

# 哺乳類の行動リズムと時計遺伝子

増淵 悟<sup>✉</sup>

北海道大学大学院医学研究科 連携研究センター  
未来創薬・医療イノベーション拠点形成

## 1. はじめに

歴史的に我々の知識はアプローチしやすい順序で増えていく。哺乳類の生物時計研究においても比較的容易に測定できる個体の行動リズムから始まり組織・細胞レベル、分子レベルのメカニズムへと理解が進んでいった。簡単に図1にまとめたが行動リズム解析をメインにする生理学のアプローチが先行し次いで、センター時計が発見されることで解剖学的に中枢時計を知ることができるようになりさらに時計分子が発見されることで時計発振の分子メカニズムの理解に至った。この研究の展開の特徴はもともと生理学レベルの研究に解剖学レベルのそして、分子生物学レベルのブレイクスルーが起こることでそれ以前のレベルの研究にも新しい展開がもたらされ知見が重層化しているところにある。本稿では研究の歴史を生理学、解剖学、分子生物学の順に広がっていったと解釈しそれぞれのレベルで著者が関わることができた研究につき解説する。

## 2. 生理学

### 2.1 はじめに生理学ありき

我々は眠気、食欲などが日内変動することより体内時計を実感しながら日常生活を送っているが、近代科学の方法論による哺乳類概日時計の研究は1922年のRichterのラットの行動リズム解析にはじまるという [1]。その後、1976年のPittendrigh & DaanによるJ Comp Physiolに掲載された5本の論文は行動解析実験の一つの頂点をなす [2]。このテキストはリズム研究の古典と位置づけられており私が大学院在学中にも本間研一教授（北海道大学）によるこの難解なテキストの講義があった。夜行性げっ歯類の活動リズム周期、光タスク（光パルスによるリセット、恒常明環境、光周期など）による活動リズム位相、周期の変化の一連のデータから、

Morning振動体とEvening振動体を想定し生物時計の光周期への同調モデルを提唱している。生理学はよく「影絵」だと言われるが、時計中枢も時計分子も分かっていない時代に行動リズムデータという「影絵」だけから体系化したモデルを作りあげている。この時期は解剖学レベルではマスタークロックとしての視交叉上核（suprachiasmatic nucleus；SCN）の検証がやっと始まった時期なのである（図1） [3]。

しかし、天才もまた時代の子であると言われる。卓越したインスピレーションで時代に先行した先人のアイデアは道標にもなるが同時にミスリードとなる恐れもある。そのためこうした「古文書」の記載を鵜呑みにすることなく自分なりに考え活用しながら仕事を進めてきたつもりであるが、実際はテキストの文章が非常に難解なため自分の理解の範囲で研究に取り入れていったというあたりが正直なところである。自然現象の混沌の中から法則を切り出して世界に還元するのが科学者の役割とするならば重要な発見・アイデアを難解に記載してしまうということは法則を切り出す側に才能が偏っているということだろう。仏教で言う「自受法楽」（最初、悟りを得た釈迦がその境地を楽しみ満足してしまい、大衆には理解できないだろうと悟りを広めようとしなかった）の境地にでもあったのだろうか。

### 2.2 サークアディアンペースメーカーの3大特性と履歴現象。

サーカディアンペースメーカーの特性として自律振動と同調因子によるリセット・同調が挙げられる。自律振動するペースメーカーをもつ動物は時間的手がかりの無い恒常条件化（恒常暗or恒常明、自由摂食）においても約24時間の周期で自発的に活動し、行動リズムがフリーランする。哺乳類では時計

✉satorumasubuchi@med.hokudai.ac.jp

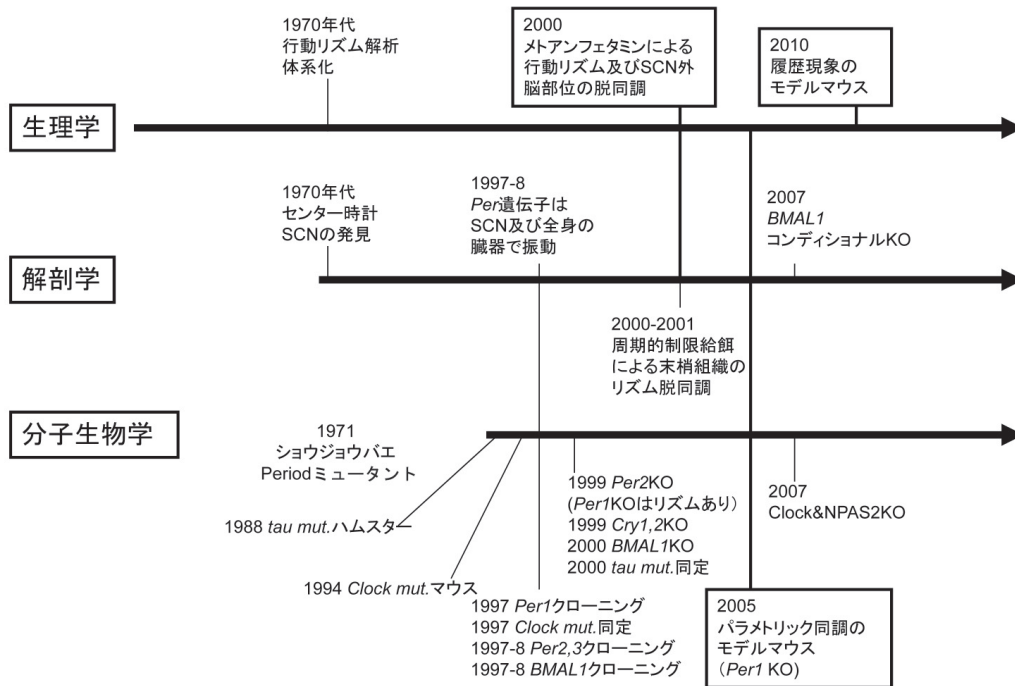


図1：哺乳類の生物時計研究における生理学、解剖学、分子生物学レベルでの重要な発見および著者が関与した研究(黒枠)の時系列プロット。

の解剖学的な破壊 (SCN破壊) もしくは分子生物学的破壊(時計遺伝子のノックアウト)により行動リズムの自律振動は消失する。

ペースメーカーは光などの同調因子を与えられると自らの時計位相を前進ないしは後退させる。位相変化の大きさは同調因子を与えるタイミング (位相) と同調因子の強さで決まる。同調因子が一定の周期で与えられるとき、同調因子による位相変化が同調因子の周期とペースメーカーの周期の差を補うことができるならばペースメーカーは同調因子のサイクルに同調する。同調因子を与える位相と位相シフトの大きさをプロットしたものを位相反応曲線という。マウスなど夜行性動物では主観的暗期 (活動期) の前半に光を与えると時計は後退した後半に与えると前進する位相反応曲線をもつ。これは活動期を暗期に固定し明期にずれ込まないようにする合目的なシステムと単純に解釈することができる。生物時計のもう一つの重要な特性に温度補償性 (環境温度が変化しても安定したリズムを刻むこと) があるが哺乳類は恒温動物であるためここではふれない。

また、光が生物時計に与える影響として光タスク終了後に時計周期が変化しそれが長期間持続する「履歴現象(after-effect)」がある。光パルスは位相依

存的に時計位相をシフトさせるだけでなく、その後の時計周期を変えてしまう。時計を位相後退させる光はその後の時計周期を長くし、位相前進させる光は周期を短くする。他に恒常明によってその後の恒常暗での時計周期が長くなること、1日より長い (短い) 明暗サイクルに同調することでその後の恒常暗での時計周期が長く (短く) なること、さらに長日 (短日) 周期に同調することでその後の恒常暗での時計周期が短く (長く) なることが分かっている。履歴現象が起こるメカニズムは不明だが、解明の手がかりとなる履歴現象に異常のあるマウスを発見したので紹介する。

### 2.3 最後に残った道しるべ

2008年、留学先、University of California, Irvine校で中畑泰和氏がその受賞論文 (おめでとうございます) [4]にあるようなエレガントな実験をしているとき、私は腹が痛かった。食べられないわ、ふらふらしてあるけないわ、終いにはIrvineの清んだ夜空、北斗七星の横に小さな星が見えてくるわでえらいことになっていた……。療養してやっと働けるようになってみれば何もない、ラボの人たちの研究は着実に進んでいる、SIRT1って何? 高名なラボで分子生物学をやろうなどという当初の目的はど

ここに吹っ飛んでしまった。もはやクロマチンもアセチル化も全てが遠い世界の出来事・・・絶望・・・。気を取り直し、行動のシステムのセットアップがまだだったのでとりあえず手持ちの赤外線センサーと買い足した部品を組み込んで立ち上げ、ほったらかしにしてしまっていたマウスの解析を始めた。

解析したマウスは東京大学の清水貴美子先生が1999年にSCNで振動するタンパクとして同定したSCOP (PHLPP1) [5] の欠損マウスだった。Sassone-Corsi教授がUniversity of California, San Diego校の(美しい) Alexandra Newton教授との共同研究で分与されたものであった。行動リズムが取れて、リズムはある、周期は変わらない、光による行動の位相後退は大きそうだ。ここまでは良かったがノックアウトマウスが大きな行動リズムの位相後退を起こす光パルスを与えたとき、SCNの時計遺伝子*Per1*, *Per2* mRNAの急性誘導は大きくならなかった。どういうことだろう? 転写後修飾、タンパクレベルだったらお手上げか? 困り果ててアクトグラフをジューッと眺めるとどうやら光でたたいて位相後退させたとき野生型ではリズム周期が長くなっているのにノックアウトマウスでは周期の延長はみられないようである。そればかりか10日もたつと逆に短くなってくる、結局この遅れてくる周期の短縮で最終的な位相変位の大きさが大きくなっている・・・。そう考え光を当てたあとの初めの10日と引き続き10日に活動リズムを分けて回帰直線を引き定量化するとやはり、最初の10日の活動開始点を使った場合は位相シフトの大きさが変わらないのに、次の10日間を使った場合はノックアウトマウスが大きくシフトしている。そしてその大きさは(最初10日間の回帰直線の周期-短くなった次の10日間の回帰直線の周期)×10日とほぼ同じ、すなわち後から来る周期の短縮だけでノックアウトマウスの大きなシフトは説明可能であった。定規と紙と鉛筆があれば数値化できる簡単な現象。つまりこのマウスの表現型は急性の位相シフトではなくその後に来るリズム周期の変化、「履歴現象」の異常だった。履歴現象は1960年にPittendrighにより提唱されたが[6]、表現型が履歴現象であるマウスは2010年の時点で初めてだと思う[7]。このたった一つの生理現象を知っていたおかげで帰国できた。「古文書」恐るべしである。

急性スライスSCN培養実験では行動リズムから予測されるような履歴現象は見られないという

[8, 9]。そうするとどの脳部位が履歴現象を司っているか(解剖学)分からない。そして解剖学が分からなければ履歴現象を司る分子メカニズム(分子生物学)についても分からない。履歴現象に関しては生理学が突出してしまっているのである。第二次大戦時のアメリカの名将パットン将軍に「A good plan violently executed today is far and away better than a perfect plan next week.」という言葉があるが、「メカニズムなんてわかるわけねえだろ、これでまとめる!」と実験の切り上げを宣言したSassone-Corsi教授、さすがの見識である。後日、第3回WCC(2011メキシコ・プエブラ)にて発表する機会を与えられたが、会場でSchwartz教授に、after-effect(履歴現象)は言葉が良くないと指摘された。正直最初は何をいっているのか分からなかったが、後日気になって調べるとafter-effectは一般的には病気の「後遺症」といった意味で使われることが分かった。恥ずかしながら意味を知らなかった。やさしい英語が難しいという一例かもしれない。大体、分野の偉い先生がつけた名前なんてネイティブではないのだから疑いようが無い。実際の現象としてもafterと言うより神経科学でいうplasticのほうが感じとして近いだろうという意見だった。最初、自分たちも履歴現象は時計のもつ可塑性(plasticity)あるいは一種の記憶機能として考えていたが他分野から簡単に受け入れられるかどうかはまた別の問題である。

行動リズムの活動開始点と活動終了点の位相反応曲線は異なり、活動開始点は小さな位相後退成分のみをもち、活動終了点は大きな位相後退成分と位相前進成分の両方を持つ[10]。そのため、活動開始時点をE振動体、活動終了点をM振動体とすると、長日条件下ではM振動体のみが位相前進(ないしはE振動体より少なく位相後退)し活動期を圧縮、短い暗期にロックしていると考えられる。履歴現象の自然環境下での役割は分かっているが、このときもそれぞれの振動体が、位相反応に対応したリズム周期の変化-履歴現象-を起こすならば、M振動体の周期はE振動体の周期より短くなり、活動期を圧縮したままにしておこうとするだろう。実際、長日周期同調後動物を恒常暗に移すと数周期は活動期が短くなったままである。自然環境では長日の次の日は長日なのでこの現象は合目的である。しかしもともとの2振動体モデルでは逆にE振動体とM振動体の間隔が履歴現象のリズム周期を決定しているとしているのでこの考え方とは合わな

い。いずれにせよ証明は難しい。

### 3. 解剖学

#### 3.1 哺乳類マスタークロックの発見

1970年代から始まる一連の実験で哺乳類のマスタークロックの解剖学的な位置が同定された。視交叉上核 (SCN) は視床下部にある約10000個の神経細胞からなる一対の神経核である。中村渉氏の総説 [3] にあるように1972年から始まる一連の実験は破壊実験、培養実験、in vivoでの神経連絡カット、さらに移植実験にいたるまでおよそ考えられる限りの検証がなされその全てはSCNが行動リズムをドライブする唯一のマスタークロックであることを示していた。また、外界からの光入力は網膜から Retinohypothalamic tractを介した神経経路のみでSCNの時計をリセットしている。眼球を摘出した動物は外界の光環境に同調することができず行動リズムはフリーランしてしまう。この非常にシンプルな構造へ行動リズムを発振する生物時計の二つの機能 (自律振動と光同調) が集約されているが理由は分からない。しかし、逆にもし全身の細胞時計がそれぞれ光感受-リセットするシステムを採る [11] ならば、時計あわせには全身に一定の光量を浴びることが必要となり、微弱な光で時計合わせをする夜行性の生活には不向きであろう。そのため夜行性動物であったと考えられている初期の哺乳類 [12] は、高感度の光学センサーである眼球に直結したマスタークロック、SCNとして中央集権化されたシステムをこの初期の夜行性サバイバルのために採用したのかもしれない。

#### 3.2 SCN外の振動、全身の時計

解剖学レベルの検索で行動リズムをドライブする時計機能はSCNに集約されていることが明らかになった。一方、時計遺伝子のクローニングに続く一連の解析で全身の細胞に時計遺伝子の発現があり振動していることが明らかになった [13]。また株化培養細胞においても時計遺伝子の振動が見られることが明らかになった [14]。さらに、発光レポーターを導入したトランスジェニックマウスを用いた実験で切り出した末梢組織にも概日リズムがみられることが明らかになった [15]。これらのことよりSCN外にも全身の組織・細胞に分子時計の振動があることが考えられた。そしてSCN外の時計振動の役割については時計遺伝子のコンディショナルノックアウトマウスが作製され機能解析がなされている

[16]。

時計遺伝子発見以前、生理学的にはSCN以外の概日振動を示唆する現象がいくつか知られていた。個体レベルではSCNを破壊した動物においても周期的制限給餌や覚醒剤であるメトアンフェタミンの慢性投与で行動の概日リズムがみられることである [1]。さらに臓器レベルでは培養した哺乳類網膜にメラトニンリズムが見られることが有名である [17]。しかしさらに古い資料で切り出して培養したハムスターの腸管の伸縮のリズムの論文を「解釈は微妙だが・・・」と、本間研一教授に紹介してもらったことがある。たった1ページのドイツ語の原著 [18] には約1周期半のリズムが記載されている。マスタークロックとしてのSCN発見以前 (1958) だから逆に固定観念にとらわれることなくいろいろな試みがなされたのかもしれない。

#### 3.3 生体内でのリズム脱同調

生理学レベルで生体内での時計機能の脱同調が予想されるとき解剖学レベルでそれを示すには末梢組織、細胞の時計遺伝子振動はよいマーカーとなる。

SCNを破壊したラットに飲水中にメトアンフェタミンを混ぜて持続的に与えると24時間より長い周期の行動リズムが現れる。このことは、1987年、本間研一教授、本間さと教授 (北海道大学) らにより発表されその後このリズムの一連の特性が検証された [19]。その一方この薬剤はSCNを破壊していない動物においても行動リズムを明暗サイクルから脱同調させてしまう。そして脱同調している活動リズムは明暗サイクルとの位相関係に依存して周期の延長と短縮を繰り返しながらフリーランしている。このパターンは恒常暗においても見られる。以上のことより彼らはこの表現型の背後に明暗サイクルに同調する時計とそれによって影響を受ける (相対的協調) 行動をドライブする時計の存在を考えていた。哺乳類時計遺伝子元年である1997年に大学院に入った私はこの仮説を検証することになった。フリーランする活動期が昼夜逆転するまで待って1匹1匹サンプリングしメラトニンをRIAで測定する地味な作業である。当時の時計遺伝子にまつわるホットな競争とは別世界、サンプル集めだけで1年くらいかかった。結局、行動リズムがメトアンフェタミン投与でフリーランし逆転してしまってもメラトニンリズムは明暗周期にロックされたままであることが分かった。行動とメラトニン、二つの生理学リズム指標が割れてしまっているのだから、生体内のどこか

で（おそらく脳内のどこかで）これらのパラメーターを制御する振動が乖離していることが考えられた。そこでin situ hybridizationで脳内の時計遺伝子発現リズムを検索したところ、SCNがメラトニンと同様、明暗サイクルにロックされたまま、側頭葉皮質や線条体が行動の脱同調と平行して脱同調していた。脳内でのリズム脱同調、そしておそらくそれぞれの脳部位によってドライブされるであろう生理学的アウトプットの脱同調を示すことができたわけである。この成果は2000年12月のEuropean Journal of Neuroscienceに掲載され、私の学位論文になった [20]。SCNに依存しないリズムとしてメトアンフェタミンリズムの他に一日の一定の時刻に食事を限定すること（周期的制限給餌）で発現するリズムがあるが、明期に給餌するタスクによるSCNと肝臓の時計遺伝子の脱同調をSchibler教授が同年同月のGenes and Development誌に発表した [21]。似たようなモデル図が載っているゾと安倍博先生（現福井大学教授）が教えてくれた。年明け（2001年）にはしたくなかったのだろう。

その後のメトアンフェタミンリズムはリズムが消失したClockミュータントマウスや [22]、Cry1,2ダブルノックアウトマウス [23]、その他の時計遺伝子変異マウス [24] に飲ませても出てくるのが分かった。発振メカニズムがSCNのリズムと異なる可能性があることを示唆している。最近のBMAL1やCry1,2ノックアウトのSCNスライスでリズムがみられること [25, 26] や、核の無い赤血球でperoxiredoxinのリズムが見られる [27] といった従来の時計遺伝子による発振メカニズムと異なるサーカディアンメカニズムの存在を示唆する研究結果と関連があるのかもしれない。また、脳のどの部位がこのメトアンフェタミンリズムを発振しているか未知である。今後の研究者に期待したい。

## 4. 分子生物学

### 4.1 哺乳類時計遺伝子の発見

1997年のClock, Per1の同定から数年で、現在知られている時計遺伝子の多くは発見された(図1)。これらの時計遺伝子産物が形成する、転写のネガティブフィードバックループが哺乳類リズム発振のコアシステムと考えられ、それを取り巻くサブループ、そして中畑泰和氏の受賞論文 [4] にあるような代謝、クロマチンの制御をはじめとする様々な修飾機構が時計発振のオーケストレーション（使い方、正しい？）を形成している。詳しくは京都大学

岡村均教授のもの [28] をはじめとする多くの優れた総説がある。

### 4.2 たった一つの冴えないやり方、行動解析

ある遺伝子がクローニングされた場合続いて行う実験は、実験のタイムスパンを考えると通常、生体での発現検索、生化学・分子生物学実験、続いて遺伝子変異マウス作製とその解析となる。実験が早くできる順に世に出てくるので最後に生理学実験になるわけである。そのため、予想に反してノックアウトマウスの表現型がパツとしないことが起こりうる。そしてさらに分与されるマウスを解析する場合はあればおおかた通常の実験解析は終わっている。それをナントカしなければいけないのが行動解析屋さんの泣き所、いや腕の見せ所である。

ショウジョウバエの時計遺伝子periodのホモログ、Per1, Per2遺伝子はSCNで強力に発現し、振動し、行動シフトを起こす主観的夜の光に反応して急性誘導される。分子生物学実験ではショウジョウバエのperiod同様ネガティブフィードバックループの抑制因子のようだ。ということで、ノックアウトを世界中で作製（Per1ノックアウトは3つの研究室で作製）、解析がなされた。結果は、どうやら時計発振にはPer2が重要らしい、Per1, Per2ダブルノックアウトマウスのほうがよりきれいにリズムが消えるがPer1ノックアウト単独ではあまり行動リズム、SCNの振動には影響は無いようだ。そんな状況下でSassone-Corsi教授が分与してくれたPer1ノックアウトマウスを解析することとなった。なぜこの状況であえて岡村均教授（京都大学、当時は神戸大学）はこのマウスをやろうとしたのか？やはりクローニング以来、様々な光条件でSCNのPer1, Per2を解析していたデータからインスピレーションを得ていたのだろう。Per1と異なり、Per2は通常の明暗（L:D, 12h:12h）条件下と恒常暗（DD）では発現パターンが異なる。LD条件下ではPer2はLight on（ZT 0）から明期の間ずっと上昇を続け、Light off（ZT 12）で最大になる。一方、恒常暗（DD）ではLight offの4時間前に相当する時刻をピークに下がり始めてしまう。すなわち最後の4時間の上昇分は昼の光の直接影響なのである。それならば、さらにLight offの時間をどんどん後ろに延ばしていけばPer2はずっと高いままなのだろうか？さらにLDでも発現レベル、発現パターンが変わらないPer1が無い条件では、振動子はPer2だけになると思われるので最終的な行動の位相後退は大きく

なるのか？漠然とした仮説はいろいろと思いつく。そこで、行動解析のシステムをセットアップし *Per1* ノックアウトマウスの解析を行った。15–30分程度の短い光パルスでは、位相後退の大きさに差が見られないと報告されていたが、前述の *Per2* 発現の特性から長い光の効果を考え、長い光をタスクとした。最終日の明期を延長（4–16時間）し、恒常暗に移したところ、活動期が *Per1* ノックアウトで大きく後退した。12時間の光延長時に野生型が約6時間位相後退するのに対してノックアウトでは約12時間後退した。このとき ZT 12からの光延長に伴い SCNの *Per2* mRNAがさらに上昇し ZT 12の4時間後から下がり始めたが、野生型とノックアウトの間には全く差が見られなかった。岡村教授の開発した定量的 *in situ* hybridizationは非常にs.d.が小さい感度のいい実験系であるにもかかわらずである。そして、面白いことに *Per2* mRNAに差が見られなかったにもかかわらず *PER2* 蛋白質がノックアウトで大きく上昇し、野生型に比べ遅れて低下していた。これは *Per1* が何らかの方法で *PER2* 蛋白質のレベルをコントロールし、最終的に長い光への位相反応を決定していることを示唆している。これは長い光の効果（パラメトリック効果）に異常があるマウスの初めての例だと思う [29]。通常、光による時計のリセッティングを調べるためには光パルス（15–30分程度の短い光）が使われるが、遺伝子変異動物の解析には長い光も併せてテストすべきであることを示唆している。後日、*Id2* ノックアウトマウスが *Per1* ノックアウト同様長い光のみで大きな位相反応を示すことが明らかになった [30]。おかげで病み上がりに *Dispatch* を書かせてもらえた。ありがたいことである [31]。

#### 4.3 時計遺伝子が1つより2つがいいかもしれない理由

一日だけ明期を延長する実験は時差飛行や交代性勤務のシミュレーションとして考えられるため医学的な意味で重要である。しかし、時差飛行や交代性勤務は人類の歴史においてもごく最近の問題である。自然環境下での *Per1* の役割は別にあると思われる。そのため長い光が時計に与えるストレスとして長日周期を考え光周期への同調実験を行った。そして *Per1* ノックアウトは低照度の長日周期と長日周期に相当する枠光周期（skeleton photoperiod） [2] に同調できないことが明らかになった [29]。この一連の研究は時計遺伝子が1つより2つがいい

かもしれない理由（Why Two Clock Genes May Be Better Than One）と言う微妙なタイトルで This Week in The Journalで紹介された [32]。この記事は著者が分からないため関連は不明だが、後日、全く別の論文の解説記事として Northwestern UniversityのAllada教授が Two Oscillators Are Better Than One: A Circadian Pacemaker Escapes from the Light という論文を著した [33]。ショウジョウバエは periodが1個しかないから Two Oscillators Are Better Than Oneの方向に研究が進んだのだろう。

#### 5. おわりに

知識は優れた原著論文や総説 [3, 29など] があるので、それらを参考にさせていただければと思います。自分は discussionに書くには飛躍がある想像と折々の小ネタを楽しみつつ、せっかくやるのだから面白いものを作ろうと研究をすすめてきた様子を書いてみました。思考プロセスで何か共感していただけるものがあれば幸いです。行動リズム解析は時間も手間もかかるし、動物管理関係の法律、ルールは厳しくなることはあっても楽になることはありません。Vitroや細胞の実験を引き合いに出されてこうなるはずだといっても期待ハズレのこともあるでしょう。表現型が出たら出たで行動ですから SCNを中心とする脳部位の解析となり *in situ* hybridizationやら免疫組織化学やらこれまた大変です。でも動物が問いかけに答えてくれると本当にうれしいです。ヒトと違って、動物は裏切りません（一般論です（笑））。

この一連の仕事は、多くの人の支えによってできました。先人が発見した遺伝子、作製した動物を先人が開発したテクニックで解析し先人が発見した現象、概念で解釈していくわけですから、こういう仕事はたまたま流れのあるところに居合わせることが一番大きいとおもいます。北海道大学・本間研一教授、本間さと教授、京都大学・岡村均教授、University of California, Irvine校・Paolo Sassone-Corsi教授をはじめとする関係者の方々に深く感謝いたします。また、文中で紹介させていただきましたが大変興味深いコメントを下さった William J. Schwartz教授に感謝いたします。Schwartz教授は最近、after-effectを起こす T-cycleタスクにより SCNの *Per1* は変わらずに *Per2* の発現パターンが変わるという研究を発表されました [34]。After-effectとか *Per1* と *Per2* の違いとか私個人としても大

変興味ある論文です。そして相変わらずお金を全然使ってなくてクールです。

#### 引用文献

- 1) 本間 研一, 本間 さと, 広重 力:生体リズムの研究 北海道大学図書刊行会 (1989)
- 2) Pittendrigh CS and Daan S: J. Comp. Physiol. 106: 223-355 (1976)
- 3) 中村涉:時間生物学 16:3-9(2010)
- 4) 中畑泰和 : 時間生物学 18: \*\*-(2012)
- 5) Shimizu K, Okada M, Takano A, Nagai K: FEBS Lett. 458: 363-369 (1999)
- 6) Pittendrigh CS: Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 25: 159-184 (1960)
- 7) Masubuchi S, Gao T, O'Neill A, Eckel-Mahan K, Newton AC, Sassone-Corsi P: Proc Natl Acad Sci U S A. 107: 1642-7 (2010)
- 8) Aton SJ, Block GD, Tei H, Yamazaki S, Herzog ED. J Biol Rhythms. 19: 198-207.(2004)
- 9) Molyneux PC, Dahlgren MK, Harrington ME. Brain Res. 1228: 127-34. (2008)
- 10) Honma K, Honma S, Hiroshige T. Jpn J Physiol. 35: 643-58. (1985)
- 11) Whitmore D, Foulkes NS, Sassone-Corsi P. Nature. 404: 87-91. (2000)
- 12) 千葉喜彦 : からだの中の夜と昼—時間生物学による新しい昼夜観 (中公新書) (1996)
- 13) Zylka MJ, Shearman LP, Weaver DR, Reppert SM. Neuron. 20: 1103-10. (1998)
- 14) Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. Cell. 93: 929-37. (1998)
- 15) Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, Block GD, Sakaki Y, Menaker M, Tei H. Science. 288: 682-5. (2000)
- 16) Storch KF, Paz C, Signorovitch J, Raviola E, Pawlyk B, Li T, Weitz CJ. Cell. 130: 730-41. (2007)
- 17) Tosini G, Menaker M. Science. 272: 419-21. (1996)
- 18) Bünning E. Naturwissenschaften 45:68 (1958)
- 19) Honma K, Honma S. Eur J Neurosci. 30: 1707-17. (2009)
- 20) Masubuchi S, Honma S, Abe H, Ishizaki K, Namihira M, Ikeda M, Honma K. Eur J Neurosci. 12: 4206-14. (2000)
- 21) Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Genes Dev. 14: 2950-61. (2000)
- 22) Masubuchi S, Honma S, Abe H, Nakamura W, Honma K. Eur J Neurosci. 14: 1177-80. (2001)
- 23) Honma S, Yasuda T, Yasui A, van der Horst GT, Honma K. J Biol Rhythms. 23: 91-4. (2008)
- 24) Mohawk JA, Baer ML, Menaker M. Proc Natl Acad Sci U S A. 106: 3519-24. (2009)
- 25) Ko CH, Yamada YR, Welsh DK, Buhr ED, Liu AC, Zhang EE, Ralph MR, Kay SA, Forger DB, Takahashi JS. PLoS Biol. 8: e1000513. (2010)
- 26) Maywood ES, Chesham JE, O'Brien JA, Hastings MH. Proc Natl Acad Sci U S A. 108: 14306-11. (2011)
- 27) O'Neill JS, Reddy AB. Nature. 469:498-503. (2011)
- 28) Okamura H, Doi M, Fustin JM, Yamaguchi Y, Matsuo M. Adv Drug Deliv Rev. 62: 876-84. (2010)
- 29) Masubuchi S, Kataoka N, Sassone-Corsi P, Okamura H. J Neurosci. 25: 4719-24. (2005)
- 30) Duffield GE, Watson NP, Mantani A, Peirson SN, Robles-Murguía M, Loros JJ, Israel MA, Dunlap JC. Curr Biol. 19: 297-304. (2009)
- 31) Masubuchi S, Sassone-Corsi P. Curr Biol. 19: R298-300. (2009)
- 32) J. Neurosci. 25: i (2005) <http://www.jneurosci.org/content/25/19/ishort>
- 33) Allada R. Neuron. 53: 621-3. (2007)
- 34) Schwartz WJ, Tavakoli-Nezhad M, Lambert CM, Weaver DR, de la Iglesia HO. Proc Natl Acad Sci U S A. 108: 17219-24. (2011)