

小児科診療 UP-to-DATE

2015年10月21日放送

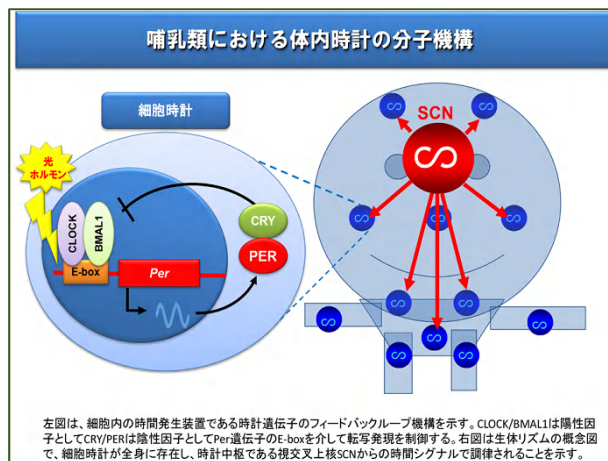
どこまで分かったのか時計遺伝子

京都大学大学院 薬学研究科 システムバイオロジー分野
教授 岡村 均

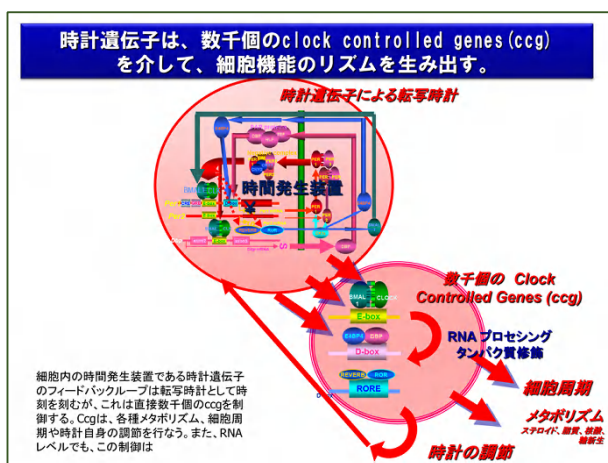
みなさんは、時計遺伝子と言うのをご存じでしょうか。時計遺伝子は時間を作り出している遺伝子で、最近10年で、24時間周期の生体リズムの概念は根底から変わってしまいました。今日は、この新しい考え方を、臨床医の先生方に、簡潔に述べてみたいと思います。小児の行動や生理現象も、生体リズムに強く支配されています。不規則な生活が引き起こす時差や、スマホなどの新しい映像メディアによる、生体リズムを乱す危険や、それを予防するための、規則正しい生活の重要性を指摘したいと思います。

この体内時計は、ヒトでは24.5時間と24時間より少し長いです。実は、体内時計は人間だけではなく、マウスなどの哺乳類は全てあります。魚も昆虫も植物やカビもあります。進化の過程でも持ち続け、今も続いています。それだけ、生命維持の中で、大変重要なものです。

ヒトに話を戻しましょう。実は、体内時計は、身体を構成する、60兆個もの細胞にあるんです。すなわち、生体リズムは細胞内で生まれているんです。これが分かったのが、18年前の時計遺伝子の発見です。

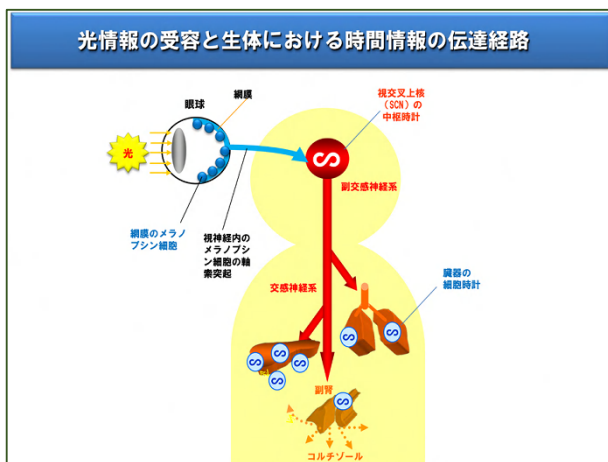


身体の時刻は「時計遺伝子」とよばれる遺伝子の活動によって決まっています。時計遺伝子にはいくつかあるのですが、その中の最も中心的な時計の針のような役割をするのが、Period 遺伝子群です。さきほど述べましたように、時計遺伝子は我々の細胞各々に時計があり、24 時間リズムを刻んでいるんです。細胞で、時計は何をしているのでしょうか？時計は、細胞の代謝のタイミングを司っています。たとえば、アミノ酸やグリセロールからグルコースを作る糖新生の律速酵素は、時計遺伝子に直接コントロールされています。さらに、細胞は分裂して増えるのですが、この分裂のタイミングも時計遺伝子によりコントロールされています。これは、夜行性動物では夜明け、ヒトなど昼行性動物は深夜と言われています。実は、時計遺伝子にコントロールされる遺伝子も数千あると考えられています。これほどの多さからも、体内時計の不調が、高血圧や肥満、がんなどの生活習慣病を増加させることも納得していただけると思います。



時計細胞の数に話を戻しましょう。率直に言って、時計が 60 兆個もあるというのは、多すぎないでしょうか。そのとおり、各細胞がもつ体内時計は、日々の生活の中で少しずつずれてしまうことがあります。もし違ったら、これ、どちらの時間を信用したら良いのって、なりますよね。そういうズレを、やっぱり、調整する司令塔があるんです。それが、「視交叉上核」という神経細胞の集団です。視交叉上核は、左右の目から来た視神経が交叉した部分（視交叉）の真上にありますので、この名があります。脳というと大きなモノを想像してしまいがちですが、視交叉上核は大変小さい場所で、ヒトでも 2 ミリほどに過ぎません。

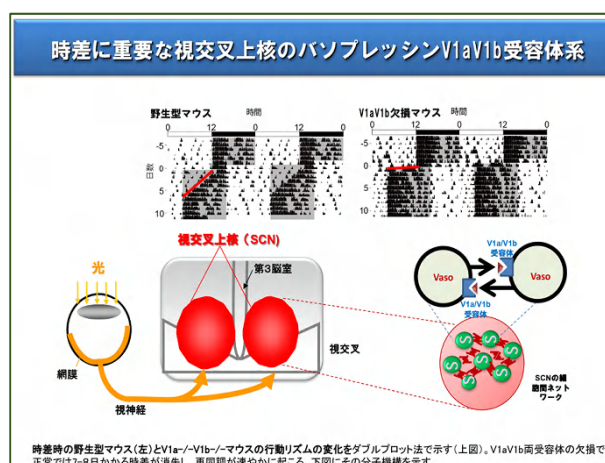
視交叉上核は司令塔ですが、リズムを作っているだけではありません。作ったリズムを調整し、環境の明暗リズムと同期させています。作ったリズムが、全くずれてしまっていたら意味が無いですから、そのためには、光への同期も重要です。朝になったという、太陽で明るくなったよということが、目から視神経を介して、視交叉上核に伝わるんです。視交叉上核はこの情報を受けて、自分の時計を調整し、「正しい時刻」を「標準時間」として、全身の体内時計に伝えています。



では、この視交叉上核から出た時刻は、どのように利用されているのでしょうか？実は、視交叉上核は、視床下部という内分泌や自律神経の最高位中枢のある領域にあります。従って、視交叉上核の時間は、真っ先に内分泌や自律神経の活動に反映されます。すなわち、松果体ホルモンでありますメラトニンは、夜に分泌されます。副腎皮質ホルモンのコルチゾールという細胞を活性化するホルモンは、朝に分泌されます。また、自律神経活動も、最も夕方に活動が上がります。こういうふうに、視交叉上核は、全身の自律神経活動やホルモンのリズムを制御しているのです。これが、リズム異常を来したとき、非常に多くの慢性病を引き起こす理由です。

視交叉上核の機能不全で、体調不良や病気になることがあります。その最も知られているモノは、「時差ぼけ」です。海外へ行くとき、国内で調整された視交叉上核のリズムと、海外旅行での実際の海外の生活リズムの違いから、全身倦怠や胃腸障害になります。すなわち、体内時計が容易に環境の時計と調整できないから、時差が起こるんです。私たちは、時差ぼけになると、視交叉上核の時計が止まることを見つけました。また、体内時計と環境の時計が同調できないのは、バソプレッシンという物質が体内時計の維持に大きい役割を果たしていることを、突き止めました。

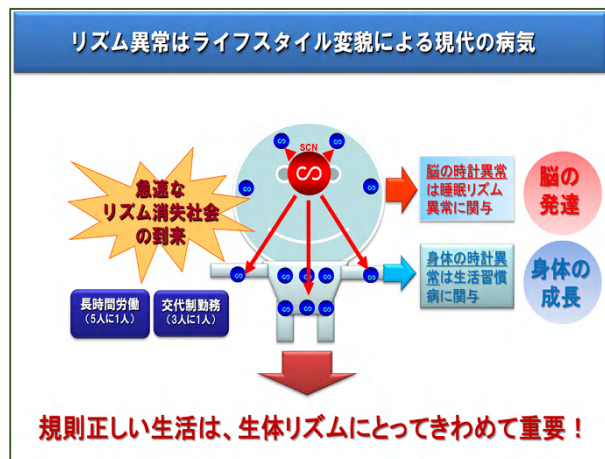
「バソプレッシン」とは、従来よりホルモンとして知られていた、脱水時に出る「抗利尿ホルモン」と同じです。ところが、脳では違う働きをするんです。実は、脳内では、神経伝達物質として働いて、体内時計の時間を刻むことに重要であることが我々の研究で分かったんです。まず、脳の「バソプレッシン」神経伝達を受容しないマウスを作り実験しました。次に、正常なマウスとともに、8時間の時差環境を急激に作ると、正常なマウスは、時差環境の変化に適応するのに10日かかったんですが、しかし、「バソプレッシン」を受け取れない脳になったマウスは、1-2日で適応しました。つまり、「バソプレッシン」という物質が、体内時計が動かないように、強固に守っている物質であることが証明されたんです。



このメカニズムが分かったことによって、時差を解消する新しい治療法ができないのか、現在我々のグループで研究中です。実現すれば、現在増え続けている交替制勤務シフトワークによる生活習慣病の予防に使えるかも知れません。ただ、実験は途についたばかりで、実現はまだまだ先の話ですが。

最後に、乱れると病気にもつながりかねない体内時計を、どうすれば、乱れないようにできる

かについて述べます。何と言っても、生体リズムを保つには、規則正しい生活が一番です。朝、決まった時間に起きて、夜、決まった時間に寝るのです。生体リズムは、朝起きたとき光を浴びれば、その時タイムゼロにリセットされます。朝起きたとき 24 時間が始まるんです。だから規則正しい生活はきわめて大切です。



最近、メラノプシンという、青色の光に感じる新しい光受容体が網膜に有り、直接、視交叉上核に情報を送ることがわかりました。網膜で視覚の情報処理に関係する錐体・桿体細胞とは全く別のガングリオンセルという細胞にメラノプシンが存在し、メラノプシン細胞は、直接視交叉上核に直接入力すること分かったのです。メラノプシンが感じる青色の光は、現在、急速に目にする機会が増えています。問題は、現在スマホ、パソコン、テレビという発光体の液晶ディスプレイはバックライトに青色発光ダイオード(LED)が使われており、ヒトは朝から夜寝るまで映像メディアにさらされることとなります。タブレット型のリーダーが、ヒトの生体リズムや睡眠状態を変動させることを昨年、ハーバードのツアイスラー先生が報告しました。微弱な青色の波長の光に反応した網膜のメラノプシン細胞が視交叉上核に達しリズム異常を起こしたと考えられます。

子どもの脳は0歳から2歳の間に3倍の大きさになり、その後もシナプス形成が進み、成人になるまで発達し続けると言われています。視交叉上核も同様です。この体内時計の機構が完成していない視交叉上核への光入力、生体リズムの乱れ、さらにホルモン異常・自律神経機能異常を起こす可能性があります。また、発達障害の危険もあります。従って、心身の発達過程にある子供の、長時間に及ぶ映像メディアの使用は、生体リズムの観点からも検討すべき課題であると考えます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>