

体内時計のはなし

2007. 12. 20

産業技術総合研究所
生物機能工学研究部門
生物時計研究グループ
花井修次

本日の内容

なぜ体内時計が必要か

生命誕生と体内時計の進化

ショウジョウバエの体内時計研究

体内時計とは

- 一年** **季節の変化**
～冬眠・冬季うつ病
- 一ヶ月** **月齢に伴う行動**
～サンゴなどの産卵
- 一日** **日光・気温の変化**
～睡眠・食事

ほとんどの動植物が持つリズム

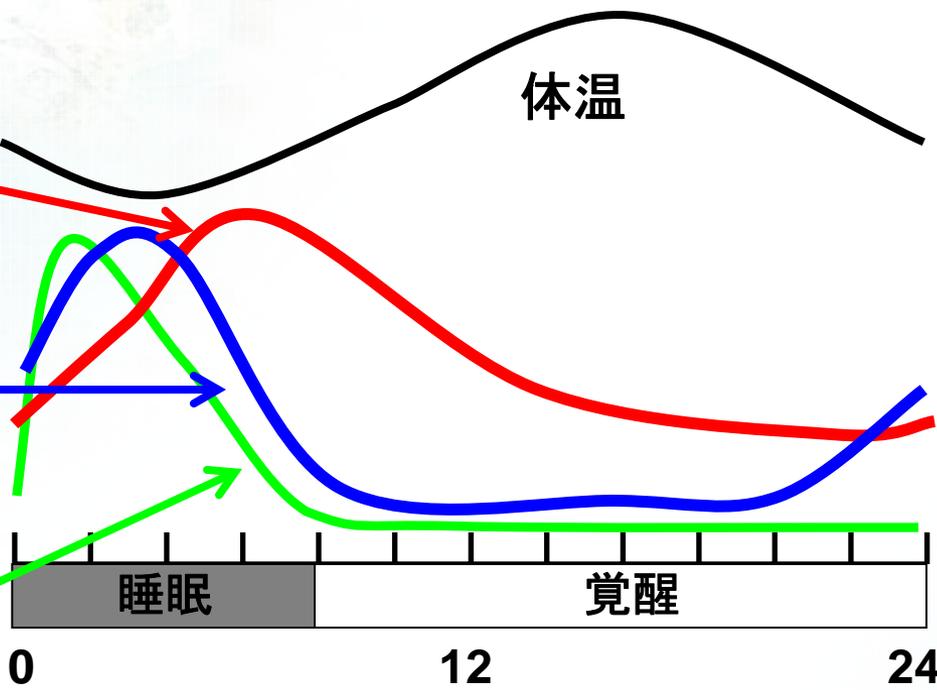
一日のリズム

ホルモン

コルチゾール
体の活力をアップ

メラトニン
夜のホルモン

成長ホルモン
寝ている間に出る



人間のリズム

睡眠・覚醒

食事

体温

血圧

など

成長ホルモン

時間が分からなくても「概ね一日」のリズムを持つので「概日(がいじつ=サーカディアン)リズム」と呼ぶ。

体内時計の原動力＝時計遺伝子

アクセル役の
時計遺伝子

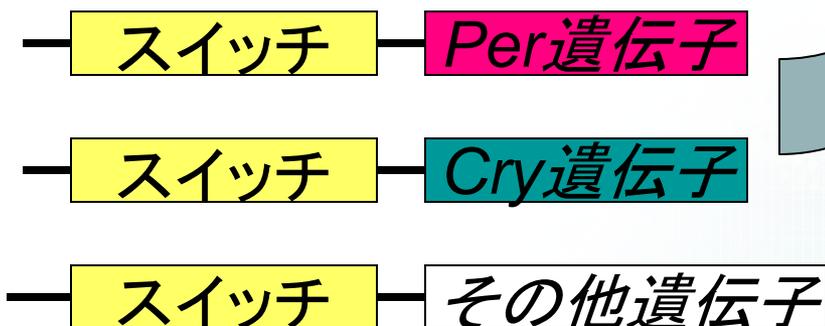
CLOCK
BMAL

オフ

ブレーキ役の
時計遺伝子

PER
CRY

オン



体内時計は遺伝子によって作られる
→ 遺伝子変異で体内時計は止まる・狂う

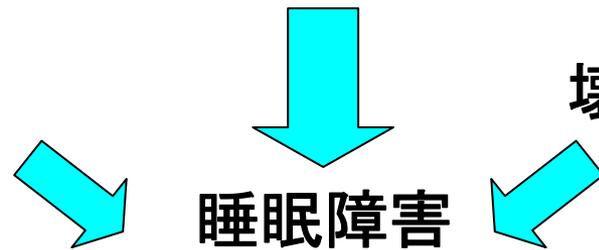
なぜ体内時計が必要か？

活動時間に合わせて、「前もって」体調を整える。
休むべき時間にエネルギーを節約する。
※夜明けや日没の前に「予知」して調節する。

体内時計が狂うと

時差ぼけ 過労 夜勤

身体的な原因
睡眠時無呼吸症
不眠症
頻尿

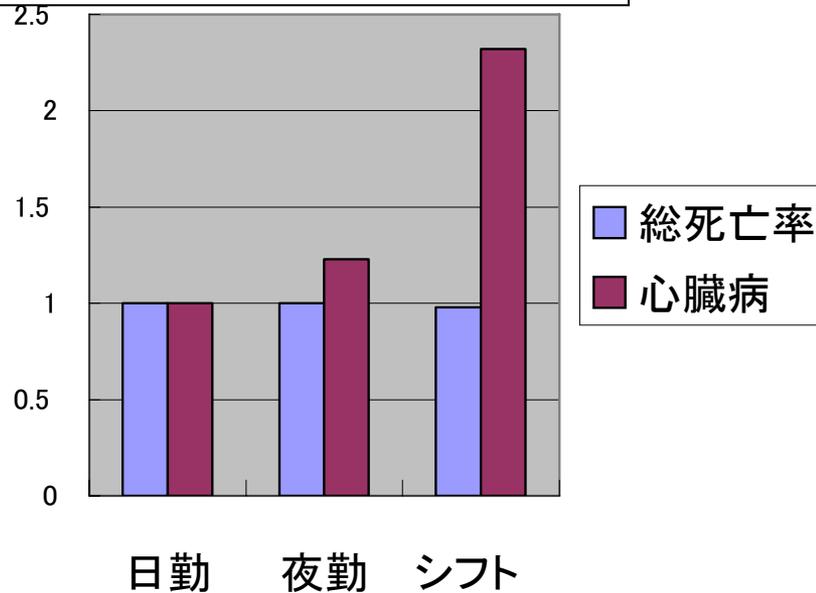


壊れた体内時計
睡眠位相後退症候群
(朝起きられない)
睡眠位相前進症候群
(極端な早寝早起き)
非24時間型睡眠

事故 能率低下 病気

怖い体内時計の狂い・睡眠障害

シフトワーカーと心臓病



Fujino, Y. ら2006年より作図

睡眠時間と死亡・脂肪

Kripka, DE, .ら2002年

<http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/full/59/2/131>

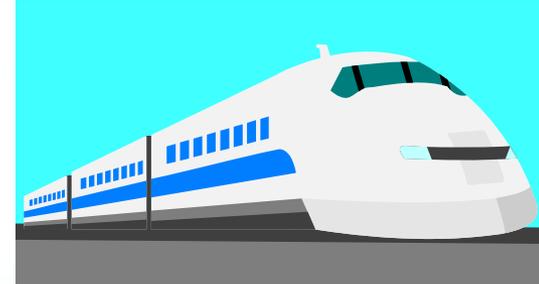
によれば、睡眠時間7時間が最も男女とも死亡率が最も低く、女性の場合は、体脂肪率(BMI)も低い結果になった。

日本人の場合でも男女とも7時間睡眠で最も死亡率が低かった(名古屋大大学院、玉腰暁子助教授ら)

交通事故

新幹線居眠り運転(2003年)

睡眠時無呼吸症候群(SAS)



ブレイク

あなたはよく眠れていますか？

寝不足で失敗したことは？

快眠法はありますか？

本日の内容

なぜ体内時計が必要か

生命誕生と体内時計の進化

ショウジョウバエの体内時計研究

進化～環境への適応



イクチオサウルス

魚竜
(は虫類)



同じ環境・生活 → 同じ体つき

* 働きが同じでも起源は同じとは限らない

一日24時間 → 生物の体内時計も24時間

* 時計の仕組みは生物によって異なる

体内時計の進化：原始生命と光

地球誕生

植物誕生

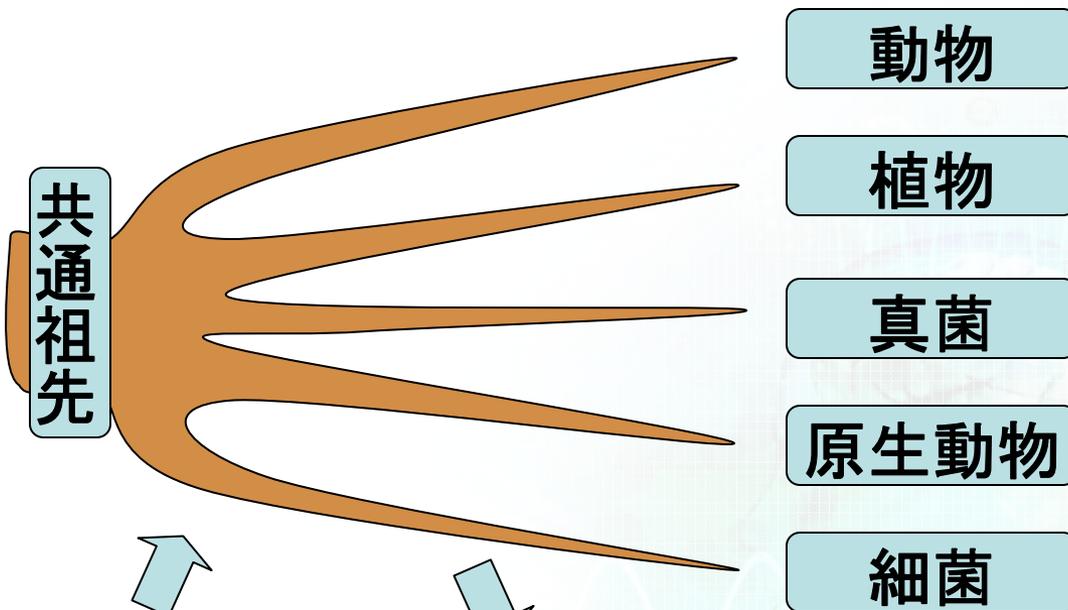
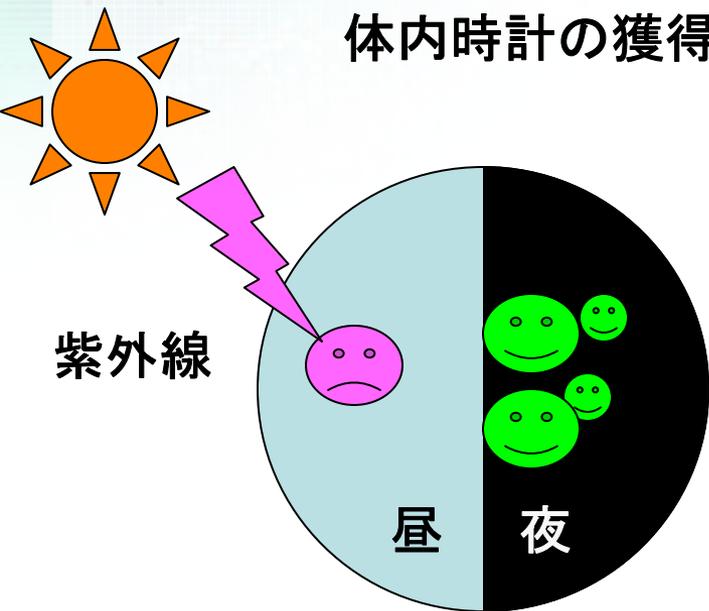
強力な紫外線

酸素→オゾン層

紫外線の襲来を予想したい
(分裂中のDNA損傷を避ける)

太陽光の利用 (植物)
昼行性・夜行性 (動物)

体内時計の獲得



新しい時計遺伝子

失われた時計遺伝子

一日の長さはずっと24時間？

→時間の化石がある

写真は以下に掲載されているものを紹介した
Conrad D. Clausenによる珊瑚化石の日輪解析

<http://www.grisda.org/origins/01058.htm>

化石から一日の時間を調べる方法は
JOHN W. WELLS (1963年Nature誌) が初めて報告した。

地球の自転は主に月の潮汐作用によって遅くなっている。

→カンブリア紀：～21時間

(5~6億年前・様々な動物が現れる)

→生命誕生当時：～6時間

(35億年前)

時計遺伝子の進化

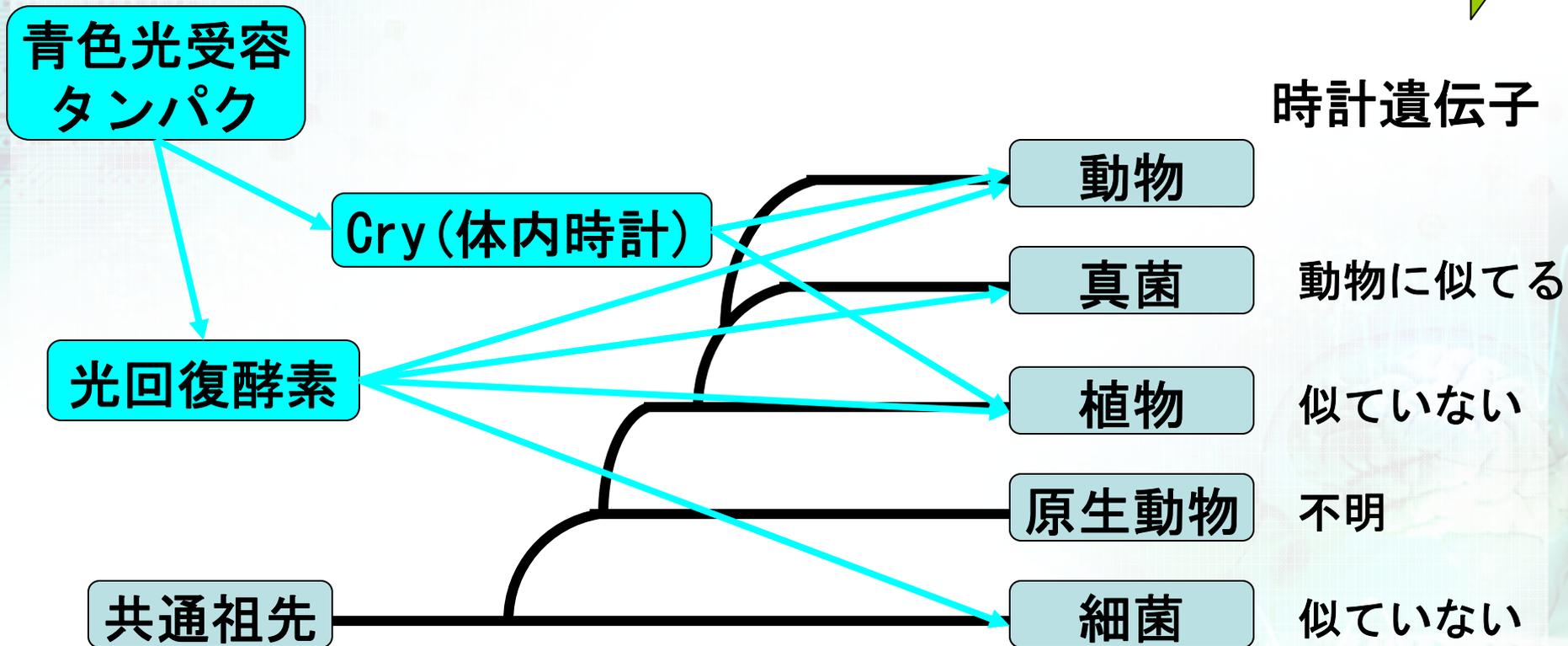
38億年前
(6時間)

10億年前
(17時間)

現在
(24時間)

強力な紫外線

酸素→オゾン層



体内時計の常識非常識 1

人間の体内時計は25時間？

休日に朝寝坊していませんか？

答え

人間の体内時計は25時間？

→最近の研究でほぼ24時間と判明しました。

(Czeislerら、1999年Science誌)

洞窟に人間を閉じこめた実験では生活リズムは25時間でした。人間は照明を使うので、自然光を浴びずに、自由に生活するとドンドン時計が遅れてゆきます。

休日に朝寝坊する人は、要注意です。

夜は照明を暗くしましょう。

出来れば電球を使いましょう。

朝は朝日を浴びましょう。

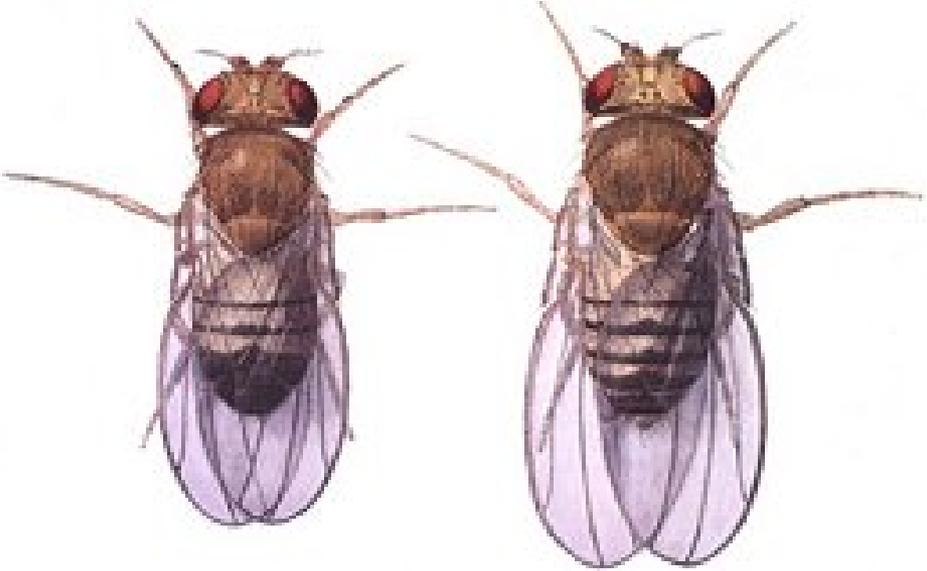
本日の内容

なぜ体内時計が必要か

生命誕生と体内時計の進化

ショウジョウバエの体内時計研究

よく使われるモデル動物： マウスとショウジョウバエ



便利な実験動物：ショウジョウバエ

大切な遺伝子はハエと人間で同じ

色々な突然変異を作ったり、送ってもらえる

早く増える（ハエ10日 \longleftrightarrow マウス2ヶ月）

小さい（2-3 mm） \rightarrow 沢山飼える

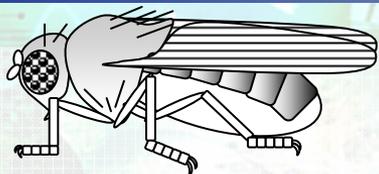
やりたいこと

新しい時計遺伝子を見つける

体内時計の光への反応の仕組みを解き明かす

ショウジョウバエの実験方法

親ハエ



突然変異
遺伝子操作

子ハエ



ショウジョウバエ自動行動測定装置



昔からの方法

全身に影響する突然変異



遺伝子によっては死んでしまう！

新しい方法

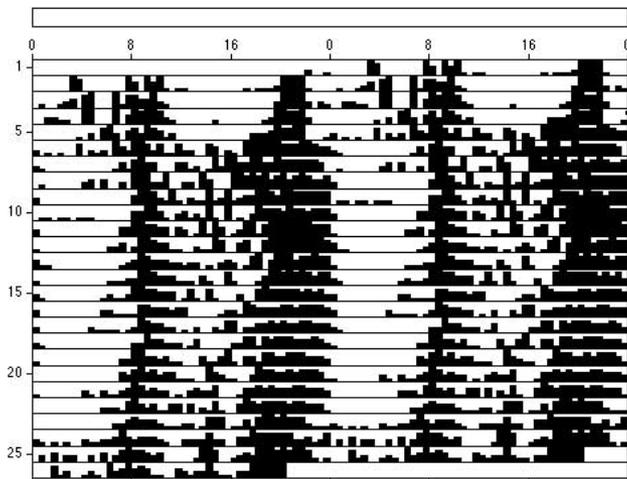
体内時計の中心となる脳細胞
だけ遺伝子を止めたり、暴走
させる。

新しい時計遺伝子をさがす：新規候補

コントロール

070702M007C03.txt

Percentiles: 0.0 0.3 0.7 1.3 1.7



明暗

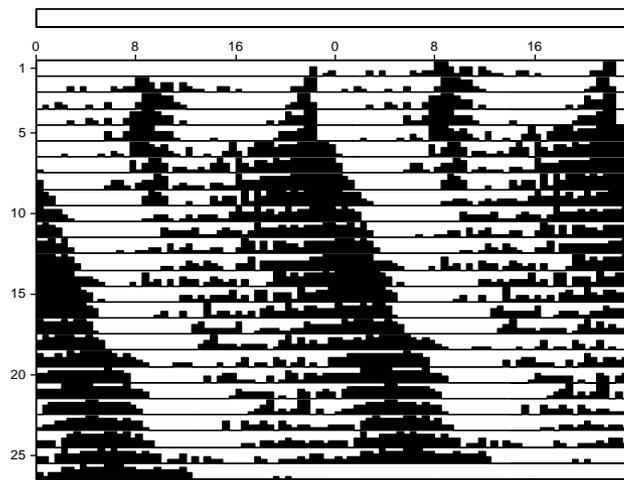
暗黒

周期
23.93
時間

コントロール

070702M009C05.txt

Percentiles: 0.0 0.2 0.6 1.4 1.9



明暗

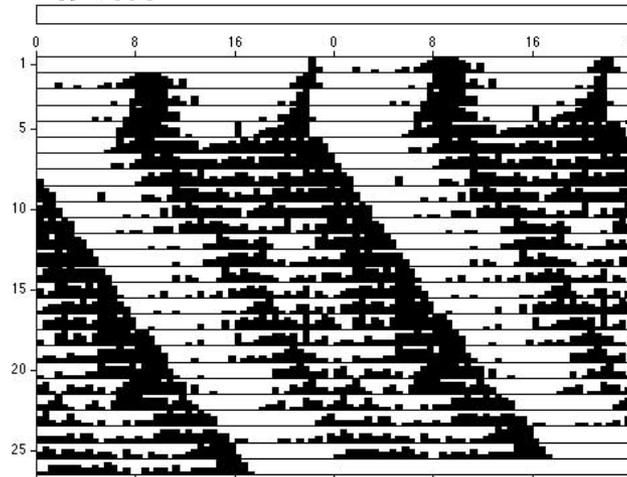
暗黒

周期
24.30
時間

候補1

070702M007C03.txt

Percentiles: 0.0 0.2 0.4 1.0 1.4



明暗

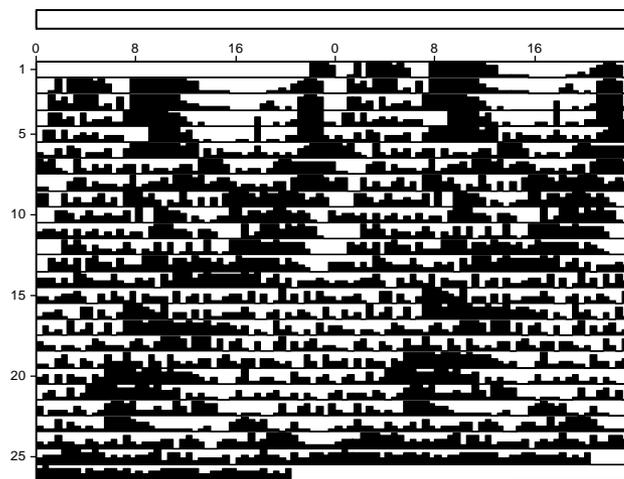
暗黒

周期
25.99
時間

候補2

070702M009C05.txt

Percentiles: 0.0 0.2 0.4 0.6 1.0

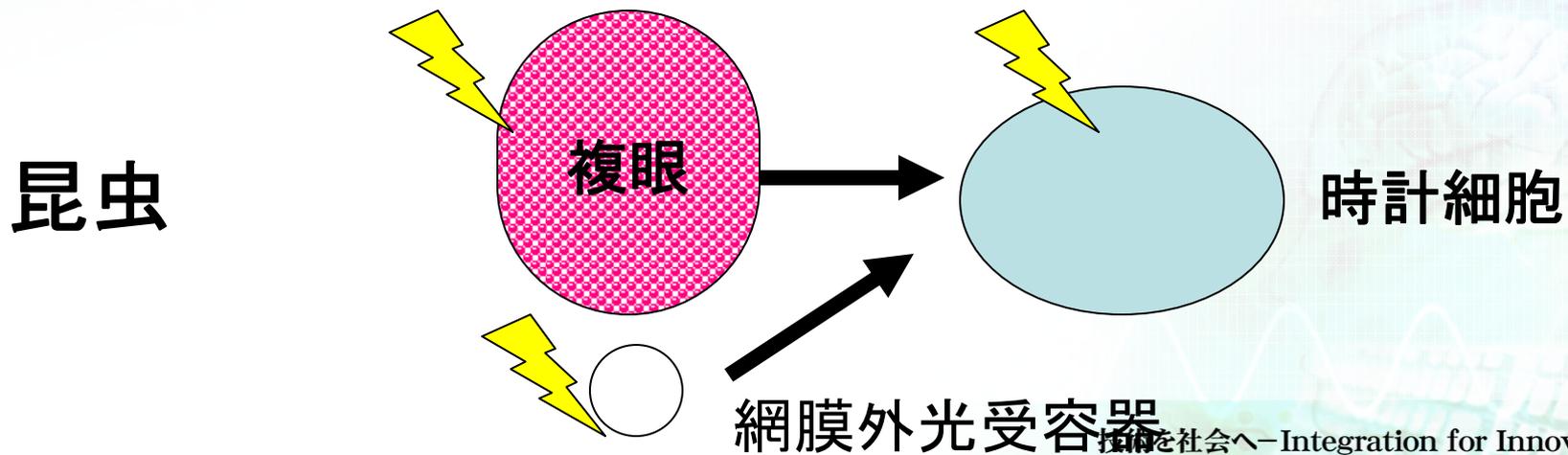
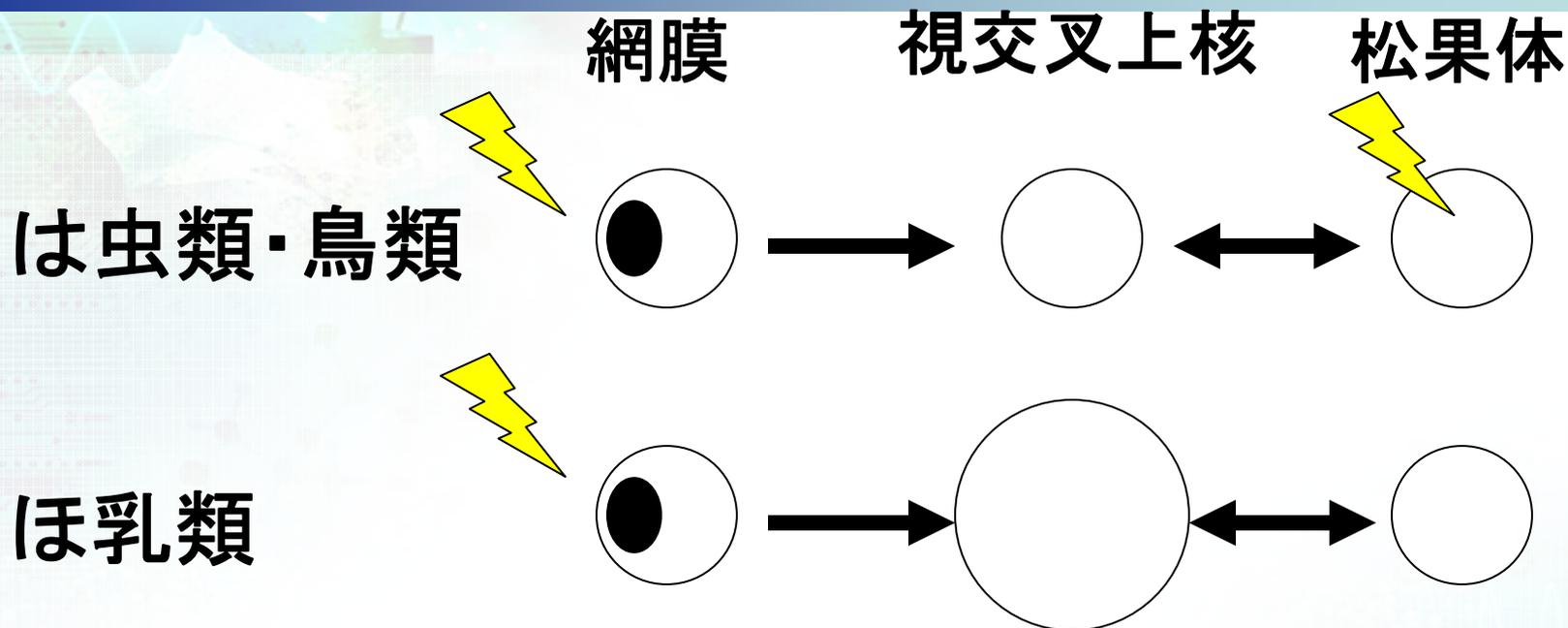


明暗

暗黒

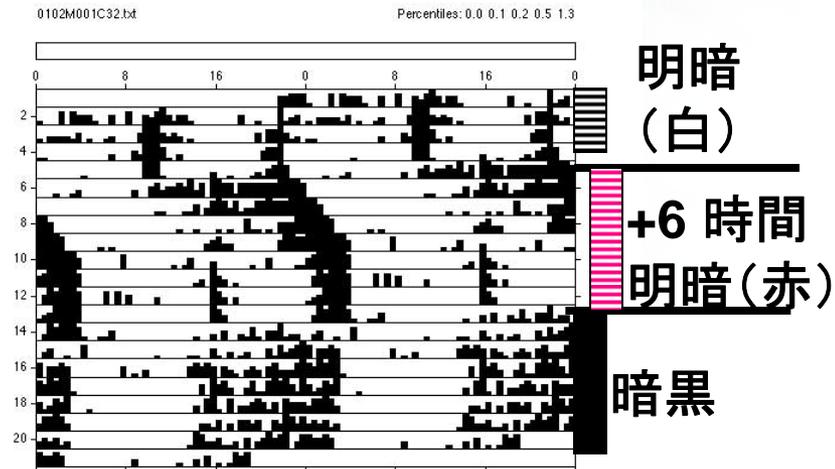
周期
23.46
時間

光による体内時計のリセット

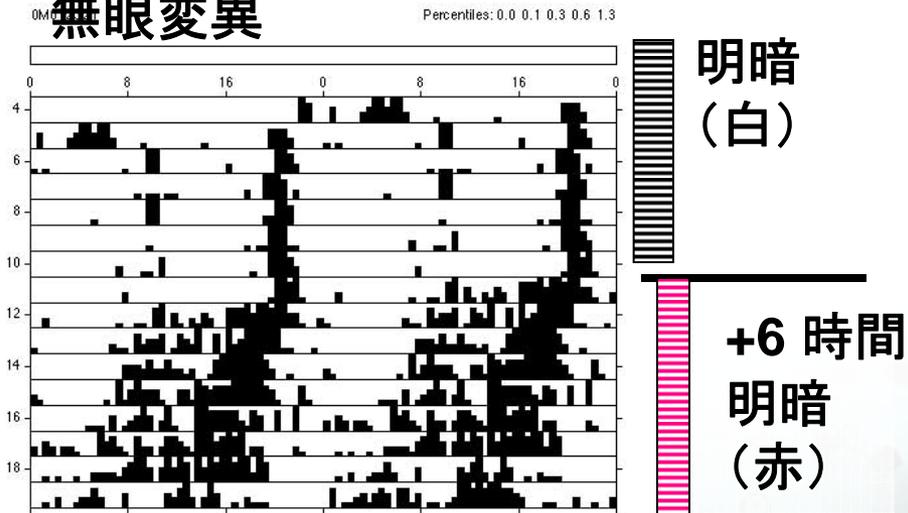


ショウジョウバエの体内時計は 赤色い光にも反応する

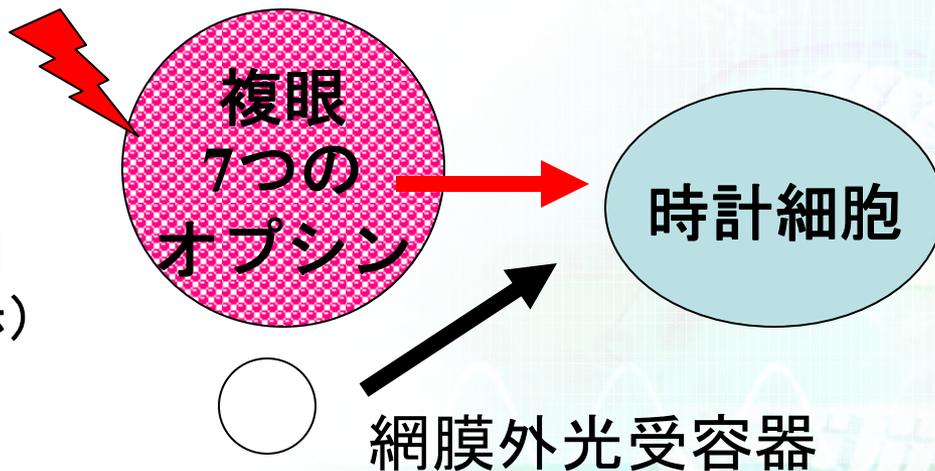
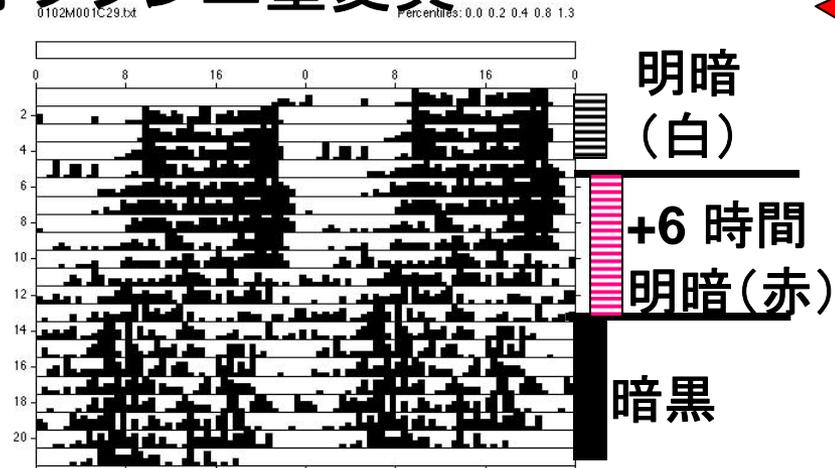
野生型



無眼変異



オプシン二重変異





ショウジョウバエのeya(無眼)突然変異

white¹¹¹⁸

eya²

Wild (野生型)

光と時計

睡眠障害の治療

光治療～朝に強い光（2500ルクス以上）を浴びる事によって、体内時計のズレ（朝起きられない、海外旅行）や、冬季うつ病の治療が行われています。

体内時計に優しい照明

白熱球は体内時計をリセットする青い波長が少ないので、体内時計への負担が減ります。

→夜のリビングは白熱灯で過ごしましょう。

蛍光灯は体内時計をリセットする青い波長を多く含む。

→朝、日光を浴びられない時は蛍光灯でも良いので明るくしましょう。

ブレイク

朝日を浴びていますか？

夜遅くまで明るい部屋で過ごしていませんか？

おわりに

夜、速やかに眠りにつける

夜更かししても翌朝すっきり起きられる

そんな方法を見つける事が出来ればよいと思いつつ日夜研究にいそしんでおります。

本日はご参加有り難うございました。

補足：質問に答えて

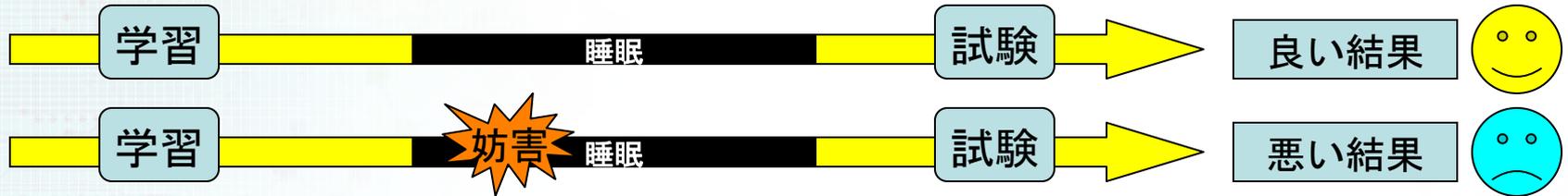
睡眠と学習について。

「睡眠の前に勉強すると、記憶力高まるのは本当か？」

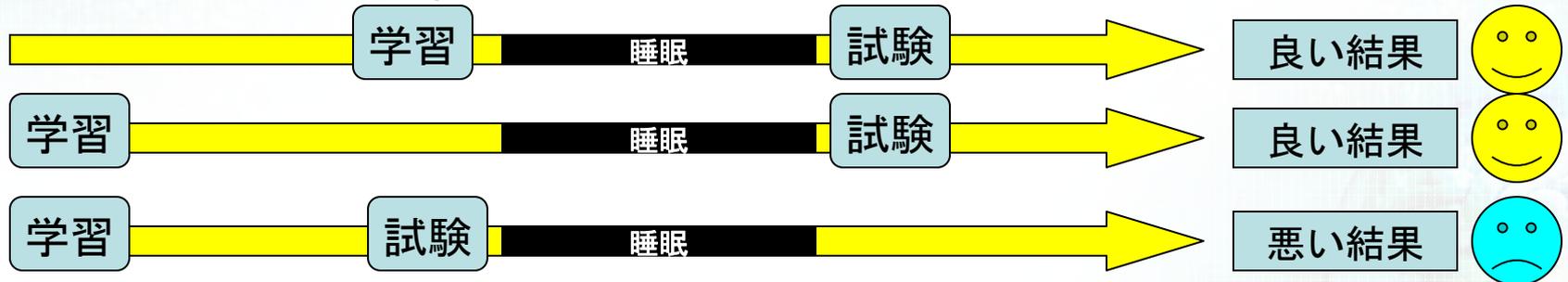
睡眠は記憶を固定するために非常に重要です。睡眠を削って勉強をするのは良くありません。

これまで報告

睡眠を妨げると記憶悪くなる。(Ellenbogen JMら2006年Current Biology誌)



学習とテストの間に睡眠を挟むと、テスト結果がよい。(Walker MPら2002年Neuron誌など)



入眠の直前に学んだ方が良く覚えられるとの説もありますが、学習の時刻は関係ないようです。寝る前が記憶のチャンスと思って、夜更かして十分に眠らないと逆効果になりますから注意しましょう。よく学び、よく眠れ、というところでしょう。