

体内時計の形態学

Biological Clocks and Morphology

岡 村 均

Hitoshi Okamura

京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学講座システムバイオロジー分野

キーワード：形態学，体内時計，時計遺伝子，視交叉上核，臓器の時計

どの動物も自らのうちにその持ち前の目的をもっている。
自然の胎の中から完全な姿で出てきて、
完全な子を産み孫を産む。
手足はいずれも永遠の法則に従って形づくられ、
いっとう奇体な形態は
原型を秘めている。

このように形態は動物の生き方を決定し、
生き方は形態に強力な影響を及ぼす。

ゲーテ「格言と思索」（部分）
（中井久夫・松田浩則訳¹⁾）

生物の構造と形態を探求する形態学は言うまでも無く、生物学の重要な一分野である。蛋白質の構造までも可視化する電子顕微鏡による研究はその極北であろう。シナプスの可視化など生命の基本的な理解に貢献したのみならず、この肉眼では絶対想像できないほどのパースペクティブは、単なる生物学の領域を超えて、我々の作り出す車や家電製品のデザインなどにも反映されている。

ただ、どうやら形態学は単なる形を記載する学問では無さそうである。形態学（独：Morphologie，英：Morphology）という言葉を作ったのはゲーテであると言われている。Morphologie はギリシア語の μορφή, morphé (形態) と λόγος, lógos (論理) の合成語で、冒頭に上げた詩にあるように、形態は単なる形で無く、機能に反映され、逆に機能は形に反映される。私にはゲーテの思想的確に論じる資格は無いが、形そのものを目で見る記載をするのでなく、そこに反映している、生物の過去・未来・現在、始原・原型、機能、運命などの法則の探求が形態学であるという考えかたは、生体リズム Biological Rhythms といういささか形態とは大きくはざれた現象を探求したいと考えた私には、大変励みになった。

生体リズムとは 24 時間周期の生理現象の変動を指す。言うまでも無く、我々人類を含め、地上に生まれた生命は、地球の物理的現象である自転のもたらす結果としての 24 時間周期の昼夜変動の下で生活している。生体リズムは、この 24 時間周期の明暗変動に、能動的に適応するために生物が編み出したシステムであり、この個体の中にリズム発振器(時計)を持っている。この時計は一群の時計遺伝子による転写のフィードバックシステムとして単細胞生物の時期に編み出され、これは多細胞生物にも受け継がれており、ヒトの成体では 60 兆個の細胞時計があると考えられている。また、これだけ大量の時計が別々に時を打つのはいささか問題があるから、それらを統合する時計が必要であり、それが哺乳類

では脳の視床下部の視交叉上核 suprachiasmatic nucleus に存在する。すなわち、視交叉上核は自分自身が時計であり、全身の時計も統合する「超時計」のような存在である。従って体内時計 Biological Clock とは、この全身の時計と視交叉上核の時計が形成する時間システムと考えることができる。

視交叉上核の時計は約 1 万個の細胞時計から成っている、これが独特なのは、この神経核だけを培養すると、何ヶ月でも力強いリズムを打ち続ける（他の臓器ではすぐに細胞同士のリズムは狂ってしまう）。瀬尾和志氏は時間が夜明けの背側から始まり、昼は中央部であり最も振幅が高く、最下部が発現するときは日没であるという。瀬尾氏は時間位相が細胞の位置位相に反映していると言い、その分子メカニズムにも言及する。

視交叉上核の時計遺伝子の発現を数式で予測できると、その美しさを指摘するのは重吉康史氏である。視交叉上核の部位差が、環境の明暗周期と体内時計のずれたときに起こる時差の原因であるという。では、各々の視交叉上核内の小グループを統括するものはどんな分子であろうか？興味は尽きない。

八木田和弘氏は、どんな種類の細胞でも生み出す分化多様性のある ES 細胞には、時計遺伝子があるのに、リズムを打っていないという。ES 細胞には時が流れていない。細胞の分化とともに時計遺伝子のリズムが現れるのは、リズムが生営みであるゆえんであろうか。

平尾彰子氏が扱うのは、視交叉上核以外の時計であり、食事をすると脳に食餌性リズム発振機構が現れ、肝臓や脂肪細胞の時計が動く。これら末梢臓器で時計は代謝に密にリンクしており、その食べる時間により大きく代謝が異なるという。驚くべきことに、夜食が肝臓の時計を狂わすことをイメージングで示している。また、栄養素によってリズムに及ぼす影響は異なるという。あなたの本日の夕食は、どんな時計を活性化するのであろうか？

交代制勤務、長時間労働は、グローバル経済の下、あたりまえの労働形態になってきた。さらに娯楽やコンビニなどが常時開いており、不夜城のような社会となってしまった。しかし、我々の身体の中には地球と密接に関連して発達してきた時計が組み込まれており、細胞の代謝が密にリンクしている。しかし、からだの時計の解明は、ほんの少しの臓器で行われているに過ぎない。形態学を利用した体内時計の解明は、生き生きとした生活のため、また生活習慣病などにたいする予防や治療法の新たな発見手段として、今後も大いに期待される。

文 献

- 1) ジャン＝マリー ベルト (編), 中井久夫・松田浩則 (翻訳), 自然の言葉, 紀伊國屋書店, 東京 (1996)