



概日行動リズムを制御する視交叉上核

中村 渉

大阪大学生命科学研究独立アプレンティスプログラム
大学院歯学研究科口腔時間生物学研究室

視交叉上核は我々ヒトを含めた哺乳類の行動・生理機能にみとめられる概日リズムのペースメーカーであり、地球上24時間周期を基本単位にして生活するうえで重要な体内時計として働いている。その発見は歴史ある観察記録が基礎となっていることからわかるように、視交叉上核は日常生活において最も身近に意識しやすい神経科学の一つではないだろうか。さらに視交叉上核は分子レベル、細胞レベル、組織レベル、そして個体レベルまで、その振る舞いが概日リズムという共通事象を通じて解明されてきた。本総説は今後更なる研究の進展を図る上でも示唆に富む、視交叉上核の発見からペースメーカーであることの証明にいたるまでを中心に記しておきたい。

1. はじめに

哺乳類の時間生物学において、行動・生理機能に内因性の概日リズムをみとめ体内時計の存在が想定されているときを第一フェーズとするならば、視交叉上核発見の1972年は第二フェーズに移行する記念の年であろう。さらに1997年は分子生物学フェーズの幕開けである。フェーズ移行のきっかけとなる重要論文発表が明瞭な第二、第三と異なり、時計分子機構の枠組みにある程度目処が立った現在は徐々に次のフェーズに移行しつつあるのだろうか。それともこれから決定的な（衝撃的な）論文が発表されて次に移行するのだろうか。本稿では「概日行動リズムを制御する視交叉上核の階層的な研究」のタイトルで学術奨励賞をいただいたことを期に、十数年前に視交叉上核研究に出会って以来自分を虜にしてきた大変ユニークな手法を駆使した研究について、研究者とのエピソードと自分自身が携わった研究を織り交ぜて紹介したい。

2. 体内時計・視交叉上核のはじまり

視交叉上核に関連する論文でIntroductionの最初の部分に引用されるのは1972年のほぼ同時期に出版された2報の論文である、とって過言ではないだ

ろう。Stephan & Zuckerは視交叉上核を破壊することにより、輪回し行動と飲水行動の概日リズムが消失することを示した[1]。一方、Moore & Eichlerは同じく視交叉上核破壊により副腎コルチコステロン含有量の概日リズムが消失することを示した[2]。それまで個体レベルの出力を観察する研究を第一フェーズとするならば、この2グループから発表された論文が概日リズム研究を体内時計そのものにアプローチする第二のフェーズへと移行させた。私は幸運にもVirginia大学Blockラボ留学中の2002年クリスマス休暇にZucker教授と妻・奈々との3人で食事をする機会に恵まれた[3]。パークレーの日本レストランで日本そばの焼きそばをご馳走になりながら、自分が興味を持って研究している分野を開拓して下さった文字通りフロンティアとの会談に感激しつつ伺ったお話を記しておきたい。「どうして視交叉上核を狙ったのか」、Zucker教授ご本人に言わせると「そことしか考えられなかった」からだという。彼らの実験はラット一頭体の行動を基準にしている。概日リズムに限らず、ラットのリズムミックスな行動観察にはさらに並外れたパイオニアが存在しており、Curt Richter教授がその人である。彼らはすでに脳特定領域の破壊実験により行動の概

日リズムが障害される部位の徹底的な探索を行っており、“anterior hypothalamus”の一部というところまで絞り込んでいたそうである。余談ではあるがRichter教授はげっ歯類の自発行動において内因性の概日リズムがあることを報告しただけでなく[4]、輪回し行動の測定系を開発した方でもある[5]。輪回し行動測定は、概日リズムペースメーカーの詳細な機能解析を行った古典[6]から、概日リズム研究第三フェーズ移行のきっかけとなった*Clock mutant*マウス単離を成功させた大規模Forward screening[7]にも用いられており、今日でも最も定量性に優れた信頼のおける行動実験系の一つである。Zucker教授らも輪回し行動を計測することにより動物個体の概日リズム消失を証明した。そして彼らに「そこ」と確信させていたもう一つの根拠はMoore教授のグループが神経解剖学的アプローチにより発見したRetinohypothalamic tract (RHT)の報告であった。それまで「視覚野を介さない環境光による内分泌制御」機構の機能的解析により、網膜から視床下部への直接的な入力が見られていたが[8]、決定的だったのはトリチウムラベルしたアミノ酸を眼球に注射し、順行性に網膜→視交叉上核への投射を証明した結果だった[9]。「視交叉上核に集積したRadio Activityをみてフレッド(Stephan)はピンときたのさ」と語るZucker教授にしびればなしのひと時であった。Moore教授は(私の知る限り)最近では2003年、札幌で行われた第一回World Congress in Chronobiologyに参加するため来日された。Moore Lab.に留学されていた白川哲夫先生(現・日本大学)と旧交をあたためたことであったが、ちょうどその時期、私は留学から(札幌に)帰国する直前で、この札幌で行われたWCCに参加できなかったのは残念でならない。

今日からすると、これらの2報が「概日リズムペースメーカーとしての視交叉上核」を指し示した端緒論文であることは間違いない。しかしながら結論だけでなく、実験アプローチについて比較検討すると、概日リズムのダイナミクスを検証する上でさらに留意しておくべき示唆に富んでいることがわかる。Mooreらの結果は6時間毎4点でラット副腎のサンプリングを行い、1点4~10匹集団としての時間変動を調べている。集団サンプリングは大変有効な方法であり、視交叉上核への入力・出力部分の破壊(ナイフカット)コントロール、偽手術のコントロールを緻密におくことによって「リズムの消失」を結論しているが、単一個体におけるリズムを検証

したわけではない。これは私たちが組織レベル、細胞レベルでの実験を行うときにも必ず留意すべき事項である。また、脳局所領域の破壊実験は概日振動体(ペースメーカー)そのものの証明にはならない。Stephanらはその後の彼らの研究展開として、制限給餌下の給餌前行動に着目し、いわゆるFood entrainable oscillator (pacemaker); FEO (P)を同様のアプローチで探索した[10]。その結果、視交叉上核を含む膨大な数の「FEO (P)でない部位」を同定したものの、ペースメーカーの同定にはいたっていない[11]。つまり個体レベルのリズム消失はペースメーカーから行動等に至る出力経路の一部であることを示唆するが、ペースメーカーそのものであることの証明には不十分なのである。視交叉上核の場合、その後のあらゆる方面からの検証が体内時計中枢であることの証明を確固たるものとした。

3. 視交叉上核の概日リズム振動

破壊実験により視交叉上核の時計機能が示唆されてから数年後、視交叉上核自体の機能的リズム発振がBill Schwartz教授によって明らかにされた。Schwartz教授とはSchwartz Lab.に留学していた徳島大学・三留雅人教授がオーガナイズした小規模なセミナーで御一緒する機会があり、懇親会、翌日の徳島→神戸空港のドライブでじっくりとお話することができた。Schwartz & Gainerは¹⁴Cラベルしたdeoxyglucose (2-DG)をラットの尻尾から静注し、その後45分間の脳組織内への取り込みをオートラジオグラフで画像化した[12]。「体内時計を研究しようとしたのはまったく偶然だったのだよ。」Schwartz先生は語る。「2-DGのオートラジオグラフを眺めていたら、視床下部で視交叉上核が黒々と見えた。破壊実験のことは知っていたから、すぐにリズムの実験をデザインし、2週間で実験を終え、2週間で論文を仕上げ、『Science』に受理されたよ」確かに実験は非常にスマートである。論文のTableには必要最小限5グループの実験群(+本文中にもう一群記載)の結果があり、それぞれから視交叉上核におけるグルコース代謝の昼夜差、光反応性、光に依存しない内因性リズムが見事に結論されている。この発表の前年、『Nature』に2-DGを利用した別の論文を発表していることから「時計は偶然」というのもあながち冗談とも思えない。「(年齢的に)、『Nature』や『Science』で学位を取得したのですか?」と訊ねると、「君達はPh. D.だけど、ワタシは違うよ。Ph. D.でなくても教授になれるのだね!」と笑う。御本人

のイメージのために付け加えると「2週間で『Science』に載ったときは、さすがに人生愉快だとももったね!!」という言葉も、グリグリ大きな眼鏡をかけたサンタクロースのような風貌の彼が言うと、まったくイヤミのない魅力的なフレーズになるのである。

このように視交叉上核の代謝活性には明瞭な昼夜の日内リズムがみとめられ、このリズムは環境の光によって生じているわけではないことが示された。言うまでもなく、光に依存しない内因性の代謝活性リズムは行動概日リズムに認められる自由継続 (free run) に対応する。さらに夜間の光による活性の上昇はまさにリズムの位相反応を引き起こすペースメーカーの性質を連想させる [6]。しかしながらこれはあくまで“相関”に過ぎず、これをもってなお視交叉上核が概日リズムペースメーカーであることの証明には不十分であった。この問題に“クレイジー”な方法で挑んだのが Inouye & Kawamura であった [13]。彼らは、(川村先生曰く)「深部脳波記録よりも精密で、単一神経記録よりもラフな」Multi-unit Neural Activity (MUA) 記録法を用いて自由行動可能なラットの視交叉上核電気活動リズムを記録した。MUA法は比較的太めのステンレス電極を特定神経核の細胞群に押し当て、多数の神経細胞のスパイク数を記録していく。太めの電極といってもせいぜい髪の毛の太さ、これをケシ粒程度の視交叉上核内に2本同時に入れている。この手法によって一個体のラットから視交叉上核の神経活動が昼間に活性が高く、夜間に活性が低いことを記録したのである。さらに、彼らの目的はこの「記録」ではなく、視交叉上核が内因性の概日リズムペースメーカーであることの証明であった。視交叉上核外のMUAは夜行性げっ歯類の行動と同様、夜間に高い活性を示し、視交叉上核MUAとは反対位相のリズムを刻む。彼らは脳底部に存在する視交叉上核を周囲組織からくりぬくように“Island”を作成した。神経性の入出力を切り離れた状態でMUA記録用の電極をIsland内の視交叉上核に挿入、さらに視交叉上核のMUAリズムとIsland外のMUAリズムを比較するという離れ業をやったのけた。Island内の視交叉上核は概日リズムを発振し続けたのに対し、Island外では反対位相のリズムを刻むことなくアリズムミックな神経活動を示した。これはまさに視交叉上核自身が概日リズムを発振し他の脳部位の概日リズムを駆動していることの証明に他ならない。2009年春、定年退職直前の井上愼一先生に当時のお話を

伺ったところ、この手術が成功したのは300匹を超えるラットの中で4例だけだったそうである。非常に困難が予想される実験だとしても、結果的に1%でも成功の可能性が保証されていればがんばれるような気がする。しかし、井上先生達には成功の保証などまったくなかったのではないか。その点をお伺いすると「いや、ビル (Schwartz) の結果があったからね。視交叉上核だけは昼間に神経活動が上がることは確信していたよ。」とこともなげに笑われた。「ただし、この結果でも、『神経性は切断しても、液性の因子がIsland内の視交叉上核リズムを駆動する可能性があるのでは?!』という指摘を受けて、『Science』には蹴られたのだけどね…」と語る井上先生の目は30年を経過したその時にも一瞬だけ鋭くなった。まったくの言いがかりであるような気がするが、信じられないほど美しい現象が実際に観察できるのは視交叉上核の魅力なのかもしれない。他の部位には類を見ないほど多くの細胞が高密度に密集して神経核を形成していること、神経核の内側と外側では高度に絶縁されていること、ハラスナイフがアクセスできるよう一対の神経核が脳底の正中部に隣接していること、すべてがこの実験のために用意されたかのような視交叉上核の特性である。少なくとも時計遺伝子発現において、視交叉上核のみならず多くの神経核で、更には線維芽細胞等の単一細胞レベルで自律的な概日振動が証明されている現在からすると、井上先生の *in vivo* MUA記録法+Island形成法は、むしろ視交叉上核が概日リズムペースメーカーであることを証明するに十分な実験であると考えられる。

4. 視交叉上核のリズム出力 (その1)

視交叉上核のMUA (神経発火) は昼間に活発になる。興味深いことに視交叉上核と環境明暗サイクルの位相関係は夜行性ラット (Rat) [14]、昼行性シマリス (Chipmunk) [15]、行動位相のはっきりしないモルモット (Guinea pig) [16] で変わらず昼間に活発になる。視交叉上核で昼間に活発になるのはグルコース代謝も同様で、昼行性の霊長類・リスザル (squirrel monkey)、行動位相のはっきりしないネコ (cat) でもラットと違いがない [17]。これらの結果より、活動期が社会的因子によって不確定な我々ヒトでも、視交叉上核のMUAは昼間に活発になっているのではないかと推察される。それではMUA (活動電位の発火を基盤にした神経活動) それ自体が動物個体の概日リズムを制御しているのだら

うか?この問いへの答えには「活動電位の発火を抑制して概日リズムをモニターする」ことが必要である。まさにこの実験を行ったのがSchwartz教授らである [18]。彼らはラット視交叉上核にNaチャンネル阻害薬であるTTXを慢性投与することにより活動電位の発火を14日間抑制した。薬剤投与は皮下に埋入した浸透圧ポンプから慢性的に行われるので、基本的に行動は自由にできる。浸透圧ポンプにあらかじめ封入しておいた薬剤がなくなれば慢性投与から回復することで、投与前、投与中、投与後の概日行動リズムが観察できる。この実験から、TTXで視交叉上核の活動電位発火を抑制するとその間飲水行動の概日リズムが消失することが明らかになった。視交叉上核の概日リズム出力には明瞭なリズムを示す神経活動が重要であることが示唆される。実はこの論文のタイトルは「視交叉上核はTTX耐性の概日リズムペースメーカーである」というものであり、「活動電位が出力に重要」ということよりも、「一定期間細胞間の神経連絡を絶った状態でも視交叉上核は時を刻み続ける」ということを主張している。確かにTTX投与前から行動リズムをフリーランさせたラットは14日間の薬剤投与中アリズムックになるものの、投与後はもとのフリーラン周期から予想される位相で行動リズムを表出する。よって論文タイトルの主張はもっともであり、当時彼らの研究の方向性（視交叉上核の胎児期～生後発達）[19]からも、「視交叉上核リズムの継続に活動電位が必要か否か?」という問いが主題目だったのであろう。20年前の論文についてSchwartz先生に「視交叉上核の出力を明確に示した意味でも重要ですね?」と指摘したところ、「出力に関しては多少ややこしいからね…(後述)。でも、ワタシのデザインする実験は面白いだろ?」と、ニヤリと笑った。

5. 視交叉上核のリズム出力(その2)

破壊実験に端を発した概日リズムペースメーカー機能が視交叉上核に内在している証明は、いまだ確定していなかった。これは1990年によく決着をみる。それまでに必要だった成果の一つ目は、視交叉上核破壊によってアリズムックになった動物の視交叉上核移植による行動リズムの回復実験である。1984年にSawakiらはラットを使い [20]、1987年にLehmanらはハムスターを使い [21]、視交叉上核の移植(リズム回復)実験の成功を報告した。移植実験は十分に決定打となり得る感があるが、それでもまだなお「視交叉上核破壊が不十分で生き残った細

胞が回復期を経てリズムを回復する可能性」が残っていた(らしい)。回復した概日リズムが移植した視交叉上核に由来することの証明が必要だった。そこで登場したのが*Tau mutant*ハムスターである。Oregon大学Menaker Lab.の学生であったMartin Ralphはチャールスリバーから購入してきたハムスターの輪回し行動を観察中、暗期開始から大きく先行して輪回しを開始する個体を発見した。このハムスターは22時間周期でフリーランし、その後の交配実験からヘテロ接合体は22時間、ホモ接合体は20時間の概日周期を示す自然発生ミュータントであることが明らかになった [22]。余談ではあるが、留学期中Menaker Lab. (Virginia大学)のポストドクが「オレ、*Science*に載るかもしれない」と話しかけてきた。訊く所には「行動開始の位相角差がすごくおかしいマウスを見つけた」という。「*Tau mutant*が概日リズム研究室に売られて来たことだけでも奇跡の様な確率なのに、更なる奇跡が(同じLab.で)起きるのだろうか?」と疑問を感じながらも、「それでは交配だね」といっておいた。しばらくたつと、「コフィン(明暗サイクルを設定できる行動測定ボックス)を移したら普通のリズムになった」としょんぼりしている。何のことはない、当時明暗サイクルのシフト実験を頻繁にやっていたため、時計設定を間違えていただけだったようだ。彼が「リズムミュータント発見」で興奮するのをみたのは自分の短い留学期間中二度目(一度目も空振り)であったが、常にそのことを念頭に置いて観察するのも重要なかもしれない。*Tau mutant*ハムスターに戻ると、Menaker Lab.ではこの概日周期ミュータントを非常に有効なツールとして活用した。周期が約4時間も異なるハムスター(wild typeとHomozygote)の視交叉上核を移植実験に使用したのである。20時間周期の視交叉上核が移植されたWild typeは20時間の周期を回復し、24時間周期の視交叉上核が移植されたHomozygoteは24時間周期でフリーランした。周期の違いが回復してきた概日リズムが移植片によって駆動されていることを証明することになった [23]。これによって、視交叉上核が概日リズムペースメーカーであることが決定的に証明されたことになる。

*Tau mutant*ハムスター+移植実験は視交叉上核のリズム出力に関して、さらなる知見を与える。Vogelbaum & Menakerは宿主動物の視交叉上核を部分的に破壊し、周期の異なる視交叉上核を移植することにより、行動リズムが宿主、移植片双方の周期成分を持つようになることを報告した [24]。さら

に行動リズムの数理シミュレーションを行うことにより、視交叉上核のリズム出力は行動を活性化する要素と、抑制性に働く要素とを持つという興味深い仮説を提示している。またRae Silverらは、移植片を半透膜カプセルに封入して移植し、宿主との神経性連絡の生成が出来ない状態でも行動リズムが回復することを示した[25]。移植された視交叉上核からの出力は活動電位のような神経性である必要はなく、(半透膜を通過する)拡散性の物質放出で行動リズムの制御が可能であることを示唆する。これらの結果をもとに、これまでに拡散性行動抑制物質が視交叉上核の出力候補として挙げられているが[26-28]、行動を活性化する因子は未だ報告されていない。さらに移植実験では、全身の細胞において時計が機能していないと考えられる *Cry 1/Cry 2* KOマウスに対して野生型・視交叉上核を移植すると、行動概日リズムは表出するという大変興味深い結果がある[29]。視交叉上核の概日リズム出力について、Island実験、TTX実験、そして移植実験と、これらを矛盾なく検証し理解することが重要であり、概日時計分子機構モデルは強力なツールとして複雑な神経回路機構を解き明かす鍵になるだろう。

6. 視交叉上核の階層性

1997年は言わずと知れた哺乳類時計遺伝子元年[30, 31]である。これまで述べてきたように、動物個体の行動解析から体内時計の存在が仮定され、視交叉上核が概日リズムペースメーカーであることが証明されていた。さらにDavid Welshらは視交叉上核の一つ一つの神経細胞に概日リズムを刻む能力がある可能性を示した[32]。また1997年12月には *Tau* mutationの周期に与える影響が視交叉上核の単一神経細胞レベルに及んでいることも発表され[33]、世はまさに単一細胞～分子レベルに突入していったところだった。私が視交叉上核研究に取り組み始めたのはこの時期であり、時間生物学が“Red-Hot”であるとは露知らず、本間研一先生の研究室で指導を受けることになった。当時、研究室では本間さんと先生が視交叉上核の分散培養系から単一神経細胞の電気活動リズムを記録することに成功しており[34]、私の課題は2次元的な細胞構築を維持した状態の視交叉上核組織切片から単一神経細胞の概日リズム挙動を捉えることに決まった。実験系自体が新しい試みでもあり、データがとれるようになるまでには紆余曲折、試行錯誤があったものの、うまくデータがとれるようになると、視交叉上核細胞

単体のリズム挙動と視交叉上核組織中の単一細胞のリズム挙動とはやはり異なる。Welshらの論文を読んで、「視交叉上核神経は全てが各細胞独自の固有周期で振動する時計細胞である」というイメージを懐いていたが(Welshらがそう主張しているわけではない)、組織切片中の視交叉上核細胞は必ずしもそうではなく[35]、またそのことには機能的に意味があることが示唆された[36]。バラした視交叉上核細胞と組織切片中の細胞の挙動の違いがより明確になったのは *Clock* mutantマウスを用いた実験であった。*Clock* mutantでは *in vitro* における組織切片中の視交叉上核細胞は多くの細胞が安定した(周期の延長した)概日リズムを刻むのに対して、分散培養した単一細胞ではリズムを発振する細胞の割合がずっと少なくなっていた[37]。このような現象は *Cry 1* KOマウスの視交叉上核に関しても報告されている[38]。「なぜ?」に対する明確な回答はいまのところ持ち合わせていないが、時計分子をマーカーとして組織レベルでの単一細胞のリズム挙動を捉えることが容易になってきた昨今、時計遺伝子変異の細胞間カップリングに及ぼす影響が明らかにされる日も近いかもしれない。

このように自分にとって幸運だったのは、大学院時代にいきなり魅力的なテーマを頂いたということだけでなく、視交叉上核細胞・組織レベルで実験を行うのと並行して、「A Functional Analysis of Circadian Pacemakers in Nocturnal Rodents」[6]を教科書に、研究室輪読会で個体レベルでの概日リズムについて学ぶことができたことである。これらの論文には発表年代的に「視交叉上核」こそ登場しないものの、げっ歯類の行動リズムをコントロールする“Pacemaker”の存在、性質が詳細に記述されている。Pittendrigh & Daan先生が論述している“Pacemakers”が実際に振動している様を毎日培養皿内で観察しながら、細胞一つ一つがどのように視交叉上核を構築し、どのように個体行動制御するかを想像する…、というのはなんとも恵まれた学生時代だと感謝しなければならない。実際には、教科書論文は本間研一先生、本間さんと先生、安倍博先生(現・福井大学)といった方々の解釈を伺いながらでなければとても内容を把握することすらできない難解な代物である。しかしながらこの環境が、「行動を反映した状態の視交叉上核ダイナミクスを観察したい[39]」さらには「行動リズムを刻む動物個体のペースメーカーを直接観察したい[40]」というモチベーションにつながっており、現在も継続する研

究の方向性を決定している。本間さんと先生の言葉をお借りすれば「行動リズムなど、個体レベルでの機能解析によって明らかになった生物時計の基本を忘れずに、先端技術を応用することにより、このすばらしい実験系を存分に生かした研究をして」[41] いきたい。

7. おわりに

“総説”とはいいながら、紹介内容がかなり偏っている感は否めませんが、これまで一貫して視交叉上核に関わってきた数十年をふりかえりながら執筆したことで、このような形式になりました。また、視交叉上核に関しては、過去の奨励賞受賞者論文に詳細な総説があることを明記しておきたいとおもいます [36, 42]。私はこれまでに、自分にとって印象深い仕事を残されている先生方に直接話しを伺い、論文には載らない部分でも深く感銘を受けています。これはひとえに日本時間生物学会の皆様が歴史を尊重し、国際的交流の場を積極的に設けてチャンスを与えてくださっているおかげであると心から感謝しております。1998年に時間生物学会に入会して以来、時間生物学会会誌（現・時間生物学）が愛読書である私にとって、今回古典的な論文を重点的に紹介することにより、自分がどのような過程で、どのような興味を持って研究にあたっているかを知っていただき、「原著論文を読んでみようか」というきっかけになることができれば幸いです。これまでご指導いただいております、北海道大学・本間研一先生、さと先生、Virginia大学Gene D. Block先生（現UCLA）、およびご支援いただいております関係者の方々に深く感謝いたします。最後に時間生物学研究を理解し常に励ましてくれる妻・高須奈々に感謝いたします。大阪大学生命科学独立アプレンティスプログラム・口腔時間生物学研究室は文部科学省・科学技術振興調整費「若手研究者の自立的環境整備」事業のサポートを受けています。

引用文献

- 1) Stephan FK, Zucker I: Proc Natl Acad Sci U S A 69:1583-1586 (1972)
- 2) Moore RY, Eichler VB: Brain Res 42:201-206 (1972)
- 3) 高須奈々: 時間生物学 9:43-46 (2003)
- 4) Richter CP: Comparative Psychology Monographs 1:1-55 (1922)
- 5) Richter CP, Wang GB: J Lab Clin Med 12:289-

- 292 (1926)
- 6) Pittendrigh CS, Daan S: J Comp Physiol A 106:223-355 (1976)
- 7) Vitaterna MH, King DP, Chang AM, Kornhauser JM, Lowrey PL, McDonald JD, Dove WF, Pinto LH, Turek FW, Takahashi JS: Science 264:719-725 (1994)
- 8) Moore RY, Heller A, Wurtman RJ, Axelrod J: Science 155:220-223 (1967)
- 9) Moore RY, Karapas F, Lenn NJ: Anat. Rec. 169:382-383 (1971)
- 10) Krieger DT, Hauser H, Krey LC: Science 197:398-399 (1977)
- 11) Davidson AJ: Eur J Neurosci 30:1658-1664 (2009)
- 12) Schwartz WJ, Gainer H: Science 197:1089-1091 (1977)
- 13) Inouye ST, Kawamura H: Proc Natl Acad Sci U S A 76:5962-5966 (1979)
- 14) Kubota A, Inouye S-IT, Kawamura H: Neuroscience Letters 27:303-308 (1981)
- 15) Sato T, Kawamura H: Neuroscience Research 1:45-52 (1984)
- 16) Kurumiya S, Kawamura H: J Comp Physiol [A] 162:301-308 (1988)
- 17) Schwartz WJ, Reppert SM, Eagan SM, Moore-Ede MC: Brain Res 274:184-187 (1983)
- 18) Schwartz WJ, Gross RA, Morton MT: Proc Natl Acad Sci U S A 84:1694-1698 (1987)
- 19) Reppert SM, Schwartz WJ: Science 220:969-971 (1983)
- 20) Sawaki Y, Nihonmatsu I, Kawamura H: Neurosci Res 1:67-72 (1984)
- 21) Lehman MN, Silver R, Gladstone WR, Kahn RM, Gibson M, Bittman EL: J Neurosci 7:1626-1638 (1987)
- 22) Ralph MR, Menaker M: Science 241:1225-1227 (1988)
- 23) Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M: Science 247:975-978 (1990)
- 24) Vogelbaum MA, Menaker M: J Neurosci 12:3619-3627 (1992)
- 25) Silver R, LeSauter J, Tresco PA, Lehman MN: Nature 382:810-813 (1996)
- 26) Kramer A, Yang FC, Snodgrass P, Li X, Scammell TE, Davis FC, Weitz CJ: Science

- 294:2511-2515 (2001)
- 27) Cheng MY, Bullock CM, Li C, Lee AG, Bermak JC, Belluzzi J, Weaver DR, Leslie FM, Zhou QY: *Nature* 417:405-410 (2002)
- 28) Kraves S, Weitz CJ: *Nat Neurosci* 9:212-219 (2006)
- 29) Sujino M, Masumoto KH, Yamaguchi S, van der Horst GT, Okamura H, Inouye ST: *Curr Biol* 13:664-668 (2003)
- 30) Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Fukuhara C, Ozawa R, Hirose M, Sakaki Y: *Nature* 389:512-516 (1997)
- 31) King DP, Zhao Y, Sangoram AM, Wilsbacher LD, Tanaka M, Antoch MP, Steeves TD, Vitaterna MH, Kornhauser JM, Lowrey PL, Turek FW, Takahashi JS: *Cell* 89:641-653 (1997)
- 32) Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM: *Neuron* 14:697-706 (1995)
- 33) Liu C, Weaver DR, Strogatz SH, Reppert SM: *Cell* 91:855-860 (1997)
- 34) Honma S, Shirakawa T, Katsuno Y, Namihira M, Honma K: *Neurosci Lett* 250:157-160 (1998)
- 35) Nakamura W, Honma S, Shirakawa T, Honma K: *Eur J Neurosci* 14:666-674 (2001)
- 36) 太田英伸: *時間生物学* 12:3-9 (2006)
- 37) Nakamura W, Honma S, Shirakawa T, Honma K: *Nat Neurosci* 5:399-400 (2002)
- 38) Liu AC, Welsh DK, Ko CH, Tran HG, Zhang EE, Priest AA, Buhr ED, Singer O, Meeker K, Verma IM, Doyle FJ, 3rd, Takahashi JS, Kay SA: *Cell* 129:605-616 (2007)
- 39) Nakamura W, Yamazaki S, Takasu NN, Mishima K, Block GD: *J Neurosci* 25:5481-5487 (2005)
- 40) Nakamura W, Yamazaki S, Nakamura TJ, Shirakawa T, Block GD, Takumi T: *Curr Biol* 18:381-385 (2008)
- 41) 本間さと: *日本時間生物学会会誌* 4:33-42 (1998)
- 42) 池田真行: *時間生物学* 10:12-22 (2004)