

特集 1 レジリエンスの本体に迫る

4. 概日リズムのクロノタイプと気分障害にかかわる
ストレスレジリエンス早田 敦子^{1,2)}, 内匠 透³⁾

抄録: 概日リズムは、行動や生理機能のみならず、がんや肥満、さらには精神状態にも関与するといわれる基本的生命現象である。多様な疾患が概日リズムの異常と関連していることが知られており、概日リズムを介した調整機構を理解することは、治療戦略への発展に大いに期待できると考えられる。近年、クロノタイプ（日周指向性）とうつ病などの気分障害との関連が示唆されており、朝型タイプではうつ病リスクの低下などのストレス抵抗性を示す可能性が報告されている。そのため、時間生物学的なアプローチから気分障害の分子病態を解明しようとする試みに注目が集まっている。本稿では、概日リズムを切り口に気分障害やストレスに対する影響について概説するとともに、筆者らの睡眠相前進を示す時計遺伝子変異マウスによる慢性ストレスレジリエンスについて紹介したい。

日本生物学的精神医学会誌 32 (4) : 174-178, 2021

Key words : chronotype, circadian rhythm, mood disorders, stress, resilience, lithium

はじめに

気分障害（双極性障害，うつ病性障害など）は社会生活に甚大な影響を及ぼす疾患である。これまでに病態メカニズムの解明や既存薬とは異なる新規創薬の開発に向けて多くの研究が行われているが，依然として不明な点が多く，生涯有病率は年々増加傾向である。抑うつ状態などの気分は，1日の中で変動することが知られており，朝に症状が重くなるヒトもいれば，夕方ごろに増悪するヒトもいる。これは個人の活動リズムが大きく異なっているからである。しかしながら，気分障害のこのような違いに着目した研究はほんの一部であり，考慮せずに解析してきたことが病態メカニズムの不十分な解明や治療反応性の違いなどを引き起こしている一因とも考えられる。

1日周期の変動のことを概日リズムといい，この

リズムは地球上のほとんどの生物が有する自発的な発振機構である。概日リズムは，睡眠-覚醒，血圧，体温，ホルモン分泌などの基本的な生理活動の調整をしており，環境的要因や社会的な生活リズムとのズレから概日リズムに乱れが生じること（社会的時差ぼけ）により，これらの生理活動がさまざまな不調を引き起こすことが知られている。この概日リズムは，その周期やタイミングに個人差があり，この日周指向性の尺度をクロノタイプという。一般的には朝型・夜型といわれるクロノタイプに分類され，その特性の違いにより，疾患のなりやすさが異なることが明らかになりつつある。気分障害，特に双極性障害患者における概日リズムの乱れについては報告が蓄積されてきている。近年の研究より，夜型タイプのヒトでは気分障害に脆弱性をもつ可能性が考えられている。

本稿では，概日リズムのクロノタイプの違いを切

The association between chronotypes and stress resilience ; the underlying potential mechanisms between these two phenomena

1) 大阪大学大学院連合小児発達学研究科子どものこころの分子統御機構研究センター (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2) Atsuko Hayata-Takano : Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Kanazawa University, Hamamatsu University School of Medicine, Chiba University and University of Fukui. 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

2) 大阪大学大学院薬学研究科神経薬理学 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6) Atsuko Hayata-Takano : Laboratory of Molecular Neuropharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University. 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

3) 神戸大学大学院医学研究科生理学 (〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1) Toru Takumi : Department of Physiology and Cell Biology, Kobe University School of Medicine, Kobe University. 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

【早田 敦子 E-mail : a-hayata@phs.osaka-u.ac.jp】

り口に、気分障害との関連、マウスモデルにおけるストレス応答とのかかわりなどを紹介していく。

1. クロノタイプと気分障害・ ストレスとの関連

クロノタイプとは、大まかにいえば朝からすぐに活動できる朝型活動指向性（朝型タイプ）と夕方以降に活動が高まる夜型活動指向性（夜型タイプ）、中間型に分類される。朝型夜型質問紙やミュンヘンクロノタイプ質問紙（日本語版は、独立行政法人国立精神・神経異常研究センターの睡眠・覚醒障害研究部により作成されている）などで入眠・覚醒時間や覚醒後の活動パターンなどを回答することにより診断できる^{6, 11, 24}。そのほかにも、インターネット上にはクロノタイプ診断ができるサイトが複数存在しているので、興味のある方はチェックをお勧めする。クロノタイプは約 50% が遺伝的に決定されると言われているが、年齢が上がるにつれて朝型傾向になるなど、年齢や性別、社会的制約や環境により変化するものである¹³。朝型と夜型タイプで比較すると、概日リズム周期やそれに伴うメラトニン、コルチゾル、体温変化も 2～3 時間程度異なり、夜型タイプではそれらの周期が長いことが明らかになっている^{3, 13}。

近年、クロノタイプで分類することによる、概日リズムに関連する疾患のリスク評価などが実施され、夜型タイプと糖尿病やメタボリックシンドロームの発症との関連や、朝型タイプの女性における乳がんリスクの低下などが報告されている^{1, 17, 23, 29}。双極性障害もまた、概日リズムの周期や振幅の異常や睡眠障害が認められやすいことが知られ、時計遺伝子の変異など概日リズムと深く関連していると考えられてはいるが、そのメカニズムは未だ解明には至っていない^{10, 20, 21, 28}。双極性障害患者のクロノタイプ調査についてはいくつかの報告があり、その多くにおいて抑うつ状態と夜型タイプとの正の相関が認められている¹⁶。McCarthy¹⁵らは、躁状態でも抑うつ状態でもその重症度が高いヒトほど夜型タイプが多いことを報告している¹⁵。さらに夜型タイプを示す双極性障害患者では、神経性過食症や夜間飲食などの摂食障害行動、朝食抜きや偏食などの不健康な食習慣との関連も示唆されている²⁵。

双極性障害以外の気分障害においても、北村ら¹²による 1,170 名のクロノタイプと睡眠パラメータおよび抑うつ尺度などを用いた抑うつ状態との関連の検証では、夜型タイプに遅い入眠・短い睡眠である

傾向がみられ、抑うつ尺度のスコアが高いなどのうつ状態との正の相関が認められた¹²。オランダの 1,944 名による検証では、大うつ病や不安障害をもつヒトには夜型タイプが多いことを明らかにした²。また、夜型タイプのうつ病患者では、朝型タイプよりも注意記憶や実行記憶の障害と関連している可能性も示された⁴。Selvi ら²⁷は、朝型タイプであることが大うつ病の発症を軽減する要因であると報告している²⁷。手首に装着した加速度計より活動リズムを計測したイギリスにおける 9 万人以上もの大規模コホート研究では、概日リズムの振幅の減少など活動リズムの大きな変調を示すヒトは、うつ病や双極性障害のリスクが高くなることを報告しており¹⁴、さらに、約 70 万人によるゲノム関連解析 (genome-wide association study: GWAS 解析) では、朝型タイプのヒトは、うつ病や統合失調症の傾向が低いことも明らかになった⁸。

気分障害の発症には、外的要因として心理的や社会的なストレスが関与していることも明らかである。社会的、環境的な生活におけるストレスは抑うつ状態や不安の亢進など情動に変化を引き起こし、うつ病などの精神疾患のリスク因子となりうる。社会的なストレスとして、学校生活や夜間勤務などの社会的制約により引き起こされる社会的時差ぼけが挙げられる。特に 10～20 代の若者における社会的時差ぼけは深刻な問題である。メキシコにおける 1,068 名の医学生の学校生活におけるストレス (perceived academic stress: PAS) とクロノタイプの関係を調べた調査では、夜型タイプで PAS 重度の場合、顕著にうつ病との関連性が高くなることが明らかになった²⁶。Punder ら²⁴は、平均 23.8 歳の若者において朝型・夜型質問紙 (morning-eveningness questionnaire: MEQ) が低い (夜型タイプ) とコルチゾルや炎症マーカーである C-reactive protein (CRP) の濃度が高くなることを見いだした²²。概日リズムはストレスホルモンであるコルチゾルの発現を制御しており、コルチゾルも時計遺伝子のプロモーター領域に結合することで概日リズムを制御する¹⁹。夜型タイプのヒトは適した時間と社会的時間との乖離が大きいために、睡眠時間の減少やグルココルチコイドなどのホルモンの乱れなどから、ストレスが増加し気分障害になりやすいのではないかと考えられる。

2. 気分安定薬リチウム治療の有効性とクロノタイプ

古くからの気分安定薬である炭酸リチウムは、行動リズム周期の延長やうつ様行動の改善が認められることから、気分障害と概日リズムをつなぐヒントになると考えられる¹⁸⁾。また、リチウムは複数の時計関連因子をリン酸化することが知られる glycogen synthase kinase3 β (GSK3 β) の阻害薬でもある。

炭酸リチウム治療では、治療抵抗性を示す双極性障害患者も一定数存在し、リチウムの薬理学的効果が異なる。岩橋ら⁷⁾は、日本人患者を用いた検討において GSK3 β のハプロタイプ -50T/C 型では、T アレルをもつ患者はリチウム治療が有効であると報告している⁷⁾。しかしながら、C アレルをもつほうが治療に有効であるという報告もでており、人種間や調査方法により差があることが指摘されている。また、炭酸リチウム治療を行った双極性障害患者 193 名に対し、リチウムレスポンダーとノンレスポンダーに分けてクロノタイプを調べたところ、リチウムレスポンダーは朝型タイプが多いことが明らかになった。また、これらの患者から線維芽細胞を採取し、概日周期を調べた結果においても、リチウムレスポンダーは周期が短く、ノンレスポンダーは長い¹⁵⁾。さらに、炭酸リチウム治療を行った双極性障害患者では、朝型タイプが増加することも報告された⁹⁾。このようにクロノタイプの違いが薬物反応性にも影響する可能性が示されてきている。

3. 朝型タイプを示す時計遺伝子変異マウスとストレス応答

筆者らは、定量的アッセイ系が確立し分子的基盤が明らかな概日リズムを切り口に、慢性ストレスを負荷したうつ病モデル動物やリチウム反応性を解析することで、うつ病などの気分障害への分子的アプローチを行った。まず初めに、うつ病モデル動物である学習性無力ラット (learned helplessness ラット: LH ラット) を作製し、その活動リズムの解析、リチウム投与による改善効果を検討した。その結果、LH ラットは活動周期が短くなり、リチウムによりうつ状態の改善が認められた。このことは、ヒトの朝型タイプのリチウムレスポンダーに類似した結果であると考えられる。また、この LH ラットから採取した細胞や視交叉上核 (suprachiasmatic: SCN) ではリン酸化 GSK3 β の日内変動の消失が明らかになった。GSK3 β 欠損マウス由来の線維芽細胞を用

いてリチウムによる概日リズムの周期の変化を解析したところ、GSK3 β 欠損マウス由来の細胞ではリチウムによる周期の延長は認められなかった。これは GSK3 β を介してリチウムが周期の延長にかかわっている可能性を示すものである。しかしながら、GSK3 β の阻害薬による薬理的検討では、阻害薬の投与によりリズム周期が短くなることも報告されている⁵⁾。このことは GSK3 β だけではなく、他のリチウム感受性の修飾因子の存在があり、周期の延長に影響している可能性が考えられる。

次に GSK3 β にリン酸化される時計遺伝子を探し、リチウムによる周期反応性の違いを検討することにより同定したリン酸化部位について、時計遺伝子の点変異マウスを作製した。この点変異マウスの活動リズムは、野生型マウスよりも有意な短周期を示し、各時計関連遺伝子の発現ピークも前進している朝型タイプであった。そこで慢性ストレスを実施したところ、野生型マウスに社会的敗北ストレスを負荷した場合にみられる自発運動量や社会性行動の低下、中央滞在時間を指標とした不安様行動の増加は、点変異マウスにおいて認められなかった。また学習性無力における電気ショックに対しても、点変異マウスは、回避行動までの時間が短縮しており、ストレスにレジリエンスをもつ可能性が示された。以上の結果は、本マウスがヒトの朝型タイプと類似する概日リズムとストレスレジリエンスを呈し、概日リズムとうつ病などの気分障害が GSK3 β によるリン酸化を介する可能性を示す。今後、気分障害における概日リズム表現型をもとに、気分障害のさらなる分子病態理解をめざしていきたい。

本論文に関連して開示すべき利益相反は存在しない。また、本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

文 献

- 1) Almoosawi S, Vingeliene S, Gachon F, et al (2019) Chronotype : implications for epidemiologic studies on chrono-nutrition and cardiometabolic health. *Adv Nutr*, 10 (1) : 30-42.
- 2) Antypa N, Vogelzangs N, Meesters Y, et al (2016) Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study. *Depress Anxiety*, 33 (1) : 75-83.
- 3) Bailey SL and Heitkemper MM (2001) Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature : morningness-eveningness effects. *Chronobiol Int*, 18 (2) : 249-261.

- 4) Coleman MY and Cain SW (2019) Eveningness is associated with greater subjective cognitive impairment in individuals with self-reported symptoms of unipolar depression. *J Affect Disord*, 256 : 404-415.
- 5) Hirota T, Lewis WG, Liu AC, et al (2008) A chemical biology approach reveals period shortening of the mammalian circadian clock by specific inhibition of GSK-3 β . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 (52) : 20746-20751.
- 6) Horne JA and Ostberg O (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, 4 (2) : 97-110.
- 7) Iwahashi K, Nishizawa D, Narita S, et al (2014) Haplotype analysis of GSK-3 β gene polymorphisms in bipolar disorder lithium responders and nonresponders. *Clin Neuropharmacol*, 37 (4) : 108-110.
- 8) Jones SE, Lane JM, Wood AR, et al (2019) Genome-wide association analyses of chronotype in 697, 828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nat Commun*, 10 (1) : 343.
- 9) Kanagarajan K, Gou K, Antinora C, et al (2018) Morningness-Eveningness questionnaire in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 262 : 102-107.
- 10) Karatsoreos IN (2014) Links between circadian rhythms and psychiatric disease. *Front Behav Neurosci*, 8 : 162.
- 11) 北村真吾, 肥田昌子, 三島和夫 (2012) クロノタイプによる睡眠覚醒パターン, 気分調節の特徴. *時間生物学*, 18 (2) : 68-75.
- 12) Kitamura S, Hida A, Watanabe M, et al (2010) Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. *Chronobiol Int*, 27 : 1797-1812.
- 13) Lack L, Bailey M, Lovato N, et al (2009) Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol. *Nat Sci Sleep*, 1 : 1-8.
- 14) Lyall LM, Wyse CA, Graham N, et al (2018) Association of disrupted circadian rhythmicity with mood disorders, subjective wellbeing, and cognitive function : a cross-sectional study of 91, 105 participants from the UK Biobank. *Lancet Psychiatry*, 5 (6) : 507-514.
- 15) McCarthy MJ, Wei H, Nievergelt CM, et al (2019) Chronotype and cellular circadian rhythms predict the clinical response to lithium maintenance treatment in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 44 (3) : 620-628.
- 16) Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, et al (2017) Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder : A systematic review. *Sleep Med Rev*, 34 : 46-58.
- 17) Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, et al (2013) Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Chronobiol Int*, 30 (4) : 470-477.
- 18) Moreira J and Geoffroy PA (2016) Lithium and bipolar disorder : impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiol Int*, 33 (4) : 351-373.
- 19) Nader N, Chrousos GP and Kino T (2010) Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends Endocrinol Metab*, 21 (5) : 277-286.
- 20) Oliveira T, Marinho V, Carvalho V, et al (2018) Genetic polymorphisms associated with circadian rhythm dysregulation provide new perspectives on bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 20 (6) : 515-522.
- 21) Ozburn AR, Purohit K, Parekh PK, et al (2016) Functional implications of the CLOCK 3111T/C single-nucleotide polymorphism. *Front Psychiatry*, 7 : 67.
- 22) de Punder K, Heim C and Entringer S (2019) Association between chronotype and body mass index : The role of C-reactive protein and the cortisol response to stress. *Psychoneuroendocrinology*, 109 : 104388.
- 23) Richmond RC, Anderson EL, Dashti HS, et al (2019) Investigating causal relations between sleep traits and risk of breast cancer in women : mendelian randomisation study. *BMJ*, 365 : l2327.
- 24) Roenneberg T, Wirz-Justice A and Mrosovsky M (2003) Life between clocks : daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*, 18 (1) : 80-90.
- 25) Romo-Nava F, Blom TJ, Guerdjikova A, et al (2020) Evening chronotype, disordered eating behavior, and poor dietary habits in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 142 (1) : 58-65.
- 26) Romo-Nava F, Tafoya SA, Gutiérrez-Soriano J, et al (2016) The association between chronotype and perceived academic stress to depression in medical students. *Chronobiol Int*, 33 (10) : 1359-1368.
- 27) Selvi Y, Aydin A, Boysan M, et al (2010) Associations between chronotype, sleep quality, suicidality,

- and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiol Int*, 27 : 1813-1828.
- 28) Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, et al (2016) Evidences of polymorphism associated with circadian system and risk of pathologies : a review of the literature. *Int J Endocrinol*, 2016 : 2746909.
- 29) Yu JH, Yun CH, Ahn JH, et al (2015) Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 100 (4) : 1494-1502.

■ ABSTRACT

**The association between chronotypes and stress resilience ;
the underlying potential mechanisms between these two phenomena**

Atsuko Hayata-Takano^{1,2)}, Toru Takumi³⁾

- 1) *Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Kanazawa University, Hamamatsu University School of Medicine, Chiba University and University of Fukui*
2) *Laboratory of Molecular Neuropharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University*
3) *Department of Physiology and Cell Biology, Kobe University School of Medicine, Kobe University*

Circadian rhythms are the fundamental phenomena in almost all of the living organisms. In mammals, these rhythms are associated with not only physiological systems and behaviors, but also mental health. Several disorders such as cancer, metabolic syndrome and sleep disorders are known to be triggered by circadian dysfunctions. Understanding the circadian responses and functions of these disorders probably contribute to development for therapeutic strategy. Recently, several works have indicated the relationship between chronotypes and mood disorders that morning person of chronotype is tended to stress resilience. Therefore, recent attempt to analyse the chronobiological aspects of mood disorders and stress responses is getting more attention.

In this review, we introduce the recent advances between mammalian circadian rhythms and mood disorders such as stress, depression and bipolar disorders including our data that the mice with a clock *ASPS* variant are resilient to chronic stress.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (4) : 174-178, 2021)
