

時を刻む遺伝子



体内時計の不思議



体の中の時計? 人間の時計は1日25時間!?



私

私たちは「朝になると自然に目が覚め、夜になると自然に眠くなる」を毎日繰り返して生活しています。この規則的なリズムはいつたいていどうして起るのでしょうか？ 人間は生まれつき、覚醒と睡眠を繰り返すシステムを持っているのです。このリズムは「体内時計(生物時計)」と呼ばれ、人間だけでなく地球上のほとんどの生物が持っていることがわかってきました。

それでは、この体内時計は何のためにあるのでしょうか？ どこから生まれたのでしょうか？ いろいろなリズムの例を見ると、その正体がだんだんわかってきます。

まず、リズムにはいくつかの種類があります。1年を周期とするもの、数日、数週間、1カ月くらいを周期とするもの、そして1日を周期とするもの(これが特に有名で概日リズム⇨サーカディアンリズムといわれるものです)、もっと短い時間、分、秒単位の周期もあります。

1年より長い周期の例では、何年も途中で生活するセミの仲間が知られています。1年周期の例では、渡り鳥の移動、動物の毛や羽の抜け換わり、植物の芽吹きから結実など、いろいろあります。季節の変化に関連した年周リズムとしては、動物たちの冬眠や繁殖行動などが見られます。約1カ月周期の代表例には女

性の生理があります。

そして1日を周期とするリズムが、「眠ったり起きたりする1日の行動」です。実は、このリズムと調和するように、人間の体温も1日を周期として昼に高くなり、夜に低くなるという変動をしますし、さまざまなホルモンの分泌も、1日を周期として変動します。細胞分裂にも1日の周期があり、動物にかぎらず植物でも光合成などにリズムが存在しているのです。

で

は、このようなリズムはどうやって生まれるのでしょうか？ 話を概日リズムに絞りますよ。

私たちは、なぜ夜になると寝て、朝になると起きるのでしょう？ 電気の明かりによって夜でも明るくしておくことができるけれど、夜がふければ時計を見なくても眠くなりますよね？ この人間の概日リズムを証明するために行われた実に興味深い実験があります。

ある人に同意を得て行われたその実験は、マンションの一室を改造し、外からの光がまったく入らず、室温も一定にして、時計もなく、時間や日付の手がかりになるようなものを一切なくした部屋で、数週間1人で生活してもらったというもの。寝るときには自分で部屋の明かりを消し、目覚めたらつけるというルールです。食事は、自分が食べたくなったときに



はいつでも食べられます。もちろん、勉強や趣味の道具なども持ち込むことができ、たくさんビデオも用意されています。雑誌なども希望すれば差し入れされます。

こうして、その人が寝たり起きたりするリズムや体温の変化などを記録しました。さて、その人はどのような生活を送ったのでしょうか。まったくむちゃくちゃな生活をしたのでしょうか？

実

は、外からの環境の変化や時間の手がかりがまったくない状況下でも、その人はある一定の周期で寝たり起きたりしたのです。つまりリズムを失うことはありませんでした。ただし、その人は、まるで1日が25時間であるかのように行動したのです。このような、だいたい1日(概日⇨サーカディアン)のサイクルを示す現象は、いろいろな実験から、動物でも植物でも同じであることが確認されています。つまり、地球上に存在するほとんどの生命体は、体の中に自分自身の時計を持っていることが証明されたのです。

体内時計を知って始まる ホントの人間生活。

地球生命に共通の生物時計

なぜ、生物は体の中にリズム（体内時計）を持たなければならなかったのでしょうか。

概日リズムは、30億年以上前の地球で生まれたシアノバクテリアから、植物はもちろん、動物の進化の頂点である人間にいたるまで、すべての生物が備えているリズムです。生物は、原始の海の中で、このリズムを獲得したはずで、

原始の海で誕生した生物たちは、単細胞生物でした。細胞の生活サイクルには、特に光に対する感受性が高い時期とその逆の時期があります。光に対して感受性の強い時期には細胞分裂が起こりやすく、このことと生物時計は密接に関係しており、海で誕生した生物でこの傾向がみられます。

生物は、環境に対する適応力を高めるために、体内にリズム（時計）を持つようになったと考えられます。そして、生物は30億年前に誕生してから進化を続けて

きました。その間、体のリズムは失われることなく、むしろ発達してきたのです。

もう一つ大切なことは、1日のリズムは「昼」と「夜」のリズムだということ。つまり、生物の1日は「地球の自転」と太陽によって作られる宇宙のリズム」なのです。

宇宙が作りだすリズムは、地球の生物にとつて、「絶対的」なもので、誰もこのリズムに逆らうことはできません。生物は、自らの生体内に時計を持つことで、環境が創りだす絶対的な周期変化に上手に対応してきたのです。

生物時計は健康に影響する

朝、晴れ渡った青空を見ると、すっきりと目が覚めます。逆にどんよりと曇った日は、憂うつな気分になるものです。体内時計に狂いが生じると、健康に不調をきたします。その、狂いが生じた代表的な例が「時差ボケ」です。

私たちの脳（視交叉上核）には、約24時



生物時計研究の意味

さて、体内時計を研究する意義はどこにあるのでしょうか？ 経済発展とともに24時間社会と化している現代は、本来の生物の生き方とはかなりずれているために、私たち人間には、精神的にも肉体的にも、さまざまな負荷がのしかかっています。ストレス社会と呼ばれる本当の原因はそこにあるのかもしれませんが。

私たちの生活を脅かすいろいろな病気や事故の多くが、体内時計の働きが崩れたことによるものではないかともいわれています。うつ病やメタボリックシンドローム、各種ガン、骨粗鬆症などの病気と体内時計の崩れとの関係についても、いま研究が進められています。また、人為的ミスによる事故と体内時計についても考えていかなければなりません。スリーマイル島の原発事故は朝の4時、チェルノブイリの事故は午前1時、エクソン・バルティクス号の重油流出事故とナホトカ号の事故も未明に起きました。みんな本来であれば生物が寝ている時間帯に起こっています。

生命の維持や健康、快適な生活、そして多くの人間のミスによる事故が、体内時計と何らかの関係があるとすれば、体内時計の解明は、私たちの豊かな生活に大きく貢献するはずです。

と考えられる出来事。



適切な投薬や輸液(点滴)



時差ボケ (ジェットラグ)

海外旅行をしたときに起こる時差ボケは、体内時計と現地の時刻のギャップによって生じる身体の変調です。頭痛、めまい、耳鳴り、動悸などが見られます。これを軽くする方法の一つは、現地に到着したら朝の太陽をいっぱい浴びて、運動と食事をする事です。これらによって、新たな概日リズムを刻みはじめるのです。



喘息発作や高血圧、 歯の痛みなどの病気

さまざまな病気にも、1日のうちでいつごろが最も起こりやすいかがわかってきました。例えば、喘息発作は深夜に多く起こりますし、高血圧症候では夕方に1日の中で最も高い血圧を示します。また、歯の痛みは夜間から早朝にかけて、潰瘍性の胃酸分泌は夜間に増えることなどもわかってきました。



植物の開花時期

春になるといっせいに花が開きます。たくさんのお虫も土の中から現れてきます。こうした季節の変化に対応した生物の営みもまた、個々の生物が持っている時計に基づいて行われていると考えられています。例えば、花の開花は、植物が持っている開花ホルモンによりですが、体内時計が何らかの仕組みでそれが増えてくるように指令を出していると考えられています。



睡眠障害

睡眠障害にも、眠る時刻と起きる時刻が早まってしまったり逆になるケース、さらには睡眠と覚醒が24時間周期からずれてしまうケースなど、いろいろな症例が明らかになっています。これらの睡眠障害もまた、体内時計と深い関係が見られます。例えば、メラトニンという松果体で合成されるホルモンの分泌は、夜間に上昇することがわかっていますが、このような物質が何らかの影響を受けて、睡眠障害につながっているのではないかと考えられます。



シフトワーク(交代制の改善)、夜間勤務での事故

生物時計が関係する



ヤマネ、コウモリ、リスなどの小形哺乳類は、体重に対して放熱する体表面の割合が大きいので、冬眠によってエネルギー消費を少なくして生きのびています。体内に多量の脂肪が蓄えられたり、巣穴に食料を蓄えて、外気温がある温度以下になると冬眠が始まります。このような生活活動の変化も、生物時計（この場合は概年リズム）に基づいていると見られています。なお、クマなどの冬ごもりは、冬眠というより睡眠に近いものとされています。

動物の冬眠、繁殖時期



病気によっては、1日のうちに起こりやすい時間帯があることがわかってきたため、薬もその時間帯に働くようにすると、効き目がより高くなるということがわかってきました。いまでは実際に、「この時間帯に投薬しなさい」と明記された薬も登場しています。あるいは、例えば喘息治療に使われる薬剤の中には、発作が起こりやすい夜間から早朝にかけて、体内の薬物濃度が高くなるように工夫された製剤も登場しています。



体温や血圧にかぎらず、ホルモン分泌やさまざまな体内の活動は、一般に、覚醒時に活発になり、睡眠時には低下します。そのため、明け方（寝起き）には不活発で、日中から夕方には活発化します。このような私たちの生物としての1日のリズムを支配しているのが生物時計（体内時計）です。ヒトであれば「夜明けとともに起きて、夕陽が沈むとともに眠る」という1日のリズムを長い歴史の中で繰り返してきたのです。

体温・血圧・ホルモン分泌・神経の活性状態・リンパ細胞の数・食事を含む行動



不登校、出社拒否症、躁うつ病などの精神障害

血圧やホルモン分泌が1日の中で変化しているのですから、当然、精神的な活動状態も体内時計の影響を受けていると考えられます。ストレスなどによる神経や精神的な不具合の中には、本来の体内時計と現実の身体の時計がずれているために生じているものもあると考えられています。例えば、昼夜の睡眠逆転を直すことで、朝に学校に行けるようになったケースもあります。

現代社会における夜間勤務や三交代制などは、生物としてのヒトの1日とはそぐわないことは明らかで、そのために、いくら注意しても、事故などの危険性は高まっていると考えられます。それでも、体内時計の特徴をうまく利用することができます。例えば、ハードワークのときは仮眠を適宜とるとか、三交代であれば「朝勤→昼勤→夜勤」とまわしたほうが、事故などを回避できる確率が高くなります。

わたしの生物時計



視交叉上核(SCN)が親時計

私たちの体の細胞ひとつひとつも生物時計を持っていて(末梢時計)、しかも、それらの末梢時計が、すべて大もとの体内時計(親時計)と、ずれることなく同じ時を刻んでいます。つまり、親時計と末梢時計の時間が常にきちんと合っており、正常な生命活動が営まれているのです。

親時計については、すでに紹介したように、脳の中の「視交叉上核」にあります。これは、左右の眼から伸びた視神経が交叉する部分の、すぐ上の位置にあります。右下の写真は、ネズミの脳の横断面で、四角枠の中の染色されたところに見えるのが、この「視交叉上核」です。約1万6000個の神経細胞群からできています。

ここからの時間信号は、神経を通して全身に伝えられます。例えば、松果体では、伝わってきた信号をもとに、メラトニンの放出量を変えていきます。メラトニンは、夜間に多く合成されるホルモンで、睡眠物質の一つです。

これ以外にも、親時計からの時間信号

は、満腹中枢、摂食中枢、体温中枢、自律神経系などに送られて、統合的に調整的な時間リズムを、体全体に生み出しているわけです。

このように、親時計は、24時間の時間を刻むとともに、末梢時計に対して、何らかの形で、同じ時刻ないしは時間をきちんと伝えるという役割を担っています。

細胞の時計遺伝子(末梢時計)

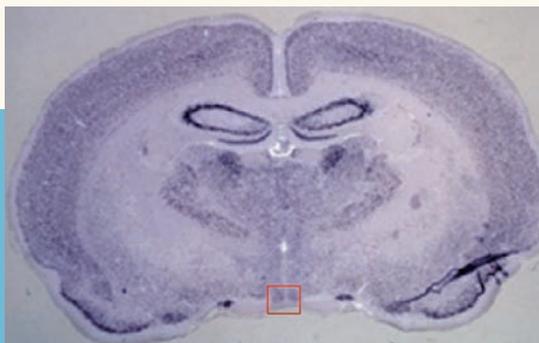
一方の末梢時計についても、遺伝子レベルの研究が進み、どのような仕組みで約24時間を刻んでいるかがわかってきました。結論から言いますと、相互に絡み合った反応が、ちょうど24時間かかって一回りするところで、この約1日周期が生まれています。

ここで登場するのは、4つの「時計分子」と呼ばれる物質です。CLOCK(クロック)、BMAL(ビーマル)、PERIOD(ピリオド)、CRY(クライ)という名前がついていて、それぞれ同名の遺伝子から合成されます。

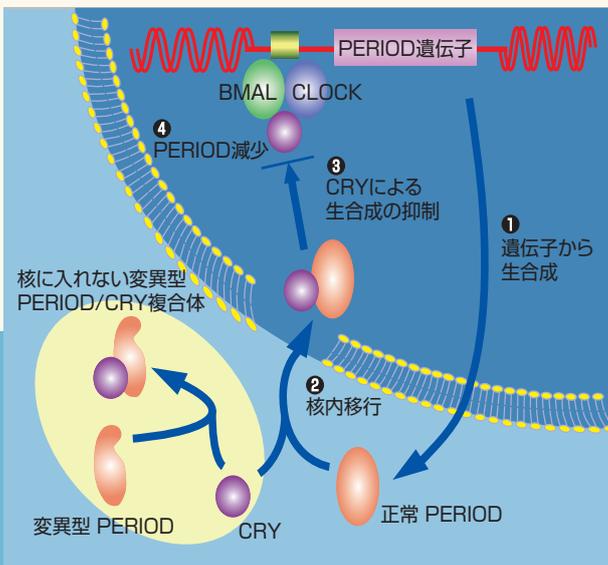


おもしろいのは、正の因子(CLOCKとBMAL)と負の因子(PERIODとCRY)に分かれているところです。具体的には、正の因子が細胞内にとくさんあると、PERIODがとくさん作られます。ただし、無限に多くつくられていくわけではなく、ある程度の量ができると、負の因子であるCRYとPERIOD自身が、正の因子(CLOCKとBMAL)の働きを抑制するのです。

つまり、4つの「時計分子」は、お互いに影響し合いながら、全体の反応を進めています。このような仕組みを「負のフィードバック機構」と呼んでいます。このような相互に影響し合う反応が、ちょうど24時間かかって一回りするようになってい



ネズミの脳の横断面。□内が視交叉上核



【① PERIODタンパク質の合成→② PERIODによるCRY核内移行→③転写抑制→④ PERIODタンパク質減少】がほぼ24時間で推移し、これが24時間のリズムを形成する本質と考えられている。



産総研の生物時計研究



現在、生物時計の研究はおもに、分子(遺伝子)レベルの分野と、臨床応用を含めた分野で展開されています。さまざまな研究が全世界で行われていますが、ここでは、産総研が関係した研究をあげておきます。

現在の潮流のきっかけとなったのが、1997年の産総研をはじめとする世界の4つの研究所による発見でした。それまでシヨウジョウバエで明らかにされていた時計遺伝子が、ついに哺乳動物でも見つかったのです。

翌1998年、産総研では、視交叉上核だけでなく、心臓や肺、肝臓、腎臓、脾臓、さらに末梢白血球まで、体中の多くの組織が、1日周期のリズムを持つことを発見しました。同時に、すでに述べたような、親時計が何らかの仕組みで末梢時計を支配している可能性を示しました(右下の図)。

2003年には、時計遺伝子の一つであるCLOCKが変異したネズミを使って、肝臓で1日周期を持つ遺伝子のうち、100を超える遺伝子の発現リズムが、CLOCKの影響を受けていることを発見しました。さらに2005年には、脂肪酸代謝で中心的な役割を担っているPPAR α 遺伝子のリズムが、CLOCKによってコントロールされていることを証

明しました。

同じく2005年には、ストレスホルモンが肝臓での遺伝子の発現リズムに果たす役割を調べました。その結果、ここではすべてが時計遺伝子によって直接コントロールされているわけではなく、約半数は、ストレスホルモンによって作られていることが明らかになりました。

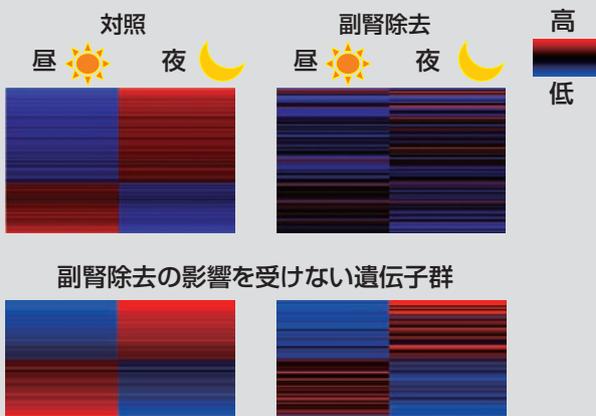
ストレスホルモン自体は時計遺伝子によってコントロールされているので、間接的な形で(ホルモン分泌の調節などによって)リズムが作られているということ(左下の図)。

体内時計が健康や体調にあたる影響は、不眠や時差ボケだけではありません。うつ病やガン、生活習慣病との関連性が指摘されています。産総研では、糖尿病に伴う血栓の発生に時計遺伝子が関与している可能性も明らかにしました。

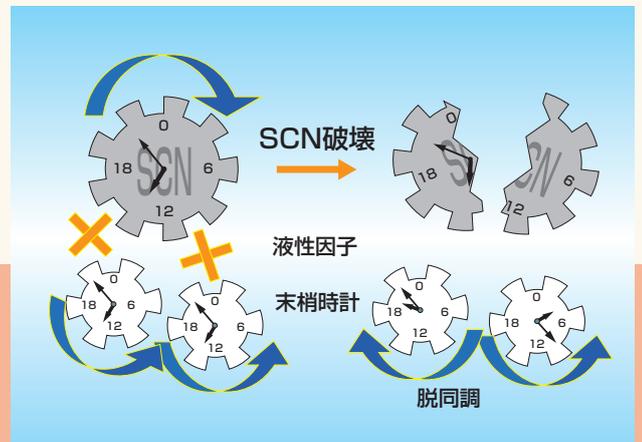
時計遺伝子の研究は、世界中で幅広く展開されています。産総研は、これまでも、またこれからも、その中で重要な役割を担っていきます。



副腎除去によってリズムが失われる遺伝子群



ストレスホルモンを日周リズムで分泌する副腎を除去すると、日周発現する遺伝子のうち、100個の遺伝子のリズムが消失した(上段)。一方で、69個の遺伝子の日周発現は、副腎除去の影響を受けなかった(下段)。



哺乳類の末梢時計は、視交叉上核(SCN)にある中枢時計によって、液性因子を介して制御されている。SCNを破壊すると、末梢時計間の同調が失われる。

人間らしい健康で幸せな生活を送るために、 そして、リズム異常症や現代病の解決に 体内時計の研究は多方面から期待されています。

生物の体内時計は、地球の自転による1日約24時間の時刻を体で刻む不思議な能力です。この時計は、睡眠・血圧・体温などの「体全体のリズム」をコントロールしています。また、哺乳類の脳の中のある領域に1万6000個もの細胞があり、体全体のリズムを作る親時計の役目を果たしています。哺乳類の身体の中には、この親時計に支配された子時計があり、これらの時計はあたかもオーケストラの指揮者と演奏者のような連携のあるリズムを形成しているのです。このリズムが壊れると、精神的にも身体的にも不調をきたします。それによって引き起こされる「リズム異常症」から、躁うつ病や不登校などの深刻な社会問題にまでつながるケースが増加しています。

一方で、例えば「心筋梗塞は明け方」、「突然死は夜」に多いことがわかっていますが、そのような病気の発症時間とリズムとの関係がわかれば、直接的な形で病気の解決に役立つことになるでしょう。また、リズム異常によって引き起こされる生理的な異常を分子レベルで調べていくことによって、新たな薬の開発だけでなく、より効果的で新しい投薬法も期待されます。投薬のタイミングを調節することで、より高い効果が得られる可能性があり、また、リズム異常を正常に戻すこともできるかもしれません。

体内時計の研究が、このような応用面での展開につながり、現代病ともいえる「シフトワーク」や「時差ボケ」、「昼夜逆転による引きこもり」などの社会問題の解決にも結びつくことを期待しています。



技術を社会へ—Integration for Innovation
独立行政法人
産業技術総合研究所

広報部 出版室 〒305-8568 つくば市梅園1-1-1 中央第2
Tel : 029-862-6217 Fax : 029-862-6212 E-mail : prpub@m.aist.go.jp