

日米シンポジウム 「概日時計の分子機構：時計遺伝子の機能」参加報告

吉川 朋子

東京大学大学院理学系研究科

本シンポジウムは、12月16日から19日まで京都市内の平安会館で行われた。オーガナイザーは、日本側が近藤孝男先生（名古屋大）、米側が Gene Block 博士（バージニア大）であった。海外からの参加者は、アメリカだけではなく、ヨーロッパからも含めて10名を超えた。京都という開催地の選択には、米側からの要請があったように聞いている。京都御所のすぐ隣に位置する会場は、窓の外には真っ赤に色づいた紅葉、コいの泳ぐ池など日本情緒あふれる庭園があり、京都ならではの風情を満喫することができたはずだ。実際に、朝のセッションが始まる前には、御所や日本庭園を散策する参加者も見受けられた。

さて、シンポジウムの方はといえば、80名を超える参加登録があり、会場は連日ほぼ満席という状態が続いた。口演が7セッションで28題、それに加えてポスター16題が2日半のプログラムに組み込まれていた。2日目の午前に予定されていた A. Sehgal 博士の口演が中止になった時間を利用して、参加者全員が15秒間ずつ自己紹介をした。「〇〇大学の△△です。」と名乗った後に、「こんな研究をしています。」とか、「私のボスは××です。」といった具合に、ほんのひとつこと付け加えるだけのものであっ

た。しかし、あまり学会に参加経験のない学生諸氏にとっては、論文は読んだことがあるが、会ったことのない研究者の顔をチェックする絶好の機会となったのではないだろうか。また、「Party after party」と称して、夕食後に集まり懇親を深める場も用意されており、研究内容の高尚な会話から、「カルピス（乳酸菌飲料）」は「cow pee」か、といった低俗(?)な話題まで網羅されていた（もちろん「カルピス」と「cow pee」は発音が似ている以外に関係はない）。日本の布団で寝てみたいと近藤先生に布団を敷いてもらい潜り込む O. Friesen 博士の貴重な姿も見ることができ、連日深夜まで盛り上がっていた。

紙面の関係上、全ての発表内容に触れる訳にはいかないが、以下にいくつかの発表を紹介したい。

吉村博士（名古屋大）は、鳥類の概日時計システムの分子および生理学的な解析結果を発表した。以前から鳥類では medial-SCN (mSCN) および visual-SCN (vSCN) と呼ばれる2つの領域が SCN として示されてきたが、どちらが哺乳類の SCN に相同なのかは明らかにされていなかった。吉村博士らは数種の鳥類を用いて、それぞれの SCN 破壊した個体の活動リズムの測定や時計遺伝子

の発現部位の解析により、mSCNが概日振動体の中枢であることを示した。哺乳類以外の脊椎動物において初めてSCNが同定されたことになり、脊椎動物の全般にわたる概日時計研究の新たな展開が期待される。

岡野博士（東京大）はニワトリ松果体に発現する時計遺伝子の同定と、その過程で見つかった新規BMAL遺伝子であるBMAL2の機能解析について発表した。BMAL1とBMAL2のどちらを過剰発現しても、培養した松果体細胞からのメラトニンの日周期的な分泌は妨げられる。この結果は、2つのBMALのどちらもが概日振動体の機能に重要な役割を果たしていることを示唆している。

PEHardin博士（ヒューストン大）は、PERを過剰発現するトランスジェニックシステムを用いて、ショウジョウバエにおける中枢と末梢それぞれの振動体メカニズムを解析した結果を発表した。PERの高レベルな発現は、TIMなしでも中枢の振動体機能をレスキューできること、またCRYは末梢では光受容体とは独立な機能を持つことから、中枢と末梢のそれぞれに存在する振動体には根本的な違いがあることが示唆された。

P.L.Lakin-Thomas博士（ケンブリッジ大）は、アカパンカビの概日時計機構における時計遺伝子の機能について発表した。FRQとWCからなる転写／翻訳のフィードバックループに加えて *frq*-less oscillator (FLO) という振動体が存在する。これは *frq* の欠失変異体においても、ある条件が整えば概日振動が観察できる株が存在するというものである。しかし、*frq/wc* と FLO という2つの振動体の関係については、まだ明らかではないようだ。

重吉先生（近畿大）は、ラットSCNに存在する2つの振動体システムについて発表した。明暗周期の位相を10時間後退させたとき、SCNの腹外側部では *Per1* の発現リズムは速やかに位相シフトする。一方、背内側部では位相シフトに時間がかかり、腹外側部の位相に同調するのに数日を要する。この結果は、SCN内に解離しうる2つの時計が存在することを示唆している。

M.Menaker博士（バージニア大）は、SCNや末梢器官に存在する概日時計間のカップリングについて、*mPer1* ールシフェラーゼのトランスジェニックラットを用いた解析結果を発表した。どういう訳か、彼の分だけ要旨集に要旨が載っておらず、本人いわく「mysterious」な発表だった。明暗周期の明期に制限給餌をすると、肝臓の概日時計は制限給餌に速やかに同調するのに対してSCNの時計の位相は制限給餌の影響を受けない。すなわち、制限給餌はSCNとは独立に肝臓のリズムを同調させることができる。この結果は、「SCN＝中枢時計」、「末梢器官＝中枢時計に同調する末梢時計」という従来の図式を考え直す必要性を示唆している。

全てのセッションが終了した後に、ジェネラルディスカッションの時間が取られ、何人かの参加者が総括を述べた。C.Green博士（バージニア大）は、哺乳類とショウジョウバエの間を結ぶ意味でゼノパスやニワトリを使った研究も必要だという意味のことを述べた。深田先生（東京大）は、蛋白質レベルの研究はまだ始まったばかりであり、この研究を進展させていくためには既存の手法以外に何か新しい方法を開発する必要があると述べた。近藤先生の「We have many

many mysteries. So we need to go on research.」という言葉が全体の大総括であったように思う。

残念ながら来年度は予算の都合により日米シンポジウムとしての開催予定はないようだが、ぜひ再来年には復活してい

ただき、日米の交流を深める場となればと思う。

最後に、このような素晴らしいシンポジウムの準備・運営にあたられた全ての方々にお礼を申し上げたい。



ポスター発表会場にて。ポスター発表は、コーヒープレイクと同じ会場であったため、ポスター発表の時間以外にもポスターの前では熱心な議論が行われていた。



「Party after party」にて。左からO.Friesen 博士、G.Block 博士、S.Golden 博士。O.Friesen 博士は、日本の布団で寝てみたかったようだ。

Scott Campbell教授とMichael Terman教授を迎えて

内山 真

国立精神・神経センター精神保健研究所 精神生理学部

厚生労働省厚生科学研究脳科学研究事業による睡眠・生体リズム障害研究班では、睡眠・生体リズム障害について、臨床生理学、核医学、分子生物学の立場からの研究を平成9年以来行っている。これまでも長寿科学振興財団の援助を受けて、臨床時間生物学分野の海外研究者を短期招聘してきたが、今回はニューヨークのコロンビア大学精神科Michael Terman教授と同じくニューヨークのコーネル大学精神科Scott S.Campbell教授を平成12年12月11日から17日まで日本にお招きし、国立精神・神経センターが中心となって東京で、滋賀医科大学精神医学講座が中心となって大津でそれぞれワークショップを開催した。ここでは、われわれが中心に行った東京でのワークショップについて報告したい。

2人とも有名な方たちなので、humanの研究者でなくとも名前をご存じだと思うが、簡単に紹介しておきたい。Terman教授は、コロンビア大学教授でニューヨーク州立精神医学研究所で主に研究をされている。季節性うつ病の研究者として有名である。特に、季節性うつ病に対する光療法に関する多くの研究、Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) を用いた一般住民の気分、食欲、睡眠の季節性変化についての疫学研究は有名で、この分野の論文には必ず

citeされている。Journal of Biological Rhythmの1995に掲載された睡眠障害に対する光療法のタスクフォースレポートや、睡眠研究者の定番ともいべきベストセラーであるPrinciples and practice of sleep medicineにおいても光療法についての内容の濃いレビューを執筆している。日本では、名古屋大学の太田龍朗教授や滋賀医科大学の大川匡子教授と親交が深く、今回の招聘となった。なお、彼の論文でよく共著者になっているJS Termanは彼の奥様で台湾出身であるという。さらに、彼の義理の弟が日本で働く外科医であり、そのため観光では日本に何回か訪れているということで日本文化に造詣が深いのには、驚かされた。

Campbell教授は、コーネル大学精神科教授で時間生物学ラボのチーフである。1998年Science誌にヒトの膝裏への高照度光が目からの光と同様な概日ペースメーカーの位相反応を引き起こすと報告し、話題になった。翌年には、Nature Medicineに家族性睡眠相前進症候群の報告をし、臨床時間生物学の中では最も注目されている研究者の1人である。最近では、派手な活躍が目立つが、もともとはうつ病の睡眠研究やアルツハイマー病の行動リズムの研究など実直な臨床研究、J Zulleyと発表しているドイツのAndechsにおけるヒト隔離実験で知ら

れていた。彼は、Terman教授とともに Journal of Biological Rhythmの1995に掲載された有名な睡眠障害に対する光療法のレビューのタスクフォースをつとめた。著者とは、去年京都で行われたWHOの睡眠障害ガイドラインに関するミーティングで知り合った。Campbell教授と話していると、彼がAndechs留学中に行ったヒトのフリーラン実験で解決できなかった点について今なおこだわりを持っていると同時に、故J Ashoff教授をとてても尊敬していることを知った。特に、time perception についてはコーネルにおいても実験を続けており、これをもっと進めたいがアメリカではこういう地味な研究には予算がつかないため苦労しているとのことだった。

来日に際して、兩人にホテルの希望を聞いたところジョギングにいい場所をとのことだったため、皇居近くに宿をとった。二人に自身の時差ぼけ対策について尋ねたところジョギングがベストとのことであった。皇居の内堀周辺のジョギングを楽しんだとのことである。話はそれるが、ここ数年に来日した時間生物学や睡眠のオーソリティーにいつも時差ぼけ対策について尋ねるが、必ずしも自分の研究と自身の対策は一致しないことが多いようである。これまでに、メラトニンを使っているといったのはJ Arendt くらいで（彼女はDSPS気味なので日常生活でもメラトニンを服用していると言っていた）、時差ぼけが出てこれといった対策をしていない人が多いようだ。AWirz-Justice、E Van Someren、TA Wehr、K Meier-Ewertなども特に何もしないとのことだった。そういえば、Wirz-Justiceが来日した時に、鎌倉へ行き座禅の会につきあった（あわされた）

大川匡子教授によれば、Wirz-Justiceは早朝に座禅を組んで鎌倉にあがる日の出を体験し、これこそ entrain を高めるのにベストだといって感動したそうである。ちなみに、M Jouvet 先生のようにご高齢にもかかわらず、概日ペースメーカーには配慮せず、モダフィニール（中枢刺激剤）で強制的に覚醒するというような剛者もいる。日本時間生物学会に属する科学者はどうであろうか？アンケート調査をしたらおもしろいかもしれない。

話が少しそれてしまったが、12月12日には年末の忙しい時期にもかかわらず、東京近郊の精神科や睡眠・リズム研究者を中心に40人以上の方が集まって下さった。Terman教授には、季節性うつ病の光療法についての講演をしていた。臨床家も多く基本のお話であったが、最近も照射時期を変えながら光の抗うつ効果について研究していることについて話された。これから、彼は季節性うつ病の光療法に関して一貫して位相前進説をとっていることがよくわかった。Campbell教授には、膝裏の光の効果について話していただいた。最近旗色の悪い（2000年になり追試でネガティブな結果が続いている）ことをご自身でも良く知っておられるようで、網膜視床下部路を介さない伝達経路を考える必要性と、眠っていても光療法ができるという臨床応用の重要性について話された。フロアーからは活発な質問があり、あっという間に2時間が過ぎてしまった。

Campbell教授はこのあと、国立精神・神経センターにtime perceptionについて取材にきたフジテレビの科学番組にビデオ出演することになった。今年3月はじめの放映でご覧になった方もいる

かと思う。睡眠・生体リズム障害研究班のメンバーにとって、ワークショップに参加して下さった方にとっても、そして来日してくれた二人にとっても願わくば楽しい1週間であったものと思う。最後に、今回の招聘に関し多大な援助をいただいた長寿科学振興財団に改めて感謝したい。