

## 数理モデルによるジェットラグ症状の理解

### Understanding of jet-lag symptoms using mathematical models

[医学のあゆみ 267 (6), pp. 463-468 (2018) 著者最終稿]

郡宏 Hiroshi Kori\*

お茶の水女子大学・基幹研究院自然科学系

(Dated: July 25, 2018)

東西に長距離移動をすると時差ボケに悩まされることが多い。時差は、実験室において明暗リズムのスケジュールを変化させることにより模倣できる。近年のマウスを用いた実験によると、明暗リズムを8時間進めた場合は順応に1週間から10日程度要するのに対し、8時間遅らせた場合は3日から4日程度で順応する。さらに、8時間進めた場合は、全身の概日リズムを統率する組織である視交叉上核の時計遺伝子の発現リズムが1週間程度にも渡って減弱する。このように、前進と後退の時差に対する適応時間には著しい非対称性があり、また、時差に伴ってにわかには理解できない遺伝子発現ダイナミクスが生じる。このような複雑な現象を理解するためには数理モデルを用いた理論的考察が有効である。本稿では体内時計を記述する簡単な数理モデルを紹介し、そこから得られる一般的な知見について解説する。また、理論的考察から時差ボケを回避する実用的な方法を予言することができ、その実証実験についても紹介する。

キーワード：概日時計，同期現象，再同調，数理モデル

#### I. マウスの時差ボケに見られる興味深い2つの問題

レジャーや仕事で海外旅行をすると睡眠不足や食欲不振などの不調、いわゆる時差ボケが起こる。日本からアメリカ西海岸など東向きに移動した時、つまり、昼夜のリズムが進んだ時と、ヨーロッパなど西向きに移動し、昼夜のリズムが遅れた時とでは、時差ボケの症状の重さや回復にかかる時間が異なるという経験をした方が多いのではないだろうか。実験室でラット [1] やマウス [2, 3] の活動を観察すると、このような前進と後退の時差に対する反応の差を明確にみることができる (図1)。12時間ごとに明暗を切り替えることによって昼夜のリズムを与えるケージで、ある時に昼夜のリズムを8時間早めることによって、東向きの旅行、例えば、日本からアメリカ西海岸に移動するとき経験する時差を模倣することができる。このとき、昼夜リズムを変化させる前に比べて8時間早く朝や夜が来ることになる。すると、時差を与えてから数日間はマウスの活動量が明らかに減少し、また、新し

---

\*連絡先: kori.hiroshi@ocha.ac.jp

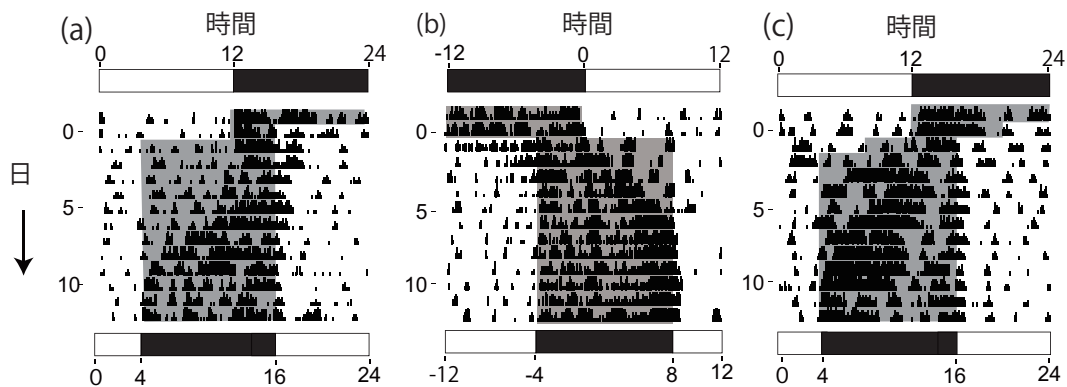


FIG. 1: マウスの活動リズムに対する時差の影響 [2, 3]. 白とグレーの領域はそれぞれ明期と暗期を表す. 黒のバーは赤外線センサによって測定した 15 分ごとの活動量. (a)+8 時間の時差, (b)-8 時間の時差, (c)+4 時間の時差を 2 日間連続で与えた場合 (詳細は後述).

い昼夜のリズムに順応するのに 1 週間から 10 日程度もの時間を要する (図 1(a)). ところが, 日本からヨーロッパに移動するときを経験するような, 昼夜リズムを 8 時間後退させる時差に対しては, 3 日から 4 日程度で新しい昼夜のリズムに順応する (図 1(b)). 同じ 8 時間の時差でも, その向きによって個体の反応は大きく異なる.

時差を与えたあと数日間に渡って活動量が減少するのは, 活動のリズムが昼夜のリズムとずれているためだと考えられる. マウスはケージが明るい間はあまり動かなくなる習性を持つため, 体内時計と昼夜のリズムにずれがあると活動量が減少する. 哺乳類の活動リズムは脳にある中枢時計組織である視交叉上核が統率していると考えられている. 実際, 視交叉上核における時計遺伝子の活動を観察すると, 時差を与えた直後は, 活動リズムと似たようなリズムのずれが, 視交叉上核の細胞群にも見られる (図 2). 興味深いことに, 時差直後では振動の位相がずれているだけでなく, 振動そのものが減弱している. この減弱は, 各細胞における遺伝子発現のタイミングがバラバラになっているために引き起こされていると考えられる [2, 3].

興味深い問題が 2 つ現れた. 昼夜リズムの前進と後退に対する体内時計の反応の違い, 特に, 再同調に要する時間が大きく異なること. そして, 前進の時差を経験したときに遺伝子発現リズムが減弱すること. 本稿では, これらの原因を理解するのに数学を用いた理論的考察が有効であることをお伝えしたい.

## II. 体内時計ダイナミクスを記述する簡単な数理モデル

視交叉上核は網膜から伸びる神経繊維を介して光の情報を受け取り, これによって体内時計は昼夜リズムに同調している [4]. 光を浴びると, そのときの体内時計の状態によって, 体内時計は進んだり遅れたりする [5].

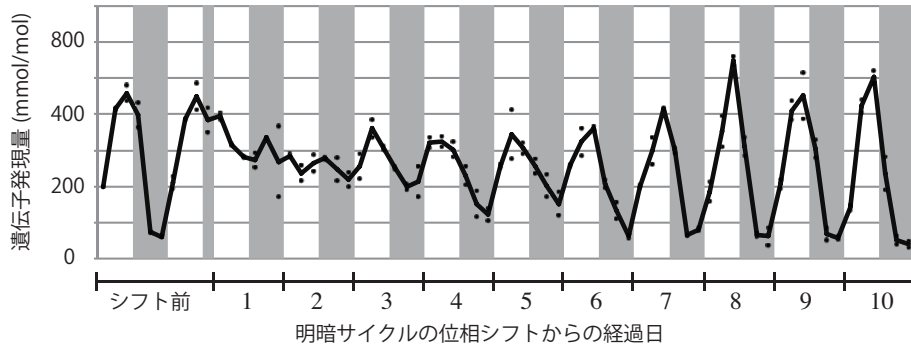


FIG. 2: 視交叉上核における遺伝子発現 (qRT-PCR 法による Dbp 遺伝子発現量の定量 [2]). 白とグレーの領域はそれぞれ明期と暗期を表す. 図 1(a) と同様に, +8 時間の時差を暗期の開始から 4 時間後に与えている.

このような体内時計のダイナミクスを数学的に簡潔に記述したい. そのために, 昼夜リズムと体内時計の位相を定義する. まず昼夜リズム (あるいは実験室においては明暗リズム) の位相  $\theta$  を定義する.  $\theta$  は時間の関数  $\theta(t)$  であり, 時間  $t$  (単位を [時] とする) とともに時間と同じ速度で増加し, また, 夜明けを  $\theta = 0$  と定める. この位相  $\theta$  は周長が 24 の円周上で定義されており,  $\theta$  と  $\theta + 24n$  ( $n = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$ ) は同じ状態を表す. 明暗を表す関数は, この位相の関数  $p(\theta)$  として表すのが便利である.  $p$  の値はマウスが浴びる光の強度を表す. 上述のマウスの実験における明暗リズムは, 光強度の単位を適当にとることにより,  $p(\theta) = 1$  ( $0 \leq \theta < 12$ ),  $p(\theta) = 0$  ( $12 \leq \theta < 24$ ) と表すことができる. 以下, これを仮定する. もし時刻  $t = 0$  が照明をつける時刻であるとすると, 明暗リズムの位相は  $\theta(t) = t$  と表すことができる. さらに, 例えば時刻  $t = 24$  に明暗リズムを 8 時間進める状況を想定すると,  $\theta(t)$  は  $\theta(t) = t$  ( $t \leq 24$ ),  $\theta(t) = t + 8$  ( $t > 24$ ) と表すことができる. この場合  $t = 24$  でライトがつくが,  $\theta(t) = 36$  となる  $t = 28$  に照明が消される.

次に, 個体の体内時計の位相  $\phi$  を定義する.  $\phi$  も時間の関数  $\phi(t)$  であり, 周長が 24 の円周上で定義される. さらに, 活動のオンセットが  $\phi = \phi_0$  であると定める.  $\phi_0$  はある定数であり, ここではどのような値でもよい.  $\phi = \phi_0$  は, 昼行性と夜行性の個体に対して, それぞれ, 主観的日の出と主観的日の入りに対応する. また,  $\phi(t)$  は暗条件のときにある一定速度  $\omega$  で増加するように定める. このように定義すると, 恒常的な暗条件下での活動リズムの周期 (時間生物学分野では自由走行周期と呼ばれる) は  $24/\omega$  によって与えられる. 例えばマウスの自由走行周期は, 平均的には 23.5 時間程度であることが知られているので, これは  $\omega = 1.02$  程度に対応する. もし恒常的暗条件下で, 活動のオンセットが時刻  $t = 0$  にあるならば,  $\phi(t) = \omega t + \phi_0$  と表すことができる. 以後,  $\phi_0 = 0$  としておく.

準備が整ったので, これらの位相を用いて体内時計のダイナミクスの記述を行おう. 前述のとおり, 光に応答して体内時計は前進あるいは後退する. これを, 体内時計の位相  $\phi(t)$  の増加速度が変化することによって生じると解釈する. 具体的に次のように定める. 増加速度は  $\phi(t)$  の時間微分, つ

まり  $\frac{d\phi}{dt}$  である。これが関係式

$$\frac{d\phi}{dt} = \omega + KZ(\phi)p(\theta) \quad (1)$$

に従うとする。ここで新たに出てきた関数  $Z(\phi)$  は位相反応曲線と呼ばれる周期 24 の周期関数で、 $K$  は光の影響をどのくらい強く受けるかを表す正のパラメータである。関数  $Z(\phi)$  は、光にさらされた時にどの程度位相が加速あるいは減速するかを記述する関数であり、ヒトを含めた様々な動物種の実験で測定されている。式 (1) によって与えられる数理モデルは、 $Z(\phi)$  が正（負）のタイミングで光を浴びると位相速度が増加（減少）し、結果的に体内時計が進む（遅れる）ということを示している。このような形式のモデルを最初に考えたのは A. Winfree であり [6]、その後のリズム現象の理論研究の発展に大きな影響を与えた [7]。

さて、 $Z(\phi)$  としてどのような曲線を採用するかは、一見悩ましい問題である。例えばマウスでは、 $Z(\phi)$  は主観的朝に正の値を、主観的夜に負の値を取ることが知られている [5]。つまり、主観的朝に光を浴びると体内時計が進み、また、主観的夜に光を浴びると体内時計が遅れる。しかしこの位相反応曲線は、恒常的暗条件下においた個体に、短時間の光を照射したときの活動リズムの変化に基づいたものである。現在考えているような周期的な明暗サイクル下における位相反応曲線に関しては、その定義や計測方法が確立していない。一方、本稿の結果は  $Z(\phi)$  の詳細によらず一般的に得られるものであるため、適当な周期関数を仮定しておけばよく、ここでは  $Z(\phi) = \cos \frac{2\pi}{24}\phi$  を採用する。

### III. 時差セパトトリクス

式 (1) の数値シミュレーション結果について説明する。図 3(a) に  $\psi(t) = \phi(t) - t$  の時系列を表示した。 $\phi$  が一日の間にちょうど 24 増加するとき、つまり、 $\phi(t+24) = \phi(t) + 24$  となるとき、体内時計は明暗リズムと同調しているといえる。このとき、 $\psi(t)$  は 24 時間周期の周期関数となる。まず、参考として破線で表示した  $\psi(t) = \omega t - t$  に注目する。これは、恒常的暗条件 ( $p(\theta) = 0$ ) での  $\psi(t)$  に対応する。この場合は当然同調は起こらず、毎日少しずつ体内時計が環境からずれていく様子が見て取れる。これに対して、実線で表されている  $\psi(t)$  は  $p(\theta(t))$  が変動する場合のもので、 $p(t)$  が 24 時間周期で変化する  $t < 16$ [時] の領域で同調が起きていることがわかる。ここでは、暗条件での位相の自由走行による  $\phi$  の一定速度の増加と、明条件下での位相  $\phi$  の加速・減速が繰り返されており、その結果、体内時計は明暗リズムに同調する。このシミュレーションでは、上述のマウスでの実験と同様に、暗期の開始から 4 時間後である  $t = 16$ [時] で明暗リズムに位相シフト  $\delta$  を与えている。つまり、 $\theta = t$  ( $t < 16$ ),  $\theta = t + \delta$  ( $t \geq 16$ ) としている。実線で示した  $\psi(t)$  の  $t \geq 16$  における遷移過程は、新しい明暗リズムへの再同調過程を表している。

まず  $\delta = +4$ [時] と  $\delta = +9$ [時] の場合の  $\psi(t)$  を比較する。 $\delta = +4$  の場合は速やかに  $\psi \simeq \delta$  に向

かっており、時差を与えてから2,3日程度で再同調している。一方、 $\delta = +9$ における再同調過程は、特に出足が鈍く、 $\psi \simeq \delta$ となるまでにかかなりの時間を要している。次に、さらに時差を大きくした $\delta = +10$ を見る。時差直後は $\delta = +9$ の場合と似た挙動を示しているが、その後、体内時計を遅らせることによって再同調する様子がみられ、最終的に $\psi \simeq 10$ ではなく $\psi \simeq -14$ に向かう。つまり、 $\delta = +9$ の場合に比べて、体内時計のサイクルが1回少なくなっている。最後に、 $\delta = +9$ と $\delta = -9$ を比較する。時差の大きさは同じだが、再同調は $\delta = -9$ のほうがずっと速い。

さまざまな大きさの時差に対する、再同調に要する時間を図3(b)に表示した。再同調過程は $\psi$ が時差を与える前と比べて $\delta + 24n$  ( $n = 0, \pm 1$ )だけ増加する過程であると言える。そこで、再同調に要する時間 $PS_{50}$ を、時差を与えてから $\psi$ が $0.5\delta \pm 24$ 増加するまでの時間として定義した[2]。これを見ると、 $7 < \delta < 12$ 付近で $PS_{50}$ が異常に大きくなっていることがわかる。図3(a)の結果と合わせると、体内時計の再同調を前進あるいは後退によって行うのかの境目で $PS_{50}$ が増加していることがわかる。境目のあたりでは、時差を与えた直後は体内時計の加速と減速の効果がバランスしており、ゆっくりとしか再同調しない。これが明確に見えるのが $\delta = +9$ の例である。

このように、時差にはある境目 $\delta^*$ があり、その前後の時差に対して定性的に異なる再同調過程が現れ、また、その境目付近では回復が極端に遅くなる。我々はこの重要な境目を、時差セパトトリクス（分離線という意味）と呼ぶことにした[3]。今回使用したモデルとパラメータ値では、 $\delta^*$ は8と9の間にある。モデルにおいて、時差の大きさが $|\delta| = 9$ と同じだったときでも、正の時差に対して再同調が遅かったのは、その時差が $\delta^*$ に近かったためである。マウスにおいては、 $8h < \delta^* < 12h$ であることを確認している[3]。マウスにおいても、+8時間の時差のほうが-8時間の時差よりも再同調が遅くなるのは、前者が時差セパトトリクスに近いことが主要因であると考えられる。

ところで、最も大きい時差は $\delta^* = 12$ であり、そのような時差に対して再同調が最も遅くなってもよさそうなものである。なぜ我々のモデルにおいては $\delta^* = 12$ とならず、 $9h < \delta^* < 10h$ の値をとっているのだろうか？一般に、 $\omega$ が1より小さくなればなるほど $\delta^*$ は小さくなってある正の値に接近していくことが理論的に示せる。 $\omega < 1$ のときは、体内時計はそもそも24時間より長い周期を持っているので、位相を後退させるほうにバイアスがかかり、小さなプラスの時差に対しても位相を後退させることによって再同調するからである。一方、 $\omega$ は1より大きくなるほど $\delta^*$ は大きくなり、 $\delta^* = 12$ を超えて $-12 < \delta^* < 0$ にもなりうる。今回は $\omega$ は1より大きく設定しているので、 $\delta^*$ が12時間より小さい理由の説明になっていない。実は、 $\delta^*$ の値は $K$ や $Z(\phi)$ にも依存している。今回はこちらの効果が強く効いて $9h < \delta^* < 10h$ となっている。マウスでは $8 < \delta^* < 12$ となるのが、 $\omega > 1$ であることに起因するのか、あるいは、 $K$ や $Z$ などの他の要因が強く影響しているのかはわからない。一方、時差セパトトリクスが存在すること、また、その付近で再同調が遅くなることは、式(1)で与えられるようなモデルを考える限り、普遍的な結果である。

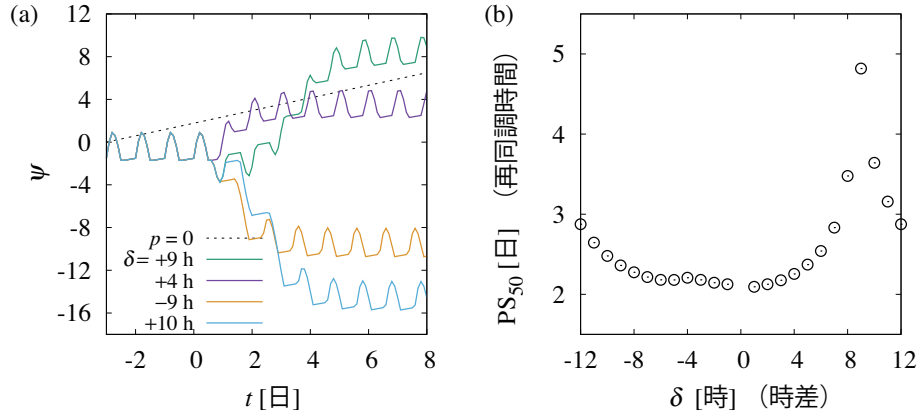


FIG. 3: 数値シミュレーション結果. (a)  $\psi = \phi - t$  の時系列. 破線は恒常的暗条件下. その他の曲線は明暗リズム下に対応する. 見やすさのため, 横軸の単位を [時] ではなく [日] とした. (b) 様々な時差に対する再同調時間  $PS_{50}$  [日]. モデルのパラメータは  $\omega = 1.02, K = 0.7$  とした.

#### IV. 時差時の振動の減弱について

マウスにおいても一つの興味深い問題である,  $+8h$  の時差に対して見られた遺伝子発現リズムの減弱はどのように説明されるのであろうか? これは, 複数の時計を考えることによって容易に説明ができる. 式 (1) に従う時計細胞が 2 つあるとしよう. ただし, そのパラメータ ( $\omega$  や  $K$ ) は 2 つの細胞で異なる値を持つとする. すると,  $\delta^*$  も 2 つの細胞で異なる値をとる. これを  $\delta_1^*, \delta_2^*$  と表そう. ただし,  $0 < \delta_1^* < \delta_2^* < 12$  と仮定しておく. このとき, もし  $\delta_1^* < \delta < \delta_2^*$  を満たすようなある時差  $\delta$  を与えると,  $\delta_1^*$  を持つ細胞は時計を前進させて,  $\delta_2^*$  を持つ細胞は時計を後退させることによって再同調を起こす. この過程で 2 つの細胞の位相は大きく離れる. このような細胞が多数ある場合も, 同様に位相が大きくばらつくであろう. もし組織全体の遺伝子発現が各時計細胞からの出力の和で与えられるとするのならば, 位相がばらばらになっている間は振動が減弱することになる. 実際には時計細胞間には相互作用が存在するので, ダイナミクスはより複雑になるが, 細胞間相互作用があまり大きくなければ似たような現象が起こる [3]. SCN の時計細胞集団は,  $+8$  時間の時差を受けたとき, このような理由で位相が一過的にバラバラになって, 時計遺伝子の発現リズムが減弱していると我々は考えている. そして, このときに起こる振動の減弱が, ヒトが感じるひどい時差ボケの症状の主要な原因の 1 つになっているのではないかと疑っている.

#### V. おわりに

本稿では, 我々がしばしば経験する時差ボケについての, 簡単な数理モデルを用いた理論的考察について紹介した. 時差への順応には時計を加速させるか減速させるかの 2 つの方法があり得るが,

どちらになるかは与えられる時差によって決まる。時差セパトリクスはそれをちょうど分け隔てる時差であり、その付近の時差が与えられると順応が極端に遅くなることを示した。また、複数の時計細胞を考えると、その付近の時差に対して振動の減弱が自然に起こることを説明した。

このような理論的考察は、体内時計という多数の時計細胞が織りなす複雑なシステムのダイナミクスを理解する上で不可欠であろう。今回用いたモデルはその単純さゆえ、人為的に特殊な現象を仕込むことは難しい。そのため、一般的な知見をもたらしていると期待できる。著者の個人的感覚では、式 (1) は、体内時計のダイナミクスを大まかではあるが適切に捉えているように思う。

理論は、それが理解だけでなく、予言にも使えてはじめて有用であるといえる。最後に、我々の試みを紹介したい。マウスにおいて、+8 時間の時差からの回復が遅い理由が、時差セパトリクスの接近にあると考えられた。そこで時差を 2 日に渡って 4 時間ずつ与えれば、セパトリクスへの接近が起こらず、逆に順応が早まると予想した。実際、そのような時差の与え方でモデルのシミュレーションを行うと、順応が早まるという結果が得られた [3]。そしてこのことをマウスによる実験で実証することができた (図 1(c)) [3]。このような時差の与え方は、例えば、米国西海岸への飛行の当日に普段より 4 時間早起きすることに対応する。ヒトに対する有効性は検証できていないが、好奇心のあるかたは是非試して、その結果を一報していただければ幸いである。将来的には、この理論を体に負担の少ないシフト労働のスケジュール作成などに役立てたいと考えている。

謝辞：本稿の原稿を山口賀章博士（京都大学）と小澤歩さん（お茶の水女子大学）に一読いただき多数の有用なコメントをいただいた。この場を借りて感謝を申し上げます。

- 
- [1] M. Nagano, A. Adachi, Kenichi Nakahama, Toru Nakamura, Masako Tamada, Elizabeth Meyer-Bernstein, Amita Sehgal, and Yasufumi Shigeyoshi. An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center. *Jour. Neurosci.*, Vol. 23, p. 6141, 2003.
- [2] Yoshiaki Yamaguchi, Toru Suzuki, Yasutaka Mizoro, Hiroshi Kori, Kazuki Okada, Yulin Chen, Jean-Michel Fustin, Fumiyoshi Yamazaki, Naoki Mizuguchi, Jing Zhang, et al. Mice genetically deficient in vasopressin v1a and v1b receptors are resistant to jet lag. *Science*, Vol. 342, No. 6154, pp. 85–90, 2013.
- [3] Hiroshi Kori, Yoshiaki Yamaguchi, and Hitoshi Okamura. Accelerating recovery from jet lag: prediction from a multi-oscillator model and its experimental confirmation in model animals. *Scientific reports*, Vol. 7, p. 46702, 2017.
- [4] S. M. Reppert and D. R. Weaver. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, Vol. 418, pp. 935–941, 2002.
- [5] Serge Daan and Colin S Pittendrigh. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. *Journal of comparative physiology*, Vol. 106, No. 3, pp. 267–290, 1976.
- [6] Arthur T Winfree. Biological rhythms and the behavior of populations of coupled oscillators. *Journal*

*of theoretical biology*, Vol. 16, No. 1, pp. 15–42, 1967.

[7] 蔵本, 由紀. 非線形科学同期する世界. 集英社, 2014.