

日時計はいかに季節時計を動かすか —体内時計の不思議

石田直理雄

産総研 生物機能 生物時計・筑波大学生命環境科学連携大学院

多くの動物は、毎年決まった季節に繁殖する。ある種のハムスターでは睾丸の大きさが夏期に最大となる。また、動物の毛は決まった季節に換わり、渡り鳥は季節を感知し、何千キロメートルも移動する。又、クマヤリスやコウモリの仲間は季節の変化に対応して冬眠する。

このような季節の変化を生き物ははたしてどのようにして知るのであろうか。まさか地球の公転が約365日かけて太陽の周りを回っている事や地軸が少し傾いている事は知る由もないであろう。昔から多くの生理学者がこの機構に体内時計が関ることを予測してきた。例えば、我々哺乳類の体内時計中枢が脳内にあるが、この部分を破壊すると冬眠が起らなかったり、春先に冬眠したりする事からも直感的に理解できる。又、蚕等の昆虫でも植物でも、日長（一日の中の昼の長さ）により休眠したり花や果実をつけたりというドラスティックな変化を起こす。日の長さによって起こる事からこれを光周性と呼ぶ。体内時計の性質として光によって大きく進んだり遅れたりするが、温度にはあまり影響を受けないという基本特性がある。この事も直感的に季節時計に体内時計の関与を想起させる。

最近チェコと日本の共同研究からショウジョウバエの休眠に時計遺伝子が関与するというショッキングな研究が発表された¹⁾。マエグロハシリショウジョウバエは、ショウジョウバエには珍しく、冬期休眠（サナギで冬を越す）を示す種である。このハエのある時計遺伝子の配列の一部が欠失していると休眠を起こさなくなるというのである。昔から生理学者が夢に描いてきた日時計が季節時計を調節するその分子の謎解きが少し見え始めてきたようである。鳥類では、日が長くなる（長日条件）と交配産卵を行う日本ウズラを用いて、この時脳内でキーとなるホルモン分子が発見された。この仕事も日本（名古屋大農学部）での仕事である²⁾。さらに我々哺乳類ではどうだろうか？最近マウスの時計遺伝子に影響を

受けて肝臓でリズムに作られ脂質代謝を司る受容体が見出された（つくば産総研の仕事）³⁾。この受容体のスイッチを外から薬剤で入れると早起き効果ばかりか、日内休眠（トーパー）の生理状態が見られたのである。このように現在我国では様々な動物種を用いて我々の体内にある日時計がいかにして季節時計を動かすかの研究が世界に先駆け展開されている。このような地道な基礎研究から即ベンチャービジネスや金儲けの話にはつながりそうにない。しかしながら、最近の我々の睡眠時間の不足がメタボリックシンドロームやそううつ病等の精神疾患の増加の背景にあるという指摘を考える時、‘生命とは何か’という根本的問いに立ち返る上記のような基礎研究は今後増大する医療費を抑制する上では不可欠のものである。さらに、日本が外国から尊敬される国であり続けるには、経済ばかりでなく、科学や芸術は大切であろう。

引用文献

- 1) Stehlik J, Zavodska R, Shimada K, Sauman I, Kostal V: Photoperiodic induction of diapause requires regulated transcription of *timeless* in the larval brain of *Chymomyza costata*. J Biol Rhythms 23:129-139 (2008)
- 2) Nakao N, Ono H, Yamamura T, et al: Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response. Nature 452:317-322 (2008)
- 3) Shirai H, Oishi K, Kudo T, Shibata S, Ishida N: PPARalpha is a potential therapeutic target of drugs to treat circadian rhythm sleep disorders. Biochem Biophys Res Commun 357:679-682 (2007)
- 4) Oishi K, Shirai H, Ishida N: PPAR α is involved in photoentrainment of the circadian clock. NeuroReport 19:487-489 (2008)

5) Chikahisa S, Tominaga K, Kawai T, Kitaoka K, Oishi K, Ishida N, Rokutan K, Sei H: Bezafibrate, a PPARs agonist, decreases body

temperature and enhances EEG delta oscillation during sleep in mice. *Endocrinology* (2008) in press