

目次

巻頭言	時間生物学の4つの問い	沼田 英治	1
第9回学術奨励賞受賞者論文			
	「素晴らしい出会いと幸運に恵まれて」	安藤 仁	2
	「精神活動における内因性制御の関与」	栗山 健一	6
	「Research Locally, Think Globally」	中畑 泰和	10
総説			
	「哺乳類の行動リズムと時計遺伝子」	増渕 悟	15
	「振動と同期の数学的思考法Ⅰ」	郡 宏	22
	「時間生物学の歴史—世界編」	本間 研一	36
第18回日本時間生物学会学術大会関連			
	「第18回日本時間生物学会学術大会を開催して」	近藤 孝男	40
関連学会参加記			
	「GCOE International Symposium “Designing the Circadian Clock” 体験記」	富田 淳	41
	「International Symposium on Photonic Bioimaging & Satellite Symposium of WorldSleep 2011 on Human Circadian Clock — the 50th anniversary of temporal isolation study —に参加して」	吉川 朋子	42
事務局報告			
	第19回日本時間生物学会学術大会のお知らせ		51
	第10回日本時間生物学会学術奨励賞公募のお知らせ		58
	日本時間生物学会会則		59
	賛助会員リスト		63
	執筆要領		64
編集後記			

●●●●●●●●●●●●●●●● 卷 頭 言 ●●●●●●●●●●●●●●●●

時間生物学の4つの問い

沼田英治[✉]

京都大学大学院理学研究科

巻頭言を依頼されたのは生まれて初めてのことである。これまでの巻頭言を拝見すると、とても立派な内容が書かれているので、わたしも何か気の利いたことを書かなければならないとは思うのだが、なかなかアイデアがわからない。自分で考えられないなら、昔の偉い先生のいわれたことを書いたらよいただろうと姑息なことを考えるに至った。

かつてJulian S. Huxleyという進化生物学者がいた。彼は、DarwinのブルドッグといわれたThomas H. Huxleyの孫であり、弟には「すばらしい新世界」などで知られる作家のAldous L. Huxleyと、神経細胞の活動電位の研究でノーベル生理学・医学賞を受賞したAndrew F. Huxleyがいるという、驚くべき血筋の人であった。そのJulian S. Huxleyは生物学の重要な課題として、因果関係 causation、生存価 survival value、進化 evolutionの3つを好んで挙げた。エソロジー ethologyを確立した業績で後にノーベル生理学・医学賞を受賞することになるNikolas Tinbergenは、1963年に書いたKonrad Lorenz（後にノーベル賞を同時に受賞することになる）の60歳の誕生日にささげる論文において、エソロジーを「行動の生物学 the biological study of behaviour」であると定義し、その重要な課題として、上記の3つに個体発生 ontogenyを追加した。ここでいうontogenyの研究は、発生にともなって自発的に発現する行動だけではなく、学習の過程も対象にしている。こうして、今日ではたいていのエソロジーの教科書に掲載されている「エソロジーの4つの問い」が提示された。causationとontogenyは主としてメカニズムに関係する至近的問題、survival valueとevolutionは自然の中での意義に関係する究極的問題と位置づけられる。

Tinbergenは、単にエソロジーには4つの課題があると列挙しただけではない。この論文では4つの課題にそれぞれ対応する節に対してObservation and Descriptionという節が先立っており、4つの課題に挑戦する以前に行動をきちんと観察し記述することの重要性が示されている。今日では、ethologyはそのままカタカナでエソロジーと書かれたり、「動物行動学」と訳されたりしているが、かつて「行動生理学」と訳されていたこともある。すなわち、初期のエソロジーは行動のしくみをさぐることを目的とする生理学の一分野であった。それに対して、Tinbergenは、至近的問題だけに答えても動物の行動をわかったことにはならないと指摘し、行動をきちんと観察して記述し、4つの問いのすべてに答えることがエソロジーの目的であることを強調した。

この「エソロジーの4つの問い」はHuxleyの「生物学の3つの問い」を補充、発展させたものであるから、エソロジー以外の生物学にも適用できるはずである。時間生物学は、「生物のもつ周期的現象の生物学」と考えられるので、「時間生物学の4つの問い」として捉えなおすことが可能である。生物のもつ周期的現象をきちんと観察して記述し、そして4つの問い、因果関係と生存価、個体発生、進化のすべてに答えることが時間生物学の目的として重要になる。

ここまで述べてきたのは純粋生物学（基礎生物学）としての時間生物学についてであるが、時間生物学にはさらに、応用時間生物学というべき分野が存在する。一般には、純粋科学と応用科学は別の学会組織になっており、前者の中でも至近的問題に答えることを目的とする学会と究極的問題に答える学会は別になっていることが多い。一方、比較的新しく学問分野として確立された時間生物学では、そのような細分化は行なわれず、純粋科学として4つの問いのすべてに答える柱と、わたしたち人間の健康と結びついたもうひとつの柱によって支えられている。日本時間生物学会には、これからさらに幅広い学問領域に携わる研究者を包括し、学術大会や学会誌では学際的に活発な議論を交わすことのできる学会として、発展してもらいたい。

✉numata@ethol.zool.kyoto-u.ac.jp

素晴らしい出会いと幸運に恵まれて

安藤 仁[✉]

自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門

1. はじめに

この度は学術奨励賞を授与いただき、大変うれしく、光栄に存じます。

先日、事務局長の海老原史樹文教授より受賞のご連絡をいただいた際に、「講演は研究についてのみならず、研究歴、研究の発想に至った経緯、苦労話などを面白可笑しく喋っていただきたい」とのリクエストがあった。そして、前年度の受賞論文では、明石真教授が独学で時間生物学研究に参入されたご苦労を「出遅れ世代」として語られ、それに大変感銘を受けたことを思い出し、正直、あのような話を面白可笑しくというのは私には難しいと感じた。しかし、思い起こしてみると、今回、臨床・社会部門の学術奨励賞受賞者がでたのは実に4年ぶりのことであり、この一因としては、臨床系研究者が基礎系研究者とはかなり異なる研究人生を送っているために、早くには研究成果をあげにくいことがあげられる。そこで、本論文では、多くの方々（特に基礎系研究者の方）には何の役にも立たないであろうが、私と同じような立場にある一部のほうが希望を抱く一助になればと思い、ちょっと（いや、かなり？）奇異な臨床系の一研究者の学術奨励賞受賞までの道程を紹介してみたい。

2. 生体リズムとの出会い

私は一浪して金沢大学医学部に入学し、どうにか留年せずに6年間で卒業し、25歳時に医師になった。その後、直ちに金沢大学大学院に進学したが、臨床系（内科）の大学院であったため、1年目は大学病院で臨床研修を受け（医師として診療を行っていたが、大学院生なので給料はなし）、2年目は隣県の一般病院にて臨床研修を受けた（この1年間は大学院を休学した）。この研修医時代に、数名の印象深い内分泌疾患患者さんと出会ったことが、私が

時間生物学者の端くれとなる最初のきっかけとなった。それらの患者さんの診療を行う中で、正常な状態ではコルチゾールなどのさまざまなホルモンの血中濃度がダイナミックな日内変動を呈すること、その分泌量はフィードバックループにより厳密に調節されていること、そして、それらの異常により体調のみならず性格までもが劇的に変化することに強烈なインパクトを受け、『この領域ならきっと生涯興味を持ち続けられるだろう』と3年目からの専門分野として内分泌代謝学を選択した。

3. 研究生活との出会い

3年目に大学院に復学し基礎研究を開始したが、その年の実験内容はほとんど見学程度であった。というのも、大学院生といいながら隣県の一般病院に常勤医として出張（*）しており、なかなか大学には戻れなかったからである（*世間一般の言葉では「就職」なのだが、私たちはこれを「出張」と呼んでいる）。翌年からは大学のある金沢市内の一般病院に出張（転勤）となり、ようやく本格的に動物実験を開始したが、その頃はいつもマウスに恐怖感を抱いていた。なぜなら、動物実験を行うのはいつも病院の勤務終了後、すなわち、飼育室の消灯後（暗期）だったために、マウスが活発に動きまわり、初心者には扱いにくかったのである（明期のマウスが比較のおとなしく、扱いやすいことに驚いたのは、実にその5年後のことだった）。そして、どうにかこうにか30歳時に大学院を修了し、その後は大学病院に勤務することになったが、身分は日雇い（日給数千円、契約は日々更新）の医員であり、アルバイトも行いながら細々と雑多な研究を行っていた。そのため、『一度はじっくりと研究センターの生活を送ってみたい』『ライフワークとなるような研究テーマをみつけない』との思いが募っていたところ、ちょ

✉h-ando@jichi.ac.jp

うど自治医科大学の藤村昭夫教授よりポストドクの話
を頂き、33歳時にポストドクになった。

4. 時間薬理学・時間治療との出会い

喜び勇んでポストドクになった私に与えられた研究
テーマは「新規薬物トランスポーターの解析」で
あった。しかし、私にとっては「薬物トランスポ
ーターって何？」からのスタートであり、正直、その
テーマにはあまり興味が持てずにいた。そのような
中、教室のメインテーマの一つである時間治療の基
礎研究を手伝う機会に恵まれ、降圧薬の脳卒中予防
効果 [1] や骨粗鬆症治療薬の骨密度改善効果
[2] が投与時刻により大きく異なることを知り、
『やっぱり生体リズムは面白い!』と再認識した。

5. 体内時計・時計遺伝子との出会い

そして、34歳時に時間治療関連の研究会で初めて
時計遺伝子の存在を知り、体内時計への興味を掻き
立てられた。さっそく、自分でも末梢組織の体内時
計や薬物トランスポーターの遺伝子発現リズムを観
察してみたところ [3]、遺伝子発現量が数倍から
100倍以上にダイナミックに変動するにもかかわらず
個体間差が非常に小さいことに『衝撃的な印象』
を受け、生体リズム研究にさらにのめり込むこと
になった。

6. 研究テーマとの出会い

私の専門は内分泌代謝学なので、肥満や2型糖尿
病では、肝における糖・脂質代謝や内臓脂肪組織に
おけるアディポサイトカイン分泌など代謝関連臓器
におけるさまざまな生理機能の日内リズムが乱れて
いることを知っていた。そのため、「肥満や2型糖尿
病では代謝関連臓器の体内時計が障害されている
のではないか?」という疑問がすぐに浮かんできた。
そこで、遺伝性肥満糖尿病KK-A^yマウスの肝
や腹腔内脂肪組織のmRNA発現リズムを解析した
ところ、果たして、KK-A^yマウスではコントロール
マウスと比べて時計遺伝子の発現リズムが減弱し、
アディポサイトカインをはじめとするさまざまな遺
伝子のリズム性発現も減弱していた [4, 5]。また、
正常マウスに高脂肪食 [6] や動脈硬化惹起食
[7] を負荷し代謝異常を惹起してもそのような末
梢時計障害は認められない一方、レプチン欠損肥満
糖尿病ob/obマウスの末梢時計障害は、代謝異常の
出現に先行して認められ、低カロリー食により代謝
異常を軽減させても改善せず、レプチン投与で改善

すること [8] から、遺伝性肥満糖尿病マウスにお
ける末梢時計障害は代謝異常の結果ではないことが
判明した。一方、これらの研究を実施している間
にもさまざまな基礎・疫学研究により、体内時計、特
に末梢時計の障害が肥満や代謝異常の原因となるこ
とが報告され、KK-A^yマウスやob/obマウスの末梢
時計障害も代謝異常の一因である可能性が高まっ
てきた。

7. 臨床系研究者としての責務

肥満糖尿病モデルマウスのデータを引っ提げ、35
歳時に日本時間生物学会学術大会にデビューした。
しかし、われわれ臨床系研究者の本業はここから
であり、すぐさま臨床研究にも着手した。その結果、
ヒトの末梢血白血球においても時計遺伝子mRNA
発現リズムが認められ、2型糖尿病患者ではその発
現量やリズムが非糖尿病患者と異なること [9]、健
常男性では末梢血時計遺伝子mRNA量とウエスト
周囲径や空腹時血糖値との間に有意な負の相関を認
め [10]、健常女性では時計遺伝子mRNA量におよ
ぼす加齢の影響が大きいこと [11] を見出し、ヒト
においても末梢時計リズムと代謝異常が関連するこ
とを報告した。ここでようやく、少しではあるが、
臨床系研究者らしいことができたことにほっとし
た。

8. 今後の夢

近年、わが国においても2型糖尿病患者数が増加
しており、特に24時間社会となった90年代からの増
加は顕著である。交替勤務者は肥満や代謝異常、心
血管系疾患を生じやすいことが知られており、その
背景には体内時計の乱れが推察されている。とは言
え、現代社会では、多くの人にとって不規則な生活
は不可避であり、中枢時計の乱れはやむを得ない状
況下にある。しかし、少なくともマウスでは中枢よ
りも末梢臓器の時計遺伝子欠損のほうが表現型への
影響が大きいことが報告されており、中枢時計が乱
れたままであっても末梢時計を整えることにより代
謝異常を予防・治療できる可能性がある。私は肥満
体型なので、同僚や、時には患者さんにまでも「先
生はその体型でよく患者の指導ができますね～」と
言われるが、世の中には美味しいものがあふれてお
り、カロリー制限を継続することは容易でない。し
たがって、私自身が、多くの患者さんと同様に、
『もしも、お腹いっぱい食べても、がんばって運動
しなくとも、太りにくく、糖尿病になりにくい治療

法があったならどんなにいいだろう』と痛切に感じている。そこで私は、いつの日かそのような末梢時計制御法を臨床開発することを夢見て、今日も研究を続けている。

9. 思わぬ幸運

正直な話、本研究テーマの臨床研究を開始した時には学術奨励賞のことが一瞬頭をよぎったが、臨床研究の準備や実施を短期間で完了することは難しく、最初の論文発表の時点ですでに39歳になっていた（もう、若手とは言えず、学術奨励賞の対象である37歳以下はとうに過ぎていた）。ところが、41歳になって迎えた今年、突然、臨床・社会部門の学術奨励賞の年齢制限が「応募時点で41歳以下」に変更されたことにより、今回の受賞とあいなった。これまで学会賞には縁のなかった私には、これは思わぬ幸運であった。考えてみると、私はこれまでの人生を、その時、その時の『自分の思い』に正直に突き進んできただけのように思う。しかし、いつも周りには、それを温かくサポートしてくれる指導者や先輩、後輩、友人、患者さん、家族がいたことが思い出される。これは本当に幸せなことであり、これまでの皆さんのご厚意に応えるためにも、今後もしっかりと研究に邁進していく所存である。

10. おわりに

このようなのんびりした研究人生を送ってきた私が学術奨励賞を頂けたことは、少なくとも一部の研究者の方には励みになるのではないかと思う。私は自分がワクワクできる研究テーマに30代半ばにしてようやく出会えたが、これは、さまざまな場面で『自分の思い』を大切にしてきた結果であった。そして、何よりも、『自分の思い』を応援してくれる多くの方々との出会いを大切にしてきた結果だと思う。人生に影響を与える場面や出会いは多かれ少なかれ誰にでも訪れるものなので、若手の方々には、ぜひそのような出会いを大切にしていっていただきたい。そうすれば、きっと道は拓けてくるし、きっと幸運も訪れると思う。もちろん、私は今後も「出会い（つながり）」を大切にしていこうつもりだ。

謝辞

この度、栄誉ある学術奨励賞を受賞できましたのは、多くの方々のご指導、ご支援のおかげです。まず、助成金を獲得できるようになる以前から、私が研究したいことをいつも自由に研究させてくださ

った自治医科大学臨床薬理学の藤村昭夫教授に心より感謝いたします。また、大学院時代から現在に至るまで常に研究をご指導くださり、研究者としての道筋をつけてくださった金沢大学恒常性制御学の篁俊成准教授、金子周一教授に深謝いたします。さらには、学内外の素晴らしい共同研究者の方々、研究の補助をしていただいた皆さん、臨床研究にご協力いただいた被験者の皆さん、愛する家族、そして、お世話になったすべての方々に心より御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Nozawa M, Sugimoto K, Ohmori M, Ando H, Fujimura A: J Pharmacol Exp Ther 316: 176-181 (2006)
- 2) Tsuruoka S, Nishiki K, Wakaumi M, Yamamoto H, Ando H, Ning W, Fujimura A: Life Sci75: 809-822 (2004)
- 3) Ando H, Yanagihara H, Sugimoto K, Hayashi Y, Tsuruoka S, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A: Chronobiol Int 22: 655-665 (2005)
- 4) Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A: Endocrinology 146: 5631-5636 (2005)
- 5) Ando H, Oshima Y, Yanagihara H, Hayashi Y, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A: BiochemBiophys Res Commun 346: 1297-1302 (2006)
- 6) Yanagihara H, Ando H, Hayashi Y, Obi Y, Fujimura A: Chronobiol Int 23: 905-914 (2006)
- 7) Ando H, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Shima KR, Nakamura S, Kumazaki M, Kurita S, Misu H, Togawa N, Fukushima T, Fujimura A, Kaneko S: Biochem Biophys Res Commun 380: 684-688 (2009)
- 8) Ando H, Kumazaki M, Motosugi Y, Ushijima K, Maekawa T, Ishikawa E, Fujimura A: Endocrinology 152: 1347-1354 (2011)
- 9) Ando H, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Shima KR, Eto T, Misu H, Shiramoto M, Tsuru T, Irie S, Fujimura A, Kaneko S: Diabetologia 52: 329-335 (2009)
- 10) Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Eto T, Takamura T, Irie S, Kaneko S, Fujimura A: Chronobiol Int 27: 194-203 (2010)
- 11) Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Takamura

T, Yokota N, Saito T, Irie S, Kaneko S,
Fujimura A: J Gerontol A Biol Sci Med Sci 65:

9-13 (2010)

精神活動における内因性制御の関与

栗山健一[✉]

(独) 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

1. Research Interest

私の家系は癌家系なので、月並みではあるが癌医療の進歩に携わりたいという念から医師を志した。しかし、癌医療がすでに目覚ましい進歩を遂げつつある一方で、脳科学がまだまだ未開の地であることを医学生の時知り、最終的に精神科医を選んだ。多くの精神疾患はいまだに原因が解明されておらず、根治的治療法も開発されていない。精神医学は心の医療であるが、これはすなわち大脳皮質とりわけ前頭皮質の科学と言っても過言ではない。皮質下構造に首座を持つ神経疾患においては、新皮質の未発達な動物モデルが、病態解明・治療法開発のために有用性が高い。行動が新皮質による複雑な装飾を受けづらいため、介入効果が行動に直接的に反映しやすいためである。一方、一部の新皮質もしくは新皮質を多分に巻き込んだ神経ネットワークに障害があるヒト疾患の場合、疾患病態モデル動物の作成が、ある意味不良設定問題となり、研究素材として十分機能しない可能性がある。現在利用されている精神疾患モデル動物の多くにおいても、近似の病的行動を示すモデル動物とヒトとの行動乖離が少なからず存在し、これから得られる研究成果の解釈には議論が多い。

そもそもヒトの精神活動において、どこまでが病的で、何を持って健康とするかという基本的な問題に対するコンセンサスはほとんど得られていない。これが臨床診断の際に混乱が生じる一因であり、診断基準が明確に規定されていない要因でもある。これに対する私の見解は、「健康な精神活動が明確に規定できれば、疾患病態はおのずと見えてくるのではないか」というある意味当たり前のことである。健康な精神活動に関する研究は心理学者や認知科学者の領分であり、精神医学者は病的精神活動を研究すべきという考え方は、極めて常識的であるが故

に、私の立場は理解され難いかもしれないが、私の論理はこの常識的極論と矛盾するものではない。私はあくまで「病的精神を知るために健康な精神を基本とし研究をする」という精神医学、心理学、認知科学の境界領域の仕事をし、病的精神をあぶりだすべく健康精神を俯瞰しようとしている。ただし、やみくもにこの姿勢に固執している訳ではなく、必要であればアプローチの方法は変えていこうとも思っている。実際、尊敬する師より受け継いだ電気生理学にこだわらず、神経薬理学や、機能画像、遺伝学的手法を取り入れて研究を進めており、精神疾患の病態解明、治療・予防法開発のための研究へのこだわりは強いが故、アプローチにこだわりはない。

2. 時間生物学と精神医学の接点

このような指向の私がなぜ、時間生物学というフィールドに関わらせていただいているかというと、それは内的同調因子と精神活動との関りに関心があり、その関係性が概日時計と認知機構の間に成立しているからである(図1)。

時間生物学は、「周期的な環境変動に適応するための、生物時計を中心とした生体の内的適応機構を理解するための自然科学」であるという適応機構としての理解が、現在まで続く時間生物学への興味の基礎となっている。生物は古来自然環境に適応する術を身につけ、進化することで自然選択に打ち勝ってきた。自然は絶対的存在であり、圧倒的な自然の力の前では生物1個体はあまりにも無力である。ほぼあらゆる生物は周期的な環境変動に適応するための適応機構を備えており、この機構は自然淘汰上、必須装備であるといえる。

ヒトもちろん概日時計をはじめとした周期変動適応機構を備えている。しかし、ヒトはいつの頃からか、自然に立ち向かうことで進化をする選択を始

[✉]kenichik@ncnp.go.jp

めた。照明器具や冷暖房はほぼどの建築物にも完備され、概年時計（Circannual clock）の必要性を放棄しているかのごとく振る舞い、24時間社会を構築し経済主義に従った行動様式にシフトしつつある。現代人は、せっかく身体に備わった生物時計に抗い、可能であれば放棄し、新たな適応機構を獲得する決意を固めているように窺える。

この選択は、恐らく前頭葉を頂点とした新皮質の発達によってなされたものであろう。新皮質の発達は、自然に合わせる適応スタイルから脱皮し、自然を組み伏せ、時に自然の力を利用するといった、従来の価値観とは180度異なるストラテジーを生んだ。その結果、ヒトは文明の発展を生み、生物界の覇者となった。多くの概日リズム睡眠障害や、内因性うつ病等はこうした新たな生活パターンの導入が原因であるとも考えられ、過渡期に生じる適応障害的側面を包含しているのかもしれない。

新皮質の発達は高度な思考能力とともにより高度な精神活動を育んだ。高度な精神活動は外界での現象と精神内での現象との距離を広げ、知覚と認知の一体感を失わせた。生物時計システムは、規則的に変化する環境情報を手掛かりに生体プログラムを環境適応的アルゴリズムに乗せるために働く。脳はこうした環境適応的アルゴリズムに沿って作動すると同時に、脳自身が新たなアルゴリズム（精神活動）をもち作動するという、二重支配構造をとるようになった。しかも、精神活動は環境適応的アルゴリズムの自覚が薄い、独立した系であることが、身体知覚と精神活動との両立を困難にしている。



図1 精神活動における皮質内自律制御系と内因性制御系

3. 時間認知の二重制御システム

時間認知を例にこの環境適応的アルゴリズムと精

神活動の二重支配構造を考えてみる。時間経過は地球上における生活環境下においてはあくまでもほぼ一定の速度で進行していると考えてよい。環境的アルゴリズムは生物時計により調節を受け、約24時間周期の概日リズムを持った活動変動を示す。規則正しい標準的な生活パターンを送っている者であれば、夕方から夜の時間帯に最も脳温が高まり、脳活動のピークが訪れる。そして、単純運動反応や、即時記憶能力、弁別能力等の認知パフォーマンスが高まることが知られている [1]。時間知覚能も生物時計の影響を受け変動し、脳温がピークの時間帯には実際よりも時間の流れを速く感じやすく、逆にそれ以降は概して実際の時間の流れより遅く感じるようになる [2]。

一方で、精神活動における時間には不変の物差しは存在せず、あくまで主観に依存する。正確に言うと主観的時間は常に記憶に翻弄される。なぜならば、基準にすべき物差しと、評価する時間の両方を記憶に頼らざるを得ないからである。そして、記憶はしばしば様々な錯乱要因によって歪められる。記憶として処理される時間単位の情報量が多ければ多いほど、その後の想起時の記憶の歪みは大きくなり、その際の時間の見積りも「長かった」と過大評価されやすい [3]。特に、感情情報は記憶と同時に処理されやすく、皮質の情報処理負荷を高める大きな要因となる。「楽しかった時間」、「苦しかった時間」こうした時間は扁桃体の関わる情報量が豊かであるが故、思い出すと長かったと感じているに過ぎない [4]。しかし、これも想起情報量が豊富な比較的初期の頃の主観であり、時間とともに記憶情報量が減衰するにつれ主観は変化していく。

短時間知覚は、生物時計の影響が直接的に反映されやすく、およそ10秒以下の時間を見積もる方法では、皮質の処理量を二重課題付加等で増大させても、生物時計の影響が強く反映され日内変動を示す [5]。一方で、分単位以上の長い時間の見積りにおいては、蓄積された皮質情報処理量と記憶の歪みが大きく影響し、生物時計機構の影響はほとんど反映されなくなる [6]。それゆえ、2時間の映画を数分のように感じたか評価してしまうことや、数分の会議をあたかも何時間もかかったように感じてしまうことはまれではない。

長い時間の見積りにおいては、内因性の制御は概日時計による制御よりもむしろ恒常性制御による影響が強くなる可能性が示唆されている [6]。つまり、見積もった時間の長さは、概日性の日内変動よ

りも、起床してからの経過時間との相関が強くなる。これは蓄積した脳の疲労を、睡眠制御の2プロセスモデル [7] におけるプロセスSと考えると理解しやすい。つまり、短時間知覚はプロセスCと親和性が高く、長時間評価はプロセスSと親和性が高い。プロセスSは蓄積睡眠圧とほぼ同義と考えると、短時間知覚も睡眠剥奪後、つまり通常より長時間覚醒が持続した後には、本来の内因性制御であるプロセスCから徐々に離れ、プロセスSの影響が強くなる (図2)。

短時間知覚において、このプロセスSの影響には前頭前野が関与していることが分かっており、蓄積した脳の疲労を代償するために、通常右前頭前野が主体的に時間知覚に働いているが、左前頭前野の活動性が代償的に高まり時間知覚に関与する[8]。この代償は、時間知覚の正確性には必ずしも寄与せず、本来のプロセスCの制御系から外れる結果、かえって正確性が失われる結果ももたらさう。先にも記述したが、前頭葉の働きは、内因性制御の影響から比較的独立した系であるゆえ、このような状況が生じうると考えられる。

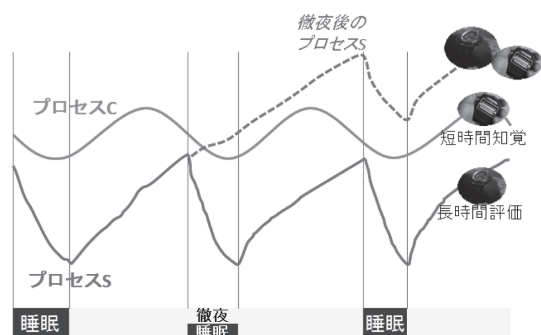


図2 2プロセスモデル (二重の内因性制御モデル) と時間認知

4. 様々な精神現象に反映される二重制御

様々な精神疾患の症状にも、新皮質、前頭皮質、内因性制御の複合的制御が反映される。

心身症は内因性制御と精神活動が高度に乖離する人格特性によって生じうると考えられている。アレキシサイミア、アレキシソミアといった素因人格概念は、知覚と認知の乖離をベースとし、生じる病態は自律神経系制御や内分泌系制御の不調和に基づく [9]。

心的外傷後ストレス障害 (Posttraumatic stress disorder : PTSD) には、恐怖記憶の過形成、消去不全が病態の中核にあることが指摘されているが、

モデル動物によって示される恐怖条件付け亢進による麻痺 (Freezing) 反応だけでは病態の全てを説明づけられない [10]。恐怖条件付けが示す病態はあくまで視床・扁桃核・海馬といった皮質下情報処理および、この系に対する自律神経系およびストレスホルモンによる内因性制御に関連したものであり、反応麻痺や過覚醒といった症状群を説明づける。これに対し、侵入性想起、回避、解離症状といった、高次皮質処理によるPTSDを特徴づける重要な臨床症状群に関しては上記のモデルでは説明不可能である。しかし、これらの症状は病態が重く遷延性になるほど重要な症状群であることが示唆されており [11]、無視できない。そして治療方策として重要な恐怖記憶の消去は、前頭前野の機能的関与により促進され [12]、その結果内因性制御系の正常化も潜在的に促進されることが示唆されている [13]。

他方で、恐怖記憶の獲得にも生物時計の関与が示唆される。女性特有に習慣的入眠時刻後の恐怖記憶獲得能亢進が示唆されており [14]、PTSDの有病率が女性で高く、しかも女性のPTSD発症因の過半数である性暴力イベントの発現時刻は夜間に有意に多いことから、女性のPTSD有病率の高さを説明づける時間生物的要因であると考えられる。

うつ病においても概日時計による内因性制御の破綻が、病態に影響を及ぼす可能性が示唆されている。うつ病患者では睡眠リズムが乱れ、睡眠が分断化し夜間睡眠が著しく減少する [15]。また、典型的なうつ病では、午前中に抑うつ症状が強まり午後には徐々に軽減する日内変動を示すが、これには時間認知の異常が関与している可能性が示唆され、うつ病患者では時間知覚の概日変動が破綻し、概して実際の時間経過を遅く見積もる傾向がある [16]。これにより、うつ気分悩まされる時間が午前中により強まる症状の背景を説明することもできる。

5. 終章

精神活動と内因性制御は独立した系を形成している傍らで、潜在的・部分的に両者は交錯し機能的な一貫性を保っていることが窺い知れる。しかし、このデリケートな関係性が崩れると、何らかの総体的統合機能の矛盾が生じ精神疾患もしくは心身不調が生じる。特にヒト脳機能の研究においてはこの視点を無視することが出来ない。

同じ現象でも眺める角度を変えることで新たな発見があり、多面的な観察の総体が、真実に近づく唯一の道であると考え。ゲシュタルト理論の基本哲

学にも通ずるが、逆説的にも、視野が狭まるとろくなことが無い。今後も様々な角度から脳を眺め続けていけたらと思っている。遠回りなのかもしれないが、その中で少しでも精神疾患の病態解明、治療・予防法開発に役立つ知見を生みだせたらよいと思う、それが最高の幸せである。

謝辞

この度は日本時間生物学会学術奨励賞という大変名誉な賞をいただきありがとうございます。私がこの学会に入れていただいた時を思い返すと、想像もしていなかった事態で喜びと同時に困惑もしております。これも全て、これまで出会った尊敬する師、および研究に協力していただいた皆様のおかげです。特に、精神医学および科学の基礎を根気強く教えていただき、現在も叱咤激励をいただいております現日本大学精神科教授内山真先生、厳しくも暖かい目で見守っていただいております、国立精神・神経医療研究センター名誉総長であり精神神経科学振興財団理事長であらせられる高橋清久先生、このお二方との出会いが無ければ今の自分はなかったと思います。皆様にこの場をお借りして御礼申し上げます。そして、このエッセイを最後までお読みいただきありがとうございます。徒然なるままに自分の考えを記述してしまったのでたいそう分かりづらかったかと思います。私の研究テーマ、体系化した妄想にご興味を持っていただけたら幸いです。

引用文献

- 1) Wyatt JK, Ritz-De Cecco A, Czeisler CA, Dijk DJ: *Am J Physiol* 277: R1152-1163 (1999)
- 2) Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Kamei Y, Nishikawa T, Takahashi K: *Neurosci Res* 46: 23-31 (2003)
- 3) Fortin C, Rousseau R, Bourque P, Kirouac E: *Percept Psychophys* 53: 536-548 (1993)
- 4) Angrilli A, Cherubini P, Pavese A, Mantredini S: *Percept Psychophys* 59: 972-982 (1997)
- 5) Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Shibui K, Xin T, Lan L, Kamei Y, Takahashi K: *Neurosci Res* 53: 123-128 (2005)
- 6) Aschoff J: *J Biol Rhythms* 13: 437-442 (1998)
- 7) Czeisler CA: *Mathematical Models of the Circadian Sleep-Wake Cycle*, ed. Moore-Ede MC, Raven Press, NY (1994)
- 8) Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kim Y, Mishima K: *PLoS One* 5: e8395 (2010)
- 9) Guilbaud O, Corcos M, Hjalmarsson L, Loas G, Jeammet P: *Biomed Pharmacother* 57: 292-295 (2003)
- 10) Yamamoto S, Morinobu S, Takei S, Fuchikami M, Matsuki A, Yamawaki S, Liberzon I: *Depress Anxiety* 26: 1110-1117 (2009)
- 11) Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ, Brand B, Schmahl C, Bremner JD, Spiegel D: *Am J Psychiatry* 167: 640-647 (2010)
- 12) Rougemont-Bücking A, Linnman C, Zeffiro TA, Zeidan MA, Lebron-Milad K, Rodriguez-Romaguera J, Rauch SL, Pitman RK, Milad MR: *CNS Neurosci Ther* 17: 227-236 (2011)
- 13) Olf M, de Vries GJ, Güzelcan Y, Assies J, Gersons BP: *Psychoneuroendocrinology* 32: 619-626 (2007)
- 14) Kuriyama K, Mishima K, Soshi T, Honma M, Kim Y: *Neurosci Res* 70: 104-110 (2011)
- 15) Germain A, Kupfer DJ: *Hum Psychopharmacol* 23: 571-585 (2008)
- 16) Kuhs H: *Comprehensive Psychiatry* 32: 324-329 (1991)

Research Locally, Think Globally

中畑泰和[✉]

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 遺伝子発現制御

はじめに

今回は、第9回日本時間生物学会学術奨励賞・基礎科学部門を受賞できましたことを、大変うれしく、また光栄に思っております。この場をお借りして今までご指導、ご鞭撻いただいた多くの先生方に感謝申し上げます。また本稿を機に、私が出会ったすばらしい先生方とのエピソードを交え、これまでの研究について述べたいと思います。

科学者になる！

科学者、研究者である先生方、またそれを目指して日々奮闘している学生のみなさんの多くは、小さな頃から「研究者になるんだ！」という夢と希望を持っていたのではないだろうか。私はどうだったかと考えてみると、研究者を目指そうと考えだしたのはかなり遅く、修士2年目くらいであったように記憶している。

少年時代、これと言った憧れの職業もなく、でも社員にはなりたくないと思っていた私は、とりあえず教職免許が取れる理学部に入学した。ここでまず私の人生を決定付ける先生と出会う。教育心理の教官である。他人とあまり対立することを好まない私が、ことごとく、ほぼ毎授業、彼の教育に対する考え方と対立していた。そして見事「毎年一人しか落とさない」と公言する彼の単位を落とすことになる。もちろん再履修を希望する訳もなく、私の教師となるという夢は途絶えた。

教師になる夢を断たれた私は、大学院重点化のおかげもあり、大阪大学大学院理学研究科に入学することができた。配属先は、蛋白質研究所の永井克也（現大阪大学名誉教授）研究室であった。永井研のスタッフは皆、純粋に研究が好きで楽しんでいるよ

うに（少なくとも内情など知る由もなかった私からは）見えた。さらに学生は、企業からの出戻り、博士課程からの配属、出身大学・学部の違いなど、非常にヘテロな集団であり、研究の「け」の字も知らなかった私にとってとても刺激的であったと同時に、「研究者を目指す人たちはこんなにも個性的なのか…」と別世界に足を踏み入れてしまったのではないかと思ったことを記憶している。しかし、個性的な先輩・同輩・後輩に囲まれたおかげで、研究することの面白さを知り、研究者を目指そうと思うようになる。

恐るべき偶然の重なり

学位論文のテーマは蛋白研らしく、「哺乳類概日時計の光同調に関与する蛋白質の同定および機能解析」であった。修士1年の夏ごろ、永井先生が示した脳切片が私の大学院での研究テーマ、そして「研究者になる！」と言う思いを決定づけた。その免疫染色された脳切片は、視交叉上核特異的に昼夜でチロシンリン酸化の程度が変わっており、さらに、夜間に光刺激を与えられた脳切片では、チロシンリン酸化状態が昼間と同程度まで上昇していた。このタンパク質Xを同定するために修士2年の夏ごろまで、来る日も来る日もひたすらラットの脳を擦り潰しては、全長1メートル以上あるゲル濾過カラムから数センチのイオン交換カラムまで研究室あるカラムを片っ端から使い、各画分をSDS-PAGEに供する、ということを繰り返していた。そんなある日、二次元電気泳動の結果を見た当時助教授であった岡田雅人先生（現阪大微研教授）が私を先の見えない精製地獄から救う一言をつぶやいた。「このパターン、BITに似てるなあ。抗体持ってるから試してみるか？」

✉yasu-nakahata@bs.naist.jp

BITとは、当研究室で1980年代初頭に精製された膜貫通型蛋白質であり、当時学生として在籍していた岡田先生だからこそこのアドバイスであった。この一言により、私が追いかけて続けた蛋白質がBITであり、実際、視交叉上核に存在するBITのチロシンリン酸化状態が日内変動すること、さらに夜間の光刺激によりBITのチロシンリン酸化が惹起されることを明らかにした [1]。次に、光刺激による同調(位相変化)にBITのチロシンリン酸化が必須であるか、視交叉上核に存在するBITのチロシンリン酸化を惹起するだけで光刺激と同様の位相変化を引き起こすことができるか、という問題に取り組もうとした。前者を検証するためには、ノックアウトマウスもしくはチロシン残基に変異が入ったノックインマウスが必要であったが、当時そのようなマウスは存在しなかった。後者を検証する方法なんてあるのか?と、いろいろ論文を読んでいると、1D4と呼ばれるモノクローナル抗体があることを知った。1D4抗体とは、ラット脳に存在するBITを特異的に認識する抗体であるのみならず、MAPKシグナル伝達経路を活性化することが知られていた。みなさんご存じのように、MAPKシグナル伝達系の活性化は、視交叉上核、末梢時計に関わらず、時計のリセットすることが知られている非常に重要なシグナル伝達経路であり、1D4抗体はその経路を活性化するのである!さらにこの1D4抗体は、なんと当研究室で作成されたものであったのである!!液体窒素タンクから10年ものの1D4抗体を産生するハイブリドーマを当時の指導教官であった奥村宣明先生(現阪大蛋白研准教授)が発掘してくれたおかげで、視交叉上核にあるBITのチロシンリン酸化を惹起するだけで光刺激と同様の位相変化を引き起こすことに個体レベルで成功した [2]。永井先生をはじめ、優れたスタッフの助言といくつもの偶然の重なりにより、無事5年で学位を取得することができた。後日談であるが、BITノックアウトマウスを入手し、光刺激による位相変化を調べた結果、全く異常を検出することができなかつたそうである。BITを介した光同調のメカニズムは“one of them”であったということである。

ポスドクとしての心構えとは?

永井研で学位取得後、当時(財)大阪バイオサイエンス研究所で研究室を立ち上げたばかりの内匠透先生(現広島大医学部教授)の下で、ポスドクとして概日時計の研究を続けることになった。内匠先

生は、当時ラボを立ち上げたばかりという事もあったか、結果とそれを出すための日ごろからの研究への取り組みに対し、ストイックさを私たちポスドクや学生に求めてきた。ポスドクなのだから当たり前と言えば当たり前であり、学生時代が温かかったと言えばそれまでであるが、興味のあることを研究して、その結果、成果が付いてくるというスタンスでいた私にはカルチャーショックであり、研究の世界で成功することの難しさ、厳しさを思い知らされた。しかし、内匠先生の言うことは、私のような凡人が世界を相手に“戦う”ための心構えであり、身に付けておくべき武器であった。研究者を生業として生きていく覚悟が揺らいだ時期もあったが、いまだに研究者として生き残れているのは、内匠先生が私たちに厳しく、また、アグレッシブにラボ運営されている姿を間近で見せてくださったおかげである。内匠研での3年半がなければ、おそらく研究を辞めていたか、腐っていたに違いない。

内匠研では結果が厳しく求められる一方で、各人のアイデアで自由に研究をやらせて頂いた。行動生理と遺伝子発現制御を結びつけた研究 [3] やケミカルライブラリー・生理活性物質ライブラリーを用いて行った抹消時計同調因子の同定 [4]、さらには分子生物学とバイオインフォマティクス、構造生物学を駆使した研究 [5] など充実した時間を過ごすことができた。

チャンス到来

内匠研に来て2年が過ぎた頃、思わぬチャンスが転がり込んできた。そろそろ次のラボを探そうかと考えていたところに、留学の話が舞い込んできたのである。Emiliana Borrelli、Paolo Sassone-Corsiの奥さんであり、ドーパミン受容体研究を専門とする研究者である。彼女が日本人ポスドクを探していると言うことをPaoloから聞いたが興味ある人はいるか?、と言うメールを内匠先生がラボメンバーに流したのである。ドーパミン研究に興味はなかったが、Paoloの転写制御に関わるシグナル伝達という研究テーマには興味があったので、内匠先生に相談してみたところ、興味があるなら自分でメールしてみろ、と快諾を得ることができた。

既に結婚し、2歳になる娘もいたため、留学に対して過度の不安や期待に振り回されることを避けたいという理由で留学の話は、まとまりかけてから家

族の承諾を得ようと考えていた。しかし、結果としては一切の相談なく留学を決めてしまった。いや、決まってしまった。Paoloとのfirst contactでいきなり“OK”を頂いたのであった。かくして、当時Paoloラボがあった核内受容体研究の世界的権威であるPierre Chambon博士が初代所長を務め、分節時計研究のトップランナーであるOlivier Pourquié博士が現所長を務めるフランス北東部に位置する世界遺産の街、ストラスブールにあるIGBMC (Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology) 研究所に留学することが決まった。Paolo研での私の研究内容については本学会誌に寄稿した総説 [6, 7]などを参照していただき、本稿では、研究の裏話などについて述べたいと思う。

前途多難な旅立ち

2005年8月31日、期待と不安で迎えた渡仏当日、思わぬ落とし穴が待っていた。旅行会社の説明では、関西空港発フランクフルト経由ストラスブール着と聞いていたが、空港チェックインカウンターでの説明に…。なんと、フランクフルトからは同航空会社が運営する“高速バス”でストラスブールへ向かうという。さらに到着地はストラスブール空港ではなく、ストラスブール市街地。ストラスブール空港で当時Paolo研に留学していた平山 順氏（現東京医科歯科大准教授）と落ち合う約束をしていたため、道中のバスの中では英語の話せる人を捜し、どこで降りるのが一番空港に近いか聞き（バスのアナウンスで3ヶ所ほど止まると言うのを聞いたため）、バスを降りてからも街行く英語を全く理解しないフランス人に、どう行けば空港に辿り着けるかを身振り・手振りで説明しながら、何とか空港に着いた。そして、1時間以上予定時刻を過ぎても待っていてくれた平山氏と会うことができた。私の人生で間違いなく、あの日が最も積極的に人に話しかけた日であり、案外どこでも生きていけるタフな人間であることを悟った日でもあった。

翌初出勤日、また思いもよらない事実が発覚した。まだPaoloが出勤してくる前の早朝、Paolo研のポストドクやテクニシャンに自己紹介をしていたとき、“Are you going to California?”と聞かれ、???となっていると、「Paoloがカリフォルニア行くの付いて行くん?」「知らんの?」と（関西弁ではないが）矢継ぎ早に聞いてくる。状況が飲み込めず、…となっていると、「カリフォルニアにラボが引っ越

しするんやで!」「(何と書いていいかわからず)…」。そう、Paolo研はすでにUniversity of California, Irvine (UCI) に移ることが決まっていたのである。家族のエアチケットも既に取り替えていたし、半年でまた引っ越さなければならない、それもラボ閉鎖のための片付けや新しいラボの立ち上げなどでまともに実験ができそうにない。こんなことならUCIに移ってから合流すればよかった、などと平山氏に愚痴っているところに短パンにシャツの出で立ちで日焼けした男性が現れた。Paolo Sassone-Corsiである（たまに勘違いされている人を散見するがSassone-Corsi (サソニー・コルシ) がラストネームである）。早速、ラボ異動について聞くと、「メールしたと思うが」と言いながらメールチェックするが見当たらず。謝るかと思えば、「アメリカに行くことに何か問題でもあるのか?」と聞かれ、問題ないと答えると、「OK!」と言って、次の話題に移ったのである。日本の教授では絶対にあり得ないラフな服装と適当な対応。この先、大丈夫かな?と言うのがPaoloに対する第一印象であった。

引きの良さ

Paoloは、3つほど研究テーマを提案してきた。堅実なテーマを軸としてチャレンジングなテーマも並行して行うというものであった。手元に材料があったという理由で、最初に手を付けたのが、チャレンジングなテーマであったSIRT1プロジェクトである。まず、SIRT1欠損マウス胎仔由来線維芽細胞を用いた血清刺激実験を行った。この実験は内匠研にいた時に最も頻繁に行っていた実験のひとつだったので、何の不安もなく行えた。ただ日本にいた時は、qPCRにより遺伝子発現を定量するのが常だったが、PaoloはqPCRを信用していないという平山氏からのアドバイスでRNase Protection Assay (RPA)で遺伝子発現を調べることになった。初めて行ったRPAであったが、SIRT1欠損マウス胎仔由来線維芽細胞での時計遺伝子発現パターンは、野生型マウス胎仔由来線維芽細胞のそれとは明らかに違っていた。再現性を確認してからPaoloにデータを見せたところ、少年のように微笑んで、このプロジェクトに集中することを命じられた。Paoloの描いていた空想ストーリーが現実であることを悟った瞬間だったのであろう。余談であるが、Paoloはよくウイנקをする。廊下ですれ違う時、帰宅前。初めてされた時は気持ち悪かったが、「カッコいい」のである。さすがイタリア伊達男と言うところか。

まさかの展開!

その後、SIRT1とCLOCKの結合の弱さには泣かされたが、順調にデータを得ることができた。アメリカに異動して2年が過ぎようとしていた2008年3月。Keystoneシンポジウムから帰ったら論文投稿しようとしていたPaoloからシンポジウム期間中にラボに電話がかかってきた。スイス・ジュネーブ大学SchiblerのグループがKeystoneシンポジウムでSIRT1について発表しているというのである。さらにCell誌にすでに投稿中だと言うことである。しかし、このような危機的状況に強いのがPaoloである。これからわれわれのデータをCell誌のエディターに話すから、一週間で投稿できるよう帰ってくるまでに図を作っておけ、と言うのである。シンポジウムから帰ってきたその日に、私たちは作った図を囲み、データのひとつひとつを吟味し、ストーリー作りを行った。その後も一日に何度も、もっときれいなウエスタンの結果はないのか?あのデータはないのか?というやりとりを繰り返し、一週間ほどで論文を書き上げ、2008年3月20日に投稿した。無事、7月25日号のCell誌にSchiblerのグループと連報[8, 9]で掲載されたのではあるが、受理されるまでの約3ヶ月間受け続けたPaoloからのプレッシャーは尋常ではなかった。普段は、データが出なくても何も言わず、データが出た時も「キレイ、キレイ。アリガト。」と日本語で言うだけなのだが、ひとたび論文、特に三大誌に投稿するモードにスイッチが入ると、「キレイ、キレイ。」と褒めてくれたはずのデータを「バンドが薄い、汚い」などレビュアー目線で厳しい指摘をしてくる。ごもっともな指摘なのだが、データを見せたその時に言ってもらいたいものである。多くはサンプルの取り直しからしなければならぬのだから…。特に今回は、Schiblerのグループが出しているデータと一致しない点はいくつかあり、その点に関して多角的に何度も検証し、100%われわれのデータに間違いがないことに確信が持てるまでPaoloは納得しなかった。

一度ならず二度も…

台風一過のような清々しさを実感しつつ、残していたデータ(のちにScience誌に掲載されるデータの半分程度)について私は、一息入れてから仕上げようと考えていた。事実、Paoloは私が示したデータについてあまり魅力を感じていない様子であった。しかし、論文が掲載されてまだ日が浅い頃、急にPaoloが、すぐに論文に仕上げるぞ、と言ってき

た。“スイッチ”が入ったのである。NAD+の測定は非常にデリケートで、安定したデータを得るまで毎日のようにサンプリングを繰り返した。協力してくれたMassSpecのスペシャリストのおかげもあり、非常にきれいなデータを取ることができたが、もし彼が同じ建物にいなかったら、これほど短期間にきれいな結果を出すことはできなかつたであろう。そして、2度目の幸運を逃していただろう。

Cell誌に論文が掲載されれば、誰もがNAD+が日内変動している可能性、そしてその重要性に気が付き、研究を開始すると思っていたため、Paoloが“スイッチ”をONにしたことに正直安心したが、またも…である。データがまとまり、クリスマス休暇が明けたら投稿しようとしていた頃に、「他のグループが同じ内容で三大誌に投稿した。」と言う噂が入ってきた。今回はどの雑誌に投稿したかが、最終的にわれわれの論文が受理されるまで分からなかったため、私もPaoloもかなりピリピリしていた。特に、PaoloとScience誌エディターとの駆け引きは真似しようとしても到底できるものではなかった。“一級品のデータを出すのがポストドクの仕事、それを一流雑誌に通すのが私の仕事”Paoloが公言していた言葉であるが、重みのある言葉である。結局、2ヶ月弱でScience誌に受理されたのだが、前回と違い、競争相手の進捗がわからない状況での競争は前回以上にストレスフルであった。さらに、競争相手であった今井眞一郎氏(Washington University in St. Louis)からScience誌に連報[10, 11]で掲載されることを知らされた時は、愕然としたことを昨日のように覚えている。

Research Locally, Think Globally

予想以上の研究成果のおかげで、奈良先端科学技術大学院大学の助教ポストで帰国することができた。現在は教授である別所康全先生が発見したHes7と呼ばれるbHLH型転写抑制因子が作り出す2時間周期の分節時計研究と24時間周期の概日時計研究のふたつの違う周期の時計研究を行っている。このふたつの時計がクロストークしている、なんてことを妄想しながらオリジナリティある研究者になることを夢見ている。また、NAD+/SIRT1研究で経験した、ローカルな研究分野の研究成果が違った研究分野との繋がり、新たな研究領域の可能性を示すような研究を行っていきたいと思っている。

最後に記しておきたいのは、同時期にラボを共に

した明石 真氏（内匠研；現山口大時間生物学研究所教授）、平山 順氏、土居雅夫氏（Paolo研；現京都大学准教授）についてである。私と同年代である彼らは、みなさんご存じのようにすでに若手リーダー格として時計生物研究を牽引する人材である。そんな彼らの研究に対する姿勢を見ていると、いまだに自分の甘さ、未熟さを思い知らされている。またそれと同時に、彼らにできて自分にできないはずがない、という思いが私のモチベーションになっていることも事実である。ここまで本稿を読んでくださった学生、ポスドクの方々も一流の研究者の集まる所に身を置くことを強く勧める。身近にすごい人がいる環境でなければ得られない何か、そして自分をもう一段上のレベルに上げてくれるなにかが、そこにあるはずである。

参考文献

- 1) Nakahata Y, Okumura N, Shima T, Okada M, Nagai K: J Neurochem 74: 2436-44 (2000)
- 2) Nakahata Y, Okumura N, Otani H, Hamada J, Numakawa T, Sano S, Nagai K: Brain Res 976: 194-201 (2003)
- 3) Yamamoto T, Nakahata Y, Tanaka M, Yoshida M, Soma H, Shinohara K, Yasuda A, Mamine T, Takumi T: J Biol Chem 280: 42036-43 (2005)
- 4) Nakahata Y, Akashi M, Trcka D, Yasuda A, Takumi T: BMC Mol Biol 7: 1 (2006)
- 5) Nakahata Y, Yoshida M, Takano A, Soma H, Yamamoto T, Yasuda A, Nakatsu T, Takumi T: BMC Mol Biol 9: 1 (2008)
- 6) 中畑泰和: 時間生物学 17: 69-74 (2011)
- 7) 中畑泰和, Paolo Sassone-Corsi: 実験医学 27: 89-93 (2009)
- 8) Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, Sahar S, Hirayama J, Chen D: Cell 134: 329-40 (2008)
- 9) Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, Mostoslavsky R, Alt FW, Schibler U: Cell 134: 317-28 (2008)
- 10) Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P: Science 324: 654-7 (2009)
- 11) Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marche B, Hong HK, Chong JL, Buhr ED, Lee C, Takahashi JS, Imai S, Bass J: Science. 324: 651-4. (2009)

哺乳類の行動リズムと時計遺伝子

増淵 悟[✉]

北海道大学大学院医学研究科 連携研究センター
未来創薬・医療イノベーション拠点形成

1. はじめに

歴史的に我々の知識はアプローチしやすい順序で増えていく。哺乳類の生物時計研究においても比較的容易に測定できる個体の行動リズムから始まり組織・細胞レベル、分子レベルのメカニズムへと理解が進んでいった。簡単に図1にまとめたが行動リズム解析をメインにする生理学的アプローチが先行し次いで、センター時計が発見されることで解剖学的に中枢時計を知ることができるようになりさらに時計分子が発見されることで時計発振の分子メカニズムの理解に至った。この研究の展開の特徴はもともと生理学レベルの研究に解剖学レベルのそして、分子生物学レベルのブレイクスルーが起こることでそれ以前のレベルの研究にも新しい展開がもたらされ知見が重層化しているところにある。本稿では研究の歴史を生理学、解剖学、分子生物学の順に広がっていったと解釈しそれぞれのレベルで著者が関わることができた研究につき解説する。

2. 生理学

2.1 はじめに生理学ありき

我々は眠気、食欲などが日内変動することより体内時計を実感しながら日常生活を送っているが、近代科学の方法論による哺乳類概日時計の研究は1922年のRichterのラットの行動リズム解析にはじまるという [1]。その後、1976年のPittendrigh & DaanによるJ Comp Physiolに掲載された5本の論文は行動解析実験の一つの頂点をなす [2]。このテキストはリズム研究の古典と位置づけられており私が大学院在学中にも本間研一教授（北海道大学）によるこの難解なテキストの講義があった。夜行性げっ歯類の活動リズム周期、光タスク（光パルスによるリセット、恒常明環境、光周期など）による活動リズム位相、周期の変化の一連のデータから、

Morning振動体とEvening振動体を想定し生物時計の光周期への同調モデルを提唱している。生理学はよく「影絵」だと言われるが、時計中枢も時計分子も分かっていない時代に行動リズムデータという「影絵」だけから体系化したモデルを作りあげている。この時期は解剖学レベルではマスタークロックとしての視交叉上核（suprachiasmatic nucleus；SCN）の検証がやっと始まった時期なのである（図1） [3]。

しかし、天才もまた時代の子であると言われる。卓越したインスピレーションで時代に先行した先人のアイデアは道標にもなるが同時にミスリードとなる恐れもある。そのためこうした「古文書」の記載を鵜呑みにすることなく自分なりに考え活用しながら仕事を進めてきたつもりであるが、実際はテキストの文章が非常に難解なため自分の理解の範囲で研究に取り入れていったというあたりが正直なところである。自然現象の混沌の中から法則を切り出して世界に還元するのが科学者の役割とするならば重要な発見・アイデアを難解に記載してしまうということは法則を切り出す側に才能が偏っているということだろう。仏教で言う「自受法楽」（最初、悟りを得た釈迦がその境地を楽しみ満足してしまい、大衆には理解できないだろうと悟りを広めようとしなかった）の境地にでもあったのだろうか。

2.2 サークアディアンペースメーカーの3大特性と履歴現象。

サーカディアンペースメーカーの特性として自律振動と同調因子によるリセット・同調が挙げられる。自律振動するペースメーカーをもつ動物は時間的手がかりの無い恒常条件化（恒常暗or恒常明、自由摂食）においても約24時間の周期で自発的に活動し、行動リズムがフリーランする。哺乳類では時計

✉satorumasubuchi@med.hokudai.ac.jp

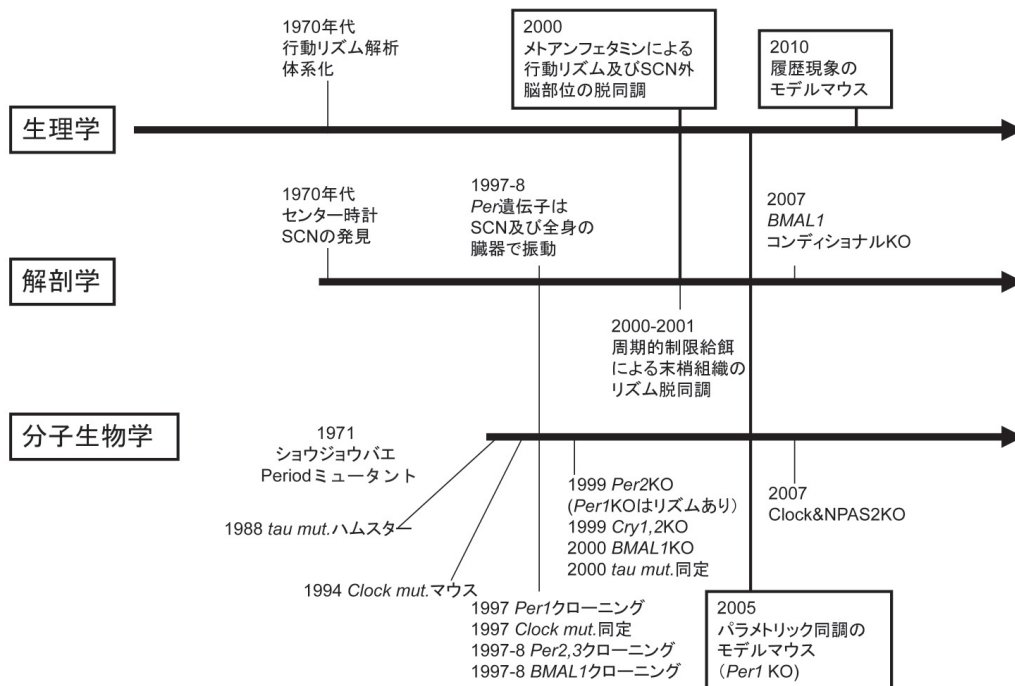


図1：哺乳類の生物時計研究における生理学、解剖学、分子生物学レベルでの重要な発見および著者が関与した研究(黒枠)の時系列プロット。

の解剖学的な破壊 (SCN破壊) もしくは分子生物学的破壊(時計遺伝子のノックアウト)により行動リズムの自律振動は消失する。

ペースメーカーは光などの同調因子を与えられると自らの時計位相を前進ないしは後退させる。位相変化の大きさは同調因子を与えるタイミング(位相)と同調因子の強さで決まる。同調因子が一定の周期で与えられるとき、同調因子による位相変化が同調因子の周期とペースメーカーの周期の差を補うことができるならばペースメーカーは同調因子のサイクルに同調する。同調因子を与える位相と位相シフトの大きさをプロットしたものを位相反応曲線という。マウスなど夜行性動物では主観的暗期(活動期)の前半に光を与えると時計は後退した後半に与えると前進する位相反応曲線をもつ。これは活動期を暗期に固定し明期にずれ込まないようにする合目的なシステムと単純に解釈することができる。生物時計のもう一つの重要な特性に温度補償性(環境温度が変化しても安定したリズムを刻むこと)があるが哺乳類は恒温動物であるためここではふれない。

また、光が生物時計に与える影響として光タスク終了後に時計周期が変化しそれが長期間持続する「履歴現象(after-effect)」がある。光パルスは位相依

存的に時計位相をシフトさせるだけでなく、その後の時計周期を変えてしまう。時計を位相後退させる光はその後の時計周期を長くし、位相前進させる光は周期を短くする。他に恒常明によってその後の恒常暗での時計周期が長くなること、1日より長い(短い)明暗サイクルに同調することでその後の恒常暗での時計周期が長く(短く)なること、さらに長日(短日)周期に同調することでその後の恒常暗での時計周期が短く(長く)なることが分かっている。履歴現象が起こるメカニズムは不明だが、解明の手がかりとなる履歴現象に異常のあるマウスを発見したので紹介する。

2.3 最後に残った道しるべ

2008年、留学先、University of California, Irvine校で中畑泰和氏がその受賞論文(おめでとうございます)[4]にあるようなエレガントな実験をしているとき、私は腹が痛かった。食べられないわ、ふらふらしてあるけないわ、終いにはIrvineの清んだ夜空、北斗七星の横に小さな星が見えてくるわでえらいことになっていた……。療養してやっと働けるようになってみれば何もない、ラボの人たちの研究は着実に進んでいる、SIRT1って何? 高名なラボで分子生物学をやろうなどという当初の目的はど

ここに吹っ飛んでしまった。もはやクロマチンもアセチル化も全てが遠い世界の出来事・・・絶望・・・。気を取り直し、行動のシステムのセットアップがまだだったのでとりあえず手持ちの赤外線センサーと買い足した部品を組み込んで立ち上げ、ほったらかしにしてしまっていたマウスの解析を始めた。

解析したマウスは東京大学の清水貴美子先生が1999年にSCNで振動するタンパクとして同定したSCOP (PHLPP1) [5] の欠損マウスだった。Sassone-Corsi教授がUniversity of California, San Diego校の(美しい) Alexandra Newton教授との共同研究で分与されたものであった。行動リズムが取れて、リズムはある、周期は変わらない、光による行動の位相後退は大きそうだ。ここまでは良かったがノックアウトマウスが大きな行動リズムの位相後退を起こす光パルスを与えたとき、SCNの時計遺伝子*Per1*, *Per2* mRNAの急性誘導は大きくならなかった。どういうことだろう? 転写後修飾、タンパクレベルだったらお手上げか? 困り果ててアクトグラフをジューッと眺めるとどうやら光でたたいて位相後退させたとき野生型ではリズム周期が長くなっているのにノックアウトマウスでは周期の延長はみられないようである。そればかりか10日もたつと逆に短くなってくる、結局この遅れてくる周期の短縮で最終的な位相変位の大きさが大きくなっている・・・。そう考え光を当てたあとの初めの10日と引き続き10日に活動リズムを分けて回帰直線を引き定量化するとやはり、最初の10日の活動開始点を使った場合は位相シフトの大きさが変わらないのに、次の10日間を使った場合はノックアウトマウスが大きくシフトしている。そしてその大きさは(最初10日間の回帰直線の周期-短くなった次の10日間の回帰直線の周期)×10日とほぼ同じ、すなわち後から来る周期の短縮だけでノックアウトマウスの大きなシフトは説明可能であった。定規と紙と鉛筆があれば数値化できる簡単な現象。つまりこのマウスの表現型は急性の位相シフトではなくその後に来るリズム周期の変化、「履歴現象」の異常だった。履歴現象は1960年にPittendrighにより提唱されたが[6]、表現型が履歴現象であるマウスは2010年の時点で初めてだと思う[7]。このたった一つの生理現象を知っていたおかげで帰国できた。「古文書」恐るべしである。

急性スライスSCN培養実験では行動リズムから予測されるような履歴現象は見られないという

[8, 9]。そうするとどの脳部位が履歴現象を司っているか(解剖学)分からない。そして解剖学が分からなければ履歴現象を司る分子メカニズム(分子生物学)についても分からない。履歴現象に関しては生理学が突出してしまっているのである。第二次大戦時のアメリカの名将パットン将軍に「A good plan violently executed today is far and away better than a perfect plan next week.」という言葉があるが、「メカニズムなんてわかるわけねえだろ、これでまとめる!」と実験の切り上げを宣言したSassone-Corsi教授、さすがの見識である。後日、第3回WCC(2011メキシコ・プエブラ)にて発表する機会を与えられたが、会場でSchwartz教授に、after-effect(履歴現象)は言葉が良くないと指摘された。正直最初は何をいっているのか分からなかったが、後日気になって調べるとafter-effectは一般的には病気の「後遺症」といった意味で使われることが分かった。恥ずかしながら意味を知らなかった。やさしい英語が難しいという一例かもしれない。大体、分野の偉い先生がつけた名前なんてネイティブではないのだから疑いようが無い。実際の現象としてもafterと言うより神経科学でいうplasticのほうが感じとして近いだろうという意見だった。最初、自分たちも履歴現象は時計のもつ可塑性(plasticity)あるいは一種の記憶機能として考えていたが他分野から簡単に受け入れられるかどうかはまた別の問題である。

行動リズムの活動開始点と活動終了点の位相反応曲線は異なり、活動開始点は小さな位相後退成分のみをもち、活動終了点は大きな位相後退成分と位相前進成分の両方を持つ[10]。そのため、活動開始時点をE振動体、活動終了点をM振動体とすると、長日条件下ではM振動体のみが位相前進(ないしはE振動体より少なく位相後退)し活動期を圧縮、短い暗期にロックしていると考えられる。履歴現象の自然環境下での役割は分かっているが、このときもそれぞれの振動体が、位相反応に対応したリズム周期の変化-履歴現象-を起こすならば、M振動体の周期はE振動体の周期より短くなり、活動期を圧縮したままにしておこうとするだろう。実際、長日周期同調後動物を恒常暗に移すと数周期は活動期が短くなったままである。自然環境では長日の次の日は長日なのでこの現象は合目的である。しかしもともとの2振動体モデルでは逆にE振動体とM振動体の間隔が履歴現象のリズム周期を決定しているとしているのでこの考え方とは合わな

い。いずれにせよ証明は難しい。

3. 解剖学

3.1 哺乳類マスタークロックの発見

1970年代から始まる一連の実験で哺乳類のマスタークロックの解剖学的な位置が同定された。視交叉上核 (SCN) は視床下部にある約10000個の神経細胞からなる一対の神経核である。中村渉氏の総説 [3] にあるように1972年から始まる一連の実験は破壊実験、培養実験、in vivoでの神経連絡カット、さらに移植実験にいたるまでおよそ考えられる限りの検証がなされその全てはSCNが行動リズムをドライブする唯一のマスタークロックであることを示していた。また、外界からの光入力は網膜から Retinohypothalamic tractを介した神経経路のみでSCNの時計をリセットしている。眼球を摘出した動物は外界の光環境に同調することができず行動リズムはフリーランしてしまう。この非常にシンプルな構造へ行動リズムを発振する生物時計の二つの機能 (自律振動と光同調) が集約されているが理由は分からない。しかし、逆にもし全身の細胞時計がそれぞれ光感受-リセットするシステムを採る [11] ならば、時計あわせには全身に一定の光量を浴びることが必要となり、微弱な光で時計合わせをする夜行性の生活には不向きであろう。そのため夜行性動物であったと考えられている初期の哺乳類 [12] は、高感度の光学センサーである眼球に直結したマスタークロック、SCNとして中央集権化されたシステムをこの初期の夜行性サバイバルのために採用したのかもしれない。

3.2 SCN外の振動、全身の時計

解剖学レベルの検索で行動リズムをドライブする時計機能はSCNに集約されていることが明らかになった。一方、時計遺伝子のクローニングに続く一連の解析で全身の細胞に時計遺伝子の発現があり振動していることが明らかになった [13]。また株化培養細胞においても時計遺伝子の振動が見られることが明らかになった [14]。さらに、発光レポーターを導入したトランスジェニックマウスを用いた実験で切り出した末梢組織にも概日リズムがみられることが明らかになった [15]。これらのことよりSCN外にも全身の組織・細胞に分子時計の振動があることが考えられた。そしてSCN外の時計振動の役割については時計遺伝子のコンディショナルノックアウトマウスが作製され機能解析がなされている

[16]。

時計遺伝子発見以前、生理学的にはSCN以外の概日振動を示唆する現象がいくつか知られていた。個体レベルではSCNを破壊した動物においても周期的制限給餌や覚醒剤であるメトアンフェタミンの慢性投与で行動の概日リズムがみられることである [1]。さらに臓器レベルでは培養した哺乳類網膜にメラトニンリズムが見られることが有名である [17]。しかしさらに古い資料で切り出して培養したハムスターの腸管の伸縮のリズムの論文を「解釈は微妙だが・・・」と、本間研一教授に紹介してもらったことがある。たった1ページのドイツ語の原著 [18] には約1周期半のリズムが記載されている。マスタークロックとしてのSCN発見以前 (1958) だから逆に固定観念にとらわれることなくいろいろな試みがなされたのかもしれない。

3.3 生体内でのリズム脱同調

生理学レベルで生体内での時計機能の脱同調が予想されるとき解剖学レベルでそれを示すには末梢組織、細胞の時計遺伝子振動はよいマーカーとなる。

SCNを破壊したラットに飲水中にメトアンフェタミンを混ぜて持続的に与えると24時間より長い周期の行動リズムが現れる。このことは、1987年、本間研一教授、本間さと教授 (北海道大学) らにより発表されその後このリズムの一連の特性が検証された [19]。その一方この薬剤はSCNを破壊していない動物においても行動リズムを明暗サイクルから脱同調させてしまう。そして脱同調している活動リズムは明暗サイクルとの位相関係に依存して周期の延長と短縮を繰り返しながらフリーランしている。このパターンは恒常暗においても見られる。以上のことより彼らはこの表現型の背後に明暗サイクルに同調する時計とそれによって影響を受ける (相対的協調) 行動をドライブする時計の存在を考えていた。哺乳類時計遺伝子元年である1997年に大学院に入った私はこの仮説を検証することになった。フリーランする活動期が昼夜逆転するまで待って1匹1匹サンプリングしメラトニンをRIAで測定する地味な作業である。当時の時計遺伝子にまつわるホットな競争とは別世界、サンプル集めだけで1年くらいかかった。結局、行動リズムがメトアンフェタミン投与でフリーランし逆転してしまってもメラトニンリズムは明暗周期にロックされたままであることが分かった。行動とメラトニン、二つの生理学リズム指標が割れてしまっているのだから、生体内のどこか

で（おそらく脳内のどこかで）これらのパラメーターを制御する振動が乖離していることが考えられた。そこでin situ hybridizationで脳内の時計遺伝子発現リズムを検索したところ、SCNがメラトニンと同様、明暗サイクルにロックされたまま、側頭葉皮質や線条体が行動の脱同調と平行して脱同調していた。脳内でのリズム脱同調、そしておそらくそれぞれの脳部位によってドライブされるであろう生理学的アウトプットの脱同調を示すことができたわけである。この成果は2000年12月のEuropean Journal of Neuroscienceに掲載され、私の学位論文になった [20]。SCNに依存しないリズムとしてメトアンフェタミンリズムの他に一日の一定の時刻に食事を限定すること（周期的制限給餌）で発現するリズムがあるが、明期に給餌するタスクによるSCNと肝臓の時計遺伝子の脱同調をSchibler教授が同年同月のGenes and Development誌に発表した [21]。似たようなモデル図が載っているゾと安倍博先生（現福井大学教授）が教えてくれた。年明け（2001年）にはしたくなかったのだろう。

その後のメトアンフェタミンリズムはリズムが消失したClockミュータントマウスや [22]、Cry1,2ダブルノックアウトマウス [23]、その他の時計遺伝子変異マウス [24] に飲ませても出てくることが分かった。発振メカニズムがSCNのリズムと異なる可能性があることを示唆している。最近のBMAL1やCry1,2ノックアウトのSCNスライスでリズムがみられること [25, 26] や、核の無い赤血球でperoxiredoxinのリズムが見られる [27] といった従来の時計遺伝子による発振メカニズムと異なるサーカディアンメカニズムの存在を示唆する研究結果と関連があるのかもしれない。また、脳のどの部位がこのメトアンフェタミンリズムを発振しているか未知である。今後の研究者に期待したい。

4. 分子生物学

4.1 哺乳類時計遺伝子の発見

1997年のClock, Per1の同定から数年で、現在知られている時計遺伝子の多くは発見された(図1)。これらの時計遺伝子産物が形成する、転写のネガティブフィードバックループが哺乳類リズム発振のコアシステムと考えられ、それを取り巻くサブループ、そして中畑泰和氏の受賞論文 [4] にあるような代謝、クロマチンの制御をはじめとする様々な修飾機構が時計発振のオーケストレーション（使い方、正しい？）を形成している。詳しくは京都大学

岡村均教授のもの [28] をはじめとする多くの優れた総説がある。

4.2 たった一つの冴えないやり方、行動解析

ある遺伝子がクローニングされた場合続いて行う実験は、実験のタイムスパンを考えると通常、生体での発現検索、生化学・分子生物学実験、続いて遺伝子変異マウス作製とその解析となる。実験が早くできる順に世に出てくるので最後に生理学実験になるわけである。そのため、予想に反してノックアウトマウスの表現型がパツとしないことが起こりうる。そしてさらに分与されるマウスを解析する場合であればおおかた通常の実験解析は終わっている。それをナントカしなければいけないのが行動解析屋さんの泣き所、いや腕の見せ所である。

ショウジョウバエの時計遺伝子*period*のホモログ、*Per1*, *Per2*遺伝子はSCNで強力に発現し、振動し、行動シフトを起こす主観的夜の光に反応して急性誘導される。分子生物学実験ではショウジョウバエの*period*同様ネガティブフィードバックループの抑制因子のようだ。ということで、ノックアウトを世界中で作製（*Per1*ノックアウトは3つの研究室で作製）、解析がなされた。結果は、どうやら時計発振には*Per2*が重要らしい、*Per1*, *Per2*ダブルノックアウトマウスのほうがよりきれいにリズムが消えるが*Per1*ノックアウト単独ではあまり行動リズム、SCNの振動には影響は無いようだ。そんな状況下でSassone-Corsi教授が分与してくれた*Per1*ノックアウトマウスを解析することとなった。なぜこの状況であえて岡村均教授（京都大学、当時は神戸大学）はこのマウスをやろうとしたのか？やはりクローニング以来、様々な光条件でSCNの*Per1*, *Per2*を解析していたデータからインスピレーションを得ていたのだろう。*Per1*と異なり、*Per2*は通常の明暗（L:D, 12h:12h）条件下と恒常暗（DD）では発現パターンが異なる。LD条件下では*Per2*はLight on（ZT 0）から明期の間ずっと上昇を続け、Light off（ZT 12）で最大になる。一方、恒常暗（DD）ではLight offの4時間前に相当する時刻をピークに下がり始めてしまう。すなわち最後の4時間の上昇分は昼の光の直接影響なのである。それならば、さらにLight offの時間をどんどん後ろに延ばしていけば*Per2*はずっと高いままなのだろうか？さらにLDでも発現レベル、発現パターンが変わらない*Per1*が無い条件では、振動子は*Per2*だけになると思われるので最終的な行動の位相後退は大きく

なるのか？漠然とした仮説はいろいろと思いつく。そこで、行動解析のシステムをセットアップし *Per1* ノックアウトマウスの解析を行った。15–30分程度の短い光パルスでは、位相後退の大きさに差が見られないと報告されていたが、前述の *Per2* 発現の特性から長い光の効果を考え、長い光をタスクとした。最終日の明期を延長（4–16時間）し、恒常暗に移したところ、活動期が *Per1* ノックアウトで大きく後退した。12時間の光延長時に野生型が約6時間位相後退するのに対してノックアウトでは約12時間後退した。このとき ZT 12からの光延長に伴い SCN の *Per2* mRNA がさらに上昇し ZT 12の4時間後から下がり始めたが、野生型とノックアウトの間には全く差が見られなかった。岡村教授の開発した定量的 *in situ* hybridization は非常に s.d. が小さい感度のいい実験系であるにもかかわらずである。そして、面白いことに *Per2* mRNA に差が見られなかったにもかかわらず *PER2* 蛋白質がノックアウトで大きく上昇し、野生型に比べ遅れて低下していた。これは *Per1* が何らかの方法で *PER2* 蛋白質のレベルをコントロールし、最終的に長い光への位相反応を決定していることを示唆している。これは長い光の効果（パラメトリック効果）に異常があるマウスの初めての例だと思う [29]。通常、光による時計のリセッティングを調べるためには光パルス（15–30分程度の短い光）が使われるが、遺伝子変異動物の解析には長い光も併せてテストすべきであることを示唆している。後日、*Id2* ノックアウトマウスが *Per1* ノックアウト同様長い光のみで大きな位相反応を示すことが明らかになった [30]。おかげで病み上がりに *Dispatch* を書かせてもらえた。ありがたいことである [31]。

4.3 時計遺伝子が1つより2つがいいかもしれない理由

一日だけ明期を延長する実験は時差飛行や交代性勤務のシミュレーションとして考えられるため医学的な意味で重要である。しかし、時差飛行や交代性勤務は人類の歴史においてもごく最近の問題である。自然環境下での *Per1* の役割は別にあると思われる。そのため長い光が時計に与えるストレスとして長日周期を考え光周期への同調実験を行った。そして *Per1* ノックアウトは低照度の長日周期と長日周期に相当する枠光周期（skeleton photoperiod） [2] に同調できないことが明らかになった [29]。この一連の研究は時計遺伝子が1つより2つがいい

かもしれない理由（Why Two Clock Genes May Be Better Than One）と言う微妙なタイトルで This Week in The Journal で紹介された [32]。この記事は著者が分からないため関連は不明だが、後日、全く別の論文の解説記事として Northwestern University の Allada 教授が Two Oscillators Are Better Than One: A Circadian Pacemaker Escapes from the Light という論文を著した [33]。ショウジョウバエは period が1個しかないから Two Oscillators Are Better Than One の方向に研究が進んだのだろう。

5. おわりに

知識は優れた原著論文や総説 [3, 29 など] があるので、それらを参考にさせていただければと思います。自分は discussion に書くには飛躍がある想像と折々の小ネタを楽しみつつ、せっかくやるのだから面白いものを作ろうと研究をすすめてきた様子を書いてみました。思考プロセスで何か共感していただけるものがあれば幸いです。行動リズム解析は時間も手間もかかるし、動物管理関係の法律、ルールは厳しくなることはあっても楽になることはありません。Vitro や細胞の実験を引き合いに出されてこうなるはずだといっても期待ハズレのこともあるでしょう。表現型が出たら出たで行動ですから SCN を中心とする脳部位の解析となり *in situ* hybridization やら免疫組織化学やらこれまた大変です。でも動物が問いかけに答えてくれると本当にうれしいです。ヒトと違って、動物は裏切りません（一般論です（笑））。

この一連の仕事は、多くの人の支えによってできました。先人が発見した遺伝子、作製した動物を先人が開発したテクニックで解析し先人が発見した現象、概念で解釈していくわけですから、こういう仕事はたまたま流れのあるところに居合わせることが一番大きいとおもいます。北海道大学・本間研一教授、本間さと教授、京都大学・岡村均教授、University of California, Irvine 校・Paolo Sassone-Corsi 教授をはじめとする関係者の方々に深く感謝いたします。また、文中で紹介させていただきましたが大変興味深いコメントを下さった William J. Schwartz 教授に感謝いたします。Schwartz 教授は最近、after-effect を起こす T-cycle タスクにより SCN の *Per1* は変わらずに *Per2* の発現パターンが変わるという研究を発表されました [34]。After-effect とか *Per1* と *Per2* の違いとか私個人としても大

変興味ある論文です。そして相変わらずお金を全然使ってなくてクールです。

引用文献

- 1) 本間 研一, 本間 さと, 広重 力:生体リズムの研究 北海道大学図書刊行会 (1989)
- 2) Pittendrigh CS and Daan S: J. Comp. Physiol. 106: 223-355 (1976)
- 3) 中村渉:時間生物学 16:3-9(2010)
- 4) 中畑泰和 : 時間生物学 18: **-(2012)
- 5) Shimizu K, Okada M, Takano A, Nagai K: FEBS Lett. 458: 363-369 (1999)
- 6) Pittendrigh CS: Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 25: 159-184 (1960)
- 7) Masubuchi S, Gao T, O'Neill A, Eckel-Mahan K, Newton AC, Sassone-Corsi P: Proc Natl Acad Sci U S A. 107: 1642-7 (2010)
- 8) Aton SJ, Block GD, Tei H, Yamazaki S, Herzog ED. J Biol Rhythms. 19: 198-207.(2004)
- 9) Molyneux PC, Dahlgren MK, Harrington ME. Brain Res. 1228: 127-34. (2008)
- 10) Honma K, Honma S, Hiroshige T. Jpn J Physiol. 35: 643-58. (1985)
- 11) Whitmore D, Foulkes NS, Sassone-Corsi P. Nature. 404: 87-91. (2000)
- 12) 千葉喜彦 : からだの中の夜と昼—時間生物学による新しい昼夜観 (中公新書) (1996)
- 13) Zylka MJ, Shearman LP, Weaver DR, Reppert SM. Neuron. 20: 1103-10. (1998)
- 14) Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. Cell. 93: 929-37. (1998)
- 15) Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, Block GD, Sakaki Y, Menaker M, Tei H. Science. 288: 682-5. (2000)
- 16) Storch KF, Paz C, Signorovitch J, Raviola E, Pawlyk B, Li T, Weitz CJ. Cell. 130: 730-41. (2007)
- 17) Tosini G, Menaker M. Science. 272: 419-21. (1996)
- 18) Bünning E. Naturwissenschaften 45:68 (1958)
- 19) Honma K, Honma S. Eur J Neurosci. 30: 1707-17. (2009)
- 20) Masubuchi S, Honma S, Abe H, Ishizaki K, Namihira M, Ikeda M, Honma K. Eur J Neurosci. 12: 4206-14. (2000)
- 21) Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Genes Dev. 14: 2950-61. (2000)
- 22) Masubuchi S, Honma S, Abe H, Nakamura W, Honma K. Eur J Neurosci. 14: 1177-80. (2001)
- 23) Honma S, Yasuda T, Yasui A, van der Horst GT, Honma K. J Biol Rhythms. 23: 91-4. (2008)
- 24) Mohawk JA, Baer ML, Menaker M. Proc Natl Acad Sci U S A. 106: 3519-24. (2009)
- 25) Ko CH, Yamada YR, Welsh DK, Buhr ED, Liu AC, Zhang EE, Ralph MR, Kay SA, Forger DB, Takahashi JS. PLoS Biol. 8: e1000513. (2010)
- 26) Maywood ES, Chesham JE, O'Brien JA, Hastings MH. Proc Natl Acad Sci U S A. 108: 14306-11. (2011)
- 27) O'Neill JS, Reddy AB. Nature. 469:498-503. (2011)
- 28) Okamura H, Doi M, Fustin JM, Yamaguchi Y, Matsuo M. Adv Drug Deliv Rev. 62: 876-84. (2010)
- 29) Masubuchi S, Kataoka N, Sassone-Corsi P, Okamura H. J Neurosci. 25: 4719-24. (2005)
- 30) Duffield GE, Watson NP, Mantani A, Peirson SN, Robles-Murguía M, Loros JJ, Israel MA, Dunlap JC. Curr Biol. 19: 297-304. (2009)
- 31) Masubuchi S, Sassone-Corsi P. Curr Biol. 19: R298-300. (2009)
- 32) J. Neurosci. 25: i (2005) <http://www.jneurosci.org/content/25/19/ishort>
- 33) Allada R. Neuron. 53: 621-3. (2007)
- 34) Schwartz WJ, Tavakoli-Nezhad M, Lambert CM, Weaver DR, de la Iglesia HO. Proc Natl Acad Sci U S A. 108: 17219-24. (2011)

振動と同期の数学的思考法 I

郡 宏[✉]

お茶の水女子大学 お茶大アカデミック・プロダクション&JSTさきがけ研究者

1. はじめに

生物では、様々なタイプの周期的な活動が営まれており、これらは生物リズムと呼ばれる。その代表例が概日リズムであるが、その他にも心臓の拍動、歩行や羽ばたきなどの運動、発生における体節形成など、重要な生命機能を担っているものが多数ある。

ほとんどの生物リズムの背後には**同期現象**がある。分子や細胞といった小さなレベルで作られたリズムの集団が同期し、組織や個体レベルの大きなリズムを作り出す。自発的にリズムを刻めるユニットは**自励振動子**、あるいは単に**振動子**と呼ばれる。振動子の実体は、分子や細胞、あるいは個体など、様々な可能性がある。振動子は必ずしも最小ユニットを指し示すわけではなく、振動子集団が同期して作られたリズムを振動子と呼ぶことも多い。生命現象は分子スケールから個体や個体集団のスケールまで階層的に構成されていることが多く、生物リズムもその例に漏れない。

この解説では、ここのユニットの示す振動現象やユニットの集団の同期現象を数学的にどのように記述し、また、その結果どのようなことがわかるのかを解説する。読者の中には大学で数学を学んでない方もいると思うので、高校の数学の知識があれば理解できるように丁寧な解説を試みている。また、ところどころ「問」と太字で示した演習問題があるので、実際に手を動かして解いて頂くと、理解を深めるのに役立つと思う。

解説は2回にわたる。今回は、振動現象を具体的に考えながら、ダイナミクスを数学的に取り扱うために不可欠な物理学と数学の基礎を学ぶことに重きを置いている。そして次回に同期現象の数理を解説する予定である。

この解説の一部は、数学や物理学を学ぶ学生向け

に書いた文献 [1] の内容を、生物学者向けにより丁寧に加筆したものである。その中で数学的内容はかなり省略しているので、興味のある方は文献 [1] も合わせてご覧頂きたい。

著者の専門は数理物理学で、振動現象や同期現象の数理的な研究を行っている。その応用範囲は、体内時計以外の生物リズムや、あるいは化学反応などに多岐にわたる。この解説ではそういった様々な題材に触れる。読者にとって何かしら参考になることがあるのではと期待している。

今回の記事を読まれた方は、著者にフィードバックをしていただければ幸いである。次回の解説の改善に役立てたいと思う。

2. 生物リズムの例：ホタルと心臓

導入として、体内時計以外の生物リズムの例を2つ紹介する。

ホタル

同期現象の有名な例としてホタルの集団発光が知られている。東南アジアでは、幾万ものホタルが集まって、一斉に同期して明滅することがある [2]。ホタルは光を感じると、次に光るタイミングが変化する。これがホタル間の相互作用となり、結果的に大集団の同期現象が引き起こされる。文献 [3] ではホタルと概日リズムの同期現象の類似性が議論されており、ホタルの光に対する**位相反応曲線**も示されている。

著者は京都の町中にある疎水（運河）でホタルを観察したが、確信できるような同期は見られなかった。しかし、志賀高原にあるゲンジボタルの生息地では、ホタルの明滅が広範囲にわたって長時間同期しているのを確認できた。志賀高原の夜はかなり暗く、そのため同期するのに必要な十分強い相互作用

✉kori.hiroshi@ocha.ac.jp

があったのだと著者は考えている。

また空間的なパターンも興味深い。テレビ番組などでホテルの集団同期の映像を見ると、発光のタイミングが広い範囲で同時に点滅する場合だけでなく、波状であったり、また少し離れた場所で発光のタイミングが反転している（つまり逆相の状態にある）ように見える場合も確認できる。あるホテルの発光が、その近くのホテルにより強く影響を受けるとすれば、空間的なパターンが出ることは自然であろう。

心臓

心臓の拍動リズムは**洞房結節**と呼ばれる部位の電氣的活動がペースメーカーとなって作られている。洞房結節は、ペースメーカー細胞と呼ばれる細胞の集団が密集した組織である。ペースメーカー細胞は単体でも電氣的な振動を作り出すことができる振動子である。

洞房結節の電氣的活動は、心臓全体を電氣的な波として伝播する。ほとんどの心筋細胞は、ある程度大きな電氣的刺激があったときにだけ一過性の強い電氣的活動を示す。このように閾値を超える入力に対して、入力よりも大きな反応を示すユニットは**興奮子** (excitable unit) と呼ばれる。細胞の収縮は、この一過性の電氣活動によって引き起こされる。つまり、振動子の電氣的活動を興奮子がリレーして、心臓全体で適切な収縮パターンを作り出している。

正常な収縮パターンと全く異なる複雑な時空間パターンが生成される場合がある。突然死を引き起こす心室細動では、回転するらせん状の波、いわゆる**スパイラルパターン**がいくつも現れ、秩序だった収縮が行えなくなる。振動子や興奮子の集団では単純な同期現象以外にも多種多様なダイナミクスが現れる [4]。

なお、洞房結節が何らかの理由で働かなくなると、洞房結節よりも下部にある房室結節という部位が代わりに心臓のペースメーカーとなることが知られている。房室結節の振動数は洞房結節よりも低いので、房室結節がペースメーカーになると心拍数の低い、いわゆる徐脈の状態となる。洞房結節が正常に働いているときは、房室結節の振動は洞房結節のものに同期していると考えられる。正常なときに、房室結節が洞房結節の活動を邪魔しないために、房室結節の振動数が低くなっているのではないかと、著者は想像している。

3. リズムの基本性質

生物リズムには2つの重要な性質がある。外部刺激に対する安定性と応答性である。

3.1 安定性

生物リズムは安定である。例えば、運動した直後の拍動は安静にしていた時の状態とは異なっているが、しばらく休めば再び安静時の拍動に戻るであろう。また、歩いている時に地面に多少でこぼこがあっても、無意識に運動が調節され、一定のペースで歩き続けることができる。また、多少の坂道でも、歩行のスピードは変わるだろうが、やはり安定して歩き続けることができる。

このような安定性は生物分野では**恒常性** (ホメオスタシス) と呼ばれる。恒常性とは生命が状態を一定に保とうとする性質のことである。つまり、何らかの作用が外部から加わったときに、それを打ち消すような作用、いわゆる負のフィードバックが作用することを示唆している。

安定なリズムは生物リズムに限らず広く見られる。機械式のメトロノームや振り子時計が好例である。ここで、安定の意味を明確にするために、振り子とメトロノームの差を考えてみよう。

摩擦のない振り子があるとして、それを突いた場合を想定しよう。突けば、振動の振幅が変化する。どんなに軽く突いても振幅が変化し、もとの振動状態には戻らない。あるいは振り子に摩擦が少しでもあれば、振動は減衰していき、やがて止まってしまう。この意味で振り子のリズムは安定ではない。

一方メトロノームはどうであろうか？ もし手元にあれば次のような実験して欲しい (図1)。針を目一杯振った状態にして手を離す。すると針は振動しながら、やがてある一定の振幅を持った振動に落ち着く。一方、針を少しだけ振った状態にして手を離す。あまり振り幅が小さいと振動は減衰してやがて止まってしまうのだが、ある程度以上の振り幅から始めれば、振動の振幅は時間とともに大きくなっていき、やがてある一定の振幅を持った振動に落ち着く。この最終的な振幅は初期の振幅の大小によら

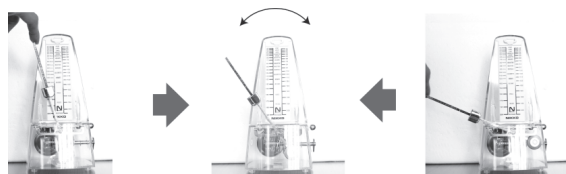


図1：メトロノームの振動、初期状態に寄らず同じ振動状態に落ち着く。

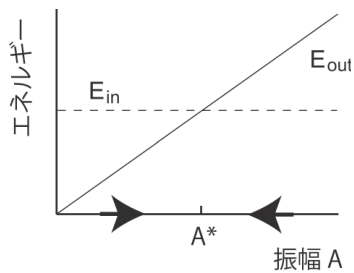


図2：メトロノームの1周期におけるエネルギー収支の振幅依存性。交点 A^* に自発的に収束し、そこでは得るエネルギーと失うエネルギーがバランスする。

ない。さらに、振動しているメトロノームを軽く振るなりして乱れを加えても、少し時間がたてば、再びもとの振動状態に戻る様子が観察できる。また多少、接合部分が汚れるなどして摩擦が増えても、上述の性質は失われない。この意味で、メトロノームのリズムは安定である。

メトロノームにおけるリズムの安定化機構は次のように説明できる(図2)。メトロノームの針の運動は、摩擦などによって減衰する。一周期の間に摩擦によって失うエネルギーは、振動の振幅 A が大きいと、摩擦を受ける距離が増加し、その結果、よりたくさんのエネルギーを失う。一方、針には、中央付近を通過するときに運動している方向に弾かれる仕組みがある。弾くのに必要なエネルギーはゼンマイに蓄えられている。このとき、ゼンマイから得るエネルギーの大きさは、振幅にはあまり関係しない。これをグラフにしたのが図2である。振幅が大きいと、失うエネルギー E_{out} の方が得るエネルギー E_{in} よりも大きい。従って振幅は小さくなっていく。一方、振幅が小さいと、得るエネルギーの方が失うエネルギーよりも大きいため、振幅は大きくなっていく。その結果、エネルギー収支がバランスする交点 $A=A^*$ に、メトロノームは自発的にたどり着く。図2の E_{out} と E_{in} は直線で描いたが、同様の大小関係で交点を持ってさえすればどのような曲線でも話は同じである。

エネルギー収支による安定化機構は、機械的な振動子では一般的に成り立つであろう。生物リズムにおいても、時間的に定常な振動現象が観測されているということはエネルギーの収支が合っているはずである。しかし、これが生物リズムの安定性の原理と言えるのか、著者はわかっていない。また、たとえそうであっても、そのような考え方が生物リズムの理解に役立つのかもわからない。さらなる考察が必要である。

3.2 応答性

安定な振動子になんらかの刺激を加えても、やがてもとの振動状態に戻る。しかしこの時、刺激を与えなかった場合に比べると、振動の位相がずれているはずである。メトロノームの針をいじれば位相がずれることは容易に想像ができる。

一般に、位相の変化の大きさは、刺激を与えたときの位相に依存し、それをグラフにしたものが位相反応曲線(位相応答曲線とも呼ばれる)である。代表例が概日リズムの光の刺激に対する位相反応曲線である。前節ではホタルの位相反応曲線についても触れたが、他にも、化学反応で作られる振動子や周期的な電気活動をする神経細胞など、様々な振動現象について調べられている[5, 6]。位相反応曲線は、後で数理モデルで解説するとおり、同期現象の性質を理解する上で極めて重要な役割を果たす。

なお、位相反応曲線は刺激の強さによっても関数形が変化することに注意しておく。つまり、刺激の大きさと反応の大きさは必ずしも比例しない。

まとめると、安定性は振動の大きさに関するもので、例えばメトロノームの場合では、針はある安定な振幅を持っており、初期条件や摂動によって一時的には変化するものの、次第にある一定の振幅に落ち着く。一方、応答性は振動の位相に関するものである。位相はずれってしまうと、時刻のずれた時計と同様、何もしなければずれっぱなしである。

4. 物理学入門

さて、本稿の目的は、生物リズムの数理的な取り扱い方法を解説することである。しかしその前に、生物リズムに限らず、物質の運動や状態の時間変化を表現する微分方程式の基礎を知らなければならない。そこで、まずは微分方程式の起源とも言えるニュートン方程式から始めよう。つまり、物理学(力学)の基本を少しおさらいする。

物体の運動はニュートン方程式 $ma=F$ によって記述できる。この方程式は物体の質量 m と加速度 a をかけたものは、物質にかけられた力 F と一致するという、力学の基本法則を表現している。以下では簡単のため $m=1$ とする。

4.1 バネ振り子の運動

具体的にバネ振り子の運動を考え、微分方程式と振動現象の基礎をおさえよう。ここで言うバネ振り子とは、バネの先の重りが水平に運動する系である(図3)。重りの位置 x の原点 $x=0$ をバネの自然長

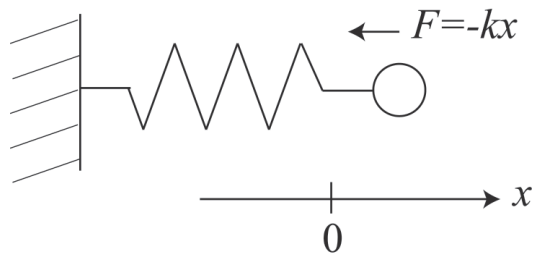


図3：バネ振動子。バネが自然長のときの重りの位置を $x=0$ としている。

の位置とする。バネは重りに対してバネの伸びに比例した力 $F=-kx$ を与えるとする。力は伸びの方向と逆向きに働くためにマイナス符号がついている。

ある時刻 t における質点の速度 $v(t)$ は位置 $x(t)$ の時間微分 dx/dt であり、加速度 $a(t)$ は速度 $v(t)$ をさらに時間微分した d^2x/dt^2 であるので、バネ振り子の運動を表すニュートン方程式は

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -kx \quad (1)$$

という微分方程式で表される。ここでは摩擦などの減衰力は完全に無視している。重りの位置 x は時間の関数 $x(t)$ であることに注意する。一般に微分方程式を満たす時間の関数 $x(t)$ は、**微分方程式の解** と呼ばれる。微分方程式 (1) の解は簡単で

$$x(t) = A \sin(\omega t + \theta) \quad (2)$$

である (図4a)。ここで ω 、 A 、 θ は、それぞれ、振動の振動数、振幅、初期位相と呼ばれる。またこのように \sin (あるいは \cos) 関数で表される振動は **調和振動** と呼ばれる。なお、速度 v は $v=dx/dt$ なので、式 (2) を時間微分することにより

$$v(t) = A\omega \cos(\omega t + \theta) \quad (3)$$

を得る。

この解の**振動周期** T は位相が 2π 増加するのに必要な時間なので $\omega T=2\pi$ より、 $T=2\pi/\omega$ である。ここで $x(t)=x(t+T)$ がどのような t についても成り立つことに注意する (問。ヒント：式 (2) の t を $t+T$ とし、 $\omega T=2\pi$ を使う)。このような解は**周期解** と呼ばれる。周期解の様子は、 $x(t)$ を時間の関数ではなく、 x と v の平面に、各時刻 t の状態点 $(x(t), v(t))$ を表示するとよくわかる (図4b)。このような空間は**状態空間** や **相空間** などと呼ばれる。

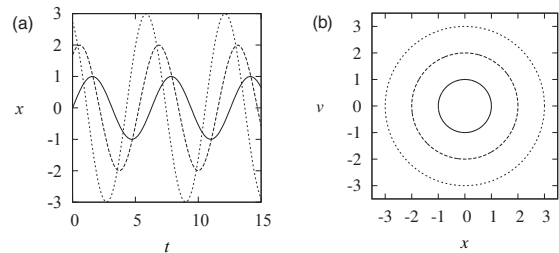


図4：調和振動。(a) 時系列。(b) 相平面における軌道。3つの異なる振幅と初期位相を表示。

なお、今回のように空間が2次元である場合は特に、**相平面** と呼ばれることが多い。さらに、 $((x(t), v(t)))$ の軌跡は**軌道** と呼ばれる。周期解の場合は**周期軌道**、あるいは、軌道が**閉曲線** となることから**閉軌道** と呼ばれる。ここで、状態空間の一点を指定すると、振動の振幅 A と位相 $\omega t + \theta$ が一意に決まり、その後の運動が完全に特定される事に注意しよう。そのため、状態空間を使うと、系の示すダイナミクスを包括的に理解しやすい。理論研究者がしばしば状態空間を用いるのはこのためである。是非、図4 (b) のようなプロットの仕方に慣れて頂きたい。

式 (2) を式 (1) に代入することにより、式 (2) が確かに式 (1) を満たしていることと、 $\omega = \sqrt{k}$ であることがわかる (問)。しかし、 A と θ を決定する条件がこの微分方程式からは得られないことに注意しよう。このような定数は**任意定数** と呼ばれる。 A ははじめにばね振り子をどのくらい引く張るかによって決定される。また θ は $t=0$ のときの振動の位相でこれも我々が決められる。つまり、 A と θ は、 $t=0$ で振動をどのような状態に設定するかによって決定される。これは**初期条件** と呼ばれる。

振幅 A が任意であることをさらに注意深く考察しよう。バネ振り子を突くなど何かしらの操作を行うと、バネ振り子の振幅は変化する。すると、また外から操作をしない限りは、その変化した振幅がずっと保たれる。これは図4bの相平面で考えると、異なる閉軌道に遷移することを意味する。バネ振り子が安定性を持っていないことは、振幅 A が任意であることから自然に理解できる。

4.2 エネルギー保存則

ここで別の見方をする。

まず式 (1) の両辺に v を乗じる。 $v=dx/dt$ であることに注意する。このとき左辺は

$$\frac{dx}{dt} \frac{d^2x}{dt^2} = \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} v^2 \right) \quad (4)$$

と変形できる (問)。また右辺も同様に

$$-\frac{dx}{dt} kx = -\frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} kx^2 \right) \quad (5)$$

と変形できる (問)。右辺を左辺に移項すると

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} v^2 + \frac{1}{2} kx^2 \right) = 0 \quad (6)$$

を得る。左辺の括弧の時間微分がゼロということは、括弧の中身が時間的に変化しないことを意味する。つまり

$$E = \frac{1}{2} v(t)^2 + \frac{1}{2} kx(t)^2 \quad (7)$$

が定数である。この E は力学的エネルギーと呼ばれ、これが時間変化しないことはエネルギー保存の法則と呼ばれる。式 (7) の右辺第1項は重りの持つ運動エネルギー、第2項はバネがためる位置エネルギーで、力学的エネルギーとはこれらの和のことである。

試しに、式 (7) に式 (2) と式 (3) を代入し、 $\omega = \sqrt{k}$ を使うと

$$E = \frac{1}{2} kA^2 \quad (8)$$

を得る (問)。式 (8) より、 E は時間に依存しない定数であることが確かめられる。振幅 A はどのような値であれ、一度決めてしまえばそれがずっと保たれるのは、エネルギー保存則のためである。

エネルギー保存則が成立するのは式 (1) で表されるバネ振り子に限らない。保存力と呼ばれる力を受け、さらに、ゼンマイ駆動や摩擦などといったエネルギーを増減させる要因のない系では、エネルギーが保存する。例えば、非線形バネを考える。バネの生み出す力は、小さな変位では変位に比例した力を生み出すが、大きな変位では比例関係が破れるのが普通である。そこで

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -k_1x - k_2x^3 \quad (9)$$

のような系を考える。再び両辺に v を乗じて書き直すと

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} v^2 + \frac{1}{2} k_1x^2 + \frac{1}{4} k_2x^4 \right) = 0 \quad (10)$$

を得る (問)。つまりこの系の力学的エネルギーは $E = \frac{1}{2} v^2 + \frac{1}{2} k_1x^2 + \frac{1}{4} k_2x^4$ であり、これが保存する。したがって、この系でも振動振幅は任意である。非線形バネ振り子の解は式 (1) のようには求めることができないのだが、エネルギー保存則によって振動が安定でないことが結論できる。

また、重力の作用による、いわゆる普通の振り子では、式 (1) の $-kx$ が $-mg \sin x$ (g は重力定数) に置き換わるが、この場合もエネルギーは保存し、振動振幅が任意である。

4.3 減衰振動

次にエネルギー保存則が破れる例を見よう。簡単な例としてバネ振り子に、摩擦などといった、運動を阻害する力を考える。実は、摩擦の表現は少々難しいので、ここでは空気抵抗のような力を考えよう。走ったり自転車に乗ったりすれば経験できる通り、自分の速度が上がれば、その運動を阻害する逆方向の力がより大きく働く。そこで式 (1) に、速度 v に比例した逆方向に力を加えた

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -kx - 2\gamma v \quad (11)$$

を考える。ここで γ は正の定数であり。後で便利なため 2 をかけてある。ちなみにこのような力は物理

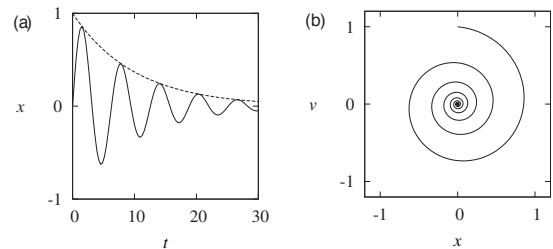


図5：減衰振動。(a) 時系列。(b) 相平面における軌道。 $x(t) = e^{-0.1t} \sin t$ 。(a) の点線は指数関数 $e^{-0.1t}$ である。

学では粘性力と呼ばれ、 2γ は粘性抵抗係数である。このような系は減衰バネ振り子と呼ばれる。式(11)の解は、 $0 \leq \gamma < \sqrt{k}$ の場合には

$$x(t) = Ae^{-\gamma t} \sin(\omega_\gamma t + \theta) \quad (12)$$

となる(図5)。式(12)を式(11)に代入することにより、式(12)が解になっていることが確かめられ、さらに $\omega_\gamma = \sqrt{k - \gamma^2}$ を得る(問)。式(12)は式(2)で与えられた調和振動が指数関数的に減衰していくもので、**減衰振動**と呼ばれる。振動数 ω_γ は粘性力の効果で調和振動の振動数 $\omega = \sqrt{k}$ より小さくなっている。

式(7)で与えられる力学的エネルギーを調べてみよう。力学的エネルギーは一般には時間の関数 $E(t)$ であることに注意する。簡単のため $\theta = \pi/2$ とした場合の $E(0)$ と $E(T_\gamma)$ を比べる。ここで T_γ は減衰振動の周期 $T_\gamma = 2\pi/\omega_\gamma$ である。こうすると、 $t=0$ と $t=T_\gamma$ に対して $v(t)=0$ となり、式(7)が楽に計算でき、 $E(0) = kA^2/2$ 、 $E(T_\gamma) = kA^2 e^{-2\gamma T_\gamma}/2$ を得る(問)。つまり

$$\frac{E(T_\gamma)}{E(0)} = e^{-2\gamma T_\gamma} \quad (13)$$

であり、エネルギーが時間とともに指数関数的に減少することが確かめられる。なお、エネルギーが失われることを、エネルギーが**散逸**するということがある。

物質やエネルギーの出入りのある系は**開放系**、あるいは**散逸系**などと呼ばれる。世の中のほとんどの系は解放系であり、生命現象に関わる(生)化学反応や遺伝子の制御ネットワークなども当然そうである。解放系ではエネルギーが保存しないので、調和振動のように任意の振幅を持つことができる振動現象は通常現れない。

4.4 リミットサイクル

エネルギーの減衰は、現実の振り子には必ず存在する。また、考えている系のエネルギーが減少するということは、別の系に対して何らかの働きかけ(物理学で**仕事**と呼ばれる)を行っているということである。先ほど考えたような抵抗力は熱などになって無為に失われるだけなので振り子にとっては嬉しくない仕事である。しかし、例えば時計の針を

動かすとか、かちかちと音を鳴らすとか、時計として働くために欠かせない仕事も存在する。振り子はけなげに仕事をしながら、自らは減衰していくのである。

しかし、真の時計たる物、これではいけない。倒れずに仕事し続けなくてはならない。そこで、振り子時計につるされている重りやメトロノームのゼンマイのように、振り子にエネルギーが供給される仕組みが必要になる。エネルギーの供給と散逸があるとき、自然に安定なリズムが生まれることを3.1節で考察した。ここでは安定なリズムの誕生を数学的に考えよう。リミットサイクルの登場である。

例としてメトロノームを模倣する数理モデルを構築する。メトロノームの針は基本的には減衰振動子である。しかし、針が中心付近を通過するときに、その運動方向に力が加わるような仕組みがある。まず減衰振動を式(11)の減衰バネ振り子で表す。これに、 $x=0$ 付近で弾力力を表す $p(x, v)$ を加えた次の運動方程式を考える。

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -kx - \gamma v + p(x, v), \quad (14)$$

関数 $p(x, v)$ は次のようなものが適切であろう。

$$p(x, v) = \begin{cases} p_+(x) & \text{for } v > 0, \\ p_-(x) & \text{for } v < 0. \end{cases} \quad (15)$$

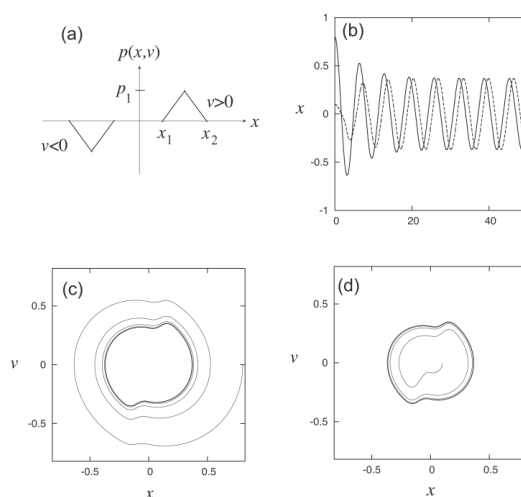


図6: メトロノームの数理モデル。(a) 関数 $p(x, v)$ 。(b) 大小2つの異なる初期条件からの時系列。(c) 大小2つの異なる初期条件に対する軌道。周期軌道(リミットサイクル)に接近していく様子がわかる。パラメータ値は $m=1$ 、 $k=1$ 、 $\gamma=0.2$ 、 $x_1=0.01$ 、 $x_2=0.11$ 、 $p_1=0.4$ である。

ここで $p_+(x)$ は、 $x > 0$ のある限られた領域で正の値を持つ関数であり、 $p_-(x)$ は $p_-(x) = -p_+(x)$ のように $p_+(x)$ を反転させたものとする。具体的には、図 6 a) のような関数を仮定するが、以下の結果は似たような関数であれば定性的に保たれる。

ここで問題に直面する。式 (14) の厳密な解は求まらない。実は、微分方程式の解が求まることはまれである。たいていの場合には計算機を使って数値的に近似的な解を求める。このような作業は、(計算機) シミュレーションや数値積分と呼ばれる。図 6 b) では 2 つの異なる初期振幅から振動を始めているが、どちらの場合もある振動振幅に接近していく様子が見られる。この様子を相平面で見たのが図 6 c) と図 6 d) である。軌道は、時間と共に、ある閉軌道に吸い込まれていく様子が確認できる。軌道が、時間無限大 (limit) である閉軌道 (cycle) になることから、このような振動はリミットサイクルと呼ばれる。

4.5 その他の振動現象

安定な振動現象はリミットサイクル以外では、カオス振動が知られている。カオス振動は、リミットサイクルのような一本の閉軌道ではなく何重にも重なったようなふくらんだ軌道を持つ。カオスの度合いには強弱があり、弱い場合はリミットサイクルに少しノイズがのった程度のものである。何かしらノイジーな振動が観察されたときに、そのノイズの原因がカオスなのかノイズなのかを区別できる場合があり、実際、化学反応系でそのような研究が行われている [7]。しかし、種々のノイズが常に存在する生命現象において、リミットサイクルとカオス性の弱いカオス振動を区別することにどの程度の意味があるか著者にはよくわからない。

またこれまででは、外から周期的な作用を受けている系を考えてこなかった。例えば、減衰バネ振り子に外から周期的に力をかけた

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -kx - 2\gamma v - c \sin \Omega t \quad (16)$$

でもリミットサイクルが現れる。ただし、このように外力によって振動する場合は**強制振動**と呼んで、自発的に振動する場合と区別することが多い。なお、外力の振動数 Ω が、減衰振動の振動数 ω_p と近いと、より大きな振幅を持つ振動が得られ、これは**共鳴現象**と呼ばれる。

4.6 線形と非線形

リミットサイクルは微分方程式が非線形でないと現れない。線形な微分方程式とは式 (11) のように、変数の 1 次関数だけで表されるものである。非線形な微分方程式はそれ以外のもの、つまり、 x^2 といった変数のべきや $\sin(x)$ といった関数が含まれる方程式である。

線形な微分方程式の特徴は、**重ね合わせの原理**が成り立つことである。例えば、水たまりで 2 つ波を作れば、衝突時に振幅は 2 つの波を足し合わせたものになり、その後、何も無かったかのように通過する。これはこの系が線形であることを意味する。非線形の世界ではもっと複雑なことが起こる。次節に紹介する化学反応系の波がその例である。そこでは波と波は衝突すると消えてしまう。

微分方程式が非線形であることは、因果関係が単純な 1 次関数で表せないことを意味する。例えば我々がカルシウムをとっても、その摂取量に比例して骨が増えるとは限らない。オームの法則の言う電圧と電流の比例関係も、大きな電圧に対しては成立しない。このような非線形な関係 (非線形性と呼ばれる) は自然界では一般的なものであり、リミットサイクルを含め、自然界の複雑な現象を生み出す要因となっている。

5. 安定性の数学的基礎

化学反応系に現れるリミットサイクルを具体例に、数学的必須概念である解の分類と安定性、そして分岐現象について簡単に解説する。

5.1 化学反応系の数理モデル

化学反応系でも振動現象が現れることが知られており、その代表例はベロウソフ・ジャボチンスキー (Belousov-Zhabotinsky, BZ) 反応である。BZ 反応の概略を説明しよう [8]。BZ 反応は硫酸やマロン酸といった数種類の溶液を適切な分量比で混ぜるだけで起こる。よくある溶液の組み合わせでは、室温では約 1 分周期で酸化還元反応が繰り返される。それに伴い、溶液の色が還元状態の赤色から酸化状態の青色へ、そして再び赤色へと鮮やかに変化するため、振動が容易に観測できる。攪拌しながら観察すると、反応液全体でほぼ周期的に酸化還元反応が続く。また、ペトリ皿に広げて攪拌せずに観察すると、ターゲットパターンと呼ばれる同心円状の波や、スパイラルパターンが観察される。

化学反応の中でも実用上極めて重要なものに、金



図7：ベロウソフ・ジャボチンスキー反応。ペトリ皿に反応液を広げると自然と同心円状のパターンができ、波がターゲットの外側へ進行する。それぞれのパターンの中心には、埃や皿の傷などといった触媒になる要素があり、そこでは化学反応が周りに比べて早く起こる。中心の反応で生まれた生成物が周りに拡散し、周囲の振動を誘発することによって波状のパターンが生まれる。波と波が衝突すると2つの波は対消滅し、最終的には早い振動を持つ（つまり波長の短い）パターンが全体を支配する。この写真は、中心付近のターゲットパターンに風をあてて波を壊し、その結果1組のスパイラルパターンが出現した様子をとったものである。Youtubeなどでムービーが見れるので参照していただきたい。伊藤賢太郎氏の提供による。

属表面上で起こる化学反応があるが、そこでもこのようなパターンが現れる。例えば燃料電池の触媒にはプラチナが使われているが、プラチナ表面上で起こる化学反応は条件によっては振動をおこし、スパイラルパターンが現れることがある。表面化学反応の複雑な現象については、2007年にノーベル化学賞を受賞したErtlの先駆的研究が有名である。

BZ反応の空間パターンは、心筋細胞集団で見られるパターンとも著しい類似性がある。ターゲットパターンやスパイラルパターンは、振動子や興奮子の集団が拡散性の物質で相互作用するとき、その実体に依らず広く現れる。

BZ反応は多くの素過程からなっており、その数理モデルをまじめに構築すると極めて複雑なものとなる。そこでここでは、プリゴジンらによって考案されたブラッセレータ (Brusselator) と呼ばれる仮想的な化学反応系を紹介する。ブラッセレータの化学反応は次の反応式で表される。



各分子の濃度を対応する小文字で表す。反応式からわかる通り、 a と b は時間と共に減少していくのだが、ここでは、その量があまり変化しない程度の時間領域を考えるか、あるいは量が変化しないように外部から供給し続けている状況を考えよう (BZ反応の振動もそのような状況においてほぼ定常な振動が現れる)。よって a と b を定数とし、 x と y の時間変化に着目する。なお、 d と e は時間とともに増加するのだが、反応に寄与しないので考える必要がない。

化学反応の反応速度論における基礎的法則である質量作用の法則にしたがって微分方程式を書き下す。質量作用の法則では、単位時間あたりに起こる反応の頻度が分子の濃度の積に比例するとする (例えば文献 [9] を参照)。例えば y は、式 (17c) から bx に比例して増加し、式 (17b) から x^2y に比例して減少する。 x についても同様に考えると、結局

$$\dot{x} = a + x^2y - bx - x, \quad (18a)$$

$$\dot{y} = bx - x^2y \quad (18b)$$

を得る。ここで、反応係数 (つまり各項の係数) は全て1と仮定している。なお \dot{x} は dx/dt と同じで x の時間微分を表す。簡潔な記法なのでよく使われる。うんちくであるが、 dx/dt はライプニッツの記法、 \dot{x} はニュートンの記法と呼ばれ、それぞれ「ディエックス ディティ」、「エックス ドット」と発音するのが普通である。前者を「ディティ プンノ ディエックス」と言うと、潜りだとはれる (※そう言う物理学者もたまに見かけるが)。

5.2 数値シミュレーション

まずブラッセレータの数値シミュレーション結果を見てみよう (図8)。 $a=1.0$ に固定する。 b の値によって、減衰振動 (8a) とリミットサイクル (図8b) が得られることが確認できる。 b 値依存性をもう少し詳しく見るために、様々な値の b に対して、振動振幅と振動周期を調べた (図9)。図9では、各 b の値に対し、初期の遷移過程を取り除くために十分数値シミュレーションを走らせた後に、 $x(t)$ の最大値 x_{\max} と最小値 x_{\min} 、および、振動周期を調

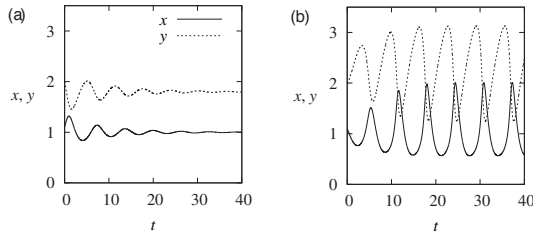


図8：ブラッセレータの時系列。(a) 減衰振動。(b) リミットサイクル。パラメタ値： $a=1.0$ 、(a) $b=1.8$ 、(b) $b=2.3$ 。初期値： $x(0)=1.0$ 、 $y(0)=2.0$ 。

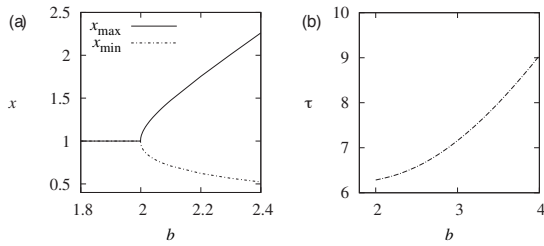


図9：ブラッセレータの (a) 振動振幅と (b) 振動周期。 $a=1.0$ 。

べてプロットしている。 $b < b_{cr} = 2.0$ に対しては定常状態だが、 $b > b_{cr}$ では最大値と最小値が異なり、つまり、振動状態になっていることがわかる。また、振動の振幅が $b = 2$ 付近で急激に大きくなっていることが観察できる。

これらの現象の機構を反応式 (17) から考察してみよう。式 (17b) は物質 X が増えると、ますます X を増加させるという自己触媒的な表し、 X の爆発的な増加を可能としている。しかし、この反応には Y が必要である。その Y は式 (17c) で生成されるが X の量に比例した程度しか作られない。そのため X の量が大きくなりすぎると、式 (17b) で Y がどんどん消費されてしまい、 Y が減少する。すると式 (17b) の反応があまり進まなくなり、やがて X の増加よりも、式 (17c) と式 (17d) による X の減少が勝ってしまう。しかし少し時間がたち X が十分減れば、 Y はまた増加できる。すると X の爆発的な増加が再び始まる。図8の時系列を注意深く見ると、このようなシナリオで x と y が増減を繰り返していく様子がわかる。

しかしこのような言葉による説明に確信を持つのは難しい。本当かという疑念が常につきまとう。また、この説明によって X と Y が増減を繰り返すことはなんとなく想像がつくが、その振動が減衰していくのか、あるいは、リミットサイクルになることが可能であるのかは、皆目見当がつかない。いわん

や、 B を増やしていくと、減衰振動からリミットサイクルに変化することを予言できる人は、相当の人物である。ところが、さほど難しくない数学を使うと誰でもそのような人物になれることを、これから説明する。

5.3 平衡解の安定性とリミットサイクル

さきほどの数値シミュレーション結果はかなりの部分を数学的に説明することができる。まずは平衡解の安定性を調べよう。式 (18) で $\dot{x} = \dot{y} = 0$ と置くと x と y に対する連立方程式が得られ、それを解くと

$$x = a, \quad y = \frac{b}{a} \quad (19)$$

を得る (問)。この解は時間微分が0であるという条件から出てきているので、時間的に変化しない定常な状態を表す。このような解は平衡解と呼ばれる。同じ意味の言葉に定常解や不動点など様々なものがあるが、ここでは平衡解で統一する。この平衡解は図8aにおいて $t \rightarrow \infty$ で得られる状態に対応している。

この平衡解は式 (18) において全てのパラメタ値に対して存在しているが、この平衡解が安定な状態を表しているとは限らない。実際、図9aは $b = 2$ で平衡解の安定性が変化していることを示唆している。そこで線形安定性を調べよう。ある平衡解の線形安定性とは、ざっくりばらんに言うと、その平衡解の十分近くに初期状態を選んだときに時間とともに平衡解に接近していくか、近づきも遠ざかりもしないか、あるいは遠ざかっているかを区別する概念である。それぞれ、その平衡解が漸近安定、中立安定、不安定であると表現される。

線形安定性は以下のように調べる。まず、平衡解から少しずれた状態を

$$x(t) = a + \Delta x(t), \quad (20a)$$

$$y(t) = \frac{b}{a} + \Delta y(t) \quad (20b)$$

と表現する。ここで Δx は Δ と x のかけ算ではなく、セットで1つの量を表した普通の変数である。小さい量 (微量) を表現するときによく使われる記法である。

次に、式 (18) を Δx 、 Δy に対して線形化す

る。線形化とは次のような作業である。式 (18b) に式 (20) を代入する。すると

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{b}{a} + \Delta y \right) = b(a + \Delta x) - (a + \Delta x)^2 \left(\frac{b}{a} + \Delta y \right) \quad (21)$$

となる。左辺は $\dot{\Delta y}$ である。右辺を展開すると結局

$$\dot{\Delta y} = -b\Delta x - a^2\Delta y + \frac{b}{a}\Delta x^2 - 2a\Delta x\Delta y - \Delta x^2\Delta y \quad (22)$$

を得る (問)。ここで Δx と Δy が十分小さい量だとする。例えば、0.01 くらいを想像してみよう。すると Δx^2 や $\Delta x\Delta y$ といった高次の量は 0.0001 といった非常に小さい量となる。そこでこれらの高次の項を全て無視すると

$$\dot{\Delta y} = -b\Delta x - a^2\Delta y \quad (23)$$

を得る。このような近似は、微小量の 1 次の項 (つまり線形項) のみを残す作業なので線形化と呼ばれる。同様の作業を式 (18a) に対して行うと

$$\dot{\Delta x} = (b-1)\Delta x + a^2\Delta y \quad (24)$$

を得る (問)。なお、どのような大きさの微小量を無視するかを明確に示すときには、

$$\dot{\Delta y} = -b\Delta x - a^2\Delta y + O(\Delta x^2, \Delta x\Delta y, \Delta y^2) \quad (25)$$

と表記する。ここで $O(X^n)$ はランダウの記号と呼ばれるもので、本来はそこには X の n 次と n 次より大きなべきの項が存在することを意味する。近似の意味を明確にするのに便利でよく使われる。

次に、式 (24) と式 (23) の連立微分方程式を解くことにより微小量 Δx と Δy が時間の経過とともに

に増大するのか減少するのかを調べる。減少する場合は漸近安定である。この微分方程式を解く直感的な方法は、線形な微分方程式において解は指数関数の重ね合わせで書き表されることを利用する解法である。まずはだまされたと思って、次の式

$$\Delta x = ae^{\lambda t}, \quad \Delta y = \beta e^{\lambda t} \quad (26)$$

を式 (24) と式 (23) に代入する。そして得られる 2 式から a/β を消去する事によって

$$\lambda^2 + (a^2 - b + 1)\lambda + a^2 = 0 \quad (27)$$

という λ の 2 次方程式を得る (問)。これを解くと

$$\lambda = \frac{-(a^2 - b + 1) \pm \sqrt{(a^2 - b + 1)^2 - 4a^2}}{2} \quad (28)$$

が得られる (問)。ここでルートの中が負、つまり λ が複素数である状況に限定する。このとき

$$\lambda = \mu \pm i\omega \quad (29)$$

と置ける。ただし i は虚数単位 ($\sqrt{-1}$) で、 $\mu = (b - (a^2 - 1))/2$ と $\omega = \sqrt{4a^2 - (a^2 - b + 1)^2}/2$ は実数である。小説「博士の愛した数式」(小川洋子著)でも活躍したオイラーの公式により、複素数の指数関数は

$$e^{\lambda t} = e^{\mu t}(\cos \omega t + i \sin \omega t) \quad (30)$$

と表される。しかし、これをそのまま使うと式 (26) の Δx や Δy が複素数になってしまい、おかしい。実は式 (26) では、そもそも右辺の実数部分をもって Δx や Δy の定義とすべきであった。しかし、実数部分としてもしなくても λ は正しく求まるので通常は式 (26) のように置いてしまう。さて、実数部分だけとすると、 Δx は

$$\Delta x \propto e^{\mu t} \cos \omega t \quad (31)$$

という解を持つことになる。

式 (31) は減衰振動で現れた式 (12) と同じものである。この解は振動数 ω で振動し、振動振幅は $\mu < 0$ の場合は時間とともに指数関数的に減少する。しかし今回は $\mu > 0$ の場合があり得る。このとき振動振幅はどんどん大きくなるので、この平衡解は不安定である。そして $\mu = 0$ のときが中立安定である。 $\mu = (b - (a^2 + 1))/2$ なので、 $b_c = a^2 + 1$ とすると、

- $b < b_c$ のとき：平衡解は漸近安定
- $b = b_c$ のとき：平衡解は中立安定
- $b > b_c$ のとき：平衡解は不安定

と分類できることがわかる。図 8 や図 9 では $a = 1$ なので $b_c = 2$ であり、確かに $b > 2$ で平衡解が得られなくなっている。

なお λ は固有値と呼ばれる。固有値は線形代数における言葉である。解の安定性と線形代数の関係は、5.5 節で簡単に触れる。

さて、 $b > b_c$ では平衡解が不安定であることがわかったが、するとどうなるのであろう？式 (31) にしたがうと、解は振動しながらやがて無限大に発散してしまう。しかし現実の系でこのような発散が起こるとは思えない。ここで、式 (31) の基になっている式 (24) と式 (23) が、そもそも小さな Δx と Δy を仮定して導いたものであることを思いだそう。 Δx と Δy が大きくなっていくと、やがて式 (25) のにある高次の項が 1 次の項と同じくらいの大きくなり、それらを見捨てることができなくなり、式 (31) の解は正しくなくなる。系の非線形性が効いてくるのである。

一般に非線形性といっても様々な効果が含まれるが、非線形性のよくある役割の 1 つは量が大きくなりすぎるのを防ぐことである。ブラッセレータにおける振動現象は、平衡点の不安定性と、非線形性による頭打ちの効果で説明ができる。つまり、平衡点の近傍では、線形項の効果により、振動振幅をより大きくしようとする。一方、平衡点から遠く離れると、非線形項の効果によって、逆に振動振幅を抑え

ようとする。これらがバランスするところにリミットサイクルが生まれる。

5.4 分岐

非線形系（非線形な微分方程式によって記述されるシステム）においてパラメタ値を変化させていったときに、ある解の安定性が変化したり、あるいは、解が生まれたり消失したりするとしよう。このとき、系には定性的な変化が起きる。このような変化が起こることは分岐と呼ばれる。分岐と呼ばれるのは図 9 a) にも見られるとおり、解があたかも枝分かれしているように見えることに起因する。分岐が起こるパラメタ値を分岐点と呼ぶ。ブラッセレータでは $b = b_c$ が分岐点である。

分岐には様々な種類がある。今回ブラッセレータで見たように平衡解の安定性を特徴付ける固有値 γ が分岐点で純虚数となる場合は、ホップ分岐と呼ばれる。ホップ分岐はリミットサイクルが現れる典型的なシナリオである。しかしホップ分岐はリミットサイクルが現れる十分条件にはなっていない。ホップ分岐は超臨界ホップ分岐と亜臨界ホップ分岐の 2 種類に分類され、これは非線形性によって決まる。数学的にはどちらが起こるかは五分五分である。超臨界ホップ分岐とは、平衡解が不安定化する分岐点を「超」えたところに振幅の小さいリミットサイクルが現れる状況で、今回紹介した例はこれにあたる。この場合は必ずリミットサイクルが現れる。

これに対し、亜臨界ホップ分岐とは、分岐点から逆向きに不安定なリミットサイクル解が現れる状況である。この場合も、分岐点を越えた領域で大きな振幅のリミットサイクルが現れることがよくある。詳しくは文献 [10] に詳しい。超臨界ホップ分岐と亜臨界ホップ分岐は英語ではそれぞれ supercritical Hopf bifurcation と subcritical Hopf bifurcation と呼ばれる。

5.5 線形代数を使った取り扱い方

5.3 節で解の安定性を調べるとき式 (26) を用いたが、よりプロフェッショナルな方法は線形代数を用いる事である。

次のように微小量を縦に並べたベクトル ξ を定義する。

$$\xi = \begin{pmatrix} \Delta x \\ \Delta y \end{pmatrix} \quad (32)$$

ベクトルは、 $\vec{\xi}$ のように矢印を使うこともあるが、 ξ のように太字で表記することもある。さて、このベクトルを使うと、式 (24) と式 (23) はまと

$$\dot{\xi} = L\xi \quad L = \begin{pmatrix} b-1 & a^2 \\ -b & -a^2 \end{pmatrix} \quad (33)$$

と表記できる。この線形化したときに現れる行列 L はヤコビ行列と呼ばれる。

解の線形安定性はヤコビ行列 L の固有値問題によって解析できる。固有値問題とは、式 $Lu = \lambda u$ を満たす λ とゼロでないベクトル u の組を探す問題である。 λ は固有値、 u は固有ベクトルと呼ばれる。 E を単位行列 (対角成分が1で残りは0) の行列とすると、固有値は $L - \lambda E$ の行列式が0であるという条件 (固有方程式と呼ばれる) から得られる (線形代数のあらゆる教科書に載っている)のでそちらを参照。例えば文献 [11] を奨める)。式 (33) の L に対しては固有方程式は式 (27) が得られ、結局、式 (28) の固有値が求まる。

この例だと線形代数の威力はわかりづらいが、さらに高度な数学的解析を行うときには線形代数が必須になる。

6. 概日リズムのモデル

最後にリミットサイクル振動を示す概日リズムの数理解モデルを1つ紹介する。概日リズムの数理解モデルは様々なものが提案されている。ここでは、文献 [12] で提案されているとてもシンプルなモデルを紹介する。

この数理解モデルでは、時計遺伝子によって作られる時計タンパクの量を $P(t)$ とし、その時間発展を次の微分方程式で表現する。

$$\frac{dP}{dt} = \nu f(R) - kP. \quad (34)$$

右辺第二項はタンパク質の分解を表し、パラメタ k は分解レートである。右辺第一項はタンパク質の合成を表し、パラメタ ν は発現レートである。しかしタンパク質の発現は抑制因子 $R(t)$ によって抑制されるとし、その効果を次の関数 $f(R)$ で表す。

$$f(R) = \frac{1}{1 + \left(\frac{R}{R_0}\right)^n}. \quad (35)$$

ここで n はヒル係数と呼ばれ、抑制因子の協同効果を現す。 R_0 は抑制の効果が半分 ($f(R_0)=0.5$) となる抑制因子の量である。図10にいくつかの n に対してグラフを書いた。 n が大きくなるほど R_0 を境によりシャープに抑制がかかる様子が見える。

さて、抑制因子 $R(t)$ をどのように決めればいいのか。通常は R は P によって生成が活性化されるとか、その後複合体を作るとか、核の内外を移動するとか、そのような様々な過程を微分方程式で書き表す。しかし、これを単純化すれば、 $R(t)$ は、ある時間の後に $P(t)$ と似た増減を示すということである。そこで、次のように表現してしまう。

$$R(t) = P(t - \delta). \quad (36)$$

ここで a は時間遅れを表す。こうすれば、この数理解モデルの変数は実質的に $P(t)$ のみであり、またパラメタも ν, k, R_0, n, δ の5つだけである。またこれらのパラメタは、時間 t と変数 $P(t)$ を適当に変換することによって2つ減らして考えることが可能であり、結局3つのみを考えれば十分であるのだ

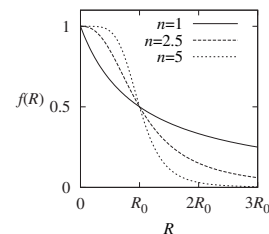


図10: 式 (35) のグラフ。

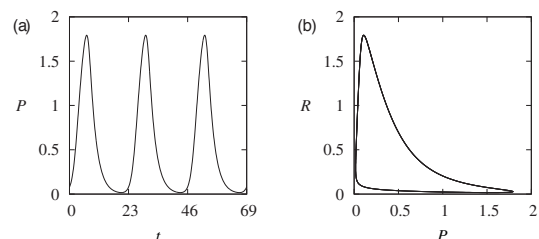


図11: 概日リズムモデル (式 (34)) の (a) 時系列と (b) 相平面 (P, R) での周期軌道。十分時間が経過し、周期軌道に十分接近した状態をプロットしている。パラメタ値: $\nu=1, k=0.4, R_0=0.04, n=2.5, \delta=8$ 。

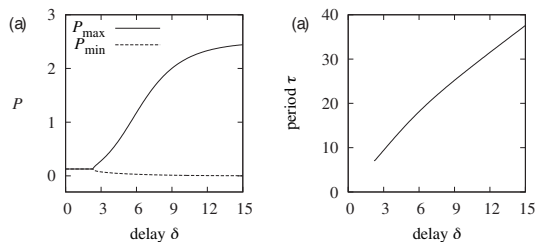


図12: 概日リズムモデル (式 (34)) の (a) 振動振幅と (b) 振動周期の時間遅れ δ 依存性。パラメータ値: $\nu=1$, $k=0.4$, $R_0=0.04$, $n=2.5$ 。

が、ここではこのことには立ち入らない。

モデルは単純ではあるが、やはり厳密には解けないので、数値シミュレーションでその挙動を確認することになる。このモデルはパラメータ値と初期条件を適切に選ばばリミットサイクルを描く (図11)。

次に、 ν , k , R_0 , n を固定し、 δ のみを変化させて、時間遅れの効果を調べよう。様々な δ に値に対して、ある程度時間が経過した後に、変数 $P(t)$ の最大値 P_{\max} と最小値 P_{\min} を計測したものを図12aに示した。 $\delta < 2.1$ では、 $P(t)$ は平衡解に落ち着いている。一方、 $\delta > 2.1$ ではリミットサイクルである。詳しい説明はしないが、この転移も5.3節で解説したHopf分岐である。図12bには振動周期をプロットした。振動周期が時間遅れにほぼ比例して大きくなっている様子がわかる。このように、時間遅れによって振動する系の振動周期は、時間遅れの大きさに強く依存する。

他のパラメータ値を変化させても、振動と非振動状態の転移が起きる。詳しい解析は文献 [12] を参照していただきたい。

7. 補足

本解説の最後に、有用な参考文献について補足したい。ダイナミクスを解析する分野は、数学分野では力学系 (dynamical systems) と呼ばれる。文献 [13] は常微分方程式の入門書の良書として有名であるが、その6章に力学系について簡潔な説明がある。なお、この本も含め、常微分方程式の解説書では dx/dt ではなく dy/dx の形式で書かれることが多いので、その場合は y を物質の量、 x を時間として解釈するとイメージしやすくなる。また、洋書であるが、文献 [10] には力学系の基礎がよくまとめられており、具体例とともにわかりやすく説明されている。また数学自体を勉強したいときには例えば文献 [11] をおすすめしたい。この本には大学で学ぶ道具としての数学の基礎がほぼすべて入っており、

それでいてわかりやすい。線形代数や微分方程式を手っ取り早く学びたいときに便利である。本解説では計算機シミュレーション結果をいくつか出した。シミュレーションの入門書は多数あり紹介が難しいが、とにかく初歩的なものが必要な方は文献 [14] はどうだろうか。C言語とFortran言語のサンプルプログラムが掲載されている (著者はC言語でプログラミングしている)。この本が理解できれば、ネット上の情報などを検索しながら、なんとか自習していけるかもしれない。またより高度な知識を必要とする方は、数値計算のバイブルとも言える文献 [15] などを参照していただきたい。

謝辞

本原稿の内容に関して、重吉康史氏と岩崎秀雄氏に貴重な意見をいただいた。また、森史氏には原稿を丁寧にチェックしていただいた。ここにお礼を申し上げます。

参考文献

- [1] 郡宏, 森田善久. 生物リズムと力学系. 共立出版, 2011.
- [2] スティーヴン・ストロガッツ [著], 蔵本由紀 [監修], 長尾力 [訳]. Sync (シンク): なぜ自然はシンクロしたがるのか. 早川書房, 東京, 2005.
- [3] J. Buck. Synchronous rhythmic flashing in *re. ies. ii. Q. Rev. Biol.*, Vol. 63, p. 265, 1988.
- [4] A. T. Winfree. *The Geometry of Biological Time*. Springer, New York, 2nd edition, 2001.
- [5] Istvan Z. Kiss, Craig G. Rusin, Hiroshi Kori, and John L. Hudson. Engineering complex dynamical structures: Sequential patterns and desynchronization. *Science*, Vol. 316, pp. 1886-1889, 2007.
- [6] R. F. Galán, G. B. Ermentrout, and N. N. Urban. Efficient estimation of phase-resetting curves in real neurons and its significance for neural-network modeling. *Phys. Rev. Lett.*, Vol. 94, p. 158101, 2005.
- [7] F. Argoul, A. Arneodo, P. Richetti, JC Roux, and H.L. Swinney. Chemical chaos: from hints to confirmation. *Accounts of Chemical Research*, Vol. 20, No. 12, pp. 436-442, 1987.
- [8] 三池秀敏, 森義仁, 山口智彦. 非平衡系の科学III. 講談社サイエンティフィク, 1997.

- [9] James Keener and James Sneyd. 数理生理学
〈上〉細胞生理学. 日本評論社, 2005. 中垣俊
之 (監訳).
- [10] S. H. Strogatz. *Nonlinear dynamics and
chaos*. Westview, 1994.
- [11] 千葉逸人. これならわかる工学部で学ぶ数学.
プレアデス出版, 2009.
- [12] M.A. Lema, D.A. Golombek, and J. Echave.
Delay model of the cir-cadian pacemaker.
Journal of theoretical biology, Vol. 204, No. 4,
pp. 565-573, 2000.
- [13] 矢島信男. 常微分方程式. 岩波書店, 1989.
- [14] 河村哲也. 数値計算の初歩! コンピュータ環
境科学ライブラリー. インデックス出版,
2002.
- [15] W. H. Press. Numerical Recipes in C 日本語
版: C言語による数値計算のレシピ. 技術評
論社, 1993.

時間生物学の歴史－世界編

本間研一

日本時間生物学会理事

本小論は、2年前に書いた「時間生物学の歴史－日本編」の続編であり、2011年5月メキシコのプエブラで行われた第3回時間生物学世界大会での講演が基礎となっている。

学問の定義にもよるが、時間生物学を生物の周期的環境（昼夜、潮汐、季節等）への適応機能を明らかにする学問とすると、その歴史は紀元前にさかのぼるだろう。時間生物学の初期の歴史については、Roberto Refinetti著の「Circadian Physiology」(Taylor & Francis, 2006) に詳しく書かれている。この本によれば、生物が示す24時間リズムが内因性であることを初めて明らかにしたのは、よく引用されるフランスの天文学者de Marianではなく、その100年後に24時間とは異なる周期のフリーランリズムを記載したスイスの植物学者Augustin Pyramus de Candolle (1778–1841) であるという（写真1）。de Marianはミモザの葉の開閉運動が恒常暗でも持続することを示したが、彼の解釈は「感受性の強い植物は太陽を見ることなくその存在を感じるのだろう」というもので、リズム外因性説だった（同書、5頁）。その後、今でいう概日リズムが様々な生物種で記述された。19世紀は時間生物学の揺籃期といえるだろう。20世紀に入ると、時間生物学も記述的研究から解析的研究に進んでいった。この時代に活

躍した研究者にはErwin Bünning (1906–1990)、Curt Paul Richter (1894–1988)、Nathaniel Kleitman (1895–1999) らがいる。この3人にはそれぞれ有名な著書 [1, 2, 3] があり、読まれた会員も多いと思う。1930年代になるとリズム現象に関心をもつ研究者も増え、1937年に始めて時間生物学の学会がヨーロッパの医学研究者を中心に設立された。Internationale Gesellschaft für Biologische Rhythmus-forschung (IGBRF) である。第1回の学術大会が、E. Forsgernの主宰のもとスエーデンのRonnebyで開催され、20名ほどの参加をみた。学術大会は2年ごと開催され、会員数も徐々に増えていったが、第二次世界大戦により中断した。興味深いのは、戦後再開された第4回学術集会 (Basel, 1953) には、前述のBünning、Richter、Kleitmanの他に、J. Aschoff、J. N. Mills、F. Halbergらが参加していることである（写真2）。

時間生物学にとって1950年代は記念すべき時代であり、その基礎をつくった3人の偉大な研究者が輩出した。ドイツの医学生理学者Jürgen Aschoff (1913–1998)、イギリスで生れその後米国に移った生物学者Colin S. Pittendrigh (1919–1996)、ルーマニア出身で医学部を卒業後米国に渡ったFranz



写真1 : Augustin Pyramus de Candolle (1778-1841)



写真2 : 第4回IGBRF (1954年バーゼル)、Richter、Aschoff、Bünning、Mills、Kleitman、Halbergらの顔がみえる



写真3：Jurgen Aschoff (1913–1998)、Colin S. Pittendrigh (1919–1996)、Franz Halberg (1919–)



写真4：1960年、米国で開催されたコールドスプリングハーバーシンポジウム「生物時計」でのスナップ。写真中央はAschoff

Halberg (1919–) である (写真3)。Aschoffはヒトの体温調節の研究から時間生物学に入り、その準備範囲は広く、リズム現象の詳細な解析とアショフ・ルールで知られる照度とリズム周期の一般則を提案した。また彼は1961年、時間隔離実験室で人のフリーラン実験を世界で初めて行ったことでも有名である [4]。Pittendrighは概日リズムの光同調や光周性など、生物時計として機能の背後にある機構を数理モデルを駆使しながら明らかにした。彼とSerge Daanの共著による5編の論文 [5] は時間生物学の古典として、現在でも有効である。そしてHalbergは、「概日リズム (circadian rhythm)」や「時間生物学 (Chronobiology)」の命名者であり、リズム解析法である「コサイナー法 (cosiner method)」の発明者である。基礎研究だけでなく時間生物学の医学応用に情熱を傾けている。彼の論文はゆうに2000編を超え、多作でも知られている。この他、1950年代には多くの研究者が活躍し、その成果が1960年米国で開催されたコールド・スプリング・ハーバー・シンポジウム「生物時計」 [6] で結実した (写真4)。このシンポジウムでは現在も研究対象となっている多くの課題が示されている。

時間生物学も順調に発展するかみえたが、その後いろいろな問題が出て来た。そのひとつが、学問の在り方に関する意見の対立である。似たような対立は程度の差こそあれ発展期の学問にはありがちな



写真5：1986年、ドイツ・ノートバイラでヒト光位相反応曲線の作成について相談するアンデックス学派の面々。Pittendrigh、Lewy、Waterhouse、Jonesの顔も見える。

ことだが、時間生物学の場合前述の偉人達の強烈な個性が災いしてか、議論を交わすどころか同席すらしない状況が長らく続いた。一方のグループの旗頭はPittendrighで、もう一方の旗手はHalbergである。Pittendrighを学問の師とする生物学のグループは、医学応用を目的とし、有用性を重視するHalbergらの方向性は科学的でないと無視する。一方、Halbergらのグループは生物学派の百年河清を待つがごとき議論を社会的に有効でないと軽視する。お互い面と向かって議論をしないだけに、事情を知らない第三者は当惑するのみであった。AschoffはPittendrighの親友で、学問の方向性も似ていたが、医学部出身だけあって、Halbergの立場もある程度理解していたようだ。彼は、Halbergが主宰する学会にも出席し、彼が編集者を務めるChronobiologiaにも論文を書いている。生物学派と目されている著名研究者にM. Menaker, J. Takahashi, J. C. Dunlapら があり、Halberg派 (Halbergian) と信じられている研究者には、E. Haus, L. E. Scheving, A. Reinbergら がいる。Aschoffに近い研究者はその研究所があった場所にちなんでAndechs学派と呼ばれ、S. Daan, T. Roenneberg, A. Wirz-Justiceがいる。不詳私もAschoffに師事し、Andechsで学んだ一人である (写真5)。この他、Bünningを学問の師と仰ぐW. Engelmann, M. K. Chandrashekar, C. Helfrich-Försterらチュービンゲン学派の活躍も見逃せない。

本来なら医学と生物学は相互補完的な立場にあるが、彼らの個性がそれを許さなかった。この冷たい対立は学会活動にも及んだ。例のIGBRは、その後Halbergが主導権を握り、1970年代初頭に名称をInternational Society for Chronobiology (ISC) に変更して、主要なポストをHalbergianで固めた。ま

た独自の学会雑誌、Chronobiologiaを発刊した。Halbergは1978年、ゴードン・リサーチ・カンファレンスにChronobiologyのセクションを導入することに貢献したが、1983年の第3回ゴードン会議あたりから生物学派が大挙して入り込み、Halbergianを追い出して主導権を握った。また米国の生物学派を中心として、Society of Research for Biological Rhythms (SRBR) を設立し、ゴードン・リサーチ・カンファレンスが開催されない年に学術集会を開くようになった。この2つの潮流にあって、日本の時間生物学会は中立的な立場をとった。そもそも日本の時間生物学会は、Halbergの要請で設立された生物リズム研究会とAschoffなどの影響を受けた臨床時間生物学会が合同して出来たもので、2つの潮流が協力して活動することの必要性和意義を経験している世界でも珍しい学会であった。欧州は生物リズムに関する学会の発祥の地であったが、研究者はISCかSRBRに属していて、独自の時間生物学会はフランスにしかなかった。その後、生物リズムと関連する松果体の研究者が生物リズムの研究者と合体して、Europe Biological Rhythm Society (EBRS) を設立した。その他、ラテンアメリカの時間生物学者が独自の研究グループ (Latin American Chronobiology Group) を形成し、定期的に会合を重ねていた。その他、実体が不明で、会員も他の学会と重複している名ばかりの時間生物学会が幾つかあった。

20世紀末、Pittendrigh、Aschoffが相次いで世を去り、HalbergがISCから身を引いたのを機に、この不毛な対立に終止符を打とうとする動きが一部の時間生物学者から出て来た。日本時間生物学会はこの動きに積極的に関わり、1999年ワシントンで開催されたISC大会で2001年までに時間生物学会の世界連合を作ることを決め、トルコのアンタリアで開催されたISC大会でWorld Federation of Societies for Chronobiology (WFSR) を設立した(写真6)。初代会長には、当時日本時間生物学会の国際交流委員長であった私が就任した。SRBRからはR. Moore、W. Schwartz、R. Silverらが、ISCからはW. J. Rietfeld、F. Portaluppi、J. T. Oitouらが、EBRSからはP. Pevet、J. Arend、H. W. Korfらが参加した。

WFSCの第1回大会、World Congress of Chronobiology (WCC) が日本時間生物学会主宰のもと札幌市で開催された。この大会は世界から600名を越す研究者が集まり、2つの潮流の融合を目指した初期の目的は達成されたかにみえた(写真7)。しかし4年後



写真6：2001年、トルコ・アンタリアで開催されたISCで、World Federation of Societies for Chronobiology (WFSR) が設立される。左から私、大塚邦明、Moore、Rietfeldの面々。



写真7：2003年、札幌市で開催された第1回WCCの総会記念写真

の第2回WCCを主宰する学会を決める段になって、ISCの意向を受けたトルコ時間生物学会と米国中心のSRBRが立候補し、理事会は大いにもめた。どう見ても、実績の少ないトルコ時間生物学会よりも会員数や実力に勝るSRBRに分があったが、名ばかりの学会で登録し、理事の数で勝るISCが譲らなかった。最後は会長判断で、第2回の大会はSRBRが主宰することを決めた。ISC系の理事は、私の判断を民主的であるべき理事会に政治を持ちこんだと非難したが、実体のない学会名で多数派工作をして民主主義とはあきれものである。つくづく国際問題の難しさを思い知らされた。

ところが3年後、SRBRは大会の直前になって主宰を降りると通知してきた。このSRBRの対応にはあわてたが、日本時間生物学会(大会長・大塚邦明)が主宰して第2回WCCを東京で開催することができ、事なきを得た。この大会の開催にあたっては欧州のEBRSが大変協力的で、以後日本時間生物学会はEBRSの学術集会を後援するようになった。第3回WCCは2011年メキシコ・プエブラ市でLACGの主宰により開催され、日本時間生物学会はもちろん、SRBR、EBRS、ISCの主要メンバーが集まった。



写真8：2011年、メキシコ・プエブラで開催された第3回WCCにおけるWFSR理事会。前列左から、Menna-Barreto、Escobar、本間（さと）、Aguilar-Roblero、本間（研一）、Roenneberg、Piggins、Claustrat、後列左から、Schwartz、Silver、柴田、海老原、近藤、Pevet、最後列は左からWeinert、Portaluppi。

この時の理事会でWFSC会長が私からEBRSのTill Roennebergに替わった（写真8）。また第4回WCCを2015年EBRSが主宰することになった。この間、ISC系の研究者は別の国際学会（International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine）を立ち上げ、ISCもそれまで通り2年に1度独自の学会を開催している。しかし、最近は大会の引き受け手を探すのに苦労しているようだ。

以上、時間生物学というよりも、それを支えた人々や学会の歴史を大まかに記載した。歴史はなる

べく客観的に記載すべきだが、客観的であるほど内容は無味乾燥になる。面白いエピソードも沢山あるが、どうしても書き手の主観が入るので書きづらい。機会があれば、エピソードも交えた列伝的なものを書いてみたいと思っている。

文献

- (1) E. Bünning. *The physiological Clock - Endogenous diurnal rhythms and biological chronometry*, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964
- (2) C.P. Richter. *Biological Clocks in Medicine and Psychiatry*, Charles C Thomas Publisher, Springfield/Illinois/USA, 19
- (3) N. Kleitman. *Sleep and Wakefulness*, The University of Chicago Press, Revised and enlarged edition, 1963.
- (4) J. Aschoff and R. Wever. *Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluss aller Zeitgeber*. *Naturewissenschaften*, 49: 337-342, 1962.
- (5) C.S. Pittendrigh and S. Daan. *A functional Analysis of Circadian Pacemakers in Nocturnal Rodents*, *J. Comp. Physiol. A*. 106: 223-355, 1976.
- (6) *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 'Biological Clocks'*, The Biological Laboratory, Long Island Biological Association, INS., 1968.

第18回日本時間生物学会学術大会報告

近藤孝男

名古屋大学大学院 理学研究科 生命理学専攻

第18回日本時間生物学会学術大会は2011年11月24-25日に名古屋大学で開催されました。また大会にジョイントする形でGCOE国際シンポジウム“Designing the Circadian Clock”も開催されました。参加者数、演題数などは以下の通りです。

時間生物学会学術大会 参加者数 265名

- ・シンポジウム 8 (演題数 35)
- ・口頭発表 12題、ポスター発表数、90題

国際シンポジウム 参加者数184名

- ・基調講演 1；ワークショップ 4 (演題数 12)
- ・ポスター発表数 31

いずれも予定以上の参加があり、発表と討議も充実していたと思います。あらためて、参加頂いた皆さん、招待講演者各位、準備委員会の方々、そして補佐して頂いた皆さんにお礼申し上げます。

以下、本大会の準備と実施にあたって気づいた事項をメモしておきます。

1. 統一セッションについて：今回の大会では、理事会で議論を受け全体の統一セッションを設けました。ここではこれまでの歴史と今後の展望を議論するようにしました。この試みは時間生物学会

の今後の発展に重要かと思います。

2. シンポジウムの構成について：シンポジウムは準備委員会で企画し、必要に応じ外部の会員にオーガナイザーをお願いし準備しました。
3. ポスター発表について：討議時間は合計3時間設定した。連続して3時間行いました。比較的タイトなスペースでしたが、熱心な討論が出来たかと思っています。ポスター賞の選考は限られた時間で行うため多くの制約もあります。理事会におかれた委員会と大会準備委員会との密接な連携が必要です。
4. 国際シンポの企画は名古屋大学GCOE「システム生命科学」との共催として行われました。GCOEの活動として国際シンポの開催が予定されていたので、ジョイントし学術大会の直後に開催することにしました。こうすることで国内の参加者にとっても海外からの招聘研究者にとっても効果的な交流が出来たかと思っています。今後の学会の国際化にも有効な手段と思います。

第18回日本時間生物学会学術大会大会長
近藤孝男

GCOE International Symposium “Designing the Circadian Clock” 体験記

富田 淳

熊本大学発生医学研究所

2011年11月25日と26日の2日間にわたって、名古屋大学・野依記念学術交流会館で開催された、GCOE国際シンポジウム「概日時計をデザインする」に参加しました。このシンポジウムは、第18回日本時間生物学会学術大会に引き続き、名古屋大学GCOE「システム生命科学：生命機能の設計」の主催で開かれました。まず、「概日時計をデザインする」という非常に挑戦的なタイトルに興味をもちました。名古屋大学の近藤孝男博士によれば、このタイトルには、概日時計を自由にデザインできるかどうかを、概日時計のことが解ったと言える基準として目標にしようという意味が込められているそうです。概日リズム研究が、時計構成因子の同定およびその機能のかなりの部分の解明に成功したこと、また、実験と理論の両面から研究が発展してきたことなどから、概日時計はデザインできる可能性が最も高い生命現象の一つであることは、間違いないと思います。では、概日時計をデザインするためにはどうしたらよいのでしょうか。様々な答えがありそうで難しいですが、再び近藤先生によりますと、なぜ周期の長さが約24時間で温度補償性を持つのか？振動が自立的で安定なのはなぜか？環境サイクルへの同調のしくみは？といった、これまでも問われ続けてきた問題を定量的に説明できるようになるということだそうです。科学において、なにができたか理解したと言えるのかについて、自分なりの判断基準をいつも頭に置いておくことは大事で、私が行っているショウジョウバエの睡眠機構の研究についても、意識してもっと深く考える必要があるなと思いました。

今回のシンポジウムでは、「Spatio-temporal Dynamics Based on Coupled Oscillators」、「Protein Clock」、「Cellular and Multicellular Oscillators」、「Clock in Environment and Society」というテーマがそれぞれ設定された4つのワークショップがあり、概日（生物）リズムの12

人の研究者の方々が、多様な研究内容について最新の成果を発表しておられ、概日時計をデザインすることに一歩ずつ近づいていることを実感しました。シンポジウム1日目は、時間生物学会終了後の夜から、Joseph S. Takahashi博士（UT Southwestern Medical Center）の基調講演と懇親会+ポスター発表（約30題）が行われました。私のポスターは、Ca²⁺ /カルモジュリン依存性のタンパク質脱リン酸化酵素カルシニューリンがショウジョウバエの睡眠制御に関わるという内容でした。ワークショップの講演者でショウジョウバエの睡眠研究でも有名なRavi Allada博士（Northwestern大学）に、最近の結果も含めて説明することができました。2日目がワークショップでした。特に興味深かった発表をいくつか取りあげたいと思います。近藤滋博士（大阪大学）は、ゼブラフィッシュの縞模様をつくっている黒色と黄色の細胞が、ギャップジャンクションを介してコミュニケーションすることで、黒色細胞が脱分極し、黄色細胞から逃げることを野生型と模様変異体の細胞を使った実験で示し、模様形成のメカニズムを明らかにしていました。黒色細胞が逃げる様子のムービーがシンプルで印象的でした。Akhilesh B. Reddy博士（Cambridge大学）は、2011年に赤血球において転写翻訳フィードバックに依らないペルオキシレドキシシン（PRX）の酸化の概日リズムを報告し、注目されましたが、今回は、そのPRXのリズムが生物種を超えて観察されたことを報告していました。また、最後の方は駆け足で話されたので、少しついていけない部分もあったのですが、シアノバクテリア、ショウジョウバエ、マウスの時計遺伝子の無周期変異体（の細胞？）でも、32℃ / 37℃の温度サイクルに同調後にPRXのフリーランリズムがみられたことを示されていて、驚きでした。時計遺伝子のリズムとどのように相互作用しているのか、今後の研究の展開がとても楽しみです。秋山修志博士（名古屋大学）は、シアノバク

テリアでは時計タンパク質KaiCの分子内に存在するATPase活性のフィードバック機構が、周期を規定し温度補償性をもたらす概日時計の本質であると考えられ、フィードバックが強まっているKaiCでは、C末端側のCIIドメインの構造変化が起こることを示していました。Martha Merrow博士（Groningen大学）は、アカパンカビとヒト培養細胞を使って、様々な温度での概日リズムの周期と位相の変化を調べた結果から、周期ではなく位相に選択圧が働いたのではないかとすることを考察していました。

総合討論では、SCNとシアノバクテリアの対比で、時計の安定性について議論されていました。キーワードとして挙げられたのは、カップリング、分子数、密度、機能などでした。この議論を聴きながら感じたのは、概日時計の研究にはやはり生態学的な視点も欠かせないということです。例えば、時計の研究で主に使われているシアノバクテリアは、単細胞性で水に浮遊して生活しています。そのために、SCNの時計細胞とは異なり、進化の過程で1細胞の中に細胞間相互作用によらない頑強な概日時計

システムを創り上げてきたことは容易に想像できません。概日時計が地球環境に適応するための仕組みである以上、時計が野外環境で実際にどのように動き、働いているかについても知ることは重要で、それによって、実験室の環境で得られたデータについて新たな見方ができるかも知れません。その意味で、ドイツでの睡眠-覚醒行動の疫学的調査から、社会的な要因に大きな影響を受けているヒトの時計も地球の光サイクルにきちんと同調しているという、ワークショップでのTill Roenneberg博士（LMU München）の発表や、このシンポジウムの前に開かれた時間生物学会での、沼田英治博士（京都大学）や井澤毅博士（農業生物資源研究所）の発表は、とてもインパクトがありましたし、そのような研究の重要性に気づけたことも、このシンポジウムに参加して得た収穫の一つです。

最後になりましたが、今回このような素晴らしいシンポジウムを開催された名古屋大学GCOEおよび日本時間生物学会、また、この体験記を書く機会をくださった編集委員会の方々に感謝いたします。

International Symposium on Photonic Bioimaging & Satellite Symposium of WorldSleep 2011 on Human Circadian Clock—the 50th anniversary of temporal isolation study—に参加して

吉川朋子

北海道大学大学院医学研究科
先端光イメージング研究拠点

このシンポジウムは、北海道大学の先端光イメージング研究拠点が毎年開催する国際シンポジウムとして、また同時にWorldSleep 2011のサテライトシンポジウムとして、2011年10月21日から23日にかけて、札幌京王プラザホテルにおいて開催された。シンポジウムの表題のとおり、イメージングを専門とする研究者に加えて、WorldSleep 2011の開かれた京都を経由して、国内外から数多くの睡眠研究者が参加した。国内からの参加者が60名、海外からの参加者が13名であり、本間さと教授のopening addressから幕を開け、講演が17題、ポスター発表が20題という盛沢山な内容であった（写真1）。以下、プログラムの中からいくつかの講演の内容を紹介したい。

初日は、「Symposium 1: New horizon of Photonic Bioimaging」と題したセッションで、イメージング関連の講演が4題続いた。最初の演者は、先端光イメージング研究拠点の一員である永井健治教授（北大電子研）の「Expanding the receptory of genetically-encoded Ca²⁺ indicators」と題した講演だった。永井教授は、イメージングのプロブ開発にかけては、世界屈指の研究者である。今回の話題



テリアでは時計タンパク質KaiCの分子内に存在するATPase活性のフィードバック機構が、周期を規定し温度補償性をもたらす概日時計の本質であると考えられ、フィードバックが強まっているKaiCでは、C末端側のCIIドメインの構造変化が起こることを示していました。Martha Merrow博士（Groningen大学）は、アカパンカビとヒト培養細胞を使って、様々な温度での概日リズムの周期と位相の変化を調べた結果から、周期ではなく位相に選択圧が働いたのではないかとすることを考察していました。

総合討論では、SCNとシアノバクテリアの対比で、時計の安定性について議論されていました。キーワードとして挙げられたのは、カップリング、分子数、密度、機能などでした。この議論を聴きながら感じたのは、概日時計の研究にはやはり生態学的な視点も欠かせないということです。例えば、時計の研究で主に使われているシアノバクテリアは、単細胞性で水に浮遊して生活しています。そのために、SCNの時計細胞とは異なり、進化の過程で1細胞の中に細胞間相互作用によらない頑強な概日時計

システムを創り上げてきたことは容易に想像できません。概日時計が地球環境に適応するための仕組みである以上、時計が野外環境で実際にどのように動き、働いているかについても知ることは重要で、それによって、実験室の環境で得られたデータについて新たな見方ができるかも知れません。その意味で、ドイツでの睡眠-覚醒行動の疫学的調査から、社会的な要因に大きな影響を受けているヒトの時計も地球の光サイクルにきちんと同調しているという、ワークショップでのTill Roenneberg博士（LMU München）の発表や、このシンポジウムの前に開かれた時間生物学会での、沼田英治博士（京都大学）や井澤毅博士（農業生物資源研究所）の発表は、とてもインパクトがありましたし、そのような研究の重要性に気づけたことも、このシンポジウムに参加して得た収穫の一つです。

最後になりましたが、今回このような素晴らしいシンポジウムを開催された名古屋大学GCOEおよび日本時間生物学会、また、この体験記を書く機会をくださった編集委員会の方々に感謝いたします。

International Symposium on Photonic Bioimaging & Satellite Symposium of WorldSleep 2011 on Human Circadian Clock—the 50th anniversary of temporal isolation study—に参加して

吉川朋子

北海道大学大学院医学研究科
先端光イメージング研究拠点

このシンポジウムは、北海道大学の先端光イメージング研究拠点が毎年開催する国際シンポジウムとして、また同時にWorldSleep 2011のサテライトシンポジウムとして、2011年10月21日から23日にかけて、札幌京王プラザホテルにおいて開催された。シンポジウムの表題のとおり、イメージングを専門とする研究者に加えて、WorldSleep 2011の開かれた京都を経由して、国内外から数多くの睡眠研究者が参加した。国内からの参加者が60名、海外からの参加者が13名であり、本間さと教授のopening addressから幕を開け、講演が17題、ポスター発表が20題という盛沢山な内容であった（写真1）。以下、プログラムの中からいくつかの講演の内容を紹介したい。

初日は、「Symposium 1: New horizon of Photonic Bioimaging」と題したセッションで、イメージング関連の講演が4題続いた。最初の演者は、先端光イメージング研究拠点の一員である永井健治教授（北大電子研）の「Expanding the receptory of genetically-encoded Ca²⁺ indicators」と題した講演だった。永井教授は、イメージングのプロブ開発にかけては、世界屈指の研究者である。今回の話題



のひとつは、「Ultra-sensitive Ca^{2+} indicator」であるYC-Nano15で、10–150nMという範囲で Ca^{2+} イメージングが可能であることを示された。また、 Ca^{2+} とATPのカラフルな同時多色イメージングのデータも登場した。Derek Toomre 博士 (Yale University) は、「Cell rhythms: coordination of membrane traffic in time and space」と題し、生きた細胞を用いての細胞内膜輸送のイメージングについて講演した。その中で、自身がイメージングに用いているTotal internal reflection fluorescent microscopy (TIRFM) の長所や短所について、「Good, bad & ugly」と分類してわかりやすく解説してくれた。

2日目は、「Symposium 2: New Technologies for Sleep and Circadian Rhythms」と題したセッションで、午前と午後を併せると6題の講演があった。Russel Foster博士は、「Novel approaches to assess sleep behaviour and melatonin signaling」と題した講演の中で2つのトピックに触れた。ひとつは、ハイスループットスクリーニングに適応できる睡眠の評価系についてだった。マウスの活動からビデオトラッキングにより決定した睡眠(40~50秒以上動かない)を、従来法であるEEGによって決定した睡眠と比較すると高率の正の相関が得られ、この系によるハイスループットスクリーニングの可能性を示した。もうひとつのトピックは、2つのメラノプシンアイソフォームの機能の違いについてだった。*in vivo*および*in vitro*でのRNAiを用いることにより、Opn4L(長いアイソフォーム)は活動の光によるマスキングに、Opn4S(短いアイソフォーム)は、光による瞳孔の収縮に関与することを示した。また、このときメラノプシンが共役するGタンパク質に関する解析結果も示した。

午後のセッションが終了した後、バンケットディナーとなったが、その前に全員での記念撮影を行った(写真2)。全員の顔がきちんと写真に写る様



に、並び順や立つ位置を手際よく支持していくのは、容易なことではない。ところが、Toomre 博士が「そのあなたとあなた、入れ替わって」「青い服の方、もう一歩右へ」などど、プロカメラマン顔負けの調子で的確な指示を出し、あっという間に全体写真の撮影準備が完了した。自らの経験を生かしてこの役を買って出で下さったようで、その手際の良さに、一同感心した。今回のシンポジウムには、当初はDaan 博士の出席が予定されていたが、病後ということで残念ながら来日できなかった。バンケット冒頭でDaan博士からのメッセージが読み上げられた。また、Daan博士に宛ててメッセージを送るための色紙が出席者の間で回され、早期回復を祈る言葉や、次回の来日を楽しみにするといった言葉が綴られた。バンケットの席で目を引いたのは、WorldSleepのファッションショーで披露されたドレスと同じ布で作られたドレスを身にまとった3人だった(写真3)。登場するや、一同の注目を集め、一緒に記念撮影をお願いする人が何人も見受けられた。

3日目は、「Symposium 3: Human Circadian Clock—the 50th anniversary of temporal isolation study」と題したセッションで、7題の講演があった。最初の演者である本間研一教授は、セッションと同じ題名の講演で、50年の研究の歴史を振り返る内容であった。本間研一教授だけでなく、他の演者の講演の中にも各所に古い写真やエピソードが紹介された。前日のバンケットの折のスピーチと合わせ、特にAshoff博士にまつわるものが多かった。赤いベンチのある「Aschoff Kitchen」は、皆が集う場所であり、朝から晩まで熱いディスカッションが繰り返られていたようだ。Roenneberg博士は、Ashoff博士の息子さん友人であったようで、高校生だった頃、アクトグラフを貼りつけたりするアルバイトに行き、Aschoff Kitchenで繰り返られる著名な時間生物学者のディスカッションを目の当たりにしたそうだ。Kitchenでのディスカッションが一区切りついたかと思うと、「We are going to walk, now」と穏やかではない声で言い残して皆で出かけて行き、散歩中も熱い議論は続いていたとか。この素晴らしい「Aschoff Kitchen」に習って、Foster博士は自宅に大きなKitchenスペースを用意したそうだ。しかし、家そのものにお金を使ってしまい、Kitchenの中身を用意する所まで手が回らない。そんな所へHonma prizeの受賞が決まり、その賞金でKitchen中身を用意することができ

たそうだ。そこで、彼はこのスペースを「Honma kitchen」と呼んでいるのだとか。

最後は、本間研一教授のClosing remarksで全日程が終了した。天候には恵まれなかったが、サイエントフィックには充実した2日半であったと思

う。50年後に「100th anniversary of …」と題したシンポジウムが開かれるならば、今回の写真やエピソードが昔のものとして紹介されるのかもしれない。

第10回 (2012年度) 日本時間生物学会 学術奨励賞公募のお知らせ

【調書の書き方が変更になりました】

【昨年度から臨床・社会部門の年齢制限が41歳以下になりました】

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ものです。原則として基礎科学部門1名、臨床・社会部門1名の計2名を表彰します。自薦・他薦を問いませんので、どしどしご応募下さい。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。なお、昨年度から、臨床・社会部門の応募年齢が応募時点で41歳以下となりました。基礎科学部門の年齢制限は37歳以下です。

応募締め切り：平成24年7月21日（土）必着

日本時間生物学会学術奨励賞選考委員長
柴田重信（早稲田大学）

日本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・社会部門の一方を選択
2. 氏名（ふりがな）：
3. 生年月日：
4. 現職：
5. 最終学歴ならびに職歴：
6. 日本時間生物学会の会員歴、ならびに学会活動（学会発表、掲載誌への寄稿、学術大会運営等）：
7. 学会等での表彰歴：
8. 本件に関する連絡担当者名とメールアドレス：
9. 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：

上記の内容をPDFにしたものをE-mailで、プリントアウトしたものを郵送で日本時間生物学会事務局までお送り下さい。

応募書類あて先：〒464-0814 名古屋市千種区不老町
名古屋大学大学院生命農学研究科 応用分子生命科学専攻内
日本時間生物学会事務局 海老原史樹文
メール送り先：ebihara@agr.nagoya-u.ac.jp

日本時間生物学会会則

制定2001年01月01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) 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基礎科学部門は37歳以下、臨床・社会部門は41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章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%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。
 - 審査員は学術大会に参加した評議員が務める。
 - 審査員は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、優秀ポスターを3題選び記名投票する。
- ※附則2 原則として得票数に基づいて選考するが、受賞歴、基礎科学部門及び臨床・社会部門の発表演題数に応じた受賞者数なども考慮する。
11. この内規の改定は理事会の議決を必要とする。

2005年12月02日一部変更	6. 学会事務局設置に関する取り決めに追加
2005年14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17月08日一部変更	8. 賛助会員に関する取り決めに追加
2006年14月22日一部変更	2. 5) 学会誌発送停止基準を追加
2006年18月04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
2011年4月16日一部変更	7. 2) 学術奨励賞年齢制限を変更
2011年4月28日一部変更	10. 4) ポスター賞審査員を変更
2011年10月31日一部変更	10. 3) ポスター賞人数の内容変更
	10. 4) ポスター賞選考方法の変更
	附則1 内容変更
	附則2 内容変更

賛助会員リスト（50音順）

以下の団体（代表者、敬称略）から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致します。

三協ラボサービス（株）
（株）薬研社

（棚橋明広）
（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が、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（送り先：hideo-iwasaki@waseda.jp）。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。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。なお、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ります。

総説、技術ノート、論文、海外レポートについては、2011年第1号より、発刊時に日本時間生物学会のホームページ上の学会誌コーナーにpdfファイルで閲覧することになりましたので、予めご了承ください。また、別刷は配布いたしません。公開に伴うメールアドレスの公開を見合わせたい方はご連絡ください。

1. 総説と技術ノート

- 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 $46 \times 2 = 92$ 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) 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]。
- 6) 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)
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 図及び表は、図1、図2、・・・、表1、表2、・・・の通し番号で表示する。
- 10) 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. 研究グループ紹介

研究室や研究グループの紹介記事。刷り上がりで1～2ページ程度。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。

【倫理】 ヒトを対象とした研究においては、厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」、厚生労働省・文部科学省による「疫学研究に関する倫理指針」、文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、倫理委員会の審査・許可を経た上で行ったものであることを前提とします。また、動物を対象とする研究においては、所属機関の動物実験委員会等の規定に従い、十分な配慮の上行った研究であることを前提とします。したがって、以上の指針・規定に沿っていない研究については掲載することが出来ませんので、ご注意ください。

【利益相反】 研究データの公正かつ適切な判断のため、研究に関連する可能性のある利益相反（Conflict of Interest：COI）が存在する場合は、本文中に必ず記述してください。所属機関等の第三者がCOIを管理していない場合も、できる限り研究に関与した研究者にCOIが存在することが明らかな場合は記述してください。

2012年3月改定

編集後記

■少しずつ、春の息吹が感じられるようになってきました。皆様には、ご活躍のことと拝察いたします。あの歴史的な大震災から1年が経ち、それからの1年に何が変わったのか、今後どう生きるべきかを改めて考えたりしています。18巻1号をお届けいたします。2012年は、9月に札幌での学術大会を予定している都合上、第1号（今号）、第2号（次号）ともに若干発刊が早くとなっております。

■今年2012年はAschoffによるヒトの隔離実験50周年、Moore, ZuckerらによるSCN破壊実験40周年、程らによる*mPer1*のクローニング、Takahashiらによる*Clock*のクローニング15周年などに当たるようです。他にもこんな発見の区切りの年だ、という情報がありましたら（たくさんあると思いますが）、お寄せ下さい。次号で追加したいと思います。

■今号には、例年のように学術奨励賞受賞者の先生方による受賞論文をお寄せいただきました。2011年度の学術奨励賞は、多士済々の3名（安藤仁先生、栗山健一先生、中畑泰和先生）が選ばれ、大変熱くてユニークなエッセイが盛りだくさんです。是非お楽しみください。総説も盛りだくさんです。増淵悟先生には、哺乳類の時計遺伝子の研究について、ご自身の体験談をふんだんに盛り込んだ、これまたユニークで楽しい総説をお寄せいただきました。郡宏先生からは、大事だとはわかっているものの、今一つとつきにくかったりしがちな、リズム研究における数理的な解析の勘所を、とても丁寧に解説していただきました。数理解析に親しんでいる方にも、改めて面白く、奥深い解説になっていると思いますので、ぜひご一読ください。郡先生の総説は次号にも続きます。そして、本間研一先生からは、時間生物学の歴史（世界編）についての貴重な総説を御寄稿頂きました。まさに世界をまたにかけた歴史の証人であり、かつ第一線の研究者としての本間先生ならではの視点からみた時間生物学の経緯を、人間ドラマのあやも含めて活写してくださっています。

■今号の表紙は、生命（とくに植物）をテーマに積極的に活躍している現代美術家で写真家の山本涉さんに、キルリアン（放電）写真をご提供いただきました。一見、なにかの発光・蛍光レポーターを使った生物学写真のようですが、植物の葉をフィルムに載せ、導電体で挟みながら電場をかけ、感光させるというテクニックで撮影されています。その際、どのように挟むのか、その手加減でずいぶん違ったイメージが得られるそうです。ですから、植物自身の営みを科学的に捉えた写真というよりも、植物に対して自分がどのように介入しているのかを、物質的に捉えた写真であるという側面を意識して作品化しておられるそうです。最近行われた個展で観た実際の作品では、高品質のプリント（すべてアナログの、手焼きのモノクロ銀塩プリント）の見事な発色や、偶発的な傷までが非常に美しく、「生命を探究する芸術」の新たな表現を見ることが出来ました。このシリーズは、時間切片を切り取る写真ですが、山本さんの写真には、放電の劇的な瞬間が鮮烈に刻印されているにもかかわらず、「生命をどのように対象化するのか」ということも含めて詩情と物質性をゆったりと感じさせてくれるようで不思議な魅力があるように思います。ユニークな「作者のことば」も含めて、ご堪能頂ければと存じます。山本さんは、所属する美術大学の写真用暗室を、バイオアートの簡易実験室に組み替えるプロジェクトも手掛けていて、これからのご活躍がますます楽しみです。

時間生物学 Vol. 18, No. 1 (2012)

平成24年■月■日発行

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

(事務局) 〒464-8601 名古屋市千種区不老町

名古屋大学大学院 生命農学研究科

応用分子生命科学専攻 海老原史樹文研究室内

Tel : 052-789-4066

(編集局) 〒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研究センター

(TWIns) 1F 岩崎秀雄研究室内

Tel : 03-5369-7317 Email : hideo-iwasaki@waseda.jp

(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