

## 臨床時間生物学研究会の足跡

国立精神・神経センター武蔵病院  
高橋清久

### I. はじめに

本会は 1986 年本間研一博士（現：北大生理学教授）と故遠藤四郎博士（東京都精神医学総合研究所所属）と私とが人の生体リズムを研究するものが集まって情報交換をしようと話し合ったのが最初のきっかけとなり発足した。本間財団から援助を頂き、第 1 回を東京八王子の大学セミナーハウスに泊り込んで行った。参加者はわずか 30 名足らずであったが、全員泊り込むという熱の入れかたで、議論は大いに沸騰して楽しい会であった。

最初これは単発の会として終え、研究会を継続するという考えは無かったが、誰からともなくまた集まりたいという希望が出された。しかし、経済的な基盤がないので、継続的な開催は難しいと思われた。だが、幸いにも高橋三郎教授を代表者として応募した文部省科学研究総合 A が採択されたため、それ以後 3 年間の開催が保証された。そして 1987 年 9 月、第 2 回の集会において滋賀医科大学、高橋三郎教授を研究会代表に選び正式に臨床時間生物学研究会が発足した。幹事として以下の 19 名の会員が選ばれ以後の運営に当たった。

高橋康郎	東京都神経研	本間研一	北海道大学 生理
井深信男	滋賀大学 心理	井上慎一	三菱化成生命研
本多 裕	神経研究所 晴和病院	川崎晃一	九州大学 内科
矢永尚士	九州大学 内科	菱川泰夫	秋田大学 精神科
山内俊雄	埼玉大学 精神科	中沢洋一	久留米大学 精神科
瀬川昌也	瀬川小児科クリニック	佐々木三男	慈恵会医科大学精神科
佐々木日出男	筑波大学 教育	樋口輝彦	群馬大学 精神科
大川匡子	秋田大学 精神科	永山治男	大分医大 精神科
杉田義郎	大阪大学 精神科	太田龍朗	名古屋大学 精神科
高橋清久	国立精神・神経センター		

### II. 研究会の全体の流れ

1980 年 Lewy らによる高照度光照射により人でもメラトニン分泌が抑制されるという重要な発見がなされ、人の同調機構に光が関与する可能性が示唆された。この発見が人の同調機構研究を促進させ、また季節性感情障害の治療に光療法を用いる契機を与えた。これらの影響を受け、研究会の

流れも高照度光による同調機構の解析や季節性感情障害と光療法に関する研究が主流となっていった。特に季節性感情障害に関する研究がアメリカやスイスから出され、時間生物学と精神医学の具体的な接点がみつかったということで、会員はこの疾患に非常に興味を抱いた。そこで会の結成を機会として、季節性感情障害の多施設共同研究を行う計画が立てられ、一層研究会の気

運が盛り上がった。その結果、全国的な調査研究と光療法の効果に関する機序を解明する研究が盛んに行われた。

その研究が一段落ついた頃に今度は皆の関心が睡眠・覚醒リズム障害に向いた。たまたまアメリカで報告されたビタミンB12の効果の追試で興味有る結果が出たため、これも多施設で共同して調べようということになった。全国ネットワークで患者をリクルートし、ビタミンB12や光療法といった新しい試みが奏功するかを調べようという目的のもとで、臨床時間生物学研究会の多くの会員がこれに参加した。一方、基礎研究者もビタミンB12のサーカディアンリズムに及ぼす影響を見ようと参加した。以後、ビタミンB12に関する研究はわが国の研究者が世界をリードする形となった。また、光療法の照射装置を開発するメーカーやリズム障害に効く薬を開発しようという製薬会社の参入もあって、睡眠・覚醒リズム障害研究は予想以上の発展を見せた。このように臨床時間生物学研究会は主として臨床家と人のリズムに興味を持つ基礎学者の集まりから始まり、それが関連領域の人達を巻き込むかたちで段階的に発展してきたものである。

会員数は最初は30名でスタートしたものが、1994年6月の最終時点では183名に達した。その専門別の内訳は第1表に示した通りであり、臨床家（特に精神科）が多いが国立研究所の基礎研究者から民間企業の営業担当まで参加者の層はきわめて幅広いものであった。

### Ⅲ. 研究会の諸成果

#### ① 定例研究会

毎年1回、秋に定例の研究会を開催した（第2表）。参考のために本格的な集まり

の最初としての第2回と最後の会となった第8回のプログラムを第3表および第4表に示した。演題数の15が最後には33題と倍以上に、また参加者も54名から98名と増加している。演題の内容にも研究の進展の跡が伺えよう。演題と参加者が最も多かったのは、生物リズム研究会と同じ会場で日程が連続するよう調整した第7回であった。この時には合同のシンポジウムも開催され、両研究会に共通したテーマとして”光”（生物リズムと光）が取り上げられ、活発な討論が展開された。

第5表に示すように研究会では当然のことながらヒトを対象とした物が多く、その3分の2以上は疾患を対象としたものであった。取り上げられたテーマとしては常に同調機構をテーマとしたものが多く、その指標として体温、睡眠、行動、メラトニン等のリズムを用いたものが多くみられている。疾患としては最初は季節性感情障害を含む感情障害が多く、次第に睡眠・覚醒リズム障害が多く取り上げられるようになった。また、高齢者・痴呆を対象とした演題が次第に増加している。一方、脳器質性障害、視覚障害、胎児、未熟児といった特徴ある障害も取り上げられている。

#### ② 文部省科学研究費

前述のごとく研究会を継続させるための経済的基盤を得るために、1987年度に応募した文部省科学研究費が好運にも採用された。高橋三郎教授を主任研究者として、課題名は”時計機構と関連した精神疾患の発現機構とその治療”であり、以後4年間研究費の助成を受けた。

#### ③ 多施設共同研究

1987年の研究会で多施設で季節性感情障害の患者を同定し、光療法の効果を確かめようということになり「日本における季

節性感情障害に関する多施設共同研究」が正式に発足した。国立精神・神経センター神経疾病研究第三部に事務局をおき、マスメディアを用いて教育、啓蒙を行い患者をリクルートした。この結果はいくつかの論文として発表されている。1-4)

引続き 1989 年から「睡眠・覚醒リズム障害に関する多施設共同研究」が発足した。これはそれまでの研究会で大川ら、杉田らの睡眠・覚醒リズム障害に対するビタミン B 12 の効果が報告され、それを確認するために小研究グループを結成し、症例を増して予備的研究を行った。その結果、非 24 時間睡眠・覚醒症候群も睡眠相後退症候群のいずれにも効果的であるという結果が得られた。そこで全国的に患者をリクルートしてその実態を調べ、ビタミン B 12 と同時に光療法の効果も検討しようとしたものである。これらの結果もいくつかの論文にまとめられている。その後ビタミン B 12 の二重盲験も行っている。これらの臨床研究と平行してビタミン B 12 の作用に関するヒトを対象とした基礎的研究や動物実験も行われ、ビタミン B 12 が光感受性を増加する可能性や直接睡眠にも影響する可能性を示唆する結果が得られている。5-7)

#### ④ 関連研究会

(i) 体温リズム研究会 (世話人：小林敏孝、本間研一)

人のリズム研究を行う上で必須なものは、リズムを継続的に行動を制限する事なく長期間にわたって測定する方法である。それには直腸温の連続記録が最も可能性がある。その方法を開発する目的で、三栄測器の後援を得て、試作品を作り、多施設で検討するための研究会を作った。臨床時間生物学研究会に先だって開くこととして、第 1 回が 1988 年に開催された。その後他社から

現在汎用されている体温ロガーが開発されたため、本研究会は第 3 回をもって終了した。

(ii) 季節性感情障害中間報告会 (世話人：樋口輝彦、高橋清久)

季節性感情障害の多施設共同研究が始まったことに伴い、その中間報告会を、毎年日本生物学的精神医学会の前後に開催した。生物学的精神医学会は毎年 3 月末に開催されるため、この時期に合わせることは丁度臨床時間生物学研究会の中間時点にあたることと、季節性感情障害の発症が終息する時期にあたるため好都合であった。1990 年にはスイスにおける季節性感情障害を報告した Dr. A. Wirz-Justice を招いて、“Recent advance in SAD research” と題して、季節性感情障害と光療法に関するミニシンポジウムを開催した。本会は 1988 年から合計 4 回の会を持ち、その任務を終えた。

#### ⑤ 英文抄録 (Proceeding) の発行

第 3 回の研究会から Japanese Journal of Psychiatry and Neurology に英文抄録を掲載することとした。これは会員の本多裕博士 (晴和病院院長) のご尽力によるもので、一編が 2-3 頁で参考文献も記載して、オリジナル論文としても通用するように配慮して頂いた。抄録掲載は有料であるため任意としたが、毎回殆ど全ての発表演題が掲載された。外国からの文献請求も少なくなく、わが国の臨床時間生物学の研究が活発に行われていることを国際的に知ってもらいよい機会となった。この英文抄録掲載も第 8 回で終了となったが、貴重な記録として残っている。8-13)

## ⑥ ニュースレター発行

1992.1.30 にニュースレターの第1号を発行した。幹事会の報告や関連研究会の予告などを掲載したが、目玉は外国留学帰りの方々による寄稿であり、また、外国のリズム関連学会に出席した方々の見聞記であった。それによって臨床時間生物学分野の世界における研究の現状を知ることが出来て、これも貴重なニュースソースであった。1993.8 発行の第3号が最終号となった。

## ⑦ 出版

文部省科学研究費が認められ、臨床時間生物学研究が勢いついたのを機会に、その班員が主たる分担執筆者となって「臨床時間生物学」を朝倉書店から出版した(1990年)。これはそれまでの先行研究および分担研究者の研究の進展をまとめ、今後の課題について検討しようとするもので、一般の医療関係者にも新しい分野の啓蒙書として歓迎された。また、これまでの知識の整理と今後の研究遂行の問題点を知る上で有用な企画であった。

1978年に発行された千葉・佐々木監修の名著「時間生物学」を改訂する意味で「時間生物学ハンドブック」が1991年に

刊行された。時間生物学に関するものはすべて掲載するという企画であり、その意味でハンドブックという名称がつけられたが、この書籍にも臨床時間生物学研究会の多くの会員が分担執筆者として筆を執っている。それぞれの執筆者がそれまで臨床時間生物学研究会を通して蓄積してきた研究成果をその書籍に集約している。

## IV. おわりに(今後の発展を期待して)

今回、時間生物学会の設立により生物リズム研究会や循環器リズム研究会の研究者と交流することが可能となり、それによって臨床時間生物学研究の更なる発展が期待できることは大きな喜びである。臨床時間生物学の研究は常に基礎的なリズム研究に支えられている。研究上の重要なヒントは基礎研究からきている。また、臨床での研究結果に関して方法論的な、また技術論的な観点から基礎研究者から批判と助言を受けることは何にも増して重要なことである。臨床時間生物学研究会が時間生物学会として発展的に解消したことにより、臨床研究が一段と飛躍することになる。

## V. 参考文献

- 1) 杉下真理子他 わが国における季節性感情障害の実態調査と光療法 精神科治療学 5: 333, 1990
- 2) Takahashi K. et al: Multi-center study of seasonal affective disorders in Japan. J Affective Disord 21: 57, 1991
- 3) Nagayama H. et al: Atypical depressive symptoms possibly predict responsiveness to phototherapy in seasonal affective disorder. J Affective Disord 23:185, 1991
- 4) 永山治男他 季節性感情障害における高照度光療法の効果発現因子に関する多施設共同研究 精神医学 36:159-165,1994
- 5) Honma K. et al: Effects of vitamin B12 on plasma melatonin rhythm in humans:

increased light sensitivity phase-advances the circadian clock? *Experientia* 48: 716, 1992

- 6) 高橋清久他 我が国における睡眠覚醒リズム障害の多施設共同研究 第2報: ビタミンB 12 および光療法の効果 *精神医学* 36: 275, 1994
- 7) Yamadera H. et al: A multicenter study of sleep-wake rhythm disorders in Japan. (submitted)
- 8) Proceedings of the 3rd workshop for the clinical research on chronobiology *Jpn J Psychiat Neurol* 43: 257-301, 1989
- 9) Proceedings of the 4th workshop *Jpn J Psychiat Neurol* 44: 161-198, 1990
- 10) Proceedings of the 5th workshop *Jpn J Psychiat Neurol* 45: 145-188, 1991
- 11) Proceedings of the 6th workshop *Jpn J Psychiat Neurol* 46: 207-258, 1992
- 12) Proceedings of the 7th workshop *Jpn J Psychiat Neurol* 47: 435-493, 1993
- 13) Proceedings of the 8th workshop *Jpn J Psychiat Neurol* 48: 449-509, 1994

第1表 会員の専門別内訳

臨床医学	精神科	134
	内科	5
	神経内科	2
	小児科	2
	産婦人科	1
基礎医学	生理学	13
	心理学	8
	法医学	1
	栄養学	1
動物学		4
植物学		1
工学		1
企業	製薬会社	7
	電気メーカー	3
	計	183

第2表 臨床時間生物学研究会開催の記録

	日時	場所	幹事	演題数	参加者数
第1回	1986. 9.15-16	八王子セミナーハウス	本間・高橋(清)	13	30
第2回	1987. 9.22-23	東京市ヶ谷 私学会館	高橋(清)	15	54
第3回	1988. 9.25-26	アルカディア市ヶ谷	高橋(清)	26	76
第4回	1989. 9.28-29	東京ガーデンパレス	高橋(清)	22	92
第5回	1990. 9.26-27	東京ガーデンパレス	高橋(清)	28	105
第6回	1991.10.16-17	名古屋サンプラザ	太田龍朗	23	99

第7回	1992. 9.24-25	東京都市センター	高橋(康)・樋口	37	130
第8回	1993. 9.30-	京都国際交流会館	高橋(三)	33	98

10.1

### 第3表

第2回 プログラム 1987年9月22-23日 東京 市ヶ谷 私学会館

1. 飼育環境の違いによるラットのフリーランニングリズムの変化	山田尚登他
2. ストレスのフリーラン周期に及ぼす影響	高橋清久他
3. ラットの体温、行動、飲水リズムとリチウムの効果	永山治男
4. Daily Torpor の季節リズムと概日システム	井深信男
5. 明暗周期短縮によるラット・サーカディアンリズムの位相後退モデル	高橋康郎他
6. 日中の活動が夜間睡眠に及ぼす影響—デルタ波を中心として—	井口義信他
7. 看護婦の体温リズム 交代勤務経験による影響	奥平進之他
8. 半球間活動のウルトラジアンリズムの検討	堀忠雄
9. サーカディアンリズムの同調機序	本間研一他
10. 時差ボケによる生体リズムの内的脱同調の検討	佐々木三男他
11. 夜間血清メラトニンレベルに及ぼす光の影響	山崎潤他
12. 深部体温によるヒトの概日リズム測定の方法	辻本哲士他
13. ヒト日内リズム発現における食事の役割	斉藤昌之
14. 結核性髄膜炎後遺症例における生体リズムの検討	篠崎昌子他
15. 未熟児における体温の変化について	佐藤郁夫他

### 第4表

第8回 プログラム 1993年9月30日-10月1日 京都国際交流会館

1. 非24時間睡眠・覚醒症候群の2例	田ヶ谷浩邦他
2. 睡眠相後退症候群の一例 —時間生物学的検討—	猪原久貴他
3. 睡眠相後退症候群の心理特性について	白山昌子他
4. 睡眠・覚醒リズム障害の臨床像と背景因子について	山田和夫
5. 睡眠・覚醒リズム障害の予後 —思春期および成人例の調査結果—	太田龍朗他
6. 睡眠相後退症候群に対するビタミンB <sub>12</sub> の効果	杉田義郎他
7. トリアゾラムが著効を示した睡眠相後退症候群(内因型)の5例	松本三樹他
8. メチルフェニデートを用いた睡眠・覚醒リズム障害の治療	高橋康郎他
9. 20-40分睡眠・覚醒リズムに対する断眠および光照射の影響	江村成就他
10. 痴呆患者の睡眠・覚醒障害の臨床的研究	小山恵子他
11. 痴呆老年者の睡眠・覚醒リズム障害—深部体温と行動量を指標として	大川匡子他
12. 痴呆老人の生体リズム —メラトニンを指標として—	岡本典雄他
13. 「植物状態」患者の深部体温リズムおよびホルモンリズムの検討	土山祐一郎他
14. 意識障害患者における心拍のリズム	市丸雄平他

15. 入眠経過の末梢皮膚温における若年者と中高年者の比較	北堂真子他
16. 双極性感情障害 2 例の長期生体リズムの観察	青谷 弘他
17. 感情障害の概日リズムの研究	鈴木英明他
18. 感情障害の患者における尿中メラトニン代謝物の測定	大井 健他
19. うつ病における生体リズムの研究 -第3報-	永山治男他
20. 季節性感情障害に関する多施設共同研究報告 -第5年度-	坂元 薫他
21. 季節性感情障害の光療法における高照度光と低照度光の比較に関する多施設共同研究	永山治男他
22. 季節による感情の変化 -鹿児島市と名瀬市におけるアンケート調査	寿 幸治他
23. 不規則交替勤務者のメラトニンリズム -位相の変化について-	間所重樹他
24. 深夜勤務従事者の概日リズムにおよぼす高照度光の影響	松本三樹他
25. 看護婦の深夜勤務後の睡眠感に及ぼす高照度光の影響	亀井雄一他
26. 作業成績に及ぼすウルトラディアンリズムの影響	林 光緒他
27. 健常男子におけるトラゾドンとイミプラミンの概日リズムへの影響	中村秀一他
28. ビタミンB 12 および高照度光の生体リズムに与える影響	伊藤 洋他
29. Constant Routine 下での Methyl-B12 の生体リズムに与える影響	内山 真他
30. 高照度光によるヒトメラトニンリズムの位相反応とメラトニン光抑制反応との解離	橋本聡子他
31. リズムの再同調機構に及ぼす行動抑制の影響	辻丸秀策他
32. 視交叉上核 (SCN) 破壊ラットの血圧。心拍数の概日リズム	佐野宏明他
33. 体重・性巣発達に及ぼす光周期・食餌条件の効果 (シリアハムスター)	井深信男

第5表 発表演題のキーワード

対象	動物	第2回	第3回	第4回	第5回	第6回	第7回	第8回
		5	3	2	3	2	9	4
	ヒト	10	23	22	25	21	28	29
感情障害			4	2	1	2	1	4
SAD			2	4	4	4	4	2
睡眠覚醒リズム障害			3	6	4	8	7	10
不眠症			1					
周期性傾眠症						1		
自閉症			1					
精神分裂病						1		
神経症					1			
拒食症						1		
脳器質性障害		1	1	1	2			1

視覚障害				2	2		
不登校	1		2		1	1	
痴呆・高齢者		1	1		1	2	3
胎児・未熟児	1	1	1	1			
交替勤務	1			1	1	1	2
時差ぼけ	1	1	1				
光療法		7	7	4	1	4	6
ビタミンB <sub>12</sub>			1	6	4	2	3
薬物療法			1	1			2
森田療法		1					
隔離実験	1	1		1	1	1	1
同調機構	7	3	4	2	3	4	4
光受容	1		1	2		3	
食事	1		1				
衣服					1		
体温	4	7	2	7	6	7	5
睡眠・行動	2	3	2	8	4	6	5
メラトニン	2		3	1	2	2	2
コルチゾール			1				
休眠状態	1	1					
朝型・夜型		1				1	
季節性			2	2	1		2
ストレス	1					2	
ウルトラジアン	1	1			1	1	1

