

解 説

動物の体内時計

基礎生物学研究所 桑原万寿太郎

" Bioclock "

Masutaro Kuwabara,

National Institute for Basic Biology.

1. Circadian rhythm (サーカディアン・リズム)

近頃よくバイオリズムという語が使われる。この語は、普通きわめて不確実な現象までふくめて、はなはだ広い意味で使われているようである。生理的に確認できるリズムでいっても、それは心臓の搏動のリズムのような比較的周期の短いものから、日周期、月周期、年周期といった長いものまで、ずい分いろいろある。標題にかかげたサーカディアン・リズムというのは、ほぼ1昼夜の周期である。外的に表現される生体活動の一昼夜周期といっても、それには環境の夜、昼という物理的なリズムに反応してあらわれているに過ぎない見かけ上のものと、生体に内在する、生得的、内因的なリズムと区別されねばならない。サーカディアン・リズムというのは、外因的な見かけ上のものではなく、後者に属する顕著なリズムである。

ネズミやゴキブリが日没後に活動を開始することは周知の事実である。しかしながら、それは単に暗くなるから活動しはじめる、明るくなるから活動を停止するという単純な事柄ではないのである。ネズミもゴキブリも、これを終日その活動を自記するアクトグラフ（種々の動物について、それに適応した、種々のメカニズムの装置が工夫されている）に入れ、一日中、恒常暗、恒温、恒湿で外部の騒音などからも全く遮断された条件下においても、明瞭に昼間の時刻には静止し、日没後の時刻になると活動を開始し、7時間後くらいにマキシマムに達し、それから活動は減少するが、明け方近くに一次上昇を示してそのままほとんど静止してしまう記録が示される。このような記録は、高等、下等を問わず、非常に多くの動物種についてとられているし、類似の現象は植物でもみられている。これらは、一応外的な物理的な周期とは無関係な、生体の内的な一昼夜周期のようなものの存在を示唆する。

ところで、ネズミでもゴキブリでも同じなのであるが、以上のような活動記録を、上述のような恒常暗の条件下で数日にわたって取りつづけてみると、きわめて重要な特性があらわれる。それは、たとえば記録上きわめて顕著な活動開始の時刻に目をつけてみると、それは決して毎日同じ時刻にくり返されるのではなく、ある個体では一定の時間だけ早くなり、他のある個体ではあるきまった時間だけおそくなりつづけ、数日後には何れの場合でも、外界の日没時刻とはひどくずれてしまうということである。そして、それぞれの個体についてよく調べてみると、それぞれの個体が、それぞれ個体個有の24時間に近いリズムをくり返しているのであって、1つの個体についてみると、その個有の周期というものは、きわめて固定的なものであることがわかる。たとえば、ムササビを使った実験例でみると、標準誤差は±2分くらいであり、個体による差違の範囲は23時間～25時間くらいである。このようなリズムが、外的な音頭取りの影響のない状態で表れる内発性リズムの本来の姿と考えられ、Circadian rhythm と名づけられ、恒常状態の下でそれが free run（自由継続）していると考えられるのである。Circadian というのはラテン語の circa（約）dies（1日）の意味で、日本語では概日周期などともいわれる。

2. エントレインメント

以上に述べたところから推定されるところは、本来生体に内在する circadian rhythm の周期というものは、正確には一昼夜ではなく、そのリズムのある相に、たとえば活動開始といったことが、接続しているのであるが、自然界の物理的昼夜リズムの下では、なんらかの形で外的な刺激によって規制されて、毎日日没後というところに維持されていくというようになっていると思われる。そこで、今恒常暗の状態の下で、サーカディアンリズムをくり返している個体に対して、毎日一定時刻になると照明を与え、またある時刻になると、照明を消すということをくり返してみると、この照明を消すという時刻が、circadian rhythm のどの phase（相）におこっても、毎日の活動開始期は、少しずつ照明の消える時刻に近づき、遂に照明の消える時刻の直後にまでくると、そこで安定して毎日人工照明の消える時刻に活動は開始されるようになる。このことは、日長時間が毎日少しずつ変っている自然界で、夏も冬も日没後に活動開始期をあわすためには、きわめて合目的な仕組みのように思われる。

われわれは今、サーカディアン・リズムを想定しているわけであるが、勿論そのリズムそのものを直接見ているのでも、測定しているのでもない。サーカディアン・リズムの一定の相にカップルされている（セットされているともいう）、たとえば活動開始といった顕著な現象を目安として論じているわけである。それは、時計のメカニズムは知らないで、その周期に伴って動く時計の針だけをみているのである。目覚め時計のリズムのどの相にアラームの針を合わそうと、それは自由である。同じように、サーカディアン・リズムのどの相に活動の開始を合わそうと、それは自由なのだと考えると、前述の実験事実では、ある相に合わすものは、明から暗に移るという光の刺激であろうということになる。

しかも、時計のある相にセットされている一定の生体活動（たとえば活動開始）をセットし直すには、目覚し時計のアラームの時刻をセットし直すように、いっぺんにはいかないで、毎日少しずつある相に近づいていく、すなわち、一日にはある長さの時間しか調整できない事実をみたように思われる。その場合、ある一定時刻に一定の刺激（前述の例では明→暗刺激）を与えつづけることが必要なのである。このように、サーカディアン・リズムのある相に、ある生体活動がセットされる現象を、エントレインメントとよぶ。

3. サーカディアン・リズムの本体

サーカディアン・リズムの問題の課題は一つは、この時計のメカニズムは何で、生体のどこに存在するのかということ、もうひとつは、それと不即不離の現象であるエントレインメントのメカニズムは何かということである。サーカディアン・リズムの本体に関しては、多細胞動物にみられるのとはほとんど同じ特性をもった時計が、単細胞動物にも確認されるところから、終局的には細胞の問題ではないかと考えられ、手っとり早い推測としては何か代謝の一定速度のサイクルなどが考えられるわけであるが、1昼夜といった長い周期をもつ化学的なサイクルは考えにくいので、ある物質が正絨波的経過をもって増減するとか、砂時計的なメカニズムとかいろいろあるわけである。

ところでサーカディアン・リズムのきわめて一般的な特性として、温度不依存性（temperature independency）ということがみられる。この特性は原生動物の場合にもはっきりとみられるので、大切な特性のように思われる。原生動物の場合等には、調節がいきすぎて、温度が上ると、リズムの周期が少しばかり長くなる例すら知られている。

原生動物の例からみても、高等動物でもある一定のニューロンがオッシレーターの働きをしているというようなことが示唆されているのかもしれない。海産の大型なナメクジのようなアメフラシ（Aplysia）には内臓神経球に巨大なニューロンがいくつかあるのが有名であるが、その中のある特殊なニューロンは完全に他のニューロンから切り離されてリンゲル液中におかれても、毎朝夜明前にインパルスのバーストを出すサーカディアン・リズムをくり返すことが知られている（Sfurmwasser 1965）。

単細胞生物の具体的な例をいくつか挙げてみると、たとえば *Euglena*（ミドリムシ）のクローンを用いて、これを光合成のやっと思われる程度の一定の明るさの中で培養しつづけてみると、昼にあたるリズムの相にある時には走光性がほとんどみられないのに、夜間にあたる相では、きわめて強い走光性を示し、このリズムの周期の長さは温度不依存性を示す（Bruce と Piffendrigh 1956）。また赤汐の原因となる *Gonyaulax* という葉緑素をもった原生生物では、恒常状態（一定の弱い照明）で培養をつづけても、夜の相（主観的な）では水を一寸揺乱すると、はげしい閃光を示すのに、昼の相ではそれは全然みられず、夜明け近くの相ではグローといわれる、自発的にボーッと弱く光る現象を示す。そして昼の相では光合成をやり、夜の相ではそれはみられない。此の場合には以上のいくつかの現象

の出現が同一の時計のそれぞれの相にのっている (Hasting と Sweeny 1957)。

4. 時計を狂わす実験

このような原生動物の時計のメカニズム解析は、多細胞のアメフラシのニューロンの例からも、多細胞の場合にも終局的にはオッシレーターは細胞レベルの現象である可能性が示唆されるだけに、興味のある対象であり、そのメカニズム解析が試みられている。それは、一応代謝のリズムが問題なのではないかという予測にたって、いろいろタンパク生合成の抑制剤等を使って特異的に時計をおくらせたりすることから端緒を得ようという実験である。しかしそれは中々困難な仕事で、原生動物を作っても、その時計だけに特異的に働いて、すゝめたり、おくらせたりするような物質というのは中々見つからない。ただ一つやや興味のもてるのは、RNAポリメライザーを抑制するアクチノマイシンDである。この物質を適当な濃度で *Gonyaulax* などに働かせると、細胞の生長などにはほとんど影響を与えないで、時計にカップルする諸現象を止めることが出来るのである。しかも面白いことに、ある時点で *Gonyaulax* にアクチノマイシンDを働かせると、その直後に予測される閃光期はちゃんと出てしまうのに、その次の閃光期から止ってしまうということである。そこで、予測される閃光期のはじまり時刻からいろいろちがう時点でアクチノマイシンDを働かせてみると、ほぼ24時間前に働かせないと、閃光期の開始をとめることは出来ないのである。これだけからは何も確定的な推理は出来ないけれども、何か重要な手がかりが捕えられているのかも知れない。それ以後の研究は今のところほとんど進展してはいない。

5. 体内時計の本体へのアプローチ

多細胞動物について、その体内時計のオッシレーターが何処にあるかという追究もいろいろ行われてはいる。それはニューロンそのものであるのか、あるいはある回路網であるのか、あるいはまた神経分泌細胞のようなものであるかもわからない。ある器官の機能が示すサーカディアン・リズムの生化学的解析もいろいろある。しかし、今までの研究に関する限りは何れも、最終的には、更に上位の時計に規正されておこっているリズムなのであって、未だ最終的な時計がとらえられている例はない。たとえばネズミの松果腺には夜間はメラトニンが多く検出され、昼間はセロトニンが検出され、メラトニンはほとんどみられないというサーカディアン・リズムがみられることが知られているが、解析された結果はセロトニン-N-アセチル転移酵素の活性の日周期性にコントロールされているのであり、この転移酵素 (NAT) のリズムは結局視床下部の視交叉上核にあるニューロンが日周期性をもって頸部交感神経節にインパルスを送り、それが交感神経インパルスとして松果体に送られ、シナプスにおいてトランスマッターとしてノルエピネリンを放出する。以上のリズムはそのことに依存して生起することが出口らによって明かにされている。結局この場合も松果体自身は多分視交叉上核にあ

と思われる時計の本体については確証は未だない。しかし視床交叉核を取り除くとネズミの夜行性は消失することが知られている。

昆虫では宇尾（'67, '68 a, '68 b）の研究が注目に価する。宇尾によれば、脳間部の神経分泌細胞群を完全にとり除くと、恒暗状態の下でもゴキブリは終日活動をつづける形でリズムを失う。このことから咽頭下神経節にある歩行運動の活動性をコントロールするセンターが、脳間部の神経分泌細胞によって抑制されていると考えた上で、非常に巧みな神経切断実験を試み、ゴキブリの体内時計は視葉（optic lobe）にあり、そこから日周期リズムに乗って送り出されるインパルスによって脳間部の神経分泌細胞が抑制されて活動が活潑になるという模式を考えた。この考え方は未だ検討すべき問題を残しているとはいえ、昆虫の体内時計の本体が視葉に局在するらしいことを示唆している点に重要性がある。

7. 体内時計と太陽コンパス

渡り鳥を野外で籠の中に飼っておくと、渡りの時期になると、止り木にとまってバタバタと羽ばたき、いわゆる“渡りのいらだち”を示す。この時頭はほぼ一定の方向に向けられて居り、その方向というのは、その土地で、その種の鳥が渡りに際して飛び立っていく方向に一致するのである。曇った日や、この籠を太陽の見えないところに運んでおくと、羽ばたく鳥の頭の向け方は全々出たらめになってしまう。この事実是一定の地方のある種の鳥は遺伝的に渡りに飛び立つべき方位を知っており、その方向を太陽の位置をたよりに知る事を示唆しているのである。しかし太陽の位置は時々刻々に変わる。太陽の方位を利用して方位を知るためにはいうまでもなく時計が必要である。渡り鳥は体内時計によって時刻を知っている。そしてそれによって太陽コンパスを使いこなせることが、実験的に証明されている。鳥とはまるでかけ離れている昆虫のミツバチもこれと全く同様なメカニズムにより太陽コンパスを利用することも知られている。

人間にも明かに体内時計は働いている。航空機による東西旅行によって生ずるいわゆる時差ぼけも結局体内時計の調整がととのうまでの症状なのである。