

調整生理時鐘的感光系統

文・圖／陳示國

生理時鐘對於生物在野外生存有非常重要的影響，其主要的功能是幫助個體在規律的日夜環境變化下，以最佳的時序來調控其生理機能，例如控制動物每日的活動時間，減少與掠食者在相同時間活動與接觸的機會。植物也同樣使用生理時鐘來增加野外生存適應性，美國萊斯大學（Rice University）研究團隊曾經進行一個實驗，將一株缺少生理時鐘與另一株擁有正常生理時鐘的植物養在同一個溫室中，在溫室裡放一些愛吃葉子的昆蟲，結果發現缺少生理時鐘的植物，不知道要在特定時間分泌較多抗蟲蛋白，以致被昆蟲大量啃食。人類的健康也受生理時鐘調控，據統計，需要經常輪值日夜班的人，罹患代謝、心血管疾病或癌症的機率比一般人高，甚至連癌細胞的生理時鐘運作也不正常。因此擁有一個運作良好的生理時鐘，對生物的生存是有很大的幫助。

然而就算是全世界最精密的原子鐘，也無法永遠保持精準，生理時鐘也一樣，不是每天剛好24小時。對於遷移性動物來說，移動到不同時區就需要調整並且適應新時區的日夜週期，跟我們出國到不同時區的國家要調整時差一樣。所以要維持正常運作，一個良好的調整機制是非常重要的，就像機械式時鐘要每天對時。

既然生理時鐘要同步日夜週期，表示感測光線很重要。以哺乳動物來說，眼睛是我們唯一可以感光的神經系統。眼睛中的感光細胞稱為視錐及視桿細胞，當光線活化了這些細胞後，眼睛最下游的視神經細胞，就會將這些訊息傳遞到大腦負責視覺的區域中，讓我們產生「看見」彩色世界的感受。失去眼睛的盲人無法調整時差，但如果保有完整眼球，只是視錐及視桿細胞受損的盲人其生理時鐘則和一般人一樣。也就是說，看不見與生理時鐘的調控完全沒關係。那到底是什麼機制在調整生理時鐘呢？

最近，生物學家終於在眼睛中找到第二套感光系統。在眼睛的視網膜中，還有一群特殊的視神經細胞，這些視神經表現出一種古老的感光蛋白質，叫視黑質

(melanopsin)。視黑質最早在青蛙皮膚的黑色素細胞中被發現。其實活化視黑質最佳的光線是大約是479 nm的藍光，比較像是天空藍波段比較長的藍光，而且視黑質的構造跟演化早期的無脊椎動物的視桿感光色素很類似，故稱它為古老的感光蛋白質。

視黑質細胞被命名為內生感光視神經節細胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells)，可以直接偵測環境亮度的訊息。經國際上多個實驗室的努力，我們終於知道動物是藉由感應藍光的特殊視神經，直接控制生理時鐘。不過這些細胞不只調控生理時鐘，我們實驗室結合基因工程，在小鼠千萬個神經細胞中，每次僅在眼睛中標定一顆內光細胞，來追蹤其訊息傳送路徑。我們發現大約有200個內光細胞直接連接到大腦中控制生理時鐘的區域 (Chen SK et. al. 2011 *Nature*)，其他更多細胞連結到超過10個以上的腦區 (Fernandez D and Chang Y et. al. 2016 *PNAS*)，包括掌管代謝、情緒、迴饋作用和社交行為等區域 (圖1)，而我們實驗室也針對這些神經迴路進行後續研究，例如光線是如何影響我們與約會對象可以一見鍾情。

當我們把連接到生理時鐘的這些特殊視神經迴路畫出來後，我們又發現一個奇特的現象。我們的生理時鐘有一個負責滴答滴答的振盪器，也有一區負責接受訊息，好比時鐘有可以調整時間的轉輪，還有一區負責送出訊息，類似時鐘的指針。而我們的研究發現，這些連到生理時鐘的內生感光視神經節細胞，不只與接受訊息

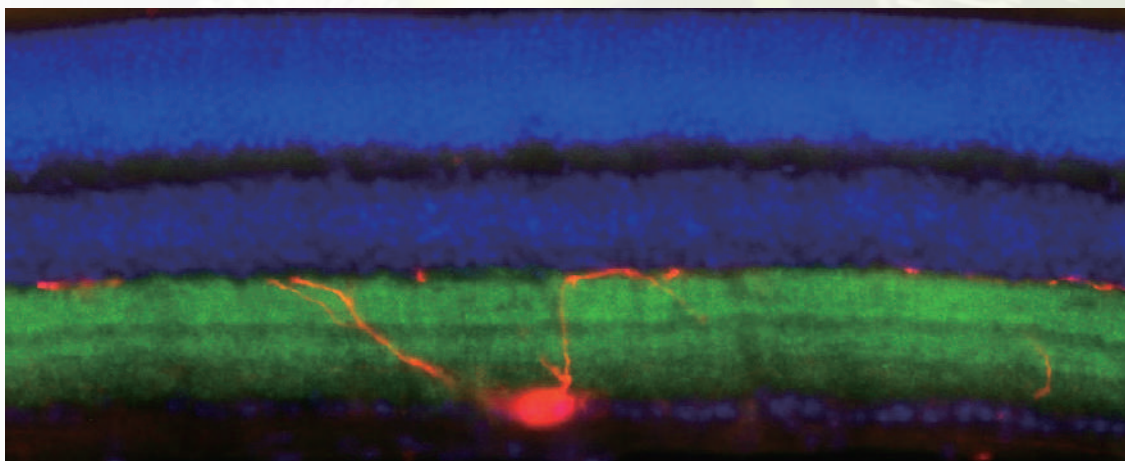


圖1：視網膜縱切面之免疫染色，藍色標定細胞核，綠色標定突觸蛋白，紅色標定視黑質。圖片最下層綠色下方，僅由一層細胞組成之部位為視神經層，其中少數細胞表現視黑質為內生感光視神經節細胞。

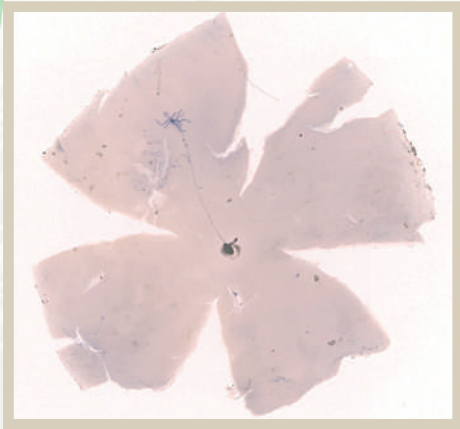


圖2. 標定單一內生感光視神經節細胞之視網膜染色標本。小鼠視網膜組織中，僅標定出圖片中深藍色之單一細胞，細胞本體及樹突標示在紅色圓圈內，其神經（圖中深藍色細線）往視網膜中間生長，最後離開眼球，進入視神經再直接連結至大腦生理時鐘的中樞。



圖3：藍光藉由活化內生感光視神經節細胞，將外界日夜週期中，白天有光，晚上沒光的訊息送至大腦中的生理時鐘，來調整每日生理週期。另外也可以活化交感神經，影響許多周圍組織的活性，例如加速毛囊再生週期。另外，內生感光視神經節細胞也可以藉由目前還在研究中的額外途徑，來影響情緒、睡眠、代謝、社交行為以及光暗適應等生理現象。這些調控，都不需經過大腦視覺區域。

的區域有接觸，連送出訊息的地方也有接觸（Fernandez D and Chang Y et. al. 2016 *PNAS*），這樣的連結起初讓我們摸不著頭緒，不過後來我們發現，在特定的時間照藍光，透過啟動內生感光視神經節細胞－生理時鐘－交感神經的這一條路徑，來加速毛囊再生（Fan M et. al. 2018 *PNAS*）。所以我們猜測，這個測光系統直接連接到腦中的生理時鐘輸入區，在白天傳送藍光，晚上傳送無光的訊息，同步我們的生理時鐘，也在我們出國的時候，負責調整時差。平常也會傳遞藍光的訊息，影響更多的生理現象，連皮膚上長毛這些事情也跟藍光有關。（圖2）

這套調整時鐘的系統，是不是也與健康有關呢？許多研究發現，因為糖尿病所衍生出來的青光眼，或因外力破壞視神經導致視力下降，細胞受到的傷害相對較小，代表其內部可能有抵抗外在刺激的特殊因子存在。如果未來能找到這樣的特殊因子，或可減緩甚至治療青光眼。不過近期研究也發現，神經退化性疾病如阿茲海默症和漢丁頓舞蹈症，在尚未進入動作遲緩的發病期之前，內生感光視神經節細胞就開始死亡，導致調整生理時鐘的能力變差，睡眠週期也受到影響，出現活動力下降（Lin M et. al. 2019 *J Neurosci*）。因此，對於神經退化性疾病的病人，應該要有一

個更好的日夜環境週期，或許可以稍微彌補內生感光視神經節細胞減少所帶來的問題。

那麼，我們如何能擁有一個健康的生理時鐘呢？秘訣就跟照顧時鐘一樣，每天做好微調保養，白天多接收陽光，尤其是太陽剛出來的前幾小時，（夏天陽光充足的時候，還是要帶太陽眼鏡保護眼睛）。太陽下山後減低光線，即使開燈也使用較少藍光的光源，例如色溫較低的光源，在全暗的環境下，降低內生感光視神經節細胞的活化，也讓生理時鐘更容易進入休息模式。良好的日夜週期環境，就是一個健康生理時鐘的關鍵。📖（本期專題策畫／生命科學系鄭貽生教授）

延伸閱讀：

- [1] Lin M-S, Liao P-Y, Chen H-M, Chang C-P, **Chen S-K**, Chern Y-J. Degeneration of ipRGCs in mouse models of Huntington's Disease disrupts non-image forming behaviors prior to motor impairment. *J. Neurosci.* 20 Feb 2019, 39 (8) 1505-1524
- [2] Fan M-Y, Chang Y-T, Chen C-L, Wang W-H, Pan M-K, Chen W-P, Huang W-Y, Xug Z, Huang H-E, Cheng T, Plikush MV, **Chen S-K**, Lin S-J. External light activates hair follicle stem cells through eyes via an ipRGC–SCN–sympathetic neural pathway. *PNAS.* 2018 Jul 17;115 (29)
- [3] Fernandez DC⁺, Chang Y-T⁺, Hattar S, **Chen S-K**. Architecture of retinal projections to the central circadian pacemaker. *PNAS.* 2016; 113 (21) :6047-52.
- [4] **Chen S-K**, Badea TC, Hattar S. Circadian rhythm entrainment and pupillary light response mediated by distinct populations of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Nature.* 2011; 476: 92-95



陳示國 小檔案

2002 年臺大動物學系畢業，2007 年取得美國休士頓大學生物學博士，2008 至約翰霍普金斯大學擔任博士後研究員。2012 年起加入臺大生命科學系服務，曾獲多次臺大教學優良獎，科技部吳大猷先生紀念獎及傑出人才基金會之年輕學者創新獎。實驗室致力於動物感光系統對生理影響之研究，近年研究主題為生理時鐘之調控、動物行為、代謝及腸道共生菌。