

概日系と階層的多振動体構造

北海道大学大学院医学研究科 本間研一

生物界にひろく認められる概日系 (circadian system) は、生物が地球の時間的環境に適応する過程で進化したものと考えられる。その中で、昼夜変化と季節変動は最も顕著な時間的環境であり、それに対し生物は独自の生態学的ニッチェに応じて適応しているが、その機構は種を問わず驚くほど良く似ている。

哺乳類の概日系は、視交叉上核に存在する主振動体 (master oscillator) とほぼすべての細胞に存在する従属振動体 (slave oscillator) からなり、行動や生理機能の時間的統合を担っている。また、概日系は外界の明暗サイクルに同調して生体機能の最適化を計るとともに、季節変化に対応して、冬眠や生殖など、個体や種の維持に大きな役割を果たしている。視交叉上核の主振動体は数千の振動体細胞からなるが、個々の細胞に含まれる振動子の特性は必ずしも同一ではなく、リズム周期も時間単位で異なる。しかし、細胞間の何らかのコミュニケーションにより、少なくとも3種類の集合振動体 (population oscillator) を形成し、異なる役割を演じている。

外界の光情報は網膜視床下部路を介して視交叉上核に達し、まず中核部 (core) に存在する振動細胞の振動子に影響し、さらに中核部振動子と共役 (couple) している外殻部 (shell) 振動子を動かして、最終的に視交叉上核振動体を同調させると考えられている。しかし、最近の我々の研究により、視交叉上核には暗から明の照度変化 (dawn) に反応する振動子と、明から暗の照度変化 (dusk) に反応する振動子が存在することが判明した。これらの振動子は、異なる光周期のもとで個体の行動の開始位相と終了位相に強く相関し、かつて Pittendrigh が提唱した M 振動体と E 振動体に相当するものと思われる。

人の概日系も多振動体系からなると考えられる。昼夜変化や時間の手がかりがまったく無い条件下で、人の行動 (睡眠覚醒) リズムと体温や血中メラトニンリズムは異なる周期で振動し、いわゆる内的脱同調の状態に陥る。さらに、行動リズムと体温リズム等が 1:2 あるいは 1:3 の周期比で同調する現象も知られている。体温やメラトニンリズムの振動源は視交叉上核主振動体と思われるが、行動リズムの振動体の局在は不明であり、また、その振動機構もよくわかっていない。我々は、体温リズムや血中メラトニンリズムが高照度光に同調するのに対し、行動リズムは強制的な生活スケジュールなどの非光因子に同調することを示し、ラット等で観察されている制限給餌やメタンフェタミンにより発現する概日リズムとの共通性を指摘してきた。しかし、睡眠覚醒リズムの発振機構に関しては、自律振動説 (self-sustained oscillation) と2過程説 (two process model) が対立しており、睡眠研究者の多くは2過程説に立っている。我々は自律振動説の立場から、人概日系のモデル動物を用いて、内的脱同調を起こしたラットの黒質線条体系が行動リズムと一致した振動を示すことを明らかにし、行動リズムが行動を発現する末梢振動子群の特異的な反応により集合振動体を形成することを示唆し、行動リズムの同調が視交叉上核主振動体と非光同調因子の相対的力関係で決まる可能性を示した。