

光刺激を考慮した体内時計モデルの解析：時差からの回復や季節変動の影響について

理学専攻 情報科学コース 筑後咲穂 (指導教員：郡宏)

1 はじめに

時差ぼけとは、ある個体が時差を受けた時に時差を受ける前の状態をある一定期間だけ引きずり、新しい環境でなかなか体内時計を元に戻せないことである。時差ぼけになってしまうことで、体調を崩したりといったような不具合が起きてしまう。

時差には2種類の与え方が存在する。ひとつは前進の時差である。前進の時差とは、例えば日本からアメリカへ行く、といったように、時差がプラスで与えられることをいう。そしてもうひとつは後退の時差である。後退の時差とは、例えば日本からイギリスへ行く、といったように、時差がマイナスで与えられることをいう。

山口らは、明期12時間、暗期12時間という明暗サイクルで生活しているマウスに8時間の前進の時差を与えて、新しい明暗サイクルにおいて体内時計が順応するまでにかかる時間を測定した[1]。すると、約10日間で体内時計が順応するということがわかった。一方8時間の後退の時差を与えると、約6日で体内時計が順応するということがわかった。このように、前進と後退の時差に対する体内時計の順応時間には非対称性がある。

本研究の目的は、体内時計モデルの解析をすることで、上記のような様々な時差ぼけの仕組みを理解することである。

2 体内時計モデル

体内時計の位相を $\phi(t)$ ($0 \leq \phi < 2\pi$) とする。 t は時間で、単位は日である。光の影響がない場合、体内時計の位相の発展方程式は $\frac{d\phi}{dt} = \omega$ と表すことができる。ここで、 ω は自然振動数である。 T を自然周期とすると、 $\omega = \frac{2\pi}{T}$ である。1日に 2π の位相が進む中に起きている状態(昼)と、寝ている状態(夜)が含まれているというイメージである。

本研究で使用するモデルは、体内時計の位相の発展方程式に光の影響を加えた以下の2つである。

$$\text{model I: } \begin{cases} \phi_0 = \Omega t + \Theta, \\ \frac{d\phi}{dt} = \omega + K \sin(\phi_0 - \phi). \end{cases} \quad (1)$$

$$\text{model II: } \frac{d\phi}{dt} = \omega + K Z(\phi) p(t). \quad (2)$$

ここで、 ϕ_0 は環境の位相、 Θ は時差を与える時に使用する変数、 ϕ は体内時計の位相、 K は結合強度、 $p(t)$ は光の強度、 $Z(\phi)$ は位相応答曲線を表している。 Ω は環境の位相の振動数で、周期は1日であるので、 $\Omega = 2\pi$ である。 $p(t)$ は、図1のように昼の間は常に1という値をとり、光のない夜の間は常に0をとる関数であり、昼の長さを L 、夜の長さを $L-1$ とする。また、位相応答曲線とは、光刺激を受けた時に、刺激を受けなかった場合と比べた位相の変化量である[2][3]。本要項では、 $Z(\phi) = \cos \phi$ としている。式(2)の方が、式(1)

よりもより現実に近いモデル式であり、式(1)は結合強度 K が小さい時の式(2)の近似であることが知られている[3]。

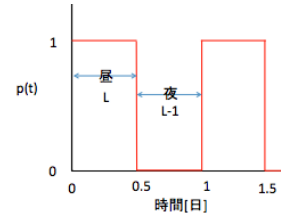


図1: 関数 $p(t)$ ($L = 0.5$) .

3 時差からの回復

まず式(1)を使い、時差ぼけが治るまでの時間について調べた(図2)。昼の長さ $L = 0.5$ 、結合強度 $K = 1.0$ と固定している。50日目までは時差を与えないので $\Theta = 0$ とし、51日目に $\Theta = \Delta\phi$ の時差を与える。 $\Delta\phi$ は与える時差のことである。時差がプラスの時は、前進の時差(東への移動)、マイナスの時は、後退の時差(西への移動)を意味している。

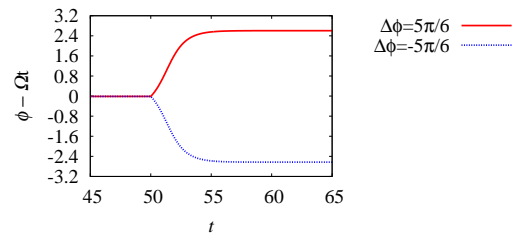


図2: 式(1)を用いた、 ± 10 時間の時差に対する体内時計の順応の様子。 $T = 24.0$.

時差を与えてから体内時計が元に戻るのにかかる時間を Δt とする。ここで Δt は、体内時計の位相が新しい環境の位相に50%順応するのにかかる時間を表す。つまり、51日目以降の $\phi - \Omega t$ の値から、50日目の $\phi - \Omega t$ の値を引いたものの絶対値が $\frac{|\Delta\phi|}{2}$ より大きくなる時の t の値から50を引いたものが Δt である。

様々な時差 $\Delta\phi$ と $\Delta\omega$ について、 Δt がどのように変化したのかを調べた(図3)。ここで $\Delta\omega = \omega - \Omega$ は自然振動数と環境の振動数の差であり、これがプラスの時は、自然周期が24時間より短いということ、マイナスの時は、自然周期が24時間より長いということの意味している。結合強度 K は1.0に固定している。結果をみると、体内時計が1日より短い動物は後退の時差を受けると体内時計が元に戻るのに時間がかかるということがわかった。

図3の結果は次のように理論的に説明できる。 $\phi_0 = \Omega t + \Delta\phi$ 、 $\theta = \phi - \phi_0$ とすると、 $\dot{\theta} = \Delta\omega - K \sin \theta$ となる。 θ の引き込みの条件 $\dot{\theta} = \Delta\omega - K \sin \theta = 0$ よ

り, $\sin \theta = \frac{\Delta\omega}{K}$ となる. これより安定解と不安定解が求まる. 時差によって系が不安定解の近くにくればくほど, 時差からの回復が遅れる. 特に, 不安定解直上にくると回復時間は無限大となる. 安定解と不安定解の距離から, 次の時差が $\Delta t = \infty$ を与えることができる.

$$\Delta\phi = -\pi + 2 \arcsin \frac{\Delta\omega}{K}. \quad (3)$$

式 (3) は図 3 を正確に説明することができた. 式 (1) の結果は, 自然周期が 1 日より短い動物は, 前進の時差の方が時差ぼけにあまり苦しめないことを意味する. しかし, 山口らの実験 [1] では, マウスは自然周期が 1 日より短いにも関わらず, 前進の時差を与えた時の方が時差ぼけからの回復が遅い. 式 (1) ではこの事実を説明できなかった.

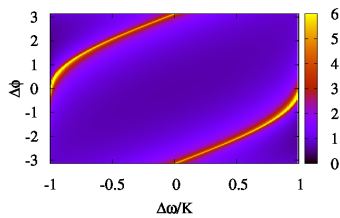


図 3: 様々な時差における体内時計の回復にかかる時間. 縦軸は時差 (位相), 横軸は $\Delta\omega$ を表している. 色は時差ぼけが治る時間を表していて, 明るければ明るいほど時間がかかる.

そこで次に, 式 (1) より現実に近いモデル式 (2) を使い, 時差からの回復時間を調べた (図 4). 自然周期 $T = 24.0$, 昼の長さ $L = 0.5$ は固定している. まず図 5 に, 前進と後退の時差に対する位相の変化を示した. 図 2 にはなかった非対称性が現れており, 前進の時差に対して回復が遅れていることがわかる.

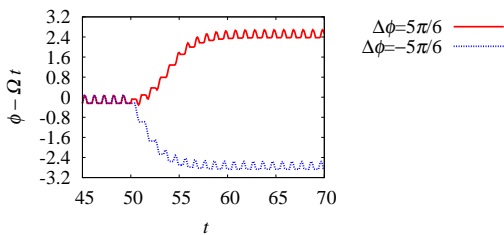


図 4: 式 (2) を用いた, ± 10 時間の時差に対する体内時計の順応の様子. $K = 2.0$.

まず式 (2) において, 1 日の位相の変化量 $V = \phi(1) - \phi(0) - 2\pi$ を調べた. 図 5 に様々な初期条件 $\phi(0)$ に対する V をプロットした. $V = 0$ は体内時計の位相が変化しないことを意味する. V の符号を考慮すると, $\phi(0) \simeq 3.5$ が不安定定常解, $\phi(0) \simeq 6$ が安定定常解である. 時差を与えることは, ϕ を安定定常解からずらすことに対応する. 前進の時差の時には, 相対的に位相が後退する. つまり, ϕ を負の方向に移動することに対応し, 後退の時差は, ϕ を正の方向に移動するこ

とに対応する. 従って時差からの回復時間は, 安定固定点の前後で V の大きいほど早い. 図 5 より, 安定固定点の右側のほうが, 左側より $|V|$ が大きいことがわかる. この差が図 4 にみられた回復時間の違いを説明する.

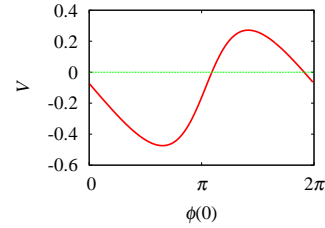


図 5: 様々な初期位相に対して求めた, 1 日の位相の変化量 V . $K = 2.0$.

最後に, $V(\phi(0))$ の関数形と結合強度の関係について調べた (図 6). 結合強度を大きくすればするほど非対称性が崩れているのが見て取れる. このことから, 結合強度が大きくなればなるほど後退の時差と比べて前進の時差を与えた時の方が速さが相対的に遅くなるということがわかる.

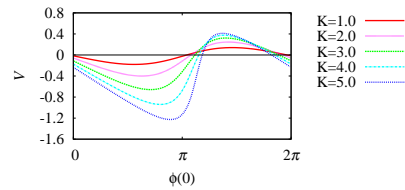


図 6: 関数 V の結合強度依存性.

4 まとめ

簡単な数理モデルを用い, 時差の与え方による体内時計の順応時間の非対称性について検証した. 自然周期が 24 時間より短ければ前進の時差よりも後退の時差を与えた時の方が時差ぼけが治りにくいということ, また, 式 (2) では, 結合強度が大きくなると後退の時差よりも前進の時差が時差ぼけが治りにくいということがわかった. そして, 式 (1) だと, 前進の時差と後退の時差に対する体内時計の順応時間にあまり違いはないが, 式 (2) だと, 前進の時差の方が後退の時差よりも体内時計の順応時間が数日長いというように, 非対称性があるということがわかった. 結合強度 K を大きくすると, 体内時計の順応時間の非対称性は増した.

参考文献

- [1] Yoshiaki Yamaguchi, et al., Mice Genetically Deficient in Vasopressin V1a and V1b Receptors Are Resistant to Jet Lag. *Science* **342**, 2013.
- [2] 重吉康史, 「体内時計の罪」. <http://www.med.kindai.ac.jp/anato2/tainai2.pdf>
- [3] 郡宏, 森田善久, 「生物リズムと力学系」, 共立出版株式会社, 2011.