

健康をつかさどる体内時計

時計遺伝子のメカニズム

文◎河崎貴一 text by Takakazu Kawasaki

生物のほとんどは、時計を持っている。人間には、脳内に主時計があり、末梢時計が全身の細胞にある。時を刻む機能は、時計遺伝子としてプログラムされている。なぜ、生物は一日をおよそ24時間と刻むようになったのだろうか。

ハムスターを飼った経験のある方は、なぜ毎夜同じ時刻に車を回し始めるのかと、不思議に思ったことはないだろうか。

18世紀、スウェーデンのリンネ博士（生物・植物学者）が発表した「リンネの花時計」には、午前6時から正午までに咲く花と、正午から午後6時までに閉じる花が、1時間ごとに描かれている。なぜ、花は時間を決めたように咲いたり、閉じたりできるのだろうか。

生物の多くは、タイムスケジュールに従っているかのような一日を送っているが、実は、人間も体内に“時計”を持っている。

「人間は、おもに3つの時間機能を備えています」と、時間生物学者の井上慎一氏（山口大学元教授）はいう。

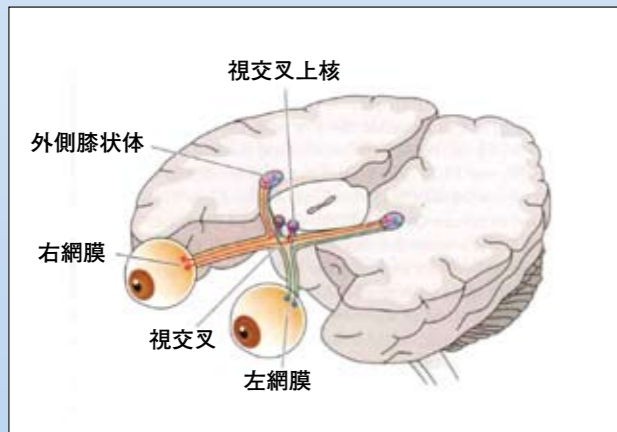
「1つめは、5年前とか10年前という長い時間の機能で、記憶と非常に関わりがあります。長い時間の機能は、大脳皮質眼窩前頭葉と辺縁系海馬が関与して、たとえば、辺縁系海馬が壊れると、記憶喪失になることが知られています。2つめは、一日の時間を測る体内時計で、脳の視床下部にある視交叉上核という神経細胞が関

わっています。3つめは、分や秒などのリズムで、大脳基底核の右側や小脳が関与していることが知られています。

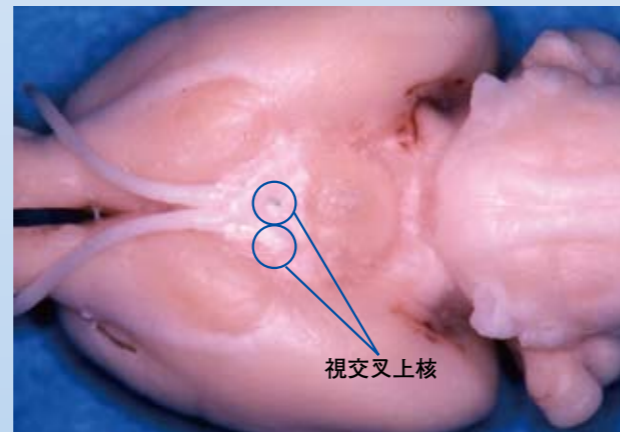
①の長い時間と③の短いリズムは、人間特有の機能です。ところが、②の一日の時間を測る体内時計は、ほとんどの生物に共通している、本能行動のような機能なのです」

“人間の一日”は平均25時間

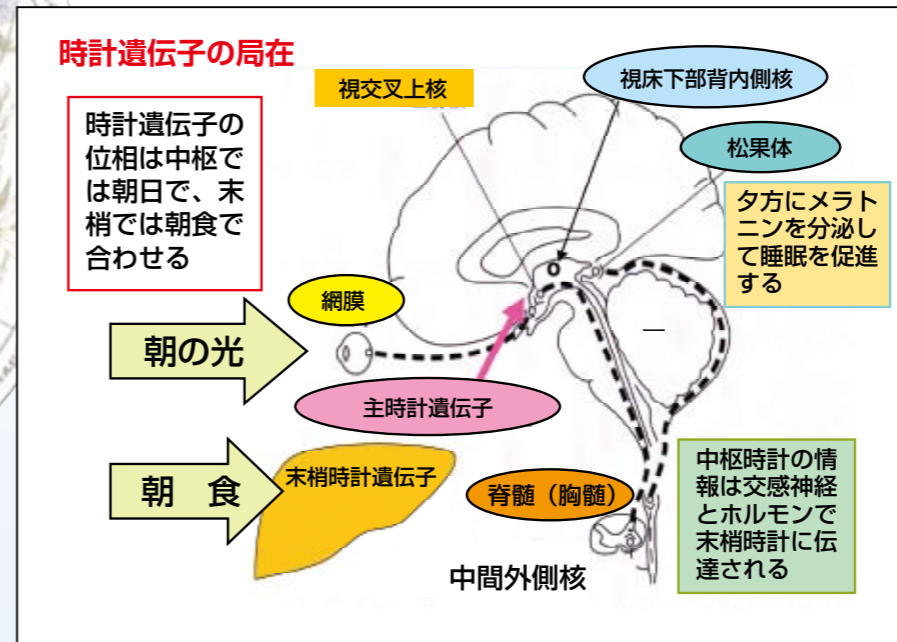
ドイツのマックスプランク研究所が、2000人を地下壕で生活させた実験では、被験者が、自由に照明の明るさを変えられるという条件で、“人間の一日”は24～26時間と個人差があったが、平均25時間で過ごしたという。最近、照明の明るさを一定にした実験では、人間の一日が平均で24時間11分だったという報告がある。どちらにしても、人間の一日は24時間より長い。「ヒトは、一日単位で行動や、身長、体重、血圧、体温などの生理状態を変動させています。たとえ寝たきりになっても、日内変動は変わりません。体内時計は、



両目の網膜から大脳に伸びる視神経が交叉する部分の上に、体内時計の“司令塔”ともいえる視交叉上核がある。細胞数は人間で約4万5000。



マウスの脳を下から見たところ（左が前）。2本の白い視神経が交ったあたりに、視交叉上核が見える。細胞が集まり、黒く変色している。



視交叉上核の主時計は朝日で、全身の細胞にある末梢時計は朝食で、それぞれリセットされる。

計をリセットできる機能が備わっている。そのため、体内時計と、地球の自転による一日の誤差を修正できるのである。

1970年代から、植物や昆虫には、時計遺伝子が存在することがわかっていった。

ほ乳類の時計遺伝子として初めて、マウスの視交叉上核の細胞からClock（クロック）が発見されたのは、1997年。現在までに、ほ乳類の時計遺伝子は十数個見つかった。

我々の祖先が、10億年以上も前に進化する過程で備えました。地球が自転する24時間の中で、環境がどのように変化するかを予測し、対応するための“計算機”だったのです。体内時計は、細胞の中に細胞核を持つ真核生物（動物や植物、菌類、原生動物など）のほとんどが持っています」（井上氏）

人間には、体温や血圧が上下したり、ホルモンの分泌量が増えるなどの日内変動がある。その結果、計算能力や運動能力がすぐれている時間帯や、逆に特定の病気や発作を発症しやすい時間帯がある。それらも体内時計と密接に関係しているが、詳細は続く特集記事で紹介する。

ほ乳類の体内時計が、脳内の視交叉上核にあることを発見した研究者の一人が井上氏。1980年代初頭のことだった。

視交叉上核は、視床下部の視神経が集まって黒くなっている部分にある。マウス（小型のネズミ）の視交叉上核を切除すると、昼と夜のサイクルとは無関係に平均的に活動するようになり、そのマウスに別のマウスの視交叉上核を移植すると、一日のサイクルを取り戻した。これらの実験でも、体内時計と視交叉上核との関係がわかる。

視交叉上核にある細胞数は、人間で約4万5000、マウスで2万ほどだという。

体内時計の場所は動物の種類によって異なり、鳥類や爬虫類、魚類では、脳内の松果体と光受容細胞、眼に分散されている。

人間を含む動物は、朝の光を眼で感じると、体内時

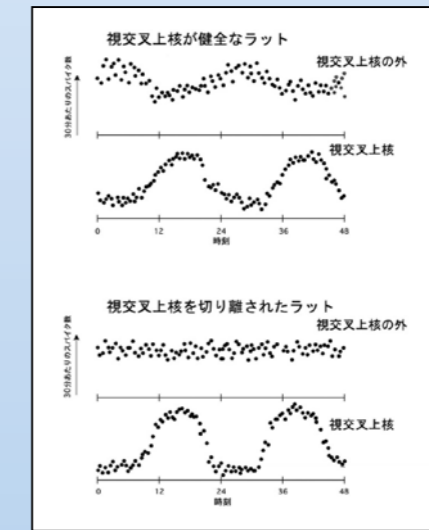
ている。数があいまいなのは、体内時計との関与の定義が、学者によって分かれるからだ。

早稲田大学先進理工学部の柴田重信教授が、重要な時計遺伝子について説明する。

「Bmal1（ビーマル1）という時計遺伝子は、これがなくなると、体内時計が止まってしまうほど重篤な症状を示します。Per（ペリオド）には3種類あり、それらのうち一部がなくなっても残りが機能を代行しますが、3つともなくなると、時計が機能しなくなってしまいます」

前出のClockに加えて、Cry（クライ）を含む4種類の時計遺伝子が、とくに重要な役割を果たしているという。

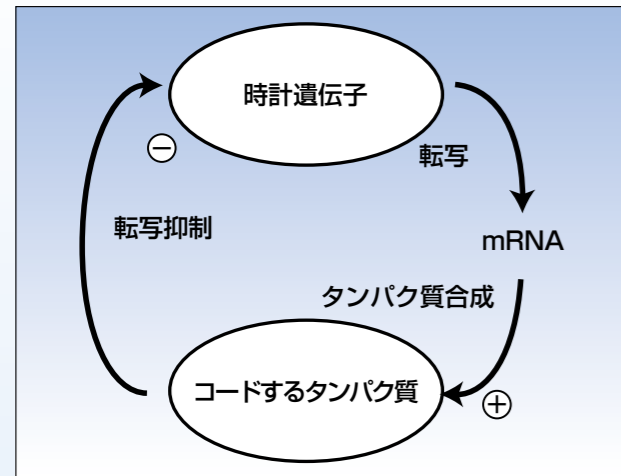
「時計遺伝子の解析が進み、全身のどこの細胞も時計遺伝子を持っていることがわかりました。ただし、視交叉上核の細胞は、外部に取り出しても永遠に時間を



上の2つのグラフは、健全なラットでの視交叉上核の外の神経核と、視交叉上核の電気活動を示す。しかし、視交叉上核を切り離されたラット（下2つ）では、視交叉上核の外の神経核の活動がリズムを示さなくなる。

健康をつかさどる体内時計

時計遺伝子の情報をmRNAが転写、翻訳し、タンパク質が合成される。そのタンパク質が転写を抑制する力になる。一連のサイクルが時を刻む。



刻みますが、全身にある細胞は、取り出すとしたいに減衰していきます。視交叉上核という主時計遺伝子が、全身の細胞にある末梢時計遺伝子のリズムを整えているのです。ちょうど、電波時計の送信局と電波時計や、指揮者とオーケストラの関係に似ています。両者の時間の位相は異なりますが、全体的に同調しています」(柴田氏)

一日を刻む体内時計の謎

では、なぜ体内時計は一日を刻むことができるのか。それには、遺伝子の仕組みから説明しなければならない。

遺伝子とは、生命に欠かせないタンパク質を作るための「設計図」である。タンパク質は、数千から数万のアミノ酸で構成されているが、アミノ酸は全部で20種類しかない。そのアミノ酸の種類や並べ方を指示する情報が遺伝子には記述されている。

遺伝子の中に記されている時計遺伝子の情報によって、最初に、伝令の働きをするRNA (リボ核酸) の一種、mRNA (メッセンジャーRNA) を合成する。mRNAは、時計遺伝子を「鋳型」にして情報を転写し、それを翻訳してタンパク質を合成する。ところが、合成されたタンパク質が細胞内で多くなると、タンパク質がmRNAの合成を抑制する働きをするようになる。やがて、タンパク質が分解して数が少なくなる。すると再び、mRNAを合成し始める。こうして、タンパク質の合成と抑制のサイクルが、一日のリズムを刻むというのである。



約25億年前に誕生したシアノバクテリアは、初めて、水を分解する光合成を行った。植物の葉緑体の祖先といわれる。



前述の4つの時計遺伝子のうち、ClockとBmal1がタンパク質の合成を進める機能を持ち、PerとCryが抑制に関わるといわれている。

実際には、多くの時計遺伝子が細胞内で複雑に影響し合うネットワークを形成している。そのうえ、同じ時計遺伝子でも、動物の種類によって働きも機能も異なる。

しかし、この考え方には異論もある。一般に、タンパク質の合成は、温度が上昇すると活発になり、温度が10℃上がると合成速度は2～3倍になる。ところが、時計遺伝子は恒温動物でも変温動物でも、温度に関係なく、一日の時間を刻むことができるのだ。

「タンパク質の合成速度が温度に関係ない」仮説の理由として、温度が上がれば合成も速くなる反面、抑制も強くなるし、温度が下がれば合成速度が遅くなる代わりに抑制する力も小さくなる——という考え方もある。しかし、そのメカニズムは解明できてはいない。

さらに、時計遺伝子はどのようにして「24時間」を決定しているか、という疑問もある。

その答えのヒントとなる研究発表をしたのは、名古屋大学大学院理学研究科の近藤孝男教授だった。

近藤氏は、シアノバクテリアという藍藻のKaiC (カイC) という時計遺伝子が合成するタンパク質に注目した。シアノバクテリアは、細胞核をもたない真正細菌で、約25億年前、初めて水を分解する光合成を可能にした。現在、大気に酸素が20パーセントも存在して、われわれが生きていられるのは、この細菌のおかげだという。植物の葉緑体は、シアノバクテリアが祖先だと考えられている。

近藤氏は説明する。「生物は、タンパク質をリン酸化させたり、脱リン酸化させるというテクニックをよく使います。タンパク

KaiCタンパク質のリン酸化と脱リン酸化を、KaiA・Bタンパク質が制御し、24時間のリズムが生まれる。

質がリン酸化すると活性が強くなり、逆に脱リン酸化すると活性がなくなる。このテクニックを使うと、タンパク質を壊したり、最初からタンパク質を作るなどの手間がはぶけて、経済的なのです。

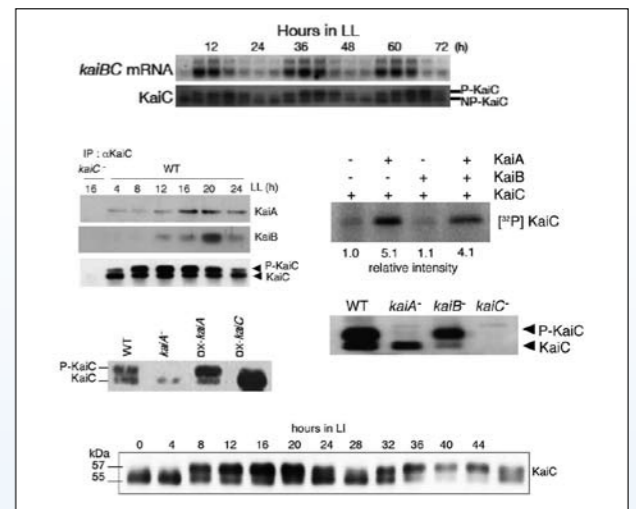
そこで、暗闇の中においた細胞のKaiCタンパク質のリン酸化のサイクルを観察しました。シアノバクテリアは暗くなると休眠状態になって、遺伝子の転写や翻訳が止まります。それなのに、KaiCタンパク質は、暗闇の中でも、リン酸化と脱リン酸化を24時間のサイクルで行っていたのです。しかも、温度が変化しても、そのサイクルに変化はありませんでした。それは、細胞内のペースメーカーはそれまで考えられていた時計遺伝子の発現とその抑制ではなく、KaiCタンパク質のリン酸化サイクルであることを物語っています」

近藤教授の研究室では3つのKaiタンパク質 (KaiA、KaiB、KaiC) と後述するATP (アデノシン三リン酸) を試験管内で混ぜると、24時間周期のリン酸化サイクルを発生させることに成功した。これは世界で初めて、タンパク質によって生物時計を作った実験だった。

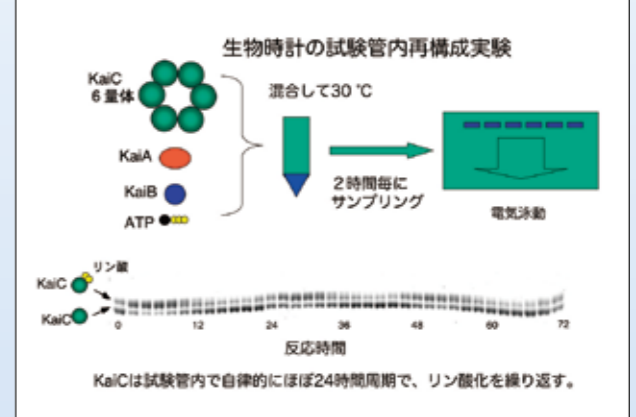
24時間のサイクルを逸脱した生活習慣

KaiCタンパク質は、どのようにしてリン酸化と脱リン酸化のサイクルを行うのか。近藤氏は仮説を加える。「KaiCは、「生体のエネルギー通貨」と呼ばれるATPを分解する酵素でもあります。ATPは、リン酸が3つくっついた分子構造をしていて、生物は、ATPからリン酸を分解する時のエネルギーで生命活動を行っているのです。ここから仮説ですが、KaiCは、ATPを分解してエネルギーを蓄え、分子構造が変わって、自分の活性を弱めてしまうのではないのでしょうか。そのメカニズムが、タンパク質のリン酸化のアクセラとブレーキの役目を果たして、時間を決めてるように思えます」

「24時間」を決定する実験も行われた。近藤氏は、KaiCタンパク質を構成するアミノ酸を変えて、サイクルが24時間より長短のミュータント (突然変異) を実験的に作った。そのミュータントのKaiCタンパク質のATP分解が、ミュータントの時計の速さと比例することを確認した。これはKaiCタンパク質のATP分解に、24時間の地球の自転周期が記憶さ



[上] KaiCタンパク質は、暗闇の中でもリン酸化と脱リン酸化を繰り返した。[下]世界で初めて、タンパク質によって生物時計を作った実験。



れていることを示しているのかもしれない。

さらに、同じ24時間型のKaiタンパク質を6分割して4時間ずつ活動の周期をずらし、それらを試験管内で混ぜたところ、サイクルは1つに統一されたという。これは、「Kaiタンパク質時計」に相互同調機能も備わっていることを示している。細胞内では時刻のずれたKaiCタンパク質が誕生しても、自動的に時間合わせができるのだ。

ただし、上記のようなシアノバクテリアの時計の原理や特徴が、人間や他の生物でも当てはまるかどうかについては、今後の研究を待たなければならない。

人間は、一日24時間のサイクルで太陽とともに生活する中で進化を続けてきた。しかし、現代は、そのサイクルを逸脱する生活習慣で生きる人が多くなっている。

人間は、これからどうなるのだろうか。