

## 身体のリズムを司るメカニズム Mechanisms for oscillation and modulation of circadian rhythms

枝川 義邦  
Yoshikuni EDAGAWA

### 1. はじめに

朝起きるのがつらい。

誰もがいちどは抱いた思いであろう。近代化の進んだ国々では、人々の生活が夜型となっていく傾向にあるという。日本人を例にとると、1960年には夜の10時に起きている人の割合が34%であったのに対して、1985年には同時刻に起きている人の割合が68%となっている<sup>1)2)</sup>。すなわち、起きている人の割合が急増し、寝ている人と起きている人との割合がほぼ逆転したことになる。人々の生活はこの期間に一気に夜型となっていったといえる。概して昔の人々は早寝早起きであった。自然の作り出す昼夜のリズムにほぼ完全に同調し、体内の生理活性を周期的に変化させていた。しかし現代人の生活は、このような自然のリズムからはかけ離れたものとなっているように思う。それは動物である「ヒト」が、社会性を持った「人間」として生活を始め、文明を生み出し進歩させた結果引き起こされた事態なのではあるまいか。ヒトはもとも体内にリズムを持って生きているのであるが、環境に順応するように自身のリズムを微調整しながら日々の生活を送っている。本稿ではこのような生体リズムの発現・調節の機構について概説したい。

### 2. あらゆる生物に存在する生物リズム

私たちヒトを含む動物を始め殆ど全ての生物には、生体のもつリズムが存在する。生物リズムは、周期の長さから表1のように分類されている。

表1 生物リズムの種類

リズムの種類	周期 ( $\tau$ )
ウルトラディアンリズム	$\tau < 20$ 時間
サーカディアンリズム	$20 \text{ 時間} \leq \tau \leq 28 \text{ 時間}$
インフラディアンリズム	$\tau > 28$ 時間
サーカセプタンリズム	$\tau = 7 \pm 3$ 日
サーカトリギンタンリズム	$\tau = 30 \pm 7$ 日
サーカニュアルリズム	$\tau = 1 \text{ 年} \pm 2 \text{ カ月}$

なかでも周期がおよそ24時間のサーカディアンリズムは、近ごろ飛躍的に理解の進んでいる現象である。サーカディアンリズム (circadian rhythm) は、ラテン語のcirca (約) とdies (日) からの造語で、概日リズムともいう。ほ乳類の行動や体温、ホルモン分泌などの生理機能は、およそ24時間のリズムで繰り返されている。これは一定のリズムを作り出す生物時計 (biological clock) により起こる現象である。サーカディアンリズムは、ヒトを始めとするほ乳類特異的に見られる現象ではなく、無脊椎動物 (ショウジョウバエでの研究が盛ん) や真菌類 (アカパンカビ、

原核生物（シアノバクテリア）でも観察され、種を越えて普遍的に存在することが明らかにされている。

### 3. リズムは環境に合わせることができる

サーカディアンリズムは生体が元来持っている生理現象であるので、外からの干渉がない限り、自身の持っているペースでリズムを刻み続ける。この状態を自由継続（free-running）と呼ぶ<sup>3)</sup>。例えばヒトの場合、自由継続の周期はおよそ 25 時間で、これは地球が自転しながら太陽の周りの公転することで起こる 24 時間周期と比べてやや長い。周囲からの時刻を知る手がかりのない状態（例えば、洞窟の様に外光の届かず温度変化も殆どないような環境）に置かれたヒトは、およそ 25 時間周期で生活を始めるので、毎日 1 時間ずつ生活のテンポが遅れてくることになる。ヒトのみならず、あらゆる生物には自身の持つ固有の周期が存在し、環境からの刺激がない場合には自由継続する。

しかし、私たちの生活は 24 時間周期で繰り返されている。これは、時刻のヒントとなる環境刺激を受け取ることで、自身のリズムの位相や周期を 24 時間周期のリズムに同調させているからである。サーカディアンリズムの位相を変化させるための一番強い刺激は光刺激である。外界の光シグナルを目の網膜が受け取り、視神経を電気信号として伝わることで、ヒトは自身のリズムを地球の自転のリズムと同期させてい

る。このような外界からの刺激によりリズムの位相を変化させる機構を同調（entrainment）とよぶ。以上のサーカディアンリズムの性質は、ラットの車回し運動の例により容易に確かめられる（図 1）。

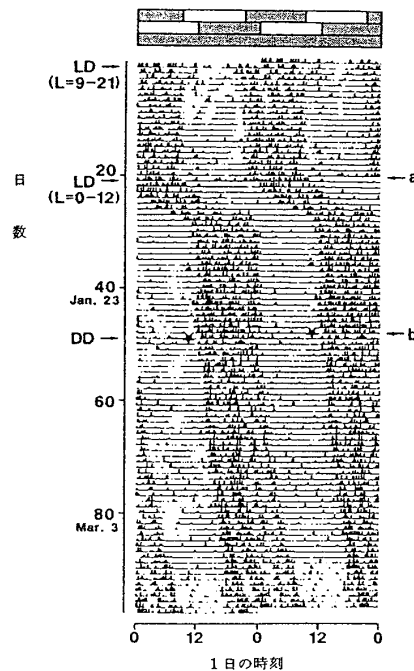


図 1 ラットの車回し運動のサーカディアンリズム  
ダブルプロット法による記録例。図中の黒い斑点はラットが車回し運動を行ったことを表す。図上のカラムはラットの置かれた環境の明（open column）・暗（closed column）を示す。図の縦軸で L は明期を D は暗期を表す。すなわち、LD は明暗の繰り返しを、DD は持続的暗期を意味する。ラットは夜行性なので、LD 条件下（図上カラムの一番上のパターン）では、暗期に活動し（チャートに斑点が多い）、明期に休息していることが分かる。図右の a のタイミングで明期を変えると活動のリズムが変化後の位相に同調している。また、b のタイミングで持続的暗期にすると、リズムは自由継続を始め、位相が徐々にシフトしていくことが見てとれる。（文献 4 より改変）

#### 4. リズムはどこで作られているのか

サーカディアンリズムは、動物の行動のみならず、さまざまなレベルの生理現象で観察されるのであるが、リズムを示す全ての器官にサーカディアンリズムを作り出す機構が備わっているのでしょうか？

リズムを発振すると考えられている遺伝子は全ての細胞に存在するが、末梢器官でリズムを発振している振動体が発見されたのは、ほ乳類の網膜のみであり<sup>4)</sup>、その他の器官で独自の振動体が存在するという報告はない。最近、肝臓由来の細胞で血清ショックによりサーカディアンリズムが発現したという報告がなされた<sup>5)</sup>。これは継代培養が可能な末梢細胞を用いたリズム研究が可能であることを示し、比較的容易に細胞レベルでのリズム研究ができるようになったことを意味する。しかし、ある人工的な刺激を与えない限り末梢器官でリズムが発振することはない。サーカディアンリズムの発振は、脳内で行われているのである。

では、生体のリズムを刻む生物時計は、脳内のどこに存在するのであろうか？

ほ乳類を例にとると、以下の一連の実験結果より、生物時計は視床下部の視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus: SCN) にあることが確実視されている；1) 破壊実験：視交叉上核を破壊すると、生体のサーカディアンリズムが消失した<sup>6) 7)</sup>。2) 移植実験：いちど視交叉上核を破壊しリズムの消失した動物に、堅牢なリズムを刻む動物の視交叉上核を移植するとリズムが回復し

た<sup>8)</sup>。また、この際リズムの周期は移植のドナーのものとなった。3) 乖離実験：視交叉上核を外科的に周囲の脳組織から乖離させると、周囲のリズムは消失したが、視交叉上核内では依然としてリズムを刻み続けた<sup>9)</sup>。

視交叉上核は、解剖学的には網膜から伸びる視神経が交叉する視神経交叉の直上に第三脳室を挟んで存在する左右一对の神経核である。げっ歯類の場合、直径は約 500  $\mu\text{m}$  であり、片側に約 1 万個の神経細胞が局在する<sup>10) 11)</sup>。また、視交叉上核は光受容器である網膜からの直接または間接的な神経投射を受けている。この投射は、網膜視床下部路 (retinohypothalamic tract: RHT)、膝状体視床下部路 (geniculohypothalamic tract: GHT) と呼ばれている。これらの投射は、自律的な概日リズムを網膜からの入力により自分のいる環境のもつ明暗周期に同調させる機能を持つ。光同調において最も主要な経路である網膜視床下部路における神経伝達物質はグルタミン酸である<sup>12)</sup>。しかし、網膜における光シグナルの受容体は未だ同定されておらず、以下の実験結果より、生物時計の光同調における入力系は形や動きを認識する視覚処理系とは独立したものであると考えられている；1) 既知の光受容体の欠損マウスにおいて光同調が起こった<sup>13)</sup>。2) 網膜の出力細胞である網膜節細胞はこの部位以外へ軸索を伸ばしていない<sup>14)</sup>。

### 5. なにが情報を伝えているのか

それでは、サーカディアンリズムは視交叉上核でどのように作られ、周囲へ伝えられているのでしょうか？

視交叉上核に神経細胞の発火を抑えるテトロドトキシン (TTX: Na<sup>+</sup>チャンネル阻害薬; フグ毒の成分として知られる) を連続注入すると、神経発火および行動のリズムが消失することが知られている<sup>15)</sup>。TTX注入をやめるとリズムは回復し、その位相は TTX 処理中も持続していたと仮定されるものであった。また、細胞活動の指標とされる 2-deoxyglucose の取り込みリズムは、神経細胞同士のシナプスが形成される前から観察された<sup>16)</sup> ことから、神経細胞の発火の結果おこるシナプス伝達は、サーカディアンリズムの発振自体には必要ではなく、リズムの位相を伝えるために必要であるといえる。さらに、視交叉上核の神経細胞を乖離・培養し各細胞の発火頻度を記録すると、殆ど全ての培養神経細胞がサーカディアンリズムを示したという報告がある<sup>17)</sup>。この実験では、記録した細胞のリズムの周期と位相は、細胞により大きく異なっていたので、視交叉上核の個々の神経細胞はリズムを形成することはできるが、それを視交叉上核全体で示すサーカディアンリズムとするには、リズムを同期させる因子が必要であると思われる。この機構には、様々な可能性が考えられている<sup>18) 19)</sup> が、視交叉上核で神経細胞の周囲を取り囲むように存在するグリア細胞に対する毒や

グリア細胞に多く存在するギャップ結合の阻害薬を視交叉上核に注入するとリズムが消失した<sup>20)</sup> ことから、グリア細胞を介したサーカディアンリズム形成という可能性も考えられる。面白いことに、視交叉上核周辺を血管系を保持できるくらいの大きさで外科的に乖離させても、行動のリズムが維持されるという報告<sup>21)</sup> や、視交叉上核を除去した動物に、新たに半透膜に包んだ視交叉上核を移植すると、行動のリズムが回復したという報告<sup>22)</sup> がある。後者の場合、移植した視交叉上核は周囲と神経結合をすることはできないが、半透膜を通過できるくらいの分子であれば液性因子として情報を拡散・伝達することができるので、サーカディアンリズムの位相を伝達するには、神経結合のみでなく拡散因子による出力も存在すると考えられる。

### 6. 遺伝子レベルで語られるリズム

1980年代に *period* というハエの遺伝子がクローニングされて以来、サーカディアンリズム研究は飛躍的に拡大した。現在、リズムの研究は分子生物学的手法を中心とした方法で進んでいるといっても過言ではない。サーカディアンリズム研究は、遺伝子操作を施した動物の行動に明らかな結果が見て取れるという点で、例えば記憶・学習に関する研究に分子生物学的手法を用いるよりは明快であると思う。その後ほ乳類でも *period* 遺伝子のホモログが見つかり<sup>23) 24)</sup>、ほ乳類のリズム研究にも分子生物学

的手法が使われるようになってきた。

現在は、サーカディアンリズムの発振に関与すると思われる様々な遺伝子が見つかり、その産物であるタンパクがまた遺伝子の転写を調節するといったフィードバックを含んだ機構が考えられている。様々な研究室から作業仮説が提出されているが、最近の総説での図式化は図2のようにされている。

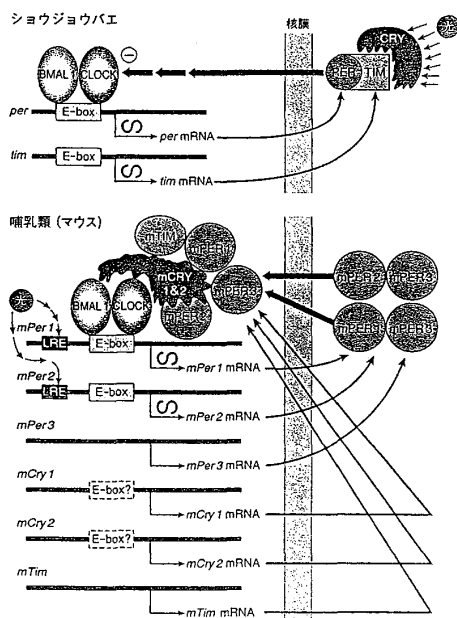


図2 遺伝子レベルでの相互作用によるサーカディアンリズム発振機構

(文献26より引用)

### 7. 時差ボケに対処するには

時差ボケ (Jet lag) は、短時間に長距離の移動を行ったために起こる、ヒトと外界とのリズムのずれである。時差ボケは、体内のリズムをいち早く外界のリズムに同調

させれば解消できるので、サーカディアンリズムの研究から得られた知見を利用すると上手く対処する事ができる。

現在、手に入れることのできる薬物ではメラトニン (melatonin) が有名である。メラトニンは、ウシ松果体の抽出物がオタマジャクシの皮膚を透明にすることから発見された<sup>27)</sup>。しかし、近年サーカディアンリズムを調節する<sup>28)</sup>ことから、時差ボケや不眠の改善薬として知られるようになった。入眠したい時間帯に適用すると良いようである。

### 8. むすび

サーカディアンリズムの研究は、遺伝子レベルから生体の行動にいたるまで、あらゆる切り口でのアプローチが可能であり、それ自体が生物学の研究材料として大変興味深い現象と思われる。一方で、サーカディアンリズムの研究成果は、ヒトへ応用することが期待される。例えば、時差ボケの解消や不規則な生活による体調不良、老人への投薬事故のような問題点への解決の糸口を与えてくれるものと考えられる。

ところで最初に戻って、朝起きるのがつらいのは、ヒトが時間を感じる際に脳の影響を大きく受ける一方で、その脳自体は太古の昔より大きな変化は遂げていないからではなかろうか。自身の生み出した文明に引きずられているのであろうか。

## (参考文献)

- 1) NHK 放送文化調査研究年報, 42
- 2) 鈴木泰, 潮, 338: 334 (1987)
- 3) Aschff J, Handbook of behavioral neurobiology, vol. 4, Plenum Press (1981)
- 4) 川村浩, 脳とリズム, 朝倉書店 (1989)
- 5) Tosini G & Menaker M, Science, 272: 419 (1996)
- 6) Balsalobre A et al., Cell, 93: 929 (1998)
- 7) Stephan FK & Zucker I, Proc Natl Acad Sci USA, 69: 1583 (1972)
- 8) Moore RY & Eichler VB, Brain Res, 42: 201 (1972)
- 9) Sawaki N et al., Neurosci. Res, 1: 67 (1984)
- 10) Inouye ST & Kawamura H, Proc Natl Acad Sci USA, 76: 5962 (1979)
- 11) Ibata Y et al., Neuroscientist, 3: 215 (1997)
- 12) Ibata Y et al., Neuroendocrinol, 20: 241 (1999)
- 13) DeVries MJ et al., Proc Natl Acad Sci USA, 87: 8065 (1993)
- 14) Foster RG et al., J Comp Physiol, [A] 169: 39 (1991)
- 15) Card JP et al., Neuron, 6: 957 (1991)
- 16) Shibata S & Moore RY, Brain Res, 606: 259 (1993)
- 17) Grahn DA et al., Am J Physiol, 266: R1251 (1994)
- 18) Welsh DK et al., Neuron, 14: 697 (1995)
- 19) 本間さと, 時間生物学会会誌, 4(1): 33 (1998)
- 20) 篠原一之, 時間生物学会会誌, 4(1): 43 (1998)
- 21) Prosser RA et al., Brain Res, 643: 296 (1994)
- 22) Hakim H et al., J Biol Rhythms, 6: 97 (1991)
- 23) Silver R et al., Nature, 382: 810 (1996)
- 24) Tei H et al., Nature, 389: 512 (1997)
- 25) Sun ZS et al., Cell, 90: 1003 (1997)
- 26) 岡村均, Mol Med, 36: 1102 (1999)
- 27) McCord CP & Allen FP, J Exp Zool, 23: 207 (1917)
- 28) 三島和夫&大川匡子, メラトニンの生体リズム調節機構, 日本臨床, 56: 302 (1998)