

加齢口腔生理学研究室 Department of Oral Chrono-Physiology

中村 渉 

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 加齢口腔生理学分野

長崎大学に着任して3年目になりました。これまで、北海道大学歯学研究科、同医学研究科、バージニア大学、北海道大学病院、大阪バイオサイエンス研究所、広島大学、大阪大学歯学研究科から、現・長崎大学と日本列島を縦断しながら転々としてまいりました。この間、歯学系研修医制度、大学院重点化、ポストドク1万人計画、テニュアトラック制度の導入等々のキャリアパス政策に翻弄されている感も否めませんが、ようやく自分のルーツである歯学部で生理学講座を担当させていただくに至りました。そこで本稿では、歯学部（歯学系研究科）における時間生物学研究室の様子をお伝えしたいと思います。

Pediatric-, Geriatric-から Chrono-Physiologyへ

長崎大学歯学部では2016年夏に、歯学部における生理学教育・研究を担うものとして、さらに超高齢化社会に対応する歯科医学を見据えた独自性を前面に押し出して、「加齢口腔生理学分野」を新設し主任教授募集しました。募集要項にはありませんでしたが、当初、加齢口腔生理学分野は「Department of Geriatric Pathophysiology」という英語名称があげられておりました。私は、研究の一つの柱として、生涯にわたる中枢神経系の機能変容という観点から、「体内時計の加齢変容」について研究を進めており、幸いにも長崎に着任する機会をいただきました。加齢は口腔機能を含めた、様々な生理機能に変容をきたし、サーカディアンリズムもその例外ではありません。一般的に日常生活で自覚する、加齢に伴う夜間の睡眠量や質の低下、また、昼間の覚醒度の低下は、生体リズムのメリハリが低下してくることが背景にあると考えられており、時差ボケが長引くことや、シフトワーク時のパフォーマンスが低下することは、内因性リズムの環境適応力が低下することを示しています。一方、生体の動作原理を理解する時間生物学（時間生理学）は、個体発生から発達、成長、成熟、老齢から死に至るま

で生涯を通した時間軸を貫く生理学全般を対象とします。そして専門の違いはあれども、歯科医学も生涯にわたる時間軸全域を対象とし、歯科臨床では「CureからCareの時代へ」が叫ばれて久しいように、健康人を含む生涯に寄り添った医療が求められます。私自身は、小児歯科（Periatric-）を志して時間生物学に出会いました。それもあり、長崎大学歯学部着任にあたっては、対象を老齢（Geriatric-）に限定することなく、日本語名称「加齢口腔生理学」の“加齢”を「生涯時間軸とサーカディアンリズム」に読み替えさせていただき、「Department of Oral Chrono-Physiology」を標榜することになりました。加齢口腔生理学分野では、実学傾向が強い歯学部における生理学教育に関して、もとより「将来は臨床の道に邁進する」と決意している学生にも必ず役に立つ、多様な価値観を持つ人材の育成を行っていく所存です。時間生物学研究を通して、視野を広げ、様々な可能性に挑戦する精神を培うものでありたいと考えています。

加齢口腔生理学研究室の研究室像

当研究室の原点（源典）は「生体リズムの研究」¹です。この本のまえがき第一文には「その目的はサーカディアンリズムの一般的解説ではなく、サーカディアンリズム研究の具体的説明にある。」と記されております。わたくしにとって研究室とは、この第一章「生体リズム研究法」に書かれている実験を遂行する場所です。1997年に歯学部を卒業するまで研究とは縁遠かった自分が大学院入学前に、北海道大学医学研究科第一生理学講座での光パルス照射実験を見学させていただいたことは現在でも鮮烈な記憶として残っております。暗視スコープも赤色安全灯もない中「ぜったいその場を動くな」と申し渡されて“鼻をつままれてもわからない”漆黒の闇を経験し、いいようもない恐怖感におそわれたことを憶えています。また、実験室といえばバージニア大学「Big-room」における大規

 wataru_nakamura@nagasaki-u.ac.jp

模輪回し行動リズム計測系の通称「コフィン」がずらりと並んでいる様も印象深いです。ここから *tau* ミュータントハムスターが発見され、サーカディアン変異体マウススクリーニングプロジェクトが発足したことを思い合わせると、北海道で 11 年間過ごしたことで雄大な風景とリッチな研究環境にはある程度の免疫があったわたくしもただ圧倒されました。これら 20 年前のナイーブな頃の経験は、PI として研究室を立ち上げる際の基盤となっています。すなわち、生体を対象としたサーカディアンリズム現象は様々な環境因子に影響されることを知っておくべきで、実験をデザインする際、また実験結果を解釈する際には必ず行われた実験条件を勘案するべきと肝に銘じているにつなっています。それと同時に、実験系というもの、実験目的を検証するに必要かつ十分であることが重要です。1950 年代に Colin S. Pittendrigh 博士がショウジョウバエの羽化リズムに温度補償性を証明した際の“実験室立ち上げ”の様子が、総説に紹介されています²。時間生物学研究の祖ともいえる Pittendrigh 博士は、ロッキー山脈高度 3000 メートルの場所で使われていない野外便所を見つけ、その場に温度補償性を検証する実験室を設置していきます。この一連のくだりは大変示唆に富み、研究室を移るたびに、新しい研究室を立ち上げるたびに心の支えとなりました。実は以前、大阪大学歯学研究科にテニユアトラックポジションを得た際に、「これから若手 PI が神経科学をやろうと思ったら、Mammals は厳しい」とのアドバイスをうけたことがありました。国立大学の置かれる厳しい状況に即した助言であり、金言と心に留めて初めての研究室運営に臨みました。大阪大学ではどうか哺乳類を対象とした必要十分なサーカディアン実験室を立ち上げることができ、テニユア認定を受けて、次につながることとなりました。さらに長崎においては加齢口腔生理学研究室立ち上げにあたり、環境整備に 1 年半の時間を要したものの、ようやく異動前と比較しても、より良いサーカディアン研究環境が整いました。現在、加齢口腔生理学研究室には、2017 年 4 月の研究室開設当初より高須奈々博士が研究員として、2017 年 10 月より織田善晃博士が助教として参加してくれており、まずは歯学部学生を対象とした研究指導に携わっています。

長崎から世界へ発信

そもそも、“日本時間生物学会 HP” — “時間生物学研究を行っている研究室” を参照しますと、「まだ

一部です」の注釈付きで、全国（世界）各地から五十を超える研究室が紹介されています。もともと長崎大学では前村浩二先生が循環器内科学を主宰されており、前村大会長の第 25 回学術大会長崎開催は御記憶に新しいことと思います。また、医学部神経機能学分野では篠原一之教授が時間生物学研究者を招聘し時間生理学の強化がなされています。現状、長崎では医歯薬学総合研究科に集中していますが、時間生物学全体でみると学際的な研究の広がりを実感します。私自身の研究の原点は“A Functional Analysis of Circadian Pacemakers in Nocturnal Rodents”³ における、あまりに美しいげっ歯類輪回し行動リズムの解析にあります。輪回し行動はサーカディアンリズムの一表現型に過ぎませんが、これを実現するために生体内では様々な生理機能リズムが調和し、さらには生体と環境との調和がはられています。Jürgen Aschoff 博士の言葉にある「To do the right thing at the right time」⁴ は体内時計の存在意義に他なりません。今後はこれがいかに達成されているのかを解明していこうと思います。2022 年、来るべき視交叉上核 50 周年記念に向けて長崎から世界へ研究成果を発信する所存です。

文献

1. 本間研一、本間さと、広重力・著「生体リズムの研究」アショフホンマ記念財団
2. Pittendrigh, C.S.: *Annu Rev Physiol* **55**, 17-54 (1993)
3. Pittendrigh, C.S., Daan, S.: *J Comp Physiol A* **106**, 223-355 (1976)
4. Aschoff, J.: *Science*. **148**, 1427-32 (1965)



第 25 回長崎大会にて、長崎大・中村(研) (4 名) と明治大・中村(孝博) 研 (11 名) の集合写真