

## 目次

|  |    |
|--|----|
| 巻頭言  |    |
| 時間生物学の未来   |    |
| 石田直理雄  | 1  |
| 総説   |    |
| 心拍変動長周期ゆらぎの機序                                      |    |
| 青柳 直子、山本 義春  | 2  |
| ハプロタイプ解析を用いた高精度QTL (Quantitative Trait Loci) マッピング |    |
| 下村 和宏  | 9  |
| 概年リズムの位相反応曲線                                       |    |
| 西村 知良、宮崎 洋介、沼田 英治                                  | 16 |
| 学術集会報告   |    |
| ゴードン会議 (2005年) に参加して                               |    |
| 工藤 崇   | 25 |
| 国際ワークショップ『概日リズムの遺伝子タンパク質ダイナミクス』参加記                 |    |
| 松本 顕   | 27 |
| X.Congress of EPBRS 印象記                            |    |
| 小島 大輔  | 30 |
| 事務局報告  | 33 |
| 賛助会員リスト  | 35 |
| 執筆者プロフィール  | 36 |
| 第12回日本時間生物学会・つくば 抄録集                               | 39 |

## 巻 頭 言

### 時間生物学の未来

石田 直理雄

産総研 生物機能 生物時計  
筑波大学 生命環境 連携大学院

時間生物学会も12回を数えた。12という数字は東洋（干支）や西洋（12ヶ月）を問わず区切りのよい時期である。ショウジョウバエ*period* 変異株の発見は1971年であるが、13年後の1984年に全遺伝子配列が明らかとなる。さらに、その13年後（1997年）にヒトを含む哺乳類にその相同遺伝子がある事がようやく明らかとなる。これらの基礎研究を元にヒトの睡眠リズム障害に時計遺伝子産物が関与する事も最近明らかとなり、一般社会でもその重要性が認識され始めた。この間の本学会の世界への貢献は“世界のオタク”として恐れられてきた。

しかし、これら時計遺伝子の情報を癌や糖尿病予防や治療に使うのか、単にその人の睡眠傾向等の予言のみに使うのかは我々科学者の良心の問題である。幸いにも時間生物学会は基礎と臨床の人間が、会員の半分ずつという世にも珍しい学会である。是非共本学会を両者の交流の場として活用していただければ幸いである。

最近の科学の専門家・細分化は進む一方で、社会の科学に対する不安感はこれに連動している。このような時期に一般社会に対する科学者の説明責任は重く、遺伝子から行動や環境・社会までを扱う真の学際領域である時間生物学の役割は大きいと考えられる。時間生物学が単なる知識の伝達に留まらず、より良い持続可能な平和で健康な社会への知恵を提供する学問となる事を願って巻頭言としたい。

## 心拍変動長周期ゆらぎの機序

青柳直子<sup>1),2)</sup>、山本義春<sup>1)</sup>✉

<sup>1)</sup> 東京大学大学院教育学研究科

<sup>2)</sup> (財)労働科学研究所労働ストレス研究グループ

心臓の1拍毎の拍動間隔時系列は心拍変動と呼ばれ、通常、連続した2つの正常洞調律QRS波形のRR間隔を測定する。長期心拍変動の約30秒を超える時間スケールに相当する周波数帯域でみられる、 $1/f^\beta$ 型のパワースペクトル(長時間相関)を始めとする「長周期」心拍変動の統計的性質は、種々の病態像の把握や心筋梗塞後の予後予測指標として有効であるという報告が近年なされている。このような臨床的有用性を示す知見が得られているにもかかわらず、心拍変動の長周期ゆらぎの生理学的機序については未だほとんど明らかにされていない。本総説では、心拍変動長周期ゆらぎに観察される統計的性質に関する最近の知見を紹介し、それらが長周期ゆらぎの生理学的機序を明らかにし、ヒトの循環調節システムに関して有益な情報を提供する可能性があることを示す。

### 1. はじめに

生物には体内時計が存在し、種々の生体リズムを制御している。生体リズムは、その周期長により、(1) 24時間よりも周期が短く、数秒から数時間単位の周期を示すウルトラディアンリズム、(2) 睡眠覚醒リズムや体温などの生理指標でみられる約24時間のサーカディアンリズム、(3) 数日から季節、年単位などの24時間より長い周期を示すインフラディアンリズムの3種類に分類できる。

本稿では、心臓の1拍毎の拍動間隔時系列(心拍変動)において観察される、約30秒を超える時間スケールに相当するウルトラディアンリズムに着目する。それは、この周波数帯域でみられる、 $1/f^\beta$ 型のパワースペクトル(長時間相関)を始めとする「長周期」心拍変動の統計的性質が、種々の病態像の把握や心筋梗塞後の予後予測指標として有効であるという報告が相次いでなされているからである<sup>7,9,10,14)</sup>。これらのうち、特にBiggerらの研究グループによる数々の疫学的取り組みは、心拍変動の長周期ゆらぎに関する有用な知見を集積させる大きなきっかけとなるものであった。Biggerら<sup>7)</sup>は、心拍変動データに含まれる長周期ゆらぎの評価指標で

あるスペクトル指数 $\beta$ (詳細は後述)が心筋梗塞後の予後予測指標として有効であることを最初に報告した。彼らは、心筋梗塞発症後の死亡率予測にどのような心機能因子が関係するかを検討したプロスペクティブ研究のMulticenter Post Infarction Program<sup>21)</sup>の対象者である急性心筋梗塞後の患者(715名)、心臓移植患者(19名)、健常者(274名)における24時間心拍変動データよりスペクトル指数 $\beta$ を求め、各群間での比較を行った。その結果、心疾患患者では健常者と比較するとスペクトル指数 $\beta$ が大きくなることを報告している。次いで、急性心筋梗塞患者をスペクトル指数 $\beta$ の基準値(1.37)を基に2群に分類し、各々の3年間心臓死発生率を比較したところ、スペクトル指数 $\beta$ が基準値より大きい群では、小さい群より発生率が3倍高いという結果を得た。さらに彼らは、Kaplan-Meier法により求めた3年累積生存率を用いて評価したところ、スペクトル指数 $\beta$ と極低周波帯域のパワースペクトル値を組み合わせた指標が、累積生存率を予測するのにより良い指標となり得るとの見解を示している。Huikuriら<sup>9)</sup>は、Biggerら<sup>7)</sup>が報告したような疾患例においてだけでなく、健常者においてもスペクトル指数 $\beta$ が死亡率

✉yamamoto@p.u.tokyo.ac.jp (〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1)



の予測指標として有効であると指摘している。これらの一連の研究報告では、重急性期・慢性期心筋梗塞患者の長周期帯域のスペクトル指数 $\beta$ は、心疾患による死亡のリスクファクターとされる左心室駆出率、心室性期外収縮の頻度、New York Heart Association (NYHA) の心機能分類などよりも統計的に鋭敏で、かつ独立して強い関連を持つことから、予後予測の優れた指標であるということが示されている。しかしながら、このような臨床的有用性を示す知見が得られているにもかかわらず、心拍変動の長周期ゆらぎの生理学的機序については未だほとんど明らかにされていない。本稿では、心拍変動長周期ゆらぎの統計的性質に着目し、その生理学的機序に関する最近の知見について紹介する。

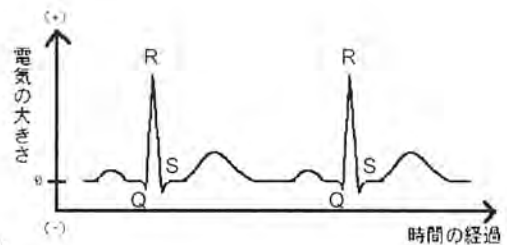
## 2. 心拍変動の生理学的背景

まず本節では、1996年に北米ペースング・電気生理学学会およびヨーロッパ心臓病学会の委員会により提案された心拍変動に関する定義<sup>20)</sup> (以下、「心拍変動の指針」とする) をふまえながら、心拍変動の生理学的背景について概説する。

心拍動の基本的なリズムは、洞房結節 (sino-atrial node) の自発興奮するペースメーカー細胞により生成されている。心臓の電氣的興奮は、洞房結節のペースメーカー細胞から始まり、刺激伝導系 (洞房結節、房室結節、房室束、プルキンエ線維) を介して心臓の拍動を発生させる。左室の収縮と同期した心電図波形上のR波と引き続くR波との間隔を、心電図RR間隔 (R-R interval) と呼ぶ。また、洞房結節に対する自律神経入力の変動に起因する生理的な心拍動周期の変動のことを心拍変動 (heart rate variability) と呼ぶ。通常、心拍変動は、図1Aで示したような連続した2つの正常洞調律 (normal sinus rhythm) QRS波形のRR間隔を測定する。図1Bを見ると、心電図RR間隔の値は常に一定値を維持しているわけではなく、時々刻々と変動していることがわかる。

心拍変動データをスペクトル解析すると、図2のように、高周波 (>0.15Hz; 周期長6.7秒以下)、低周波 (0.04~0.15Hz; 同6.7~25秒)、超低周波 (0.0033~0.04Hz; 同25~303秒)、極低周波 (<0.0033Hz; 同303秒以上) 帯域の4つの周波数帯域で構成される<sup>20)</sup>。このうち周期長が約30秒までの心拍変動の短周期変動の成因については、短時間の心拍変動データによる評価が可能であることから、これまでにその生理学的起源に関する知見の積み重ねがみられる。心拍

(A)



(B)

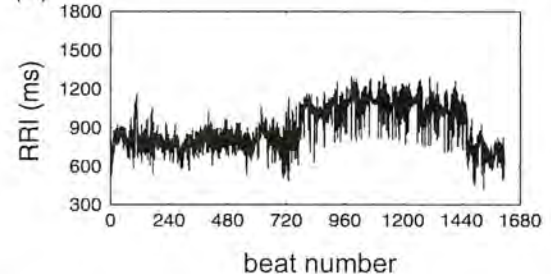


図1 心拍変動は、連続する正常洞調律のRR間隔として心電図より測定される。(A)は心電図波形、(B)は日常活動中の心電図RR間隔 (RRI) の時系列データ。

変動の高周波帯域 (>0.15Hz) は、呼吸周波数が0.15Hz以上 (呼吸数9回/分) の場合に呼吸性洞性不整脈に対応する。すなわち、この成分は呼吸性の振動システムを反映しているとされる。また、高周波帯域におけるパワーの大きさは、迷走神経活動の非侵襲的な指標として広く用いられている。低周波帯域 (0.04~0.15Hz) でみられるゆらぎについては、交感神経系の緩やかな動作特性により血圧制御系に振動が引き起こされ、その振動が約7~10秒周期の心拍と血圧の変動を発生させることが知られている。一方で、超低周波帯域 (0.0033~0.04Hz) と極低周波帯域 (<0.0033Hz) におけるパワーは、心拍変動

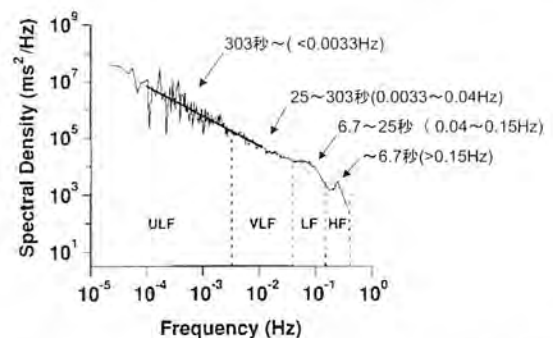


図2 24時間ホルター心電図計から得られた心電図RR間隔データのパワースペクトル (周波数とパワースペクトル密度を両対数表示した。文献<sup>21)</sup>の図7を改変) HF (High frequency): 高周波、LF (Low frequency): 低周波、VLF (Very low frequency): 超低周波、ULF (Ultra low frequency): 極低周波。

の全パワーの約95%を占めるが、その生理学的起源に関しては前述したようにほとんど明らかになっていない。

### 3. 長周期ゆらぎにみられる統計的性質

統計（物理）学的視点に基づいた心拍変動の生理学的機序の解明が近年盛んに進められている。その背景にはいくつか理由が考えられるが、第一に、ホルター式心電図計による24時間検査においても一人当たり約10万点に及ぶ大量データが得られることから、頑健な統計量の算出が可能なが挙げられる。また、心拍変動において観察される  $1/f$  ゆらぎ現象の生成メカニズムの解明が、自然界に非常に普遍的にみられる同現象の由来を説き明かす端緒になるとの期待があることも挙げられよう。本節では、心拍変動長周期ゆらぎに観察される統計的性質に関する従来の知見を紹介し、それらがヒトの循環調節システムに関して有益な情報を提供する可能性があることを示す。

ここで、あらためて図2の超低周波帯域以下におけるパワースペクトルをみてみると、この帯域には独立した周期性を持つピークは認められない。つまり、ゆらぎの性質を特徴づける何らかの不変量を抽出する必要がある。Yamamotoら<sup>22)</sup>は、周期性成分と非周期性成分を分離するために粗視化スペクトル法を考案し、この手法を用いて8500拍の心拍変動の時系列データから非周期成分の代表であるフラクタル成分を抽出したところ、心拍変動の約85%以上がフラクタル成分であり、これが長周期成分の多くを占めることを報告した<sup>23)</sup>。すなわち、長周期帯域では、広帯域に及ぶ周期性を持たない不規則な変動（非周期性成分）が主成分として出現するのである。フラクタル成分は、パワースペクトル密度が周波数のべき乗に反比例する、すなわちパワースペクトルがべき則に従って減衰するという特徴（ $1/f^\beta$ 型のパワースペクトル）を持ち、自己相似性（時間のスケールを変えても似た形が現れる性質）を示す。信号の変動がフラクタルであるということは、それが非定常であり、長時間の相関（ある状態が遠い未来の状態にまで影響を与える性質）を持つシステムから発生していることを示唆する。またその特徴は、以下にも述べるとおり、不変量の一つであるスペクトル指数  $\beta$  に反映される。スペクトル指数  $\beta$  は、周波数とパワースペクトル密度を両対数表示した時の回帰直線の傾きの絶対値である。この値は健康人の安静時心拍変動ではおよそ1.0を示し、疾患や加齢に

伴い増加し、2.0に近づくことがよく知られている。変動の増分の正負が全く無相関に現れるブラウン運動の場合、 $\beta=2.0$ となる。一方で、 $\beta$ が $1.0 < \beta < 2.0$ の場合、変動は反持続性（過去から現在までに値が増加[減少]すれば将来には減少[増加]する確率が高いという性質のこと）と呼ばれる性質を持つ。生理調節においては、ある変数が増加すればその後減少し、逆に減少すればその後増加するという、ある一定の範囲内に状態を保つようなシステムが作動するということは、生体の恒常性という観点から考えても必要であると考えられる。したがって、加齢や疾患例で $\beta$ の値が大きくなるということは、このような場合には循環調節システムの正常な作動が妨げられていることが推測できる。このように、心拍変動のフラクタル成分は、ヒトの循環調節システムに関して有益な情報を提供すると考えられる。

### 4. 長周期ゆらぎの寄与因子

本節では、心拍変動長周期ゆらぎの機序について、外因性（行動）因子および内因性（自律神経活動）因子の各視点からアプローチした知見について紹介する。

#### 4.1. 行動要因

ヒトの通常の生活行動様式に目を向けてみると、睡眠・覚醒（休息・活動）を伴う概日周期のように長周期を示す行動や、食行動などの数時間周期を持つ行動を我々は日々繰り返している。瞬時心拍数を安静時より数10拍/分以上も変化させようような中～高強度の身体運動や、一過性に頸脈をもたらすような情動性活動なども通常の日常生活においてよく観察される。このような行動の周期長特性や心拍変動への影響の大きさから考えると、種々の行動要因は心拍変動の長周期ゆらぎの主要な成因であり、身体活動に伴う影響が長期心拍変動にも重畳していると考えられる。

行動要因を考慮して心拍変動の長周期成分の成因について検討した結果が、いくつか報告されている<sup>5,6,17,18)</sup>。これらのうちRoachら<sup>17)</sup>とSakataら<sup>18)</sup>の報告は、身体活動の関与を指摘しているものの、行動を心拍変動と同時に長期計測したのではなく、日常生活下における行動を考慮したシミュレーションによる推測にとどまるものである。一方、実際に行動（身体活動）の計測を伴った報告においても、実験室内で規則的あるいはランダムな身体活動<sup>5)</sup>や、座位中の身体活動レベルの大小<sup>8)</sup>が心拍変動にどの



ように反映されるかを報告したものがあのみである。しかも、これらの知見は、実験室における短時間（30分～1時間程度）の一過性の行動（身体活動）との関連を検証したに過ぎない。このため、得られた結果が実際に通常の日常生活下における行動を反映しているかどうか、日常生活下において観察されるような行動が心拍変動の長周期ゆらぎにどのように寄与するのかという点については説明できない。

これに対して、我々は、長期日常生活（自由行動）下および行動統制下において、心拍変動長周期ゆらぎへの行動要因の影響について検討してきた。まず、1週間の日常生活下において若年健常者6名（男性4名、女性2名；平均年齢 $23.8 \pm 4.3$ 歳）を対象として心拍変動と身体活動の連続実測を行い、各々がどのように関連するのかを検討した<sup>21</sup>。その結果、心拍変動のパワースペクトルにべき型の一様なスケールリング則（周波数とパワースペクトル密度を両対数表示した時に示される負の直線関係のこと）が観察されるのは、概日周期に相当する帯域までであることがわかった。さらに、心拍変動と身体活動のパワースペクトルの各周波数での相関の強さを示す2乗コヒーレンシー（ $\gamma^2$ ）をみたところ、概日周波数において非常に高い値（ $\gamma^2 \approx 0.9$ ）を示すだけでなく、周期0.7～1.8時間（対数周波数  $-3.4 \sim -3.8$ Hz）、および周期2.8～8.8時間相当（対数周波数  $-4.0 \sim -4.5$ Hz）において有意に高い相関を示す傾向がみられ（相関係数  $r=0.5 \sim 0.6$ ,  $p < 0.05$ ）、概日周期以外にも数時間単位での行動リズムが存在し、これが心拍変動の長周期成分に関与している可能性が示唆さ

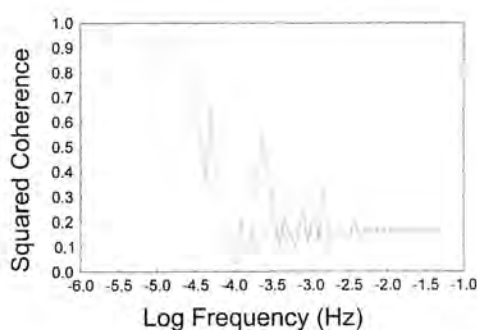


図3 心拍変動と身体活動の関連

心拍変動と身体活動の概日リズムとウルトラディアンリズムに相当する周波数帯域の相関関係の一例(女性29歳) 実線：心拍変動と身体活動（10秒平均値）の2乗コヒーレンシー

破線：身体活動データについてのみランダムに入れ替えたサロゲートデータを20セット作成し、各セットについて2乗コヒーレンシーを算出して95%の信頼範囲を求めたもの

れた（図3）。

これらの結果をふまえ、次に長周期帯域で観察された心拍変動のスケールリング則が、循環調節システムに固有の内因性因子に起因するのか、それとも日常生活行動などの外因性因子に起因するのかという点について検討した<sup>21</sup>。若年健常男性7名を対象として、コンスタントルーチン法を適用して心拍変動に影響を及ぼすと考えられる外因性因子（身体活動、姿勢、食事、睡眠）を約27時間厳密に制限し、その条件下での結果について同被検者を対象とした日常生活（自由行動）下における観察結果と比較した。その際、粗視化スペクトル法<sup>22</sup>を用いて2時間毎に供与される食事周期の影響について除去した。その結果、心拍変動のパワースペクトルは日常生活下では全周波数帯域においてべき型に一様にスケールリングされているのに対して、コンスタントルーチンでは、周期長約1時間に相当する対数周波数  $-3.5$ Hzまではべき型のスケールリングが観察されるものの、それより長周期の帯域では平坦化する様子が観察された。また日常生活下と比して有意な低下がみられた（図4）。さらに、周期長1時間の帯域までのスケールリングは両条件下において同様に観察され、パワースペクトルにも差はみられず、長周期帯域におけるスケールリング則が身体活動の有無に関わらず観察されることがわかった。これらの結果より、周期長25秒～1時間までの領域における心拍変動のフラクタル性は、内因性因子すなわち循環調節システムの動態を反映したものであり、それより長周期領域における心拍変動の成因は日常生活行動などの外因性因子による影響を反映している可能性が示唆された。これは、疾患の重症度や加齢などに伴い身体活動レベルに差がみられることが想定されるようなケースにおいても、周期長約1時間までのフラクタル成分は臨床診断上頑強な指標を提供する可能性を示唆するものである。実は、「心拍変動の指針」<sup>20</sup>において用いられている長周期帯域区分の各境界値は、何らかの生理学的背景を反映して設定されたものではない。すなわち、これらの境界値は解析上「便宜的」に設定されたものであった<sup>9</sup>。本知見は、「心拍変動の指針」<sup>20</sup>を超えて生理学的機序に基づく新たな指標を提案するものでもある。

それでは、1時間以下の周期を持つ内因性ゆらぎの機序はどのようなものであり、循環調節システムのどのような側面を反映しているのであろうか？この疑問に対する明確な解答は、残念ながら今のところ得られていない。ただし、心拍変動長周期ゆらぎ

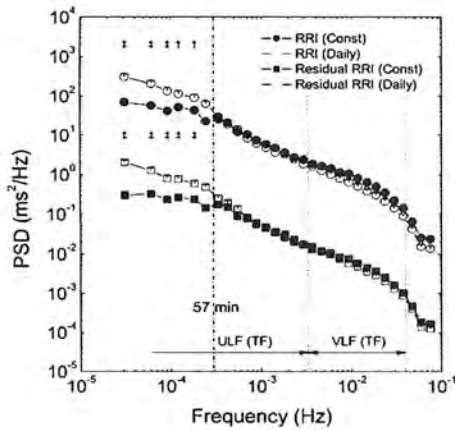


図4 コンスタントルーチン (Const) と日常生活 (Daily、自由行動) 下における心拍変動のパワースペクトル (上段、丸)、心拍変動から深部体温の概日リズムと共変する成分を除去したデータのワースペクトル (下段、四角) コンスタントルーチンでは、対数周波数3.5Hz (≒57分) より低周波領域で日常生活 (自由行動) 下よりワースペクトルが有意に低下する様子がみられた (図中のプロットは平均値±標準偏差、‡ $p<0.01$ , † $p<0.05$ )。

のより詳細な統計構造を探っていくことによりその機序を明らかにしようとの試みが、少しずつではあるが始まっている。

これまでの知見はいずれも心拍変動時系列の複雑性について一つのスケール指数を用いて評価するというモノフラクタル的見地によるものであった。冒頭で述べたように、この手法の臨床応用上の有効性についてはこれまでに数多くの検証がなされ、一定の成果をあげてきた。これに対して、Ivanovら<sup>11)</sup>は、健常者の心拍変動の長周期ゆらぎはマルチフラクタル的なダイナミクスを示し、心不全例ではモノフラクタル様を示すことを初めて報告した。マルチフラクタル性とは、物理学では乱流構造などのモデルとして使われている概念で、時系列の局所的なスケール指数の多様性を表す。すなわち、端的に言えば、健常人の心拍変動のゆらぎは、複数のスケール指数によって、初めてその複雑さが特徴づけられるようなものである。

Amaralら<sup>11)</sup>は、先に紹介した日常生活下とコンスタントルーチンでの心拍変動時系列を用いて、超低周波帯域でみられるマルチフラクタル性の成因について検討した。その結果、同じ周波数帯域において両条件下で同様のマルチフラクタル性が観察されたことより、マルチフラクタル性の成因自体も内因性であるとの指摘を行った。さらに彼らは、迷走神経活動作用と交感神経活動作用を各々薬理遮断した場合には、心拍変動のマルチフラクタル性が減少する

ことを示した。特に、迷走神経活動をアトロピンにより遮断すると、重篤な心不全患者においてみられるのと同じようにマルチフラクタル性が減少してモノフラクタル様を示すようになることから、主に迷走神経調節が心拍変動のマルチフラクタル性の成因ではないかとの見解を示している。

#### 4.2. 自律神経活動のバランス

心拍変動のフラクタル的性質を調べる際、頻繁に用いられる手法の一つに、DFA (Detrended Fluctuation Analysis) 法と呼ばれる解析方法がある<sup>15,16)</sup>。図2のスペクトルは、ある周波数を持つゆらぎの大きさ、すなわちワースペクトル密度を両対数軸にプロットしたものであるが、これは、換言すれば、データの観測窓の長さに応じてゆらぎの大きさを評価することに他ならない (短観測長が高周波に相当する)。ただし、DFA法では、観測窓内のトレンドを回帰分析によって取り除くという操作をその都度行っているため、データの非正常性による影響を受けにくいという利点を有する。そしてこの場合も、観測長とゆらぎの大きさを関係づける、DFA指数  $\alpha$  としばしば呼ばれるスケール指数が得られる。このDFA指数は、先のスペクトル指数と  $\beta = 2\alpha - 1$  という単純な対応関係で結ばれている。

近年Struzikら<sup>19)</sup>は、DFA法を用い、相対的に交感神経活動が優位であるうつ血性心不全患者 (12名) と迷走神経活動が優位である一次性自律神経疾患患者 (10名) では、健常者 (115名) と比較すると、DFA指数がより大きい (スペクトル指数  $\beta$  が大きい) ことを示した。これは心拍変動において観察される  $1/f$  型のスケール則 (すなわち  $\beta = 1$ ) が交感神経活動と迷走神経活動の拮抗作用に依るものであることを示唆するものである。Aoyagiら<sup>11)</sup>は、若年健常者においても同様に自律神経調節の拮抗作用の影響について検討している。自転車型エルゴメータを用いて瞬時心拍数が100~120拍になるような運動を2時間半実施した条件下 (交感神経活動が優位) と睡眠中 (迷走神経活動が優位) における長期心拍変動時系列について、DFA法を用いて各スケール指数について比較した。その結果、運動条件下、睡眠中の両方において、約3分以上の長時間領域ではスケール指数は日常生活 (自由行動) 下より有意に低下し、長時間相関の性質は無相関に近づくとしている (図5)。これらの結果は、いずれも心拍変動長周期ゆらぎにおいて観察される  $1/f$  型

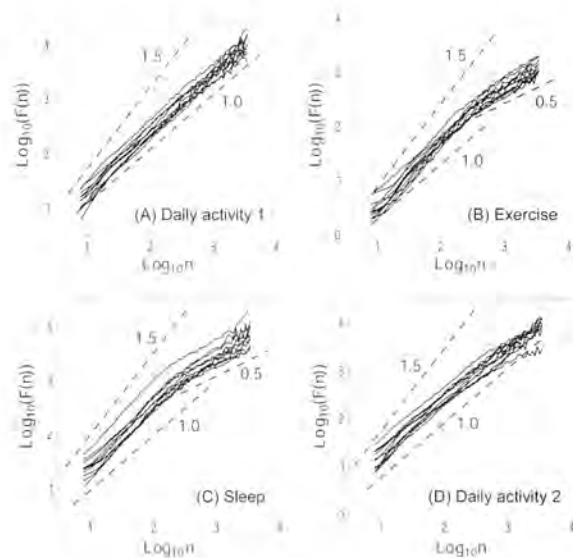


図5 若年健常者11名の心拍変動データ(14,000点)を用いたDFA法における変動幅 $F(n)$ とウィンドウサイズ $n$ との関係  
 3次多項式トレンドを取り除いた後の変動の二乗平均平方根 $F(n)$ とウィンドウサイズ $n$ を両対数表示した。  
 (A)日常生活下(1日目)、(B)運動条件下、(C)睡眠中、(D)日常生活下(2日目)

のスケーリング則は、交感神経系と迷走神経の活動性のバランスに由来するものではないかということを示唆するものである。

## 5. まとめ

本稿では、心拍変動長周期ゆらぎにみられる統計的性質について紹介した。時間生物学的手法を適用して行動要因を制御すると、周期長25秒~1時間までの長周期領域における心拍変動のフラクタル性は循環調節システムの固有の動態を反映したものであることが示唆された。

心拍変動の長周期ゆらぎにみられるフラクタル性がなぜ観察されるのか、その発現機序の一部を現時点では明らかにしたに過ぎない。しかしながら、時系列データを大域的に捉える解析手法のみならず、局所的な様相を評価するという見地に基づいた手法の有用性が示されるなど、新たな統計(物理)学的手法により求められた心拍変動に関する指標が、心拍変動の複雑さを説明し得るという事実は興味深い。また、心拍変動の長周期ゆらぎが生成される機序についても、非ガウス性を持つ確率密度関数の時間スケール不変性など、いわゆる臨界現象との類似性などが指摘されており、循環調節システムがそのような特徴的な状態に設定されるように制御されていることを示唆する報告もみられる<sup>12,13)</sup>。統計学的アプローチに基づいた研究成果の集積により、心拍変動

の長周期ゆらぎの機序が今後より明らかになり、さらに心疾患例の病態像の把握など、臨床応用上有益な情報がもたらされることが期待される。


## 文献

- 1) Amaral LAN, Ivanov PC, Aoyagi N, Hidaka I, Tomono S, Goldberger AL, Stanley HE, Yamamoto Y: Phys Rev Lett 86: 6026-6029 (2001)
- 2) Aoyagi N, Ohashi K, Tomono S, Yamamoto Y: Am J Physiol 278: H1035-H1041 (2000)
- 3) Aoyagi N, Ohashi K, Yamamoto Y: Am J Physiol 285: R171-R176 (2003)
- 4) Aoyagi N, Struzik ZR, Kiyono K, Yamamoto Y: Proceedings of the IFMBE/IMIA 5th International Workshop on Biosignal Interpretation: 9-12 (2005)
- 5) Bernardi L, Valle F, Coco M, Calciati A, Sleight P: Cardiovasc Res 32: 234-237 (1996)
- 6) Berntson GG, Bigger JTJ, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Molen MW: Psychophysiology 34: 623-48 (1997)
- 7) Bigger JTJ, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK: Circulation 91: 1936-1943 (1996)



- 8) Fortrat JO, Formet C, Frutoso J, Gharib C: *Am J Physiol* 277: H261-H267 (1999)
- 9) Huikuri HV, Makikallio TH, Airaksinen KEJ, Seppanen T, Puukka P, Raiha IJ, Sourander LB: *Circulation* 97: 2031-2036 (1998)
- 10) Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M: *Circulation* 101: 47-54 (2000)
- 11) Ivanov PC, Amaral LAN, Goldberger AL, Halvin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, Stanley HE: *Nature* 399: 461-465 (1999)
- 12) Kiyono K, Struzik ZR, Aoyagi N, Sakata S, Hayano J, Yamamoto Y: *Phys Rev Lett* 93: 178103-1-4 (2004)
- 13) Kiyono K, Struzik ZR, Aoyagi N, Togo F, Yamamoto Y: *Phys Rev Lett* 95: 058101-1-4 (2005)
- 14) Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, La Rovere MT, Signorini MG, Gerutti S, Malliani A: *Am J Cardiol* 77: 1283-1288 (1996)
- 15) Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL: *Chaos* 5: 82-87 (1995)
- 16) Peng CK, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL: *Phys Rev Lett* 70: 1343-1346 (1993)
- 17) Roach D, Sheldon A, Wilson W, Sheldon R: *Am J Physiol* 274: H1465-H1471 (1998)
- 18) Sakata S, Hayano J, Mukai S, Okada A, Fujinami T: *Am J Physiol* 276: R1724-R1731 (1999)
- 19) Struzik ZR, Hayano J, Sakata S, Kwak S, Yamamoto Y: *Phys Rev E* 70: 050901(R)-1-4 (2004)
- 20) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: *Circulation* 93: 1043-1065 (1996)
- 21) The Multicenter Post Infarction Research Group: *N Engl J Med* 309: 331-336 (1983)
- 22) Yamamoto Y, Hughson RL: *Physica D* 68: 250-264 (1993)
- 23) Yamamoto Y, Hughson RL: *Am J Physiol* 268: R40-R49 (1994)

## 概年リズムの位相反応曲線

西村知良<sup>1)</sup>、宮崎洋祐<sup>2)</sup>、沼田英治<sup>2)</sup> 

<sup>1)</sup> 京都工芸繊維大学繊維学部応用生物学科

<sup>2)</sup> 大阪市立大学大学院理学研究科生物地球系専攻

概年リズムはさまざまな生物で見られ、約半世紀にわたって研究されてきたが、その実体はほとんどわかっていない。とりわけ、概年リズムを示す生物の体内に本当に約1年周期の振動体が存在するのかどうかは、残された大きな課題である。振動体の実体を探り出す方法の一つに、その振動体の位相反応曲線を調べるというものがある。位相反応曲線は、同調因子による刺激が振動体のどの位相に与えられたかによって位相変位が異なることを示しているのので、この曲線から、振動体の位相やその挙動を知ることができる。本稿では、ヒメマルカツオブシムシの蛹化の概年リズムにおいて得られた位相反応曲線を紹介する。その位相反応曲線は、大きな位相後退と位相前進がみられ、後退から前進へ不連続に移行するタイプ0に分類されるものであった。約1年の振動体の存在なしでは、タイプ0の位相反応曲線を説明できないことから、約1年の周期をもつ概年時計によって、概年リズムが生み出されていると考えられる。

### 1. はじめに

季節をめぐる1年の周期的な環境の変化に適応するために、動物はいくつかのしくみを持っている。多くの動物は、やがて訪れる季節をあらかじめ知るしくみとして、その時の日長を感じて、それに対して生理応答する「光周性」というしくみをもつ<sup>5),29)</sup>。一方、約1年という非常に長い周期をもつ内因性リズムによって、季節の変化に対応するしくみを持つ動物がいる。このしくみは「概年リズム」と呼ばれ、19世紀よりその存在が推測されていたが、初めて実験によって示されたのは、PengelleyとFisherによるキンイロジリス (*Spermophilus lateralis*) の冬眠に関する研究であった<sup>24)</sup>。彼らは、明暗12時間:12時間 (LD 12:12) の一定光周期、2℃の一定温度の条件下で約2年間キンイロジリスを飼育し、その体重の変化と冬眠に約1年の内因性リズムがあることを示した。これ以外にも、ニホンジカ (*Cervus nippon*) の角の成長と脱落のリズム<sup>7)</sup>、キタヤナギムシクイ (*Phylloscopus trochilus*) の渡りのいらだち行動や換羽に見られるリズム<sup>8)</sup>、淡水魚ホワイト

サッカー (*Catostomus commersoni*) の選好する水温のリズム<sup>13)</sup>などが知られている<sup>11)</sup>。

無脊椎動物でも、ヒメマルカツオブシムシ (*Anthrenus verbasci*) の蛹化に、約1年の周期があることがBlakeによって示された<sup>2),3)</sup>。ヒメマルカツオブシムシは、乾燥した動物性タンパク質を摂食する甲虫で、毛の衣類や動物性食品の害虫として知られている。日本やイギリスなどの温帯域では、成虫は野外で1年に一度、4~6月頃にのみ見られることが観察されている<sup>19),20)</sup>。日本の個体群を用いた実験では、この虫を光周期 (LD 12:12)、温度 (20℃)、相対湿度 (66%) をすべて一定にした条件で飼育すると、第26週前後に蛹化する集団が見られる。しかし、その時期にすべての幼虫が蛹になるわけではない。残りの幼虫を飼育し続けると、第1グループの蛹化時期より約37週後に、第2グループが蛹化する。すなわち、約37週の周期で蛹化へのゲートが開く概年リズムが見られる。また、17.5℃から27.5℃のさまざまな一定の温度条件で飼育しても、蛹化が見られる時期はほぼ同じであり、蛹化までの期間はある

✉numata@sci.osaka-cu.ac.jp (〒558-8585 大阪市住吉区杉本3-3-138)

程度温度補償されていた<sup>20)</sup>。概年リズムを示す小形哺乳類や鳥類のような恒温動物とは異なり、ヒメマルカツオブシムシは変温動物であるために、温度補償性を明確に示すことができた<sup>21, 24)・20)</sup>。さらに、私たちはこの概年リズムにおける同調因子 (Zeitgeber) が、光周期の変化であることを明らかにした<sup>20)</sup>。このように、ヒメマルカツオブシムシの蛹化時期を決めるしくみは、自律振動性と、温度補償性、そして同調因子の存在という生物リズムの三つの代表的な特徴をすべて示した。

## 2. 振動体の存在

「概」リズムと呼ばれる生物リズムには、太陽と地球、月の関係によってもたらされる物理的環境の周期的な変化に対応して、概潮汐リズム、概日リズム、概半月リズム、概月リズム、概年リズムの五つが存在する<sup>5, 1, 20)</sup>。通常、生物リズムの研究では、それぞれのリズムの周期に対応する振動体があると仮定して研究が進められる。概日リズムについてはおよそ1日の周期で自律振動する実体が分子レベルで明らかになりつつある<sup>5, 1, 20)</sup>。一方、他の周期のリズムでは、実際にそれぞれの周期で自律的に振動している実体が存在しているのかわかりかではない<sup>5, 1, 11, 17, 10)</sup>。概年リズムでは、およそ1年の周期をもつ振動体によってではなく、環状につながったいくつかの段階が順次活性化されることで周期性がもたらされるというしくみや、概日時計によって概年リズムが生み出されているという仮説が提唱されて

いる<sup>11, 10)</sup>。そこで、振動体の挙動を時計の針を見るように直接観察できれば、振動体の存在の有無を検証し、振動体が存在する場合にはその周期を特定することができる。しかし、恒常条件下で観察しても、観察している現象が起こったとき以外の振動体の位相は見えない。つまり、生物時計の針の動きを常に観察することはできない。そこで、振動体の位相を連続的に把握するために、同調因子による刺激を振動体に与えると、刺激を与えられた位相に依存して位相が変位する、という性質を利用する方法がある。たとえば、概日リズムの場合、全暗条件におかれた個体は、その概日振動体の主観的昼に光パルスを与えられても、振動体の位相はほとんど変化しないが、主観的夜の前半に光パルスが与えられると、位相が遅れ (位相後退)、主観的夜の後半に光パルスが与えられると位相が進む (位相前進)。つまり、光パルスが与えられた位相に依存して、位相の変化の方向と大きさが変化する。そして、横軸に光パルスを与えた位相、縦軸にそれによってもたらされた位相変位をとって描いた曲線を、位相反応曲線と呼ぶ<sup>12)・25)・26)・29)</sup>。位相反応曲線を得るためには、刺激の与え方によって6種類の方法がある<sup>1)</sup>。上記のように、概日リズムでは、全暗条件下で自由継続しているリズムのさまざまな位相に光パルスを一度だけ与える方法が使われることが多い。これによって得られた位相反応曲線は、振動体の存在を明示するとともに、その周期を反映しており、振動体の性質を知ることができるとなる。このような方法で得られた概日

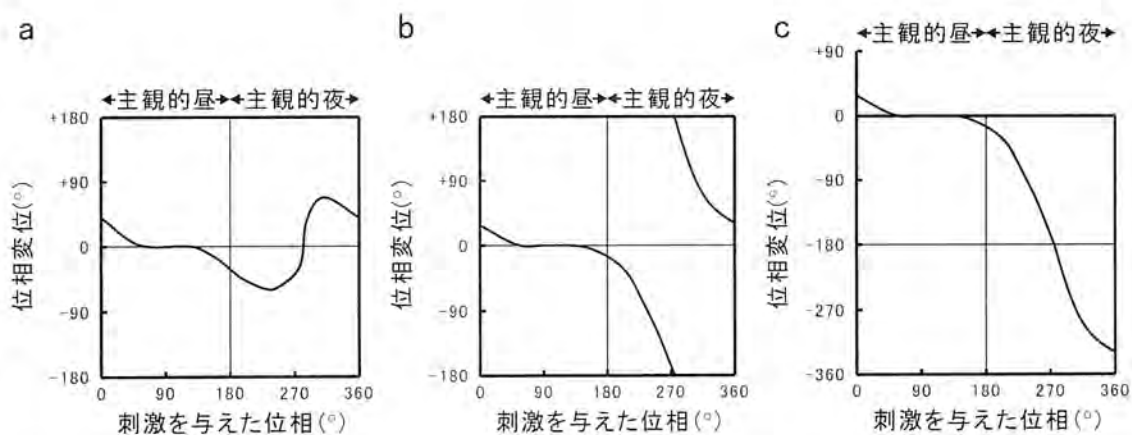


図1 概日リズムの位相反応曲線の模式図

位相反応曲線は、比較的小さな位相変位を示し、 $Y=0$ を二度通るタイプ1と (a)、大きな位相変位を示し $Y=0$ を一度しか通らず、位相後退から位相前進へと不連続に移行するタイプ0に分けられる (b)。タイプ0の位相反応曲線では、大きな位相変位が見られ、位相変位なしの状態を経ずに位相後退から位相前進へと移行しているように見える (b)。しかし、 $-180^\circ$ の位相後退は $+180^\circ$ の位相前進と区別がつかないため、縦軸を位相変位 $0^\circ$ から位相後退の方へ $360^\circ$ として位相反応曲線を描くと、位相前進と位相後退が連続的に推移する (c)。



リズムの位相反応曲線は、タイプ1とタイプ0の二つに分けられる。タイプ1の位相反応曲線は、どの位相においても比較的小さな位相変位（通常90°以下）しか引き起こさず、主観的夜の中ほどで位相後退を起こす位相から位相前進を起こす位相へと、位相後退も前進も起さない位相を経て、連続的に移行してゆく（図1 a）。それに対してタイプ0では、非常に大きな位相変位が見られ、この曲線における位相後退から位相前進への移行は、主観的夜の中央付近で不連続に起こる<sup>12),30)</sup>（図1 b）。一方、概年リズムでは、これに相当する方法で位相反応曲線が得られたことはなかった<sup>11)</sup>。

### 3. 概年リズムの位相によって異なる位相変位

ヒメマルカツオブシムシの蛹化に関する概年リズムでは、同調因子である日長の変化を与えると、与えられた位相によって異なる位相変位が見られた<sup>20)</sup>。そこで、この虫の位相反応曲線を調べる前の段階として、短日（LD 12:12）で概年リズムが自由継続している幼虫に、一定期間の長日（LD 16:8）を与えた。なお、自由継続リズムというのは、環境から何ら時間を示す信号の与えられない状態で、内因性の振動にしたがって起こるリズムのことである。一定の光周期では1日の長さを示す信号が与えられているため、そこで見られるリズムは厳密には自由継続リズムの定義からはずれずる。しかし、概年リズムの場合1年を示す信号のない一定光周期下でのリズムを自由継続リズムと呼ぶことが多いので、本稿でもそれにしよう。ここでは、短日の背景に与えた一定期間の長日を長日パルスと呼ぶ。まず、長日パルスが、十分な位相変位をもたらすにはどの程度の期間が必要なのかを、ほぼ同じ位相に、長さの異なる長日パルスを一度与えて調べた。長日パルスを与える時期は、さまざまな時期に長日から短日へ移した実験の結果から<sup>20)</sup>、十分大きな位相後退を観察できると考えられる時期を選んだ。

幼虫を、孵化から20℃・短日一定条件で飼育すると、第23～33週に最初のグループの蛹化が見られ、中央値は26週であった。そのときに蛹化しなかった幼虫の多くは、第51～80週に蛹化し、中央値は64週であった（図2 a）。そこで、長日が幼虫の第9週に終わるように、1週から4週の長日パルスを一度だけ与えた。第9週の1週だけを長日にした場合、第1グループの蛹化時期の中央値は1週遅れた（以後、蛹化時期の比較はすべてそのグループの中央値で行う）。しかし、第2グループの蛹化時期は、短日一定

条件の場合と同じであった（図2 b）。第8および第9週の2週を長日にした場合、第1グループの蛹化も第2グループの蛹化も、短日一定の場合より3週遅れた（図2 c）。さらに、4週間の長日パルスを第6～第9週に与えた場合、第1グループの蛹化は、短日一定条件より7週遅れ、第2グループの蛹化は9週遅れた（図2 d）。日長が減少する長日パルスの終わりは、どの長日パルスでも第9週の終わりであり、日長の増加を与える長日パルスの開始は、長日パルスの期間が長くなるほど、早い時期に幼虫に与えられていることから、単に長日パルスの開始や終了と平行に蛹化が遅れているのではない。また、長日パルスが長くなると、長日の持続期間よりも大きく蛹化時期が遅れたことから、長日の期間だけ、蛹化に向けた何らかの過程が停止していたという解釈は成り立たない。このような現象は、概日時計の位相反応において、光パルスの持続時間に応じて、位相変位の大きさが変化することとよく似ている<sup>5),29),30)</sup>。そして、この結果から、概年リズムの長

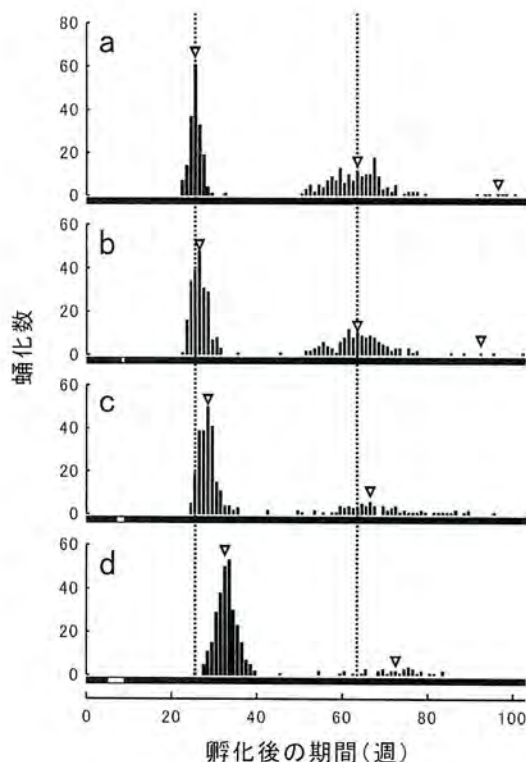


図2 短日一定条件におけるヒメマルカツオブシムシの蛹化の概年リズムに対する、さまざまな期間の長日パルスの効果（原図）

20℃・LD 12:12条件（黒いバー）で飼育している幼虫を、第9週（b）、第8～9週（c）、または第6～9週（d）のみLD 16:8（白いバー）にさらした。三角形はそれぞれのグループの蛹化時期の中央値、点線はLD 12:12一定条件（a）における蛹化時期の中央値を示す。

日パルスに対する位相反応曲線を調べる際には、4週間の長日パルスを与えれば十分であろうと予測した。

次に、長日パルスを与える位相によって、位相変位の大きさや方向が変化するかどうかを調べた。4週間の長日パルスを与える時期として、短日一定条件の蛹化時期を基準に、蛹化の終わった直後、蛹化が始まる直前、蛹化リズムの周期のほぼ中央、の三つの位相を選んだ。図2dに示した第6～第9週に長日パルスを与えた実験では、短日一定の最初のグループの蛹化の20週前に長日パルスを与えたことになる。短日一定の場合の1周期（最初のグループと第2グループの蛹化時期の中央値の差）は38週であった（図2a）ことから、図2dの実験は、38週の周期のほぼ中央の位相に長日パルスを与えたことになる。この場合には、すでに述べたように、蛹化は7～9週遅くなった（図2d、3a）。最初のグループの蛹化が終わった直後の第29～第32週に長日パルスを与えると、第2グループの蛹化に大きな変化は見られなかった（図3b）。それに対して、第2グループの蛹化が始まる直前の第49～第52週に長日パルスを与えると、第2グループの蛹化は短日一定のとき

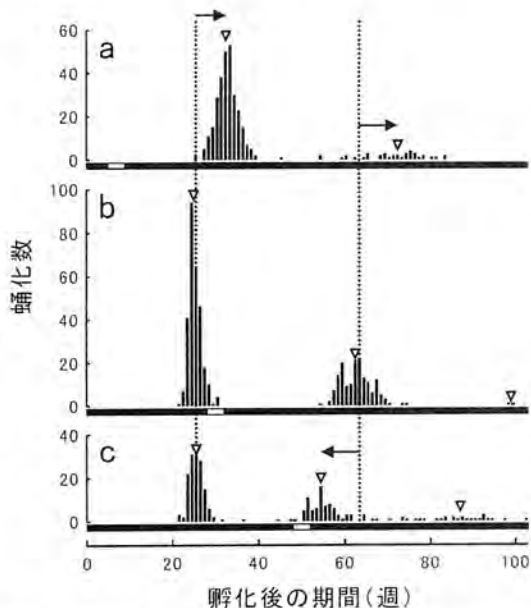


図3 短日一定条件におけるヒメマルカツオブシムシの蛹化の概年リズムに対する、さまざまな位相の4週間の長日パルスの効果（原図）

20℃・LD 12:12条件（黒いバー）で飼育している幼虫を、第6～9週（a、図2dと同じ結果）、第29～32週（b）、第49～52週（c）のみLD 16:8（白いバー）にさらした。三角形はそれぞれのグループの蛹化時期の中央値、点線は短日一定条件（図2a）の蛹化時期の中央値、矢印は短日一定条件下の場合より、蛹化時期が変化した向きと大きさを示す。

と比べて、9週早くなった（図3c）。これらのことから、短日で飼育している幼虫に、長日パルスを与えた場合、蛹化の位相の後退、前進、変位なし、と、パルスを与えた位相によって位相変位の方向と大きさが変わることが明らかになった。これは概日リズムの位相反応でも知られている現象で<sup>12),26),29),30)</sup>、概年リズムで仮定された振動体と概日リズムの振動体に、共通の性質があることが示唆された。

#### 4. 概年リズムの位相反応曲線

概年リズムの位相反応曲線は、これまでにニジマス (*Oncorhynchus mykiss*) の産卵リズムで報告されており、私たちも以前にヒメマルカツオブシムシで報告したが、いずれも今回用いた長日パルスに対する応答ではなく、長日から短日への日長の減少という1段階の刺激に対する反応であった<sup>11)-20)</sup>。概日リズムの場合にあてはめると、明から暗に1回だけ移した実験に相当する。ニジマスの産卵およびヒメマルカツオブシムシの蛹化は、長日から短日へという刺激を与えた時期（位相）が遅くなればなるほど、遅れていった。これらの位相反応曲線は、ほぼ一様に右下がりになる。つまり、長日から短日への刺激は、振動体の位相がどこにあってもほぼ同じ位相へと変位させる。このような位相反応では、位相変位の大きさや方向が、振動体の位相を明確に反映しているようには見えない。これ以外に、自然日長下で飼育しているニジマスに2ヶ月の全明の期間（全明パルス）を与えて位相反応曲線を得た実験がある<sup>27)</sup>。しかしこれは、位相反応曲線を得る条件を正しく満たしていない。なぜならば、自然日長の変化に同調しているリズムに対して刺激を与えたのでは、位相変位に対する自然日長の影響を取り除くことができないからである。したがって、自然日長下ではなく、自由継続しているリズムに刺激を与えて位相変位を測定する必要がある。また、実際に、2ヶ月の全明パルスは、ニジマスの産卵リズムの位相を、常に夏至付近の位相に変位させていたことから、位相変位の大きさや方向が正しく振動体の反応を反映してないのではないかと考えられる。これは強い光パルスを与えた場合の概日リズムの位相反応曲線に似ている<sup>12),28)</sup>。

このように、これまでに報告されている概年リズムの位相反応曲線で用いられた長日から短日への日長の減少、または2ヶ月の全明パルスという刺激では、どの位相に刺激を与えても、ほとんど同じような位相に変位した。それに対して、先に述べた短日



一定条件で一度だけ長日パルスを与える実験では、長日パルスを与えてから蛹化が起こるまでの期間は、パルスを与えた位相に依存して大きく変化した(図3)。つまり、長日パルスによって変位した後の位相が一定ではないことから、私たちは、長日パルスを用いてさらに詳細に調べれば、この概年リズムの振動体の位相を反映した位相反応曲線を得られると考えた。そこで短日一定条件で飼育している幼虫に、第52週まで4週刻みで、4週の長日パルスを一度だけ与える実験を行い、位相反応曲線を得た<sup>16)</sup>(図4)。図4の横軸は、短日一定条件下での自由継続周期を360°として、どの位相で長日パルスを与えたのかを角度(°)で示してある。どの時期がどの角度に相当するかは、以下のように決定した。概年リズムの位相反応曲線では、12時間の明期を与えた後、暗期に移した時点を主観的夜の開始点、つまり180°としている。そこで、この概年リズムでも26週(半年)の長日を与えた後に短日に移した位相を180°とした。これまでの実験で、26週の長日の後、短日に移した場合、それから23週頃に蛹化が見られた<sup>20)</sup>。一方、孵化から短日一定の場合も、蛹化は第24週頃に見られた。つまり、孵化直後の位相は180°であると考えられた。

この位相反応曲線において、周期の前半には、長日パルスにあまり反応しない位相があり、その後、位相後退が起こる位相と位相前進する位相が見られた(図4)。これは概年リズムで一般に見られる位相反応曲線に似ている。概年リズムの位相反応曲線では、0~180°の主観的昼には、光パルスを与えても、位相は大きく変化しない。そして180~360°の主観的夜では、その前半で光パルスは日暮れの信号として作用し、位相が後退する。続いて、主観的夜の後半では、光パルスは夜明けの信号として作用し、位相が前進する<sup>12), 25), 29)</sup>。これに対して、概年リズムの位相反応曲線において、0~180°を主観的夏、180~360°を主観的冬、とすると、長日パルスによる位相変位は次のように解釈できる。主観的冬の前半における長日パルスは、秋の信号として作用し、位相が後退する。続く主観的冬の後半の長日パルスは春の信号として作用し、位相が前進する。また、春に蛹化が起こった後の主観的夏に与えられた長日パルスは、ほとんど位相変位をもたらさない。

今回得られた概年リズムの位相反応曲線は、主観的冬の中ほどに位相後退から位相前進へと不連続に移行している点がみられ、位相変位も大きい。またこの主観的冬の中央付近では、長日パルスによって

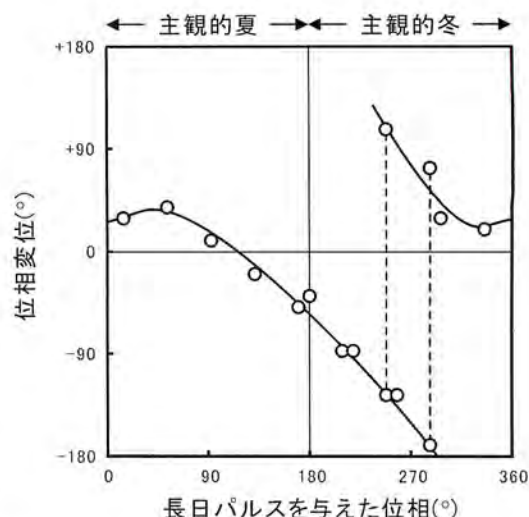


図4 ヒメマルカツオブシムシの蛹化の概年リズムにおける4週間の長日パルスに対する位相反応曲線(Miyazakiら<sup>16)</sup>を改変)

20℃・LD 12:12条件下で飼育している幼虫を、さまざまな位相において4週間LD 16:8にさらし、蛹化の位相変位を調べた。破線は、蛹化集団が位相前進したものと位相後退したものに分離したことを示す。詳細は本文を参照。

一つの蛹化グループから、大きく位相前進するものと、大きく位相後退するものの二つのグループに分かれた(図4破線)。これは、もともと幼虫集団中の個体間に周期のばらつきがあり、少しだけ位相が進んでいた個体は大きく位相前進し、遅れていた個体は大きく位相後退した、と考えられる。つまり、集団内のばらつきの範囲内で、位相変位が大きく二分されてしまうほど、位相後退から位相前進への移行は急激に、不連続的に起こっているのである。もし、タイプ1の曲線であるなら、この付近の位相に長日パルスが与えられた場合、変位0付近にばらついて蛹化が見られるはずである。これらのことから、この概年リズムの位相反応曲線は、概年リズムにおけるタイプ0の位相反応曲線(図1b)と非常によく似ていることがわかった。

## 5. 位相反応曲線と振動体のしくみの関係

位相反応曲線のタイプと振動体のしくみには密接な関係がある。ここでは、Lankin-Thomas<sup>15)</sup>によって整理された議論にしたがって紹介する。タイプ1の位相反応曲線(図1a)は、もっとも単純な周期を示す振動体のしくみ(単純時計モデル)によって説明できる。単純時計モデルは、ある段階が次の段階を活性化し、最後の段階が最初の段階を活性化する、



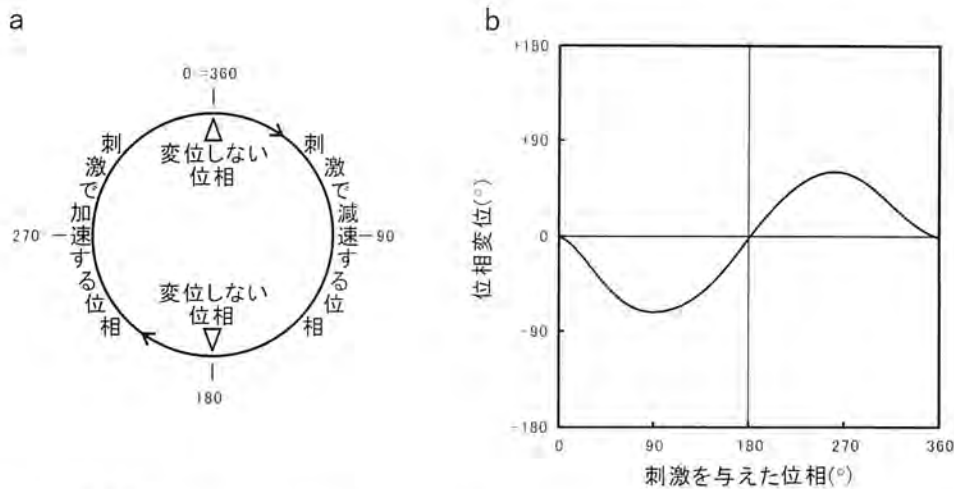


図5 単純時計モデル

このモデルでは位相は円周上のみを移動し、一つの変数（角度）によって表すことができる（a）。円周上の矢印は位相の進行方向を示す。この場合、位相反応曲線は変位しない点を二度通らなければならないため、タイプ1の位相反応曲線しか得ることができない（b）。

という一連の段階によって構成されたものである。一連の段階のうちで、そのときに活性化されている段階という一つの変数が、そのときの位相を示す。この振動体において、タイプ1の位相反応曲線を説明する位相変位のしくみは、位相の進行（角速度）が刺激によって加速や減速されることで説明できる（図5）。しかし、タイプ0の位相反応曲線の場合（図1b）、この単純な振動体の位相の加速と減速では説明できない。まず、タイプ1の位相反応曲線をこの振動体で説明する場合、すべての位相は、加速（前進）、減速（後退）、そして変位しない、という3種類の反応に分類できる。このとき、加速を示す位相と減速する位相の間には、かならず加速も減速もしない位相が存在することになる。その結果、タイプ1の位相反応曲線は、位相変位が0（ $Y=0$ ）の軸を少なくとも2回横切ることになる（図5b）。ところが、タイプ0の位相反応曲線は、この $Y=0$ の直線を一度しか横切らない（図1b）。なぜなら、位相前進から位相後退への移行は $Y=0$ の直線を通らずに不連続に起こるからである。しかし、これは位相反応曲線が、通常、位相変位 $0 \pm 180^\circ$ を縦軸の上限と下限として描かれるために起こる見かけ上の不連続である。たとえば、 $180^\circ$ の位相前進と $180^\circ$ の位相後退は、実は同じ位相を示している。そこで、位相変位0から1周期分の位相後退（ $-360^\circ$ ）までを縦軸としてプロットすると、タイプ0の曲線は連続した軌跡を描くことがわかる（図1c）。つまり、タイプ0の位相反応は、位相後退から位相前進へと $Y=0$ の直線を横切らずに「連続的」に移行してゆく。

このとき、どこまでが位相後退でどこからが位相前進であるかを区別することはできない。したがって、位相の進行の加速と減速の二つのしくみのみからなる振動体のしくみでは、大きな位相前進と大きな後退が「連続的」に移行するタイプ0の位相反応を説明できない。

それではタイプ0の位相反応を説明できる振動体とは、どのようなものであろうか。それは振り子のようなしくみ（振り子モデル）である。振り子の位置は、 $-1$ から $1$ の間を振り子固有の周期で振動する。このとき、もう一つの物理量である運動量も同じ周期で振動している。たとえば、振り子が最も高い位置に来たとき、つまり $-1$ （左端）か $1$ （右端）のとき運動量は0である。また、振り子が左から右に移動していく途中で位置が0になったとき、振り子の運動量は右向きに最も大きくなり、その値はここでは $1$ になる。その逆に、振り子が左から右に移動していく途中で位置が0になったときには、運動量は左向きにもっとも大きくなり $-1$ となる。この位置と運動量の値はそれぞれ正弦曲線を描いて変化してゆくが、それらは同期しているのではなく、その間に $90^\circ$ の位相角が存在する（図6a）。そして、位置を横軸、運動量を縦軸にとって平面上に図示すると円になる（図6b実線）。このような関係にある振り子の位置と運動量という二つの変数が与えられると、円周上のある一つの点が決まる。振動体の位相は、このように、二つの変数を変化させながら円周上を移動していく。そして、この振り子の振動に位置を変えないように外部から力が加えられると、運

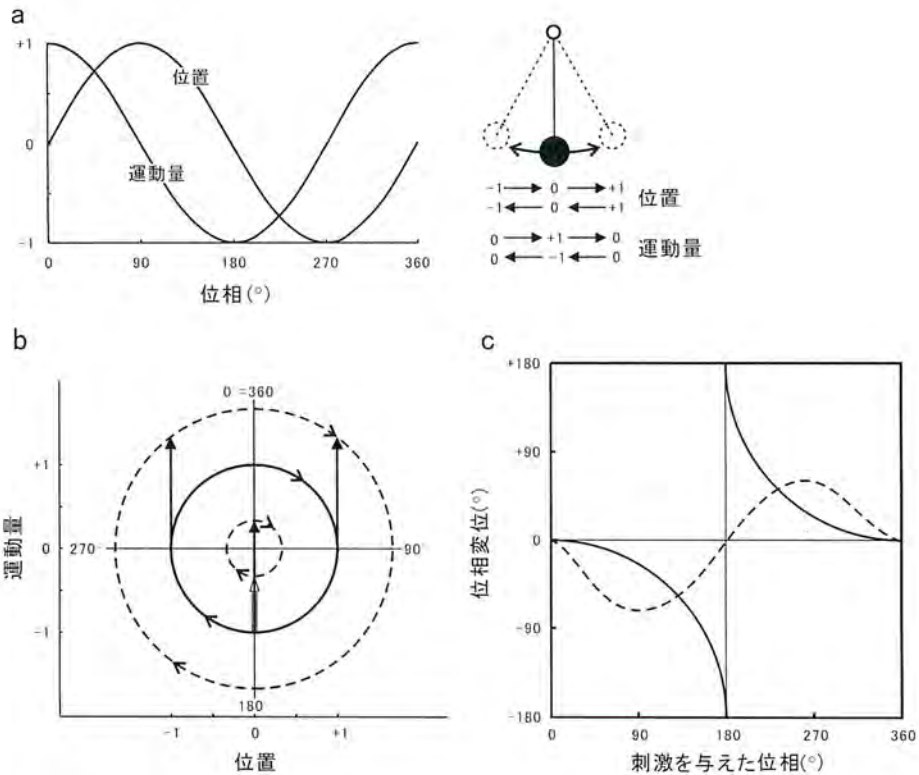


図6 振り子モデル

振り子における位置と運動量の二つの変数は $90^\circ$ の位相角を保ちながら変動してゆく (a)。これを平面に表すと円として描ける (b)。円周上の矢印は位相の進行方向を示す。ある瞬間の位相はこの二つの変数によって決められる。位相変位は振り子の状態に変化を与えたときの二つの変数の変化で表されるために、円周上に限らず平面を移動する (矢印) ことができる (実線円は変位前の振動体、破線円は変位後の振動体の状態の軌跡を示す)。このとき、位相変位は前進と後退の区別なく、振り子の振動の変化という一つのしくみによって説明できる。このモデルによってタイプ0およびタイプ1の位相反応曲線を説明することができる (c)。詳細は本文を参照。

動量に変化し (図6 b矢印)、新たな運動量の値から、同心円上で振り子の振動が始まる (図6 b破線)。実際に、振り子に力を加えた場合にも、このような変化が見られる。なお、振り子モデルでは刺激の前後で振幅が異なる結果になるために、これを改良したりリミットサイクルモデルが提案されているが<sup>(15),30)</sup>、本稿では議論を単純にするためにこれには触れない。さて、このように、振り子モデルでは、刺激が加えられると、もとの円周上からはずれた平面上の一点に移動する。位相反応をもたらすしくみがこのようなものであった場合、位相前進と位相後退を異なるしくみではなく、一つのしくみとして説明できる。たとえば、図のように $270^\circ$ の位相のときに運動量を正の方向に変化させる刺激を与えると、運動量が増加し $320^\circ$ 付近という、前進した位相から新しい振動が始まる (図6 b左の矢印)。それに対して、同じ刺激を $90^\circ$ のときに与えると、同じく運動量は正の方向に変化するが、その結果、位相は後退し、 $40^\circ$ 付近から新しい振動が始まる (図6 b右の矢印)。このよう

にある刺激で、同じように位相を決める変数が変化しても、与えられる位相によって、位相変位の方法が異なる。さらに、 $180^\circ$ の位相で、同じく運動量を正の方向に変化させる刺激を与えると、位相は $0^\circ$  ( $=360^\circ$ ) になる (図6 b中央の黒矢印、図6 c実線)。このとき、位相は時計回りでも反時計回りでもなく、平面上を移動して $180^\circ$ 反対側に移る。この位相変位は前進とも後退とも判断することはできない。つまり、円周の下側では、 $180^\circ$ の位相変位を示す位相を通して、円周の右側の位相後退から左側の位相前進へと移行していく。その結果、刺激によって位相変位しない ( $Y=0$ ) 位相は $0^\circ$  ( $=360^\circ$ ) のみとなる。位相後退と位相前進の間で $Y=0$ の直線を一度しか横切らないタイプ0の位相反応曲線は、振り子モデルでは、このように説明することができる<sup>(15)</sup>。また、振り子モデルでは、与えられる力が小さい場合には、タイプ1の位相反応曲線が得られることになる (図6 b白矢印、図6 c破線)。

## 6. 概年リズムをもたらすしくみ

これまでに、概年リズムをもたらすしくみについて、三つの仮説が提唱されている。1番目は概日時計によって概年リズムが作り出される「周波数積算仮説」と呼ばれるものである<sup>9)</sup>。これは同調している概日時計によって測定した1日を足していき、それを数えているカウンターの数が一定に達したら1年と読み取るというしくみである。ほとんどの生物が概日時計をもっていること<sup>7)</sup>、またそれ以外の振動体を仮定しなくてもよいことから、この仮説は受け入れやすい。この仮説は、対象とする生物の概日時計を24時間ではない明暗サイクルに同調させて、概年リズムの周期を観察することによって検証することができる。概日時計の1日を足していった1年を測っているのであれば、24時間より短い明暗サイクル下では、概年リズムの周期が短くなり、24時間より長い明暗サイクル下では、概年リズムの周期が長くなるはずである。しかし、これまでに、このような実験の行われた動物では、ヒメマルカツオブシムシも含め、周波数積算仮説を支持する結果は得られていない<sup>11), 16), 21)</sup>。2番目は、お互いにつながったいくつかの段階からなる過程が周期的に繰り返すことで約1年の周期性を生み出しているという「段階連鎖仮説」である<sup>18)</sup>。このしくみでは、たとえば、温度が高いほど進み方が早くなる段階と遅くなる段階から構成されていれば周期全体は温度補償され、同調因子の刺激によって次を活性化するまでの過程が加速するか減速するかが段階ごとに決まっていれば位相変位も説明できる。しかし、キンイロジリスにおいて概年リズムを示す体重の増加とその後に起こる冬眠をそれぞれ一つの段階と考え、体重増加を制限給餌によって抑制しても、冬眠に入る時期に大きな変化は見られず<sup>22)</sup>、他の動物でもこの仮説を積極的に支持する結果は得られていない。これらの二つの仮説においては、ある瞬間の位相は、カウンターが数えている概日サイクルの数、あるいは進行中の段階という一つの変数で示される。つまり、単純時計モデルとみなすことができる。したがって、これらの二つの仮説による位相変位は、加速と減速という二つのしくみを持たざるを得ないため、今回得られたタイプ0の位相反応曲線を説明することはできない。3番目は約1年の周期をもつ振動体である概年時計が、概年リズムを生み出すという「概年時計仮説」である。この仮説は振り子モデルに該当するので、タイプ0の位相反応曲線を説明することができる。これまでの概年リズムの研究は、主とし

て恒温動物で行われてきたため、生物時計の重要な性質の一つである温度補償性を検証することが困難であった<sup>11), 23)</sup>。しかし、ヒメマルカツオブシムシは変温動物であるために、これを確かめることができた<sup>21), 25), 26)</sup>。さらに、この概年リズムの位相反応曲線は、概日リズムのものとよく似たタイプ0の曲線であったので、ヒメマルカツオブシムシの概年リズムは、概日時計とよく似た性質を持つ振動体である概年時計によって作り出されていると結論したい。

## 参考文献

- 1) Aschoff J: Circadian Clocks, pp 95-111. North-Holland, Amsterdam (1965)
- 2) Blake GM: Bull Entomol Res 49:751-775 (1958)
- 3) Blake GM: Nature 183:126-127 (1959)
- 4) Carmichael MS, Zucker I: J Biol Rhythms 1:277-284 (1986)
- 5) Dunlap JC, Loros JJ, DeCoursey PJ (eds): Chronobiology - Biological Timekeeping. Sinauer, Sunderland (2004)
- 6) Duston J, Bromage N: J Comp Physiol A 164:259-268 (1988)
- 7) Goss RJ: J Exp Zool 170:311-324 (1969)
- 8) Gwinner E: Naturwissenschaften 54:447 (1967)
- 9) Gwinner E: J Reprod Fertil [Suppl] 19:51-65 (1973)
- 10) Gwinner E: Biological Clocks in Seasonal Reproductive Cycles, pp 153-169, John Wright & Sons, Bristol (1981)
- 11) Gwinner E: Circannual Rhythms. Springer, Berlin (1986)
- 12) Johnson CH: Chronobiol Int 16:711-743 (1999)
- 13) Kavaliers M: J Comp Physiol 146:235-243 (1982)
- 14) 桐谷圭治: 昆虫科学 23:92-98 (1958)
- 15) Lankin-Thomas PL: Biol Rhythm Res 26:216-232 (1995)
- 16) Miyazaki Y, Nisimura T, Numata H: J Comp Physiol A 19:883-887 (2005)
- 17) Morgan E: Chronobiol Int 8:283-306 (1991)
- 18) Mrosovsky N: Strategies in Cold: Natural Torpidity and Thermogenesis, pp 21-65. Academic, New York (1978)
- 19) Neumann D: Handbook of Behavioral Neurobiology vol 4, pp 351-380. Plenum, New York (1981)



- 20) Nisimura T, Numata H: *J Comp Physiol A* 187:433-440 (2001)
- 21) Nisimura T, Numata H: *Biol Rhythm Res* 33:255-260 (2002)
- 22) Pengelley ET: *Comp Biochem Physiol* 24:915-919 (1968)
- 23) Pengelley ET, Asmundson SM: *Comp Biochem Physiol* 30:177-183 (1969)
- 24) Pengelley ET, Fisher KC: *Nature* 180:1371-1372 (1957)
- 25) Pittendrigh CS: *Handbook of Behavioral Neurobiology* vol 4, pp 95-124, Plenum, New York (1981)
- 26) Pittendrigh CS, Minis DH: *Am Nat* 98:261-294 (1964)
- 27) Randall CF, Bromage NR, Duston J, Symes J: *J Reprod Fertile* 112:399-405 (1998)
- 28) Saunders DS: *J Comp Physiol* 124:75-95 (1978)
- 29) Saunders DS: *Insect Clocks*, 3rd ed. Elsevier, Amsterdam (2002)
- 30) Winfree AT: *J Theor Biol* 28:327-374 (1970)
- 31) Woodroffe GE: *Bull Entomol Res* 44:739-772 (1953)

## ゴードン会議（2005年）に参加して

工藤 崇

早稲田大学大学院 電気・情報生命専攻 薬理学研究室

2005年7月31日から8月5日まで、ゴードン会議がアメリカ合衆国、ロードアイランド州、ニューポートのSalve Regina大学で開催された。ニューポートはボストンからバスで約1時間南へ下った、海に囲まれた地域で、リゾート地である。また、テニスのU.S.オープン発祥の地でもある。さらにリゾート地ということもあって、豪邸がたくさんある、大変美しい地域である。

この会議は、1931年にアメリカのゴードン博士の呼びかけによってボルチモアではじまった、歴史的に古く世界的にも権威のある会議で、2年に1回開催されている。そしてこの会議は、研究者間の交流と自由な議論の場を提供することを目的としている。

会議の初日は19時30分から口頭発表が始まった。私は前日にボストンで一泊していたのであまり疲れていなかったのだが、当日アメリカに来た人にとってはかなりつらかっただろう。2日目からは9時から始まり、休憩をはさんで21時30分過ぎまで会議が続く。そして、会議が終了した後は、毎日ほぼ全員がアルコールを飲みながら研究者間の交流をはかることになる。参加者は原則的に会場である大学に泊まることになっているので、帰る手段や時間を気にする必要は無い。当日にアメリカに来た日本人研究者は、時差ボケの上にアルコールが入るので、苦しそうだった。ほぼ1週間、朝から晩まで内容の濃い会議に参加することができたことに大変感謝している。

会議の2日目から5日目にかけては16時から18時までの間、ポスター発表が70件程度行われた。この時間はビールやワインを飲みながら、ポスターについて議論する。私は「サミュエル・アダムス」という地ビールを毎日飲んでいて、とてもおいしかった。私は「コール酸含有食のマウス肝臓に対する影響」というタイトルで、ポスター発表を行ってきた。ポスターを貼る場所は特に指定されておらず、自分の好きなところに貼ることができた。ポスターについて、多くの研究者から様々な質問を受けたり、有意

義な意見交換をしたりすることができた。今回得られた貴重な意見をもとに、さらに研究を進展させていくつもりである。できればゴードン会議の内容をここで紹介したいのだが、自由な意見交換を妨げないために会議の記録は禁止されている。よってそれ以外のことについて書く。

アメリカではいろいろ戸惑うことが多かった。私は、会場のシングルの部屋を予約していたのだが、会場で偶然会った知り合いの日本人研究者に部屋番号を聞いてみると、なぜか私と部屋番号が一緒だった。会場の宿泊施設が足りなくなり、部屋が変更になったということだった。何人かの研究者は会場近くのホテルに泊まったそうである。私の泊まったところは大学の寮だったのだが、寮の入り口のカードキーのみ渡されて、部屋の鍵は無かったので少し不安だった。トイレは2つの部屋に1つしかなく、両方の部屋につながっている。だから、隣の部屋から外国の研究者が「トイレを貸してくれ」といって、出てきたときにはびっくりした。一般的には、性別、年齢、人種などを考慮して部屋を割り当てているようである。

12時30分から4時までは自由時間なので、ニューポートの観光を行った。バスで中心地まで行ったのだが、バスの小銭を持っていなかったのも、バスの運転手に「何で小銭を用意しておかないんだ！」と怒られてしまった。アメリカではおつりが出ないように料金を払わなければいけないらしい。まずテニスのU.S.オープン発祥の地にあるテニスの殿堂博物館にいった。確かにテニスコートはあったのだが、特に変わったテニスコートではなかった。博物館の中に入るには8ドル必要だったので、入るのをやめておいた。その後、港に行ったのだが、ヨットがたくさん泊めてあり、とてもきれいな光景だった。また、この地域はロブスターが名物なので、至る所にロブスターの看板があったのが印象的だった。帰りは歩いて帰ったのだが、きれいな豪邸がとても多かった。私は普段とても狭い家に住んでいるので、



とてもうらやましかった。ニューポートは避暑地なので、普段はもっと大きな家に住んでいるのだろう。また、通りを走っている車も大型車ばかりだった。

アメリカの食事についても書いておきたい。一般的にアメリカの食事は日本人の口に合わないといわれているが、確かにその通りだと思った。ゴードン会議開催中は会場の大学のカフェテリアで朝食、昼食、夕食をバイキング形式で食べるのだが、途中から飽きてしまった。フルーツなどの健康的なものがある一方、大きな肉など太りそうなものもたくさんあった。途中、昼休みに町へ出て中華料理を食べたのだが、メニューが英語と中国語で書かれていたので、よくわからなかった。何とか注文したのだが、現物を見るまで安心できなかった。出てきた中華料理は確かに中華料理なのだが、日本の味とはだいぶ異なっていた。この会議の最後の夕食にはロブスターが出てきた。私はカニでさえあまり食べたことが無かったのでとてもうれしかった。ロブスターを

食べる時にはナプキンと殻を砕く道具のようなものが出てきたのだが、使い方がよくわからなかった。適当に殻を砕いて食べていたのだが、アメリカに留学経験のある日本人研究者によると一応食べ方があるらしい。最後の夕食に大変おいしいものを食べる事ができて、とてもよかった。Salve Regina大学は海に囲まれた大学である。よって、海に潜ってロブスターを捕まえようと思っていたのだが、ロブスターは比較的深いところに生息しているので、実現することができなかった。

この会議を通じて、時間生物学の最先端を学ぶことができた。また、外国の研究者と交流をはかることもできた。さらに最新のデータ発表がたくさんあり、とても刺激を受けた。次にゴードン会議が行われるときにもぜひ参加したい。



会議の参加者



ロブスターと筆者



ポスター発表会場



## 国際ワークショップ 『概日リズムの遺伝子タンパク質ダイナミクス』参加記

松本 顕

九州大学高等教育総合開発研究センター

この国際ワークショップは、ERATO合原複雑系数理プロジェクト（以下合原プロジェクトと略）の主催で、2005年9月13-14日の2日間にわたって、東大先端科学技術研究センターのコンベンションホールで開催された。私も発表者の1人として招かれたので、その様子をレポートしたい。

冒頭、主催者である東大の合原一幸先生より、合原プロジェクトに関する簡単な説明とこのシンポジウムの企画意図の説明があったので、御紹介したい。

合原プロジェクトは、自然界や人工物に存在するカオス、フラクタルあるいは複雑系といった現象の数理学的な解明とその工学などへの応用を目指して、3つの分野から成り立っている。その中に生命情報システムの数理モデル解析を1つの柱とする「複雑生命情報グループ」があり、概日リズムに関する理論的な研究も行われている。今回のワークショップは、数理および工学的な解析手法が比較的応用しやすい概日リズムの分野で分子レベルでの解析が詳細にゲノムワイドに行われはじめているのを受けて、実験分野と理論分野の研究者の議論の場をとり持つ意図で企画されたとのことであった。確かに、私自身、近年爆発的に増えて行くゲノムワイドな遺伝子情報、遺伝子やタンパク質間の相互作用に関する複雑な実験結果に無力に埋もれており、この辺りで、理論的でスッキリとした解析や予測の必要性を感じていた。この企画は、これからの概日リズム研究の1つの方向性を示しているように感じた。

続いて、合原プロジェクトの研究者である黒澤元さんから、分子レベルでの概日リズム研究史に関する概略説明があった。時間生物学会員の方々にはいまさら説明を受けるまでもない事ではあるが、参加者の多くが数理、工学系の方々であるので、短時間で効率的に研究の方向性や核となるphilosophyを知ってもらうには、大変に有効であったと思う。

これに続いて、いよいよ個々の発表が開始された。スピーカーは2日間で12人。1人の持ち時間が1時間と、発表者にとっても聴衆にとっても少々持久力

を要する長丁場の開始である。タイトルやアブストラクトなどは、合原プロジェクトのホームページで閲覧可能なので、割愛させて頂く。

最初のスピーカーは三菱生命研の程肇さんである。はじめて概日リズムの講演をきく聴衆もいることを考えて、かなり詳しく、概日リズムの諸特性や実験方法、また哺乳類のSCNの研究の歴史を説明されていた。その後、培養系と発光レポーターを用いた分子レベルでの解析、細胞培養株を使ったGeneChip解析結果を説明された。さすがに先端を走っている研究という風格を感じた。多くの質問が理論系、実験系双方の聴衆から途中で飛び出し、一挙に会場は盛り上がった。

2人目は私である。最初の講演で程さんが詳しく概日リズムの諸特性を説明してくれたおかげで、すんなりとショウジョウバエにおける分子レベルでの概日リズム研究の歴史から話を始められた。続いて、すでに旧聞に属するがハエにおけるGeneChip解析結果と、それを受けてのゲノムワイドな新規時計遺伝子スクリーニングの現状を説明した。実験系の参加者の方々から多く質問をして頂き助かったが、理論系の方々からの質問にはあまり上手く答えることが出来なかったのを反省している。

昼食をはさんで、3人目は九大の巖佐庸先生が、理論面からの温度補償性の成立条件に関する研究を発表された。まず、2変数あるいは3変数といった非常に単純な遺伝子ネットワークを想定され、リズムの成立条件を探られていた。その後、温度補償性が成立するためには、in loop反応（例えばper feedback loopを順に巡って行く道筋に関与している反応と私は理解した）は飽和せず、branch反応（per mRNAの崩壊やPERタンパクの崩壊などfeedback loopから出て行く反応と理解した）が飽和している方がよいことを示された。力任せのシミュレーションなどを主体とせず、重要な少数の素過程を取り出して単純な系で厳密に数学的な解を求めていく手法に奥深さと重要性を感じた。

4 人目は、ベルギーからのJean-Christophe Leloupさんである（ちなみに姓はルルと発音するようである）。Goldbeterと共著で概日リズムの数理解析に関する論文を多く発表されているので、御存知の方も多いかと思う。先の巖佐先生とは異なり、どちらかという現実と即したモデルを複雑な微分方程式群で表した解析手法をとっていた。哺乳類やハエの数理解析モデルを作製し、位相反応や突然変異体の振る舞いが再現可能かどうかで妥当性を論じていたように思う。また、これらの数理解析モデルをヒトにおける種々のリズム障害の解析に応用する意欲的な取り組みに関しても発表されていた。さらに概日リズムと細胞周期との関係性を数理解析モデルに表す取り組みを発表した。この講演の後の休み時間には、彼を中心に理論系、実験系、双方の研究者が集まり、熱い議論をかわしていたのが印象的であった。

休みの後は、合原プロジェクトの津元国親さんが先のLeloupさんによるショウジョウバエのリズムの数理解析モデルをもとに、種々の波形の明暗サイクルへの同調性に関する分岐解析を行った結果を発表された。実のところ、これまで私は分岐解析というものには名前しか聞いたことがなく、この講演だけでその真の内容が理解できたとは言い難い状況であるが、示されて行く結果を拝見しているうちに、実際の概日リズムの行動レベルでの解析、あるいは実験のデザインを行う際に、かなり強力な解析・予測手法となるのではないかという印象を受けた。

1 日目の最後の講演者は大阪産業大学のLuonan Chen先生であった。既存の概日リズムの遺伝子ネットワークの構造に限らず、様々なネットワーク構造を想定され、その挙動や波形、安定性や頑強性に関する、数理的な解析を加えられていた。また、しばらく前から様々なトップジャーナルで目にするものが多くなっている、人工的な遺伝子ネットワークデザインに関する総説も合わせて行って頂けたので、その分野に興味はあるが、背景にある理論的考察に対して敷居が高くてきちんと勉強できていない私には大変興味深かった。

6名の講演が終了した所で、すでに18時を大きく過ぎており、引き続き懇親会となった。懇親会の席上では、合原プロジェクトに所属する、現代美術家の大本圭子さんの動画作品の上映会も行われた。数理と美術の融合というのも合原プロジェクトの一環とのことで、大変な斬新さを感じた。大本さんの作品は今回のワークショップのポスターや要旨集の表紙にも描かれており、合原プロジェクトのホーム

ページからも鑑賞可能である。

2 日目。午前の2つの講演は、いずれも実験系のものであった。まず、名古屋大学から早稲田大学に今年移られた岩崎秀雄さんのシアノバクテリアに関する発表があった。御存知のようにシアノバクテリアではKaiA,B,Cタンパク質が転写翻訳の概日リズムを作り出しているが、最近になって、KaiCタンパク質のリン酸化-脱リン酸化リズムには、転写翻訳のリズムは必要がないこと、それどころか、これら3つのタンパク質とATPをある割合で混合すれば、試験管内でリン酸化-脱リン酸化の概日リズムが安定に再現されるという衝撃的な結果が示されている。岩崎さんの冷静な口調と衝撃的な実験結果が好対照をなして、事の重大性を一層引き立てていた。理論系の聴衆にとっては、Kaiタンパク質群の示す化学振動と転写翻訳レベルでの概日振動をどのようにモデル化して行くか、好奇心をかなりくすぐられたことと推測する。

続いて、理研（発生再生研）の上田泰己さんによる講演である。前半では概日時計機構を含めた生体機能をシステム論的観点から研究するための方法論に関しての詳しい説明があった。続いてGeneChipや培養細胞における発光レポーターによる解析を組み合わせた哺乳類の概日時計機構のゲノムワイドな詳細な解析結果の発表があった。これらの結果は、すでにヒトの医療への応用を目指した研究にも役立てられているようである。さらに、培養細胞を使った新たな実験系確立へのとりくみの現状などが講演された。先の岩崎さんも含めて、私よりももう少し若い世代の研究者の活躍を目の当たりにして、自分も元気づけられる思いがした。日本の時間生物学の分野もますます発展するだろうと期待させられる発表であった。

昼食をはさんで、京大の吉川研一先生の講演があった。化学振動、あるいは非線型振動に関して長年研究されて来た吉川先生による、それらの研究の総説は大変に聴き応えがあった。さらには、概日リズムに限らず生物の示す振動現象を支える要因として、いわゆる時計遺伝子の周期的発現とならんで、よりグローバルな内的な環境変化としての巨大DNA（ゲノム）のフォールディング現象やイオン環境の変化があるのではないかという仮説を示された。持参されたオレンジ色のロープをDNAに見立てて、演示実験よろしく壇上で熱く語られている姿が印象的であった。時計遺伝子発現のnegative feedback



制御が大きく取り上げられるにしたがって、かつての膜モデルやイオンチャネルの周期的開閉といった概日時計に関する分子モデルは鳴りを潜めてしまったが、もしかするとこういう形で大きく取り上げられ復活する日もあるのではないかと思って興味深く拝聴した。

2日目4人目の講演は、理研（発生再生研）の小林徹也さんによるもので、工学的立場から、振動と確率論的ノイズとのかかわりを論じたものであった。たしかに細胞内では概日リズムを形成するための反応とともに、多くの生化学的過程が進行しており、これらの多くは概日リズム形成にとってはノイズとなる場合があると思う。しかも、ある特定の時計遺伝子に着目すれば、多くの場合それはゲノム上に1遺伝子しかなく、転写因子の結合やその抑制といった素過程はノイズの影響を強く受けそうである。これまでは時計遺伝子の機能解析ばかりに目を奪われていた私には、この発表内容は大変に斬新に映った。小林さんは、これらの解析をおこなうためのソフトウェアパッケージも開発中だそうで、今後の進展が大変期待される。

5人日は、合原プロジェクトのRuiqi Wangさんの発表だった。振動体間のカップリング現象に関して数式群を40近くも使って解析するという、私には高度に数学的な内容であった。概日振動体間のカップリング現象は、これまでも生理学的な解析が数多く行われているが、分子レベルや時計遺伝子の働きに注目した実験はまだまだ少ないように思う。その意味で、こういった理論的な研究は実験を行う上で重要な方向性を与えてくれると確信しているが、残念なことに数式に不馴れな私は途中から内容を追うことが出来なくなってしまった。もう少し時間があれば、ゆっくり質問などしながら理解できたのにと、自分の不勉強を嘆いている。

最後の講演者は、このワークショップの開催にも大きく尽力された、合原プロジェクトの黒澤元さんであった。明暗サイクルへの同調性に関して、光による時計タンパク質崩壊が同調のきっかけとなるシヨウジョウバエ型の数理モデルと、光による時計遺伝子発現が同調に重要な役割を果たすアカパンカビ型の数理モデルを詳細に比較していた。さらに、自由継続周期の長短と24時間の明暗条件への同調性の関係に関しても数理解析を加えていた。1日目の巖佐先生と同じく、できるだけ変数を絞り込んだ数理モデルを丁寧に解いて行く手法が大変に興味深かった。

最後に黒澤さんからこのワークショップに関する総括があり、2日間の幕がおりたのは、すでに18時頃であった。

いまだ、我々実験を主にやっている者と、数理・工学的手法を主に解析手段に用いている人々とが、十分に意思疎通をはかって共に研究を進展させることは一般的ではない。しかし、今後はこのようなワークショップを皮切りとして、双方が刺激しあえる交流が多く持たれることを期待している。そのために重要なのは、まず、双方に通用する用語や概念の確立（できれば共通の教科書があるとなお良いだろう）、また、我々実験系の者に求められているのは、数理や工学系の人々の要求に答えられるだけの詳細な素過程の観測技術の確立や新たな実験系の確立ではないだろうかと強く感じた。

最後にこのワークショップを企画された合原先生、黒澤さん、そして様々な準備の手間をかけられたERATO技術参事、富川喜久さんはじめ合原研のみなさんにこの場を借りてお礼申し上げます。加えて本原稿に目を通して頂いた早大の岩崎さんにお礼申し上げます。



## 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。

|                   |        |
|-------------------|--------|
| アコードインターナショナル株式会社 | (越山順一) |
| 岩井化学薬品 (株)        | (岩井廣行) |
| (株) 化研            | (吉田幸介) |
| 三協ラボサービス (株)      | (椎橋明広) |
| (株) 薬研社           | (鈴木泰志) |
| ヤンセン ファーマ株式会社     | (手塚慎也) |
| 理科研 (株)           | (森川義雄) |

時間生物学会事務局

# 第 12 回 日本時間生物学会・つくば

会期：2005 年 11 月 24 日（木）、25 日（金）  
会場：つくば国際会議場（エポカルつくば）

〒305-0032 茨城県つくば市竹園 2 丁目 20 番 3 号  
TEL：029-861-0001 FAX：029-861-1209

会長 石田直理雄  
産総研・生物機能・生物時計

連絡先 第 12 回日本時間生物学会大会事務局  
独立行政法人 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  
〒305-8566 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第 6  
TEL：029-861-6053 FAX：029-861-9499

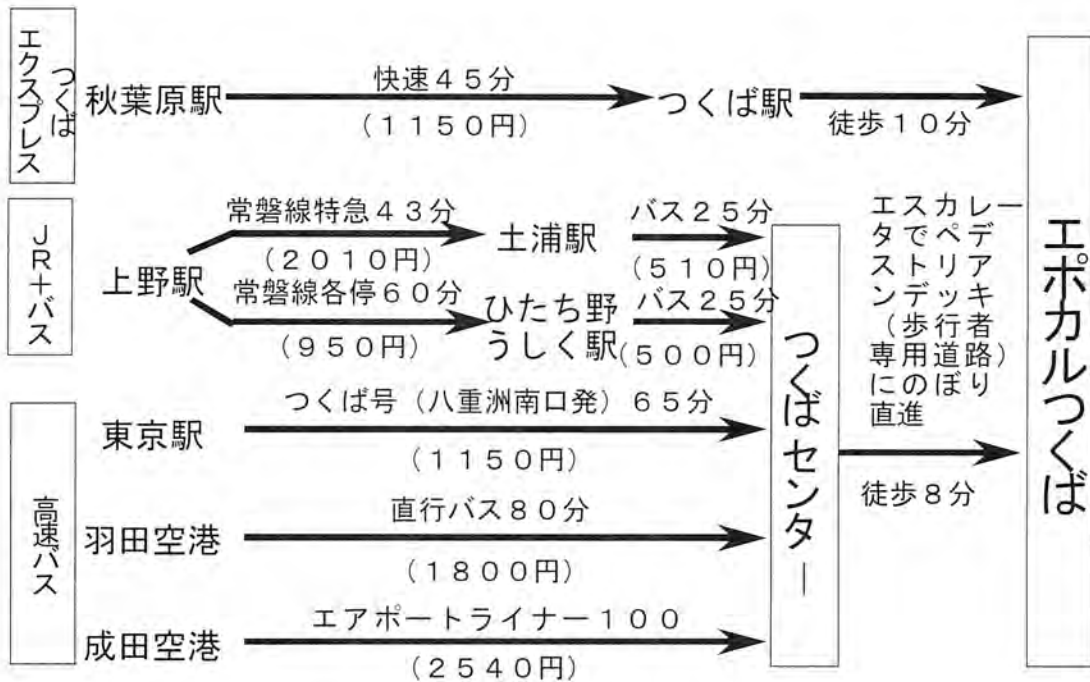
## 第12回 日本時間生物学会・つくば 抄録集

### 目次

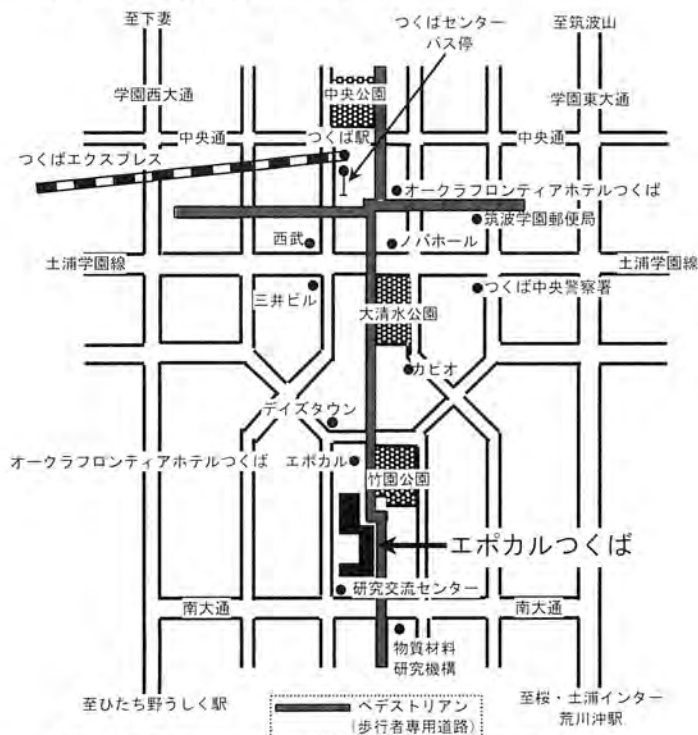
|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 交通案内・会場見取り図.....         | 41  |
| 大会参加者の皆様へのご案内.....       | 43  |
| 大会に伴う会議、授賞式等のお知らせ.....   | 45  |
| 日程表.....                 | 46  |
| プログラム.....               | 49  |
| 抄録（発表要旨）.....            | 61  |
| 特別講演                     |     |
| 教育講演                     |     |
| 2005年度日本時間生物学会学術奨励賞 受賞講演 |     |
| シンポジウムA「体内時計のモデル動物」      |     |
| シンポジウムB「体内時計の光周性」        |     |
| ワークショップ1「時計分子機構」         |     |
| ワークショップ2「生活習慣病と体内時計」     |     |
| ワークショップ3「投薬時刻と時計」        |     |
| ワークショップ4「睡眠リズムと発達」       |     |
| 一般演題（ポスター発表・口頭発表）        |     |
| ランチョンセミナー（アトー株式会社）.....  | 165 |
| 協賛一覧.....                | 167 |



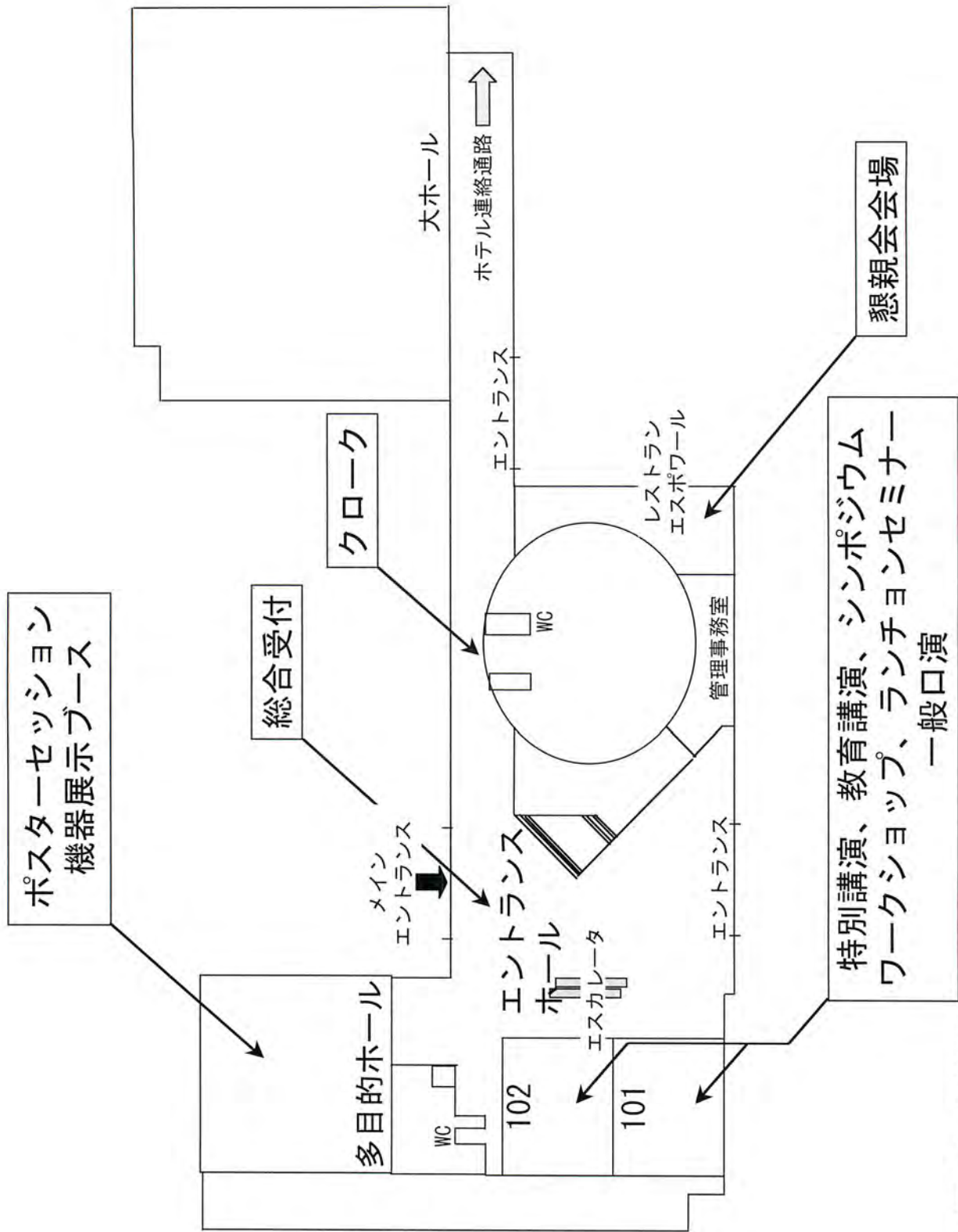
## 交通案内



## 会議場周辺地図



車でご来場の方は有料駐車場をご利用下さい



会場内見取り図

# 大会参加者の皆様へのご案内

## 1. 大会参加の皆様へ

大会当日の参加受付は 11 月 24 日(木)・25 日(金)共に、8:45 からエポカルつくば 1F ホール入り口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、かっこ内は学生〉

事前申込：4,000 (3,000)円  
当日申込：5,000 (4,000)円

#### 【事前に登録された方】

事前にお届けする「参加登録証」を必ずお持ち下さい。

#### 【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い下さい。参加登録証をお渡ししますので、所属<sup>※</sup>氏名をご記入下さい。

#### 【学会へ未入会の方】

学会未入会の方も本大会における参加及び発表は可能です。但し参加登録費に発表要旨集は含まれてはおりません。冊子の要旨集が必要な方は 1 部 1,000 円にてお分け致しますので、総合受付にお申し出下さい。

#### 【懇親会参加御希望の方】

11 月 24 日(木)18:00 よりエポカルつくば 1F のレストラン「エスポワール」にて懇親会を行います。懇親会参加の当日受付も 1F ホール入り口にて行っておりますので、当日、参加をご希望の方は懇親会参加費 5,000 円(学生は 4,000 円)をお支払い下さい。

参加登録証には所属、氏名をご記入の上、大会会場では必ず着用下さいますようお願いいたします。また、当日はクロークを準備しておりますが、荷物をお預けになる際にも参加登録証の御提示をお願いいたしますので、ご協力下さい。

## 2. 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及び一般口演の演者の皆様へ

### 【発表機材等】

- (ア) 演題発表は全てパソコンを用いた方法に限ります。スライド、OHP 等は使用できませんのでご注意下さい。
- (イ) パソコンは基本的にはご自分のものをお持ち下さい。また発表中の操作もご自分で行っていただきますようお願いいたします。パソコンの OS は Windows, Macintosh 何れでも結構です。やむなくパソコンをご持参になれない方は事前に事務局まで必ずご連絡下さい。
- (ウ) 事務局としてはご自身のパソコンと共に、万が一に備えてバックアップメディア(CD-ROM やフラッシュメモリ)をご用意されることを強くお勧めします。なお会場では MO や FD は準備いたしておりません。
- (エ) 発表者の方は、遅くともご自分の発表順の 1 つ前の演者の方が発表を始められるまでに次演者にお着き下さい。その際お手持ちのパソコンをケーブルにつなぎ動作確認をしていただきます。なお各セッションにおいて、最初の演者の方は、セッション開始の 10 分前までに次演者席にお越し下さいますようお願いいたします。

### 【注意事項】

- (ア) プレゼンテーションの文字や図は可能な限り大きくし、見やすいプレゼンテーションをお作り頂きますようお願いいたします。



- (イ) 今回設けました一般口演は、発表 6 分、質疑応答 2 分と致します。また一般口演の方もポスターセッションにおいて発表して頂きますので、ポスターも忘れずにご準備下さい。
- (ウ) 一般口演の方の発表順は、該当する抄録の左上に括弧書きで記載しております記号番号(例: 0-01, 0-02, …)の順番となりますので、発表時にはスムーズな交替にご協力下さいますようお願い致します。

### 3. ポスター発表の皆様へ

- (ア) ポスター会場は多目的ホール(1F)です。
- (イ) ご用意いただいたポスターは、ポスターパネルに掲示していただきます。ポスターの貼付スペースは縦 200 cm、横 100 cm です。このサイズに収まるようにポスターを作成いただき、各自でボードに貼付してください。
- (ウ) それぞれのポスター貼付スペースに演題番号(P-01, P-02, …)を準備いたします。演題名、所属、氏名は各自ご用意下さい。
- (エ) 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。貼付用の画鋏はこちらで用意いたします。
- (オ) ポスターの貼付は 11 月 24 日(木)の 9:00 から出来ます。遅くとも同日 11:00 までには貼付を完了できますようにご協力下さい。
- (カ) ポスターは 11 月 24 日(木)については 9:00-18:00、11 月 25 日(金)については 9:00-16:00 の間展示を行います。なお討論は奇数番号の演者は 25 日(金)の 11:30-12:15、偶数番号の演者は 25 日(金)の 12:45-13:30 をコアタイムとして行っていただきます。演者の方は該当の時間には必ずポスターの前に待機して討論を行って下さい。
- (キ) ポスターの撤去は 25 日(金)の 16:00-17:00 の間に行ってください。それ以降掲示されているポスターについては事務局の方で撤去しますが、保管せず処分します。

### 4. その他

- (ア) 大会期間中にご不明な点がございましたら、1F ホール入り口の総合受付にてお問い合わせ下さい。
- (イ) 昼食は会場内にレストランがあります。その他、当日会場で周辺マップを用意しておりますのでご利用下さい。また 24 日(木)にはランチョンセミナーが開催され、参加者(先着順)にはお弁当が供されます。
- (ウ) 機器展示を行うブースをポスター会場である多目的ホールの入り口付近に設けておりますので、ご来場下さい。
- (エ) 懇親会を 24 日(木)の 18:00-20:30 に会場 1F のレストラン「エスポワール」にて行いますので多くの方の参加をお待ちしております。

## 大会に伴う会議、授賞式等のお知らせ

大会前日の 11 月 23 日(水) (勤労感謝の日) 13:00-14:30 に時間生物学会理事会がエポカルつくば、特別会議室 302 号室にて開催されます。また会誌編集委員会が 25 日(金)の 11:30-12:30 にエポカルつくば、小会議室 301 号室にて開催されます。

大会前日の 11 月 23 日(水) (勤労感謝の日) 15:00 より第 1 回 Aschoff-Honma 記念シンポジウムが同会場にて開催されます。

| 11月24日(木)      |  |   |                  |               |                |
|----------------|--|---|------------------|---------------|----------------|
| つくば国際会議場(エポカル) |  |   |                  |               |                |
|                | 101室(1F)<br>大会議室   | 102室(1F)<br>大会議室                        | ポスター会場<br>多目的ホール | 受付<br>1Fホール入口 | 懇親会場<br>エスポワール |
| 9:00           |  | 9:25-9:30<br>【開会挨拶】                     |                  | 8:45          |                |
| 10:00          | 9:30-12:00<br>【ワークショップ1】<br>時計分子機構                                 |   | 午前中に貼り出し         |               |                |
| 11:00          |  |   |                  | 受             |                |
| 12:00          |  | 12:00-12:45<br>【ランチョンセミナー】<br>アトー株式会社   |                  |               |                |
| 13:00          | 12:50-13:50<br>【総会及び奨励賞授賞式】<br>受賞講演<br>太田英伸、村上省吾                   |   | ポスター展示           | 付             |                |
| 14:00          | 14:00-15:00<br>【特別講演】<br>Steve A. Kay<br>(Scripps Res. Inst., USA) |   |                  |               |                |
| 15:00          | 15:00-17:30<br>【シンポジウムA】<br>体内時計のモデル動物                             | 15:00-17:30<br>【ワークショップ2】<br>生活習慣病と体内時計 |                  |               |                |
| 16:00          |  |   |                  |               |                |
| 17:00          |  |   |                  |               |                |
| 18:00          |  |   |                  |               | 18:00-20:30    |
| 19:00          |  |   |                  |               | 懇親会            |
| 20:00          |  |   |                  |               |                |



| 11月25日(金)      |  |  |  |               |  |
|----------------|--|--|--|---------------|--|
| つくば国際会議場(エポカル) |  |  |  |               |  |
|                | 101室(1F)<br>大会議室                         | 102室(1F)<br>大会議室                       | ポスター会場<br>多目的ホール                               | 受付<br>1Fホール入口 |  |
| 9:00           |  |  |  | 8:45-13:00    |  |
| 10:00          | 9:30-11:30<br>【ワークショップ3】<br>投薬時刻と時計      | 9:30-11:30<br>【一般口演】<br>発表6分<br>質疑応答2分 | ポスター展示   | 受             |  |
| 11:00          |  |  |  | 付             |  |
| 12:00          |  |  | 討論のコアタイム<br>11:30-12:15(奇数)<br>12:45-13:30(偶数) |               |  |
| 13:00          |  |  |  |               |  |
| 14:00          | 13:30-14:30<br>【教育講演】<br>永井克也<br>(阪大蛋白研) |  |  |               |  |
| 15:00          | 14:30-16:30<br>【シンポジウムB】<br>体内時計の光周性     | 14:30-17:00<br>【ワークショップ4】<br>睡眠リズムと発達  |  |               |  |
| 16:00          |  |  | ポスター撤去   |               |  |
| 17:00          |  |  |  |               |  |
| 18:00          |  |  |  |               |  |
| 19:00          |  |  |  |               |  |
| 20:00          |  |  |  |               |  |

第 12 回日本時間生物学会・つくば

プログラム

## <11月24日(木)>

### 101室(1階)

- 9:25~9:30 開会の挨拶 大会会長 石田直理雄
- 9:30~12:00 ワークショップ1「時計分子機構」  
座長 岩崎秀雄(早稲田大)  
程肇(三菱生命研)
- W1-1 哺乳類末梢組織における日周リズム制御機構と時計分子の役割 大石勝隆(産総研)
- W1-2 哺乳類細胞を用いた概日システムの分子ネットワーク解析 八木田和弘(名古屋大)
- W1-3 哺乳類時計遺伝子 *Period* 遺伝子群の発現制御機構の解析 小池宣也(三菱生命研)
- W1-4 概日転写機構再考 内匠透(大阪バイオサイエンス研)
- W1-5 シアノバクテリア時計タンパク質 KaiC リン酸化概日振動の生化学的再構成 中嶋正人(名古屋大)
- 12:50~13:50 総会  
2005年度日本時間生物学会学術奨励賞 授賞式  
2005年度日本時間生物学会学術奨励賞 受賞講演  
細胞間同調 ~時間生物学を臨床医学へ応用するための1つのキー・ワード~  
太田英伸(Vanderbilt Univ.)  
Blood pressure soars on Monday morning  
村上省吾(大阪医科大)
- 14:00~15:00 特別講演  
Construction and Evolution of Circadian Networks in Plants and Animals  
Steve A. Kay (Scripps Research Institute, CA, USA)  
座長 近藤孝男(名古屋大)
- 15:00~17:30 シンポジウムA「体内時計のモデル動物」  
座長 竹田真木生(神戸大)  
原田哲夫(高知大)
- S A-1 ほ乳類サーカディアンリズム制御メカニズムをさぐる  
-NLD(-)PER2 および PER2 トランスジェニックマウスを用いた解析から 宮崎歴(産総研)
- S A-2 カイコにおける概日振動系 竹田真木生(神戸大)
- S A-3 繁殖のタイミングと生殖隔離:モデル動物としてのミバエ 宮竹貴久(岡山大)
- S A-4 体内時計のモデル動物としての、アメンボ科昆虫の可能性 原田哲夫(高知大)
- S A-5 ショウジョウバエにおける「睡眠」の分子遺伝学的解析 谷村禎一(九州大)

### 102室(1階)

- 12:00~12:45 ランチョンセミナー (アトー株式会社)  
司会 近江谷克裕(産総研)
1. 多色ルシフェラーゼを利用した細胞内機能の解析 中島芳浩(産総研)
2. 生物時計の分子イメージング:生物発光による長期連続測定へのチャレンジ 本間さと(北大)







- 本間さと (北大)
- O-9 (P-51) *lhy cca1* 二重機能欠損株の恒明条件下における花成遅延形質の解析  
藤原すみれ (筑波大)
- O-10 (P-53) 概日リズム変異体 *lhy cca1* と *prr9 prr7 prr5* は恒明条件下で共通の変異形質を示す  
新沼協 (筑波大)
- O-11 (P-54) *del1* Mutant Affects Circadian Rhythms and Flowering Time of *Arabidopsis*  
Martín Calviño (筑波大)
- O-12 (P-78) 喘息モデルマウスの肺時計遺伝子発現を指標とした dexamethasone,  
salbutamol による時間薬理的投与方法の検討  
早坂直美 (早稲田大)
- O-13 (P-79) トポイソメラーゼ I の遺伝子発現に及ぼすグルココルチコイドの影響  
藏元佑嘉子 (福岡大)
- O-14 (P-110) 蛍光灯光源高照度光治療器から白色 LED 光源高照度光治療器に変更後、  
臨床症状に著明な改善が認められた季節性感情障害の一例  
平野均 (山口大)
- O-15 (P-37) コオロギ 2 種の脳—食道下神経節における概日時計遺伝子の発現：  
概日システムの多様性  
Hana Sehadova (神戸大)

- 14:30~17:00 ワークショップ4「睡眠リズムと発達」  
座長 海老澤尚 (東大)  
太田英伸 (Vanderbilt Univ.)
- W4-1 胎児概日リズムの検討  
木村芳孝 (東北大)
- W4-2 恒明環境がマウス新生仔の生物時計の発達に与える影響  
—新生児集中治療室 NICU の光環境を考える—  
太田英伸 (Vanderbilt Univ.)
- W4-3 発達期の光環境が *Clock* ミュータントマウスの DSPS 発症ならびに  
視交叉上核リン酸化 MAPK に及ぼす影響  
若月由香子 (早稲田大)
- W4-4 10代における概日リズム睡眠障害がその後の発達に及ぼす影響  
内山真 (国立精神神経セ)
- W4-5 ヒトの睡眠覚醒リズムと時計遺伝子  
海老澤尚 (東大)



ポスター発表 11月24日(木)～25日(金)  
多目的ホール(1階)

- P1 キイロショウジョウバエ概日時計の温度周期による駆動機構の解析  
岡山大学 大学院自然科学研究科 吉井 大志
- P2 転写因子 TIEG1 による *Bmal1* 遺伝子の発現調節  
東京大学 大学院理学系研究科 生物化学専攻 広田 毅
- P3 哺乳類培養細胞における時計遺伝子の発現リズムに対して転写因子 TIEG1 が及ぼす影響の解析の試み  
東京大学 大学院理学系研究科 生物化学専攻 金 尚宏
- P4 線維芽細胞における *Per2* 遺伝子の血清刺激による誘導  
近畿大学 医学部 第二解剖学教室 高嶋 直敬
- P5 網羅的なプロモーター活性測定によるシアノバクテリア転写制御システムへのアプローチ  
名古屋大学大学院 理学研究科 生命理学 小山 時隆
- P6 メダカ *Dec* 遺伝子群の cDNA クローニングおよび末梢細胞における発現解析  
東京農工大学大学院・農 阿部 朋孝
- P7 ニワトリ松果体において時刻特異的に光誘導される遺伝子の解析  
東大・院理・生物化学 羽鳥 恵
- P8 遺伝子強制発現法を用いた生物リズム制御遺伝子の探索  
農工大・連合農学 関根 立守
- P9 視交叉上核移植マウスにおける末梢組織の概日リズム  
近畿大学 医学部 解剖学第二講座 筋野 貢
- P10 *in vitro* における KaiC リン酸化リズム発振機構の研究  
名大院 理 生命理、CREST JST、景山 伯春
- P11 昆虫体内時計ニューロンにおけるサーカディアン  $Ca^{2+}$  濃度ダイナミクス  
富山大学 理学部 生物学科 後藤 純平
- P12 ラット SCN における PK2 と PKR2 の局在  
山口大学大学院 理工学研究科 升本 宏平
- P13 シアノバクテリアの入力因子 *Pex* の相互作用因子候補 *PipA* の解析  
横浜市立大学院 国際総合科学研究科 小花 裕二
- P14 マウス培養 SCN における *Per1* 発現リズムの 1 細胞計測：リズム位相分布と蛋白合成阻害剤への反応  
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 小野 大輔
- P15 トランスポゾンシステムの哺乳類培養細胞系への応用  
名古屋大学 大学院理学研究科 COE 生命システム学 清原 洋太
- P16 2 種のルシフェラーゼレポーターを導入したマウスの培養 SCN における *Per1*、*Bmal1* 発現の同時モニタリング  
北大・医院・統合生理 西出 真也
- P17 グリア細胞の概日リズム発振機構への関与  
近畿大学 医学部 第二解剖学 早坂 直人

- P18 マウス概日リズム制御機構における *Id2* の役割  
近畿大学 医学部・第2解剖学教室 足立 明人
- P19 生物時計における *FWD1-a*, *FWD1b* の関与  
産総研・生物機能・生物時計 大崎 加奈枝
- P20 交尾時刻の異なるウリミバエ2系統における *period* と *doubletime* の配列比較  
岡山大院・環境 大田 由衣
- P21 *E4BP4* による時計遺伝子 *mPer2* の転写抑制機構  
産総研・生物機能・生物時計 大野 朋哉
- P22 同一細胞における *Per2*, *Bmal1* 発現リアルタイム測定系による時計遺伝子振動メカニズムの解析  
北大院・医・統合生理 棚橋 祐典
- P23 多色発光レポーターを用いた時計遺伝子発現の同時リアルタイムモニター測定  
産総研・セルエンジニアリング 中島 芳浩
- P24 明暗サイクルへの同調に対する *Per1*, *Per2* の役割  
近畿大学 医学部 第2解剖学 長野 護
- P25 C6 グリオーマ細胞にみられた *Per1* 誘導のシグナル伝達機構  
近大・医・解剖II 藤岡 厚子
- P26 概日時計と細胞周期の相互作用機構の解析に向けた試み  
理化学研究所 発生再生科学総合研究センター 南 陽一
- P27 レチノイン酸による末梢時計の調節機構  
産総研・生物機能・生物時計 白井 秀徳
- P28 シロイヌナズナにおける時計関連因子 *PRR* の機能解析  
名古屋大学大学院生命農学研究科・微生物学研究室 北 雅規
- P29 *Rat-1* 繊維芽細胞を用いたサーカディアンリズム発振メカニズムの解析  
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 野田 なつみ
- P30 Circadian rhythm orchestrates the cell cycle of rat renal epithelial cells  
大阪大学医学部腎臓内科 倭 正也
- P31 大学生・専門学校生や中学生における昼間の居眠り、朝型-夜型、及び24時間型社会関連因子  
高知大学 教育学部 環境生理学研究室 原田 哲夫
- P32 マイクロデータロガーによるヒメマス遊泳行動の解析-時間生物学の生態学的展開-  
宇都宮大 農 飯郷 雅之
- P33 ラット視交叉上核不死化細胞における分化誘導  
富山大学 理学部 生物学科 荻原 真一郎
- P34 ピーク法におけるラットの反応ピーク時間の変動  
広島大学 総合科学部 坂田省吾
- P35 CAMモデルを用いた植物サーカディアンリズムの確率同期現象  
九州大学大学院 工学府 エネルギー量子工学専攻 辻 洋介
- P36 メタンフェタミン慢性投与で *Cry1*・*Cry2* double knockout マウスに発現する行動リズム  
北海道大学大学院 医学研究科 統合生理 本間 さと

- P37 コオロギ 2 種の脳—食道下神経節における概日時計遺伝子の発現：概日システムの多様性  
神戸大学 自然科学研究科 Hana Sehadiva
- P38 Circadian changes of responsiveness to light and temperature stimuli in two *Trichogramma* species  
(Hymenoptera, Trichogrammatidae)  
Zoological Institute, St. Petersburg, Russia Karpova Svetlana
- P39 摂食による体内時計のリセット—絶食後摂食による脳時計遺伝子発現の変化—  
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
- P40 キイロショウジョウバエのクチクラ形成概日リズムにおける *per* 遺伝子の役割  
大阪市大・院理・生物地球 伊藤 千紘
- P41 ヒメマルカツオブシムシ概年時計の自然日長下での動き  
大阪市大・院理・生物地球 沼田 英治
- P42 ホウレンソウの生育に伴う抗酸化成分の日周変動  
相模女子大・食物 清田 マキ
- P43 ショウジョウバエ交尾リズムのパターン解析と関連遺伝子の網羅的探索  
産総研・生物機能・生物時計 西ノ首 いづみ
- P44 ヒメツリガネゴケ (*Physcomitrella patens*) の時計関連遺伝子群の解析  
名古屋大学大学院 情報科学研究科 青木 摂之
- P45 ルリキンバエの網膜外光受容器 Pt-eyelet は視髄 PDF ニューロンにシナプス結合している  
川崎医大・生物 泰山 浩司
- P46 環境温度に順応する C A M 植物の概日時計  
九大院 工学府エネルギー量子工学専攻 中原 辰徳
- P47 自由行動下マウスにおける視床下部視交叉上核神経活動の測定  
北海道大学病院 歯科診療センター 中村 渉
- P48 CS マウスの視交叉上核と末梢時計との関係  
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 渡辺 剛史
- P49 昆虫脳オプシンの研究  
京都大学 生態学研究センター 兵地 梓
- P50 ミドリゾウリムシの接合活性リズム発現に対するリン酸化阻害剤の影響  
茨城大・理・自然機能 堀口 人士
- P51 *lhy cca1* 二重機能欠損株の恒明条件下における花成遅延形質の解析  
筑波大院・生命環境科学 藤原 すみれ
- P52 シロイヌナズナ概日時計因子 LHY/CCA1 の機能欠損型および機能獲得型新規アレルの単離と解析  
筑波大院・生命環境科学 藤原 すみれ
- P53 概日リズム変異体 *lhy cca1* と *prr9 prr7 prr5* は恒明条件下で共通の変異形質を示す  
筑波大院・生命環境科学 新沼 協
- P54 *de11* Mutant Affects Circadian Rhythms and Flowering Time of *Arabidopsis*  
Institute of Biological Sciences, University of Tsukuba, Japan Martin Calvino



- P55 短日繁殖動物における光周性制御機構：ヤギ（日本ザーネン種）における *Type 2 deiodinase* の発現  
名大院 農 安尾 しのぶ
- P56 鳥類の光周性に関する甲状腺ホルモントランスポーター  
名大院 生命農学 高木 健
- P57 T<sub>3</sub> 脳内投与は脳の形態変化の光周性を擬態する  
名大院 生命農学 山村 崇
- P58 ルリキンバエの PERIOD 免疫陽性細胞と脳側方部ニューロン間の神経連絡  
大阪市立大学・院理・生物地球 志賀 向子
- P59 短日植物アサガオにおける概日時計関連遺伝子の発現解析  
筑波大・院・生命環境科学 小野 公代
- P60 ヒメマス(*Oncorhynchus nerka*)の脳および下垂体におけるメラトニン受容体の性状  
東京農工大・院 農 上林 さおり
- P61 シロイヌナズナ CK2 機能欠損株における花成形質の解析  
筑波大院 生命環境科学 大越 友里
- P62 Natural variation を利用した新規概日時計因子の探索  
筑波大 田島 武臣
- P63 光周期と視交叉上核時計遺伝子発現リズム  
北海道大学大学院 医学研究科 生体機能学専攻 時間生理学講座 徳丸 信子
- P64 短日植物アサガオにおける青色光受容体クリプトクロムの解析  
筑波大院 生命環境科学 樋口 洋平
- P65 非 24 時間睡眠覚醒症候群に対する時間生物学的治療法の検討  
国立精神・神経センター 国府台病院 亀井 雄一
- P66 室温の周期的な変動が、睡眠時の深部体温のサーカディアンリズム、メラトニン代謝産物濃度および主観的な睡眠感に与える影響  
積水ハウス 近藤 雅之
- P67 10 時間の位相後退シフト時の高照度光による眠気、気分、体温リズムの変化  
法政大学 文学部 心理学科 高橋 敏治
- P68 午後 2 時の短時間仮眠における自己覚醒習慣の形成  
広島大学 生物圏科学研究科 笹田 尚紀
- P69 光・温湿度環境が療養者の睡眠に及ぼす影響  
京都大 若村 智子
- P70 加齢に伴う視覚変化がヒトの睡眠に及ぼす影響  
福岡女子大学大学院 人間環境学研究科 乗松 杏子
- P71 多様な内的脱同調を呈した非 24 時間睡眠・覚醒症候群の一例  
秋田大学 医学部 神経運動器学講座 精神科学分野 草薙 宏明
- P72 夜間就寝時間前の VDT 作業における受光条件差異が作業中の行動・生理特性と作業後の睡眠状態に及ぼす影響（第 2 報）  
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 池村 晃輔

- P73 高知県内の大学生における、覚醒時の天気による気分の変化と朝型—夜型度、睡眠習慣の関係  
高知大学 教育学部 環境生理学研究室 竹内 日登美
- P74 就労成人における不眠や睡眠覚醒リズムの規則性と食行動パターン  
愛知学泉短期大学 中出 美代
- P75 トリアゾラムの催眠作用・副作用に対する概日リズムの影響  
国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部 田ヶ谷 浩邦
- P76 高校生の睡眠習慣と日中の状態—特に睡眠時間の不規則性が日中の不定愁訴に及ぼす影響について—  
福島大学大学院 教育学研究科 平野 貴司
- P77 高照度光療法が著効した睡眠相後退症候群の一例—高輝度白色 LED を光源とした高照度光治療器による治療例—  
山口大学 大学教育機構 保健管理センター 平野 均
- P78 喘息モデルマウスの肺時計遺伝子発現を指標とした dexamethasone, salbutamol による時間薬理的投与方法の検討  
早稲田大学 理工学研究科・薬理 早坂 直美
- P79 トポイソメラーゼ I の遺伝子発現に及ぼすグルココルチコイドの影響  
福岡大学 薬学部 藏元 佑嘉子
- P80 マウス腹腔内脂肪組織の時計遺伝子およびアディポサイトカイン遺伝子発現リズムにおよぼす 2 型糖尿病の影響  
自治医科大学 医学部 薬理学講座 臨床薬理学部門 安藤 仁
- P81 明暗サイクルの暗期に 1 時間光を浴びて育ったラットの概日リズム特性  
東京都医学研究機構 東京都神経科学総合研究所 心理学研究部門 臼井 節夫
- P82 ORL1 受容体作動薬が持つ概日リズム位相前進機構の解析  
早稲田大学 理工学部 電気・情報生命工学科 薬理学研究室 宮川 和子
- P83 心拍変動解析時の呼吸リズムの影響に対する再考  
富山県国際伝統医学センター 許 鳳浩
- P84 アディポサイトカインの概日リズムの解析  
帝京大学 薬学部 厚味 徹一
- P85 コレステロール含有食のクロックミュータントマウス肝臓への影響  
早稲田大学大学院 理工学研究科 電気・情報生命専攻 薬理学研究室 工藤 崇
- P86 ヒト血中メラトニンリズムに与える光照度の影響について  
北海道大学大学院 医学研究科 統合生理学講座 高須 奈々
- P87 重回帰分析による受光履歴がメラトニンリズムに及ぼす影響の考察  
福岡女子大学大学院 人間環境学研究科 佐藤 美加
- P88 安静時体温リズムの光位相変化に対する再同調  
城西国際大学 薬学部 佐藤 陽子
- P89 哺乳類網膜におけるメラノプシン遺伝子の発現に視細胞は関与しているか？  
Morehouse School of Medicine, Atlanta, USA 坂本 克彦

- P90 *Akita* mouse, type 2 diabetes disease model shows high sensitive entrainment for light and food cues  
Department of regulatory physiology, Dokkyo University School of Medicine Hisanori Wakamatsu
- P91 ニコチンの吸入投与がマウス時計遺伝子発言に与える影響  
早稲田大学 理工学部 薬理学研究室 新井 幸代
- P92 Responses of Suprachiasmatic nucleus neurons to light stimulation with different wavelengths in rats  
Fukuoka Women's University Takeshi Morita
- P93 ラット下垂体隆起部における VEGF のサーカディアン発現  
埼玉大学 理学部 生体制御学科 細胞制御学研究室 星野 賢哉
- P94 ヒト末梢循環単核球における時計遺伝子転写リズム -若年健康成人-  
秋田大学 医学部 神経運動器学講座 精神科学分野 草薙 宏明
- P95 ヒト末梢循環単核球における時計遺伝子転写リズム -加齢変化-  
秋田大学 医学部 神経運動器学講座 精神科学分野 草薙 宏明
- P96 ICR 系 Clock ミュータントマウスにおける脂質代謝  
早稲田大学 理工学部 薬理学研究室 多摩川 徹
- P97 運動がグルココルチコイドの概日リズム及び副腎のステロイド合成系に及ぼす影響  
東京大学大学院 教養学部 生命環境科学系 大多和 真由美
- P98 *Clock* 変異マウスおよび *Cry* ノックアウトマウスにおける血液凝固線溶系の解析  
帝京大学 薬学部 大藏 直樹
- P99 匂い刺激が視交叉上核破壊マウスの血圧へ及ぼす影響  
大阪大学 蛋白質研究所 体内環境統合研究室 永井 克也
- P100 時計遺伝子による心臓イオンチャネル発現制御  
藤田保健衛生大学 循環器内科 童 茂清
- P101 パソコン画面のコントラスト比（まぶしさ）の違いがメラトニン分泌に及ぼす影響  
秋田大学 医学部 健康増進医学分野 樋口 重和
- P102 トロンボモジュリンは血管内皮細胞特異的時計遺伝子である  
東京大学 循環器内科 武田 憲彦
- P103 ラット視交叉上核において core は shell の自由継続周期を支配する  
獨協医科大 医 生理（生体制御） 野口 貴子
- P104 胎児の生体リズム～双胎における行動期と基準心拍数日内変動の同期性～  
佐賀大学 医学部 産婦人科 室 雅巳
- P105 胎児運動神経機能成熟と出生日の定時制について  
藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院 産婦人科 石渡 恵美子
- P106 ICU入室中の患者の直腸温変動  
京都工芸繊維大学大学院 工芸科学研究科 田口 豊恵
- P107 夕方の仮眠は日中の心身状態にどのような影響を及ぼしているのか  
福島大学 共生システム理工学類 福田 一彦



- P108 連想活動の概日変動  
 国立精神・神経センター精神保健研究所 精神生理部 鈴木 博之
- P109 カタユウレイボヤ (*Ciona intestinalis*) の概日振動遺伝子群  
 産総研・生物機能・生物時計 源 利文
- P110 蛍光灯光源高照度光治療器から白色 LED 光源高照度光治療器に変更後、臨床症状に著明な改善が認められた季節性感情障害の一例  
 山口大学 大学教育機構 保健管理センター知的クラスター創成事業 平野 均
- P111 強制水泳ストレスによるマウス PVN 内時計遺伝子 mRNA 発現誘導は、急性負荷及び慢性負荷とで異なる  
 九州大学大学院 薬学府 薬物動態学分野 牛島 健太郎
- P112 Lunar-related reproductive rhythm of the amboina cardinalfish, *Apogon amboinensis*  
 Tropical Biosphere Research Center, University of the Ryukyus Akihiro Takemura
- P113 視覚障害のない非 24 時間睡眠覚醒症候群における睡眠覚醒周期について -57 連続例の検討-  
 国立精神・神経センター国府台病院 精神科 早川 達郎
- P114 生物時計遺伝子産物 CRY と結合するタンパク質のタンデムアフィニティータグを用いた精製  
 産総研・生物機能・生物時計 原 康洋

## 協賛 (順不同 10月12日現在)

三菱ウェルファーマ株式会社  
東洋紡績株式会社 ライフサイエンス事業部  
株式会社大塚製薬工場  
小野薬品工業株式会社 筑波研究所  
共立製薬株式会社  
伊藤ライフサイエンス株式会社  
サニタ商事株式会社  
中外製薬株式会社

## 展示

東洋紡績株式会社 ライフサイエンス事業部  
サニタ商事株式会社  
ボーズ感性工学リサーチ株式会社  
株式会社 ニューロサイエンス  
(株)パーキンエルマー・ジャパン  
アトー株式会社

## ランチョンセミナー

アトー株式会社

# Bio Luminescence

Circadian Rhythm

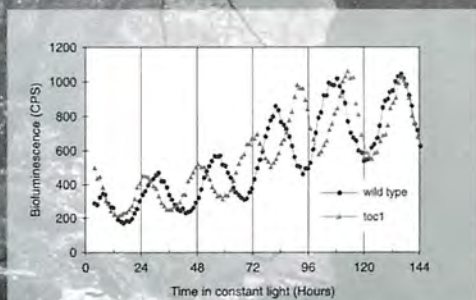
太古から正確に生命のリズムを刻む時計遺伝子。

全ての動植物が持つこの神秘の世界への扉が開こうとしています。

*in-vivo* BioLuminescence を利用した  
サーカディアンリズムのリアルタイム計測。

生命科学、植物工学、生物物理を始め  
多くの分野への応用が進む研究へ

パーキンエルマーは  
高感度マイクロプレート化学発光測定装置をお届けします。



Bioluminescence levels over time of transgenic Arabidopsis seedlings. Wild-type and *loc1* seedlings containing the *luc* reporter transgene were periodically counted over the indicated time course using the Packard TopCount.

## *in-vivo* BioLuminescence法による 時計遺伝子リアルタイム計測に...

### TopCount™ NXT

高感度マイクロプレート  
ルミネッセンスカウンター

- 24, 96, 384well Plateに対応 (機種別)
- 2本, 6本, 12本検出器で多検体同時測定
- 20枚, 40枚収納プレートスタッカー
- 測定器内部の恒温機能
- 外部プレートローディングデバイスとの柔軟な連結
- データ解析ソフトウェアとのリンク



¥9,000,000円～  
(96well専用 2本検出器)

  
**PerkinElmer®**  
precisely.

株式会社 パーキンエルマー ジャパン ライフサイエンス事業部

横浜本社 〒220-0004 横浜市西区北幸 2-8-4 TEL.(045)314-8261/FAX.(045)314-8267  
大阪支社 〒564-0051 大阪府吹田市豊津町5-3 TEL.(06)6386-1771/FAX.(06)6386-6401

[www.perkinelmer.co.jp](http://www.perkinelmer.co.jp)



時間生物学 Vol. 11, No. 2 (2005)

平成17年10月30日発行

発行：日本時間生物学会 (<http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsc/index.html>)

(事務局) 〒202-0021 西東京市東伏見2-7-5

早稲田大学理工学部、電気・情報生命工学科薬理研究室内

Tel : 0424-61-1291 Fax : 0424-50-2271

(編集局) 〒700-8530 岡山市津島中3丁目1-1

岡山大学大学院自然科学研究科 生物科学専攻内

TEL&FAX : 086-251-8498

(印刷所) 名古屋大学消費生活協同組合 印刷・情報サービス部