光は替わる

生体リズムと光

Role of light in biological rhythms

柴田 重信 守屋 孝洋
Shigenobu Shibata Takahiro Moriya

◀キーワード：概日リズム，視交叉上核，同調，光周性，リズム遺伝子，季節性感情障害

1. はじめに

地球上には宇宙規模の変動に起因する様々な環境サイクルが観察されるが，地球の自転に関係し24時間を1サイクルとする日周変動は最も身近に，明瞭に感じることのできる地球環境の変動である．このような変動は光，気温，気圧，磁場，重力等においてみられ，地球上のあらゆる生物に多大な影響を与えている．とりわけ昼夜の交替，すなわち光の変化は生物の生活にとって最も重要な日周変動の一つである．光は大気加熱を与えることにより生物に活動の場を与え，植物は光合成により光からエネルギーを獲得し，また，ヒトを代表とする動物の大部分は光によって視覚的な外界の情報を得ることができるよう，光は生物が活動する上で必要不可欠な情報因子である．

一方，生物の種々の生理機能や行動は，外界の明暗が変化しない一定の条件のもとでも，約24時間を1サイクルとする内因性のリズム変動を示し，これは生体内に存在する概日性時計の発振によって形成されることが知られている．このような変動は概日リズム（サーカディアンリズム；約1日のリズム）と呼ばれている．地球上に生きる生物は太陽の日周変動に同調させることによって，概日リズムを正確な24時間のサイクルに保っている．つまり，昼夜の交替はもっとも強力な概日性時計同調因子である．

本総説では，まず生物が有する概日リズムについて述べ，植物や動物における光の同調作用の特徴と機構について解説する．また，近年，リズム異常を伴う精神疾患に対して光療法が有効であることが報告されているので，臨床的な治療手段としての光治療の有用性についても触れる．

2. 概日リズムと概日性時計

原核生物からヒトを含む哺乳類¹⁾まで生物界に普遍的に概日リズムがみられるということは，この機構が生物の地球環境適応上，最も重要な機構の一つであったことを示している．では生物は概日リズムを発振することによってどのような利点を得ているのであろうか？ その一つには来たるべき外界の光あるいは闇を予知し，環境に先んじて生体を適応させることにある．例えば，光合

成を行なう植物などで来るべき光に備えて光合成などに関わる代謝系を活性化しておくことは，無駄なくエネルギーを獲得することにつながり，動物においては外敵が少なく餌が多い時間帯に速やかに行動できることは生存競争上重要な事である．このことからわかるように地球上の生物は環境の光の変動によって絶対的な影響を受けている一方，生物も光の変動に積極的に対応し，環境の変化を利用し適応しているのである．

概日性時計の主要な機能としては，発振，出力，適応反応に関わる同調の3つが挙げられる（図1）．環境の変化のない恒常条件では，発振によって概日性時計は約24時間のサイクルを刻む．出力は発振によって生み出された24時間のサイクルを具体的に多彩な生理反応に変換する機構である．具体的に細胞レベルではDNA，RNA，蛋白質の合成や各種ホルモンの分泌などに，また個体レベルでは自発運動，体温，脳波や様々な生理活性物質の量などの日周変化に変換する．同調機構は外界の環境変化に概日性時計を文字どおり同調させる機構である．食事，温度，音，運動，母親，社会的なストレスなどが同調因子として作用するという報告があるが，前述したように光が最も強力に概日性時計を外界に同調させる．

図1 概日性時計は概日リズムを発振し，光，温度，食事などが時計を同調させる．出力は概日性時計によって発振されたリズムを行動やホルモンの変動へと変換する機構である．

Fig. 1. Circadian rhythms caused by clock oscillation are entrained by light, temperature on meal schedull. Output signals from circadian clocks are transferred to various behavior or hormone levels.

3. 植物の概日性時計と光

光は植物に光合成を介してエネルギーを供給するだけでなく、植物の有する様々な生理反応を制御する。個体レベルでは種子の発芽、開花の有無や植物の形態変化が光によって制御される。細胞レベルにおいては、細胞質流動やマイクロボディの転換あるいは葉緑素の形成過程といった生理反応も光によって厳密に調節される。

一方、植物に内在性の概日性時計が存在していることは古くから経験的に推定されていた。18世紀にスウェーデンの博物学者であったリンネが花時計を造ったように、花はその種類によってある決まった時刻に開花する。またソラマメの葉身は、昼間の間は水平に開いているが、夜間は葉身が閉じて垂直に垂れてしまう。このような葉の就眠運動は恒暗条件においても観察され、さらに外界の光サイクルを20時間に短縮すると就眠運動もこれに同調する。その他にも植物の二酸化炭素生成反応、気孔の開閉、多くの酵素活性などが概日リズムを示す。これらの観察は植物の内部に内因的な概日性時計が存在することを明白に示している。植物の概日リズムに対して光刺激はリズムの位相変化を引き起こす。例えばサマン属の一種 (*Samanea pulvini*) はその葉の運動に概日リズムを有するが、5分間の赤色の光刺激によってそのリズムの顕著な位相変化が観察される。

光は概日リズムを調節する以外にも、光の照射時間の長短に関わる光周性にも強く影響を及ぼす。ガーナーとアラードらはマリーランドマンモス種というタバコの突然変異種が他のタバコと異なり冬にしか開花しないことに気付きその原因を調べたところ、マリーランドマンモス種は短い日照時間のもとでのみ開花することを突き止めた²⁾。このマリーランド種のような光周性を持つ植物を短日植物といい、日照時間の短くなる秋口に開花する大豆や菊などが含まれる。対照的に日照時間がある長さ以上にならないと開花しない植物を長日植物といい、多くの春先に開花する植物がこれに属する。これらの研究から、光が植物の開花を決定する重要な因子であることを知ることができる。

植物における概日リズム発振の分子機構は現在のところ不明であるが、光を受容する機構および概日性時計によって影響される分子はいくつかが同定されている。光を受容し、細胞全体にその情報を伝達する分子はフィトクロームであると考えられている。またほとんどの植物において、2型の光合成系に参与する Cab(chlorophyll a/b binding) 蛋白質の発現が概日リズムを示し、概日性時計と光によって制御されることが報告され、植物における概日性時計の分子機構が詳細に検討されつつある。

4. 動物の概日性時計と光

動物の概日性時計は植物とは異なり体内の特定の部位に局在しており、またその位置は種により様々である³⁾。無脊椎動物である甲殻類やアメフラシにおいては、その眼を切除することによって行動やホルモンのリズムが消失し、また眼の神経細胞を培養するとその膜電位にリズムが見られることなどからこの部位が概日性時計であると考えられている。またゴキブリやコオロギでは、頭部に存在し複眼の視神経が投射する視葉が概日リズムを発振することが確認されている。一方、下等脊椎動物の魚類、両生類、爬虫類では眼球を摘出されてもそのリズムが環境の光のサイクルに同調することが知られていたが、後に脳の中央部やや後方に位置する松果体が頭皮を通して光を受容することにより光のサイクルに同調することが明らかとなった。また松果体を単離し培養すると、この部位が生産するメラトニンと呼ばれるホルモンの分泌量やその合成酵素である N-methyltransferase の活性に概日リズムが認められることから、この部位がこれらの生物において概日性時計としても機能することが知られるようになった。鳥類においても、破壊実験や組織の培養実験での観察から松果体が概日リズムを発振していると考えられているが、哺乳動物でみられるような特殊な脳部位の関与も推定されている。哺乳類の概日性時計については、視床下部の前部に位置する視交叉上核を破壊することによってハムスターの輪回しに代表される様々な行動のリズムや体温、ホルモンのリズムが消失すること、またこの部位を含む脳薄片を作製し、他の部位からの神経連絡や体液性の影響がない状態にしても、その電気的活動やエネルギー的活動に概日リズムが観察されること、および遺伝的に概日リズム周期の異なるハムスター間で視交叉上核の移植を行なうと出力されるリズムの周期はドナー側によって決定されることなどから、この視交叉上核に概日性時計が存在することはほぼ間違いがないと考えられている⁴⁾。このように無脊椎動物から哺乳類に至るまで多種多様な概日性時計が存在しているが、重要なことは、これらはすべて光（または光の受容器）によって影響を受けやすい位置に存在しているという事実である。とりも直さず、このことは光が種を問わず動物の概日性時計に対して強い影響力を有していることを示唆している。

植物と同じように、光は概日性時計を外界に同調させる。光が概日リズムを同調させるときにはリズムの位相変化を引き起こし、その位相変化の度合や向き（前進か後退か）は光刺激を与えた時刻に依存する。これを図示した位相-反応曲線は横軸に光の照射時刻（外界の環境に関係なくその生物の個体が感じている時刻）を、縦軸に位相変化をとる。このようにして作成した代表的なハ

ムスターの輪回し行動に対する光の位相一反応曲線を図2に示す。一般的に主観的夜の始めに光刺激を加えるとリズムの位相は後退し、主観的夜の終りに光刺激を加えるとリズムの位相は前進する。このような現象はこれらの生物種に特異的な現象ではなく、単細胞生物から哺乳類に代表される脊椎動物に至る広範な生物種が普遍的に有している反応性である。ヒトの場合、概日性時計の周期は24時間より30分程度長いことから、ヒトの概日性時計は毎日の朝方の光暴露による30分程度の位相前進により外界とのずれを調節していることになる(図2)。

哺乳類では光同調のための神経経路は光受容器である網膜から視交叉上核へと至る系であることが確認されており、興奮性アミノ酸の一種であるグルタミン酸がこの経路の神経伝達物質として機能している。また脳薄切片を用いた電気生理学的な実験において、ある時刻におけるグルタミン酸の適用は、視神経を電気刺激した場合と同じようにリズムの位相変化を引き起こすことが知られている。これら伝達経路の刺激がどのような分子機構によって位相変化を惹起するかについては完全には解明されていないが、様々な因子が同調機構を構成していることも明らかになってきている(表1)。

表 1 光による同調機構に関する因子
Table. 1. Factors involved in the entrainment by light.

細胞外情報伝達因子	細胞内情報伝達因子
グルタミン酸	カルシウム
サブスタンスP	サイクリックAMP
パソアクティブインテスティナル	一酸化窒素
ーポリペプチド(VIP)	サイクリックGMP
ガストリン放出ホルモン	カルモジュリン
	カルモジュリンキナーゼII
	FOS蛋白質
	CREB蛋白質

表 1 細胞外情報伝達因子としては、シナプス終末より遊離される興奮性アミノ酸や各種ポリペプチドなどが挙げられる。細胞内情報伝達因子としては、細胞内2次メッセンジャーや各種酵素、転写因子等がある。

Table 1. Excitatory amino acids and/or various polypeptide which are released in the supra-chiasmotic nucleus act as extracellular messengers for light-induced entrainment, and second messengers, various enzymes and/or transcriptional factors act as intracellular messengers.

図 2 A. 恒暗条件で自由継続している動物の主観的夜の終りに光を照射するとリズムの位相は前進し(A)、主観的夜の始めに光を照射するとリズムの位相は後退する(B)。B. 光刺激による位相変化は主に主観的夜において顕著であり、2相性の反応(前進と後退)を示す。
Fig. 2. A. Light pulse at the beginning or ending of subjective night causes phase advance or delay, respectively. B. Phase response curve induced by light pulse application.

もう一つの光の重要な作用に季節を知らしめる光周性がある。つまり動物は日照時間を測定して、季節の移り変わりを感知しているのである。一例を以下に示す。渡り鳥の一種であるヒワは晩秋には暖かさを求めて南へ、また初夏には涼しさを求めて北へ移動する性質を持つ。そこで南へと移動するヒワを捕らえて、照明時間がしだいに長くなる小屋の中である一定の間飼育した。付け加えるに小屋の気温は外と同じようになるようにしてある。つまり光の照射時間の変化だけによって人工的に春のような環境をヒワに与えたのである。その後、厳寒の地に離してやると、ヒワは南ではなく北の方角へと飛び立っていった⁴⁾。この結果は生物が温度の変化ではなく日照時間の変化によって季節を知り、移動や繁殖行動などの様々な生理機能のタイミングを調節しているものと考えられる。後述するがヒトにおいても季節による日照時間の変化が様々な生理機能に強く影響することが知られ、臨床的に光の作用が注目されている。このような日照時間の長さを動物はどのようにして測っているのだろうか？ 少なくとも鳥類などの下等脊椎動物では松果体がその機構を担っていると考えられている。松果体はメラトニンを産生するが、その量は概日リズムを示す一方、光刺激によってその産生は抑制される。従って冬のように日照時間が短い季節ではメラトニンの産生量は増大し、逆に夏では減少する。すなわち、このメラトニンの量の変化が動物に季節を知覚させていると考えられている。季節による繁殖行動は、このメラトニンが視床下部に作用して性腺刺激ホルモンなどの分泌を制御する結果であると推定されている。

5. 光同調と遺伝子

ところで生物の概日リズムの発振はどのような分子的機構によって形成されているのであろうか？ また光はどのような分子的機構により同調を引き起こすのであろうか？ この分野の研究は、分子遺伝学的バックグラウンドが豊富な生物種であるアカパンカビ (*Neurospora crassa*) やショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いた実験によって飛躍的に発展してきた。

恒暗条件において野生型のアカパンカビは約21.6時間のサイクルでオレンジ色の分生子を形成する。ガラスカルチャーチューブ内で培養すると分生子が等間隔で形成されるので、この分生子の間隔、および位置を測定することにより、*in vivo* でのアカパンカビのリズムサイクルと位相を知ることができる。また、ショウジョウバエにおいては、その羽化および自発運動に概日リズムが存在することが知られている。恒暗条件下で概日リズムを示しているこれらの生物種に短時間の光刺激を与えると、刺激を加えた時刻依存的、また光刺激の強度依存的にリズムの位相変化が生じる。

変異誘導剤である N-ethylmaleimide (EMS) をこれらの生物種に作用させた結果、いくつかの概日リズム異常性を示す突然変異体が得られ、これらアカパンカビおよびショウジョウバエの異常はそれぞれ *freq* (frequency に由来する.)、および *per* (period に由来する.) 遺伝子上の変異に原因することが発見された。続いてこれらの遺伝子は共にクローニングされ、その転写および翻訳産物量に概日リズムが存在することが明らかとなった。また、これらの遺伝子がコードする蛋白質が自身の転写を抑制することが知られ、このオートレギュラティックネガティブフィードバックループが、概日性時計の中核を構成していると現在の段階では考えられている。しかしながら現在のところ、このループを形成している物質的背景の全容までには至っていない。

次に、光刺激のこれら遺伝子の発現に対する影響が詳細に検討された。恒暗条件下にあるアカパンカビに対して短時間の光刺激を加えると、*freq* 遺伝子の発現が刺激前に対しておよそ4倍から25倍に増大することが観察された。また、与えた光刺激量に対する *freq* 遺伝子の発現の増大と引き起こされる位相変化の大きさは非常に強い相関関係を示した。一方、*freq* 遺伝子産物とその活性を調節する *ccg* (clock-controlled gene) - 1, - 2 遺伝子もまた光刺激によって発現量が増大し、さらにこの増大は *freq* 遺伝子の null 変異体においても観察されることから、光が概日性時計を介さずに直接 *ccg* - 1 および *ccg* - 2 の発現を調節し得ることが明らかとなった。従って、光刺激は概日性時計以降の情報伝達系にも作用し生物に影響を与えることが知られた。光刺激によるアカパンカビの反応性の違い (位相後退と位相前進) が生じる問題についてはさらなる研究が必要かと思われるが、これらの結果は、光刺激が直接的あるいは間接的に概日リズム遺伝子の発現に影響を及ぼすことを明白に示している。

最近、ゴールデンハムスターやマウスなどの哺乳類においても、その概日リズムに異常が観察される変異体が確認されており、それぞれ *tau* 変異体および *clock* 変異体と命名されている⁵⁾。さらに後者については第5染色体上の遺伝子変異に起因することも確認されている。ヒトと同じようにこれらげっ歯類の概日性時計は視床下部に位置する視交叉上核に存在することから、アカパンカビ、ショウジョウバエで得られた分子遺伝学的な背景を基にこれら哺乳類の時計機構を遺伝子レベルで解析することはヒトの概日性時計の研究にも重要であろうと考えられる。

6. 臨床における光の役割

最近、睡眠-覚醒リズムなど種々の精神疾患にリズムの異常が認められており、リズム異常を伴う精神疾患の

臨床的な治療方法として高照度光治療法が注目を浴びている⁶⁾。ここでは光治療が有効であると認められた季節性感情障害を中心に紹介したい。季節性感情障害は冬季うつ病とも呼ばれ、不安、焦燥といった抑うつ状態や社会的に引きこもる自閉的症狀などを伴う大感情障害である。その他の特徴としては女性の発症率が男性に比べて数倍高いこと、平均発症年齢は20歳の前半から30歳前後に集中していることなどが挙げられる。またこの疾患は、北欧などの緯度の高い地域に多く分布することや、冬季に特異的に発症し、春季にはその症状が見られなくなることから、日照時間がこの疾患において何らかの原因であることが推察されてきた。

1980年代のはじめ、リウィらは、季節による動物の繁殖行動などの変化が日照時間に原因するということを参考にして、季節性感情障害を病む患者に高照度(2000-2500 lx)の光治療を試みた。朝6時から9時と夕方16時から19時の間、患者に人工光を照明し、夏季と似たような光環境を与えると、患者の症状は軽減し、光治療が季節性感情障害に対して有効であることが判明した。その後、照射時刻および照射時間の検討が行われた結果、夕方よりも朝方の光照射の方が有効であること、また照射時間が治療効果と相関することが明らかとなった。また様々な条件の高照度治療が世界中で行われた結果、厳しい判定基準に照らし合わせても50%以上の患者の症状が改善されたと判断された。しかしながら、朝方、夕方のいずれの光照射でも有効であるという報告もあり、うつ病を位相前進説からだけでは説明できない。現在のところ光治療の作用機序は不明であるが、光による位相安定説、周期変動説、振幅増大説、メラトニン抑制説などがある。

季節性感情障害の他にもジェットラグ症候群(時差ぼけ)、交替勤務者の不眠病や睡眠相遅延症候群などもリズム病であることが判明しており、光照射やメラトニン投与による治療が試みられている。また老人性痴呆やアルツハイマー病などでみられる夜間徘徊などの行動にも概日リズムの異常が指摘されている。このように多くの精神性疾患にはリズム異常が関係しており、その機構の解明と光照射などに代表される治療方法の確立が求められている。今後、このような光やメラトニン投与の治療効果の神経機構、分子機構が解明され、さらなる治療への応用が期待されている。

7. おわりに

現代社会では、古来よりヒトが受け続けてきた1日を1サイクルとするリズムが崩壊されつつある。日照状態を無視し、土地の価値だけを優先して造られた住宅がヒトを外界のサイクルから隔離しつつあり、夜の街ではまばゆいばかりの光が溢れ、室内でも光が時間を問わず

我々の眼に飛び込んでくる。これまで述べてきたように生物が有する生理機能のほとんどは概日リズムを示し、光はそのリズムを厳密に調節し、外界に同調させるという重要な役割を担っている。前述したヒトの様々なリズム病はこのような現代の環境変化と密接な関係があるようにも思われる。

従って、我々の光環境に影響を与える住宅設計や照明器具などの設計は現代のニーズと協調するような光環境を考慮したものが望まれる。例えば、建築設計においては自然光を取り入れたような住宅が望まれる。また、生物に対する光の同調作用(位相変化作用)やメラトニン分泌量の制御作用などには、光の波長選択性が存在することが知られており、夜間の光はリズムに、より影響を及ぼさないような波長を選択することも一つの案として考えられる。このような概日リズムなどに代表されるヒトの生理機能に対する影響を考慮したような環境が期待される。

参考文献

- (1) 柴田重信, 渡辺繁紀: 哺乳動物におけるサーカディアンリズムの薬理. 薬学雑誌114(9) pp.637-654 (1994)
- (2) Bonner, J. and Golston, A.W.: 植物の生理. 岩波書店, pp. 348-378 (1955)
- (3) 井深信男: 行動の時間生物学. 朝倉書店, pp.12-64 (1990)
- (4) Luce, G. G.: 生理時計. 思索社, pp.358-403 (1991)
- (5) 大和谷厚: 生体リズム. Molecular Medicine 32(2) pp. 134-139 (1995)
- (6) Wetterberg, L.: Light and Biological Rhythms, Journal of Internal Medicine 235 pp. 5-19 (1994)

著者紹介

柴田重信

(薬学博士: 専門: 神経薬理学, 時間生物学, 時間薬理学)1953年生。1976年九州大学薬学部卒(早稲田大学人間科学部助教授。)1985年-1987年 米国ニューヨーク州立大学に留学。1994年日本薬学会学術奨励賞受賞。

守屋孝洋

1960年11月11日生。1995年東北大学大学院薬学研究科修士課程修了。現在九州大学大学院薬学研究科博士課程在学。哺乳類における概日リズムの研究に従事。