

## 第13回日本時間生物学会学術大会と 第22回国際生物学賞記念シンポジウムを終えて

深田吉孝・広田 毅

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻

第13回日本時間生物学会の東京学術大会は、2006年11月30日から同12月2日までの3日間、東京国際フォーラムにおいて開催されました。すでに前号の巻頭言でご紹介したように、昨年、第22回国際生物学賞の授賞分野に『Chronobiology』が選定され、オランダ・ Groningen大学のSerge Daan博士が受賞者に決定しました。これを記念する国際生物学賞記念シンポジウムが、本学術大会に日程を一部重ねて同じく東京国際フォーラムで開催されました（開催責任者：深田吉孝）。このような事情から本稿では、国際生物学賞記念シンポジウムの報告も併せ、本学会の第13回学術大会について報告させていただきます。



写真1 深田大会長からの開会の挨拶 (ホールD5)

まず第13回学術大会の開催準備のため、東大の学会員を中心に、海老澤尚（以下敬称略：東大／院医）、前村浩二（同）、岡野俊行（早大／理工）、小島大輔（東大／院理）、真田佳門（同）に筆者両名が加わって大会準備委員会を作り、準備委員会事務局を広田毅が務めました。会場は当初、東大キャンパスの中で山上会館と理学部が新築した小柴ホールの2会場を予約していましたが、急遽、併催することになった国際生物学賞記念シンポジウムに日程の制限などがあり、頭書の日程と会場に決まりました。大学施設を利用する場合に比べて会場費が大幅に上がったため、財源をいかに確保するかが準備委員会での大きな課

題となりました。このような切迫した状況のなかで各委員が熱心に企業各社に働きかけ、本間研一理事長をはじめ一部の学会理事のご協力もいただいて、大会の開催2ヶ月前にようやく一息つける状況にこぎつけました。準備委員の皆様と学会理事各位に心から感謝申し上げる次第です。

学術セッションの編成では、準備委員に加えて大塚邦明教授と柴田重信教授にプログラム委員として議論に参加していただき、臨床と基礎の両分野あわせて5つのテーマを選定しました。各シンポジウムの報告は別に記事があるようですので、テーマを記すだけにとどめます。『フィールド医学と時間医学』



写真2 学会懇親会にて (東京国際フォーラム ロイヤルキャフェテリア)

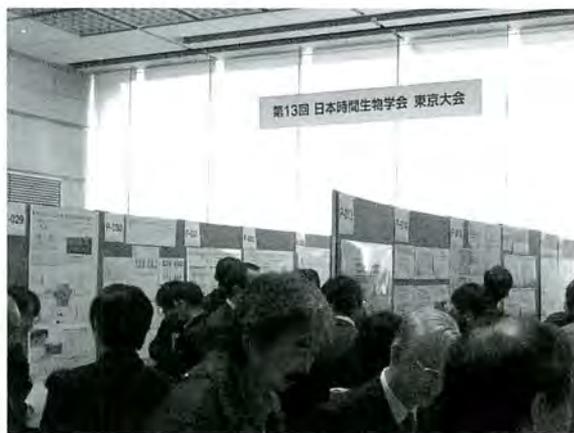


写真3 学会ポスター会場 (ホールD5)にて

『時間栄養学—食とリズム』『分子時計研究の最前線』『精神疾患とリズム』『メタボリックシンドロームとリズム』がタイトルですが、いずれのセッションにも多くの聴衆が集まり、高いレベルの講演に対して活発な意見交換が行なわれました。中でも、東京国際フォーラム・ホールD1は定員132席というコンパクトな会場で、聴衆にとっても近い位置に講演者が立つので会場に一体感があり、いっそう熱のこもった議論が行なわれました。当初、ホールD1では聴衆を収容しきれない可能性を危惧しましたが、そのような事態も起こらず、広い会場よりもむしろ、このようなコンパクトタイプの会場が本学会の学術講演には似合っている印象を持ちましたが、皆様はどう感じられたでしょうか。

さて、会員による一般発表こそが学術大会の中核であることは言を俟たない事ですが、大会には100演題の申し込みがありました。今回は、上述のシンポジウム(27演題)と国際シンポジウム(31演題)に数多くの講演が組み込まれましたので、これに加えて100題ものポスター発表が集まったことは喜ばしい限りです。ポスターによる一般発表の重要性を鑑みて、ポスター会場には多くの参加者が流れ込む



写真4 国際生物学賞授賞式にて(2006年11月20日)  
(photo by Anna Wirz)



写真5 記念シンポジウム晩餐会にて天皇陛下からの下賜記念メダルを披露するダーン博士(photo by Anna Wirz)

よう、いろいろな方策を練りました。各企業による機器展示をポスター会場内で行ない、共存共栄を図りました。また、国際シンポジウムのセッション間の時間を長く設定してポスター発表の指定討論時間とし、両会場の動線にも工夫しましたが、いかがだったでしょうか。ポスター発表の中から一部の演題をシンポジウム『分子時計研究の最前線』のショートトークに汲み上げ、ごく一部ではありますが若い学生会員にも口頭発表の機会を与えることができました。残念ながら、時間的な制約から他のシンポジウムセッションでは講演への汲み上げができなかったため、ご希望に添えなかった事もあるかと思いますが、この点はどうかお許しください。

会期の3日間ともランチョンセミナーを行ない、参加者の皆様が一日を通して会場で過ごせるようにして、インターネットの専用スペースも確保しました。ホール使用料が高いため、参加者が自由に過ごせる広い休憩スペースが確保できませんでしたが、東京の都心という地の利を生かして、議論や懇親には会場近くの店舗を利用していただけたのではないかと考えております。

一方、国際生物学賞記念シンポジウムの参加者は、外国人約20名を含めて240名近くにのぼり、会場の東京国際フォーラム・ホールD7には常に満員に近い多くの聴衆が集まりました。日本学術振興会からの要請を受けて一般公開シンポジウム(参加費無料)としましたので、かなりの人数の一般参加者が入場しました。この事実は、本学会の研究テーマである時間生物学が一般社会からも強く注目されている証しで、非常に喜ばしいことだといえます。さて、この記念シンポジウムは、本学会学術大会期間の2日目と3日目に併催され、セッション1:ヒトの時間生物学、セッション2:脊椎動物の時間生物学I、セッション3:脊椎動物の時間生物学II、セッション



写真6 学会とシンポジウム終了後の打ち上げ(東京国際フォーラムガラス棟からの夜景を楽しみながら)(photo by Anna Wirz)

ン4：ショウジョウバエの時間生物学、セッション5：植物、シアノバクテリア、アカパンカビの時間生物学、に分けて招待講演が行なわれました。多様な生物のリズム現象とその根底に潜む分子メカニズムを研究している国内外の第一線の研究者が招聘され、生物リズムに関する最新の知見と諸問題が総合的に議論されました。紙面の都合で各講演の内容にはふれませんが、シンポジウムの最後に、第22回国際生物学賞を受賞したSerge Daan博士が「夜明けと夕暮れ：2つの因子による概日時計の同調」という演題で記念講演を行ないました。この講演でDaan博士は、オランダと日本の交流の歴史から紹介し、その後、同博士がこれまで時間生物学の分野で展開した研究史の集大成を述べられました。このように本シンポジウムにおいては、時間生物学の研究分野の最前線の研究成果が発表され、今後の研究に向けた議論と問題提起を通じて、時間生物学分野における国際生物学賞受賞者の業績とそのインパクトが浮き彫りになり、本賞の学術的意義が国際的に高めら

れたと言えます。

最後に、本学術大会の開催にあたっては、ランチオンセミナー担当のアトー(株)とオリンパス(株)をはじめ、ブース展示には9社、寄付と広告掲載は21社からの協力をいただきました。このようなご協力のもとで、国際生物学賞記念シンポジウムを併催する事により、時間生物学の学問的アピールを行うと共に、大学院生をはじめとする幅広い若手研究者への啓蒙をも行うことができたと考えています。本学術大会には、一般参加者241名(うち当日参加登録者は82名)、学生参加者102名(うち当日参加登録者は21名)、これらの合計は343名にのぼり、例年の大会よりもかなり多い参加者を迎えることができました。特に、例年にもまして数多くの学生参加者を迎えることができたのは主催者にとって大きな喜びであり、日本学術振興会をはじめ、ご協力いただきました関係各位にここに心よりお礼を申し上げる次第であります。

## 「第13回日本時間生物学会学術大会」と 「第22回国際生物学賞記念シンポジウム」参加記

浜坂康貴

(独)産業技術総合研究所生物機能工学研究部門 生物時計研究グループ特別研究員

2006年11月30日から12月2日まで第13回日本時間生物学会学術大会に参加した。今学会は、第22回国際生物学賞の授賞分野として『時間生物学(Chronobiology)』が選定されたため、受賞者を招いて開催される記念シンポジウムと同時に開催された。恥ずかしながら、私は国際生物学賞を知らなかったもので、学会に参加する前にネットで公式ページを閲覧してみた。それによると、設立の趣旨は“昭和天皇の御在位60年と長年にわたる生物学の御研究を記念するとともに生物学の奨励を図る”ことなのだそう。受賞者は“生物学の研究において世界的に優れた業績を挙げ、世界の学術の進歩に大きな貢献をした研究者”を対象分野から“原則として毎年1人”が選ばれる。受賞分野の選定は国際生物学賞委員会が行い、受賞者の決定は“内外の関係学術機関・団体及び有識者からの推薦に基づき”最終的には国際生物学賞委員会で決定するそう。ちな

みに、第16回、「発生生物学」分野での受賞者は、ショウジョウバエを使って初めて概日リズムの変異体を単離したことで有名なDr. S. Benzerなのだそう。そして、今回の第22回国際生物学賞『時間生物学(Chronobiology)』分野での受賞者は、Dr. Serge Daan(オランダ、グローニンゲン大学教授)だった。

ハエの概日リズムを主に勉強してきた私にとって、哺乳類の研究が多いといわれる時間生物学会は初めての参加だった。今回は国際生物学賞記念シンポジウムと同時開催ということで、“論文などで名前は知っているけど、顔を知らない”国内外の著名な研究者(受賞者のDr. Daanを含む)を拝見できる機会としてとても楽しみにしていた。

初日の11月30日は日本時間生物学会会員による年次発表会だった。開催場所は、東京国際フォーラムで、ここはアイドル歌手などがコンサートを設



写真1. 講演会場（5階総合受付）傍のテラス。講演の合間には、コーヒーを飲みながら休憩している人であふれた。ちなみに講演会場は7階のホールだった。

備があるほど有名かつ巨大な施設らしい。関東に不慣れな私でも、この“周辺駅からは徒歩で5分”の建物には、迷うことなく着けるだろうと高をくくっていた。しかし、当日の朝、地下鉄の駅から地上へ出てみると、外は巨大なビルに囲まれて、どの方向に歩けば会場にたどり着けるのか見当がつかない。さらに困ったのは東京国際フォーラムにたどり着いてからで、施設があまりにも大きいためなかなか学会会場を見つけることが出来なかった。右往左往していると学会参加者の人ごみが見つかり、なんとか学会受付にたどりついた。

この日の午前中は「フィールド医学と時間医学」のセッションと「時間栄養学—食とリズム—」が行われた。さらに、午後の部では近年話題になっている“メタボリックシンドローム”と絡めて、摂食、肥満、糖尿病、血圧変動と体内時計の関わりについてのワークショップが設けられるなど、概日リズムの研究が日常生活に直結するような話題が数多く扱われた。また、午後の別会場では「分子時計研究の最前線」と題したワークショップが行われ、講演を聴きにきた人が会場からあふれ出るほどに賑わった。ここでは、PERとルシフェラーゼ（Luc）の融合タンパクを培養細胞に発現させることでPER分解のリ

ズムを追った研究や、哺乳類以外の脊椎動物から見つかった新規クリプトクロム（CRY4）の機能をニワトリにおいて解析した研究、Lucイメージングによってマウス視交叉上核の*Per1* 遺伝子の発現リズムについての研究など、シアノバクテリア、シロイヌナズナ、ゼブラフィッシュを含めた様々な種で、新規時計遺伝子の探索や新しいモデル構築への試みについて発表があった。

この日に、私の印象に残ったのは“ランチョンセミナー”である。私は学会の“ランチョンセミナー”にも初めての参加だったため、“ランチョンセミナー”のお弁当が用意されていたのには驚いた。さらにびっくりしたのは、お弁当の中身。とても豪華なのだ。あとで聞いた話によると、このお弁当は帝国ホテル製だったとか。午前中に、食生活や栄養バランスと日周期リズムの講演を聴いただけに、豪華なお弁当で私のお腹も体内時計も大満足だった。もちろん、“ランチョンセミナー”での収穫はお弁当だけではない。この日はルシフェラーゼ（Luc）によるレポーターアッセイを改良することによって、より複雑な解析が出来るようになったという講演が行われた。そのうちの 하나가、鉄道虫由来のLucとイリオモテホタル由来のLucを同時に検出する手法。この2つのLucは同じ基質を使うにもかかわらず、前者は赤色を、後者は緑色を発光するので2種類の遺伝子発現を同時に測定するのに便利なのだそう。もう一つは、Luc活性をイメージングで検出する手法。この手法を用いることで、組織あるいは培養細胞における遺伝子発現を細胞毎に経時的に検出することができるという。今学会ではLucイメージングによる研究が多数見受けられ、また、3日目のランチョンセミナーでもLucイメージング用の機器の宣伝があるなど、今後、リズム現象の強力な解析手法として普及しそうな印象を受けた。

次の日、12月1日は、国際生物学賞の記念フォーラムが前日と同じ場所で開かれた。この日、少し遅刻した私は、慌てて地下鉄の駅を出て東京国際フォーラムへ向かっていた。すると、私の少し前を背の高い3人の年輩の外国人が歩いている。彼らはキョロキョロと何かを探している様子だった。「もしかしたら、学会に参加する人達かな？」と思わないでもなかったが、ここは国際都市東京、外国人が観光で歩いても不思議ではない。急いでいたこともあり、私は彼らを横目に会場に向かった。しかし、その外国人達も目的地は同じのようで、彼らは地図を見ながら私と同じ方向に歩きだし、小走りの

私を長い足で悠々と歩いて追い越していく。私は彼らが乗り込んだエレベーターにかろうじて滑り込み、彼らと一緒にフォーラムの会場に乗り込んだのだった。「そっか、彼らは受賞記念講演に招待された人達だったのか。招待されてるって事は、かなり有名な人なんだろうな」と思い、私はフォーラムを聴きつつも、彼らが何者なのか見守ることにした。

フォーラムでは開会の挨拶が終わり、続いて第22回国際生物学賞の受賞者のDr. Serge Daanの経歴と先立って行われた授賞式の様子を紹介していた。Dr. Daanの代表的な業績の一つはげっ歯類での実験データをもとにした二重振動体モデルとnon-parametric同調モデルなのだそう。これらの研究は30年くらい前に発表されているにもかかわらず、前者は近年でもショウジョウバエの概日リズムの論文に引用されている。遺伝子解析や分子生物学的手法など最新の技術がどんどん出てくるなかで、研究分野にもよるのだろうが30年前の論文が引用されることは多くないのではなかろうか（実際、今、手近にあった論文をいくつか見たのだが、引用されている論文の8割以上が10年以内に発表されたもので、30年前の論文は一つもなかった）。おそらく、Dr. Daanの国際生物学賞の受賞は、彼の確かな研究と先見の明が多くの人に支持されている現われなのだろう。

そしてフォーラムはDr. Daanの経歴の紹介が終わり、いよいよ受賞者本人のお出ましという運びとなった。会場を埋め尽くした参加者は大きな拍手で、Dr. Daanの登場を促している。「Dr. Daanはいったいどんな姿をしているんだろう？」私は興味津々で、ほぼ満員となっている会場をグルグルと見回した。するとその時、私と一緒に会場に乗り込んだあの3人の外国人のうち、背の高い一人が立ち上がり、マイクを片手に挨拶をするではないか！ そう、彼こそがこのフォーラムの主役であるDr. Serge Daanで、私はこの時はじめて彼の容姿を知った。

さて、この日の午前中は“Chronobiology in Humans”、午後からは“Chronobiology in vertebrates I”と題したセッションが開かれた。午前中のセッションでは、人の生活パターンやリズムを調べているということもあって、分子生物学的な研究は少なく、むしろ臨床で集めた睡眠・覚醒のデータを“Two Process model”に照らし合わせた講演が多かった。午後のセッションでは一転して、マウスなどの体内時計を分子生物学的手法で調べた研究が多く、SCNから放出される神経ペプチドProkineticin2

の役割を調べたものや、mPER2の免疫沈降で共沈したタンパクをMS-TOFで同定し、新規時計調節因子を探した講演などが印象的だった。そんな中で少し驚かされたのはDr. Blockの講演。老齢マウスで明暗周期の位相をずらす（いわゆる時差ボケ）実験をしたところ、毎週6時間ずつ位相が前進する条件に曝したマウスは短命になったという。会場には海外から招待された研究者が多数見受けられたが、今回の訪日で彼らの健康に悪い影響がなかったか少し心配になった。

午後のセッションの前には、ポスターの発表の時間が設けられた。出ていたポスターは約100題で、どれも活発な議論で盛り上がっていた。ポスター発表会は時間生物学会のイベントなので日本語のポスターがほとんどだったが、中には国際生物学賞の記念シンポジウムのために招待された海外からの研究者を引っ張り込んで、英語で議論している場面も見受けられた。私は前日の“ランチョンセミナー”で聴いた赤Lucと緑Lucの手法を使った研究に注目した。そこでは赤と緑それぞれのLucを*Bmal1*プロモーターに連結し、それらをラットの培養細胞に導入したところ、得られた赤Lucの安定株の概日周期は、偶然にも緑Lucの安定株のそれよりも短かったという。では、これらの細胞株を混ぜて培養するとそれぞれの概日周期はどうなるでしょうか？という内容だった。Lucイメージングと共に、2色Luc法は異なる遺伝子の発現を経時的に追うなどの方法で今後の発展が大変期待される。

3日目の12月2日は、午前前半に“Chronobiology in Vertebrates II”、後半は“Chronobiology in Flies”、午後からは“Chronobiology in Plants, Fungi and Bacteria”が催された。朝型時計と夜型時計の講演を幾つか聴いていたが、“Chronobiology in Vertebrates II”でも、朝型と夜型の時計の話聞くことが出来た。それはDr. H. Uedaの研究室でのエピソードだった。彼の研究室では試薬を使って実験をする（wet）研究者と、その実験値をコンピューターで解析をする（dry）研究者がペアになって研究しているという。効率のいいことに、前者のwet研究者は昼に活発に実験を行い、後者のdry研究者はその実験値を夕方に受け取り、主に夜中に分析するのだそう。昼夜で異なる転写因子がリズムを調節しているという講演内容もさることながら、実験体制も昼夜シフトになっていることに感心してしまった。その他にも、mPER2タンパクのリン酸化や、*mPer1*の翻訳が3' UTRとmLark1によって調節

される機構についての発表があった。

“Chronobiology in Flies”では、Dr. M. Youngが欠席のため発表が取りやめとなった。彼は、今回のシンポジウムで私が注目していた研究者の一人だったので残念だった。一方で、ある女子学生は“Dr. M. Youngはハリウッド俳優のようにかっこいい”と噂を聞いていたらしく、私以上に残念そうだった。このセッションでは、キイロショウジョウバエには温度感受性の時計と光感受性の時計があり、前者は背側にある神経群、後者は脳側方部にある神経群であることや、*fmr1*を欠損したハエの羽化リズムは正常であるが活動リズムには異常が見られるなどが発表された。キイロショウジョウバエでの研究にもかかわらず、Dr. Daanを含む哺乳類の研究者らも盛んに質問するなど、現在の時間生物学では生物種に関係なく「異なる性質あるいは役割をもつ複数の時計」が中心的課題となっている印象を受けた。

個人的にはDr. P. Hardinの講演が、この日は最も印象に残っている。これまで、PDP1はVRIと同様にCLKの発現を調節していると考えられていたのだが、彼はPDP1タンパクの量を減少あるいは増加させても、*Clk*のmRNAレベルやPERやTIMタンパクの振動には影響を及ぼさないことを見出した。一方で、PDP1タンパクの量の減少あるいは増加が、活動リズムの消失を引き起こしたことから、PDP1はフィードバックループの一部というよりもむしろ時間情報を出力するために必須な転写因子であると考えられたという。今後、彼はPDP1がどのような遺伝子の発現を調節しているのか調べるそうである。時計遺伝子によるフィードバックループの研究は盛んに行われているが、そのループから出力へ向かう経路については、私の知る限り、ショウジョウバエではほとんど報告がないように思う。彼の研究の進展に注目したい。

“Chronobiology in Plants, Fungi and Bacteria”では、異なる生物界での転写翻訳のフィードバックによる時計について講演を聴いた。植物や赤パンカビの時計遺伝子は、哺乳類やハエなどのそれと相同性はないものの、遺伝子の転写とその産物による負のフィードバックで概日リズムを作ることには変わらない。一方で、近年示されたシアノバクテリアのKaiCによるリン酸化リズムは、転写が関与していない時計機構という点で異彩を放っていた。KaiCによるリン酸化リズムとその他の時計遺伝子の相互作用についての解析が進められているようで、今後、この独特のメカニズムが転写翻訳レベルでのリズム



写真2. 東京国際フォーラムのガラス棟の内部。記念フォーラムの後に、ここの7階で立食パーティーが催された。

や同調機構の面でどのような進展を見せるのか、多くの人が注目していることだろう。

そして、最後の発表は第22回国際生物学賞受賞者のDr. Daan。彼の講演はオランダが江戸時代に日本と出島で交易していたことを引用しつつ、日本とオランダの交流の歴史から始まった。彼はDr. AschoffとDr. Pittendrighの両者と研究をしたことがあり、そのなかから、non-parametric同調とparametric同調モデルを比較し、parametric同調モデルの実証に力を入れている。そこで、彼は東欧の森の中に大きな囲いを造り、その中にマウスを準自然条件で放し飼いにしながらその行動パターンと光の関係を1年近くにわたって調べた。そのスケールの大きさが、閉会後に催された立食パーティーでも研究者の間ではしばしば話題になっていた。

さて、今学会の印象は上記にも織り交ぜたが、2つの言葉、「複数の時計」と「ホタルの光」にまとめることが出来た。近年の詳細な解析や分子生物学的手法などによって、「複数の時計」の存在や性質が証されつつある印象を受けた。今後も「複数の時計」がどのようにそれぞれの周期や位相を同調させているのか、また、それらがどのように個体の概日リズムを調節しているのか、興味深いところである。「ホタルの光」は、もちろん、Lucイメージングや2色

Lucによるレポーター・アッセイのことなのだが、これらの手法は複数の時計の相互作用・同調を調べるうえで強力な解析手法となるのではないかと思う。この学会では、著名な研究者に会って話を聞いたこ

とや、様々な生物種での最先端の研究や技術を学ぶことができるなど、貴重な機会となった。今後も、時間生物学会に参加しようと思う。

---

## シンポジウムS1 フィールド医学と時間医学

大塚邦明

東京女子医科大学

大阪医大の村上氏は、フィールド医学調査における75歳以上の高齢者を中心に、認知機能、ADL機能ならびに抑うつが、心拍変動LF成分と相関すること、また5年間の追跡調査で、60秒の時間予測(time estimation)が75秒以上と延長している群で生命予後が悪いことを抽出し、その背景にはADL機能の低下と抑うつ傾向があることを見いだした。地域高齢住民の健康管理の新しい指標として注目される。東京女子医大の山中氏は、40~74歳の地域住民の追跡調査から、7日間血圧変動様式を観察し、仮面高血圧の1つであるmasked non-dipperが不眠と関係していることを見だし、5年間の追跡調査で、動脈硬化進展の予防に、適切な睡眠時間と睡眠の質の改善が有効であることを示した。日本歯科大学内科の河村氏は、中国新疆ウイグル自治区のカザフ族の血圧変動を調査し、81%の住民がnon-dipper型を呈し、circadian rhythmが消失していること、その背景には、遊牧民であり、野菜・果実からのK摂取

が少ないことがその原因の1つであると論じた。座長として東京女子医大の大塚は、地域住民の5年間の追跡調査から、心拍のcircadian rhythmが消失している住民に発癌の頻度が高いことを示した。

生命活動は多重の時間構造(その各々の時間単位、クロノム)から成り立っている。重畳するクロノムを数理的に解析し、生命と環境との相互作用の力学を解読して行く学問体系を、座長らはクロノミクスと称している。一方、医師として、ヒトの生老病死を見極めるには、直接、地域に出て行き、生活するあるがままのヒトと医学的な対応をしつつ、各々異なる生活習慣・社会的背景・自然環境等が、疾病に及ぼす影響を、もう一度とらえ直していくという、文化人類学的視点が重要である。すなわち、クロノミクスを基本に調査結果を解析し、その解読結果を基に、医学的に介入して行くことが大切である。その意味で、このシンポジウムの意義は大きい。

---

## シンポジウムS2「精神疾患とリズム」総括

海老澤 尚

東京大学大学院医学系研究科睡眠障害解析学

精神疾患、特にうつ病、躁うつ病などの気分障害は体内時計異常との関係が疑われ、歴史的に数多くの研究が行われてきた。しかし、未だ決定的な因果関係が証明されるにはいたっていない。近年の研究

の進展により、改めて気分障害の病態生理に時間生物学の手法を使って切り込んでいくことが可能となってきたため、本シンポジウムを企画した。シンポジウム会場は多くの熱心な参加者で埋められた。

最初に東京大学大学院医学系研究科の海老澤は、精神疾患とリズムについて今まで報告された知見をレビューした。大うつ病性障害では概日リズムの位相の前進を反映していると考えられる症状が見られ、季節性感情障害では日照時間や概日リズム異常と疾患との関係、光療法の有効性などが報告されている。また、家族性睡眠相前進症候群では高率に気分障害を併発することが知られ、時計遺伝子多型と気分障害との相関を示す報告も見られる。気分障害の治療法の中に体内時計に働きかけると考えられるものがあること、気分安定薬であるリチウムがGSK-3 $\beta$ の阻害を介して体内時計を変化させている可能性などを説明し、気分障害の発症に体内時計が関わっていることを示す所見が数多く得られていることを紹介した。

東北大学病院周産母子センターの太田氏は、「恒明環境が発達早期の生物時計に与える影響」について話した。早産児では網膜のかん体細胞・錐体細胞・節細胞のうち、メラノプシンを含む節細胞の働きがメインなので周囲の環境の明暗はわかるが、物の形や色はわからず、眼からの光刺激は主に体内時計のある視交叉上核に伝わる。また、早産児では昼・夜の区別がある明暗環境においたほうが、24時間明るい恒明環境や、24時間暗い恒暗環境においたよりも体重増加が早く、新生児集中治療室の主流である恒明環境はベストではない。mPer1-GFPトランスジェニック・マウスを使った研究から恒明環境で育てた場合、体内時計が乱れるが、それは明暗環境に移すことで修復可能であることも提示し、今後のあるべき早産児の治療環境について提案を行った。

国立精神神経センター精神保健研究所の三島氏は、「冬季うつ病は“特殊な”うつ病か？」と題して講演を行った。冬季うつ病では過食、過眠などの症状が高頻度で見られ、非季節性うつ病では食欲不振、不眠が多いことと対照的である。冬季うつ病の病因として、病相が冬季に繰り返すことから、日照時間の関与が疑われている。米国などの研究では、緯度が高いほど冬季うつ病の頻度が高く、この病因論を支持している。冬季うつ病では非季節性うつ病にはあまり見られない症状として炭水化物飢餓があるが、食事中に炭水化物を多く摂取するとインシュリン分泌を介して血漿中トリプトファン（セロトニンの前駆体）濃度が増加し、これが抗うつ作用を示すのではないかと考えられる。冬季うつ病ではトリプトファン欠乏食で症状が再燃することが多いこともこの説と合致する。また、セロトニン作動薬は光照射

療法と同程度の抗うつ効果が見られる。冬季うつ病での概日リズム異常の存在については再現性が低く、セロトニン作動薬の効果やセロトニン枯渇による症状の再燃率は大うつ病と同等である。他のモノアミン作動性薬の効果も同等に有効で、光療法も双方に効果的である。これらのことから、冬季うつ病の病態が非季節性気分障害と異なるのか、患者の均一性が保たれているかなどが問題と指摘した。

早稲田大学の工藤氏は、「気分障害治療薬と体内時計遺伝子の役割」について話した。気分障害の治療薬として日本ではリチウム、カルバマゼピン、バルプロ酸がよく用いられているが、それぞれの薬が時計遺伝子を介して治療効果を持つ可能性を探った。細胞レベルでの研究では、気分障害治療薬はあまり効果を示さなかった。組織レベルでは、リチウムとカルバマゼピンによってコントロールマウスの概日リズム周期が伸びた。個体レベルでは、双極性障害患者では脳内モノアミン量が減少しているという知見を元に、セロトニン神経を破壊する5,7-dihydroxytryptamine (DHT) を側脳質に投与して気分障害のモデルマウスを作成し、気分障害薬の効果を検討した。DHT投与によりマウスの行動量は増加し、それはカルバマゼピン投与により抑えられたが、リチウムやバルプロ酸は特に行動量を変化させなかった。また、DHTマウスにカルバマゼピンやバルプロ酸を投与すると強制水泳での不動時間が延長した。DHTマウスでは前頭葉のPer1遺伝子発現量が増加していたが、これはカルバマゼピン投与により抑えられた。コントロールマウスでは、カルバマゼピン投与後も有意な行動量の変化は生じなかった。また、コントロールマウスでは強制水泳実験で、気分安定薬は不動時間に影響を与えなかった。時計遺伝子発現量にも変化を生じなかった。したがって、カルバマゼピン投与がPer1遺伝子発現量の変化を介して気分障害に効果を及ぼしている可能性が示された。

理化学研究所の笠原氏、加藤氏は「双極性障害モデルマウスにおける時間生物学的検討」を話した。前半は加藤氏がうつ病や双極性障害の臨床症状についての特徴を説明し、気分安定薬には神経保護作用があり、<sup>31</sup>P-MRIを用いた研究では細胞内pHの低下、うつ状態で高エネルギーリン酸（クレアチンリン酸）が低下するなど、ミトコンドリアDNAの異常によるミトコンドリア病CPEO（慢性進行性外眼筋麻痺）と類似点があることを示した。CPEO患者では気分障害の併発例が多いことから、脳だけにミトコンド

リア遺伝子異常を生じるマウスを作成し、躁うつ病モデルマウスを開発した。後半では笠原氏が、校正機能を失わせたミトコンドリアDNA合成酵素が神経特異的に発現するトランスジェニックマウス (Tg) を作製したところ、Tgは野生型 (WT) に比べて平均行動量が少なかったと話した。また、マウスの休息期である明期の始まりおよび終わりにも活動が生じており、ヒトの睡眠障害に相当するのではないかと考えられた。抗うつ薬を投与すると行動量が増加し、これは双極性患者に抗うつ薬を投与した

場合の躁転に対応するのではないかと考えられた。また、メスの場合には行動量が性周期に関連して周期的に増減し、その活動量の増減は気分安定薬であるリチウムで改善した。したがってTgは初の双極性障害モデルマウスと考えられると話を締めくくった。

以上、少しずつではあるが、気分障害と体内時計とのかかわりがさまざまなアプローチから示されていることが示された。今後この分野でますます多くの研究が行われるであろうと確信した。

## ワークショップW2「分子時計研究の最前線」総括記事

広田 毅

東京大学大学院理学系研究科

本ワークショップは大会初日 (11月30日) の午後12時から2コマ通して開催されました。シアノバクテリアからマウスまで、体節形成から概日リズムや光周性まで、時間生物学の研究を幅広く網羅し、リズム現象の分子機構に対する理解を深めることができると考え、企画させて頂きました。発表は8題の講演の他に、一般演題からのショートトークを5名の方にお申し込みしました。会場は東京国際フォーラムのホールD1で、132の客席がお蔭様でほぼ満席となりました。会場の狭さゆえ、お座りになれなかった方にはお詫び申し上げます。休憩を挟んで4時間15分の長丁場でしたが、個人的には色々と学ぶことができ、実りある時間を過ごさせて頂きました。以下に簡単ではありますが、講演内容を紹介させて頂きます。

まずはじめに、今年度の日本時間生物学会学術奨励賞を受賞された八木田和弘先生 (名古屋大学) が、哺乳類培養細胞における時計遺伝子発現リズムのリアルタイムモニター系を活用した、時計タンパク質の性状解析や時計発振に影響を与えるキナーゼ阻害剤のスクリーニングについて講演されました。岡野俊行先生 (早稲田大学) は、ニワトリの新規クリプトクロームファミリー分子であるCRY4の同定と分子解析について講演されました。中道範人先生 (名古屋大学) は、シロイヌナズナの概日時計機構について、PRR分子群の機能解析を発表されました。黒

澤元先生 (東京大学) は、シアノバクテリアの概日時計機構について、Kaiタンパク質群の調節を中心とした数理モデルを発表されました。土居雅夫先生 (神戸大学) は、マウスの概日時計機構に関与するタンパク質フォスファターゼとして、MKP1の分子解析を発表されました。吉村崇先生 (名古屋大学) は、ウズラの光周性応答の分子機構について、甲状腺ホルモン、インスリン受容体、および性ホルモンの役割を発表されました。岩崎秀雄先生 (早稲田大学) は、シアノバクテリアのリズミックな遺伝子発現におけるSasA-RpaAの役割について講演されました。堀川一樹先生 (東京大学) は、ゼブラフィッシュの初期発生における体節形成リズムについて、転写因子Hesの機能解析を発表されました。

ショートトークでは、小山時隆先生 (名古屋大学) が、シアノバクテリアKaiタンパク質の一アミノ酸変異がリズム周期に与える影響について、大規模スクリーニングの結果を発表されました。羽鳥恵先生 (東京大学) は、ニワトリ松果体の光同調機構における転写因子SREBPの役割について講演されました。稲垣奈都子先生 (北海道大学) は、マウス視交叉上核における*Per1* 遺伝子発現リズムの長日条件下と短日条件下での変化について講演されました。中島歩先生 (広島大学) は、転写因子DEC1による時計遺伝子の発現調節について、*Dec1* ノックアウトマウスの細胞などを用いた解析の結果を発表され

ました。最後に池田真行先生（富山大学）は、マウスの光同調機構におけるコレシストキニンA受容体の役割について講演されました。

ワークショップのタイトル通り、時計機構の分子研究について、最新の成果発表を聞くことができ、いい刺激を受けさせて頂きました。冒頭にも述べましたように、非常に多くの聴衆の皆様にお集り頂けたのですが、質問時間など、もう少し活発なディス

カッションがあると良かったように思います。演題数を増やそうと欲張ったため、スケジュールがタイトになってしまったのが一因であろうと反省しております。最後になりますが、講演を引き受けてくださった演者の皆様、およびワークショップの進行を手伝ってくださった大会スタッフの皆様にこの場を借りて心よりお礼申し上げます。

## ワークショップW3「メタボリックシンドロームとリズム」総括

前村浩二

東京大学大学院医学系研究科循環器内科

2006年11月30日-12月2日、第13回日本時間生物学会が開催された。今年はDr. Serge Daanの国際生物学賞受賞記念シンポジウムとの同時開催となり、東京国際フォーラムで盛大に行われた。初日に行われたワークショップ3「メタボリックシンドロームとリズム」の概要をご紹介します。

ライフスタイルの欧米化に伴い糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満などが増加し、その結果として心筋梗塞、脳梗塞など動脈硬化を基盤とする疾患の罹患率が増加している。以前はそれぞれの危険因子が独立して動脈硬化の進展に寄与すると考えられたが、同一人で糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満を合併することが多く認められ、発症にいたる共通の病態があると考えられるようになった。その後の研究により、これは内臓脂肪の蓄積とそれに続くインスリン抵抗性を基盤とした一連の病態と考えられ、メタボリックシンドロームと呼ばれるようになった。メタボリックシンドロームの診断基準では、男性で腹囲85cm以上、女性で90cm以上（内臓脂肪100cm<sup>2</sup>に相当するとされる）に加え、脂質代謝異常（中性脂肪150mg/dl以上かつ、またはHDLコレステロール40mg/ml未満）、血圧高値（収縮期血圧130mmHg以上かつ、または拡張期血圧85mmHg以上）、糖代謝異常（空腹時血糖値110mg/dl異常）のいずれかひとつを合併するものとされる。

メタボリックシンドロームを早期発見し、動脈硬化への進展を予防することにより、心筋梗塞、脳梗塞などの疾患を抑制しようとする政策上のバック

アップもあり、メタボリックシンドロームは最近様々な学会や雑誌の特集で取り上げられている。またマスコミでも毎日のように取り上げられて一般の人の関心も非常に高くなっている（もっとも男性で腹囲85cm以上、女性で90cm以上という基準が一人歩きしてやや過熱気味の感もあるが）。メタボリックシンドロームは過食、運動不足を主体とするライフスタイルにより惹起されることより、定期的な食事、睡眠などの生活リズムがその発症に大きく関与しているものと考えられる。また血圧や心拍数などの心血管系機能や、不整脈、心筋梗塞などの循環器疾患の好発時間には明らかな日内変動が見られ、体内時計と密接に関連していると考えられる。実際、時計遺伝子と脂肪細胞分化の関連、体内時計の変異したマウスでの体重増加の異常、シフトワーカーでの心血管事故の増加などが最近相次いで報告されている。また体内時計は中枢のみでなく、脂肪、心臓、血管などの組織にも存在し、メタボリックシンドロームによりこれらの末梢体内時計が変調を来していることも報告されている。従って、最近の体内時計の分子メカニズムの爆発的な解明が、今後メタボリックシンドロームの病態の解明、予防、治療に発展することが期待されている。本ワークショップにおいては、メタボリックシンドロームの発症および予防、治療における体内時計の役割を、特に脂肪細胞、肥満、糖尿病、血圧日内変動パターン観点から討議を行った。なお食習慣、食物吸収にも体内時計が関与しているが、このテーマは柴田先生がオー

ガナイズされたワークショップ1「時間栄養学－食とリズム」で討議された。

まず日本大学薬学部、榛葉繁紀先生が時計遺伝子による脂肪細胞機能の調節について講演された。従来、脂肪細胞は食事由来の過剰なエネルギーを貯蔵することを目的とした受動的な細胞と考えられていたが、近年、脂肪細胞が様々な生理活性物質(アディポサイトカイン)を産生分泌し、それが各臓器の代謝調節を行うこと、さらにはそのバランスの乱れがインスリン抵抗性を誘発し、メタボリックシンドロームの発症につながるということが明らかになっている。脂肪組織でも他の組織と同様に末梢体内時計が存在し、また種々のアディポサイトカインの発現には概日リズムが見られた。さらに皮下、内臓、精巣など脂肪組織の部位により概日リズムの位相が異なっていたがこの意義については今後の課題である。次に脂肪細胞は線維芽細胞から分化するが、この分化の過程に時計遺伝子のひとつであるBMAL1が関与していることが3T3L1細胞を用いたin vitroの研究で明らかになった。さらにマウスに高脂肪食を負荷すると脂肪組織でBMAL1の振幅が大きくなったが、肝臓では変化が認められなかった。この脂肪組織における時計遺伝子の振幅の変化にはアラキドン酸の関与が示唆された。このことは食事により脂肪組織の体内時計の状態が変化し、これがメタボリックシンドロームの病態に関与していることを示唆している。演者らは、脂肪細胞特異的にBMAL1を過剰発現するマウスや、ノックアウトマウスを作成しており、その結果が待たれる。

次に産業技術総合研究所・生物時計研究グループ、大石勝隆先生が、肥満及び糖尿病と体内時計の関係について講演された。血液線溶活性には概日リズムが存在し、心筋梗塞などの血栓症の時刻依存的な発症の一因と考えられてきた。ヒトと同様にマウスでも活動開始時期に血漿PAI-1値が最高値に達し、線溶活性が最低となる概日リズムが観察された。一方clock変異マウスでは、PAI-1発現が恒常的に低値を示し、線溶活性は上昇していた。糖尿病や肥満などの病態には血中PAI-1の増加に伴い線溶活性が低下することが知られている。clock変異マウスにストレプトゾシン(STZ)を投与して糖尿病を誘発するとPAI-1遺伝子発現量の増加が顕著に抑制されていた。またclockとレプチン遺伝子obの二重変異により肥満を呈するclock;obマウスでは、obマウスに比して肥満が促進されるにも関わらず、obマウスで見られる血中PAI-1の増加が完全に抑制され

ていた。以上より時計遺伝子clockは転写因子としてPAI-1遺伝子の日周発現を直接制御するだけでなく、糖尿病や肥満に伴うPAI-1発現の亢進にも大きく関わっている可能性が示された。

次に自治医科大学循環器内科、苅尾七臣先生が血圧日内変動と循環器疾患についての最新知見を講演された。脳血管障害や心筋梗塞などのあらゆる循環器疾患の発症は、早朝から午前中にピークを示し、夜間睡眠と共に低下する日内変動を示す。血圧には日内変動がみられ、その変動異常が循環器疾患のリスクを増加させ、発症時間帯にも影響を与える可能性がある。高齢者高血圧患者を対象とした自治医科大学のABPM研究により、血圧モーニングサージが24時間血圧レベルとは独立して脳卒中のリスクとなることが明らかになった。一方、正常の血圧日内リズムが障害され、夜間血圧下降が消失しているnon-dipperや、逆に夜間血圧が上昇するriserでは、脳卒中や心不全をはじめとする循環器疾患や死亡のリスクが増加していた。このことは、血圧の概日リズムがいかに臓器障害に関与しているかを示唆している。さらに近年、注目を集めている睡眠時無呼吸症候群(SAS)では著しく睡眠の質が低下し、夜間血圧下降が障害され、高血圧や循環器疾患のリスクが増加する。演者らが開発した睡眠時無呼吸発作時の血圧とその変動を特異的に測定する夜間トリガー血圧計は、SAS患者の血圧“ミッドナイトサージ”を検出した。このサージは重症SAS患者では100mmHg程度にも達しており、血圧日内変動を修飾し、夜間発症の循環器疾患のトリガーになると考えられた。

最後に千葉大学循環病態医科学、南野徹先生が老化、血圧日内変動と体内時計について講演された。ヒトは老化に伴い様々な日内リズムの障害形質を示すようになる。高齢者において認められるnon-dipper型の高血圧は脳心血管疾患の発症率を増加させることが知られているが、その分子機序については明らかになっていない。血管細胞の分裂寿命は有限であり、最終的には細胞老化と呼ばれる分裂停止状態(senescence)に陥ることが知られているが、演者らはヒト動脈硬化巣において老化した血管細胞が存在し、その病態生理の関与していること、その老化のメカニズムとしてテロメア依存性や非依存性の機序が関与していることを以前から報告している。今回の講演では老化してsenescenceを来した血管細胞では、BMAL1やPer2などの時計遺伝子発現の概日リズムの振幅が低下しており、その機序としてcAMP response element-binding proteinの活性化が

障害されていることを明らかにした。さらにこの細胞にtelomeraseを導入するとこの減弱した振幅が回復した。次に*in vivo*レベルでの研究でも、老化マウスで心血管系の時計遺伝子発現の日内リズムは障害されており、血圧の日内変動が見られなくなることを示した。このnon-dipper型高血圧の病態生理にnitric oxide (NO) が重要であると考えられているが、高齢マウスではその産生が著しく障害されていた。驚くべきことにNOを高齢マウスに投与すると心血管系の時計遺伝子発現の日内リズムは正常化し、それに伴いnon-dipper型の血圧変化も改善したことから、NOによる心血管系の時計遺伝子発現の日内リズムの制御がnon-dipper型の高血圧の病態生理に

重要であることが明らかになった。荻尾先生の講演で明らかのように、夜間に血圧が下がらない日内変動パターンは心血管病発症のリスクを高めることが知られているが、そのメカニズムの解明、治療法に結びつく可能性が示された。

メタボリックシンドロームの発症、進展における体内時計の役割はようやく研究が始まったばかりであるが、今回のワークショップで、その意義が今後ますます注目されるであろうことが確信された。本ワークショップが、今後メタボリックシンドロームの成因を時間生物学の観点から解明し、体内時計を考慮した疾患の予防法、さらに時間に即した治療法の開発に結びつける端緒となれば幸いである。