

# 日本時間生物学会

理事長 近藤 孝男

事務局 長	海老原史樹文	編集委員 長	岩崎 秀雄
国際交流委員 長	本間 さと	広報委員 長	桑 和彦
将来計画委員 長	岡村 均	学術委員 長	岡村 均
奨励賞選考委員 長	柴田 重信		
優秀ポスター賞選考委員 長	海老原史樹文		
評議員推薦委員 長	海老原史樹文		

## 理事

岩崎 秀雄	上田 泰己	内山 真	海老原史樹文	大川 匡子	大塚 邦明
岡村 均	桑 和彦	近藤 孝男	柴田 重信	沼田 英治	深田 吉孝
本間 研一	本間 さと	三島 和夫			

監査委員 重吉 康史

## 編集委員会

明石 真	飯郷 雅之	岩崎 秀雄	太田 英伸	小山 時隆	桑 和彦
栗山 健一	小柳 悟	重吉 康史	富岡 憲治	中尾 光之	原田 哲夫
福田 弘和	藤村 昭夫	前村 浩二	八木田和弘	吉村 崇	

(50音順)

# 目次

巻頭言	時間生物学のシステムへの回帰：新たなin vivoサイエンスに向けて	本間 さと	67
総説			
	「クロノタイプによる睡眠覚醒パターン、気分調節の特徴」	北村 真吾・肥田 昌子・三島 和夫	68
	「夜間睡眠の上質化と夜勤の負担緩和」	高橋 正也	76
	「振動と同期の数学的思考法Ⅱ」	郡 宏	80
研究室だより			
	「研究室の環境要因 ～組織の文化と個性の分化～」	八木田和弘	89
	「アメリカ西海岸で研究して学んだ事」	今泉 貴登	91
事務局報告			96
日本時間生物学会	ロゴマークデザイン募集		100
賛助会員リスト			101
第19回日本時間生物学会学術大会開催に向けて		本間 さと	104
第19回日本時間生物学会学術大会	関連記事・抄録集		113
編集後記			

# 日本時間生物学会

理事長 近藤 孝男

事務局 長	海老原史樹文	編集委員 長	岩崎 秀雄
国際交流委員 長	本間 さと	広報委員 長	桑 和彦
将来計画委員 長	岡村 均	学術委員 長	岡村 均
奨励賞選考委員 長	柴田 重信		
優秀ポスター賞選考委員 長	海老原史樹文		
評議員推薦委員 長	海老原史樹文		

## 理事

岩崎 秀雄	上田 泰己	内山 真	海老原史樹文	大川 匡子	大塚 邦明
岡村 均	桑 和彦	近藤 孝男	柴田 重信	沼田 英治	深田 吉孝
本間 研一	本間 さと	三島 和夫			

監査委員 重吉 康史

## 編集委員会

明石 真	飯郷 雅之	岩崎 秀雄	太田 英伸	小山 時隆	桑 和彦
栗山 健一	小柳 悟	重吉 康史	富岡 憲治	中尾 光之	原田 哲夫
福田 弘和	藤村 昭夫	前村 浩二	八木田和弘	吉村 崇	

(50音順)



## クロノタイプによる睡眠覚醒パターン、気分調節の特徴

北村真吾<sup>✉</sup>、肥田昌子、三島和夫

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 精神生理研究部

ヒトの生体リズム位相に個人差がみられるように、睡眠覚醒パターンや気力、気分の日内変動には大きな個人差がみられる。この代表的な個人特性がクロノタイプ（日周指向性）、いわゆる朝型夜型である。クロノタイプは主に質問紙によって決定され、正規分布に従った連続変数として示される。これまでの疫学調査、遺伝子研究の知見からクロノタイプは個人がもつ生物時計機能特性の一種の表現型と考えられている。生物時計機構との強い関連を持つことから分かるように、タイプ間で睡眠覚醒パターンにおける特徴的な差が認められ、近年の研究で、夜型指向性がうつ病またはうつ状態のリスク因子となることが示唆されている。本稿では、まずクロノタイプの特徴について紹介し、ついでクロノタイプによる生体リズム特性と睡眠、気分調節との関連について概括する。

### はじめに

クロノタイプ、いわゆる朝型夜型とは、個人が一日の中で示す活動の時間的指向性である。一般に朝型の個人は目覚めが早く、活動のピークが日中の早い時間帯に表れ、夜の早い時間帯に疲労を覚えて早々に就寝するのに対し、夜型の個人は逆に、朝はなかなか起きられず、午前中は調子が上がらないまま過ごし、夕方から夜間にかけて元気になり、そのまま夜遅い時間帯まで眠気を感じない。

クロノタイプはHorne & OstbergのMorningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) [1] に代表される質問紙によって主に決定される。いずれも合成得点による連続的概念として表されるが、多くの場合、ある閾値に従って「朝型」「中間型」「夜型」などのカテゴリ化が行われる。これまでの研究でクロノタイプの遺伝子的基盤についての報告が複数なされていること [2-15] や、日内変動を示す様々な生理学的、生化学的、行動学的リズム機能と密接な関連を有することから、個人がもつ生物時計機能特性の一種の表現型であると考えられている [16]。その他、性別 [17-19] や年齢 [20-23]、地理的要因 [24-26] などによっても修飾をうけることが知られる。

生物時計機構との強い関連を持つことから分かるように、クロノタイプ間で睡眠覚醒パターンにおける特徴的な差が認められる。また、近年の研究で、夜型指向性がうつ病またはうつ状態のリスク因子となることが示唆されている。

本稿では、まずクロノタイプの特徴について紹介し、ついでクロノタイプによる生体リズム特性と睡眠、気分調節との関連について概括する。なお、クロノタイプの定義には睡眠覚醒リズムと活動性を含むもの、睡眠覚醒リズムのみに限定したもの、遺伝的特徴や生体リズム位相など生物学的基盤に立脚したものなどあり、また呼称についてもクロノタイプの他に、“diurnal preference”、“diurnal type”、“circadian preference”、“circadian typology”など各研究者の立場によって異なるが、本稿ではこれらを区別なく広義に捉え、合わせてクロノタイプとして取り扱う。

### クロノタイプにおける概日リズム特性

冒頭で記したように、クロノタイプは個体がもつ生体リズム特性の表現型のひとつと捉えられており、明暗サイクルに対する睡眠覚醒サイクルの位相（同調位相）が主要な要素と考えられるため、内因

✉s-kita@ncnp.go.jp

性の概日リズム周期の長さ [27, 28] や振幅 [29] によって、ある程度規定されている可能性がある。Duffyらは一連の研究の中で、MEQの得点と直腸温の $\tau$ との間には、朝型ほど周期が短く、夜型ほど長いという有意な相関を示している [30, 31]。さらにBrownらは、皮膚線維芽細胞における時計遺伝子*Bmal1*のmRNA発現周期においても、朝型で短く夜型で長い関係がみられることを報告している [29]。一方、WrightらはMEQ得点と血中メラトニンの $\tau$ との間に関連はないとした [32]。いずれも少数例での報告であり、現時点では結論づけることができないが、筆者らが行った強制脱同調実験の結果でも、中間型に比較して夜型で $\tau$ が長い傾向があった。ただし、中間型の $\tau$ が近い範囲に収束していたのに対して、夜型の $\tau$ はおよそ0.8hにも及ぶ広い分散を示したことから、MEQで定義される夜型は、生物学的要因以外の背景をもつ多様な集団からなることが推察される (投稿中)。

$\tau$ と比較すると位相では一貫して明瞭な群間差が認められている。ヒトにおいて代表的な概日リズムの指標である血漿メラトニン [33-36] や血漿コルチゾル [37]、深部体温 [34-40] の位相には、クロノタイプ間に明瞭な差が認められ、朝型に対して夜型でおおよそ2時間の遅れが認められる。

### クロノタイプと睡眠

いわゆる朝型の個人は中間型の個人よりも就床時刻・起床時刻ともに早い、夜型の個人は逆に遅い [19, 20, 23, 33, 41]。クロノタイプが異なっても、各個人が自身の生体リズム特性に合った生活スケジュールを送る上では問題が生じないが、実生活では多くの人が通勤、通学などの社会的制約を受けざるを得ない。特に起床時刻は就床時刻よりも強く社会的制約を受けるため、個人に適した時刻と実生活での時刻との乖離が大きい。一般的に夜型では深部体温の下降やメラトニンの分泌開始といった、生体が睡眠へ移行するために十分な準備が得られていないうちに就床しなくてはならない。なぜなら、睡眠時間を確保するために、目標とする起床時刻から逆算して就床時刻を人為的に決めているためである。その結果、睡眠調節に関わる機能的な障害が存在しないにも関わらず入眠潜時の延長や睡眠効率の低下、総睡眠時間の減少などの睡眠問題を経験することになる。極端な朝型は睡眠相前進型 (Advanced Sleep Phase Type)、極端な夜型は睡眠相後退型 (Delayed Sleep Phase Type) と診断

されてしまう。いずれも睡眠障害国際分類第2版 [42] の中で概日リズム睡眠障害 (Circadian Rhythm Sleep Disorders) の下位分類となっている。睡眠相前進型では標準的な睡眠時間帯に対して数時間の前進がみられ、平均的な入眠時刻は18~21時、起床時刻は2時~5時と極端に早いため、早朝覚醒型不眠や夕方以降の過度な眠気を体験する。一方、睡眠相後退型では逆に、標準的な睡眠時間帯から2時間以上の後退したところで固定し、朝型の社会への不適応がみられる。また、通常の遅寝とは異なり、目覚まし時計や家族などによる強制的な覚醒を試みても目が覚めない "sleep drunkenness" と呼ばれる極端な覚醒困難がみられる [43-45]。ただし、睡眠相前進型や睡眠相後退型が、朝型夜型の延長上にある表現型 (疾患) であるか結論は出していない。

こうした病的な状態像を示していなくても、生体リズム位相の個人間変動は連続的に分布することから臨床閾値以下でも広く問題となりうる。前述のとおり、夜型指向性の強い者では朝型もしくは中間型指向性を示す者に比べて入眠・覚醒時刻の遅れや睡眠時間の短縮が生じ睡眠負債を抱えやすい [23, 41, 46]。この結果、週末に睡眠負債の解消として長い睡眠をとるため、睡眠覚醒サイクルが不規則になりやすい [47, 48]。週末の長時間睡眠 (寝だめ) では入眠時刻よりも起床時刻の遅れが顕著にみられるため、位相前進を生じる午前中の時間帯での光曝露の機会を減らすのに加えて、翌晩の睡眠圧を減弱させるため次の睡眠のタイミングも遅れることになる。この週末のわずか2日間の睡眠の乱れが、30分~45分もの位相後退につながることで複数の実験で示されており [49-51]、さらにこの位相後退は、朝型よりも夜型でより顕著にみられる [52]。次の平日を迎えると再び早起きをする必要があるため、遅れた生体リズム位相との間に脱同調が生じ、「社会的時差ボケ (Social jetlag)」状態に陥ってしまう [26, 53]。

血中メラトニンや体温と睡眠の位相関係では、朝型ほど位相角差が大きく、夜型では小さい [33, 36, 40]。夜型ではメラトニンが十分に分泌される前のタイミングで就床する傾向があるため、入眠潜時の延長 (入眠困難) の経験につながるようになる。こうした問題は入眠困難型不眠症の患者の一部にもみられることが報告されている [54, 55]。

その他、約7,000人を対象としたフィンランドの疫学調査では夜型指向性ほど不眠や短時間睡眠が多

くみられ、性・年齢・睡眠時間を調整因子としたロジスティック回帰分析の結果、夜型指向性が独立して不十分な睡眠のリスク因子として抽出されている [56]。

こうしたクロノタイプと睡眠覚醒サイクルの関係は、長年の生活習慣により変化しうるのだろうか。ヒトの睡眠覚醒サイクルは、生物時計と睡眠恒常性の2つの要素による相互作用で調節されていることが想定されているが (二過程モデル [57])、生活環境から受ける時刻情報や社会的干渉によっても影響されると考えられる。これら複数の調整因子の作用強度は明らかになっておらず、ヒトでは社会的要因の影響が強いと考えられてきた。我々は、個人の睡眠覚醒サイクルを決定している要因を明らかにするために、生活習慣を共有しつつ遺伝的・生物学的背景の共有度が低い夫婦に着目し、それぞれの睡眠習慣 (入眠・覚醒時刻)、クロノタイプ、生活環境要因とそれらの相互関係を調査した [58]。

平均同居年数17年の夫婦225組のデータを解析した結果、夫婦間の入眠・覚醒時刻は有意な相関を示したが (入眠時刻:  $r=0.285$ ,  $P<0.001$ ; 覚醒時刻:  $r=0.345$ ,  $P<0.001$ )、同居年数と入眠・覚醒時刻の類似度 (夫婦間の差分) との間には有意な関連は認められず、同居年数が長いほど睡眠のタイミングが類似するという関係は得られなかった (Fig. 1)。また夫婦それぞれの入眠・覚醒時刻の決定要因を調べる目的で実施した重回帰分析の結果においても、互いのパートナーの睡眠習慣はほとんど影響力を持たず、もっとも強力に影響を及ぼしていたのは自身のクロノタイプであった (Table. 1)。この結果を考慮すると、睡眠習慣の可塑性について安易に考えることなく、個々人が持つ生体リズム特性を考慮した睡眠習慣を尊重することが質の高い睡眠の確保や生

活の質の向上に重要であるといえる。

### クロノタイプと気分調節

うつ病は最も一般的にみられる精神疾患の一つである。うつ病の有病率は非常に高く (12ヶ月有病率3~5% [59, 60]、生涯有病率3~20% [61])、臨床的にも社会経済的にも甚大な影響をもたらす深刻な疾患である。WHOによるDisability-adjusted life-year (DALY) 指標では、うつ病は2030年において生活者への健康面での負担がもっとも高い疾患になると推定されている [62]。

うつ病の発症機序は明らかでないが、シナプス間隙におけるモノアミン濃度の減少や後シナプスのアミン感受性亢進、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA axis) の機能亢進、海馬の委縮と神経新生阻害といった生物学的要因の関与が提唱されている [63-65]。また、うつ病の罹患リスク要因として、ライフストレス [66, 67]、女性であること [68]、加齢 [69] などがあげられている。これらに加えて、近年の研究でクロノタイプが新たなリスク要因として指摘されている。

大うつ病 [70] および双極性障害 [71-73] の両者において、コントロール群に比べ患者群の夜型指向性が有意に強いことが示されている。また、大うつ病患者を対象とした研究では、夜型指向性が強いほど重症度が有意に高いことが報告されている [74]。健常者を対象とした調査でも抑うつ状態と夜型指向性との間の関連が確認されている。1,617名の大学生 [75] 及び161名の医学生 [76] を対象としてクロノタイプと抑うつ度との関係を検討した二つの研究では、夜型指向性が強いほど抑うつ状態を呈しやすいことが報告されている。Hidalgoら [77] は、一般人200名を対象とした調査において同様の

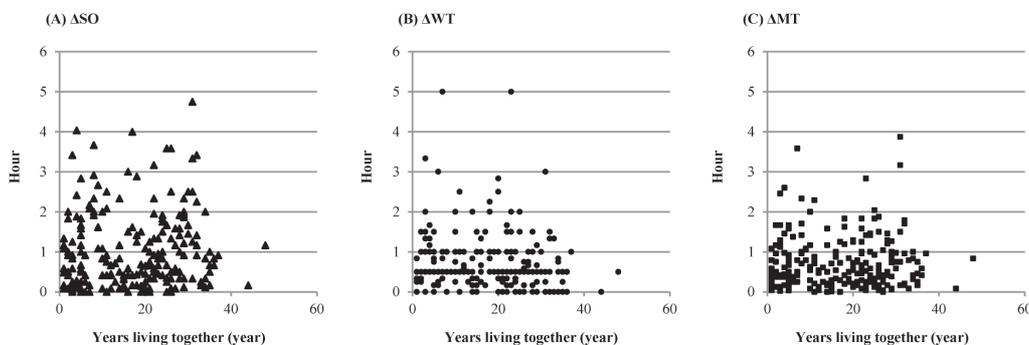


Fig. 1 夫婦225組を対象に行った調査の結果。共同生活年数と入眠時刻 ( $\Delta$ SO)、覚醒時刻 ( $\Delta$ WT)、睡眠中央時刻 ( $\Delta$ MT) の類似度 (差分) の間には有意な相関はみられず、共同生活が長くても両者の睡眠のタイミングは独立していた。(筆者らのデータ) [58]

Table. 1 夫婦それぞれの入眠時刻、覚醒時刻に関する項目（有意な項目のみを掲示）。  
 入眠時刻・覚醒時刻のいずれにおいてもクロノタイプがもっとも強い関連を示している。（[58] から改変して引用）

	Associated factors	$\beta$
Husband's sleep onset time	Chronotype	0.537
	Meal times a week together	-0.157
Husband's wake time	Chronotype	0.435
	Wife's wake time	0.124
Wife's sleep onset time	Chronotype	0.209
	Husband's sleep onset time	0.179
	Husband's shiftwork schedule	-0.176
Wife's wake time	Chronotype	0.372
	Meal times a week together	0.181
	Husband's wake time	0.173

投入変数：年齢、クロノタイプ、抑うつ状態の有無、交代勤務従事の有無（本人・配偶者）、配偶者の入眠時刻、配偶者の覚醒時刻、寝室共有の有無、共同生活年数、週当りの食事共有回数

結果を報告しており、夜型の個人が朝型もしくは中間型の個人に比べて抑うつ状態を呈する相対危険度はそれぞれ2.83倍、5.01倍であるとした。

これらの研究結果はうつ病への罹患もしくは抑うつ状態の出現と夜型指向性との関連を支持しているが、夜型指向性が直接的なリスク要因であるのか、もしくは睡眠時刻帯の遅れから生じる短時間睡眠などの二次的な睡眠問題が抑うつ症状の出現に関連しているのか明らかでない。実際に夜型指向性の強い個人では朝型もしくは中間型指向性を示す個人に比べて入眠・覚醒時刻が遅れる [41, 46] ことから、登校や出勤などの時間的拘束がある平日には睡眠時間が短縮し、睡眠負債により日中の眠気は増大する [23]。このような持続的な睡眠不足は抑うつ状態を惹起する危険性がある [78, 79]。

しかしながら、夜型指向性と抑うつ状態の関連に関する先行研究では、標本サイズが小さく、対象者の属性に偏りがあるものが多いほか、主たる交絡要因であるクロノタイプ間の睡眠状態の差異が十分に評価されていないものが含まれており、両者の関係性についての十分な証拠が得られていなかった。

そこで我々は、日本の一般成人1,170名を対象として、睡眠不足度（睡眠負債）、睡眠時間、睡眠の質、及び睡眠のタイミングなどのクロノタイプの変化に付随して生じる睡眠パラメータを調整した上で夜型指向性と抑うつ状態の出現との関係性を検証した [80]。

抑うつ状態の出現（CES-D得点16以上）はクロノタイプによって異なり、夜型指向性が強いほど抑うつ状態出現の割合が高く、強い夜型では約半数（46.9%）が抑うつ状態を示した（Fig. 2）。また、平均CES-D得点も、夜型指向性が強いほど高く、強い夜型ではカットオフ値に近い平均得点（15.85点、SD=0.81点）を示した。一方、睡眠については、Fig. 3に示す通り、夜型指向性が強まるにつれて、実際の入眠及び覚醒時刻は有意に後退した。しかし、いずれのクロノタイプにおいても実際の入眠時刻が希望入眠時刻とさほど大きな差が見られなかったのに対して、実際の覚醒時刻は出勤などの社

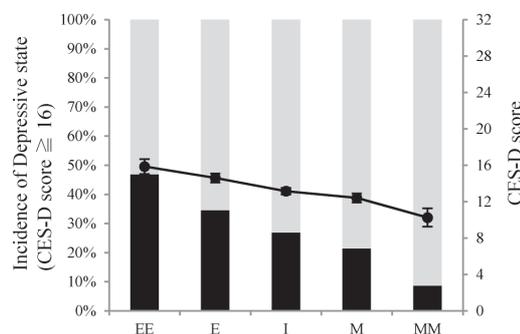


Fig. 2 一般成人1,170名のクロノタイプごとの抑うつ状態（CES-D得点 $\geq$ 16）の割合と平均CES-D得点。夜型が強いほど抑うつ状態の存在が高く、強い夜型（EE）では約半数（46.9%）が抑うつ状態を示した。平均CES-D得点も夜型ほど高く、EE群では、カットオフ値の16点に近い得点を示した。（筆者らのデータ） [80]

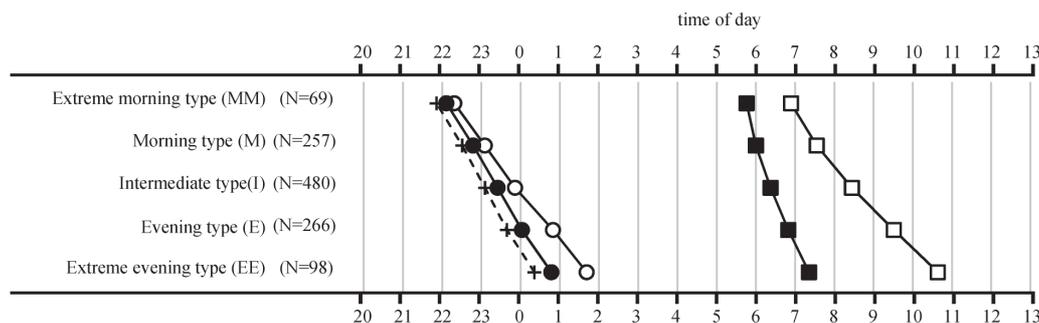


Fig. 3 一般成人1,170名のクロノタイプごとの平均的な睡眠パターン。希望入眠時刻(○)と希望覚醒時刻(□)は夜型が強いほど後退した。実際の入眠時刻(●)も同様に後退したが、実際の覚醒時刻(■)は社会的制約のため後退できず、結果的に睡眠時間が短縮する結果となった。(筆者らのデータ) [80]

会的制約により夜型指向性が強いクロノタイプほど希望覚醒時刻と大きく乖離して早い時間帯に収束した。その結果、希望睡眠時間はクロノタイプ間で有意な差が見られなかったにもかかわらず、実際の睡眠時間は夜型指向性が強いクロノタイプほど短縮し、強い朝型に比較して強い夜型では平均約1時間短くなっていた。また、夜型指向性が強いほど日中の眠気が強くなっていた。こうした睡眠パラメータの交絡を除外するため、抑うつ状態の存在を目的変数とするロジスティック解析を行った結果、クロノタイプ間で生じたこれらの睡眠パラメータの差異を調整しても、強い夜型であること(オッズ比=1.926)が抑うつ状態の存在と正の関連を有し、対照的に、強い朝型であること(OR=0.342)が抑うつ状態の存在と負の関連を有することが明瞭に示された。

夜型指向性と、抑うつ状態の発症脆弱性をリンクする生理機序は不明だが、クロノタイプ、生物時計の調節機能、及び気分調節との間の機能的関連を示唆する分子遺伝学的知見が蓄積されている [81-86]。前述の通り、クロノタイプと $\tau$ は強く関連している。 $\tau$ の決定には生物リズムの形成に関わる時計遺伝子群間の転写・翻訳制御のネットワークが強く関与している。時計遺伝子 $Per3$  [3] や $Clock$  [6, 8] のある種の多型は夜型指向性との関連が報告されている。双極性障害では、 $Bmal1$ 、 $Per3$ の特定のハプロタイプ [87]、 $Bmal1$ 、 $Timeless$ 遺伝子の多型 [88] に連鎖不均衡がみられること、 $Clock$ のT3111C多型を持つ患者で再発率が高いこと [89] が報告されている。また、Pirovanoら [90] は、健常被験者が持たない稀な $Clock$ の多型(G3117T, A3125G)を2名の大きい病状患者で特定している。時計遺伝子のmodulatorタンパクである

GSK3 $\beta$ が気分調整薬リチウムのターゲット物質の一つと考えられている [91]。また、双極性障害の躁状態に似た行動を示す $Clock$ 変異型マウスが開発されている [92, 93]。これらの一連の知見は、クロノタイプ、生物時計の調節機構、気分調節との間に機能的関連が存在する可能性を強く示唆している。

一連の生理学的研究から、夜型指向性が睡眠と生物リズムとの間の位相関係を修飾することで気分調節に影響を及ぼしている可能性が示唆されている。前述のとおり、夜型指向性を有する個人では朝型指向性を有する個人に比較して深部体温やメラトニンリズム位相が後退しており [33, 37, 38]、その結果、睡眠相に対して生体リズムが相対的に後退する(内的脱同調) [35, 36, 40]。持続する内的脱同調は抑うつ状態を惹起する一因となる [94, 95]。日長時間が短くなる冬季に限定してうつ症状を呈する季節性感情障害(Seasonal Affective Disorder)の患者でも同様の内的脱同調がみられる [96]。

#### おわりに

遺伝的な基盤を持ち、生体リズム特性の表現型と考えられるクロノタイプは、生涯に亘って我々の睡眠や生活そのもののリズムを特徴づけるひとつの個性であり、またリスク因子となりうる。さらに外界の物理的・社会的環境との不調和は脱同調として様々な心身の問題を惹起する。夜型化・24時間化が進行する現代社会においては安定した睡眠覚醒サイクルを維持することがより困難であるが、大学の開始時刻を遅らせることが睡眠の改善だけでなく学業成績を向上させる [97] など、個体が持つ多様性を尊重することが実際的にも有益であるとの証左が得られていることから、今後の社会的基盤の整備に

において時間生物学的な視点の重要性がますます高まることを期待したい。

#### 文献

- 1) Horne JA, Ostberg O: *Int J Chronobiol* 4:97-110 (1976).
- 2) Archer SN, Carpen JD, Gibson M, Lim GH, Johnston JD, Skene DJ, von Schantz M: *Sleep* 33:695-701 (2010).
- 3) Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, Smits M, Williams A, Arendt J, von Schantz M: *Sleep* 26:413-415 (2003).
- 4) Ellis J, von Schantz M, Jones KH, Archer SN: *Chronobiol Int* 26:464-473 (2009).
- 5) Hur YM: *J Sleep Res* 16:17-23 (2007).
- 6) Katzenberg D, Young T, Finn L, Lin L, King DP, Takahashi JS, Mignot E: *Sleep* 21:569-576 (1998).
- 7) Koskenvuo M, Hublin C, Partinen M, Heikkila K, Kaprio J: *J Sleep Res* 16:156-162 (2007).
- 8) Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Saitoh H, Mishima Y: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 133B:101-104 (2005).
- 9) Nadkarni NA, Weale ME, von Schantz M, Thomas MG: *J Biol Rhythms* 20:490-499 (2005).
- 10) Osland TM, Bjorvatn BR, Steen VM, Pallesen S: *Chronobiol Int* 28:764-770 (2011).
- 11) Pedrazzoli M, Louzada FM, Pereira DS, Benedito-Silva AA, Lopez AR, Martynhak BJ, Korczak AL, Koike Bdel V, Barbosa AA, D'Almeida V, Tufik S: *Chronobiol Int* 24:1-8 (2007).
- 12) Pereira DS, Tufik S, Louzada FM, Benedito-Silva AA, Lopez AR, Lemos NA, Korczak AL, D'Almeida V, Pedrazzoli M: *Sleep* 28:29-32 (2005).
- 13) Vink JM, Groot AS, Kerkhof GA, Boomsma DI: *Chronobiol Int* 18:809-822 (2001).
- 14) von Schantz M: *J Genet* 87:513-519 (2008).
- 15) Lazar AS, Slak A, Lo JC, Santhi N, von Schantz M, Archer SN, Groeger JA, Dijk DJ: *Chronobiol Int* 29:131-146 (2012).
- 16) Goel N, Van Dongen H, Dingemans DF. Circadian Rhythms in Sleepiness, Alertness, and Performance. In: Kryger M, Roth T, Dement C, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2011.
- 17) Adan A, Natale V: *Chronobiol Int* 19:709-720 (2002).
- 18) Randler C: *Pers Individ Dif* 43:1667-1675 (2007).
- 19) Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Merrow M: *Sleep Med Rev* 11:429-438 (2007).
- 20) Carrier J, Monk TH, Buysse DJ, Kupfer DJ: *J Sleep Res* 6:230-237 (1997).
- 21) Paine SJ, Gander PH, Travier N: *J Biol Rhythms* 21:68-76 (2006).
- 22) Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, Merrow M: *Curr Biol* 14:R1038-1039 (2004).
- 23) Taillard J, Philip P, Bioulac B: *J Sleep Res* 8:291-295 (1999).
- 24) Nag C, Pradhan RK: *Sleep Biol Rhythms* 10:94-99 (2012).
- 25) Roenneberg T, Kumar CJ, Merrow M: *Curr Biol* 17:R44-45 (2007).
- 26) Roenneberg T, Wirz-Justice A, Merrow M: *J Biol Rhythms* 18:80-90 (2003).
- 27) Klerman EB, Dijk DJ, Kronauer RE, Czeisler CA: *Am J Physiol* 270:R271-282 (1996).
- 28) Pittendrigh CS, Daan S: *JCOMPMPHYSIOLSERIA* 106:291-331 (1976).
- 29) Brown SA, Kunz D, Dumas A, Westermarck PO, Vanselow K, Tilmann-Wahnschaffe A, Herzel H, Kramer A: *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:1602-1607 (2008).
- 30) Duffy JF, Czeisler CA: *Neurosci Lett* 318:117-120 (2002).
- 31) Duffy JF, Rimmer DW, Czeisler CA: *Behav Neurosci* 115:895-899 (2001).
- 32) Wright KP, Jr., Gronfier C, Duffy JF, Czeisler CA: *J Biol Rhythms* 20:168-177 (2005).
- 33) Liu X, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Tagaya H, Suzuki H, Okawa M: *Neurosci Lett* 280:199-202 (2000).
- 34) Taillard J, Philip P, Claustrat B, Capelli A, Coste O, Chaumet G, Sagaspe P: *Chronobiol Int* 28:520-527 (2011).
- 35) Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, Paquet J, Dumont M: *J Biol Rhythms* 19:248-257 (2004).
- 36) Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, Czeisler CA: *J*

- Investig Med 47:141-150 (1999).
- 37) Bailey SL, Heitkemper MM: *Chronobiol Int* 18:249-261 (2001).
  - 38) Kerkhof GA, Van Dongen HP: *Neurosci Lett* 218:153-156 (1996).
  - 39) Taillard J, Philip P, Coste O, Sagaspe P, Bioulac B: *J Sleep Res* 12:275-282 (2003).
  - 40) Baehr EK, Revelle W, Eastman CI: *J Sleep Res* 9:117-127 (2000).
  - 41) Park YM, Matsumoto K, Seo YJ, Shinkoda H, Park KP: *Percept Mot Skills* 85:143-154 (1997).
  - 42) ICSD-2. The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: Diagnostic and Coding Manual. In: *Medicine AAoS*, editor. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
  - 43) Hida A, Kitamura S, Mishima K: *J Physiol Anthropol* 31:7 (2012).
  - 44) Okawa M, Uchiyama M: *Sleep Med Rev* 11:485-496 (2007).
  - 45) Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV, Zhdanova IV: *Sleep* 30:1484-1501 (2007).
  - 46) Ishihara K, Miyasita A, Inugami M, Fukuda K, Miyata Y: *Sleep* 10:330-342 (1987).
  - 47) Monk TH, Buysse DJ, Potts JM, DeGrazia JM, Kupfer DJ: *Chronobiol Int* 21:435-443 (2004).
  - 48) Soehner AM, Kennedy KS, Monk TH: *Chronobiol Int* 28:802-809 (2011).
  - 49) Crowley SJ, Carskadon MA: *Chronobiol Int* 27:1469-1492 (2010).
  - 50) Taylor A, WRIGHT HR, LACK LC: *Sleep Biol Rhythms* 6:172-179 (2008).
  - 51) Yang CM, Spielman AJ, D'Ambrosio P, Serizawa S, Nunes J, Birnbaum J: *Sleep* 24:272-281 (2001).
  - 52) Roepke SE, Duffy JF: *Nat Sci Sleep* 2010:213-220 (2010).
  - 53) Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T: *Chronobiol Int* 23:497-509(2006).
  - 54) Morris M, Lack L, Dawson D: *Sleep* 13:1-14 (1990).
  - 55) Wright H, Lack L, Bootzin R: *Sleep and Biological Rhythms* 4:78-80 (2006).
  - 56) Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Lahti T, Partonen T: *Chronobiol Int* 29:311-317 (2012).
  - 57) Daan S, Beersma DG, Borbely AA: *Am J Physiol* 246:R161-183 (1984).
  - 58) Hida A, Kitamura S, Enomoto M, Nozaki K, Moriguchi Y, Echizenya M, Kusanagi H, Mishima K: *Chronobiol Int* 29:220-226 (2012).
  - 59) Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA: *Arch Gen Psychiatry* 59:115-123 (2002).
  - 60) Kawakami N, Takeshima T, Ono Y, Uda H, Hata Y, Nakane Y, Nakane H, Iwata N, Furukawa TA, Kikkawa T: *Psychiatry Clin Neurosci* 59:441-452 (2005).
  - 61) Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, R DEG, Demyttenaere K, Gasquet I, G DEG, Gluzman S, Gureje O, Haro JM, Kawakami N, Karam A, Levinson D, Medina Mora ME, Oakley Browne MA, Posada-Villa J, Stein DJ, Adley Tsang CH, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Berglund P, Gruber MJ, Petukhova M, Chatterji S, Ustun TB: *World Psychiatry* 6:168-176 (2007).
  - 62) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: *Lancet* 367:1747-1757 (2006).
  - 63) Fava M, Kendler KS: *Neuron* 28:335-341 (2000).
  - 64) Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM: *Neuron* 34:13-25 (2002).
  - 65) Krishnan V, Nestler EJ: *Nature* 455:894-902 (2008).
  - 66) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R: *Science* 301:386-389 (2003).
  - 67) Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR: *JAMA* 301:2462-2471 (2009).
  - 68) Young E, Korszun A: *Mol Psychiatry* (2009).
  - 69) Alexopoulos GS, Schultz SK, Lebowitz BD: *Biol Psychiatry* 58:283-289 (2005).
  - 70) Drennan MD, Klauber MR, Kripke DF, Goyette LM: *J Affect Disord* 23:93-98 (1991).
  - 71) Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, Dayal M, Thase ME, Kupfer DJ, Monk TH, Devlin B, Nimgaonkar VL: *Chronobiol Int* 22:571-584 (2005).
  - 72) Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY,

- Kim YS: *Bipolar Disord* 10:271-275 (2008).
- 73) Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, Turkin S, Kupfer DJ, Brent D, Monk TH, Nimgainkar VL: *Psychiatry Res* 166:201-209 (2009).
- 74) Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, Ontiveros-Urbe MP, Natale V, De Ronchi D, Serretti A: *J Affect Disord* 119:100-106 (2009).
- 75) Chelminski I, Ferraro FR, Petros TV, Plaud JJ: *J Affect Disord* 52:19-29 (1999).
- 76) Hirata FC, Lima MC, de Bruin VM, Nobrega PR, Wenceslau GP, de Bruin PF: *Chronobiol Int* 24:939-946 (2007).
- 77) Hidalgo MP, Caumo W, Posser M, Coccaro SB, Camozzato AL, Chaves ML: *Psychiatry Clin Neurosci* 63:283-290 (2009).
- 78) Novati A, Roman V, Cetin T, Hagewoud R, den Boer JA, Luiten PG, Meerlo P: *Sleep* 31:1579-1585 (2008).
- 79) Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D: *Sleep Med Rev* 12:197-210 (2008).
- 80) Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K: *Chronobiol Int* 27:1797-1812 (2010) .
- 81) Artioli P, Lorenzi C, Pirovano A, Serretti A, Benedetti F, Catalano M, Smeraldi E: *Eur Neuropsychopharmacol* 17:587-594 (2007) .
- 82) Lamont EW, Legault-Coutu D, Cermakian N, Boivin DB: *Dialogues Clin Neurosci* 9:333-342 (2007) .
- 83) McClung CA: *Pharmacol Ther* 114:222-232 (2007) .
- 84) Barnard AR, Nolan PM: *PLoS Genet* 4:e1000040 (2008) .
- 85) Kripke DF, Nievergelt CM, Joo E, Shekhtman T, Kelsoe JR: *J Circadian Rhythms* 7:2 (2009).
- 86) Mendlewicz J: *CNS Drugs* 23 Suppl 2:15-26 (2009).
- 87) Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA, Sadovnick AD, McElroy SL, Keck PE, Jr., Schork NJ, Kelsoe JR: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B:234-241 (2006).
- 88) Mansour HA, Wood J, Logue T, Chowdari KV, Dayal M, Kupfer DJ, Monk TH, Devlin B, Nimgaonkar VL: *Genes Brain Behav* 5:150-157 (2006).
- 89) Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, Smeraldi E: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 123B:23-26 (2003).
- 90) Pirovano A, Lorenzi C, Serretti A, Ploia C, Landoni S, Catalano M, Smeraldi E: *Genet Med* 7:455-457 (2005).
- 91) Gould TD, Manji HK: *Neuropsychopharmacology* 30:1223-1237 (2005).
- 92) McClung CA, Sidiropoulou K, Vitaterna M, Takahashi JS, White FJ, Cooper DC, Nestler EJ: *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:9377-9381 (2005).
- 93) Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, Chakravarty S, Peevey J, Oehrlein N, Birnbaum S, Vitaterna MH, Orsulak P, Takahashi JS, Nestler EJ, Carlezon WA, Jr., McClung CA: *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:6406-6411 (2007).
- 94) Germain A, Kupfer DJ: *Hum Psychopharmacol* 23:571-585 (2008).
- 95) 内山真：時間生物学 15:26-32 (2009).
- 96) Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM: *Science* 235:352-354 (1987).
- 97) Onyper SV, Thacher PV, Gilbert JW, Gradess SG: *Chronobiol Int* 29:318-335 (2012).

# 夜間睡眠の上質化と夜勤の負担緩和

高橋正也<sup>✉</sup>

独立行政法人労働安全衛生総合研究所  
作業条件適応研究グループ

わが国の睡眠時間は減り続けている一方で、睡眠の質に関する情報はきわめて乏しい。政府統計の限られたデータからは、睡眠の質が経年的に改善しているのか、悪化しているのか、判断がつかなかった。睡眠の長さと同様に、その質についても時間的な変化を追跡し、必要な施策につながるような取り組みが必要である。夜間に働く人々は概日リズムと睡眠に関連した問題で悩みがちである。主要な対策の一つである夜勤中の仮眠はこれまで、眠気や疲労の軽減に有益とされてきた。最近の研究は仮眠時の遮光がメラトニン抑制の解除につながる可能性を示唆している。時間生物学的な根拠に基づいた夜勤対策の洗練化が求められている。

## 1. はじめに

より良い成果を出す人は、見えないところで相当に努力をしていると言われる。たとえば、優れた成績を残しているスポーツ選手は基礎的なトレーニングや基本的な動作の確認などを全体練習とは別に、幾度も繰り返して行っている。これと同じような意味で、起きているときに健康で生産的に過ごすためには、眠っている時間帯をいかに充実させるかがポイントになるように思われる [1]。

このようなとらえ方を真っ向から否定する意見は出されないかもしれない。しかし、直接的あるいは間接的に睡眠を軽視するような事態はますます増えている。生物時計によって適切に調節されている睡眠をないがしろにすると、必ず高いツケが返ってくる。今回は、夜間睡眠を上質化する条件について、まず検証してみる。

一方、夜間に眠りたくても、仕事上、そうできない一群がいる。夜勤や交代勤務で働く人々である。夜勤を含む交代勤務の過酷さは、古くから認識されてきた [2]。時間生物学の分野では、とくに交代勤務への適応が重要なテーマに位置づけられてきた [3]。この流れを加速させたのは、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer, IARC) からの2007年の発表である [4]。すなわ

ち、「概日リズム障害を伴う交代勤務」(shiftwork that involves circadian disruption) は、人に対しておそらく発がん性があるべく露状況 (Group 2A) と分類したことである [5]。

「夜勤が厳しければ止めればよい」という単純なものではない。夜勤から生まれるさまざまなサービスが我々の生活に欠かせないからこそ、夜勤に伴う負担をできるかぎり緩和させる方策が求められる。本稿では、夜勤中の仮眠という観点からその一端を探ってみたい。

## 2. 睡眠の質はどのように変化しているか

各種の調査によれば、わが国の睡眠時間は年々減り続けている [6]。平日の睡眠か休日の睡眠か、昼間の仮眠を含めるかなど、質問上のいくつかの注意は必要であるが、睡眠の長さについては理解しやすいところが多く、定期的な調査にも組み込みやすい。

それに対して、睡眠の質は測りにくいという難点がある。もちろん、妥当性と信頼性の確かめられた調査票を使えば、高い精度のデータは得られる。とはいえ、そのような調査票は通常、項目数が多いため、ほかの調査項目とのバランスから、結果的には使われにくくなっている。ただし、しっかりとした

✉takaham@hjnioh.go.jp

方法論でもって、睡眠の質を経年的に評価していく価値がまだ認識されていないという背景もあるのかもしれない。

わが国の健康政策の柱の一つである「健康日本21」では、健康上の各課題について目標値を設定して、改善に取り組んでいる。睡眠に関しては二つの観点から評価されている。その一つは、「睡眠による休養を十分にとれていない人の割合の減少」である（図1左）。これは2009年に達成された。

もう一つは、「睡眠確保のために睡眠補助品やアルコールを使う人の割合の減少」である（図1右）。こちらはどういうわけか、単調に増えている。両者のデータをみると、睡眠の質は良くなっているのか、悪くなっているのか、にわかには判断できない。

幸いに、平成12年（2000年）保健福祉動向調査と平成19年（2007年）国民健康・栄養調査では、睡眠の質に関して同じ質問が行われた。図2に示したように、2000年では不眠の三大症状である入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒のそれぞれに「あり」と回答し

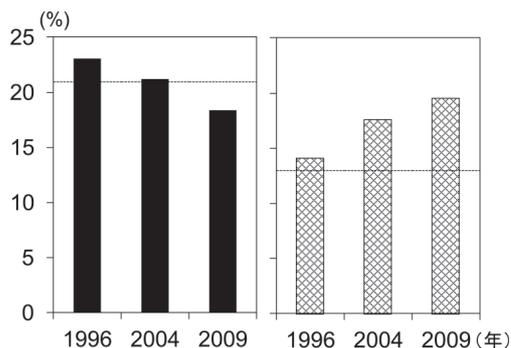


図1 睡眠による休養を十分にとれていない人の割合（左）と睡眠確保のために睡眠補助品やアルコールを使う人の割合（右）の経年変化  
点線はそれぞれの目標値。  
[健康日本21]最終評価 [24]より作成。

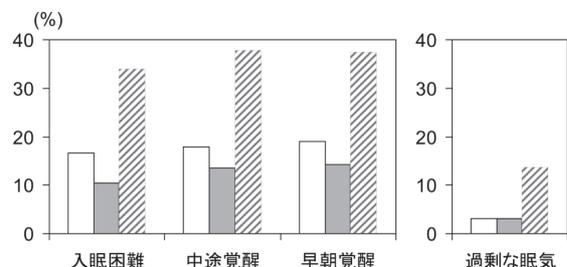


図2 わが国における睡眠問題の経年変化  
平成12年（2000年）保健福祉動向調査の結果（□、各症状ありと回答した者の割合）、平成19年（2007年）国民健康・栄養調査の結果（■、各症状が常にしばしばあると回答した者の割合；▨、各症状が常にしばしば+時々あると回答した者の割合）。対象は20から59歳。

た割合はいずれも20%程度、過剰な眠気ありの割合は3%程度であった。

2007年調査の回答は実は「あり・なし」ではなく、「常にある～全くない」までの5件法であった。このため、症状ありの定義が問題となる。そこで、「常に+しばしばある」という回答と、「常に+しばしば+時々ある」という回答という二つの定義を用いて計算した。その結果、両者には3～4倍の開きがあった。これは、「時々ある」という回答者が多かったせいである。前者の定義によれば、2000年から2007年にかけて、睡眠の質は同等か、やや改善とみなせる。きわめて対照的に、後者の定義に従うと、睡眠の質は大幅に悪化したと考えられる。果たして、どちらの解釈が正しいだろうか。

睡眠の質は良いに越したことはない。しかし、我々が睡眠に対して直接的に操作できるのは、就寝と起床のタイミングである。「ぐっすり眠れば、睡眠は短くてかまわない」というエビデンスに乏しい主張はいまだに散見されるが、一定量の睡眠時間がなければ、そのなかで進められるさまざまな生理過程が完遂されなくなる。

米国の健康政策「Healthy People 2020」では優先課題の一つに、睡眠の健康（Sleep Health）が取り入れられている [7]。その項目の一つとして、22歳以上の成人は睡眠を7時間以上とることが推奨されている。わが国は世界的にみて、短眠国家であるし、冒頭のとおり、短眠傾向に拍車がかかっている。とすれば、米国の態度は参考に値すると言える。

なお、睡眠の質は昼間の活動を通して、間接的に改善することができる。光ばく露/遮光、運動、職場ストレス要因の調整、認知行動的なアプローチなど、方策を洗練することが望まれている [8-11]。

### 3. 夜間に働く人々をどのように守るか

米国航空宇宙局の資料によれば、わが国の夜間の明るさは際だっている [12]。夜間の明るさを定量的に評価した研究では、明るい地域であるほど、男性では前立腺がんが、女性では乳がんが増えることが示されている [13, 14]。

地域から職域に目を移すと、わが国における夜勤・交代勤務者の割合（27%）は10年前と比べて1.4倍に増えている [15]。夜間に働くことによって、健康障害を招きやすくなる。しかも、近年は夜勤と発がんとの関連が注目されている [16]。この背景には、夜勤中の光ばく露によるメラトニン分泌

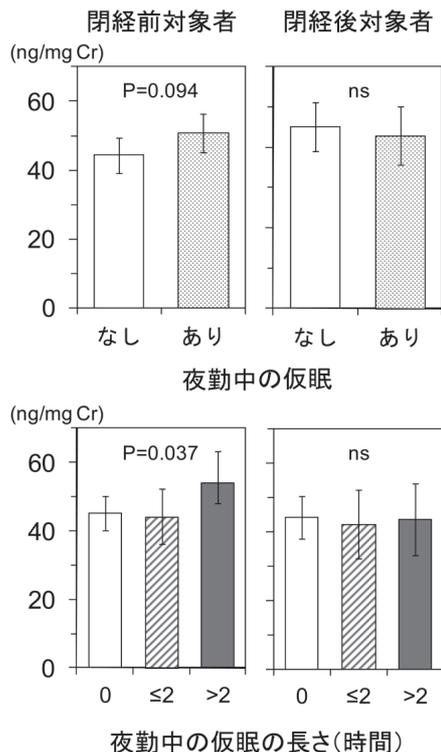


図3 夜勤女性（看護師，助産師）の仮眠に伴う早朝尿メラトニン代謝物（6-sulfatoxymelatonin, MT6s）の濃度データは平均値と95%信頼区間。年齢、喫煙、夕方尿MT6s濃度、初潮年齢の影響は統計的に調整済み。Peplonska et al. 2012 [20] より作成。

抑制が有力候補として考えられている [17]。実際、夜勤者を対象にメラトニンを測定しながらの検証が進んでいる [18, 19]。

ポーランドからの最近の研究では、夜勤従事年数や夜勤回数など夜勤のさまざまな側面に加えて、夜勤中の仮眠と尿中メラトニン代謝物（6-sulfatoxymelatonin, MT6s）との関連が調べられた [20]。仮眠は夜勤中に生じる眠気や疲労を和らげる重要な働きがあることから、夜勤対策の要とみられてきた [21]。ひるがえって、暗い部屋で一定時間、仮眠をとることは、まさに遮光の機会にもなり、メラトニン抑制が解除される可能性があると思われ [1]。

事実、閉経前の夜勤女性では夜勤中に仮眠をとると、早朝尿中のMT6s濃度が高く成る傾向が認められた（図3上段左）。仮眠の長さを考慮すると、2時間以上ではMT6s濃度が有意に上昇することが判明した（図3下段左）。同様の視点からの研究はわが国でも行われており、詳細な報告が待たれる [22, 23]。

以上の見解を仮説的にまとめると、図4になる。夜勤中ではメラトニンの分泌抑制は避けられないか

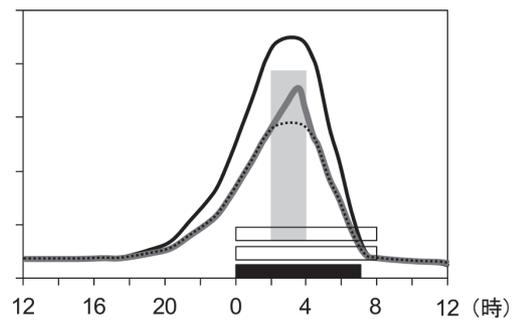


図4 夜勤中の仮眠とメラトニンの分泌（仮想データ）縦軸はメラトニン濃度。通常生活下の分泌（黒色の太線）、仮眠のない夜勤中の分泌（点線）、仮眠のある夜勤中の分泌（灰色の太線）。睡眠（黒い横棒）、夜勤（白い横棒）、夜勤中の仮眠（2-4時、灰色の範囲）。

もしれないが（点線のようなパターン）、仮眠をとれると、少しでもメラトニンの分泌が増えるかもしれない（灰色の太線のようなパターン）。夜勤1回あたりの増加はわずかではあろう。しかし、数年、数十年にわたって夜勤を続けた場合、この小さな増加は大きな意味をもつとも考えられる。今後の疫学調査によって、たとえば、夜勤中に仮眠をよくとる人では、そうでない人に比べて、発がんのリスクが低いということが立証されたら、非常に有意義である。そうなれば、夜勤中にとる仮眠は、眠気や疲労の軽減効果に加えて、発がんの抑制効果という、いわば一石数鳥の対策になるであろう。

#### 4. おわりに

国が発展するほど、睡眠時間は縮まり、その質も低下してしまうとすれば、かなり皮肉かもしれない。夜勤や交代勤務に対するニーズも増えるせいで、夜間に働く労働者も多くなる。となると、概日リズムや睡眠に関する問題が少なからず生じてしまう。ほかの症状や疾患に比べて、このような問題は時間生物学だけでも、睡眠医学だけでも、産業衛生学でも十分に扱えない度合いが強いように思える。したがって、互いに共同した取り組みは今後、さらに重要になる。

年齢や時計遺伝子を変えることはできない。それに対して、暮らし方、働き方、光の当たり方、睡眠のとり方などは変えられる余地がある。その修正方針をうまく定めるための時間生物学的な研究成果が今、期待されている。同時に、実生活での展開を支援する仕組みの整備や専門家の育成も重要な課題になると見込まれる。

## 参考文献

- 1) Takahashi M: J Physiol Anthropol 31:6 (2012)
- 2) Rutenfranz J, Colquhoun WP, Knauth P, et al: Scand J Work Environ Health 3:165-182 (1977)
- 3) Czeisler CA, Johnson MP, Duffy JF, et al: N Engl J Med 322:1253-1259 (1990)
- 4) Straif K, Baan R, Grosse Y, et al: Lancet Oncol 8:1065-1066 (2007)
- 5) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, *VOLUME 98 Painting, Firefighting, and Shiftwork*. 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon.
- 6) NHK放送文化研究所：2010年国民生活時間調査報告書. (2011)
- 7) US Healthy People 2020: Sleep Health, <http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/pdfs/SleepHealth.pdf>. (2011)
- 8) Monk TH: Sleep 33:421-422 (2010)
- 9) McCurry SM, Pike KC, Vitiello MV, et al: J Am Geriatr Soc 59:1393-1402 (2011)
- 10) Jansson M, Linton SJ: J Occup Health Psychol 11:241-248 (2006)
- 11) Espie CA, Kyle SD, Williams C, et al: Sleep 35:769-781 (2012)
- 12) Fonken LK, Nelson RJ: F1000 Med Rep 3:18 (2011)
- 13) Kloog I, Haim A, Stevens RG, et al: Chronobiol Int 26:108-125 (2009)
- 14) Kloog I, Stevens RG, Haim A, et al: Cancer Causes Control 21:2059-2068 (2010)
- 15) 高橋正也：医学のあゆみ 236:62-66 (2011)
- 16) Bonde JP, Hansen J, Kolstad HA, et al: Scand J Work Environ Health (in press)
- 17) Blask DE, Hill SM, Dauchy RT, et al: J Pineal Res 51:259-269 (2011)
- 18) Dumont M, Lanctot V, Cadieux-Viau R, et al: Chronobiol Int 29:203-210 (2012)
- 19) Davis S, Mirick DK, Chen C, et al: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 21:609-618 (2012)
- 20) Peplonska B, Bukowska A, Gromadzinska J, et al: Occup Environ Med 69:339-346 (2012)
- 21) 高橋正也：交替制勤務と睡眠, In: 睡眠障害の基礎知識 (ed by 石井正三、今村聡、島悟、高田昂), pp 66-92, 東京, 日本労務研究会 (2008)
- 22) 佐々木司, 南正康, 山野優子, et al: 産衛誌 54:363 (2012)
- 23) NHK：「クローズアップ現代」(2012年4月23日放送) [http://www.nhk.or.jp/gendai/kiroku/detail02\\_3188\\_all.html](http://www.nhk.or.jp/gendai/kiroku/detail02_3188_all.html)
- 24) 厚生労働省健康局健康日本21評価作業チーム：「健康日本21」最終評価. (2011)

# 振動と同期の数学的思考法 I

郡 宏<sup>✉</sup>

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

前回に引き続き、振動と同期の数理を解説する。前回は振動現象を記述するための微分方程式の基礎の解説を行い、ついで、数理モデルに現れる振動現象であるリミットサイクルについて解説を行った。今回は、いよいよ同期現象についてである。まず、リミットサイクルの示す同期現象を数値シミュレーションで確認する。次に、同期現象を理解するための重要概念である位相反応曲線を数値シミュレーションで求める。そして、同期現象を理解する上で大変有用な方程式である、位相モデルの解説を行う。最後に、位相モデルを用いた応用研究についても簡単に触れる。

## 2 同期現象

**同期** (synchronization あるいはentrainment) とは、そもそも異なる周期を持つ複数のリズムが、なんらかの相互作用 (あるいは一方的な作用) の結果、完全に (あるいはほぼ) 一致した振動周期を持つ現象、と行うことができるだろう。例えば、個体の概日リズムが、日周期と同じ周期を持つ現象が挙げられる。この場合は、環境から個体への一方的な作用があり、個体のリズムは環境のリズムに同調する (この解説では、同調も同期も同じ意味で用いる)。また、視交叉上核では、細胞同士のなんらかの相互作用の結果、細胞集団で同期が起きている。

まず、数理モデルにおける同期現象の様子を数値シミュレーションで調べてみよう。ここでは振動子が周期的な入力を受けている系を考える。例えば概日リズムの場合であれば、周期的に強度の変化する光を受けている状況などが想定される。ここでは神経細胞や心筋細胞に周期的に強度の変化する電流が入力されている状況を想定しよう。例えば心臓では心房結節と呼ばれるペースメーカー部位が周期的な電

氣的活動を行い心臓全体がその活動に引き込まれている。また、神経細胞ではパッチクランプ法と呼ばれる手法で細胞に直接電流を入力でき、同期が観察できる。

心筋細胞や神経細胞の電氣的興奮を記述する数理モデルである、FitzHugh・南雲モデルを考える。モデル方程式は次式で与えられる。

$$\frac{dx}{dt} = x(x-a)(1-x) - y + I_{ext}, \quad (1a)$$

$$\tau \frac{dy}{dt} = x - by \quad (1b)$$

ここで  $x(t)$  は細胞の膜電位を、 $y(t)$  は細胞のチャネルの状態を表す変数である。 $I_{ext}$  は細胞に入力される電流であり、これを介して細胞同士は相互作用する。 $a$ 、 $b$ 、 $\tau$  はパラメタである。このモデルの詳細については他書 [1, 2] を参照していただきたい。

まず、入力電流のないときの挙動を確認する (図1)。このパラメタ値のとき、振動子の周期は  $T \approx 126.5$  程度であり、**自然振動数** (固有振動数とも呼ばれる) は  $\omega = 2\pi/T \approx 0.05$  である。

次に、この振動子に周期的入力  $I_{ext} = A \sin \Omega t$  を作

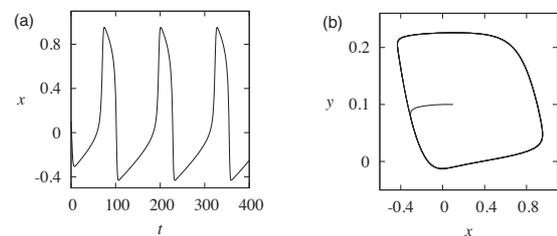


図1：外部入力がないときのFitzHugh・南雲方程式の数値シミュレーション。安定な周期軌道 (リミットサイクル) が確認できる。パラメタ値は  $a = -0.1$ 、 $b = 0.5$ 、 $\tau = 100$  としている。このときの振動周期は  $T \approx 126.5$  程度である。

✉kori.hiroshi@ocha.ac.jp

用させる。ここで $A$ は入力の高さ、 $\Omega$ は入力波の振動数（つまり周期は $T_0=2\pi/\Omega$ ）を表す。 $A=0.03$ に固定し、入力の振動数 $\Omega$ を変化させたときに、振動子の振る舞いを調べる。図2に、 $T_0=50, 150, 230$ の3つの場合の波形と、 $(x, y)$ 平面における軌道を表示した。初期の遷移過程は除いてある。図2(a)の点線は周期外力の関数形である。図2(a)、(b)は $T_0=150$ の場合で、系の自然周期は外力の周期と異なるにもかかわらず、系の描く軌道は周期軌道（つまり閉じた軌道）となり、さらに、その周期が外力の周期 $T_0$ とぴたりと一致している。これが同期である。一方、図2(c)、(d)の $T_0=50$ の場合には、周期外力が2回振動する間に系がちょうど1回振動する特殊な同期がみられる。このような同期を2:1同期と呼ぶ。一般に、外力が $m$ 回振動する間に振動子が平均 $n$ 回振動することを $m:n$ 同期と呼ぶ（ここで $m$ と $n$ は互いに素な整数である）。図2(e)、(f)の $T_0=230$ の場合には不規則な運動しており、このデータからはどのような同期が起きているのか判別がつかない。

より詳しく調べるために、様々な入力振動数 $\Omega$ に

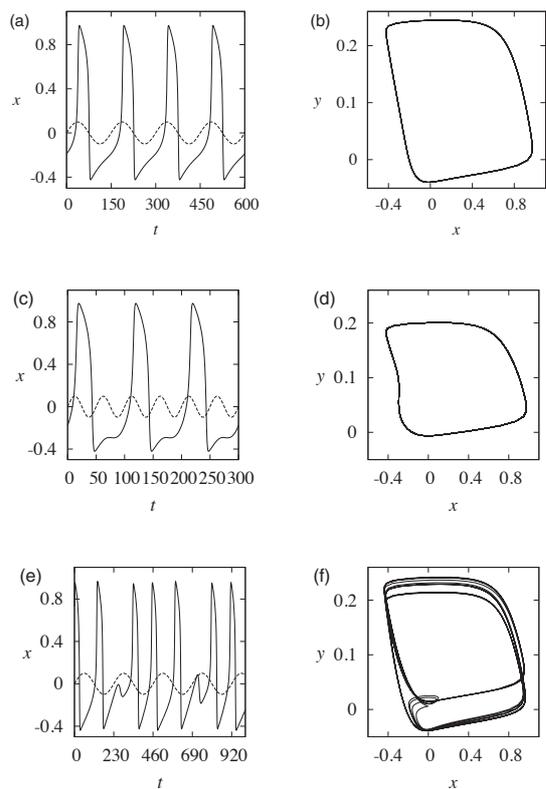


図2：周期外力をうけるFitzHugh・南雲モデルの時間発展と軌道。入力の高さは $A=0.03$ 、入力の振動周期は(a)、(b)  $T_0=150$ 、(c)、(d)  $T_0=50$ 、(e)、(f)  $T_0=230$ である。(a)、(b)では1:1同期、(c)、(d)では2:1同期が起きている。

対して、振動子の平均振動数 $\langle\omega\rangle$ を計測する（ $\langle\cdot\rangle$ のような括弧はしばしば平均を表すために使われる）。平均振動数は次のように定義する。まず $x(t)$ に適当な閾値を設定し、その閾値の $k$ 回目の閾値通過時刻を $t_k$ とする。ここでは、 $x=0.4$ を $x$ の負の方向から正の方向に通過した瞬間を $t_k$ とする。適当な初期条件から系を十分長い時間観測し、実効的な平均周期を $\langle T \rangle = (t_{k_1} - t_{k_0}) / (k_1 - k_0)$ として求める。ここで、 $1 \ll k_0 \ll k_1$ である（初期の遷移過程を除くために $k_0$ も大きくとる）。平均振動数は $\langle\omega\rangle := 2\pi / \langle T \rangle$ と定義する。周期外力がないとき（つまり $A=0$ のとき）は、振動子の振動数は $\langle\omega\rangle = \omega$ で、 $\Omega$ に無関係である。

図3(a)の点は、様々な $\Omega$ に対してシミュレーションで得られた $\langle\omega\rangle$ を、横軸を $\Omega - \omega$ 、縦軸を $\Omega - \langle\omega\rangle$ として表示したものである。 $A=0$ のときは $\langle\omega\rangle = \omega$ なので図中の直線に乗るのだが、 $A \neq 0$ では興味深い構造が現れる。まず $\Omega - \omega = 0$ 付近を見てみよう。ここでは $\Omega = \langle\omega\rangle$ 、つまり、1:1同期が達成されている。1:1同期の領域はある程度の幅を持っているが、 $\Omega$ が $\omega$ から離れすぎると、外力の振動数と系の平均振動数に乖離が現れる。しかし、一様に離れていくのではなく、いびつな構造を持っている。また、1:1同期が破れても、振動子の平均振動数は、自然振動数にはならないことに注意したい。つまり、同期が破れても完全にフリーランしているわけではない。

さらによく調べるために、横軸を $\Omega/\omega$ 、縦軸を $\Omega/\langle\omega\rangle$ に取り直す（図3(b)）。すると、さきほどの特殊な構造が $\Omega/\omega$ が一定である領域に起因していることがわかる。つまり、 $\Omega:\langle\omega\rangle$ がちょうど $m:n$ となる $m:n$ 同期が起きている。さきほどの図2(e)、(f)の場合を調べると、3:5と2:3の領域の間にあり、より大きな $m$ と $n$ の値を持つ $m:n$ 同

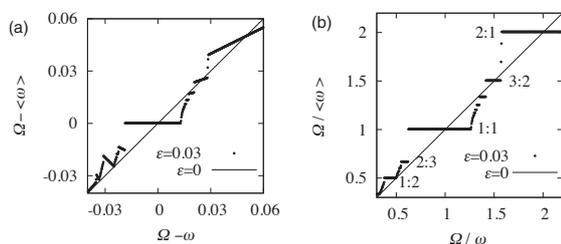


図3：周期的入力をうけるFitzHugh・南雲モデルの入力振動数 $\Omega$ と系の平均振動数 $\langle\omega\rangle$ の関係。(a)では、入力波の振動数と振動子の振動数の差を、(b)では振動数の比を表示している。(a)と(b)は同一のデータで、 $\Omega$ の範囲はほぼ同じである。(b)の図中の数字は、いくつかの主要な $m:n$ 同期を指し示している。

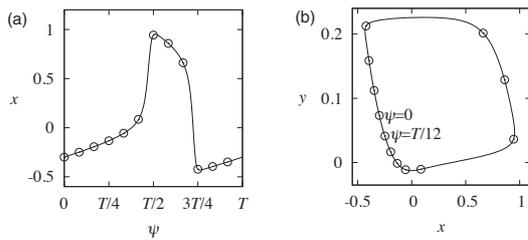


図4：入力電流のないFitzHugh・南雲モデルの周期解と位相。(a) 位相 $\psi$ と周期解 $x(t)$ の関係。(b)  $(x, y)$ 平面における周期軌道 $q(t)$ と位相 $\psi$ 。位相が $T/12$ 間隔となる場所に白丸を打った。 $T \approx 126.5$ 。

期である可能性がある。しかし、カオスと呼ばれる非周期的な運動をしている可能性もある。

### 3 リミットサイクル振動子の位相反応曲線

同期現象を理解する鍵となるのが位相反応曲線 (Phase response curve, PRC) である (物理分野ではしばしば「位相応答曲線」と呼ばれる)。FitzHugh・南雲モデルの位相反応曲線を数値シミュレーションによって求めてみよう。モデル方程式は (1) とし、パラメータ値は図1と同じとする。

まず位相を定義する必要がある。位相は、ある時刻 $t$ において、振動子の振動がどのステージにあるかを指し示す量である。概日時計ではCT(circadian time)という0から24の間で定義されている指標を用いることが多いが、これは位相の一種である。慣例的にCT=0は、主観的夜明け (つまり昼行性であれば活動の開始時刻)、CT=12を主観的日の入りとして、あとはCTの刻みが時間的に等間隔になるように定義する。

数理モデルには主観的夜明けなどの概念がない。しかし、 $x(t)$ などの状態変数から位相を定義することができる。図4に外部入力を受けないFitzHugh・南雲振動子の周期解を表示した。 $\psi$ が位相であり、 $x(t)$ が適当な値をとっているところを $\psi=0$ としている (図4(a))。そこから時間 $T$ 経過すると $\psi=0$ と同じ状態に戻る。ここでは $\psi$ の上限を振動周期と同じ $T$ とし、位相は時間的に等間隔になるように定義する。CTと異なるのは定義域が0から24でなく、 $0 \leq \psi \leq T$ であることだけである。各位相 $\psi$ に対応する状態を $x-y$ 平面で見ると図4(b)のようになる。

FitzHugh・南雲モデルに、電流 $p$ を短い時間幅 $h$ の間与えて位相の変化を調べる。ここでは単純のため、時間幅 $h$ がとても短い状況を想定し、膜電位 $x(t)$

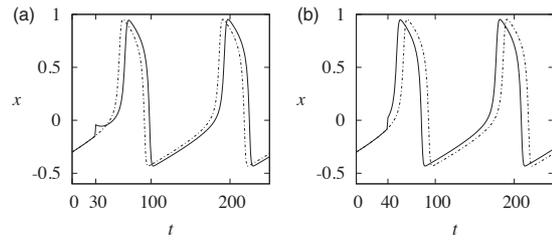


図5：瞬間的な入力を受けたFitzHugh・南雲モデルの時系列 (実線)。点線は入力を受けていないもの。 $t=0$ が位相 $\psi=0$ に対応しており、刺激は $t=t_0$ で与えている。 $t_0$ によって最終的な位相の増減が違ってくる。 $\varepsilon=0.1$ 。(a) $t_0=30$ 。(b) $t_0=40$ 。

が刺激を受けた瞬間にある幅 $\varepsilon = ph$ だけ変化するとしよう。例を図5に描いた。比較のために刺激を与えていないものも点線で表示している。 $t=t_0$ の瞬間に刺激が加えられ、 $x(t_0)$ が $x(t_0) + \varepsilon$ にジャンプする。その結果、位相に変化が生じていることがわかる。

刺激を与えた場合と、与えていない場合の振動のタイミングの差に注目する。刺激を与えてから十分時間が経過すると、リミットサイクルの安定性のため、振動子の状態は再び周期軌道に戻る。このときの位相を、刺激を受けていない場合の位相と比べると、位相の変化量がわかる。この変化量を、刺激を与えた瞬間の振動子の位相 $\psi = t_0$ の関数として表したものが、位相反応曲線PRC( $\psi$ )である (図6(a))。

位相反応曲線はなかなか味わい深い。まず、位相反応がほとんどない位相が存在している。神経細胞の特性として、興奮直後に刺激を与えてもほとんど反応しないことが知られており、この期間は不応期 (refractory period) と呼ばれる。位相反応曲線の $60 < \psi < 70$ 付近にこの特性が現れている。体内時計にも、ほとんど時計の動かない不応期が存在することがよく知られている。さて、位相反応の正負はどのように決まるのだろうか？ 直感的には、 $x$ が増加しているときに $x$ の正の方向に刺激を与えれば、時計を進めていることに対応しそうなので位相が進みそうなものである。逆に、 $x$ の減少しているときに同様の刺激を与えれば位相が戻りそうなものである。しかし、図5(a)、(b)両方とも $x$ が増加しているタイミングに刺激を与えているのにも関わらず、位相反応の符号が異なっている。位相反応曲線は直感的な予想と合わないことがよくある。なお、図6はタイプ1と呼ばれる種類の位相反応曲線である。もっと強い刺激を与えるとタイプ0と呼ばれる定性的に異なる位相反応曲線が得られる。これらのタイ

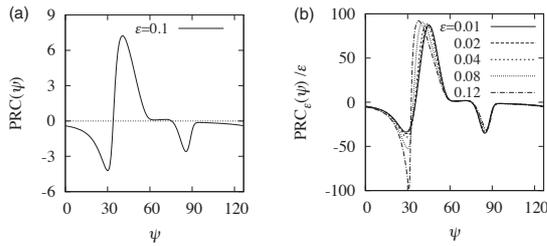


図6：FitzHugh・南雲モデルの位相反応曲線。(a) 刺激強度が $\varepsilon=0.1$ の場合。(b) 様々な刺激強度に対する位相反応曲線を刺激強度で割ったもの。

プの差異は、次の通りである。図6(a)ではPRC(0)からPRC( $T$ )までの曲線をたどっていくと、連続につながっている。刺激強度を大きくしていくと、位相シフト量は一般に増えていく。このとき、位相シフトの範囲が $T$ （あるいは $-T$ ）を超えることがある。するとPRCは図6(a)のような連続な曲線にはもはやならず、どこかで切れてしまう。これがタイプ0である。タイプ0はグラフにすると不連続な曲線に見えるが、これはある意味表示の問題である。図6(a)の縦軸は $T/2$ と $-T/2$ は同じ点を表すので、実際には筒の構造をしている。タイプ1では、PRCの曲線は、 $\psi=0$ から $\psi=T$ まで筒を回ることなく接続している。一方タイプ0では、PRCが筒を一周回ってしまっている。より詳しい解説は[3、4]などを参照していただきたい。

次に位相反応曲線の刺激強度依存性を調べる。図6(b)は、いくつかの刺激の強さ $\varepsilon$ に対して計測した位相反応曲線 $PRC_\varepsilon(\psi)$ を $\varepsilon$ で割ったものである。位相反応曲線が刺激の強さ $\varepsilon$ に比例して大きくなるのであれば、全ての曲線は一致するはずである。大まかには一致しているが、 $20 < \psi < 50$ あたりでは刺激の強さが大きくなると単純に比例していないことが観察できる。十分弱い刺激に対しては、位相反応量は刺激の大きさに対して比例することは、普遍的事実である。数学的には以下のように説明できる。位相反応関数の $\varepsilon$ 依存性に注目しよう。便宜的にある位相 $\psi$ における $PRC_\varepsilon(\psi)$ を $f(\varepsilon)$ とあらわす。 $f(\varepsilon)$ を $\varepsilon$ でマクローリン展開すると $f(\varepsilon) = f(0) + f'(0)\varepsilon + \frac{f''(0)}{2!}\varepsilon^2 + \dots$ となる。 $\varepsilon=0$ のときは位相変化がないので $f(0) = 0$ である。 $\varepsilon^n$  ( $n=1, 2, \dots$ )の係数を $c_n$ と置く。関数 $f(\varepsilon)$ は $\psi$ の値によって異なる関数になるので、係数 $c_n$ は $\psi$ の関数 $c_n(\psi)$ である。すると結局

$$PRC_\varepsilon(\psi) = c_1(\psi)\varepsilon + c_2(\psi)\varepsilon^2 + c_3(\psi)\varepsilon^3 + \dots \quad (2)$$

となる。 $\varepsilon$ が小さいときは、 $\varepsilon^2$ や $\varepsilon^3$ といった高次の項は無視できるので $PRC_\varepsilon(\psi) \approx c_1(\psi)\varepsilon$ となり、位相反応量は刺激強度 $\varepsilon$ に比例する（曲線が局所的にはその接線で近似できるという自明な事実を言っているに過ぎない）。 $\varepsilon$ が大きくなると高次の項の効果が無視できなくなるため、比例関係は一般に破れる。

#### 4 位相モデル

さて、本稿の本題である同期の数理についてである。位相反応曲線を利用した単純な数理モデルである、位相モデル（位相振動子モデルとも呼ばれる）について解説する。

位相モデルは、振動子の挙動を位相と呼ばれるただ1つの変数で表す数理モデルである。刺激を受けていない（つまり、フリーランをしている）振動子の位相は、時間 $h$ 経過したときに、 $h$ だけ増加する、つまり、

$$\psi(t+h) = \psi(t) + h \quad (3)$$

であるとする。ここで、 $\psi(t)$ は時刻 $t$ における振動子の位相である。位相は長さ $T$ の円環上で定義され、 $\psi = \theta + nT$  ( $n$ は整数)と $\psi = \theta$ は同一視する。つまり、位相は一定速度で増加し、時間 $T$ で位相が一周し、もとの状態に戻る。次に外部からの影響を位相反応曲線を再現するように式(3)に取り入れる。振動子に $p(t)$ の刺激を与えたとしよう。光の入力を考えるならば $p(t)$ は時刻 $t$ における光の強度である。ここで、時刻 $t$ から $t+h$ の間の位相の変化を考える。 $h$ は短い時間であるとする。刺激を受けた後、位相がすぐに位相反応曲線にしたがって変化するとすれば、

$$\psi(t+h) = \psi(t) + h + PRC_\varepsilon(\psi) \quad (4)$$

となる。ただし、 $\varepsilon$ は、時間 $h$ の間に入力された刺激の総量 $p(t)h$ である。

ここで入力が小さいこと、つまり $\varepsilon$ が十分小さいことを仮定しよう。すると、図6や式(2)で説明したとおり、位相の変化は刺激の強さ $\varepsilon$ に単純に比例した $PRC_\varepsilon(\psi_0) \approx c_1(\psi)\varepsilon = c_1(\psi)p(t)h$ となる。

つまり、式(4)は

$$\psi(t+h) = \psi(t) + h + c_1(\psi)p(t)h \quad (5)$$

となる。右辺の $\psi(t)$ を左辺に移項し、両辺 $h$ で割ると

$$\frac{\psi(t+h) - \psi(t)}{h} = 1 + c_1(\psi)p(t) \quad (6)$$

を得る。この式の左辺は時間 $t$ から $t+h$ の間の $\psi(t)$ の平均的な速度であることに注意しよう。 $h \rightarrow 0$ の極限をとると、左辺は $\psi(t)$ の瞬間的な速度になる。これは高校の数学で習ったとおり、 $\psi(t)$ の時間微分 $\frac{d\psi(t)}{dt}$ の定義である。また式(6)の右辺は $h$ に関係ない。したがって式(5)は $h \rightarrow 0$ の極限をとることにより、

$$\frac{d\psi(t)}{dt} = 1 + c_1(\psi)p(t) \quad (7)$$

という微分方程式に帰着する。なお、 $c_1(\psi)$ は位相感受関数と呼ばれる。弱い刺激に対する位相反応曲線を刺激の強度で割ったもので、つまりは、位相反応曲線と同じ形をした関数である。

式(4)のようにある大きさをもった時間 $h$ ごとの変化を記述する方程式は差分方程式と呼ばれる(高校で学んだ漸化式の一つである)。この方程式はPittendrighが光刺激に対する同期を考えたときに用いたモデルと基本的に同じものであり、この式からも同期が議論できる[5]。なぜ、差分方程式を、わざわざ $h \rightarrow 0$ の極限をとって微分方程式にするのだろうか? 理由はいくつか挙げられるのだが、大事なものは以下の2点であろう。まず、入力刺激として時間的に連続な関数 $p(t)$ を取り扱うことができる点である。式(4)では無理である。次に、微分方程式は我々が行う種々の解析的な計算に適しているからである。微分には便利な公式がたくさんあり、差分よりも計算しやすいのである。一方、計算機をつかってシミュレーションさせる場合は、微分、つまり無限に小さいという概念を計算機では取り扱えないため、結局のところ式(4)を時間 $t = 0, h, 2h, 3h, \dots$ という順番で次々と $\psi(t)$ の数値を計算させることによって $\psi(t)$ を得る。

さて、ここまで位相の単位を時間と同じ(つまり $T$ で一周)ものとしたが、 $2\pi$ で一周とするのも多く、またこの方が取り扱いが便利な場合も多い。この位相を $\phi$ としよう。これまでの位相 $\psi$ とは単純

な比例関係

$$\phi(t) = \frac{2\pi}{T}\psi(t) \quad (8)$$

にある。式(8)を式(7)に代入すると

$$\frac{d}{dt}\phi(t) = \omega + \omega c_1\left(\frac{\phi}{\omega}\right)p(t) \quad (9)$$

を得る。ここで $\omega = 2\pi/T$ で、 $\omega$ は自然振動数と呼ばれる。さらに、 $\omega c_1\left(\frac{\phi}{\omega}\right) = Z(\phi)$ と置き換えることにより

$$\frac{d}{dt}\phi(t) = \omega + Z(\phi)p(t) \quad (10)$$

を得る。 $Z(\phi)$ も $c_1(\psi)$ 同様、位相感受関数と呼ばれる。

式(7)や式(10)を位相モデルと呼ぶ。本稿では便利のため、式(10)を使って解説をすすめる。振動子固有の性質は自然振動数 $\omega$ と位相感受関数 $Z(\phi)$ で記述され、両方とも実験的に容易に計測できるものである。この方程式は、1967年にAether Winfreeによってリミットサイクルのモデルから一般的に導出されることが示された[6]。Winfreeはさらに、このモデルを振動子集団に拡張し、モデルの数値シミュレーションによって多振動子システムの集団同期現象を初めて報告した[6]。

## 5 位相振動子モデルの解析

式(10)に対して具体的な関数を考え、同期現象を解析する。

### 5.1 強制同期

まず強制同期から考える。強制同期とは、周期的な入力を受けた振動子が入力と全く同じ振動数で振動する現象である。2節で解説したものがこれに相当する。また、個体の日周活動を1つの振動子とみなせば、環境の日周期への同調は強制同期にあたる。

簡単な例として $Z(\phi) = \cos \phi$ と $p(t) = 2K(1 + \sin \Omega t)$ を考えよう。つまり、外から与えられる周期は $T_{\text{ext}} = 2\pi/\Omega$ であり、入力大きさが $K$ である。このモデルをシミュレーションで解析してもいいのだが、少し近似を使うことにより手計算で同期の条件を示すことができ、格段に理解が深まる。ただし近似を使うために、 $\Omega$ と $\omega$ が近いことと、 $K$ が小さいことを仮定する。

まず三角関数の加法定理を用いると

$$Z(\phi)p(t) = K \{ \sin(\phi + \Omega t) - \sin(\phi - \Omega t) + 2 \cos \phi \} \quad (11)$$

と変形できる。ここで $\sin(\phi - \Omega t)$ 、 $\sin(\phi + \Omega t)$ と $\cos \phi$ の効果について別々に考える。仮に結合のない状況 ( $K = 0$ ) を想定する。このとき位相は $t = 0$ のときの位相を $\phi(0) = \phi_0$ とすると $\phi(t) = \omega t + \phi_0$ である。したがって $\sin(\phi - \Omega t) = \sin(\omega t - \Omega t + \phi_0)$ である。 $\omega$ と $\Omega$ が近いことを仮定しているので $\sin(\phi - \Omega t) \approx \sin(\phi_0)$ となり、値はほぼ定数である。一方、 $\sin(\phi + \Omega t) = \sin(\omega t + \Omega t + \phi_0) \approx \sin(2\omega t + \phi_0)$ であり、この項は急速に時間変化する。特に、外部の周期 $T_{\text{ext}}$ の間に、約2回振動し、この項の効果はほぼ平均化される。 $\sin$ 関数の平均値は0なので、この項は振動子のダイナミクスにほとんど寄与しない。同様に $\cos \phi$ の効果も平均化され、振動子にほとんど影響を与えない。このような事情は $K$ が0でなく小さな値をとるときにも同様で、結局3つの項のうち $\sin(\phi - \Omega t)$ 以外は近似的に無視できる。すると、式(10)は

$$\frac{d}{dt} \phi(t) = \omega - K \sin(\phi - \Omega t) \quad (12)$$

に近似される。

このような考え方は、数学用語で平均化と呼ばれる。一般に、 $K$ が小さく $\omega$ と $\Omega$ が近いときは、式(10)は

$$\frac{d}{dt} \phi(t) = \omega + K f(\phi - \Omega t) \quad (13)$$

という位相差のみの形式に近似できることが、蔵本によって示されている [7]。ここで関数 $f$ は $2\pi$ 周期関数で、結合関数と呼ばれる。関数 $f$ の具体的な形は $Z(\phi)$ と $p(t)$ の関数形によって決まる。式(13)は式(10)に比べてかなり解析しやすい。

平均化のイメージは次の例を考えるとつかみやすいかもしれない。ブランコを押すとき、ブランコが後ろから前に通過するときに1回だけ前に押せば、ブランコは大きな影響を受ける。一方、これに加えて、ブランコが前から後ろに来るときにも前に押ししまうと、2回の作業が平均化され、トータルで考えるとブランコはあまり影響を受けない。つまり、振動子の周期とちょうど一致する(つまり共鳴する)ような周期の入力のみが振動子に大きな影響

を与え、それ以外の周期を持つ入力的作用はだいたい無視できる。式(11)では $\sin(\phi - \Omega t)$ は共鳴項、 $\sin(\phi + \Omega t)$ と $\cos \phi$ は非共鳴項と呼ばれ、非共鳴項を無視するのが平均化である。

さて、式(12)を解析しよう。 $\theta = \Omega t - \phi$ と置くと、式(12)は

$$\frac{d}{dt} \theta(t) = \Delta \omega - K \sin \theta \quad (14)$$

と変形される。ここで $\Delta \omega = \Omega - \omega$ である。このように変形すると、方程式には $\sin \omega t$ といった時間の関数が存在しない。このような系は**自律系**と呼ばれる。1変数自律系の方程式の解析は極めて簡単である。まず、横軸を $\theta$ 、縦軸を $\dot{\theta}$  ( $d\theta/dt$ のこと)としたグラフを作る(図7)。 $K$ と $\Delta \omega$ の関係によって、図7(a)と(b)の2つの状況に大別できる。横軸上の矢印は $\theta(t)$ の時間発展する方向で、 $\dot{\theta} > 0$ の場合は正の向き(右向き)、 $\dot{\theta} < 0$ の場合は負の向きである。曲線と横軸に交点では $\dot{\theta} = 0$ となるので、交点は平衡解に対応する。図7(a)は1組の平衡解が存在し、図から明らかのように、左側の解( $\theta = \theta_1$ )は安定解、右側の解( $\theta = \theta_2$ )は不安定解である。初期条件を $\theta = \theta_2$ にとらない限りは、時間とともに $\theta(t)$ は $\theta_1$ に接近していき、やがて収束する( $\lim_{t \rightarrow \infty} \theta(t) = \theta_1$ )。 $\theta = \Omega t - \phi$ であることを思い出すと、 $\theta(t) = \theta_1$ という平衡解は、 $\phi(t) = \Omega t - \theta_1$ に対応する。すなわち、位相は振動数 $\Omega$ で増加するので、振動子が入力振動数と完全に一致した振動を行っている同期状態であることがわかる。位相差 $\theta$ がある特定の値にロックされている状態なので、この現象を**位相ロック**と呼ぶこともある。

一方、図7(b)のように曲線と横軸に交点が存在しない場合は $\theta(t)$ は増え続ける。あるいは、曲線が $\dot{\theta} < 0$ 負の領域にあるときは $\theta(t)$ は減り続ける。いずれにしろ、 $\dot{\theta}$ は $\Omega$ と一致しない。

図7(a)と(b)の差は曲線と横軸に交点が存在するかである、つまり、 $\theta = 0$ を満たす解 $\theta$ が存在するかしないかである。

$$\dot{\theta} = 0 \Leftrightarrow \sin \theta = \frac{\Delta \omega}{K} \quad (15)$$

なので、 $\dot{\theta} = 0$ における解の存在は、 $\sin \theta = \frac{\Delta \omega}{K}$ の解の存在と同値である。ここで $-1 \leq \sin(\theta) \leq 1$ に注意すると、

$$|K| \leq |\Delta\omega| \quad (16)$$

が同期が起こる条件であると結論できる (図 8 (a))。

同期が起こらないときの振動子の平均振動数も計算できる。これを調べるには、 $\theta(t)$  の平均速度を調べればよい。大学で学ぶ積分のテクニックを使うとこれが計算できるのだが、ここでは結果だけ示す (図 8 (b))。図の 2 つの線は  $K$  と  $\omega$  をある値に固定し、 $\Omega$  を変化させていった場合の  $\theta(t)$  の平均速度  $\langle \dot{\theta} \rangle$  をプロットしたものである。点線は  $K=0$  で、この場合は  $\langle \dot{\theta} \rangle = \Omega - \omega$  なので直線を描く。一方、 $K > 0$  の場合は曲線に平らな部分が現れ、これは同期を起こす  $\Omega$  の領域を表している。

## 5.2 相互同期

次に、少し自然周期の異なる 2 つ振動子が相互作用する系として、次の位相モデルを考える。

$$\frac{d}{dt} \phi_1(t) = \omega_1 + Z(\phi_1) p(\phi_2) \quad (17a)$$

$$\frac{d}{dt} \phi_2(t) = \omega_2 + Z(\phi_2) p(\phi_1) \quad (17b)$$

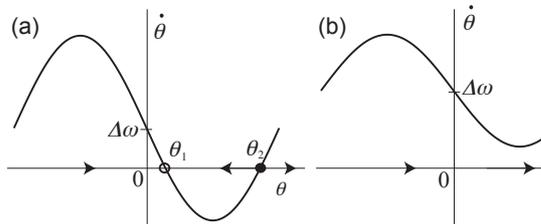


図 7 : 式 (14) における  $\theta(t)$  の時間発展方向。

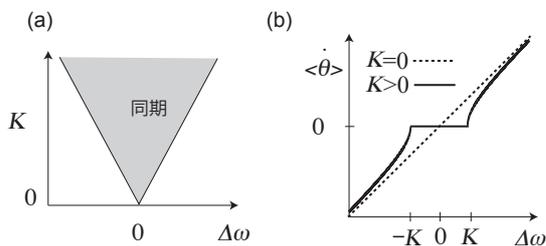


図 8 : (a) パラメータ空間における 1 : 1 同期の領域。 $K$  は入力大きさ、 $\Delta\omega$  は自然振動数と外力の振動数の差  $\omega - \Omega$ 。三角形の領域内で同期が起こる。この領域は時にアーノルドの舌と呼ばれる。位相モデルでは同期の領域はこのような三角形となるが、一般の振動子では  $K$  が小さいときは同様の三角形だが、 $K$  大きくなると様々なゆがみ方をする。(b) 位相差の平均速度  $\langle \dot{\theta} \rangle$  の  $\Delta\omega$  依存性。

ここで  $\phi_i(t)$  は振動子  $i$  の位相である。このモデルは以下の状況を仮定している。各振動子は、自分の位相の応じて相手の振動子に何らかの物質を作用させる。この物質は、振動子の位相を変化させるが、この物質に対する位相反応曲線は 2 つの振動子で同じ関数  $Z(\phi)$  である。

このモデルも前節と同じように、 $Z(\phi) = \sin \phi$ 、 $p(\phi) = K(1 + \cos \phi)$  とする。さらに、 $\omega_1$  と  $\omega_2$  が近く、また  $K$  が小さいことを仮定すると、

$$\frac{d}{dt} \phi_1(t) = \omega_1 + \frac{K}{2} \sin(\phi_2 - \phi_1) \quad (18a)$$

$$\frac{d}{dt} \phi_2(t) = \omega_2 + \frac{K}{2} \sin(\phi_1 - \phi_2) \quad (18b)$$

に帰着する。今度は、 $\theta = \phi_1 - \phi_2$  と置くと、式 (14) とまったく同じ方程式が得られる (ただし  $\Delta\omega = \omega_1 - \omega_2$  であり、 $K$  は  $2K$  に置き換わる)。よって式 (17) によって表される 2 つの振動子の運動は、図 8 と同じ振る舞いをする。

式 (18) の心を少し説明しておこう。2 人がトラックを走っていることを想像していただきたい。振動子  $i$  さんの自然な速度は  $\omega_i$  である。しかし、2 人はお互いに意識し合っており、振動子 2 さんが振動子 1 さんの前方を走っていると、 $\sin(\phi_2 - \phi_1) > 0$  より、振動子 1 さんはスピードアップし、振動子 2 さんは  $\sin(\phi_1 - \phi_2) < 0$  より、スピードダウンする。このようなルールであれば、2 人の速度は自然と一致することが想像できると思う。ただし、お互いが速度を変化させようと努力の大きさ  $K$  (愛の大きさ?) が小さすぎると、2 人の速度差  $\Delta\omega$  のギャップは埋まらず、同期がおこらない。

## 5.3 集団同期

最後に振動子集団を考えよう。 $N$  個の振動子を考え、各振動子の位相を  $\phi_i(t)$  ( $i=1, 2, \dots, N$ ) とする。すべてがすべての振動子と同様に相互作用し、

また結合関数を  $f(\phi) = -\sin \phi$  とすると、系のダイナミクスは

$$\frac{d}{dt} \phi_i(t) = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\phi_j - \phi_i) \quad (19)$$

という  $N$  個の位相方程式で記述される。ここで自然振動数  $\omega_i$  は適当な分布関数にしたがってランダムに分布する。結合強度が  $N$  で割られているのは、 $N$

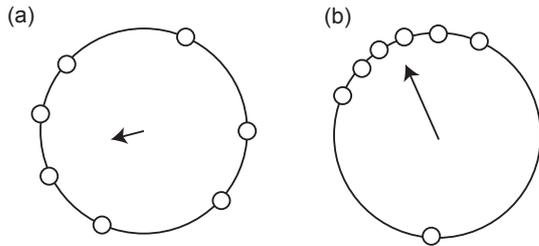


図9：蔵本秩序パラメータのイメージ。図は各振動子の位相を半径1の円上で表している。矢印は振動子集団の重心を円の中心からのベクトルで表している。蔵本秩序パラメータ $R(t)$ はこの矢印の長さである。

を変化させたときに振動子 $i$ のうける結合の大きさが $N$ に比例して大きくなるのを防ぐためである。式(19)は蔵本モデルと呼ばれる大変有名な式で、蔵本はこのモデルを使ってリズム集団の同期現象を初めて数学的に示した[8]。

このモデルも2人のランナーと場合と同様にイメージできる。つまり、 $N$ 人のランナーがトラックを走り、それぞれ全員を意識しながら走るスピードを変化させる。固有の速度 $\omega_i$ がちがうため、自然にはばらばらに走ろうとするのだが、それぞれの努力の大きさ $K$ が十分大きいと、さてどうなるであろうか。

このような集団の同期を考えるときには、何らかの指標を導入する必要がある。式(19)の場合には

$$R(t) = \left| \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\phi_j(t)} \right| \quad (20)$$

が適切な指標である。式(20)は蔵本秩序パラメータと呼ばれる量である。指数関数や虚数単位などが入っており、見た目は複雑だが、その意味は至ってシンプルである。それは、半径1の円上に振動子を並べて、円の中心から各振動子へのベクトルを考え、その集団平均をとったものの長さである(図9)。つまり、 $R(t)$ が大きいほど、振動子は円上の偏った場所に集まっている。特に $R=0$ 、のときは振動子は円上に一様に広がっており、また、 $R=1$ のときは円上の一点に振動子が集っている。 $R=1$ の状態のことを完全同期と呼ぶことがある。なお、振動子が2つでも $R$ は計算できる。この場合、同期状態でも位相差が $\pi$ のときは $R=0$ であり、位相差が小さくなるにしたがって $R=1$ に近づく。

詳細には立ち入らないが、蔵本は振動子の総数 $N$ を無限大として数学的な解析を行った[8、7、

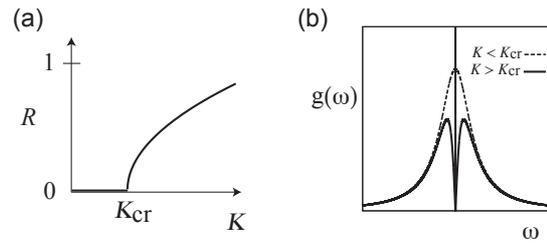


図10：(a) 蔵本秩序パラメータ $R$ と結合強度 $K$ の関係。(b) 平均振動数の分布関数 $g(\omega)$ 。平均振動数のヒストグラムと見ていただければよい。

4]。この結果を簡単に説明する。無限の振動子集団をイメージしづらい場合は、1千個あるいは1万個程度の振動子があると思っても構わない。この系はどのような初期条件を選んでも、十分時間がたつと $R(t)$ はある値に接近する。結合強度 $K$ がある閾値( $K_{cr}$ と置く)より小さい時には、この接近する $R$ の値が0であり、 $K$ がしきい値を超えると0より大きい値に接近する(図10(a))。つまり、結合が小さすぎると、系はあたかも結合が全く無いように振る舞う。一方、ある程度大きくなると、結合の大きくなるにつれて、同期がより促進される。また、 $K_{cr}$ は自然振動数の分布の広がり(つまり分布の偏差)に比例する。次に、 $K < K_{cr}$ の場合と $K > K_{cr}$ の場合の平均振動数の分布を比べたのが図10(b)である。 $K < K_{cr}$ のときの平均振動数は自然振動数の分布とまったく同じである(点線)。一方、 $K > K_{cr}$ では、分布の中心にくぼみができ、変わりにシャープなピークが中心に形成される。これは分布の中心に近い振動子の振動数が完全に一致していることを示している。しかし、分布の中心から離れている振動子は同期していない。このような同期現象は部分同期と呼ばれる。 $K$ が大きくなれば、部分同期を起こす振動子数が増えていき、 $R$ も増加する。

#### 5.4 位相モデルを用いた応用研究について

位相モデルを使った応用研究はこれまで多く発表されている[4、9]。著者も、これまで行ってきた同期現象に関する研究のほとんどで、位相モデルを活用してきた。そのいくつかを紹介する。

論文[10、11]では、化学反応で作られた振動子集団の同期ダイナミクスの制御を行った。この研究は位相モデルを使って理論を作り、化学反応を用いて実験的に実証したものである。この研究では、フィードバック入力を適切に設計することにより、何らかの結合によって同期している振動子集団を脱

同期させたり、結合していない振動子集団をクラスター化（いくつかの同期している小集団を作ること）を行ったりした。この手法は、シアノバクテリア集団のような均一な時計集団には、もしかしたら適用できるかもしれない。論文 [12, 13] では、複雑なネットワークで相互作用し同期している振動子集団を考え、その一部に周期的な入力があったときに、振動子集団がどのように周期的入力に同期するかを解析した。その結果、ネットワークが階層的であればあるほど、同期が格段に難しくなることを明らかにした。また、同期に適したネットワーク構造について議論した。視交叉上核がどのように外部からの光情報に同調するのが問題意識としてあった。

また、論文 [14] では、振動周期の安定性（つまりどれだけ正確に振動するか）と同期の関係について解析し、以下の一般的な結論を得た。振動子の数が増えれば増えるほど、振動はより安定する。しかし、安定性の増強には限界があり、ある程度の振動子数までしか増強しない。この限界の振動子数は結合強度や細胞間結合ネットワークに依存しており、特に、結合強度をより強くすると、限界振動子数が増える。この研究については、また機会があれば詳しく紹介したい。

## 6 おわりに

2回にわたり、振動と同期の数理について解説した。できる限り丁寧な解説を心がけたが、書き終えてみると力の至らなさを痛感する。それでも、この解説が読者と数学との和解に少しでも貢献できればと願う。最後に、この解説を書くにあたり、重吉康史氏と岩崎秀雄氏にたいへんお世話になった。また、伊藤浩史氏と森史氏には、原稿を細かくチェックしていただき、解説の改善案を示していただいた。そして、これまでのたくさんの時間生物学者たちとの有意義な議論が、本稿の礎となっていることを申し添えたい。この場を借りてみなさまにお礼申し上げたい。

## 参考文献

- [1] 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).
- [2] 郡宏, 森田善久. 生物リズムと力学系. 共立出版, 2011.
- [3] A. T. Winfree. *The Geometry of Biological*

- Time*. Springer, New York, 2nd edition, 2001.
- [4] 蔵本由紀, 河村洋史. 同期現象の数理. 培風館, 2010.
- [5] C.S. Pittendrigh and S. Daan. A functional analysis of circadian pace-makers in nocturnal rodents. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, Vol. 106, No. 3, pp. 291|331, 1976.
- [6] A. T. Winfree. Biological rhythms and the behavior of populations of coupled oscillators. *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 16, pp. 15|42, 1967.
- [7] Y. Kuramoto. *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence*. Springer, New York, 1984.
- [8] Y. Kuramoto. International symposium on mathematical problems in theoretical physics. In H. Araki, editor, *Lecture Notes Phys.*, pp. 420|422. Springer, N.Y., 1975.
- [9] Arkady Pikovsky, Michael Rosenblum, and Jurgen Kurths. 同期理論の基礎と応用: 数理科学、化学、生命科学から工学まで. 丸善, 2009. 徳田功訳.
- [10] 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.
- [11] Hiroshi Kori, Craig G. Rusin, Istvan Z. Kiss, and John L. Hudson. Synchronization engineering: Theoretical framework and application to dynamical clustering. *Chaos*, Vol. 18, p. 026111, 2008.
- [12] H. Kori and A. S. Mikhailov. Entrainment of randomly coupled oscillator networks by a pacemaker. *Phys. Rev. Lett.*, Vol. 93, p. 254101, 2004.
- [13] H. Kori and A. S. Mikhailov. Strong effects of network architecture in the entrainment of coupled oscillator systems. *Phys. Rev. E*, Vol. 74, p. 066115, 2006.
- [14] H. Kori, Y. Kawamura, and N. Masuda. Structure of cell networks critically determines oscillation regularity. *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 297, pp. 61|72, 2012.

---

## アメリカ西海岸で研究して学んだ事

今泉貴登

Department of Biology, University of Washington

アメリカで小さいながらも自分の研究室を持って今年  
の9月で4年目、アメリカに来てからは早いも

ので丸11年が過ぎた。現在は、植物を用いて光周性  
花芽形成の分子機構を、(イチローも住んでいる)

---

✉takato@uw.edu

時間生物学 Vol. 18, No. 2 (2012)

シアトルにあるワシントン大学で研究している。今回、この11年間にこちらで学んだ事、体験したことを今後、留学を考えている皆さん等に何かの参考になればと思いここに少しだが紹介させていただく。少し言い訳にもなるようだが、ここに書かれる内容は僕一人の限られた経験に基づくことで、果たして一般的かどうかは定かではないのでその点をご容赦願いたい。

さて、詳しい話に入る前に一言ははっきり言えることは、留学していろいろ日本では学べなかったことを学べて本当に良かったということだ。

### 1) ポスドク時代 — 何を学んだか？

学部生のころから、一度は海外に行って生活してみたいと漠然と思っていた。(実は海外に行っているいろいろと日本にないものを食べ歩きたいと思っていた。) 学部、修士、そして博士課程は東京都立大学(現在の首都大学東京) 和田正三教授の研究室で植物の青色光受容体であるクリプトクロムの機能解析をさせてもらった。学部3年生時、どこの大学でもあるように卒業研究をやらせてもらえる研究室を選ばなくてはいけなかった。その当時も和田研究室は学部内で海外研究者との共同研究を活発に行っている研究室であった。卒業研究先として和田研を選んだ1つの理由は海外研究者と一緒に仕事が出来るかもしれないという全く非科学的なものでもあった。もちろん、和田先生の授業が面白かったということも重要であったのだが、D3になった春にクリプトクロム繋がりでサンディエゴのスクリプス研究所にいた植物の概日時計の分子機構解析の第一人者であるSteve Kay教授の研究室で研究したいといった内容で日本学術振興会の海外特別研究員派遣に応募した。その年の秋、面接後運良く採用されたので、博士号取得と同時に渡米することに決めた。その当時は、念願の海外に行って研究できるということであまり深くは考えていなかったのだが、今思えば全く留学する下準備をしっかりとしないまま留学したという感じである。Steve研の仕事の内容は論文等で知っていたがSteve本人については学会で話を数回聞いたことがあるくらいで全く本人と会って話したことはなく、Steveの人となり、研究室の雰囲気等全く何も知らずにいた。幸いにも僕個人のケースではSteve研に来て大変幸運だったのだが、サンディエゴ界隈に来ていた研究者の中には、いかに有名な研究室でもポストと馬が合わない人や、研究室の雰囲気

気が合わなかった等の話も見聞きした。こういったことは、有意義な留学生活を送るにあたって大変重要な要因なので、是非留学前にそのような情報等も先輩研究者等から収集することを強くお勧めする。(ちなみにSteve本人も僕のことを殆ど知らないまま受け入れてしまったのだが — ただし彼からは海外学振の申請時に自分で自分の給料を持ってくるのなら来て良いといわれた。) こちらの研究室ではポスドクとして採用するか否かを決定する際に推薦書に加えて、多くの場合は事前に研究室に呼んでセミナー、面接等を行うことを後で知った。もし留学を考えていて、まだ日本に在る間に海外の学会等で発表する機会に恵まれた場合には学会会場で行きたい先の研究者と話をすること以外にも、(時間、金銭的に)可能であれば行ってみたいと考えている研究室を実際に訪問することをお勧めする。実際に研究室を訪問することでお互いを知る、研究室の雰囲気を肌で感じる(他のポスドク、学生と話すことはボスの人柄などを知るうえで重要である)、また大学、研究所のある街での生活環境などもある程度解るといった点など大変有効であると思う。そのような研究室訪問の申し出は殆どの場合、どこの研究室でも快く承諾してくれるようである。

さて、サンディエゴにやってきて研究を始めたのだが、Steveは好きな実験をやりたいただけやらせてくれるのみならず、いろいろな事に関して支えてくれる大変すぐれたボスであった。また研究室には世界中から優秀なポスドクが多数集まっていたとても刺激的でいろいろと勉強になり、かつ大変雰囲気の良い研究室で結果的に大変恵まれて環境であった。研究を始めてすぐに幾つかのとても不思議に思えることがあった。僕は、博士過程3年間を岡崎の基礎生物学研究所の和田研分室で過ごしたのだが、その間は本当に四六時中仕事をしていた気がする。研究室から徒歩5分足らずのところに住んでいたこともあり、食事と睡眠のために家に戻るだけで、土日限らず普段研究室には夜12時過ぎまでいた日もざらにあった(僕に限らず多くの基生研の研究者がそうだったが)。夜9時とかに帰るようならとても後ろめたい気になったものだった。ところが所変われば品変わるである。Steve研ではすぐに9時過ぎまでいることで後ろめたい気にならされた。なぜかという、夜8時を過ぎたころからSteve研に毎夜やってくる掃除のおじさんに“何で遅くまで仕事をしているんだ”とか“早く家(家族の下)へ帰った方がいい

いよ”みたいな事をよく言われたからだ。(いつも顔を会わしていたのですぐに友達になった。それで僕の家族を心配して言ってくれていたようである。) 実際に研究室には夜8時以降はアジア系の研究員以外いない状態なのである。余談であるが、僕の知る限りのアメリカの研究室の多くでは自分で研究室の掃除をしない。殆ど毎日、朝早くか夜遅く掃除のおじさんやおばさんがやってきて掃除をしてくれたり、少なくともゴミを回収していつてくれる。完全に分業化されていて、研究者や学生が掃除をすることはあまりない(ただし今の僕の研究室では掃除のおじさんはゴミの回収しかしてくれないので週に一回30分ほど皆総出で行う掃除の時間がある)。ちなみにこれは大学や研究所に限られたことではなくて、娘の通った小学校や中学校でも掃除は学生や教師がするようにはなっていないようだ。話が少しそれたが、とにかく何が不思議だったかということ、そんなにがつつ仕事をしていない多くのポストドク仲間でも、皆一流雑誌に論文を発表できているということだった。“実験の量、緻密さ=論文の質”みたいな考えを持っていたその当時の僕にとってこれはとても不思議なことであり、その謎を自分なりに解明する前には日本には帰れないなとも思った。

この“謎”に関しては1、2年して自分なりの答えに見いだした。それは特に特別なことでもなくて、言われてみればごくありきたりなことなのだが、こちらで出会った欧米の研究者達は大変仮説重視であるということだった。もちろん、ことわっておくが日本で実験していたときにも実験仮説がなかったわけではない。ただこちらではまず仮説があってそれを証明、もしくは否定するためには“最小限”どの実験をすることが必要また重要なのか考え、その実験(のみ)をするといった行程を繰り返しているようだった。ある意味で、最小限の努力で最大限の効果を発揮させるという大変無駄がない実験の仕方をしているのだということが解った。このように必要最低限の情報(ただし重要な情報)で話を作り上げていくという過程は少なくとも僕個人は日本では学ばなかったことだ。日本にいたころの僕は、多分ないと思うけど、もしかしたらこうかもしれないといった可能性までつぶさに検証していて、1つのことを結論付けるのにやたら時間がかかった。もちろん出来上がった論文は緻密でそつが無いものに仕上がるのだが、いかんせん時間と労力が何倍もかかってしまう。それでは、時として実験をす

るスピードも要求される分野においては、そのような実験の仕方では到底太刀打ち出来ず、効率的に無駄を省くことを習得することは重要であった。もちろん欧米流の実験の仕方が必ず良いかというとは必ずしもそういう訳でもなく、あまり熟考せずに実験をたてて端から見てもそれはそのデータからはそんなことは言えないだろうみたいなことを繰り返す研究者もいたので、論理思考力が養われていない研究者にとっては、すぐに落とし穴に落ちそうで危なっかしい側面もある。また一見無駄と思える実験からも大発見をすることはあると思うので一概に優劣は付けがたいのだが、とにかく仮説重視で効率よく仕事を組むという姿勢は全体的に仕事を押し進めるといふ点では大変勉強になった。

他に勉強になったことは、論文の書き方である。アメリカに来る前は論文にする際にどのようなデータを持っているかが論文の重要性を決めるに当たって一番大事なことだと思っていた。つまり面白い発見があれば、良い論文が書けるとしており、あまり論文を書くという作業自体に重きをおいたことはなかった。Steve研で学んだ事は、もちろん良い結果があることは良い論文を書く際には重要だが、それと同等にどのようにしてその結果を論文内で表現するかという“書く”という作業の大切さを教わった。同じデータを持っていても書き方如何でそのデータの与えるインパクトというものが全く異なってくることを学んだ。ちなみにSteve研で始めて書いた論文が、研究室のポストドク仲間による校正の段階で本当に真っ赤になって帰ってきた(殆ど全て書き直された)ことを覚えている。全ての論文は投稿前にポストドク同士で何度も書き直し、校正を重ね、最後にSteveに見てもらって投稿にいたるという次第だった。実際にこの行程を経た後の論文は、初期の原稿と比べ物にならないほど洗練されており大変読みやすくなっている。この行程は、良い論文を書くというノウハウを学ぶ絶好のチャンスで、これを研究室内の誰かが論文を書くごとに行ったので大変勉強になった。また Steveは研究室内のポストドクに“今何がこの分野で最も重要な疑問で、それに答えるにはどういった実験をするか考える”ということをよく言っていた。言い換えると実験課題を選んだ時点から将来上手くいけば書けるであろう論文の質というのはある程度決まって来るという事を教わったわけだ。少し余談になるが、毎年一流紙に論文を複数出している研究室でさえ、論文審査の段階では

いろいろと苦労しているのだなあといったことも、研究室に入って来て体験したことだった。

Steve研で自分の仕事がそこそこ上手くいったということは嬉しかったことだが、その事以上に欧米流の実験の仕方、論文の書き方、また一流誌の論文はどのように審査されているのかなど、いろいろ今後研究者としてやっていくために有意義なトレーニングを積めたことは大変幸運だったと思っている。

## 2) 独立するに当たって

サンディエゴは気候も一年を通して寒暖の差がほとんどない（一年中初夏のような天気）海辺の街で海がとてもすばらしいところだった（写真1）。またメキシコの国境沿いの大都市なので特にメキシコ料理もおいしかった。仕事の環境のみならず、そんな生活環境も相まってSteve研での時間はあっという間に何年も経ってしまった。それでも4-5年目くらいから、ラボ内でも古株の仲間に入るようになると、否応無しに今後の進展を考えずにはいられないように感じた。学部生からポスドクになるまでは、お決まりのルールの上を歩くように道ははっきりしていたのだが、この時は日本に帰るべきか、もしくはアメリカに残って研究室を立ち上げてみるかと正直いろいろと迷った。結局、諸事情からアメリカで職探しをすることに決め、6年目の秋にいろいろと大学のAssistant Professorの公募に応募した。14の大学に書類を送り、そのうち3大学でインタ



写真1、ソーク研究所の前にあるグライダーポートからラホヤを眺めて  
スクリプト研究所、ソーク研究所、カリフォルニア大学サンディエゴ校はほぼ隣あって建っている。下の方にパラグライダーをしている人が写っている。

ビューに呼ばれた。結局2大学からオファーを受け、その中でワシントン大学を選んだ。

職探しの過程でインタビューは基本的には2回あり、最初のインタビューは普通数日からなる。インタビューの滞在期間中は朝から晩まで、休み無しのファカルティーとの個人面談、自分の公開セミナー、チョークトークと呼ばれる非公開の議論形式で行われる実験計画の説明など、ぎっしりと予定が組まれる。そこで相手方に気に入られるとオファーを受けると共に、スタートアップ（研究室立ち上げに必要な予算）の額、受け持ちの授業等の折衝に入り、またセカンドインタビューにも呼んでもらえる。ワシントン大学ではセカンドインタビュー時に家族も一緒に招待された。ファーストインタビューでは応募者自身が厳しく審査されるのであるが、セカンドインタビューでは逆に応募先の機関が応募者のためにオファーを受けるか否か検討する材料として、その大学等のアカデミックな環境、立地条件等の情報を提供するというような全く異なった意味合いを持つインタビューであった。（家族そろっての不動産屋との家巡りのツアーも含まれていた。）その後オファーの細かい条件をつめた後に、オファーを受けるか否か返事をしておしまいになる。

ここ4年間ワシントン大学生物学科では毎年のように新しいAssistant Professorを公募しており、自分が審査される側から審査する側に替わり、実際どのように審査されているのか学べた。今後の参考になると思われるので少し紹介しておく。まず今いる学部での個々三年間にあった公募では対象範囲が非常に広く、1-2人の定員枠に400から600を超える応募があった。その中から書類選考の末、10人程度をインタビューに呼ぶわけだが、インタビューリストに入るためには良い仕事をしているだけでは十分ではない。いかに応募者の仕事が学部全体のもろもろのニーズに合うかなどの要素が重要になってくる（またそれくらいの母集団のなかのトップ10研究者は皆良い仕事をしてきた人達ばかりなので、この段階では研究の質だけでは優劣付けがたい。）もちろんなかなか応募前に応募先の内情を調べるのは難しいのだが、もし知り合いなどがある場合は、そのような情報を入手できると大変ためになる。また自分と同じような研究をしているファカルティーが既に応募先にいる場合は、採用されることはなかなか難しいようだ。



写真2、2010時のメンバーと研究室のある建物の外で本人は右端。ちなみに研究室のある建物は写っていない。

ワシントン大学に移ったあと、半年ほどで初めての授業をしなくてはいけなかった。受け持ったクラスは基礎生理学。動物と植物の生理学を約三ヶ月の学期中半分ずつ教え、僕は植物の生理学分野の担当だった。この授業は1クラス300人ほどの大きなクラスで、大講堂で毎日教えるのだが、何せ英語でそんな大きなクラスを教えたことはなく、正直初めは授業をすることに対して大変ストレスが溜まった。また自分の研究室を立ち上げ運営するに当たって

も、研究室人事、マネージメント、また研究資金獲得等と全く異なった能力を要求される。これらは日米関係なく同様だと思われるが、ポストクの頃の実験だけに没頭出来る時代が懐かしい。もしアメリカで研究室を持つことを考えておられるならば、当然と言えば当然だが、是非よく英語の勉強をしておくことを強くお勧めする。ポストクで必要な英語のレベルと研究室を持った後で必要な英語のレベルは全く異なると思う。

今回は、思いつくまま海外での留学、および研究室立ち上げに際して僕なりの助言的なことを書かせていただいたが、少しでも参考になれば幸いである。最後に一言述べておきたいことは、現在幸運にもアメリカで研究室を構え、比較的自由に実験できる立場にいるわけだが、ここまで来るのに家族、SteveとSteve研の同僚、友人、ワシントン大学に移ってからはさらに研究室の全メンバー（写真2）、学部の多くのファカルティーとスタッフといった大変多くの人々からの惜しみない助力があったからこそここまでやってこられた。いままでお世話になった方々にこの場借りて深く感謝の意を申し上げます。

## ロゴマークデザイン募集のお知らせ

日本時間生物学会では、学会のロゴマークを以下の要領で公募します。

1. 学会ホームページ、学会誌などに使用するロゴマークのデザインを公募します。
2. 締め切りは、2012年10月31日とします。
3. 採用作品の選定は、理事会で行います。
4. 投稿はコンピューターファイルでのみ受け付けます。  
フォーマットは、拡大・縮小が可能なドロー系データ（Adobe Illustrator、Microsoft Powerpointなど）を歓迎しますが、ビットマップデータの場合は、印刷（5 cm×5 cm程度の大きさ）と、ホームページ画面での使用の両方が可能なように、少なくとも2種類の解像度（800×800、80×80など）のファイルをお送り下さい。
5. ロゴマークのみ、学会名などとの組み合わせのデザイン、どちらも可とします。
6. 学会員以外からの応募も受け付けます。
7. 選定されたロゴマークデザインについては、その著作権法上の全ての権利を、作者から学会に委譲して頂きます。選定されなかった作品は非公開で返却します。
8. 応募は、広報担当理事 糸 和彦 (kkume@kumamoto-u.ac.jp) まで
9. 宛先・その他の情報については、以下の学会ホームページを参照して下さい。  
日本時間生物学会 <http://chronobiology.jp/>

## 賛助会員リスト

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）	（棚橋明広）
（株）薬研社	（鈴木泰志）
（有）メルクエスト	（山本敏幸）
化学同人 編集部	（浅井 歩）
（株）白日社	（鳴瀬久夫）
ブライトライト専門店	（向井嘉一）

時間生物学会事務局

■暑い日々が続いておりますが、会員の皆様にはご活躍のことと拝察いたします。18巻2号をお届けいたします。例年通り、学術大会抄録集を兼ねております。今年は札幌開催ということで、例年より2カ月早い大会の開催に伴い、会誌の発行もこの時期になりました。

■今号には、気鋭の先生方に総説3件をお寄せいただきました。北村真吾先生には、ヒトの体内時計に関する個人差に着目したクロノタイプの解析について、睡眠、気分調節などとの関わりをまとめて頂きました。高橋正也先生には、特に夜勤中の睡眠という観点から、ヒトの睡眠を上質化するに何が必要か、議論、ご提言を頂きました。ともに、時間生物学の社会的・臨床的な意義を改めて捉えなおす際に、とても参考になる論考と存じます。さらに、前号に引き続き、郡宏先生にはリズム研究、特に位相解析における数理的なアプローチについて詳しく解説していただきました。前号と併せて把握していただければ、概日時計の数理モデルの論文を読んだら、自分で考えたりするときに、相当役に立つと思います。

■さらに、今号では最近研究室を立ち上げられた京都府大の八木田和弘先生と、シアトルのワシントン大学の今泉貴登先生から、ラボのセットアップや、それに至る苦勞話を交えた、役に立って面白いエッセイを寄せていただきました。特にこれから独立を目指す若手の方や、学生の方々にはとても参考になるのではないのでしょうか。ぜひお楽しみください。

■今号の表紙は、「生命」を巡って、生物、電子メディア、音響など様々なアプローチで独自の表現を模索し続けてきたメディアアートの大御所、銅金裕司さんに、最近の展開の中から、アリジゴクを用いた「シルトの岸辺～動く絵」の画像をご提供いただきました。アリジゴクは、本来ウス状の穴を創りますが、日本画に使われる岩絵の具を皿に盛ってアリジゴクを放ったうえで、銅金さんが独自の手つきでアリジゴクに信号を送ると、今までにまったく知られていない動きをし、複雑でヴィヴィッドかつデモーニッシュな軌跡を創発します。「日本画の岩絵の具を使って、横山大観にも描けないような深遠な線を生み出すアリジゴク」（ご本人のことば）を見つめる優しくも強靱な銅金さんの視点は、とても興味深く、様々な問題を抱えている現在、示唆的でもあると思います。アートの精神の重要性を力強く謳う「作者のことば」と併せてご堪能ください。

時間生物学 Vol. 18, No. 2 (2012)

平成24年8月24日発行

発行：日本時間生物学会 (<http://wwwsoc.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](mailto: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