

## 目次

巻頭言 学会長就任のご挨拶	2
高橋清久	
ヒト概日リズムの病理	
1 睡眠相後退症候群 (Delayed sleep phase syndrome; DSPS) と 睡眠相前進症候群 (Advanced sleep phase syndrome; ASPS)	4
梶村尚史	
2 非24時間睡眠・覚醒症候群	12
亀井雄一	
3 睡眠および概日リズム制御の老化とその治療	21
三島和夫	
4 女性の月経周期に関する睡眠と生物リズムの変動	35
渋井 佳代	
5 ビタミンB12と概日リズム睡眠障害	40
内山 真	
6 概日リズム障害と遺伝子変異	49
海老澤尚	
海外レポート	
1 ノースウエスタン大学 Turek Lab -Turek Lab での sabbatical リポート-	52
辻丸秀策	
2 Texas A&M 大学留学記	56
片山光徳	
シンポジウム報告	
1 "Symposium on Molecular Basis for the Biological Clock"	59
岩崎秀雄	
2 U.S./Japan Workshop on Molecular Chronobiology に参加して	67
吉村 崇	
第5回日本時間生物学会学会報告	69
川崎晃一	
第5回運営委員会・第5回総会	71
98年度会計報告	73
執筆者のプロフィール	74
日本時間生物学会会員名簿	77

## 巻頭言

### 学会長就任のご挨拶

日本時間生物学会会長

高橋清久

(国立精神・神経センター 総長)

平成 11 年から千葉前会長の後任として時間生物学会会長をお引き受けすることになりました。学会を立派に立ち上げられた千葉前会長と違って力不足の私ですが会員の皆様のご協力を頂きながら責任を果たして参りたいと思います。

思い起こしますと本学会の源は二つの研究会の流れに溯ることが出来ます。一つは生物リズム研究会であり、もう一つは臨床時間生物学研究会であります。前者は 1984 年に、後者は 1986 年にそれぞれスタートしました。二つの研究会に同時に所属しておられた方も多く、もともと二つの研究会は互いに影響しあいながら、仲良く平行して流れていたように思います。その結果、非常にスムーズに両者が合流して学会という大きな本流ができたわけです。したがって、本学会が誕生してから 4 年を経過したわけですが、その源から数えるともう 15 年以上の歴史を持つ会になるわけです。ですから発足当時から新しい学会というよりはある程度成育した学会という感じで運営がされていました。特に、研究会時代から事務局の労をとって下さった中島秀明先生が引き続き学会事務局として、きめ細かい運営をして下さったことが、千葉初代会長の力とあいまって誕生とその後の運営が順調に行われた主因だったと思います。

時間生物学と一言に言っても極めて広範囲におよぶ学問です。時計遺伝子の研究といった分子遺伝学的な研究から、視交叉上核を中心としたサーカディアン機構を明らかにしようとする生理薬理学的研究、生物時計が病氣とどのように関係するかを極めようという臨床時間生物学、交代勤務や交通事故など社会的問題を視点とした公衆衛生学的時間生物学等々、実に様々な興味・関心が時間生物学に寄せられています。まさに学際研究の最たるものであると思います。

このようにスペクトルの広い学問領域ですから、それだけに無限の発展性を秘めていますし、その一方学会としてまとまっていくために多くの困難が伴うのもやむをえません。学会運営に責任を持つ私どもには、その困難を乗り越え、発展させてゆく責務があります。いかにして、学会をまとめかつ発展させてゆくかについては今後会員の皆様のご意見をできるだけお聞きしながら検討して参りたいと思いますので、会員の方々には是非建設的なご意見をお聞かせ下さい。

私が現在考えているいくつかの課題を思いつくままに列記してみたいと思います。

#### 1. 学会員数の増加

現在会員数は 456 名ですが、時間生物学に関心を持っている研究者はその何倍にも達するでしょう。基礎研究分野にも臨床研究分野にも同様なことが言えると思います。そのような方々に学会に参加して頂く工夫が必要です。

## 2. 学会運営経費の安定化

現在学会運営は年会費のみによって行われております。年会費は3000円で、単純に会員数456をかけると120万程度の予算になります。この運営費では年2回の会誌を出すのがやっとです。活動の幅を広げ、学会を発展させるためには運営経費を増やさなければなりません。その意味からも学会員の増加が必要です。

## 3. 国際および国内交流

時間生物学に関する学会は外国で毎年いくつか開催されています。また、国内でも関連する学会はいくつかあります。このような期間と交流を持つことは学会の発展にとって重要であると思います。

## 4. 研究費獲得の援助

科学技術基本法が制定されて以来、科学研究費が増額されています。それを学会員が少しでも獲得するための戦略を学会で検討することができればよいと考えます。

## 5. 機関紙の発行

現在の年2回の会誌発行の頻度を増やし情報交換に役立て研究レベルの向上を図ることや、学会の宣伝に利用することも重要ではないかと思えます。

## 6. 若手研究者の育成

若い研究者が多い学会ほど発展するといわれています。若手にとって魅力的な学会にする工夫が必要です。一案として若手のための研究奨励賞の授与や国際学会出席のための旅費の援助を行うことなどがあると思います。

## 7. 研究会の後援

毎年時間生物学に関連した領域の研究会が開かれています。そのような研究会を積極的に応援することが必要でしょう。特に本学会会員の方が主催するときなど、時間生物学学会後援ということをやたら頂ければ当学会のPRにもなるのではないかと思います。

以上、会長としての所感の一端を述べました。どうぞご批判下さりいろいろと注文をつけて頂きたいと思えます。それでは時間生物学学会の更なる発展を念じて就任の挨拶と致します。

平成11年1月

## 睡眠および概日リズム制御の老化とその治療

三島和夫

秋田大学医学部精神科学講座

### 1 はじめに

新生児・幼児期、小児・学童期、思春期、成人期、そして老年期へと、発達および老化の各段階において睡眠特性には特徴的かつドラスティックな変化が生じる。睡眠障害の頻度は加齢とともに増加し、高齢者の約20%以上が罹患しているとされる(Dement et al., 1982, Ford et al., 1989, 柄澤昭秀, 1983)。高齢者は、精神身体疾患への罹患率の増加、退職や死別などの心理社会的ストレスの増加、現代社会に特有な人為的で多様化する生活スタイルへの不応など、睡眠障害の原因となるさまざまな要因を抱えている。さらに、睡眠時呼吸障害や睡眠時四肢運動異常などの高齢者で認められやすい睡眠障害に加えて、睡眠・概日リズム調節機能の特徴的な加齢変化により、熟眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などの不眠症状が顕在化する。超高齢化社会を迎えつつある我が国では、睡眠障害に悩む高齢者は今後も増加の一途を辿ることは明らかであり、その診断・治療に際しては老年期の睡眠特性を踏まえた上で、高齢者の睡眠に影響を与える諸要因を総合的に判断することが肝要である。

### 2 健常高齢者の睡眠・覚醒リズムの特徴

睡眠・覚醒の出現のタイミングと持続時間には、発達・加齢に伴って幾つの特徴的な変化が生じる。新生児は夜間に頻回に覚醒し、睡眠は中断され持続性が低い。逆に、日中には比較的長い午睡が複数回みられ、いわゆる多相性の睡眠・覚醒パターンが認められる。乳児期以降、小児期・学童期にかけて徐々に午睡は減少し、睡眠が夜間に集中し、中途覚醒も認められなくなる。成人期には、

良質で深い夜間睡眠をとり、日中には高い覚醒水準を維持する明瞭な二相性の睡眠・覚醒パターンが確立する。しかしながら老年期に入ると、夜間の中途覚醒の増加、中途覚醒後の再入眠の障害、午睡の増加など睡眠・覚醒パターンが再び多相化するのと平行して、夕刻以降の早い時間帯から覚醒水準が低下し、入床・入眠及び覚醒時刻が早まるなど睡眠・覚醒のタイミングが前方にシフトようになる(Bliwise et al., 1990, Carskadon et al., 1982, Cohen et al., 1983, Regestein et al., 1987)。このような変化は、睡眠・覚醒リズムの振幅低下、位相前進、及び周期短縮等による表現型の変化として捉えることが可能である。

また、睡眠は、覚醒と相補的に24時間周期のリズムを形成するのみではなく、その内部においてもREM-NREM睡眠サイクルという周期的な現象を包含している。老年期には、これら睡眠構築にも幾つの特徴的な変化が生じる。高齢者は寢床に入っている時間(就床時間)が延長し若年成人よりも長く眠る印象があるが、実際には夜間の総睡眠時間は加齢に伴って減少する(Roffwarg et al., 1966)。REM/NREM睡眠比にも特徴的な加齢変化が認められ、新生児期のREM睡眠は総睡眠時間の50%(約8時間)を占めるが、その後10~13歳頃までに急激に減少する。思春期以降は老年期に至るまでREM睡眠量、REM睡眠比ともに大きな変化は見られない。一方、NREM睡眠は、思春期までは7~8時間ではほぼ一定しているが、思春期以降は老年期にかけて大きく減少する。これまでに、高齢者の睡眠特性に関する睡眠ポリグラフ検査(終夜脳波検査;PSG)を用いた研究が数多く報告されている(Agnew et al., 1967, Allen et al., 1983, Benca et al., 1992, Dickel et al., 1990, Feinberg,

1974, Feinberg et al., 1968, Feinberg et al., 1980, Feinberg et al., 1967, Gillin et al., 1981, Hayashi et al., 1982, Johnson et al., 1969, Kahn et al., 1969, Kahn et al., 1969, Kahn et al., 1970, Kales et al., 1967, Kupfer et al., 1982, Kupfer et al., 1984, Miles et al., 1980, Peskind et al., 1982, Prinz, 1977, Prinz et al., 1982, Prinz et al., 1982, Reynolds et al., 1985, Reynolds et al., 1985a, Reynolds et al., 1985b, Reynolds et al., 1991, Smith et al., 1977, Ulrich et al., 1980, Webb et al., 1982, Webb, 1982, Webb, 1982, Webb et al., 1982)。Benca ら(1992)が行ったメタ分析研究から、総睡眠時間及び睡眠効率(睡眠時間/総覚醒時間)は加齢に伴い顕著に減少する一方、入眠潜時には明らかな加齢変化は認めないかむしろ潜時が短い印象すらあり、高齢者では睡眠開始に比較して、睡眠維持に関する機能が優位に低下することが示されている。高齢者でしばしば認められる睡眠時呼吸障害や睡眠時四肢異常運動などの睡眠障害因が睡眠に与える影響を除外した研究においても、60歳以上の高齢者では睡眠効率が70~80%にまで低下するという(Dickel et al., 1990)。このほか、中途覚醒回数および覚醒時間の増加、脳波に現れる短時間の覚醒反応数の増加などが高齢者の睡眠特性として報告されている。ただし、対象とした老年者の知的機能レベル、身体・社会活動性の高さ、PSGの測定条件、睡眠段階の判定精度に施設間でばらつきがあるなどの諸要因により、各研究報告での結果が一致していない部分もある。老年期の睡眠特性の中で最も重要でかつ再現性高く認められる特徴は、REM 潜時の短縮及び徐波睡眠の減少である(Benca et al., 1992)。徐波睡眠の減少は40歳前後からすでに始まる。これまでの多くの研究で、総睡眠時間に占める徐波睡眠(深睡眠、stage 3+4)の割合(Benca et al., 1992, Ehlers et al., 1989, Feinberg, 1974, Feinberg et al., 1980, Gillin et al., 1981, Kahn et al., 1969, Kales et al., 1967, Stephan et al., 1972)および徐波振幅(Johnson et al., 1969, Kahn et al., 1969, Smith et al., 1977)のいずれもが若年対象者に比較して減少することが示されている。Rechtschaffen & Kalesの基準に準拠すると、高齢者の徐波振幅が睡眠徐

波と定義されるための基準(75  $\mu$ V)に達しないことが多いために、stage 3+4の総睡眠時間に占める割合が減少する。Webb ら(1982c, 1982d)は、高齢者の睡眠を判定する際にこの睡眠徐波の振幅に関する基準を無視すると、必ずしも徐波睡眠の減少が認められないことを指摘しているが、判定基準を恣意的に操作することの妥当性に関しては論議がある。加齢に伴うREM 潜時の短縮(Benca et al., 1992, Ehlers et al., 1989, Feinberg, 1974, Gillin et al., 1981, Hayashi et al., 1982, Reynolds et al., 1990, Reynolds et al., 1990, Wauquier et al., 1992)もまた、少数の反論はあるものの(Gigli et al., 1996, Giles et al., 1990)、多くの睡眠研究での一致した知見である。健常成人では入眠後に約90分周期でREM睡眠が出現し、睡眠後半に向けて徐々に一回ごとのREM睡眠時間が延長してゆくが、高齢者では睡眠後半でのREM睡眠の持続性が低下すると同時に、睡眠初期へのREM睡眠の侵入(REM睡眠の前方シフト)が認められ、結果的に睡眠時間帯全体へREM睡眠が分散均衡化するようになる(Feinberg et al., 1968, Feinberg et al., 1967, Hayashi et al., 1982, Kahn et al., 1969, Peskind et al., 1982, Prinz, 1977, Ulrich et al., 1980, Wauquier et al., 1992)。一方、REM睡眠の総睡眠時間に占める割合やその絶対量の加齢変化の有無に関しては一定の結論は得られていない。

### 3 痴呆高齢者の睡眠・覚醒リズムの特徴

痴呆性疾患における睡眠構築の特徴に関してこれまで数多くの研究がなされているが、その結果には多くの相違点が存在する。これには、対象とした痴呆疾患の診断の不確実性や、睡眠時無呼吸や四肢異常運動などの睡眠障害要因の有無が十分にコントロールされていない研究が多いことも関連している(Bliwise, 1994)。さらに、痴呆患者の睡眠脳波の判定が極めて難しいことが、研究者間での解析結果の不一致が生じる大きな原因となっている。痴呆患者では脳局所の虚血障害や神経細胞の変性脱落に伴い基礎律動の徐波化が目立つようになる。 $\alpha$ 波の周波数及び出現頻度がともに減少

し、覚醒時においても $\theta$ 波や $\delta$ 波の混入が高頻度に認められるため、入眠期の判別が難しくなる。アルツハイマー病では、その発症のごく初期から $\alpha$ 基礎活動の減衰が認められる(Prinz et al., 1989)。また、頭頂部鋭波、睡眠紡錘波、K-complex が消失する例も稀ではなく、睡眠段階の判定が困難な NREM 睡眠、いわゆる indeterminate NREM 睡眠(Reynolds et al., 1985)の存在のために更に解析結果に誤差が生じ得ることを念頭に置く必要がある。

痴呆患者の睡眠構築の変化についてはアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)もしくはアルツハイマー型老年痴呆(senile dementia of Alzheimer's type; DAT)について最もよく検討されている。NREM 睡眠に関しては、AD/DAT 群では健康老年者に比較して、徐波睡眠の減少、睡眠の連続性の不良、睡眠効率の低下、stage 1 の増加、中途覚醒時間の延長、睡眠から覚醒への移行回数増加、spindle 活動の減少、午睡の増加などが共通して報告されている(Allen et al., 1987, Bliwise et al., 1989, Feinberg et al., 1967, Loewenstein et al., 1982, Prinz et al., 1982, Prinz et al., 1982, Reynolds et al., 1988a, Reynolds et al., 1988b, Reynolds et al., 1985a, Vitiello et al., 1990)。PSG からみた AD/DAT 患者の睡眠特徴は、通常の睡眠構造の老化過程がより進んだものと考えて矛盾がない。 $\delta$ 波の振幅低下を伴う徐波睡眠の減少は老年期の睡眠の明らかな特徴であり、AD/DAT 患者でより顕著であるが、高齢者の睡眠段階の判定の際に睡眠徐波の振幅に関する基準(75  $\mu$ V 以上)を除外すると、正常高齢者(Webb, 1982c, Webb et al., 1982d)のみならず AD/DAT 群においても(Mennuni et al., 1991)、徐波睡眠量の減少が認められなくなる。AD/DAT 患者において徐波睡眠の出現頻度や振幅が減少する神経生理学的機序としては、睡眠時脳波の同期化に関与する大織皮質の神経細胞の減少、ならびに睡眠発現中枢の一つである前脳基底部から大脳皮質へ投射する acetylcholine 系神経機構の障害が推定されている。一方、AD/DAT 患者での REM 睡眠異常の有無に関しては一致した見解は得られていない。REM 睡眠の出現量に関しては、健康老年者

に比較して AD/DAT 群で減少するとの報告(Allen et al., 1987, Prinz et al., 1982, Prinz et al., 1982, Reynolds et al., 1988a, Reynolds et al., 1985a)と、変化を認めないとする報告(Bliwise et al., 1989, Loewenstein et al., 1982, Mennuni et al., 1991, Vitiello et al., 1990)に分かれている。REM 潜時に関しても、AD/DAT 群で延長している(Prinz et al., 1982)、有意差がない(Loewenstein et al., 1982, Mennuni et al., 1991, Reynolds et al., 1985a)、もしくは短縮傾向を認める(Feinberg et al., 1967, Reynolds et al., 1988a, Reynolds et al., 1988b)と結果が一致しない。このような所見の不一致は、対象とした痴呆患者の進行度の相違も影響している可能性がある。例えば、AD/DAT 患者では発症初期から中途覚醒回数及び覚醒時間の増加と徐波睡眠の減少が見られ、痴呆が重症化するに連れて一層に顕著となるが、REM 睡眠の出現量の減少は中等度から重症の患者でのみ認められるという(Prinz et al., 1982, Prinz et al., 1982, Vitiello et al., 1984, Vitiello et al., 1989)。REM 睡眠の発現には、脳幹部及び前脳基底部の acetylcholine 作動性神経機構が複合的な役割を果たしている(Gillin et al., 1982, Siegel, 1990)。したがって、AD/DAT で特徴的とされる acetylcholine 系神経機構の障害は、記憶力低下などの認知機能障害のみならず、REM 睡眠の量的及び質的減衰を引き起こす可能性がある。

#### 4 睡眠特性の加齢変化のメカニズム

睡眠・覚醒という最も基本的な生体现象が、交代性かつ 24 時間周期で発現するための制御メカニズムとして、恒常性維持機構および概日リズム(サーカディアンリズム)機構による複合的な調節が有力視されている。実際、睡眠・覚醒に関連した諸現象は、覚醒時疲労に対する回復メカニズムという恒常性維持の側面と、概日リズム支配下に 24 時間周期で時刻決定的に出現するという時間生物学的側面によりうまく説明される。老年者に特徴的な睡眠特性は、加齢に伴いこの二つの生体維持機構に種々の機能変化が生じることで形成されると考えられる。

第一の調節要因である恒常性維持機構には徐波睡眠が深く関与する。睡眠中、特に徐波睡眠期には、代謝率の低下を介したエネルギー消費節約や蛋白同化作用などの疲労回復メカニズムが促進すると考えられている(鳥居, 1994, Zepelin et al., 1974)。夜間睡眠中に認められるNREM睡眠量は、主に入眠に先立つ覚醒持続時間やエネルギー消費量に依存するとされる。したがって、日中の運動量が低下し、活発な精神活動の機会に乏しい高齢者で徐波睡眠が減少しやすいことは恒常性維持の観点からも容易に想像できる。実際、高齢者に日中に持続的な身体運動を行わせると、徐波睡眠が増加し中途覚醒が減少するなど、夜間睡眠が良質になることが知られている(Edinger et al., 1993, Matsumoto et al., 1984, 三島, 1997, Paxton et al., 1983, Vitiello et al., 1990)。一方、高齢者の睡眠脳波のパワー分析研究により、加齢に伴う徐波活動の減衰は睡眠初期の100分で最も顕著であることが明らかにされている(Ehlers et al., 1989)。さらに、高齢者でのREM潜時の短縮は、REM活動自体の減弱よりもむしろ、第一REM睡眠が出現する前の睡眠初期のNREM睡眠量の減少と最も強く相関するとされる(Ehlers et al., 1989, Feinberg, 1974)。これらの知見から、加齢に伴う徐波睡眠の減少は睡眠前半部で優位であり、その結果REM睡眠を睡眠後半に圧迫する力が弱まり、高齢者でのREM潜時の短縮やREM睡眠の前方シフトを促進するものと推測されている。

第二の要因である概日リズム機構には、概日リズム振幅の低下、リズム位相の前進、恒常条件下でのフリーラン周期の短縮などの加齢変化が認められる(Brock, 1991, Czeisler et al., 1992, Weitzman et al., 1982)。先にも述べたように、浅い睡眠、日中の低い覚醒水準、睡眠・覚醒のタイミングの前方シフトなどの老年期の睡眠・覚醒パターンの変化は、このような高齢者での概日リズム特性を直接的に反映したリズム表現型の変化、すなわち、睡眠・覚醒リズム振幅の低下と位相前進として捉えることが可能である。概日リズムにこのような特徴的な加齢変化が生じるメカニズムは明らかではない。概念的には、自律的な概日リズム振動機構(概日リズム時計)が局在すると考えられている視

交叉上核(Moore et al., 1972, Stephan et al., 1972)およびその信号伝達系の機能変化や、概日リズムを24時間周期の外部環境に同調させる際に必須となる同調因子の減弱もしくは同調因子に対する感受性の低下が関与するものと推測されている。特に、退職、核家族化による孤立、施設入所、運動機能の低下、感覚受容器の機能低下、認知機能の低下など、同調因子の減弱しやすい環境に置かれた高齢者では概日リズム調節はさらに容易に障害される。特に、夜間睡眠障害、徘徊、日中の不完全覚醒、せん妄など睡眠・覚醒(活動・休止)リズム障害が出現しやすい痴呆老年人(Bliwise, 1994, 長谷川, 1984, Jacobs et al., 1989, 柄澤, 1983, 柄澤ら, 1983, Mishima et al., 1997, 三島, 1994, 三島, 1996, 三島, 1997, Teri et al., 1988)では、睡眠・覚醒リズムのみならず概日リズム機構の全般的な機能異常が存在することが示唆されている(Aharon-Peretz et al., 1991, Dori et al., 1994, Koyama et al., 1993, Mirmiran et al., 1992, Mishima et al., 1997, Mishima et al., 1994, Mishima et al., 1995, Mishima et al., 1997, Nadal et al., 1994, Mishima et al., 1999, Okawa et al., 1991, Prinz et al., 1984, Prinz et al., 1992, Satlin et al., 1991, Skene et al., 1990, Swaab et al., 1985, Swaab et al., 1985, Touitou et al., 1986, Touitou et al., 1982, Witting et al., 1990)。痴呆老年人における概日リズム障害発現の背景因子として、幾つかの要因が挙げられる。まず、視交叉上核およびその信号伝達系の器質的障害である。加齢に伴いヒト視交叉上核の容積および総細胞数が減少することが組織病理学的研究から明らかにされており、特にAD/DATでは変性・脱落が著しいとされる(Swaab et al., 1985)。また、動脈硬化を基盤とした深部白質の虚血障害は、視交叉上核の入力・出力神経繊維を巻き込み概日リズム障害を惹起する(Aharon-Czeisler et al., 1980, Peretz et al., 1991, Mishima et al., 1997)。

第二は、概日リズムを24時間周期の外部環境に同調させる際に必須となる時間的手がかり、すなわち同調因子が痴呆老年人では健常老年人に比較して一層容易に減弱する点である。痴呆老年人では、夜間中途覚醒および随伴する異常行動に対す

る代償的な午睡の増加や、行動障害に対処するための家屋内への行動制限によって、ヒト概日リズムにとって最も重要な同調因子である光同調 (Czeisler et al., 1989, Honma et al., 1988, Honma et al., 1987, Minors et al., 1991) が減弱し (Mishima et al., 1999)、さらなる活動・休止リズム障害を引き起こす悪循環を形成する。

概日リズム特性の加齢変化は、睡眠・覚醒リズムのみならず、自律神経系や内分泌系活動をはじめとする各種の生理機能全般に認められる。これらの生理機能の中には、睡眠・覚醒調節に密接に関連するものが少なくない。特に、ヒトの深部体温リズムは、睡眠が始まるタイミングとその持続時間に直接的に強い影響を及ぼすことが明らかになっている。隔離条件下での自由生活下では、自発的な就寝および入眠時刻 (NREM 睡眠開始時刻) の頻度は最低体温の出現時刻付近で最大となり、逆にその際の睡眠持続時間は最も短くなることが知られている (Czeisler et al., 1980, Zulley, 1980, Zulley et al., 1981)。同様に、REM 睡眠圧 (潜時の短縮、持続時間の増加) もまた最低体温出現時刻に続く体温上昇相のあたりで最大となる (Czeisler et al., 1980)。このような睡眠と深部体温の緊密な関係は、同調条件下においても認められる (Akerstedt et al., 1981, Zulley, 1980, Zulley et al., 1981)。これらの知見から、高齢者で認められる特徴的な睡眠相及び REM 睡眠の変化は、深部体温リズムに生じる加齢変化に密接にリンクするものと推測されている。すなわち、高齢者では深部体温リズム位相が前進し、入眠のタイミングが前方に引き寄せられるほか、若年者に比較して睡眠開始後のより早い時間帯に最低体温期を迎えるため、REM 睡眠圧も睡眠前半で高まり、その結果、REM 潜時の短縮や睡眠後半部での REM 睡眠の持続性低下が生じるものと考えられる。このような老年期に生じる睡眠・覚醒相と深部体温間の位相角差の変化 (Campbell et al., 1989, Weitzman et al., 1982) や、深部体温リズム振幅の低下 (Vitiello et al., 1983) が高齢者でより重症化かつ遷延化することが、中途覚醒の増加、熟眠困難、昼間の眠気などの睡眠・覚醒障害の大きな発症因の一つである推測されている。また、成長ホルモン、プロラクチン、ACTH・コ

ルチゾール、TSH、メラトニンなどの種々のホルモン分泌が睡眠・覚醒と一定の位相関係を保って明瞭な概日リズムを形成することが知られている。その中でも、時計ホルモンとして作用する松果体ホルモンであるメラトニン分泌リズム振幅が加齢に伴い著しく低下することが知られており、高齢者での睡眠特性の変化に及ぼす影響が注目されている。メラトニンの生理的分泌が低下する高齢者の中でも、特に不眠高齢者 (Haimov et al., 1994, Haimov et al., 1995) や睡眠障害を有する DAT 患者 (Mishima et al., 1999) での分泌抑制が顕著であり、睡眠障害の発現機序の少なくとも一部に関与している可能性がある。

## 5 治療

### 1) 光照射療法

3000~5000ルクスの高照度光を一日のある時間帯に数十分から数時間程度にわたり照射することで、概日リズム特性の加齢変化に伴う睡眠障害や痴呆老年者での睡眠・概日リズム障害を治療する試みがなされ効果が確認されている (Campbell et al., 1988, Campbell et al., 1995, Lack et al., 1993, Mishima et al., 1998, Mishima et al., 1994, Mishima et al., 1995, Satlin et al., 1992, Ulrich et al., 1980)。夕方以降に2500ルクス前後の光照射を行うことで、高齢者でしばしば認められる夕方の眠気、早い入眠、夜間の中途覚醒、睡眠効率の低下、早朝覚醒などの概日リズム位相の前進に伴う諸症状に改善が認められたという (Campbell et al., 1988, Lack et al., 1993)。近年、痴呆老年者でみられる不規則な睡眠・覚醒パターンや、sundowning syndrome (日没症候、たそがれ現象) に対しても光照射療法が試みられている (Mishima et al., 1998, Mishima et al., 1994, Mishima et al., 1995, Satlin et al., 1992, Van et al., 1997)。日没症候とは、夕方から夜間にかけての時間帯に見当識や認知能力の低下、徘徊、焦燥、興奮、奇声などの異常行動が出現する、ないしは、昼間よりもその程度が一層に増悪する現象を指す (Bliwise, 1994)。その発生メカニズムは不明であるが、加齢に伴い概日リズム周期が短縮す

ることで睡眠・覚醒リズム位相が前進した結果、夕刻から入眠するまでの間に意識水準の低下により生じる不完全な覚醒状態に起因するものと推測されている。AD/DAT患者の日没症候に対して、夕刻から就寝前の時間帯での光照射が有効であったという(Satlin et al., 1992)。一方、脳血管性痴呆患者での日中の覚醒水準の低下や睡眠維持障害及び随伴する夜間せん妄に対しては、午前中の光照射や室内照度の増大が有効である(Mishima et al., 1998, Van et al., 1997)。痴呆や睡眠・覚醒リズム障害のタイプ別による照射時間帯の選択が重要であり、適切な時間帯に高照度光照射を行うことにより、睡眠・覚醒リズムのみではなく、深部体温やメラトニン分泌リズムをはじめとする種々の生体機能およびその概日リズムを同時に矯正することが可能である。

不規則型睡眠・覚醒リズムをはじめとする痴呆老年者の種々の概日リズム障害に対する光照射療法の奏功機序には不明な点が多いが、現在、幾つかの可能性が考えられている。第一には、高照度光照射が、痴呆老年者で減弱していた光同調を強化・促進した可能性である。光同調の強化により、睡眠・覚醒リズムおよび深部体温リズム間の内的脱同調の改善や、メラトニン分泌リズムの24時間周期への同調など、概日リズムの相互位相関係の正常化が達成されることで、より生理的で効率の良い睡眠・覚醒が得られるものと期待される。老年者を取り巻く光環境の実態や、加齢に伴う光感受性の低下、また老年者の光同調に必要な高照度の閾値設定、有効で効率の良い光照射の施行方法などに関する検討が今後の課題である。光療法の作用機序に関する第二の可能性として、高照度光が光同調以外にも何らかの生体機能の修飾作用を有している可能性があげられる。これに関連して我々は、光が自律神経機能に与える影響について注目している。高照度光はその照射直後からヒトの脳波活動の活性化、体温上昇、入眠潜時の延長、皮膚コンダクタンスの亢進、作業能率の上昇など、一種の覚醒効果を発揮する(Campbell et al., 1995)。この覚醒効果は顕著であり、また照射後短時間で出現するという利点がある。齧歯類およびヒトで、高照度光のパルス照射が交感神経活動の亢進を引

き起こすことが明らかになっている(Niijima et al., 1993, Niijima et al., 1992, Saito et al., 1996)。高照度光による交感神経活動の亢進作用が、十分に大きく、かつ適度に持続的なものであるとすれば、高照度光照射が、ある種の覚醒効果を発揮している可能性が考えられる。そして、おそらくは、このような光の覚醒作用は、脳血管性痴呆でしばしば認められる意識レベルの低下が主因として生じるせん妄などに対して、より有効である可能性が高い。

## 2)メラトニン

松果体ホルモンであるメラトニン分泌は、視交叉上核からのリズム振動入力および視神経を介した光入力の両者により直接的に制御され、時間情報を液性情報に変換する時計ホルモンとして作用する。ヒトの血中メラトニン分泌は生後三ヶ月以降に始まり、生後一年頃まで分泌量が激増した後、思春期頃まで高分泌を続け、その後は加齢に伴い分泌量が減少する(Waldhauser et al., 1984)。血中メラトニン分泌が始まる生後三ヶ月目は新生児の睡眠・覚醒リズムが規則的になる時期と一致すること、分泌が減少する老年期に睡眠障害が増加すること、 $\beta$ -blocker投与による夜間メラトニン分泌抑制後に中途覚醒の増加や日中の覚醒水準の低下など睡眠が低質化すること(Brismar et al., 1988, Dimenas et al., 1990, McAinsh et al., 1990, Parry et al., 1991)、不眠高齢者でメラトニン分泌量が低下していること(Haimov et al., 1994, Haimov et al., 1995,)などはメラトニンが生理的なsleep-promoting物質の一つである可能性を示唆している(三島ら, 1999)。ヒトに外因性メラトニンを投与すると、催眠・鎮静、概日リズム位相反応、深部体温低下などの多様な睡眠・覚醒調節作用を發揮することが明らかになっている(Cagnacci et al., 1994, Dollins et al., 1994, Lewy et al., 1992, McArthur et al., 1991, Mishima et al., 1999)。これまでに、全盲者もしくは脳障害児における非24時間睡眠・覚醒症候群(Arendt et al., 1988, Folkard et al., 1990, Palm et al., 1991, Sack et al., 1991, Tzischinsky et al., 1992)、時差症候群(Arendt et al., 1986, Claustrat et al., 1992, Petrie et al., 1993)、交代勤務睡眠障害(Folkard et al.,

1993)、睡眠相遅延症候群(Dahlitz et al., 1991, Oldani et al., 1994)などの概日リズム障害に起因する睡眠障害に対して、0.5mg から数 mg オーダーの低用量の外因性メラトニンが有効であることが明らかにされている。高齢者の睡眠維持障害に対しても、少量のメラトニン補充療法が有効であるとされる(Garfinkel et al., 1995, Haimov et al., 1995, Wurtman et al., 1995)。また、AD/DAT 患者の睡眠・覚醒(活動・休止)リズム障害に対しても有効である(Tozawa et al., 1998)。メラトニンは生物学的半減期が非常に短いため体内蓄積の恐れがなく、筋弛緩作用や記憶障害などの従来型睡眠薬で問題となる副作用がほとんど認められないという利点がある。今後の研究の方向としては、メラトニンが睡眠の発達・老化に内因性睡眠物質として如何なる生理的役割を果たしているかに向けられており、高齢者に対するごく低用量の外因性メラトニンによる睡眠障害の予防効果などが期待されている。

## 6 おわりに

概日リズムの加齢変化の生理的意義については不明な点も多いが、mRNA 転写に始まり、神経内分泌免疫機能、循環・代謝機能、脳高次機能などの重要な生体機能の多くが概日リズム支配下にあることより、その調節障害が生体に少なからぬ影響を及ぼすものと推測される。欧米では、睡眠・覚醒障害により引き起こされる社会資本の損失に関するレポートが作成され、大きな関心が集まっている。とりわけ高齢者における夜間睡眠の低質化は、不眠症状にとどまらず、日中の覚醒水準の低下による注意力、集中力、作業能率などの高次精神活動の障害に容易に結びつくが、その社会的意義については日本ではほとんど注意が向けられていない。また、ごく最近の研究では、概日リズム調節の異常が生命予後を悪化させる可能性が示唆されている(Hurd et al., 1998)。世界でも類を見ない超高齢化社会に突入しようとしている我が国で、高齢者が十分に知的で生産的な社会生活を送り、QOL を高いレベルに保つための方策を確立することは危急の課題である。高齢者の生理にマッチした睡眠・概日リズム調節法の開発および臨床応用は、これ

らの問題に対する重要かつ効果的なアプローチになり得るものと期待される。より多くの関心がこの分野に向けられることを期待したい。

## 参考文献

Agnew H.J., et al.: Sleep patterns in late middle aged males; an EEG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 23: 168-71, 1967.

Aharon-Peretz J., et al.: Sleep-wake cycles in multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer's type. *Neurol*, 41: 1616-9, 1991.

Akerstedt T., et al.: The circadian variation of experimentally displaced sleep. *Sleep*, 4: 159-69, 1981.

Allen S.R., et al.: Seventy-two hour polygraphic and behavioral recordings of wakefulness and sleep in a hospital geriatric unit: comparison between demented and nondemented patients. *Sleep*, 10: 143-59, 1987.

Allen S.R., et al.: EEG and sleep in aged hospitalized patients with senile dementia: 24-h recordings. *Experientia*, 39: 249-55, 1983.

Arendt J., et al.: Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *BMJ.*, 292: 1170, 1986.

Arendt J., et al.: Synchronisation of a disturbed sleep-wake cycle in a blind man by melatonin treatment [letter]. *Lancet*, 1: 772-3, 1988.

Benca R.M., et al.: Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 651-68, 1992.

Bliwise D.L. Dementia. In: Kryger M. H., Roth T. and Dement W. C., eds. *Principals and Practice of*

- Sleep Medicine, p790-800, Philadelphia, W B Saunders, 1994.
- Bliwise D.L.: What is sundowning? *J Am Geriatr Soc*, 42: 1009-11, 1994.
- Bliwise D.L., et al.: Systematic 24-hr behavioral observations of sleep and wakefulness in a skilled-care nursing facility. *Psychol Aging*, 5: 16-24, 1990.
- Bliwise D.L., et al.: REM latency in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 25: 320-8, 1989.
- Brismar K., et al.: Melatonin secretion related to side-effects of beta-blockers from the central nervous system. *Acta Med Scand*, 223: 525-30, 1988.
- Brock M.A.: Chronobiology and aging. *J Am Geriatr Soc*, 39: 74-91, 1991.
- Cagnacci A., et al.: Melatonin-induced decrease of body temperature in women: a threshold event. *Neuroendocrinol*, 60: 549-52, 1994.
- Campbell S.S., et al.: Gender differences in the circadian temperature rhythms of healthy elderly subjects: relationships to sleep quality. *Sleep*, 12: 529-36, 1989.
- Campbell S.S., et al.: Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiol Behav*, 42: 141-4, 1988.
- Campbell S.S., et al.: Light treatment for sleep disorders: consensus report. V. Age-related disturbances. *J Biol Rhythms*, 10: 151-4, 1995.
- Carskadon M.A., et al.: Sleep fragmentation in the elderly: relationship to daytime sleep tendency. *Neurobiol Aging*, 3: 321-7, 1982.
- Claustrat B., et al.: Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol [see comments]. *Biol Psychiatry*, 32: 705-11, 1992.
- Cohen D., et al.: Sleep disturbances in the institutionalized aged. *J Am Geriatr Soc*, 31: 79-82, 1983.
- Czeisler C.A., et al.: Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet*, 340: 933-6, 1992.
- Czeisler C.A., et al.: Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science*, 244: 1328-33, 1989.
- Czeisler C.A., et al.: Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science*, 210: 1264-7, 1980.
- Czeisler C.A., et al.: Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep*, 2: 329-46, 1980.
- Dahlitz M., et al.: Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet*, 337: 1121-4, 1991.
- Dement W.C., et al.: White paper on sleep and aging. *J Am Geriatr Soc*, 30: 25-50, 1982.
- Dickel M.J., et al.: Morbidity cut-offs for sleep apnea and periodic leg movements in predicting subjective complaints in seniors. *Sleep*, 13: 155-66, 1990.
- Dimenas E., et al.: Beta-adrenoceptor blockade and CNS-related symptoms: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled comparison of metoprolol CR/ZOK, atenolol and propranolol LA in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 30: S103-S107, 1990.
- Dollins A.B., et al.: Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 1824-28, 1994.
- Dori D., et al.: Chrono-neuroendocrinological aspects of physiological aging and senile dementia. *Chronobiologia*, 21: 121-6, 1994.
- Edinger J.D., et al.: Aerobic fitness, acute exercise and sleep in older men. *Sleep*, 16: 351-9, 1993.
- Ehlers C.L., et al.: Effects of age on delta and REM sleep parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 72: 118-25, 1989.
- Feinberg I.: Changes in sleep cycle patterns with age. *J Psychiatr Res*, 10: 283-306, 1974.
- Feinberg I., et al.: Sleep variables as a function of age in man. *Arch Gen Psychiatr*, 18: 239-50, 1968.
- Feinberg I., et al.: Period and amplitude analysis of NREM EEG in sleep: repeatability of results in young adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 48: 212-21, 1980.
- Feinberg I., et al.: EEG sleep patterns as a function of normal and pathological aging in man. *J Psychiatr Res*, 5: 107-44, 1967.
- Folkard S., et al.: Melatonin stabilises sleep onset time in a blind man without entrainment of cortisol or temperature rhythms. *Neurosci Lett*, 113: 193-8, 1990.
- Folkard S., et al.: Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? Some preliminary findings. *Chronobiol Int*, 10: 315-20, 1993.
- Ford D.E., et al.: Epidemiological study of sleep disturbance and psychiatric disorders. *JAMA*, 262: 1479-84, 1989.
- Garfinkel D., et al.: Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*, 346: 541-4, 1995.
- Gigli G.L., et al.: Sleep in healthy elderly subjects: a 24-hour ambulatory polysomnographic study. *Int J Neurosci*, 85: 263-71, 1996.
- Giles D.E., et al.: Age-adjusted threshold values for reduced REM latency in unipolar depression using ROC analysis. *Biol Psychiatry*, 27: 841-53, 1990.
- Gillin J.C., et al.: Age-related changes in sleep in depressed and normal subjects. *Psychiatry Res*, 4: 73-8, 1981.
- Gillin J.C., et al.: Acetylcholine, sleep, and depression. *Hum Neurobiol*, 1: 211-9, 1982.
- Haimov I., et al.: Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep*, 18: 598, 1995.
- Haimov I., et al.: Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ*, 309: 1994.
- Hajak G., et al.: Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *J Pineal Res*, 19: 116-22, 1995.
- Hayashi Y., et al.: All-night sleep polygraphic recordings of healthy aged persons: REM and

slow-wave sleep. *Sleep*, 5: 277-83, 1982.

Honma K., et al.: A human phase response curve for bright light pulses. *Jap. J Psychiat Neurol*, 42: 167-8, 1988.

Honma K., et al.: Entrainment of human circadian rhythms by artificial bright light cycles. *Experientia*, 43: 572-4, 1987.

Hurd M.W., et al.: The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster. *J Biol Rhythms*, 13: 430-6, 1998.

長谷川和夫: 地域老人における老年期痴呆の疫学的研究. *老年精神医学*, 1: 94-105, 1984.

Jacobs D., et al.: Twenty-four-hour sleep-wake patterns in a nursing home population. *Psychol Aging*, 4: 352-6, 1989.

Johnson L., et al.: Spectral analysis of the EEG of dominant and non-dominant alpha subjects during waking and sleeping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 26: 361-70, 1969.

Kahn E., et al.: The sleep characteristics of the normal aged male. *J Nerv Ment Dis*, 148: 477-94, 1969.

Kahn E., et al.: Some correlates of rapid eye movement sleep in the normal aged male. *J Nerv Ment Dis*, 148: 495-505, 1969.

Kahn E., et al.: Sleep characteristics of the human aged female. *Compr Psychiatry*, 11: 274-8, 1970.

Kales A., et al.: Measurements of all-night sleep in normal elderly persons: effects of aging. *J Am Geriatr Soc*, 15: 405-14, 1967.

Koyama K., et al.: Clinical study of sleep-wake

disturbance in demented patients. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 47: 447-8, 1993.

Kupfer D.J., et al.: EEG sleep, depression, and aging. *Neurobiol Aging*, 3: 351-60, 1982.

Kupfer D.J., et al.: Application of automated REM and slow wave sleep analysis: I. Normal and depressed subjects. *Psychiatry Res*, 13: 325-34, 1984.

柄澤昭秀: 睡眠障害、老人の睡眠と睡眠障害. *治療学*, 11: 69-74, 1983.

柄澤昭秀 ほか: 痴呆患者に対する精神科外来診療の役割. *精神科治療学*, 3: 847-53, 1983.

Lack L., et al.: The effect of evening bright light in delaying the circadian rhythms and lengthening the sleep of early morning awakening insomniacs. *Sleep*, 16: 436-43, 1993.

Lewy A.J., et al.: Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int*, 9: 380-92, 1992.

Loewenstein R.J., et al.: Disturbances of sleep and cognitive functioning in patients with dementia. *Neurobiol Aging*, 3: 371-7, 1982.

Matsumoto K., et al.: The effects of daytime exercise on night sleep. *J Hum Ergol Tokyo*, 13: 31-6, 1984.

McAinsh J., et al.: Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacol Ther*, 46: 163-97, 1990.

McArthur A.J., et al.: Melatonin directly resets the rat suprachiasmatic circadian clock in vitro. *Brain Res*, 565: 158-61, 1991.

- Mennuni G., et al. Sleep pattern in Alzheimer's disease/senile dementia of Alzheimer's type (AD/SDAT). In: Smirne S., Franceschi M. and Ferini-Strambi L., eds. Sleep and Ageing, p71-74, Milan, Masson, 1991.
- Miles L.E., et al.: Sleep and aging. *Sleep*, 3: 1-220, 1980.
- Minors D.S., et al.: A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett*, 133: 36-40, 1991.
- Mirmiran M., et al.: Circadian rhythms and the suprachiasmatic nucleus in perinatal development, aging and Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*, 93: 151-62, 1992.
- Mishima K., et al. Chronotherapy for circadian rhythm disorders in elderly patients with dementia. In: Hayaishi O. and Inoue, S., eds. *Sleep and Sleep Disorders: From Molecule to Behavior.*, p177-91, Kyoto, ACADEMIC PRESS INC, 1997.
- Mishima K., et al.: Randomized, dim-light controlled, cross-over test of morning bright-light therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Chronobiol Int*, 15: 647-54, 1998.
- Mishima K., et al.: Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand*, 89: 1-7, 1994.
- Mishima K., et al.: Bright light as a regulator of biological rhythms in elderly patients with dementia. *Sleep Res.*, 24A: 530, 1995.
- Mishima K., et al.: Different Manifestation of circadian rhythms in senile dementia of Alzheimer's type and multi-infarct dementia. *Neurobiol Aging*, 18: 105-9, 1997.
- Mishima K., et al.: Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol Psychiatry*, 417-21, 1999.
- 三島和夫 ほか. メラトニンと睡眠・概日リズム調整. 菱川泰夫, 村崎光邦 編. 不眠症と睡眠障害., p414-38, 大阪, 診療新社, 1999.
- 三島和夫: 加齢に伴う睡眠・覚醒リズム障害-アルツハイマー型老年痴呆および多発梗塞型痴呆のリズム障害特性-. *臨床脳波*, 36: 219-24, 1994.
- 三島和夫: 痴呆老人のリズム異常. *Mebio*, 13: 110-4, 1996.
- 三島和夫: 加齢に伴う概日リズム発現・調節機構障害とその増悪因子および治療対策. *脳と精神の医学*, 8: 33-44, 1997.
- Mistlberger R., et al.: Period-amplitude analysis of rat electroencephalogram: effects of sleep deprivation and exercise. *Sleep*, 10: 508-22, 1987.
- Moore R.Y., et al.: Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.*, 42: 201-6, 1972.
- Nadal M., et al.: Secretory pattern of vasopressin in plasma and cerebrospinal fluid of patients with dementia and of two control groups. *Eur J Endocrinol*, 130: 346-9, 1994.
- Nijijima A., et al.: Effects of light stimulation on the activity of the autonomic nerves in anesthetized rats. *Physiol Behav*, 54: 555-61, 1993.
- Nijijima A., et al.: Light enhances sympathetic and

- suppressed vagal outflows and lesions including the suprachiasmatic nucleus eliminate these changes in rats. *J Autonomic Nervous System*, 40: 155-60, 1992.
- Okawa M., et al.: Circadian rhythm disorders in sleep-waking and body temperature in elderly patients with dementia and their treatment. *Sleep*, 14: 478-85, 1991.
- Oldani A., et al.: Melatonin and delayed sleep phase syndrome: ambulatory polygraphic evaluation. *Neuroreport*, 6: 132-4, 1994.
- Palm L., et al.: Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann Neurol*, 29: 336-9, 1991.
- Parry B.L., et al.: Atenolol in premenstrual syndrome: a test of the melatonin hypothesis. *Psychiatry Res*, 37: 131-8, 1991.
- Paxton S.J., et al.: Does aerobic fitness affect sleep? *Psychophysiology*, 20: 320-4, 1983.
- Peskind E.R., et al.: Changes in the sleep and waking EEG of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc*, 30: 86-94, 1982.
- Petrie K., et al.: A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry*, 33: 526-30, 1993.
- Prinz P.N.: Sleep patterns in the healthy aged: Relationship with intellectual function. *J Gerontol*, 32: 179-86, 1977.
- Prinz P.N., et al.: Circadian temperature variation in healthy aged and in Alzheimer's disease. *J Gerontol*, 39: 30-5, 1984.
- Prinz P.N., et al.: Entrained body temperature rhythms are similar in mild Alzheimer's disease, geriatric onset depression, and normal aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 5: 65-71, 1992.
- Prinz P.N., et al.: Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc*, 30: 86-93, 1982.
- Prinz P.N., et al.: Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging*, 3: 361-70, 1982.
- Prinz P.N., et al.: Dominant occipital (alpha) rhythm frequency in early stage Alzheimer's disease and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 73: 427-32, 1989.
- Regestein Q.R., et al.: Daily sleep patterns observed among institutionalized elderly residents. *J Am Geriatr Soc*, 35: 767-72, 1987.
- Reynolds C.F., et al.: Rapid eye movement sleep deprivation as a probe in elderly subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 1128-36, 1990.
- Reynolds C.F., et al.: The nature and management of sleep/wake disturbance in Alzheimer's dementia. *Psychopharmacol Bull*, 24: 43-8, 1988.
- Reynolds C.F., et al.: Reliable discrimination of elderly depressed and demented patients by electroencephalographic sleep data. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 258-64, 1988.
- Reynolds C.F., et al.: EEG sleep in elderly depressed, demented, and healthy subjects. *Biol Psychiatry*, 20: 431-42, 1985.
- Reynolds C.F., et al.: Sleep of healthy seniors: a revisit. *Sleep*, 8: 20-9, 1985.

- Reynolds C.F., et al.: Sleep, gender, and depression: an analysis of gender effects on the electroencephalographic sleep of 302 depressed outpatients. *Biol Psychiatry*, 28: 673-84, 1990.
- Reynolds C.F., et al.: Electroencephalographic sleep in the healthy old old: a comparison with the young old in visually scored and automated measures. *J Gerontol*, 46: 1991.
- Roffwarg H.P., et al.: Ontogenic development of the human sleep-dream cycle; The prime role of dreaming sleep in early life may be in the development of the central nervous system. *Science*, 152: 604-19, 1966.
- Sack R.L., et al.: Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. *J Biol Rhythms*, 6: 249-61, 1991.
- Saito Y., et al.: Effect of bright light exposure on muscle sympathetic nerve activity in human. *Neurosci. Lett.*, 219: 1-3, 1996.
- Satlin A., et al.: Circadian locomotor activity rhythms in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacol*, 5: 115-26, 1991.
- Satlin A., et al.: Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 149: 1028-32, 1992.
- Siegel J.M.: Mechanisms of sleep control. *J Clin Neurophysiol*, 7: 49-65, 1990.
- Skene D.J., et al.: Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Res*, 528: 170-4, 1990.
- Smith J.R., et al.: Ontogeny of delta activity during human sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 43: 229-37, 1977.
- Stephan F.K., et al.: Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 69: 1583-6, 1972.
- Swaab D.F., et al.: The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res*, 342: 37-44, 1985.
- Teri L., et al.: Behavioral disturbance in dementia of the Alzheimer's type. *J Am Geriatr Soc*, 36: 1-6, 1988.
- 鳥居鎮夫. 生物行動としての睡眠. 日本睡眠学会編. 睡眠学ハンドブック, p11-6, 東京, 朝倉書店, 1994.
- Touitou Y., et al.: Age-related changes in both circadian and seasonal rhythm of rectal temperature with special reference to senile dementia of Alzheimer's type. *Gerontology*, 32: 110-8, 1986.
- Touitou Y., et al.: Adrenal circadian system in young and elderly human subjects. *J Endocrinol*, 93: 201-10, 1982.
- Tozawa T., et al.: Melatonin replacement therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type. *Neurobiol Aging*, 19(4S) : S182, 1998.
- Tzischinsky O., et al.: The importance of timing in melatonin administration in a blind man. *J Pineal Res*, 12: 105-8, 1992.
- Ulrich R.F., et al.: Effects of aging on EEG sleep in depression. *Sleep*, 3: 31-40, 1980.

- Van S.E., et al.: Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol Psychiatry*, 41: 955-63, 1997.
- Vitiello M.V., et al.: Rapid eye movement sleep measures of Alzheimer's-type dementia patients and optimally healthy aged individuals. *Biol Psychiatry*, 19: 721-34, 1984.
- Vitiello M.V., et al.: Alzheimer's disease. Sleep and sleep/wake patterns. *Clin Geriatr Med*, 5: 289-99, 1989.
- Vitiello M.V., et al.: Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol*, 45: 131-8, 1990.
- Vitiello M.V., et al.: Improved subjective sleep quality following fitness training in healthy elderly males. *Sleep Res*, 19: 154, 1990.
- Vitiello M.V., et al.: Circadian temperature rhythms in young adult and aged men. *Neurobiol Aging*, 7: 97-100, 1983.
- Waldhauser F., et al.: Bioavailability of oral melatonin in humans. *Neuroendocrinol*, 39: 307-13, 1984.
- Wauquier A., et al.: Aging of core and optional sleep. *Biol Psychiatry*, 31: 866-80, 1992.
- Webb W., et al.: The REM cycle, combining rules, and aging. *Sleep*, 5: 372-7, 1982.
- Webb W.B.: Sleep in older persons: sleep structures of 50- to 60-year-old men and women. *J Gerontol*, 37: 581-6, 1982.
- Webb W.B.: The sleep of older subjects fifteen years later. *Psychol Rep*, 50: 11-4, 1982.
- Webb W.B., et al.: A modified method for scoring slow wave sleep of older subjects. *Sleep*, 5: 195-9, 1982.
- Weitzman E.D., et al.: Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiol Aging*, 3: 299-309, 1982.
- Witting W., et al.: Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 27: 563-72, 1990.
- Wurtman R.J., et al.: Improvement of sleep quality by melatonin [letter; comment] [see comments]. *Lancet*, 346: 1995.
- Zepelin H., et al.: Mammalian sleep, longevity, and energy metabolism. *Brain Behav Evol*, 10: 425-70, 1974.
- Zulley J.: Distribution of REM sleep in entrained 24 hour and free-running sleep-wake cycles. *Sleep*, 2: 377-89, 1980.
- Zulley J.: Duration and frequency of bedrest episode in internally desynchronized subjects. *Sleep*, 2: 344-6, 1980.
- Zulley J., et al.: The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Arch*, 391: 314-8, 1981.

## シンポジウム報告

### "Symposium on Molecular Basis for the Biological Clock"

(1998年12月4日,名古屋市,ルブラ王山)

岩崎秀雄<sup>1)</sup>

名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻  
生物リズム研究グループ

概日時計機構を解明する上で、分子遺伝学は極めて有力な解析手段である。生物時計の分子遺伝学的解析は、従来ショウジョウバエ、アカパンカビで進められてきた。しかし、ここ数年で、藍色細菌(シアノバクテリア)、シロイヌナズナ、さらにマウスでも精力的に解析されるようになり、いまや分子生物学研究の中でも最も華々しい領域を占めるまでになってきた。昨年(1998年)は、こうしたモデル生物でそれぞれに多くの重要な成果が公表され、概日時計の研究史の中でも特筆すべき年となった。そして、昨年末(12月4日)に名古屋で開催された日米の最前線の生物時計研究者たちによる公開シンポジウム「**Symposium on Molecular Basis for the Biological Clock**」は、その活況を概観する絶好の機会となった。

このシンポジウムは日米生物時計会議(鈴鹿市; 吉村崇氏の報告を参照)の機会を利用して、昨今とみに盛んな生物時計の分子レベルの解析の最先端を、生命科学に興味のある方々に広く紹介する目的で企画された(オーガナイザー:名古屋大学・近藤孝男, 同・海老原史樹文, Virginia大学・Gene Blockの各氏)。シンポジストの方々は次の通りである(講演順)。

中島秀明氏(岡山大学), Carla Green氏(Virginia大学), Michael Young氏(Rockefeller大学), 岡村均氏(神戸大学), 本間さと氏(北海道大学), Carl Johnson氏(Vanderbilt大学), 石浦正寛氏(名古屋大学), Steve Kay氏(Scripps研究所), Michael Menaker氏(Virginia大学)



シンポジウム会場  
の様子

<sup>1)</sup> Email: iwasaki@bio.nagoya-u.ac.jp

参加者は全国各地から80人を数えた。講演は英語で行われたが、講演要旨集に全て和訳が付けられたこと(一部大きな誤訳もありましたが...)や、各講演の前に座長(深田吉孝, 柴田重信, C. Johnsonの各氏)が丁寧に講演者・講演内容の紹介をしてくれたことは特に好評だった。時間的な都合でシンポジウム終了後に懇親会を設けることが出来ず、それが残念だという声も聞かれたが、活発な質疑応答を得て盛会に終わることが出来た。

以下、各講演を感想を交えて簡単に紹介する。とは言え紙面(+報告者の実力不足)の都合上、十分に個々のデータの面白味を伝えることは出来ない。そこで、各講演に関連する文献がある場合は、私が把握している限りで参考までに記しておくことにした(ただし原則として1998-99年に各シンポジストのグループから出されたものに限定させていただいた)。

<ショウジョウバエと哺乳類の生物時計機構:  
Michael Young氏, 岡村均氏, 本間さと氏>

1997-98年の生物時計研究の最も重要な成果の一つは、ショウジョウバエ *Drosophila* と哺乳類の概日時計が同じタイプの部品(時計遺伝子群)を共有していることが報告されたことだろう。一昨年までに、ショウジョウバエでは分子遺伝学的解析から次のような時計の分子モデルが提案されていた。それは、時計蛋白質(生物時計の発現の構成因子)の *Period* (*Per*) と *Timeless* (*Tim*) が直接もしくは間接的に自らをコードする遺伝子の発現を抑制し、*Per* と *Tim* の蛋白質量が約24時間周期で自励振動するという時計分子振動モデル(時計蛋白質のネガティブ・フィードバック・ループ・モデル)である。故 Colin Pittendrigh 氏はこれを「TTO (transcription/translation oscillator)モデル」と呼んだ。ショウジョウバエでは、時計遺伝子の mRNA 量のリズムとコード蛋白質量のリズムの間には数時間のタイムラグ(位相のずれ)が見られる。これは時計分子の概日振動の安定化に寄与するとされ、*Per* と *Tim* が細胞質で複合体を形成して核移行する過程はその重要な律速段階であると考えられている。

*per*, *tim* 両遺伝子のクローニングをはじめ、ショウジョウバエの生物時計の分子機構の解析をリードしてきた Michael Young 氏は、新たに同定した時計遺伝子の解析を中心に、ショウジョウバエの生物時計の分子遺伝学的解析の現状を紹介した。Young 氏らは *per*, *tim* 以外の時計遺伝子を探すべくショウジョウバエの複数の行動リズムの突然変異体を分離し、第三の時計遺伝子としての原因遺伝子 *doubletime* (*dbt*) を同定した(1, 2)。Dbt 蛋白質は哺乳類のカゼインキナーゼ 1 と高い相同性を持ち、その変異により、行動リズムや *per/tim* 遺伝子の発現リズムが短周期型、長周期型あるいは無周期型に変化した。これらの周期変異体では *Per* 蛋白質の安定性が変化した。とくに *dbt* 遺伝子の欠失変異体(無周期; 蛹で致死になる)では、リン酸化されていない *Per* 蛋白質が常時過度に蓄積していた。また、*in vitro* のアッセイ系では *Per* と *Dbt* は相互作用することが示された。これらの結果から、*Dbt* が細胞質で *Per* をリン酸化し、*Per* の安定性(ないし蓄積量)を制御するというモデルが提案された。最後に Young 氏は、Joseph Takahashi 氏 (Northwestern 大学) のグループとの共同研究による哺乳類の *tim* 相同遺伝子 (*mTim*) の発見とその解析(3)についても手短かに報告した。*mTim* は視交叉上核(SCN)で発現しているが、ショウジョウバエと異なり発現量には概日変動は認められなかった。しかし、生化学的な解析およびショウジョウバエの培養細胞の系を使った解析から、哺乳類においても *mTim* 蛋白質が *mPer* 蛋白質のパートナーとして機能している可能性を指摘した。

岡村均氏は、哺乳類の時計遺伝子候補である3つの *per* 相同遺伝子 (*mPer1*, *mPer2*, *mPer3*) と *mTim* 遺伝子について包括的な発現解析・生化学的解析を報告した(4-6)。*mPer* ファミリーは SCN で安定した概日発現を示すが、それぞれのリズムのピークの位相はお互いに異なっていた。また、脳内での分布もそれぞれに異なっていた。興味深いことに *mPer1* と *mPer2* には光誘導性があり、時計の光位相応答に密接に関与しているようである。いっぽう *mPer3* は光によって誘導されない。これはショウジョウバエの *per* 遺伝子と同じ性質である(注: ショウ

ウジョウバエは光により Tim 蛋白質がすみやかに分解されることが位相応答を引き起こすと提案されている)。mTim についても脳内の発現パターンについての報告があり、また哺乳類の培養細胞を用いて生化学的に mPer-mTim 蛋白質間の相互作用を検出していた。岡村氏のグループの手になる詳細な脳の *in situ* ハイブリダイゼーションのデータはいつもながら美しく、私には大変印象的であった。また、昼行性の動物としてサルを用いた *Per* の発現パターンの解析や、線虫 *C. elegans* の *tim* 相同遺伝子の発見についても報告があり、種を超えた共通の時計遺伝子(候補)の解析が今後ますます急速に進展していくことを予想させた。

昨年、哺乳類およびショウジョウバエで *Clock* と *Bmal1* という二つの蛋白質が *per* 遺伝子の転写を直接活性化するらしいことが報告された。もともと *Clock* 遺伝子はマウスの行動リズム変異体の原因遺伝子としてクローニングされ、*Per* にも存在する PAS ドメインを持つ転写因子をコードしている。いっぽう *Bmal1* 遺伝子も PAS ドメインを持つ転写因子として池田正明氏(埼玉医科大学)らによって特定された。今回のシンポジストの一人 Steve Kay 氏(後述)はショウジョウバエで巧妙な実験を行い、*Clock*-*Bmal1* 複合体が(おそらく直接)*per*、*tim* の転写を活性化し、しかもその活性は *Per*-*Tim* 複合体によって抑制されることを見出した(7)。哺乳類でも *Clock*-*Bmal1* 複合体が *mPer* の発現を活性化することがわかってきている。今回、本間さんと氏はこの二つの転写因子の生理機能を明らかにするため、ラットを用いて(生物時計が局在する)視交叉上核および網膜での *Bmal1* と *Clock* の mRNA レベルの経時変動と光反応性を検討した(8-10)。SCN では、*Bmal1* mRNA は主観的暗期に上昇する概日リズムを示した。いっぽう *Clock* 遺伝子も概日発現し、主観的明期にピークを持つとの報告があった。網膜では *Clock* の発現は低振幅のリズムを示すが、*Bmal1* mRNA はリズムを示さなかった。さらに、連続暗条件下での 30 分の光照射により、SCN・網膜ともに *Clock* mRNA レベルは位相依存的に上昇し、*Bmal1* mRNA は位相に関係なく上昇した。このことから本間氏は、*Clock*、*Bmal1* がそれぞれパラメ

トリック、ノンパラメトリックな光応答に関与している可能性を考察した。私には、*mPer* に比べれば、*Bmal1* と *Clock* のリズムの振幅や光誘導の程度は小さいように思われたが、確かに生理的に重要な意味があるかも知れない。今回明らかにされた *Bmal1* と *Clock* の発現パターンと、発振機構・光応答機構との具体的な関わりについてのよりファインな機能解析が待たれる。また、他のグループからの報告も加味すると、*Clock*、*Bmal1* 相同遺伝子の発現パターンは、ショウジョウバエ、マウス、ゼブラフィッシュなどの中で互いに異なる点もあるようだ。こうした相同遺伝子がそれぞれの生物でどのように時計機構に関与しているのかという点も興味深い。

さらに、本間氏は電気生理学的な手法を導入し、培養した SCN の細胞での個々の神経活動(発火リズム)を測定し(11)、2 神経細胞間のシナプス結合の有無と振動カップリングの有無の対応付けに成功した。この報告は、細胞内振動発生機構のみならず振動体間カップリングに関する分子レベルの解析も今後の重要な課題であることを提示している点で大変興味深いものであった。こうした電気生理学的手法と分子生物学的手法を組み合わせることで、時計研究の新たな展開が見られるようになるのもそう遠いことではなさそうである。

<光入力系と時計の接点: Steve Kay 氏>

高等植物の生物時計の分子遺伝学研究的の草分けとして名高い Steve Kay 氏は、先述のように数年前からショウジョウバエを用いた研究でも顕著な成果をあげている。今回のシンポジウムでは、Kay 氏は主として植物での生物時計の光制御との関わりについて報告し、加えてショウジョウバエにおける光入力系因子の同定にも触れた。高等植物の分子遺伝学モデル生物であるシロイヌナズナ *Arabidopsis* は、特定の遺伝子ターゲティングが出来ないといった技術上の問題点がある。しかしながら、シロイヌナズナはその(時計に限らない)光情報伝達系に関する豊富な生理学的・遺伝学的な蓄積があり、時計と光入力系の接点一般を研究する上で最も有力なモデル系となっている。Kay 氏のグループは、高等植物の光受容体蛋白質として知ら

れるフィトクローム(PhyA, PhyB)やクリプトクローム(Cry1, Cry2)の突然変異株を用い、さまざまな光条件下で光合成系の遺伝子の概日発現リズムがどのように影響されるのか詳細に調べた(12)。それによれば、PhyBは強い赤色光による時計の光応答を主として仲介し、PhyAは弱い赤色光による制御を担っているらしい。また、Cry1はPhyAと共同して弱い青色光による時計の制御を仲介し、強い青色光による制御はCry1が(PhyAに関係なく)担っているようであった。ところで、Molecular circadian biologyの次なる射程の一つは、概日時計を基盤とする光周性(photoperiodism)の分子機構の解明であろう。長日性花芽誘導を行うシロイヌナズナは、この一般生物学の重要課題に取り組む上でも、今のところ最も優れたモデル生物である(アカパンカビ、キイロシヨウジョウバエ、藍色細菌などでは光周性反応が報告されていないか、あるいは再現よく観察できない)。Kay氏は、シロイヌナズナの花成制御に関わる変異体で概日リズムを観察すること、あるいは逆にKay氏らが分離している概日時計変異体(*toc*変異群)の光周的花芽誘導を調べることで(13)、この問題に取り組んでいることも紹介した。最後にKay氏は、Jeff Hall氏(Brandeis大学)らとの共同研究による、シヨウジョウバエのクリプトクローム変異体(*cry baby*)の分離と解析(14)を報告した。この変異体(おそらくnull mutant)では、大部分の組織での*per*, *tim*遺伝子の発現リズムの光応答が抑制され、行動リズムは消失しない(行動リズムの光同調能は著しく低下する)。クリプトクローム変異体では、殆どの組織で*per*, *tim*遺伝子の発現リズムが消失するが、驚くべきことに、行動リズム中枢(lateral neuron)での*per*, *tim*の発現リズムだけは維持されていることがわかった。詳細な解析から、lateral neuronではクリプトクロームと他の光情報伝達系がredundantな時計への光入力系を構成していることが明らかにされた。なお、最近哺乳類でもクリプトクロームが二つのグループから概日時計の位相応答、さらに振動維持自体にも重要であると報告され、今後の展開が期待される。

<アカパンカビを用いた時計機構の解析: 中島秀明氏>

アカパンカビ *Neurospora* は、シヨウジョウバエと並んで生物時計の分子遺伝学的研究をリードしてきた代表的なモデル生物である。現在までに*frequency (frq)* 遺伝子が時計の主要因子として特定され、Frqを中心とするネガティブ・フィードバック・モデルが提案されている。最近では光情報伝達系遺伝子の*wc-1*, *wc-2*がともに*frq* 遺伝子の転写を活性化し、時計機構に関与することがわかってきた。アカパンカビを用いて概日時計の遺伝学的解析を展開している中島秀明氏は、こうしたアカパンカビの研究の現状を紹介し、さらに中島氏の研究室で遺伝子挿入法によって分離された興味深い3つの時計変異体(*rhy-1*, *rhy-2*, *rhy-3*)の解析を報告した。このうち*rhy-2*は*wc-1* 遺伝子の転写活性化領域の直後への挿入変異株であり、挿入部位に存在する構成的発現プロモーターからの転写により、部分的なWC-1蛋白質(PASドメインを含む)が生成するらしい。中島氏は*wc-1*のnull mutantあるいは野生株にさまざまな*wc-1*由来の遺伝子断片を導入してリズム解析を行い、光情報伝達系と生物時計の双方に重要な*wc-1*の位置付けを議論した。*rhy-3*変異株は、FRQ-Sのみが存在する条件で無周期になる変異株であった(*frq* 遺伝子はFRQ-L, FRQ-Sという二つの翻訳産物を合成する)。この変異株の発見は、いまだに具体的な作用機構のはっきりしない二種類のFRQ蛋白質のそれぞれの機能を考える上で大変興味深い。*rhy-1*と名付けられた変異株は、29°Cを超えると無周期になる。さらに興味深いことに、この変異株のPRCを作製したところ、生物時計の光感受性が大きく影響されていた。このことから、*rhy-1* 遺伝子が時計の位相合わせに関係する遺伝子である可能性が示唆された。

これらの変異株の解析は、今のところ無性胞子形成リズムを指標としており、今後*frq* 遺伝子の発現、FRQ蛋白質の経時変動といった分子レベルの解析を行うことで、我々の理解をさらに深めてくれるだろう。中島氏は代謝と生物時計の相互作用に着目した地道な遺伝学および薬理学的解析も行っており、Jay Dunlap氏(Dartmouth大学)らの仕事とは一線を画す、ユニークな生物時計の研究を進めておられる(その成果の一部は鈴鹿市での会議で報告

された)(15)。こうした作業は、現在盛んな(成長には直接関与しない概日時計特異的な)時計遺伝子の解析の「その次に来る展開」を見越したもので、大変重要な仕事になると感じられた。

<藍色細菌を用いた時計機構の解析: 石浦正寛氏, Carl Johnson 氏>

従来のアカパンカビ, ショウジョウバエ主導型の生物時計の分子遺伝学的解析の流れの中で、極めてエレガントなモデル系として数年前に登場したのが、藍色細菌 *Synechococcus* sp. PCC 7942 を用いた実験系である。この系では、時計に制御される遺伝子のプロモーター(発現制御流域)の下流に生物発光レポーター(ルシフェラーゼ)遺伝子を連結したものが藍色細菌に組み込まれている。このことにより、遺伝子の概日発現は明瞭な発光リズムに変換され、それを高性能で自動計測するシステムが構築されている。石浦正寛氏は近藤孝男氏とともにこの系を立ち上げ、昨年原核生物初の時計遺伝子群 *kaiABC* の同定と解析を公にした(16)。今回のシンポジウムで、石浦氏はこの強力なモデル系の開発の過程を説明し、それによっていかに多くのメリットを得られるか印象深く語った。たとえば、藍色細菌では遺伝子操作が極めて容易であり、しかも発光リズムの自動測定により再現性よく高精度で時計の生理解析が可能となっている。また、寒天培地上の約1万を越すコロニーそれぞれから同時に個々のリズムを自動測定することが可能で、従来のモデル系に比べ、けた外れにスクリーニング効率がよい。こうした利点を援用して、石浦氏は100クローンにおよぶさまざまな概日時計変異体を分離し、遺伝子相補法によって3つの原因遺伝子 *kaiABC* を同定した。*kaiABC* は新規蛋白質をコードしており、今までに得られた時計蛋白質との相同性はまったくくない。*kai* 遺伝子群は概日発現し、遺伝子破壊や過剰発現を駆使した詳細な解析から、KaiCを中心とする自己フィードバック制御(KaiCによる自身の遺伝子発現抑制)が時計機構の中核に位置する可能性が示唆された。つまり、バクテリアの概日振動の発生にも、形式的にはショウジョウバエやアカパンカビで提案されるモデルが適用できるらしい。しか

し、*kai* の概日発現自体が本当に時計機構に必須なのかどうかまだ不明な点も多く、今後さらに解析が必要であろう。また、石浦氏は Kai 蛋白質が互いに物理的に結合することを生化学的に明らかにし、さらに Kai 蛋白質間相互作用が *kai* 遺伝子群の自己制御に関与している可能性を指摘した(17)。なお、KaiC 蛋白質のアミノ酸配列は重複構造をとっている。また、*kaiBC* 遺伝子については古細菌にも相同遺伝子が存在する。こうした知見は、今後生物時計の比較系統学・進化を考察するうえでとりわけ重要な材料となるだろう。

藍色細菌の実験系は、振動発生の分子機構を明らかにするためだけに威力を発揮するわけではない。それは Carl Johnson 氏が飛び入りで報告した、概日時計の環境適応度を評価した画期的な仕事にも明らかである(18)。概日リズムは、言うまでもなく地球上の昼夜交替に伴う環境変化への適応体制と考えられてきた。しかし実際には、それを明確に支持する実験例は殆ど皆無であった。たとえば、ショウジョウバエの *per*, *tim*, アカパンカビの *frq* などの時計変異体では概日リズムの表現型に様々な異常が見られるが、成長や寿命が明確に影響されることはない。Johnson 氏らは、石浦・近藤グループによって分離された概日時計変異株を用い、様々な光周条件下で生育速度を詳細に測定した。それによれば、時計変異株と野生株の生育速度を個別に測定しても殆ど差が見られなかった。ところが、野生型と突然変異株を1:1の比率で混合してから連続培養を開始すると、光周条件に応じてその比率が次第に変化し、一方が他方を圧倒するという現象が観察された。たとえば野生型と40時間周期の変異株を12時間明期-12時間暗期(12L:12D)条件下で培養すると、その光周条件に沿う周期をもつ野生型(約24時間周期)が生き残る。しかし20L:20D条件下で培養すると、今度は40時間周期の変異株が野生株を圧倒した。これは、概日時計が環境適応に密接に関与することを明確に示す非常に興味深い結果である。これは、多くの真核生物に比べて世代時間の大変短い藍色細菌だからこそ出来た実験である。なお、競合実験に抛らなければ野生株と変異株の生存価に差が見られないことは、

二つの株が共存するとき両者の間で何らかの相互作用(たとえば栄養分の奪い合いや生育阻害物質の分泌など)があることを意味しているだろう。具体的に何が起きているのか、これもまた大変興味深い問題である。

蛇足ながら、Johnson 氏は大変な日本びいきである。座長を務めたセッションでは、各講演前のシンポジストの紹介を持ち前の並外れた大声で(かなり大きな会場でも彼にマイクは全く不要であるどころか、危険である)、彼一流のユーモアを交えた日本語で完璧にやってのけ、大いに会場を湧かせてくれた。

<アフリカツメガエルは次世代型時計解析ツールになるか?: Carla Green 氏>

今回の発表で、特に私が面白く聞いたのは、Carla Green 氏による、アフリカツメガエル *Xenopus* を用いた新たな時計のモデル系開発の試みであった。Green 氏は両生類の視細胞の研究で著名な Joe Beshae 氏 (Wisconsin 大学) の下で 1996 年に両生類初の概日発現遺伝子 *nocturnin* をクローニングしている。この遺伝子は酵母の転写活性化遺伝子 *CCR4* とよく似ており、ロインジッパーモチーフを持つ。*nocturnin* はツメガエルの光受容細胞で主観的夜の早い時間帯でのみ発現し、今までに様々な生物で報告された数々の概日発現遺伝子の中でもとりわけ有数の実に見事なリズムを刻んでいるため、概日発現マーカーとして非常に好適である (19)。Green 氏は、最近開発されたばかりの *Xenopus* の形質転換技術を用い、新たな時計の分子生物学的実験系を構築しつつある。この系では、外来 DNA は受精前の精子染色体に直接組み込まれ、簡単に形質転換胚を得ることが出来る。しかも、受精後 4 日までに *Xenopus* の網膜時計は完全に分化して機能するので、遺伝子操作からリズムアッセイにかかる時間が非常に短くて済む。しかもサンプルを同時に大量に調整することが出来るという。Green 氏らは、*nocturnin* プロモーターに GFP (green fluorescent protein) レポーターを連結したものをを用い、光受容体特異的な cis 制御部位を同定することに成功した。さらに特定遺伝子

のドミナントネガティブ型の遺伝子断片の導入や過剰発現、アンチセンスの導入を容易に行えるため、脊椎動物の時計に関して詳細かつ巧妙な解析が可能になるという。また、Green 氏らはすでに *Xenopus* の *cry2*, *AA-NAT*, *per* などの相同遺伝子の概日発現を確認し、ルシフェラーゼレポーターを導入してこれら遺伝子の機能解析を行っていることも報告した。

さらに、この系は両生類のみに関わらず、哺乳類で相次いで報告されつつある時計遺伝子候補の解析にとりわけ強力な解析ツールになることはほぼ確実ではないだろうか。今後、そうした哺乳類の遺伝子を *Xenopus* の系に導入してリズムへの影響をアッセイする、という流れが出てくるに違いない。この意味で、彼女の現在の取り組みが、今後の時計機構解析を左右するブレイクスルーとなりうると感じたのは私だけではないだろう。むしろ *Xenopus* は発生生物学有数のモデル生物である。Green 氏らによる実験系は、生物時計の発生学的解析にも大いに貢献するに違いない。

<概日機構---Circadian Organization--の包括的解明に向けて: Michael Menaker 氏>

座長の Johnson 氏から「セイブツドケイノ、オヤブデス」と紹介された Michael Menaker 氏は、このシンポジウムの締めくくりとして、イグアナを用いた見事な生理学研究 (20) を紹介してくれた。Menaker 氏は細胞レベルから個体レベルに至る概日時計の統御構造に強い関心を持っている(本誌の山崎晋氏の報告を参照; 本誌, 1998 年, vol. 4(1), 9-21)。複数の概日時計が、どのように統合して個体レベルの概日機構を実現しているのかを研究する上で、イグアナは格好の材料という。Menaker 氏は、ポストドクの Gianluca Tosini 氏(現 Morehouse 医科大学)とともに、恒常温度条件下では変温動物のイグアナにも体温変化の概日リズムが見られることを発見している。行動リズムと体温リズムが脱同調する個体がしばしば見られるため、体温リズムは行動リズムによって二次的に生じた現象ではなく、また、少なくとも二つ以上の概日振動体が存在することが示唆された。イグアナには松果体、頭頂

眼(parietal eye),そして網膜の三つの光受容能を持つ器官が存在する。そこで彼らはそれぞれがどのように行動・体温リズムに関与しているかを検証した。頭頂眼除去だけでは体温リズムは消失しないが、さらに松果体を除去すると体温リズムが消失した。しかし頭頂眼と松果体の除去では行動リズムは殆ど影響を受けなかった。しかがって、松果体は体温リズムの発現と制御の中枢であるのに対し、行動リズムに関してはそれほど重要ではないらしい。血中メラトニンのリズムも頭頂眼除去には影響されない。いっぽう、松果体除去によって血中メラトニン量は激減し、リズムも消失した。しかし、非常に興味深いことに、個別に器官培養された頭頂眼、松果体、網膜はいずれも明瞭なメラトニン放出リズムを示した。さらに、個別に培養された組織は相異なる温度補償性を示すそうである。こうした複数の振動体が、個体レベルでどのように統合され概日機構を実現しているのだろうか。具体的な研究はまだ始まったばかりである。

分子レベルの研究を唱ったシンポジウムが、スケールの大きな生理学研究の紹介で締めくくられたことはとても意義深い。現在細胞内振動機構の研究が華やかに行われているが、振動体同士のネットワーク、光受容系と時計機構との機能的な相互関係など、より高次の生理活動の営みを理解する上で、こうした *in vitro* と個体レベル双方を併用した研究が今後も重要な研究材料と知見、そして今後の大きな課題をもたらしてくれることは間違いないからである。

こうしてシンポジウムの内容を列挙してみると、(主として分子機構の解明に限ってすら)生物時計の研究の広がりが改めて感じられる。参加者の方々もこの分野が現在いかにホットなものであるか、よくおわかりいただけたと思う。ところで、私のような若造が改めて言うまでもなく、生物時計研究は本質的に分野横断的なものである。実際、今回のシンポジウムで参加した(分子機構を探っている)研究者たちは、単にベンチで遺伝子をいじっているのではなく、遺伝学、生理学、解剖学・組織学、リズムの自動計測機器・ソフト開発、光生物学、生化学、発生学といった様々なバックグラウンドを踏まえつつ分子レベルで画

期的な成果をあげておられる方々ばかりである。むしろ、遺伝子レベルの研究はそのデジタルな性格ゆえに、ともすればアナログ的な要素の強い生理的な複雑なふるまいを捨象してしまう危険性がないとは言えない。昨今のかかなり過熱気味の研究情勢の中で、私たち分子レベルの仕事に携わっているものは、(Menaker氏が、また冒頭で Gene Block氏が語ってくれたような)長年に渡る概日時計の(比較)生理学的成果や生態学的研究、また理論的数理的考察を含めた概日時計研究の多面性にしばしば立ち戻る必要があるだろう。

私見では、いくつかの部品について(相当の憶測を踏まえて)時計の振動機構モデルが提案されてきているとは言え、まだまだ振動機構にも入力系機構にもはっきりしない点が多い。たとえば、従来ショウジョウバエでは *per*, *tim* も転写リズムが振動発生の中核と提案され、*clock*, *bmal1* もそれをサポートするものとして登場した。その一方で、ショウジョウバエでは *per* の転写後制御や翻訳後修飾の重要性が最近にわかにクローズアップつつあり、今後大幅なモデルの変更もあり得そうな気配である。TTOモデルを最も見事に支持するデータを出しているアカパンカビでも、中島氏によれば説明のつかない観察事例(たとえば様々な代謝と時計機構との相互作用)がまだまだ沢山あるらしい。私たちが研究している藍色細菌でも、*kai* 遺伝子の発現制御ですべてが片づくことはあり得ないだろう。さらに、時計機構の様々な環境条件との関わりや、時計と出力系との具体的な接点となると、分子レベルではまだ殆ど手が付けられていないといっても過言ではない。幸いなことに、まだまだ私たちが研究すべき課題はたくさんあるわけだ。Dunlap氏がある総説の題名に記したように、昨年報告された数々の華々しい成果は、まだ "An end in the Beginning" でしかない。Menaker氏は私達に寄せたメッセージの中で次のように書いている。

「概日システムをさまざまなレベルで個別に研究することで、私達は今まで驚くほど素晴らしい成果をあげてきた。私達は今、とりわけ近年の分子レベルの研究のめざましい展開によって、より深い理解に踏み込むための有力な手段を手にするようになっ

ている。いまや、こうした個別の研究を統合し、統一的な概日機構の理解に向けて着手すべき時期にきているのではないだろうか。」

まだまだ統一的な理解には程遠いだろう。それでも今回のシンポで見られた種・手法を超えた豊かな研究を見ていると、このいさか意気込んだスローガンにも、なるほど一定の説得力がある。

#### <参考文献>

- (1) Kloss, B., Price, J.L., Saez, L., Blau, J., Rothenfluh, A., Wesley, C.S., and Young, M.W. (1998). The *Drosophila* clock gene *double-time* encodes a protein closely related to human casein kinase I. *Cell* **94**: 97-107.
- (2) Price, J.L., Blau, J., Rothenfluh, A., Adodeely, M., Kloss, B., and Young, M.W. (1998). *double-time* is a new *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell* **94**: 83-95.
- (3) Sangoram, A., Saez, L., Antoch, M., Gekakis, N., Stankis, D., Whiteley, A., Fruechte, E., Vitaterna, M., Shimomura, K., King, D., Young, M., Weitz, C., and Takahashi, J. (1998). Mammalian circadian autoregulatory loop: a *Timeless* ortholog and *mPER1* interact and negatively regulate CLOCK-BMAL1-induced transcription. *Neuron* **21**: 1101-1113.
- (4) Takumi, T., Matsubara, C., Shigeyoshi, Y., Taguchi, K., Yagita, K., Maebayashi, Y., Sakakida, Y., Okumura, K., Takashima, N., and Okamura, H. (1998). A new mammalian *period* gene predominantly expressed in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Cells* **3**: 167-176.
- (5) Takumi, T., Taguchi, K., Miyake, S., Sakakida, Y., Takashima, N., Matsubara, C., Maebayashi, Y., Okumura, K., Takekida, S., and Yamamoto, S. et al. (1998). A light-independent oscillatory gene *mPer3* in mouse SCN and OVLT. *EMBO J.* **17**: 4753-4759.
- (6) Takumi, T., Nagamine, Y., Miyake, S., Matsubara, C., Taguchi, K., Takekida, S., Sakakida, Y., Yamaguchi, S., Yagita, K., and Nishikawa, K. et al. (1999). A mammalian homolog of *Drosophila timeless*, highly expressed in the SCN and retina, forms a complex with mPER1. *Genes Cells* **4**: 67-.
- (7) Darlington, T.K., Wager-Smith, K., Ceriani, M.F., Stankis, D., Gekakis, N., Steeves, T., Weitz, C.J., Takahashi, J., and Kay, S.A. (1998). Closing the circadian loop: CLOCK induced transcription of its own inhibitors, *per* and *tim*. *Science* **280**: 1599-1603.
- (8) Honma, S., Ikeda, M., Abe, H., Tanahashi, Y., Namiyama, M., Honma, K., and Nomura, M. (1998). Circadian oscillation of *BMAL1*, a partner of a mammalian clock gene *Clock*, in rat suprachiasmatic nucleus. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **250**: 83-87.
- (9) Abe H, Honma S, Namiyama M, Tanahashi Y, Ikeda M, Yu W, Honma K (1999). Phase-dependent induction by light of rat clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Mol Brain Res* **66**:104-110
- (10) Abe H, Honma S, Namiyama M, Tanahashi Y, Ikeda M, Honma K (1998) Circadian rhythm and light responsiveness of *BMAL1* expression, a partner of mammalian clock gene *Clock*, in the suprachiasmatic nucleus of rats. *Neurosci Lett* **258**: 93-96
- (11) Honma S, Shirakawa T, Katsuno Y, Namiyama M, Honma K (1998) Circadian periods of single suprachiasmatic neurons in rats. *Neurosci Lett* **250**: 157-160
- (12) Somers, D., Webb, A.A., Pearson, M., and Kay, S.A. (1998). The short period mutant *toc1-1* alters circadian clock regulation of multiple outputs throughout development in *Arabidopsis thaliana*. *Development* **125**: 485-494.
- (13) Somers, D., Devlin, P., and Kay, S.A. (1998). Phytochromes and cryptochromes in the entrainment of the *Arabidopsis* circadian clock. *Science* **282**: 488-490.

- (14) Stanewsky, R., Kaneko, M., Emery, P., Beretta, B., Wager-Smith, Kay, S., Rosbash, M., and Hall, J.C. (1998). The *cryb* mutation identifies cryptochrome as a circadian photoreceptor in *Drosophila*. *Cell* **95**: 681-692.
- (15) 中島秀明(1998)「時計遺伝子アカハパンカビ」『生物時計の分子生物学』(海老原・深田編, シュブリンガー・フェアラク東京), pp. 28-37
- (16) Ishiura, M., Kutsuna, S., Aoki, S., Iwasaki, H., Andersson, C.R., Tanabe, A., Golden, S.S., Johnson, C.J., and Kondo, T. (1998). Expression of a clock gene cluster *kaiABC* as a circadian feedback process in cyanobacteria. *Science* **281**: 1519-1523.
- (17) Iwasaki, H. Taniguchi, Y., Ishiura, M. and Kondo T. (1999) Physical interactions among circadian clock proteins, KaiA, KaiB and KaiC, in cyanobacteria. *EMBO J.* **18**: 1137-1145
- (18) Ouyang, Y., Andersson, C.R., Kondo, T., Golden, S.S., and Johnson, C.H. (1998). Resonating circadian clocks enhance fitness in cyanobacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**: 8660-8664.
- (19) Green, C. B. (1998) How cells tell time. *Trends Cell Biol.* **8**: 224-230
- (20) Tosini, G. and Menaker, M. (1998) Multioscillatory circadian organization in a vertebrate, *Iguana iguana*. *J. Neurosci.* **18**: 1105-1114

## U.S./Japan Workshop on Molecular Chronobiology に参加して

(1998年12月5日～7日、鈴鹿サーキットホテル)

吉村 崇

名古屋大学大学院 生命農学研究科

1998年12月5日-7日にかけて、U.S. / Japan Workshop on Molecular Chronobiology が NSF Center for Biological Timing と文部省国際学術研究の支援により鈴鹿サーキットホテルにおいて開催された。このワークショップは Dr. Gene Block (ヴァージニア大学) と海老原史樹文先生(名古屋大学大学院生命農学)をチェアとして前年のサンフランシスコに続いて行なわれた。今回はアメリカから9名、日本から41名の参加者があった。ところで鈴鹿サーキットで行なわれたことについて参加者の中では主催者が自動車好きなのは、などの憶測が飛び交っていたようであるが、そういうわけではない。アメリカからの参加者は日本通ばかりであり、彼らが一度も訪れたことのない日本人の心の故郷(?) お伊勢さんと海の幸を楽しんでもらおうという狙いがあったのである。また鈴鹿サーキットで

は自動車レースの最高峰、F1のレースが毎年開催されており、外国人宿泊者の受け入れ体制がしっかりしているということも開催地決定の要因となった。

さて肝心の会議であるが、やはり現在最もホットな時計遺伝子についての発表を中心に最新のデータなども飛び出し、熱いディスカッションが繰り広げられた(写真1)。最近この分野の関心は時計遺伝子に集中しているが、それ以外の発表も興味深いものが多かった。特に Dr. Menaker の発表は恒明条件下で飼育し、網膜が退化したアルビノハムスターでは概日光受容と季節繁殖における光への反応性が異なるというもので、概日光受容器とは別に季節繁殖のための光受容器の存在を示唆するものであった(写真2)。彼ならではの仕事に、異なる視点が重要であることを改めて考えさせられた。今回、日本からの発表者は若い人達が多く、良い経験に

- (14) Stanewsky, R., Kaneko, M., Emery, P., Beretta, B., Wager-Smith, Kay, S., Rosbash, M., and Hall, J.C. (1998). The *cryb* mutation identifies cryptochrome as a circadian photoreceptor in *Drosophila*. *Cell* **95**: 681-692.
- (15) 中島秀明(1998)「時計遺伝子アカハパンカビ」『生物時計の分子生物学』(海老原・深田編, シュブリンガー・フェアラク東京), pp. 28-37
- (16) Ishiura, M., Kutsuna, S., Aoki, S., Iwasaki, H., Andersson, C.R., Tanabe, A., Golden, S.S., Johnson, C.J., and Kondo, T. (1998). Expression of a clock gene cluster *kaiABC* as a circadian feedback process in cyanobacteria. *Science* **281**: 1519-1523.
- (17) Iwasaki, H. Taniguchi, Y., Ishiura, M. and Kondo T. (1999) Physical interactions among circadian clock proteins, KaiA, KaiB and KaiC, in cyanobacteria. *EMBO J.* **18**: 1137-1145
- (18) Ouyang, Y., Andersson, C.R., Kondo, T., Golden, S.S., and Johnson, C.H. (1998). Resonating circadian clocks enhance fitness in cyanobacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**: 8660-8664.
- (19) Green, C. B. (1998) How cells tell time. *Trends Cell Biol.* **8**: 224-230
- (20) Tosini, G. and Menaker, M. (1998) Multioscillatory circadian organization in a vertebrate, *Iguana iguana*. *J. Neurosci.* **18**: 1105-1114

## U.S./Japan Workshop on Molecular Chronobiology に参加して

(1998年12月5日～7日、鈴鹿サーキットホテル)

吉村 崇

名古屋大学大学院 生命農学研究科

1998年12月5日-7日にかけて、U.S. / Japan Workshop on Molecular Chronobiology が NSF Center for Biological Timing と文部省国際学術研究の支援により鈴鹿サーキットホテルにおいて開催された。このワークショップは Dr. Gene Block (ヴァージニア大学) と海老原史樹文先生(名古屋大学大学院生命農学)をチェアとして前年のサンフランシスコに続いて行なわれた。今回はアメリカから9名、日本から41名の参加者があった。ところで鈴鹿サーキットで行なわれたことについて参加者の中では主催者が自動車好きなのは、などの憶測が飛び交っていたようであるが、そういうわけではない。アメリカからの参加者は日本通ばかりであり、彼らが一度も訪れたことのない日本人の心の故郷(?) お伊勢さんと海の幸を楽しんでもらおうという狙いがあったのである。また鈴鹿サーキットで

は自動車レースの最高峰、F1のレースが毎年開催されており、外国人宿泊者の受け入れ体制がしっかりしているということも開催地決定の要因となった。

さて肝心の会議であるが、やはり現在最もホットな時計遺伝子についての発表を中心に最新のデータなども飛び出し、熱いディスカッションが繰り広げられた(写真1)。最近この分野の関心は時計遺伝子に集中しているが、それ以外の発表も興味深いものが多かった。特に Dr. Menaker の発表は恒明条件下で飼育し、網膜が退化したアルビノハムスターでは概日光受容と季節繁殖における光への反応性が異なるというもので、概日光受容器とは別に季節繁殖のための光受容器の存在を示唆するものであった(写真2)。彼ならではの仕事に、異なる視点が重要であることを改めて考えさせられた。今回、日本からの発表者は若い人達が多く、良い経験に

なったのではないだろうか。個人的にはせっかくの良い機会に発表できなかったことが残念だった。

夜は外国人参加者ととも露風風呂を楽しんだ。度々日本を訪れているアメリカの参加者も温泉は初めての人が多く、浴衣を着たりして、日本の文化を楽しんでいる様子だった。また私を含めた数人は Dr. Kay, Dr. Johnson, Dr. Green, Dr. Day とともに Karaoke へ繰り出し、遅くまで熱唱していた。その辺りを散歩していた人によると、その歌声は遠くまで響きわたっていたようである。Excursion ではお伊勢さんの外宮と内宮を観光し、志摩でとれたての海の幸をお腹がはちきれんばかり堪能した。

今回の会議はこじんまりとしたものであったおかげで、特に若い参加者にとっては世界をリードするアメリカからのメンバーとディスカッションできるいい機会が持てたのではないかと思う。このワークショップは11年度から近藤孝男先生(名古屋大学大学院理学)へ引き継がれて開催される予定であり、次の会議が待ち遠しい。



写真1



写真2

## 第5回日本時間生物学会学会報告

会長 川崎 晃 一  
九州大学 教授 (健康科学センター長)

第5回日本時間生物学会学術大会は、平成10年11月13日から14日の2日間、福岡市健康づくりセンターで開催しましたが、関係各位の御協力により無事盛会のうちに終了することができましたことを先ず御報告申し上げます。

この学会は、昭和58年に故高木健太郎先生(参議院議員、元名古屋市立大学学長、名古屋大学名誉教授)を中心に、事務局を健康科学センターにおいて発足させた「生物リズム研究会」に始まります。10年間続いたこの研究会は1993年を最後に「臨床時間生物研究会」と併合して、1994年から日本時間生物学会として生まれ変わりました(日本時間生物学会誌、1:3-7, 1995を参照)。

近年、哺乳動物の時計遺伝子の発見などで、生体のリズムに関する研究は脚光を浴びてきております。学会直前の10月15日にも、時差ボケなどに関係する体内時計にかかわる遺伝子の働きが、脳の特定の場所によって支配されていることを、生命工学工業技術研究所の石田直理雄室長らがネズミで解明した、という記事が新聞に掲載されておりました。本学会でも基礎的な研究が数多く発表され、口演のみでなく、ポスターセッションでも、幾重にも人垣が出来て、白熱した討議が行われておりましたが、本学会の運営を司った者にとって大変喜ばしいことでした。ちなみに、応募演題は、昨年(83題:早稲田大学)より3題多い86題でした。九州での開催ということ考えると、極めて盛況であったと思います。

会長の私が臨床医であることに加えて、生体リズムの重要性を臨床医学へ是非導入したい、という考えもあって、シンポジウムは「時間生物学の医学・医療への応用」というテーマで次の7名の方々をお願いして、基礎から臨床医学さらには時間治療学に及ぶ幅広いテーマで発表

と討論が活発に行われました。

司会: 山梨医科大学医学部 田村康二教授  
九州大学薬学部 渡辺繁紀教授

1. 概日リズム異常と遺伝子。  
海老原史樹文(名古屋大学生命農学研究科)
2. リズム障害への分子時間生物学的アプローチ  
海老沢 尚(埼玉医科大学精神科)
3. 糖尿病モデル Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットの体内時計機能異常  
島添隆雄(九州大学薬学部)
4. 高齢者の概日リズム障害とそのアプローチ  
三島和夫(秋田大学医学部精神科)
5. 高血圧・心疾患に対する時間生物学的アプローチ  
大塚邦明(東京女子医科大学附属第二病院)
6. 循環器系作用薬の時間薬理学  
藤村昭夫(自治医科大学臨床薬理学)
7. 生体リズムと時間治療  
井尻裕, 西川圭一(山梨医科大学第二内科)

教育講演は若い研究者の参加も多いことから、「時計遺伝子から行動リズムまで」というタイトルで、基礎から臨床まで幅広い分野で活躍しておられる北海道大学医学部本間研一教授にわかりやすく解説していただきました。

招待講演には、九州大学医学部婦人科学産科学中野仁雄教授をお招きして「胎児の時間生物学」というタイトルで講演をしていただきました。中野教授は Medical Electronics を駆使した技法で、胎児の眼球運動のリズム性を見事にとらえ、これまでほとんど知られていない神秘的な世界の現象を私達に披露していただきました。胎児の成長発達に関わる概念に対する示唆に富む講演でした。

今回はじめての試みとして、類似の演題を集

めてミニシンポジウム 2 題（「視交叉上核」と「メラトニン」）を組み、一般演題より長い発表時間と総合討論の時間を設定してみました。一般演題として申し込まれていたものからピックアップして、こちらで一方向的に“ミニシンポ”としたため、戸惑われた演者もおられたかも知れませんが、ベテランの座長のもとで行われたため、極めて有意義な討論が展開されたのではないかと、この企画には満足しております。

もう一つの新しい試みとして、2日目の午後、学術大会と平行して一般市民公開講演会を開催しました。第3回学術大会を開催された際、田村康二会長が大学内に本学会のポスターを掲示していたところ、「“日本時間-生物学会”とはどんな学会ですか？」と尋ねられた、と話しておられたのが、ずっと耳に残っていました。一般の方々にとっては、なおさら“時間生物学”は馴染みのうすい言葉です。そこで、「生体リズムと健康」というテーマで、4人の講師に下記のタイトルで講演をお願いしました。

司会：西岡和男理事長（福岡市健康づくりセンター）  
藤島和孝教授（九州大学健康科学センター）

- 1 「生体リズムからみた高血圧・心臓病」  
上園慶子（九州大学健康科学センター）
- 2 「生体リズムの乱れと登校（出社）拒否」  
三池輝久（熊本大学医学部小児発達学）
- 3 「メラトニンは睡眠障害に有効か？」  
大川匡子（国立精神神経研究所）
- 4 「生体リズムと薬の効き目－薬との上手なつき合い方を考える－」  
中野重行（大分医科大学臨床薬理学）

150名余の聴衆は非常に興味を持って熱心に聴いておられ、盛会のうちに終了することができました。もう少し工夫して宣伝を行っていたら、もっと参加者は増えたと思います。なお、この講演会の内容を中心に、一般の人にも理解してもらえる啓蒙書を今秋には出版する予定です。

最後になりましたが、一言謝辞を述べさせていただきます。一年前に会長を引き受けたものの、それぞれ専門の異なる研究教育機関であるため、当センターの教官の応援も望めず、大会の運営に行きづまりを感じていました。そのような時期に、九大薬学部渡辺教授のご厚意で、島添助手の統率のもと研究室をあげての御協力いただき、本当に助かりました。この紙面を借りて心から厚く御礼申し上げます。

また、本大会における九大健康科学センター唯一の協力者であった上園慶子助教授が、当日は勿論、学会開催のための準備一切を取り仕切ってくれましたことを附記して、謝意を表します。

## 編集後記

◆編集長を拝命し、最初の学会誌をお届けします。気楽な気持ちで編集長をお受けしましたが、編集作業がこんなに大変だとは思いませんでした。中島前編集長には頭が下がります。本号は、時間の関係上(当初の発行予定日を大幅に遅れたため)自らコンピューターに向かって編集作業を行いましたので、多々不行き届きの点があると思いますがご容赦下さい。

◆既にお気付きのように、本号から表紙を新しくしました。デザイナーに時間をイメージした表紙を作るように依頼し、幾つかの案を作ってもらいました。そのなかから、何人かの方々の意見を参考にして、この表紙を選びました。時計の針が指す時刻に何か意味を持たせようかと考えましたが、いい考えが浮かびません。従って、時計の時刻には、全く意味がありません。何か良いアイデアがありましたらお寄せ下さい。

◆本号の総説は、ヒトの概日リズムの病理について、6名の方々に執筆をお願いしました。企画、取りまとめは、国立精神・神経センター精神保健研究所の内山真先生です。大変内容のある論文で、これからもこのような総説をどしどし載せて行きたいと

思いますので、投稿の方よろしく願います。また、海外で活躍する若い時間生物研究者が増えていきます。海外だより、国際学会情報など掲載してゆきたいと思いますので、情報をお持ちの方、編集局までお寄せ下さい。

◆本号から、総説をお書きいただいた方に別刷りを差し上げることにしました。学会誌としての学術的評価を上げることにつながればと思います。また、学会誌普及の機会を得るために、ISSN(国際標準逐次刊行物番号)に登録しました。ISSNは、国際標準化機構が定める国際規格の識別番号で、逐次刊行物に付与されるものです。

◆最後に、これからの編集局の方向性について一言。高橋会長の巻頭言にもありますように、学会発展のために学会誌の充実が不可欠です。現在年2回の発行ですが、いずれ、発行回数を増やして行く必要があるでしょう。去年の運営委員会でも、学会誌の編集に関して編集委員会を構成してより充実した会誌にするように求められました。現在、諸般の事情で編集委員会を構成するに至っておりませんが、早急に委員会を立上げねばと思っています。編集委員会、編集方針などについてご意見などありましたら、お寄せ下さい。

(海老原)

日本時間生物学会誌 Vol.5, No.1 (1999) 平成11年5月発行

発行:日本時間生物学会

(事務局) 〒464-8602 名古屋市千種区不老町 名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻内  
TEL:052-789-2498/FAX:052-789-2963

(編集局) 〒464-8601 名古屋市千種区不老町 名古屋大学大学院生命農学研究科 応用分子生命科学専攻内  
TEL&FAX:052-789-4066