

細胞社会のコミュニケーション（全 12 回）

第 12 回 細胞社会を総合的に見る

浦野明央（北海道大学名誉教授）

動物個体を作っている細胞社会は、単細胞から多細胞へと進化し、体制が複雑になってきた。それとともに、それを制御し安定した状態を保つために、神経系、内分泌系および免疫系（生体防御系）という 3 つの情報伝達系（システム）が発達した。複雑な体制をもつ動物では、これらのシステムによる標的細胞の調節ないしは制御が、主に化学物質を用いるコミュニケーションによって行われている。それもあってか、3 つのシステムの間にはクロストークがある。その上、個体内のコミュニケーションは、情報伝達系から標的細胞に対するものだけでなく、標的細胞から情報伝達系に向けての化学的なコミュニケーション、例えばフィードバック機構（第 10 回 神経系と内分泌系、第 11 回 神経系・内分泌系・免疫系）、も少なくない。

一方、生体内で見られる生物現象には、3 つのシステムによる細胞間のコミュニケーションも含めて、さまざまな周期性が見られる。昼夜に対応した日周リズム、潮の干満や大潮・小潮などの潮汐に対応するリズム、あるいは季節変動に対応するリズムなどである。これらのリズムの形成には、生物時計あるいは体内時計と呼ばれている内因性のメカニズムが関わっているのだが、その起源はおそらくすべての生物の共通祖先細胞にまでさかのぼれると考えられる。古細菌のラン藻類（Kim et al, 2008）や原生生物の夜光虫などが属する渦鞭毛虫類（Valiadi and Iglesias-Rodriguez, 2013）といった単細胞生物の代謝や発光に、おおよそ 1 日（24 時間）の内因性リズム¹⁾があることが知られているからである。現生生物の体内の細胞社会においても、それを作っている細胞のそれぞれが、固有のリズムをもつと考えられるが、生物時計はそれらのリズムを同調させて、個体としての統一のとれたリズムを作っている。したがって、動物個体の生物現象を理解するためには、時計の働きも含めて、生体内で行われているコミュニケーションを総合的に見る必要がある。

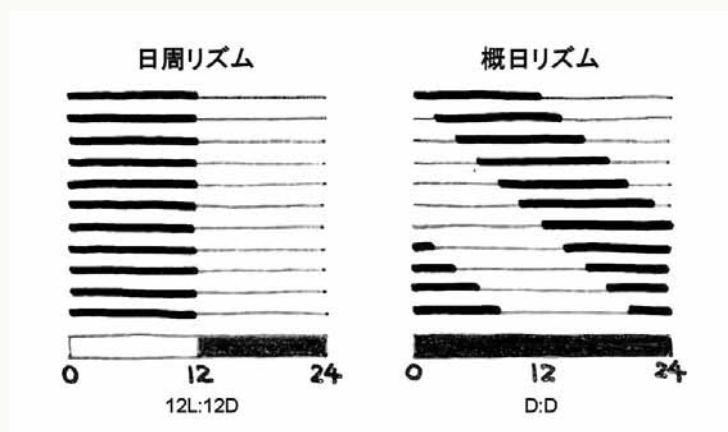


図1 日周リズムと概日リズム. 12時間明-12時間暗(12L:12D)といった昼夜のリズムがある時は、行動や睡眠(図のそれぞれの線の太い部分)に、光に同調した日周リズムが見られる. 一方、恒明(L:L)あるいは恒暗(D:D)条件下では、内在的な1日が $24 \pm \alpha$ 時間という時計にしたがった約24時間の概日リズムが見られる、図の右側の概日リズムは、恒暗条件下では1日が $24 + \alpha$ 時間の動物の活動が毎日少しずつ遅れる、すなわちタイムシフトしながらフリーランする様子を示している.

生物時計—おおよそ1日のリズム

太陽光の影響下にあるほとんどの動物の行動や生理現象には、行動や睡眠に見られるような昼夜のリズムすなわち日周リズム(日内変動ともいう)がある. このようなリズムは、昼と夜の違いがある環境要因、とくに光、に同調しているが、動物を光や温度などの変化がない恒常的な環境²⁾におくと、ちょうど24時間ではなく、おおよそ24時間の周期で持続するものが多い. 外的な要因なしに持続するこの内因性リズムは、概日リズム³⁾と呼ばれており(図1)、生物現象の調節や制御にとって重要なものが多い. なお、概日リズムは、昼夜のリズムといった24時間周期の環境要因の変動があるとそれに同調する.

太古の祖先細胞の概日リズムは、日中の細胞分裂を抑えて、オゾン層の薄い大気を通して地表に届く日中の強烈な紫外線による遺伝子の損傷を避けるために獲得された、という考えがある. 進化とともに、概日リズムは、まもなく夜が明けて光が差ししてくるといった環境要因の変動を予期し、生体が効率よく働けるようにしておく役割をもつようになったのであろう.

概日リズムと生物時計: 先に述べたことから明らかなように、概日リズムは生物時計によって駆動されている. その実体である分子レベルの機構は、複数の時計タンパク質と呼ばれる機能タンパク質の相互作用によって説明されてい

るが、生物群によって用いているタンパク質には違いがある。もっとも原始的なラン藻類の時計は、KaiA、KaiB および KaiC という3つのタンパク質からできている。時計の中心である KaiC は、自身のリン酸化を調節することにより、細胞内の多くの遺伝子の発現（転写、DNA からの mRNA の合成）を制御している。その KaiC の機能を KaiA が促進的に、KaiB が抑制的に調節している (Kim et al, 2008)。しかし、多細胞動物の場合は、時計タンパク質の種類が多く、分子レベルでの生物時計の機構もこれほど単純ではない。

多細胞動物の生物時計： これまで、動物の生物時計、とくに概日時計の分子レベルの研究は、主にモデル動物のセンチュウ、ショウジョウバエおよびマウスを用いて進められてきたが、海綿動物や刺胞動物の全ゲノム情報⁴⁾が解読されたことから、時計タンパク質をコードする時計遺伝子の系統進化を検討する研究が進み始めた。海綿動物の行動や生理現象に、概日リズムが見られるかを実験的に確認した研究報告はまだ見当たらないが、刺胞動物のイソギンチャクの仲間、*Nematostella*、の移動行動に 22.5 時間周期の概日リズムがあることが確認されている (Hendricks et al, 2012) ので、動物界における生物時計の起源を議論できるようになってきたと言えるだろう。

時計タンパク質： これまでの時計遺伝子および時計タンパク質とそれらの働きについての研究は、無脊椎動物の昆虫と脊椎動物の哺乳類の概日時計が、驚くほどによく似ていることを示している (図 2)。昆虫と哺乳類の生物時計の中核となっているのは、転写調節に関わる4つの時計タンパク質、すなわち転写を活性化する CLOCK と BMAL1 (ショウジョウバエでは CYCLE) および転写を抑制する PER と CRY である。CLOCK と BMAL1 は、細胞質中でヘテロ二量体となって核内に移行し、*Cry* 遺伝子、*Per* 遺伝子および時計により支配されている多くの遺伝子 (CCG) の発現を高める⁵⁾。なお、*Clock* 遺伝子または *Bmal1* 遺伝子いずれかの発現が、種に依存しておよそ 24 時間の周期で変動している。

転写抑制因子 (リプレッサー) として働く PER と CRY も、細胞質中でヘテロ二量体となり核内に移行するが、核内で CLOCK:BMAL1 複合体に作用して時計に依存する遺伝子発現を低下させる (Partch et al, 2013)。細胞内では、

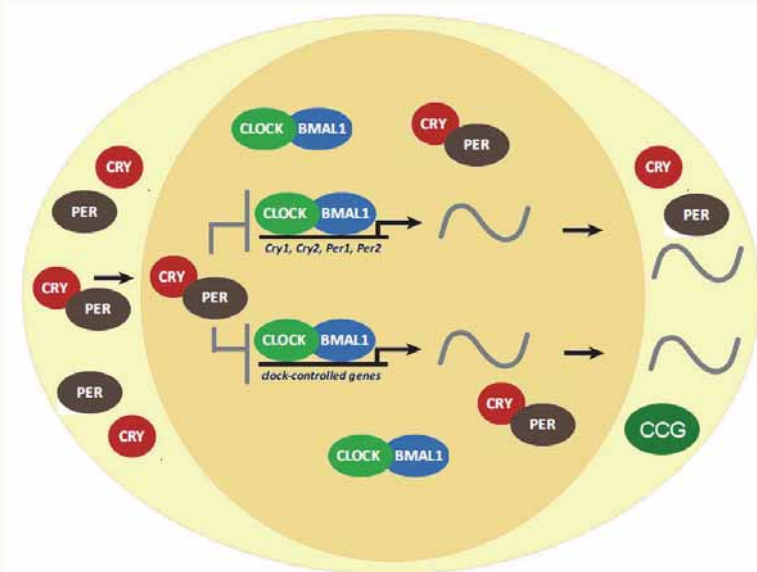


図2 哺乳類の細胞における主要な4つの時計タンパク質の働き。説明は本文・時計タンパク質の項を参照されたい。(Hirano et al, 2013 および Partch et al, 2014 を参考に作図)

上に述べた活性化因子の周期的な変動に加えて、CRY タンパク質がおよそ24時間かけて周期的に増減している。これが、概日リズムの形成に、大きく寄与しているという (Hirano et al, 2013)。

時計遺伝子の起源： 旧口動物および新口動物、それぞれの頂点に位置する昆虫と哺乳類の主要な4つの時計タンパク質は相同性が高いし、概日リズムを生じる機構もたいへんよく似ている。上に述べたように、海綿動物では概日リズムが確認されていないが、刺胞動物では確認されている。また、種によってはすべてが揃っているわけではないが、4つの時計遺伝子と時計タンパク質が刺胞動物にも存在することが確かめられており、時計遺伝子の発現におよそ24時間の概日リズムが見られる。これらのことから、左右相称な多細胞動物の機能的な時計遺伝子は、刺胞動物の分岐以前に生存していた多細胞動物に起源をもつと言えるだろうとされている (Reitzel et al, 2013)。

生物時計はどこにある？ 生物時計は、恒明や恒暗といった恒常的な環境条件下では概日リズムを作るが、光刺激に昼夜の変化がある環境では、それに同調して日周リズムを作る。明暗の変化を受容した視細胞あるいは視覚系が、生物時計に情報を伝える、あるいは生物時計そのものに光感受性細胞が分布するからである。哺乳類のラットやマウスでは、視床下部の腹側正中部にあり視交叉

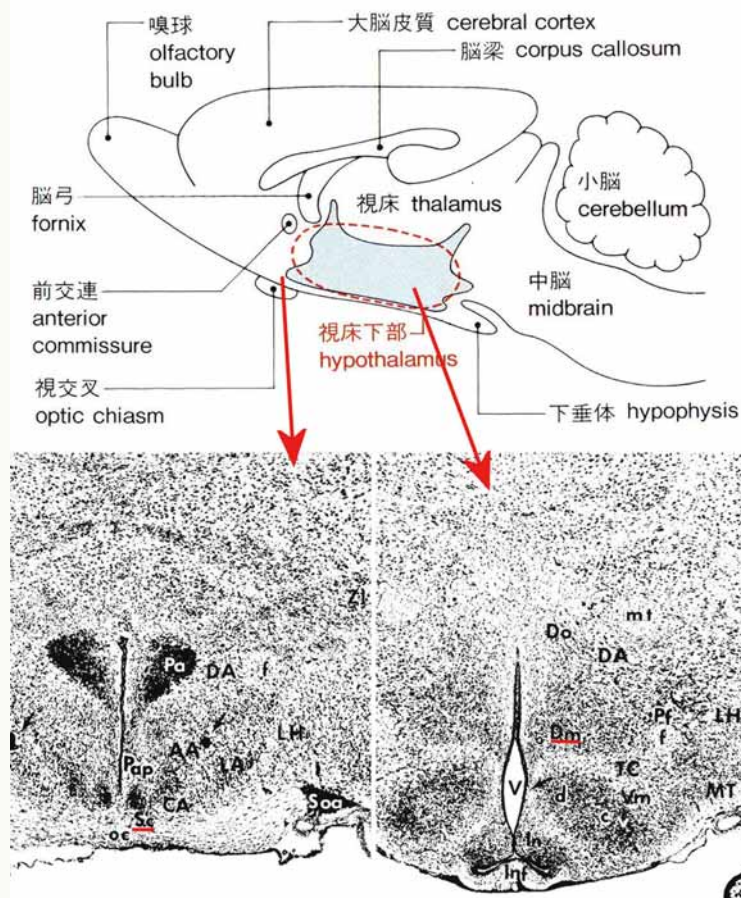


図3 ラット視床下部の視交叉上核（下左のSc）、概日リズムの主時計、と背内側核（下右のDm）、摂食に同調する概日リズムの時計。それぞれは、ラットの脳の縦断面（上図）内の赤い矢印の起点に位置している。写真はそれぞれの部位の横断面におけるニューロン（黒い点）の分布で、視交叉上核は第3脳室底部の左右にある密なニューロン集団。視交叉（oc）に接していることに注意。

上核と呼ばれている小型ニューロンの集団（図3）が、主時計になっている。視交叉上核には網膜からの視神経線維の投射があり、ここを經由して、外部環境の明暗についての情報がメラトニン⁶⁾を分泌している松果体（図4）に達する。鳥類、両生類、魚類にも、時計の機能をもつ視交叉上核はあるが、頭頂にあって光感受性とメラトニン分泌能をもつ松果体がより重要だとされている。哺乳類を除く脊椎動物では、光刺激に同調する時計として、視交叉上核と松果体の他に網膜がある。なお、時計遺伝子はすべての細胞にあるので、生体内には複数の生物時計があるのだが、それらを同調させているのが、光感受性をもつ主時計なのである。

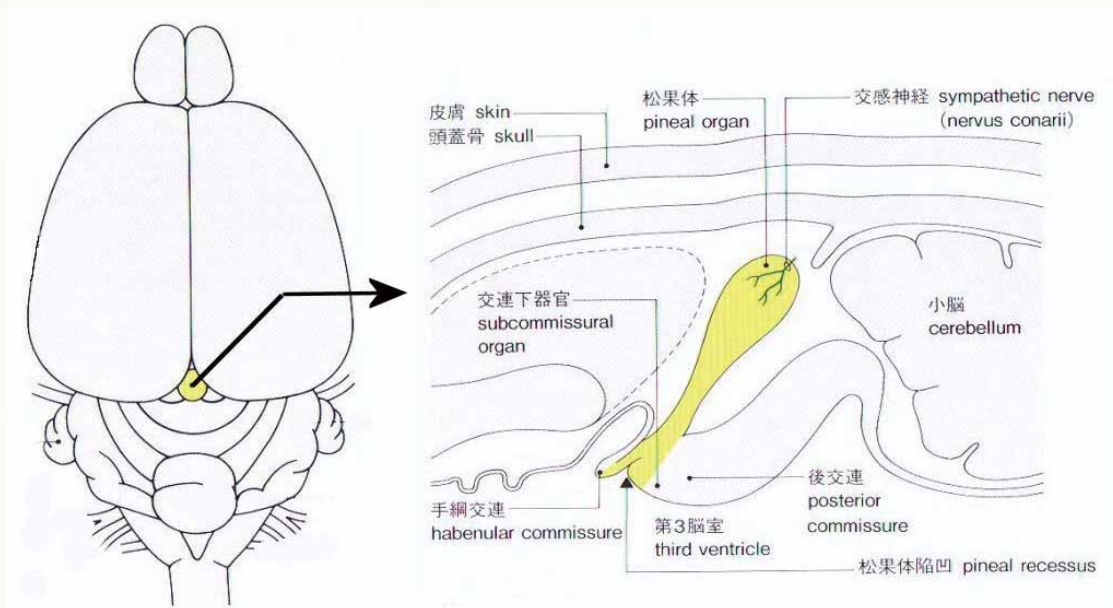


図4 ラットの松果体. 左図はラットの脳を背中側から見たもので、松果体は大腦皮質の後端と小脳の前端の間に位置している. 右図は松果体がある部域の縦断面. 松果体の基部は第3脳室に面しており、脈絡叢などとともに脳室周囲器官と呼ばれている. 松果体の上部には上頸神経節からきた交感神経が入り込んでおり、ノルアドレナリンによって松果体のホルモンであるメラトニンの分泌を制御している. (比較内分泌学会, 1987 を改変)

腹時計： 腹のすき具合、すなわち空腹感で、おおよその時刻を推し測ることを腹時計と言っている. ラットやマウスでは、決まった時間に餌を与え続けると、その時間を予期して餌を探すようになるのだが、この行動は視交叉上核とは独立して動いている生物時計によって制御されている (Mieda et al, 2006). それは、視床下部内ではあるが、視交叉上核からいくらか離れた背内側核という場所 (図3) で、決まった時間になると、そこから摂食中枢とも呼ばれている視床下部外側部のオレキシンニューロンに、摂食行動を促進するための神経情報が送られる (回遊・渡り・帰巢 第10回 動機づけ 参照). しかし、どのようにしてある決まった時刻に空腹を感じるのか、という話はそう単純ではない. 空腹感を生じる要因は、食物による消化管の筋肉の伸展状態、小腸で吸収され肝臓などに達した栄養分、血中のグルコース濃度やインスリン濃度などであるが、どの情報が空腹感による腹時計の同調につながっているのか明確な答えがあるとは言い難いのである (Woods and Stricker, 2013).

生物時計一月との関わり

海、とくに沿岸、に生きる生物には、月の運行によって生じる潮の干満および大潮・小潮の影響を受けた周期的な行動や生理現象が見られることが、古くから知られている (Palmer, 1974)。潮の干満にしたがって見られる周期的な現象が、内在性のリズムであれば、概潮汐リズム (circatidal rhythm)、大潮・小潮に対応する約1ヶ月周期の現象は概月周期 (circalunar rhythm) と呼ばれるが、長い間、潮汐リズムおよび月周期に対応する生物時計があるとは考えられてこなかった。しかし、最近、これらのリズムに内在性の時計があることを示す研究結果が Nature 誌によって紹介された (Barford, 2013)。

概潮汐リズムを担う生物時計の存在は、甲殻類・等脚類の *Eurydice* の遊泳行動を指標にした実験によって確かめられた (Zhang et al, 2013)。恒常的な環境条件下だと、この行動には約12.4時間のリズムがある。それに加えて、外的な刺激への同調も見られたという。この遊泳行動のリズムは、概日時計の遺伝子の働きを抑えても、影響を受けず残存したので、概日時計とは独立に概潮汐時計が存在すると考えられる。一方、海産の多毛類を用いた概月リズムの研究では、同様の手法により、概日時計に加えて概月時計が存在することが、海産のゴカイの繁殖周期を指標に確かめられている (Zantke et al, 2013)。

生物時計—概年リズムは実在するのか？

自然界に生きる動物の生命活動には、季節毎に繰り返される年周変動が見られる。一昨年の連載で取り上げた回遊や渡り、あるいは繁殖活動や冬眠は、典型的な例であるが、これらの行動の多くは、ある生命現象に適した季節になる前、あるいは環境要因が生息にとって厳しくなってからではなく、そうなる前に誘起されている。そのため、古くから季節変動を示す生命現象は、内在性の概年時計に制御されたものだと推測されてきたが、時計の存在が確かになったのはここ10年ほどで、それに日本の冬眠研究が大きく貢献している。

冬眠の概年リズム：冬眠に概年リズムがあるということを実験的に検証したのは、同じシマリス個体を低温・恒暗という環境で10年を超えて長期間飼育した近藤宣昭博士 (三菱化学生命科学研究所, 現・玉川大学学術研究所) のグ

ループによる研究であった。以下、近藤博士の文を引用させてもらおう。

「1987年に始めてから、実験が終了したのは1998年で、11年の歳月が流れることになった。実験が進むにつれ、シマリスの冬眠は驚くほどに規則正しい一定のリズムを刻むことが分かってきた。しかし、その周期はそれぞれの個体で同じではなく、大きく異なっていた。短いものでは約5ヵ月の周期で冬眠を繰り返し、…（中略）…1年を超える390日の周期を持つものもいた。多くのものは1年より短い周期を持っていて、実験したものを平均すると10ヵ月ほどだった。（近藤宣昭，2010）」

冬眠の分子指標： 近藤博士らは、概年リズムの研究と平行して冬眠の分子指標を検索し、冬眠中にシマリスの血中から減少する冬眠特異的タンパク質複合体（HP複合体）を発見した。HP複合体は、いずれも肝臓で合成される4種の異なるタンパク質からなる。その遺伝子発現と血中量は、冬眠リズムにカップルしていて、冬眠が始まる前に減少し始め、冬眠期間中は低値で推移し、冬眠が終了する前に増加し始める、という概年リズムを示した。HP複合体の概年リズムは、高温で明暗の周期がある環境に置かれて冬眠を妨げられた個体でも見られるが、このリズムを形成できない個体では冬眠が発現しない。

HP複合体の作用部位： HP複合体は、血中では、冬眠開始に先立って減少するが、その時期に脳の脈絡叢を通過して脳内に入るため、脳脊髄液中の濃度は逆に上昇する。脳内に入ったHP複合体は解離して、活性型のHP20cと担体タンパク質のHP55となる。血中量の変動と逆の位相で起きているこの脳脊髄液中のHP20cの増加は、冬眠による低体温時の代謝調節や情報伝達系の機能の補償に関わっていると考えられる。

冬眠開始に先立って、同調して起きている肝臓でのHP複合体の遺伝子発現の低下、および脈絡叢を介した脳内への輸送には、概年リズムが見られる。このリズムは、おそらく脳内に存在する内在性の概年時計によって調節されていると考えられる（図5）。

今回、生物時計について述べてきて、生物は即物的に環境要因の変動に対処するだけでなく、日、月、さらには年のレベルで、周期的に起きる環境要因の

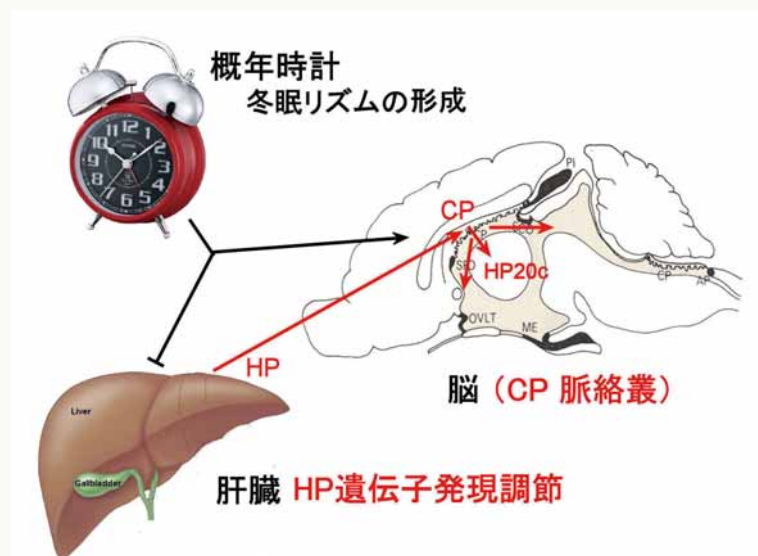


図5 概年時計によるシマリスの冬眠の制御. 時計からの信号は、冬眠の開始に先立ち、肝臓における冬眠特異的タンパク質複合体 (HP) の遺伝子の発現を抑制する一方で、血中から脈絡叢 (CP) を経ての脳内への輸送を促進する。脳内に取り込まれた HP 複合体は解離し、生理活性をもつ HP20c を遊離する。(近藤宣昭, 2010 を参考に作図)

変動を予期した生命活動を営んでいる、という思いを強くした。分子レベルで起きていることも含めて、生物現象を総合的に理解するためには、それぞれの現象において、長い進化の歴史の中で生体システムが獲得してきた時計が、どのように振る舞っているのかを明らかにしておく必要があるのだろう。

昨年の4月から、1年間にわたり、細胞社会におけるコミュニケーションを系統進化という観点から眺めてきた。筆者自身が知りたいと思っていたのは、単細胞として誕生した祖先細胞がすでに持っていた機能が、進化とともに、多細胞動物において、どうシステム化してきたのか、ということであった。しかし、それを十分に語れたかどうかというあまり自信はないし、情報を十分に消化して分かりやすく伝えられたのかということも気になっている。これらの点をお詫びして、本連載の筆をおきたい。

註

- 1) 生物が示す周期的な生命現象には、外的な環境の周期的変動がなくても見られる内因的なものがある。これを生物リズムあるいは生体リズムと呼んでいる。(日本時間生物学会・時

間生物学用語集)

- 2) 照明光の変化がない状態としては、恒暗状態と恒明状態があるが、生物時計の実験は恒暗条件下で行なわれることが多い。
- 3) 概日リズムという用語は circadian rhythm の訳語で、circa は「約」あるいは「およそ」という意味。circalunar rhythm 概月リズム, circannual rhythm 概年リズムという用語もある。いずれも、恒常的な環境条件下で見られる内因性リズムである。
- 4) 細胞がもつ DNA は、2組のセット、すなわち雄からきたセットと雌からきたセットから成っている。そのうちの1セット分がゲノムで、そこにはその細胞がもつすべての遺伝情報が含まれているとされている。
- 5) 遺伝子名およびタンパク質名およびそれらの略称の表記には約束がある。その約束は生物種により異なるが、動物の場合、一般的には、遺伝子はイタリック体で、タンパク質は正体の大文字で表記している。
- 6) メラトニンは脊椎動物の松果体（哺乳類では松果腺と呼ぶ研究者もいる）から分泌されている主要なホルモンで、その分泌には日周リズムがある。なお、魚類から鳥類までの松果体には光感受性とメラトニン分泌能があるが、哺乳類の松果体は光感受性を持たない。（比較内分泌学会，2007）

参考文献

近藤宣昭：冬眠の謎を解く（岩波新書 1244） 岩波書店（2010）

日本比較内分泌学会 [編]：内分泌器官のアトラス。講談社（1987）

日本比較内分泌学会 [編]：ホルモンハンドブック 新訂 eBook 版。南江堂（2007）

Barford E.: Biological clocks defy circadian rhythms. <http://www.nature.com/news/biological-clocks-defy-circadian-rhythms-1.13833>

Hendricks W.D., Byrum C.A, Meyer-Bernstein E.L.: Characterization of circadian behavior in the starlet sea anemone, *Nematostella vectensis*. PLoS ONE 7(10): e46843 (2012)

Hirano A., Yumimoto K., Tsunematsu R. et al.: FBXL21 regulates oscillation of the circadian

clock through ubiquitination and stabilization of cryptochromes. *Cell* 152: 1106-1118 (2013)

Kim Y-I., Dong G., Carruthers Jr C.W., Golden S.S., LiWang A.: The day/night switch in KaiC, a central oscillator component of the circadian clock of cyanobacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 12825-12830 (2008)

Mieda M., Williams S.C., Richardson J.A., Tanaka K., Yanagisawa M.: The dorsomedial hypothalamic nucleus as a putative food-entrainable circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 12150-12155 (2006)

Palmer J.D.: *Biological clocks in marine organisms*. John Wiley & Sons (1974)

Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S.: Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol* 24: 90-99 (2014)

Reitzel A.M., Tarrant A.M., Levy O.: Circadian clocks in the Cnidaria: environmental entrainment, molecular regulation, and organismal outputs. *Integ Comp Biol* 53: 118-130 (2013)

Valiadi M., Iglesias-Rodrigues D.: Understanding bioluminescence in dinoflagellates -- How far have we come? *Microorganisms* 1: 3-25 (2013)

Woods S.C., Stricker F.M.: Chapter 36 Food intake and metabolism. in: Squire L.R., Berg D., Bloom F.E., du Lac S., Ghosh A., Spitzer N.C. (eds), *Fundamental Neuroscience*, 4th ed., pp. 1154-1179, Elsevier (2013)

Zantke J., Ishikawa-Fujiwara T., Arboleda E., et al.: Circadian and circalunar clock interactions in a marine annelid. *Cell Reports* 5: 99-113 (2013)

Zhang L., Hastings M.H., Green E.W., et al.: Dissociation of circadian and circatidal timekeeping in the marine crustacean *Eurydice pulchra*. *Current Biol* 23: 1863-1873 (2013)

本稿へのコメント・質問は aurano@sci.hokudai.ac.jp でお待ちしています。