては，循環血液量の増加（腎不全，心不全），自律神経障害（起立性低血圧，糖尿病），睡眠時無呼吸症候群，抑うつ状態，認知機能低下，脳血管障害などの因子があげられている．透析患者では特に non-dipper 型が多いことが知られている．

夜間シフトワークを対象とした研究は，体内時計の乱れと non-dipper の関連を示唆している．すなわち，夜間シフトワーク中に十分に降圧しないのは当然であるが，シフトワーク翌日も夜間の降圧が不十分であり，体内時計の乱れが関与している可能性が高い．その他，睡眠時無呼吸症候群，抑うつ状態，脳血管障害，加齢でも体内時計が障害されている可能性が高く，そのことが non-dipper 型の血圧変動パターンに関与しているかもしれない．しかし後述するように，今まで人の体内時計の動態を簡便かつ低侵襲的に測定する手法がなかったため，臨床的には確定的なデータは得られていないのが現状である．

血圧は早朝，起床前に上昇し始めるのが正常なパターンである．これは体内時計により交感神経系やレニンアンジオテンシン系の活動性が亢進し，起床前から血圧が上昇し，起床後すぐに活動態勢になるための生理的な反応と考えられる．しかし，その昇圧の程度が過度に大きいものは早朝高血圧と呼ばれ，心血管イベントの発症に大きく関与する．早朝高血圧の原因については，アルコール摂取，起立性高血圧，大血管硬度の増大，朝の交感神経の過度の興奮，また降圧治療中の場合は，持続時間の不十分な降圧薬の使用があげられている．早朝高血圧は体内時計が障害されているというよりは，体内時計により形成される正常な血圧変動パターンが臓器障害により強調され過ぎたのではないかと考えられる．

4　体内時計の乱れと循環器疾患の発症の関連

体内時計は環境により良く適応するために獲得されたものであるが，夜更かし，シフトワーク，時差など現代の生活では体内時計が撹乱されることが多く，そのことが疾患の発症と関連している可能性がある．夜間シフト就労者では心血管疾患発症が多いとする多くの研究が報告されている[2]．シフトワークで心血管疾患のリスクが高くなる機序については，睡眠障害，血圧日内変動パターンの撹乱，交感神経系の亢進などが考えられている．また耐糖能，インスリン抵抗性，脂肪代謝の酵素活性は概日リズムを呈することが知られており，夜間に食事をとることにより，食後血糖，中性脂肪の上昇を招きやすいこともリスク上昇の一因と考えられる[3]．

時計遺伝子がクローニングされたことにより，時計遺伝子を変異またはノックアウトしたマウスが作成され，糖尿病や脂質異常症，癌，高血圧など様々な疾患の発症，進展における時計遺伝子の意義が相次いで報告されている．高血圧関連では，*Bmal 1* ノックアウトマウスで血圧変動の概日リズムが完全に消失し，*Clock* 変異マウスで明期の血圧変動が撹乱されることより，時計遺伝子が血圧変動の概日リズムの形成に重要であることが示された[4]．Kunieda らは，老化マウスにおいて血圧変動の概日リズムが消失していること，老化マウスでは endothelial nitric oxide（NO）synthase（eNOS）リン酸化の概日リズムが減弱し，Nitric Oxide（NO）の産生不全があることを明らかにした[5]．さらに，若いマウスに NO 合成阻害薬を投与すると血圧の概日リズムが消失すること，逆に老化マウスに外因性に NO ドナーを投与すると血圧変動の概日リズムが

回復することを示した．しかし *Bmal 1* ノックアウトマウスに NO ドナーを投与しても血圧変動の概日リズムは認められないことより，NO は時計遺伝子の発現を介して血圧変動の概日リズムを回復していることが明らかになった．

Cry 1 と *Cry 2* のダブルノックアウトマウスでは，血中のアルドステロン濃度が高く，逆にレニン活性は低く，原発性アルドステロン症に類似した病態であった[6]．さらに，これらのホルモン分泌の概日リズムが消失していた．このダブルノックアウトマウスは食塩負荷により高血圧になり，アルドステロン受容体拮抗薬であるエプレレノンを投与すると血圧上昇は正常になることより，アルドステロン分泌の亢進が高血圧の原因であることが示された．この原因としては，アルドステロン生成過程の酵素である 3β-hydroxyl-steroid dehydrogenase が異常亢進していることが明らかになった．その後の研究で，時計遺伝子が 3β-hydroxyl-steroid dehydrogenase の遺伝子発現の概日リズムを調節しており，*Cry* がノックアウトされたことにより，遺伝子が恒常的に高発現している機序も明らかになった．

さらに，ヒトにおいても 3β-hydroxyl-steroid dehydrogenase の遺伝子多型と血圧上昇，血漿アルドステロン値が相関することが示され，ヒトにおいても高血圧の一因となっている可能性が示された[7]．また *Cry* 遺伝子ノックアウトマウスに見られた表現型が *Cry* 遺伝子に限定されたものなのか，あるいは体内時計の撹乱が起こると一般的に認められるものなのかは興味深い．もし後者だとすると，食塩感受性高血圧の少なくとも一部は，不規則な生活パターンが体内時計を撹乱し，アルドステロンの産生異常を来して発症している可能性も考えられる．

Per 2 や *Bmal 1* をノックアウトしたマウスでは，血管内皮依存性の血管拡張反応が不良となることも報告され[8]，時計遺伝子と内皮機能の関連が示された．このような血管内皮機能障害を介しても，体内時計が血圧変動の概日リズムに関与している可能性も考えられる．

5　体内時計を考慮した時間治療

疾患の概日リズムを考慮することは治療にも役立つ．様々な疾患で好発時間に最大の効果を発揮するように，投薬時刻や薬物送達システムの工夫が行われている．

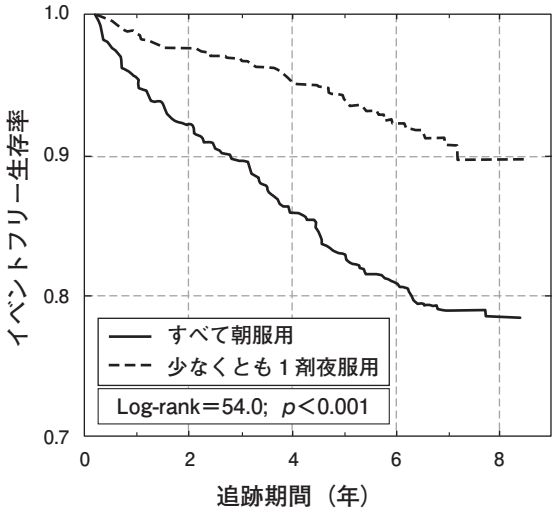

図 3　降圧薬の投薬時間と心血管イベント発症
non-dipper 型の患者に降圧薬をすべて朝投与した群に比較して，少なくとも 1 剤は夜投与したほうが心血管イベントの発症は少なかった．（文献 9 より改変して引用）

また癌細胞の増殖には概日リズムがあり，また抗癌剤の代謝酵素活性にも概日リズムがある．したがって，抗癌剤の投薬時刻を選択することにより，効果を最大にし，副作用を軽減するような時間治療が可能となる．循環器領域でも，狭心症の好発時間帯を考慮した投薬時刻の工夫が行われている．また降圧薬の服薬時刻と降圧効果，臓器保護作用を検討した研究も多く報告されている．

それによると，長時間作用型の Ca ブロッカーは朝投与と夜投与で差がなかったが，レニンアンジオテンシン系阻害薬は，眠前投与のほうが夜間や翌朝の降圧効果が高く，アルブミン尿の減少につながったとする報告が多い．さらに non-dipper 型の患者では，降圧薬をすべて朝に服用するよりも，少なくとも一つは夜に服用したほうが心血管イベントの発症が少なかったことが報告され，服用時間の重要性が確認された（図 3）[9]．ただし眠前投与より朝 1 回投与のほうが服薬アドヒアランスがよいとする結果もあるため，実際に眠前投与にするかは，患者の血圧変動パターンと，睡前服薬のアドヒアランスを考慮して決定すべきであろう．

様々な薬物は体内時計の位相を変化させることが示されており，将来的には体内時計の変調を是正するような時間治療も期待される．メラトニンは体内時計の位相を変化させることが示されていが，高血圧患者で，メラトニンの服用自体は血圧に変化を及ぼさないが，継続して眠前に服用すると睡眠の改善とともに夜間の

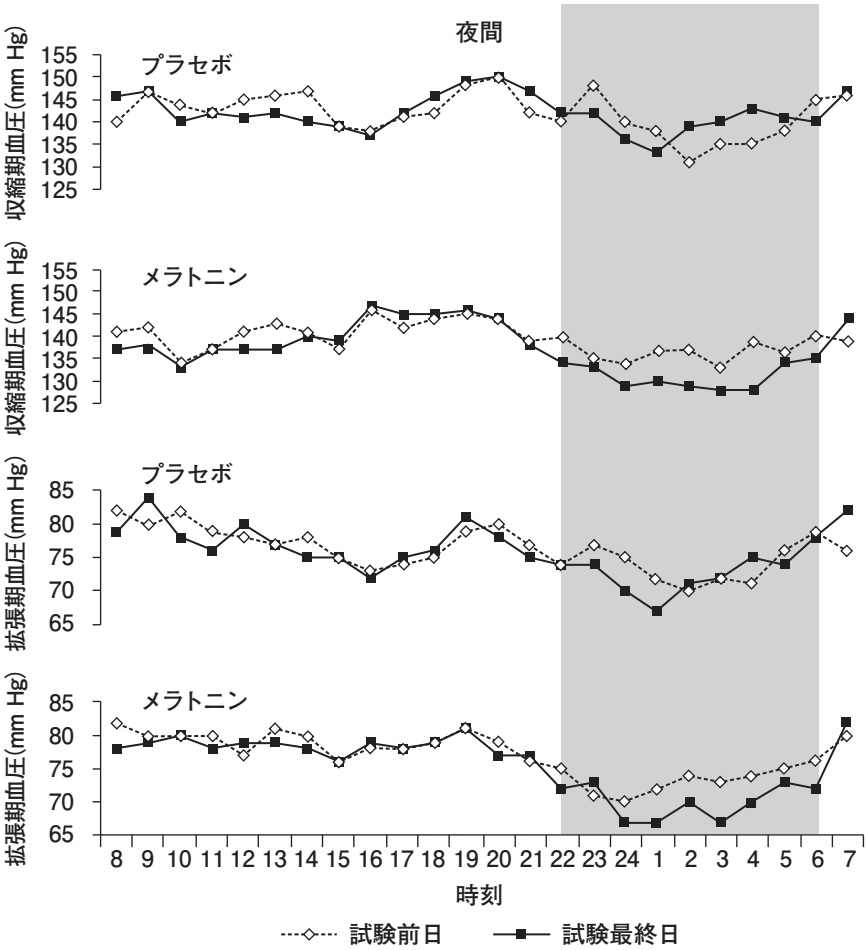

図 4　メラトニンによる夜間 non-dipper パターンの是正

夜間高血圧が認められる高血圧症患者を対象に，二重盲検下でメラトニン徐放剤 2 mg，またはプラセボを就寝 2 時間前に 4 週間経口投与した時の，試験開始前日と試験最終日の収縮期血圧と拡張期血圧を示す．メラトニン群では，夜間の収縮期血圧，拡張期血圧ともに低下している．（文献 10 より改変して引用）

降圧が得られた（図 4）[10]．これは，体内時計が補正されることにより，non-dipper 型が改善した可能性を示唆している．

6　おわりに

時計遺伝子の発見により，体内時計は細胞増殖，癌の発生，老化など生命現象の根幹に関わることが明らかになった．また様々な疾患の発症や進展にも関連していることが主にマウスを用いた研究で明らかになった．しかし今までヒトの体内時計を簡便，正確に計測できる方法が無いのが臨床的な研究の障壁になっていた．毛根から RNA を採取し，時計遺伝子の発現パターンを見ることにより体内時計の時刻が推測できるようになったのは大きな一歩である[11]．またメタボローム解析の結果から，1 回の採血でヒトの体内時計の時刻が測定できるようになる可能性が最近報告され，今後の発展が期待される[12]．ヒトの体内時計を計測することにより，循環器疾患と概日リズムとの関連が臨床的に明らかになり，概日リズムを考慮した疾患の予防法や治療法が進歩することが期待される．

文　献

1）King DP, Zhao Y, Sangoram AM, et al. : Positional cloning of the mouse circadian clock gene. Cell, 89; 641-653, 1997.
2）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, 164; 128-135, 2006.
3）Morgan L, Hampton S, Gibbs M, et al. : Circadian aspects of postprandial metabolism. Chronobiol Int, 20; 795-808, 2003.
4）Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, et al. : Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. Proc Natl Acad Sci USA, 104; 3450-3455, 2007.
5）Kunieda T, Minamino T, Miura K, et al. : Reduced nitric oxide causes age-associated impairment of circadian rhythmicity.

Circ Res, 102; 607-614, 2008.

6) Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, et al. : Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. Nat Med, 16; 67-74, 2010.

7) Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, et al. : Association of HSD3B1 and HSD3B2 gene polymorphisms with essential hypertension, aldosterone level, and left ventricular structure. Eur J Endocrinol, 163; 671-680 2010.

8) Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, et al. : Mutation of the circadian clock gene Per2 alters vascular endothelial function. Circulation, 115; 2188-2195, 2007.

9) Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, et al. : Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk : results of the MAPEC study. Chronobiol Int, 27; 1629-1651, 2010.

10) Grossman E, Laudon M, Yalcin R, et al. : Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. Am J Med, 119; 898-902, 2006.

11) 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, 107; 15643-15648, 2010.

12) Kasukawa T, Sugimoto M, Hida A, et al. : Human blood metabolite timetable indicates internal body time. Proc Natl Acad Sci USA, 109; 15036-15041, 2012.