

生物が刻む時間の謎に迫る

地球上に生息するほぼ全ての生物は、約24時間周期で時を刻む体内時計を持ち、睡眠やホルモンの分泌など生理現象を変化させている。京都大学大学院薬学研究所の岡村均教授は、体内時計を制御する時計遺伝子を人間とマウスで初めて発見し、脳の時計が中枢となって全身でリズムを起す仕組みを解明してきた。時計遺伝子は睡眠障害や時差ぼけだけでなく、生活習慣病の予防や治療にも役立つ可能性を秘めている。



おかもらひとし
岡村均 京都大学 大学院薬学研究所 教授

1979年 京都府立医科大学医学部卒業。医学博士。国立岡山病院小児医療センター、京都府立医科大学助手、同講師を経て、フランス国立医学研究所、同科学研究所に留学。90年 京都府立医科大学助教授、95年 神戸大学医学部教授を歴任し、2007年より現職。14年よりCREST研究代表者。

リズムを刻んで生きる

朝になると目が覚めて、血圧や体温、心拍数は日中の活動に備えて上がり始める。夜になるとメラトニンが分泌され、睡眠によって体を休める。血圧や体温、代謝、ホルモン分泌など、動物の生理現象は、地球の自転による昼夜のリズムに合わせて、約24時間周期で変動する(図1)。

「生理現象や病気は体内時計と非常に縁が深く、分娩が多いのは夜半から早朝、心臓発作や心筋梗塞が起こりやすいのは午前中ともいわれています」と、京都大学大学院薬学研究所の岡村均教授は話す。

約24時間周期の概日リズムを作り出す体内時計を制御するのが「時計遺伝子」で、さまざまな動植物に存在している。ショウジョウバエで時計遺伝子を発見した米国のジェフリー・ホール名誉教授、マイケル・ロスバッシュ教授、マイケル・ヤング教授の3人には、昨年のノーベル医学・生理学賞が贈られた。岡村さんは時計遺伝子を人間とマウスで初めて発見し、脳の時計遺伝子が全身のリズムを調律する分子メカニズムを解明してきた。

「人類の祖先は地球で生き延びるために概日リズムを獲得し、朝起きて、日中働いて、夜眠るといふ、周期的な活動を繰り返してきました。食事や睡眠などの定期的な行動はリズムの上に築かれ、安全な社会生活や健康な生活の基盤となっています」と、岡村さんはリズムを刻んで生きることの大切さを語る。

初めての時計遺伝子発見

体内時計の存在は古くから知られていたが、極めて安定な約24時間周期の概日リズムを刻む仕組みは謎に包まれていた。

時計遺伝子の研究の歴史は1971年に始まる。米国のシーモア・ベンザー教授は、ショウジョウバエの遺伝子に変異を起

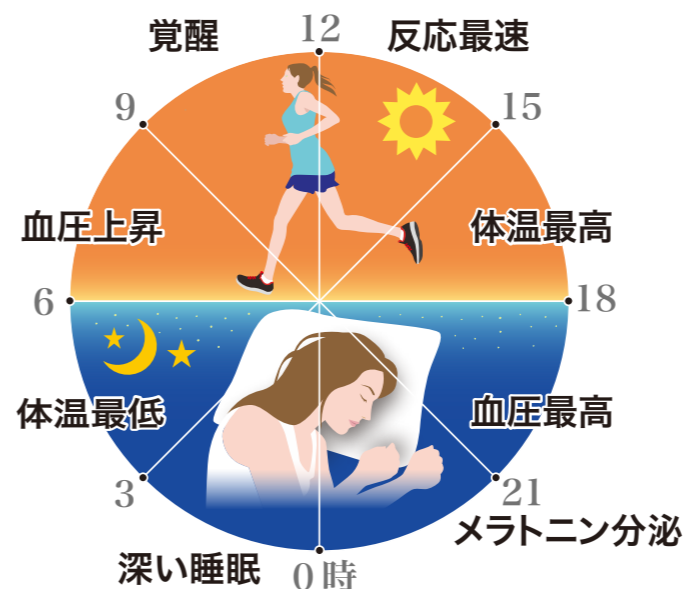


図1 体内時計と人間の体の変化
 (ノーベル財団の資料に基づいて作成)

こすと、概日リズムが消える個体や、長くなったり短くなったりする個体が生じることを報告した。1984年、ホール名誉教授とロスバッシュ教授の研究グループと、ヤング教授の研究グループが、最初の時計遺伝子「ピリオド」の特定にそれぞれ成功した。ピリオド遺伝子によって作られるたんぱく質は夜に増え、昼に分解されて減る。このたんぱく質の転写サイクルが約24時間周期のリズムを刻むことを突き止めた。

哺乳類では体内時計は発達した脳に存在するといわれていた。岡村さんはマウスの脳の視交叉上核(図2)で生じる不思議な現象に目を奪われた。視交叉上核は視床下部にある小さな神経核である。この視交叉上核だけで、神経伝達物質の量が昼と夜で変動することを発見した。

「薬物投与やストレス以外の要因で脳内物質が変動することは、当時は考えられなかったもので、大変驚きました。時計遺伝子は視交叉上核にあると確信しました」。

視交叉上核は、マウスでは直径0.5ミリメートル、人間では2ミリメートルにも満たない小ささで、物質の変動の定量的解析は難しかったが、顕微鏡で観察した形態から定量する方法を開発した。視交叉上核の組織を培養し、スライドガラス上で概日リズムを確認することにも成功した。

1997年、岡村さんは、当時ヒトゲノム研究を進めていた東京大学の程肇博士、

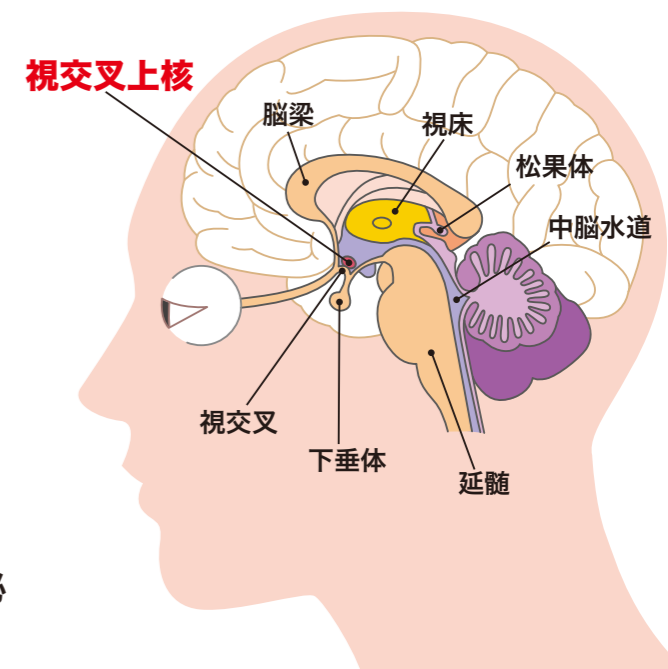


図2 視床下部は間脳にある自律神経や内分泌の中枢で、視交叉上核はその中の非常に小さな領域だ。左右の視神経が脳内で交差する部分の真上にあり、人間では直径2ミリメートル程度のラグビーボールのような形をしている。

榊佳之教授とともに、人間とマウスでピリオド遺伝子を世界で初めて発見し、続いて哺乳類では3種類のピリオド関連遺伝子が存在することも明らかにした。

視交叉上核は体内時計の「指揮者」

時計遺伝子は見つかったが、どのように約24時間刻みで体内時計を動かすのか、という謎がまだ残っていた。体内時計の研究は世界に広がり、競争は激化していた。「オリジナルの技術で、オリジナルの現象を見つけないと生き残れない」と、岡村さんは考えた。生物学者が中心に取り組んできた謎解きに、岡村さんは解剖学を専門とする医師であることを武器に挑み、生体現象や細胞の変化に注目して研究を進めた。

2000年には、時計遺伝子の活動を生きたままリアルタイムに記録することに成功した。ホタルの遺伝子を組み込んで、時計遺伝子が動くとき発光するマウスを作製した。その脳に光ファイバーを挿入し、視交叉上核にある時計遺伝子の時系列の変化を観測したところ、昼夜の12時間ごとに強弱の発光を繰り返していた。時計遺伝子が約24時間周期で活動していることがあらためて確認された。

時計遺伝子は脳内だけでなく、皮膚や臓器を形作る末梢細胞にも存在し、約24

時間周期で発現を繰り返すことも突き止めた。末梢細胞は体外に取り出すと次第にリズムが衰えていくが、視交叉上核の細胞はリズムを刻み続けた。

光刺激が目から入ると、視交叉上核の時計遺伝子がリセットされることも明らかになった。これにより、体内時計と地球の自転との誤差の修正や、季節や場所によって変化する環境の時計との「時間合わせ」が可能になる。脳が時間の情報を内分泌臓器である副腎に伝え、時間の情報が神経情報から内分泌情報(副腎皮質ステロイドホルモン)に変換され、正確な時刻が全身の細胞に伝えられる。末梢細胞には外界の明暗周期に合わせて調節する機能がなく、外界のリズムに同調する能力を持つのは脳の時計遺伝子のみである。

オーケストラに例えるなら、視交叉上核は「指揮者」で、末梢細胞は「演奏者」だ。しかも急なリズム変更にも対応できる優れた指揮者だ。視交叉上核が60兆個もの末梢細胞を指揮し、全体で強いリズムを作り上げていくことで、体内時計が機能する。

リズムの異常が病気を引き起こす

人間の体内時計は全生物の中でも最も強く、全細胞の基本代謝がリズムに支配されているという。これが乱れたらどうなるか。その身近な例が海外旅行での時差

ばけで、睡眠不足や食欲不振などの体調不良が起きる。

昼夜活動する現代社会では、古来より人類が守ってきた概日リズムを守ることは難しい。「夜にコンビニエンスストアに入ると、元気になるのはなぜだと思いますか」と岡村さんは問いかける。時計遺伝子は夜にはほとんど発現しないが、コンビニエンスストアの店内照明のように家庭の3倍以上の光を浴びると、昼の時間帯と同じぐらいの量が発現し、時間の針が2時間も戻るといふ(図3)。

深夜を含む交代制勤務や長時間勤務によって夜は目がさえて朝に眠くなるのは、時差ぼけが生じている状態だ。リズムの異常は不眠症やうつ病だけでなく、高血圧、メタボリックシンドローム、がん、骨粗しょう症など生活習慣病の発症への関与も指摘されている。

時差ぼけが生じるのは、実際の環境の時計と体内時計の刻む時間とがずれるからだ。特に日本から東向きに移動するような、日本より早く朝や夜が来る時差では、新しいリズムに順応するのに1週間から10日かかる。急な明暗の変化で脳の時計細胞のリズムが一時的にばらばらになり、視交叉上核の時計遺伝子のリズムが止まってしまう。

脳の時計細胞のリズムがばらばらになることを防げば、時差ぼけから早く回復できるのではないかと、岡村さんは考えた。2011年に開始したCRESTの「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」研究領域では、生命体の動的システムを数理科学に基づくモデリングやシミュレーションを活用して理解しようと、研究者が切磋琢磨している。同じ研究領域のメンバーで、数理計算科学を専門とするお茶の水女子大学の郡宏准教授と一緒に、時差ぼけの現象を解明することにした。複雑な時計細胞の動きをコンピューターでシミュレーションしたところ、東向きの長距離旅行時には出発当日に早起きすると時差ぼけが軽減することが予想され、マウスの実験でも確認できた。時差ぼけの症状だけでなく、交代制勤務者の負担を軽減するスケジュール作成への応用が期待される。

時計が次世代の生命科学をひらく

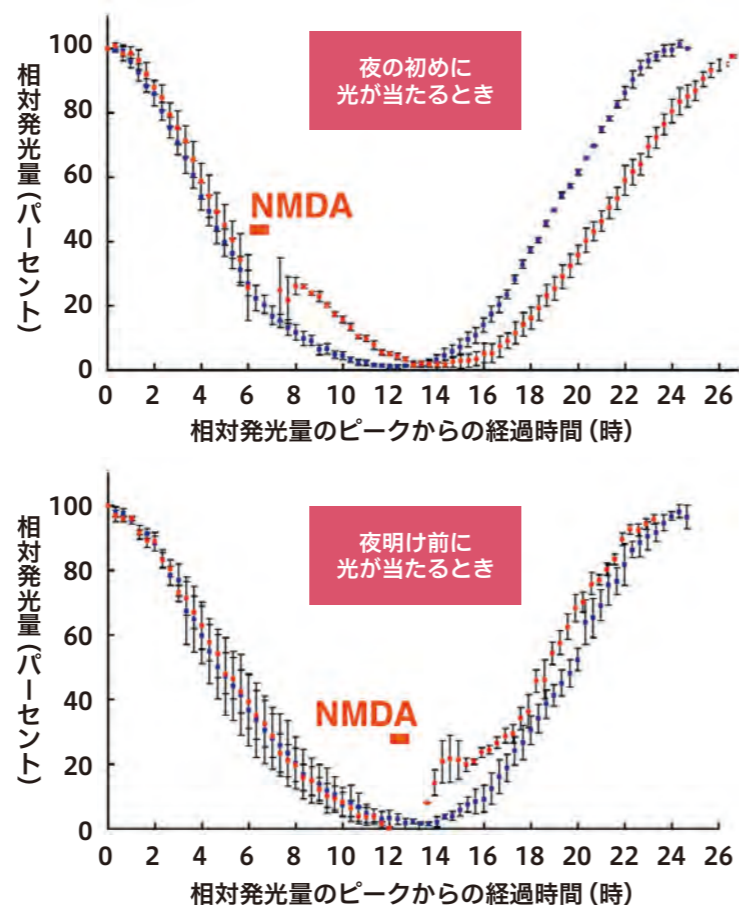
昼夜のリズムと関係ない副腎皮質や皮膚、消化管などでも概日リズムは発現している。「面白いことに、血圧調整に極めて重要な副腎で分泌されるステロイドホルモンが概日リズムの制御を受けていました」と岡村さん。昼夜逆転などの不規則な生活で、このステロイドホルモンのリズムが乱れると高血圧になりやすくなる。「時計遺伝子が糖や脂肪などの基本代謝を管理していることがわかってきました。高血圧や糖尿病など生活習慣病の新たな誘因としても注目されています」。

「私たちは、昨日の私たちではありません」と岡村さん。「驚かれるかもしれませんが、

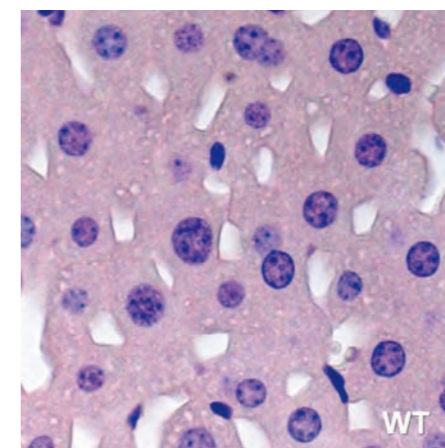
私たちの体では、日々に古い細胞を捨て、常にみずみずしい細胞が生まれ、数年もすればほとんど入れ替わってしまいます。この細胞分裂や増殖にも時計遺伝子が不可欠であることがわかりました」と続ける。

全身のさまざまな代謝の中核となる肝臓は、損傷を受けても再生する臓器だ。体内のほとんどの細胞は染色体の数が2倍だが、肝臓では多くの細胞が4倍や8倍と多倍化することが知られている。岡村さんは肝臓の多くの酵素が概日リズムを刻むことに着目した。時計遺伝子の働きを止めたマウスを作製し、その肝細胞を調べたところ、増殖シグナルが低下して細胞分裂が進まず、染色体の数が通常の4倍や8倍のみならず、16倍や32倍など著しく多倍化して巨大になった細胞が増えていた(図4)。

図3 光刺激は網膜でグルタミン酸情報に変換されて脳に伝わる。時計遺伝子ピリオドが活性化すると光るマウスを作製した。このマウスの視交叉上核だけを取り出し、スライドガラス上で光刺激の代替品としてグルタミン酸作動薬NMDAをかけた場合(赤線)と、NMDAをかけていない場合(青線)とを比較した。ピリオドの相対発光量のピーク(100)から6時間後にNMDAを与えると、時計は2時間遅れ、夕方に巻き戻る(上)。ピークから12時間後にNMDAを与えると、時計は1時間早まった(下)。相対発光量がピークに達した時点を昼と見なすと、ピークから6時間後は夜の初め(22時頃)、12時間後は夜明け前(4時頃)に相当する。毎朝光を浴びることによって、25時間の体内時計を地球の自転に合わせて24時間にリセットしている。



野生型マウスの肝臓



時計遺伝子ピリオドを欠損したマウスの肝臓

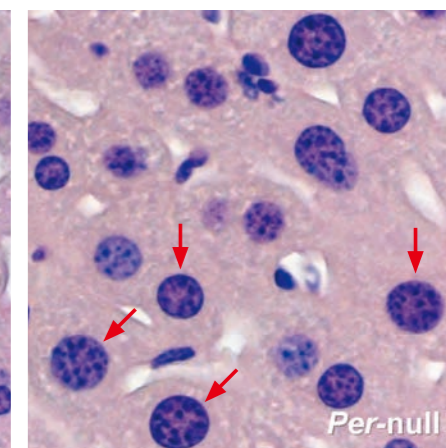


図4 時計遺伝子ピリオドの働きを止めたマウスでの肝細胞の多倍体化の様子。正常(野生型)マウスの肝臓には、丸い細胞核を持った肝細胞が網状に並んでいる(左)。ところが、ピリオド遺伝子を欠損したマウスでは、肝細胞の細胞核が巨大化し(矢印)、細胞も大きくなる(右)。

時計遺伝子はリズムを作り出すだけでなく、細胞分裂に必要な増殖シグナルを制御する機能を持つことが明らかになった(図5)。肝炎や肝硬変の患者では、肝臓に多倍化した巨大な細胞が増えることがある。肝細胞の多倍化メカニズムが解明されれば、肝臓病の予防や治療につながると期待される。

長年、概日リズムは時計遺伝子の転写リズムに支配されていると考えられてきたが、核がなく転写を行わない赤血球も概日リズムを刻むなど、時計遺伝子に依存しない代謝リズムも見つかっている。岡村さんはメッセンジャーRNAのメチル化修飾によっても体内時計の周期が変わることを発見し、時計遺伝子とRNAレベルの代謝リズムが連動するメカニズムの解明に力を注いでいる。

未来も健やかにリズムを刻むために

岡村さんはもともと小児科医で、年間2千人以上の診療に当たっていた。「原因を解明して、難病を治したい」という気持ちを抱きながら、体内時計の研究を続けてきた。時計遺伝子がさまざまな生物で特定された1980~90年代当時は、「分子生物学や生化学が最先端で、構造と機能を結びつける解剖学ははるかに古い分野でした」と振り返る。しかし解剖学は医師になるには必須で、病気の診断に欠かせない学問だ。「数カ月で追いつかれる成果では意味がない。追いつけようとしたら

数年はかかるようなものでなければ」と十分なデータを蓄積した上で、世界をリードする成果を挙げてきた。

「視交叉上核にはまだ知られていない分子メカニズムがあるはず」と見込む。着目しているのは、医薬品の標的として有効といわれるGたんぱく質共役型受容体(GPCR)だ。視交叉上核にしかないGPCRとその機能を解明すれば、脳の中核時計だけに作用して時差やリズムの乱れに効く薬を開発できる。健康な状態のリズムを取り戻せば、不規則な生活習慣によって生じる不眠症や高血圧症を根本から治療できるのではないかと、この考えだ。

マーモセット(小型のサル)を使った生体リズムの観察も始めた。これまでのリズム研究は、夜行性のマウスで行われてきたが、マーモセットは昼行性霊長類で、睡眠時間も長く、同居相手の概日リズムと強く同期するなどの社会性を持ち、より人間に近

い。霊長類モデルで概日リズムのメカニズムの解明や疾患などとの関わりを解明することをめざす。

「未来はますます人工環境が加速されるでしょう。スマートフォンやパソコン、LED照明などに使われているブルーライトの氾濫もその1つです。これらの現代のアイテムは、地球と、そこに暮らす人間が持っている本来のリズムに影響を及ぼすと懸念されます。そこで現在、リズムを同調させる重要な因子としての光に、さらに照明という視点も加えながら、企業と共同研究もしています。健康で豊かな生活を送るために、これからも時間の研究を深めていきます」と岡村さん。時計遺伝子の研究の歴史は数十年と浅く、まだ多くの謎が残されている。数百万年前に誕生した人類が獲得したリズムを解明し、多くの人の健康に役立てようと、岡村さんの挑戦は続く。

図5 正常なマウスの肝細胞(左)では、細胞分裂の最終期の細胞質分裂で活性化した増殖シグナルが中央体に発現する(矢印)。この増殖シグナルが最終的な膜の分離反応を誘導し、細胞分裂を完成させる。青は核、緑は微小管。時計遺伝子ピリオドの働きを止めたマウス(右)では、中央体での増殖シグナルは消失し(矢印)、細胞質分裂は失敗する。

