

## 目次

巻頭言 日本における時間生物学の発展を振り返る	海老原史樹文	1
第7回学術奨励賞受賞者論文		
概日行動リズムを制御する視交叉上核	中村 渉	3
第11回欧州時間生物学会若手奨励賞受賞者論文		
下垂体隆起葉における光周性シグナル分子	安尾しのぶ・Horst-Werner Korf	10
総説		
ライフサイクルに伴う概日リズム変化～成熟期：性周期の影響～	中村 孝博	16
時間認知の心理学・生理学・時間生物学的特性と精神病理	栗山 健一・曾雌 崇弘・藤井 猛	23
哺乳動物の雌における生殖生理の周期性に対する概日時計の関与	天野 朋子・入谷 明・松本 和也	31
不眠と糖尿病	山本 直宗・大塚 邦明・金 光宇	42
時間生物学の歴史		
時間生物学の歴史－日本編	本間 研一	48
学術集会報告		
生物リズムに関する国際シンポジウム（札幌シンポジウム）	海老原史樹文	52
「36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009；国際生理学会)」参加記	時澤 健	53
日本農芸化学会シンポジウム報告～アジアの時間生物学研究： 時を刻む分子機構から疾患・栄養との関わりまで	大池 秀明	55
第16回日本時間生物学会学術大会関連		
時間生物学の発展を祈る：第16回日本時間生物学会学術大会を開催して	岡村 均	57
第16回日本時間生物学会学術大会 参加記	黒澤 元	57
時間塾印象記	吉川 朋子	59
時間塾に参加して	新井菜津美	62
海外たより		
或る海外ポスドクの体験記	名越 絵美	65
事務局報告		68
第17回日本時間生物学会学術大会のお知らせ		70
第8回（2010年度）日本時間生物学会学術奨励賞公募のお知らせ		71
2010年度JC（日本時間生物学会誌）デザインコンペの結果発表		72
執筆者プロフィール		75
会則		77
賛助会員リスト		81
執筆要領		82
編集後記		

## 日本時間生物学会

理事長 本間 研一

顧問 高橋 清久

井深 信男

事務局 長 柴田 重信

国際交流委員 長 近藤 孝男

将来計画委員 長 岡村 均

選挙管理委員 長 三島 和夫

評議員推薦委員 長 柴田 重信

編集委員 長 富岡 憲治

広報委員 長 重吉 康史

学術委員 長 海老原史樹文

奨励賞選考委員 長 深田 吉孝

### 理事

岩崎 秀雄 内山 真 海老原史樹文 大川 匡子 大塚 邦明 岡村 均

小山 恵美 近藤 孝男 重吉 康史 柴田 重信 富岡 憲治 深田 吉孝

本間 研一 三島 和夫 山田 尚登

監査委員 石田直理雄

### 編集委員会

安倍 博 岩崎 秀雄 内山 真 海老原史樹文 大塚 邦明 富岡 憲治

中尾 光之 原田 哲夫 藤村 昭夫 前村 浩二 三島 和夫 山田 尚登

山本 義春 吉村 崇

### 編集顧問

大川 匡子 小山 恵美 近藤 孝男 重吉 康史 柴田 重信 深田 吉孝

本間 研一

(50音順)



る哺乳類*Period* 遺伝子の発見、岡村による哺乳類時計分子機構の解明、近藤によるシアノバクテリア時計機構の研究など世界に誇るべき成果が数多く発表されるようになった。日本の生物リズム研究の発展ぶりを世界に示したのは、本間研一教授が主導して2003年に北海道大学で開催した第1回時間生物学世界大会であろう。28の国々から600名を超える研究者が集まり、レベルの高い大会となったことは、日本の生物リズム研究の底力を世界が認識するに足る十分なものであった。また、2006年には国際生物学賞の対象に生物リズムが選ばれ、Serge Daan教授が受賞されたことは、生物学における生物リズム研究の重要性が評価されただけでなく、日本における生物リズム研究のレベルの高さを内外に示すことになった。実際、最近の我が国における生物リズム研究のレベルは欧州を凌駕し、米国と肩を並べて抜き去る段階に達していると感じる。特に、分子生物学を目指す若い研究者が生物リズムに参入してきたことが発展に大きく貢献している。

このように発展してきた時間生物学であるが、私は、時間生物学が学問に及ぼした影響で最も重要な点は、恒常性の概念に周期性の概念を加えたことだと思う。言うまでもなく、恒常性は生体の内部環境が外部環境の変化にも関わらず一定に保たれるとする生理学の基本概念であるが、時間生物学は生体の内部環境は常に一定ではなく、むしろ周期性を持って積極的に変化していることを示してきた。恒常性と周期性の関連については既にアショフが45年以上前に述べているが、時間生物学の発展は、その関連性を生命現象の様々な場面において分子レベルから明らかにしてきた。いわば、時間的恒常性の概念を確立した点において時間生物学は大きな貢献を果たして来たと思っている。時間生物学研究は生命科学や社会科学の様々な分野と深く関わりを持つが、現在の時間生物学研究は、時計の内部構造の解明に向かう研究と、時計によって支配される生理現象の解明を目指す研究が主力になっている。将来これらの研究がさらに発展し、社会科学を含めて既存の学問が周期性の概念を加えた新しい学問として再構成されることを望みたい。



## 概日行動リズムを制御する視交叉上核

中村 渉

大阪大学生命科学研究独立アプレンティスプログラム  
大学院歯学研究科口腔時間生物学研究室

視交叉上核は我々ヒトを含めた哺乳類の行動・生理機能にみとめられる概日リズムのペースメーカーであり、地球上24時間周期を基本単位にして生活するうえで重要な体内時計として働いている。その発見は歴史ある観察記録が基礎となっていることからわかるように、視交叉上核は日常生活において最も身近に意識しやすい神経科学の一つではないだろうか。さらに視交叉上核は分子レベル、細胞レベル、組織レベル、そして個体レベルまで、その振る舞いが概日リズムという共通事象を通じて解明されてきた。本総説は今後更なる研究の進展を図る上でも示唆に富む、視交叉上核の発見からペースメーカーであることの証明にいたるまでを中心に記しておきたい。

### 1. はじめに

哺乳類の時間生物学において、行動・生理機能に内因性の概日リズムをみとめ体内時計の存在が想定されているときを第一フェーズとするならば、視交叉上核発見の1972年は第二フェーズに移行する記念の年であろう。さらに1997年は分子生物学フェーズの幕開けである。フェーズ移行のきっかけとなる重要論文発表が明瞭な第二、第三と異なり、時計分子機構の枠組みにある程度目処が立った現在は徐々に次のフェーズに移行しつつあるのだろうか。それともこれから決定的な（衝撃的な）論文が発表されて次に移行するのだろうか。本稿では「概日行動リズムを制御する視交叉上核の階層的な研究」のタイトルで学術奨励賞をいただいたことを期に、十数年前に視交叉上核研究に出会って以来自分を虜にしてきた大変ユニークな手法を駆使した研究について、研究者とのエピソードと自分自身が携わった研究を織り交ぜて紹介したい。

### 2. 体内時計・視交叉上核のはじまり

視交叉上核に関連する論文でIntroductionの最初の部分に引用されるのは1972年のほぼ同時期に出版された2報の論文である、とって過言ではないだ

ろう。Stephan & Zuckerは視交叉上核を破壊することにより、輪回し行動と飲水行動の概日リズムが消失することを示した[1]。一方、Moore & Eichlerは同じく視交叉上核破壊により副腎コルチコステロン含有量の概日リズムが消失することを示した[2]。それまで個体レベルの出力を観察する研究を第一フェーズとするならば、この2グループから発表された論文が概日リズム研究を体内時計そのものにアプローチする第二のフェーズへと移行させた。私は幸運にもVirginia大学Blockラボ留学中の2002年クリスマス休暇にZucker教授と妻・奈々との3人で食事をする機会に恵まれた[3]。パークレーの日本レストランで日本そばの焼きそばをご馳走になりながら、自分が興味を持って研究している分野を開拓して下さった文字通りフロンティアとの会談に感激しつつ伺ったお話を記しておきたい。「どうして視交叉上核を狙ったのか」、Zucker教授ご本人に言わせると「そことしか考えられなかった」からだという。彼らの実験はラット一個体の行動を基準にしている。概日リズムに限らず、ラットのリズムミックスな行動観察にはさらに並外れたパイオニアが存在しており、Curt Richter教授がその人である。彼らはすでに脳特定領域の破壊実験により行動の概

日リズムが障害される部位の徹底的な探索を行っており、“anterior hypothalamus”の一部というところまで絞り込んでいたそうである。余談ではあるがRichter教授はげっ歯類の自発行動において内因性の概日リズムがあることを報告しただけでなく[4]、輪回し行動の測定系を開発した方でもある[5]。輪回し行動測定は、概日リズムペースメーカーの詳細な機能解析を行った古典[6]から、概日リズム研究第三フェーズ移行のきっかけとなった*Clock mutant*マウス単離を成功させた大規模Forward screening[7]にも用いられており、今日でも最も定量性に優れた信頼のおける行動実験系の一つである。Zucker教授らも輪回し行動を計測することにより動物個体の概日リズム消失を証明した。そして彼らに「そこ」と確信させていたもう一つの根拠はMoore教授のグループが神経解剖学的アプローチにより発見したRetinohypothalamic tract (RHT)の報告であった。それまで「視覚野を介さない環境光による内分泌制御」機構の機能的解析により、網膜から視床下部への直接的な入力が見出されていたが[8]、決定的だったのはトリチウムラベルしたアミノ酸を眼球に注射し、順行性に網膜→視交叉上核への投射を証明した結果だった[9]。「視交叉上核に集積したRadio Activityをみてフレッド(Stephan)はピンときたのさ」と語るZucker教授にしびればなしのひと時であった。Moore教授は(私の知る限り)最近では2003年、札幌で行われた第一回World Congress in Chronobiologyに参加するため来日された。Moore Lab.に留学されていた白川哲夫先生(現・日本大学)と旧交をあたためたことであったが、ちょうどその時期、私は留学から(札幌に)帰国する直前で、この札幌で行われたWCCに参加できなかったのは残念でならない。

今日からすると、これらの2報が「概日リズムペースメーカーとしての視交叉上核」を指し示した端緒論文であることは間違いない。しかしながら結論だけでなく、実験アプローチについて比較検討すると、概日リズムのダイナミクスを検証する上でさらに留意しておくべき示唆に富んでいることがわかる。Mooreらの結果は6時間毎4点でラット副腎のサンプリングを行い、1点4~10匹集団としての時間変動を調べている。集団サンプリングは大変有効な方法であり、視交叉上核への入力・出力部分の破壊(ナイフカット)コントロール、偽手術のコントロールを緻密におくことによって「リズムの消失」を結論しているが、単一個体におけるリズムを検証

したわけではない。これは私たちが組織レベル、細胞レベルでの実験を行うときにも必ず留意すべき事項である。また、脳局所領域の破壊実験は概日振動体(ペースメーカー)そのものの証明にはならない。Stephanらはその後の彼らの研究展開として、制限給餌下の給餌前行動に着目し、いわゆるFood entrainable oscillator (pacemaker); FEO (P)を同様のアプローチで探索した[10]。その結果、視交叉上核を含む膨大な数の「FEO (P)でない部位」を同定したものの、ペースメーカーの同定にはいたっていない[11]。つまり個体レベルのリズム消失はペースメーカーから行動等に至る出力経路の一部であることを示唆するが、ペースメーカーそのものであることの証明には不十分なのである。視交叉上核の場合、その後のあらゆる方面からの検証が体内時計中枢であることの証明を確固たるものとした。

### 3. 視交叉上核の概日リズム振動

破壊実験により視交叉上核の時計機能が示唆されてから数年後、視交叉上核自体の機能的リズム発振がBill Schwartz教授によって明らかにされた。Schwartz教授とはSchwartz Lab.に留学していた徳島大学・三留雅人教授がオーガナイズした小規模なセミナーで御一緒する機会があり、懇親会、翌日の徳島→神戸空港のドライブでじっくりとお話することができた。Schwartz & Gainerは<sup>14</sup>Cラベルしたdeoxyglucose (2-DG)をラットの尻尾から静注し、その後45分間の脳組織内への取り込みをオートラジオグラフで画像化した[12]。「体内時計を研究しようとしたのはまったく偶然だったのだよ。」Schwartz先生は語る。「2-DGのオートラジオグラフを眺めていたら、視床下部で視交叉上核が黒々と見えた。破壊実験のことは知っていたから、すぐにリズムの実験をデザインし、2週間で実験を終え、2週間で論文を仕上げ、『Science』に受理されたよ」確かに実験は非常にスマートである。論文のTableには必要最小限5グループの実験群(+本文中にもう一群記載)の結果があり、それぞれから視交叉上核におけるグルコース代謝の昼夜差、光反応性、光に依存しない内因性リズムが見事に結論されている。この発表の前年、『Nature』に2-DGを利用した別の論文を発表していることから「時計は偶然」というのもあながち冗談とも思えない。「(年齢的に)、『Nature』や『Science』で学位を取得したのですか?」と訊ねると、「君達はPh. D.だけど、ワタシは違うよ。Ph. D.でなくても教授になれるのだね!」と笑う。御本人

のイメージのために付け加えると「2週間で『Science』に載ったときは、さすがに人生愉快だとももったね!!」という言葉も、グリグリ大きな眼鏡をかけたサンタクロースのような風貌の彼が言うと、まったくイヤミのない魅力的なフレーズになるのである。

このように視交叉上核の代謝活性には明瞭な昼夜の日内リズムがみとめられ、このリズムは環境の光によって生じているわけではないことが示された。言うまでもなく、光に依存しない内因性の代謝活性リズムは行動概日リズムに認められる自由継続 (free run) に対応する。さらに夜間の光による活性の上昇はまさにリズムの位相反応を引き起こすペースメーカーの性質を連想させる[6]。しかしながらこれはあくまで“相関”に過ぎず、これをもってなお視交叉上核が概日リズムペースメーカーであることの証明には不十分であった。この問題に“クレイジー”な方法で挑んだのがInouye & Kawamuraであった[13]。彼らは、(川村先生曰く)「深部脳波記録よりも精密で、単一神経記録よりもラフな」Multi-unit Neural Activity (MUA) 記録法を用いて自由行動可能なラットの視交叉上核電気活動リズムを記録した。MUA法は比較的太めのステンレス電極を特定神経核の細胞群に押し当て、多数の神経細胞のスパイク数を記録していく。太めの電極といってもせいぜい髪の毛の太さ、これをケシ粒程度の視交叉上核内に2本同時に入れている。この手法によって一個体のラットから視交叉上核の神経活動が昼間に活性が高く、夜間に活性が低いことを記録したのである。さらに、彼らの目的はこの「記録」ではなく、視交叉上核が内因性の概日リズムペースメーカーであることの証明であった。視交叉上核外のMUAは夜行性げっ歯類の行動と同様、夜間に高い活性を示し、視交叉上核MUAとは反対位相のリズムを刻む。彼らは脳底部に存在する視交叉上核を周囲組織からくりぬくように“Island”を作成した。神経性の入出力を切り離れた状態でMUA記録用の電極をIsland内の視交叉上核に挿入、さらに視交叉上核のMUAリズムとIsland外のMUAリズムを比較するという離れ業をやったのけた。Island内の視交叉上核は概日リズムを発振し続けたのに対し、Island外では反対位相のリズムを刻むことなくアリズミックな神経活動を示した。これはまさに視交叉上核自身が概日リズムを発振し他の脳部位の概日リズムを駆動していることの証明に他ならない。2009年春、定年退職直前の井上愼一先生に当時のお話を

伺ったところ、この手術が成功したのは300匹を超えるラットの中で4例だけだったそうである。非常に困難が予想される実験だとしても、結果的に1%でも成功の可能性が保証されていればがんばれるような気がする。しかし、井上先生達には成功の保証などまったくなかったのではないか。その点をお伺いすると「いや、ビル (Schwartz) の結果があったからね。視交叉上核だけは昼間に神経活動が上がることは確信していたよ。」とこともなげに笑われた。「ただし、この結果でも、『神経性は切断しても、液性の因子がIsland内の視交叉上核リズムを駆動する可能性があるのでは?!』という指摘を受けて、『Science』には蹴られたのだけどね…」と語る井上先生の目は30年を経過したその時にも一瞬だけ鋭くなった。まったくの言いがかりであるような気がするが、信じられないほど美しい現象が実際に観察できるのは視交叉上核の魅力なのかもしれない。他の部位には類を見ないほど多くの細胞が高密度に密集して神経核を形成していること、神経核の内側と外側では高度に絶縁されていること、ハラスナイフがアクセスできるよう一対の神経核が脳底の正中部に隣接していること、すべてがこの実験のために用意されたかのような視交叉上核の特性である。少なくとも時計遺伝子発現において、視交叉上核のみならず多くの神経核で、更には線維芽細胞等の単一細胞レベルで自律的な概日振動が証明されている現在からすると、井上先生の*in vivo* MUA記録法+Island形成法は、むしろ視交叉上核が概日リズムペースメーカーであることを証明するに十分な実験であると考えられる。

#### 4. 視交叉上核のリズム出力 (その1)

視交叉上核のMUA (神経発火) は昼間に活発になる。興味深いことに視交叉上核と環境明暗サイクルの位相関係は夜行性ラット (Rat) [14]、昼行性シマリス (Chipmunk) [15]、行動位相のはっきりしないモルモット (Guinea pig) [16] で変わらず昼間に活発になる。視交叉上核で昼間に活発になるのはグルコース代謝も同様で、昼行性の霊長類・リスザル (squirrel monkey)、行動位相のはっきりしないネコ (cat) でもラットと違いがない [17]。これらの結果より、活動期が社会的因子によって不確定な我々ヒトでも、視交叉上核のMUAは昼間に活発になっているのではないかと推察される。それではMUA (活動電位の発火を基盤にした神経活動) それ自体が動物個体の概日リズムを制御しているのだら

うか?この問いへの答えには「活動電位の発火を抑制して概日リズムをモニターする」ことが必要である。まさにこの実験を行ったのがSchwartz教授らである [18]。彼らはラット視交叉上核にNaチャンネル阻害薬であるTTXを慢性投与することにより活動電位の発火を14日間抑制した。薬剤投与は皮下に埋入した浸透圧ポンプから慢性的に行われるので、基本的に行動は自由にできる。浸透圧ポンプにあらかじめ封入しておいた薬剤がなくなれば慢性投与から回復することで、投与前、投与中、投与後の概日行動リズムが観察できる。この実験から、TTXで視交叉上核の活動電位発火を抑制するとその間飲水行動の概日リズムが消失することが明らかになった。視交叉上核の概日リズム出力には明瞭なリズムを示す神経活動が重要であることが示唆される。実はこの論文のタイトルは「視交叉上核はTTX耐性の概日リズムペースメーカーである」というものであり、「活動電位が出力に重要」ということよりも、「一定期間細胞間の神経連絡を絶った状態でも視交叉上核は時を刻み続ける」ということを主張している。確かにTTX投与前から行動リズムをフリーランさせたラットは14日間の薬剤投与中アリズミックになるものの、投与後はもとのフリーラン周期から予想される位相で行動リズムを表出する。よって論文タイトルの主張はもっともであり、当時彼らの研究の方向性（視交叉上核の胎児期～生後発達）[19]からも、「視交叉上核リズムの継続に活動電位が必要か否か?」という問いが主題目だったのであろう。20年前の論文についてSchwartz先生に「視交叉上核の出力を明確に示した意味でも重要ですね?」と指摘したところ、「出力に関しては多少ややこしいからね…(後述)。でも、ワタシのデザインする実験は面白いだろ?」と、ニヤリと笑った。

## 5. 視交叉上核のリズム出力(その2)

破壊実験に端を発した概日リズムペースメーカー機能が視交叉上核に内在している証明は、いまだ確定していなかった。これは1990年によく決着をみる。それまでに必要だった成果の一つ目は、視交叉上核破壊によってアリズミックになった動物の視交叉上核移植による行動リズムの回復実験である。1984年にSawakiらはラットを使い [20]、1987年にLehmanらはハムスターを使い [21]、視交叉上核の移植(リズム回復)実験の成功を報告した。移植実験は十分に決定打となり得る感があるが、それでもまだなお「視交叉上核破壊が不十分で生き残った細

胞が回復期を経てリズムを回復する可能性」が残っていた(らしい)。回復した概日リズムが移植した視交叉上核に由来することの証明が必要だった。そこで登場したのが*Tau mutant*ハムスターである。Oregon大学Menaker Lab.の学生であったMartin Ralphはチャールスリバーから購入してきたハムスターの輪回し行動を観察中、暗期開始から大きく先行して輪回しを開始する個体を発見した。このハムスターは22時間周期でフリーランし、その後の交配実験からヘテロ接合体は22時間、ホモ接合体は20時間の概日周期を示す自然発生ミュータントであることが明らかになった [22]。余談ではあるが、留学期中Menaker Lab. (Virginia大学)のポストドクが「オレ、*Science*に載るかもしれない」と話しかけてきた。訊く所には「行動開始の位相角差がすごくおかしいマウスを見つけた」という。「*Tau mutant*が概日リズム研究室に売られて来たことだけでも奇跡の様な確率なのに、更なる奇跡が(同じLab.で)起きるのだろうか?」と疑問を感じながらも、「それでは交配だね」といっておいた。しばらくたつと、「コフィン(明暗サイクルを設定できる行動測定ボックス)を移したら普通のリズムになった」としょんぼりしている。何のことはない、当時明暗サイクルのシフト実験を頻繁にやっていたため、時計設定を間違えていただけだったようだ。彼が「リズムミュータント発見」で興奮するのをみたのは自分の短い留学期間中二度目(一度目も空振り)であったが、常にそのことを念頭に置いて観察するのも重要なかもしれない。*Tau mutant*ハムスターに戻ると、Menaker Lab.ではこの概日周期ミュータントを非常に有効なツールとして活用した。周期が約4時間も異なるハムスター(wild typeとHomozygote)の視交叉上核を移植実験に使用したのである。20時間周期の視交叉上核が移植されたWild typeは20時間の周期を回復し、24時間周期の視交叉上核が移植されたHomozygoteは24時間周期でフリーランした。周期の違いが回復してきた概日リズムが移植片によって駆動されていることを証明することになった [23]。これによって、視交叉上核が概日リズムペースメーカーであることが決定的に証明されたことになる。

*Tau mutant*ハムスター+移植実験は視交叉上核のリズム出力に関して、さらなる知見を与える。Vogelbaum & Menakerは宿主動物の視交叉上核を部分的に破壊し、周期の異なる視交叉上核を移植することにより、行動リズムが宿主、移植片双方の周期成分を持つようになることを報告した [24]。さら

に行動リズムの数理シミュレーションを行うことにより、視交叉上核のリズム出力は行動を活性化する要素と、抑制性に働く要素とを持つという興味深い仮説を提示している。またRae Silverらは、移植片を半透膜カプセルに封入して移植し、宿主との神経性連絡の生成が出来ない状態でも行動リズムが回復することを示した[25]。移植された視交叉上核からの出力は活動電位のような神経性である必要はなく、(半透膜を通過する)拡散性の物質放出で行動リズムの制御が可能であることを示唆する。これらの結果をもとに、これまでに拡散性行動抑制物質が視交叉上核の出力候補として挙げられているが[26-28]、行動を活性化する因子は未だ報告されていない。さらに移植実験では、全身の細胞において時計が機能していないと考えられる *Cry 1/Cry 2* KOマウスに対して野生型・視交叉上核を移植すると、行動概日リズムは表出するという大変興味深い結果がある[29]。視交叉上核の概日リズム出力について、Island実験、TTX実験、そして移植実験と、これらを矛盾なく検証し理解することが重要であり、概日時計分子機構モデルは強力なツールとして複雑な神経回路機構を解き明かす鍵になるだろう。

## 6. 視交叉上核の階層性

1997年は言わずと知れた哺乳類時計遺伝子元年[30, 31]である。これまで述べてきたように、動物個体の行動解析から体内時計の存在が仮定され、視交叉上核が概日リズムペースメーカーであることが証明されていた。さらにDavid Welshらは視交叉上核の一つ一つの神経細胞に概日リズムを刻む能力がある可能性を示した[32]。また1997年12月には *Tau* mutationの周期に与える影響が視交叉上核の単一神経細胞レベルに及んでいることも発表され[33]、世はまさに単一細胞～分子レベルに突入していったところだった。私が視交叉上核研究に取り組み始めたのはこの時期であり、時間生物学が“Red-Hot”であるとは露知らず、本間研一先生の研究室で指導を受けることになった。当時、研究室では本間さんと先生が視交叉上核の分散培養系から単一神経細胞の電気活動リズムを記録することに成功しており[34]、私の課題は2次元的な細胞構築を維持した状態の視交叉上核組織切片から単一神経細胞の概日リズム挙動を捉えることに決まった。実験系自体が新しい試みでもあり、データがとれるようになるまでには紆余曲折、試行錯誤があったものの、うまくデータがとれるようになると、視交叉上核細胞

単体のリズム挙動と視交叉上核組織中の単一細胞のリズム挙動とはやはり異なる。Welshらの論文を読んで、「視交叉上核神経は全てが各細胞独自の固有周期で振動する時計細胞である」というイメージを懐いていたが(Welshらがそう主張しているわけではない)、組織切片中の視交叉上核細胞は必ずしもそうではなく[35]、またそのことには機能的に意味があることが示唆された[36]。バラした視交叉上核細胞と組織切片中の細胞の挙動の違いがより明確になったのは *Clock* mutantマウスを用いた実験であった。*Clock* mutantでは *in vitro* における組織切片中の視交叉上核細胞は多くの細胞が安定した(周期の延長した)概日リズムを刻むのに対して、分散培養した単一細胞ではリズムを発振する細胞の割合がずっと少なくなっていた[37]。このような現象は *Cry 1* KOマウスの視交叉上核に関しても報告されている[38]。「なぜ?」に対する明確な回答はいまのところ持ち合わせていないが、時計分子をマーカーとして組織レベルでの単一細胞のリズム挙動を捉えることが容易になってきた昨今、時計遺伝子変異の細胞間カップリングに及ぼす影響が明らかにされる日も近いかもしれない。

このように自分にとって幸運だったのは、大学院時代にいきなり魅力的なテーマを頂いたということだけでなく、視交叉上核細胞・組織レベルで実験を行うのと並行して、「A Functional Analysis of Circadian Pacemakers in Nocturnal Rodents」[6]を教科書に、研究室輪読会で個体レベルでの概日リズムについて学ぶことができたことである。これらの論文には発表年代的に「視交叉上核」こそ登場しないものの、げっ歯類の行動リズムをコントロールする“Pacemaker”の存在、性質が詳細に記述されている。Pittendrigh & Daan先生が論述している“Pacemakers”が実際に振動している様を毎日培養皿内で観察しながら、細胞一つ一つがどのように視交叉上核を構築し、どのように個体行動制御するかを想像する…、というのはなんとも恵まれた学生時代だと感謝しなければならない。実際には、教科書論文は本間研一先生、本間さんと先生、安倍博先生(現・福井大学)といった方々の解釈を伺いながらでなければとても内容を把握することすらできない難解な代物である。しかしながらこの環境が、「行動を反映した状態の視交叉上核ダイナミクスを観察したい[39]」さらには「行動リズムを刻む動物個体のペースメーカーを直接観察したい[40]」というモチベーションにつながっており、現在も継続する研

究の方向性を決定している。本間さんと先生の言葉をお借りすれば「行動リズムなど、個体レベルでの機能解析によって明らかになった生物時計の基本を忘れずに、先端技術を応用することにより、このすばらしい実験系を存分に生かした研究をして」[41] いきたい。

## 7. おわりに

“総説”とはいいながら、紹介内容がかなり偏っている感は否めませんが、これまで一貫して視交叉上核に関わってきた数十年をふりかえりながら執筆したことで、このような形式になりました。また、視交叉上核に関しては、過去の奨励賞受賞者論文に詳細な総説があることを明記しておきたいとおもいます [36, 42]。私はこれまでに、自分にとって印象深い仕事を残されている先生方に直接話しを伺い、論文には載らない部分でも深く感銘を受けています。これはひとえに日本時間生物学会の皆様が歴史を尊重し、国際的交流の場を積極的に設けてチャンスを与えてくださっているおかげであると心から感謝しております。1998年に時間生物学会に入会して以来、時間生物学会会誌（現・時間生物学）が愛読書である私にとって、今回古典的な論文を重点的に紹介することにより、自分がどのような過程で、どのような興味を持って研究にあたっているかを知っていただき、「原著論文を読んでみようか」というきっかけになることができれば幸いです。これまでご指導いただいております、北海道大学・本間研一先生、さと先生、Virginia大学Gene D. Block先生（現UCLA）、およびご支援いただいております関係者の方々に深く感謝いたします。最後に時間生物学研究を理解し常に励ましてくれる妻・高須奈々に感謝いたします。大阪大学生命科学独立アプレンティスプログラム・口腔時間生物学研究室は文部科学省・科学技術振興調整費「若手研究者の自立的環境整備」事業のサポートを受けています。

## 引用文献

- 1) Stephan FK, Zucker I: Proc Natl Acad Sci U S A 69:1583-1586 (1972)
- 2) Moore RY, Eichler VB: Brain Res 42:201-206 (1972)
- 3) 高須奈々: 時間生物学 9:43-46 (2003)
- 4) Richter CP: Comparative Psychology Monographs 1:1-55 (1922)
- 5) Richter CP, Wang GB: J Lab Clin Med 12:289-

- 292 (1926)
- 6) Pittendrigh CS, Daan S: J Comp Physiol A 106:223-355 (1976)
- 7) Vitaterna MH, King DP, Chang AM, Kornhauser JM, Lowrey PL, McDonald JD, Dove WF, Pinto LH, Turek FW, Takahashi JS: Science 264:719-725 (1994)
- 8) Moore RY, Heller A, Wurtman RJ, Axelrod J: Science 155:220-223 (1967)
- 9) Moore RY, Karapas F, Lenn NJ: Anat. Rec. 169:382-383 (1971)
- 10) Krieger DT, Hauser H, Krey LC: Science 197:398-399 (1977)
- 11) Davidson AJ: Eur J Neurosci 30:1658-1664 (2009)
- 12) Schwartz WJ, Gainer H: Science 197:1089-1091 (1977)
- 13) Inouye ST, Kawamura H: Proc Natl Acad Sci U S A 76:5962-5966 (1979)
- 14) Kubota A, Inouye S-IT, Kawamura H: Neuroscience Letters 27:303-308 (1981)
- 15) Sato T, Kawamura H: Neuroscience Research 1:45-52 (1984)
- 16) Kurumiya S, Kawamura H: J Comp Physiol [A] 162:301-308 (1988)
- 17) Schwartz WJ, Reppert SM, Eagan SM, Moore-Ede MC: Brain Res 274:184-187 (1983)
- 18) Schwartz WJ, Gross RA, Morton MT: Proc Natl Acad Sci U S A 84:1694-1698 (1987)
- 19) Reppert SM, Schwartz WJ: Science 220:969-971 (1983)
- 20) Sawaki Y, Nihonmatsu I, Kawamura H: Neurosci Res 1:67-72 (1984)
- 21) Lehman MN, Silver R, Gladstone WR, Kahn RM, Gibson M, Bittman EL: J Neurosci 7:1626-1638 (1987)
- 22) Ralph MR, Menaker M: Science 241:1225-1227 (1988)
- 23) Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M: Science 247:975-978 (1990)
- 24) Vogelbaum MA, Menaker M: J Neurosci 12:3619-3627 (1992)
- 25) Silver R, LeSauter J, Tresco PA, Lehman MN: Nature 382:810-813 (1996)
- 26) Kramer A, Yang FC, Snodgrass P, Li X, Scammell TE, Davis FC, Weitz CJ: Science

- 294:2511-2515 (2001)
- 27) Cheng MY, Bullock CM, Li C, Lee AG, Bermak JC, Belluzzi J, Weaver DR, Leslie FM, Zhou QY: *Nature* 417:405-410 (2002)
- 28) Kraves S, Weitz CJ: *Nat Neurosci* 9:212-219 (2006)
- 29) Sujino M, Masumoto KH, Yamaguchi S, van der Horst GT, Okamura H, Inouye ST: *Curr Biol* 13:664-668 (2003)
- 30) Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Fukuhara C, Ozawa R, Hirose M, Sakaki Y: *Nature* 389:512-516 (1997)
- 31) King DP, Zhao Y, Sangoram AM, Wilsbacher LD, Tanaka M, Antoch MP, Steeves TD, Vitaterna MH, Kornhauser JM, Lowrey PL, Turek FW, Takahashi JS: *Cell* 89:641-653 (1997)
- 32) Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM: *Neuron* 14:697-706 (1995)
- 33) Liu C, Weaver DR, Strogatz SH, Reppert SM: *Cell* 91:855-860 (1997)
- 34) Honma S, Shirakawa T, Katsuno Y, Namihira M, Honma K: *Neurosci Lett* 250:157-160 (1998)
- 35) Nakamura W, Honma S, Shirakawa T, Honma K: *Eur J Neurosci* 14:666-674 (2001)
- 36) 太田英伸: *時間生物学* 12:3-9 (2006)
- 37) Nakamura W, Honma S, Shirakawa T, Honma K: *Nat Neurosci* 5:399-400 (2002)
- 38) Liu AC, Welsh DK, Ko CH, Tran HG, Zhang EE, Priest AA, Buhr ED, Singer O, Meeker K, Verma IM, Doyle FJ, 3rd, Takahashi JS, Kay SA: *Cell* 129:605-616 (2007)
- 39) Nakamura W, Yamazaki S, Takasu NN, Mishima K, Block GD: *J Neurosci* 25:5481-5487 (2005)
- 40) Nakamura W, Yamazaki S, Nakamura TJ, Shirakawa T, Block GD, Takumi T: *Curr Biol* 18:381-385 (2008)
- 41) 本間さと: *日本時間生物学会会誌* 4:33-42 (1998)
- 42) 池田真行: *時間生物学* 10:12-22 (2004)

## 下垂体隆起葉における光周性シグナル分子

安尾しのぶ<sup>1,2)</sup>  · Horst-Werner Korf<sup>1)</sup>

1) Institute of Anatomy II, Goethe University Frankfurt

2) 九州大学大学院農学研究院資源生物科学部門

季節周期のもとで生命活動を営む生物は、繁殖活動を始めた様々な生理機能に光周性変化を示す。鳥類や哺乳類では、下垂体の付け根に存在する下垂体隆起葉 (pars tuberalis, PT) が中枢的役割を果たし、様々なシグナル分子や機能性分子の分泌を介して視床下部-下垂体系の制御を行なう。これらのPT由来分子は数十年前から探索されてきたが、最近特にその解明が進み、甲状腺刺激ホルモン (TSH) や生理活性脂質エンドカンナビノイドなど、新たな役者が同定されつつある。エンドカンナビノイドは生殖・代謝・情動・免疫など様々な生物機能に関わるため、幅広い光周性現象の機構解明に繋がる可能性がある。本総説では、まずPTから分泌される分子について概説した後、その一つとして最近筆者らがPTにて同定したエンドカンナビノイドシステムとその光周性における役割を論じ、最後に今後の展望について俯瞰する。

## 1. はじめに

温帯地域の生物は季節の変化を上手く捉え、適した季節に適した生理機能を発揮する。例えば、気温が高く餌の得やすい春から夏に繁殖し、栄養の欠乏する冬にはエネルギー代謝を落として冬眠する、といった具合である。季節を測る指標には、気候や環境変動の影響が少ない日長が主に用いられる。このような性質は光周性と呼ばれ、繁殖・代謝・行動・情動・ストレス反応・免疫系など、多彩な生物機能が支配されている。

脊椎動物において、光周性は主に視床下部-下垂体軸の神経内分泌系を介して制御される。中でもPTは視床下部、下垂体前葉 (pars distalis, PD)、下垂体門脈系の中心という要所に位置し (図1)、哺乳類で日長情報を伝達する松果体ホルモン、メラトニンの受容体を高レベルで備えることから、日長入力系と下垂体ホルモン分泌調節とを結ぶ重要なインターフェースと考えられてきた [1]。このインターフェース機構には時計遺伝子が関与しており、PTにリズム的に発現している時計遺伝子が日長やメラトニンによってその発現パターンを変化させることで、下流分子の転写が調節されるといわれている

[2]。この下流分子は同定されていないが、視床下部-下垂体系において神経内分泌の光周性制御にかかわるPT由来分子が近年見つかってきている。以下、それらの知見について概説してゆく。

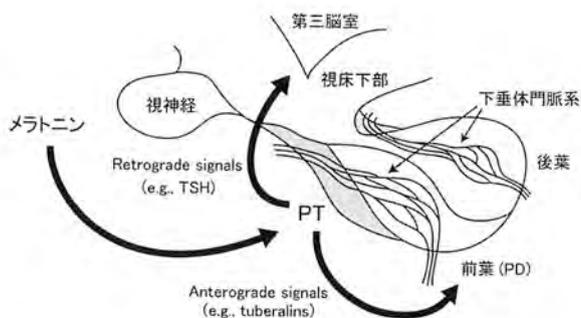


図1 哺乳類における視床下部-下垂体系の模式図  
下垂体隆起葉 (pars tuberalis, PT) は視床下部、下垂体前葉 (pars distalis, PD)、下垂体門脈系の中心に位置する。PTから分泌されるシグナル分子には、逆行性 (retrograde) に働く甲状腺刺激ホルモン (TSH) や、順行性 (anterograde) に働く tuberallin (未同定) などが知られる。

## 2. PT由来のシグナル分子としてのTSH

PTは他の下垂体領域（PD、中葉、後葉）とは解剖学的特徴や機能が異なる。例えば、メラトニン受容体MT1はPTにのみ局在し、他の下垂体領域には発現していない [1]。これはPTが光周性制御に特化した組織であることを示唆している。PTを構成する細胞は、PT特異的な分泌細胞（PT-specific cells）、PDの細胞に類似した分泌細胞、ろ胞細胞の三種類に分けられるが、このうちPT特異的な分泌細胞の割合が最も高い [3]。この細胞は抗TSH-beta subunit (TSHB) 抗体に対して免疫陽性反応を示す特徴を持つが、PTのTSH細胞はPDのそれとは細胞内顆粒数や分布など形態学的特徴が異なる [3]。機能面については、ラットではメラトニン受容体MT1のmRNAがPTのTSH細胞に存在すること [4]、ジャンガリアンハムスターでは日長によってTSHの免疫陽性反応の強さが異なることから [5]、その重要性が示唆されてきたが、正確な機能は不明であった。

近年、ウズラを中心に光周性の分子機構の解明が進み、視床下部内側基底部に発現する二型および三型脱ヨード酵素（type 2 deiodinase, Dio 2; type 3 deiodinase, Dio 3）が光周性制御遺伝子と同定されるなど [6, 7]、新しい知見が蓄積されてきた。最近では、ウズラにおいて光周性反応初期に作動する分子経路が網羅的に解析された結果、驚くべき結果が発表された [8]。すなわち、PTにおけるTSHBの発現が長日刺激にいち早く反応し、それにより合成されたTSHが視床下部内側基底部の第三脳室上衣細胞層に存在するTSH受容体を介してDio 2やDio 3といった光周性制御遺伝子群の発現を調節するというものである。これらの知見は、PTにおけるTSH合成能の重要性に関して、哺乳類とは全く別のアプローチから到達したものであり、これまで不明であったPT由来TSHの機能的役割をも示す重要な結果である。ウズラにおける発表に続き、ヒツジやマウス、またシリアンハムスターにおいても、PTのTSH合成が光周性反応を引き起こす経路に重要なことが示されている [9-11]。興味深いことに、マウスではTSHB遺伝子のプロモーター領域にE-box様配列が存在し、CLOCKとBMALの付加により遺伝子発現が活性化されることがガルシフェラーゼアッセイにより示されている [12]。これは、PTの時計遺伝子発現とTSHBとを結びつける重要な証拠といえる。

## 3. PT由来のプロラクチン制御因子、tuberalin

PTは視床下部とPDに挟まれた位置に局在するため、そこから分泌されるシグナルは双方向への作用が可能である。すなわち、上記のようにPTで合成されたTSHが視床下部内側基底部に作用するような「逆行性（retrograde）経路」、およびPTからPDに向かって作用する「順行性（anterograde）経路」である（図1）。後者のような順行性のシグナル分子は「tuberalin」と名付けられ、古くから探索されてきたが、未だに未同定である。Tuberalinの特徴は、1) 分泌物質である（PTを浸した培養液使用やPTとの共培養にてその機能解析が可能）、2) PDからのプロラクチン分泌を促進する、3) 分泌量は長日条件で高く、フォルスコリンやメラトニンによりその分泌調節が可能である、4) PDに作用する際、プロラクチン産生細胞・非産生細胞にて*c-fos* 遺伝子の発現上昇をとまなう、などが挙げられる [1]。幾つかの研究室は、PTを浸した培養液のサイズ分画によりtuberalinの同定を試みてきたが、1 kDa以下であるという報告や、1-10kDaのものと10kDa以上のものがあるという報告など、一貫した結果は得られていない。

一方、PTで合成・分泌される既存の因子がtuberalinである可能性も考えられる。例えば、TSHBやglycoprotein alpha-subunit (CGA) [1, 3]、guanylin [13]、basic fibroblast growth factor (bFGF) [14] などである。最近光周性引き金遺伝子として注目を集めているTSHBについては、そのtuberalinとしての可能性は調べられていない。また、CGAやbFGFの発現量は日長に影響を受けるが、PDからのプロラクチン合成に影響を及ぼさないことが報告されている [1, 14]。

## 4. PT由来の新規シグナル分子、エンドカンナビノイド

上記のように、tuberalinの同定は困難を極め、追い求めれども手に入らない“聖杯伝説”などと揶揄されることもしばしばであった。根本に立ち返り、既存研究の前提部分に目を向けてみると、多くの実験系の根本には、tuberalinはペプチドシグナルであるという暗黙の了解があることが分かる。ここで、ペプチドシグナル以外の分子、例えば脂質シグナル分子に視点を変えてみてはどうであろうか。

近年、脂質は細胞膜を合成するコンポーネントであるのみでなく、情報伝達物質としても働くことが解明されてきた。脂質シグナル分子には様々な種類が存在するが、特に神経内分泌制御に焦点を絞れば、

エンドカンナビノイドシステムが重要である [15]。エンドカンナビノイドはいわば生体内マリファナ様物質であり、マリファナ (*Cannabis sativa*) の主要成分と結合する受容体に対する内因性リガンドの総称である。エンドカンナビノイドは代謝・情動・生殖・記憶・学習・痛み受容・炎症・免疫・神経可塑性など実に様々な生物機能を制御している [16, 17]。マリファナは古来より医薬品として利用されてきた反面、精神攪乱作用があることは周知の事実であるが、注目すべきことに、エンドカンナビノイド関連化合物には精神攪乱作用がなく医学的に必要な効果を発揮できるものが多い。この利点から、新薬としての期待が高く、メタボリックシンドローム、うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、神経痛、癌など、難治性を含めた多くの疾病への応用研究開発が進められている [17]。主要エンドカンナビノイドにはanandamide (AEA) と 2-arachidonoylglycerol (2-AG) が知られるが、ラットの脳では 2-AG の量が AEA より数百倍多く、またカンナビノイド受容体である CB1/CB2 に対する選択性も高い [16, 17]。生理活性脂質であるこれらの物質は、必要な時に必要なだけ合成され (オン・デマンド合成)、用途が終われば速やかに代謝される。したがって、合成酵素と代謝酵素のバランスが重要なポイントである。神経内分泌制御については、AEA や 2-AG の投与によりプロラクチンを始めとした多くのホルモン分泌量が顕著に変化することが知られている [15]。

筆者らは最近、エンドカンナビノイドと光周性との関連を解明すべく、AEA や 2-AG の合成酵素および代謝酵素の発現をシリアンハムスターの PT において調べた [18]。すると、検討した全ての酵素が PT に発現していた (図 2 A)。また幾つかの酵素については、免疫組織化学によりタンパク質の局在も PT に確認できた。さらに、日長に対する反応を調べたところ、2-AG の合成酵素である diacylglycerol lipase-beta (DAGLb) の mRNA 発現量や diacylglycerol lipase-alpha (DAGLa) のタンパク質量が長日条件で増加していた (図 2 B)。これらの 2-AG 合成機能を確認するため、パンチアウトした PT 組織中にて様々なエンドカンナビノイド量を LC-MS/MS により測定したところ、2-AG 含量が長日条件で有意に増加していた (図 2 C)。以上のことから、エンドカンナビノイドが PT 由来のシグナル分子であること、またエンドカンナビノイドのうち 2-AG が日長に制御される光周性シグナルであることが示唆された。

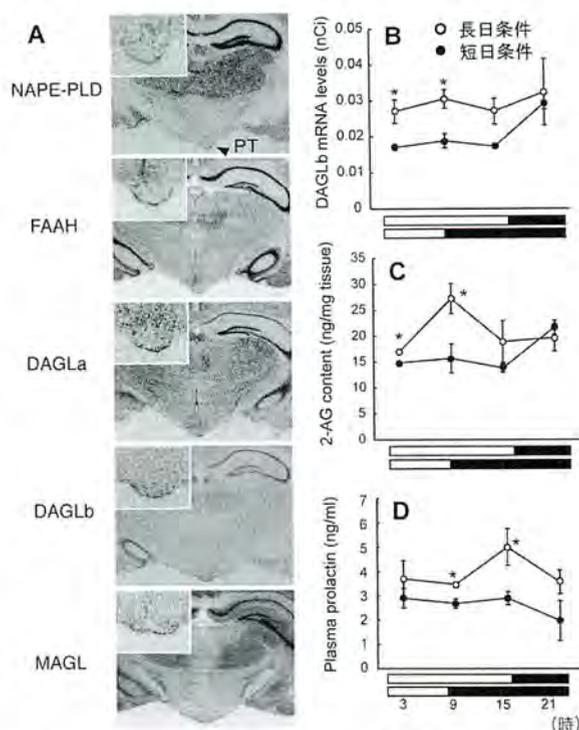


図 2 シリアンハムスターの下垂体隆起葉 (pars tuberalis, PT) におけるエンドカンナビノイド合成・代謝酵素の発現と日長の影響

(A) シリアンハムスターの PT におけるエンドカンナビノイド合成・代謝酵素の発現。Anandamide の合成酵素である *N*-acylphosphatidylethanolamine-specific phospholipase D (NAPE-PLD)、anandamide の代謝酵素である fatty acid amide hydrolase (FAAH)、2-arachidonoylglycerol (2-AG) の合成酵素である *sn*-1-selective diacylglycerol lipases (DAGLa and DAGLb)、2-AG の代謝酵素である monoacylglycerol lipase (MAGL) の発現が PT にみられた。各写真中の左上のボックスは PT の拡大を示す。(B-D) PT のエンドカンナビノイドシステムおよび血中プロラクチン量に対する日長の影響。長日条件において、PT における DAGLb の発現 (B)、2-AG 含有量 (C)、血中プロラクチン量 (D) が増加していた (\* $P < 0.05$ , *t*-test)。文献 18 より改変。

## 5. PT 由来エンドカンナビノイドの作用部位と機能

PT で合成・分泌されたエンドカンナビノイドはどこに作用するのであろうか？この質問に答えるべく、筆者らはカンナビノイド受容体の CB1 および CB2 の発現を PT および PD において調べた [18]。すると、CB1 受容体は PT には発現せず、PD のみに発現していることが分かった (図 3 A)。一方 CB2 は PT, PD ともに発現が見られなかった (図 3 A)。他にも、peroxisome proliferators-activated receptor-alpha および  $\gamma$  や G-protein coupled receptor 55 もエンドカンナビノイド受容体として働くことが知られるが、いずれも PT や PD に発現は見られなかった。これらのことから、PT で合成されたエンドカンナビノイドの標的が PD の CB1 受容体であることが示唆

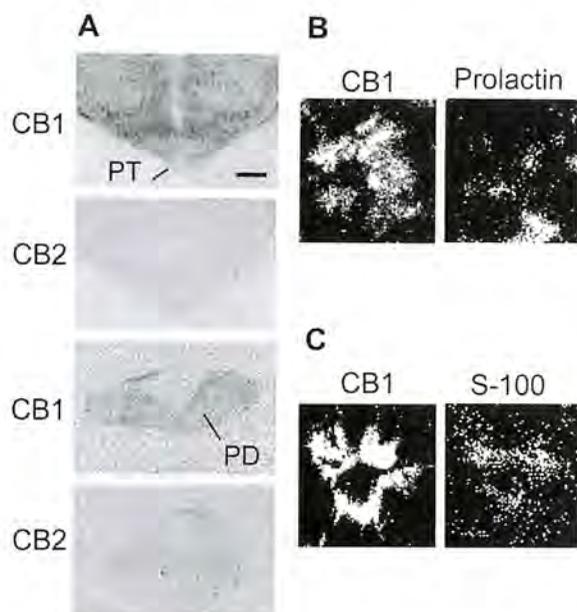


図3 シリアンハムスターの下垂体隆起葉 (pars tuberalis, PT) と前葉 (pars distalis, PD) におけるCB1およびCB2受容体の発現

(A) PTとPDにおけるCB1/CB2の発現。PTにはCB1、CB2ともに発現は見られず、PDにはCB1の発現が見られた。(B, C) PDにおけるCB1受容体の局在。二重蛍光免疫染色によって、CB1はプロラクチン細胞には存在していないこと (B)、またろ胞星状細胞のマーカであるS-100タンパク質と同じ細胞に存在していること (C) が示された。文献18より改変。

される。なお、PD自身にも2-AGやAEAの合成酵素・代謝酵素の発現が見られたが、その発現量はPTに比べて低く、日長に対する変化も見られなかった [18]。またPDでもエンドカンナビノイドが検出されたものの、その量はPTより著しく低く、PTからのパラクリン因子としてのエンドカンナビノイドが重要と考えられる。

以上の結果から、エンドカンナビノイドの2-AGがtuberalinの一つである可能性が示唆される。さらにこの可能性を探るため、PDにおけるCB1受容体がプロラクチン産生細胞に存在するか否かを二重蛍光免疫組織化学法により調べた [18]。しかし予想に反して、CB1受容体はプロラクチン産生細胞には存在していなかった (図3B)。そこでCB1受容体細胞の形態や分布を詳しく観察すると、細胞突起を放射状に広げていることや、プロラクチン産生細胞を包み込むように分布していることが分かった。これらはホルモン非産生細胞であるろ胞星状細胞 (folliculostellate cells, FS細胞) と考えられたため、FS細胞のマーカであるS-100タンパク質抗体を用いて確認したところ、予想どおりCB1受容体分布はFS細胞分布と一致していた (図3C)。FS細胞はプロラ

クチン細胞などのホルモン産生細胞を形態的に支持すると同時に、様々なホルモン調節因子を放出してホルモン分泌を複雑に制御する [19]。このような調節因子には、各種成長因子 (fibroblast growth factor, vascular endothelial cell growth factor) やサイトカイン (interleukin-6, leukemia inhibitory factor)、またnitrogen oxideなどが挙げられる [19]。現在のところ、CB1受容体とこれらの因子との関連は明らかではないが、いずれかの因子を介してプロラクチン分泌を制御している可能性が十分に考えられるため、今後の研究が期待される。

2-AGやAEAとプロラクチン分泌との関連を示す結果は多数報告されている。例えば、2-AGやAEA、またCB1受容体アゴニストをラットやマウスに皮下投与すると、血中プロラクチン量は減少する [15, 20]。注意が必要なことに、末梢投与されたエンドカンナビノイドは視床下部に作用し、プロラクチン抑制因子であるドーパミン放出を介して下垂体からのプロラクチン分泌を調節する [21]。一方、筆者らの結果はエンドカンナビノイドが下垂体に直接作用することを示唆している。この作用についても幾つか報告があり、例えばラット下垂体の初代培養細胞にCB1のアゴニストを投与すると、プロラクチン分泌およびcAMP量が増加することが示されている [22]。現在筆者らは組織培養により2-AGがプロラクチン分泌に及ぼす影響やその経路にかかわるシグナリング経路を探索している。将来的には、PTにおける2-AGの合成量がメラトニンやフォルスコリンで調節できるか否か、また2-AG合成酵素の発現が時計遺伝子に制御されるか否か、といった研究が必要であろう。

## 6. 新たな挑戦：

### 代謝・情動機能の光周性とエンドカンナビノイド

季節の変化は繁殖機能のみではなく、代謝や情動機能にも影響を与える。ヒトにおいては、冬期にうつ症状を発症する季節性感情障害 (seasonal affective disorder, SAD) が知られ、欧米における有病率は1-10%、日本においてもうつ病全疾患の1-3%がSADの基準を満たすといわれている [23]。SAD患者の症状は過食、過眠、炭水化物飢餓を特徴としており、代謝機能の季節性調節とも何らかの関係があることがうかがえる。また、小型げっ歯類でも日長によって不安行動やうつ様行動が変化することが報告されており [24]、SADの根本には本来生物が備える季節応答性があるといえる。

前述したように、エンドカンナビノイドは代謝や情動機能にも深い関わりを持つ。Di Marzoらは2001年、CB1ノックアウトマウスは絶食処理後の摂食量が激減することや、肥満モデル動物で視床下部内のエンドカンナビノイド量が増加していることを示し、CB1による摂食促進機構を解明した [25]。これらの知見から、CB1アンタゴニストであるリモナバントは肥満症の新薬として注目され、欧米を中心に治験が進められてきた結果、3.9-5.4kgの体重減少や3.3-4.7cmのウエスト減少が確認されている [26]。また中性脂肪の減少やHDLコレステロールの増加など、動脈硬化の危険因子レベルに対して好ましい結果も得られている [26]。その一方で、副作用として目眩、吐き気、うつ症状、不安症状が報告されており、うつ病などの精神疾患を煩う患者には処方すべきでないといわれている [26]。これらの報告は、リモナバント利用にともなう注意を喚起すると同時に、エンドカンナビノイドには情動調節機能があることを示す。このことについては、CB1ノックアウトマウスは深刻なうつ様症状を示すことや、うつ病患者の血中エンドカンナビノイド量が減少していること等からも明らかである [27]。

以上の議論を俯瞰すると、情動・代謝機能はともに関連しあいながら季節に影響を受け、かつ、その両機能にエンドカンナビノイドが深く関わっていることが分かる。これらのことから筆者は、エンドカンナビノイドと情動・代謝機能の季節応答性との関連に興味を抱いている。この観点からみると、光周性機構の中核部位であるPTにおいてエンドカンナビノイドシステムが同定されたことは大変興味深いといえよう。今後は、PT、PD、また視床下部におけるエンドカンナビノイドの役割について、情動・代謝機能の光周性という側面からも探っていきたい。

## 7. おわりに

PTは数細胞層からなる小さな組織であるが、本総説でみてきたように、様々なシグナル分子を分泌し、視床下部や下垂体の機能を広く調節する。特にここ数年において、光周性の分子機構が解明されるにつれて、その重要性が脚光を浴びてきた。今後は、本総説に登場したような様々な分子について機能解析が不可欠であるが、PTを扱う実験にはその組織の微細さゆえの技術的困難がともなう。すなわち、機能解析のための細胞培養やPT特異的な物質含有量測定には、PT細胞のみ取り出す必要があるが、ハムスターやウズラなど小型動物のPTは極めて小さ

く、取り出す際にどうしても視床下部組織が混入してしまう。この問題を解消するために、生細胞のマイクロダイセクション技術、あるいはPT細胞由来の細胞株の樹立などが望まれる。また、ヒツジ・ヤギ・ウシなど大型動物のPTは比較的単離しやすいため、必要に応じて利用することも一つの手である。

近年、PTを中心として光周性の根本的な分子機構が解明されてきたが、そこから派生して起こる様々な現象（代謝・情動・ストレス反応・免疫系等の季節変化）の制御機構解明はこれからの課題である。本総説の6節で述べたように、各生理機能の光周性は密接に関連しているため、狭い視野にて“木を見て森を見ず”といった状況に陥らぬよう、総合的視野から取り組んでいく必要があると思われる。

## 謝辞

本稿執筆の機会を与えてくださった富岡憲治先生に感謝いたします。本研究はLOEWE Lipid Signaling Forschungszentrum Frankfurt (LiFF) にサポートされています。なお、本総説の内容は、第11回欧州時間生物学会若手奨励賞受賞シンポジウム（2009年8月22日～28日、ストラスブール、フランス）で発表されたものです。

## 引用文献

- 1) Morgan PJ: J Neuroendocrinol 12: 287-295 (2000)
- 2) Lincoln GA, Andersson H, Loudon A: J Endocrinol 179: 1-13 (2003)
- 3) Wittkowski W, Bockmann J, Kreutz M, Bockers TM: Int Rev Cytol 185: 157-194 (1999)
- 4) Klosen P, Bienvenu C, Demartean O, Dardente H, Guerrero H, Pevet P, Masson-Pevet M: J Histochem Cytochem 50: 1647-1657 (2002)
- 5) Wittkowski W, Bergmann M, Hoffmann K, Pera F: Cell Tissue Res 251: 183-187 (1988)
- 6) Yoshimura T, Yasuo S, Watanabe M, Iigo M, Yamamura T, Hirunagi K, Ebihara S: Nature 426: 178-181 (2003)
- 7) Yasuo S, Watanabe M, Nakao N, Takagi T, Follett BK, Ebihara S, Yoshimura T: Endocrinology 146: 2551-2554 (2005)
- 8) Nakao N, Ono H, Yamamura T, Anraku T, Takagi T, Higashi K, Yasuo S, Katou Y, Kageyama S, Uno Y, Kasukawa T, Iigo M, Sharp PJ, Iwasawa A, Suzuki Y, Sugano S,

- Niimi T, Mizutani M, Namikawa T, Ebihara S, Ueda HR, Yoshimura T: *Nature* 452: 317-322 (2008)
- 9) Hanon EA, Lincoln GA, Fustin JM, Dardente H, Masson-Pevet M, Morgan PJ, Hazlerigg DG: *Curr Biol* 18: 1147-1152 (2008)
- 10) Ono H, Hoshino Y, Yasuo S, Watanabe M, Nakane Y, Murai A, Ebihara S, Korf HW, Yoshimura T: *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 18238-18242 (2009)
- 11) Yasuo S, Yoshimura T, Ebihara S, Korf HW: *J Neuroendocrinol* 22: 43-50 (2010)
- 12) Unfried C, Ansari N, Yasuo S, Korf HW, von Gall C: *Endocrinology* 150: 4653-4662 (2009)
- 13) D'Este L, Kulaksiz H, Rausch U, Vaccaro R, Wenger T, Tokunaga Y, Renda TG, Cetin Y: *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 1131-1136 (2000)
- 14) Graham ES, Hazlerigg DG, Morgan PJ: *Mol Cell Endocrinol* 156: 45-53 (1999)
- 15) Wang H, Dey SK, Maccarrone M: *Endocr Rev* 27: 427-448 (2006)
- 16) Piomelli D: *Nature Rev* 4: 873-884 (2003)
- 17) Di Marzo V, Petrosino S: *Curr Opin Lipid* 18: 129-140 (2007)
- 18) Yasuo S, Koch M, Schmidt H, Ziebell S, Bojunga J, Geisslinger G, Korf HW: *Cell Tissue Res*: 340: 127-136 (2010)
- 19) Inoue K, Couch EF, Takano K, Ogawa S: *Arch Histol Cytol* 62: 205-218 (1999)
- 20) Olah M, Milloh H, Wenger T: *Mol Cell Endocrinol* 286: S36-S40 (2008)
- 21) Scorticati C, Mohn C, De Laurentiis A, Vissio P, Fernandez Solari J, Seilicovich A, McCann SM, Rettori V: *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 2134-2139 (2003)
- 22) Rodriguez de Fonseca F, Wenger T, Navarro M, Murphy LL: *Brain Res* 841: 114-122 (1999)
- 23) 三島和夫: 気分障害 第17章 季節性感情障害、pp466-480、医学書院
- 24) Prendergast BJ, Nelson RJ: *Psychoneuroendocrinology* 30: 438-452 (2005)
- 25) Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkal S, Jaral Z, Fezza F, Mlura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G: *Nature* 410: 822-825 (2001)
- 26) Wang J, Ueda N: *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17: 1-10 (2008)
- 27) Hill MN, Hillard CJ, Bambico FR, Patel S, Gorzalka BB, Gobbi G: *Trends Pharmacol Sci* 30: 484-493 (2009)

# ライフサイクルに伴う概日リズム変化 ～成熟期：性周期の影響～

中村孝博<sup>✉</sup>

帝京平成大学薬学部薬学科

哺乳類の睡眠-覚醒リズムはライフサイクルの各ステージにおいて刻々と変化している。一般にヒトでは、生後間もない乳幼児の睡眠-覚醒リズムは未発達で、徐々に母性行動や光などの外的因子に同調し概日リズムが出現する。成人では睡眠-覚醒リズム、ホルモン分泌などの生理リズムはともに強固であるが、加齢に伴い徐々にこれらのリズムが不安定になってくる。特に女性（雌性）では、更年期や成熟期の月経周期によるホルモンバランスの急激な変化によって、睡眠-覚醒リズムの不調（変化）をきたす場合がある。哺乳類においては、時計遺伝子が次々に発見され分子時計モデルが明らかになりつつあるが、生物時計中枢である視床下部・視交叉上核から出力される行動リズムの神経回路、また末梢時計がどのように生理機能に関わっているかなど未だ不明な点が多く、その調節機構もほとんど解明されていない。社会の高齢化に伴ってQOL（Quality of life）の向上が真剣に議論されている現在、ライフサイクルが生体リズムに与える影響を個体から分子レベルまで理解することは急務である。本稿では、ライフサイクル、特に雌性の成熟期に焦点を絞り、月経周期（性周期）が概日リズムに与える影響を筆者らの最近の知見を含め、げっ歯類のデータを中心に活動リズムから時計遺伝子発現リズムについて述べ、今後の研究の方向性について展望する。

## 1. はじめに

「ライフサイクル」とは、大義では様々な意味を含むが、本稿では「誕生→成長期（思春期）→成熟期→更年期→老年期→死」を示す不可逆的周期として定義したい。ヒトでは、生後間もない乳幼児の睡眠-覚醒リズムは不明瞭な形で出現し、徐々に母性行動や光などの外的因子に同調したりリズムが形成される [1]。そして、生後約3ヶ月でよりはっきりとした夜間睡眠のリズムが構築される [2]。成人では、睡眠-覚醒、ホルモン分泌などは顕著な概日リズムを示すが、男性と女性で分けて考えなければならない。男性（雄性）の場合、概日リズムに影響を与える男性ホルモン（テストステロン）の分泌は、老化によって徐々に減少するが、個体間に大きなばらつきがなく、生涯を通してあまり変動しない。一般に、老年期の人々は、「早寝早起き」と言われるが、げっ歯類の研究では、老化に伴い行動量が低下し、行動リズムの断片化みられ、また、恒暗条件下での自由

継続リズム周期が短縮したり延長したりすることが報告されている [3-7]。一方、女性（雌性）では概日リズムに影響を与える卵巣ステロイドホルモンのエストロゲンとプロゲステロンはライフサイクルのステージごと、さらには月経周期（性周期）に伴って分泌量が変化する。エストロゲンの分泌量は思春期に上昇し、更年期には成熟期の半分以下になる。いわゆる更年期障害（のぼせ、発汗、倦怠感など）はエストロゲンの激減のため引き起こされる。更年期、妊娠期、そして月経周期に伴って精神・身体症状の出現する月経前緊張症、月経前不快気分障害の症状の中に、不眠や過眠などの睡眠障害が報告されているが、この原因も卵巣ホルモンの分泌量の変化によるものと考えられている [8]。

哺乳類における生物時計中枢は視床下部・視交叉上核（Suprachiasmatic nucleus, SCN）である事が示されてから数十年の時が流れているにもかかわらず、行動リズムを駆動するSCNからの出力経路、末

✉t.nakamura@thu.ac.jp (〒290-0193 千葉県市原市うるいど南4-3) Tel: 0436-74-6159 Fax: 0436-74-3970

梢組織における時刻依存的なホルモン分泌などの生理リズムの発現機構など、未だ解明されていないことが多くある。主時計であるSCNがどのように末梢時計を調節し、また、どのような因子によって末梢時計の針が動かされるかなど、不明な点が多く残されている。本稿では、成熟期の性周期が概日リズムに与える影響について、SCNと末梢時計が性周期に伴う卵巣ステロイドホルモンの変動によって影響を受けるか否か、時計遺伝子発現リズムを指標とした筆者らのデータを中心に紹介し、今後の研究の発展性を議論する。

## 2. 性周期に伴う活動リズムの変化

月経周期（性周期）は排卵と排卵の間隔であり、ヒトでは24日から32日間の周期を持つ。排卵に先行するのが卵泡期であり、エストロゲンの分泌が高まる。排卵後は黄体期と呼ばれ、プロゲステロンの分泌が高まる。一方、ラット、マウス、ハムスターなどのげっ歯類は4から5日を一周期とする性周期をもち、発情前期（Proestrus）、発情期（Estrus）、発情後期（Metestrus）、非発情期（Diestrus）と区別される。図1にラット性周期中の卵巣ステロイドホルモンと卵泡刺激ホルモン（LH）の血中濃度変化を示したが、マウスやハムスターも同様の変動を示す。エストロゲンの血中濃度は発情前期の明期の始め頃から急激に上昇し、その後、下垂体より排卵を誘発する卵泡刺激ホルモン（LH）の大量分泌が見られ（LHサージ状分泌）、また明期の遅い時間帯からプロゲステロンの濃度も上昇する[9]。一方、行動リズムは発情前期から発情期にかけて夜間の行動量は

亢進し活動期の位相が前進する。この現象はスカラップ運動と呼ばれ、発情前期・発情期にのみ行動量の亢進、位相の前進がみられ、他のステージでは見られない[10]。このような現象は健常女性では見られないが、月経前緊張症、月経前不快気分障害に伴う不眠や過眠、そしてその症状とは別の睡眠障害も報告されている[8, 11, 12]。行動リズムと明暗サイクルの位相角差はリズム周期に依存するので、げっ歯類で見られるスカラップ運動は、発情前期および発情期にリズム周期が短縮していることを示唆する。この現象を実験的に証明する為に卵巣を摘出

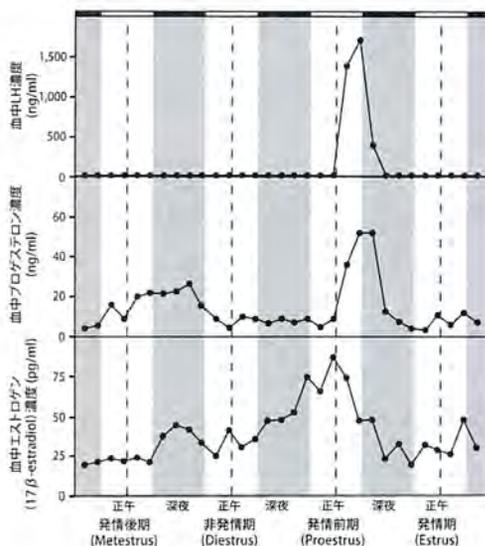


図1 ラット性周期中の卵巣ステロイドホルモンと卵泡刺激ホルモン（LH）分泌の変動  
成熟雌性ラットのエストロゲン、プロゲステロン、LHの血中濃度を示した。上部の黒いバーと灰色の網掛けは暗期を示し、破線は正午を示す。（文献[9]より改変）

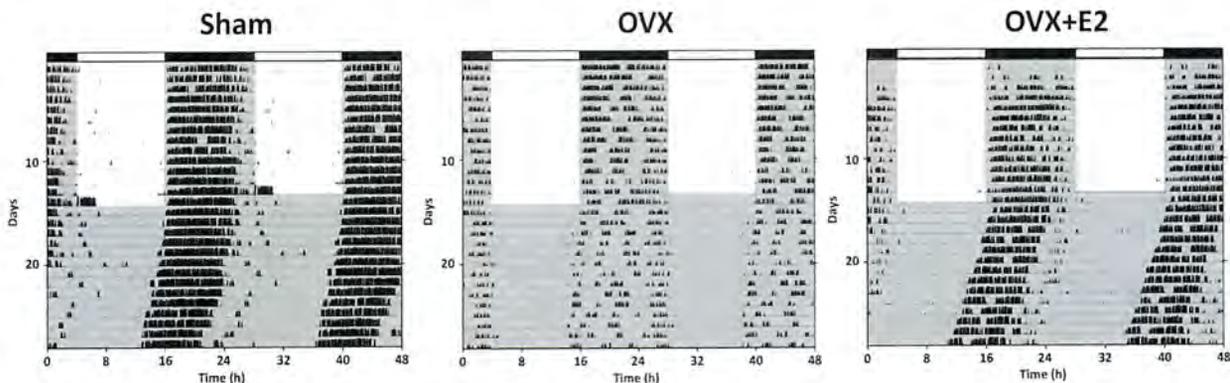


図2 エストロゲンが輪回しリズムに与える影響

雌性PER2::LUCノックインマウスの輪回し活動リズムの代表例をダブルプロットアクトグラムで示した。左から、偽手術（Sham）、卵巣摘除（OVX）、卵巣摘除及びエストロゲン投与（OVX+E2）。上部の黒いバーと灰色の網掛けは暗期を示す。2週間、明暗条件下（12:12）で飼育した後、恒暗条件下へ移した。卵巣摘除群では、偽手術群に比べ行動量が減少し、自由継続リズム周期が延長している。エストロゲンの投与は、行動量を亢進させ、自由継続リズム周期を短くする効果があることが伺える。また、この実験では顕著なスカラップ運動は観察されなかった。（筆者ら、未発表データ）

(Ovariectomy, OVX) したラットやハムスターを用い皮下にエストロゲンを埋め込み、行動リズムを測定する実験が多く試みられた。その結果、ラット、ハムスターにおいて、エストロゲンは行動量を亢進させ、自由継続リズム周期を短縮させる効果があることが示された [13-16]。また、プロゲステロンはエストロゲンの効果を軽減するという報告もされている [13]。筆者らも、同様の実験をマウス (PER2::LUCノックインマウス [17]) を用い行ったところ、OVXすなわち卵巣ホルモンがない状態では、恒暗条件下での自由継続リズム周期は延長し、エストロゲンの投与は動物の行動量を増大させ、自由継続リズム周期を短縮させた (図2)。これらの結果から、マウスにおいても、エストロゲンは活動を亢進させ、自由継続リズム周期を短縮する効果があることが示された。

### 3. 性周期に伴う時計遺伝子発現リズムの変化

一連の時計遺伝子群が細胞内でポジティブ・ネガティブフィードバックループとして分子時計を形成し、約24時間を作り出す分子機構は解明されつつある [18]。この分子時計はSCNだけでなく、主要な末梢組織においても存在が確認されており、卵巣や子宮などの雌性の生殖器官も例外ではなく、時計遺伝子の発現やそのリズムは確認されている [19-22]。しかしながら、分子時計がどのように時刻依存的な生殖生理機能に関わっているかなど、不明な点が多い。例えば、時計遺伝子変異マウスの *Clock*-mutant mice は不規則な性周期を示し、発情前期に起こる排卵性のLHサージ状分泌が見られなくなり、子宮における時計遺伝子のリズムも消失する [23, 24]。

また、決まって発情前期の明期の終わり頃に起こるLHサージ状分泌は、高濃度のエストロゲンとSCNにおけるバゾプレッシンニューロンの時刻情報が必要とされている [25, 26]。いずれの現象も分子時計が生殖生理機能の恒常性維持に必要不可欠であることを示しているが、分子時計がどのような情報を出し、どのような調節を受けているのか、その分子機構はほとんど解明されていない。筆者らは、最初に分子時計の調節機構に着目し、SCNまたは生殖器官の末梢時計が性周期の影響を受けるか否かを検討した。ラットを用い、時計遺伝子 (*Per1*, *Per2*, *Bmal1*) 発現リズムを *in situ* hybridization法と定量的real time PCR法で解析した結果 (図3)、SCNでは性周期の影響をほとんど受けず、末梢組織である肝臓、子宮、卵巣では、性周期の影響が顕著に現れ

た。その効果は遺伝子、組織の種類で一定ではなかったが、子宮と卵巣の *Per2* mRNA発現に着目すると、他のステージに比べ発情前期でリズムの振幅は大きく位相が前進していた。Amirらのグループも同様にSCNのPER2発現リズムは性周期の影響を受けないとの報告をしているため [27]、主時計であ

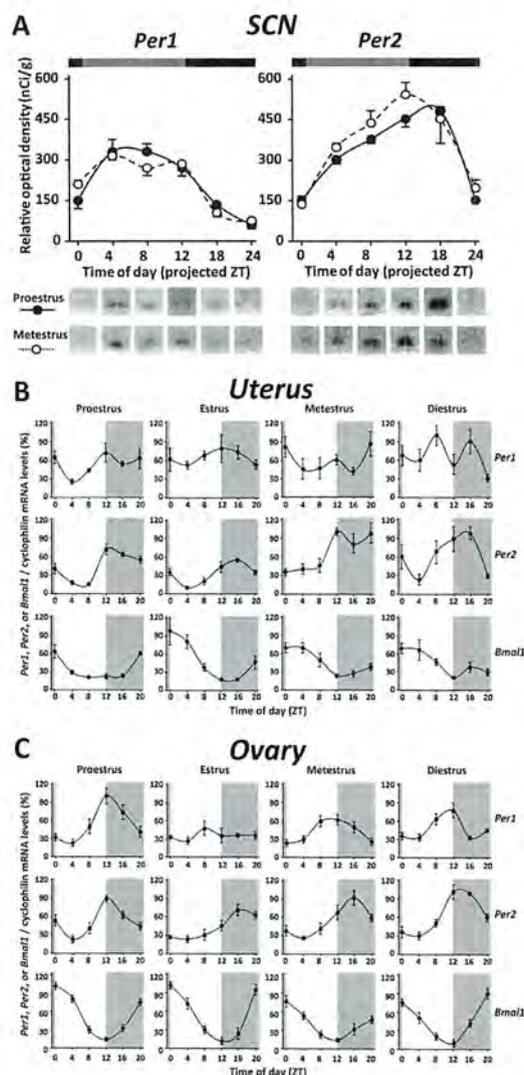


図3 性周期が時計遺伝子発現リズムに与える影響  
A:ラットSCNにおける *Per1* と *Per2* mRNAの発現リズムを *in situ* hybridization法で測定した。光の影響を排除するため、3日間の恒暗条件下の後、腔スメア像を参考に、発情前期 (Proestrus) と発情後期 (Metestrus) に分け、24時間、4時間おきのサンプリングを行った。SCNの *Per1* と *Per2* mRNA発現リズムは性周期の影響をほとんど受けないことが観察された。(筆者ら、未発表データ) B, C:ラット子宮 (Uterus) と卵巣 (Ovary) における *Per1*, *Per2*, *Bmal1* mRNAの発現リズムを定量的real time PCR法で測定した。腔スメア像を参考に、発情前期 (Proestrus)、発情期 (Estrus)、発情後期 (Metestrus)、非発情期 (Diestrus) に分け、明暗条件下にて、24時間、4時間おきのサンプリングを行った。子宮及び卵巣において、それぞれ遺伝子が性周期の各ステージで発現リズムの形が変化していることが観察された。(文献[28]より改変)

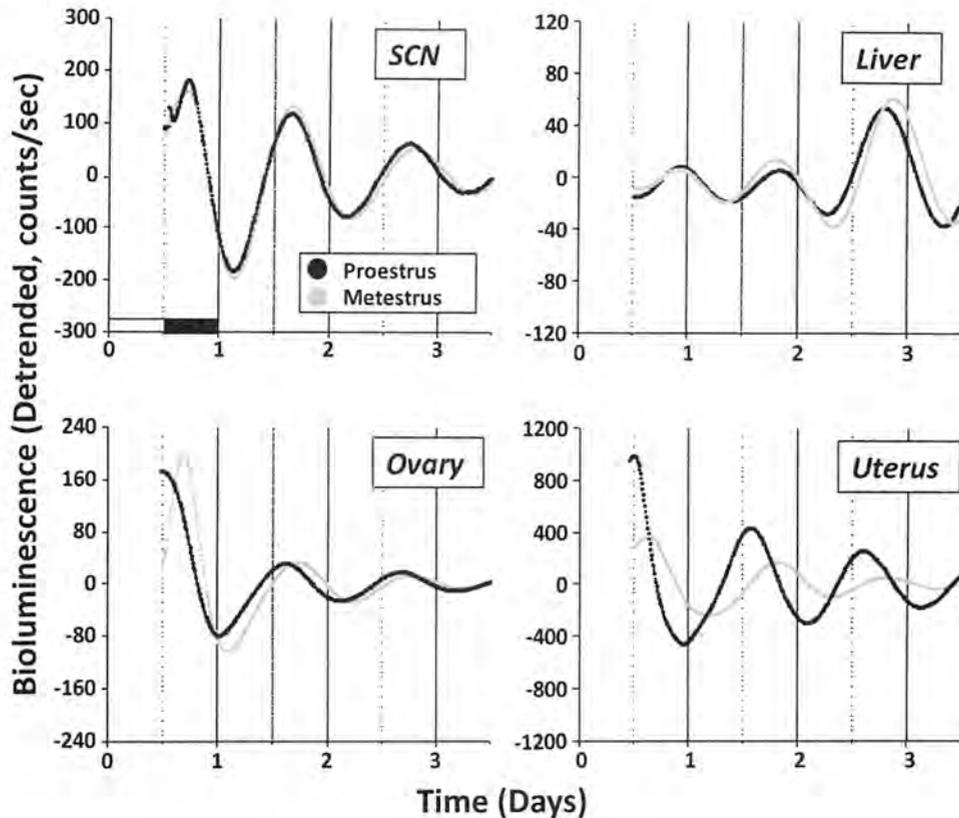


図4 性周期のステージの違いによるPER2::LUCリズムの変化

発情前期 (Proestrus) と発情後期 (Metestrus) にサンプリングを行った雌性PER2::LUCノックインマウスのSCN、肝臓 (Liver)、卵巣 (Ovary)、子宮 (Uterus) におけるPER2::LUC発光リズムの代表例を示した。膣スメア像を参考に、発情前期と発情後期に分けサンプリングを行い、SCN、肝臓、卵巣、子宮の組織培養を行った。4日間にわたって発光リズムを計測している。子宮において、発情前期のPER2::LUCリズム位相は前進し、振幅も大きかった。(文献 [28] より改変)

るSCNは性周期の影響を受けないと考えられる。また、筆者らはPer2遺伝子にルシフェラーゼ遺伝子を連結し、生物発光リズムが測定できるPER2::LUCノックインマウス [17] を用い、培養組織における性周期の影響を観察した。膣スメア像を参考に、発情前期と発情後期のグループに分けそれぞれSCN、肝臓、卵巣、子宮の組織培養を行い光電子増倍管によりPER2::LUCの生物発光リズムを観察した。培養系においてもSCNのリズムは性周期のステージによって違いが認められなかったが、子宮において、PER2::LUCリズムの位相は発情後期に比べ発情前期に前進し、リズムの振幅も大きかった (図4)。この結果は、図3で示した*in vivo*での結果と一致しており、子宮の時計遺伝子発現リズムは性周期の影響を受けるが、SCNでは受けないことが明らかとなった [28]。

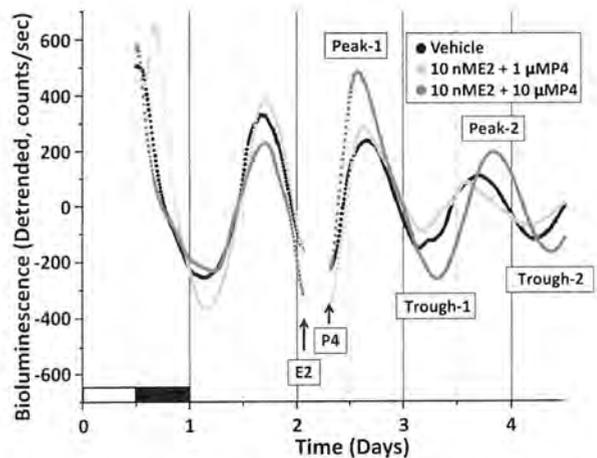


図5 卵巣ステロイドホルモンが培養子宮のPER2::LUCリズムに与える影響

発情後期にサンプリングを行った雌性PER2::LUCノックインマウスの子宮に卵巣ステロイドホルモンを投与しPER2::LUC発光リズムを計測した代表例を示した。発情後期のマウスを選びサンプリングを行い、子宮の組織培養を行った。その2日後に、エストロゲン (E2) を明期の早い時間にあたる時間帯に、プロゲステロン (P4) を明期の遅い時間にあたる時間帯に、それぞれ培養液中に添加し、擬似的な発情前期を構築した。その後、2日間にわたって発光リズムを計測している。エストロゲンと比較的高濃度のプロゲステロンの投与は、子宮におけるPER2::LUCリズムの振幅を増大させ、次の日のリズム位相を後退させた。(文献 [28] より改変)

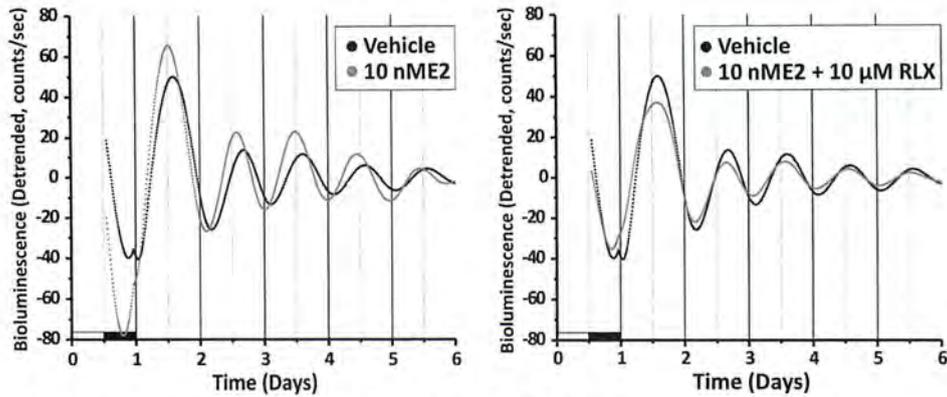


図6 エストロゲンが子宮のPER 2::LUCリズム周期に与える影響  
 雌性PER 2::LUCノックインマウスの子宮におけるPER 2::LUC発光リズムに対するエストロゲン (E 2) の効果の代表例を示した。卵巣摘除したマウスの子宮をサンプリングし組織培養を行った。左のパネルでは、培養液中に10nMエストロゲンを添加した場合と溶媒 (Vehicle) を比較している。右のパネルでは、子宮においてエストロゲンに拮抗作用を示すラロキシフェン (RLX) の効果を示している。エストロゲンは子宮におけるPER 2::LUCリズム周期を短縮させる効果を示し、ラロキシフェンはその効果を減弱させた。(文献 [30] より改変)

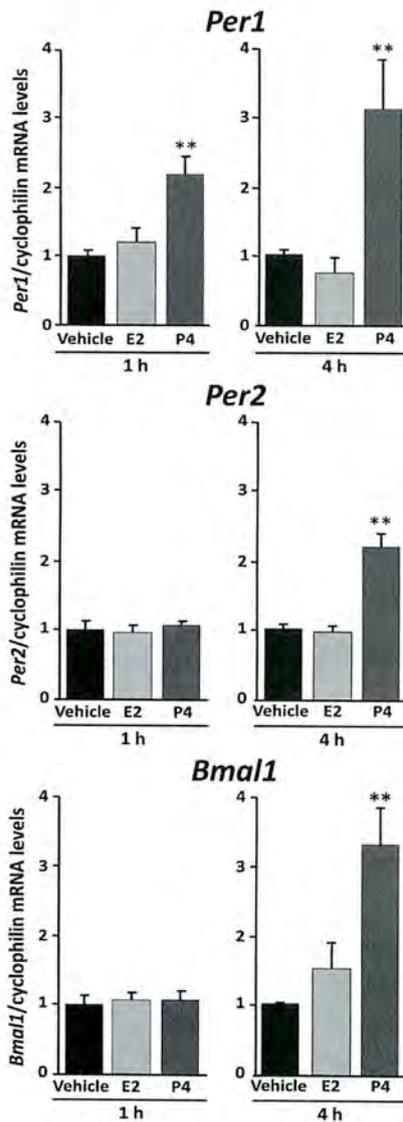


図7 エストロゲンとプロゲステロンがヒト乳癌細胞株 (MCF-7) における時計遺伝子発現レベルに与える影響  
 ヒト乳癌細胞株 (MCF-7) を用い、エストロゲン (E 2) とプロゲステロン (P 4) が *Per1*, *Per2*, *Bmal1* mRNA の発現レベルに与える影響を定量的real time PCR法で測定した。プロゲステロンは4時間以内に時計遺伝子の発現レベルを上昇させる効果を示した。(文献 [28] より改変)

#### 4. 卵巣ステロイドホルモンが時計遺伝子発現リズムに及ぼす影響

性周期が子宮および末梢組織の時計遺伝子発現リズムに影響を及ぼす事は明らかになったが、その影響が性周期に伴う神経的な支配によるものか、内分泌的なホルモンの血中濃度の変化によるものかどうかは明らかになっていなかった。Hattoriらのグループや筆者らは *in vivo* においてエストロゲンとプロゲステロンが子宮の時計遺伝子発現を上昇させたり、発現リズムに影響を与えたりすることを報告しているが [22, 29]、*in vitro* 培養システムを利用して、神経支配のない状態でホルモンを投与し、時計遺伝子発現リズムの変化を検討していなかった。筆者らは *in vitro* で生体内に近い擬似的なホルモン環境を構築し、子宮におけるPER 2::LUCリズムを調べた。その結果、発情前期のエストロゲン、プロゲステロンを構築した場合、擬似的発情前期ではPER 2::LUCリズムの振幅が大きくなった (図5)。その後続く擬似的な発情期ではPER 2::LUCリズムの高い振幅は維持され、また、リズム位相が後退した。このことは、*in vivo* の子宮における *Per 2* mRNA リズム (図2) と類似しており、性周期に伴うエストロゲンとプロゲステロンの濃度変化が時計遺伝子発

現リズムを調節している可能性が示唆された [28]。さらに、それぞれのホルモンがどのような作用を与えるかを調べたところ、エストロゲンは子宮におけるPER2::LUCリズム周期を短縮させる効果があることを見いだした (図6) [30]。また、子宮において、エストロゲンの拮抗剤 (アンタゴニスト) として作用するラロキシフェンはエストロゲンの効果を減弱させた。同様の実験をSCNにおいても行ったが、エストロゲンはPER2::LUCリズムに影響を及ぼさなかった。一方、プロゲステロンは子宮におけるPER2::LUCリズム周期に影響を与えなかったが、ヒト乳癌細胞株であるMCF-7を用いた実験では、プロゲステロンは*Per1*, *Per2*, *Bmal1* mRNA発現レベルを素早く有意に上昇させた (図7) [28]。Hattoriらのグループもまた、ラット子宮間質細胞を用いた研究で、プロゲステロンが有意に*Per1* 発現を上昇させることを報告している [29]。これらのことから、エストロゲンは、分子時計の周期短縮効果を持ち、プロゲステロンは急性的に時計遺伝子の発現を促進させる効果を持つことが示唆される。

## 5. おわりに

本稿ではライフサイクルの一ステージである雌性の成熟期における性周期が概日リズムに与える影響について筆者らのデータを中心に概説した。他のライフサイクルのステージ、成長期や老年期では行動・生理リズムは成熟期以上に変化に富んでいることから、分子時計のダイナミックな変化が推測される。筆者らの研究結果と他のグループの結果と合わせるとこれまでに示唆されることは、1. 性周期とそれに伴う卵巣ステロイドホルモンの変動はSCNの分子時計リズムに顕著な影響を及ぼさないが、末梢組織の分子時計に影響を与える。2. エストロゲンは直接的に子宮の分子時計リズム周期を短縮させる効果を持つ。3. プロゲステロンは急性的に時計遺伝子の発現を上昇させる効果を持つ。これらの結果の中でもっとも議論すべき点は、組織ごとに卵巣ステロイドホルモンの効果が違う点である。このことは、それぞれのステロイドホルモン受容体の分布で説明できるかもしれない。例えば、エストロゲンの主要な受容体である核内受容体のER $\alpha$ とER $\beta$ の発現分布はそれぞれの組織においてまったく異なる。SCNではER $\beta$ の発現が確認されており [31]、肝臓ではER $\alpha$ が多く発現している [32]。子宮では両方のERが発現しているが、ER $\alpha$ の方が有意に多く発現している [33]。これらの分布情報と筆者らの結果から、

ER $\alpha$ が分子時計の制御に重要な受容体であると推測されるが、核内受容体が転写調節因子として細胞内で機能を発揮するには共役因子群の存在が不可欠であり、ERが細胞内でどのように分子時計と関わるのか、共役因子群を含めたさらなる検討が必要である。また、卵巣ステロイドホルモンが子宮の分子時計の針を動かす効果があることが示されたが、その「針のずれ」は何を意味しているのだろうか、分子時計が子宮の生殖生理機能にどのように関与しているか今後の大きな課題である。

最後に、ヒトにおける月経前緊張症、月経前不快気分障害の症状に含まれる不眠や過眠などの睡眠障害の原因は分子時計の「針のずれ」が大きく関わっているかもしれない。卵巣ステロイドホルモンは生物時計中枢のSCNの時計の針を大きく動かさないが、末梢時計の針を動かす。この内的脱同調状態が女性に起こる睡眠障害を含む精神・身体的不調を引き起こしている可能性が考えられ、今後の研究がこれらの症状を緩和する治療法や治療薬の開発につながることを期待している。

## <引用文献>

- 1) Kleitman N, Engelmann TG: J Appl Physiol 6: 269-282 (1953)
- 2) Coons S, Guilleminault C: Dev Med Child Neurol 26: 169-176 (1984)
- 3) Penev PD, Zee PC, Turek FW: Am J Physiol 273: R2132-2137 (1997)
- 4) Pittendrigh CS, Daan S: Science 186: 548-550 (1974)
- 5) Scarbrough K, Losee-Olson S, Wallen EP, Turek FW: Am J Physiol 272: R1219-1225 (1997)
- 6) Turek FW, Penev P, Zhang Y, van Reeth O, Zee P: Neurosci Biobehav Rev 19: 53-58 (1995)
- 7) Valentinuzzi VS, Scarbrough K, Takahashi JS, Turek FW: Am J Physiol 273: R1957-1964 (1997)
- 8) Moline ML, Broch L, Zak R, Gross V: Sleep Med Rev 7: 155-177 (2003)
- 9) Butcher RL, Collins WE, Fugo NW: Endocrinology 94: 1704-1708 (1974)
- 10) Wollnik F, Turek FW: Physiol Behav 43: 389-396 (1988)
- 11) Suzuki H, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Tagaya H, Shinohara K: Psychiatry Clin

- Neurosci 56: 475-478 (2002)
- 12) Shinohara K, Uchiyama M, Okawa M, Saito K, Kawaguchi M, Funabashi T, Kimura F: *Neurosci Lett* 281: 159-162 (2000)
  - 13) Takahashi JS, Menaker M: *Am J Physiol* 239: R497-504 (1980)
  - 14) Morin LP, Fitzgerald KM, Zucker I: *Science* 196: 305-307 (1977)
  - 15) Morin LP: *Physiol Behav* 24: 741-749 (1980)
  - 16) Albers HE: *Am J Physiol* 241: R62-66 (1981)
  - 17) Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, Slepka SM, Hong HK, Oh WJ, Yoo OJ, Menaker M, Takahashi JS: *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 5339-5346.
  - 18) Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL: *Nat Rev Genet* 9: 764-775 (2008)
  - 19) Fahrenkrug J, Georg B, Hannibal J, Hindersson P, Gras S: *Endocrinology* 147: 3769-3776 (2006)
  - 20) Johnson MH, Lim A, Fernando D, Day ML: *Reprod Biomed Online* 4: 140-145 (2002)
  - 21) Karman BN, Tischkau SA: Circadian clock gene expression in the ovary: *Biol Reprod* 75: 624-632 (2006)
  - 22) Nakamura TJ, Moriya T, Inoue S, Shimazoe T, Watanabe S, Ebihara S, Shinohara K: *J Neurosci Res* 82: 622-630 (2005)
  - 23) Dolatshad H, Campbell EA, O'Hara L, Maywood ES, Hastings MH, Johnson MH: *Hum Reprod* 21: 68-79 (2006)
  - 24) Miller BH, Olson SL, Turek FW, Levine JE, Horton TH, Takahashi JS: *Curr Biol* 14: 1367-1373 (2004)
  - 25) Funabashi T, Shinohara K, Mitsushima D, Kimura F: *J Neuroendocrinol* 12: 521-528 (2000)
  - 26) Funabashi T, Mitsushima D, Nakamura TJ, Uemura T, Hirahara F, Shinohara K, Suyama K, Kimura F: *Prog Brain Res* 141: 165-173 (2002)
  - 27) Perrin JS, Segall LA, Harbour VL, Woodside B, Amir S: *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 5591-5596 (2006)
  - 28) Nakamura TJ, Sellix MT, Kudo T, Nakao N, Yoshimura T, Ebihara S, Colwell CS, Block GD: *Steroids* 75: 203-212 (2010)
  - 29) He PJ, Hirata M, Yamauchi N, Hattori MA: *J Endocrinol* 194: 511-519 (2007)
  - 30) Nakamura TJ, Sellix MT, Menaker M, Block GD: *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295: E1025-1031 (2008)
  - 31) Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I: *J Comp Neurol* 388: 507-525 (1997)
  - 32) Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA: *Endocrinology* 138: 863-870 (1997)
  - 33) Hiroi H, Inoue S, Watanabe T, Goto W, Orimo A, Momoeda M, Tsutsumi O, Taketani Y, Muramatsu M: *J Mol Endocrinol* 22: 37-44 (1999)

## 時間認知の心理学・生理学・時間生物学的特性と精神病理

栗山健一・曾雌崇弘・藤井 猛

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 成人精神保健研究部

時間は五感で知覚することができず、しかも日常生活環境下では物理学的にはほぼ一定の速度である事が概念的に理解できているにもかかわらず、心理、生理学的状況に応じて知覚時間の速度が変化することから、古代より興味・探求の対象とされてきた。時間知覚は脳の基礎活動と深く関連し、様々な認知活動とも関連していることが推測され、精神疾患における認知異常との関連も検討されている。本稿では時間知覚に関する哲学的、心理学的、生理学的、時間生物学的なこれまでの知見を紹介し、時間知覚の本質的な意義、今後の研究課題に関して展望する。

### 1. はじめに

「行く川の流れは絶えずして、しかももとの水にあらず。澱みに浮かぶうたかたは、かつ消えかつ結びて久しく留まることなし。世の中にある人とすみかと、またかくの如し。」とは、鴨長明が方丈記の序章で世の無常観を綴ったあまりにも有名な一節である。時間の流れとは、長明が詠んだ加茂川の水のようなもので、常に一定の方向へ一定の速度で進む、絶対的のものさしであると少なくとも日常条件下では誰もが認識している。しかし一方で、楽しく過ごす時間は速く過ぎるのに退屈な時間はなかなか進まないと感じたり、午前中より午後のほうが時間の流れを遅く感じる。また、少年時代の1年間に比べ、歳を重ねるごとに1年間の感じ方が短くなり、老人にとって1年間はあっという間に感じる。このように絶対的時間概念とともに、相対的な心理的時間を当然のように受け入れている。このパラドクスはどこから来ているのであろうか。そもそも時間の認知とは何なのか。古くは古代ギリシャ時代の思想家達の手によってすでに問題提起がなされ、現在までに主に哲学、心理学的な検討が重ねられてきた。本稿では時間認知の心理学的性質および近年明らかにされつつある時間生物学的特性とその神経基盤、さらに精神神経疾患の病態に関連した時間認知の異常に関して概説する。

### 2. 時間の哲学

初期の「時間」概念の考察は哲学的なアプローチであった。時間という概念は誰もが認めるにもかかわらず、五感で知覚できないために、様々な思想家達のテーマとされた。古来の哲学者たちの興味は主に絶対的時間の概念であり、現存在との関わり方であった。紀元後4世紀半ばの思想家Augustinusは自著「Confessiones (邦題：告白)」[1]の中で時間概念に対し「もし誰も私に尋ねないなら私は知っている。尋ねられて説明しようとする私は知らない。」という言葉で結論付けた。彼は時間概念が自己の存在における時間軸として定義されることに気付いたが、絶対時間を論証するという意思に反して、「魂の延長 (distentio animi)」とする時間の定義が示すように主観的考察から脱することができなかった。

Kantは「Kritik der reinen Vernunft (邦題：純粋理性批判)」[2]の中で、空間的・時間的枠組みの中でしか物事を認識することは出来ないという立場から哲学の限界を模索している。彼の展開した時間論は、初めて絶対時間と時間認知とが別であることに言及した。つまり、自我によって構成される時間と客観的な時間の両方を認め、それぞれ「超越論的観念性」、「経験的実在性」と呼んだ。しかし両者はあくまで並列ではなく、主観的な時間こそが客観的時間を包含すると結論し、二元論の統合には至って

いない。時間概念それ自体は、あくまで現象を構成する一要素であり、直線で表せるような空間的性格を持つものという前提のもとで論は展開されており、それ以上のものとは考えていなかった。

19世紀初頭に現象学の祖であるHusserlは、現在は反復可能であるがゆえに時の本質であり、未来や過去は現在とはまったく異なった時間のあり方であると考えた。時間の流れをあたかも空間的の平面が積み重なっていくような時空的移行をイメージし、現在と未来・過去をつなぐ物は「今まさに終えた」「今まさに始まろうとする」場面であると考えた〔3〕。「今まさに終えた」という体験を過去把持 (Retention) と呼び、この瞬間こそが時間の萌芽の瞬間であると考えた。形而上学を志したBergson〔4〕も、基本的にはHusserlと同じく現在こそが本質であると考えたが、時間の経過は出来事の数数を数えることではじめて認識できるようになり（これを時間の空間化という）空間化された時間は過去になると具象化した。しかし、この空間化された時間は、空間化されているがゆえに本質ではなく、空間化を受けない時間（彼はこの時間を純粹持続と呼んでいる）こそが時間の本質であり（現在）もこれの一つであると言っている。

観念論者であるMerleau-Pontyは主観的な時間認知の考察を部分的に試み、演繹的に絶対時間を知ろうとした〔5〕。過去や未来が現在の中にあるということをも身体図式のperspectiveが時間の認知に結びつき、身体が時間を占領し過去と未来を現在に対して存在させると語った。つまり、登山家において目の前に見える山こそが、将来その山に登っている自分を想像し眼前にひかえるがゆえに未来であり、杖を忘れてきたとしたら登山中、常にそのことで苦勞を強いられ、忘れてきたことを何度も回顧するがゆえに過去となる。この様な、時間に対する身体的知覚に基づく可能性を含めた姿勢を時間の構造と考えた。

### 3. 時間認知に影響を与える心理学的要因

20世紀に入ると、心理学者の間で時間認知における心理的影響がテーマとして取り上げられ始めた。その時の気分や、注意の配分度合いによって時間を長く感じたり短く感じたりするといった現象は、心理学的考察の格好の標的となった。時間認知という主観的時間速度を客観的に評価する為、心理学的なアプローチとして時間知覚という評価基準が生み出された。

時間知覚は脳内認知過程においてどのような情報処理を経ているのか。比較的短時間の認知においては、定量的に計測できる情報量との関連を検討する研究が多く、いくつかの時間知覚モデルが提唱されている。単位時間あたりのパルス量を換算しているとする感覚的処理モデル〔6〕や、時間とは関係のない情報の記憶量や変化量を換算しているとする認知的処理モデル〔7〕、また両者を統合したモデルやその他の音声情報などをパラメーターとしたペースメーカーの存在を仮定するモデル〔8, 9〕などが検証されている。

機械時計などの外的な手掛かりに頼らない内因的な時間知覚が一定ではなく、多様な生理的、環境的、心理的要因に影響を受けて、変動することが心理学研究により明らかになっている。時間知覚は多くは「○秒間経過したらボタンを押す」といった時間産出法や、視覚刺激を一定時間提示した後に再度同じ時間を再現させる時間再産出法が、その評価法として用いられている〔10〕。時間知覚は時間認知の基準となる時間のものさしで例えられ、時間知覚が長くなると相対的に実際の時間の流れは速く過ぎるように感じる（図1）。感染や環境温の上昇による高熱体温状況下においては時間知覚が長くなり、実際の時間経過を速く感じるという報告がある〔11, 12〕。また、電球が光っている時間を評価させる実験設定で、照度が相対的に高くなると時間が短く感じる〔13〕。恐怖を感じている時間は、時間を長く感じる〔14〕。他の刺激に注意をそらし、主刺激の提示されている

## 時間知覚

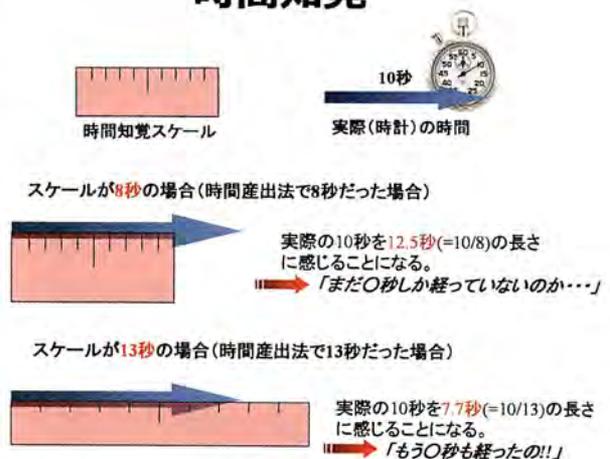


図1 時間知覚の基本モデル

時間知覚はしばしば時間の‘ものさし’に例えられる。例えば、10秒産出法で時間知覚が10秒以下だった場合、実際の時間はゆっくりと進むように感じ、10秒以上であった場合は、逆に実際の時間は速く進むように感じる。

時間への注意配分量を減らすことで、提示時間が短く感じられる [15]。これらの研究結果は、非周期的な外的要因による時間知覚への影響を示唆し、我々の経験則にのっとった時間感覚の変化を実証的に検証している点で大変興味深い。多くは提示された時間間隔の長さを評価し、実経過時間と比較するという間接的な時間知覚評価法を用いている（時間評価：時間認知研究で主に用いられる課題）。時間評価は必ずしも時間知覚の変化を直接的に反映せず、時間評価時の言語化等の認知過程を包含しており、時間知覚ではなくこうした認知過程過程に心理的要素が影響している可能性がある。Kuriyamaらは [10] 時間知覚への気分や注意配分量の直接的影響を検討し、これがほとんどないことを報告している。一方で、日常意識することは極めてまれではあるが、時間知覚は約24時間の規則的、周期的変動を示すことが確かめられており、「時間知覚の概日変動」として知られている [10, 16]。

#### 4. 時間知覚の時間生物学

日常生活の中で、午前中はあつという間に過ぎるが、午後から夜の時間はゆっくりと流れ、より有意義な時間を過ごすことができたとという経験はないだろうか。これは、時間知覚の概日変動によりもたらされる、時間の有効利用方策であると考えられている。時間知覚の概日変動は、時間知覚の長さを選択的に関係することが報告されている [17]。時間知覚研究の対象とされてきた時間間隔は、性質上2つに区分することができる。一つが最も短い時間間隔でミリ秒から数秒レベルの時間間隔であり [18]、もう一つが、数分から数時間に及ぶ時間間隔である。この2つの時間間隔の内、数秒レベルの時間知覚が選択的に概日変動を示すことが報告されている。Aschoffらは、10秒の“短時間知覚”と1時間の“長時間知覚”の概日変動特性に関して、地下隔離実験室内で自由継続環境下における時間知覚の変動を時間産出法を用い調べた [17]。その結果、10秒の時間知覚は概日変動を示す深部体温と負の相関を示し、深部体温が上昇すると時間知覚が短縮する傾向を示した。一方、1時間の時間知覚は深部体温の変動と相関関係を示さず、時間知覚前の覚醒時間の長さとの正の相関を示した。Kuriyamaらは、類似の10秒産出課題を用い、恒常統制下で30時間の覚醒持続時の、深部体温、メラトニン等の概日リズム関連生理指標および他の認知機能や多様な心理的尺度との関連を調べた [10, 19]。10秒時間知覚は深部体温およびメ

ラトニンと比較的高い相関を示し、覚醒度等の主観的な心理的変動とも弱い相関を示し、短時間知覚の概日変動および、それに関連した生理学的、心理学

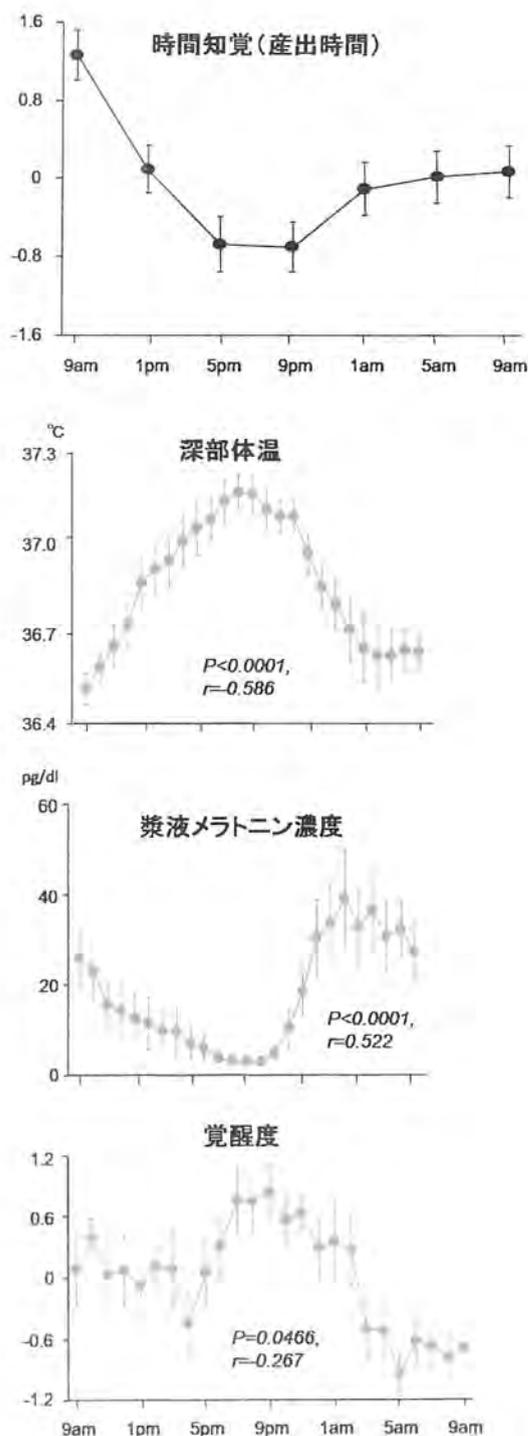


図2 時間知覚と概日マーカー、主観的覚醒度との相関関係（文献 [19] より引用、改変）  
時間知覚は、恒常条件下では朝長く（実時間を速く感じる）、夜短く（実時間を遅く感じる）なるような概日変動を示す。これは、内因性の概日マーカーである深部体温と負の相関。メラトニン分泌量と正の相関を示し、さらに主観的覚醒度と弱い負の相関を示す。

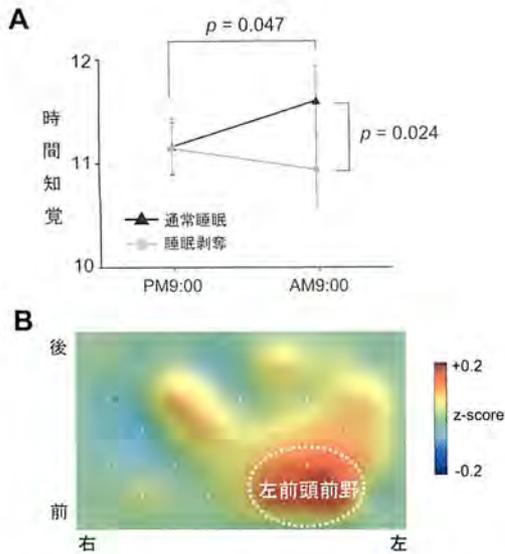


図3 睡眠剥奪による時間知覚への影響 (文献 [22] より引用、改変)

A 睡眠剥奪により、朝にかけて長くなるはずの時間知覚の概日変動が减弱する。

B その際、時間知覚課題中の左側前頭前野の活動が通常睡眠群より活発になる。これは、代償性の活動増加と考えられるが、代償不全なのか抑制性の代償なのかは明らかではない。

的要因との関連を示唆した (図2)。

一方、短時間知覚の概日変動は、睡眠による恒常維持機能との関連も示唆されている。Pöppelらは、睡眠が剥奪されると、短時間知覚における概日変動の減衰が起こることを報告している [20]。Miróらは、60時間の持続的睡眠剥奪状況下での短時間知覚の変動を調べ、夜から朝にかけて時間知覚の短縮が抑制され、概日変動が減衰することを明らかにした [21]。Soshiら [22] は、夜から朝にかけての睡眠剥奪に伴う時間知覚の概日変動減衰に関わる前頭皮質の背景脳活動を、近赤外分光法を用いて調べた。睡眠剥奪下では、睡眠を取った場合に観察される夜間から翌朝にかけての時間知覚の延長が起こらず、関連して左前頭前野活動が増加することを報告した (図3)。これは、睡眠剥奪状況とは睡眠を犠牲にしてまでも覚醒し活動しなければいけない状況であるので、時間知覚はこの状況下ではより実時間を長く感じるよう、夜から朝にかけての延長が抑制され、左前頭前野はこれをサポートするよう補助的に時間知覚を操作する役割を担っている可能性が示唆される。

## 5. 時間認知の神経基盤

近年発達した脳機能イメージング手法により、時

間知覚の背景脳基盤が徐々に明らかにされつつある。特に比較的時間解像度に優れた機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI) は、時間知覚の神経学的基盤に関する知見を飛躍的に増大させた。そして、この神経学的知見を元に、様々な時間認知に関する心理学的モデルが提唱されている。

まず、短時間の認知処理と、長時間の認知処理は関与する脳部位が異なると考えられている [23]。LewisとMiall [24] によると、前者は刺激の順序の同定および順序のある運動の産出に関与し、運動領野 (補足運動野、基底核、小脳) による自動的な処理過程とされる。一方後者は高次認知処理を積極的に必要とする過程で右半球優位の前頭前野や頭頂葉が関与し、注意や作働記憶を駆使して柔軟に処理する過程であるとされる。

Harringtonら [7, 25] は数種の時間知覚課題を用いfMRIにて脳局在を調べた。彼は、短時間の時間知覚課題においては基底核・小脳・皮質の神経ネットワークの活動が見られると報告した。彼らの想定した心理学的時間認知モデルは、時間の暗号化→情報処理→注意配分・情報保持→情報の比較、という4過程が含まれ、脳活動出現の時間移行に心理的過程をあてはめて論じた。つまり暗号化過程には基底核、情報処理過程は主に小脳、注意配分・情報保持は側頭、頭頂皮質が関与し、最終的な情報の比較評価には右前頭前野背外側部が関係するという、時間情報処理の脳基盤モデルを提唱している。Lalondeら [8] も小脳と前頭前野の活動性に注目し、小脳に中枢性タイマーが存在し、前頭前野は時間情報の処理に記憶処理過程と注意配分機能を担うとするモデルを考案した。

多くの研究者に受け入れられている時間認知モデルにBuhusiとMeck [26] の提唱したpacemaker-accumulator modelがあり、多く派生モデルが提案されている。この基本モデルによると、ペースメーカーモジュールが一定間隔でパルスを生成し、これをアキュムレーターが受け取り蓄積・記憶する。そして一定期間に蓄積されたパルスを参照記憶と照合、比較して相対的な時間の長短を判断する。Raoら [27] は短い音刺激を4つ被験者に聞かせて、前2つの間隔と後2つの間隔の長さ (1200ミリ秒前後) を比較してボタン押しで返答させる時間評価課題を施行中の脳活動を事象関連デザインfMRIで測定した。時間認知課題においては、早期の基底核、右側下頭頂小葉、両側運動前野の活動および遅延期の小脳、右側背外側前頭前野の活動がみられ、これら

がネットワークとして時間認知に関与するとした。

Pacemaker-accumulator modelの派生であるAttentional-gate model [28]は、注意が時間認知に向けられているときのみ、ペースメーカーモジュールによって生成されたパルスがアキュムレーターに蓄積される点で異なる。これによって人を待っている時の様に、時間により注意を向ける程、その時間はより長く感じられるという現象が説明できる。Coullら [29]はミリ秒単位の視覚刺激提示時間と色への注意の配分を操作し、時間への注意が増加すると時間評価課題の反応時間が短縮し誤答率が低下するとともに、前補足運動野、前頭弁蓋部（島）、被殻の活動が増加することを示した。

様々な時間認知モデルの良い点を取り入れ、さらに自身の機能画像手法により得た知見を還元し考案したPouthasら [9]による3段階モデルが現在最も多くの研究者に支持されている時間認知モデルである（図4）。このモデルは主に、①時計過程、②記

憶過程、③判断過程の3段階の認知過程を含み、それぞれ低次から高次へ徐々に認知機能がシフトする。各過程は、①大脳基底核や小脳を含めた皮質下領域、②前頭、頭頂、側頭皮質、③前頭前野や頭頂連合皮質、帯状皮質等の活動が関係していると考えられている [30-32]。

いずれモデルにおいても、時間知覚においてはある種のタイミングパルスオシレータの存在を想定しており、この役割を小脳や皮質下組織が担っていると考えられている。この時間知覚をもたらす体内時計システム（インターバルタイマー [33]）の神経局在を明らかにすることが、機能画像研究の一つの流れとなっている。他方で、時間生物学的な視点で時間知覚の機能局在を検討した研究はいまだ見られない。特に興味のある中心は、時間知覚に重要な役割を果たすインターバルタイマーシステムと概日オシレータとの神経学的関連性である。概日オシレータの脳局在としては、視交叉上核が良く知られているが [34, 35]、視交叉上核と小脳、基底核、皮質等との機能的関連性が明らかになることで、時間知覚の時間生物学的洞察がさらに深まるものと思われる。

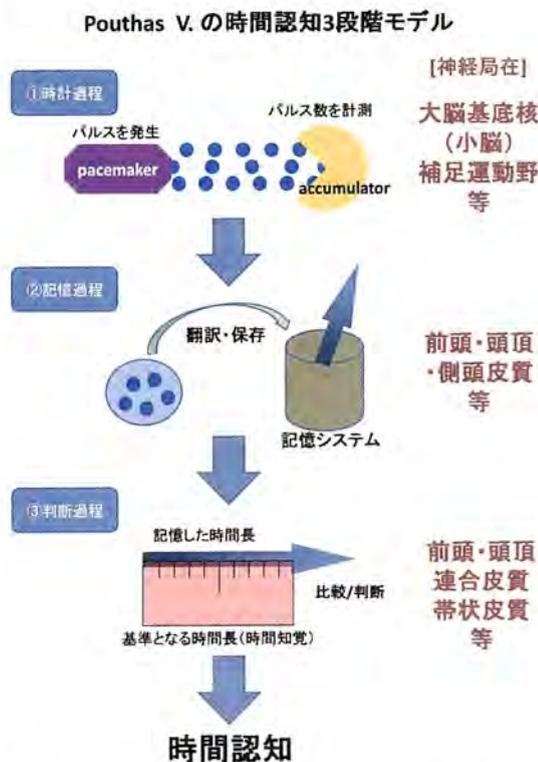


図4 時間認知3段階モデル (Pouthasら [9])  
時間知覚課題遂行に関連した神経局在の知見を基に、認知過程を3段階に分け機能モデル化したもの。①時計過程 [ペースメーカーが規則的にパルスを生成、アキュムレーターがこれを受け取りカウント] → ②記憶過程 [時間情報が、一時的/恒久的に作動記憶/長期記憶システムに保存] → ③判断過程 [基準となる時間長 (時間知覚) と比較、判断] へと段階が進むにつれて、皮質下より新皮質が主座となるような高次認知へと移行し、処理が遂行される。

## 6. 精神疾患（うつ病・統合失調症）病態における時間認知の病理

Straus [36]は健康者では主観的時間体験（時間認知）と客観的時間体験（実時間）がほぼ調和しているが、うつ病者では乖離が見られ、主観的時間が停滞することで未来が閉ざされ、現在と過去の結びつきが強まり、微小的・破滅的な考えや心気・罪業念慮、将来への希望を失うといったうつ病者の心理的性格が生み出されると考察した。Binswanger (1960)も、うつ病者の思考パタンの背景に時間認知の病理を見出した。うつ病者の自責感において、「もしも・・・しなかったらこんな事にはならなかったのに」という考え方は、可能性を追及するといった未来志向的思考パターンが過去志向的思考パターンに浸透していると考えた。また、絶望感において、「いくら・・・しても駄目に決まっている」という考え方は逆に過去志向的思考パターンの中に未来志向的思考パターンが浸透した結果であると考えた。Minkowskiは著書「Le temps vécu (邦題：生きられる時間)」[37]の中で、メランコリー性うつ病においては「自分の時間」が「世界の時間」より遅れるか、停止してしまっただよように感じ、未来が開かれることもなく過去を清算することもできなくなり、行き場を失う。つまり、時間性は持ち合わせているが、そ

の共時性を失っている、と考えた。

うつ病は周期的に病相が出現する場合が多く、午前中に気分の悪化があり午後に軽快するといううつ症状の日内変動が認められ [38]、季節周期性に症状が変動する季節性うつ病という一重型も存在することから [39]、生体リズム障害としての側面を指摘されている。

Kuhs [40, 41] はStrausのうつ病患者に対する病理学的考察を生理学的に考察した。Strausが言う主観的時間と客観的時間の相対的な速度差がうつ病の病理であると考え、うつ病患者は客観的時間が主観的時間に比し速く進むために、主観的に時間がゆっくりもしくは逆向きに進む様に感じるという仮説を立てた。彼はこれを確かめるためにうつ病患者を対象に30秒間の時間評価課題を行わせて健常対照群と比較したところ、健常者が実際の30秒を40秒程度と評価しているのに対しうつ病患者では一様に24秒程度を実際の30秒と評価し、うつ症状が重いほどこの傾向は顕著になることを見出した。これは健常者と逆にうつ病患者は30秒経過したと思っても実際には24秒しか経過していないことを示しており、これにより世界の進行から“自分だけ”取り残されていくという感覚が生じ、不安・焦燥・微小妄想などの原因となるのではないかと考察した。

Minkowskiは別著「La Schizophrénie (邦題：精神分裂病)」[42]において統合失調症の病理に「現実との生命的接触の喪失」をあげたが、この本態に時間性の喪失が存在すると考えた。統合失調症の患者において空間的構成能力に障害があることが知られており、WAIS-Rなどの神経心理学的検査でもこのことが確かめられている。それとともに、統合失調症者の訴えの中には時間の流れを遅く感じたり、時系列の中で自己を位置付けることに困難を感じていると思わせるものが少なくない。Voltzら [43] はfMRIを用い、時間評価課題施行時の脳活動を統合失調症患者群と健常者群で比較し、被験後部から視床前部、前頭前野にかけて統合失調症患者群で有意に活動性が低いという結果を得た。時間評価課題の成績も統合失調症群で低く、前頭葉－視床－線状体系の機能低下が示唆される結果となった。統合失調症患者はうつ病患者とは異なり、主観的時間の停滞とともに客観的時間の検討能力までも失ってしまうがため、Minkowskiの言うような時間の流れ（生命の躍動）の喪失を迎えているという考察も成り立つ。また、過去に起こった出来事の順序付けの誤りや、未来に起こると予測する出来事の過去への出現など

といった時系列認知の障害が患者の妄想を形作る一要因となる可能性もうかがえる。Elevagら [44] はこの病理に着目し、統合失調症患者を対象に一定時間毎にランダムに単語を見せて再構成させる実験を試みた。その結果、健常者群と比し有意な成績の不良を確認し、時系列構成能力にも障害があることを指摘した。これは、記憶の断片を誤った時系列において継ぎ合わせるためストーリーを成立させるのに作話的操作を加えざるを得ず、妄想を形成・体系化させてしまうといったメカニズムが統合失調症者の妄想の中に含まれる可能性を、時間認知の病理は含んでいるといえる。

## 7. 最後に

思想家Augustinusが活躍した時代から人類は“人間とは何か”という問いに立ち向かってきた。この問いは現代の科学(特に脳科学)の根本的なモチベーションであるとともに「脳を脳で理解できるか」というジレンマでもある。現代の科学の発展はこのジレンマに対して支払われた努力の代償であるともいえる。では“人間とは”という問いにどれだけ答えることが出来たのであろうか。脳科学の分野では2000年前の疑問がいまだに解けない一面をもち、克服困難な精神疾患が多く存在するのが現状である。「時間とは何か」という問いは基本的な問いであるがゆえに脳や精神を理解するための大きな手がかりになる可能性を含んでいる。恒常環境下において時間知覚が示す時間生物学的特性は、恐らく意識の質的変動そのものであり [45]、脳の持つ基本的性格の一端を示していると考えられる。20世紀初期にすでにBergsonは時間とは純粹持続であると述べているが、これは、時間は意識の持続そのものであり、意識が一様に持続するのであれば、時間は普遍的なものであるという帰無仮説を含んだ考察であることが推測される。それゆえ意識状態の変化が時間知覚の変化として客観的に観察されるのであろう。Aritake-okadaらは、ヒトは睡眠中も時間知覚する能力をある程度保っており [46]、徐波睡眠出現量と知覚時間長との間に正の相関がある事を報告している [47]。これはつまり、皮質活動量に応じて時間知覚が変容することを示唆しており、まさに時間知覚が意識レベルとリンクしていることの傍証といえる。時間認知と精神の場である意識はきわめて密接な関係を持っており、これを研究することで、生物学・脳科学の進歩に役立つとともに、精神医学の発展に寄与できることを期待している。

## 引用文献

- 1) Augustinus SA: S. Aureli Augustini Confessionum Libri XIII. Edidit Martinus Skutella. Editionem Correctiorem Curaverunt Heiko Juergens et Wiebke Schaub. Stutgardiae in Aedibus BG. Teubneri MCMLXIX (397-400)
- 2) Kant I: Kritik der reinen Vernunft (1st Edition: 1971) . Gutenberg eBook, Germany (2004)
- 3) Husserl EGA: Bd. X Zur Phaenomenologie des inneren Zeitbewusstseins (1893-1917), hrg. von R. Boehm (1966)
- 4) Bergson HL: Essai sur les données immédiates de la conscience (1889) , Cours I: Lecons de psychologie et metaphysique. Presses Universitaires de France (1990)
- 5) Merleau-Ponty M: Phenomenology of Perception. Paris: Gallimard (1945)
- 6) Fuster JM: Ann N Y Acad Sci 15: 173-181 (1995)
- 7) Harrington DL, Haaland KY: Rev Neurosci 10: 91-116 (1999)
- 8) Lalonde R, Hannequin D: Rev Neurosci 10: 151-173 (1999)
- 9) Pouthas V, Geroge N, Poline JB, Pfeuty M, VandeMoorteele PF, Hugueville L, Ferrandez AM, Lehericy S, LeBihan D, Renault B: Hum Brain Mapp 25: 433-441 (2005)
- 10) Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Kamei Y, Nishikawa T, Takahashi K: Neurosci Res 46: 23-31 (2003)
- 11) Hoagland H: J Gen Psychol 9: 267-287 (1933)
- 12) Kleber RJ, Lhamon WT, Goldstone S: J Comp Physiol Psychol 56: 362-365 (1963)
- 13) Ashoff J, Daan S: Chronobiol Int 14: 585-596 (1997)
- 14) Angrilli A, Cherubini P, Pavese A, Mangfredini S: Percept Psychophys 59: 972-982 (1997)
- 15) Fraisse P: Annu Rev Psychol 35: 1-36 (1984)
- 16) Aschoff J: Ann N Y Acad Sci 423: 442-468 (1988)
- 17) Aschoff J: J Biol Rhythms 13: 437-442 (1998)
- 18) Lewis PA, Miall RC: Neuropsychologia 41: 1583-1592 (2003)
- 19) Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Shibui K, Tan X, Lan L, Kamei Y, Takahashi K: Neurosci Res 53: 123-128 (2005)
- 20) Pöppel E, Giedke H: Psychol Forsch 34: 182-198 (1970)
- 21) Miró E, Cano MC, Espinosa-Fernández L, Buela-Casal G: Hum Factors 45: 148-159 (2003)
- 22) Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kim Y, Mishima K: PLoS ONE 5 (1) : e8395 (2010)
- 23) Pöppel E: Trends Cogn Sci 1: 56-61 (1997)
- 24) Lewis PA, Miall RC: Curr Opin Neurobiol 13: 250-255 (2003)
- 25) Harrington DL, Haaland KY, Knight RT: J Neurosci 18: 1085-1095 (1998)
- 26) Buhusi CV, Meck WH: Nat Rev Neurosci 6: 755-765 (2005)
- 27) Rao SM, Mayer AR, Harrington DL: Nat Neurosci 4: 317-323 (2001)
- 28) Zakay D, Block RA: Acta Neurobiol Exp 64: 319-328 (2004)
- 29) Coull JT, Vidal F, Nazarian B, Macar F: Science 303: 1506-1508 (2004)
- 30) Casini L, Ivry RB: Neuropsychology 13: 10-21 (1999)
- 31) Ivry RB, Spencer RM: Curr Opin Neurobiol 14: 225-232 (2004)
- 32) Smith A, Lidzba K, Taylor E, Rubia K: Neuroimage 20: 344-350 (2003)
- 33) Morell V: Science 271: 905-906 (1996)
- 34) Inoue ST, Kawamura H: Proc Natl Acad Sci USA 76: 5962-5966 (1979)
- 35) Moore RY, Silver R: Chronobiol Int 15: 475-487 (1998)
- 36) Straus E: Psychologie der Menschlichen Welt, Springer, Germany (1960)
- 37) Minkowski E: Le Temps Vécu (1933) . Delachaux et Niestlé, Neuchâtel, Suisse (1968)
- 38) Healy D: Psychopharmacology 93: 271-285 (1987)
- 39) Eastwood MR, Peter AM: Psychol Med 18: 799-806 (1988)
- 40) Kuhs H, Hermann W, Kammer K, Tolle R: Psychopathology 24: 7-11 (1991)
- 41) Kuhs H: Comprehensive Psychiatry 32: 324-329

- (1991)
- 42) Minkowski E: La Schizophrenie, Desclée et Brouwer, Paris (1953)
- 43) Volz HP, Nenadic I, Gaser C, Rammsayer T, Hager F, Sauer H: Neuroreport 12: 313-316 (2001)
- 44) Elvevag B, Egan MF, Goldberg TE: Schizophr Res 46: 187-193 (2000)
- 45) Arzy S, Molnar-Szakacs I, Blanke O: J Neurosci 28: 6502-6507 (2008)
- 46) Aritake S, Uchiyama M, Tagaya H, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki A, Tan X, Shibui K, Kamei Y, Okubo Y, Takahashi K: Neurosci Res 49: 387-393 (2004)
- 47) Aritake-Okada S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K: Neurosci Res 63: 115-121 (2009)

## 時間生物学の歴史—日本編

本間研一

日本時間生物学会理事長

## はじめに

現在、時間生物学は生物学の1分野として認知されており、我が国における生物時計の研究は最も評価の高い研究分野の1つである。しかし、時間生物学の歴史は浅く、60年前までは学問としての認知度は低かった。このことを示すエピソードとして、時間生物学の世界的泰斗であるユルゲン・アショフ教授がある時私に話してくれたことがある。彼がハイデルベルグのマックス・プランク研究所で生体リズムの研究を始めた1950年代初頭の頃である。アショフ教授は、同研究所にいた筋肉生理学の大御所から、「生体リズム」は研究の対象にならない、学問ではないと言われ、憤るとともに大いに発奮したという。私も似た経験を持っている。当時、測定できるリズム現象といえば、葉の開閉運動とか、行動とかせいぜい体温、血中代謝物質などしかなく、現象論的解析が主であった。当時はもちろんつい最近まで、現象論的解析は研究の初歩的段階で、分子、遺伝子のレベルの研究がより進んだ段階の研究であるとの風潮があった。しかし、両者の違いは研究の対象が個体か分子かの違いで、実際に行っていることは両者とも「現象論的解析」である。物性から生命を解くのはまだまだ先である。

話が横にそれたが、時間生物学の主たる命題が提唱され、研究方法論が確立したのは、時間生物学において歴史的会議と位置付けられているコールドスプリングハーバーシンポジウム [1] で、今からほぼ50年前の1960年のことである。この間、ヒトにおける内的脱同調 (1965)、哺乳類における生物時計局在 (1972)、時計遺伝子 (1976)、哺乳類時計遺伝子のオートフィードバックループ (1997)、末梢振動体 (1998) などの重要な発見があり、時間生物学は着実に発展してきた。この半世紀、時間生物学がどの様にして発展して来たかを振り返ることは、単に歴史を記述するというだけでなく、今後この学問をどのようにして発展させて行かなければならないかを考察するうえでも意義があると考えていた。

そんな折、富岡編集長から時間生物学の歴史を書かないかとお誘いがあった。前述のこともあり二言でお引き受けしたが、いざ書き始めてみるとすぐに不明な点や空白が多いことに気づき、筆が進まなくなった。締め切り時期が近づいてくる。そこで、今回は時間生物学の歴史の「概要」記載に留め、誤謬、欠落、評価などについて時間生物学会会員諸氏に指摘して頂き、このシリーズ (日本編、外国編) が終わった段階で、完成版を書き直すとの方針を立てた。できれば研究史としたかったが、事績のみを対象とした。研究史を書くには、かなりの時間が必要だ。今回は日本編として、本邦における時間生物学の発展について記述した。文中には多くの人物が登場するが、敬称は省略させていただく。

時間生物学の範囲をどこまで広げるかにもよるが、生命体の周期現象を記載し、その発振機序と意義を研究した最初の日本人は、和田 (高良) とみ (1896-1993) ではないかと思われる (図1)。和田は、日本女子大を卒業後、ジョンズ・ホプキンス大学のカール・ポール・リヒター (1891-1988) の教室に留学し、日本人女性で初めて博士号を取得した [2]。



図1 和田とみ博士

1922年（大正11年）のことである。リヒターはげっ歯類からヒトにいたるまで哺乳類の行動や体温にみられる周期現象に興味をもち、明暗サイクルや食事サイクルの影響を調べるとともに、概日リズムの発振源を視床下部に求めた、時間生物学における先駆者の一人である[3]。和田みは、睡眠中のヒトの胃の蠕動運動を巧みな方法で測定し、そこにきれいな周期性を認めた(図2)。そして、この蠕動運動がヒトの睡眠覚醒リズムに影響していると推測した。帰国後、彼女は母校で教壇に立ったが、その後関心は学問よりも婦人運動、平和運動に向かい、第二次世界大戦後は政治家となった。

一方、日本の大学でも第二次世界大戦前から動物の行動にみられる周期的活動の研究が始まっていた。京都帝国大学理学部の森主一はウミサボテンの周期性を研究し、1948年に「動物の週期活動」と題した本を出版している[4]。また、東北帝国大学理学部の加藤陸奥雄は昆虫の日周活動について研究を展開した。森、加藤は1960年に開催されたコールドスプ

リングハーバーシンポジウムに日本からただ2人出席し、発表している(図3)。

1960年代に入ると、海外の時間生物学的研究が判り易く日本に紹介され、生体リズムや生物時計の用語が広まっていった。例をあげると、その後ノーベル賞受賞となったカール・フォン・フリッシュの「ミツバチの不思議」(内田亨訳、1963)、桑原万寿太郎の「動物と太陽コンパス」(1963)、「動物の体内時計」(1966)、ア・エス・ダニレフスキーの「昆虫の光周性」(日高敏隆/正木進三訳、1966)などがある(図4)。この頃、生体リズムとは似て非なる「バイオリズム」なるものが日本に上陸し[5]、マスコミにも取り上げられたため、各界で混乱が生じた。知らない会員のために簡単に説明すると、バイオリズムとは個人の出生年月日により決まる運命曲線で、周期的に変動する身体、感情、知性の3つの機能によって、ヒトの健康が左右されるとする理論である。その理論には生物時計の研究成果なども取り入れており、現在問題になっている疑似脳科学に似ている。

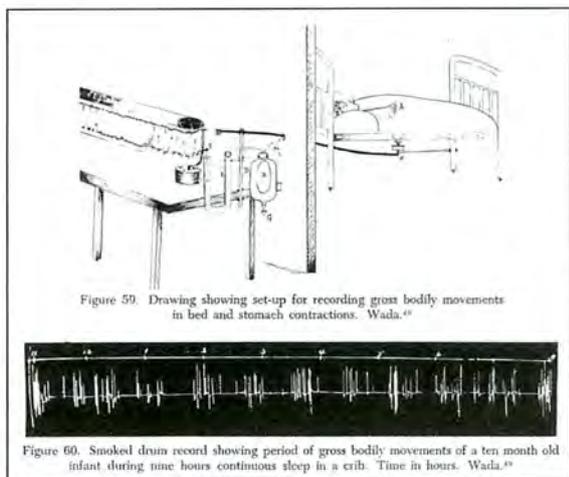


図2 ヒト胃の周期的な蠕動運動



図3 Cold Spring Harbor Symposiumにおける森主一(左)と加藤陸奥雄(右)



カール・フォン・フリッシュ  
内田 亨(訳)  
1963



桑原万寿太郎  
1963



桑原万寿太郎  
1966



ア・エス・ダニレフスキー  
日高敏隆/正木進三(訳)  
1966

図4 1960年代の時間生物学啓蒙書

1960年代は、ストレスに関係する副腎皮質ホルモンの分泌に概日リズム（当時は日内リズムと呼んでいた）があることから、東大や北大など精神医学教室でリズム研究が盛んに行われた。

1970年代には、ラット視交叉上核に生物時計が局在していることが判明し（1972）、時間生物学的研究が大いに鼓舞された。1976年、須田正巳らが中心となり、内藤財団の資金的援助を得てシンポジウム「バイオリズムとその機構」が開催された。その国際版として、1978年にシンポジウム「Biorhythm and Its Central Mechanism」が東京で開催され、コリン・ピットンドリー、フランツ・ハルバーク、エリオット・ワイツマンなど錚々たる研究者があつまった。このシンポジウムと前後して、千葉喜彦が「生物時計の話」を発刊し、毎日出版賞を獲得した。

1970年代の後半には、生物リズム研究も組織的になり、1979年には文部省科学研究費補助金を得て特定研究「動物行動の発現機構」が立ち上がり、その第7班として「行動のリズム形成と動機づけ発現機構」（代表研究者：久保田競）が設置された。この研究班には20名の研究者が配置され、青木清、井上昌次郎、大島清、千葉喜彦、出口武夫、中川八郎、森田之太、廣重力、正木進三などの顔が見える。

1980年代になると、時間生物学に関わる定期的集会や研究組織が相次いで設立された。1984年8月には、本間生命科学財団による国際シンポジウム、第1回「生物リズムに関する札幌シンポジウム」が北大で開催された（図5）。このシンポジウムはユルゲン・アショフやマイケル・メネカーらの定期参加により、2年に1度、2003年まで計10回に渡って開催



Sapporo Symposium on Biological Rhythm August 29-31, 1984 Sapporo

図5 第1回生物リズムに関する札幌シンポジウム（1984）



図6 第1回生物リズム研究会（1984）

され、廣重力と著者が主宰した。シンポジウムの成果は英文単行本として毎回出版された。また、Aschoff-Honma賞が制定され、国際レベルで顕著な業績をあげた若手研究者に賞と賞金が贈られた。同年12月には、第1回生物リズム研究会が名古屋大学で開催された。この研究会は、当初フランス・ハルバークの依頼を受けて日本に国際時間生物学会を誘致する目的で組織され、名古屋大学名誉教授で当時参議院議員だった高木健太郎が世話人代表、川崎晃一(九大)が事務局長として発足した(図6)。国際学会の誘致は実現しなかったが、生物リズム研究会は国内研究者の意見交換の場として毎年開催され、10回まで続いた。この研究会は医学部基礎系研究者や理学部系研究者により構成された。一方、生物リズム研究会発足より2年ほど遅れて、臨床時間生物学研究会が立ち上がり、第1回研究会が八王子で行われた。この研究会は、主として精神医学や睡眠学などヒトを対象とした研究をおこなっている臨床研究者や医師達により構成され、遠藤四郎、高橋清久、著者が世話人に名前を連ねた。この2つの研究会は、同じ時間生物学でもいわゆる基礎と臨床に棲み分けていたが、著者のように両方の研究会に所属していたものも多かった。その後、臨床時間生物学会は総合研究A(代表研究者:高橋三郎)を得て毎年研究会を開催し、1990年にその集大成である「臨床時間生物学」[6]を発売した。翌1991年には、主として生物リズム研究会のメンバーによる「時間生物学ハンドブック」[7]が刊行され、日本人研究者による研究成果が網羅された。

1990年代に入って、学会設立の機運が高まり、基礎系の生物リズム研究会と臨床系の臨床時間生物学研究会が合同して、1994年日本時間生物学会が設立された。初代理事長には、設立準備委員会委員長であった千葉喜彦(1993-1998)が就任した。その後、高橋清久(1999-2004)、本間研一(2005-現在)と続いている。学会設立当初の会員数は500名を超え、日本学術会議の参加団体となった。年に1回学術集會を持ち回りで開催し、年に2回、機関紙「時間生物

学」を発売している。また、この頃から時間生物学の国際的共同研究の機運が高まり、1993年からは文部省科学研究費補助金・国際学術研究と米国NSF「Biological Timing」による日米の共同研究が8年間に渡って続けられ、日本の時間生物学分野における多くの若手研究者が米国に留学した。この流れは21世紀になって加速され、日本時間生物学会として国際的にイニシアチブを発揮する時代となった。その1つの現れが国際学会の主宰である。2003年に、第1回時間生物学世界大会(大会長:本間研一)を札幌で、2007年には第2回世界大会(大会長:大塚邦明)を東京で開催している。また、2009年には第11回欧州生物リズム学会大会(大会長:ポール・ペペー)をストラスブルグで、第6回アジア睡眠学会(大会長:大川匡子)を東京で共催した。1980年代初頭、日本で国際学会を開催するとの意気込みで設立された研究者組織が、20年後にその夢を実現したのである。

## 文献

- 1) Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol.XXV, Biological Clocks, The Biological Laboratory, Cold Spring Harbor (1960)
- 2) Wada T: An experimental study of hunger in its relation to activity. Arch Psychol Monograph 57:1 (1922)
- 3) Richiter C.P. Biological Clocks in Medicine and Psychiatry. Charles C Thomas Publisher, Springfield, USA (1965)
- 4) 森 主一: 動物の週期活動 理学モノグラフ14、北方出版(1948)
- 5) 田多井吉之助: 生活をあやつる神秘なリズム、講談社(1965)
- 6) 高橋三郎、高橋清久、本間研一(編): 臨床時間生物学、朝倉書店(1990)
- 7) 千葉喜彦、高橋清久(編): 時間生物学ハンドブック、朝倉書店(1991)

## 生物リズムに関する国際シンポジウム(札幌シンポジウム)

海老原史樹文

名古屋大学生命農学研究科

Jürgen Aschoff教授とKeizo Honma教授の発案でスタートした生物リズムに関する札幌シンポジウムは、1984年から2年おきに開催されてきた国際シンポジウムで、2003年の第10回のシンポジウムを最後にその名前を冠したシンポジウムが終了した。このシンポジウムは、時間生物学分野で優れた業績を上げた若手研究者を顕彰し、Aschoff/Honma賞を授与することを1つの目的とするもので、日本のみならず世界の生物リズム研究の発展に極めて大きな貢献をしてきた。これまでに受賞した研究者はいずれも生物リズム研究を牽引する中心研究者となっており、Aschoff/Honma賞の評価を一段と高くしている。2003年でシンポジウムは終了したが、その後も、札幌シンポジウムの精神は、Aschoff/Honma記念シンポジウムとして活かされ、時間生物学会の開催に合わせて継続的に受賞講演、シンポジウムが開催されている。

今回の生物リズムに関する国際シンポジウムは、Aschoff/Honma賞の授与とともに、これまでの受賞者が一堂（Steve Kay博士は都合で欠席）に会して8月1日から4日までの4日間に渡り北海道大学で開催された。歴代の受賞者を含め第一線の研究者が、7つのシンポジウム、5つの基調講演、記念講演で最新の研究成果を発表した。札幌シンポジウムでは毎回Aschoff/Honma賞が事前に周知されるのが恒例となっているが、今回の受賞者発表には特別の配慮がなされていた。この賞は、原則として40歳以下の生物リズム研究者を対象とすることになっているが、前回2007年では、生物リズム研究の発展に特に貢献した千葉喜彦、川村浩両教授に授与されたように、若手研究者だけでなく、生物リズム研究の発展に特に貢献した研究者を顕彰する例外的な措置もとられている。今回は、シンポジウム前日にバージニア大学のMenaker教授により記念講演が行われ、その後受賞者の発表が行われた。発表に全員聞き入ったが、受賞者は、長年札幌シンポジウムのChairmanを務め、生物リズム研究の発展に大きく貢献した広

重利教授（元北海道大学総長）と札幌シンポジウム初回から深い関わりを持ち、多くの優れた生物リズム研究者を育てたMenaker教授と告げられた。ご兩人とも、このことについては全く知らされていなかったようで、しばし当惑気味の様子であった。サブライズを狙った選考委員長の本間教授による粋な計らいは見事に功を奏して受賞セレモニーは大変な盛り上がりを見せた。

さて、シンポジウムの内容であるが、初日にDaan教授による基調講演を皮切りに、シアノバクテリア、ショウジョウバエ、哺乳類の概日時計の分子機構に関して、近藤（1995年受賞）、Hardin（2003年受賞）、程（2001年受賞）、Maywood博士から発表があった。午後は、Skene教授によるヒトの概日リズムに関する基調講演の後、内山、Roenneberg（1993年受賞）、中尾博士がヒトの概日システムに関して病理学的側面、同調/非同調、モデルからのアプローチを発表した。その後、概日時計の比較生物学的観点から、Helfrich-Forster（2005年受賞）、富岡、Page（1988年受賞）博士による昆虫時計の発表、Dunlap（1990年受賞）博士によるアカパンカビの時計機構の発表が続いた。2日目は、UCLAの学長を務めるBlock教授による基調講演の後、哺乳類の概日システムについて川村（2007年受賞）、Takahashi（1986年受賞）、Ueda、Okamura博士による最新の成果が発表された。午後の基調講演では、Schwartz教授が概日リズム研究では必須となっているアクトグラムの測定や表記法の歴史的変遷について興味深い基調講演を行った。その後のシンポジウムでは、重吉、Silver、本間さと博士が視交差上核について、Foster（1997受賞）、海老原、Piggins、深田博士が概日リズムに関連する光受容、精神疾患、光周性、時計遺伝子のリン酸化など様々な観点からの発表を行った。最終日は、本間研一教授の基調講演の後、非光同調について柴田、Aguilar-Roblero、石田、中村博士による発表があり終了した。詳しい発表の内容は、プロシーディングとして日本睡眠学会の英文機関誌である

Sleep and Biological Rhythms (Wiley-Blackwell) に掲載されているのでご覧下さい。

我が国の生物リズム研究は、札幌シンポジウムがスタートした当初は国際的に見て大きく遅れを取っていたが、今や、世界をリードするまでに発展している。生物リズム研究を支えてきた札幌シンポジウムは、我が国の研究レベルを国際的レベルに引き上げる上で中心的な役割を果たしてきた。多くの若き研究者が札幌シンポジウムで国際的研究者に巡り会い、それを契機として優れた研究者に育っている。

今回のシンポジウムは、本間研一教授のご定年退職を控え、これまでの札幌シンポジウムを集大成したもので、発足当初から参加してきた筆者にとっても、研究の発展と充実ぶりを思うにつけ、大変感慨深いものがあった。このような貴重な国際シンポジウムが終了したことは大変残念ではあるが、札幌シンポジウムが果たしてきた意義は極めて大きく、その企画、運営に尽力された広重力、本間研一、本間さと教授をはじめとして、北大生理学教室の多くの構成員の方々にあらためて敬意を表したい。



生物リズムに関する国際シンポジウムでの集合写真

## 「36<sup>th</sup> International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009; 国際生理学会)」 参加記

時澤 健

早稲田大学スポーツ科学学術院GCOE研究員

2009年7月27日から8月1日まで36<sup>th</sup> International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009)に参加しました。本大会は、京都の国立京都国際会館において、第86回日本生理学会大会との合同で行われました。夏の京都を十分に感じ取れるロケーションのもと、4年に1回開かれる本大会に世界中の生理学者が一堂に会しました。1889年から行われている歴史ある国際学会であり、日本で行われるのは1965年の東京以来2回目でした。

会議のテーマは、「Function of Life: Elements

and Integration」であり、生命要素とその統合機構から機能生命科学を考えることが主題とされました。非常に多くのシンポジウム、レクチャーが行われ、到底すべてを紹介することはできませんので、時間生物学に関連した内容をいくつかご報告できればと思います。

まずSpecial Lectureとして、Dr. Joseph Takahashi (University of Texas Southwestern Medical Center) により「GENETIC ANALYSIS OF CIRCADIAN CLOCKS IN MAMMALS」の講演が、本間研一先生



国立京都国際会館

(北海道大学)の座長のもとに行われました。時計遺伝子発見の歴史から始まり、中枢時計と末梢時計の関係がどのように個体としてのリズムを生み出すのかという本大会のテーマに非常にマッチした内容でした。また細胞時計に関するいくつかの疑問点を挙げられ、今後の方向性を示す形で終わられました。

またWhole-day Symposiumとして、

- ① 上田泰己先生(理化学研究所)「SYSTEMS BIOLOGY OF MAMMALIAN CIRCADIAN CLOCKS」
- ② Dr. Elizabeth Maywood(MRC Laboratory of Molecular Biology)「GENETIC INTERACTIONS IN THE MAMMALIAN CLOCKWORK」
- ③ 岡村均先生(京都大学)「CLOCK GENES AND ITS DISEASES」
- ④ Dr. Serge Daan(University Groningen)「CIRCADIAN ENTRAINMENT BY DIFFERENT DAYLENGTHS: THE ROLES OF DAWN AND DUSK」
- ⑤ 本間さと先生(北海道大学)「CLOCK MECHANISMS IN MAMMALS ENCODING PHOTOPERIODS」

以上の発表が午前中に行われ、

- ⑥ Dr. William Schwartz (University of Massachusetts Medical School)「ON THE SOCIAL DIMENSION OF CIRCADIAN TIMING IN MAMMALS」
- ⑦ Dr. Debra Skene (University of Surrey)「LIGHT AND THE HUMAN CIRCADIAN TIMING SYSTEM: AGE-RELATED CHANGES」
- ⑧ 本間研一先生(北海道大学)「CIRCADIAN ORGANIZATION IN HUMANS: IS THERE ANY OSCILLATOR(S) FOR BEHAVIORAL RHYTHMS INDEPENDENT OF THOSE IN

THE SCN」

- ⑨ 内山真先生(日本大学)「HUMANS SUFFERING FROM DISORGANIZED CIRCADIAN RHYTHMS」

以上の発表が午後に行われました。

特に印象に残っているのは、国際生物学賞を受賞されたDaan博士の発表の中で、時計遺伝子変異動物の行動リズムなどを野外のフィールドで測定したスライドでした。その他、Maywood博士が発表された様々な時計遺伝子変異・欠損マウスをPER 2 LUCマウスと交配させ、そのマウスのSCNスライスを単独で培養しても発光リズムがみられないが、野生型マウスのSCNスライスとCo-Cultureすることで発光リズムが観察されることを示したスライドでした。また、岡村均先生はソマトスタチンm/mマウスを用いての行動リズム実験、in situハイブリダイゼーション法によるSCN内での時計遺伝子発現リズムを示し、ソマトスタチンm/mマウスがヒトの睡眠相後退症候群のモデルとなる可能性を示しており、基礎医学研究を臨床へと還元していくことの大切さを改めて痛感しました。終日、時間生物学漬けとなる充実感と疲労感の入り混じる日となりました。5日間の学会期間中に1日をかけて時間生物学が取り上げられることは、生理学の中でも注目度の高い分野であることを裏付けています。

そして最終日、Workshopとして、

- ① Dr. David Welsh (University of California)「BIOLUMINESCENCE IMAGING OF CIRCADIAN CLOCK GENE EXPRESSION IN SINGLE CELLS」
- ② 沼野利佳先生(理化学研究所)「OVEREXPRESSION OF CLOCK GENES IN CIRCADIAN RHYTHMS HAVE VARIOUS EFFECTS ON CELL CYCLE」
- ③ 中島芳浩先生(産業技術総合研究所)「DEVELOPMENT OF MULTICOLOR LUCIFERASE ASSAY SYSTEM USING DIFFERENT COLOR EMITTING LUCIFERASES FOR MONITORING MULTIPLE GENE EXPRESSIONS」
- ④ 深田吉孝先生(東京大学)「CLOSE INSPECTION OF REAL-TIME BIOLUMINESCENCE RHYTHMS REVEALED A NEW RESETTING MECHANISM OF THE FIBROBLAST CLOCK」
- ⑤ 内匠透先生(広島大学)「CIRCADIAN BIOLOGY OF SCN」

⑥ Dr. Hugh Piggins (University of Manchester)  
「CONTINUOUS AND DISCONTINUOUS  
MEASUREMENT OF BRAIN OSCILLATORS」

以上の発表が行われました。技術的なアプローチを中心に発表が行われ、論文や本からでは想像が行きとどかない鮮やかなテクニックが紹介されました。最新の技術にたえずキャッチアップすることが研究活動においては求められますが、個人的にはその怠りを痛感することになりました。

また最終日には「Time cues and biological clocks」のポスターセッションがありました。私自身もこの

セッションで発表を行いました。8演題と口演の充実ぶりからは少しさみしい感じがしましたが、最終日にも関わらず会場は多くの方が訪れていたように思います。

次回大会は、2013年7月にイギリスのBirminghamで行われます。2012年ロンドンオリンピックの翌年にあたります。4年後にも時間生物学分野がさらなる発展を遂げ、今大会のように多くの成果が報告されることを期待し、簡単ではありますがこの稿を終えます。

## 日本農芸化学会シンポジウム報告

### アジアの時間生物学研究：時を刻む分子機構から疾患・栄養との関わりまで

大池秀明

独) 農研機構 食品総合研究所

2010年3月27日から30日に東京大学にて、日本農芸化学会2010年度大会が開催されました。今大会では、例年の大会とは少し趣向が異なり、「アジアとの連携」をテーマにした大会実行委員会主催のシンポジウムが6件企画されました。農芸化学の大きな6つの分野（微生物、食品、天然物、動物、植物、環境）について1件ずつ、アジアから演者の先生を招待し、日本人演者を含めて全て英語で講演を行うという初めての試みでした。そのうちの1件が、「アジアの時間生物学研究：時を刻む分子機構から疾患・栄養との関わりまで」というシンポジウムであり、東京大学の加藤久典先生が中心となってオーガナイズを行い、日本時間生物学会の協賛にて開催されました。近年、日本国内で急速に発展しつつある時間栄養学の分野から著名な日本人の先生3名（柴田先生、榛葉先生、小田先生）に加え、アジア出身で時間生物学の分野で活躍されている3名の先生（Kyungjin Kim先生（韓国）、Venkatramanujam Srinivasan先生（インド）、Zhengwei Fu先生（中国））によるご講演が行われました。もともと農芸化学には栄養化学の分野が含まれていることもあり、高い関心を寄せる研究者や学生が集まり、活気ある講演会となりました。

ご講演された先生と簡単な内容紹介は以下の通りです。

1. 柴田重信先生（早稲田大学）Nutrition and circadian clock system

栄養と時計の関係についての概観、食事と肝臓の時計の関係、肝臓時計リセットの分子機構、食事時間と体重との関係等について、説得力のあるデータと共にご紹介いただきました。

2. Zhengwei Fu先生（中国・浙江工業大学）How are peripheral circadian clocks entrained by food cues?

末梢時計のエントレインに食餌や光が与える影響を様々な実験から検討し、その分子機構の解明に迫る道筋を詳細なデータと共にご紹介いただきました。

3. Kyungjin Kim先生（韓国・ソウル大学）Adrenal peripheral clock in generating circadian glucocorticoid rhythm

副腎の時計がグルココルチコイド産生リズムを決定するという有名なPNASの論文内容、および、そのリズムを止めたマウスで中枢や末梢時計がどのようになっているかなど、エレガントでクリアなデータを元にご紹介いただきました。

4. Venkatramanujam Srinivasan先生（インド・Sri Sathya Sai Medical Educational and Research Foundation）Melatonin in immunomodulation: Its role in carcinogenesis and seasonal dependent infections

メラトニンが免疫系に及ぼす影響や、メラトニン

の抗がん作用、そして季節変動との関わりなど、メラトニンに関する多数の研究をレビューし、わかりやすく解説していただきました。

5. 小田裕昭先生 (名古屋大学) Liver clock and chrono-nutritional regulation of cholesterol metabolism -Regular feeding habits are important for health implications-

肝臓の分化と時計の関係、肝臓時計のリセットにおけるインスリンの重要性、食餌時間がコレステロール代謝に与える影響について、ユニークな切り口からの研究をご紹介いただきました。

6. 榛葉繁紀先生 (日本大学) Brain and muscle Arnt-like protein- 1 (BMAL 1) , a master component of circadian rhythm, regulates energy metabolism.

Bmal 1 の全身KOマウス、肝臓特異的KOマウス、筋特異的KOマウスを解析したデータを元に、Bmal 1 の驚くべき機能と共に、臓器の時計がネットワー

クに与える重要性に関して、最新のデータをご紹介いただきました。

世話人: 加藤久典先生 (東京大学)、Zhengwei Fu先生 (中国・浙江工業大学)、大池秀明 (食品総合研究所)

食と体内時計の関係は、まだまだ未解明の部分が多く、日本人あるいはアジアの先生方が積極的にこの分野を開拓している姿を垣間見ることができました。そして、若い研究者がこれに続かなくてはならないという強い思いも胸に抱きました。ご興味がある研究者の方々は、積極的にこの分野に参入していただき、ぜひ、日本を中心に食と時計の研究を盛り上げていただけたらと思います。最後に、シンポジウムにご尽力、ご協力いただきました皆様に心より御礼申し上げます。

## 時間生物学の発展を祈る: 第16回日本時間生物学会学術大会を開催して

岡村 均

京都大学大学院薬学研究科

皆さん、大阪の学会（第16回日本時間生物学会学術大会：2009年10月25-27日：大阪国際会議場と大阪中央公会堂で開催）はエンジョイしていただけましたか？ご存知のように、今回は、アジア睡眠学会、日本睡眠学会との合同学会で、3つの基調講演、7つの特別講演、34のシンポジウムが行われ、非常に大規模な学会となりました。時間生物学会からも、時計遺伝子以後の時間生物学を引っ張ってきた大立者で、来日が実現していなかったSteven Reppert教授を初め、多数の高名な先生に来ていただき、大変盛会となりました。また、若手研究者が主体で企画していただいたシンポジウムも大変すばらしいものでした。

また、今大会の目玉としての大型企画「時間塾」も、皆様のご協力があって、実現し、好評のうちに終了することができました。時間塾は、ヘテロなオリジンをもった学際的な学会には相応しいのではないかと、かねてから暖めていたインタラクティブな情報を与える企画ですが、実現するとは思っていませんでした。時間塾というネーミングは、大変あつかましいですが、大阪にあった緒方洪庵の適塾にヒ

ントを得ました。このような新企画が実現するのも、組織委員会の皆様のご努力と、理事会の理解、そして何より、学会会員の皆様の進取の意気によるものです。どのような評価を受けるかはわかりませんが、何らかのインパクトを与えたことを期待します。

さて、学会が開催された昨年は哺乳類時計遺伝子が発見されてちょうど12年に当たっておりました。この間に、ヒト・哺乳類の分子遺伝学とショウジョウバエ、アカバシカビの古典的遺伝学の結合、生物物理理論の生物学での展開、分子レベルでの検証、という大きな生物学の潮流を担う主軸の研究が、生物リズムの分野で展開したのは、非常に意義深いことだと考えております。しかし、更なる発展には、今までの成果に満足するわけにはいきません。今後はこの分野の生物学的成果のみならず社会的成果を求める圧力がさらに強まるでしょう。私は、生物リズムの分野は未来の生物学を切り開く優れた可能性のある分野と信じています。皆さん、ハングリーでかつ志を見失わず、カッティングエッジとなって時代を切り開こうではありませんか。

## 第16回日本時間生物学会学術大会 参加記

黒澤 元

理化学研究所 基幹研究所

2009年10月24日から27日までの第16回日本時間生物学会学術大会に参加した。会場となったのは、大阪府立国際会議場と大阪市中央公会堂。国際会議場の方は、映画『ゴジラ×メガギラスG消滅作戦』の劇中で、大阪プラズマ発電研究所として登場したという最新の設備の整った巨大な施設。一方の公会堂

は、大正のはじめに大阪の商人・岩本栄之助氏の寄付で作られたネオルネッサンス様式の建築である。

アジア睡眠学会、日本睡眠学会との共催ということで、睡眠に関する発表に気軽に触れることができた。中でも、富田淳博士らのポスターが面白かった。タイトルは「ショウジョウバエの休止行動への個体

間相互作用の影響」。私たちが眠るように、ショウジョウバエも眠る。変異体 *fumin* では、睡眠量の著しい減少が見られるという。富田博士らは今回、*fumin* と *fumin* の変異体を同じチューブに入れたとき、5分間の休止の量が2匹の場合は1匹の場合に比べて約2倍増加した、と報告した。触覚を除いたオス同士では、このような変化は起きないとのこと。さらに、この個体間相互作用には性差があるらしい。ハエは触覚を使って相手の睡眠をどのように認識しているのだろうか。隣人の寝息に聞き耳を立てているショウジョウバエを想像しただけで楽しい。

シンポジウムは魅力的なものばかりであった。その中で、シンポジウム「生体の持つさまざまなリズムの意義」における、Benjamin P. Tu先生らの発表が一番印象に残っている。タイトルは「Logic of Yeast Metabolic Cycle」。酵母の酸素消費量には4-5時間周期のリズムがあるという。さらに遺伝子の



時間塾の会場。



時間塾の様子。沼田先生のお話では楽しい名前の昆虫がたくさん登場した。

半数以上で発現量に振動がみられるとのことだった。私にとって衝撃的だったのは質疑応答の1コマである。オーガナイザーの一人である糸和彦先生は「そのリズムに温度補償性はありますか」と質問された。Tu先生の答えは「ある」。温度補償性は概日時計特有の現象であるように思っていた私はこの答えにとっても驚いた。代謝リズムに温度補償性があるとなれば、概日時計と代謝リズムの設計原理には共通するものがあるのだろうか。

私の専攻は理論生物学である。そんな私にとって、シンポジウム「生物時計の設計原理」における郡宏先生らの発表は勉強になった。タイトルは「時計ダイナミクスの信頼性を最適化する細胞間結合ネットワークの設計原理」。視交叉上核中で数万の神経細胞がどのように結合しているか、という問は重要な問題である。郡先生は簡単な数式を用いて、信頼性（揺らぎの少なさ）を最適化するネットワークは外部入力に対する応答性とトレードオフ関係にあることなどを鮮やかに示された。2つのパラメータが実際に計測されれば、神経細胞の結合様式についての理解は飛躍的に進むにちがいない。

今学会の特徴の1つは、時間塾という新しい企画であろう。オーガナイザーの岡村均先生によれば、時間塾という名は緒方洪庵の適塾からきているという。時間生物学会の指導的立場の人が若手メンバーに最新の知識と時間生物学の展望を語る会、として企画されたそう。塾の講師は12名の方々。お名前を挙げさせていただくと：本間さと先生、深田吉孝先生、近藤孝男先生、岡村均先生、大川匡子先生、上田泰己先生、沼田英治先生、竹村明洋先生、本間研一先生、中尾光之先生、北浜邦夫先生、裏出良博先生。講義の時間は一人45分。内容は、ご自身の研究内容、恩師との出会いの話、若い人へのメッセー



公会堂地下のレストランのオムライス。レストランはいつも賑わっていた。

ジなど様々であった。例えば沼田先生は、きわめて優れた研究者とは、みんなが重要と思っていることを一番先に明らかにする人と、誰もその重要性に気づいていないようなことに気づいて明らかにする人の2通りがあるとお話しになった。自分は後者を目指そうかなと思いつきながら聞いた。時間塾は、講師の先生が聴衆一人一人にメンターとして語りかけるような雰囲気であったように私は感じた。

時間塾では、講師をサポートすべく、各講師に2人のインタビュアー兼コメンテーターがついていた。私は、モデル分野の講師である中尾先生のインタビュアーをつとめさせていただいた。重吉康史先生も一緒だったので心強かった。言うまでもないが、中尾先生は睡眠覚醒リズムの数理的研究で世界的に有名な方である。先生は、生体振動の数理モデルについて入門的な内容から、ご自身のモデルまでわかりやすく話された。質疑応答の際、私は「(数理モデルが物理現象の振る舞いを予測するように、生物で)理論予測をするためのコツはありますか」と質問した。中尾先生の答えは「難しい」。さらに質問を重ねて行くことが私はできず、「難しさ」の詳しい内容を時間塾の中で伺うことはできなかった。

学会後、その点を教えて頂きたくて中尾先生に

伺ったところ、丁寧に教えてくださった。数理モデルについて知って頂くのに役に立つのではないかと思われるので、最後にその一部を紹介させて頂きたい。中尾先生は、「(生物学における)予測とは、何か生物学的なunknownを仮定としてモデルに組み込み、モデルの振る舞いの観測可能な現象との比較によって、仮定のリアリティを検証すること」であるという。このとき「モデルが非線形だったり自由度が大きかったりするとこのような検証プロセスの妥当性が怪しくなる」。よって「予測は難しい」とのことだった。なお、非線形とは、例えばある反応( $A+B \rightarrow C$ )において生成物の合成速度( $dC/dt$ )がAやBに比例(線形)せず $A^2$ や $A^3$ に比例することである。非線形性があると振動は安定になりやすい傾向があり生体振動ではよく使われる。もちろん中尾先生は、難しいから予測はあきらめなさい、と言っておられるわけではないだろう。たしかに難しいが、だからこそチャレンジしたいと思う。

追記：学会後も親切に相談に乗ってくださった中尾先生に感謝いたします。掲載させて頂いた写真は全て重吉先生から頂きました。御礼申し上げます。

## 時間塾印象記

吉川朋子

北海道大学 大学院医学研究科 時間医学講座

時間塾は、第16回日本時間生物学会学術大会の大型企画という位置づけで、学会初日の全日と2日目の午前で開催されました。今回が初めての試みということで、どんな会になるのか、どんなことが学べるのか非常に楽しみにしていました。初日の朝は、大会長である岡村均先生(京都大学)の挨拶で幕を開けました。「時間塾」というネーミングは、緒方洪庵が蘭学や西洋医学を教えた「適塾」が大阪にあったことにちなんだそうです。第6回アジア睡眠学会、日本睡眠学会第34回定期学術集会との合同大会となったせいで、時間生物学会が単独で開催する学術大会よりも参加費が高くなってしまったので、それ

を払って何か得があったと思ってほしいと企画したなどの説明がありました。会場となった大阪市中央公会堂は、天井にスタンドグラスが配されるなど非常に雰囲気のある建物で、大正時代のネオ・ルネッサンス様式の歴史的建築物として、現在は国の重要文化財指定を受けているということです。講師のおひとりである裏出良博先生(大阪バイオサイエンス研究所)の説明によると、その昔、株で儲けた人が建てた建物で、会場となっていた中集会室はダンスホールだったとか。

さて、本題の時間塾の内容ですが、今回は12人の講師の先生それぞれに2人のコメンテーター兼イン

タビュワーが付き、各セッション45分の持ち時間が与えられていました。私もコメンテーター兼インタビュワーのひとりとして参加しましたが、この役目を依頼されたときに知らされたのは、時間塾の目的と持ち時間くらいでした。その目的とは、指導的立場の人が、普段接触することの希な時間生物学会の若手メンバーに、最新の知識と時間生物学の展望を語る会だというものです。現在までの成果が如何にしてなされたか、また、当該分野がどのように進んでいくのかを語る会で、若手の研究者の当該分野への興味を引き立て、さらには、時間生物学会というヘテロなオリジンをもった学際的な分野の集合体において、各々の分野の伝統の保持も狙っているということでした。これに沿ってコメンテーター兼インタビュワーは、講師の先生と事前に打ち合わせをして当日に臨みました。セッション毎に少しずつ異なる進行でしたが、基本的には、講師の先生からのお話があり、それに対してコメンテーターからのコメントや質問、会場からの質問と続きました。講師の先生方が話された内容は、研究分野の歴史的背景の紹介、なぜその分野の研究に従事するに至ったか、研究と自分史など様々でした。いわゆる団塊の世代と呼ばれる年齢層やそれに次ぐ世代の先生方が何人かおられ、大学紛争の時期にどのような学生生活を送ったかなども話題に上がりました（実際に紛争に参加されたという先生はおられなかったようですが）。大学紛争は、テレビなどで取り上げられるのを見る程度にしか知らない世代にとっては、紛争を目の当たりにした先生方の話は、なかなか興味深いものであったはずです。以下にいくつかのセッションを紹介したいと思います。

講師：本間さと先生（北海道大学）

コメンテーター兼インタビュワー：岩崎秀雄先生（名古屋大学）・大石勝隆先生（産業技術総合研究所）

本間さと先生は、女性研究者としての経験や苦労などをご自身の学歴、研究歴、職歴と合わせて話されました。北大医学部の学生時代には大学紛争のせいで休講になったとき自習に励んでいたこと、医学部卒業後に外科に行きたかったがやんわり(?)断られたエピソードなどを披露してくださいました。これまでの経験から培った教訓として挙げられていたものの中に、「周囲からとやかく言われても雑音として無視する」というものがありました。自分の判断に自信を持ってということなのだ解釈しました。もうひとつ「なんとかなる」とおっしゃって

いたもの印象に残りました。会場の女性参加者から、進路や子育てに関する質問も飛び出しましたが、それらに対しての回答も「周囲からとやかく言われても、雑音として無視すればいいです。なんとかなります。」ときっぱり。女性研究者に限らず、悩み多き若手研究者たちは、研究を続けていく勇気をもったのではないのでしょうか。

本間さと先生、研一先生がご夫婦で揃って研究者として活躍されていることは周知の事実です。研究室でも家でもご一緒であることの苦勞などについて、インタビュワーの岩崎先生が「会場の総意を代表して」と前置きした上で質問されました。研究室では、それぞれが忙しくして顔を合わせる時間は多くなく、家では朝型の研一先生に夜型のさと先生というように、時間的住み分けが成り立っているのでは問題ないと答えておられました。

講師：深田吉孝先生（東京大学）

コメンテーター兼インタビュワー：小柳悟先生（九州大学）・池田正明先生（埼玉医科大学）

深田先生は、まず恩師である吉沢透先生（京都大学名誉教授）の写真を出され、ご自分の研究を語る上で欠くことのできない存在であることを話されました。光受容体（オプシンやトランスデューシン）の研究を専門にしてこられたところから、どのようにして時間生物学へと研究分野を広げられてきたかを説明してくださいました。また、その背景で光受容体の研究がどのように進んで行ったのかをわかりやすく解説してくださいました。深田先生は、京都大学で学位を取得された後、札幌医科大学の研究分野が大きく異なる研究室に助手として就職された経験をお持ちです。そこから光受容体の研究を再開され、古巣である京都大学に戻られた経緯などもお話しくださいました。このような経験談は、ポスドク先や就職先を探す若手研究者の参考になったのではないかと思います。

講師：近藤孝男先生（名古屋大学）

コメンテーター兼インタビュワー：土居雅夫先生・山口賀章先生（京都大学）

近藤先生は、学生時代には「理学部ではなく山岳部だ」と言われるほどの山好きだったそうです。ゆっくりでも着実に登るといふ山で培った理念が、研究にも活かされておられるようです。なぜ時間生物学という研究分野を選択されたのか、なぜシアノバクテリアを実験材料として選ばれたのかといった

経緯から話してくださいました。また、国内に限らず、海外の研究者と活発に共同研究を行ってこられた経験などにも触れてくださいました。コンドートロンと呼ばれる測定装置は、時間生物学会では誰もが知る所ですが、この装置を自作するに当たって必要だった電気回路の知識は、卒業研究のときに学ばれたものなのか。自分の専門分野以外の何かに精通しておくことは、非常に大きなアドバンテージになると感じました。近藤先生がお話の最後にまとめられたメッセージの中に、共同研究者とEメールでディスカッションをするなどというものがありました。直接会って話をしなさいというのです。時差のある海外とのやり取りには、会って話すのはおろか、電話さえめったにかけず、もっぱらEメールで済ませている身にとっては貴重な忠告でした。

講師：沼田英治先生（京都大学）

コメンテーター兼インタビュワー：小山時隆先生（京都大学）・吉川朋子（北海道大学）

沼田先生はまず、これまでにやられてきた昆虫における光周性機構、概年リズム、末梢概日リズム、概潮汐リズムについて説明してくださいました。昆虫と言っても、沼田先生が研究で使われる材料には、ホソヘリカメムシやヒメマルカツオブシムシといったユニークな名前が多く含まれます。私自身かねてから疑問に思っていたことですが、なぜそのような（変わった名前の）種が使われるのかという質問も飛び出しました。そして、そのような種が使われる沼田先生ならではの発言として、「(いわゆるモデル生物である) キイロショウジョウバエは絶対に使うまいと思っていた」というものがありました。その信念もむなしく(?)、ついにキイロショウジョウバエを使うに至った経緯も話してください、会場の笑いを誘っていました。後半部分では、沼田先生の考える「きわめて優れた研究者」と「優れた研究者」がいかなるものかを取り上げられました。「きわめて優れた研究者」とは、みんなが重要と思っていることを一番先に明らかにする人や、誰もその重要性に気づいていないようなことに気づいて明らかにする人。「優れた研究者」とは、かつてはその重要性が指摘されたが忘れ去られていることに気づいて明らかにする人や、みんなが重要だと思っているが、あほらしくてやる気がしないことをやってしまう人。

「きわめて優れた研究者」とはいかないまでも、「優れた研究者」にはなりたいたいとおっしゃっていました。

講師：中尾光之先生（東北大学）

コメンテーター兼インタビュワー：重吉康史先生（近畿大学）・黒沢元先生（理化学研究）

中尾先生は、時間生物学会の中では少数派ではありますが、捨て置けない分野であるモデリングを専門とされています。モデリングは、実験系の人間からするとどうしても敷居が高いように思えてしまいがちです。そのことを踏まえて、「眠くならないように、わかりやすく」と前置きされて、数式を使ったモデル構築をわかりやすく説明してくださいました。このような解説は、時間塾のような機会ではなければ聞くことができなかつたと思います。

講師：北浜邦夫先生（フランス国立科学研究所／リヨン第一大学）

コメンテーター兼インタビュワー：岡村均先生（京都大学）

長年にわたってフランスで睡眠の研究を続けておられる北浜先生を特別ゲストとしてお迎えし、コメンテーター兼インタビュワーは、大会長である岡村先生が自ら務められました。睡眠研究の歴史をかなり古い所から解説してください、その中で北浜先生の挙げられてきた成果を、当時のエピソードも交えて説明してくださいました。

時間をオーバーするセッションが続出するほど、どの先生も有意義なお話をしてください、会場からも数多くの質問が出ました。参加人数は平均して100名前後で、多い時は130名を超えたそうです。時間塾は、学会の本会場である大阪国際会議場とは別の大阪市中央公会堂で行われたため、本会場と簡単に行き来ができませんでした。時間塾が国際会議場で開催されれば、もっと多くの参加者が集まったのではないかと恐れ残念です。

最後に、岡村先生をはじめとして、時間塾の企画運営にあたってくださった方々に感謝の意を表したいと思います。また、講師、コメンテーター兼インタビュワーそしてオーディエンスとして参加した方々あってこそこの時間塾だったと思います。このような会がまた企画されることを期待します。

## 時間塾に参加して

新井菜津美

(宇都宮大学大学院農学研究科修士課程1年)

私は現在、飯郷雅之先生の元、修士論文研究に励んでいます。修士として研究を進めて約7ヶ月。私が直面したのは自分の将来像でした。今の研究テーマを追求し、博士課程に進学し、研究者としての職業に就くことを目指すのか、はたまた一般企業の研究職に就くことを考えるのか。そもそも私に研究者の資質はあるのか？修士課程に進学し、学部生のときは異なるプレッシャーの中で研究を進めるうちに、また、他大学の先生方、学生のみなさんとお話しさせていただく機会が増えたことで「研究職とは神様にその才能を与えられたものだけが就ける、特別な職業である」というあたりまえの事実と直面し狼狽していました。折しも時代は平成始まって以来の大不況。学生の就職活動も早期化し、10月1日をもって各企業が採用活動をスタートさせていました。「就活をなめるな」「本気でやらないとニートになるぞ」……こうした声が聞かれるなか、「本気で就職活動をしていたら修士論文研究はおろそかになる。自分の大好きな研究テーマをこのまま進めたい」という気持ちと、将来に対する漠然とした不安が渦巻き、簡単には答えの出ない迷いの中に放り出された気持ちでいっぱい、進学したことすら後悔するようになっていました。「国境の長いトンネルと抜けると雪国であった」……。

学部3年生の夏休み。曇りない空の下、研究生活を開始しました。悩みもなく、ひたすら研究が楽しく。学部4年生で研究室へ本配属となりましたが、あっという間に時間は流れて行きました。研究テーマはハシプトガラスの色覚を分子レベルから解明することで、「カラスは黄色が嫌い？」という俗説を科学的に検証するためにオプシン遺伝子群の網羅的cDNAクローニングを行っていました。ロドプシン、緑色光感受性オプシン、赤色光感受性オプシンのcDNA全長の塩基配列はほどなく決定できましたが、青色光感受性オプシンと紫外光感受性オプシンのcDNAの塩基配列が決定できず、いつの間にか先の見えない長いトンネルに入っていたようでした。卒

論発表会の前日によくcDNA全長の塩基配列が決まり、卒業と同時にトンネルを抜けたと思って安心したのはつかぬ間。私を待ち受けていたのは修士課程という名の雪国でした。ひたすらまっしろで、先をゆく人の影も見えず、轍もない、静かな魔境。自ら灯りを探し、手探りで先に進まなければいけない不安の中、雪という名の障害を漕いで先に進んでいた途中、一筋の光が見えました。それが日本時間生物学会であり、その中で開催された時間塾は私にとって、自分の将来を見つめる貴重な時間となったのです。

私が時間生物学という研究分野に出会ったのは、研究室に配属された学部4年生のときで、研究室の先輩の博士論文研究のテーマがゼブラフィッシュ末梢細胞の生物時計に関するものでした。その頃は自分が生物時計に研究をすることなど夢だにできなかったのですが、修士課程に進んだ後、カラスの特性把握をさらに深め、行動特性を明らかにするための一つの視点として、ハシプトガラスの生物時計の研究を始めることになりました。修士進学後もおそらくこのまま視覚の研究を続けていくのだろうと思っていた矢先のこと、飯郷先生が「プライマー作ったから、PCRかけて」とあっさり時計遺伝子のクローニングを私に申し付けました。表向きはふたつ返事で引き受けましたが、心の中には未知の研究分野に踏み込む不安が渦巻いていました。自ら手を動かして時間生物学の実験始めてほんの7ヶ月ですが、ハシプトガラスのCLOCK、NPAS2、ARNTL (BMAL1)、ARNTL2 (BMAL2) のcDNA部分塩基配列の決定とRT-PCRによる発現部位の解析を行い、第6回アジア睡眠学会、日本睡眠学会第34回定期学術集会、および第16回日本時間生物学会学術大会合同大会に参加して、研究成果「ハシプトガラス (*Corvus macrorhynchos*) 時計遺伝子群のcDNAクローニングと発現解析」をポスター発表することになりました(写真1)。

そんな自分のポスター発表もさることながら、私

がこの学会で気になっていたのが、大会会長でいらっしゃる岡村均先生主催の「時間塾」でした。飯郷先生から「時間塾というセミナーがある」と聞いてはいましたが、実際そこでどんな内容のセミナーが行われるのかはじめはまったく理解しておらず、私がこれまでに参加した学会のイメージから、「凡人の私には一片たりとも理解できない最新の研究に関する難しい講義がひたすら長く続くけど、きっと向学のためになるはず」と考えていました。そんな不安と期待のなかで大慌てて時計遺伝子に関する論文を読み漁り、しゃにむに実験を進め、データを解析し、なんとかポスター印刷に漕ぎ着け、2泊3日の荷物のパッキングをし、学会参加前にすでに私はヘトヘトになっていました。そしてあつという間に10月24日になって大阪に移動し、その夜に開催されたレセプションに参加しました。このレセプションへの参加が、後に私にとって時間生物学会をかけがえのないものにし、さらに人生観を変えるきっかけになるとは、全く予想もしていませんでした。

さて、レセプションに参加した私は、その後で飯郷先生に食事に誘っていただきました。そこで名古屋大学の吉村崇先生、早稲田大学の岩崎秀雄先生、産総研の大石勝隆先生、食総研の大池秀明先生という時間生物学の研究分野をリードしていらっしゃる若手の先生方と食事をさせていただく機会を得ることができました。先生方のお話を拝聴したり、また、先生方が私の研究内容に耳を傾けてくださったりと、素晴らしい食事と会話が進んだところで会はお開きとなりました。お会計をしようとしたとき、岩崎先生からこんな提案を頂いたのです。「明日の時間塾で何か質問してくれるなら、食事代は500円でいいよ。」岩崎先生は翌日に行われる時間塾の司会進行をされるそうで、会場を盛り上げるために、ぜひ何か質問して欲しい、とのことでした。先生方のご好意に甘え、翌日の約束を交わし、その日の夜は更けていきました。

翌10月25日。時間塾が始まりました(写真2)。最初の講師は北海道大学の本間さと先生、司会は岩崎先生と大石先生でした。さと先生のお話で一番印象に残ったのは「Clockのクロニングよりも男女雇用均等法が最近」の一言。さと先生が女性研究者としてここまで成功するために越えてこられた困難やぶつかった悩みを次々とお話しされ、質問事項を考えるのも忘れるくらいさと先生の話に聞き入り、気付けばもう質疑応答の時間。次々と質問の手が拳がり、私は完全にタイミングを逸していました。しかし、

次の瞬間。岩崎先生と目が合った(気がした)のです。ここしかない!と思い、勇気を振り絞りながら手を挙げることに成功。手を挙げる直前まで、一体何を質問しようかとぐるぐると考えを巡らせていましたが、私がした質問は次のようなものでした。

「私は今、修士課程1年生で、ちょうど分岐点にいます。博士課程に進もうか、一般企業に就職しようか悩んでいます。私が今ついている研究室の先生には“自分を超えられないなら、研究者にはなれない”と言われました。さと先生は研究を進めていくなかで、いろんな問題点に直面し、そのたびに周りの言うことは雑音と捉えるようにしてきたそうですが、私も私のボスが言うことは、雑音として流していいのでしょうか?」質問をした私の隣には「俺を超えてみろ」といった飯郷先生の顔。ご本人を目の前にして大変恐縮ではありましたが、この先の将来に不安を抱えていた私は、素直に自信の気持ちを述べてみたのです。さと先生は笑って、私にアドバイスをしてくれました。「そんなことは雑音として聞き流しなさい。周りでもやかく言う人のことは気にしない!」同じ女性として、世界をリードする研究者として大成されているさと先生からのこの一言に、私は大変勇気付けられました。それとともに、私が今抱えている悩みはちっぽけで、将来に不安があるのは誰しも同じことで、あとは自分がどうしたいか次第でどうにでも人生は変えられるのだと気付かされました。

翌10月26日の時間塾終了後には、フランスCNRSの北浜邦夫先生と昼食をご一緒させていただきました。時間塾で伺った睡眠のお話のさらに深い内容をお話いただき、また、素人質問にも真摯に答えてくださり、勉強になりました。北浜先生との会話で驚いたのが、先生の好奇心の強さです。飯郷先生や私に取り組んでいる研究内容をお話させていただいているとき、「僕にちょっと教えて欲しいんだけど」「こんなこと不思議に思っているんだけど」と何度も声がかかりました。研究者のモチベーションの維持には、不思議さにかかに興味を持てるか、さらにそれを追求していく力強さがあるかが鍵となるのかな、と感ずることができました。

時間塾に出席し、これまでの時間生物学を盛り上げて来られた先生方の研究内容をはじめ、研究に対する心構え、かつて思い描いていた夢、そして今からこの先に追求しようとしているロマン、はたまたご自身のプライベートのことまで、本当にざっくばらんに伺うことのできる機会に恵まれました。

ClockやPeriodのクローニングが哺乳類で行われてから13年。今回私が目にしたこと、耳にしたことは、時間生物学の長い歴史の中のごく一部分に過ぎないのかもしれませんが。しかし、時間生物学の歴史に身をゆだね、これからの発展に向けての気概を知り、少しでもその片鱗に触れられたことを嬉しく思います。時間生物学初心者の私が、初めて参加させていただいた本学会で「時間塾」に参加できたことは本当にタイミングが良かったのだと心から思います。企画の労をとられた岡村先生に深く感謝申し上げます。また、時間塾に限らず、今回の合同大会は、研究者としての道を自ら閉ざしかけていた私にとって、多くの素晴らしい出会いの数々に恵まれた、本当に貴重な時間となりました。学会でお会いしたみなさんは、浅学の私を暖かく迎え入れてくださった方ばかりでした。普段は論文でしか名前を拜見できない著名な先生方が目の前にいらして、直接お話しさせていただき、ましてや食事を一緒にさせていただく機会を得たことを大変嬉しく、また光栄に思います。飯郷先生に話したら「いつものことだ」と一蹴されると思います。

「国境の長いトンネルを抜けると秋晴れだった。」

不安の中で見つけたひとすじの光に導かれ、新幹線で戻った宇都宮には、秋晴れの関東平野がありました。冬になると急激に雲が押し寄せ、大荒れの天気になることもあるかもしれません。しかしこの学会で私が理解したことは、困ったときにはアドバイスをいただける、大変恵まれた環境に自分はいらということです。時間塾のあとには、何人かの方に「将来悩んでるんだっけ?」「悩みは尽きないだろうけど頑張って」と声をかけていただき、暖かいアドバイスをいただきました。10月26日のAsian Nightの際には本間さんと先生から「あなたの方がボスよりも必ず長生きするんだから、年寄りのいうことなんて気にしないで頑張って!」と再度励ましをいただきました。かけがえのない時間を皆様と共有できたことを誇りに思います。

本稿を終えるにあたり、本間さんと先生を始め、さまざまなアドバイスしていただいたみなさまに心より深く感謝いたします。平成22年度も日本時間生物学会大会に参加し、皆様とお話させて頂ければと考えております。今後ともよろしくご指導のほどお願い申し上げます。また、本学会の参加の機会を与えてくださるとともに、日々研究のご指導いただいている飯郷先生に心から御礼申し上げます。

## 追記

現在、私は一般企業への就職を視野に入れて就職活動を行っています。志望業界、志望業種はライフサイエンス機器、試薬メーカーの製品開発や技術営業です。このたびの日本時間生物学会や、他の色々な学会、研究会で多くの先生方、志の高い学生の皆様とお会いし、お話をさせていただき、研究内容や研究に対する姿勢だけでなく、人生においても多くのアドバイスを頂きました。その後、様々思案した結果、私にできることは「研究のプロフェッショナルを支えるプロフェッショナルになり、お世話になった先生方、そして研究者として未来のある学生のみなさまを陰で支えることだ」と考えました。とは言うものの、合同大会以後もふたつの学会に参加して発表を行い、「博士課程に進学し、この先もまだまだ研究を進めたい」と心の底から感じ、博士課程進学に未練たらたらな自分もいるのが現実です。答えがでるのは1年後ですが、自分の納得できる最終判断をしたいと考えています。



写真1. ポスターの前に立つ筆者



写真2. いざ、時間塾へ!

## 第 17 回日本時間生物学会学術大会

第 17 回日本時間生物学会学術大会を下記の要領で開催致しますのでご案内申し上げます。  
会員皆様の多数の参加をお待ちしております。

第 17 回日本時間生物学会学術大会

大会長 三島 和夫

国立精神・神経医療研究センター  
精神保健研究所精神生理研究部部长

### 会 期

平成 22 年 11 月 20 日(土)、21 日(日)

### 会 場

早稲田大学国際会議場・井深大記念ホール

〒169-0051 新宿区西早稲田 1-20-14

TEL:03-5286-1755 FAX:03-5272-2063

### プログラム

教育講演 1、特別講演 1、シンポジウム 6 を予定しています。

一般演題はすべてポスターセッションを予定しております。

### 演題申込

大学医療情報ネットワーク(UMIN)を利用したオンライン演題登録とします。

8 月 18 日(水)締め切り予定です。

### お問い合わせ

第 17 回日本時間生物学会学術大会事務局 北村真吾

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神生理研究部

〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1

TEL: 042-346-2014 FAX: 042-346-2072

E-mail: [jsc2010@ncnp.go.jp](mailto:jsc2010@ncnp.go.jp)

大会 HP: <http://www.sleepmed.jp/jsc2010/>

## 第8回(2010年度)日本時間生物学会 学術奨励賞公募のお知らせ

この学術奨励賞制度は時間生物学領域で顕著な業績をあげ、今後の活躍が期待される若手研究者を表彰するためのもので、年齢37歳までの方を対象とし、原則として基礎科学部門1名、臨床・社会科学部門1名の計2名を表彰します。自薦・他薦を問いませんので、第8回学術奨励賞へどしどしご応募ください。応募にあたっては下記の様式に従って書類一式を提出して下さい。

■応募締め切り：平成22年7月30日（金）必着

■応募書類あて先：〒162-8480 東京都新宿区若松町2-2

早稲田大学先端生命医科学センター 柴田研究室内

日本時間生物学会事務局 柴田 重信

日本時間生物学会学術奨励賞選考委員長

深田 吉孝（東京大学）

---

### 時間生物学会学術奨励賞候補者調書

1. 希望審査部門：基礎科学部門もしくは臨床・社会科学部門の一方を選択

(ふりがな)

2. 氏名：

3. 生年月日：

4. 現職：

5. 最終学歴ならびに職歴：

6. 学会等での表彰歴：

7. 本件に関する連絡担当者名とメールアドレス：

8. 業績

1) 研究課題名：

2) 研究の内容：

3) 時間生物学に対するこれまでの貢献と今後の可能性（具体的に分かり易く記述すること）：

4) 論文リスト（ピアレビューのある原著論文のみ）

5) 代表的な論文の別刷（3編以内；できればそのPDFファイルも添付）

## 2010年度JC(日本時間生物学会誌)デザインコンペ結果発表!

今年度の時間生物学会誌の表紙のデザインを、コンペとして広く公募しました。3月までに52名の方々から、計69点に及ぶ多数の応募を頂きました。力作をお寄せいただきました皆様に心より感謝申し上げます。

審査は木本圭子氏(審査委員長・メディアアーティスト)を中心に、井上恵美子氏(アーティスト)、および岩崎(編集委員コンペ担当)も加わり、長時間に亘って行いました。当初は優秀作2点および入選数点を選考する予定でしたが、下記の木本氏の講評にあるように力作ぞろいであったため、大賞1点(本号表紙)、準大賞1点(次号表紙)、優秀賞3点、入選作6点を選び、広く懸賞させていただくこととなりました。大賞の屋宜さんの作者の言葉、プロフィールは裏表紙をご覧ください。また、入選作は時間生物学会のホームページでも公開してあります。作者の言葉も併せて掲載してありますので、ぜひご覧いただければと存じます。(担当委員:岩崎秀雄)

### 講評:木本圭子(審査委員長・メディアアーティスト)

「時間生物学」という誌名の学会誌のデザインの募集である。「時間」と「生物」、生物の専門家でなくとも、興味を抱かない者のないキーワードが2つも入っている。そのためか日本全国(北海道から九州まで)から年齢、職業様々な方々から多くの作品を送っていただいた。

さて、「時間」にはクロノスとカイロスという2つがあるとギリシアの時代には認識されていたそうである。クロノスは均等に進む時計(クロック)であるが、もうひとつ複雑多様な得体のしれない時間としてカイロスという概念がある。

「生物」というとき、対象と観察者とは完全に分離できるのだろうか?表紙作品を送っていただいた方々のコメントの多くは「観察者も含んだ系としての生物」を問題にしていた。観測者が分離できないとき時間は単なるクロノスだけではないのではないか?我々が生物を研究対象にするときはおのずと自身を含み時間を波打たせているのではないか?内部からの観察とは何かを問う作品が多数を占めた。

生成、成長、接触、浸透、時刻、時計…様々なキーワードで作品が制作されている。しかし、今回は学会誌の表紙であるから、作品は「思考される作品」がふさわしい。現象の記述や記録で終わるのではなく、また造形力だけでなく「その場所においてその時間を呼吸し、生物と観察者である自身とに通路を開き、往復反復の螺旋を踏んできた作品」を選ぶ事を心がけた。

大賞の屋宜久美子さんの作品は、緻密で触覚的な内から増殖する充実した力と、外界との拮抗、その両者が不安定性を含みながらも確としたバランスによって相互に呼応している。作者の言葉にもあるように、生死は分割も区別もされず互いに浸透し反転を繰り返す。生物学的な死の判定を越えて生きるとは何かを問う意識を含んだ作品であり、表現力、コンセプト共に大賞にふさわしい作品である。

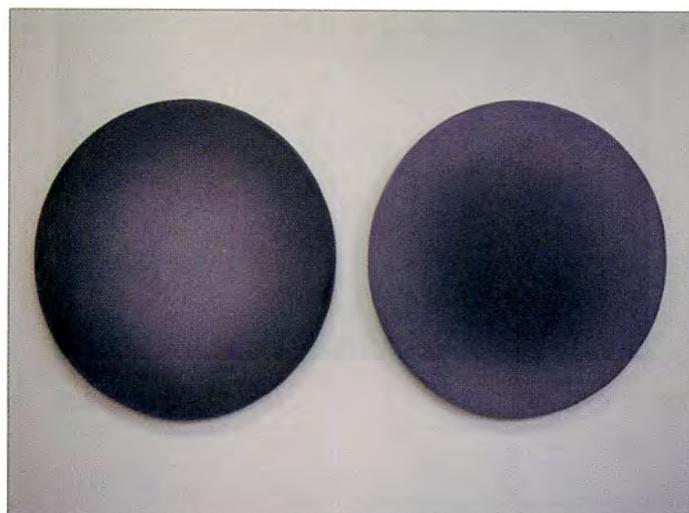
準大賞の三上嘉啓さんの作品は、生物の組織のように複雑に絡んだりズミカルな構造が、柔らかくかつ強靱に描かれている。その細部まで1つの神経の緩みもない作品は、まるで作者自身が生物組織の一部になって自身と世界の区別なく生と接触し愛おしんでいるようだ。

優秀賞の上田亜矢子さんの架空の生物、本間商人さんの有機的なガラスの造形共に、生命現象への深い観察から自身の問題を抽出し、人工的な素材や技法へと転換する操作が施されている。そしてその過程における様々な思考が作品に現れている。あつみけいこさんの作品は緑藻そのものであるが、これも作者の言葉にあるように人為的に見える瞬間を発見しそのときに流れる時間を問題にしている。いずれも自然科学の学会誌の表紙に使わせていただきたい作品であった。よって選考は難航し、日本時間生物学会デザインコンペ担当委員との長時間にわたる論議を必要とした。また、入選の黒川徹さん、村上智美さん、池上淳さん、野下悟司さん、今井路子さん、伊佐皆子さん、いずれもオリジナリティに溢れ審査員の死角を突いた作品群である。ただ、「表紙見開きでの使用」という意味において、若干の差があったと思われる。

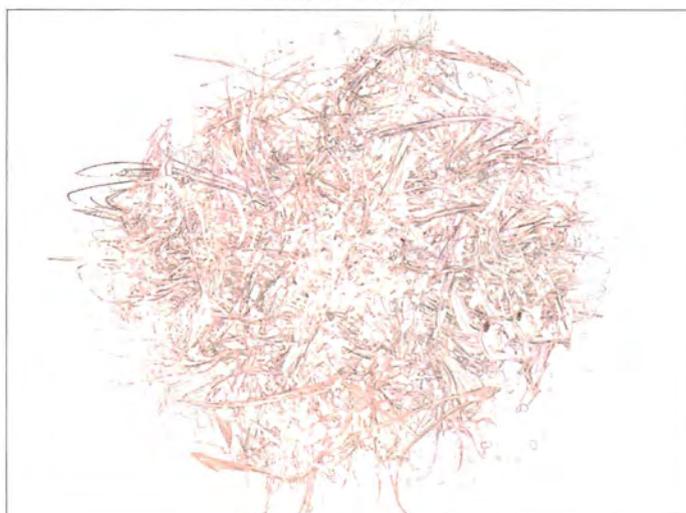
応募いただいた作品は、いずれも審査メンバーの予想を越えた力作、奇作、問題作であり、審査では時間、生物、自然科学、表現へ向かう、真摯な個人と時代の問題を改めて多層的に認識させられるカイロスの時が流れた。

2010年度JC(日本時間生物学会誌)デザインコンペ入賞作品

大賞 屋宜久美子



準大賞 三上嘉啓



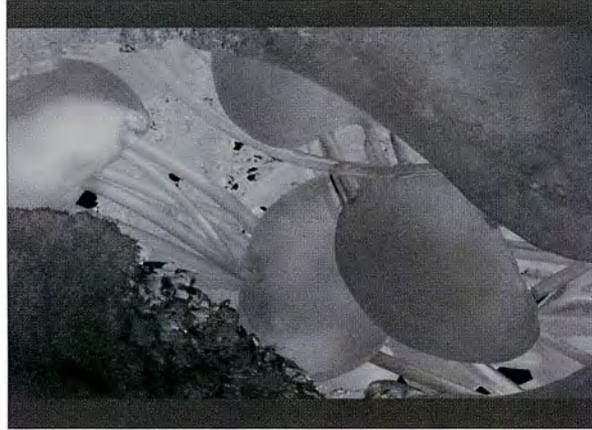
優秀賞 あつみけいこ



優秀賞 上田亜矢子



優秀賞 本間商人



入選 伊佐皆子



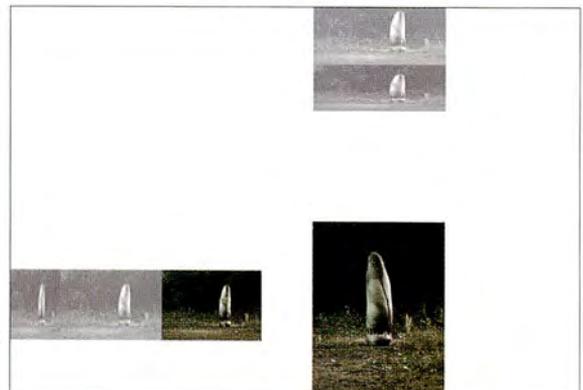
入選 池上淳



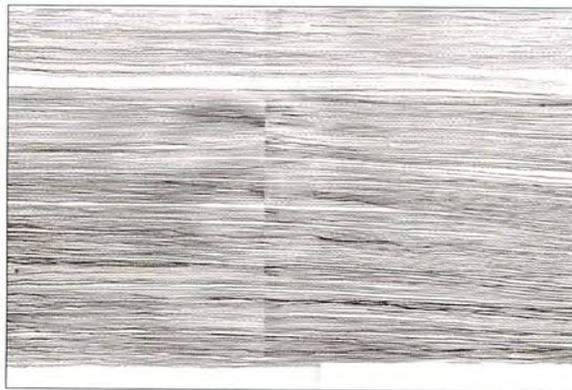
入選 今井路子



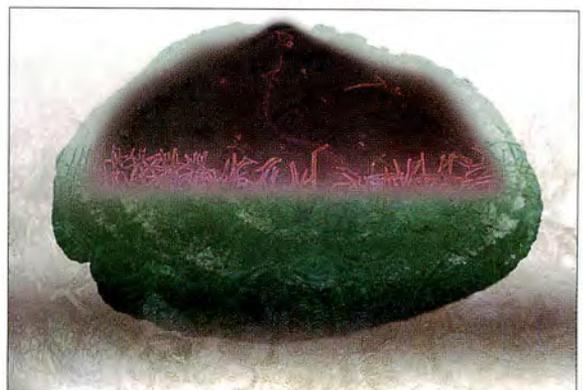
入選 黒川徹



入選 野下悟司



入選 村上智美



# 日本時間生物学会会則

制 定 2001年 1月 1日  
改 正 2006年11月30日

## 1章 名称

本会は日本時間生物学会（Japanese Society for Chronobiology）と称する。

## 2章 目的と事業

1. 本会は、生物の周期現象に関する科学的研究を推進し、時間生物学の進歩発展を図ること、およびその成果を広め、人類の健康と福祉に寄与することを目的とする。
2. 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行なう。
  - 1) 学術大会及び総会の開催
  - 2) 会誌等の発行
  - 3) その他本会の目的を達成するために必要とされる事業

## 3章 組織と運営

### （会員）

1. 本会の会員は正会員、名誉会員、賛助会員、臨時会員よりなる。
2. 正会員は、本会の目的に賛同し、所定の手続きを経て、年度会費を納めた者とする。正会員の入会及び退会は別に定める規則による。
3. 名誉会員は本会に功労のあった65歳以上の会員で、理事会が推薦し総会の承認を得た者とする。
4. 賛助会員は本会の目的に賛同し、本会の事業に財政的援助を行なう者で、理事会の承認を得た者とする。
5. 臨時会員は、正会員の紹介により、学術集会の参加費を納めた者とする。

### （評議員）

1. 評議員は推薦基準に従って正会員を評議員として推薦し、これを理事会が決定する。任期は6年で再任を妨げない。
2. 評議員は学会の活動を積極的に行ない、理事を選出する。

### （役員）

1. 本会には次の役員を置く。

理事長1名、事務局長1名、理事若干名、監査委員1名

役員は正会員でなければならない。役員の任期は3年とし、再任を妨げない。
2. 評議員の選挙で評議員の中から理事10名を選出し、総会において決定する。
3. 理事は理事会を組織し、本会の事業を行う。
4. 理事長は理事の互選で選ばれ、本会を代表し、会務を司り、総会および理事会を召集する。
5. 理事会は互選で事務局長を選任し、会の総務、財務を担当させる。
6. 理事会は本会の事業を行うために、必要に応じて専門委員会を設置することができる。専門委員会は評議員から構成され、委員長は理事をあてる。これらの委員の任期は理事の改選までとする。
7. 理事会は評議員の中から監査委員を選出する。理事がこれを兼務することはできない。
8. 理事会は学術大会会長を選出し、総会でこれを決定する。学術大会会長は理事でない場合はオブザーバーとして理事会に参加するように努める。
9. 理事長は理事会の承認を得て、学会の運営に対する助言を行う顧問をおくことができる。顧問は65歳以上の正会員とし、任期は理事会の任期終了までとする。

### （総会）

1. 本会の事業および組織・運営に関する最終の決定は、総会の議決による。

2. 総会は、正会員より構成される。定期総会は原則として毎年1回開催され、理事長がこれを招集する。
3. 定期総会の議長は、大会会長がこれにあたる。
4. 理事長が必要と認めた場合、あるいは正会員の4分の1以上 または理事の2分の1以上の要請があった場合には、理事長は臨時総会を招集する。
5. 総会の議決は、出席者の過半数の賛成を必要とする。

#### (学術大会)

学術大会は、原則として毎年1回開催し、その企画・運営は学術大会会長がこれにあたる。

#### 4章 会計

1. 本会の年度会費は、別に定める細則により納入するものとする。
2. 本会の会計年度は、毎年1月1日に始まり、12月31日に終わる。

#### 5章 会則の変更

本会の会則の改正は、理事会の審議を経て、総会における出席者の3分の2以上の同意を経なければならない。

#### 付則

1. 本改正会則は、2001年1月1日から施行する。
2. 本改正にともない、旧会則の学会会長、運営委員、専門委員はそれぞれ、理事長、理事および専門委員に就任し、任期は2001年度までとする。
3. 本改正にともない、運営委員会は評議員候補者を選出し、総会へ推薦する。

#### 会則施行内規

##### 1. 入会及び退会手続き

正会員の入会は、所定の様式により、事務局長まで届け出、理事会の承認を得なければならない。また退会しようとする者は、事務局長まで書面をもって届け出なければならない。

##### 2. 会費納入

- 1) 正会員の年会費は、5,000円とする。ただし大学院学生等は3,000円とする。
- 2) 名誉会員は会費及び学術大会参加費を免除する。
- 3) 賛助会員の年会費は、1口、20,000円とする。
- 4) 年会費の改訂は総会の議決を必要とする。
- 5) 会費未納2年以上経過した会員には、学会誌の発送を停止し、会費納入の督促を行う。
- 6) 長期にわたり年会費を滞納した者は、理事会の承認を得て、除名することができる。

##### 3. 評議員の推薦基準

- 1) 評議員の推薦基準は、原則として本会に所属し3年以上の活発な活動を行い、本会の目的とする研究分野および関連分野での十分な研究歴と業績をもつ(筆頭著者としての原著論文2報以上)ものとする。
- 2) 会員歴が3年未満でも、以下の条件を満たす会員は、理事の推薦と理事会の承認があれば、評議員として推薦できる。
  - 本会の目的とする研究分野と関連する分野で5年以上の研究歴を持っていること。
  - 本会の目的とする研究分野に関連する学会に3年以上所属し活発な活動を行っていること。
  - 上記の研究分野および関連分野で筆頭著者としての原著論文が2報以上あること。
  - 年齢が35歳以上であること。
- 3) 学会の活動を積極的に行うため、大会に直近の3年間に少なくとも1回は学術大会に参加することを再任の基準とする。

##### 4. 理事の選出

- 1) 投票は無記名で5名以内の連記とする。
- 2) 理事長は分野を勘案し、5名の理事を評議員の中から追加して任命することが出来る。

## 5. 専門委員会

以下の専門委員会をおく。

- 編集委員会
- 国際交流委員会
- 評議委員推薦委員会
- 広報委員会
- 将来計画委員会
- 選挙管理委員会
- 奨励賞選考委員会
- 学術委員会
- その他、理事会が必要と認めたもの。

6. 学会事務局（会計責任者）は事務局長の所属する機関に置く。

## 7. 日本時間生物学会学術奨励賞の選考基準

- 1) 時間生物学領域で顕著な業績をあげ、今後の活躍が期待される若手研究者を表彰する。
- 2) 本賞受賞者の年齢制限は、原則として応募時点で37歳以下とする。
- 3) 上記の目的で理事の中から委員長1名、委員4名より成る選考委員会を設け、公募により募集した候補者の中から本賞受賞者を原則として毎年基礎・科学部門1、臨床・社会部門1の計2名選定し、賞金を贈呈する。
- 4) 委員会は毎年設置し、委員長及び委員を理事会が理事の中から選出し、選考委員の任期は理事の期間とする。

## 8. 賛助会員に関する取り決め

### 1) 賛助会員の定義

- 賛助会員は本会の目的に賛同し、本会の事業に財政的援助を行う者で、理事会の承認を得た者とする。

### 2) 会費

- 賛助会員の年会費は、一口（20,000円）以上とする。

### 3) 賛助会員の特典

- 一口につき1名の大会参加費を事務局が負担する。
- 日本時間生物学会会誌に賛助会員リストを掲載し、謝意を表す。
- 日本時間生物学会会誌に広告記事を掲載できるものとする。学会誌への広告記事の掲載は1年間（会費の有効期間）とし、掲載ページの場所と大きさは口数に応じて事務局で判断する。
- 日本時間生物学会の大会での展示などをする場合は優遇する。

### 4) 賛助会員の会費の取り扱い

- 賛助会員の会費を学術大会の運営費に充当する場合は、6割を超えてはならない。

## 9. 学術大会の発表に関する取り決め

学術大会の「一般演題」発表の発表者（登壇者）は会員とする。

## 10. 時間生物学会優秀ポスター賞の制定

- 1) 賞の名称および目的：賞の名称は日本時間生物学会学術大会優秀ポスター賞とし、若手研究者の育成を目的とする。
- 2) 対象者：受賞対象者は日本時間生物学会学術大会において優秀なポスター発表をした者とする。
- 3) 人数：受賞者の人数はおおむね発表者の5～10%で、基礎・科学部門4名、臨床・社会部門2名を基本とし、柔軟に対応する。同一研究室から複数の受賞者を選出しない。
- 4) 選考：選考は選考委員会によって下記のように行う。
  - 理事会において、理事1名および若手研究者3～4名からなる選考委員会のメンバーを選出する。選考委員の任期は理事の任期に準ずる。

- 選考委員会の委員長は理事が務める。
  - 選考委員会において学会会員の中から審査員を選出する。審査員の人数は発表者の20%程度とする。
  - 審査員は学会会期中に全てのポスター発表に目を通し、優秀なポスター発表を選び投票する。投票の方法は別に定める。(附則1)
  - 投票結果に基づき、選考委員会で受賞者を決定する。(附則2)
- 5) 発表：学術大会期間中に受賞者を発表して表彰する。
- 6) 賞品：賞状に加え、学会参加費及び懇親会参加費に相当する金額の賞金を贈呈する。これに学術大会会長の選定した賞品を追加することは妨げない。
- ※附則1 審査員は、受賞者の人数の範囲内で基礎・臨床別に優秀ポスターに順位を付けて記名投票する。場合によっては順位をつけなくても良い。
- ※附則2 原則として得票数に基づいて選考するが、順位、受賞歴なども考慮する。
11. この内規の改定は理事会の議決を必要とする。

2005年2月2日一部変更	6. 学会事務局設置に関する記述を追加
2005年4月23日一部変更	5. 学術委員会を追加
	7. 学術奨励賞選考基準を追加
2005年7月8日一部変更	8. 賛助会員に関する取り決めに追加
2006年4月22日一部変更	2. 5) 学会誌発送停止基準を追加
2006年8月4日一部変更	9. 一般演題登壇者の取り決めに追加
2009年11月20日一部変更	10. 優秀ポスター賞制定を追加

## 賛助会員リスト (50音順)

以下の団体（代表者、敬称略）からは賛助会員として学会運営にご協力いただいております。お名前を掲載し感謝いたします。

三協ラボサービス（株）

（椎橋明広）

（株）薬研社

（鈴木泰志）

時間生物学会事務局

# 執筆要領

## 原稿について

本誌では、投稿原稿を受け付けています。以下の執筆要領にしたがって原稿を編集局までお送り下さい。原稿の採用については、編集委員会が中心になって査読を行います。必要に応じて関連分野の専門家に依頼し決定します。

原稿は、ワードプロセッサまたはコンピュータソフトを用いて作成する。原稿のファイルを図表のファイルとともに、編集局へメールの添付書類にてお送りください。念のため、書式付テキスト形式（RTF形式）で保存したファイルも添付するようにしてください。メールで送信できない場合には、プリントアウトした原稿1部（図表を含む）とそれらのファイルを保存したCD-ROMなどを編集局へ送付下さい。ワープロソフトは一般に使われているものなら何でも結構ですが、使用したOS、ワープロソフト、氏名及びファイル名を記憶媒体の上に明記して下さい。なお、この場合にも念のため、RTF形式で保存したファイルも添付するようにして下さい。

図版等のカラー印刷につきましては、編集担当までお問い合わせ下さい。

総説と技術ノートの著者には、別刷り50部を無料でさしあげます。50部以上希望の場合は有料となりますので、編集局までその旨連絡して下さい。また、非会員で総説または技術ノートを執筆いただいた場合、会費免除で1年間本学会会員になれます。

### 1. 総説と技術ノート（電子ファイルで投稿の場合には、5）は無くて結構です）

- 1) 原稿の長さは、図、表、文献を含め刷り上がりで4～5ページ程度（1頁は約2100字と考えて下さい：横1行23文字で1頁46×2=92行）とする。
- 2) 第1頁に表題、著者名、所属及びその所在地、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス及び脚注（必要がある場合）を記す。
- 3) 第2頁に400字程度のアブストラクトを記入する。
- 4) 本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・とする。
- 5) 書体の指定は、プリントアウトした原稿に朱で行い、斜体（イタリック体）は1本下線（ \_\_\_\_\_ ）、太文字（ゴシック体）は波下線（~~~~~）とする。
- 6) 参考文献の数は特に制限しないが、50編以内が望ましい。参考文献は、引用順に通し番号を付けて文末にまとめて掲げる。本文中の引用箇所には、通し番号を[ ]で示す。  
(例) Aschoffによる[1]、・・・である[2-4]。
- 7) 文末の参考文献の記載は、次のようにする。  
[雑誌] 通し番号) 著者名：誌名、巻数、ページ（発行年）  
[書籍] 通し番号) 著者名：書名、ページ、発行所（発行年）  
(例) 1) Aschoff J, Gerecke U, Wever R: Jpn J Physiol 17:450-457 (1967)  
2) Aschoff J: Circadian Clocks, ed. Aschoff J, pp 95-111, North-Holland, Amsterdam (1965)
- 8) 表は原則として3～5程度とするが、必要に応じて増やすことができる。簡潔な標題と必要な説明をつけて、本文とは別の用紙に作成する。
- 9) 図は原則として3～5程度とするが、必要に応じて増やすことができる。図には簡単な標題を付ける。図の標題と説明は別紙にまとめる。
- 10) 図及び表は、図1、図2、・・・、表1、表2、・・・の通し番号で表示する。
- 11) 図及び表を文献から引用した場合、引用を明記するとともに、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可をとっておく。

## 2. 研究グループ

研究室や研究グループの紹介記事。刷り上がりで1～2頁程度。執筆者を含む顔写真、または研究現場のスナップ写真を少なくとも1枚は添付する。写真には標題と説明を付ける。

## 3. 海外レポート

留学などで滞在した研究室、訪問した研究施設、あるいは海外調査や見聞の紹介記事。写真があれば添付する。刷り上がりで2～4頁程度とする。

## 4. 関連集会報告

国内外の関連集会の紹介記事。写真があれば添付する。刷り上がりで2～4頁程度。

## 編集後記

■16巻1号をお届けいたします。今回は昨年度の本学会研究奨励賞受賞者論文、欧州時間生物学会若手奨励賞受賞者論文に加えて、4件の総説を掲載いたしました。それぞれ読み応え充分な力作であり、執筆者の方々に感謝いたします。また、本間理事長には、日本の時間生物学の歴史をまとめて頂きました。周期性に関する研究をわが国で最初に行ったのは誰であったかご存知でしたでしょうか。今後世界の研究史についてもご執筆いただけるとのことで、楽しみにお待ちしております。

■海外だよりには、最近海外で研究室を立ち上げられた名越絵美さんに、そこに到るまでの海外での経験談をお書きいただきました。若い方々には海外でポジションを得るにはどうすれば良いのか、大いに参考にさせていただけると思います。

■表紙のデザインは、今回公募による多数の応募作品の中から、厳正な審査を経て採用されたものです。審査の意図やデザインの意味するところなど、審査委員の講評や作者の説明をご覧いただければと思います。また、その他の入賞作品についても本誌の審査結果のページと学会のホームページに掲載されておりますので、是非ご覧下さい。

■さて、新しい年度が始まり既に一月半が経過しようとしています。今年にはKonopka&Benzer(1971)によりショウジョウバエ時計突然変異*period*がPNASに発表されて39年目に当たります。この発見以来、1984年の*period* 遺伝子のクローニング、1997年の哺乳類時計遺伝子のクローニングと、13年ごとに時間生物学の大きな発見がなされてきており、今年はその大発見が予測される年に当たります。どのような発見があるのか、大いに期待したいと思います。

時間生物学 Vol. 16, No. 1 (2010)

平成22年5月31日発行

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

(事務局) 〒162-8480 東京都新宿区若松町2-2

早稲田大学先端生命医科学センター 柴田研究室内

Tel&Fax：03-3341-9815

(編集局) 〒700-8530 岡山市北区津島中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