

ヒトを対象とした時間生物学研究に魅せられて

山仲勇二郎[✉]

北海道大学大学院医学研究科 生理学講座

1. はじめに

このたびは、第12回日本時間生物学会学術奨励賞・基礎科学部門を受賞させていただき、身に余る光栄です。選考委員長の内山真先生をはじめとする選考委員の先生方、事務局長の海老原史樹文先生、理事長の近藤孝男先生に厚くお礼申し上げます。また、受賞講演の直前にも関わらず快く座長を引き受けてくださった三島和夫先生に感謝致します。過去に受賞された先生方のご活躍は目覚ましいもので、私も今回の受賞に恥じぬよう、より一層研究に励む所存です。

私の時間生物学研究は、大学院博士課程進学後、北海道大学の本間研一先生に師事し、ヒトを対象とした時間生物学研究に携わることができたことで始まりました。今回は、受賞論文執筆の機会に、これまでの研究について紹介するとともに、まずは時間生物学に魅せられるまでを振り返り、研究者志望ですらなかった私を時間生物学研究へと導いてくださった先生方への感謝の意を表したいと思います。

2. 教員志望から研究者志望へ

私は、体育学部体育学科で大学時代の4年間を過ごし、将来は体育科の教師になるものと信じて疑っていませんでした。体育学部では、サッカー部に所属し寮生活をしながらプロサッカー選手を目指す仲間と切磋琢磨したり、一念発起し、長年挑戦したいと思っていたトライアスロンに取り組んだり競技にいそむ日々を送った。リズム研究に必要な体力は学部時代に養われたのかもしれない。元々、持久力の必要な競技が得意なことさえも、リズム研究に向いていたのではないかと今では思える。

体育学部の講義で運動生理学・運動栄養学・スポーツ医学・スポーツ心理学等、科学的な根拠に基づいたトレーニングの重要性、運動と人体の生理機

能を学んだことが、研究に興味を持つきっかけとなった。そして、国士舘大学で運動生理学教室を主宰されていた渡辺剛先生の教室で、運動生理学研究を開始した。卒業研究のテーマは、「登山運動時の精神的充足感が自律神経活動の日内変動に与える影響」だった。登山をしていると健脚で非常に元気な中高年の先輩登山者に多く出会う。両親の影響で、幼少時からよく登山に出かけていた私が、子供ながらに感じていた山に来る人はなぜ元気なのだろうという不思議を検証する試みとなった。実験は、中高年の登山者に協力してもらい、日常生活と登山に行った日に、心電図RR間隔を長期間計測可能な装置（アクティブトレーサー 301、GMS社製）をつけて生活してもらい、心臓自律神経活動の日内変動を比較するというものであった。その結果、登山日では日常生活に比較し、夜間睡眠時の副交感神経活動指標とされる高周波成分のパワー値が増加するという現象がみられた [1]。覚醒時の過ごし方のちがいに、夜間睡眠時の自律神経活動が変化するという結果は、当時の私には大変興味深く、研究意欲をかきたてるものだった。このときは、リズム研究を意識していたわけではなかったが、24時間の日内変動を記録していたことは、今思えばリズム研究につながる部分があったように思う。無事に第1種中高保健体育科の教員免許を取得したが、教員になる前に研究をもう少し続けてみたいと思った。また、大学院を修了すると教員免許の専修免許を取得できることもあり、山梨大学教育学研究科の修士課程へと進学した。この頃はまだ研究者の道は考えていなかった。修士課程の2年間は、さらに自律神経に関する研究を進めたいと考えていた。自律神経機能検査のバイブル本とも呼ばれている自律神経機能検査法 第3版（日本自律神経学会編、文光堂）を眺めていたところ、「起立時超早期脈拍変動試験

✉y-yu2ro@med.hokudai.ac.jp (〒060-8638 北海道札幌市北15条西7)

(UEHRS: Ultra Early Heart rate Response on Standing)」という検査法が目にとまった。UEHRSは、起立前後の心拍数を2分間にわたり計測するという方法で、神経調節性失神や起立性低血圧などの診断に用いられている検査である。交感神経系と副交感神経系を同時に評価できる簡便な方法で、当時、十分に研究機材を揃えることのできなかった私には大変魅力的な検査法に思えた。その手技や健常値といった検査法の詳細を、執筆者であった千葉県循環器病センター神経内科の本間甲一先生に電話で問い合わせたのが、研究者志望へのターニングポイントであった。今思うと突然医局に電話をするのは大変失礼であったと反省するばかりである。甲一先生は気づ知らずの大学院生である私に、大変丁寧にUEHRSの詳細な手技だけでなく、患者をスクリーニングする際に比較するべき健常データが不足しており、臨床現場で実用可能なデータベースを作成する研究を長年計画していることも教えてくださった。甲一先生から、「必要な機材は貸し出すので健常者を対象としたデータベースの作成をしてみませんか」と提案をいただいたときには、断る理由などなかった。健常者の基準値を作成するため10歳未満から80代まで10歳刻みで各年代40名以上を目標に、関東近辺の小中高、大学、公民館などに協力者を募り、心電計を抱えて測定に行くという日々が続いた。当時の本拠地である山梨から車で300km超の距離を、何度も日帰り往復をしたことは、今でも忘れられない。多くの方に協力いただき、最終的に610名のデータから基準値を作成することができた。この研究は、国際自律神経学会の学会誌に論文として発表し、私の思い出深い最初の英文論文となった[2]。また、この基準値は、2007年に改訂された自律神経機能検査第4版にも掲載され、臨床現場で実用化されている。UEHRS研究には、研究の厳しさとともに、研究成果が社会に還元されることの喜びを教えられた。このころには教員からすっかり研究者志望へと心は変わっていた。

3. 時間生物学との出会い

研究者を目指すとした私にあったのは、自分のベースである運動生理学分野で何か新しい、自分がパイオニアになれる研究をしたいという夢だけだった。そして、当時はまだ十分研究が行われていなかった運動とヒト生物時計の関係に注目し、運動によりヒト生物時計の同調(非光同調)が可能か、またその機序は何かを明らかにする研究に取り組むこ

とにした。取り組むことにしただけで、その知識も環境も全くない状況である。運動によるヒト生物時計の同調効果を検証するには、時間隔離実験室が必要だった。時間生物学に関する文献を調べていると、国内では唯一北海道大学の本間研一教授が主宰する時間生理学分野に時間隔離実験室があり、ヒトを対象としたリズム研究が1980年代より精力的に行われ、ヒトのフリーランリズムの高照度光(相対的明暗サイクル)によるフリーラン阻止(光同調)[3]、高照度光に対する位相反応曲線[4]など世界に先駆けて多くの論文が発表されていた。さらに、私が興味を持っていた運動と生体リズムに関する研究も行われていた[5]。研究計画や今までの経緯を研一教授にお伝えしたところ、研究室訪問の機会をいただき、2013年10月に生まれて初めて北の大地を訪れ、時間生物学という分野に足を踏み入れることになった。研究室でのご挨拶の後、研一教授が車で時間隔離実験室に連れて行ってくださった。車内での20分程の時間、緊張のあまり何をお話したのかは覚えていない。ちょうど私が訪問した際には、「90日間の閉鎖環実験」が行われている最中だった。隔離実験室の内部を見学するのはおあずけとなってしまったが、実験の様子を目にすることができたという幸運に喜びは大きく、時間生物学研究への想いが改めて強くなったのを覚えている。

4. 北海道大学大学院医学研究科時間生理学分野へ

ヒトを対象とした時間生物学研究を学ぶため、2004年4月に念願であった本間研一教授の主宰する北海道大学大学院医学研究科生体機能学専攻統合生理学講座時間生理学分野(旧第一生理)に博士課程の大学院生として入学した。今まで基礎医学研究の実験経験が皆無で門外漢の私は、「もうやるしかない」という強い気持ちだけを武器に大学院生活を開始した。当時の第一生理には4名の教員、本間研一先生、本間さと先生、安倍博先生、棚橋祐典先生のほか、技術職員や10名以上の大学院生が所属していた(図1)。大学院生のバックグラウンドは様々であり、刺激し合いながら互いの研究や目標について話しができる仲間がいたことは、私にとってはとても心強かった。

時間生理学分野での1週間は、月曜日に最新論文を紹介する集談会、時期によって曜日は違っていたと思うが、週に1回~2回の本読み会、金曜日にデータ検討会、週末には研一教授、さと教授と大学院生とのディスカッションがあった。本読み会は、



図1 北海道大学医学研究科統合生理学講座時間生物学分野（旧医学部生理学第一講座）大学院に入学した当時（2004年）の集合写真。

げっ歯類の概日リズム研究のバイブルであるコリン・ピッテンドリ博士とサージ・ダーン博士による5編の論文 [6-10]、ドイツ、マックス・プランク研究所のユルゲン・アショフ博士により行われた隔離実験のデータをまとめた総説本 [11] について、研一教授の解説を受けながら進められた（図2）。研一教授ご自身がアショフ先生の研究所へ留学されていたこともあり、当時のエピソードも交えながら、時間生物学の歴史や実験を計画するうえでの注意点を話してくださった。また、研一教授、さと教授と親交のあるグローニンゲン大学名誉教授のサージ・ダーン先生が札幌に滞在する機会があり、ご本人がこの本読み会に参加し、解説してくださるといふたいへん貴重な機会を得ることができたのは幸運であった。金曜日に行われるデータ検討会は、1日に2名が担当となり研究の進捗状況を発表し、研究の目的、仮説、データの解析方法に至る

まで教職員全員が議論に参加する。時間生理学分野では細胞からSCNスライス、動物、ヒトに至るまで様々な研究がおこなわれており、自分のテーマ以外についても理解を深めることができ、たいへん恵まれた環境でリズム研究をスタートすることができた。時間生理学分野で大学院生として過ごした4年間は、研究計画の立案～実験～データ解析～論文執筆といった一連の研究活動のすべてが、新鮮で刺激的だった。特に、週末におこなわれるディスカッションは、両教授と研究計画やデータについて徹底的に議論することができる貴重な時間であり、今でも私にとって最も大切な時間である。研究に対して決して妥協しないディスカッションが、私自身の成長の糧になってきたことは言うまでもなく、研一教授、さと教授にはこの場をお借りして改めて感謝申し上げます。

私が入学した当時は、ヒトを対象とした時間隔離実験は、研一教授の指導のもと、博士研究員の橋本聡子先生と大学院博士課程の先輩である高須奈々さんが担当していた。入学した1年目で、実験計画、被験者の募集、時間隔離実験室（図3）の使用方法、睡眠脳波の測定、実験中の注意点、データの表示・解析方法、メラトニンのラジオイムノアッセイなど非常に細かな部分まで指導をして頂いた。ヒトを対象とした時間隔離実験では、一度実験を開始すると途中でやり直すということが難しく、実験開始までに実験の目的、検証する仮説、実験スケジュールを十分に検討することが重要となる。そのため、本実験の前には予備実験を行い、データになるかを見極めたうえで、いよいよ本実験となる。隔離実験

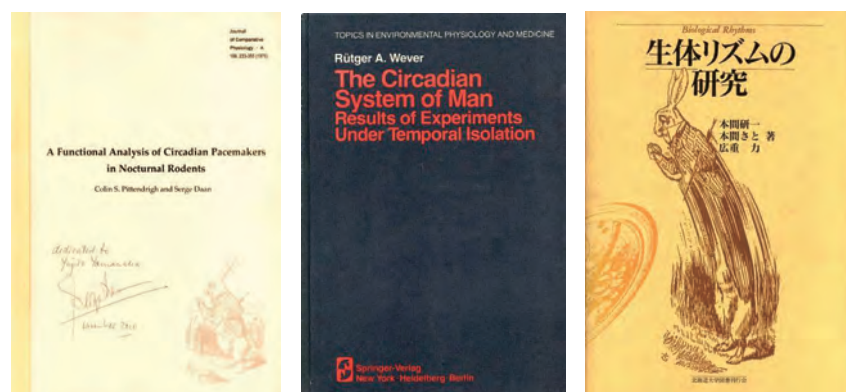


図2 今でも繰り返し目を通して3冊ピッテンドリ博士とダーン博士による5本の論文を冊子にしたもの（左）。大学院入学後に配布されたもので、不思議の国のアリスに登場する懐中時計をもったウサギが挿絵にはいつている。マックス・プランク研究所のアショフ博士により行われた隔離実験データをまとめたハードカバー本（中）。本間研一先生、本間さと先生、広重力先生の共著、生体リズムの研究（右）。大学院入学後に古書店を探し回って手に入れた1冊。長い間絶版になっていたがアショフ・ホンマ財団より復刻版を手に入れることができるようになった。



図3 北海道大学大学院医学研究科の時間隔離実験室の見取り図と実験室内部の写真

室内の面積は24㎡、天井の高さが2.3mで、実験室には居室、トイレ、シャワー室、そして外部との通路となる前室がある。窓はなく、外からの光は入らない。壁、天井、床はすべて防音性で100db以下の音は遮断する。天井には、室内の照明となる蛍光灯が設置されており、モニタールームからの照度の調整、点灯・消灯の操作が可能である。時間隔離実験室は4室あり、見取り図は1階部分を示したものである。

に参加する被験者は北大の学生を対象にすることが多く、学生の長期休暇に合わせて行うため実験を行うチャンスは1年に3～4回である。しかし、毎回被験者が思うように集まるわけではなく、1つの実験を完了するのに2～3年を要することもあった。特に、最近では実験に参加する学生を集めるのに大変苦労している。参加申し込み、説明会を経て実験実施となるが、どの段階でも学生は遠慮なく途中辞退してくれる。学生からの連絡がある度に一喜一憂している。辞退の理由の多くは、「携帯電話やパソコンが使えない」、「独りは寂しそう」、「直腸温センサーに抵抗がある」などである。精神的にタフな学生が少なくなってしまったのか、携帯電話などの電子機器が生活に密着しすぎなのか、被験者をいかに獲得するかが、これからの課題かもしれない。

5. 運動によるヒト生物時計の非光同調機構の解明をめざして

私は、「運動によるヒト生物時計の非光同調機構の解明」、「行動から中枢時計へのフィードバック機構の解明」をめざして、ヒトを対象とした時間隔離実験と動物を対象としたin vivoおよびex vivo実験を進めている。

1) 時間隔離実験室を使用したヒト生物時計の2振動体モデルの検証と構造解析

ヒトの生物時計は、深部体温リズムやメラトニンリズムを支配する振動体（振動体Ⅰ）と睡眠覚醒リズムを支配する振動体（振動体Ⅱ）からなる2振動体モデルが提唱されている（図4）[12]。その根拠となっているのは、フリーラン環境下で深部体温リズムやメラトニンリズムと睡眠覚醒リズムが異なる

周期でフリーランする内的脱同調現象である[13]。明暗周期が存在する環境下では深部体温リズム・血中メラトニンリズムと睡眠覚醒リズムは24時間周期を示すことから高照度光は2振動体に共通の同調因子として作用すると考えられる。一方、光以外の環境因子（非光因子）である生活スケジュールや運動等が非光同調因子として2振動体のどちらに作用するのは長年にわたり解明されていなかった。

ヒト生物時計の非光同調については、健康成人男性を対象とした完全暗条件下での隔離実験[14]や全盲者を対象とした実験により検証されている[15, 16]。さらに、健康成人男性を対象に低照度に設定した隔離実験室で23.6時間の生活スケジュールで生活させた際、覚醒期間中に運動をさせるとメラトニンリズムは位相前進し、生活スケジュールへの同調が促進されることが報告されている[5]。これらの報告は、厳密な生活スケジュールや習慣的な運動などの社会的因子が非光同調因子としてヒト生物時計に影響することを示唆しているが、ヒト生物

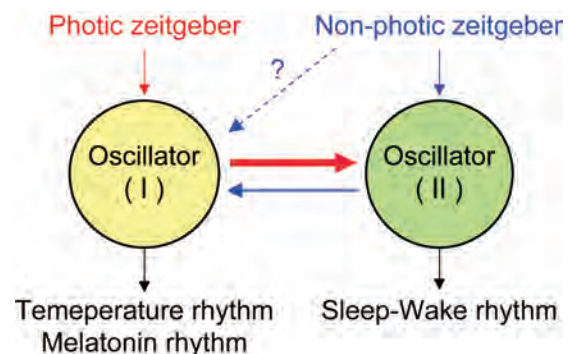


図4 ヒト生物時計の2振動体モデル

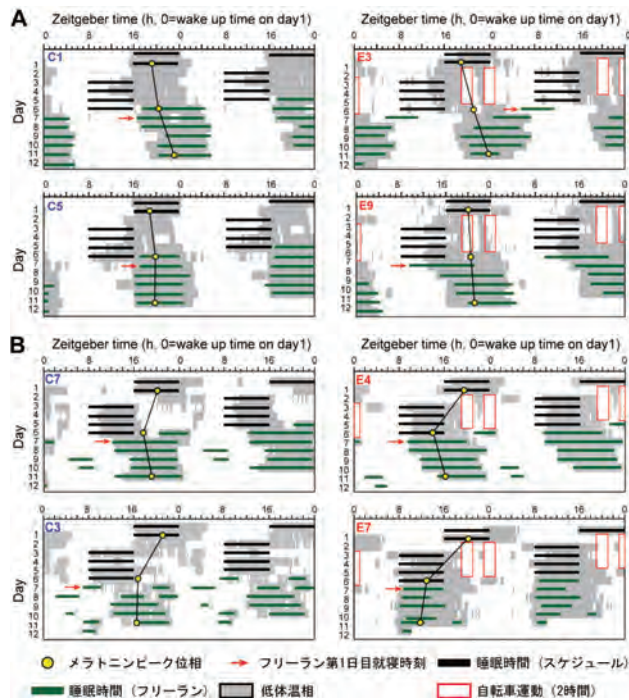


図5 異なる照明条件下での運動がヒトの概日リズム調節に与える影響

A：低照度環境下での習慣的な運動は睡眠覚醒リズムの部分同調を促進する

11泊12日の隔離実験中の対照群（左）と運動群（右）の典型例について、睡眠覚醒リズム、メラトニンピーク、直腸温の低温相をプロットしたアクトグラフ。フリーラン移行時の睡眠開始位相は、対照群では位相シフト前の睡眠時間帯にみられたが、運動群では位相前進した睡眠時間帯にみられ、運動により睡眠覚醒リズムの部分同調が促進された。部分同調により一時的に内的脱同調が生じるがその後のフリーラン期間にメラトニンリズムと睡眠覚醒リズムは再同調する [文献18]

B：高照度光下での習慣的な運動はメラトニンリズムの位相前進を増強する

対照群（左）と運動群（右）のアクトグラフ典型例。高照度光下での運動により睡眠覚醒リズムだけでなくメラトニンリズムもすやかに位相前進した。対照群では、睡眠覚醒リズムは運動群と同様に位相前進したが、フリーラン後の睡眠が断片化し、不安定になる被験者がみられた [文献23]

時計を構成する2振動体のどちらに作用するのは不明であった。

この問題に対して北大時間生理学分野では、研一教授が考案した光同調が困難な低照度に設定した隔離実験室で被験者の睡眠スケジュールを8時間前進させたスケジュール（強制睡眠スケジュール）で8日間生活させた後、フリーランに移行する脱同調パラダイムプロトコルを用いて、睡眠覚醒リズムは生活スケジュールに同調するが、血中メラトニンリズムにはほとんど影響しない部分同調を報告し、厳密な生活スケジュールは主に睡眠覚醒リズムの同調因子となることを報告した [17]。さらに、部分同調した睡眠覚醒リズムはその後のフリーラン期間中にメラトニンリズムと再同調することから、両リズムには相互協調が存在することを示した。この結果は、ヒトの生物時計の2振動体モデルを支持するものであり、さらに睡眠覚醒リズムを支配する振動体（振動体II）が社会的なスケジュールを同調因子とすることを明らかにした。

私の研究は、橋本ら [17] の用いた脱同調パラダイムスケジュールを用いて、強制スケジュール期間中に自転車エルゴメーターによる運動を負荷することで4日間という短期間であっても睡眠覚醒リズムの再同調（部分同調）が促進された。一方、メラトニンリズムは運動の有無に関わらず位相後退したが、運動群ではフリーラン移行後のメラトニンリズムの位相後退が抑制されることを見出した (図5 A) [18]。この研究では運動のタイミングは、夜間～早朝に相当する時間帯であった。先行研究では、夜間の単発運動がメラトニンリズムを位相後退させること [19]、夜間の習慣的な運動が9時間位相後退した生活スケジュールへのメラトニンリズムの再同調を促進することが報告されていた [20]。つまり、同じ夜間の運動であってもメラトニンリズムに対する作用が異なることから、習慣的な運動は睡眠覚醒リズムを介して2次的にメラトニンリズムに作用する可能性が推測された。この研究から、身体運動や社会的なスケジュールといった非光因子に対す

る反応性が睡眠覚醒リズムと血中メラトニンリズム間で異なることを示唆し、さらに非光因子が振動体Ⅱを介して振動体Ⅰに作用するという2振動体間のフィードバック経路の存在を支持する結果であった。

さらに、明暗周期の存在する環境下における運動の生物時計に対する作用は、中枢時計と末梢時計では異なることが推測された。この仮説を検証する目的で、*Per1-luc*マウスを用いて新奇環境下での回転運動が中枢時計および末梢時計に与える影響について、ヒトを対象とした隔離実験と同様のプロトコルを用いて検証した [21]。この実験では、8時間前進した暗期開始より3時間新奇環境に暴露し、4日間繰り返した。そして、位相前進の4日目に組織を採取し、視交叉上核SCNと末梢臓器（肝臓、肺、骨格筋）の*Per1-luc*リズムを測定した。その結果、新奇環境暴露により、行動リズム、肺、骨格筋の*Per1-luc*リズムの再同調が促進されたが、肝臓のリズムは暴露群、対照群ともに位相変化はみられなかった。一方、SCNのリズムは、暴露群、対照群ともに位相前進していた。この結果は、ヒトで得られた結果と同様に運動は主に行動リズムや末梢時計に作用し、明暗周期は主に中枢時計（SCN）に作用するというヒトのデータに基づいた仮説を動物実験により証明することができた。また、以前より制限給餌に対して肝臓などの消化器官系の時計遺伝子発現リズムが同調することが報告されている [22]。運動は肺や骨格筋といった運動に関わる末梢組織の同調因子として作用し、肝臓への影響は認められなかったことから、末梢時計により（非光）同調因子が異なることが推測された。

これらの研究を進展させ、明暗周期が存在する環境下で、運動がヒト生物時計の位相調節に与える影響を検証した。この実験では、先行研究 [18] と同様のプロトコルで、覚醒時の光照度を高照度光（約5000ルクス）に設定した。その結果、高照度光下での運動により、血中メラトニンリズムが振幅を維持したまま位相前進し、前進したスケジュールへの再同調が促進された（図5B）。対照群では、メラトニンリズムの位相変化はみられず、振幅も低下した。一方、睡眠覚醒リズムは運動群、対照群ともに位相前進し、両群間に差は認められなかったが、対照群ではフリーラン移行後に睡眠が断片化し不安定になる被験者もみられた（図5B）。前進した睡眠時間帯での睡眠脳波を解析した結果、対照群では睡眠効率が低下したが、運動群では睡眠効率の低下は

認められなかった [23]。高照度光下での運動は、交感神経活動を増加させ、生物時計の光に対する反応を増強することにより、メラトニンリズムの位相前進が促進されたと推測される結果であった。そして、睡眠覚醒リズムとメラトニンリズムの内的脱同調が予防されたことで睡眠の質が維持されたと考えられる。

ヒトを対象とした2つの隔離実験の結果 [18, 23] は、ヒトの生物時計が明暗周期（高照度光）と非光因子（生活スケジュール、身体運動）に対して異なる反応性をもつ2振動体からなることを強く支持する結果であった。また、メカニズムの解明は今後の課題であるが、実際の生活環境下のように明暗周期が存在する条件下においては、非光因子が生物時計の光に対する反応性を増強することでメラトニンリズムの位相変化を強化し、2振動体間の脱同調を予防する可能性が示された。

2) 行動リズムから生物時計へのフィードバック機構の解析

行動リズムは生物時計からの最終的な出力と考えられ、行動リズムの解析は時間生物学研究の発展に最も貢献した研究手法のといえる。行動リズムの測定には、輪回し運動を記録する方法とケージ内における自発行動を赤外線センサーにより記録する方法が用いられてきた。輪回し運動と自発行動では測定された行動リズムの周期が異なることが1970年代より繰り返り報告され [24-27]、行動リズムから生物時計へのフィードバック機構が存在することが示唆されてきたが、その実態は依然として不明である。しかし、現在では回転運動を使用した行動リズム解析が主流となっており、行動から生物時計へのフィードバックの影響は見過ごされてしまっているようにも感じられる。そこで、マウスを回転運動の設置されていないケージで飼育し、恒常暗下でフリーランさせた後、回転運動のケージに3時間移動する操作を24時間周期で80日間継続した。その結果、行動リズムが回転運動に同調すること、その際、回転運動への同調に先行してAnticipatory Activityが形成されること、Anticipatory activityは回転運動の位相および回転数に関係することを見出した [28]。さらに、Anticipatory activityは80日間の操作を終了した後でも、30日以上にわたって観察され、回転運動により新たな振動機構が形成されることが推測された。これらの性質は、制限給餌に対するAnticipatory activity [29] とは異なる

性質であった。この実験結果から、行動リズムから生物時計（中枢時計、視交叉上核）へのフィードバックは、回転輸運動に同調する末梢時計を介して作用するという仮説を提唱した。今後、この末梢時計の局在や性質について追究していきたい。

6. ヒトの時間生物学研究にける想い

ヒトの生物時計を研究対象とした時間生物学研究において、同調機構やフリーラン周期を解析するにはフリーラン実験が可能な時間隔離実験室が必要である。時間隔離実験は、被験者の生活を妨げることなく生体情報を長期間にわたり測定することが必要であり、容易に実施できるものではない。世界規模でも現在も稼働しているフリーラン実験が可能な時間隔離実験室はごくわずかである。

念願であったヒトを対象とした時間生物学研究に従事するようになってから10年が経過した。今振り返ってみるとあつという間の10年であったが、実験者として時間隔離実験室で過ごした時間のすべてが大切な財産となっている。特に、ヒト生物時計の特徴である①恒常環境下での生体リズムの内的脱同調、②低照度環境下での強制スケジュールに対する睡眠覚醒リズムの部分同調、を自分の目の前で確認できた瞬間はとても印象に残っている。先に紹介したこれまでの「運動によるヒト生物時計の調節」に関する研究を通じて、運動の持つ新たな可能性を見出したことは、研究を続けていくうえで大きなモチベーションとなった。また、時間隔離実験を実施するためにこれまで多くの方々に暖かく支えていただいたことの幸せを、今回の原稿を執筆させていただく中で改めて感じた。これまで受けたたくさんのご厚意に応えられるよう、今後も、ヒト生物時計機構の構造と機能の解明をめざすとともに、時間生物学に魅せられるばかりでなく、魅力ある研究ができるよう日々精進して参ります。

7. 謝辞

このたびは、第12回日本時間生物学会学術奨励賞・基礎科学部門を受賞できました事をお慶び申し上げます。私の現在までの業績はすべて共同研究に基づいたものであり、ともに実験を行い、データについて深く議論できる共同研究者の存在がなければここまで研究を進めることはできませんでした。特に、大学院時代から現在に至るまで時間生物学研究を一から指導して下さった本間研一先生、本間さと先生に心から感謝致します。大学院入学当時、

動物実験の経験のなかった私に必要な手技を指導して下さった安倍博先生、隔離実験の指導をして下さった橋本聡子先生、高須奈々先生、実験のサポートをして頂いた北海道大学大学院医学研究科時間生理学分野・時間医学講座・光バイオイメージング部門・細胞生理学分野のスタッフの皆さん、北海道大学医学部第一生理学分野同門会の先生方、研究者としての道へ進むきっかけを与えて下さった千葉県循環器病センターの本間甲一先生、そして、今までお世話になったすべての方々へ心より御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 山仲勇二郎, 渡辺剛, 永吉英記, 川村協平: 国士館大学体育研究所法 21: 27-34 (2002)
- 2) Yamanaka Y, Honma K: *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 124: 125-131 (2006)
- 3) Honma K, Honma S, Wada T: *Experientia* 43: 572-574 (1987)
- 4) Honma K, Honma S. *Jpn J Psychiatry Neurol* 42: 167-168 (1988)
- 5) Miyazaki T, Hashimoto S, Masubuchi S, Honma S, Honma K: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: R197-R205 (2001)
- 6) Pittendrigh C, Daan S: *J Comp Physiol* 106: 223-252 (1976)
- 7) Daan S, Pittendrigh C: *J Comp Physiol* 106: 253-266 (1976)
- 8) Daan S, Pittendrigh C: *J Comp Physiol* 106: 267-290 (1976)
- 9) Pittendrigh C, Daan S: *J Comp Physiol* 106: 291-331 (1976)
- 10) Pittendrigh C, Daan S: *J Comp Physiol* 106: 333-355 (1976)
- 11) Wever RA: *The circadian system of man: Results of experiments under temporal isolation*. New York: Springer (1979)
- 12) Kronauer RE, Czeisler CA, Pilato SF, Moore-Ede MC, Weitzman ED: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 242: R3-R17 (1982)
- 13) Aschoff J: *Science* 148:1427-1432 (1965)
- 14) Aschoff J, Fatranská M, Giedke H, Doerr P, Stamm D, Wisser H: *Science* 171: 213-215 (1971)
- 15) Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD,

- Nakagawa H: *J Clin Endocrinol Metab* 75: 127-134 (1992)
- 16) Klerman EB, Rimmer DW, Dijk DJ, Kronauer RE, Rizzo JF3rd, Czeisler CA: *Am J Physiol* 274: R991-R996 (1998)
- 17) Hashimoto S, Nakamura K, Honma S, Honma K: *Sleep Biol Rhythms* 2: 29-36 (2004)
- 18) Yamanaka Y, Hashimoto S, Tanahashi Y, Nishide S, Honma S, Honma K: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298: R681-R691 (2010)
- 19) Buxton OM, Lee CW, L'Hermite-Baleriaux M, Turek FW, Van Cauter E: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R714-R724 (2003)
- 20) Barger LK, Wright KP Jr, Hughes RJ, Czeisler CA: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R1077-R1084 (2004)
- 21) Yamanaka Y, Honma S, Honma K: *Genes Cells* 13: 497-507 (2008)
- 22) Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M: *Science* 291, 490-493 (2001)
- 23) Yamanaka Y, Hashimoto S, Masubuchi S, Natsubori A, Nishide S, Honma S, Honma K: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 307: R546-R557 (2014)
- 24) Aschoff J, Figala J, Pöppel E: *J Comp Physiol Psychol* 85: 20-28 (1973)
- 25) Yamada N, Shimoda K, Ohi K, Takahashi S, Takahashi K: *Physiol Behav* 42: 87-91 (1988)
- 26) Honma S, Honma K, Hiroshige T: *Physiol Behav* 49: 787-795 (1991)
- 27) Edgar DM, Kilduff TS, Martin CE, Dement WC: *Physiol Behav* 50: 373-378 (1991)
- 28) Yamanaka Y, Honma S, Honma K: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305: R1367-R1375 (2013)
- 29) Mistlberger RE: *Neurosci Biobehav Rev* 18: 171-195 (1994)