

## 時間生物学の歴史—日本編

本間研一

日本時間生物学会理事長

## はじめに

現在、時間生物学は生物学の1分野として認知されており、我が国における生物時計の研究は最も評価の高い研究分野の1つである。しかし、時間生物学の歴史は浅く、60年前までは学問としての認知度は低かった。このことを示すエピソードとして、時間生物学の世界的泰斗であるユルゲン・アショフ教授がある時私に話してくれたことがある。彼がハイデルベルグのマックス・プランク研究所で生体リズムの研究を始めた1950年代初頭の頃である。アショフ教授は、同研究所にいた筋肉生理学の大御所から、「生体リズム」は研究の対象にならない、学問ではないと言われ、憤るとともに大いに発奮したという。私も似た経験を持っている。当時、測定できるリズム現象といえば、葉の開閉運動とか、行動とかせいぜい体温、血中代謝物質などしかなく、現象論的解析が主であった。当時はもちろんつい最近まで、現象論的解析は研究の初歩的段階で、分子、遺伝子のレベルの研究がより進んだ段階の研究であるとの風潮があった。しかし、両者の違いは研究の対象が個体か分子かの違いで、実際に行っていることは両者とも「現象論的解析」である。物性から生命を解くのはまだまだ先である。

話が横にそれたが、時間生物学の主たる命題が提唱され、研究方法論が確立したのは、時間生物学において歴史的会議と位置付けられているコールドスプリングハーバーシンポジウム [1] で、今からほぼ50年前の1960年のことである。この間、ヒトにおける内的脱同調 (1965)、哺乳類における生物時計局在 (1972)、時計遺伝子 (1976)、哺乳類時計遺伝子のオートフィードバックループ (1997)、末梢振動体 (1998) などの重要な発見があり、時間生物学は着実に発展してきた。この半世紀、時間生物学がどの様にして発展して来たかを振り返ることは、単に歴史を記述するというだけでなく、今後この学問をどのようにして発展させて行かなければならないかを考察するうえでも意義があると考えていた。

そんな折、富岡編集長から時間生物学の歴史を書かないかとお誘いがあった。前述のこともあり二言でお引き受けしたが、いざ書き始めてみるとすぐに不明な点や空白が多いことに気づき、筆が進まなくなった。締め切り時期が近づいてくる。そこで、今回は時間生物学の歴史の「概要」記載に留め、誤謬、欠落、評価などについて時間生物学会会員諸氏に指摘して頂き、このシリーズ (日本編、外国編) が終わった段階で、完成版を書き直すとの方針を立てた。できれば研究史としたかったが、事績のみを対象とした。研究史を書くには、かなりの時間が必要だ。今回は日本編として、本邦における時間生物学の発展について記述した。文中には多くの人物が登場するが、敬称は省略させていただく。

時間生物学の範囲をどこまで広げるかにもよるが、生命体の周期現象を記載し、その発振機序と意義を研究した最初の日本人は、和田 (高良) とみ (1896-1993) ではないかと思われる (図1)。和田は、日本女子大を卒業後、ジョンズ・ホプキンス大学のカール・ポール・リヒター (1891-1988) の教室に留学し、日本人女性で初めて博士号を取得した [2]。



図1 和田とみ博士



1922年（大正11年）のことである。リヒターはげっ歯類からヒトにいたるまで哺乳類の行動や体温にみられる周期現象に興味をもち、明暗サイクルや食事サイクルの影響を調べるとともに、概日リズムの発振源を視床下部に求めた、時間生物学における先駆者の一人である[3]。和田みは、睡眠中のヒトの胃の蠕動運動を巧みな方法で測定し、そこにきれいな周期性を認めた(図2)。そして、この蠕動運動がヒトの睡眠覚醒リズムに影響していると推測した。帰国後、彼女は母校で教壇に立ったが、その後関心は学問よりも婦人運動、平和運動に向かい、第二次世界大戦後は政治家となった。

一方、日本の大学でも第二次世界大戦前から動物の行動にみられる周期的活動の研究が始まっていた。京都帝国大学理学部の森主一はウミサボテンの周期性を研究し、1948年に「動物の週期活動」と題した本を出版している[4]。また、東北帝国大学理学部の加藤陸奥雄は昆虫の日周活動について研究を展開した。森、加藤は1960年に開催されたコールドスプ

リングハーバーシンポジウムに日本からただ2人出席し、発表している(図3)。

1960年代に入ると、海外の時間生物学的研究が判り易く日本に紹介され、生体リズムや生物時計の用語が広まっていった。例をあげると、その後ノーベル賞受賞となったカール・フォン・フリッシュの「ミツバチの不思議」(内田亨訳、1963)、桑原万寿太郎の「動物と太陽コンパス」(1963)、「動物の体内時計」(1966)、ア・エス・ダニレフスキーの「昆虫の光周性」(日高敏隆/正木進三訳、1966)などがある(図4)。この頃、生体リズムとは似て非なる「バイオリズム」なるものが日本に上陸し[5]、マスコミにも取り上げられたため、各界で混乱が生じた。知らない会員のために簡単に説明すると、バイオリズムとは個人の出生年月日により決まる運命曲線で、周期的に変動する身体、感情、知性の3つの機能によって、ヒトの健康が左右されるとする理論である。その理論には生物時計の研究成果なども取り入れており、現在問題になっている疑似脳科学に似ている。

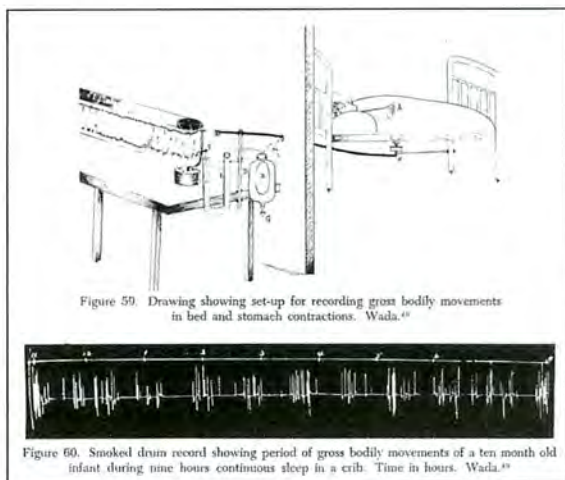


図2 ヒト胃の周期的な蠕動運動



図3 Cold Spring Harbor Symposiumにおける森主一(左)と加藤陸奥雄(右)



カール・フォン・フリッシュ  
内田 亨(訳)  
1963



桑原万寿太郎  
1963



桑原万寿太郎  
1966



ア・エス・ダニレフスキー  
日高敏隆/正木進三(訳)  
1966

図4 1960年代の時間生物学啓蒙書



1960年代は、ストレスに関係する副腎皮質ホルモンの分泌に概日リズム（当時は日内リズムと呼んでいた）があることから、東大や北大など精神医学教室でリズム研究が盛んに行われた。

1970年代には、ラット視交叉上核に生物時計が局在していることが判明し（1972）、時間生物学的研究が大いに鼓舞された。1976年、須田正巳らが中心となり、内藤財団の資金的援助を得てシンポジウム「バイオリズムとその機構」が開催された。その国際版として、1978年にシンポジウム「Biorhythm and Its Central Mechanism」が東京で開催され、コリン・ピットンドリー、フランツ・ハルバーク、エリオット・ワイツマンなど錚々たる研究者があつまった。このシンポジウムと前後して、千葉喜彦が「生物時計の話」を発刊し、毎日出版賞を獲得した。

1970年代の後半には、生物リズム研究も組織的になり、1979年には文部省科学研究費補助金を得て特定研究「動物行動の発現機構」が立ち上がり、その第7班として「行動のリズム形成と動機づけ発現機構」（代表研究者：久保田競）が設置された。この研究班には20名の研究者が配置され、青木清、井上昌次郎、大島清、千葉喜彦、出口武夫、中川八郎、森田之夫、廣重力、正木進三などの顔が見える。

1980年代になると、時間生物学に関わる定期的集会や研究組織が相次いで設立された。1984年8月には、本間生命科学財団による国際シンポジウム、第1回「生物リズムに関する札幌シンポジウム」が北大で開催された（図5）。このシンポジウムはユルゲン・アショフやマイケル・メネカーらの定期参加により、2年に1度、2003年まで計10回に渡って開催



Sapporo Symposium on Biological Rhythm August 29-31, 1984 Sapporo

図5 第1回生物リズムに関する札幌シンポジウム（1984）



図6 第1回生物リズム研究会（1984）

され、廣重力と著者が主宰した。シンポジウムの成果は英文単行本として毎回出版された。また、Aschoff-Honma賞が制定され、国際レベルで顕著な業績をあげた若手研究者に賞と賞金が贈られた。同年12月には、第1回生物リズム研究会が名古屋大学で開催された。この研究会は、当初フランス・ハルバークの依頼を受けて日本に国際時間生物学会を誘致する目的で組織され、名古屋大学名誉教授で当時参議院議員だった高木健太郎が世話人代表、川崎晃一(九大)が事務局長として発足した(図6)。国際学会の誘致は実現しなかったが、生物リズム研究会は国内研究者の意見交換の場として毎年開催され、10回まで続いた。この研究会は医学部基礎系研究者や理学部系研究者により構成された。一方、生物リズム研究会発足より2年ほど遅れて、臨床時間生物学研究会が立ち上がり、第1回研究会が八王子で行われた。この研究会は、主として精神医学や睡眠学などヒトを対象とした研究をおこなっている臨床研究者や医師達により構成され、遠藤四郎、高橋清久、著者が世話人に名前を連ねた。この2つの研究会は、同じ時間生物学でもいわゆる基礎と臨床に棲み分けていたが、著者のように両方の研究会に所属していたものも多かった。その後、臨床時間生物学会は総合研究A(代表研究者:高橋三郎)を得て毎年研究会を開催し、1990年にその集大成である「臨床時間生物学」[6]を発売した。翌1991年には、主として生物リズム研究会のメンバーによる「時間生物学ハンドブック」[7]が刊行され、日本人研究者による研究成果が網羅された。

1990年代に入って、学会設立の機運が高まり、基礎系の生物リズム研究会と臨床系の臨床時間生物学研究会が合同して、1994年日本時間生物学会が設立された。初代理事長には、設立準備委員会委員長であった千葉喜彦(1993-1998)が就任した。その後、高橋清久(1999-2004)、本間研一(2005-現在)と続いている。学会設立当初の会員数は500名を超え、日本学術会議の参加団体となった。年に1回学術集會を持ち回りで開催し、年に2回、機関紙「時間生物

学」を発売している。また、この頃から時間生物学の国際的共同研究の機運が高まり、1993年からは文部省科学研究費補助金・国際学術研究と米国NSF「Biological Timing」による日米の共同研究が8年間に渡って続けられ、日本の時間生物学分野における多くの若手研究者が米国に留学した。この流れは21世紀になって加速され、日本時間生物学会として国際的にイニシアチブを発揮する時代となった。その1つの現れが国際学会の主宰である。2003年に、第1回時間生物学世界大会(大会長:本間研一)を札幌で、2007年には第2回世界大会(大会長:大塚邦明)を東京で開催している。また、2009年には第11回欧州生物リズム学会大会(大会長:ポール・ペペー)をストラスブルグで、第6回アジア睡眠学会(大会長:大川匡子)を東京で共催した。1980年代初頭、日本で国際学会を開催するとの意気込みで設立された研究者組織が、20年後にその夢を実現したのである。

#### 文献

- 1) Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol.XXV, Biological Clocks, The Biological Laboratory, Cold Spring Harbor (1960)
- 2) Wada T: An experimental study of hunger in its relation to activity. Arch Psychol Monograph 57:1 (1922)
- 3) Richiter C.P. Biological Clocks in Medicine and Psychiatry. Charles C Thomas Publisher, Springfield, USA (1965)
- 4) 森 主一: 動物の週期活動 理学モノグラフ14、北方出版(1948)
- 5) 田多井吉之助: 生活をあやつる神秘なリズム、講談社(1965)
- 6) 高橋三郎、高橋清久、本間研一(編): 臨床時間生物学、朝倉書店(1990)
- 7) 千葉喜彦、高橋清久(編): 時間生物学ハンドブック、朝倉書店(1991)