

第1回 体内時計とは？

(1) 人類が作った時計

私たち人類は、様々な物理現象・物理法則を利用しながら様々な時計を作ってきました。最も古い時計の一つに日時計があります。地球が太陽の周りを回るとい物理現象から、影が24時間で一周りしてまた元に戻ることで時を知る、という時計です。水時計もあります。水は高いところから低いところに重力に従って流れていきますが、一定の速度で水が流れ落ちていくことを利用して時が経つを知る時計です。これも非常に古くからあり、紀元前の200年ぐらいから存在します。他にちょっと変わった時計では燃焼時計があります。元々中国で使われたと伝わる火縄時計、ろうそくの長さをみるろうそく時計のように、時間が経てば経つほどものが燃えていくことを利用して、時が経つを知る仕組みです。現代では、もう少し洗練された時計が使われています。機械時計と言って、先ほどの自然の力をそのまま利用する時計から動力源・調速機・外部に伝える部材の3つから構成された機械式の時計です。皆さんの使っている腕時計も、この機械時計の一種です。

機械式時計の起源は、ガリレオ・ガリレイが発見した原理(1583年)に基づきクリスチャン・ホイヘンスが発明した振り子式時計です(1657年)。振り子の一往復にかかる時間(これを周期と言います)が正確であることを利用し、時を量る単位にしようという発想の下に作られました。時計を正確にするために、「振り子」を正確にしていこうという開発がスタートします。クォーツ時計は非常に正確な水晶の発振(振動)を使って時間(秒、分、時)を測り取ってあげようというものです。さらにセシウム原子の振動を利用する原子時計の開発など、だんだんと計時の仕組みは正確になっていきます。見方を変えると、人間は自然の仕組みを利用した日時計、水時計、燃焼時計から機械式時計へと開発を進め、時計をどんどん複雑化させていきました。

ここでもう1つ「花時計」という、花を並べた変わった時計を紹介します。これは、植物学者であるカール・フォン・リンネが1751年に「作った」時計です。「作った」というより「考案した」と言った方が良いかもしれません。というのも「花時計」は様々な時刻に咲く花を概念的に並べたものだからです。つまり、午前6時から正午までに咲く花、正午から午後6時までに閉じる花、こういった花たちを1時間ごとに順番に並べた時計です。例えばどこか知らない国に行ってその場所の時間が分からないときに、偶然これらの植物があれば、花の状態を観察することでその場所のその時刻が推し量れる、そういう時計です。花時計の考案者はリンネですが、もともと花は自分がいつ咲くべきかというのを知っているわけですからこれはリンネが「作った」時計であると同時に、花そのもの、自然が作った時計でもあります。花時計がきちんと機能するためには、自然が作った時計がしっかり機能している必要があります。

(2) 体内時計

いろいろな時刻に咲く花のように、植物や私たちヒトを含む動物の体の中にある時計のことを一般に「体内時計」と言います。少し専門的に言いますと、この体内の時計は、24時

間つまり約1日で一回りしますので、概日時計といえます。概（がい）が「おおよそ」、日（じつ）は「1日」という意味で、そういった周期を持つ時計だという名前です。体内時計が狂うとどんなことがおきるのかというと、例えば眠る時刻が乱れてしまうようなことが置きます。あるいは年を重ねていくとだんだん朝早く目覚めるようになりますが、このとき時計の「大きさ」と言いましょうか、これが小さくなってしまってすぐ目が覚めてしまう、こういうことが知られています。あとは一部の不登校の原因に体内時計の異常が関わっているんじゃないか、と言われていました。また、日本を含む世界の社会は24時間化していてどうしても夜働かないといけないという方もいらっしゃると思いますが、そういう方に体調不良がある。こういった時に体内時計の不調が原因の一つになっていると疑われています。

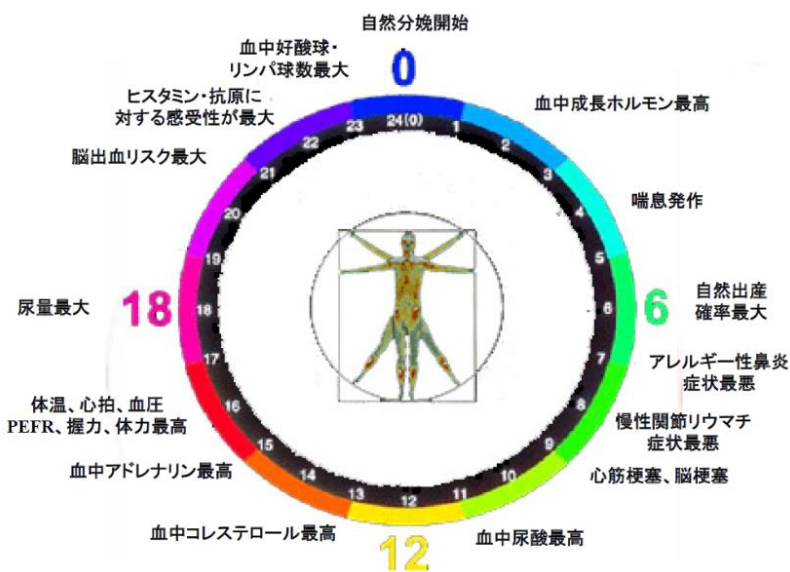


図1. 私たちの体にみられる1日周期の現象。人間には体内時計があり、体の中のいろいろな生理現象に「1日」周期を作り出している。

健康にとっても重要な役割を果たすことが分かってきた体内時計ですが、そもそもなぜ体内時計があるのか、これは分かっていません。最も有力な考え方は、地球が24時間で一回りしていたからだ、外側の環境が24時間周期で変化するのを予測するために、体内にそのレプリカを作ったのだらうという考えです。地球が約46億年前に誕生しその数億年後に生命が誕生したと言われていますが、地球の「朝・昼・晩」、こういう環境の変化を予測するために体内時計を持ったのではないかとされています。

多細胞生物に時計があるだけでなく非常に原始的な単細胞生物である細菌にも時計があります。地球上に生命が誕生して間もなく、シアノバクテリア（藍藻）という光合成する細菌が登場しますが、このシアノバクテリアにも正確な体内時計が存在しますので、長い長い進化の中で体内時計が作られてきたと考えられています。体内時計は菌類や

植物、私たちヒトを含む動物など様々な生物にありますが、この時計が進化の過程で何回「発明」されたかは分かっていません。それでも少なくとも2回は発明されただろうと考えられています。1つはシアノバクテリアのようなバクテリアの時計、もう1つは哺乳類あるいは真核生物の時計です。しかしながら真核生物の時計は種によってだいぶ変わっていてそれぞれが特徴的で、これが一度発明されたものが別々に改良されていったのか（共通の祖先を持つのか）、それとも独立に何度か発明されたのかは、現在に至るまで論争が続いています。

（3）体内時計の定義

生物種によって構成要素が違うものを「体内時計である」と言うために、体内時計の定義が大切です。1960年に世界中の研究者たちがコールドスプリングハーバーに集まって会議を開き、現在体内時計（概日時計）のもつべき3つの性質について合意しました。1つは1日周期で振動すること。地球を真似たいわけですから約24時間で1回りしてほしい、というわけですね。2つ目は光や温度といった外部環境でリセットされること。海外旅行の経験があれば、日本の時間に身体が合っていたのが、何日か後には現地の時間にあっただろうと思います。これが2つ目の性質によるものです。3つ目が現代に至るまで解けていない性質で、周りの温度が変わっても24時間という周期の長さは一定だ、という性質です。例えば夏暑い日には、生体周囲の様々な反応は早く進みます。細胞の分裂は速くなりますしものが腐敗するスピード、これは他の生物の反応に依るのですが、これも早く進んでしまいます。地球を真似ようとすると、この暑くなると速く進むという性質はとても厄介なわけで、例えば赤道付近の暑い場所では時計の進み方が速くて1日の長さが12時間になってしまうようならば、地球を真似ることはできません。もちろん暑さだけではなく、北極・南極といった寒いところでスピードが落ちてしまうということになると、これもまた厄介です。この温度が高くて低くても「周期の長さは24時間で変わらない」という性質には「温度補償性」という名前がついていて、温度が高くなると普通は速くなってしまふのにそれを補償する何か特別な性質があるのだらうと考えられています。

（4）体内時計はどこにあるか？

体内時計は私たちの体のどこにあるのでしょうか。視点を広く見ると生態系にリズムがあり、私たち1人1人にも時計があります。腹時計という言い方をしますが、私たちのお腹や頭の中、こんなところにもリズムがありそうです。もう少しクローズアップしていくと、1つ1つの細胞にも時計があります。随分前にショウジョウバエで発見されたのですが、どうやら体内時計は遺伝子から作られるタンパク質、時計分子と呼ばれるものが重要そうだと。つまり細胞を作っていく構成要素の分子に時計があることが見えてきたというのが現在の理解になります。この分子の時計が細胞に伝わり細胞のリズムが組織や個体に伝わり個体のリズムが社会のリズムを作り出す。このように非常に小さなところ（分子）から大きなところ（社会）までリズムが伝わっていくことが知られており、元々の要素を入ったものは分子レベルから存在する、というわけですね。はじめはショウジョウバエで見つかった時計遺伝

子ですが、私たち哺乳類にもしっかり存在しており、頭の中にもお腹にも皮膚にすら存在しているというわけです。

さて分子の時計を覗いてみたいと思いますが、時計遺伝子そのままでは観ることができません。そこで時計遺伝子あるいは時計タンパク質が作られる様子を「ホタルの光」で観察する技術が発明されました。どういうことかというと、時計タンパク質が作られるときに時計タンパク質の代わりにホタルが光るもとであるルシフェラーゼという酵素を作ってもらいます。そこにルシフェリンという物質を基質として加えると反応がおき、ホタルと同じ光が出ます。24 時間周期の生物の時計の刻み、振動をホタルの光の強弱で見ることができます。24 時間は非常に長い時間ですので、それを 1 秒ぐらいに縮めて観察してみると、1 個 1 個の細胞が作り出す時間をしっかり観察できます。最初は細胞同士のリズムは同じようにそろっているのですが、1 週間、2 週間と観察していくとだんだんタイミングがずれていくことが知られています (Welsh et al., Curr Biol., 2004)。もしかしたら「体の中の時計がバラバラになって、やがて時計の機能をなくしてしまうのではないか」と思われるかもしれませんが、実はそうではなくて視交叉上核というのがあって、体内時計の中核として働き、オーケストラの指揮者のように全体を調律する役割を担っています。

視交叉上核は、視神経が頭の中を通過する通り道に視交叉という左右の視神経が半分入れ交わる場所があるのですが、その上に乗っている神経核で、左右で 1 万個ずつぐらいの神経細胞があります。この神経細胞たち (中枢時計) の刻むリズムは時間が経ってもバラバラにはならず、ずっとそろったままであることが知られています。色々性質が調べられてきたのですが、その理由として、細胞がお互いにコミュニケーションをとりながら時刻合わせをして、その結果として正確な時を非常に長い間刻めることが分かってきています (Yamaguchi et al., Science, 2003)。極端に言えば、中枢時計は非常に揃っていて正確であるのに対し、末梢時計 (視交叉上核以外の時計) はバラバラで不正確です。どちらの時計も同じ時計分子で出来ているのに違いがあるが、中枢時計では互いに「話し合い」をしているので正確性が達成されている、ということが分かってきています。



**中枢時計は
そろっていて正確**

**末梢時計は
ばらばらで不正確**

図2. 中枢時計 (視交叉上核) と末梢時計 (臓器、細胞)。細胞 1 つ 1 つに時計が存在し、中枢時計は末梢時計を制御する。中枢時計は細胞同士の結びつきにより強い振動が持続するが、末梢時計はばらばらになりやすい。

(5) 体内時計が「止まる」

最後に、正確で外乱に強いこの体内時計が「止まる」という話をしたいと思います。時が止まるというと「えっ!」と思われる方もあるかもしれません。しかし、この「時が止まるかもしれない」ということを随分昔に予想して実際に時を止めてみせた数学者がいます。アーサー・ウィンフリーという、時計のことを大変深く研究した研究者です。生物学と数学の境界領域を研究した研究者なので数理生物学者というべきかもしれません。彼は「もし時計というものがあるならば、必ず時が止まる状態があるはずだ」ということを数学的に予想しました。彼は、時計がもしあるとすれば朝昼晩というものがあるはずだ。そして時計がもしあるとすればその時計は非常に強く振動している時もあれば弱く振動している時もあるだろう。そして弱く振動している時には、朝昼晩の見分けがつかなくなる特異点があるはずだということを考え、特異点、英語ではシンギュラリティと言いますが、そういう状態に導くことができるはずだと考えたのです。そして彼はショウジョウバエを使って、この考えを証明しようと試みました。ショウジョウバエに様々な時間、様々な強さで光を与えてみた結果、ついに、ショウジョウバエのリズムを一定時間止めること、シンギュラリティ現象を起こすことに成功したのです (Winfree et al., J Theor Biol, 1970)。1970年にこの現象が見つかって以降、ヒトを含む様々な生物で「時を止める」ことができることが分かってきました。時計を持っているのであればシンギュラリティ現象がありそうだというわけです。しかし「時が止まる仕組み」については、長い間わかっていませんでした。ウィンフリーは2つの可能性を考えました。最初は単純に、何らかの拍子で細胞の中の時計が止まったので時が止まったのではないか、という考えを提案します。しかしその後、いや待てよ、もし複数の細胞が時計を持っているとするならば別の止まり方もあるんじゃないか、と考えました。つまり、1つ1つの細胞の時計はリズムを刻んでいるけれど、時刻が一致していないために「止まっている」ように見える、こういう状況もあり得るのではないか、と考えたわけです。この二つの考え方は1975年に提案されて以降、長い間検証されませんでした (Winfree, Nature, 1975)。というのも、時計遺伝子そのものを見るのがなかなか難しかったからです。時計遺伝子が哺乳類でも発見され、蛍の光 (ルシフェラーゼの量) でリズムを見ることができるようになり、さらに高感度のカメラが開発されてようやく、このどちらが正しいかを検証することができるようになってきました。私たちは2007年にマウスの細胞に光が感じられるようにする工夫をして、ウィンフリーと同じような実験を試みました。なかなか苦労はしたのですが、最終的に普通は光を浴びないはずの時間帯に光のある強さで与えると、時計が止まるという現象を観察できるようになりました。面白いことに、その時の1つ1つの細胞の状態を観察するとリズムは停止しておらず、代わりに指し示す時刻がバラバラになっているということが、明確に観察されました。このことにより、1975年にウィンフリーが出した仮説のうち「バラバラ仮説」が正しいということが、やっと証明されたということになりました (Ukai et al., Nat Cell Biol, 2007)。

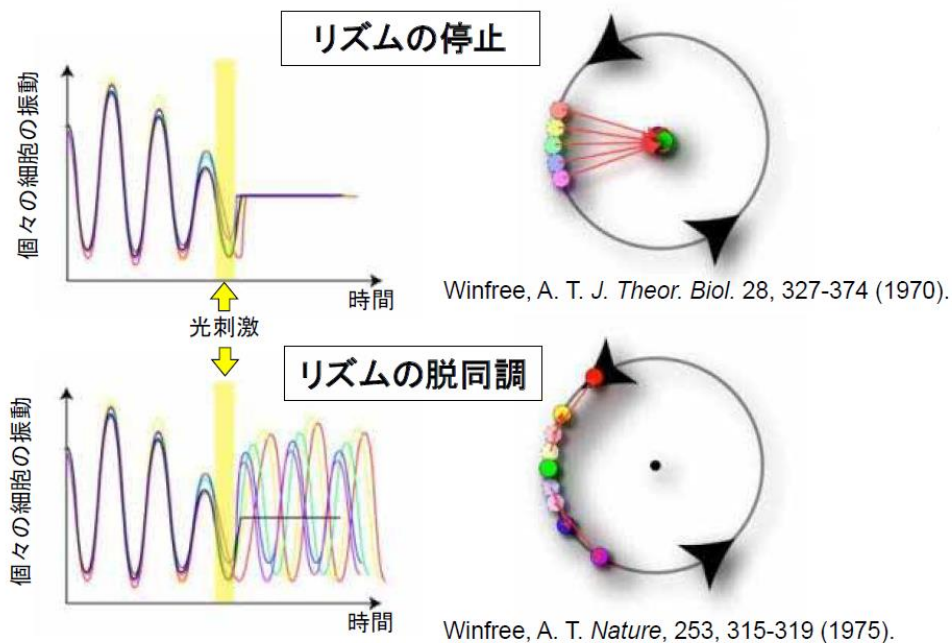


図3. シングularity現象を説明する2つの仮説。複数の振動体からなるリズム現象が刺激によって停止するようになるシングularity現象は、2つの仮説で説明できる。1つは全ての振動体の停止、もう1つは振動体間のリズムがバラバラになることである。前者はそろっていた拍手をやめることを、後者は拍手のタイミングが人によってバラバラになっていくことを想像すると分かりやすい。

ヒトの場合、真夜中に強い光を続けて2度ほど浴びてしまうと、それぞれの細胞の時計が様々な時刻を示してしまいバラバラになっていくことが知られています。これを戻すにはもう一度強い光で刺激することが必要なのですが、刺激さえすればずっとバラバラではなくて、元に戻ってこられる（時刻が一致した状態に戻る）こととなります。少し専門的ですが、この夜中の光というのは生物の体内時計にとっては「予想外」の出来事です。体の中の時計は、予想外の出来事が起こったことをバラバラになることで表現している、と捉えることができるかもしれません。つまり、今までは外からの光は決まった時間に来ていたので、自分の体の中にある「日の光のモデル」も規則正しくある一定時刻を示していました。各時計細胞で表現された日の光のモデルは均一で揃って表現されていたわけです。しかし予想外の出来事が起こると、体の中の日の光のモデルは時計細胞ごとにバラバラになるということによって表現するようになります。これは、次のどんな刺激にも対応できるようにしているとも考えられます。面白いことに、2回目の光を与えた時に時計は非常に速く新しい時刻に変化して行くのですが、バラバラであればあるほど新しい環境への応答が速く強くなります。時刻がバラバラになるということそのものにも、実は意味があるのかもしれません。