

## 体内時計のシステム生物学—生物学的時間を理解する—

理化学研究所 上田泰己

250年以上も昔、スウェーデンの植物学者のカール・フォン・リンネはユニークな時計を発明した。「花時計」として発表されたその時計は、いろいろな花の開閉時間を観察し、午前6時から正午までに咲く花と、正午から午後6時までに閉じる花を1時間ごとに配置したものである。この花時計を一目見て、どの花が咲いているのか、あるいは、どの花が閉じているのかを観察すれば、地球上のその場所がいま何時かがわかる。つまり、花時計を通して花が知っている 時間を人は教えてもらうことができるのである。では、それぞれの花がそれぞれ決まった時間に花開くことができるのはなぜであろうか？それは、花は自然が創り上げた時計を備えているからである。

花と同じようにヒトの体の中にも自然が創り上げた時計がある。**体内時計**や**概日時計**と呼ばれるこの時計は、約24時間の周期でリズムをうち、光や温度の変化を感知してリセットされ、体内で起こる様々なイベントのタイミングを調節している。花が決まった時間に咲くように、ヒトは朝自然に目が覚め、花がある時刻が来ると閉じるように、ヒトも夜になると自然に眠たくなる。皮膚や心臓や血管を初めとして、腸や肝臓などのほとんどの臓器に体内時計をもった細胞があり、体の様々な場所に時計細胞が存在する。決まった時間におなかがすいて「腹時計」が鳴るのも、実は物理的な実体があるのである。このように体全身に無数に散らばっている時計細胞は、全体として統一的な時間を刻んでいる。

無数にある時計細胞が統一的な時間を刻むために、いわゆる**電波時計**と同じようなシステムがヒトの体内でも実現されている。近年発明された電波時計はネットワーク型の時計システムであり、日本全国に散らばっている少し不正確な水晶時計(電波時計)が、佐賀県と福島県に設置された非常に正確な原子時計と通信することによって定期的に時刻あわせを行い、正確な時間を刻みつけている。ヒトの体内でも同様に、体の各臓器にある少し不正確な時計細胞(いわば**末梢時計**)が、脳の中にある非常に正確な時計(いわば**中枢時計**)と通信して定期的に時刻あわせを行うことで、体全体として統一的な時間を刻むことができるのである。

近年、これら末梢時計や中枢時計をつくりあげている一つ一つの時計細胞の中に、朝・昼・夜の3つのスイッチがあることがわかってきた。このスイッチを押したり、消したりする役目を担っているのが、**時計遺伝子**たちで20個程存在することが現在までにあきらかになった。つまり、ヒトの体の隅々にある時計細胞という舞台の中で、これら20人あまりの役者たちによる体内リズムという劇が、朝・昼・夜の三幕構成で毎日繰り返されているのである(Ref.1-4)。さらに、体内時計は、朝・昼・夜といった1日の中での時間だけではなく、夏や冬といった1年の中での時間、つまり季節を感じ取る際にも重要であることがわかってきた。夏は「日が長い」ということで感じ取れるように、体は「日の長さ」によって四季を感じ取っている。その日の長さを測るときに体内時計が重要な役割を担っている。例えば、体が「夜」の状態のときに光が飛び込んでくると「日が長い」と感じ、いまは「夏」だと結論する。体内時計と飛び込んでくる光の情報とを利用した、いわば**体内カレンダー**が体の中にはあるのである(Ref.5)。

このように朝・昼・夜といった1日の時間や夏や冬といった1年の中での時間が、体内では遺伝子の働きによって表現されている。遺伝子は人それぞれに違うのであるから、生まれ持った遺伝子によっ

て体内の時間も違うはずであり、体内時計や体内のカレンダーは人それぞれに異なった、いわば私的なものである。ただ、人類が作った時計やカレンダーと違って、体内時計や体内カレンダーはそもそも人がみるように作られていない。だから、自分の体内時計や体内カレンダーが他人とどれだけ同じなのかあるいはどれだけ違っているのかを知るのはなかなか難しい。

自然の創り上げた体内時計の時間はなかなか知りえない一方で、**社会の時間**は至極明確である。テレビやラジオや電話の時報で、正確な時間に誰でもいつでもどこからでもアクセスできる。社会生活における時間は、全ての人がいかなる時でもいかなる場所でも共有可能であり、学校が始まる時間、会社が始まる時間は、公に決められている。複数の人が効率的に共同作業をするために、人がいわば「発明」した社会の時間は、すべての人と共有化されたもの、一律化されたもの、ある種個人を超えた絶対的なものでありさえる。さらに、社会の時間は一律化されているばかりではなく平坦化しつつある。その社会の時間の平坦化は、1日の時刻だけでなく、1年の季節にも及んでいる。24時間サービスが提供されている電気・水道・ガスのライフラインやテレビ・ラジオなどのマスメディア、インターネット・電話などの情報通信などは、1年を通じて年中無休のサービスが提供されている。冷暖房完備の各種商業施設や鉄道や航空などの交通機関、消防・警察・介護施設などの機関もまた、年中無休でサービスを提供している。季節の移り変わりによる温度や気候の変化が、発達した空調や照明などによって平坦化されることで、社会の時間は、春・夏・秋・冬の明確な違いを段々と失い無季節化しつつある。

一律化・24時間化・無季節化する社会の時間と、個性があり、1日のリズムがあり、1年の季節がある体内の時間とは、時として齟齬をきたす。例えば、他の人よりも極端に遅い体内時計を持っている人がいる。思春期では数%、成人では約0.1%あまりの人が、とても遅い時間に眠りにつく傾向があり、朝起きることが困難である**睡眠相後退症候群(DSPS)**に罹患しているといわれている。また体内の時間の季節がより顕著である野生動物は、冬になると活動を低下させるが、野生動物と同様に人間も秋から冬にかけてその活動が顕著に低下する場合がある。例えば、**季節性情動障害(SAD)**として知られる「疾患」を持つ人は、冬になると気分や食欲が低下し、不眠など鬱病に似た症状が出る。ただ人は野生動物と異なり、冬になり身体活動が低下したからといって仕事・学業を休止することが生活上許容されていない。「冬ごもり」で会社・学校を休むというわけにはなかなかいかないのである。このように体内の時間と体外の時間との折り合いを如何につけていくかは、現代に生きる私たちに突きつけられた問題であり、その齟齬(ズレ)が症状や疾病といったかたちで表出されることも少なくない。講演では、生物学的な時間(一日・季節)の解明の現状について紹介するとともに、社会の時間とのギャップについて議論したい。—ドコモ・モバイル研究所・季刊誌・Mobile Society Review 未来心理 vol.10 (<http://www.moba-ken.jp/activity/msr/index.html>)から抜粋—

**Reference** 1. Ueda, H.R. et al, *Nature* 418, 534-539 (2002), 2. Ueda, H.R. et al, *Nat. Genet.* 37, 187-192 (2005), 3. Sato T K, et al, *Nat Genet.* 38:312-9 (2006), 4. Ukai H, et al, *Nat Cell Biol.* 9:1327-34 (2007). 5. Nakao N, et al, *Nature* 452, 317-322, (2008).