

概日リズムと転写後遺伝子発現制御機構 —いままで、そしてこれから

小島志保子[✉]

Department of Neuroscience
University of Texas Southwestern Medical Center

学術奨励賞とのであい

目立つのは好きじゃない。特別扱いは、するのもしられるのも苦手なのだ。「またまた〜。」という声が聞こえてくる。体格にも恵まれており、どちらかという人目を引く存在なのも分かっている。でも、目立つのは好きじゃない。自ら賞に応募しようなどと考えたこともなかった。念のために申し上げておくが、「日本人女性の正規分布」を描いた場合、客観的に見ても自分が中央値からかなり離れたところに位置するのは分かっている。しかも、かなり多くのパラメーターで、だ。だが別に自分がそれを望んでいるわけではない。「普通」がいい。幾度となくそう思った。特別扱いされるのはイヤだった。

そんな私に学術奨励賞へ応募のきっかけを投じてくださったのが中村渉先生（大阪大学）である。「こんなのあるよ。応募してみたら？」軽い一言だった。普段なら気にも留めていなかっただろう。むしろ、あえて考えないようにしたかもしれない。ただ、タイミングがタイミングだった。鋭意就職活動中だったのである。もしかして受賞できたら何かの役にたつかも、そんな邪まな思いが頭の片隅をよぎった。このご時世、就職戦線は並大抵のことでは突破できない。ポストクの過剰供給は何も日本に限ったことではなく、全世界的な問題である。優秀な人はそれでも間隙を縫って目標をさらりと達成するのだろうが、残念ながら私はそんな器量は持ち合わせていない。就職戦線の厳しさを肌で実感していた矢先の出来事だった。

結論から言えば、この決断は正解だったし、応募してみて本当によかった。もちろん、受賞に漕ぎ着け、最終的に職を得ることができたことが一番の理由だ。しかし、それと同じくらい「他人から客観的に評価を受ける」ことができたのも大きい。就職活動は自己アピールの場である。自分がいかに優秀で

将来性があり、また他の候補者よりどれだけ秀でているかを、具体的事例をもって訴える必要がある。しかも私の場合、競争相手の多くは自己主張の激しい「非」日本人なのだ。これまた目立ちたくない私にとって、苦痛であることこの上なかった。

とにかくアピールし続けなければならない。特に米国の場合、面接は空港に下り立った瞬間に始まり、2-3日後再び空港に送り届けられるまで続く。その間、朝食に始まり、夕食が終わってホテルに戻ってくるまで、常時誰かに「評価」され続けることになる。会話は、サイエンスや大学の話題に限らない。スポーツや日本の文化に関する話はまだしも、おおかた予想もつかないこと、私の場合例えば「日本は再武装すべきか」といったテーマにまで及んだ。もちろん、自分の意見を述べ、その理由を簡潔に説明しなくてはならない。自分がどんな話題にも対応でき、論ずる能力があることを示す必要があるのだ。そうはいってもやはり、自己アピールはあくまで主観であり、補強するには客観的な評価が必要となる。学術奨励賞はそんな援護射撃の一つとして強力な武器になってくれた。

時間生物学とのであい

私が時間生物学に出会ったのは大学院修士課程2回生の時、第22回日本分子生物学会の抄録を読んだ時であった。哺乳類の行動（＝リズム）が、遺伝子によって規定されうることに非常に大きな興味を覚え、博士課程ではこれを研究テーマにしたいと思うようになった。ただ、当時私は非常に伝統のある研究室で「細菌感染学」なるものを勉強しており、私が博士課程への進学を決意した時点で、誰もが当然のように研究室に留まるものと思ったようだった。さらに、当時は「研究室・研究分野を変える」という文化がほとんどなかった。

✉Shihoko.Kojima@utsouthwestern.edu

私のキャリア転向は実際支持されなかった。指導教官だった先生からはほぼ毎日、翻意するよう説得を受け、「大学院の授業料は払ってやるからここに残れ」とまで言っていた。それでも、決心が揺らぐことはなかった。一度目標がアタマの中で確立してしまうと、それ以外のことは考えられなくなってしまふタイプなのである。だが先生方の説得にも相当な時間がかかった。教授室へも何度となく足を運んだ。現在の研究内容や研究室そのものが嫌なのではないこと、他により大きな興味の対象が現れたこと、その言葉を何度も何度も繰り返した。最後には教授の先生も根負けし、「本人がそこまでやりたいんなら、しゃあないわな。ま、がんばり。」とおっしゃっていただいた。ありがたかった。先生方の懐の深さには未だに感謝してもしきれない。

かくして私と時間生物学との闘いが始まった。ご存知のように、概日リズムの分子基盤は転写-翻訳ループであり、その結果細胞自律的な概日振動が産み出される。これによってどんな組織においても全発現遺伝子中の約5~15%のmRNA発現がリズムミックとなり、最終的に個体レベルでのリズムを駆動すると考えられている [1]。リズムミックな発現を示すmRNAは、そのタンパク質発現もリズムミックだと思われがちだが、必ずしもそうとは限らない。mRNA発現がリズムミックであるにも関わらず、そのタンパク質発現がリズムミックでないもの、逆にタンパク質発現はリズムミックであるが、そのmRNA発現はリズムミックではないものも実際に多数存在する [2-3]。加えて最近では、核を持たない赤血球でも概日リズムが観察される [4-5] など、転写のみならず、その他の遺伝子発現制御機構-例えばスプライシング、miRNAを介した遺伝子サイレンシングや、Poly(A)鎖長の制御、翻訳等-もリズムミックな遺伝子発現を駆動するために重要であることが示唆されている [6]。にも関わらず、転写制御機構と比較して、こういった転写後遺伝子発現制御機構のメカニズムに関してはほとんど研究が進んでいない。

東京大学大学院医学系研究科博士後期課程中には、このうちの翻訳制御機構について解析を行なった。時計遺伝子*Period1*は、mRNA及びタンパク質ともにリズムミックな発現を示すが、両者の発現ピークにはおよそ4-6時間の差がある [7]。このタイムラグの生成には、*Period1* mRNAの非コード部分が主要な役割を果たしていること、PERIOD1タンパク質発現は通常状態では非コード部分の働きに

より抑制されていること、を我々はまず明らかにした。しかし、この部分にRNA結合タンパク質であるLARKが結合することでPERIOD1のタンパク質翻訳が活性化される。さらに、LARKのタンパク質発現位相はPERIOD1のタンパク質発現位相と一致することから、LARKがPERIOD1タンパク質発現の位相を決定する新規翻訳制御因子であることを明らかにすることができた [8-9]。

学位取得後は、研究の舞台を米国に移し、Dr. Greenの研究室で概日リズムによるPoly(A)鎖長の制御についての研究を行った。Dr. Greenが1996年にカエルの網膜から「夜高く昼低いというリズムミクな発現パターンを示す遺伝子」として同定したNocturninは、その後の解析によりPoly(A)鎖を分解する脱アデニル化酵素であることが判明した [10-11]。Nocturninのリズムミクな発現パターンは、マウスのほぼすべての臓器でも観察され、Nocturninはマウスにおいても、概日リズム依存的に脱アデニル化酵素活性を発揮すると予想された。

そこで、in vivoにおけるNocturninの機能を解析し、また、脱アデニル化酵素活性の基質mRNAを同定する目的でNocturnin欠損マウスを作製した。このマウスは通常条件下では顕著な表現型を示さなかったものの、高脂肪食摂取下においては、野生型マウスと比較して、脂肪の蓄積が認められ、さらには、食餌誘導性肥満が抑制された [12]。またこの「痩せ型」の表現型は、小腸上皮細胞での脂質代謝の異常や、脂肪細胞への分化阻害により説明されることも明らかにした [13-14]。おそらくNocturninは基質mRNAのPoly(A)鎖長を制御し、その概日リズム依存的な遺伝子発現パターンを変化させることにより、食餌からのエネルギー摂取効率を調整する役割を果たしているのではないかと考えている。

次にこのNocturninに関する研究をさらに発展させ、Poly(A)鎖長の変化に対する概日リズムの直接的な影響を解析するために、遺伝子のPoly(A)鎖長を網羅的に解析する手法(ポリアデニローム法)を開発した。この新しい方法を用いた解析の結果、マウス肝臓において235種類(2.3%)のmRNAのPoly(A)鎖長が一日の時間に応じて概日リズム依存的に長短していることを発見した [15]。当初の予想に反して、ある遺伝子群では、mRNA発現はリズムミックではないものの、Poly(A)鎖長、およびタンパク質発現がリズムミックであるというパターンを示していた。このことは、概日リズムがmRNAの転写発

現制御とは独立に、Poly(A)鎖長の制御を介して標的タンパク質の発現を制御すること意味している。

このように、私は一貫して、概日リズムにおける転写後遺伝子発現制御機構に関する研究に携わってきた。大学院生であった頃は技術的な制約もあり、転写以外の制御機構に関して、網羅的解析はほとんどなされていなかった。しかし最近の次世代シーケンサーの台頭によりこの構図はがらりと様変わりし、今や新規-seq法を誌上で見かけない日はないほどだ。さらに、我々高等動物のDNAは、タンパク質をコードしている、いないに関わらずほぼ全領域(>90%)が転写されていることが明らかとなっており [16]、遺伝子発現制御ネットワークは我々が予想していたよりもはるかに複雑であると考えられる。

今後はこの技術革新を後ろ盾に、時間生物学に限らずさまざまな領域で、従来の転写制御に加えて、遺伝子発現がいかに複雑な過程を経て制御され、いかにしてそれぞれの過程のシステムの構築・維持に寄与しているかが次々に解明されるのではないかと期待している。とりわけ、生物学の中で鉄板の地位を誇るDNA-RNA-proteinのセントラルドグマは、覆りはしないまでも、今後10年で「変更を加える」程度にパラダイムシフトする可能性が高いと感じている。今後の動向が非常に注目される分野であり、目が離せそうにない。

科学者+非科学者とのであい

一般的に、典型的な科学者像は、英語で俗にいう“Nerd”であろう。日本語WordNet (Weblio)によると、“特定な技術分野や専門的職業において、知的ではあるが一途な専門家”とある。往々にして、これに“非社会的な”という意味合いが加わる人が多い。自分も含め、典型像に当てはまる方がどうやら多そうだ。しかし、自分が社会的であるなしに関わらず、「ネットワーキング」は大切だ。そして私にとって時間生物学会は、ネットワーキングのため最高の環境を提供してくれている。時間生物学という領域は適度に狭く、適度に広い。

時間生物学会やラボの中でお互い交流を深め、常に切磋琢磨することは必要不可欠だ。しかしそれ以上に、ポストドク以降のキャリアでは、どれだけ異文化交流をしているか・してきたかが重要なファクターになるのではないかと思いつけている。興味の幅を広げること、人脈を広げること、そして何より違った視点の意見を聞けることが大きいのは言うま

でもない。それに、就職活動となると、「指導教官以外からの推薦状」が必要となる、という実情がある。指導教官からの評価が高いのは当たり前なので、SocietyやCommunityの中で、果たしてどの程度の評価なのかを測りたい、ということなのである。

若いキャリアのうちは、とにかく指導教官の意見にウンウン、とうなずきがちだ。しかし段階を経るにつれて、いわゆる「メンター」と呼ばれる、直属のボスではない、したがって直接的な利害関係を持たない、客観的な視点を持つ人を何人か見つけ、師事をあおぐことが大事になってくる。客観的であるがゆえに、彼らの意見は的確であるし、また自分とは少し距離を置いた立場であるために、アドバイスを素直に受け入れやすい。さらに、そこからネットワークを拡げられる可能性も大いにあり、どう考えてもいい事尽くめなのである。などと、偉そうなことを書いているが、私にそんなきっかけを与えてくれたのは、とある国際学会で出会った一人の大学院生であった。

彼とは全く面識はなかった。彼も私のことは直接学会で会うまではまったく知らなかっただろう。彼はそんな私に向かって「将来海外で職探しをすることがあれば、手伝ってくれないか」と尋ねた。在籍するラボはまだ若く、先輩の数も少なければ、海外に出た人もいない。周囲には誰も頼る人がいない、ということだった。私は安請け合いました。大体どのくらい彼が本気で頼んでいるかも分からなかったし、海外に出たがらない人が多いと聞く昨今、本当に海外に行きたいのかも不明だったからだ。しかし学会が終わって2年ほど経った頃だろうか。きれいさっぱり彼のことは忘れ去ったあとに、そのメールはやってきた。

カバーレターの下書きとCVが添付されていた。文面からはものすごい熱意が伝わってきた。ただ、やはりそこは不慣れな英語、誤解されかねない表現もいくつか含まれていた。多少助言はしたものの、編集は文法など必要最小限にとどめた。彼の熱意を薄めたくなかったのだ。最終版がどのような形になったのかは知らない。が、彼はこれを元にジョブハンティングに打って出た。コネはゼロからのスタートであったにも関わらず、このバイオサイエンス不況の中勝率5割を誇り、現在はアメリカのとある有力ラボでポストドクとして日夜実験に励んでいる。目立ちたくない私にとって、彼のマネをするなどとても考えられないが、少なくとも「前が出るこ

と」に対する勇気を与えてもらったのは間違いない。

異文化交流のもう一つ忘れてならない重要なメリットは、他人に自分の仕事を理解してもらう能力を培うことができる、という点である。時間生物学の知識のない相手に対してどのくらい簡潔に自分の仕事を説明できるか？同じ理系でも生物学の知識のない相手の場合は？はたまた、まったく科学に無頓着な相手には？と考えると、意外にこれが難しい。学会発表や、ジョブトーク用のプレゼン対策としては、例えば羊土社の「発表が楽しくなる！研究者の劇的プレゼン術」*といった、いわゆるハウツー本を通じて、スキルアップすることは比較的容易かもしれない。しかし、会話ベース（＝練習なし）でこれを実行するためには異なった次元のスキルが必要となる。当初は考えもしなかったが、これは研究費の申請書を作成する際に非常に有用であることに気づかされた。

国民性なのかどうか定かではないが、一般のアメリカ人は日本人と比べてサイエンスに対する興味が非常に高い。私は通常自分の職業を“Research Scientist”として自己紹介するのだが、そういったが早いか大抵は次々と質問が飛んでくる。「分野は？」、医学・生物学です。「なんの研究してるの？」、生体リズム、特に概日リズムっていう24時間周期のリズムを。「Oh wow, Cool!! そういえば私、昨日睡眠薬飲んだんだけど、あまりよく眠れなかったの。それって体内時計が狂ってるせい？」、……。相手や状況にもよるが、捕まると大抵15分くらいは質問攻めにあう。断っておくが、会話の相手はたまたまパーティー会場で出会った見ず知らずの人であったり、友人（非科学者）の家族だったり、決して「業界人」ではない。

その間に、会話の中から相手の知識レベルを判断し、それに合わせて仕事の内容を説明する。それに対して相手のコメントは、まるでとんちんかんなことから非常に的確なことに至るまで、多岐に渡る。どんな質問・コメントに対しても相手が、ふーん、なるほど、と思う程度の説明を加え「ね、面白いでしょ？」という方向に会話を持っていかなくてはならない。少なくとも、そのための最大限の努力をしている。いわずもがな、これはグラントを書くときに必要とされるスキルと一緒にのだ。アメリカ人が幼少の頃からこういう体験を繰り返していることを考えると、そりゃプレゼンもうまくなるし、グラントの書き方もうまくなるよなー、と思わずにはいら

れない。

とにかく私は、科学者+非科学者を含め、周囲のサポートに恵まれここまでやってくることが出来た。厳しいことや耳が痛くなることも、はっきりと言ってもらえる方々にも恵まれた。女子力がないせいか、泣き明かした夜もなければ、「研究やめてやる！」と思ったこともない。ただ、多くの方々の励ましがなければ続けられなかったことは間違いない。この先自分がその恩返しをすることができるか、と聞かれると、胸を張って「はい」と答えるには少々心もとない。が、少なくともそれを実行するための機会は与えてもらったようだ。欧米圏で大学院生・ポスドク職を得たいと思っている方は遠慮せずにご一報ください。最初の一通で相手を口説き落とすメールの書き方など、秘伝を伝授します。

*本書は、著者の先生より「宣伝しろ」と脅されたため、題名まで含めてここに記しましたが、実際に購読してみたところ、本当に内容の濃い、参考になる本でした。少し割高（¥2900）ですが、著者いわく「第2版も出ている人気の本」ということだそうなので、興味のある方はぜひご一読ください。ラボに一冊あって損はしません。特にプレゼン初心者に最適です。

おわりに

過去の受賞者リストをみると、現在の時間生物学を牽引されている多くの先生方が同賞を受賞されており、自身がそのリストに加わったという事実は、もちろん光栄であると同時に、きりりと身が引きしまる思いです。まだまだ未熟であることはよく認識していますが、今後の時間生物学の発展に微力ながら貢献できれば、と決意も新たにしています。

今回このような榮譽ある賞を、あわせて第20回学術大会での講演、また本論文寄稿の機会を与えていただき、心から光栄に思います。Ph.D.の指導教官である程肇先生（金沢大学）、榊佳之先生（豊橋技術科学大学）、徳永勝士先生（東京大学）、またpostdoc mentorであるDr. Carla Green（University of Texas Southwestern Medical Center）はもちろんのこと、「メンター」を含め今まで直接的・間接的にご指導くださった先生方や、同僚・友人にこの場をお借りして感謝申し上げます。ありがとうございました。そして、今後ともどうぞよろしく！

追記

前々号の学会誌「時間生物学」に留学体験記を寄稿し [17]、その中で、我が家の天井が漏水により崩落した経緯を紹介した。得られた教訓は「人生何が起るかわからない」であったが、人生本当に何が起るかわからない。我が家はまた漏水の被害を被ったのである。前回の事故から2年も経たずとして。

この原稿を書いている時点ではまだ保険会社との交渉が継続中であり、2度目の天井の修理は完了していない。ただ、前回と比べると被害はそこまで甚大ではなく、上階の住人（前回とは別人）も非常に協力的ではある。また私自身多少なりとも経験を積んだため、全てが解決されるのにそこまで時間はかかるまいと懲りずに楽観視している。この楽観的な性格が再び災いするかどうかは、数ヶ月後に明らかになるであろう。この顛末も、機会があればいつか書いてみたい。

追記2

2014年夏、バージニア工科大学（Virginia Tech）においてKojima Laboratoryが誕生する運びとなりました。これに伴い、日本からも大学院生・ポストドクを募集します。ご興味ある方、より詳しい情報をお求めの方は是非ご連絡ください。また、日本の大学生・大学院生を対象とした、短期・長期交換留学制度も利用可能です。こちらにもご興味のある学生さん、もしくは制度を活用したいという教員の先生方、おられましたらぜひご連絡ください。

<引用文献>

- 1) Duffield GE: *J Neuroendocrinol* 15:991-1002 (2003)
- 2) Reddy AB, Karp NA, Maywood ES, Sage EA, Deery M, O'Neill JS, Wong GK, Chesham J, Odell M, Lilley KS, Kyriacou CP, Hastings MH: *Curr Biol* 16:1107-1115 (2006)
- 3) Mauvoisin D, Wang J, Jouffe C, Martin E, Atger F, Waridel P, Quadroni M, Gachon F, Naef F: *Proc Natl Acad Sci USA* 111:167-172 (2014)
- 4) O'Neill JS, Reddy AB: *Nature* 469:498-503 (2011)
- 5) O'Neill JS, van Ooijen G, Dixon LE, Troein C, Corellou F, Bouget FY, Reddy AB, Millar AJ: *Nature* 469:554-558 (2011)
- 6) Kojima S, Shingle DL, Green CB: *J Cell Sci* 124:311-320 (2011)
- 7) Field MD, Maywood ES, O'Brien JA, Weaver DR, Reppert SM, Hastings MH: *Neuron* 25:437-447 (2000)
- 8) Kojima S, Hirose M, Tokunaga K, Sakaki Y, Tei H: *Biochem Biophys Res Commun* 301:1-7 (2003)
- 9) Kojima S, Matsumoto K, Hirose M, Shimada M, Nagano M, Shige-yoshi Y, Hoshino S, Ui-Tei K, Saigo K, Green CB, Sakaki Y, Tei H: *Proc Natl Acad Sci USA* 104:1859-1864 (2007)
- 10) Green CB, Besharse JC: *Proc Natl Acad Sci USA* 93:14884-14888 (1996)
- 11) Baggs JE, Green CB: *Curr Biol* 13:189-198 (2003)
- 12) Green CB, Douris N, Kojima S, Strayer CA, Fogerty J, Lourim D, Keller SR, Besharse JC: *Proc Natl Acad Sci USA* 104:9888-9893 (2007)
- 13) Kawai M, Green CB, Lecka-Czernik B, Douris N, Gilbert MR, Kojima S, Ackert-Bicknell C, Garg N, Horowitz MC, Adamo ML, Clemmons DR, Rosen CJ: *Proc Natl Acad Sci USA* 107:10508-10513 (2010)
- 14) Douris N, Kojima S, Pan X, Lerch-Gaggl AF, Duong SQ, Hussain MM, Green CB: *Curr Biol* 21:1-9 (2011)
- 15) Kojima S, Sher-Chen EL, Green CB: *Gene Dev.* 26:2724-2736 (2012)
- 16) Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL: *Gene Dev.* 23:1494-1504 (2009)
- 17) 小島志保子：日本時間生物学会誌 19:38-43 (2013)

時間薬物療法の臨床応用を目指した トランスレーショナルリサーチ

藤 秀人[✉]

富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）
医療薬学研究室

はじめに

このたび、第11回 日本時間生物学会学術奨励賞を受賞でき、非常に感銘を受けております。私は、薬剤師の資格を有しながら、大学にて研究や学生教育を中心にこれまで活動してきました。一時は、大学病院薬剤部の教員として医療現場に身を置いていた私ですが、薬剤師としては半人前といわざるを得ません。また一方で、研究者としてもこれまで本会にて奨励賞を受けられた先生方と比較するとまだまだ半人前だと思います。私は、いずれの道も一人前として身を立てることができておりませんが、医療従事者として、研究者として半人前であることで、それぞれの立場やしきたり、既成概念などにとらわれず、様々な研究活動に挑戦することができました。特に、医療の世界では、当たり前のように利用されている治療方法に科学的根拠が示されていないものもあります。医療従事者としての既成概念があると、このようなことは見逃してしまうことかもしれません。

時間治療は、投薬量を変更せずに投薬時刻のみを変更するだけで治療効果を劇的に変化させる可能性があります。しかし、時間の概念を持たずに医療を行っている医療従事者にとっては、時間治療は胡散臭いまじないのと感じることでしょう。私も、この研究を始めるまでは、時間治療を快く思っていなかった医療従事者の一人です。本稿では、私が時間治療を否定していた時代から時間治療の虜になって研究を続けるようになった心の変化と、これまでに得られている研究成果の一端を紹介させていただきます。

アンチ時間治療の時代

私は、九州大学大学院の修士課程のとき、母集団薬物動態解析学について学んでいました。この研究

の概要は、開発中の医薬品の平均的な体内動態や個体差を表す影響因子を解析し、速度論を駆使して数理モデルを構築したり、ここで得られた数理モデルに臨床で得られる患者の1から数点の血中濃度データを組み込みベイズ解析にて、個々の患者の薬物投与設計を行ったりします。

Fig. 1は、ヒト骨髓細胞のDNA合成能の概日リズムを模式的に示したものになります [1]。このように多くの生体成分には、明瞭な概日リズムが見られます。しかし、当時の私は、この周期ではなく、最高値と最低値の振幅幅にしばしば着目していました。多くの場合、その振幅は平均値の上下20%程度にとどまっていた。厚生労働省が示している生物学的同等性試験ガイドラインに以下のような考え方があります。生物学的同等の許容域は、血中濃度下面積（AUC）及び最高血中濃度（Cmax）が正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき-0.20～0.20である。したがって、母集団薬物動態解析学の既成概念から考えると、生体リズムで見られる上下20%程度の変化は、生物学的に同等である。すなわち、この変化は何の意味も

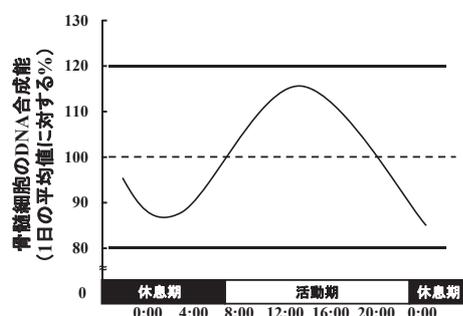


Figure 1. ヒトの骨髓細胞のDNA合成能の概日リズム（一部改変） [1]

✉hide-to@umin.net

ないと考えられるわけです。当時、ガチガチの石頭であった私は、このような片側からの考えから時間治療は有益ではなく、報告されているデータは有用性を見栄えよくするために何らかの細工（縦軸の操作や生データの数学的補正など）が施されているものと決めつけていました。

時間薬理・時間治療への入門

九州大学大学院博士課程に進学するときに、思いがけないチャンスがおとすれました。このチャンスとは、当時の私にとって言うまでもなく「時間薬理は有益でない。」ということを実証できる機会です。自治医科大学臨床薬理学研究室 藤村昭夫 教授にお声掛けいただき、博士課程の2年間を聴講生として内地留学させていただくことになりました。ここで私は、抗がん薬や免疫抑制薬を用いて基礎研究を行いました。Fig. 2には、マウスの骨髄細胞の細胞周期S期の変化率と塩酸イリノテカン（CPT-11）の投薬時刻の違いによる白血球減少への影響を示しています。CPT-11は、S期特異的に作用し細胞増殖を抑制します。骨髄細胞は、正常細胞の中では比較的活発に細胞分裂を繰り返している細胞であり、この分裂が抗がん薬などによって阻害されると白血球数が減少します。骨髄細胞のS期の割合を測定したところ明期に高値、暗期に低値を示す概日リズムがみられました。しかし、この変化の振幅は、全データの平均から上下20%以内におさまっていました。私は、この程度の変化では、薬剤を投薬しても毒性に差が見られないはずだと思いながらCPT-11をマウスに投薬しました。すると、5:00投薬群と比較し、17:00投薬群で白血球の減少率が半減しました。再実験を行っても結果は同じで、17:00投薬群では、顕著に毒性軽減がみられまし

た。たった20%程度のS期の細胞の振幅の差が、50%以上毒性を軽減できたことに、私は非常に驚きました。その後、シスプラチン（CDDP）、ドセタキセル（DOC）、アドリアマイシン（ADR）など様々な抗がん薬で毒性評価を行いました。投薬時刻の違いによって毒性発現の程度が顕著に異なる事象は再現性よくみられました。白血球数は、正常マウスで測定時刻によって変化します。ヒトでは、約2倍も一日の中で変化することがあります。そのため、これらの結果は測定評価方法によって、たまたま時間薬理的な薬理作用が見えやすくなっているのではないかと考えました。そこで、ADRでは、反復投薬によって心機能障害が現れマウスが死亡（毒性死）する所見が得られるため、ADRの投薬時刻の違いによる毒性死への影響について評価しました。その結果、生存率の最高は21:00投薬群で81.8%、最低は9:00投薬群で9.1%でした〔2〕。投薬時刻の違いによって、生死に関わる副作用にこれほど大きな差異が現れたことに、私は非常に衝撃を受けました。薬物動態学の既成概念では想像もつかない現象が、自分自身の実験によって得られたことは、私の研究者人生・薬剤師人生に大きな変革のきっかけとなりました。このときから、私は、時間治療が医療ツールの一つとして、とても有益なものであると認識し、如何にしてこれらを医療従事者に伝え、医療現場で応用してもらえるようになるのかを真剣に考えるようになりました。

臨床応用を目指して

日常使用される医薬品は、1日1回から3回使用されるものが多く、多くの医療従事者や患者はこの使用法に疑いを持たず使用しています。また、特殊な例として、睡眠薬は寝る前に、車の酔い止め薬は車に乗る前に、狭心症発作時はニトログリセリンの舌下錠を使用するといったように、使用目的に合わせて薬の使い方を使い分けることも広く認知されています。しかし、投薬時刻を変更するといった、いたってシンプルな時間薬理的な提案は、これまで臨床現場であまり許容されてきませんでした。これは、私自身も実際に抱いていた時間治療への疑念・不信感そのものであると思います。実際に、目の前で投薬時刻を変えると効果や副作用が改善されることを経験すれば理解できるのだと思いますが、多くの医療従事者は日々多忙な臨床業務の中でこれを経験することはまずありません。また、動物実験データで得られた成果を、実際の患者に置き換えて治療

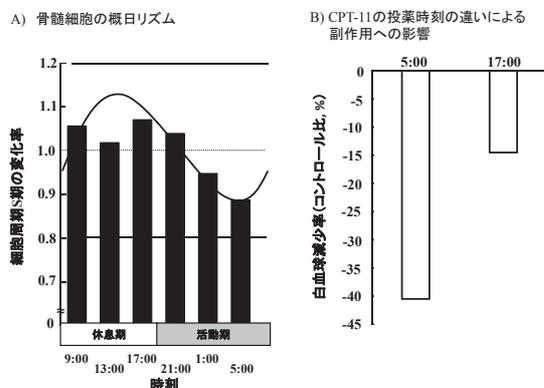


Figure 2. マウスを対象とした骨髄細胞の概日リズムとCPT-11の時間薬理

を試みるにもハードルが高すぎると私は考えます。どうか、臨床研究を行って時間治療の有用性を評価したいと思っていましたが、自治医科大学 藤村先生らのご尽力もあり、博士課程の時代に2件の臨床研究に携わることができました。

1つ目は、抗がん薬のCDDPを対象とした臨床研究でした。これは、医師主導の臨床研究であり、泌尿生殖器がんを患っている男性の入院患者を対象に、5:00または17:00にCDDPが投薬され、嘔吐の発生回数が測定されました。その結果、5:00投薬群と比較して17:00投薬群で顕著に嘔吐の回数を減少できることが明らかになりました[3]。CDDPが夕投薬で副作用が軽減できることは、Hrusheskyが1985年にScienceに報告した臨床研究の結果に類似していました[4]。

もう一つの臨床試験は、私が試験計画の立案をし、試験を実施したものになります。乳がんを患っている女性の外来患者を対象に、ADRを9:30または16:30に投薬し、副作用発現頻度を評価しました。この試験では、当時では主流ではなかった外来化学療法を実施している患者を対象としました。そのため、投薬時刻の評価では、外来治療で最も早く投薬できる時間帯の9:30と最も遅く投薬できる時間帯の16:30に設定しました。その結果、試験期間中に発生した嘔気・嘔吐をグレード別にまとめたところ、夕方投薬群と比較して午前投薬群で副作用発現の程度を軽減できることが明らかになりました(Table. 1)[5]。

以上のように、対象症例数が制限されていたこともあり、統計学的な有意性は示せなかったものの、投薬時刻を考慮し抗がん薬を投薬することで、より安全に治療が行える可能性を示すことができました。しかし、この成果を元に、臨床系の学会で発表しましたが、どの学会に行っても医療従事者の評価は低く、未だにこの成果は本邦において臨床応用されていません。今回、臨床研究を行った薬物が抗がん薬という毒性が強いものであったことも、安易に我々の主張が支持されなかったものと思いますが、やはり臨床応用を目指して心血注いで行った試験が、医療従事者にまったく相手にされなかった経験は今でも非常に辛い思い出です。ただ、ここで引き下がってしまえば、意味がありません。そこで、学会でいただいた医療従事者からのコメントや、同僚からのアドバイスなどをもとに、時間治療を広く普及させるための打開策を考案しました。

Table. 1 乳がん患者に対しADR (30mg/m², i.v.) を9:30か16:30に投薬したときの嘔気・嘔吐発生状況

投薬群	グレード			
	0	1	2	3
9:30投薬群	79.4%	8.8%	11.8%	0%
16:30投薬群	63.2%	23.7%	10.5%	2.6%

グレード0：なし、グレード1：嘔気、
グレード2：嘔吐（1日1～5回）、
グレード3：嘔吐（1日6回以上）
(一部改変)[5]

時間治療の普及へ

時間治療の普及にとって最も必要なことは、“必然性”である。すなわち、使用者が、薬物を定まった時刻に使用するという事を容認できる理由を明確かつ的確に証明し、決まった時刻に使用することを当然と思えるようにすることであると私は考えました。そこで、私は、下記の3つの柱となる打開策を考案し、現在、研究活動を続けています。

- ・世界的に「使えない」と判断された治療方法に対して、生体リズムの観点から新たな治療戦略を提案する。
- ・副作用軽減のための処置法がない抗がん薬で、時間治療の実現を目指す。
- ・エビデンスが得られれば、明日にでも時間治療を開始できる疾患・薬物を対象に研究する。

それぞれの研究目標に関して、代表的な知見を述べさせていただきます。

“世界的に「使えない」と判断された治療方法に対して、生体リズムの観点から新たな治療戦略を提案する。”

がん化学療法は、その多くで作用機序の異なる複数の抗がん薬による併用療法が行われています。ADR・DOC併用療法はその一例であり、転移性乳癌の治療法として従来の化学療法と比較して劇的に奏効率を向上できる組み合わせとして期待されました。しかし、併用によって重篤な骨髄抑制などの副作用が高頻度に発現し死亡例も確認されたことから、従来よりも高い奏効率や無進行期間の延長が得られたにもかかわらず、併用禁忌とされています。ADR・DOC併用療法では、多くの臨床試験が実施され一定のエビデンスが得られていますが、用いられている治療プロトコルを調査すると、そのほとんどがADRを投薬後、約1時間後にDOCを投薬するプロトコルであり、投薬間隔や投薬順序を

検討する詳細な比較試験は実施されていませんでした [6, 7]。また、時間薬理学的検討もなされていませんでした。そこで、マウスを対象にADRとDOCの2剤がそれぞれ安全に投薬できる投薬時刻を評価したところ、ADRでは暗期、DOCでは明期に副作用を軽減できることが明らかになりました [2]。すなわち、ADRとDOCでは、最適な投薬タイミングが約12時間異なるということになります。しかし、臨床試験では、両剤を1時間しか投薬間隔をあけない状態で試験が行われていました。これは、時間薬理学的な観点から、ADRかDOCいずれかの薬物では毒性が強くなる時間帯に投薬がされていることとなります。そこで、マウスを対象にADRとDOCの2剤の投薬間隔を12時間もうけて、両剤の投薬順序・投薬時刻の違いによる効果・副作用への影響を評価しました。まず、投薬順序では、両剤の併用による毒性死を評価したところ、生存率はDOC先行投薬群で86.2%、ADR先行投薬群で34.5%であり、DOCを先行投薬することで顕著に毒性死を軽減できることが明らかとなりました [8]。また、この実験では、従来の治療法に合わせた同時投薬群とADR単剤投薬群も評価したところ、生存率はADR単剤投薬群で40.9%、同時投薬群で22.2%と、従来の投薬方法だけでなく、ADR単剤投薬群より、DOCを12時間先行投薬しADRを投薬した群で有意に生存率を向上できました [8]。抗がん薬単剤投薬よりも、2剤併用の方が副作用を軽減できることは、がん化学療法の既成概念では到底想像できるものではありません。今回、至適投薬時刻を意識した時間薬理研究を行ったことで、世界的にも類を見ない抗がん薬併用による副作用軽減の一例を示すことができました。

さらに、この成果に投薬時刻を考慮し、DOC先行投薬群においてDOCを9:00、ADRを21:00に投薬した群は、DOCを21:00、ADRを9:00に投薬した群と比較し、顕著に白血球減少を軽減できました [2]。これらの成果を総合すると、時間薬理を応用したDOC先行投薬法では、従来の投薬方法と比較して毒性死を約65%、骨髄抑制を約40%改善し、抗腫瘍効果を約2倍向上させることに成功しました (Fig. 3)。

これまで、抗がん剤の併用療法における治療プロトコルの作成には、医療現場での作業ニーズに合わせて抗がん薬の投薬順序や投薬間隔が検討されてきました。しかし、これは薬物間相互作用や薬物のポテンシャル向上を熟慮したものではなく、薬は投

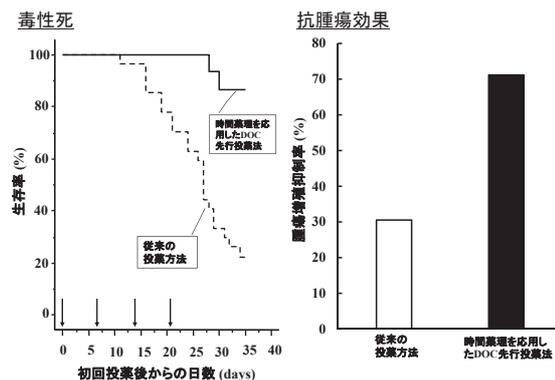


Figure 3. DOCとADRの併用療法における投薬時刻の違いによる抗腫瘍効果及び副作用への影響 (一部改変) [2, 8]

薬すればそれぞれの薬物の効果は出せるという考えが根底にあるものではないかと考えます。ヒト一人ひとりに個性があり、相性があるように、薬にも一つ一つ個性や相性があります。時間薬理学的視点は、このような薬の特性を見出す大事なツールの一つであると、上記の研究から私は再認識しました。

以上より、本成果は、有効性が明確であるにもかかわらず、すでに禁忌とされている薬物療法にとっても、再検証のきっかけになるものと期待しています。今後、禁忌とされている治療法や、有効な手段が見出せていない併用療法について、時間薬理学的な検証を加え、種々の疾患に対しより有益な治療法を提案していきたいと考えています。

“副作用軽減のための処置法がない抗がん薬で、時間治療の実現を目指す。”

抗がん薬での治療において、副作用は避けることができない問題です。より副作用を軽減できる新薬の開発や予防策の検討がなされています。しかし、一部の抗がん薬では、未だにいい予防法が見出せていないのが現状です。その例として、CDDPやオキサリプラチンの末梢神経障害やCPT-11の遅発性下痢などがあります。現在、実験動物を対象とした予備検討段階ですが、これらの薬物の投薬時刻を考慮することで、副作用を軽減できることを明らかにしました。今後、機序解明などを行い、臨床試験へと展開できるように研究を進めていきたいと考えています。

予防法のない副作用は、医療従事者が治療の継続において苦慮している問題の一つです。これを時間治療で改善できることを提示することができれば、多くの医療従事者が、時間治療の導入を検討しても

らえるのではないかと考えています。ひいては、それが薬物療法において時間治療を広く普及できるきっかけになるものと考えています。薬を足すこともなく、引くこともせず、ただ薬の投薬タイミングを変更する時間治療は、この分野の問題を抱えている臨床現場には大きな効果を出すことができると考えています。

“エビデンスが得られれば、明日にでも時間治療を開始できる疾患・薬物を対象に研究する。”

これまで、私は、がん化学療法に用いる抗がん薬や移植医療に用いる免疫抑制薬を中心に時間薬理学研究を実施してきました。これらの研究では、基礎研究にて効果や副作用が改善できること種々の薬物で明らかにしてきました。しかし、ここでの成果が臨床試験や臨床応用につながることはありませんでした。その要因の一つには、がんや移植医療は薬物治療の成否が患者の生命に関わるだけに、医療従事者も安易に時間治療を導入できないものと考えられます。しかし、難しいからといって医療現場が我々の提案を受動的に受け入れてもらうまで、じっと待つのも私の性格上できません。そこで、「睡眠薬は寝る前、車酔い止めは車に乗る前。」のように、時間治療についても定められた投薬時刻を強く意識せずに、医療従事者や患者が当たり前のように時間治療を利用するモデルケースを作る必要があると考えました。そこで、このモデルとして私は、関節リウマチ (RA) を選択しました。RA は、古くから手足の節々が早朝にこわばるといって“朝のこわばり”という他の疾病にはみられない特徴的な概日リズムがあり [9]、RA患者の多くは、これを経験しています。しかし、この概日リズムを考慮した抗リウマチ治療はこれまで行われていませんでした。また、抗リウマチ薬の多くが経口薬であることも、RAをモデルケースと選んだ一因となります。抗がん薬のように注射薬では、医療従事者による投薬が必要となるため、投薬時刻の制限を受けやすくなります。しかし、経口薬であれば、患者自身に投薬タイミングを理解してもらえれば、起床時でも、日中でも、就寝時でも、睡眠をとっている時間帯以外は比較的容易に投薬タイミングを設定することができます。また、RA治療の場合、外来治療が主流であるという観点からも、抗がん薬のように投薬による副作用発生を必要以上に気にすることはないと考えました。また、私が、この研究に取り組もうとしていたときは、RAにおける薬物治療の開発が大きな変革

の時期にきており、RAにおける新たな薬物治療法が注目されていました。そのため、RA治療において時間治療を検討するには、時期としてもいいと考えました。そこで、私は、RA治療において世界で最も使用されている抗リウマチ薬のメトトレキサート (MTX) を始めとする疾患修飾性抗リウマチ薬と呼ばれる種々の薬物についてRAモデル動物を対象に時間薬理研究を実施しました。

RAのモデル動物には、II型コラーゲンを感作することで関節炎を生じさせるCIAモデルや、自然発症型のMRL/lprマウスなどがあります。RA患者では、朝のこわばりという周期性変動がみられますが、これは患者の主観によるものであり、実験動物から得ることができません。しかし、近年の研究では、朝のこわばりに対応するように、血中炎症性サイトカインが深夜から早朝にかけてピークを示す日周リズムがあることが明らかにされています [10]。このこわばりや炎症性サイトカインの周期性変動は、健常人や他の疾患ではみられないことからRA病態の把握や治療戦略にとって重要なターゲットになると考えられました。そこで、私たちは、複数のRAモデル動物にて炎症反応や炎症性サイトカインを経時的にモニタリングし、RA発症前後における変化を測定しました。その結果、CIAマウスとMRL/lprマウスの双方とも、RA発症前には炎症反応や炎症性サイトカインに日周性はみられませんが、RA発症後には早朝に最高値となる概日リズムが炎症反応や炎症性サイトカイン共にみられました (Fig. 4) [11, 12]。複数の動物モデルで、RA発症後に発現する概日リズムがほぼ同位相であることなどから、RA発症における炎症に関わる周期性変動には動物種やモデルの差異を越え、頑強性があると考えられました。

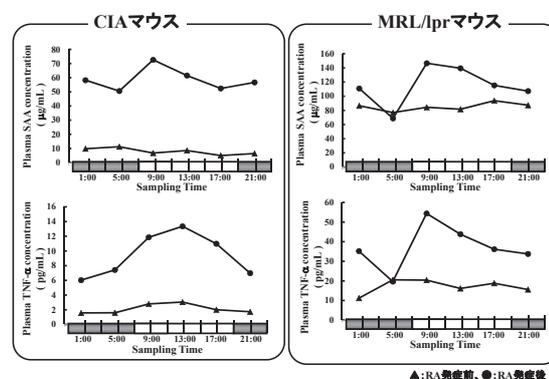


Figure 4. CIAマウス及びMRL/lprマウスにおける炎症反応及びTNF-Tの概日リズム (一部改変) [11, 12]

そこで、炎症反応が高まる時刻もしくは治まる時刻のいずれかに抗リウマチ薬を投薬し、投薬時刻の違いによる抗リウマチ効果を評価しました。抗リウマチ薬は、MTXやタクロリムス、ミゾリピンを用いました。これらすべての薬物で高い効果が得られた投薬タイミングは、炎症反応が高まる時刻に投薬したときでした。これらのことから、炎症が高まる時期に合わせて抗リウマチ薬を投薬すると、より高い治療効果が得られるものと考えられます [11, 13, 14]。

本邦におけるMTXの投与方法は、「通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。・・・」と、添付文書に記載されています。主には、1日目の朝と夕食後、2日目の朝食後に投薬する投与方法です。RA患者は、炎症反応が早朝にピークとなります。しかし、本邦で推奨されている投与方法では、こわばりが軽快し始める朝に2回、こわばりが増悪し始める夕に1回投薬していることとなります。これまでの基礎研究の成果から考察すると、このような投与方法では、抗リウマチ薬の能力を十分に発揮できないのではないかと考えられます。私の仮説としては、MTXを同じ投与量と投薬回数で治療を行うのであれば、炎症が高まり始める夜間に投薬することで効果が高まるのではないかと考えました。そこで、MTXの時間治療に関する臨床試験を実施することにしました。臨床研究では、無作為割付比較試験を求められますが、十分な実績がなく、医師として直接被験者と対峙す

1週間で6mg投薬の場合

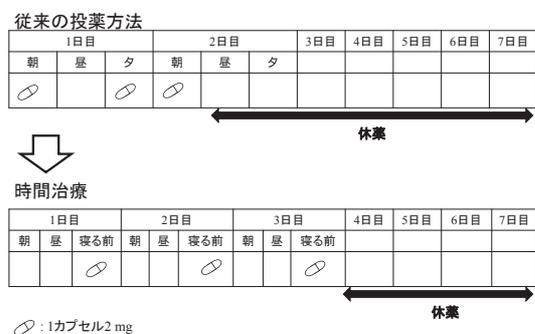


Figure 5. MTXの時間治療における用法の変更の模式図

ることができなかった私は、初めての試験で無作為割付比較試験を実施することはできませんでした。そのため、実績を残すためにも、MTXを投薬されているRA患者を対象に、使用中のMTXの投与量と投薬回数を変更せずに薬の飲み方を現在の方法から1日1回、寝る前にMTXを服用していただき、時間治療開始前と開始後3ヶ月目を比較することにしました (Fig. 5)。RAの疾患活動性の評価は、28個の関節を対象にした圧痛関節数と腫脹関節数、CRP濃度及び被験者の全身健康状態をVisual Analogue Scale (VAS) で測定した数値を用いて数値化するDisease Activity Score (DAS) 28によって表現されます。本試験には、22例がエントリーし、解析対象者は17例になりました。この17症例のDAS28の平均値は、試験開始時で3.83、時間治療の開始後3ヶ月で3.31となり、有意にリウマチ症状の改善がみられました。DAS28による有効性の評価では、41.2%の被験者で有効性が示され、そのうち全体の23.5%の被験者は臨床的寛解に到達しました (Fig. 6) [15]。以上より、MTXの時間治療を導入することで、より高い治療効果がRA治療で得られる可能性が明らかとなりました。しかし、この試験では、MTXが投薬されていた患者の服用方法を寝る前投薬に変更するといった内容であり、投与方法の変更に伴う医師や患者のバイアスが入りやすいと考えられます。そのため、現在、時間治療群と既存治療群の2群による無作為割付け二重盲検比較試験を複数の医療施設との共同研究にて実施しています。この試験によって、客観的かつ科学的にRA患者におけるMTXの時間治療の有用性が提示できるものと期待しています。

おわりに

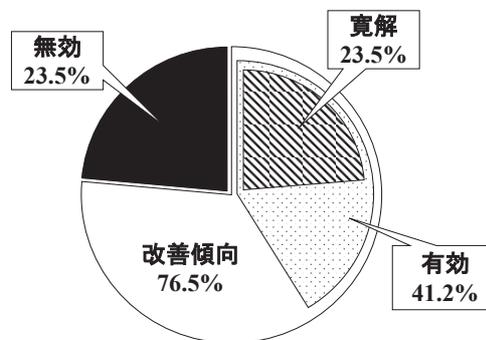


Figure 6. RA患者を対象としたMTXの時間治療導入による抗リウマチ効果

現在、私が手がけている研究は、少しずつ実を結ぼうとしています。時間治療は、生体リズムを考慮し最適な投薬タイミングを選定することで既存薬の“眠っているポテンシャル”を呼び覚まそうという取り組みであると私は考えます。画期的な新薬開発も、とても重要な研究課題ではありますが、今ある薬をうまく使いこなすことも、医療において重要な命題であると考えています。生体リズムを理解してより最適な薬物治療を提案する時間治療が、今後広く臨床現場に応用されるように、基礎研究や臨床研究を通して明確なエビデンスの構築や機序の解明に取り組んでいきたいと考えます。また、よりよい医療に貢献できる研究者や薬剤師などの医療従事者を多く育てていきたいと思えます。

謝辞

第11回 日本時間生物学会学術奨励賞を受賞することができましたのも、自治医科大学 藤村昭夫教授や、九州大学 樋口駿 元教授、大戸茂弘 教授を始め多くの先生方や諸先輩・後輩の皆様のご指導や所属研究室の学生の協力によるものが大きく、この場をおかりし深く感謝いたします。今後、本賞の受賞者としてより一層の努力と、時間薬物療法の臨床応用を目指したトランスレーショナルリサーチの推進に尽力してまいりたいと思えます。

参考文献

- 1) Buchi KN, Moore JG, Hrushesky WJ, Sothorn RB, Rubin NH: *Gastroenterology* 101: 410-415 (1991)
- 2) Tabuchi M, To H, Sakaguchi H, Goto N, Takeuchi A, Higuchi S, Ohdo S: *Cancer Res* 65: 8448-8454 (2005)
- 3) Kobayashi M, To H, Tokue A, Fujimura A,

- Kobayashi E: *Chronobiol Int* 18: 851-863 (2001)
- 4) Hrushesky WJ: *Science* 228: 73-75 (1985)
- 5) To H, Saito T, Ohdo S, Higuchi S, Fujimura A, Kobayashi E: *Drugs in R&D* 6: 101 (2005)
- 6) Sparano JA, O'Neill A, Schaefer PL, Falkson CI, Wood WC: *J Clin Oncol* 18: 2369-2377 (2000)
- 7) Misset JL, Dieras V, Gruia G, Bourgeois H, Cvitkovic E, Kalla S, Bozec L, Beuzeboc P, Jasmin C, Aussel JP, Riva A, Azli N, Pouillart P: *Ann Oncol* 10: 553-560 (1999)
- 8) To H, Shin M, Tabuchi M, Sakaguchi H, Takeuchi A, Matsunaga N, Higuchi S, Ohdo S: *Clin Cancer Res* 10: 762-769 (2004)
- 9) Straub RH, Cutolo M: *Arthritis Rheum* 56: 399-408 (2007)
- 10) Cutolo M, Serio B, Cravotto C, Pizzorni C, Sulli A: *Ann Rheum Dis* 62:593-596 (2003)
- 11) Obayashi K, Tomonari M, Yoshimatsu H, Fukuyama R, Ieiri I, Higuchi S, To H: *J Pharmacol Sci* 116: 264-273 (2011)
- 12) Yoshimatsu H, Okazaki F, Ieiri I, To H: *Chronobiol Int* 2014 (in press)
- 13) To H, Irie S, Tomonari M, Watanabe Y, Kitahara T, Sasaki H: *J Pharm Pharmacol* 61: 1333-1338 (2009)
- 14) Kanasaki Y, Tomonari M, Sasaki H, To H: *J Pharmacol Sci* 120: 112-120 (2012)
- 15) To H, Yoshimatsu H, Tomonari M, Ida H, Tsurumoto T, Tsuji Y, Sonemoto E, Shimasaki N, Koyanagi S, Sasaki H, Ieiri I, Higuchi S, Kawakami A, Ueki Y, Eguchi K: *Chronobiol Int* 28: 267-274 (2011)

子どもの眠りと時間生物学

駒田陽子[✉]

東京医科大学 睡眠学講座

はじめに

過去50年の間に、日本人の生活の夜型化と睡眠時間の短縮が進行しています [1]。この傾向は大人だけでなく子どもでも認められ、子どもたちの睡眠時間は、過去一世紀にわたって0.75分/年ずつ短縮しており [2]、十分な睡眠をとっていない子どもの割合は15-75%にのぼると推測されています [3]。世界17の地域で0-36ヵ月児を対象として行われた睡眠習慣の国際比較 [4] では、日本の子どもは他国の子どもに比べて就床時刻が遅く、睡眠時間は最も短いことが示されています (図1)。

わが国では、子どもたちの基本的な生活習慣の乱れをくい止めるべく、平成18年から「早寝早起き朝ごはん」国民運動が推進されました。筆者も活動に参加し、子どもの生活リズム向上のための調査研究を行うとともに、さまざまなイベントを通して、子どもたちが生活リズムを整えることの大切さをアピールしてきました。写真1は、文部科学大臣より早寝早起き朝ごはん大使に任命されたガチャピン・ムックと一緒に、早寝早起き朝ごはん体操をしている様

子です。

子どもの睡眠習慣と日中機能への影響

文部科学省委託費「子どもの生活リズム向上のための調査研究」を受けて、都内保育園に通う子ども(0-6歳のべ2700名)を対象に横断調査を実施し、睡眠習慣の実態と、夜更かしや不規則な生活が日中の行動に及ぼす影響を検討しました。学術誌で発表した成果をまとめると以下ようになります。

(1)睡眠習慣の実態

米国睡眠財団“2004 Sleep in America Poll”のデータ [5] と比べて、日本の乳幼児の平日の平均就床時刻は遅いことが明らかであった(0歳21:38日本 vs 21:11米国、1-2歳21:24 vs 20:42、3-5歳21:48 vs 20:55)。平日起床時刻は7時台前半で、米国調査と比べて、同じもしくは若干早かった。すなわち日本の子どもたちは「遅寝早起き睡眠不足」の状態であることが示唆された。子どもの就床時刻の遅延には、母親の生活習慣(遅い帰

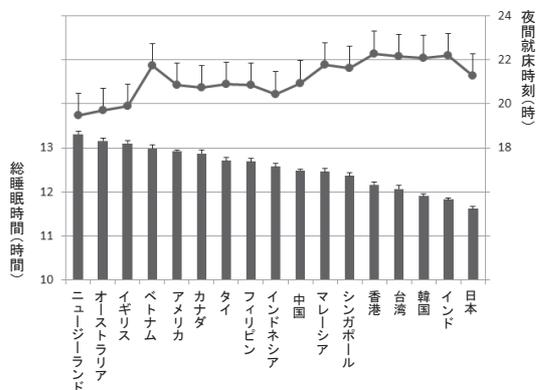


図1 就床時刻と総睡眠時間の国際比較 (Mindel et al., 2010を改変)



写真1 早寝早起き朝ごはん体操

✉ykoma@tokyo-med.ac.jp

宅OR=2.56他)が関連していた[6]。

(2)昼寝の実態と夜間睡眠への影響

休日にほぼ毎回昼寝をとっている子どもの割合は年齢に伴い減少し、3歳で約半数、4歳で3割、5歳で1割であった。一方で、平日は保育園で平均1時間47分の昼寝を取得していた。休日の昼寝の長さとその夜の就床時刻との関係を年齢別に調べてみると、0歳、1歳では有意な差は認められなかったが、2-3歳では2時間以上、4歳では1時間以上昼寝をしている場合に、昼寝がない場合と比べて有意に就床時刻が遅延した。生体リズムや睡眠の発達・成長を無視した昼寝の設定は、夜の就床時刻の遅れや寝つきの悪さを助長する危険性がある。保育園等の集団生活においても、発達に合わせた昼寝を設定することが重要である[7]。

(3)睡眠習慣と日中の問題行動

2-3歳児では就床時刻が遅い群、睡眠時間が短い群、就床が不規則な群で、有意に注意集中が悪化していた。睡眠が短い群で攻撃性が高かった。4-5歳児では、就床が不規則な群で注意集中に問題があり、攻撃的であった。子どもの問題行動の低減には規則的で十分な睡眠が必要不可欠であり、乳幼児期からの睡眠習慣のしつけが大切である[6]。

子どもたちの生活の夜型化をくいとめ、睡眠を確保するには、どうしたらよいのでしょうか。

2009年7月に国立オリンピック記念青少年総合センターで開催された文部科学省「子供の生活習慣づくり研究フォーラム」では、「生活習慣づくりにおける学校・家庭・地域の役割と行政間連携への期待」と題してシンポジウムを行いました。子どもたちが規則正しい生活を送るためには、家庭内のしつけだけではなく、学校での取り組みや地域一体となった活動が必要です。また、文部科学省だけが早寝早起き朝ごはんを発信していても社会構造が変わらなければ実現できない側面が多々あります、たとえば親の働き方を見直し、ワークライフバランスを推進していくこと、ひとり親世帯への支援、子どもたちが夜の時間帯に浴びる光の量を規制していくこと(スマートフォン、ゲーム機、深夜放送、コンビニエンスストアetc)、現在多くの保育園で行われている年長児の午睡のとり方を変えていくこと、こうした点を考える上では、行政間の連携が欠かせません。そのためにも、私たち時間生物学者の研究推進



写真2 2009年7月 文部科学省「子供の生活習慣づくり研究フォーラム」楽屋にて。左から、三池輝久氏(兵庫県立こどもの睡眠と発達医療センター)、黒笹慈幾氏(小学館コミュニケーション編集局)、陰山英男氏(「早寝早起き朝ごはん」全国協議会・立命館大学教育開発推進機構)、川島隆太氏(東北大学齢医学研究所)、筆者。

力、発信力が今後ますます必要であると思います。

睡眠不足と概日リズム変調

子どもたちの睡眠習慣や睡眠健康に関しては、国際的に強く問題視されており、近年行われたメタアナリシスから、特にアジア地域の子どもの就床時刻の遅延、睡眠不足、日中眠気の問題が指摘されています[8]。このメタアナリシスでは、過去10年間に発表された41編(うちアジア地域15編)の論文が対象とされていますが、日本の子どもを対象として日中眠気を測定した結果は1編にすぎず、単一質問項目(日中に眠ってしまうことがしばしばある)に該当すると回答した子どもの割合(男児33%、女児39%)を示したのみとなっています[9]。さらに海外で行われた睡眠習慣の調査では、平日と週末とに分けて就床・起床時刻を調べているものが多いのに対して[10, 11]、日本の調査では睡眠習慣を平日と週末とに分けて調査したものはほとんどありません。平日は学校の始業に合わせた起床が必要であることから、睡眠時間が短縮しがちで、平日の睡眠不足を補うために週末の朝に寝坊をしてしまうことで、結果的に生体リズムが後ろにずれてしまう。そのため、翌週の寝つきが悪く、就床時刻がますます遅くなるという悪循環が生じる可能性が推測されます。こうした概日リズム変調は、やがて頻繁な遅刻を引き起こすなど社会生活に支障をきたし、睡眠相後退症候群(Delayed Sleep Phase Disorder: DSPS [12])に発展することが少なくありません。

概日リズム変調と睡眠不足は、注意力散漫 [13]、学業成績低下 [14, 15]、抑うつ症状や自殺念慮のリスク増大 [16]、肥満 [17, 18] など、心身の様々な側面で子どもたちの日中機能に悪影響を及ぼすことから、その実態の把握と対応が必須です。しかしながらわが国の子どもたちの眠気・睡眠不足・概日リズム変調の実態、DSPS有病率についての論文は数少なく [19]、その対応法、予防策については研究途上にあります。こうした点を鑑み、現在「子どもの概日リズム変調・眠気の実態ならびに予防策としての集団認知行動療法の実践（科学研究費基盤C）」に取り組んでいます。(1)子どもの概日リズム変調と眠気の実態、リズム変調と眠気が日中機能に及ぼす影響を明らかにし、(2)日中機能に影響を及ぼす眠気や概日リズム変調を予防するための介入プログラムを確立することを目指しています。時間生物学における社会的側面から意義の高い研究成果を積み重ねていきたいと考えています。

おわりに

今、意識のない父の病室でこの原稿を書いています。命の灯りが消えるのを静かに見守りながら、意識と無意識、生と死、時間の不可逆性に思いを馳せています。時間生物学会学術奨励賞という荣誉ある賞を頂いたことを励みとして、これからも研究に邁進し、時間生物学の立場から、次の世代の子どもたちが健やかに生きる社会を実現していきたいと思えます。

最後になりましたが、国立精神・神経医療研究センターの白川修一郎先生、和洋女子大学の鈴木みゆき先生、東京医科大学睡眠学講座の井上雄一先生、大川匡子先生、多くの指導者、同僚に恵まれ、研究を進められていることに心より感謝申し上げます。

引用文献

- [1] NHK放送文化研究所: 2010年国民生活時間調査報告書. NHK出版 (2011)
- [2] Matricciani L, Olds T, Petkov J. *Sleep Med Rev* 16:203-211(2012)
- [3] Li S, Arguelles L, Jiang F, Chen W, Jin X, Yan C, Tian Y, Hong X, Qian C, Zhang J, Wang X, Shen X. *PloS one* 8:e67928(2013)
- [4] Mindell JA, Sadeh A, Wiegand B, How TH, Goh DY. *Sleep Med* 11:274-280(2010)
- [5] National Sleep Foundation. 2004 Sleep in America Poll. <http://www.sleepfoundation.org/article/sleep-america-polls/2004-children-and-sleep>
- [6] Komada Y, Abe T, Okajima I, Asaoka S, Matsuura N, Usui A, Shirakawa S, Inoue Y. *Tohoku J Exp Med* 224:127-136(2011)
- [7] Komada Y, Asaoka S, Abe T, Matsuura N, Kagimura T, Shirakawa S, Inoue Y. *Sleep Med* 13:107-110(2012)
- [8] Gradisar M, Gardner G, Dohnt H. *Sleep Med* 12:110-118(2011)
- [9] Ohida T, Osaki Y, Doi Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, Wada K, Kaneita Y. *Sleep* 27:978-985(2004)
- [10] Spruyt K, O'Brien LM, Cluydts R, Verleye GB, Ferri R. *J Sleep Res* 14:163-176(2005)
- [11] Knutson KL, Lauderdale DS. *J. Pediatr* 154:426-430(2009)
- [12] American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester(2005)
- [13] Carskadon MA, Dement WC. *Psychophysiology* 18:107-113(1981)
- [14] Wolfson AR, Carskadon MA. *Child Dev* 69:875-887(1998)
- [15] Meijer AM. *J Sleep Res* 17:395-405(2008)
- [16] Gangwisch JE, Babiss LA, Malaspina D, Turner JB, Zammit GK, Posner K. *Sleep* 33:97-106(2010)
- [17] Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A. *BMJ* 330:1357(2005)
- [18] Olds TS, Maher CA, Matricciani L. *Sleep* 34:1299-1307(2011)
- [19] Hazama GI, Inoue Y, Kojima K, Ueta T, Nakagome K. *Tohoku J Exp Med* 216:95-98(2008)

花発生における時間生物学

伊藤寿朗^{1) 2)} ✉

1) Temasek Life Sciences Laboratory, 1 Research Link, National University of Singapore, 117604, Republic of Singapore.

2) Department of Biological Sciences, National University of Singapore, 117543, Republic of Singapore.

植物は一生を通して、常に幹細胞を維持しており、その成長は幹細胞の絶え間ない増殖と分化のバランスに支えられている。一方、生殖器官である花においては、ある一定数の花器官が作られた後、幹細胞活性は抑制される。この幹細胞の増殖と分化のバランスによって、種特異的な花器官の数や大きさが制御されている。我々は、花幹細胞の増殖制御にかかわる遺伝子カスケードに着目して、研究を行ってきた。そして幹細胞活性を正しいタイミングで抑制する時間的制御には、エピジェネティックなヒストン修飾が関わっており、そこには上流転写因子とヒストン修飾酵素群とのせめぎ合いおよび細胞分裂依存的な作用機構があることを明らかにした。この細胞分裂に依存的なエピジェネティック機構による時間制御は植物の増殖と分化のバランスを調節するのに重要な役割を果たしている。ここでは花幹細胞におけるエピジェネティックタイマー機構および、その時間生物学的意味について、論じたい。

1. はじめに

動植物において、ほとんどすべての生命現象が概日リズムの支配下にあるというのは、過言ではないと感じる。時間生物学の重要性など、この場で問う必要はないであろう。ただ、学会には属してはいない植物発生学の一研究者がこの伝統と格式のある時間生物学会に寄稿させていただく機会を得たことには、感謝と同時にまた拒絶されるのではないかという一抹の不安も感じる。私は植物の花を研究している。それぞれの花は種によって、1日のうち特定の時間帯に花を咲かせるものが多い。これはまさに概日リズムの影響であろう。一方、私の話す時間は不可逆的に進行する花発生における時間制御である。振動しない現象ではあるが、これも生物の時間制御について的一面である。昼食後の眠い時間に、気軽に、でも出来れば最後まで読んでいただければ、幸いである。

2. 君の腕時計はアナログ仕様

そもそも生物時計はアナログなのか、デジタルなのか？このような中二病的な問いの答えはWebに

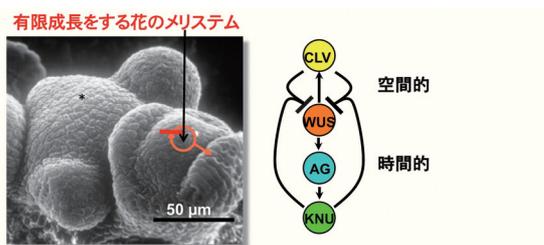
あるに違いない。あるサイトでは以下のようにあった「さてこの「体内時計」！デジタルでもアナログでもなく、どんな優秀なエンジニアでも作ることでできない高精度な時計で、その正体は、なんと！「遺伝子」なのです。<http://www.karadakarute.jp/tanita/diet/diet031.jsp>」。(再構成系を作られた近藤孝男先生(名古屋大学)に対して失礼な感じのコメントだが、これは話の趣旨ではない。)他に有用な情報もなかった。みんながチェック入れている生物時計の振る舞いとはアナログ的なのか、デジタル的なのかを改めて考えてみるに、概日時計下流の発現等は、24時間を刻む時計がアナログにく何時ごろ発現が上がるかを決めている、と理解している。また、概日時計モデルでは酵素反応によるタンパク質の分解やそのための修飾、あるいはタンパク質の蓄積に応答する量的でアナログ的な反応をしめす。すなわち、生物時計はアナログ的だと言い切っているのではないか。一方、デジタルでは24時間計もあるし、ストップウォッチのように1分計もある。こう考えてみると、今回紹介する花の幹細胞の制御における生物時計はトリガーが引かれてカウントダウン

✉itot@tll.org.sg

をスタートして約2日間でピピピとなるデジタルタイマーに近いといえる。

3. 発振しないネガティブフィードバック機構

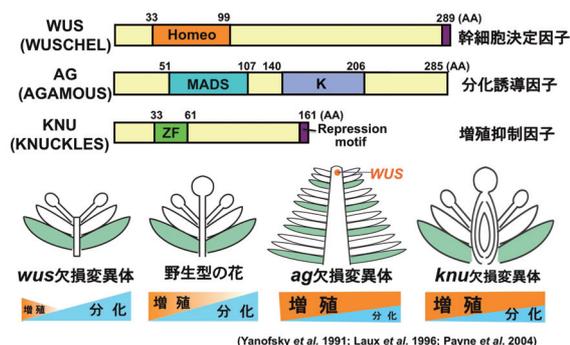
ネガティブフィードバック経路とは生命現象の制御機構として、最もよく頻繁に見られるものである。生化学の教科書にあるように、恒常性-ホメオスタシスの維持に必須の機構であり、また濃度的な揺らぎを緩和する働きもある。この経路において、抑制的に機能するフィードバック経路は量的もしくは質的に制御されている必要がある。さもないと、経路自体がすぐにシャットオフされてしまって成立しえない。質的な制御としては、時間的もしくは空間的にフィードバック経路を隔離する例が知られている。植物の花幹細胞においては、この時間的および空間的に作用する二つのネガティブフィードバック経路が作用している(図1)。ここでのメインプレイヤーはWUSCHEL (WUS) である(1)(図2)。これは地上部のメリステムで発現しており、幹細胞の維持にかかわるホメオドメインを持つ転写因子である。WUSは幹細胞に隣り合ったニッチの細胞で発現し、モバイルな転写因子として、幹細胞に移動してCLAVATA3と呼ばれるペプチド性のリガンド因子を直接的に転写誘導する(2)。そのCLV3ペプチドが結合するCLVレセプターのシグナル伝達により、WUS遺伝子の転写レベルでの発現が過剰になりすぎないように均衡することで、幹細胞のホメオスタシスが保たれている(2-4)。たとえば、CLV因子の突然変異体では、WUS遺伝子への空間的な抑制が効かなくなるため、WUSの



(Brad et al. 2000; Schoof et al. 2000; Lohmann et al. 2001; Lenhard et al. 2001; Sun et al. 2009)

図1. 花幹細胞を制御する2つのネガティブフィードバックループ

シロイヌナズナの花を作る茎とその回りに作られる花メリステムの電子顕微鏡。花を作る茎のメリステム(*)と花のメリステム(矢印)の中央領域にはオレンジ色で示した自己再生能および多分化能をもつ幹細胞が存在する。花のメリステムは外側からガク片、花弁、雄しべ、雌しべの花器官を誘導した時、その幹細胞活性は停止される。花のメリステムの制御には時間的、空間的に隔てられた二つのフィードバック経路が存在する。



(Yanofsky et al. 1991; Laux et al. 1996; Payne et al. 2004)

図2. 花幹細胞を制御する3つの転写因子とその機能欠損型の突然変異体の表現型の模式図

WUS (WUSCHEL)、AG (AGAMOUS) およびKNU (KNUCKLES) はそれぞれHomeo domain、はMADS domain, K domainおよびはZinc finger (ZF) domainを持つ転写因子である。

発現が異所的に広がり、結果としてメリステムは異常増殖して大きくなってしまふ。同時に花発生過程においては、時間的に隔てられたネガティブフィードバック経路が機能する。WUSは花の発生初期のある時期にホメオティックタンパク質であるAGAMOUS (AG) の転写誘導を行う(5-7)(図1, 2)。誘導されたAGは、花器官のうち特に生殖器官の分化誘導を開始し、同時に発現しているWUSは花幹細胞の増殖を維持しつづける。WUSとAGは約2日間、花原基の中心部において同時に機能する。そして、十分な花幹細胞の増殖がなされた約2日後に今度はAGの機能により、WUS遺伝子は転写レベルで抑制される。この時間的に隔てられたフィードバック経路は、花発生過程において、幹細胞の増殖を完全にシャットダウンする機能をもつ。ag突然変異体においては、WUSの発現が抑制されないために、花芽は異常増殖を続け、さらにAGによる生殖器官分化がなされないために、ガク片と花弁が多重に繰り返された構造を持つ花が作られる。逆にwus突然変異体では、幹細胞の増殖がみられないために正常な雄しべ、雌しべを持たない花となる。このフィードバック経路は、一方向に進行する発生過程において増殖と分化のバランスをつかさどるものであり、発振しない1回限りのものである。

4. ゲンコツという名前のついた介在因子

我々がかねてから、花発生に興味を持ち、一つの転写因子が増殖と分化のバランスをうまく調整し、植物にとって最も大切な生殖器官である花をどのように形作っているのかという問題の解明に努めてきた。すなわち、AGはどのようにして生殖器官の分

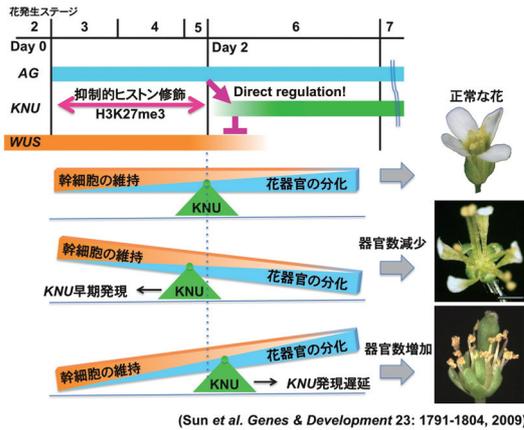


図3. KNU発現タイミングは増殖と分化のバランス制御に重要

KNU遺伝子が早期に発現すると、増殖と分化のバランスが崩れて幹細胞活性が早期に停止してしまうために花器官の数が減少する。逆にKNU遺伝子の発現のタイミングが遅れるとメリステムの異常増殖の結果として、花器官の数が増える。

化方向の決定にかかわるのか、同時にどのようにして、花幹細胞の増殖を抑制するのかについての研究である(8)。このテーマの詳細は、別の機会に論じるとして、そういう研究の中で、ゲンコツという名前のKNUCKLES (KNU) 遺伝子に着目した(9)(図2)。我々はKNUがAGの直接のターゲット遺伝子であり、WUSの転写レベルでの抑制にかかわることを明らかにした(10)(図3)。KNUを異所的に発現する強いプロモーターで誘導するとwus突然変異体のように、花幹細胞が早期に停止してしまうために中心に作られるべき雄しべや雌しべをもたない花となる。一方、knu突然変異体ではag突然変異体のように余分な数の花器官が作られる。また我々の作ったAG活性の誘導系において、AGの発現時期を本来よりも一日遅らせることにより、KNUの発現も1日遅れ、結果として余分な花器官が作られる(図3)。すなわち、KNUはWUSとAGによるネガティブフィードバック経路において、その重要な介在因子として作用する。またその時間制御は形態形成において、増殖と分化のバランスを保ち、正常な数の花器官の形成にとって非常に重要な結果をもたらす。

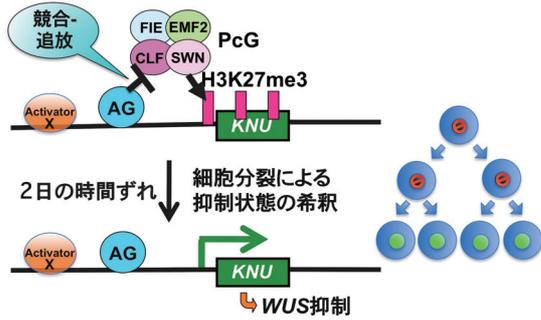
5. タイムラグの制御機構

そもそも時間的に隔てられたフィードバック経路が、成立するのはどのようなメカニズムなのであろうか？ 促進性および抑制性因子とそれらのターゲットの三変数によるフィードバック経路の最も詳細な

分子機構が明らかにされているのは、生物時計の分野であろう。時計遺伝子の転写フィードバックループおよび、転写に依存しないリン酸化によるリズム形成はエレガントな仕事が報告されている(11, 12)。ここでは釈迦に説法をして笑止なことになる前に花幹細胞の制御の話を進めよう。花幹細胞においては、WUSがAGを誘導し、今度はAGがKNUを誘導し、そしてKNUがWUSを抑制する一回限りの転写抑制フィードバックループを形成している(10)(図3)。発生過程におけるフィードバック経路の役割は多々論じられているにもかかわらず、そのメカニズムについてはほとんど明らかにされていなかった。主な時間遅れはAGとKNUの間に見られる。AGは花発生時期のstage 3で誘導され、KNUはその約2日後のstage 6に誘導される(10)。またAGタンパク質はKNU遺伝子のの上流域に直接結合し、その結合はKNUの転写誘導に必要であることを実験的に確認した。直接のターゲットなのに、数日間の時間的なずれが起きる機構は何か？ KNUの早期発現を抑制している因子の手がかりは、エピジェネティクス分野の発展、とくにヒストン修飾のomics解析から得られた(13)。抑制的ヒストン修飾マークであるヒストンH3の27番目のLysのトリメチル化は動植物でよく保存されている(14)。シロイヌナズナの芽生えを用いたゲノムワイドなH3K27me3解析から、全遺伝子のうち3~4,000がこの抑制的マークを持っており、KNUもその一つであった(13)。花発生過程においては、この抑制的マークは転写誘導が起きる直前に減少していた(10)。さらにこの変化はAGに依存的であり、ag突然変異体においては高レベル抑制マークが維持されていた。次にこのヒストン修飾が、転写の結果として変化するのではなく、時間制御にかかわっていることを遺伝学的手法により示した。抑制的マークの導入維持にかかわるPolycomb因子群の突然変異体ではKNUが異所的に発現しており、さらに、高レベルの抑制的マークが見られる遺伝子コード領域のC末側を欠損させたKNUレポーター遺伝子は早期で異所的な発現パターンを示した(10)。

6. 競合と追放

KNU遺伝子座にある抑制的ヒストン修飾がタイムラグの主原因であり、それをAGは約2日間という時間をかけて取り除く。すなわち、花発生において増殖と分化のバランスをつかさどるタイミングは、ヒストン修飾の変化を誘導するのにかかる時間



(Sun et al. Science 343:1248559, 2014)

図4. AGによる細胞分裂依存的なヒストン修飾機構のモデル

KNU遺伝子の早期発現はポリコム因子群により抑制されている。AGタンパク質が誘導されると、ポリコム因子群のリクルートに必要なPRE配列に競合的に結合して、その活性を阻害する。これにより、細胞分裂による時間ずれをともなった抑制状態の希釈を経て、KNU遺伝子が誘導される。

的なずれによって調節されているということである。そもそも転写因子がどのようにして、ヒストン修飾をリセットするのかの分子機構はほとんど分かっていなかった。その手がかりは、H3K27me3の導入および維持に必要なPolycomb因子群の挙動を調べることにより得られた(15)。Polycomb因子群をリクルートしてくるのに必要な領域(Polycomb response element, PRE配列)は、AGの結合部位と一致していた。さらに、AGが結合することによって、Polycomb因子群がKNU座に結合できなくなることを実験的に示した(15)。つまり、作用機構は転写因子によるPolycomb因子群への競合と追放とすることができる(図4)。さらにKNU誘導までのタイミングは細胞周期の進行に依存していた。すなわち、細胞周期の阻害剤により、2日のタイミングは遅れ、逆に細胞周期の進行を早めることにより、1日から1日半でKNUは誘導されるようになった。花の幹細胞は平均すると約1日で一回分裂する(16)。すなわち、2日間とは幹細胞が約2回分裂する時間であると考えられた。転写因子であるAGはKNU座に結合することで、Polycomb因子群を追放する。動物での実験から、H3K27me3を維持するため、Polycomb因子群は細胞周期S期のDNAにも常に結合し続けていることが示されている(17-19)。よって、AGにより抑制的ヒストン修飾の維持に必要なPolycomb因子群の結合が阻害されると、細胞周期の進行に伴って抑制的状態の希釈が起きると考えられる。これによりKNU遺伝子が2日間という時間ずれをともなって誘導されるというモデル

を提唱した(15)(図4)。

さらに、我々は以上に示したPolycomb因子群の追放(Eviction)による転写制御を合成生物学的に、人工的な系において再構築した(15)。PRE配列をLacIのオペレーター配列でサンドイッチして、LacI DNA結合領域を持つタンパク質を導入したところ(転写の活性化ドメインなどは含まないにもかかわらず)、時間遅れをともなった転写誘導が観察された。別の系として、KNUのPRE配列に結合するTAL合成タンパク質を導入した場合にも、タンパク質誘導後に時間遅れを伴ったレポーター遺伝子の活性化を再現した(15)。またこのエピジェネティックタイマーを細胞周期の阻害剤で処理したところ、発現誘導は抑制された。ショウジョウバエにおいては、PRE配列の欠失により、時間遅れを伴ってそのターゲット遺伝子が脱抑制されることが示されている(20, 21)。植物幹細胞では実際に、転写因子により、PRE配列の活性をブロックすることによりターゲットの脱抑制を行っていると考えられた。

7. エピジェネタイマーは細胞周期を振動子としたデジタル仕様

ヒストン修飾状態は反応ネットワーク的にBistabilityであると考えられる(22)。時間生物学的に考えると、エピジェネタイマーの振動子は、細胞周期のキー因子Cyclin-dependent kinase (CDK)もしくは、細胞周期を形作っている全体構造であろうか。そしてその振動子のもたらす細胞分裂をヒストン修飾H3K27me3を介して、デジタル信号に変換して、計時機構として利用していると解釈できる。

花のホメオティックタンパク質が増殖と分化のバランスを制御するのに、細胞分裂に基づくタイマーを構築しているのは、なぜであろうか。可能性の一つとして、分化と増殖のバランスをつかさどるタイミング制御には、細胞周期を微調節の機構として用いていることが考えられた。実際にAGの下流においては、複数の細胞周期の調節因子が制御されている(23)。AGは細胞周期をもコントロールすることにより、増殖抑制のタイミングの最適化を図っているのかもしれない。また、一般に、細胞分裂により概日リズムの同期が乱されると考えられている。根端分裂組織では、分裂組織から伸長していくときに、概日時計がリセットされて、分化が終わった頃にはリズムが復活している(24)。さらに動物のES細胞や脱分化させたiPS細胞では概日時計のリズム

がないという報告がある (25)。概日時計と細胞分裂の関連としては、<ゲーティング現象>として、細胞分裂が一日のうちの特定の時間におきるという現象が知られている (26, 27)。花幹細胞において、概日時計が作用しているのかどうかは報告を待たねばならないが、その時間制御に細胞分裂により時間を計るエピジェネタイマーを用いたのは、必然性に駆られたものであったのかもしれない。

分化した動物体細胞から幹細胞を誘導する場合、転写因子の組み合わせによるiPS細胞の誘導に7~8日の時間のずれが必要であると言われている (28, 29)。しかし、その間に何が起きているのかの分子的な実態は現在も解析が進められているところである。それらの変化が細胞周期の進行に依存したものであるのかどうかは非常に興味深い。

8. 最後に—エピジェネタイマーは時間生物学的な振動体解析・応用に使えるか？

概日時計によらない時間制御機構として、このエピジェネタイマーを紹介してきた。これは花発生過程において、一度きり作用するネガティブフィードバック経路であるが、この制御ループを持続させる機構を導入することで、二日間以上の周期をもつ振動体も形成できると考えられる。それらは少なくとも花発生過程においては存在の知られていない人工的な系である。この振動するエピジェネタイマーのメリットがあるとすれば、その長周期性であろうか。一日で振動する概日時計を二日あるいはそれ以上の日数の周期で振動するエピジェネ時計にカップルさせることで、エピジェネ時計を補正し、より正確さを求めることができるであろう。また、このエピジェネ時計の真価は、概日リズムが存在しない未分化細胞での時間制御にあるのかもしれない。さらに、合成生物学的な細胞工場において、複数経路の時間的な制御、生体内でのシステム間の調和への応用も期待される。

この解説を書くにあたり、京都大学小山時隆氏および編集長の早稲田大学岩崎秀雄氏、さらに査読の方から、さまざまな貴重な助言を頂き、たいへんお世話になった。ここに感謝申し上げる。

参考文献

1. T. Laux, K. F. X. Mayer, J. Berger, G. Jurgens, The WUSCHEL gene is required for shoot and floral meristem integrity in Arabidopsis.

2. R. K. Yadav, M. Perales, J. Gruel, T. Girke, H. Jönsson, G. V. Reddy, WUSCHEL protein movement mediates stem cell homeostasis in the Arabidopsis shoot apex. **Genes & Development** 25, 2025-2030 (2011).
3. U. Brand, J. C. Fletcher, M. Hobe, E. M. Meyerowitz, R. Simon, Dependence of stem cell fate in Arabidopsis on a feedback loop regulated by CLV3 activity. **Science** 289, 617-619 (2000).
4. H. Schoof, M. Lenhard, a. Haecker, K. F. Mayer, G. Jürgens, T. Laux, The stem cell population of Arabidopsis shoot meristems in maintained by a regulatory loop between the CLAVATA and WUSCHEL genes. **Cell** 100, 635-644 (2000).
5. M. F. Yanofsky, H. Ma, J. L. Bowman, G. N. Drews, K. A. Feldmann, E. M. Meyerowitz, The protein encoded by the Arabidopsis homeotic gene *agamous* resembles transcription factors. **Nature** 346, 35-39 (1990).
6. J. U. Lohmann, R. L. Hong, M. Hobe, M. a. Busch, F. Parcy, R. Simon, D. Weigel, A molecular link between stem cell regulation and floral patterning in Arabidopsis. **Cell** 105, 793-803 (2001).
7. M. Lenhard, A. Bohnert, G. Jurgens, T. Laux, Termination of stem cell maintenance in Arabidopsis floral meristems by interactions between WUSCHEL and AGAMOUS. **Cell** 105, 805-814 (2001).
8. T. Ito, Coordination of flower development by homeotic master regulators. **Current Opinion in Plant Biology** 14, 53-59 (2011).
9. T. Payne, S. D. Johnson, A. M. Koltunow, KNUCKLES (KNU) encodes a C2H2 zinc-finger protein that regulates development of basal pattern elements of the Arabidopsis gynoecium. **Development** 131, 3737-3749 (2004).
10. B. Sun, Y. Xu, K.-h. Ng, T. Ito, A timing mechanism for stem cell maintenance and differentiation in the Arabidopsis floral meristem. **Genes & Development** 23, 1791-1804 (2009).
11. M. Nakajima, K. Imai, H. Ito, T. Nishiwaki, Y.

- Murayama, H. Iwasaki, T. Oyama, T. Kondo, Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation in vitro. **Science** 308, 414-415 (2005).
12. Y. Taniguchi, M. Katayama, R. Ito, N. Takai, T. Kondo, T. Oyama, labA: a novel gene required for negative feedback regulation of the cyanobacterial circadian clock protein KaiC. **Genes & Development** 21, 60-70 (2007).
 13. X. Zhang, O. Clarenz, S. Cokus, Y. V. Bernatavichute, M. Pellegrini, J. Goodrich, S. E. Jacobsen, Whole-genome analysis of histone H3 lysine 27 trimethylation in Arabidopsis. **PLoS Biology** 5, e129-e129 (2007).
 14. E. S. Gan, J. Huang, T. Ito, Functional Roles of Histone Modification, Chromatin Remodeling and MicroRNAs in Arabidopsis Flower Development. **International Review of Cell and Molecular Biology** 305, 115-161 (2013).
 15. B. Sun, L. S. Looi, S. Guo, Z. He, E. S. Gan, J. Huang, Y. Xu, W. Y. Wee, T. Ito, Timing mechanism dependent on cell division is invoked by Polycomb eviction in plant stem cells. **Science** 343, 1248559 (2014).
 16. G. V. Reddy, M. G. Heisler, D. W. Ehrhardt, E. M. Meyerowitz, Real-time lineage analysis reveals oriented cell divisions associated with morphogenesis at the shoot apex of Arabidopsis thaliana. **Development** 131, 4225-4237 (2004).
 17. K. H. Hansen, A. P. Bracken, D. Pasini, N. Dietrich, S. S. Gehani, A. Monrad, J. Rappsilber, M. Lerdrup, K. Helin, A model for transmission of the H3K27me3 epigenetic mark. **Nature Cell Biology** 10, 1291-1300(2008).
 18. N. J. Francis, N. E. Follmer, M. D. Simon, G. Aghia, J. D. Butler, Polycomb proteins remain bound to chromatin and DNA during DNA replication in vitro. **Cell** 137, 110-122 (2009).
 19. S. Petruk, Y. Sedkov, Danika M. M. Johnston, Jacob W. W. Hodgson, Kathryn L. L. Black, Sina K. K. Kovermann, S. Beck, E. Canaani, Hugh W. W. Brock, A. Mazo, TrxG and PcG Proteins but Not Methylated Histones Remain Associated with DNA through Replication. **Cell**, (2012).
 20. A. Busturia, C. D. Wightman, S. Sakonju, A silencer is required for maintenance of transcriptional repression throughout Drosophila development. **Development** 124, 4343-4350 (1997).
 21. A. K. Sengupta, A. Kuhrs, J. Muller, General transcriptional silencing by a Polycomb response element in Drosophila. **Development** 131, 1959-1965 (2004).
 22. I. B. Dodd, M. A. Micheelsen, K. Sneppen, G. Thon, Theoretical analysis of epigenetic cell memory by nucleosome modification. **Cell** 129, 813-822 (2007).
 23. O. M. DS, S. E. Wuest, L. Rae, A. Raganelli, P. T. Ryan, K. Kwasniewska, P. Das, A. J. Lohan, B. Loftus, E. Graciet, F. Wellmer, Control of reproductive floral organ identity specification in Arabidopsis by the C function regulator AGAMOUS. **Plant Cell** 25, 2482-2503 (2013).
 24. H. Fukuda, K. Ukai, T. Oyama, Self-arrangement of cellular circadian rhythms through phase-resetting in plant roots. **Physical Review E** 86, 041917 (2012).
 25. K. Yagita, K. Horie, S. Koinuma, W. Nakamura, I. Yamanaka, A. Urasaki, Y. Shigeyoshi, K. Kawakami, S. Shimada, J. Takeda, Y. Uchiyama, Development of the circadian oscillator during differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 107, 3846-3851(2010).
 26. C. Oikonomou, F. R. Cross, Frequency control of cell cycle oscillators. **Current Opinion in Genetics & Development** 20, 605-612 (2010).
 27. C. I. Hong, J. Zamborszky, M. Baek, L. Labiscsak, K. Ju, H. Lee, L. F. Larrondo, A. Goity, H. S. Chong, W. J. Belden, A. Csikasz-Nagy, Circadian rhythms synchronize mitosis in Neurospora crassa. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 111, 1397-1402 (2014).
 28. K. Takahashi, S. Yamanaka, Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. **Cell** 126, 663-676 (2006).
 29. K. Takahashi, K. Tanabe, M. Ohnuki, M.

Narita, T. Ichisaka, K. Tomoda, S. Yamanaka,
Induction of pluripotent stem cells from adult

human fibroblasts by defined factors. **Cell** 131,
861-872 (2007).

第20回日本時間生物学会学術大会報告

重吉康史

近畿大学医学部解剖学

第20回日本時間生物学会学術大会は2013年11月9 - 11日に東大阪市の近畿大学本部で開催されました。参加者数、演題数などは以下の通りです。

時間生物学会学術大会 参加者 365名
シンポジウム 8組40演題
ポスター発表 121演題
特別講演 3演題
メモリアルレクチャー 1演題
懇親会 参加者 174名
サテライトシンポジウム “生物リズム現象の数理フロンティア”
参加者数74名

多くの方にお運びいただき感激いたしました。どの会場においても熱い発表、討議が繰り広げられました。所属学生のいない医学部基礎講座、なかなか準備段階から苦労しましたが、プログラム委員、シンポジウムオーガナイザー、学会理事、参加者のみなさまの真摯なる支援のおかげで成功裏に大会を終えることができました。ありがとうございました。以下、雑記です。

1. 前々回、前回大会を主催された近藤孝男先生、本間さんと先生に開催の要諦についてご教授いただき、また多くの資料を提供いただきました。この情報がなければ踏み入れたことのない樹海の中で道を誤っておりました。大会開催の詳細、および資料は、近藤先生、本間先生からの資料と共に次期大会長大戸茂弘先生にお渡ししました。開催にいたるまでの準備の詳細を引き継いでいくことで、以後主催される方に容易に開催までの道筋がみえるようにしていくことが重要と考えました。

2. 学会の時流である国際化には抗うようになってしまいました。外国人のゲストをお呼びしませんでしたし、英語での発表も推奨しませんでした。そのかわりといっちはなんですが、海外在住の日本人研究者をできるだけお誘いして、講演いただきまし

た。必要な方は旅費の補助もいたしました。ひさしぶりの日本の方もいて、母国の良さも満喫していただけたのではないかと考えております。日本語ですべてやりとりできるので気軽でして、参加人数にもかなり影響しているのではないかと思います。今後、国際化の方向に向かうと思われませんが、参加人数を減らさない工夫が求められることになるのでしよう。開催者にとってはかなり負担となりそうです。一方でもう責任を終えた私の方はどうなるのか興味津々です。あっさり国際化されて、海外からわんさとヒトが訪れてヒト山を築くとなるかもしれません。将来は“日本語だけでやってた時代もあったよね。”と苦笑混じりに懐かしく思い出される大会になるのかな。

3. “プログラム委員会開く開く”といい続けながら結局一回も開催しませんでした。時期を逸しました。しかし、私自身はできるだけ足を運んでオーガナイザーの方と個人的に相談させていただきました。講演聴かせていただいてなんとかなったなと思いました。シンポジウムの先生方、そして特別講演の先生方、ほとんどの方が手弁当で来て発表していただいた。あらためて感謝申し上げます。とにかく興味深い話のできる方という視点で講演者の選択をお願いしました。特別講演でも、面白い話を面白く話せる方という点で人捜しを行いました。プログラム委員のみならず学会員の方から多くのご意見いただきましたこと感謝いたします。意見求めるとすぐに対応していただけるのが時間生物学会のよいところですね。基礎生物学、基礎医学の大会長が続いていましたので、今回はとくにヒトを対象とした研究にすこし重心を移動させました。その結果、製薬企業、臨床関係の方に多く来場いただきました。実際ヒト研究の発表内容興味深いものでした。機器の進歩によって、いままで齧歯類でやっていたような生理学的指標がヒトで連続的にモニターできるようになっている。血圧、血糖、深部体温などが気楽に24

時間測定できるようになって、予想しなかったことが明らかになってきた。面白い時代になってきたものです。

4. 苦勞あっても一度はやるべきですね。目標があり充実した日々を過ごせました。閉会后、

お祭りのあのような満足感と虚脱感がないまぜになって肩にかぶさってきました。一週間ほど日常業務できませんでした。これ私が小学生の時に吹田で開催された大阪万博が終わった際の感慨に似ています。明日から何を目的に生きていけばよいの、と。

第20回日本時間生物学会学術大会に参加して

楠瀬直喜

九州大学 薬学研究院 薬剤学分野
日本学術振興会特別研究員 (PD)

2013年11月9日と10日の二日間にわたって、近畿大学・東大阪キャンパスで開催された第20回日本時間生物学会学術大会に参加しました。

当初のお目当てはもちろん前年度の懇親会にて発表された近大マグロ。時おり重吉先生から届く(愉快的な)学会関連メールを受け取るたびに、もうすぐマグロが食べられるのか、などと呑気に構えていました。ところが、いざプログラムを確認してみると、なんとも魅力的な講演の数々。特別講演に目を向ければ、自分が研究を始めたころに購入した「理系のための研学生活ガイド」著者である坪田一男先生、テレビ等でもご活躍の三島和夫先生、薬学で生体リズム研究を行っている人間なら知らないわけがないラメルテオンの開発者の一人である内川治先生。ミーハーな私は大層興奮しました。また、シンポジウムに目を向ければ、時間生物学の「未来」を意識させられる内容が多数企画されていました。プログラムに目を通し終わったあとには、マグロに対する思いよりも、学会の内容に対する思いの方が優っていました。

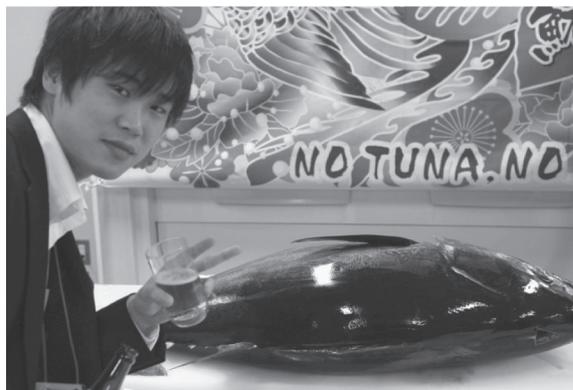
様々な期待に胸を膨らませ、大会初日を迎えました。今回は、当研究室から2名の学生が参加しました。二人とも初めての時間生物学会かつ初めての学会発表ということで少々緊張している様子でした。私が初めて時間生物学会学術大会に参加したのは、5年前岡山大学で開催された第15回大会で、同じように緊張していたことを覚えています。バクテリア、植物、昆虫、魚、鳥、ネズミさらにはヒトにいたるまで全く異なる実験材料を用いてリズム現象に立ち向かうヘテロな集団に圧倒されました。表面的な知識しか持っていなかった自分は、もっと真剣に生体リズムと向き合う必要性を痛感しました。一方、その年は当研究室の小柳悟准教授が本学会の学術奨励賞を受賞した年でもありました。実は、その時の受賞講演を聴いて初めて自分の研究の意義を認識することができました。じゃあ、それまでは一体

何を考えながら実験してたんだ、と怒られるかもしれませんが…。このように、私が成長するきっかけを与えてくれた時間生物学会。今回初参加の二人にとっても、有意義な場となることを願いつつ会場へ向かいました。

“白く燃え尽きるほどの「おもてなし」”というキャッチフレーズのもと開催された第20回大会ですが、やはりいたるところにおもてなしの心を感じることができました。懇親会でふるまわれた近大マグロやお茶はその代表だと思います。また、二日間にわたって提供されたお弁当も、一種のおもてなしだったのではないのでしょうか。学会に参加して困ることの上位に入るのが実は昼食です。会場周辺の地理はよくわからないし、土日だと閉まっている店も少なくない。今回は昼食の心配をすることなく、学会に集中することができました。食べ物の話ばかりするのはあれなので、真面目な話をすると、ポスター発表のシステムが印象に残っています。奇数・偶数の分類だけだと、自分の発表と気になる発表の時間が重なり話を聴きに行けないケースが多々あり不満でした。今回は演題がABCDの4つに分類され時間帯によって組み合わせが変えられていたため、確実に発表時間が重なる演題が1/2から1/4に減っていました。おかげで他の研究者と接触する機会が増え、満足のいく討論ができました。拡大解釈かもしれませんが、私にとってはこれもおもてなしの一つに思われました。

最後になりますが、シンポジウムについて述べたいと思います。特に印象に残ったのは、シンポジウムS3『生物時計を基盤にした基礎・臨床橋渡し研究』とシンポジウムS5『PIが語る、「時間生物」のこれまでと今後』でした。S3では、これまでの基礎研究の成果を、どうやって「社会」に還元していくかといった議論がなされたのに対し、S5では、これまでの基礎研究の成果を、どうやって「次の基礎研究」に還元していくかといった議論がなされて

いました。このように、「これまでの基礎研究の成果」という同じ出発点にもかかわらず、全く異なった議論に発展するのも、時間生物学会の魅力の一つではないでしょうか。時間生物学会をますます魅力的なものにできるよう、私自身今後も研究に励みます。



筆者と近大マグロ

と思います。

とても刺激的で楽しい2日間でした。大会長の重吉先生をはじめ関係する先生方に感謝申し上げます。ありがとうございました。



左から筆者、富山大学の藤先生、自治医科大学の牛島先生

Gordon Research Conference (Pineal Cell Biology) に参加して

馬場謙吉

Morehouse School of Medicine
Circadian Rhythms and Sleep Disorder Program, Neuroscience Institute
Department of Pharmacology / Toxicology

2014年1月19日から24日までアメリカ・テキサス州ガルベストンで開催されたGordon Research Conference (GRC) Pineal Cell Biologyに参加してきました。この会は1989年からほぼ毎2年ごとに開催され今回で13回目。ガルベストンで行われるのは3回目、私が参加するのは2回目になります。今回のGRCは2年前と同じくガルベストンにあるホテルGalvez内のミュージックホールで行われました。ガルベストンはテキサス州の南部に位置するガルベストン島にある都市で、NASAのコントロールセンターがある事で有名なヒューストンから南に車で約1時間行った場所にあります。メキシコ湾沿いに長いビーチがあり、100年以上前からアメリカでも有数のリゾート地で春夏には多くの観光客で賑わいます。10年に一度大きなハリケーンの被害に会う町としても有名で、最近では2008年にハリケーン・アイクがキューバからメキシコ湾を経てガルベストン

に上陸し町に多大な被害をもたらしました。今でも町のあちこちに修復されず被害に会ったそのままの家や建物があり、その建物に残された水の通った後が被害の大きさを物語っています。以前はアメリカ国内でも有数の貿易港でもあったようですが、縦続くハリケーンの被害に会い今ではヒューストンまで運河を通し貿易港としての機能をヒューストンに移したようです。

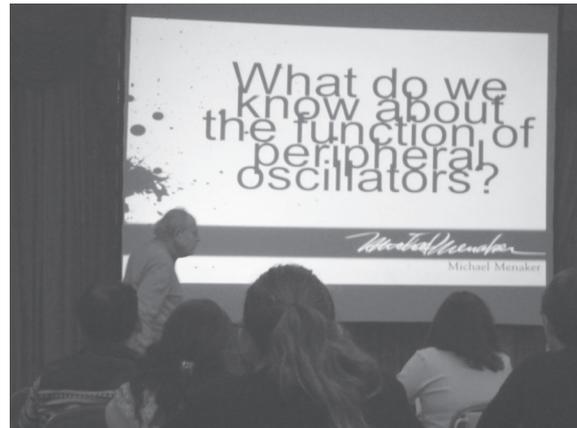
現在私はアトランタにあるMorehouse School of MedicineのPharmacology / Toxicology Departmentに所属しており、Tosini博士の研究室に来てから今年で5年になります。修士課程学生時代に睡眠やサーカディアンの研究に興味を持っていたこともあり修士課程卒業後、北海道大学の本間教授の研究室の門をたたきました。本間先生の研究室は細胞から人まで広い範囲でサーカディアンの研究をしており、何も知らなかった私は一からサーカディアン研

究を勉強させていただきました。それまで暖かい気候の場所で過ごしていたので北海道での冬の生活に不安はありましたが、外の雪があまり気にならないくらいあつという間の学生生活でした。その後SCN外のサーカディアン振動に興味を持ってTosini博士の研究室にポスドクとしてアトランタに来ました。この研究室はアメリカにありながらメンバーは全員国の違う海外出身者という異例のラボで、ボスはイタリア出身、ラボマネージャー兼技術職員はメキシコ出身、ポスドクはもう一人の日本人、学生はケニヤとフランスから来ています。主に網膜を中心とする眼内のサーカディアンリズム、メラトニンの作用を調べているチームです。そのため、毎年交互に開催されるGRC : Pineal Cell BiologyとFASEB: Melatonin Biology : Action and Therapeuticsの学会には参加させてもらっています。

今回私の所属するラボからは私、主宰であるTosini博士、ポスドク、学生2人で参加しました。アトランタ空港でエモリー大学のIuvone博士、バージニア大学のMenaker博士と待ち合わせをし同じ便でヒューストンへ、そこから2台のレンタカーを借り分乗してガルベストンに向かいました。着いた日のヒューストンは予報されていたほどは暖かくは感じませんでしたが、それまでのアトランタの気温に比べると暖かい気候でした。

ホテルに着いたのは午後5時前。6時から夕食があり7時30分学会主催者から説明、今学会のChairであるCassone博士からwelcome talkがあり、その後Klein博士をオーガナイザーとする最初のセッションが始まりました。GRCの規定によりディスカッションされた詳しい内容をここに書くことはできませんが、5日間のそれぞれのセッションでは網膜でのメラトニン精製から感染症におけるメラトニンの作用まで広くディスカッションされました。特に印象に残ったのは最後に行われたKeynoteセッションでのMenaker博士のお話でした。彼は今年80歳。数年前に日本人女性と結婚され、少年のような好奇心と目の輝きを保ちながら現役でラボをアクティブに動かし、今でも聴衆を“WOW！”と言わせるような新しい発見を発表できる。年齢など関係なく常に先端に立ってリードしていく姿にとっても感銘を受けました。私を含め彼のような研究人生を目指している人は多いと思います。

前回のGRCではTakahashi博士、Provencio博士なども参加され100人を越える参加者がありましたが、今回は40人前後にとどまりポスター発表の数も



50から20にまで減っていて少し寂しい感じがしました。前回に比べ学生や若い参加者が少なかったように思います。参加者はアメリカ、カナダ、ヨーロッパ、ブラジルなど各国から来られ、日本からも名古屋大学の吉村先生、宇都宮大学の飯郷先生が参加され発表されていました。お二人は他の学会でお見かけしたことはあったのですが、お会いしてお話するのは2003年に札幌で行われた時間生物の世界大会以来のことでした。学会期間中お二人にはお酒を交わしながら日本での研究事情やいろいろなアドバイスをいただき、楽しい有意義な時間を過ごす事ができました。

GRC : Pineal Cell Biologyと同じようにFASEB Summer Conference Seriesの 中 にMelatonin Biology : Action and Therapeuticsというスタディグループがあり、毎年それぞれの会が交互に行われます。この2つの学会はメラトニンを中心とする分野に特化しており、人数も少なくセッションは1箇所で行われます。参加者は同じところに寝泊りし同じ食事をする合宿のような学会です。今学会の一日の流れは朝食後9時から12時30分までセッション。午後1時から3時間のフリータイムがあり4時から2時間のポスターセッション、夕食後午後7時半から9時30分まで夜のセッションがあり参加者は朝から夜までほぼ同じ生活をします。3時間のフリータイムにはNASAツアー、ドルフィンクルーズ、水族館植物園ツアーなどのアクティビティーが学会主催者側から用意されています(有料)。私は前回来たときにそれらの興味のあるツアーはほぼ制覇していたので、今回のフリータイムはフランスからの参加者達と海岸沿いをランニングするというなんとも健康的な時間を過ごしました。セッション終了後の午後9時30分から多くの参加者はホテルにあるバーラウンジでビールやワインを飲みながら談笑します。

私はこの時間が一番楽しみで、たまにまじめな研究の話をするもありますがこの時間にこの分野にいる研究者達の歴史、人間関係、研究や論文にまつわる苦労話、裏話など論文では読み取れない沢山の情報を得る事ができます。また、参加者がさまざまな国から来ているためそれぞれの国での研究事情、風習や習慣を知れることも楽しみの一つです。

FASEB、GRC共にこれらの合宿型学会の長所は少ない人数で常に同じ場所にいることから、多くの研究者と顔見知りになれること。それと参加者は同じテーブルを囲んで食事をするからお互い親しくコミュニケーションを取れることにあります。今まで論文でしか見たことのない名前の本人と話ができる事は学生などにはとてもよい経験になると思います。また、聴衆のほとんどは発表者のそれまでの仕事を知っているのでディスカッションが集中して深く行われることも長所の一つです。短所はあえて言えば両学会共に毎回同じ顔ぶれになり前回と似たディスカッションになりやすいところ、それと学会期間中はそれほど自由な時間を作れないので、行った町を楽しむということは難しいといった事でしょうか。

最終日の前日、Pineal Researchにおいて多大な貢献をした研究者に送られる“Lerner Frog Award”の授賞式が行われ、前々会の受賞者Menaker博士、前回の受賞者Klein博士に続き今回テキサス大学のReiter博士が受賞されました。“Lerner Frog Award”はメラトニンを牛の松果体から分離し発見したAaron B. Lerner博士の名前と、その昔松果体ホルモンでカエルの皮膚が変色することを発見された事の二つを合わせてこの賞の名称になっています。その後ビジネスミーティングが開かれ次回大会のVice Chair（今回のVice Chairが次回のChairになることがルールとして決まっています）と開催地候補が選ばれました。次回Vice Chairは私のポストであるTosini博士が選ばれ、開催地候補はイタリア、スペイン、カリフォルニアの3つ。これらの選考された開催地候補を考慮してGRC本部の理事たちが開催地を決定することになります。

最終日はセッションはなく朝食後解散となりました。今年の冬は異常な寒さで、最終日には雨が降りアメリカ南部にあるテキサス州の南部に位置するガルベトンでありながら気温は1℃。小雨が降っているのもあって道路や橋は所々凍っており、ヒューストンまでの帰路、橋から下の道路に落ちた



車があったようで渋滞に巻き込まれました。アトランタ空港から一緒に学会に行ったメンバーは帰りそれぞればらばらに帰路についていたのですが、たまたまMenaker博士と同じ飛行機の便になり、“また会ったな”と言われ私は握手をして席に着きました。着いたアトランタの気温は-7℃。次の週のアトランタ市内には5cm雪が降り積もり、以前住んでいた札幌では考えられないことですが道路では事故や渋滞があらこちらで起き、アトランタの町の機能は停止。アトランタの郊外を含めすべての教育機関が閉鎖となりました。

GRC、FASEB共に有意義な時間を過ごせるとてもいい学会なのですが、私にとって（うれしい）困ったことは1日3度の食事がすべてビュッフェ方式であること。目の前に食べ物があると抑えられなくなり性分で、学会後体重を増やして家に帰ります。今回も例外ではありませんでした。

あるセッション後の休憩時間に吉村先生から“時間生物学会のニューズレターで学会参加記を掲載する場所があるんですが、書いていただけませんか？”とお誘いいただきここに執筆させていただく運びとなりました。学会誌の参加記を書く機会をいただいた吉村先生に感謝申し上げます。



「生物リズムに関する札幌シンポジウム30周年記念大会」のご案内

2014年7月25日から27日までの3日間、「生物リズムに関する札幌シンポジウム30周年記念大会」が以下の要領で開催されます。本シンポジウムは、1984年にJ. Aschoff, M. Menaker, B. Folletの3教授をお招きし、札幌にて第一回が開催されて以来、隔年に北海道大学で開催されてきた国際シンポジウムで、本年は記念すべき30周年の記念大会となります。また、第2回のシンポジウムより、生物リズム研究領域で優れた業績をあげた研究者を顕彰するホンマ賞（第6回目より、アショフ-ホンマ賞）を授与して参りました。本年は、第12回目の受賞者として、Vanderbilt大学教授のJohnson博士が選考され、7月25日に受賞式および受賞講演会が開催されます。今回のシンポジウムでは、海外から10名、国内から14名の招待講演者を得て、特別講演およびシンポジウムが開催されます。また、一般参加のポスターセッションも行われます。多くの学会員の皆様のご参加をお待ちしています。特に、若手の会員には、国内外の多くの生物リズム研究者と親しく話ができる機会ですので、是非、ご参加下さい。

URL: <http://aschoff-honma.wix.com/ahmf#about1/clo4g>

連絡先: 北海道大学大学院医学研究科時間医学講座
本間さと (tel: 011-706-4737)

日時: 2014年7月25-27日

場所: 京王プラザホテル札幌 (札幌市北区北5条西7丁目、011-271-0111)
北海道大学学術交流会館 (札幌市北区北8条西5丁目、011-706-2042)

参加費: 5,000円 (~6月30日)、6,000円 (7月1日~) (7月25日は無料・登録不要)

プログラム

7月25日 (金曜) 京王プラザホテル札幌

13:00-13:30 Memorial Lecture K. Honma (Hokkaido Univ.)

13:45-16:45 Memorial Symposium "Recent Progress in Biological Rhythm Researches"
H. Tei (Kanazawa Univ.), H. Okamura (Kyoto Univ.), S. Shibata (Waseda Univ.), S. Honma (Hokkaido Univ.)

17:00-17:15 Aschoff Honma Prize in 2014

Awarding Ceremony

17:15-18:15 Winner's Lecture Carl H. Johnson (Vanderbilt Univ.)

7月26日 (土曜) 北海道大学学術交流会館 (受付開始8:30)

8:50 Opening Remarks S. Honma (Hokkaido Univ.)

9:00-12:00 Plenary Symposium 1 "Generation and expression of overt circadian rhythms"
K. Yagita (Kyoto Pref. Univ. Med.), H. Oster (Kiel Univ.), K. Tomioka (Okayama Univ.), J. Hogenesch (Univ. Pennsylvania)

12:30-14:00 Lunch-on-Poster

14:00-17:00 Plenary Symposium 2 "Molecular and Cellular Mechanism of Circadian Oscillation"
Y. Fukada (Univ. Tokyo), A. Sehgal (Univ. Pennsylvania), H. Ueda (Univ. Tokyo), E. Maywood (MRC-LMB, Cambridge)

17:15-18:15 Special Lecture 1 S. Daan (Groningen Univ.)

19:30-21:30 懇親会 (京王プラザホテル札幌、会費: 6,000円)

7月27日 (日曜) 北海道大学学術交流会館 (受付開始8:30)

9:00-12:00 Plenary Symposium 3 "Circadian System in the Suprachiasmatic Nucleus"
W. Nakamura (Osaka Univ.), H. Piggins (Manchester Univ.), M. Mieda (Kanazawa Univ.), E. Herzog (Washington Univ.)

12:00-14:00 Lunch-on-Poster

14:00-17:00 Plenary Symposium 4 "Biological Clock; a hierarchical multi-oscillator system"
T. Yoshimura (Nagoya Univ.), M. Butler (OHSU), Y. Shigeyoshi (Kinki Univ.), H. Herzel (Humboldt Univ.)

17:15-18:15 Special Lecture 2 T. Kondo (Nagoya Univ.)

18:30 Closing Remarks K. Honma (Hokkaido Univ.)