

＜特集「生活習慣のリズムと『健康』」＞

生活リズムと炎症性腸疾患との関連性

内山 和彦*, 高木 智久

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

Association Between Lifestyle Rhythms and Inflammatory Bowel Disease

Kazuhiko Uchiyama and Tomohisa Takagi

*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 錄

炎症性腸疾患（Inflammatory bowel disease: IBD）は遺伝素因、免疫異常、腸内細菌叢変化、環境因子の相互作用によって成立する慢性炎症疾患であり、の中でもサーカディアンリズム（概日リズム）の破綻が病態悪化に関与することが明らかになってきた。睡眠障害や夜勤勤務などの生活リズムの乱れは腸管バリア機能低下や炎症性サイトカインの分泌異常を介して再燃リスクを高める。腸内細菌叢も日内リズムを有し、その消失は短鎖脂肪酸産生低下や免疫制御異常をもたらす。さらに、メラトニンは概日時計調節・抗酸化・抗炎症作用を介して腸管恒常性を維持する。近年、時間依存型薬剤や時間制限食を含む「クロノセラピー」が注目され、薬物療法に生活リズムのは正を組み合わせる二軸的アプローチが、IBD の新たな治療戦略として期待される。

キーワード：炎症性腸疾患、サーカディアンリズム、腸内細菌叢、メラトニン、クロノセラピー。

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), comprising ulcerative colitis and Crohn's disease, is a chronic inflammatory disorder arising from the complex interplay among genetic susceptibility, immune dysregulation, intestinal microbiota, and environmental factors. Recent evidence has highlighted that disruption of the circadian rhythm significantly contributes to the pathogenesis and exacerbation of IBD. Disturbances in sleep and irregular work schedules, such as night-shift employment, impair intestinal barrier integrity and alter the temporal secretion of inflammatory cytokines, thereby increasing the risk of disease relapse. The intestinal microbiota also exhibits distinct diurnal oscillations in composition and metabolic activity; loss of this rhythmicity leads to reduced short-chain fatty acid production, impaired immune regulation, and delayed mucosal healing. Furthermore, melatonin, a key circadian hormone secreted mainly at night, exerts anti-inflammatory and antioxidant effects while promoting epithelial barrier function and maintaining microbial homeostasis. Experimental studies have demonstrated that melatonin supplementation ameliorates intestinal inflammation induced by sleep deprivation or circadian disruption. Recently, "chronotherapy," which optimizes the timing of therapeutic interventions such as medication administration and feeding schedules according to biological rhythms, has gained increasing

令和7年10月30日受付 令和7年10月31日受理

*連絡先 内山和彦 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

k-uchi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.134.12.781

attention. In addition to pharmacological approaches, non-pharmacological lifestyle interventions—including sleep hygiene, regular meal timing, and adequate light exposure—can help restore circadian synchronization and stabilize intestinal immunity. The integration of pharmacotherapy with rhythm-based lifestyle modification represents a promising dual-axis strategy for improving disease control and quality of life in patients with IBD.

Key Words: Inflammatory bowel disease (IBD), Circadian rhythm, Gut microbiota, Melatonin, Chronotherapy.

はじめに

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: 以下 IBD) は、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: 以下 UC) およびクローン病 (Crohn's disease: 以下 CD) からなる難治性慢性炎症疾患であり、近年わが国でも患者数が増加傾向にある。本邦の UC 患者は 30 万人、CD 患者は 9 万人を超えるとされ、若年層を中心に発症し、下痢、下血、腹痛などの症状をきたすことで疾患の活動期は日常生活が困難となる。根治的な治療はなく、対症療法にて症状が出現しない「寛解期」を長期間維持することが治療の目標となっている。IBD の病態は、遺伝的素因、免疫応答異常、腸内細菌叢の変化、環境因子などが相互に作用して成立すると考えられている。その中でも「生活習慣のリズム」すなわち睡眠、食事、活動、光曝露などにより形成される「サークルディアンリズム (circadian rhythm)」は、免疫系や代謝系、消化管機能に深く関与しており、その破綻が IBD の病勢に影響することが明らかになりつつある。

サークルディアンリズムは、視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus: SCN) を中心とする中枢時計と、末梢臓器に存在する個別の時計遺伝子群 (Bmal1, Clock, Per, Cry など) によって制御される。このリズムは光・睡眠・食事・社会的行動などの外的要因と密接に関わり、内因性生理機能の周期性を生み出している。腸管はこれら末梢時計の代表的臓器であり、腸上皮細胞、免疫細胞、腸内細菌叢の活動が日内変動を示す。こうした腸管サークルディアンシステムの破綻は、バリア機能障害や過剰免疫応答を誘発し、IBD 病態の増悪につながると考えられて

いる。本稿では、臨床・疫学的エビデンスと基礎研究の成果をもとに、生活リズムと IBD の関連を総合的に概説する。

サークルディアンリズムと腸管恒常性

生体リズムは、地球の自転周期に同調した約 24 時間周期の生理的変動であり、睡眠・覚醒、体温、ホルモン分泌、免疫応答、代謝など、多岐にわたる生体機能の恒常性を維持している。このリズムは、視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus: SCN) を中枢時計とし、末梢臓器に存在する個別の「時計遺伝子群 (Bmal1, Clock, Per1/2, Cry1/2 など)」によって制御される。これらの遺伝子はフィードバックループを形成し、時間依存的に発現を制御することで、細胞単位でのリズム形成を可能にしている。この概日時計システムは肝臓、腎臓、心臓など多くの臓器に存在するが、近年、腸管が最も活発な末梢時計を持つ臓器の一つであることが明らかとなっている¹⁾。消化管上皮では、時計遺伝子の発現により、消化酵素の分泌、腸蠕動のリズム、粘液分泌、上皮細胞のターンオーバー、免疫細胞の活性化などが精緻に制御されている。特に、腸上皮バリアを構成するタイトジャンクション (claudin, occludin, ZO-1 など) や抗菌ペプチド (RegIII γ , β -defensin など) の発現にも明確な日内変動が確認されており、これらの動的変化が腸管内環境の恒常性維持に寄与している²⁴⁾。

このリズムが破綻すると、腸上皮の構造的・機能的安定性が損なわれる。タイトジャンクションの障害や上皮細胞の再生遅延により、腸管バリアの透過性が亢進し、腸内細菌由来成分 (リポ多糖、フラジェリン、ペプチドグリカンなど) が粘膜下層に侵入することで、炎症性サ

イトカイン産生が誘発される。これにより、マクロファージや樹状細胞の活性化が進み、慢性的炎症の成立につながる。Zhang ら⁵⁾は、概日リズムを破綻させたマウスモデルを用い、腸上皮における Bmal1 の発現低下がタイトジャンクションの構築異常とバリア機能障害を引き起こすことを報告した。この Bmal1 欠損マウスでは、デキストラン硫酸ナトリウム (Dextran Sodium Sulfate: DSS) 誘発性大腸炎が顕著に増悪し、上皮再生が遅延することが確認された。さらに、Bmal1 欠損による炎症は、腸内細菌叢の構成変化を伴い、短鎖脂肪酸の産生低下と腸管上皮細胞のエネルギー代謝異常をもたらすことも示唆されている。一方、Thaiss ら⁶⁾は、腸内細菌叢の構成や代謝活性も宿主の概日リズムに同調しており、宿主の食事リズムや活動周期によって日内変動する“腸内フローラのリズム”が存在することを示した。この腸内細菌叢のリズムは、腸上皮の免疫応答や粘液分泌と密接に連携しており、腸管恒常性の維持における「microbiota-circadian axis」としての役割が注目されている。また、光曝露や食事タイミングといった外的要因は、末梢時計を同調させる重要な刺激であり、その乱れは腸管時計遺伝子の発現リズムを崩壊させる。特に、夜勤労働や睡眠リズムの乱れは、腸管上皮での時計遺伝子発現の振幅低下や免疫細胞活性の夜間過剰化を引き起こし、慢性的炎症の持続に寄与することが報告されている⁷⁾。

以上のように、サーカディアンリズムは腸管恒常性を支える生理的な「リズムの骨格」として位置づけられ、その破綻は炎症性腸疾患における病態悪化の一因となる。生体リズムの維持は、上皮バリア機能、免疫制御、腸内細菌叢の動的安定のすべてに関わり、その恒常性の破綻は、IBD における炎症再燃や治療抵抗性に深く関与していると考えられる。

睡眠・勤務形態と IBD 発症・再燃リスク

生活リズムの中でも特に「睡眠」は、サーカディアンリズム（概日リズム）の同調と回復を

支える最も重要な生理的プロセスの一つである。睡眠の質や量の低下は、ホルモン分泌や免疫系のリズムを崩し、慢性的な炎症反応の基盤を形成する。炎症性腸疾患 (IBD) においても、この睡眠リズムの破綻が病態の発症および増悪に関与することが、近年の疫学研究および実験的研究で明らかになっている。

Ananthakrishnan ら⁸⁾は、米国の看護師を対象とした大規模前向きコホート研究 (Nurses' Health Study) において、睡眠時間が 6 時間以下または 9 時間以上の女性で UC 発症リスクが有意に上昇することを報告した（図 1）。この研究は、短時間睡眠および過剰睡眠の双方が、腸管炎症の発症リスクを高めることを初めて明確に示したものである。これらの結果は、睡眠の適正な長さが免疫恒常性維持に寄与し、睡眠リズムの破綻が腸管粘膜免疫系に慢性的なストレスを与える可能性を支持している。さらに同グループは、寛解期 IBD 患者を対象とした前向き研究において、睡眠障害を有する患者では再燃リスクが約 2 倍に上昇することを報告した⁹⁾。この研究では、再燃予測因子としての睡眠の質 (sleep quality score) が独立して有意であり、睡眠障害が単なる併存症ではなく、疾患活動性そのものを修飾する病態要因 (disease modifier) であることが示唆された。つまり、睡眠は IBD の「結果」ではなく、「原因的要素」としても作用しうると可能性が示されている。

一方、社会的な生活リズムの乱れ、特に交代制勤務や夜勤勤務 (social jet lag) も、IBD の発症・増悪リスクを高める環境要因として注目されている。夜勤労働者では、夜間光曝露によりメラトニン分泌が抑制されるとともに、末梢時計（特に腸管や肝臓）の同調性が乱れる。この結果、腸管上皮での時計遺伝子発現の振幅低下、上皮細胞の再生リズムの乱れ、ならびに腸内細菌叢の組成変化が生じ、腸粘膜免疫の過剰活性化へとつながる。実際、夜勤や不規則な勤務形態に従事する労働者では、IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインが夜間に異常高値を示すことが複数の研究で報告されており、この慢性的な「夜間炎症活性化」は、腸管バリア機能

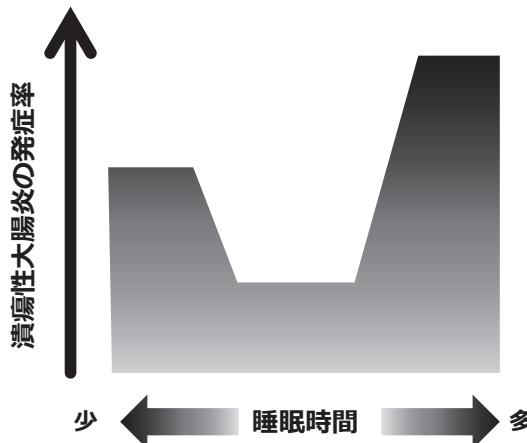


図1 睡眠時間別の潰瘍性大腸炎の発症率

の破綻や免疫制御破綻に直結することが考えられる。Swansonら¹⁰⁾は、夜勤勤務歴を有するIBD患者は、非夜勤者と比較して再燃率が高い傾向を示し、概日リズムの不整が臨床的アウトカム（再燃・治療抵抗性・QOL低下）に悪影響を及ぼすと報告している。

これらの知見を総合すると、睡眠は単なる休息行動ではなく、腸管免疫恒常性の調節に深く関与する「時間生物学的要素」であり、その質やタイミングの乱れが炎症のトリガーとなる。したがって、IBD管理においては、薬物治療のみならず、睡眠習慣や勤務リズムの是正を含めた生活リズム介入が重要な補助的戦略となる。

腸内細菌叢の日内リズムと炎症

腸内細菌叢は、宿主の概日時計および食事パターンに強く依存し、明確な日内リズムを示すことが知られている。正常な状態では、腸内細菌群集の組成・代謝活性・遺伝子発現が24時間周期で変動し、宿主の消化吸収、免疫応答、代謝制御に緊密に連動している。Thaissら⁶⁾は、マウス腸内細菌叢の構成が昼夜で周期的に変化し、食事時間と腸上皮の時計遺伝子（Bmal1, Per2など）の発現リズムによって制御されていることを初めて明確に示した。彼らは、この「microbiota-circadian axis」が、腸管の代謝恒

常性と免疫制御における中心的役割を担っていることを示唆した。この軸の破綻、すなわち「腸内細菌叢リズムの消失」は、IBDの病態形成に直接的な影響を及ぼすと考えられている。

腸内細菌叢のリズム変化は、腸内代謝産物の周期的変動にも影響する。短鎖脂肪酸（short-chain fatty acids: SCFA）や二次胆汁酸、トリプトファン代謝産物（インドール誘導体など）は、腸上皮のエネルギー源としてのみならず、制御性T細胞（Treg）の分化や上皮バリア機能の維持に重要な役割を果たしている。これらの代謝物の産生がリズム性をもって変動することで、腸管免疫応答は時間的に制御されている。しかし、概日リズムの破綻や食事スケジュールの乱れが生じると、腸内代謝物の産生リズムも消失し、結果として炎症性サイトカインの慢性的な過剰発現や上皮修復の遅延を引き起こす。Liら¹¹⁾は、慢性的な時差ボケを模したマウスモデルを用い、概日リズムの破綻が腸内細菌叢のリズム消失、短鎖脂肪酸産生低下、炎症性サイトカイン（IL-1 β , TNF- α ）の上昇をもたらすことを示した。このマウスではDSS誘発性大腸炎が顕著に悪化し、腸上皮バリアの損傷と粘膜免疫の異常活性化が観察された。さらに、糞便移植実験により、この「リズム喪失腸内細菌叢」を無菌マウスに移植すると、同様の炎症性表現型が再現されることが示され、腸内細菌叢

のリズム破綻がIBD病態の原因的因子として機能し得ることが裏付けられた。

ヒトにおいても、睡眠や食事時間の不規則化が腸内細菌叢の構成を変化させることが報告されている。夜勤労働者や慢性時差ボケを有する人では、Firmicutes/Bacteroidetes比が変化し、プロ炎症性細菌群（Proteobacteriaなど）が優勢になる傾向がある。IBD患者では、腸内細菌叢の多様性低下に加え、日内変動の振幅減弱が観察されており、このような「リズム性の喪失（arrhythmic dysbiosis）」が病態進行の一因と考えられている¹²⁾。さらに、腸内細菌叢のリズムは、宿主の食事タイミングと強く連動しており、「夜間摂食」や「断続的絶食（intermittent fasting）」といった食事パターンの変更により、腸内リズムが容易に変化することが知られている。夜間摂食は腸内細菌叢の振動を減弱させ、結果的に粘膜炎症や代謝異常を助長する。一方、「時間制限食（time-restricted feeding）」は、腸内細菌叢および腸管時計遺伝子のリズムを再同期させ、炎症抑制や代謝改善効果を示すことが動物実験で報告されている¹³⁾。

これらの知見を総合すると、腸内細菌叢の日内リズムは、腸管免疫恒常性と粘膜修復の時間的制御を担う極めて重要な要素であり、その破綻はIBDにおける慢性炎症と再燃の基盤を形成する。したがって、生活リズムの是正や食事タイミングの最適化は、microbiota-circadian axisを介した炎症制御という新たな治療的視点を提供する可能性がある。IBD治療の将来において、薬物療法に加え、「時間生物学的アプローチ（chrono-nutritionや chrono-therapy）」が臨床戦略の一翼を担うことが期待される。

メラトニンの抗炎症作用と臨床応用の可能性

メラトニン（N-acetyl-5-methoxytryptamine）は、主に松果体から夜間に分泌されるホルモンであり、光周期に応答してサーカディアンリズムを調節する中心的役割を担う。外界の明暗リズムを生体リズムへと同調させる「時間情報の伝達因子（zeitgeber）」として作用し、睡眠覚

醒サイクル、体温、代謝、免疫応答など多岐にわたる生理機能を制御している¹⁴⁾。メラトニン受容体（MT₁, MT₂）は中枢神経系のみならず、腸管上皮、免疫細胞、血管内皮など末梢組織にも発現しており、腸管における局所的な生理作用が注目されている。

さらに、メラトニンは単なる概日リズム調節ホルモンにとどまらず、強力な抗酸化作用・抗炎症作用を併せ持つ。メラトニン分子自体が活性酸素種（ROS）や活性窒素種（RNS）を直接除去するほか、抗酸化酵素群（superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalaseなど）の発現を誘導し、酸化ストレスによる細胞傷害を防御する。また、ミトコンドリア機能を維持し、アポトーシス抑制を介して組織保護的に働くことも報告されている。実験的腸炎モデルにおいても、メラトニンの抗炎症作用は明確に示されている。Chungら¹⁵⁾は、睡眠剥奪が腸管炎症を悪化させる機序と、それに対するメラトニンの保護効果を検討した。彼らはDSS誘発性大腸炎モデルマウスに睡眠剥奪を加え、メラトニン投与の影響を解析したところ、睡眠剥奪群では体重減少や結腸炎症の増悪が認められたのに対し、メラトニン投与群ではこれらが有意に改善した（図2）。マイクロアレイ解析では、睡眠剥奪によって低下した上皮防御関連遺伝子（アディポネクチン、アクアポリン8）の発現がメラトニンにより回復し、逆に免疫活性化関連遺伝子（E2F2, H2-Ab1）の過剰発現は抑制された。これらの結果から、メラトニンは睡眠剥奪によって誘発される腸管炎症を軽減し、上皮バリア機能と免疫恒常性の維持を介して抗炎症的に作用することが示唆される結果であった。さらに、メラトニンは腸内細菌叢の恒常性維持にも寄与することが報告されている。メラトニン投与により、Lactobacillus属やBifidobacterium属などの有益菌が増加し、短鎖脂肪酸産生が促進される一方、炎症関連菌であるEnterobacteriaceaeの過剰増殖が抑制される。これらの腸内環境変化は、腸上皮バリア機能や免疫応答の時間的制御にも影響を及ぼす可能性がある。したがって、メラトニンは「ホル

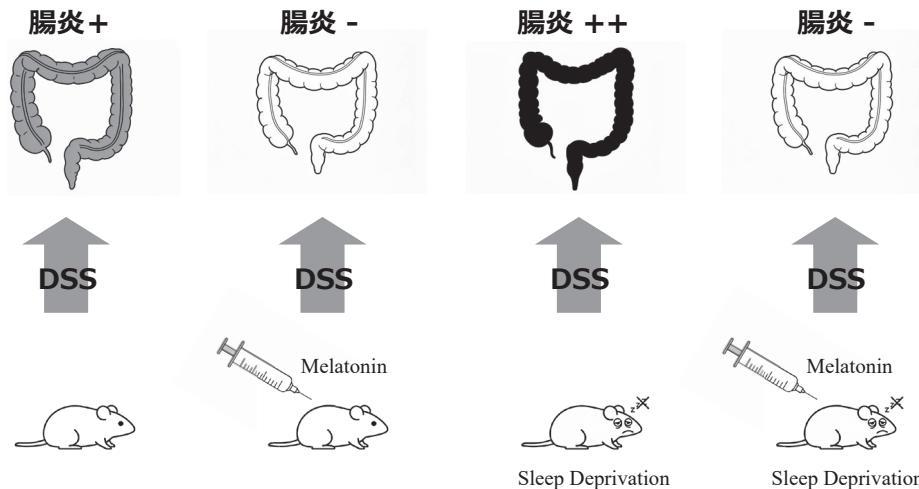


図2 DSS 腸炎に対する睡眠剥奪およびメラトニン投与の効果

モン」としてだけでなく、「腸-脳-免疫軸 (gut-brain-immune axis)」の調整因子として多層的に作用していると考えられる¹⁶⁾。

このように、メラトニンは概日時計の調節・酸化ストレス抑制・免疫制御・腸内細菌叢調整という複数の機構を通じて腸管炎症を軽減し得る。今後は、これらの基礎的知見をもとに、生活リズム介入 (chronobiological regulation) と薬理学的介入 (chronotherapy) の橋渡し因子としての臨床応用が期待される。

臨床応用の展望： 生活リズム介入とクロノセラピー

クロノセラピー (chronotherapy) とは、薬物投与の時間帯を体内リズムに合わせて最適化する治療法であり、近年、消化器疾患や免疫疾患の分野でも注目を集めている。免疫応答や薬物代謝は24時間周期の概日変動を示し、ホルモン分泌、腸管透過性、炎症性サイトカイン産生も時間依存的に変化することが知られている。このため、薬剤の投与時刻を生体リズムに合わせることで、治療効果を最大化し、副作用を最小限に抑えることが可能とされている。たとえば、チオプリン系薬剤 (6-mercaptopurine, 6-MP) や副腎皮質ステロイドでは、投与時刻によって薬物代謝酵素の活性や血中濃度の変動

が報告されており、早朝投与と夜間投与で治療反応や副作用の発現率が異なるとされる¹⁷⁾。特に、夜間に炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- α など) の分泌が高まる傾向があることから、夜間に作用を発揮するように設計された徐放性ブレドニゾロンや時間依存型メサラジン製剤の開発が進んでおり、臨床的な有効性が示されつつある。さらに、IBDの管理においては薬物治療のみならず、生活リズムそのものを整える介入も治療戦略の一部として重要視されるようになっていている。睡眠衛生の改善、規則的な食事時間、十分な日光曝露、夜間の過剰な光刺激の抑制などは、体内時計の同調を促進し、腸内細菌叢や免疫応答の安定化をもたらすとされる。特に、「時間制限食 (time-restricted feeding)」や断続的絶食 (intermittent fasting) は、腸内細菌叢のリズムを再同期させ、炎症の抑制やエネルギー代謝の改善に寄与することが報告されている¹⁸⁾。

これらの生活リズム介入は「非薬物的クロノセラピー」とも呼ばれ、IBD患者の再燃抑制のみならず、全身的なQOL向上にも寄与する。実際、睡眠障害の改善により再燃リスクが減少したとの報告もあり¹⁹⁾、薬物療法と生活リズム介入の二軸的アプローチが今後のIBD治療における新しい潮流となりつつある。

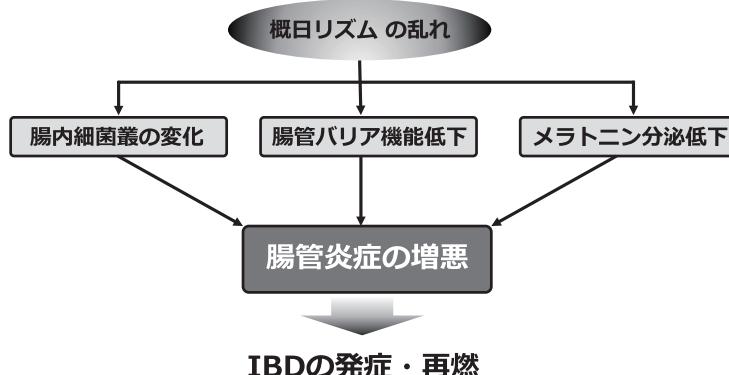


図3 概日リズムの乱れとIBD

おわりに

炎症性腸疾患は、サーカディアンリズムの破綻によって増悪する疾患（図3）であり、睡眠・食事・光曝露などの生活リズムは病勢制御の重要な因子である。概日時計は腸管バリア、免疫応答、腸内細菌叢の協調的制御を担い、その破

綻は粘膜恒常性の破壊を引き起こす。実臨床では、薬物療法のみならず、生活リズムの是正とリズムに基づいた治療戦略を組み合わせることが、IBDの新たな治療戦略として有用であると考えられる。

内山和彦、高木智久は開示すべき利益相反はない。

文

- 1) Heddes M, Altaha B, Niu Y, Reitmeier S, Kleigrewe K, Haller D, Kiessling S. The intestinal clock drives the microbiome to maintain gastrointestinal homeostasis. *Nat Commun*, 13: 6068, 2022.
- 2) Mukherji A, Kobiita A, Ye T, Chambon P. Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell*, 153: 812-827, 2013.
- 3) Kyoko OO, Kono H, Ishimaru K, Miyake K, Kubota T, Ogawa H, Okumura K, Shibata S, Nakao A. Expressions of tight junction proteins Occludin and Claudin-1 are under the circadian control in the mouse large intestine: implications in intestinal permeability and susceptibility to colitis. *PLoS One*, 9: e98016, 2014.
- 4) Frazier K, Kambal A, Zale EA, Pierre JF, Hubert N, Miyoshi S, Miyoshi J, Ringus DL, Harris D, Yang K, Carroll K, Hermanson JB, Chlystek JS, Overmyer KA, Cham CM, Musch MW, Coon JJ, Chang EB, Leone VA. High-fat diet disrupts REG3gamma and gut microbial rhythms promoting metabolic dysfunction. *Cell Host Microbe*, 30: 809-823 e6, 2022.
- 5) Zhang Z, Li W, Han X, Tian D, Yan W, Liu M, Cao L. Circadian rhythm disruption-mediated downregulation of Bmal1 exacerbates DSS-induced colitis by impairing intestinal barrier. *Front Immunol*, 15: 1402395, 2024.
- 6) Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, Abramson L, Katz MN, Korem T, Zmora N, Kuperman Y, Biton I, Gilad S, Harmelin A, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*, 159: 514-529, 2014.
- 7) Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 13: 411-424, 2019.
- 8) Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, Richter JM, Schernhammer ES, Chan AT. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12: 1879-1886, 2014.
- 9) Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF,

- Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 965-971, 2013.
- 10) Swanson GR, Kochman N, Amin J, Chouhan V, Yim W, Engen PA, Shaikh M, Naqib A, Tran L, Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Keshavarzian A. Disrupted Circadian Rest-Activity Cycles in Inflammatory Bowel Disease Are Associated With Aggressive Disease Phenotype, Subclinical Inflammation, and Dysbiosis. *Front Med (Lausanne)*, 8: 770491, 2021.
- 11) Li Q, Wang B, Qiu HY, Yan XJ, Cheng L, Wang QQ, Chen SL. Chronic Jet Lag Exacerbates Jejunal and Colonic Microenvironment in Mice. *Front Cell Infect Microbiol*, 11: 648175, 2021.
- 12) Deaver JA, Eum SY, Toborek M. Circadian Disruption Changes Gut Microbiome Taxa and Functional Gene Composition. *Front Microbiol*, 9: 737, 2018.
- 13) Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab*, 20: 1006-1017, 2014.
- 14) Arendt J, Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrere B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Muzumdar R, Purnell J, Rey R, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Treince DL, Wilson DP, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA), 2000.
- 15) Chung SH, Park YS, Kim OS, Kim JH, Baik HW, Hong YO, Kim SS, Shin JH, Jun JH, Jo Y, Ahn SB, Jo YK, Son BK, Kim SH. Melatonin attenuates dextran sodium sulfate induced colitis with sleep deprivation: possible mechanism by microarray analysis. *Dig Dis Sci*, 59: 1134-1141, 2014.
- 16) Kim SW, Kim S, Son M, Cheon JH, Park YS. Melatonin controls microbiota in colitis by goblet cell differentiation and antimicrobial peptide production through Toll-like receptor 4 signalling. *Sci Rep*, 10: 2232, 2020.
- 17) Swanson GR, Biglin M, Raff H, Chouhan V, Jochum S, Shaikh M, Francey L, Bishehsari F, Hogenesch J, Keshavarzian A. Impact of Chronotherapy on 6-Mercaptopurine Metabolites in Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Crossover Trial. *Clin Transl Gastroenterol*, 14: e00549, 2023.
- 18) Zeb F, Osaili T, Obaid RS, Naja F, Radwan H, Cheikh Ismail L, Hasan H, Hashim M, Alam I, Sehar B, Faris ME. Gut Microbiota and Time-Restricted Feeding/Eating: A Targeted Biomarker and Approach in Precision Nutrition. *Nutrients*, 15, 2023.
- 19) Post Z, Zilberman NF, Keshavarzian A. The circadian rhythm as therapeutic target in inflammatory bowel disease. *J Can Assoc Gastroenterol*, 8: S27-S35, 2025.

著者プロフィール

内山 和彦 Kazuhiko Uchiyama



所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・講師

略歴：1995年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1995年5月 京都府立医科大学第一内科

1997年4月 朝日大学付属村上記念病院消化器内科

2004年1月～2006年11月 米国シカゴ大学消化器内科博士研究員

2005年2月 医学博士（京都府立医科大学 甲1041号）

2007年4月 学研都市病院消化器内科

2008年4月 新大江病院内科

2009年4月 京都府立医科大学消化器内科助教

2012年4月 京都府立医科大学消化器内科学内講師

2019年4月 京都府統括産業医

京都府立医科大学消化器内科学内講師併任

2021年4月～現職

専門分野：消化器内科学、消化器内視鏡学

炎症性腸疾患の治療、内視鏡診断

潰瘍性大腸炎の粘膜遺伝子発現

血清微量成分解析による大腸癌の診断

基礎研究：消化管上皮細胞の増殖・分化・創傷治癒および炎症制御機構の解明、粘膜遺伝子発現からみた炎症性腸疾患の病態解明

- 主な業績：
- Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Kajiwara-Kubota M, Kashiwagi S, Toyokawa Y, Tanaka M, Hotta Y, Kamada K, Ishikawa T, Konishi H, Kishimoto M, Naito Y, Itoh Y. Increased mucosal IL-12 expression is associates with relapse of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*, **17**; **21**: 122, 2021.
 - Uchiyama K, Naito Y, Yagi N, Mizushima K, Higashimura Y, Hirai Y, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Ishikawa T, Takagi T, Konishi H, Kuriu Y, Nakanishi M, Otsuji E, Honda A, Itoh Y. Identification of colorectal neoplasia by using serum bile acid profile. *Biomarkers*, **26**: 462-467, 2021.
 - Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Asaeda K, Kajiwara M, Kashiwagi S, Toyokawa Y, Hotta Y, Tanaka M, Inoue K, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Ishikawa T, Yasuda H, Konishi H, Kishimoto M, Naito Y, Itoh Y. Mucosal interleukin-8 expression as a predictor of subsequent relapse in ulcerative colitis patients with Mayo endoscopic subscore. *J Gastroenterol Hepatol*, **37**: 1034-1042, 2022.
 - Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Asaeda K, Kajiwara M, Kashiwagi S, Toyokawa Y, Hotta Y, Tanaka M, Inoue K, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Ishikawa T, Yasuda H, Konishi H, Kishimoto M, Naito Y, Itoh Y. Investigation on the inhibitory effect of Wnt5a on colonic mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*, **67**: 4760-4769, 2022.
 - Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Asaeda K, Kajiwara M, Kashiwagi S, Toyokawa Y, Hotta Y, Tanaka M, Inoue K, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Ishikawa T, Yasuda H, Konishi H, Kishimoto M, Naito Y, Itoh Y. Mucosal addressin cell adhesion molecule 1 expression reflects mucosal inflammation and subsequent relapse in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, **3**; **17**: 786-794, 2023.
 - Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Asaeda K, Sugaya T, Kajiwara M, Kashiwagi S, Toyokawa Y, Hotta Y, Tanaka M, Inoue K, Katada K, Kamada K, Ishikawa T, Yasuda H, Konishi H, Kishimoto M, Naito Y, Itoh Y. Clinical background factors as predictors of the efficacy of 5-Aminosalicylic acid suppositories in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Intest Dis*, **10**; **8**: 84-90, 2023.
 - Uchiyama K, Ando T, Kishimoto E, Nishimura T, Imamoto E, Tomohisa T, Ishikawa T, Naito Y, Itoh Y. Correlation of gastrointestinal symptom rating scale and frequency scale for the symptoms of gastroesophageal reflux disease with endoscopic findings. *Scand J Gastroenterol*, **20**: 1-9, 2024.
 - Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Murakami E, Asaeda K, Kajiwara-Kubota M, Kashiwagi S, Minagawa Y, Hotta Y, Tanaka M, Inoue K, Katada K, Kamada K, Ishikawa T, Yasuda H, Konishi H, Kishimoto M, Naito Y, Itoh Y. Mucosal cytokine expression associated with deep endoscopic mucosal healing in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, **5**; **19**: jjae158, 2025.
 - Uchiyama K, Takagi T, Murakami E, Naito Y. Mucosal healing of ulcerative colitis based on endoscopic diagnosis, histopathology, and mucosal inflammatory mediators. *Inflamm Intest Dis*, **25**; **10**: 233-245, 2025.