

時間生物学の進歩と展望

海老原史樹文[✉]

関西学院大学理工学部生命医化学科

昨年の日本時間生物学会学術大会（九州大学）において、特別企画シンポジウムとして標記タイトルのシンポジウムが開かれた。本小文は、そのシンポジウムの趣旨説明で発表した内容について簡単にまとめたものである。

1. 世界における生物リズム研究の流れ

生物リズム研究の歴史は古く、遡れば18世紀のフランスの天文学者、De Mairanの植物の葉の開閉リズムの報告に行き着く。その後、ほとんど研究が行われていなかったが、20世紀の中頃から徐々に研究が行われるようになり、Bunning、Aschoff、Pittendrighなどが概日リズムの基本的特性を明らかにし、今日の時間生物学研究の基礎を築き上げた。1960年にコールドスプリングハーバーで開催されたシンポジウムがそれまでの研究の集大成となっている。その後、概日時計の場所を特定する研究が進められ、ゴキブリの視葉やスズメの松果体除去手術が概日リズムの消失をもたらすことから、これらの組織にリズム発振のペースメーカーが存在すると考えられるようになった。哺乳類では、Richterが概日時計の存在場所を探すために、様々な内分泌器官や脳の一部を取り除く実験を行い、部位は特定できないものの、視床下部にペースメーカーが存在することを示した。その後、1972年にStephan & ZuckerやMoorらが、網膜からの視神経が投射する視床下部の視交差上核（SCN）を破壊すると概日リズムが消失することを見出した。これらの時計組織の発見により、リズム発振機構が組織、細胞レベルで調べられるようになった。

一方、概日リズムの変異体を分離して、分子レベルでのリズム発信機構に迫ろうとする研究も行われるようになってきた。ショウジョウバエやアカパンカビでは多くの変異体がとられていたが、ショウジョウバエでは、period遺伝子が1980年代の初めに、アカパンカビのfrequency遺伝子が1980年代後半にクローニングされた。1990年代に入ると哺乳類やシアノバクテリアで多くの時計遺伝子がクローニ

ングされ、概日リズム研究は時計遺伝子の時代へと入っていった。最近では、末梢組織にも時計遺伝子が発現していることが示され、ほとんどの末梢組織がSCNと同様な振動性を備えていることが明らかになってきた。これらの発見により、概日リズムが環境に対する単純な適応現象ではなく、生命の本質に関わる重要な機能を持つ現象であると認識されるようになってきた（図1）。

2. 我が国における生物リズム研究の流れ

我が国における生物リズム研究の歴史は、欧米に比べて浅い。本学的な研究が行われるようになったのは、SCNが概日リズム発現に重要な役割を担っていることが明らかになった1970年初頭からである。日本においてもIbuka & KawamuraによるSCN破壊実験をはじめとして、多くの研究者が生物リズム研究に関わるようになってきた。当時の研究は、概日リズムのペースメーカーの局在を明らかにする解剖学的／生理学的研究が主流であり、様々な動物種を使った研究が行われた。リズムを発振する組織が決まると、in vitroでの実験も行われるようになり、細胞レベルでの研究が始まった。

このような状況のなか、我が国でも生物リズム研

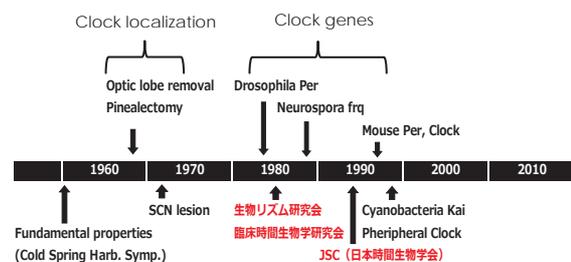


図1

[✉]ebihara@kwansei.ac.jp

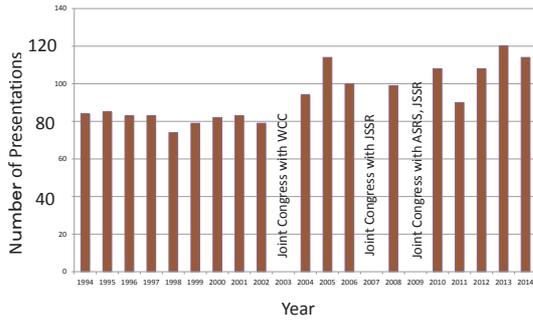


図 2

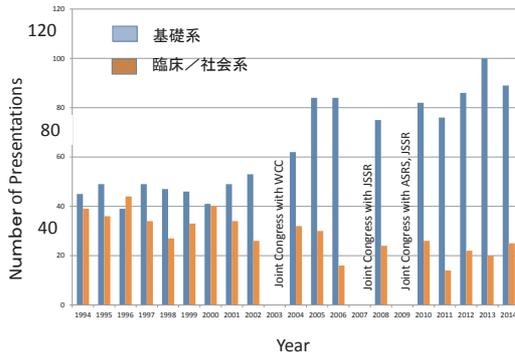


図 3

究に携わる研究者が集まって情報交換をする場が設けられるようになってきた。基礎系研究者を中心とする「生物リズム研究会」と臨床系研究者を中心とする「臨床時間生物学会」がそれぞれ、これらはほぼ同時期に結成された。第1回の生物リズム研究会は、1984年に開かれ、SCNが話題となった。その後、毎年研究会が開かれ、1993年の第10回まで続いた。一方、臨床時間生物学会は、1986年に第1回が開催され、1993年間で続いた。その後、二つの研究会は発展的に解消し、両研究会が合体して日本時間生物学会となった。この間約10年の演題数、参加者数は徐々にではあるが増加の傾向にあった。

日本時間生物学会が結成されると、演題数はさらに増加し、その後は、80演題前後のほぼ一定数で推移した。しかし、2003年に第1回のWorld Congress of Chronobiologyが日本時間生物学会と合同で開催されてから、演題数は増え始め、最近では、110～120演題となっている（図2）。そもそも、生物リズム研究会は基礎系の研究者、臨床時間生物学会は、臨床系研究者が集まって結成されたため、両研究会が合体した後の発表演題はいずれかのカテゴリに分類することができる。図3は、学会結成当

初から今日までの発表演題のカテゴリ分類を示している。これを見ると、学会結成当初は、基礎系と臨床・社会系の演題割合は同程度であったが、次第に臨床・社会系の割合が減少し、最近では基礎系の演題割合が8割程度になっている。この原因は、おそらく臨床・社会系の発表が睡眠学会の方に流れているためと思われる。生物リズム研究の基礎的成果を応用に結びつけ、人類の健康と福祉に寄与することが本学会に課された使命であるとするならば、今後このアンバランスを解消する方策を検討すべきであろう。

3. 時計機構の解明から時計による制御機構の解明へ

概日リズム研究の流れを俯瞰して眺めると、リズム発振の分子機構については、まだまだ多くの謎が残されているが、時計の特性、局在、リズム発振機構など、時計機構そのものを明らかにしようとする研究から、時計によって制御される様々な生体機構を明らかにしようとする研究の方に主体が移りつつあるように思われる（図4-1、4-2）。実際、その推移は基礎系の演題数における時計による制御

From Clock mechanisms to Clock-Regulated mechanisms

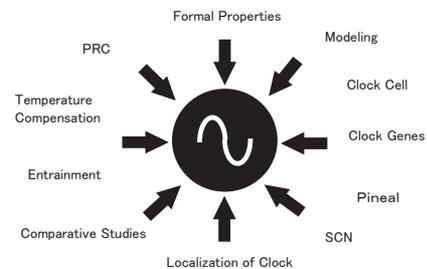


図 4-1

From Clock mechanisms to Clock-Regulated mechanisms

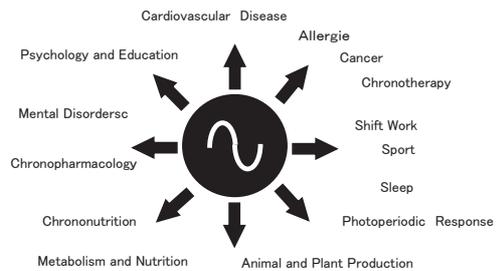


図 4-2

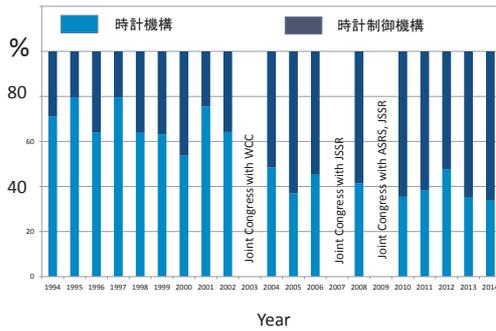


図5

機構解明の演題数の増加から読み取ることができる(図5)。その背景には、時計遺伝子の発見がある。時計遺伝子の発見は、分子、細胞、組織レベルで研究を展開するブレイクスルーとなった。特に、哺乳類における時計遺伝子の発見はヒトへの応用を可能とするため、医学領域だけでなく栄養学、社会学、教育学など多彩な領域で研究が行われるようになった。その結果、関連領域の多くの研究者が時間生物学研究に参入してきている。例えば、科学研究費の系・分野・分科・細目表を見ると、極めて多くの研究領域が時間生物学に関連しており、従来の学問分野を横断する学際的研究分野として時間生物学が位置づけられることが分かる。

4. 生物リズム研究のインパクト

以上のように、時間生物学は目覚ましく発展してきたが、それが及ぼした影響で最も重要な点は、恒常性の概念に新しい視点を加えたことと思われる。言うまでもなく、恒常性は生体の内部環境が外部環境の変化にも関わらず一定に保たれるとする生理学の基本概念であるが、時間生物学の発展は生体の内部環境は常に一定ではなく、むしろ周期性を持って積極的に変化していることを示してきた。例えば、ヒトの体温は、恒常性によりほぼ一定の値を保って

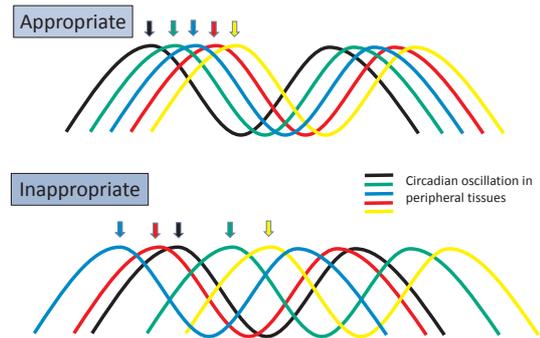


図6

いとされているが、実際には、明期と暗期では大きな差が見られる。恒常性で言う「内部環境が常に一定」という概念は、ある一定の時間については成立するが、時間軸を考慮に入れた場合は必ずしも正しくない。すなわち、恒常性をもたらす体温のセットポイントが周期性を持って積極的に変動し、そのセットポイントを中心として一定の値が維持されているのである。生体の恒常性は、むしろ周期性をベースとして成り立っていると理解したほうがよいであろう。この捉え方は、体温に限らず様々な生理的パラメーターについても言えることで、生体内のリズムは、それぞれが固有リズムを持ち、互いに適正な位相関係を保って生体の恒常性が維持されている。その状態を概念的に示したのが図6(上)である。適正な位相関係が維持できなくなった状態が下の図で、海外旅行での時差ボケや交替勤務での生理的不調などがこの状態にあると思われる。恒常性の破綻が疾病に繋がることを考えると、必然的に周期性を念頭に置いた病態理解が重要であることが分かる。このように、時間生物学の発展は、恒常性の概念に新しい視点を与え、周期性をベースとして生理機構を解明することが、極めて重要であることを示してきた。今後もさらに研究が進み、時間生物学的観点から生理機構の解明が進むことを期待したい。