

## 目次

巻頭言 現代社会と時間生物学	i
大川 匡子	
総説	
ヒトの時間認知 ～概日ペースメーカーとインターバルタイマー～	1
栗山 健一	
シアノバクテリア概日時計タンパク質 KaiA, KaiB, KaiCの解析	7
北山 陽子	
事務局報告	14
次期理事候補選挙結果	16
賛助会員リスト	17
執筆者のプロフィール	18
日本時間生物学会 会員名簿 2004年9月	19
第11回 日本時間生物学会・滋賀 抄録集	49

# 巻頭言

## 現代社会と時間生物学

大川 匡子

滋賀医科大学精神医学講座

昼夜の明暗環境が正常な睡眠・覚醒リズムを保つうえで必須の条件であるが、現代の24時間社会では夜に活動して昼間に眠るなど自然の昼夜環境とは異なった明暗サイクルで生活している機会も増加してきた。このような生活環境が生物時計の機能不全を引き起こし、正常な睡眠がとれない人々が多くみられる。さらにここ40年間で日本人の睡眠時間が約1時間も短縮し、夜遅くまで活動している夜型生活をする人々が急増している。

この問題は成人のみならず幼児や学童期の子供にもみられる。このような夜型生活は昼間に活動し夜に休むというヒト本来の生物リズムに反した生活であり、睡眠時間は生理的に必要とされる睡眠時間よりもはるかに短くなっている。このため昼間に強い眠気を感じながらも仕事に従事しなければならない状況が続くことになる。

最近、睡眠障害の診療で気付くことは昼間眠くて困る、集中できない、といった過眠症のような訴えで受診する患者さんが増えていることである。こうした患者さんを診察すると抑うつ傾向を呈している場合も少なくない。良く聞くと超過勤務で睡眠をとることのできる時間が不規則であったり、交代勤務で日中に眠らなければならないなどの生活が不規則になっている。量的にも質的にも十分な睡眠がとれていないことが原因となっている。このような勤務スケジュールの多様化と関連した睡眠の問題は生物リズムと睡眠のmisalignmentに基づくものである。交代勤務に長く従事しているとうつ病のリスクが増加し、10～15年で2～3倍にもなることも報告されている。最近のうつ病の増加や自殺者が一向に減少しないわが国の精神保健の現状もこのような生物リズムと関係している可能性がある。

さて生物リズムに関する基礎研究には近年大きな進歩がみられわが国からも世界のトップレベルの研究が数多くみられる。さまざまな生物の時計遺伝子の研究からリズム発現機構が明らかにされ、ヒトの生物リズム障害の病態の解明にも近づきつつある。ヒトの生物時計の周期は本来24時間より長いとされてきたが、周期が約23時間という短い周期を持つ人類が発見された。症状としては極端な早寝、早起きの人々である。さらに朝型、夜型の生活リズムに特有な遺伝子特性が明らかにされつつある。おそらく個人の適正睡眠時間も遺伝子によって決められているのだろう。遺伝子によって決められているリズムに関するさまざまな生物学的特性も環境で変わりうることも明らかである。

このような取組みは、現代社会の生活習慣やさらに将来ますます多様化する生活スタイルを考慮し、環境問題、社会問題として応用することができる。24時間の地球環境で健全な社会機構を維持するために時間生物学は大きな課題を担っている。そしてわが国の時間生物学会は臨床研究、基礎研究において最先端にいることを鑑み、その成果を総合的な成果として発振する段階にきている。さらにわが国の生物リズムについての最先端研究が未来の人間の発展へ向けて大いに飛躍することが期待される。

# ヒトの時間認知

## ～概日ペースメーカーとインターバルタイマー～

栗山 健一

国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部  
大宮厚生病院 精神神経科

ヒトを含めたほとんどの高等動物が概日ペースメーカー以外に短時間の時間間隔を計測する体内時計を持っていることが知られている。この時間間隔を測るインターバルタイマーは、積極的に行動のタイミングや間合いをとり、環境へ適応するために重要な役割を果たしていると言われている。動物の場合、行動パターンを客観的に観察することでインターバルタイマーの機能を評価することができるが、ヒトの行動は社会的枠組みや人為的なルールで縛られており、また正確な腕時計の利用が習慣化してしまっているために評価が困難である。我々は時間産出法を用いることでインターバルタイマーの正確性を客観的に評価し、インターバルタイマーの概日特性とともに、心理的・身体的影響をほとんど受けない堅固なシステムである事を明らかにした。インターバルタイマーは行動の手がかりのみでなく、我々の精神活動にも深く関わっている事が示唆されており、その特性を認識することで精神活動の一部を理解することができる。また、中核的精神疾患の背景にインターバルタイマーの機能不全が存在することが指摘されており、精神症状の構造を理解するうえで手掛かりとなると思われる。

### 1. 2種類の体内時計

近年、ほとんどの高等動物が概日ペースメーカー以外に、比較的短い時間経過を推し量る体内時計（インターバルタイマー）を生得的に備えていることが知られている<sup>27)</sup>。例えば、ジュズカケバトの雄と雌はこれらの2種類の体内時計を参考にしながら、抱卵と捕食活動のタイミングをとっていることが知られている<sup>6), 27)</sup>。雄は決められた一定時間のみ狩りに飛び立ち、狩の間雌が巣を守り、その後交代して雄が巣で卵を温める。狩を行う際、または天敵から身を守る際に行動のタイミングを計るため、インターバルタイマーは重要な適応上の役割を担っている。

概日ペースメーカーは、主にホルモン動態や睡眠・覚醒のリズムをコントロールすることによって日内のおおよその時刻情報を与えているのに対して<sup>16)</sup>、インターバルタイマーはより短い、分・秒単位の時間情報を提供しているシステムと考えられている<sup>5)</sup>。ほぼあらゆる動物がこの概日ペースメーカーとインターバルタイマーを巧みに用いて、天敵から身を守り、食物を捕獲するための計画を立て、適応

行動のタイミングをとっている<sup>5), 16), 27)</sup>。

ヒトも例外ではなく、このインターバルタイマーを無意識に用いて行動を規定している<sup>10), 27)</sup>。腕時計という便利な器具が、意識的に測時する場面ではインターバルタイマーを機能的に代償してしまったために、その重要性は薄められてしまったかに感じられるが、我々のほとんどの精神活動、行動発現においてインターバルタイマーの存在が不可欠である。

### 2. 時間情報処理の神経基盤

概日ペースメーカーは視床下部の視交叉上核に位置し、各種の生体ホルモンや体温、自律神経等の概日周期を発振していることが知られている<sup>16)</sup>。一方、インターバルタイマーの機能を構成する神経学的基盤については、一定した見解が未だに無い<sup>18)</sup>。

Harringtonらはf-MRIを用いインターバルタイマーの機能に関連した脳内活動を調べたところ、基底核・小脳・連合野皮質の神経ネットワークが関係していると報告している<sup>8)</sup>。また、Lalondeらは小脳・基底核・前頭前野の活動が時間知覚に関連して増加

していることを報告している<sup>15)</sup>。インターバルタイマーのメカニズムは砂時計に例えられる<sup>10), 20), 24)</sup>。砂の役割をするのが、あるオシレーターから規則正しく発せられる神経インパルスであり、この量をカウントする事で単位時間を計測しているというのがインターバルタイマーの主要なモデルである。このモデルに基づいて考えると、HarringtonらやLalondeらの報告した、基底核や小脳が砂時計の砂を形成する規則的な神経インパルスを発生しているオシレーターであると考えられ、皮質はこれを知覚、評価する際の判断に関連して活動すると考えられる。

### 3. 時間認知の心理的修飾

ヒトでは、ある長さの時間を再現させたり、ある長さの時間を提示し経過時間の評価をさせたりすることでインターバルタイマーの正確さを調べることができる。心理学的には前者を‘時間知覚 (time perception)’、後者を‘時間評価 (time estimation)’と区別して扱われることが多いが<sup>20), 24)</sup>、主に比較的短時間 (秒・分単位) の時間知覚法が、混乱要因の影響が少なく、鋭敏にインターバルタイマーの機能を反映すると考えられる。

主観的な時間の流れは一樣ではなく、場面によって異なることは経験的によく知られている。退屈な会議に費やす2時間と楽しい映画を見て過ごす2時間では、誰もが後者のほうが、時間が速く過ぎたと感じるに違いない。しかし、時計の針は両者とも同様の時を刻んでおり、時間経過自体に質的な差異はない。異なっているのはあくまでも時間を知覚するヒトの状態の差である。こうした様々な条件下で変化する、ヒトの時間経過速度の捉え方は‘心理的時間’と呼ばれ、古くから心理学研究者の興味の対象であった。

ヒトの心理的時間はどのような心理的・身体的コンディションに影響を受けるのであろうか。まず我々が経験的に感じるのは、上記の例のように気分等の心理条件によって心理的時間に影響を受けるのではないかという予測がたてられる。Watts & Sharrockは蜘蛛が嫌いな人を対象にガラスの容器に入った蜘蛛を一定時間凝視させ、見つめていた時間を見積もらせる実験を行った<sup>26)</sup>。その結果、恐怖心 (嫌悪感) を持っているときと有意に時間を長く感じると報告した。つまり気分という心理状態が心理的時間に影響を与えることを実験的に証明したのであるが、気分以外の心理的・身体的コンディションも影響要因になりうるということが予測される<sup>1)</sup>。作業中の時間は、

何もせずにボーっとしている時間よりも速く経過するという経験は誰もが持っているであろう。これを確かめるためにFortinらは短期記憶課題を20秒カウントさせる課題と同時に往復する実験を行い、記憶課題負荷により、カウント時間が延長すると報告している<sup>1)</sup>。つまり心理要因のみではなく、脳高次領域の活動性が高まるか、時間カウント課題に配分される注意量が減少することも心理的時間に影響を与える可能性が示唆される。

### 4. 時間知覚の日内変動

野生動物は、インターバルタイマーと概日ペースメーカーを行動決定の手がかりとし、種の保存に役立てているが、これら2種類の体内時計を同調させて行動のタイミングをとっている種も存在する。前述のジュズカケバトの雄は一定時間狩りに飛び立ち、帰巣後に雌と交代して巣で卵を温める。ところが、実験室で雄の帰りを数時間ずらしただけで雄と雌は喧嘩をはじめ、卵を温めるのをやめてしまう<sup>6), 27)</sup>。彼らは概日ペースメーカーとインターバルタイマーとを組み合わせ活用し、抱卵・捕食活動のタイミングを精密にとっており、雌雄の同調が崩れると番 (つがい) として成立しなくなってしまうのである。

ヒトの時間知覚が日内変動することをPöppelらはヒトの行動実験の中で示した<sup>17)</sup>。時計を見ずに10秒をカウントさせる課題を4時間おきに行ったところ、昼間は実際の10秒より短くカウントするのに対し、夜間は実際の10秒より長くカウントした。この事は、インターバルタイマーの速度が昼間は速く、夜間は遅くなる事を示している。さらにAschoffはフリーラン実験の中で、この時間知覚の日内変動が直腸温変化と負の相関を持つ傾向があると報告している<sup>2)</sup>。これらの報告はインターバルタイマーが概日ペースメーカーに影響を受けて働いている可能性を示唆する。

### 5. インターバルタイマーの機能的特徴

我々は、心理的・身体的要因および概日ペースメーカーによるインターバルタイマーへの影響を調べるために、14名の若年健康成人を対象に10秒時間産出課題を用いた実験を行った<sup>13)</sup>。10秒時間産出法とは、時間の表示されないストップウォッチを用い、スタートボタンを押してから、できるだけ正確に10秒後にストップボタンを押して10秒間を産出する方法である<sup>13), 14)</sup>。例として1分間を産出したときに、50秒でストップウォッチを止めた場合、インターバル

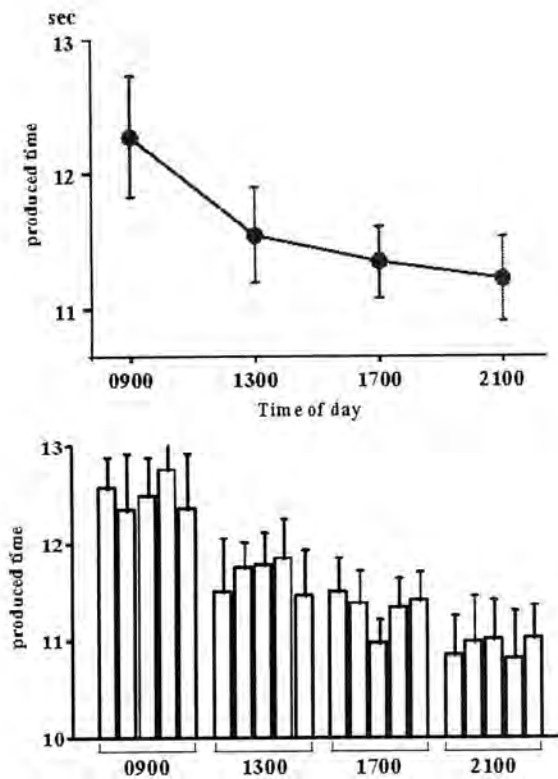


図1 産出時間の時刻変動と同時負荷課題の影響  
 上：セッションごとの産出時間の平均値と平均誤差をプロット。午前9時から午後9時まで、徐々に産出時間は減少する。下：各セッションごとに5種類の条件に別けて表示。左から、単に10秒産出した場合、数字・図形・単語の3種類の作動記憶課題を同時負荷した場合、報酬を与えた場合。5条件間で有意差は見られず、時刻効果のみみられた。

タイマーの針の速度は実際の時刻経過よりも速く、実際より時間の流れが遅く感じていることを示す。

単に10秒産出した場合と、数字・図形・単語の3種類の作動記憶課題をそれぞれ同時に行った場合、さらに産出した10秒が実際の10秒に近かった際に報酬を与えモチベーションを高めた場合の5種類の課題を同一日中に4時間おきに4回行い、各条件間の産出時間の差および課題施行時刻による差を検討した。影響要因を厳密に統制するために、気温、湿度、照度等の環境条件および食事、対人接触、娯楽等の行動条件を一定とした隔離実験室内で実験を行った。その結果、単純な10秒産出の場合と、作動記憶負荷時、報酬条件では有意な差が生じず、いずれの場合も1回目の課題から4回目の課題にかけて徐々に産出時間が短くなった(図1)。つまり、脳高次領域の活動性の亢進や時間産出課題に配分される注意量の減少はインターバルタイマーの正確性に影響をほとんど

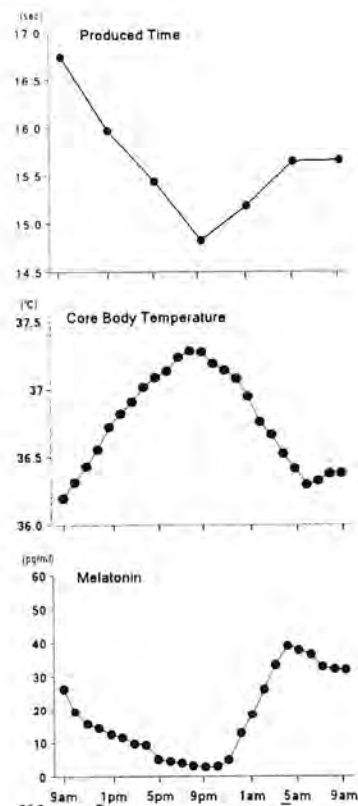


図2 産出時間、深部体温、血漿メラトニンレベルの概日変動

代表的な一例のデータを示す。上：産出時間の経時変化、中：深部体温の経時変化、下：血漿メラトニン濃度の経時変化。産出時間は4時間おきのデータの平均値。深部体温と血漿メラトニン濃度は1時間おきのデータの平均値。産出時間は深部体温とほぼ対称的な概日変動を示している。

ど及ぼさず、時刻条件のみがインターバルタイマーの速度に影響を与えている可能性を示唆する。産出した時間が徐々に短くなるということは、インターバルタイマーの針の速度が徐々に速くなることを示し、また心理的時間経過が遅くなっていくことを示している。経験上、午前中は時間が早く進むように感じるのに対し、午後から早晩にかけては時間がゆっくり進むように感じるが、この結果はこうした現象の背景を捉えたものにはかならない。

ただし、この実験では朝から夜までの約半日の経過のみでしか検討されておらず、産出時間の日内変動の周期性およびその原因に関して言及できない。このため次に、我々は24時間の実験スケジュールの中、4時間おきに7回、10秒産出課題を行った<sup>14)</sup>。実験は同様の厳密にコントロールされた環境下で、直腸温を連続測定する他に、1時間おきに血漿サンプルを採取し各ホルモン濃度を測定し、また心理状態の

変化を質問紙を用い1時間おきに定量した。この結果、産出時間は時間経過とともに増減する概日振動を示し(図2)、深部体温リズムや血中メラトニンリズムと強く相関を持って変化した。一方、コルチゾルや心理変化とは有意な相関はなかった。つまり、インターバルタイマーは概日ペースメーカーの影響を受けて機能し、心理的な影響はほとんど受けないことがわかった。

## 6. インターバルタイマー機能の概日変動

インターバルタイマーは午前9時頃最も進みが遅くなり、午後9時頃進みが速くなるといった、ほぼ1日の周期で進捗が変動し、その変動の周期は深部体温変動とパラレルである<sup>13),14)</sup>。この変化が概日ペースメーカーの直接の出力を受けたものであるのか、深部体温の影響を受けてのものであるのかは重要な問題である。人為的に体温を上昇させて時間知覚を調べた実験も報告されているが、混乱因子が多く結果の信頼性は低いと言わざるを得ず、今後の課題である<sup>7),9)</sup>。しかし健康人においては、インターバルタイマー機能が心理的状態や注意、大脳皮質活動に影響を受けにくく、一日の中で一定のパターンで変化しているという事実は確かである。

我々が行動を起こす際、常に時間的見積もりが無意識的に必要となる。10分後に友人と待ち合わせをしているとしよう。それまでに何ができるか考える際、我々は無意識的にインターバルタイマーを活用し、おおよその10分を見積もる。また、会議で議長が結論を述べる際、ゆっくりと間をおきながら陳述を進めると説得力が増すが、この発言のスピードや適切な間を作り出す際にもインターバルタイマーを無意識的に参考にしていると考えられる。このように、野生動物と同じようにインターバルタイマー機能は行動発現の際に不可欠な要素であるが、なぜ日内変動するのかは未だ謎である。前述のジュズカケバトのように、インターバルタイマーと概日ペースメーカーを巧みに組み合わせることで自然界を生き抜くのに有利であることの名残であるのかもしれない。ただし、インターバルタイマーの機能不全が適応上不利な要素であることは言うまでもなく、統合失調症やうつ病などの精神疾患においてインターバルタイマーの機能不全が見られることは興味深い<sup>11),12),23),25),26),28)</sup>。

## 7. 精神疾患の時間認知障害

中枢神経系の機能変調である精神疾患において、

	時間認知の特徴	精神症状
統合失調症	・時間を長く見積もる ・個人差および健常人との差が大きい	時間が止まってしまった世界から取り残された他人より優れている(劣っている) → 妄想着想・無為等の出現
うつ病	・時間を長く見積もる ・時間認知の概日変化が健常人と逆転	時間が解決してくれない → 微小・罪業妄想等の出現 不快な一日が永遠に続くのでは → 抑うつ気分の日内変動

表1 精神疾患における時間体験の特徴と精神症状  
時間認知の病理と精神病症状との関連が推測されている。インターバルタイマー機能の破綻が、精神病症状の出現や妄想的色付けの基盤となる。

主観的な時間体験の様式が健常人と異なっており<sup>31),32),35),36)</sup>、各精神疾患特有の時間体験様式が中核的精神症状と関連していることが指摘されている(表1)。

### 1) 統合失調症の異常時間体験

統合失調症に時間認知課題を課すと健常人と比べて、時間間隔を不正確に見積もる。しかし、主観的時間体験が速いのか遅いのかについては、報告が一定しない。統合失調症患者は実際の時間よりも長く見積もるとい報告がいくつかある<sup>23),26),28)</sup>。統合失調症患者は、実際には1時間しかたっていない場合に2時間経過したと感ずる。すなわち、インターバルタイマーの進捗が健常人より早いため時間を長くとらえる。統合失調症患者が、時間が止まったように感じるあるいは1日が長くつらいと訴えることがしばしばあるが、こうした訴えとこれらの研究における所見が関連すると考えられる。一方、統合失調症患者は健常人よりも短く見積もるとする報告もある<sup>25)</sup>。これは、インターバルタイマーの進捗が遅いため、外界の時間の流れを速く感じることを示している。長期入院中の患者の中には周りの時間についていけない、1日があっという間に過ぎてしまうと述べるものがしばしばある。

健常人にドパミン作動薬を投与した場合に時間の流れを遅く感じ、ドパミン拮抗薬を投与した場合に時間の流れを速く感じるという報告があり<sup>19)</sup>、ドパミン神経系がインターバルタイマーの進捗を調節している可能性が示唆されている<sup>21)</sup>。統合失調症の生物学的基礎として、抗精神病薬の力価がドパミン遮断作用と相関することやドパミン神経系の過活動をもたらすメタアンフェタミンにより統合失調症とよく似た精神症状が惹起されることなどから、ドパミン神経系の過活動が推測されており、統合失調症にみられる時間認知の異常がドパミン神経系の活動と

関連していることを示唆する。

## 2) うつ病の異常時間体験

うつ病患者は実際の時間よりも長く見積もるとい  
う報告が多い<sup>11),12)</sup>。うつ病の病態としてセロトニン  
もしくはノルアドレナリンといったモノアミン系神  
経伝達物質の不足が推測されているが、抗うつ薬で  
ある選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬を負  
荷した対象は、時間の見積もりの正確性が増したと  
する報告があり<sup>2)</sup>、抗うつ効果との関連から興味  
が持たれている。

さらに、すでに述べたように健常人では時間認知  
が概日リズムに影響を受けて変化し、朝は時間を短  
く見積もり、夜になるにつれて時間を長く見積も  
るようになるといった概日変化を示す<sup>13)</sup>。一方、うつ  
病患者は、朝は時間を長く見積もり夜は短く見積も  
るといふ健常人とは逆の概日変化が報告されている<sup>3)</sup>。  
つまり、うつ病では、朝は時間がゆっくり流れ、  
夜はあっという間に終わってしまうように感じるこ  
とになる。内因性うつ病では抑うつ気分の日内変動  
が症状の特徴の一つであり、朝方に抑うつ気分が増  
悪することが多い。午前中に現実の時間の進みに比  
しゆっくり時が流れると感じるため、1日をとて  
長いものと錯覚し“いやな気分が永遠に続く”と感  
じるといった生理学的背景が考えられる。こうした  
疾病特異的な生理学的・認知的異常が、うつ病の  
中核症状の背景に存在することが明らかとなっている。  
Binswangerはうつ病患者が時間の流れを遅く感  
じることについて、うつ病者は過去にとどまり未来  
を失っているために時間の流れを遅く感じると思  
えた<sup>14)</sup>。うつ病患者は時間の流れを遅く感じ、現在  
のみならず過去さえもなかなか過ぎ去らないと思  
うため、過去の出来事へのこだわりが捨てられない  
のだという。健常人は失敗をしても時間が解決してく  
れると考えることができるが、うつ病患者においては  
時間は解決してくれないのである。

## 8. おわりに - インターバルタイマーの研究

紀元後4世紀半ばの思想家アウグスティヌスは自  
著「告白」の中で、時間とは‘魂の延長 (distentio  
animi)’であると述べている<sup>15)</sup>。彼は、時間は主観  
的にしか論じられない事に気付きこのように述べた  
のであるが、インターバルタイマーという神経シス  
テムの存在を端的に示している。しかし、いまだそ  
の存在や性質の一端が解明されているに過ぎず、具  
体的概念はモデルの域を脱していない<sup>16),17)</sup>。複雑な  
精神活動から、運動、日常行動にわたるほとんどの

我々の高次脳機能の背景にこのインターバルタイマ  
ーが関与していると推測される。脳を知る上でイン  
ターバルタイマーの解明が不可欠であり、今後の研  
究の推進が期待される。

## 参考文献

- 1) Angrilli A, Cherubini P, Pavese A and Mantre-  
dini S: The influence of affective factors on time  
perception. *Percept Psychophys*. 59: 972-982.  
(1997)
- 2) Aschoff J: Human perception of short and long  
time intervals: Its correlation with body tem-  
perature and the duration of wake time. *J Biol  
Rhythms*. 13: 437-442. (1998)
- 3) Elsass P, Mellerup ET, Rafaelsen OJ, Theilgaard  
A: Lithium effects on time estimation and  
mood in manic-melancholic patients. A study of  
diurnal variations. *Acta Psychiat Scand*. 60: 263-  
271. (1979)
- 4) Fortin C, Masse N: Order information in short-  
term memory and time estimation. *Mem and  
Cognit*. 27, 54-62. (1999)
- 5) Gibbon J and Church RM: Time left: linear ver-  
sus logarithmic subjective time. *J Exp Psychol  
Anim Behav Process*. 7: 87-107. (1981)
- 6) Gibbon J, Morrell M and Silver R: Two kinds of  
timing in circadian incubation rhythm of ring  
doves. *Am J Physiol*. 247:1083-1087. (1984)
- 7) Hancock PA: Body temperature influence on  
time perception. *J Gen Psychol*. 120: 197-216.  
(1993)
- 8) Harrington DL, Haaland KY and Knight RT:  
Cortical networks underlying mechanisms of  
time perception. *J Neurosci*. 18: 1085-1095.  
(1998)
- 9) Hoagland H: The physiological control of judg-  
ments of duration: Evidence for chemical clock.  
*J Gen Psychol*. 9: 267-287. (1933)
- 10) Ivry RB: The representation of temporal infor-  
mation in perception and motor control. *Curr  
Opin Neurobiol*. 6: 851-857. (1996)
- 11) Kitamura T, Kumar R: Time passes slowly for  
patients with depressive state. *Acta psychiat  
Scand*. 65: 415-420. (1982)
- 12) Kuhs H, Hermann W, Kammer K, Tolle R: Time

- estimation and the experience of time in endogenous depression (Melancholia) : an experimental investigation. *Psychopathology*. 24: 7-11. (1991)
- 13) Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Kamei Y, Nishikawa T and Takahashi K: Circadian fluctuation of time perception in healthy human subjects. *Neurosci Res*. 46: 23-31. (2003)
  - 14) Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Shibui K, Kamei Y: Circadian rhythm of perceived passage of time in humans. 1st World Congress of Chronobiology Program & Abstracts: 60. (2003)
  - 15) Lalonde R, Hannequin D: The Neurobiological Basis of Time Estimation and Temporal Order. *Reviews in the Neurosciences*. 10: 151-173. (1999)
  - 16) Moore-Ede MC, Czeisler CA and Richardson GS: Circadian time-keeping in health and disease. 1. Basic properties of circadian pacemakers. *N Engl J Med*. 309: 469-476. (1983)
  - 17) Pöppel E and Giedke H: Diurnal variation of time perception. *Psychol Forsch*. 34: 182-198. (1970)
  - 18) Pouthas V, Maquet P, Garnero L, Ferrandez AM and Renault B: Neural basis of time estimation: a PET and ERP study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 50:598-603. (1999)
  - 19) Rammsayer TH: Dopaminergic and serotonergic influence on duration discrimination and vigilance. *Pharmacopsychiatry*. 22:39-43. (1989)
  - 20) Rammsayer TH and Vogel WH: Pharmacologic properties of the internal clock underlying time perception in humans. *Neuropsychobiology*. 26: 71-80. (1992)
  - 21) Rammsayer TH: Neuropharmacological evidence for different timing mechanisms in humans. *Q J Exp Psychol B*. 52: 273-286. (1999)
  - 22) Rammsayer TH, Hennig J, Haag A, Lange N: Effects of noradrenergic activity on temporal information processing in humans. *Q J Exp Psychol B*. 54: 247-258. (2001)
  - 23) Tracy JI, Monaco C, McMichael H, Tyson K, Chambliss C, Christensen HL, Celenza MA: Information-processing characteristics of explicit time estimation by patients with schizophrenia and normal controls. *Percept Mot Skills*. 86: 515-526. (1998)
  - 24) Treisman M: Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the 'internal clock' . *Psychol Monogr*. 77: 1-31. (1963)
  - 25) Tysk L: A longitudinal study of time estimation in psychotic disorders. *Percept Mot Skills*. 59: 779-789. (1984)
  - 26) Tysk L: Estimation of time by patients with positive and negative schizophrenia. *Percept Mot Skills*. 71: 826. (1990)
  - 27) Virginia M: Setting a biological stopwatch. *Science* 271: 905-906. (1996)
  - 28) Wahl OF, Sieg D: Time estimation among schizophrenics. *Percept Mot Skills*. 50: 535-541. (1980)
  - 29) Watts FN and Sharrock R: Fear and time estimation. *Percept Mot Skills*. 59: 597-598. (1984)
  - 30) アウグスティヌス (服部英次郎 訳) : 告白 下巻. Pp113-141. 岩波書店. (1976)
  - 31) アリエティ (殿村忠彦・笠原嘉 監訳) : 精神分裂病の解釈 I. pp344-348. みすず書房. (1995)
  - 32) ビンスワンガー (山本巖夫・宇野昌人・森山公夫 訳) : うつ病と躁病. pp42-64. みすず書房. (1972)
  - 33) フレス (原吉雄 訳、佐藤幸治 校) : 時間の心理学 - その生物学・生理学. 創元社. (1960)
  - 34) ベッペル (田山忠行・尾形敬次 訳) : 意識の中の時間. 岩波書店. (1995)
  - 35) ミンコフスキー (中江育生・清水誠 訳) : 生きられる時間 I. pp30-45. みすず書房. (1972)
  - 36) ヤスパース (西丸四方 訳) : 精神病理学原論. pp44-49. みすず書房. (1971)



# シアノバクテリア概日時計タンパク質 KaiA, KaiB, KaiCの解析

北山 陽子

名古屋大学大学院 理学研究科  
生命理学専攻 日本学術振興会特別研究員

シアノバクテリアは現在のところ、概日リズムを示す唯一の原核生物であることが知られており、概日時計の分子機構について多くの研究がなされてきた。その結果、シアノバクテリアにおける振動発振の原理は真核生物と共通しているが、細部については独自のシステムがあることがわかってきた。最近の研究によって明らかになりつつあるシアノバクテリアの概日時計機構について、特に生化学的解析および構造解析から推測される時計タンパク質 KaiA, KaiB, KaiCの機能について解説する。

## 1. はじめに

光合成細菌であるシアノバクテリアは、原核生物において初めて概日リズムが存在することが示された生物である。二十年以上前から光合成活性、窒素固定活性、アミノ酸の取り込み、細胞分裂などに概日リズムが観察されていたが、これらの概日リズムを示すシアノバクテリアでは遺伝子操作が困難であった<sup>1, 3-5, 36-37)</sup>。シアノバクテリアの概日時計機構の分子遺伝学的解析は遺伝子操作の容易な *Synechococcus elongatus* PCC 7942 という淡水性の単細胞シアノバクテリアに発光レポーターを導入し、遺伝子発現の概日リズムを生物発光として観察できるようになったことから始まった<sup>18)</sup>。発光レポーターを導入したシアノバクテリアを用いて概日リズム変異体のスクリーニングが行われ、時計遺伝子群 *kaiABC* がクローニングされた<sup>8, 19)</sup>。*kaiABC* 遺伝子群の遺伝学的解析から、*kaiA*, *kaiB*, *kaiC* の三つの遺伝子はどれもリズムを形成するために必須であり、KaiA が *kaiC* 遺伝子発現をポジティブに、KaiC が *kaiC* 遺伝子発現をネガティブに制御することによってリズムが形成されると考えられている<sup>8)</sup>。真核生物でも、時計遺伝子の転写翻訳のフィードバック制御によって概日リズムが形成されると考えられており<sup>40)</sup>、振動発振機構は原核生物と真核生物において共通であるといえる。しかし、シアノバクテリアと真核生物の概日時計には大きな違いが存在する。真核生物において時計タンパク質の多くは転写因子として直接に時計の

フィードバックループの遺伝子発現を制御するのに対して<sup>40)</sup>、KaiA, KaiB, KaiC は転写因子として直接遺伝子発現を制御しているとは考えられていない。KaiA, KaiB, KaiC はアミノ酸配列上から機能を推測できず、その生化学的機能は未だにはっきりしない。さらに、*Synechococcus elongatus* PCC 7942 ではすべての遺伝子発現に概日リズムがあることが知られている<sup>22)</sup>。これらの特徴をもつシアノバクテリア概日時計機構を理解するには、KaiA, KaiB, KaiC の生化学的性質、機能を知る必要があるだろう。そこで本総説では、近年の Kai タンパク質の遺伝学的、生化学的解析および立体構造上のデータから明らかになってきたシアノバクテリアの概日時計機構の概要をまとめた。

## 2. シアノバクテリアの概日時計機構

さきほど述べたように KaiA, KaiB, KaiC は機能未知であったが、遺伝学的解析から次のような役割が推測されていた。1) 破壊によって概日リズムが消失することから、概日リズム形成に必須である。2) アミノ酸置換変異によって周期が変化、もしくは無周期になることから、Kai タンパク質の構造や性質が概日リズムを維持するために重要である。3) *kaiA* を誘導性のプロモーターにつなぎ過剰に発現すると *kaiBC* 遺伝子発現が上昇するため、KaiA は *kaiBC* 発現を促進する働きがある (*kaiB*, *kaiC* はオペロンを形成して発現している)。4) それとは反対に *kaiC* を

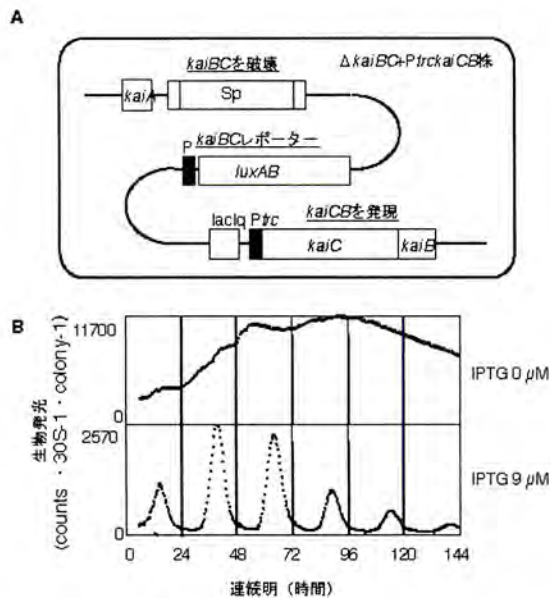


図1 IPTGの量に応じて、*kaiBC*破壊株での概日リズムは回復する  
 (A) ゲノム上の *kaiBC* を破壊したうえで、IPTG によって誘導ができる *Ptrc* に *kaiCB* をつないで *kaiCB* を発現するコンストラクトを導入したシアノバクテリアを用いた。誘導をかけたときの *kaiBC* 遺伝子発現を *PkaiBC* にルシフェラーゼ遺伝子をつないで測定した。  
 (B) *kaiBC* を破壊すると概日リズムは消失するが (上パネル: IPTG を加えない)、IPTG の量に依存してリズムが回復した (下パネル: IPTG 9  $\mu$ M)。

過剰に発現すると *kaiBC* 発現が減少するため、KaiC は自分自身の遺伝子発現の抑制因子である。5) *kaiC* を一過的に過剰発現すると過剰発現させた時刻に応じて振動の位相が変化するため、KaiC が時計の時刻を決めている。つまり、シアノバクテリアの概日時計は KaiA と KaiC の転写翻訳のフィードバック制御によってコントロールされ、特に KaiC は時計を動かし、時刻を決めている非常に重要な因子である<sup>8)</sup>。

先ほど述べたように *kaiC* は *kaiBC* 遺伝子発現を抑制するが、*Synechococcus elongatus* PCC 7942 において promoter trap 法を用いて調べた結果、*kaiC* の過剰発現は *kaiBC* だけでなくゲノム上の大部分の遺伝子発現を抑制していた<sup>29)</sup>。また、*kaiBC* を破壊しリズムを喪失させたシアノバクテリアにおいて、*kaiBC* 遺伝子を本来のプロモーターではなく誘導性プロモーターを用いて発現させると、リズムが完全に回復した (図1)<sup>29, 43)</sup>。これらの結果から KaiC は自分自身を含めてゲノム上の遺伝子すべての発現を制御していると考えられるようになった。

### 3. 時計の中心因子 KaiC

三つの Kai タンパク質のうち、KaiC にはアミノ酸配列に機能を推測するヒントが存在していた。KaiC には ATP/GTP 結合モチーフ存在することである<sup>8)</sup>。この KaiC 上の ATP 結合モチーフには実際に ATP が結合し、変異を導入すると概日リズムが損なわれる<sup>30)</sup>。そのため、KaiC に ATP が結合することが機能上重要であると考えられる。さらに KaiC が RecA/DnaB ファミリーに属することもわかった<sup>21)</sup>。RecA/DnaB ファミリーは 6 量体構造を持つことが知られているが、電子顕微鏡を用いた研究から KaiC は ATP との結合に依存して 6 量体を形成することが報告されている<sup>6, 27)</sup>。また、ゲルろ過実験によって調べた結果、細胞内での KaiC も 6 量体に相当するサイズで存在していた<sup>12)</sup>。RecA は ATP 依存的 DNA 組み換え酵素であり、DnaB は DNA ヘリケースであるため、KaiC も同様に DNA に結合し機能するのではないかと推測されるが、実際にゲルシフトアッセイによって KaiC は forked DNA に結合することが示されている<sup>27)</sup>。これらの結果に加えて *Synechococcus elongatus* PCC 7942 ではすべての遺伝子発現に概日リズムが観察されることから<sup>22)</sup>、KaiC は DNA に直接結合し、染色体の構造を変化させることで細胞全体の概日遺伝子発現を制御するのではないかと推測されている<sup>26, 43)</sup>。*Chlamydomonas* のクロロプラストにおいて、DNA の supercoiling の状態が概日リズムをもって振動していることがすでに報告されており<sup>34)</sup>、クロロプラストの染色体は原核生物の染色体に相似していると考えられるため、シアノバクテリアにおいても同様の現象がおこっている可能性があるだろう。しかし、KaiC がシアノバクテリア細胞内で DNA に結合しているかどうかはまだ示されておらず、また KaiC が特定の DNA 配列に結合するという結果も得られていない。

DNA との結合以外にも、KaiC にはもう一つ機能に結びつく特徴がある。KaiC は自己リン酸化し<sup>30)</sup>、細胞内では時間依存的にリン酸化している<sup>11)</sup>。KaiC のリン酸化は概日リズムにおいて重要だと考えられているが、リン酸化がどのような役割を持っているかは明らかではなかった。最近、我々の研究グループによって質量分析法を用いて KaiC のリン酸化サイトが決定された<sup>31)</sup>。その結果、KaiC は 431 番目の serine および 432 番目の threonine の二ヶ所がリン酸化されることがわかった。それぞれのリン酸化サイトに変異を導入したシアノバクテリアでは概日リズム

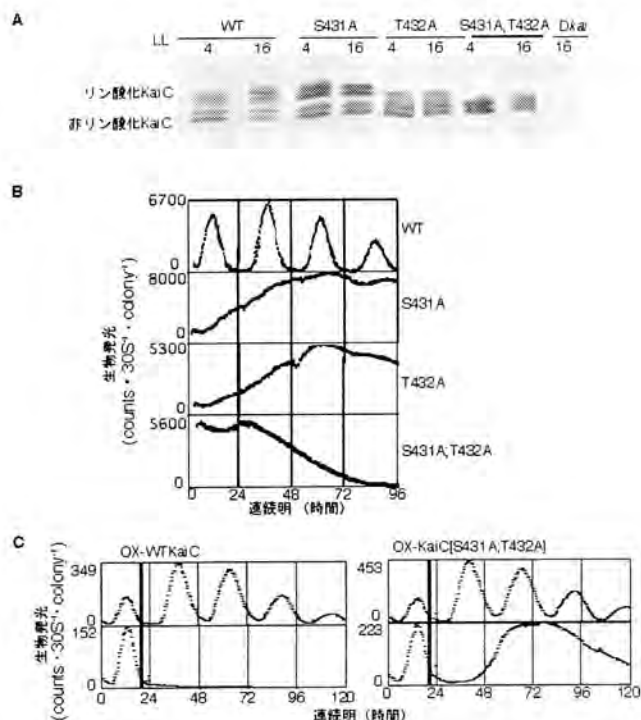


図2 KaiCのリン酸化が概日リズムに与える影響  
 (A) 野生型 (WT) およびリン酸化部位に変異を導入した変異体 (S431A, T432A)、ニカ所に変異を導入した株 (S431A;T432A)、*kai*遺伝子破壊株 (*Dkai*) を12時間暗処理後、連続明4時間後と16時間後にサンプリングし、ウエスタンブロットを行った。野生型の上4本のバンドがリン酸化KaiCであり、S431AおよびT432A株ではそれぞれ2本しか検出されなかった。二重変異株ではリン酸化KaiCは完全に検出されなかった。  
 (B) 野生型およびリン酸化変異株の *kaiBC* 遺伝子発現リズム  
 (C) リン酸化が KaiC の negative feedback 活性に与える影響  
 野生型の KaiC (左パネル) と KaiC[S431A;T432A] (右パネル) を過剰発現したときの、*kaiBC* プロモーター活性を測定した。太い線で示した時間に IPTG を与えた。

ムが完全に消失していた (図2B)。KaiA, KaiB, KaiCは相互作用しており<sup>9)</sup>、3つのKaiタンパク質は主観的夜に大きな複合体を形成しているが<sup>12)</sup>、リン酸化しないKaiCはKaiA, KaiBとの相互作用はおこらないことも分かった。さらに、リン酸化サイトに変異を導入しリン酸化しなくなったKaiCを過剰に発現すると、野生型のKaiCを過剰発現した時に観察される *kaiBC* 遺伝子発現の完全な抑制がおこらないことが分かった (図2C)。そのため、KaiCはリン酸化することで転写抑制活性が調節されていると考えられる。リン酸化の有無によってKaiAやKaiBとの相互作用が変化することからKaiCのリン酸化がKai複合体形成をコントロールし、時計タンパク質の複合体による転写調節を制御しているのかもしれない。  
 真核生物の時計因子ではリン酸化が分解のシグナ

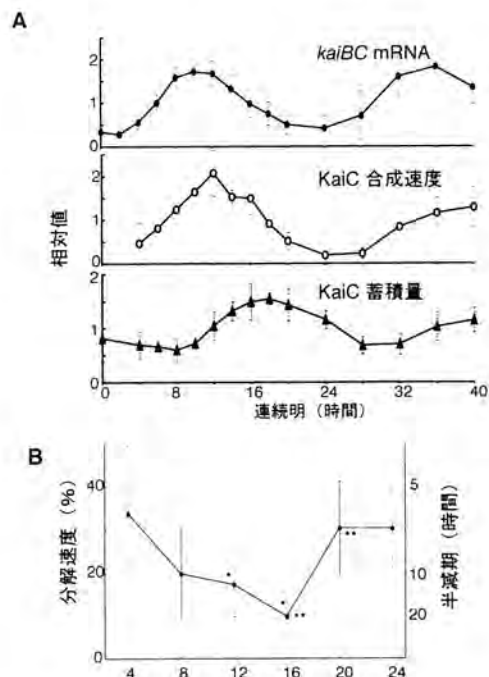


図3 KaiCの合成速度と分解速度  
 (A) ノサンプロットによって定量した *kaiBC* mRNA の蓄積 (上パネル)、35Sメチオニンによるパルスチェイスによって求めたKaiCの合成速度 (中パネル)、ウエスタンブロットによって定量したKaiCの蓄積 (下パネル) の時間変動。mRNAは連続明10時間目、合成は12時間目、タンパク質は18時間目に振動のピークがきている。  
 (B) タンパク質合成阻害剤クロラムフェニコールを用いて、35SメチオニンでラベルしたKaiCの分解を4時間おきに調べた。分解速度は主観的夜に最も遅くなっていた

ルになり、その結果として転写を制御する例が良く知られている<sup>(5, 17, 23, 25, 33, 45)</sup>。KaiCの一過的な過剰発現は位相変位を引き起こすことや<sup>8)</sup>、KaiCの蓄積量は主観的夜にピークとなるリズムがあること<sup>12)</sup>、時間によってリン酸化レベルが変化することから<sup>11)</sup>、KaiCの量や状態が時計の時刻を決めていると推測されている。KaiCの蓄積量を調整するには合成および分解のバランスが重要であるため、合成速度および分解速度の解析がおこなわれた<sup>7)</sup>。パルスチェイス実験からKaiCの合成速度はきれいな概日リズムをもつことがわかった (図3A)。KaiCの安定性も概日時間によって変化しており、蓄積レベルがもっとも高くなる時には分解しにくいことがわかった (図3B)。この合成と分解のリズムが *kaiC* mRNA と KaiC タンパク質の蓄積リズムのタイムラグ形成や

蓄積リズム形成に重要であることが確かめられた。KaiCの安定性とリン酸化の関係についてはまだはっきりとはわからない。細胞全体のタンパク質合成をとめて分解速度を測定した結果ではリン酸化KaiCのレベルが高くなる主観的夜にはKaiCの分解はおこりにくいことがわかった(図3B)。しかし、KaiCを一時的に過剰発現しそのKaiCの分解速度を測定した結果では、リン酸化KaiCは非リン酸化KaiCよりも不安定であるという報告がある<sup>43)</sup>。リン酸化の有無が単純にKaiCの安定性を制御しているのではないようだ。

#### 4. KaiAとKaiBの役割

KaiAとKaiBの配列にはKaiCのように機能を示すヒントはなかった。そこで我々は、Kaiタンパク質が細胞でどのくらい、どのような状態で存在するかを解析することが機能を解明する手がかりになると考え、Kaiタンパク質の細胞内の存在量、局在、タンパク質間相互作用、KaiCのリン酸化などの一日を通しての動態を調べた<sup>44)</sup>。まず、細胞質画分と膜画分にわけてKaiタンパク質の存在を調べたところ、KaiAとKaiCは大部分が細胞質に存在するがKaiBは約50%程度が膜画分に存在していることがわかったため、細胞質におけるKaiタンパク質の相互作用を調べた。すると、KaiAとKaiBのKaiCへの結合はKaiCのリン酸化の時間変動に相関するように変化していた。また、細胞内でのKaiタンパク質の絶対量を測定した結果からKaiAがKaiBとKaiCに対して非常に量が少ないことがわかった。そこで、細胞内での存在比に合わせてKaiAとKaiBをKaiCの自己リン酸化反応に加えて影響を調べたところ、KaiAを加えると自己リン酸化は促進されることがわかった(図4A)。それに対してKaiBを単独に加えても全く影響はなかったが、KaiAとKaiBを加えるとKaiAを加えたときと比較してKaiCの自己リン酸化が少なかった。さらに反応時間を延ばすにつれて自己リン酸化KaiCが減少していることから、KaiBはKaiCの脱リン酸化を促進させていることが推測された(図4A)。細胞内でも同様に*kaiA*破壊株においてはリン酸化KaiCがほとんど検出されず、逆に*kaiB*破壊株ではリン酸化KaiCが多く蓄積していた(図4B)。これらの結果から、KaiAはKaiCのリン酸化を促進し、KaiBはKaiAの促進するKaiCのリン酸化を減少させるという逆の機能があると思われる。また、KaiA、KaiB、KaiCはそれぞれが単独でというよりむしろ時間特異的に状態の異なる時計複合体を形成すること

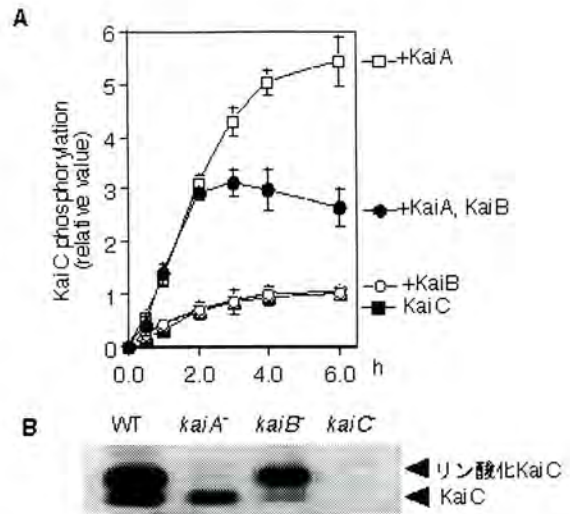


図4 KaiAとKaiBのKaiCリン酸化に及ぼす影響

(A) KaiC単独(■)、KaiCにKaiBを加えた条件(○)、KaiCにKaiAを加えた条件(□)、KaiCにKaiAとKaiBを加えた条件(●)で $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ 存在下で反応させ、*In vitro*自己リン酸化アッセイを行った。反応液をSDS-PAGEし、PVDF膜に転写しオートラジオグラフィーを行った。結果は4回実験の平均値±標準偏差であらわしてある。

(B) 野生型(WT)、*kaiA*不活性株(*kaiA*-)、*kaiB*不活性株(*kaiB*-)、*kaiC*破壊株(*kaiC*-)について12時間暗処理後、連続明条件で16時間培養後、集菌しウエスタンブロットを行いKaiCを検出した。

で機能すると考えられる<sup>11, 16, 41, 43)</sup>。

KaiAについては、この2~3年いくつかの他の研究グループからNMRやX線結晶構造解析の結果が数多く報告されているが<sup>2, 38-41, 44)</sup>、その構造データがKaiAの機能について新たな情報を与えてくれた。*kaiC*はシアノバクテリアに広く存在するが<sup>24)</sup>、*kaiA*配列は保存性があまり高くない。特に*Synechococcus elongatus* PCC7942のN末端はいくつかの糸状性シアノバクテリアでは存在していない<sup>38, 41)</sup>。KaiAをN末端側とC末端側にわけた解析からKaiCのリン酸化を促進する効果はN末端側KaiAではなく、C末端側KaiAによっておこることがわかった。このN末端側KaiAのNMR解析を行ったところ、その構造がpseudo response regulatorのreceiver domainに似ていることがわかった<sup>41)</sup>。response regulatorは二成分情報伝達系のタンパク質であり、パートナーであるhistidine kinaseから信号をうけとり下流に情報を伝える。そのため、KaiAはinputシグナルを受け取りKaiCに伝える役目があるのではないかと考えられるようになった。KaiAのC末端側の構造解析も進んでおり、N末端側KaiAがなくてもC末端側KaiA

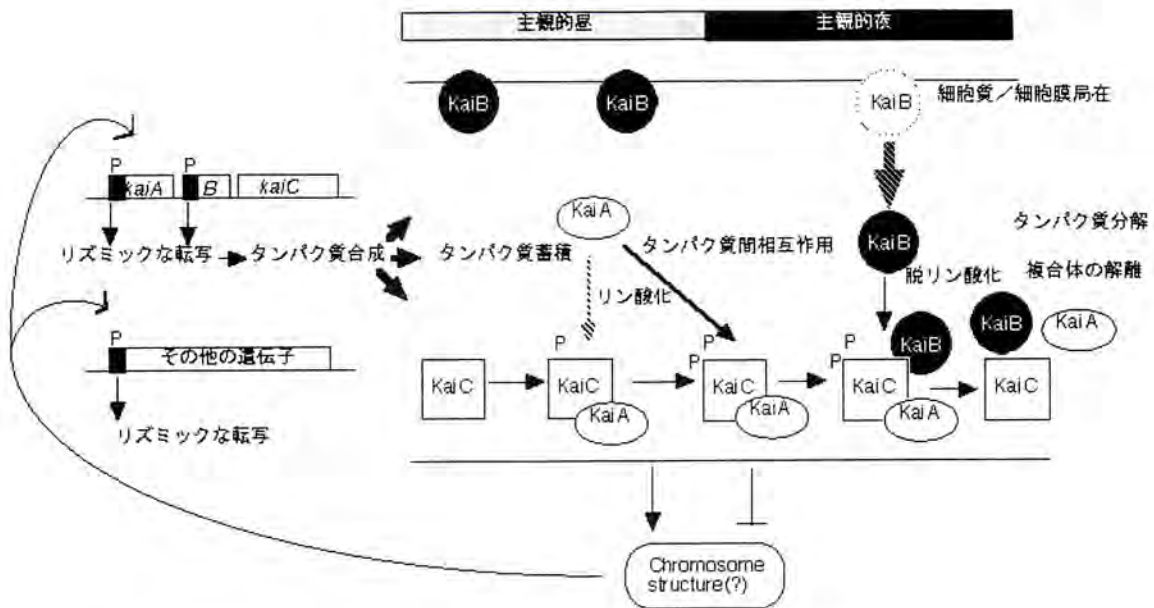


図5 シアノバクテリア概日時計システムのモデル図

細胞内における Kai タンパク質の蓄積量や複合体の構成の変化、KaiA のリン酸化促進効果、逆に KaiB のリン酸化を減少させる効果等によって、Kai 複合体の状態は一日をとおして大きく変動している。Kai 複合体の状態変化、特に KaiC のリン酸化の有無によって KaiC を中心とした時計複合体の活性は変動し、chromosome に結合することでその構造を変え、細胞全体の概日リズムを生み出している。

は、それだけでリズムを形成し<sup>38)</sup>、KaiC のリン酸化を促進<sup>38, 40)</sup>、KaiA のダイマー形成部位<sup>2, 38-40, 41)</sup>、KaiA と KaiC との相互作用部位をもつ<sup>2, 38-40, 41)</sup>、時計機能にとって必須なドメインであることがわかった。

KaiA だけでなく KaiB と KaiC の結晶構造解析結果とそれに基づく機能解析も報告されている。Anabaena sp PCC7120 の KaiA と KaiB の結晶構造解析の結果からは KaiA と KaiB の KaiC 結合部位が構造上の相似していることがわかり、KaiA と KaiB は KaiC への結合を競合しているというモデルが提唱されている<sup>2)</sup>。Synechococcus elongatus PCC 7942 の KaiC の X 線構造解析結果も報告された<sup>39)</sup>。このような Kai タンパク質の構造解析によってさらに機能の解明が進むことが期待できるだろう。

## 5. おわりに

KaiC が抑制因子であり、KaiA が促進因子であるということしかわかっていなかった頃から、ずいぶん解析が進んできた。しかし、これらの結果を合わせてもシアノバクテリアの概日時計機構における Kai タンパク質の役割を明記することはまだ難しい。Kai タンパク質がどのようにリズムな遺伝子発現（特定の遺伝子ではなく、ゲノム全体）をコントロールするのだろうか？現在のところ言えることは、

Kai タンパク質は細胞内における量、修飾状態、複合体の構成などが時間によって変化する。KaiC を中心とした時計複合体の状態（特にリン酸化状態）が時間によって変化的なことがシアノバクテリア細胞全体にリズムをもたらしているのだろう。Synechococcus elongatus PCC 7942 では KaiA は N 末端側で input シグナルを受けとり Kai 複合体に伝達する役割をもつと推測されている。また、KaiA と KaiB は KaiC のリン酸化を調節、複合体を形成することで KaiC を含む時計複合体の時間による変化をうむ役割を持っている。では、KaiC を含む複合体がどのように遺伝子発現を調節するのだが、現在のところ解明されていない。一つのモデルとして、chromosome に結合することでその構造を変え細胞全体の概日リズムを生み出しているという考えが提唱されている。図5に、これらの結果をふまえたシアノバクテリアの概日時計機構の概観を示した。

最後に、本総説では KaiA, KaiB, KaiC についてだけまとめたが、kaiABC 遺伝子の同定以降にも時計因子を探すアプローチが行われており、いくつかの時計関連遺伝子が見つかっている<sup>10, 13-14, 20, 28, 35)</sup>。これらは Kai タンパク質のように振動形成に必須ではなく、環境からのインプットやアウトプット経路で働くと考えられている。これらの時計関連因子と Kai タン

パク質の間のつながりを調べることや、時計機構で働く因子をさらに見つけていくことも非常に重要であろう。

## 6. 謝辞

本研究を行うにあたって、名古屋大学理学研究科生命理学専攻 近藤孝男教授にご指導頂いた。また、これらの結果は名古屋大学理学研究科時間生物学研究グループの多くのメンバーによってなされたものである。

## 参考文献

- 1) Chen TH, Chen TL, Hung LM, Huang TC: *Plant Physiol*, 97: 55-59. (1991)
- 2) Garces R, Wu N, Gillon W, Pai EF: *EMBO J*. 23:1688-1699 (2004)
- 3) Golden SS, Ishiura M, Johnson CH, Kondo T: *Annu Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* 48:327-354 (1997)
- 4) Grobbelaar N, Huang TC, Lin HY, Chow TJ: *FEMS Microbiol. Lett.* 37: 173-177 (1986)
- 5) Huang TC, Jenn T, Chow TJ, Chen TH: *Plant Physiol*. 92: 531-533 (1990)
- 6) Hayashi F, Suzuki H, Iwase R, Uzumaki T, Miyake A, Shen JR, Imada K, Furukawa Y, Yonekura K, Namba K et al.: *Genes Cells* 8:287-296 (2003)
- 7) Imai K, Nishiwaki T, Kondo T, Iwasaki H: *J Biol Chem.* 279: 36534-36539 (2004)
- 8) Ishiura M, Kutsuna S, Aoki S, Iwasaki H, Andersson CR, Tanabe A, Golden SS, Johnson CH, Kondo T: *Science* 281:1519-1523 (1998)
- 9) Iwasaki H, Taniguchi Y, Ishiura M, Kondo T: *EMBO J*. 18:1137-1145 (1999)
- 10) Iwasaki H, Williams SB, Kitayama Y, Ishiura M, Golden SS, Kondo T: *Cell* 101: 223-233 (2000)
- 11) Iwasaki H, Nishiwaki T, Kitayama Y, Nakajima M, Kondo T: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:15788-15793 (2002)
- 12) Kageyama H, Kondo T, Iwasaki H: *J Biol Chem.* 278: 2388-2395 (2003)
- 13) Katayama M, Tsinoremas NF, Kondo T, Golden SS: *J Bacteriol.* 181: 3516-3524 (1999)
- 14) Katayama M, Kondo T, Xiong J, Golden SS: *J Bacteriol.* 185: 1415-1422 (2003)
- 15) Keesler GA, Camacho F, Guo Y, Virshup D, Mondadori C, Yao Z: *NeuroReport* 11:951-955 (2000)
- 16) Kitayama Y, Iwasaki H, Nishiwaki T, Kondo T: *EMBO J*. 22:2127-2134 (2003)
- 17) Kloss B, Price JL, Saez L, Blau J, Rothenfluh A, Wesley CS, Young MW: *Cell* 94:97-107 (1998)
- 18) Kondo T, Strayer CA, Kulkarni RD, Taylor W, Ishiura M, Golden SS, Johnson CH: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5672-5676 (1993)
- 19) Kondo T, Tsinoremas NF, Golden SS, Johnson CH, Kutsuna S, Ishiura M: *Science* 266:1233-1236 (1994)
- 20) Kutsuna S, Kondo T, Aoki S, Ishiura M: *J Bacteriol.* 180: 2167-2174 (1998)
- 21) Leipe DD, Aravind L, Grishin NV, Koonin EV: *Genome Res.* 10:26-30 (2000)
- 22) Liu Y, Tsinoremas NF, Johnson CH, Lebedeva NV, Golden SS, Ishiura M, Kondo T: *Genes. Dev.* 9:1469-1478 (1995)
- 23) Liu Y, Loros J, Dunlap JC: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:234-239 (2000)
- 24) Lorne J, Scheffer J, Lee A, Painter M, Miao VP: *FEMS Microbiol. Lett.* 189: 129-133 (2000)
- 25) Lowrey PL, Shimomura K, Antoch MP, Yamazaki S, Zemenides PD, Ralph MR, Menaker M, Takahashi JS: *Science* 288:483-491 (2000)
- 26) Mori T, Johnson CH: *Semin. Cell Dev. Biol.* 2:271-278 (2001)
- 27) Mori T, Saveliev SV, Xu Y, Stafford WF, Cox MM, Inman RB, Johnson CH: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:17203-17208 (2002)
- 28) Nair U, Ditty JL, Min H, Golden SS: *J Bacteriol.* 184: 3530-3538 (2002)
- 29) Nakahira Y, Katayama M, Miyashita H, Kutsuna S, Iwasaki H, Oyama T, Kondo T: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:881-885 (2004)
- 30) Nishiwaki T, Iwasaki H, Ishiura M, Kondo T: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:495-499 (2000)
- 31) Nishiwaki T, Satomi Y, Nakajima M, Lee C, Kiyohara R, Kageyama H, Kitayama Y, Temamoto M, Yamaguchi A, Hijikata A, Go M, Iwasaki H, Takao T, Kondo T: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* in press
- 32) Pattanayek R, Wang J, Mori T, Xu Y, Johnson

- CH, Eglil M: *Mol. Cell* 15: 375-388 (2004)
- 33) Price JL, Blau J, Rothenfluh A, Abodeely M, Kloss B, Young MW: *Cell* 94: 83-95 (1998)
- 34) Salvador ML, Klein U, Bogorad L: *Mol. Cell. Biol.* 18:7235-7242 (1998)
- 35) Schmitz O, Katayama M, Williams SB, Kondo T, Golden SS: *Science* 289: 765-768 (2000)
- 36) Schneegurt MA, Sherman DM, Nayar S, Sherman LA: *J. Bacteriol.* 176: 1586-1597 (1994)
- 37) Sweeney BM, Borgese MB: *J. Phycol.* 25: 183-186 (1989)
- 38) Uzumaki T, Fujita M, Nakatsu T, Hayashi F, Shibata H, Itoh N, Kato H, Ishiura M: *Nat. Struct. Mol. Biol.* 11:623-631 (2004)
- 39) Vakonakis I, Sun J, Wu T, Holzenburg A, Golden SS, LiWang AC: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:1479-1484 (2004)
- 40) Vakonakis I, LiWang AC: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 10925-10930 (2004)
- 41) Williams SB, Vakonakis I, Golden SS, LiWang AC: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:15357-15362 (2002)
- 42) Xu Y, Mori T, Johnson CH: *EMBO J.* 19:3349-3357 (2000)
- 43) Xu Y, Mori T, Johnson CH: *EMBO J.* 22:2117-2126 (2003)
- 44) Ye S, Vakonakis I, Ioerger TR, Liwang AC, Sacchettini JC: *J Biol Chem.*279: 20511-20518 (2004)
- 45) Young MW, Kay SA: *Nat. Rev. Genet.* 2: 702-715 (2001)

## 賛助会員リスト (50音順)

以下の団体（代表者、敬称略）からは2004年度賛助会員として学会運営に御協力頂いております。お名前を掲載し感謝いたします。

岩井化学薬品（株）	（岩井廣行）
（株）化研	（吉田幸介）
光華産業（有）	（越山順一）
三協ラボサービス（株）	（椎橋明広）
（有）シンワ科学	（上原和敬）
（株）薬研社	（鈴木泰志）
ヤンセンファーマ（株）	（手塚慎也）
理科研（株）	（森川義雄）
塩野義製薬株式会社	（竹村俊彦）

時間生物学会事務局



第 11 回  
日本時間生物学会・滋賀

会期：2004年11月11日（木）、12日（金）

会場：ピアザ淡海

〒520-0801 大津市におの浜一丁目1番20号  
TEL 077-527-3311 FAX 077-527-3319

会長 大川 匡子

滋賀医科大学精神医学講座

副会長 井深 信男

滋賀大学理事・副学長

# 第11回 日本時間生物学会・滋賀 抄録集

## 目次

交通案内	51
会場見取り図	52
大会参加者の皆様へのご案内	53
大会にともなう会議・委員会のお知らせ	57
日程表	58
プログラム	61
抄録（発表要旨）	73
特別講演	73
教育講演	77
シンポジウム	81
ワークショップ「昼間の眠気と覚醒レベルの日内変動」	95
ワークショップ「分子時間生物学の新展開」	101
2004年度日本時間生物学会奨励賞 受賞講演	109
一般演題ポスター発表	113
ランチョンセミナー	163
市民公開講座	165
協賛一覧	171

## 交通案内

JR 大津駅から京阪・近江バスなぎさ公園 8分ピアザ淡海下車

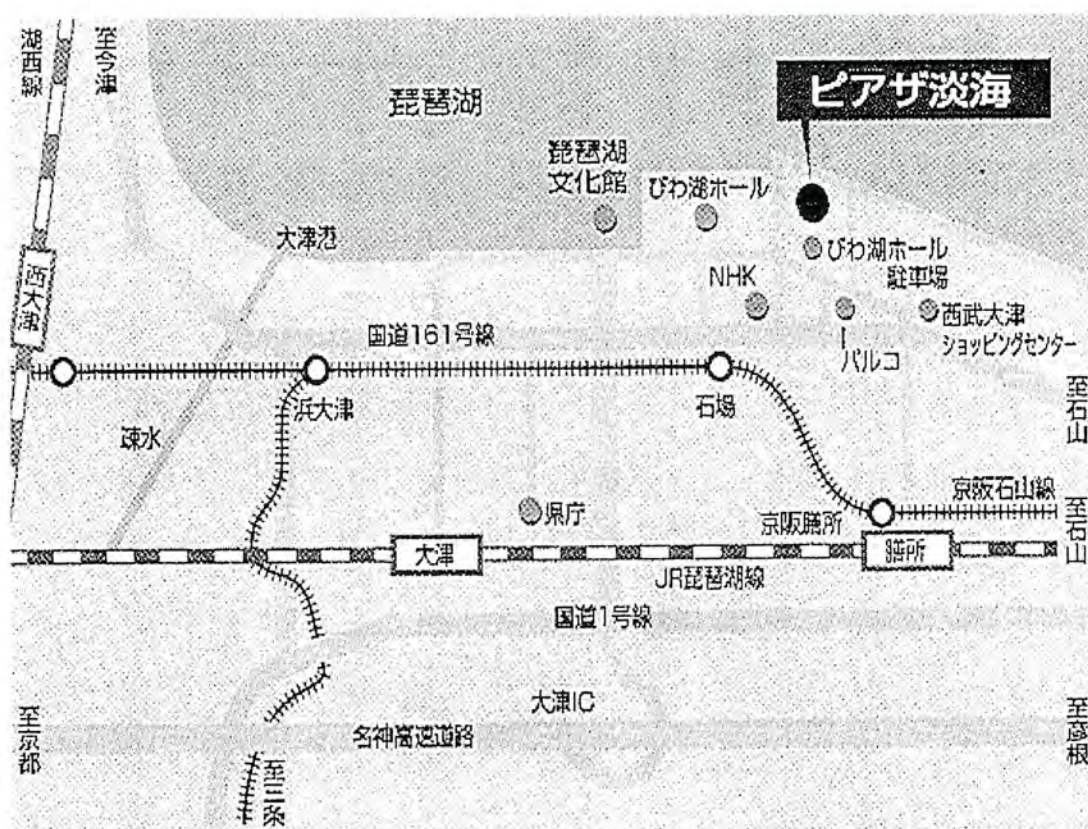
JR 膳所駅から徒歩 12分

京阪電車石場駅から徒歩 5分

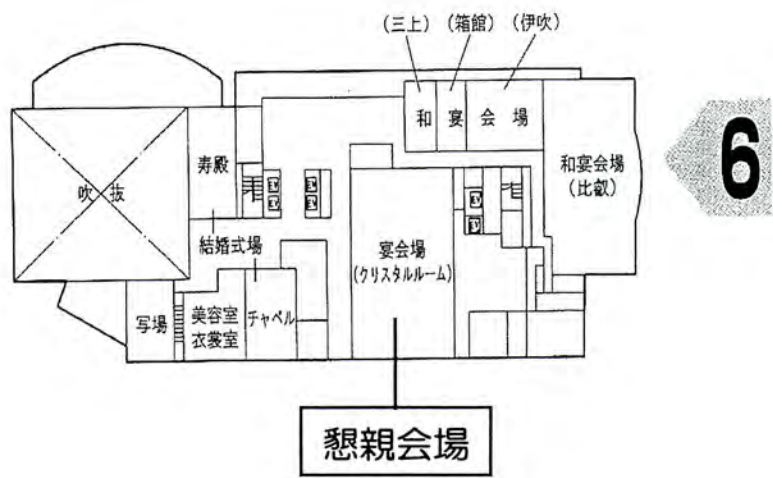
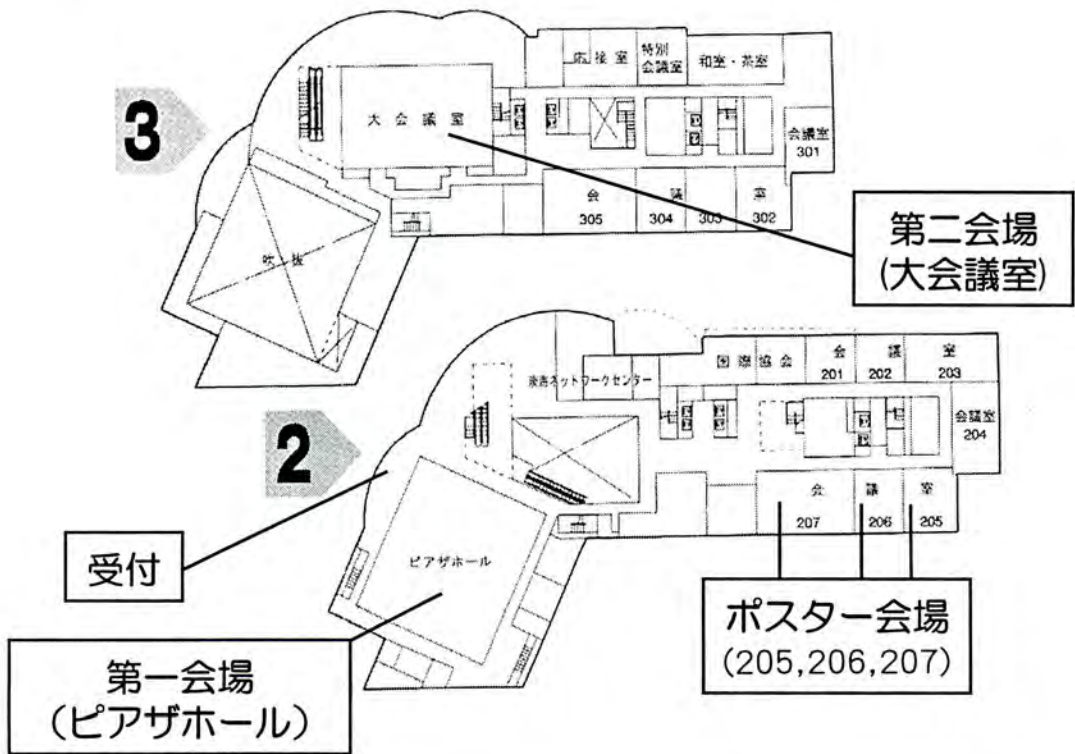
名神大津インターから 7分

地下駐車場 77台

駐車場は隣接するびわこホール駐車場も利用できます。(有料)



# ピアザ淡海内 会場見取り図



## 大会参加者の皆様へのご案内

### I. 大会参加のみなさまへ

学会当日の参加受付は、11月11日(木)・12日(金)とも8:45からピアザ淡海2階の総合受付にて行います。

#### <登録費>

事前申込：5,000円

当日申込：6,000円

#### <懇親会参加費>

事前申込：4,000円

当日申込：5,000円

#### <事前に参加登録された方>

事前にお送りする「参加登録証」に所属、氏名をご記入の上、必ずお持ち下さい。

#### <当日参加登録される方>

当日参加登録費6,000円を当日登録受付にてお支払下さい。参加登録証をお渡しいたしますので、所属、氏名をご記入下さい。

#### <学会未入会/年会費を入金の方>

発表される方で学会未入会の方、入会ご希望の方は学会受付で入会手続きをお済ませ下さい。年会費は5,000円(ただし大学院生等は3,000円)です。時間生物学会会員でない方が大会に参加されるときは、正会員の紹介による臨時会員の手続きが必要です。総合受付にお申し出下さい。尚、参加費には発表要旨(予稿)集は含まれません。必要な方には1部1,000円でお分けいたします。

#### <懇親会参加ご希望の方>

11月11日(木)18:00より、ホテルピアザ6階「クリスタル」にて行います。懇親会参加の当日受付もピアザ淡海の総合受付で行っておりますので、参加ご希望の方は、懇親会費5,000円をお支払下さい。

※「参加登録証」には、所属、氏名をご記入の上、学会会場内では必ずご着用ください。

## Ⅱ. 特別講演、教育講演、シンポジウム、ワークショップ、ランチョンセミナー および市民講座の演者のみなさまへ

### (1) 発表機材および注意事項

- ・ 演題発表はすべてパソコンを利用した方法に限ります。スライド、OHP などは用意がありませんのでご注意ください。
- ・ 演題発表は、データ持ち込み・ご自分のノートPC持ち込みのいずれも可能でございます。
- ・ 発表は演台に置かれたモニターを見ながらご自身でマウスを操作して画面を進めていただきます。補助が必要な場合は事前に事務局までご連絡下さい。発表のデータは専門オペレーターが登壇時に演台のモニターとスクリーンに映し出します。

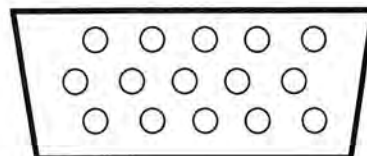
### 【データ持ち込みの場合】

- 1) 当日はご発表の 60 分前(9:30 より始まるセッションでご発表予定の方には、あらかじめ連絡を差し上げます)までに、PC データ受付にお越しの上、必ず動作確認して正常動作であることを確かめて下さい。
- 2) 会場のパソコンはすべて Windows です。Mac の用意はありませんのでご注意ください。
- 3) データは CD-ROM またはフラッシュメモリー (USB 対応) でお持ち下さい。会場では MO、FD の準備はありませんのでご注意ください。
- 4) データ作成の際に特殊なフォントをお使いにならないで下さい。標準の Windows フォントをお使い下さい。会場準備のパソコンに特殊なフォントが内蔵されていないために、表示が化ける場合があります。どうしても特殊なフォントをお使いになる場合には画像化し、オブジェクトとして貼り付けておいて下さい。
- 5) 会場のパソコンはすべて Power Point2000 が内蔵されています。データは Power Point2000 で最終的にファイル作成して下さい。  
2000 以降のバージョンで作成される場合は、データ保存の際に「2000」で保存して下さい。その際必ず動作確認を行って下さい。2000 で保存した際には、レイアウトが若干動く場合があります。必ずご確認下さい。
- 6) 動画ファイルを持っていらっしゃる方は、ご自身の PC をお持ち下さい。各会場で発表前に動画再生を行って下さい。

### 【ご自分のPC持ち込みの場合】

- 1) Windows・Mac のいずれでも結構です。
- 2) Windows の場合は、映像出力端子がD-SUB15Pであることを確認して下さい。(下図ご参照のこと)  
それ以外はプロジェクターにはつなげません。

D-SUB15P 端子  
5ピンが3段  
配列になっている



- 3) Mac の場合は、iBook のご使用はできません。映像出力端子の形状が特殊であり、かつ接続が不安定であるため本番中に映像がとぎれることがあります。
- 4) 発表でご自分のノートPCをお使いの時は、必ずPC受付にて15型液晶モニターに所定のケーブルで接続し、外部映像が出力することをご確認ください。
- 5) 念のため、発表データのバックアップをCD-ROMまたはフラッシュメモリー(USB対応)でお持ち下さい。会場ではMO、FDの準備はありませんのでご注意ください。

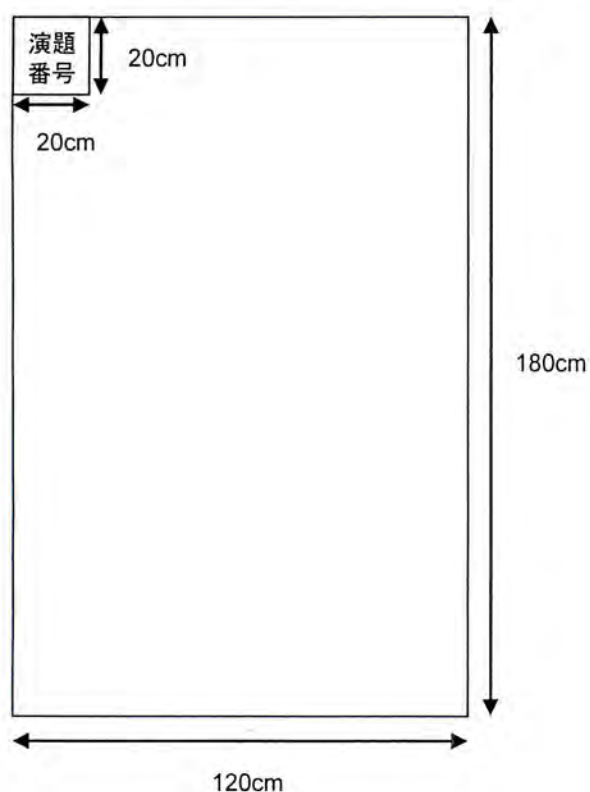
### 【その他の事項】

- 1) Power Point プレゼンテーションを作成する際、テキスト文字が小さくなる傾向にあり、会場全体からは見にくい場合があります。見やすいプレゼンテーションをお作り下さい。
- 2) 発表に利用したデータは、学会終了後事務局にて削除します。

### Ⅲ. ポスター発表の皆様へ

- ・ ポスター会場は、ピアザ淡海2階の206、207のお部屋になります。
- ・ ご用意いただくポスターは、ポスターパネルに掲示いただきます。ポスターの貼付スペースは縦180cm、横120cmです。(下記の図を参照下さい。)このサイズに収まるようにポスターを作成いただき、各自ボードに掲示下さい。
- ・ 演題番号を用意します。演題名・所属・氏名は各自ご用意下さい。
- ・ 離れた場所からもよく見えるようにレイアウトして下さい。展示用のピンは用意いたします。
- ・ ポスター貼付は11月11日(木)の9:00～11:00の間をお願いいたします。(貼替えなし)
- ・ ポスター展示は11月11日(木)11:00～18:00、11月12日(金)9:30～17:00です。

- ・ ポスター発表は11月11日(木)15:00から、11月12日(金)11:30から各1時間行いますので、発表者はご自分のポスターの前に待機して、質疑応答をしていただきます。
- ・ ポスターの撤去は11月12日(金)18:00までに行ってください。残っているポスターは学会事務局にて処分いたします。



#### IV. その他

- ・ 大会期間中ご不明な点は、ピアザ淡海2階の総合受付にお問合せ下さい。
- ・ 昼食は会場内にレストラン(1階)がありますが、ランチョンセミナーにてお弁当を用意いたします。
- ・ 書籍・機器展示を207のお部屋で行いますので、ご来場下さい。
- ・ 懇親会を11月11日(木)18:00よりホテルピアザ6階「クリスタル」にて行いますので、多数ご参加下さい。



## 大会にともなう会議・委員会のお知らせ

### ○理事会

時間生物学会理事会 11月10日(木)  
同次期理事会 11月10日(木)  
ピアザ淡海 3階 特別会議室

### ○会誌編集委員会

11月12日(金) 11:30~12:30

### ◆会場:ピアザ淡海(おうみ)

〒520-0801 滋賀県大津市におの浜1丁目1番20号  
TEL: . 077-527-3311 FAX: . 077-527-3319

### ◆大会事務局:滋賀医科大学精神医学講座

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町  
TEL: . 077-548-2290 FAX: . 077-543-9698

11月11日(木)					
ピアザ淡海					ホテルピアザ
第1会場	第2会場	ポスター会場	受付	懇親会場	
ピアザホール	大会議室	206・207	ピアザホール前	クリスタル	
9:00				8:45-	
10:00	9:30-12:00 【シンポジウム】 基礎 主張する生物リズム研究-生態学的視座の復権-		ポスター 貼りだし		
11:00					
12:00		12:00-12:45 【ランチョンセミナー】 井上 雄一	ポ ス タ ー 展 示		
13:00	12:50-13:50 【総会および 奨励賞授賞式】 受賞講演 吉村 崇			受	
14:00	14:00-15:00 【特別講演】 Judith A. Owens			付	
15:00	15:00-17:30 【シンポジウム】 臨床 光療法の臨床応用が始まって20年 -現状と今後の課題-		15:00-16:00 Discussion		
16:00			ポ 展 示 タ ー		
17:00					
18:00				18:00-20:00 懇親会	
19:00					
20:00					

11月12日(金)				
ピアザ淡海				
	第1会場 ピアザホール	第2会場 大会議室	ポスター会場 206・207	受付 ピアザホール前
9:00				8:45-13:00
10:00	9:30-11:30 【ワークショップ】 臨床		ポ ス タ ー 展 示	受
11:00	昼間の眠気と覚醒レ ベルの日内変動			付
12:00			11:30-12:30 Discussion	
13:00		12:30-13:30 【ランチョンセミナー】 粥川 裕平		
14:00	13:30-14:30 【教育講演】 岡村 均		ポ ス タ ー 展 示	
15:00	14:30-17:00 【ワークショップ】 基礎			
16:00	分子時間生物学の 新展開			
17:00				
18:00	18:00- 市民公開講座			
19:00				
20:00				

第 11 回日本時間生物学会・滋賀

# プログラム

<11月11日(木)>

---

第一会場 (二階 ピアザホール)

---

9時25分～30分 開会の挨拶 大会会長 大川 匡子

9時30分～12時 主張する生物リズム研究—生態学的視座の復権—

企画 滋賀大学 井深 信男

企画、座長 奈良女子大大学院人間文化研究科 大石 正

S1 小型哺乳類の日内休眠に及ぼす環境因子の影響

宮崎大学農学部 森田 哲夫

S2 サンゴ礁魚類における同調性産卵成立の生態学的意義と月齢認知

琉球大学熱帯生物圏研究センター 竹村 明洋

S3 社会性昆虫ミツバチのリズム研究

京大大学生態学センター 清水 勇

S4 概年リズムの生態的意義を探る—ヒメマルカツオブシムシの場合—

大阪市立大学 大学院理学研究科 沼田 英治

---

12時50分～13時50分 総会

2004年度日本時間生物学会奨励賞 授賞式

2004年度日本時間生物学会奨励賞 受賞講演

脊椎動物の光周性の分子機構

名古屋大学 大学院生命農学研究科、高等研究院、BRAIN 吉村 崇

---

14時00分～15時00分 特別講演

座長 滋賀医科大学 精神医学講座 大川 匡子

**Culture and biology of children's sleep**

Pediatric Sleep Disorders, Hasbro Children Hospital

Judith A. Owens MD, MPH

15時00分～17時30分

光療法の臨床応用が始まって20年—現状と今後の課題—

座長 秋田大学医学部神経運動器学講座精神医学分野

三島 和夫

慈恵会医科大学精神医学講座

伊藤 洋

S5 気分障害と光療法

回精会北津島病院 山田 尚登

S6 概日リズム睡眠障害と光療法

国立精神・神経センター 精神保健研究所 田ヶ谷 浩邦

S7 時差症候群・交代勤務睡眠障害と高照度光療法

東京慈恵会医科大学精神医学講座 伊藤 洋

S8 高齢者の概日リズム障害に対する光照射療法と問題点

秋田大学医学部神経運動器学講座精神医学分野 三島 和夫

S9 光照射装置実用化の現状と課題

京都工芸繊維大学繊維学部デザイン経営工学科 小山 恵美

---

## 第二会場（三階 大会議室）

---

12時～12時45分

ランチョンセミナー

レストレスレッグ症候群とその近縁領域の臨床

代々木睡眠クリニック 井上 雄一

---

## ホテルピアザびわ湖 六階

### クリスタル

---

18時～20時

懇親会

<11月12日(金)>

第一会場 (二階 ピアザホール)

9時30分～11時30分 昼間の眠気と覚醒レベルの日内変動

座長 広島大学総合科学部 堀 忠雄

W1 超短時間睡眠・覚醒スケジュールによる眠気の日内変動測定

国立精神・神経センター 精神保健研究所 内山 真

W2 眠気の主観的、生理的、行動的測定法

広島大学総合科学部行動科学講座 林 光緒

W3 脳波と事象関連電位を指標とした眠気の評価

秋田大学 社会環境医学講座 樋口 重和

W4 過眠症の眠気と評価法

代々木睡眠クリニック 井上 雄一

13時30分～14時30分 教育講演

座長 早稲田大学理工学部、電気・情報生命工学科、薬理研究室  
柴田 重信

個体としての時計遺伝子：光・ホルモン・行動

神戸大学大学院医学系研究科 岡村 均

14時30分～17時 分子時間生物学の新展開

座長 名古屋大学 生命農学研究科 海老原 史樹文  
山口大学 理学部 井上 慎一

W5 シミュレーション支援による新しい生物実験スタイルの構築に向けて

山口大学理学部 松野 浩嗣

W6 光誘導遺伝子の多くがSCNにおいて日周変動を示す

放射線医学総合研究所 荒木 良子

W7 植物はいかに日の長さを認識しているのか？

—短日植物イネと長日植物シロイヌナズナの比較分子遺伝学—

農業生物資源研究所 井澤 毅

W8 *Clock* 修飾因子 (*Soc-1*) 遺伝子座の高精度マッピングと候補遺伝子の同定

ノースウエスタン大学 下村 和弘

W9 藍色細菌の時計タンパク質 KaiA の構造-機能相関の解明

名古屋大学遺伝子実験施設 宇津巻 竜也

18時～ 市民公開講座

子供の睡眠について考えよう

24時間型社会に生きる子供達の夜型化と睡眠健康は？

－その現状、要因、対策を考えよう－

高知大学教育学部環境生理学研究室 原田 哲夫

子どもの発達と睡眠障害

滋賀医科大学精神医学講座 定松 美幸

小児の睡眠呼吸障害

滋賀医科大学睡眠医学講座 宮崎 総一郎

---

## 第二会場（三階 大会議室）

---

12時30分～13時30分 ランチョンセミナー

睡眠学の今後の発展と薬物療法の展望

名古屋工業大学・保健管理センター 粥川 裕平



---

ポスター発表 11月11日(木)～11月12日(金)

---

ピアザ淡海 二階 205, 206, 207

---

- P1 ヒメツリガネゴケにおける概日リズム関連遺伝子の解析  
名古屋大学 情報科学研究科 岡田 龍
- P2 シアノバクテリアにおける概日遺伝子発現の制御  
名古屋大学 理学研究科生命理学専攻 北山 陽子
- P3 植物の時計制御遺伝子 AtC401 の発現を制御する因子の探索  
筑波大学大学院 バイオシステム研究科 鎌田 洋平
- P4 ルシフェラーゼレポーターを用いたマウススライス培養組織の Bmal1 発現リズム測定  
北海道大学 医学研究科 統合生理学講座 西出 真也
- P5 ルシフェラーゼレポーターを用いた Rat-1 fibroblast における Bmal1 発現の連続測定解析  
北海道大学 医学研究科 時間生理学分野 小林 慶子
- P6 プロキネチシン2 遺伝子の転写制御機構の解析  
近畿大学 医学部 第二解剖学教室 高嶋 直敬
- P7 核内レセプターによる末梢時計の制御機構  
産総研 生物機能工学研究部門 生物時計研究グループ 白井 秀徳
- P8 Bmal1 の ROR レスポンスエレメントを介したリズム発現制御機構の解析  
埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター プロジェクト研究部門 分子時計プロジェクト 池田 正明
- P9 シアノバクテリア時計タンパク質 KaiC のリン酸化  
名古屋大学大学院 理学研究科 生命理学専攻 時間生物学講座 中嶋 正人
- P10 転写制御を核とする概日振動発生モデルの再検討：シアノバクテリアの場合  
名古屋大学大学院 理学研究科 生命理学専攻・科技機構 CREST 岩崎 秀雄
- P11 グルコースによって発現誘導される転写因子 TIEG1 による Per1 遺伝子の転写抑制  
東京大学大学院 理学系研究科 生物化学専攻 広田 毅
- P12 哺乳類生物時計分子の蛋白分解を制御するユビキチンライゲース  
産業技術総合研究所 生物機能工学・生物時計 小園 裕子

- P13 脂肪細胞における時計遺伝子 BMAL1 の機能  
日本大学 薬学部 衛生科学研究室 榛葉 繁紀
- P14 明暗サイクルへの光同調と Per1、Per 2 の役割  
近畿大学 医学部 第2解剖学 長野 護
- P15 アユ松果体からのメラトニン分泌を抑制する光受容体  
宇都宮大学大学院 農学研究科 増田 智浩
- P16 松果体からのメラトニン分泌リズムに対する生物時計制御のサケ科魚類における欠落  
宇都宮大学大学院 農学研究科 阿部 朋孝
- P17 ウルトラディアンホルモン分泌リズムの形成機構-昆虫インスリンの場合  
九州大学大学院 理学研究院 市川 敏夫
- P18 ウズラ視床下部内側基底部における甲状腺ホルモントランスポーターの発現解析  
名古屋大学大学院 生命農学研究科 高木 健
- P19 生育時の光環境によるラットの行動と脳内モノアミン神経系の変化  
東京都神経学総合研究所 心理学研究部門 臼井 節夫
- P20 無麻酔無拘束マウスモデルを用いた血中コルチコステロン濃度の概日リズム測定  
神戸大学大学院 医学系研究科 脳科学講座 分子脳科学分野 上山 友子
- P21 時計遺伝子の光応答に及ぼすエストロジェンの影響  
山口大学 大学教育機構 保健管理センター 梅田 奈苗
- P22 エンドセリン1 発現量の日内変動  
産総研 生物機能工学研究部門 生物時計研究グループ 花井 修次
- P23 モデル植物シロイヌナズナにおける APRR 遺伝子二重欠損株の解析  
名古屋大学大学院 生命農学研究科 中道 範人
- P24 核移行配列欠損型 rPER2 トランスジェニックマウスの機能解析  
産業技術総合研究所 生物機能工学研究部門 生物時計研究グループ 宮崎 歴
- P25 clock ミュータント cryptochrome1 ノックアウトマウスの行動解析  
山口大学 理学部 自然情報科学科 筋野 貢
- P26 RFX4 ノックアウトマウスの行動リズム  
山口大学 理学部 自然情報科学科 辻岡 明希

- P27 オレキシン含有神経欠損マウスにおけるメタンフェタミン依存性リズム形成の異常  
早稲田大学 理工学部 薬理学研究室 早坂 直美
- P28 Clock ミュータントマウスの DSPS 発症に及ぼす発達期の光環境の影響  
早稲田大学 理工学部 薬理学研究室 若月 由香子
- P29 クリプトクロムノックダウンによるキイロショウジョウバエ概日時計機構の解析  
岡山大学 理学部生物学科 宮迫 陽子
- P30 概日リズム異常マウスの行動特性  
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 バイオモデリング講座 富田 滋
- P31 Clock 変異マウスにおける血液凝固線溶系の解析  
帝京大学 薬学部 大蔵 直樹
- P32 ALAS-N および CRY 遺伝子改変マウスにおける時計遺伝子の概日変動  
山形大学 遺伝子実験施設 岡野 聡
- P33 CLOCK 及び BMAL1 に対するモノクローナル抗体の作製  
東京大学大学院 理学系研究科 吉種 光
- P34 Tetrodotoxin は時計をリセットする  
獨協医科大学 生理学(生体制御) 野口 貴子
- P35 出芽酵母の連続培養で見られるエネルギー代謝リズムの振動機構と GTS1 タンパクの機能  
山梨大学 医学部 生化学講座第二教室 劔 邦夫
- P36 恒明条件下におけるリズム消失変異体の形態制御  
筑波大学 遺伝子実験センター 溝口 剛
- P37 メラトニン投与がマウス視交叉上核におけるリン酸化 MAP キナーゼ発現に与える影響  
早稲田大学 理工学部 薬理学研究室 深沢 由佳
- P38 ハムスター視交叉上核における CaM キナーゼ II 活性の概日リズム  
東北大学大学院 薬学研究科 薬理学分野 松田 静香
- P39 時計分子 CLOCK は peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ ; (PPAR $\alpha$ ;) mRNA の日周発現を制御する  
産業技術総合研究所 生物時計研究グループ 大石 勝隆
- P40 恒暗(DD)条件下における視交叉上核(SCN)の腹外側部(VLSCN)の Per1 発現について  
近畿大学 医学部 基礎医学部門研究室 古河 恵一

- P41 ラット視交叉上核における Prokineticin2 mRNA の局在  
山口大学大学院 理工学研究科 升本 宏平
- P42 視交叉上核移植マウスにおける末梢組織の時計遺伝子のリズム  
山口大学 理学部自然情報科学科 筋野 貢
- P43 季節繁殖性および周年繁殖性のラットにおける Type 2 deiodinase の発現  
名古屋大学大学院 生命農学研究科 バイオモデリング講座 安尾 しのぶ
- P44 ラット卵巣における時計遺伝子発現の性周期的変化  
名古屋大学大学院 生命農学研究科 バイオモデリング講座 中村 孝博
- P45 視交叉上核時計遺伝子リズムの制限給餌スケジュールへの同調  
北海道大学大学院 医学研究科 統合生理学講座 時間生理学分野 安倍 博
- P46 運動が副腎の時計遺伝子発現に及ぼす影響  
東京大学 生命環境科学系 大多和 真由美
- P47 エネルギー代謝の日内変動に及ぼす時間的制限給餌の影響  
城西国際大学 薬学部 医療薬学科 佐藤 陽子
- P48 サーカディアンリズムにおける光同調と母子同調の臨界期について  
北海道大学 医学部 医学研究科 統合生理学講座 山崎 綾野
- P49 ラットにおける短い時間反応パターンの形成  
広島大学 総合科学部 坂田 省吾
- P50 シアノバクテリアの概日時計と光合成  
名古屋大学大学院 理学研究科 寺内 一姫
- P51 ホウレンソウの抗酸化成分の日周変動  
相模女子大学 学芸学部 河口 江里
- P52 ユーグレナの光周性に関わる光誘導の作用スペクトル  
帯広畜産大学 環境総合科学講座 後藤 健
- P53 サンゴ礁魚類ゴマアイゴの松果体における月光感受能  
琉球大学 熱帯生物圏研究センター 竹村 明洋
- P54 アマミイシモチ (*Apogon amboinensis*)  
及びスミズメスズメダイ (*Pomacentrus taeniometopon*) の月齢同調産卵  
琉球大学 熱帯生物圏研究センター Ruth S Pisingan.

- P55 線虫が示す新しい概日時計研究の可能性  
北里大学 医学部 医療研究科 長谷川 健治
- P56 海洋性発光渦鞭毛藻の代謝関連酵素の発現リズムについて  
科学技術振興機構 「光と制御」領域 秋元 秀俊
- P57 化学振動子集団における同期とノイズ・シンクロナイゼーション  
九州大学大学院 工学研究院 エネルギー量子工学部門 福田 弘和
- P58 ハイブリッド関数ペトリネットによるシアノバクテリア概日リズム機構のモデル化とシミュレーション  
山口大学 理学部 自然情報化学科 山路 真央
- P59 2プロセスモデルと位相振動子モデルの形式的類似性について  
東北大学大学院 情報科学研究科 中尾 光之
- P60 細胞シミュレーションを用いたシアノバクテリア概日振動発生メカニズムの解析  
慶應義塾大学 先端生命科学研究所 三由 文彦
- P61 ハイブリッド関数ペトリネットによる哺乳類の時計遺伝子機構のモデル化  
山口大学大学院 理工学研究科 藤井 靖
- P62 縮約された分子時計機構モデルを用いた視交叉上核ダイナミクスのシミュレーション  
東北大学大学院 情報科学研究科 バイオモデリング論研究室 青木 一史
- P63 行動計(LifecorderEX、Actiwatch L)の睡眠覚醒障害患者への臨床応用  
青木病院 精神科 遠藤 拓郎
- P64 心臓移植における心拍のゆらぎと概日変動  
東京女子医科大学附属第二病院 内科 大塚 邦明
- P65 夜間血圧変動様式に対する減塩の影響  
早稲田大学 スポーツ科学部 スポーツ医科学科 渡辺 尚彦
- P66 糖尿病治療薬の時間治療 — 薬物体内動態/薬効相関の速度論的解析に基づく検討 —  
大阪薬科大学 薬剤学教室 宮崎 誠
- P67 不登校を伴った睡眠相後退症候群患者の心理特性と入院治療の有用性との関連について  
滋賀医科大学 精神医学講座 小西 瑞穂
- P68 統合失調症患者におけるリズムと社会的因子や薬剤の及ぼす影響  
滋賀里病院 精神科 市村 麻衣

- P69 アクチグラフによるうつ病の評価  
近畿大学 医学部 精神神経科 上田 敏郎
- P70 日中の micro-sleep を伴う痴呆高齢者のせん妄の一例  
滋賀里病院 精神科 田中 和秀
- P71 ヒト Casein Kinase I epsilon 遺伝子の機能的多型と概日リズム睡眠障害との相関  
埼玉医科大学医学部 神経精神科 海老澤 尚
- P72 朝型夜型傾向と Per2 遺伝子多型の関連  
滋賀医科大学 精神医学講座 松尾 雅博
- P73 90 日間閉鎖環境下におけるヒト概日リズム  
北海道大学大学院 医学研究科 統合生理学講座 時間生理学分野 橋本 聡子
- P74 概日リズムと睡眠との位相関係  
国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部 Xin Tan
- P75 時間知覚の概日変動  
国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部 栗山 健一
- P76 睡眠前半後半の定量的脳波活動と手続き記憶の向上  
国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部 鈴木 博之
- P77 昼夜逆転させた昼間睡眠中における時間認知  
国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部 有竹 清夏
- P78 正午頃の短時間の自然光受容は午後の主観的眠気・活力を向上させる  
産業医学総合研究所 甲斐田 幸佐
- P79 光に対するメラトニンの抑制率の人種差に関する研究  
秋田大学 医学部健康増進医学分野 樋口 重和
- P80 胎児運動機能分析による陣痛発来日予測可能性について  
藤田保健衛生大学 坂文種報徳会病院産婦人科 石渡 恵美子
- P81 満期産児と早産児における睡眠覚醒概日リズムの発達  
特に生後 2 ヶ月の後半（受胎後約 46 週）に認められる変化について  
福島大学 教育学部 福田 一彦
- P82 インド Ladakh 地域（標高 3524m）住民における時間の感覚 Time Estimation に関与する要因  
東京女子医科大学附属第二病院 内科 松岡 治

- P83 生活リズム調整に関する取り組みー実践可能な生活の工夫ー  
兵庫県立尼崎病院 看護部 川崎 貴世子
- P84 実オフィス空間における日中高照度光環境の影響  
松下電工株式会社 照明 R&D センター 野口 公喜
- P85 夜勤時における光環境の違いが日中の覚醒水準に及ぼす影響  
帝京科学大学大学院 理工学研究科 高津 洋貴
- P86 体温下降時間帯での VDT 光暴露におけるディスプレイバックライト分光分布差異が VDT 作業中の生理状態に及ぼす影響  
京都工芸繊維大学大学院 工芸科学研究科 デザイン経営工学専攻 坪井 雅倫
- P87 学生における性格が気分と朝型-夜型度の関係に及ぼす影響  
高知大学 教育学研究科 環境生理学研究室 竹内 日登美
- P88 女子大学生・専門学校生の食習慣や飲酒・喫煙が朝型-夜型度及び睡眠習慣に及ぼす影響  
愛知学泉短期大学 食物栄養学科 中出 美代
- P89 テレビ視聴が大学生の睡眠-覚醒パターンに与える影響  
ー生活時間調査とテレビ視聴制限を用いた実験の両面からー  
早稲田大学大学院 人間科学研究科 浅岡 章一
- P90 中学生の夜間の塾通いが朝型-夜型度、睡眠習慣、及び精神衛生に及ぼす影響  
高知大学 教育学部 環境生理学研究室 原田 哲夫
- P91 「塾通い」が睡眠覚醒リズムに影響を与えた概日リズム睡眠障害の 1 症例  
愛媛大学 医学部 神経精神医学講座 堀内 史枝
- P92 睡眠医療の諸専門領域の参加による睡眠健康コホート研究 (京都睡眠と健康のコホート研究)  
ー睡眠を中心とした生活時間について  
京都大学大学院 医学研究科 先端領域融合医学研究機構 角谷 寛
- P93 健常成人における nap protocol 下での深部体温リズム、メラトニン分泌リズムと眠気、作業能力の日内変動に関する検討  
滋賀医科大学 精神医学講座 村上 純一
- P94 鯨類におけるメラトニンの同定と血中及び組織中濃度の把握  
三重大学生物資源学研究科 船坂 徳子