

時間生物学の歴史－世界編

本間研一

日本時間生物学会理事

本小論は、2年前に書いた「時間生物学の歴史－日本編」の続編であり、2011年5月メキシコのプエブラで行われた第3回時間生物学世界大会での講演が基礎となっている。

学問の定義にもよるが、時間生物学を生物の周期的環境（昼夜、潮汐、季節等）への適応機能を明らかにする学問とすると、その歴史は紀元前にさかのぼるだろう。時間生物学の初期の歴史については、Roberto Refinetti著の「Circadian Physiology」(Taylor & Francis, 2006) に詳しく書かれている。この本によれば、生物が示す24時間リズムが内因性であることを初めて明らかにしたのは、よく引用されるフランスの天文学者de Marianではなく、その100年後に24時間とは異なる周期のフリーランリズムを記載したスイスの植物学者Augustin Pyramus de Candolle (1778–1841) であるという（写真1）。de Marianはミモザの葉の開閉運動が恒常暗でも持続することを示したが、彼の解釈は「感受性の強い植物は太陽を見ることなくその存在を感じるのだろう」というもので、リズム外因性説だった（同書、5頁）。その後、今でいう概日リズムが様々な生物種で記述された。19世紀は時間生物学の揺籃期といえるだろう。20世紀に入ると、時間生物学も記述的研究から解析的研究に進んでいった。この時代に活

躍した研究者にはErwin Bünning (1906–1990)、Curt Paul Richter (1894–1988)、Nathaniel Kleitman (1895–1999) らがいる。この3人にはそれぞれ有名な著書 [1, 2, 3] があり、読まれた会員も多いと思う。1930年代になるとリズム現象に関心をもつ研究者も増え、1937年に始めて時間生物学の学会がヨーロッパの医学研究者を中心に設立された。Internationale Gesellschaft für Biologische Rhythmus-forschung (IGBRF) である。第1回の学術大会が、E. Forsgernの主宰のもとスエーデンのRonnebyで開催され、20名ほどの参加をみた。学術大会は2年ごと開催され、会員数も徐々に増えていったが、第二次世界大戦により中断した。興味深いのは、戦後再開された第4回学術集会 (Basel, 1953) には、前述のBünning、Richter、Kleitmanの他に、J. Aschoff、J. N. Mills、F. Halbergらが参加していることである（写真2）。

時間生物学にとって1950年代は記念すべき時代であり、その基礎をつくった3人の偉大な研究者が輩出した。ドイツの医学生理学者Jürgen Aschoff (1913–1998)、イギリスで生れその後米国に移った生物学者Colin S. Pittendrigh (1919–1996)、ルーマニア出身で医学部を卒業後米国に渡ったFranz



写真1 : Augustin Pyramus de Candolle (1778-1841)



写真2 : 第4回IGBRF (1954年バーゼル)、Richter、Aschoff、Bünning、Mills、Kleitman、Halbergらの顔がみえる



写真3：Jurgen Aschoff (1913–1998)、Colin S. Pittendrigh (1919–1996)、Franz Halberg (1919–)



写真4：1960年、米国で開催されたコールドスプリングハーバーシンポジウム「生物時計」でのスナップ。写真中央はAschoff

Halberg (1919–) である (写真3)。Aschoffはヒトの体温調節の研究から時間生物学に入り、その準備範囲は広く、リズム現象の詳細な解析とアショフ・ルールで知られる照度とリズム周期の一般則を提案した。また彼は1961年、時間隔離実験室で人のフリーラン実験を世界で初めて行ったことでも有名である [4]。Pittendrighは概日リズムの光同調や光周期性など、生物時計として機能の背後にある機構を数理モデルを駆使しながら明らかにした。彼とSerge Daanの共著による5編の論文 [5] は時間生物学の古典として、現在でも有効である。そしてHalbergは、「概日リズム (circadian rhythm)」や「時間生物学 (Chronobiology)」の命名者であり、リズム解析法である「コサイナー法 (cosiner method)」の発明者である。基礎研究だけでなく時間生物学の医学応用に情熱を傾けている。彼の論文はゆうに2000編を超え、多作でも知られている。この他、1950年代には多くの研究者が活躍し、その成果が1960年米国で開催されたコールド・スプリング・ハーバー・シンポジウム「生物時計」 [6] で結実した (写真4)。このシンポジウムでは現在も研究対象となっている多くの課題が示されている。

時間生物学も順調に発展するかにみえたが、その後いろいろな問題が出て来た。そのひとつが、学問の在り方に関する意見の対立である。似たような対立は程度の差こそあれ発展期の学問にはありがちな



写真5：1986年、ドイツ・ノートバイラでヒト光位相反応曲線の作成について相談するアンデックス学派の面々。Pittendrigh、Lewy、Waterhouse、Jonesの顔も見える。

ことだが、時間生物学の場合前述の偉人達の強烈な個性が災いしてか、議論を交わすどころか同席すらしない状況が長らく続いた。一方のグループの旗頭はPittendrighで、もう一方の旗手はHalbergである。Pittendrighを学問の師とする生物学のグループは、医学応用を目的とし、有用性を重視するHalbergらの方向性は科学的でないと無視する。一方、Halbergらのグループは生物学派の百年河清を待つがごとき議論を社会的に有効でないと軽視する。お互い面と向かって議論をしないだけに、事情を知らない第三者は当惑するのみであった。AschoffはPittendrighの親友で、学問の方向性も似ていたが、医学部出身だけあって、Halbergの立場もある程度理解していたようだ。彼は、Halbergが主宰する学会にも出席し、彼が編集者を務めるChronobiologiaにも論文を書いている。生物学派と目されている著名研究者にM. Menaker, J. Takahashi, J. C. Dunlapら があり、Halberg派 (Halbergian) と信じられている研究者には、E. Haus, L. E. Scheving, A. Reinbergら がいる。Aschoffに近い研究者はその研究所があった場所にちなんでAndechs学派と呼ばれ、S. Daan, T. Roenneberg, A. Wirz-Justiceがいる。不詳私もAschoffに師事し、Andechsで学んだ一人である (写真5)。この他、Bünningを学問の師と仰ぐW. Engelmann, M. K. Chandrashekar, C. Helfrich-Försterらチュービンゲン学派の活躍も見逃せない。

本来なら医学と生物学は相互補完的な立場にあるが、彼らの個性がそれを許さなかった。この冷たい対立は学会活動にも及んだ。例のIGBRは、その後Halbergが主導権を握り、1970年代初頭に名称をInternational Society for Chronobiology (ISC) に変更して、主要なポストをHalbergianで固めた。ま

た独自の学会雑誌、Chronobiologiaを発刊した。Halbergは1978年、ゴードン・リサーチ・カンファレンスにChronobiologyのセクションを導入することに貢献したが、1983年の第3回ゴードン会議あたりから生物学派が大挙して入り込み、Halbergianを追い出して主導権を握った。また米国の生物学派を中心として、Society of Research for Biological Rhythms (SRBR) を設立し、ゴードン・リサーチ・カンファレンスが開催されない年に学術集会を開くようになった。この2つの潮流にあって、日本の時間生物学会は中立的な立場をとった。そもそも日本の時間生物学会は、Halbergの要請で設立された生物リズム研究会とAschoffなどの影響を受けた臨床時間生物学会が合同して出来たもので、2つの潮流が協力して活動することの必要性和意義を経験している世界でも珍しい学会であった。欧州は生物リズムに関する学会の発祥の地であったが、研究者はISCかSRBRに属していて、独自の時間生物学会はフランスにしかなかった。その後、生物リズムと関連する松果体の研究者が生物リズムの研究者と合体して、Europe Biological Rhythm Society (EBRS) を設立した。その他、ラテンアメリカの時間生物学者が独自の研究グループ (Latin American Chronobiology Group) を形成し、定期的に会合を重ねていた。その他、実体が不明で、会員も他の学会と重複している名ばかりの時間生物学会が幾つかあった。

20世紀末、Pittendrigh、Aschoffが相次いで世を去り、HalbergがISCから身を引いたのを機に、この不毛な対立に終止符を打とうとする動きが一部の時間生物学者から出て来た。日本時間生物学会はこの動きに積極的に関わり、1999年ワシントンで開催されたISC大会で2001年までに時間生物学会の世界連合を作ることを決め、トルコのアンタリアで開催されたISC大会でWorld Federation of Societies for Chronobiology (WFSR) を設立した(写真6)。初代会長には、当時日本時間生物学会の国際交流委員長であった私が就任した。SRBRからはR. Moore、W. Schwartz、R. Silverらが、ISCからはW. J. Rietfeld、F. Portaluppi、J. T. Oitouらが、EBRSからはP. Pevet、J. Arend、H. W. Korfらが参加した。

WFSCの第1回大会、World Congress of Chronobiology (WCC) が日本時間生物学会主宰のもと札幌市で開催された。この大会は世界から600名を越す研究者が集まり、2つの潮流の融合を目指した初期の目的は達成されたかにみえた(写真7)。しかし4年後



写真6：2001年、トルコ・アンタリアで開催されたISCで、World Federation of Societies for Chronobiology (WFSR) が設立される。左から私、大塚邦明、Moore、Rietfeldの面々。



写真7：2003年、札幌市で開催された第1回WCCの総会記念写真

の第2回WCCを主宰する学会を決める段になって、ISCの意向を受けたトルコ時間生物学会と米国中心のSRBRが立候補し、理事会は大いにもめた。どう見ても、実績の少ないトルコ時間生物学会よりも会員数や実力に勝るSRBRに分があったが、名ばかりの学会で登録し、理事の数で勝るISCが譲らなかった。最後は会長判断で、第2回の大会はSRBRが主宰することを決めた。ISC系の理事は、私の判断を民主的であるべき理事会に政治を持ちこんだと非難したが、実体のない学会名で多数派工作をして民主主義とはあきれもののである。つくづく国際問題の難しさを思い知らされた。

ところが3年後、SRBRは大会の直前になって主宰を降りると通知してきた。このSRBRの対応にはあわてたが、日本時間生物学会(大会長・大塚邦明)が主宰して第2回WCCを東京で開催することができ、事なきを得た。この大会の開催にあたっては欧州のEBRSが大変協力的で、以後日本時間生物学会はEBRSの学術集会を後援するようになった。第3回WCCは2011年メキシコ・プエブラ市でLACGの主宰により開催され、日本時間生物学会はもちろん、SRBR、EBRS、ISCの主要メンバーが集まった。



写真8：2011年、メキシコ・プエブラで開催された第3回WCCにおけるWFSR理事会。前列左から、Menna-Barreto、Escobar、本間（さと）、Aguilar-Roblero、本間（研一）、Roenneberg、Piggins、Claustrat、後列左から、Schwartz、Silver、柴田、海老原、近藤、Pevet、最後列は左からWeinert、Portaluppi。

この時の理事会でWFSC会長が私からEBRSのTill Roennebergに替わった（写真8）。また第4回WCCを2015年EBRSが主宰することになった。この間、ISC系の研究者は別の国際学会（International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine）を立ち上げ、ISCもそれまで通り2年に1度独自の学会を開催している。しかし、最近は大会の引き受け手を探すのに苦労しているようだ。

以上、時間生物学というよりも、それを支えた人々や学会の歴史を大まかに記載した。歴史はなる

べく客観的に記載すべきだが、客観的であるほど内容は無味乾燥になる。面白いエピソードも沢山あるが、どうしても書き手の主観が入るので書きづらい。機会があれば、エピソードも交えた列伝的なものを書いてみたいと思っている。

文献

- (1) E. Bünning. *The physiological Clock - Endogenous diurnal rhythms and biological chronometry*, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964
- (2) C.P. Richter. *Biological Clocks in Medicine and Psychiatry*, Charles C Thomas Publisher, Springfield/Illinois/USA, 19
- (3) N. Kleitman. *Sleep and Wakefulness*, The University of Chicago Press, Revised and enlarged edition, 1963.
- (4) J. Aschoff and R. Wever. *Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluss aller Zeitgeber*. *Naturewissenschaften*, 49: 337-342, 1962.
- (5) C.S. Pittendrigh and S. Daan. *A functional Analysis of Circadian Pacemakers in Nocturnal Rodents*, *J. Comp. Physiol. A*. 106: 223-355, 1976.
- (6) *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 'Biological Clocks'*, The Biological Laboratory, Long Island Biological Association, INS., 1968.