

目次

巻頭言 「時間医学の視点からみたオーダーメイド医療」	大塚 邦明	1
学術奨励賞受賞論文		
「外界刺激による概日時計の調節機構」	羽鳥 恵	3
「Little things make big things happen」	中村 孝博	8
「交替制勤務者の発がんリスク評価に関する時間生物学の進展」	久保 達彦	11
総説		
「ショウジョウバエを用いた概日測時機構解析の40年 ー第1部 ショウジョウバエは再びとべるか?ー」	伊藤 太一・松本 顕	17
「クラミドモナスの時計」	松尾 拓哉	26
「FBXL21によるCRYの安定化とマウス行動リズム制御」	平野 有沙	34
留学体験記		
「The Green Lab in the Brown Land」	小島志保子	38
書評		
「睡眠学Ⅱ 睡眠障害の理解と対応」 「体内時計の謎に迫る ー体を守る生体のリズムー」 「<生命>とは何だろうか ～表現する生物学、思考する芸術」	条 和彦	44
第19回日本時間生物学会学術大会関連		
第19回時間生物学会学術大会を開催して	本間 さと	46
第19回時間生物学会 体験記	平松 舞・本間 元康	49
関連学会体験記		
「生物リズム若手研究者の集い2012の報告」 池上 啓介・小野 大輔・中畑 泰和・藤原すみれ・村山 依子		51
「九州山口リズム研究会第二回開催報告」	安尾しのぶ・伊藤 浩史	53
事務局報告		
第20回時間生物学会開催案内	重吉 康史	61
第11回学術奨励賞応募案内		63
ロゴマーク決定について	条 和彦・広瀬健太郎	64
賛助会員リスト		65
執筆要領		66
訂正：郡論文の図版		68
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)

慢性の低酸素血症を呈している。昼夜と冬夏の温度差が大きい。電気の普及が十分ではない。

この3つの町では、そこに住む人々の動脈硬化を促進する要因は微妙に異なっていた。北海道U町では男性・収縮期血圧・認知機能が、高知県T町では高齢・収縮期血圧・呼吸数が、ヒマラヤでは女性・時間予測(time estimation)・拡張期血圧・日常の歩行速度が抽出された。土は人を映す鏡であり、人は土を写す鏡でもある。この仏教の教え(身土不二)は、まさに地域に見合った診療こそ必要であることを端的に示している。

時計遺伝子の視点から疾病の機序を探り、フィールドにおけるGCAをもと個人に見合った診断と治療を心がける。すなわち、時間医学とフィールド医学の視点からみたオーダーメイド医療が、今、求められている。時間医学とフィールド医学は、一人一人をじっくり眺めることの重要性を教えている。エビデンスという名の下にEBMだけに奔りがちな現在の医療に警告を発している。

外界刺激による概日時計の調節機構

羽鳥 恵[✉]

Salk Institute for Biological Studies

はじめに

哺乳類は全身のほぼすべての細胞に概日時計が備わっている。中でも行動を支配する概日時計は視床下部の視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus; SCN) に存在し、中枢時計と呼ばれる。SCNの時計は外界の光周期に同調する。一方、全身に存在する末梢時計は食餌に強く影響される。種々の時計遺伝子破壊マウスにおいて肥満やメタボリックシンドロームが報告されてきた。逆に、代謝分子を破壊した場合に時計の出力に影響が見られることも知られている。

まず概日時計の光による調節機構に関して、次に食餌と末梢時計の関係について、私共の最近の研究成果を中心に紹介させて頂く。

ニワトリの松果体において時刻特異的に活性化される遺伝子群およびニューロステロイド

主観的夜の前半の光刺激によって概日時計の位相は後退し、一方、主観的夜の後半の光では位相が前進する。この時刻依存的な光位相シフトは生物種を超えて保存されており、概日時計の重要な特性の一つである。ニワトリの松果体は概日時計機能と共に、位相シフトに必要な内在性の光受容能を持つ。私共はこの特徴を生かし、ニワトリ松果体において時刻特異的に光誘導される松果体遺伝子群を単離し [1, 2]、夜の後半に光誘導される新規の遺伝子を *Lcg* (*Light-inducible and clock-controlled gene*) と命名した [3]。LCGタンパク質の性状解析から、中心体に局在する初の概日時計関連分子であることを見出した。

さらにニワトリ松果体を用いたDNAマイクロアレイ解析の結果、コレステロールの生合成に関係する多数の遺伝子が主観的夜の前半の光で活性化されることを見出した [4]。興味深いことにこれらの

遺伝子の光応答は、*E4bp4*遺伝子の光応答パターンと類似していた。*E4BP4*は時計遺伝子 *Per2* を抑制して概日時計の時刻合わせをする [1, 5]。コレステロール生合成系の遺伝子群を誘導する転写因子 *SREBP* が主観的夜の前半の光によって活性化され、*E4bp4* は *SREBP* の新規標的遺伝子であることを見出した [4]。

主観的夜の前半の光でコレステロール生合成系の遺伝子群が活性化される生理的意義は何であろうか? 松果体はコレステロールをもとに *7 α -hydroxypregnenolone* というニューロステロイドを合成・分泌することを見出した。松果体からの *7 α -hydroxypregnenolone* の分泌量は主観的夜の前半の光照射によって上昇し、脳内に *7 α -hydroxypregnenolone* を投与すると行動量が大きく上昇した。さらに、主観的夜の前半の光照射による行動量の上昇は、松果体の摘出によって抑制された。

以上の研究から、時刻に依存して光で活性化される経路を明らかにしただけでなく、遺伝子発現が行動の変化を導く過程を示すことが出来た。メラトニンを介して睡眠を促進すると考えられてきた松果体が、*7 α -hydroxypregnenolone* を介して覚醒にも寄与することを見出した [4]。

光受容体メラノプシン

鳥類の松果体は直接光を感じるのに対し、哺乳類の唯一の光受容感覚器は網膜である。網膜には桿体・錐体に加え、第三の光受容細胞がごく一部 (約 1%) の網膜神経節細胞 (retinal ganglion cell; RGC) に存在する [6]。この細胞は光受容タンパク質であるメラノプシン (melanopsin 別名 *Opn4*) を発現しているため、他の RGC と区別してメラノプシン発現網膜神経節細胞 (melanopsin-expressing

✉mhatori@salk.edu

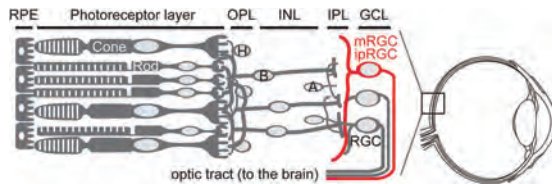


図1 哺乳類の3種の光受容細胞 —桿体・錐体・メラノプシン発現網膜神経節細胞—

目の網膜において、光情報は電気信号に変換され、脳へと伝達される。網膜の細胞は秩序だった層構造を形成し、視細胞層の桿体・錐体が受け取った光情報は、双極細胞や水平細胞などを経て網膜神経節細胞 (retinal ganglion cell; RGC) に伝わり、RGCから視神経を経て大脳視覚中枢に伝達され、視覚応答が起こる。130年以上に渡り、桿体・錐体が唯一の光受容細胞だと考えられてきたが、数%のRGCにメラノプシンという光受容タンパク質が発現していることが2000年に見出された。このRGCはメラノプシン発現RGC (melanopsin-expressing RGC; mRGC) と呼ばれ、第三の光受容細胞として機能する。mRGCは光受容能を保持するためipRGC (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell) とも呼ばれる。RPE (retinal pigment epithelium); 網膜色素上皮、OPL (outer plexiform layer); 外網状層、INL (inner nuclear layer); 内網状層、IPL (inner plexiform layer); 内網状層、GCL (ganglion cell layer); 神経節細胞層、Cone; 錐体、Rod; 桿体、H (horizontal cell); 水平細胞、B (bipolar cell); 双極細胞、A (amacrine cell); アマクリン細胞、optic tract; 視索。

RGC; mRGC) と呼ばれる (図1)。mRGCは自身で光を感じると共に (故にmRGCsはintrinsically photosensitive retinal ganglion cells; ipRGCsとも呼ばれる) 桿体・錐体からの投射も受ける。mRGCは視覚以外の光応答を担っており、概日時計の位相調節、睡眠、瞳孔収縮、光回避反応や片頭痛の光による悪化などの非視覚応答に寄与する。メラノプシンは無脊椎動物の光受容体に類似した情報伝達系を持つと示唆されている。

桿体・錐体を失ったマウスでも概日時計の光同調は正常であるが、桿体・錐体の欠失に加えメラノプシンをノックアウトしたマウスは光同調が不可能である [7] ことから、メラノプシン遺伝子は光同調に必須であることがわかる。しかしながらメラノプシン遺伝子破壊マウスにおいては光同調が完全に消滅するわけではなく、光感度が減少するのみであり [8]、mRGCから生じる樹状突起の形態およびSCNへの投射も正常である [9]。したがって非視覚応答には桿体・錐体も関与していると考えられるが、これらの細胞から脳への情報伝達経路は不明であった。

視覚情報および非視覚情報の伝達におけるmRGCの役割を解明すべく、私共はmRGCを後天的に失う

マウスを作製した [10]。ジフテリア毒素をマウスに注入すると血液脳関門を通して、免疫反応を引き起こすことなくジフテリア毒素受容体を持つ細胞のみを消失させることが可能である。このことからmRGC特異的にジフテリア毒素受容体を発現させ、ジフテリア毒素の注入によってmRGCの消失を誘導することとした。具体的には、メラノプシン遺伝子座にCreを持つノックインマウスと、組織普遍的に発現する遺伝子であるROSA26遺伝子座に誘導性ジフテリア毒素受容体 (iDTR) を持つマウスを掛け合わせた。*Opn4^{Cre/+}; R26^{iDTR/+}*マウスは正常に発生し、iDTRはCre-loxPシステムによってstopカセットが除去された時のみに発現する。8週齢マウスにジフテリア毒素を注射することにより、1週間以内にメラノプシン抗体陽性細胞が消失し、成体マウスの網膜の特定の細胞を迅速に消去することに初めて成功した。網膜の形態および網膜電図 (ERG) は正常であった。さらに視覚認識能力への影響の有無を知るため視覚クリフ行動テストを行ったところ、ジフテリア毒素を注射された*Opn4^{Cre/+}; R26^{iDTR/+}*マウスは野生型マウスと同程度の視覚機能を保持しており、mRGCの消失は視覚伝達には影響を与えないことが判明した。

次に非視覚情報へ与える影響を解析した。蛍光色素で標識したコレラ毒素サブユニットBを目に注入して脳への投射を観察したところ、ジフテリア毒素を注射された*Opn4^{Cre/+}; R26^{iDTR/+}*マウスではSCNへの投射がほぼ全て消失していた。この結果と一致して、概日時計の位相は24時間の明暗周期に同調されなくなり、23.5時間の周期でフリーランした。さらに瞳孔反射や光による行動抑制などの非視覚応答も完全に失っていたことから、mRGCが桿体・錐体からの情報とメラノプシン情報伝達の両者を統合しており、非視覚情報はmRGCを経由して脳に伝達されることを明らかにした [10]。

mRGCはSCN以外にどのような脳領域に投射するのであろうか? *Opn4^{Cre/+}; R26^{iDTR/+}*マウスのmRGCがほぼ完全に消失したことから、すべてのmRGCを標識できる*Opn4^{Cre}*マウスを作製することに成功したといえる。そこでこの*Opn4^{Cre}*マウスとアルカリフォスファターゼ (AP) レポーターマウスを掛け合わせた (*Opn4^{Cre/+}; Z/AP*マウス)。メラノプシン抗体を用いた免疫染色とほぼ同数 (97%一致) の陽性細胞がRGC層に限局して観察され、*Opn4^{Cre}*マウスの特異性が確認できた。非視覚情報を担うSCNや膝状体間小葉 (Intergeniculate leaf; IGL)、視蓋前

域オリブ核 (olivary pretectal nucleus; OPN) に陽性シグナルが観察でき、これらの投射先は過去の知見 [11] と一致した。さらに、外側膝状体 (lateral geniculate nucleus; LGN) や上丘 (superior colliculus; SC) へも投射していることを発見した。LGNやSCは視覚情報を受容することから、mRGCが視覚応答へ寄与している可能性を考えた。実際に、視覚を失っていると思われていた桿体・錐体の変異マウス (*rd/rd cl*マウス) においてもLGNはメラノプシン情報伝達系によって活性化された。大脳皮質視覚野 (visual cortex) までもが光依存的に活性化され [12]、mRGCが光照度を認識して脳に伝達することを明らかにした。

時間制限給餌

SCNの時計は外界の光周期に同調する一方、全身に存在する末梢時計は食餌に強く影響される。私共は食餌の時間が末梢時計の振幅および高脂肪食の作用に与える影響を調べた。

よく知られていることであるが、高脂肪食を摂取し続けると肥満やメタボリックシンドロームになりやすい。それは何故か？夜行性であるマウスに通常食を与えた場合は主に夜に餌を摂取するが、高脂肪食を与えた場合には昼夜の差なく食べ続ける。それに伴い、肝臓などにおいて時計遺伝子や代謝遺伝子の発現の日内変動が減弱する。つまり、高脂肪食に自由にアクセスできる環境におかれたマウスは「食事の種類」と「概日時計の振幅」の両方が変化する。そこで「高脂肪食が引き起こす肥満やメタボリックシンドロームは食事の種類に起因するのか、それとも概日リズムの振幅が減弱することによるのか？」という疑問を持った。

C57BL/6J野生型マウス (2-3ヶ月齢、雄) を以下の4群にわけた。

- 通常食 (normal chow; 13 % fat) へ一日中アクセスできる (ad libitum) 個体群; NA
- 通常食へ夜の時間帯に8時間のみアクセスできる (time-restricted) 個体群; NT
- 高脂肪食 (high-fat diet; 61% fat) へ一日中アクセスできる個体群; FA
- 高脂肪食へ夜の時間帯に8時間のみアクセスできる個体群; FT

すべてのマウスは明期12時間-暗期12時間の環境下で飼育され、水へは一日中アクセスできる。この食事スケジュールを5ヶ月に渡って続け、食事を摂取する時間帯が与える影響を調べた。本稿では簡便化

して、主に高脂肪食群 (FA; 自由摂食およびFT; 時間制限摂食) に注目する。

NA群はこれまでの報告通り、主に夜に食事を摂取し、呼吸交換比にも顕著な概日リズムが見られた。FA群は摂食および呼吸交換比ともに日内変動を示さず、つまり一日中食べ続けていた。一方、夜間に8時間のみ餌にアクセスできる個体群 (NTおよびFT) において、呼吸交換比の概日リズムは自由摂食群 (NAおよびFA) と比べ顕著に改善されていた。それでは、食事の摂取量に差はあるのだろうか？時間制限摂食マウスは自由摂食マウスと同程度の食事量およびカロリーを摂取することをすぐに覚え、18週に渡り同程度のカロリーを日々摂取し続けた (FA 群 13.84 ± 1.12 kcal/day、FT 群 13.29 ± 0.85 kcal/day)。

肝臓の概日時計の機能は影響を受けるだろうか？まず、metabolic regulatorsとして知られているCREB、mTORおよびAMPKの発現を調べたところ、FA群と比べFT群ではそれらの日内リズムの振幅が回復していた。次に肝臓での*Per2*、*Bmal1*、*Rev-erba*などの時計遺伝子の日内発現リズムを調べた。過去に報告されている通り [13]、時計遺伝子の日内振動の振幅はNA群およびNT群と比べFA群において顕著に減弱していた。しかしながらFT群においてはそれらの遺伝子の振幅は通常食群と同程度にまで回復していた。つまり、同じ種類の食事を同じ量食べているにも関わらず、食事時間を変え

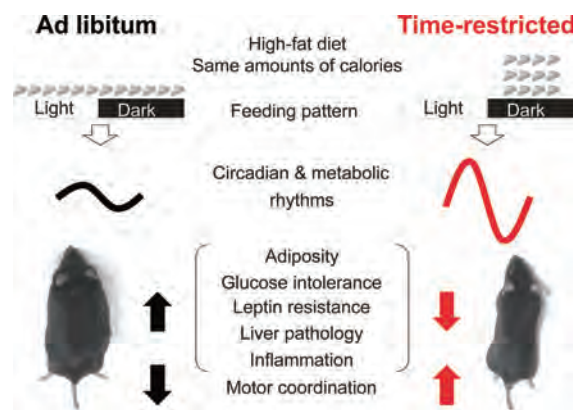


図2 高脂肪食を時間制限して摂取すると肥満を防ぐことができる
通常食に一日中アクセスできるマウスは主に夜に食事を摂取し、概日時計の振幅は大きく、健康である。一方、高脂肪食に一日中アクセスできる場合 (左 Ad libitum) には昼夜を問わず食べ続け、時計の振幅は小さくなり、肥満やそれに伴う疾患を呈する。今回の研究で、高脂肪食を活動時間帯に限りて与えた場合 (右 Time-restricted)、カロリー摂取量は高脂肪食の自由摂食群と同程度であるにも関わらず時計遺伝子の振幅は改善し、肥満にならないことを明らかにした [14]。

るだけで概日時計の発振機能が改善されることを見出した(図2) [14]。

18週に渡りマウスの体重を継続的に測定したところ、4群いずれのマウスも実験開始時の体重は約25gであったが、18週目にNT群は 30.5 ± 0.4 g、NA群は 32.6 ± 0.4 gに増加していた。高脂肪食を一日中食べるマウス群 (FA群) は 47.4 ± 0.7 gにまで達していた。しかしながら時間を制限して高脂肪食を摂取する (FT群) と 34.2 ± 0.6 gにしかならなかった。

グルコース耐性テストを行ったところ、FA群で見られた高血糖およびグルコース不耐性は、FT群で大幅に改善されていた。同様に、血中のインシュリンおよびコレステロール量もFA群のみ顕著に高く、FT群は通常食群と同程度の値を示した。

肝臓の重量を比較したところ、FA群で観察された肝肥大はFT群では見られなかった。電子顕微鏡によって肝臓の組織切片像を詳細に解析したところ、FT群では脂肪沈着が観察されず、そのみならず小胞体やミトコンドリアの占める割合が増加しており、時間制限摂食が細胞質小器官の構成を変化させることが示唆された。さらに、褐色脂肪細胞や白色脂肪細胞においてFAマウスで観察された脂肪細胞肥大やマクロファージの存在が、FTマウスでは減少していた。

上述の通り、FAマウスにみられる体重増加はFTマウスでは観察されなかった。この体重減少は、脂肪の減少によるのであろうか、それとも筋肉量なども失われているのであろうか? 核磁気共鳴画像法によって身体組成を計測したところ、FT群はFA群と比べ脂肪量のみが著しく減少していた。両群のマウスを回転する輪の上に乗せ、落ちることなく滞在することができる時間を測定したところ、FA群と比べFT群は顕著に長い時間、輪に滞在することができ、さらにNA群やNT群と比べても優れた運動能力を示した。上述した変化のみならず、FT群においてはグルコース代謝、脂質代謝、胆汁酸産生、炎症などにも著しい改善が見られた。

以上まとめると、野生型マウスを使用して高脂肪食に夜の時間帯の8時間のみアクセスできるようにした結果、高脂肪食を一日中自由に摂取できる個体と同程度の食事量およびカロリーを摂取しているにも関わらず、時計遺伝子発現の振幅が改善された。さらに肥満、高インシュリン血症、肝脂肪変性、炎症などが通常食を与えたマウスと同程度にまで緩和しただけでなく、運動能力が向上していた。つまり食事時間を制限することによって、食事量を減らす

ことなく、肥満や関連する病態を防ぐことができることを、マウスを用いた研究より見出した(図2) [14]。

今回の研究により「何を食べるか」だけではなく、「いつ食べるか」も重要であることを明らかにし、薬を用いることなく肥満や関連する疾患を防ぐ方法の糸口を見つけることができた。ただし本知見は齧歯類によって得られたものであり、ヒトでも同様の結果が得られるかの研究が今後の課題であろう。

謝辞

第10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事を大変光栄に存じます。この場をお借りして東京大学の深田吉孝教授ならびにソーク研究所のDr. Satchidananda Panda、両研究室メンバーおよび共同研究者に深く感謝申し上げます。

文献

- 1) Doi M, Nakajima Y, Okano T, Fukada Y. Light-induced phase-delay of the chicken pineal circadian clock is associated with the induction of cE4bp4, a potential transcriptional repressor of cPer2 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98(14):8089-8094(2001)
- 2) Doi M, Nakajima Y, Okano T, Fukada Y. Light-dependent changes in the chick pineal temperature and the expression of cHsp90 alpha gene: a potential contribution of in vivo temperature change to the photic-entrainment of the chick pineal circadian clock. *Zoolog Sci*. 19(6):633-641(2002)
- 3) Hatori M, Okano T, Nakajima Y, Doi M, Fukada Y. Lcg is a light-inducible and clock-controlled gene expressed in the chicken pineal gland. *J Neurochem*. 96(6):1790-1800(2006)
- 4) Hatori M, Hirota T, Iitsuka M, Kurabayashi N, Haraguchi S, Kokame K, Sato R, Nakai A, Miyata T, Tsutsui K, Fukada Y. Light-dependent and circadian clock-regulated activation of sterol regulatory element-binding protein, X-box-binding protein 1, and heat shock factor pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108(12):4864-4869(2011)

- 5) Doi M, Okano T, Yujnovsky I, Sassone-Corsi P, Fukada Y. Negative control of circadian clock regulator E4BP4 by casein kinase Iepsilon-mediated phosphorylation. *Curr Biol.* 14 (11):975-980 (2004)
- 6) Hatori M, Panda S. The emerging roles of melanopsin in behavioral adaptation to light. *Trends Mol. Med.* 16(10):435-446 (2010)
- 7) Panda S, Provencio I, Tu DC, Pires SS, Rollag MD, Castrucci AM, Pletcher MT, Sato TK, Wiltshire T, Andahazy M, Kay SA, Van Gelder RN, Hogenesch JB. Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science* 301(5632):525-527 (2003)
- 8) Panda S, Sato TK, Castrucci AM, Rollag MD, DeGrip WJ, Hogenesch JB, Provencio I, Kay SA. Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science* 298(5601):2213-2216 (2002)
- 9) Lucas RJ, Hattar S, Takao M, Berson DM, Foster RG, Yau KW. Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science* 299(5604):245-247 (2003)
- 10) Hatori M, Le H, Vollmers C, Keding SR, Tanaka N, Buch T, Waisman A, Schmedt C, Jegla T, Panda S. Inducible ablation of melanopsin-expressing retinal ganglion cells reveals their central role in non-image forming visual responses. *PLoS One.* 3(6):e2451 (2008)
- 11) Hattar S, Kumar M, Park A, Tong P, Tung J, Yau KW, Berson DM. Central projections of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in the mouse. *J Comp Neurol.* 497(3):326-349 (2006)
- 12) Brown TM, Gias C, Hatori M, Keding SR, Semo M, Coffey PJ, Gigg J, Piggins HD, Panda S, Lucas RJ. Melanopsin contributions to irradiance coding in the thalamo-cortical visual system. *PLoS Biol.* 8(12):e1000558(2010)
- 13) Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, Turek FW, Bass J. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab.* 6(5):414-421(2007)
- 14) Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, Leblanc M, Chaix A, Joens M, Fitzpatrick JA, Ellisman MH, Panda S. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab.* 15 (6):848-860 (2012)

Little things make big things happen

中村孝博[✉]

帝京平成大学薬学部薬学科

はじめに

この度は第10回日本時間生物学会学術奨励賞を受賞できましたことを心よりうれしく思っております。選考委員長の柴田先生をはじめとする選考委員の先生、事務局長の海老原先生、理事長の近藤先生に深くお礼申し上げます。また、これまでに私を指導くださった多くの先生にこの場を借りて感謝の意を表したいと思います。この賞を受賞できたのは、当然の事ながら、私個人の能力ではなく多くの仲間、指導教官の方々のおかげであります。本稿ではこれまでに私に関わってくださった方々のエピソードを交え、受賞に至るまでの経緯を振り返りたいと思います。

時間生物学との出会い

生命科学に興味を持っていた私は、大学は農学部を選び入学することにした。学部の4年間は勉強そっちのけで、クラブ活動やアルバイト、友達作りに明け暮れた。将来は「なんとかなる」と思っていたので、特に人生設計について考えていなかった。学部4年次（ちょうど就職氷河期と言われた時）、就職か進学かを考えた時には、「時既に遅し」、就職先も進学先も見つからなかった。このままでは、ニート（当時はそのような言葉はなかった）になると思い、家業を手伝いながら、学部4年間で取り損ねた教職の単位を取りに母校へ通うことに決めた。そんな折、大学の研究室の先輩が、時間があるなら実験助手をしないかと誘ってくれた。当時バブル崩壊から立ち直れない日本にあり、家業も危ないと思っていた私は二つ返事で先輩の誘いに応え、東京女子医科大学で臨床医の先生の研究のお手伝いをするようになった。女子医大では、多くの先生から研究を行うことの意義や、研究成果の社会への貢献、研究することのすばらしさを教えていただいた。特

に、いつも私の面倒を見てくださった気さくな先生が、Nature, Scienceホルダーということもあり、「こんなに面白い人が有名誌に論文を出せるのなら、自分も・・・」と不純な想いにふけるようになっていた。半年が経ち、心の底から研究に対しての意欲が湧いてきた。その時、大学院に行くことを決意し、本当に研究したいテーマを探すようになっていた。漠然とであるが内分泌学に興味を持っていた私は、横浜市立大学大学院医学研究科の貴邑富久子教授（現、横浜市立大学名誉教授）の研究テーマを知り、研究室を訪問させていただいた。貴邑先生は、神経内分泌学研究や性差研究の権威であり、女性研究者の先駆けであった。それだけに研究室はとてもアクティブな雰囲気がいっぱいであった。今までぬるま湯に浸かっていた私が入室して貴邑先生の研究についていけるのであろうか、不安ではあったが、覚悟を決め入学を希望し、許可していただいた（案の定、入室してからは毎日が大変だった）。当時、貴邑研究室で進められていたGnRHサージジェネレーターの研究に従事すると思っていた私は、学部生時代の負債を取り返すべく、入学前にGnRHを中心に一生懸命予習をした。しかし、入室2日目に「中村君は生体リズムの研究をしてみたら」と告げられた。というのも、当時、貴邑研究室に篠原一之先生（現、長崎大学大学院医歯薬学研究所・教授）がいらしたからである。篠原先生は精神科医でもあるので話がうまく、私をすぐに「生体リズム」研究の虜にしてくれた。ここまでの私と「時間生物学」が出会った経緯であるが、今思うと何とも偶然であり、あの時、篠原先生が「時間生物学」の魅力を存分に語ってくれなければ、とうに研究を辞めていたかもしれないと思うことがある。

[✉]t.nakamura@thu.ac.jp

研究活動の基礎

私が研究を開始した当時、哺乳類の時計遺伝子が次々とクローニングされ、概日時計の研究は転写・翻訳フィードバックループを解明する事に主眼が置かれていた。分子時計の解明こそ時計の本質を知る事になり、とても興味深い研究テーマであったが、私はそのトレンドには乗らず、視交叉上核という小さな神経核が時刻情報を発振し、体内の時計を統合するシステムを生理学的に理解しようとする課題に心惹かれた。当時、貴邑研究室には篠原先生の他に、船橋利也先生（現、聖マリアンナ医科大学・教授）、美津島大先生（現、山口大学大学院医学研究科・教授）もいらっしやり、様々な視点より研究テーマにアドバイスをいただいた。篠原先生とはその後いくつかの論文を発表する事になるが、その中でも貴邑先生の研究テーマである性差や性腺ステロイドホルモン効果について生体リズムと絡めて実験する事になった（研究内容や成果については、時間生物学第16巻1号に総説を書いているので参照ください [1]）。言うまでもないが、貴邑研究室に在籍していた事が、今の私の研究活動の基礎となっている。篠原先生には時間生物学の基礎を教わり、無知であった私に様々なアイデアを提供してくれた。篠原先生の教育方針は、褒めて伸ばすこと、いつもやさしく、時に厳しく私を指導して下さった。

オリジナルな研究

あつという間に修士課程の2年間で過ぎ、また、進路の選択となった。当時、自分に研究者として生きていく自信はなかったが、まだまだ日本は不況の時代にあり、進学道を選んだ。進学先は名古屋大学大学院生命農学研究科の海老原史樹文教授の研究室に決めた。入学を目前にした頃、篠原先生が長崎大学に異動されることになり、私は海老原先生の研究室に籍を置きつつ、長崎大学に国内留学という形で、篠原先生の研究室のセットアップに携わるようになった。海老原先生からは、常々、自分にしかできないオリジナリティーのある仕事をしなさいと指導されていたこともあり、長崎大学では*in vivo*電気生理実験に取り組むことになった。電気生理の仕事は、困難の連続であり、初めの半年間はデータを出すどころか、電気記録を取ることもできなかった。思うようにデータが出ないことにイライラし、自暴自棄になることもしばしばあったが、篠原先生、海老原先生、のお力を借り、*in vivo*マウスSCNの光反応性実験 [2、3] を成功させること

ができた。結果は、オランダのマイヤー教授らのグループがラットやハムスターで行った実験をなぞるようなものであったが、電気生理実験を成功させた達成感は大きなものであった。その後、名古屋大学にもどり、当時、海老原研究室にいらした吉村崇先生（現、名古屋大学大学院生命農学研究科・教授）からも多大なアドバイスをいただき、平行して行っていた性腺ステロイドホルモンの概日リズムに対する影響に関する結果も論文として発表にすることができた [4、5]。当時、吉村先生が学生とともにスマートに研究し、インパクトのある論文を次々と発表していた事は、大きな刺激となった。現在、多くの学生を抱える私にとって、当時の先生の姿は良きお手本となっている。

いざ、アメリカへ

3年間の博士課程の修了の時期が近づき、またもや進路選択となった。研究を進めていく上で、海外留学への希望が強くなった。周囲からは日本に帰って来れるあてもないのに留学することを勧めない人も多くいたが、これから研究者として生きていく上で、自分に足りないものである「海外での経験」や「英語力のアップ」が最重要課題であると考えてようになっていた。そんな折、以前よりお世話になっていた大阪バイオサイエンス研究所の内匠透先生（現、理化学研究所脳科学総合研究センター・シニアチームリーダー）から、米国バージニア大学のGene Block教授が講演をしに大阪に来るということを知っていただいた。私自身が、大阪に行くことはできなかったため、内匠先生にお願いし、ポストドクの空きがないかを尋ねてもらった。内匠先生が私のことをどのように紹介して下さったかは聞いていないが、私のことを良く言って下さったのだろう、話はトントン拍子に進み、晴れて博士課程修了後の4月よりバージニア大学に留学することが叶った。渡米して少し経ってから、Block教授より電気生理実験の経験を生かすように*in vivo*電気生理をやってみたらどうかと提案された。アメリカで一から実験をセットアップすることができるものかかなり不安であったが、Block研究室のOBである山崎晋先生（現、テキサス大学）と中村渉先生（現、大阪大学大学院歯学研究科・准教授）がバージニアまで駆けつけ、セットアップのお手伝いをしてくださった。両氏は私にとって、とても頼りになる先学であり、今でも、事あるごとに研究の相談にのってもらっている（留学について、時間生物学第15巻1号

に記してあるので参照ください [6])。Block研究室で行った電気生理実験は予てより行いたかった慢性電極による無拘束下マウス神経活動記録であった [7]。この実験の結果より、加齢によってSCNの神経活動リズムが低下することを見だし論文にすることができた [8]。現在、Block教授は、カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) の学長になられ、忙しい日々を過ごされている。私もUCLAと一緒に異動させていただき、アメリカ大陸横断やラボのセットアップなど価値のある良い経験をする事ができた。

帰国して

5年間の米国留学が終了し、縁あって現在の所属である帝京平成大学薬学部にお世話になることになった。帝京平成大学は5学部、大学院4研究科を有す総合大学であるが、まだまだ若い大学であり、全国知名度も低い。著名な先生も多く所属しているが、若い研究者がおらず研究のアクティビティーは、お世辞にも高いと言えない。現薬学部長が就任してから改革が始まり、本年4月に薬学部が中野キャンパス (東京都中野区) に移転したことを機に研究活動に力が入れている。最新の機器が揃い、研究者には十分な研究スペースが与えられ、研究が加速度的なスピードで発展していくと思われる。そんな大きな動きの中、私にもチャンスが与えられることとなった。教育と研究を両立させることは思っていた以上に大変であるが、この大きな波を乗り過ごさないよう日々努力を怠らないようにしている。幸いにも、着任して3年目で学生のアイデアから始まった研究の成果を論文として発表することができ [9]、さらに今回、奨励賞もいただけて新天地にて、よいスタートを切ることができたと思っている。

おわりに

本稿の題名にしている「Little things make big things happen」は、Block教授からいただいたホリデーカードに記されていた言葉である。これは、UCLAバスケットボールチームの監督を長年務めた故John Wooden氏 (1910-2010) の言葉である。

Wooden氏は、選手としても輝かしい成績を残し、その後指導者としてUCLAバスケットボールチームを全米チャンピオンに10度導いた名監督である。そんな偉人でありながら、「小さなことの積み重ねが大きな出来事を引き起こす」と残していることは、私にとってとても勇気づけられる言葉である。この言葉を念頭に今後の研究活動を発展させたいと思っている。これまでに書かせていただいたように、私は多くの師に学ぶ機会を得ることができ、多くの薫陶を受けてきた。また、時間生物学を通して信頼できる仲間を持つことができた。多くの人から多くのことを吸収し、それを研究・教育活動に生かすことこそ、私が遂行すべきすべてであると思っている。最後になるが、学生時代より私を暖かく見守ってくれた妻、そして家族に感謝し、本稿を締めくくることにする。

<引用文献>

- 1) 中村孝博: 時間生物学16: 16-22(2010)
- 2) Nakamura TJ, Moriya T, Inoue S, Shimazoe T, Watanabe S, Ebihara S, Shinohara K. J Neurosci Res. 82: 622-30(2005)
- 3) Nakamura TJ, Sellix MT, Kudo T, Nakao N, Yoshimura T, Ebihara S, Colwell CS, Block GD. Steroids 75: 203-12(2010).
- 4) Nakamura TJ, Fujimura K, Ebihara S, Shinohara K: Neurosci. Lett. 371: 244-248 (2004)
- 5) Nakamura TJ, Ebihara S, Shinohara K: PLoS ONE 6: e28726(2011)
- 6) 中村孝博: 時間生物学15 : 43-47(2009)
- 7) Nakamura W, Yamazaki S, Nakamura TJ, Shirakawa T, Block GD, Takumi T: Current Biology 18: 381-385(2008)
- 8) Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, Kudo T, Cutler T, Colwell CS, Block GD: J Neurosci. 31: 10201-10205(2011)
- 9) Tanaka M, Yamaguchi E, Takahashi M, Hashimura K, Shibata T, Nakamura W, Nakamura TJ. Neurosci Res. 74: 210-5 (2012).

交替制勤務者の発がんリスク評価に関する 時間生物学の進展

久保達彦[✉]

産業医科大学 医学部 公衆衛生学

交替制勤務は日中に加えて本来は休息を取るべき夜間にも及ぶ長時間の連続操業を必要とする産業労働現場で広く導入されており、その従事者数は非常に多い。厚生労働省が実施した平成19年労働者健康状況調査によれば本邦では労働者の17.9%が深夜業（午後十時から午前五時の間に行われる業務）を含む交替制勤務あるいは深夜業に従事している。交替制勤務従事が労働者に与える影響は多彩であり、それらは健康リスクにとどまらず、安全リスク（労働災害事故等）、そして社会リスク（地域社会からの孤立等）として整理されている。本稿では交替制勤務による健康リスクのなかから近年特に注目が集まっている悪性腫瘍（がん）リスク評価について、その進展がどのようにもたらされたかを一人の米国人疫学者の足跡を辿りながら報告する。

当該研究分野のオリジンをたどると一人の米国人がん疫学者、Richard G. Stevens（現コネチカット大学教授）に行き着く。1980年代、彼はフィラデルフィアの癌研究所で乳がんの疫学研究に取り組んでいた。疫学的に乳がんの罹患率（発生率）には大きな地域差があり（北欧や北米で高くアジアでは低い）、また局所的に乳がん罹患率が急増している地域が存在していることが知られている。なぜそのような地域差がもたらされるのか、多くの疫学者がその原因究明に参加しており、当時、特に注目されていたのが食習慣（高脂肪食）であった。これは日本人移民を対象にした研究で日本在住日本人より米国在住日本人移民は乳がんリスクが高いことがわかり生活様式の欧米化を一因と指摘する報告があったからであった。しかし引き続き検証研究では地域差や一部地域での急増を説明できるほどの大きな高脂肪食による影響はどの研究グループからも報告されず、どちらかといえば疫学者の期待は空振りに終わっていた。

Stevensは1984年に米国エネルギー省関連の研究所に異動、上司が電磁波に関する少額の研究資金をもって情報を収集しはじめた。当時、電磁波の健康影響に対する懸念は環境保護運動の色彩も帯びて社会問題化していた。Stevensにとってそのことはどちらかといえば敬遠したいような状況であったようだが、様々な分野の多くの研究者とコンタクトを取りつつ1960年代の論文まで遡って情報収集を行った結果、動物実験研究によるエビデンスに基づいて電磁波を入りに口に全く新しい研究仮説が構築できることを見いだした。

1987年、36歳の時にStevensは電力使用量の増加が乳がん患者を増加させるという研究仮説を単著で発表した（1）。彼は電磁波曝露と夜間光刺激によってメラトニン分泌が抑制されること、メラトニン分泌低下は女性ホルモン（エストロゲン等）の分泌を亢進させて乳がんリスクにつながることを既存の動物実験研究結果をもとに指摘、結論として欧米化（すなわち近代化）と一体的におこる環境変化である電力使用量の増加（電磁波及び夜間光刺激）が乳がんの地域差や急増の原因であるという仮説を提唱した。しかし何より論文発表時点ではこの仮説を直接的に検証した疫学研究は全く存在してなかった。電力というありふれた曝露要因に発がんリスクがありうるという指摘は医学的にも社会的にも受け入れられることはなく、当時の周囲の研究者の反応は実に冷ややかなものであったという。加えてStevens自身、当時、急激な経済発展を遂げた日本の乳がん罹患率が米国より未だ低いことに疑問を持つようになった。彼はすぐさま電力の専門家にコンタクトをとり計算を依頼、日本が高度経済成長を果たした1973年時点でも米国と比較して家庭電気使用量は低かったこと（1.9MWh vs. 8.2MWh）、その後10年間

✉kubo@med.uoeh-u.ac.jp（〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1） TEL: 093-691-7244 FAX: 093-603-4307

で用量が急増はしているものの上り幅は50%ほどであったことを確認した。疑問の解決により確信を深めたStevensは以降、四半世紀にわたり粘り強く研究活動を継続していく。なおこの最初の論文では時間生物学的記述はほとんど登場せず(circadianという用語がホルモン分泌日内変動に対して限定的に用いられたのみ)、交替制勤務(shift work)という用語も登場していなかった。

5年後の1992年、Stevensは毒性学者、内分泌学者らと共著で新たな論文を発表。(2) この論文では多分野からエビデンスがより精巧に引用されて仮説構築に係る論理の精緻化が進んだ。一方で疫学論文については相変わらず決め手となる研究はなかったが、夜間光刺激による影響を受けない盲目の女性は乳がんリスクが低いことや、乳がん死亡率は地方より都市部で高いという切り口による疫学的傍証が紹介された。この論文では交替制勤務に関する記述も登場し、このとき紹介されたのが12万人の女性看護師(交替制勤務者を多数含む)を対象に米国で実施されていた大規模コホート研究であるNurses' Health Studyであった。しかしこの時点では交替制勤務はどちらかと言えばStevensが目していた松果体機能に影響を与える可能性のあるその他の要因(むしろ評価を阻害する要因)という取り扱いであり、時間生物学的な記述もほとんどなく、曝露要因についても電磁波に関する記述が夜間光刺激より多かった。

実は当初の論文を発表した1987年、Stevensは重要な行動をとっていた。当時計画段階であった第2次Nurses' Health Studyを率いることとなる栄養疫学者のWalter Willett(現ハーバード大学公衆衛生大学院教授)に手紙を書き、交替制勤務に関する項目を調査に追加するように進言したのである。Willettはこの働きかけを受けて検討を行い、1989年にStevensに宛てた返信で同年から開始される第二次調査に交替制勤務に関する項目を追加したことを報告した。

Stevensが2報目の仮説提唱論文(2)を発表したしばらく後、1995年頃から別の領域で奇妙な報告が散見されるようになっていた。国際線航空機に乗務するパイロットやキャビンアテンダントにおける悪性腫瘍リスクに関する報告である。これらはもともと航空機乗務中の電離放射線(宇宙線)曝露に伴う腫瘍リスクの上昇を検討するため研究として実施されていたが、予測されていた皮膚癌などのリスクは観察されず、なぜか女性乗務員の乳がんリスクや

男性乗務員の前立腺がんリスクが繰り返し観察されていた。

2001年4月、仮説の精緻化を進めたStevensは光生物学者であるMark S. Reaとの共同執筆論文を発表。(3) この論文ではもはや電磁波に関する記述はなくなり曝露は夜間光刺激に、提唱するメカニズムのベースも概日周期の乱れに絞込まれた。ここに至って、電力使用が乳がんリスクを増加させるというStevensの仮説は時間生物学との融合をもって世に示されることとなった。そして同年末、医学的ブレイクスルーとなる二本の疫学原著論文が奇しくも同じジャーナルの同じ号に同時に発表された。一報はStevensを含む疫学研究チームが(4)、そしてもう一報はNurses' Health Studyのグループが10年間の追跡研究の結果(5)としてそれぞれ女性交替制勤務者における乳がんリスクを報告した。とりわけNurses' Health Studyという世界最大の前向きコホート疫学研究による報告のインパクトは大きかった。そして重要なことに、この報告は1987年にStevensがWillettに宛てた手紙によって採用された調査項目に基づく研究成果であった。Willettへの手紙から14年、この年、Stevensが多くの動物実験研究結果と、いくつかの傍証的疫学研究結果にもとづいて構築してきた仮説は疫学研究による直接的な裏付けを得たのである。

この後の5年間は世界中の独立した研究グループから女性交替制勤務者の乳がんリスクに関する報告が相次ぐこととなった。この時期の疫学分野での成果の充実は同時期の時間生物学の爆発的な進展と無関係ではないだろう。影響は後に、航空機乗務員を対象にした研究結果の解釈にも及んだ。すなわち95年ころから相次いでいた航空機搭乗員における悪性腫瘍リスクの上昇は電離放射線というより概日周期の乱れ(時差ぼけ)による健康影響を観察した研究結果として捉えなおされるようになったのである。

一方、国際的動向をよそに日本では2001年以降も交替制勤務者の乳がんリスク疫学評価はまったく手つかずの分野であった。当時、筆者は泌尿器科医でありながら母校の産業医科大学大学院で疫学研究を開始していたが思うような進捗を得られない日々を過ごしていた。そのような折、筆者をはげますように普段から飲み連れてくれていた先輩泌尿器科医から大学近くの行きつけの店である研究を紹介された。それがNurses' Health Studyによる交替制勤務者の乳がんリスク報告であった。乳がんと前立腺がんはそれぞれ女性・男性のがんであるが、

性ホルモン感受性があるなど共通点が多い。そこで我々は女性交替制勤務者で乳がんが増加するのであれば、男性では前立腺がんが増加しているのではないかと考え検証を思い立った。当時、筆者は時間生物学という言葉すら知らず、このテーマについては産業衛生曝露による泌尿器疾患をアウトカムとした研究という認識しかなかった。しかし論文を辿るたびに分野を超えて広がっていく研究世界の広大さに圧倒され、また前立腺がんリスクの存在を示唆する動物実験研究を中心とした傍証が驚くほど多く、そして手つかずのまま存在していることを知り胸が高鳴る日が続いた。幸運なことに筆者は日本の代表的な大規模コホート研究であるJACC Study (Japan Collaborative Cohort Study) に若手として参加しており、更に幸運なことにJACC Studyが1988年に実施したベースライン調査票には勤務時間帯に関する項目が含まれていた (Stevensのように手紙を書いて追跡結果を14年間も待つ必要がなかった)。2006年、我々は約1万4千人の男性労働者を9年間追跡した結果として、働く時間が昼夜決まていない交替制勤務者では仕事の時間が昼間に限られる日勤者に比べて前立腺がんリスクが3.0倍上昇していることを報告(6)、我々の研究は男性交替制勤務者の前立腺がんリスクを疫学研究によって実証したファーストリポートとなった。

研究発表後はStevensを含め海外の研究者からは驚くほど多くの反応があった。一方で国内の研究者の反応は実に冷ややかなものであった。その背景には疫学研究の限界と、研究結果の社会的影響という二つのことがあったと筆者は考えている。

交替制勤務による健康影響評価においては以下3点にまとめられる重大な疫学的課題がある。すなわち①曝露情報(数十年に及ぶ交替制勤務就業歴)の正確な把握が一般的に困難で、また把握できたとしてもシフトスケジュール(二交替や三交替など)毎に異なる影響をそれぞれ定量的に評価する方法が未だ十分には確立されていないこと、②産業保健的配慮

によって健康な者が交替制勤務者に選別される、あるいは何らかの疾病に罹患した交替制勤務者が日専勤務に配置転換されることで、交替制勤務者の疾病リスクが低く見積もられてしまうこと(いわゆるHealthy Worker Effect)、③交替制勤務従事者と日勤者の社会経済的格差が結果に与える影響を無視できないこと(社会経済因子による交絡)、である。これらはどれも重大で疫学研究結果の妥当性に直結する課題である。今後、疫学研究を進め研究成果の社会応用を果たしていくためには特に①曝露評価の手法を向上させていくことが何より求められており、ここに時間生物学の貢献が強く期待されている。

また研究の社会的影響については、研究開始当初から「交替制勤務は決して無くすことはできないし、すでに社会はそのリスクを受容している(現状で問題になっていない)。それでも評価を行う必要があるのか?そのような研究は社会の混乱を招くばかりではないか?」という指摘があった。これは当時、大学院生だった筆者には手に負いきれない指摘であった。

筆者は2006年に大学院卒業後、産業医として企業に就職し労働現場で交替制勤務者の健康管理実務に従事した。この際、筆者が理解したことは交替制勤務には大きな利点(表1)があるということであった。実際の労働現場では健康上のリスクが明らかの場合でも交替制勤務従事継続を希望する労働者がほとんどだった。働く目的はそもそも健康ではなく幸せになることという当たり前のことによろやく気づきつつ、筆者は勤務先企業の健康管理データを用いて研究活動を細々と継続していった。

2007年、この課題に社会的ブレイクスルーが起きた。世界保健機関WHOの下部機関で発がん性に関する権威ある科学的分類を発表している国際がん研究機関IARC(International Agency for Research on Cancer)が交替制勤務による発がんリスクに関するエビデンスの蓄積を受けて“交替制勤務(概日

表1 交替制勤務従事に伴う利点の例

深夜業従事に対する割増賃金が得られる
日専勤務と比べて時間外労働が少ない
日勤職と比較して業務内容が確立されていることが多い
平日に休みがあるのでプライベートでの活動がしやすい(買い物・通院・旅行)
職場や社会を守っている自負・充実感を感じられる

周期の乱れを含む)”による発がん性を五段階評価(表2)の二番目であるGroup2A(おそらくヒトに対して発がん性がある)に分類すると発表したのである。(7)IARCのレポートは各国の行政施策に強い影響力を持っているが、このレポートによる社会的影響も甚大でデンマークでは20年以上の交替制勤務従事の後に乳がん罹患した女性労働者に対して同国の労働者災害補償保険による給付が2008年から開始されることとなった。提唱から21年、Stevensの仮説は一国の制度の改変に行き着いたのである。

日本でもIARCのレポートをきっかけに産業衛生専門家の認識が「まだ支持はできないが無視もできない課題のようだ」というように少しずつ変化していった。IARCの判断と日本の産業衛生専門家の認識のずれが生じている原因としては、①時間生物学を中心とした動物実験研究の爆発的な発展を判断材料に加味するか(IARCは加えているが日本では疫学研究のみで議論される場合がほとんど)ということと、②専門家にとってメカニズム等が馴染み深かつ管理可能な課題であるか(例えば広く受け入れられている交替制勤務者の循環器疾患リスクとの間に疫学的評価の質に大差はない。しかし循環器疾患リスクは古くから指摘されており、また生活習慣病として理解および管理が可能である。一方、悪性腫瘍リスクの時間生物学的メカニズムは目新しく致死性の疾患であるため管理も難しい)ということが指摘できると筆者は考えている。

また現在、筆者は、この無くすことのできないリスクを積極的に評価すべき理由を以下の5点と考えている。すなわち①労働者の15-20%が従事する極めて一般的な職業曝露であること、②既知の他のリ

スク因子と比較しても相対リスクが大きいこと、③職業性曝露であるため個人が危険を知らされないまま不本意に暴露されている可能性があること(現場はリスクを知らされなければ対応の検討すらできないこと)、④ゼロには出来ないリスクであるとしても何もできないリスクではないこと(定期健診での不適応者早期発見や仮眠ルール導入、がん検診実施など)、そして⑤すでに海外では労災として扱われる事例がでてきおり、今後、本邦でも行政裁判等の係争が起こる可能性があること(関係者が疲弊するような混乱を予防するために科学的根拠を備えておく必要がある)、である。特に、交替制勤務を無くせずともやれることは多々ある(逆に言えば専門家がなさねばならぬことが多々ある)ことを産業衛生の実務経験に基づいて確信できたことは、筆者が労働現場で得た大きな成長であった。

IARCの発表から2年後、筆者は産業医科大学医学部公衆衛生学に異動した。産業医科大学は働く人々の健康を予防的に管理する産業医を専門に養成するために設立された目的大学である。大学に異動して1年半後、ようやく研究と医学部学生教育の仕事に慣れてきた2011年3月、東日本大震災、そして東京電力福島第一原子力発電所事故が発生した。大学は国の要請を受け福島第一原発の免震重要棟に産業衛生のスキルを有する医師を派遣することを決定、筆者はコアメンバーとして今も同支援事業に参加している。震災直後の福島第一原発免震重要棟内は使命感のみで我が身を支える復旧作業の緊張、疲労、そして決意で満たされていた。支援活動の束の間、当時、照明が失われて星の輝きが増した被災地の夜空を見上げて、私はあらためて日本の夜がいかに明るかったかを思い知った。我々は豊かさや安全、安心を求めて暗闇を照らそうとしてきた。しか

表2 IARC発ガン性分類

グループ	評価内容	例
Group 1	ヒトに対して発ガン性がある (carcinogenic to humans)	喫煙、アルコール、アスベスト、ベンジジン 煙突掃除、紫外線ABC
Group 2A	ヒトに対しておそらく発ガン性がある (probably carcinogenic to humans)	塩素化ビフェニル(絶縁油)、アクリルアミド (染料原料)、石油精製作業、交代制勤務
Group 2B	ヒトに対して発ガン性を示す可能性がある (possibly carcinogenic to humans)	クロロホルム(医薬品)、エポキシブタン(合成 樹脂原料)、漬け物、コーヒー、木工作業、ドラ イクリーニング作業
Group 3	ヒトに対して発ガン性について分類できない (cannot be classified as to carcinogenicity in humans)	エオジン(染料)、ジアゼパム(医薬品) カフェイン、茶、コレステロール、ペンキ製造業
Group 4	ヒトに対しておそらく発がん性がない (probably not carcinogenic to humans)	カプロラクタム(ナイロン原料)

しその努力や願いと引き替えにあのような事故が起こり、そしてStevensが提唱したように悪性腫瘍までも増えているとすれば、それはなんと皮肉なことなのだろうかと考えた。豊かさについて新しい定義が必要になっているのだと思う。

2012年、交替制勤務者の発がんリスクについて細々と研究を開始してから約10年後、筆者は日本時間生物学会学術奨励賞という栄誉を受けた。現在は更なるエビデンスを得るために日本企業が労働安全衛生法に基づき実施している健康診断等の情報を利用した研究を進めている。またデンマークの状況などを調査して社会保障制度へのエビデンスの応用を模索している。この年の12月、筆者はニューヨークでRichard Stevensと面会する機会を得た。2013年5月に放送予定のNHKスペシャル病の起源の取材班に同行してのことだった。その撮影で筆者はStevensが煌煌と光り輝く夜のタイムズスクウェアの中心に立って人工光に満たされたニューヨークの夜を見上げている情景に出会った。その瞬間、1987年に彼がこの仮説を発表した際に晒された冷笑や、2001年に起きた科学的ブレイクスルーの興奮、そして2007年の社会的ブレイクスルーに伴った緊張が一気に目の前を駆け抜けたように感じられた。10年前、筆者はStevensの存在を知らずに産業衛生学と泌尿器科学の境界領域課題として交替制勤務に関する研究を細々と開始した。気がつけば筆者の研究進捗過程はStevensが20年以上前に作り出した科学的潮流に流れ込み時間生物学という宇宙にもつながる大海に辿り着いた。Stevensの航跡の神髄は既存の研究領域や概念、そして斬新さゆえの批判にとらわれることなく、現実世界の現象にあくまで忠実であったことだと筆者は考える。彼は今も多くの異分野の研究者と協同し、彼が産み出した仮説を更に高いエビデンスレベルで証明し続けようとしている。(8-10) 世界に数名いる彼の熱心なフォロワーの中で筆者の特性は労働と健康の調和に関する労働現場での実務経験にあると考えている。その特性を活かし、今後はリスクコミュニケーションや社会保障制度への反映にも力点をおいてこの時間生物学的課題に取り組んでいきたい。またStevensが今なおそうであるように常にオープンなマインドを持ち領域を超えて仲間をつくっていける研究者であり続けたいと考えている。

謝辞

時間生物学の指導者を持たずに研究を開始した筆者

が、今でもこの課題に発展性を感じながら取り組み続けられているのは日本時間生物学会というソサイエティーがあり、その会員の先生方が若手向けの夏の学校開催などオープンな運営をなさってくれているおかげである。オープンな気風をもつ日本時間生物学会の全ての会員の先生方に感謝する。時間生物学の大海原のなかでは私が取り組むテーマは非常にマイナーのものであると自覚しているが、一会員として私なりに役割を見つけ果たして参りたい。

当該リスクに関する筆者の研究は科研費(課題番号:19790437, 22590618)及び産業医学振興財団(産業医学に関する調査研究助成金:平成19年度~平成20年度)による助成を受けて実施されている。

引用文献

- 1) Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol.* Apr;125(4):556-61.(1987)
- 2) Stevens RG, Davis S, Thomas DB, Anderson LE, Wilson BW. Electric power, pineal function, and the risk of breast cancer. *FASEB J.* Feb 1;6(3):853-60.(1992)
- 3) Stevens RG, Rea MS. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control.* Apr;12 (3):279-87.(2001)
- 4) Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* Oct 17;93 (20) :1557-62. (2001)
- 5) Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst.* Oct 17;93 (20):1563-8. (2001)
- 6) Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol.* Sep 15;164(6):549-55.(2006)
- 7) Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting.

- Lancet Oncol. Dec;8(12):1065-6.(2007)
- 8) Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, Fitzgerald LM, Kwon EM, Ostrander EA, et al. Testing the Circadian Gene Hypothesis in Prostate Cancer: A Population-Based Case-Control Study. Cancer Res. Nov 24;69 (24) :9315-22. (2009)
- 9) Kloog I, Haim A, Stevens RG, Portnov BA. Global co-distribution of light at night (LAN) and cancers of prostate, colon, and lung in men. Chronobiol Int. Jan;26(1):108-25.(2009)
- 10) Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, Tjønneland A, Vogel UB, Zheng T, et al. Epigenetic impact of long-term shiftwork: pilot evidence from circadian genes and whole-genome methylation analysis. Chronobiol Int. Dec;28 (10):852-61.(2011)

ショウジョウバエを用いた概日測時機構解析の40年 — 第1部 ショウジョウバエは再びとべるか? —

伊藤太一¹⁾、松本 顕²⁾✉

1) 九州大学大学院システム生命科学府
(現在の所属: Northwestern University, Department of Neurobiology)

2) 順天堂大学 医学部 一般教育生物学

概日測時機構の分子メカニズムの解明に関して、これまでショウジョウバエが果たしてきた役割はきわめて大きい。しかし、最近ではそれもやや下火になっている感が否めない。ショウジョウバエの分野はこのまま終焉にむかうのだろうか。これを考える手ははじめとして、第1部では、ショウジョウバエを用いた研究の特色や魅力を解説するとともに、KonopkaとBenzerによる*per*突然変異体の分離 [1] から21世紀初頭までの30年間の研究成果を振り返る。次回の第2部では、最近10年間での新たな研究展開を概観し、現在の研究のトレンドや今後の行方について述べたい。これを通して、ショウジョウバエを用いた研究が、今後どのように概日測時機構の解明に貢献していけるかについて考察する。

1. はじめに

「ショウジョウバエの時代はもう終わったんじゃないの?」というコメントを少し前からよく耳にするようになった。大御所と呼ばれる人達の研究室からは、相変わらず有名雑誌に研究成果が報告され続けてはいるが、一時の勢いがなくなっているように感じるのも事実であるし、分野を超えたインパクトを与えるような論文を目にする機会は少なくなったようにも感じる。また、最近ではマウスの実験系はもちろん、他の昆虫でもRNA interference (RNAi) などの分子生物学的手法が適用できるようになり [2, 3, 4]、行動や生態そのものにはあまり面白みがないとされてきたキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) をあえて実験に用いる意義は薄れてきているという意見も(ショウジョウバエ研究者自身の中からさえ)挙がっている。

本当に、もうショウジョウバエの時代ではないのだろうか。ショウジョウバエ研究者の立場から、著者達もこの問いに関して折にふれて話し合ってきた。今回、岩崎編集長から当雑誌への寄稿を促されたのを機に、ショウジョウバエを用いた過去の概日リズム研究を振り返るとともに、現状を概観することで、もう一度真剣にこの問いと向き合った。結局のところ白黒ははっきりした結論にはいたらなかった

が、どっぷりとショウジョウバエ漬けになっていた我々にとっては、いくつか興味深い発見があったと思う。

2. ショウジョウバエを用いた概日リズム研究 — 総論 —

2.1 順遺伝学から逆遺伝学へ

概観してみてもまず気づいたのは、2001年あたりを境とした研究スタイルの変化である。それまでは、時計突然変異体のスクリーニング、時計遺伝子の同定、その後、遺伝子機能の解明という流れで研究が行われていた。基本的にはKonopkaとBenzerによる*per*突然変異体の分離にはじまり [1]、*per* 遺伝子の塩基配列の決定 [5, 6]、*per* のネガティブフィードバック仮説 [7] にいたる道筋を踏襲したものである。順遺伝学的研究スタイルと呼んでもよいだろう。ところが、2001年以降は、このような研究スタイルよりも、まず網羅的な解析を通して候補遺伝子を先に同定し、その後、それらの候補の中から求める条件に合致する遺伝子を選別していくという、逆遺伝学的なアプローチが多くなってきている。この背景には、ゲノム解読の終了と、その成果を活かしたマイクロアレイ解析技術の向上があるものと考えられる。

✉akirarc@sakura.juntendo.ac.jp (〒270-1695 千葉県印西市平賀学園台1-1)

2.2 研究コンセプトの変遷

変わったのは研究スタイルだけではない。機をほぼ同じくして、研究で対象としている因子の性質・機能にも違いがでてきたようだ。研究コンセプトの違いと言い換えてもよいかもしれない。以前は、ショウジョウバエでのリズム研究といえば、転写因子の研究といっても過言ではなかった。ところが、最近ではそれ以外の細胞機能に関与する因子を対象とした研究に重点が移ってきているように見える。確かに、概日振動の発振メカニズムの根本原理は時計遺伝子の転写翻訳フィードバックループではほぼ確定し、それに関わる転写因子も大物はほぼ見つけ尽くしたという感にはショウジョウバエ研究者自身の中にもあり、これを反映しての傾向とも考えられる。この背景にも、マイクロアレイ解析によって網羅的に関連因子が同定されたことが大きく影響しているように思われる。これまでのマイクロアレイ解析の大きな選別基準のひとつは、発現量（転写量）が概日振動しているということであった。同定された候補遺伝子の中から転写因子を見つけ出すことは比較的容易なため、「転写レベルでの振動に関与する遺伝子の数は歩留まりこのくらい」という目安が付けやすかったといえる。研究上の競合を避ける意味でも、いきおい、解析の対象として、それまで手付かずであった転写関連以外の因子がクローズアップされるようになったのであろう。

2.3 研究テーマの不変性

もうひとつ気付いたことがある。面白いことに、このような変遷にも関わらず、メインに据えられた研究テーマは、実は昔から全く変わっていないことである。もちろん、今も昔も、時間生物学という同じ分野内での研究なので、これは考えてみれば自明のことではあるが、箇条書きにすると以下の5大テーマにまとめられる。

- 1 概日振動の発振メカニズムの解明
- 2 同調メカニズムの解明
- 3 時刻情報の出力系の解明
- 4 概日時計の所在の同定
- 5 概日リズムの生理・生態学的意義づけ

もちろん、それぞれは完全に独立しているわけではなく、2～4が混然一体となった「概日測時機構の階層性の解明」も重要なテーマであるし、特に近年の研究では階層性の解明を通して、最終的には5の「適応的意義づけ」を狙ったものも見られるようになってきているが、あえて分類してみるとこのよう

になった。

もうひとつ変わらないことがある。およそどんな研究でも、ショウジョウバエを用いた研究ならば、必ずショウジョウバエ独特の遺伝学的解析手法を、ほとんどの場合は複数の種類組み合わせで用いている点である。実験材料の利点を活かした研究を行うのは自明のことなので、これも考えてみれば当たり前ののだが、ショウジョウバエの遺伝学的手法は非常に独特であり、また、そういった遺伝学的トリックの数々が渾然一体となった研究スタイルは、やはりショウジョウバエの研究スタイルを貫く柱といってもよい。この面で、他の昆虫でもRNAiなどによる遺伝子操作技術が発展してきたとはいえ、ショウジョウバエ研究は他の追随を許さないとと言えるだろう。次回の第2部で詳述するが、ショウジョウバエの概日リズム研究の方向性そのものが、むしろ、こうした遺伝学的手法の新規開発に大きく左右されているとさえ思えてくるほどである。

本総説では、第1部において、まず、このショウジョウバエ独特の遺伝学的手法に関して、特に重要なものを選び出して簡単に解説を行う。これがショウジョウバエを用いた研究の現状を読み解き、今後を占うカギとなると思うからである。ショウジョウバエの研究手法にご興味のある先生方や、研究室のセミナーでハエの論文を振り当てられて使用技術の難解さに困っている4年生の学生さんには役立つ内容と自負しているが、ご興味のない方は読み飛ばして次の第4節に進んでいただいても大丈夫である。続く、第4節では、これまでショウジョウバエが先陣となって切り拓いてきた研究成果を上記の5大テーマごとに概説する。さらに次回の第2部において、最近の研究の現状、特に転写因子以外のリズム関連因子に対する解析結果を、我々の行った膜タンパク質の解析結果を交えて解説する。これらをふまえて、第2部の後半では、ショウジョウバエ研究の今後の展開に関しても言及したい。

3. ショウジョウバエでの分子遺伝学的テクニック

キイロショウジョウバエが研究材料として精力的に使用され始めるきっかけは、1900年代初頭のMorgan一派による大規模な遺伝学的研究成果によるところが大きい。一般的によく知られているものとしては、染色体地図の確立や突然変異の誘発法があるが、それ以外にも、染色体乗換えを抑制でき、優性マーカーを備えた平衡致死（バランス）染色体の開発や雌雄モザイク解析法は、直接的にせよ間

接的にせよ、ショウジョウバエを用いた様々な分野の研究に今日でも大きな影響を与えている。

3.1 トランスポゾンを用いた遺伝子導入

しかし、なんといっても現在のショウジョウバエの研究手法の根幹を成しているのは、トランスポゾン、特にP因子を介したトランスジェニック技術である。基本的には、初期胚へのマイクロインジェクションを行い、P因子内に導入しておいた任意の遺伝子を始原生殖細胞のゲノムに挿入する [8、9]。通常は、眼色の突然変異系統の胚にマイクロインジェクションを施し、その眼色の野生型遺伝子を導入マーカーとすることで、P因子のゲノムへの安定な挿入を一目で見分けられる仕掛けが施されている。ここにも古典的な遺伝学と分子生物学的手法のシームレスな融合を見ることができる。

3.2 エンハンサートラップ法

このトランスジェニック技術を背景としたいいくつかの研究手法を紹介したい。まずはエンハンサートラップ法である。弱いプロモーターにlacZやGFPなどのレポーター遺伝子を連結し、P因子を介してゲノムに挿入すると、このレポーター遺伝子の発現は挿入点近傍にある遺伝子の発現パターンに影響を受ける [10]。P因子のゲノムへの挿入は比較的稀な現象であり、通常は1個体のゲノムに挿入されるP因子は1個程度である。また、よしんば複数のP因子がゲノムに挿入されることがあっても、古典的な遺伝学的手法で2つを分離可能であることが多い。つまり、P因子が挿入されたゲノムの特定の位置に依存して、P因子内に仕込んだ任意のレポーター遺伝子を時期・組織特異的に発現させることが可能となる。この手法の開発により、遺伝子の発現パターンを手掛かりに、遺伝子の同定や遺伝子機能の推測を行うという研究スタイルが拓かれ、ショウジョウバエ発生学の分野に革命的な進展がもたらされた。

しかしこの手法にも欠点はある。興味深い発現を示すエンハンサートラップ系統が得られても、別のレポーター遺伝子を同様のパターンで発現させることは容易ではないことである。このためには、新たなレポーター遺伝子を組込んだP因子挿入システムを大量に確立し、はじめからスクリーニングをやり直す必要がある。P因子がゲノムのどこに挿入されるかは基本的には偶然によるため、同じ発現パターンの系統が容易に得られる保証はない。かといって、生体内で時期・組織特異的に複雑な遺伝子発現パターン

を完全に再現できるゲノム領域を同定することも非常に難しい。相同組換えを利用して遺伝子置換を行う実験系も開発されてはいたが [11]、Gal4-UAS法が開発されるに至って [12]、ショウジョウバエでの遺伝子操作技術は新たな局面をむかえた。

3.3 Gal4-UAS法

Gal4は酵母由来の転写因子であり、UAS_G (upstream activation sequence of galactose) と呼ばれる配列に特異的に結合して、その下流にある遺伝子の転写を活性化する。Gal4-UAS法では、いったんGal4エンハンサートラップ系統、あるいは、ある遺伝子に関するpromoter-Gal4系統が確立されれば、これとは別に確立しておいたUAS-GFP系統やUAS-lacZ系統などのレポーター系統と任意に交配を行い、Gal4ドライバーとUASレポーター (あるいはレスポナー) を組み合わせる使用することが可能である。ここでも古典的なショウジョウバエの交配テクニックが駆使されることはいうまでもない。また、UAS配列の下流に目的とする遺伝子を連結した系統さえ自前で準備すれば、既存の時期・組織特異的なGal4系統を使つての強制発現も容易である。すでに、UAS配列をゲノムにランダムに挿入した系統がライブラリ化され [13、14]、ゲノム上の挿入点もデータベース ([www://flybase.org](http://www.flybase.org)) 上で公開されているので、最近では特殊な用途でない限り系統作製の手間さえ不要になりつつある。

3.4 MARCM法による体細胞モザイク誘導

これとは別に、上述の体細胞モザイクによる組織学的解析手法の発展がMARCM (mosaic analysis with a repressive cell marker) 法である。酵母の組換え酵素とそのターゲット配列 (FLP/FRT) を利用して発生途上でのモザイク現象を誘発する [15]。Gal4-UAS法と組み合わせることによって、たとえばニューロン1本のラベルも可能となっている。もちろん任意の遺伝子の強制発現もモザイク状に可能で、細胞死を誘導する遺伝子を強制発現させることで、きわめて精密な微小手術を行ったのと同様、あるいはそれ以上の結果を得られる解析手法が日常的なものになりつつある。

3.5 ショウジョウバエ研究者気質

これらの研究手法を支える根幹には、系統のリクエストと譲渡が非常にオープンに成されるというショウジョウバエ研究者の自由な気風がある。実力

のある研究室であっても、単独の研究室で数々のGal4ドライバー系統やUASレポーター系統、さらにゲノムへのランダムなUAS挿入系統ライブラリを準備することは容易ではない。世界中の研究者が作製した系統を公開し、自由に供給しあう中でショウジョウバエを用いた研究全体のレベルの底上げが成されてきた。我々も実際に体験したことだが、競合相手から快く系統を譲渡してもらえることも稀ではない。また、大量の系統を維持管理する世界規模のストックセンターや統合的なデータベース(www://flybase.org)の役割も見逃すことはできない。

4. 概日測時機構の遺伝学的解析の歩み

4.1 発振メカニズムの解明

キイロショウジョウバエを用いた概日リズムの研究で最も有名なものは前述のとおり、1971年のKonopkaとBenzerによる*period* (*per*) 突然変異体の分離であろう [1]。その後、21世紀初頭までの約30年間で、キイロショウジョウバエの概日測時機構をつかさどる細胞内分子のネットワークが次々と明らかにされた(図1)。本格的な解説については成書を見ていただくこととして [16、17、18、19]、ここではこの分子ネットワークの特徴をいく

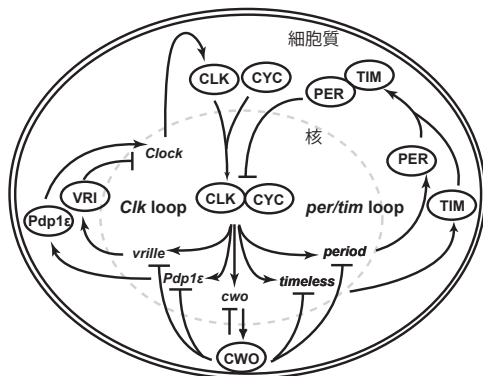


図1 転写翻訳フィードバックループ

ショウジョウバエの概日測時機構の自律発振メカニズムは、*per/tim*ループ、*Clk*ループ、*cwo*ループの3つのフィードバックループから構成される。CLK/CYCの二量体は、*per*、*tim*、*cwo*、*Pdp1ε*、*vri*などの時計遺伝子のプロモーター領域に存在するE-boxに結合し、転写を活性化する。PER/TIMの二量体は、CLK/CYCによる転写活性化に対し、ネガティブなフィードバックにより抑制的に作用する(*per/tim*ループ)。一方、VRIは*Clk*遺伝子のプロモーター領域に存在するV/P-boxに結合して*clk*の転写を抑制するが、遅れて翻訳されたPdp1εは逆に*clk*転写を活性化する(*Clk*ループ)。CWOはE-boxへの結合をめぐってCLK/CYCと拮抗する(*cwo*ループ)。3つのループが連動し、時計遺伝子の転写および時計タンパク質の量的な概日変動が生み出される。

つか挙げ、簡単な解説を付すだけにとどめる。

まず重要なのは、ショウジョウバエの概日測時機構は3つの転写翻訳フィードバックループからなることである。すなわち、*per* (*period*)/*tim* (*timeless*)ループ、*Clk* (*Clock*)ループ、*cwo* (*clockwork orange*)ループの3つである。次に、これに関わる転写因子群の多くは、そのプロモーター領域にE-boxとよばれる配列を持ち、このE-boxに対する制御をめぐって転写翻訳のフィードバックが行われる場合が多いという特徴がある。3つ目の特徴は、関与する因子同士が共通のドメイン構造を持つ場合が多いことである。例えば、PER、CLK、CYCは共通してPAS (PER-ARNT-SIM) ドメインを、VRI、PDP1εはbZIPドメインを、CLK、CYC、CWOはbHLHドメインを持つ。これは先に挙げた共通のプロモーターの制御をめぐって、それぞれの因子が機能していることの裏返しともいえる。また、これらの因子同士は多くの場合、二量体を形成して機能するために共通のドメインを有するという理由もある。4つ目の特徴は、関与する転写因子の活性化や細胞内局在、崩壊などがリン酸化・脱リン酸化、あるいはユビキチン化によって制御されていることである。これらの特徴を持った転写翻訳のネットワークが互いに連動して24時間の周期が自律的に生み出されている。

4.2 同調機構の解明

フィードバックループに関与する因子の同定やその特性および機能の解明は2.3で挙げた5大テーマの筆頭「概日振動の発振メカニズムの解明」を目指したものである。一方で、テーマの2番目に挙げた「概日時計の同調機構」に関しても遺伝学的な解析が進められてきた。特に詳細に調べられているのは光同調系である。キイロショウジョウバエでは単眼や複眼といった外部光受容器を欠く突然変異体でも野生型と変わらない光同調が可能であることが以前から知られており、網膜外光受容体の存在が予測されていた [20]。多くの研究室での試みにも関わらず光受容体は同定されなかったが、1998年に青色光受容タンパク質CRYPTOCROME (CRY) が光同調に関与することが発見された [21]。しかも、この発見は狙ってなされたものではなく、*per*や*tim*の発現量を低下させる突然変異の網羅的スクリーニングから偶然に得られたものである。CRYタンパク質は光修復酵素分子に似たドメイン構造を持つが、CRY自身にはその機能はない。CRYタンパク質は

光を受けると、TIMタンパク質のユビキチン化を促進してTIMタンパク質を崩壊させる [22]。この過程に関わる因子として*jetlag*が2006年に同定された [23]。TIMタンパク質の増加期にあたる暗期前半にCRYタンパク質が光を受容すると、時計の位相後退を誘導し、TIMタンパク質の減少期の暗期後半に光受容が起きると位相前進を誘導する。これがショウジョウバエにおける光による位相リセットの基本原則である [24, 25]。最近では、CRYには青色光を受容する機能だけではなく、青色光を介した磁気センサーとしての機能があることを示唆する結果も発表されている [26]。

CRYの機能に関する解析が進展している一方で、単眼や複眼といった外部光受容器からの情報による同調過程の分子メカニズムに関しては、ショウジョウバエでの解析例は少ない [27, 28]。最近では、複眼などでCRYの光情報伝達経路に関与する*kismet*や [29]、CRYとは独立にTIMタンパク質の光依存的分解に関与する膜タンパク質*quasimodo*といった因子が同定されているが [30]、知見はまだまだ断片的である。また、ショウジョウバエ成虫では単眼・複眼以外に、幼虫単眼由来のH-B eyelet (図2) という組織も光受容能を持つ [31]。H-B eyeletでは複眼と同じロドプシン6が発現しているが [32]、光同調に関する細胞内情報伝達経路はショウジョウバエ視覚系で一般的に知られていたも

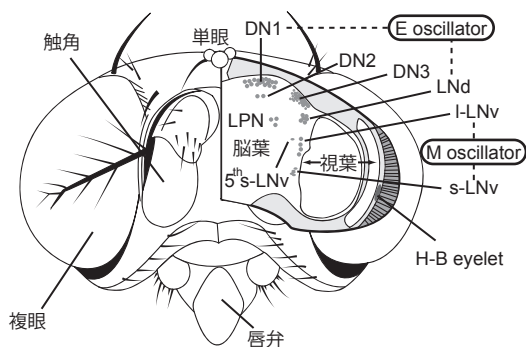


図2 ショウジョウバエ脳内の時計関連細胞の分布
 ショウジョウバエは7つの時計細胞群を持つ。lateral neurons (LNs) は、脳内の位置によってdorsal (LN_d) 群とventral (LN_v) 群に、さらにLN_vは細胞体の大きさによってlarge (I-LN_v) 群とsmall (s-LN_v) 群に分けられる。LNsの投射先のひとつであるdorsal neurons (DNs) も位置や働きから3群に分けられる。また、lateral posterior neurons (LPN) は温度サイクルに対する同調に重要である。H-B eyeletは幼虫単眼由来の脳内光受容組織である。昆虫の視葉は、視葉板 (図中の三日月型の部分) や視髄 (図中の半円形の部分)、視小葉 (図では見えていない) などの神経叢からなり、視覚情報の処理も担っている。H-B eyeletは複眼と視葉板の間に存在する。

のとは異なる [28]。光同調系に関する全体像はいまだ明らかとは言い難く、体系だった解析が待たれる。

一方、温度サイクルに対する同調過程の分子メカニズムに関しては、21世紀初頭までには報告例は少ないが [33]、この取り組みからは温度同調に重要な時計細胞としてLPN (lateral posterior neurons) が見つかった [34] (図2)。最近では、特にヨーロッパの複数のグループが温度同調機構の解明に精力的に取り組んでおり [35, 36, 37]、第2部で述べる概日時計機構の生態学的・適応的意義づけをめざしての動向と解釈できる。

4.3 概日時計の所在の同定

これらの研究と平行して、時計の所在を突き止める研究も行われてきた。2.3でふれた5大テーマの4番目にあたる。概日時計の所在を明らかにする方法は一般的に4つある。1つ目は、組織を破壊してその個体のリズムがなくなるかどうか。2つ目は、別の個体からその組織を移植して被供与体 (ホスト) のリズムが復活するかどうか。この場合、周期や位相を供与体 (ドナー) とホストで変えておき、ドナーのリズムの特徴を引き継いだリズムが回復することが重要である。3つ目は、候補となる組織を単離培養した状態でもリズムが観察できるかどうか。最後に4つ目として、概日時計機構の関連因子に対しての免疫組織染色である。1950年代にHarkerが行った、ワモンゴキブリを用いた並体結合実験 [38] 以降、上記1~3のアプローチは主にゴキブリやコオロギを用いて盛んに行われてきた。その結果、ゴキブリでは視小葉 (lobula) 付近に、コオロギでは視葉板 (lamina) から視髄 (medulla) 付近に時計があることが示唆されている [39, 40]。

キイロショウジョウバエでは主に4番目のアプローチ法を用いて研究が行われ、PERタンパク質に対する抗体を用いた免疫組織染色から、視葉近くの側大脳に位置するlateral neuron ventrals (LN_vs: 細胞体の大きさで、さらにsmallとlargeに細分される) とlateral neuron dorsal (LN_d) がひとまずのところ時計の中核と推定された [41, 42, 43, 44] (図2)。1995年には、大部分のLN_vsが甲殻類の色素胞に存在する色素顆粒の拡散に関わるホルモン (pigment dispersing hormone: PDH) に対する抗体で染色されることが発表された [45]。最終的に、PDHと類似の配列を持つ18アミノ酸からなる

ショウジョウバエの神経ペプチドpigment dispersing factor (PDF; 色素拡散因子)の突然変異体*pdf⁰*も分離された [46]。ちなみに、この突然変異系統も、最初に見つかったCRY突然変異体 (*cry^b*: cry-babyと読む)と同様に、偶然に単離されたものである。研究室で作製した抗PDF抗体の染色性を試すために、飼っていた手近の1系統を何気なく使ったところ全く染まらず、念のために別のものを試すと見事に染色されたことが契機となったらしい。

*pdf⁰*はDDで次第に周期性を失う。また、GAL4-UAS法を用いてPDF発現細胞を細胞死させても、大部分の個体が無周期になる。PDFが神経ペプチドであることを考慮すると、PDFはLN_sからの時刻情報を別の細胞へと伝える出力因子として機能している図式が浮かび上がる [46]。また、PDF陽性のLN_sではCRYも発現しており [47]、光情報による時計のリセットに関与する。よって、LN_sは概日時計の光入力系、自律振動系、出力系の全てを備えた細胞、つまり、ショウジョウバエにおける概日時計の中核の第1候補と目されている。

PDFは発現自体に周期性はないものの、LN_sからの放出は夜明けごろにピークとなる [48]。ところで、*cry^b*系統をLLにおいた場合、1個体が2つの独立した周期成分を同時に現わすことから [49]、歩行活動の朝夕の2つのピークは、周期の異なる2つの時計で制御されていると考えられ、それぞれM振動体 (morning oscillator)、E振動体 (evening oscillator)と呼ばれている [50, 51, 52]。PDFはショウジョウバエの朝夕の二峰性の歩行活動のうち、朝の活動を安定に継続するのに重要で、M振動体への関与が疑われている [50, 51]。最近では、E-M振動体によって、季節に依存した日長や温度の変化に柔軟に同調可能になるという仮説も提唱されている [53, 54]。上記4.2で述べた温度サイクル同調系の解明とも関連しており、概日測時機構の階層性や適応的意義を考える上でも興味深い。

4.4 出力系因子

出力系因子に関する同定は、21世紀の初頭まではさほど力点が置かれていなかった。わずかに、転写に周期性があることから逆遺伝学的に同定された *takeout* が摂食行動との関連性を指摘されていたのと [54, 55]、羽化リズムに特異的に影響する *lark* に関して比較的詳細な解析が行われていたのみとあってよい [56]。この他には、2002年に脆弱X症

候群原因遺伝子 *FMR1* が出力系因子として機能していることが3グループによって報告されている [57, 58, 59]。出力系因子に関する最近の話題・動向については、第2部に詳述する。

4.5 概日測時機構の階層性

前述の4.2~4.4の解析結果を基盤として、概日測時機構の階層性に関する研究も進展している。最近では、上述のE-M振動体の解析例で見られるように、時計関連細胞の組織学的な分布や神経投射と機能面での役割分担とを対比した研究の進展が目覚ましいが [50~54]、ここでは特に、中枢と末梢で概日測時機構の構成因子にも違いがあるという知見に関して紹介したい。

CRYは時計の中核を構成する細胞では光受容に重要であるが、自律発振には不可欠ではないと考えられていた [21]。しかし、Hardinのグループは、嗅覚感度の概日リズムという、触角(末梢組織)における出力系の解析から、末梢の時計細胞ではCRYが自律発振に不可欠な因子であることを示した [60, 61]。彼らの一連の研究からは、CRY以外にも末梢の時計に特異的な因子が同定されている [62]。今後も中枢時計あるいは末梢時計のどちらかだけで特異的に機能する因子の同定は相次ぐものと予想され、概日測時機構の階層性、個々の振動体の役割分担を分子レベルで説明できる日も近いかもしれない。

5. マイクロアレイを用いた網羅的な解析

5.1 網羅的解析の総論

概日測時機構をつかさどる細胞内分子ネットワークに関与する遺伝子の大半は、歩行活動リズムの突然変異体スクリーニングにより同定されてきた。ところが、ゲノム解読が終了するにつれ、新たな関連遺伝子の同定および解析法が生まれてきた。時期・組織特異的な発現を示す遺伝子群や特定の生理的形質に関係する遺伝子群を網羅的に同定し、その後、それら遺伝子群の相互作用を包括的にシステムとして捉えていく方法である。DNAマイクロアレイ法はそのひとつにあたり、ある条件下での遺伝子発現を網羅的に調べることを可能にした。2001年から2002年にかけて、ショウジョウバエの頭部で周期的に発現する遺伝子群の同定結果が、5つのグループによって独立に発表された [63-67]。

5グループの結果を比較してみると、共通点も多いが相互に矛盾した点も多い。そこで、それらの5

つの結果を独自に比較し直した研究もおこなわれている [68, 69]。例えばMatsumotoは、5つのグループが解析に使用した系統やマイクロアレイの結果の検証方法の違いを比較し、それらの差異にも関わらず共通して同定された遺伝子を選び出すことを試みた [68]。その中のひとつCG5798 (*USP8*) は、CLKタンパク質の脱ユビキチン化因子であることが2012年になって突き止められた [69]。一方で、Keeganらは統計処理の再考により、5つの論文では同定されなかった133個の新規の時計遺伝子候補の選出に成功している [70]。

5.2 網羅的解析がもたらした研究スタイルの変化

発現に周期性を示す遺伝子が網羅的に同定されたことを受けて、莫大な数の候補遺伝子1つ1つの機能解析が必要となった。そのためには候補遺伝子の突然変異体や強制発現系統を作製し、概日リズムにどのような影響があるかを測定することが必須である。いわゆる逆遺伝学的な解析である。しかし、マイクロアレイ解析から見つかった遺伝子群の中には、例えば*ori*のように個体発生に不可欠な遺伝子 [71] も多く含まれている。これらの突然変異体の多くは胚発生中に致死になるため、何らかの概日リズムを計測することは困難である。

この問題を回避するためには、新規スクリーニング法の開発が必須であった。そこで、我々を含めて複数の研究室ではRNAiを採用した。当時、逆遺伝学的な解析手法として注目を浴びはじめていた技術である。示し合わせた訳ではないのに、複数の研究室が一斉にRNAiを採用したことは、上記のマイクロアレイ解析での5グループの競合とも併せて、技術の進展によって研究の方向性が左右される好例かもしれない。ショウジョウバエのRNAiには線虫などに見られるような全身性の効果はなく、かつ、一過的で非遺伝的である。よって、GAL4-UAS法を用いた時期・組織特異的な候補遺伝子のノックダウンが可能である。我々は時計細胞特異的なノックダウンを狙った。また、RNAiによる遺伝子発現のノックダウンは、遺伝子発現を完全に消失させるわけではない。そのため致死を引き起こす可能性がさらに減少し、スクリーニング効率が上昇することが期待できた。

このスクリーニングを通して、我々は複数の新規時計遺伝子候補の同定に成功した。そのひとつが *clockwork orange* (*cwo*) である [72, 73, 74]。

二量体形成のためのOrangeドメインを有しているためこの遺伝子名が付された。*cwo*の機能はE-boxへの結合をめぐるCLK/CYCとの拮抗的な作用によって時計遺伝子の振幅の調節をすることと考えられ、E-boxを介した第3のループの構成因子として位置づけられている (図1)。*cwo*のドメイン構成は哺乳類で同定された時計遺伝子DEC1、DEC2 [75] と非常によく似ているが [74]、分子系統樹上での精密な関係性の解明は今後の解析を待つ必要がある。

6. 第1部のまとめ

以上、21世紀初頭までの30年間にわたるショウジョウバエのリズム研究を概説した。いま振り返ると、新規時計突然変異体のスクリーニングは、いつ発見できるのかわからない突然変異体を探し続ける、つらく気長な作業であるが、当時は「頑張れば何か新しい概念に結びつく発見がある」という夢や希望にあふれていたように思う。研究をしていて、常にワクワク感があった。そして、当時はどのような遺伝子が概日測時機構に関与するのかも、何個の遺伝子が関与するのかも不明であっただけに、大御所から大学院生まで「自分が一番乗りを果たす」「世界の舞台に躍り出てやる」という、一種投機的な雰囲気がこの分野の研究者の中に充満していたように思う。熱い時代であったし、それだけに、学会発表や論文査読をめぐって、あくどい駆け引きも数多く耳にし、実際にいくつか体験もした。しかし一方で、ショウジョウバエ研究者間では、第3節で記したような新規の技術交流や系統の譲渡は、たとえ競合相手であっても常にオープンであったし、今もその伝統は継続している。

いまでは、概日振動の発振原理の解明に関しては一段落した感はあるものの、着眼点や研究アイデア次第では、先人の残してくれたショウジョウバエの研究資産を自由に使って、以前よりも洗練された研究が展開可能である。そういう意味で、いまショウジョウバエのリズム研究で最も求められているのは、新たな着眼点の導入ではないだろうか。次回の第2部では最近10年間での新たな研究展開を概観し、「ショウジョウバエは再び飛べるか」を議論したい。

引用文献

- 1) Konopka RJ, Benzer S: Proc Natl Acad Sci USA 68: 2112-2116 (1971)

- 2) Moriyama Y, et al: *J Biol Rhythms* 23: 308-318 (2008)
- 3) Ikeno T, et al: *BMC Biology* 8: 116(2010)
- 4) Kamae Y, Tanaka F, Tomioka K: *J Insect Physiol* 56: 1291-1299(2010)
- 5) Bargiello TA, Jackson FR, Young MW: *Nature* 312: 752-754(1984)
- 6) Zehring WA, et al: *Cell* 39: 369-376(1984)
- 7) Hardin PE, Hall JC, Rosbash M: *Nature* 343: 536-540(1990)
- 8) Spradling AC, Rubin GM: *Science* 218: 341-347 (1982)
- 9) Rubin GM, Spradling AC: *Science* 218: 348-353 (1982)
- 10) Mlodzik M, et al: *Cell* 60: 211-224(1990)
- 11) Gloor GB, et al: *Science* 253: 1110-1117(1991)
- 12) Brand AH, Perrimon N: *Development* 118: 401-415(1993)
- 13) Rørth PA: *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 12418-12422(1996)
- 14) Aigaki T, et al: *J Neurogenet* 15: 169-178(2001)
- 15) Lee T, Luo L: *Neuron* 22: 451-461(1999)
- 16) 糸 和彦: 時間の分子生物学 講談社現代新書 (2003)
- 17) 富岡 憲治、井上 慎一、沼田 英治: 時間生物学の基礎 裳華房 (2003)
- 18) 石田 直理雄、本間 研一 編集: 時間生物学事典 朝倉書店 (2008)
- 19) 海老原 史樹文、吉村 崇 編集: 時間生物学 化学同人 (2012)
- 20) Helfrich C, Engelmann W: *Physiol Entomol* 8: 257-272 (1983)
- 21) Stanewsky R, et al: *Cell* 95: 681-692(1998)
- 22) Ceriani MF, et al: *Science* 285: 553-556(1999)
- 23) Koh K, Zheng X, Sehgal A: *Science* 312:1809-1812(2006)
- 24) Hunter-Ensor M, Ousley A, Sehgal A: *Cell* 84: 677-685(1996)
- 25) Zeng H, et al: *Nature* 380: 129-135(1996)
- 26) Yoshii T, Ahmad M, Helfrich-Förster C : *PLoS Biol* 7: e1000086(2009)
- 27) Hanai S, Hamasaka Y, Ishida N: *Neuroreport* 19: 1441-1444(2008)
- 28) Szular J, et al: *J Biol Rhythms* 27: 25-36(2012)
- 29) Dubruille R, et al: *PLoS Genet* 5: e1000787 (2009)
- 30) Chen KF, et al: *Curr Biol* 21: 719-729(2011)
- 31) Hofbauer A, Buchner E: *Naturwissenschaften* 76: 335-336(1989)
- 32) Yasuyama K, Meinertzhagen IA: *J Comp Neurol* 412: 193-202(1999)
- 33) Yoshii T, Sakamoto M, Tomioka K: *Zool Sci* 19: 841-850(2002)
- 34) Yoshii T, et al: *Eur J Neurosci* 22: 1176-1184 (2005)
- 35) Sehadova H, et al: *Neuron* 64: 251-266(2009)
- 36) Yoshii T, et al: *J Biol Rhythms* 24: 452-464 (2009)
- 37) Gentile C, et al: *Curr Biol* 23: 185-195(2013)
- 38) Harker JE: *Cold Spring Harbor Sympo Quant Biol* 25: 279-287(1960)
- 39) Page TL: *J Comp Physiol* 124: 225-236(1978)
- 40) Tomioka K, Chiba Y: *J Insect Physiol* 32: 747-755(1986)
- 41) Siwicki KK, et al: *Neuron* 1: 141-150(1988)
- 42) Zerr DM, et al: *J Neurosci* 10: 2749-2762(1990)
- 43) Ewer J, et al: *J Neurosci* 12: 3321-3349(1992)
- 44) Frisch B, et al: *Neuron* 12: 555-570(1994)
- 45) Helfrich-Förster C: *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 612-616(1995)
- 46) Renn SC, et al: *Cell* 99: 791-802(1999)
- 47) Emery P, et al: *Neuron* 26: 493-504(2000)
- 48) Park JH, et al: *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 3608-3613(2000)
- 49) Yoshii T, et al: *J Insect Physiol* 50: 479-488 (2004)
- 50) Stoleru D, et al: *Nature* 431: 862-868(2004)
- 51) Grima B, et al: *Nature* 431: 869-873(2004)
- 52) Yoshii T, Rieger D, Helfrich-Förster C: *Prog Brain Res* 199: 59-82(2012)
- 53) Stoleru D: *Cell* 129: 207-219(2007)
- 54) Sarov-Blat L, et al: *Cell* 101: 647-656(2000)
- 55) So WV, et al: *Mol Cell Biol* 20: 6935-6944(2000)
- 56) Newby LM, Jackson FR: *Genetics* 135: 1077-1090(1993)
- 57) Dockendorff TC, et al: *Neuron* 34: 973-984 (2002)
- 58) Inoue S, et al: *Curr Biol* 12: 1331-1335(2002)
- 59) Morales J, et al: *Neuron* 34: 961-972(2002)
- 60) Krishnan B, Dryer SE, Hardin PE: *Nature* 400: 375-378(1999)
- 61) Krishnan B, et al: *Nature* 411: 313-317(2001)

- 62) Tanoue S, et al: Curr Biol 18: 787-794(2008)
- 63) Claridge-Chang A, et al: Neuron 32: 657-671 (2001)
- 64) McDonald MJ, Rosbash M: Cell 107: 567-578 (2001)
- 65) Ceriani MF, et al: J Neurosci 22: 9305-9319 (2002)
- 66) Lin Y, et al: Proc Natl Acad Sci USA 99: 9562-9567(2002)
- 67) Ueda HR, et al: J Biol Chem 277: 14048-14052 (2002)
- 68) Matsumoto A: Sleep Biol Rhythms 4: 248-254 (2006)
- 69) Luo W, et al: Genes Dev 26: 2536-2549(2012)
- 70) Keegan KP, et al: PLoS Comput Biology 3, e208(2007)
- 71) George H, Terracol R: Genetics 146: 1345-1363 (1997)
- 72) Kadener S, et al: Genes Dev 21: 1675-1686 (2007)
- 73) Lim C, et al: Curr Biol 17: 1082-1089(2007)
- 74) Matsumoto A, et al: Genes Dev 21: 1687-1700 (2007)
- 75) Honma S, et al: Nature 419: 841-844(2002)

クラミドモナスの概日時計 ～ようやく始まった分子レベルの研究～

松尾拓哉[✉]

名古屋大学 遺伝子実験施設 植物ゲノム解析分野

1970年代の前半、ショウジョウバエやアカパンカビで概日リズム変異体が初めて分離された頃、リズム変異体の分離に成功した生物がもう一つあった。緑藻クラミドモナス (*Chlamydomonas reinhardtii*) である。しかし、クラミドモナスはその後の時計遺伝子のクローニングへと至る分子遺伝学的研究の流れからは完全に取り残されてしまっていた。近年になってようやく時計遺伝子が同定され、遅まきながら概日時計の分子機構の研究が始まったところである。クラミドモナスはその進化的位置から概日時計の進化を考察する上で非常に興味深い生物であると共に、現在では優れたモデル生物の一つでもある。本稿では、クラミドモナスの時計遺伝子へのアプローチの歴史と、同定された時計遺伝子から見えてきたクラミドモナスの概日時計の特徴と緑色植物の概日時計の進化、さらに概日時計研究のモデル生物としてのクラミドモナスの可能性を紹介する。

1. はじめに クラミドモナスとは

クラミドモナスは緑藻の一種で、湖沼や河川など我々の身近なところにごく普通に生息する単細胞性の真核生物である (図1 A, B)。2本の鞭毛を細胞の前方に持ち、これで水をかいて水中を泳ぐ。眼点という光受容に特化した細胞内小器官で光の来る方向を認識し、走光性を示す。適度な強さの光に対しては正の走光性を示し、細胞に害を及ぼすような強い光に対しては負の走光性を示す。細胞の大半を占めるのは大きな一つの葉緑体である。カップ状の構造をしており、内部にデンプンを蓄積するピレノイドがある。見た目のとおり、クラミドモナスの特徴は鞭毛と葉緑体であり、クラミドモナスを用いる研究者のほとんどがそれらに関連した研究を行っている。概日時計の研究者は筆者を含め極々わずかであるが、鞭毛も葉緑体もそれらの生理機能が概日時計の制御下にあることは特筆すべき点である [1]。

クラミドモナスはモデル生物として優れた性質を持っている。培養が容易であり、マイクロタイタープレートによる微量培養から数十リットルの大量培養まで自由自在である (図1 C)。また、液体培地中では元気に泳ぎ回るが、都合の良いことに寒天培

地上に播くと鞭毛が消失して泳がなくなり、コロニーを形成する (図1 D)。そのため、シングルクローンの分離が容易で、遺伝学に適している。マイクロタイタープレートの1ウェルの中で生活環を回すことも可能で、小さなインキュベータが一つあれば培養から交配まで事足りる。また、遺伝子導入による形質転換が可能である。葉緑体ゲノムの形質転

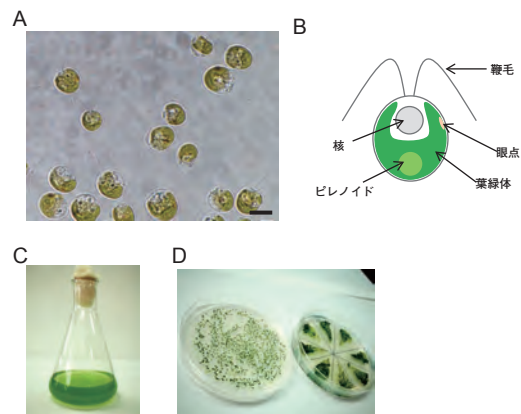


図1 クラミドモナス。(A) クラミドモナス光学顕微鏡像。スケールバーは10 μ m。(B) クラミドモナス細胞の模式図。(C) クラミドモナスの培養液。(D) 寒天培地上で培養したクラミドモナス。

[✉]t-matsuo@gene.nagoya-u.ac.jp (〒464-8602 名古屋市中種区不老町理学部地区F館5階F510号室) TEL: 052-789-4527 FAX: 052-789-4526

換系が初めて確立された生物であり [2]、その後、核ゲノムやミトコンドリアゲノムの形質転換系も確立された [3, 4]。細胞内の3ゲノム(核、葉緑体、ミトコンドリア)のすべてに関して形質転換が出来る類い稀な生物である。ゲノム配列は、核(120Mb)、葉緑体(203kb)、ミトコンドリア(16kb)のいずれも決定されている [5-7]。

2. 時計遺伝子へのアプローチの歴史

2.1 クラミドモナス*per*変異体

クラミドモナスの時計遺伝子へのアプローチの歴史は古い。1970年にVictor G. Bruceによって初めてクラミドモナスの概日リズムが測定された[8]。彼が測定したのは走光性と細胞分裂の概日リズムであった。とりわけ、走光性リズムに関しては測定が自動化されており、長期間に渡って明瞭なリズムを観察できた。Bruceは走光性リズムを指標に変異体をスクリーニングし、1972年に1つ、1974年にさらに3つの概日リズム変異体を報告している [9, 10]。いずれも長周期変異体で、それらは*per-1*、*per-2*、*per-3*、*per-4*と名付けられた。現在、*per*といえはほとんどの人がショウジョウバエやマウスの時計遺伝子を連想するが、ショウジョウバエで最初に3つの*per*変異体が分離された当時、もう一つの*per*変異体群がクラミドモナスにいたのである。ショウジョウバエの*per*変異体とは対照的に、クラミドモナスの4つの*per*変異は異なる対立遺伝子上にあり、それらは相加的に周期を延長することがわかった [10]。4重変異体は実に40時間という超長周期を示す [10]。その後、Dieter Mergenhagenも同様の手法で短周期の変異体 (*s*) を分離した [11]。しかし、残念ながら当時のクラミドモナスは遺伝子クローニングの技術があまり整備されていなかった。ショウジョウバエやアカパンカビ、さらにはマウス、シアノバクテリア、シロイヌナズナと次々に時計遺伝子が同定されていく中、BruceやMergenhagenの分離した変異体の原因遺伝子は同定されることなく現在に至っている。

2.2 CHLAMY1、カゼインキナーゼ1

クラミドモナスの時計遺伝子が明らかになったのは、BruceやMergenhagenの研究からずっと後のことである。Maria MittagらのグループはクラミドモナスのRNA結合タンパク質複合体であるCHLAMY1を研究していた。CHLAMY1は特定のmRNAの3'-非翻訳領域に対して主観的夜に強く結

合するタンパク質複合体として発見された [12]。その後、CHLAMY1はクラミドモナス細胞から精製され、2つのサブユニットから成るタンパク質複合体であることが分かった [13]。それらのアミノ酸配列をもとにcDNAがクローニングされ、C1およびC3という2つの遺伝子が同定された [13]。そして、これらの遺伝子のノックダウンおよび過剰発現によりクラミドモナスの概日リズムに大きな異常が現れることを発見した [14]。C1のノックダウンおよび過剰発現はいずれもリズムの消失を引き起こし、C3のノックダウンおよび過剰発現はいずれも位相の前進を引き起こした(表1) [14]。これらのリズム異常は走光性の概日リズムの他に、走光性とは独立した現象であると考えられる亜硝酸還元酵素の活性の概日リズムにも同様の異常を引き起こしたことから、概日リズム発振の中心的な機構の異常であると考えられた [14]。さらにMittagらはクラミドモナスのカゼインキナーゼ1のノックダウン株で周期の短縮と振幅の低下が起こることを示した(表1) [15]。

2.3 RHYTHM OF CHLOROPLAST

CHLAMY1のC1、C3サブユニットのアミノ酸配列は(図2)、他の生物の既知の時計タンパク質の配列と有意な相同性を示さない。クラミドモナスの概日時計は新しいタイプの時計なのだろうか? 当時、クラミドモナスの全ゲノム配列は公開されていたが、他の生物の既知の時計タンパク質の配列と全長に渡って相同性を示すタンパク質をコードする遺伝子は見つからなかった。ただし、シロイヌナズナの時計タンパク質であるCIRCADIAN CLOCK-ASSOCIATED 1 (CCA1) やLATE ELONGATED HYPOCOTYL (LHY) のDNA結合モチーフであるSingle Myb、およびPHYTOCLOCK 1 (PCL1) (LUX ARRHYTHMO [LUX]) のDNA結合モチーフであるGARPと同じタイプのDNA結合モチーフを持つタンパク質をコードする遺伝子はいくつか見つかった [16]。しかし、それらのモチーフは時計タンパク質に特異的なモチーフではなく、緑色植物の転写因子に一般的に見られるモチーフであったため、配列情報だけでは概日時計との関連は不明であった。

クラミドモナスの全タンパク質の配列をヒトおよびシロイヌナズナと比較すると、クラミドモナス・シロイヌナズナ・ヒトの3つすべてに共通するものは約33%、クラミドモナスとシロイヌナズナに共通

表1：クラミドモナスの時計遺伝子

遺伝子	表現型 ^{※1}	変異株の種類	遺伝子産物
<i>CK1</i>	短周期 (約 1 時間)・低振幅	RNA干渉株	カゼインキナーゼ 1
<i>c1</i>	無周期 無周期	RNA干渉株	RNA結合タンパク質複合体 CHLAMY1のサブユニットC1過剰発現株
<i>c3</i>	位相前進 (約 6 時間) 位相前進 (約 2 時間)	RNA干渉株	RNA結合タンパク質複合体 CHLAMY1のサブユニットC3過剰発現株
<i>ROC15</i>	短周期 (約 3 時間)	挿入変異株	GARPタンパク質
<i>ROC40</i>	長周期 (約 5 時間)・低振幅 ^{※2}	挿入変異株	Single Mybタンパク質
<i>ROC55</i>	短周期 (約 7 時間)・低振幅	挿入変異株	ロイシンリッチリピートタンパク質
<i>ROC66</i>	長周期 (約 5 時間) ^{※3}	挿入変異株	CO/COL様タンパク質
<i>ROC75</i>	無周期	挿入変異株	GARPタンパク質
<i>ROC114</i>	無周期	挿入変異株	F-boxタンパク質

※1 括弧内の時間は野生型との差

※2 連続明条件特異的表現型

※3 恒常暗条件特異的表現型

でヒトにはないものは約27%、クラミドモナスとヒトに共通でシロイヌナズナにはないものは約10%、クラミドモナス独自のものは約30%である [5]。クラミドモナスは進化的には緑色植物の仲間 (Viridiplantae) であり、シロイヌナズナと共通のタンパク質が多いが、クラミドモナス (緑藻) 特有のタンパク質もかなり持っていると共に、ヒトと共通するタンパク質も無視できない程度持っている。筆者らのグループは、クラミドモナスの概日時計の全体像をつかむためには順遺伝学が不可欠と考え、その系の開発を始めた。その頃、クラミドモナスは既に“Green yeast”と呼ばれるモデル生物であった [17]。Green yeastとは「緑色の小さな真核細胞で、酵母のように分子遺伝学などを適用できる」ことから付けられたニックネームである。つまり、Bruceの時代と違って既に遺伝子クローニングの技術が十分に整備されていた。概日リズムの測定系に関しては現代風にアレンジしてルシフェラーゼレポーターを用いた。少し工夫したのは、クラミドモナスの特長を生かして葉緑体のゲノムにルシフェラーゼレポーターを組み込んだことである [18]。

葉緑体は進化の過程でシアノバクテリアの細胞内共生によって生じたと考えられている。その痕跡として今でも独自のゲノムと遺伝子発現系を持つ。葉緑体の概日リズムは核の制御下にあるのだろうか？そこで、Bruceの*per*変異体 (核遺伝子変異) の葉緑体ゲノムにレポーターを組み込んでみたところ、走光性リズムとほぼ同じ周期の長周期リズムが観察された [18]。これは、葉緑体の概日リズムも核にコードされた時計によって制御されていることを意

味している。よって、葉緑体のリズムを指標として核にコードされた時計遺伝子の変異体が分離できることがわかった。

遺伝子タギング法により作製した約16000個の変異体をスクリーニングし、軽微なリズム変異まで含めて105個のリズム変異体の分離に成功した [19]。そして、それらの原因遺伝子を同定し、最終的には30個の遺伝子に辿り着いた [19]。それらの遺伝子は、指標とした葉緑体のリズムにちなんで *RHYTHM OF CHLOROPLAST (ROC)* 遺伝子と名付けた。それらのうち変異によって特に顕著なリズム異常を示す6つの遺伝子 (*ROC15*、*ROC40*、*ROC55*、*ROC66*、*ROC75*、*ROC114*) を、クラミドモナスの概日時計に関連した主要な遺伝子と位置づけた (表1)。

3. クラミドモナス概日時計の構成因子の特徴

前述の通り、C1、C3は他の生物の時計タンパク質と相同性を示さない。では上記の6個のROC遺伝子のコードするタンパク質はどうだろうか？それらのうち4つ (*ROC15*、*ROC40*、*ROC66*、*ROC75*) はDNA結合モチーフを持つタンパク質である。*ROC40*のDNA結合モチーフはSingle Mybであり、*ROC15*と*ROC75*のDNA結合モチーフはGARPである (図2) [19]。つまり、全ゲノム配列が読まれた時点で見つかったシロイヌナズナの時計タンパク質と同じタイプのDNA結合モチーフをコードする遺伝子が、順遺伝学的スクリーニングによって選択されたわけである。それらに対し、*ROC66*は予想外であった。*ROC66*はZincフィンガー

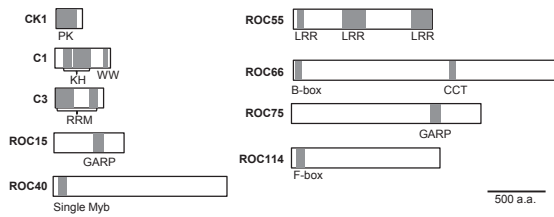


図2 クラミドモナスの時計遺伝子がコードするタンパク質の模式図。PK: protein kinase domain; KH: lysine homology domain; WW: WW (tryptophan-tryptophan) domain; RRM: RNA-recognition motif; GARP: Golden 2, Type-B *Arabidopsis* response regulator, and Phosphate starvation response 1 motif; LRR: leucine-rich repeat; B-box: B-box type zinc-finger motif; CCT: CO, COL, and TOC1 motif

タイプのDNA結合モチーフとCCTモチーフを持つタンパク質である(図2)。このモチーフ構成はシロイヌナズナの光周性花成制御因子であるCONSTANS (CO) やそのホモログであるCO-likeタンパク質 (COL) と類似している [19]。シロイヌナズナにおいてCO/COLファミリーの一部は概日リズムに影響を与えることが知られているが [20]、その影響は弱い。一方、クラミドモナスにおいてはROC66遺伝子の変異体により周期が5時間も延びることから(表1) [19]、シロイヌナズナと比べるとクラミドモナスのCO/COLファミリーは概日時計により深く関わっていると思われる。ただし、シロイヌナズナのCO/COLファミリーには機能未知のタンパク質も多く、それらの中に概日時計に強い影響を与えるタンパク質がある可能性は否定できない。

上記の4つの転写因子様ROCタンパク質と異なり、残りの2つのROCタンパク質 (ROC55、ROC114) はシロイヌナズナおよびその他の生物のタンパク質と高い相同性を示さず、緑藻特有のタンパク質と考えられる。ROC55はロイシンリッチリピートを持つタンパク質で、他のタンパク質との相互作用が予想される(図2) [19]。ROC114はF-boxモチーフを持っており、ユビキチンリガーゼとして機能すると推測される(図2) [19]。

以上のように、クラミドモナスの概日時計にはCHLAMY1複合体やROC55、ROC114のような他の生物の概日時計に見られない因子と、ROC15、ROC40、ROC66、ROC75のような陸上植物の概日時計および花成制御に関わるタンパク質と同じタイプの転写因子様タンパク質が少なくとも関わっていることがわかった。また、概日時計に関連するタンパク質は、転写因子、F-boxタンパク質、カゼイン

キナーゼなど、他の真核生物とよく似ていることがわかった。ただし、C1の過剰発現/ノックダウンでリズムの消失が見られるように [14]、RNA結合タンパク質がかなり強い影響力を持つことは特筆すべき点である。

4. 概日時計の進化

4.1 緑色植物の概日時計の進化

クラミドモナスの概日時計とシロイヌナズナの概日時計/光周性花成制御機構には、同じタイプのDNA結合モチーフを持つ転写因子が多く関わっていることが明らかになった。これは単なる偶然だろうか? 相同性が一般的なモチーフに限られ、その他の領域ではほとんど相同性が見られず、なお且つ、タンパク質全体としてのサイズが大きく異なっているため、どの程度機能が保存されているのか不明である [19、21]。しかし、これだけ同じタイプの転写因子様タンパク質が概日時計、およびそれと深く関連した花成制御機構に関わっているという事実は全くの偶然とは考えにくい。クラミドモナスよりさらに古い時代に陸上植物との共通祖先から分岐した藻類であるプラシノ藻のオストレオコッカス (*Ostreococcus tauri*) でもSingle MybタイプのDNA結合モチーフを持つタンパク質と、シロイヌナズナの時計タンパク質TIMING OF CAB EXPRESSION 1 (TOC1) と同じモチーフ構成のタンパク質が概日時計に関わっていることが、2009年に明らかになった [22]。また、CCA1/LHYタイプの転写因子は原始的な陸上植物であるコケ (*Physcomitrella patens*) においても概日時計に関わっている [23]。おそらく、緑色植物の系統の概日時計は、同一のシステムを起源としており、現在では多様化して主要なモチーフ以外のアミノ酸配列やタンパク質のサイズ等が大きく変わると共に、それぞれの生存戦略に応じて役割を特定の現象 (花成など) に特化させてきたのではないだろうか。また、クラミドモナスのように独自の構成因子を取り入れたものもいると思われる。クラミドモナスやオストレオコッカスで分子機構の理解が進めば、それぞれの構成因子の機能の共通性、もしくは相違が見えてくると期待される。また、さらに古い時代に緑色植物と分岐した紅藻や灰色藻で概日時計の構成因子が同定されれば、植物時計の起源をさらに遡ることができる。紅藻の一種のシアニディオシゾン (*Cyanidioschyzon merolae*) はゲノム配列が既に決定されており [24]、そのゲノム配列を検索すると

Single MybやGARPタイプのDNA結合モチーフを持つタンパク質をコードする遺伝子が見つかる。これらが概日時計として機能しているのか大変興味深い。

4.2 真核生物全体における既知時計遺伝子

次に、真核生物全体に目を向けてみる。概日時計の研究は動物、植物、菌類などの多細胞化した大型の生物がよく使われる。これは分子レベルの指標がない時代から概日リズムを観察できたためであろう。しかし、生物の世界にはクラミドモナスのような肉眼では見えない真核生物が無数に存在している。これらはまとめて原生生物 (Protist) と呼ばれてきた。近年、電子顕微鏡による微細構造の研究と分子系統学の進展によって、原生生物の驚くべき多様性が明らかになり、真核生物全体の構成が理解されつつある。その結果、真核生物全体は比較的少数のスーパーグループから成ることが明らかになっている (図3) [25, 26]。この分類によると、クラミドモナスの属する緑藻は、陸上植物・プラシノ藻と共にスーパーグループ「植物」に属する。一方、哺乳類・昆虫などの後生動物はスーパーグループ「オピストコンタ」に属するが、同じスーパーグループになんとアカパンカビなどの菌類も属する。オピストコンタが単系統群であることは、分子系統学に加え、鞭毛を持つ細胞 (動物の精子やカビの胞子) が一本の鞭毛を細胞の後方に持つという微細構造の特徴から強く支持されている [27]。よって、オピストコンタには、*per*などの昆虫・哺乳類の時計遺伝子群と、*frq*などの菌類の時計遺伝子群の少

なくとも2タイプの時計遺伝子群が存在することになる (図3)。一方、真核生物全体を見渡すと、我々が時計遺伝子を知っている生物種は、いくつかあるスーパーグループのうちのたった2グループ (オピストコンタと植物) の中に収まってしまう (図3)。しかし、残りのスーパーグループにも、ゾウリムシ (繊毛虫類)、ゴニオラクス (渦鞭毛植物)、ミドリムシ (ユーグレナ植物) など、概日リズムを示すことがわかっている原生生物がいる (図3)。原生生物の世界には我々の知らない時計遺伝子がまだ山のようにあると思われる。真核生物における概日時計の進化を理解するには、もっと多くの原生生物に目を向ける必要がありそうだ。

5. クラミドモナスの1日

ここでクラミドモナスの1日の生活を紹介する。夜明け前から早朝にかけて葉緑体の遺伝子発現がピークとなり [28]、光合成の準備が整う。その後、走光性活性のピークが訪れ [8]、より光の強いところへ移動して活発に光合成を行う。光合成産物はデンプンとしてピレノイドに蓄えられ、夕暮れ付近でその含量がピークとなる [29]。日が暮れるとデンプンを消費しながら活動し、十分に大きくなった細胞は夜間に分裂する [8, 30]。その日に分裂しない細胞は、夜間に窒素化合物に対する正の走化性を示し [31]、窒素化合物の豊富な場所へ移動する。それに引き続き、夜明け頃に窒素化合物の取り込みのピークと代謝のピークが順番に訪れる [14, 31]。また、夜間は細胞表面の粘着性が高まる [32]。どのような効果があるのか不明であるが、窒素化合物の豊富な場所で何かに張り付き、その場に留まるためではないかと考えられている。窒素源が欠乏するとクラミドモナスは配偶子となり、雌雄が鞭毛を絡み合わせて接合して胞子を形成し、環境が改善するまで休眠する。接合の活性が最も高まるのが本来窒素代謝の高まる夜明け頃である [33]。このように、クラミドモナスのような小さな単細胞でも、様々な概日リズムを示し、それらが時間的に調和されて出力されているのである。

6. 概日時計研究におけるクラミドモナスの可能性

6.1 細胞内小器官の概日制御

クラミドモナスの特徴は、やはり鞭毛と葉緑体である。いずれも構造や機能の分子レベルの研究が非常に進んでいる。そして、上記の様々な概日リズムのほとんどがそれらの細胞内小器官の活動に関係し

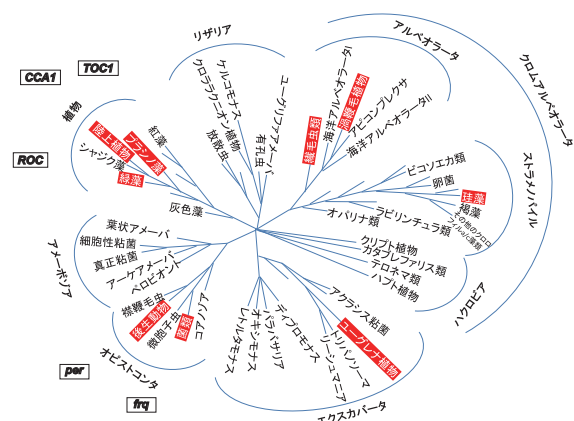


図3 真核生物のスーパーグループと時計遺伝子。概日リズムを示すことが知られている生物を含む分類群は白抜き文字で示す。また、代表的な時計遺伝子を示す。Baldauf [25] と井上 [26] をもとに作図。各スーパーグループ間の系統関係は未だ明確ではない。

ている。クラミドモナスの時計遺伝子が同定されたことで、概日時計とこれらの細胞内小器官との分子レベルの接点を解明できるかもしれない。特に葉緑体に関しては形質転換系が初めて確立された生物というだけあって遺伝子変換のノウハウが蓄積しており、著者らが行ったようにレポーターを使うことも容易である。核と葉緑体のダブルレポーターなどを用いることで、時計遺伝子をコードする核ゲノムとその出力の一端である葉緑体ゲノムへの時間情報の流れを分子レベルで解明できると期待される。

葉緑体は概日時計システムにおいてただの末端（出力）なのだろうか？ミドリゾウリムシ (*Paramecium bursaria*) は光合成生物のクロレラを細胞内に共生させる。この場合、共生体であるクロレラの概日時計が、宿主の概日リズムを支配してしまうことがわかっている [34]。前述の通り、Bruceの*per*変異体は葉緑体リズムにおいても長周期を示すので、現在のクラミドモナスにおいては核の時計がドミナントであることは明らかである [18]。しかし、このデータは従属的な振動体（葉緑体時計）の存在を否定するわけではない。かつてシアノバクテリアの細胞内共生によって生じた葉緑体は、現在のミドリゾウリムシのケースのように、宿主に対して何らかの時間的制御をしていたのではないだろうか。たとえ現在において葉緑体時計はないとしても、核の概日時計に対する何らかのフィードバックがあるのではないだろうか。葉緑体（光合成）の概日リズムは植物のリズムの代表格のようなものであるが、実は解らないことがまだ多い。クラミドモナスのような葉緑体の研究に適したモデルは、概日時計と葉緑体の関係を調べる上で非常に有用である。

6.2 光入力系

動物はえさを食べることで炭素源を取り込む従属栄養生物である。それに対して、植物は光合成で自ら炭酸固定を行う独立栄養生物である。クラミドモナスは光合成による炭酸固定もできるが、酢酸などの炭素源を培地に入れておくと、それを取り込んで利用できるため、光がなくても生育できる。これは光合成研究において非常に強力な特性であった。なぜなら、光合成変異体が致死にならずに分離できるからである。緑色植物の概日時計の光入力系の研究においてもこの特性は有用である。恒暗条件下において、シロイヌナズナなどの陸上植物では明瞭な概日リズムを示す現象（レポーター遺伝子）が限られ

ているが、クラミドモナスでは様々な現象において極めて明瞭なリズムを観察できる。従って、恒暗条件下での光パルスによる位相変化の詳細な解析により適している。クラミドモナスの光パルスによる位相反応のアクションスペクトルは走光性リズムを指標として調べられ、緑色光と赤色光、特に赤色光に対して強く反応することがわかった [35]。植物で赤色光というとフィトクロムが思い浮かぶが、フィトクロムの関わる現象が示すような遠赤色光照射による打ち消し効果は、クラミドモナスの位相反応では見られない [35]。また、全ゲノム配列からもフィトクロムのホモログは見つかっておらず [5, 16]、クラミドモナスには未知の赤色光受容体があると思われる。クラミドモナスの概日光受容体が見つければ、植物の概日時計の進化を考察する上で大変興味深い知見となるに違いない。

6.3 多細胞化

クラミドモナスは近縁種のボルボックスとあわせて多細胞化のモデル生物である。ボルボックスはクラミドモナスのような細胞が集まった“群体”と呼ばれる原始的な多細胞生物である。群体を構成する個々の細胞の見た目があまりにもクラミドモナスに似ているので、「クラミドモナスが集まったものがボルボックス」と誤解する人も多い。別種ではあるが、やはり極めて近縁であり、ROC55やROC114のような陸上植物を含む他の生物では見られない時計タンパク質も、ボルボックスにはホモログが存在する [19]。概日時計の多細胞化の初期段階のモデル系として、今後の解析が期待される。

6.4 翻訳後振動体 (Posttranslational oscillator)

これまで時計遺伝子の研究が進んできた生物と比べると、クラミドモナスの特徴は「真核の単細胞」という点である。今、真核生物の概日時計研究において最も重要な課題の一つは、「原核生物（シアノバクテリア）と同じか？」であろう。周知の通り、シアノバクテリアでは概日時計の試験管内再構成に成功し、遺伝子発現のフィードバックループを介さなくともKaiタンパク質のみで概日振動を生み出せることがわかった [36]。古くから知られている巨大緑藻カサノリの除核実験や [37]、最近のPeroxisomeのリズムの発見から [38-40]、真核生物においてもそのような翻訳後振動体が広く存在することは証明されているが、振動体の実体はまだ掴めていない。シアノバクテリアがそうであったよ

うに、このような生化学的振動体に切り込むには、単純なモデル系が有用であると思われる。単純な真核細胞のモデル系と言えば酵母 (Yeast) である。しかし、酵母は概日時計らしいものは持っているが [41]、リズムがあまり明瞭ではない。それならば、“Green yeast” クラミドモナスの出番ではないだろうか。

おわりに

クラミドモナスは、鞭毛や葉緑体に関連した学会や研究会等においては比較的メジャーなモデル生物で、Chlamy (日本ではクラミ) の愛称で親しまれている。時間生物学の分野では今のところマイナーな生物ではあるが、Green yeastの利点を最大限に生かせば、本分野に貢献できることがまだまだあると考えている。本稿を読んでいただいた方が、少しでも「クラミの時計」に関心を持っていただければ幸いである。

引用文献

- 1) Matsuo T, Ishiura M: *Int Rev Cell Mol Biol* 280:281-314(2010)
- 2) Boynton JE, Gillham NW: *Methods Enzymol* 217:510-36(1993)
- 3) Kindle KL: *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:1228-32(1990)
- 4) Remacle C, Cardol P, Coosemans N, Gaisne M, Bonnefoy N: *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:4771-6(2006)
- 5) Merchant SS, et al: *Science* 318:245-50(2007)
- 6) Maul JE, Lilly JW, Cui L, dePamphilis CW, Miller W, Harris EH, Stern DB: *Plant Cell* 14:2659-79(2002)
- 7) Michaelis G, Vahrenholz C, Pratje E: *Mol Gen Genet* 223:211-6(1990)
- 8) Bruce VG: *J Protozool.* 17:328-334(1970)
- 9) Bruce VG: *Genetics* 70:537-48(1972)
- 10) Bruce VG: *Genetics* 77:221-30(1974)
- 11) Mergenhagen D: *Eur J Cell Biol* 33:13-8(1984)
- 12) Mittag M: *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:14401-4(1996)
- 13) Zhao B, Schneid C, Iliev D, Schmidt EM, Wagner V, Wollnik F, Mittag M: *Eukaryot Cell* 3:815-25(2004)
- 14) Iliev D, Voytsekh O, Schmidt EM, Fiedler M, Nykytenko A, Mittag M: *Plant Physiol* 142:797-806(2006)
- 15) Schmidt M, et al: *Plant Cell* 18:1908-30(2006)
- 16) Mittag M, Kiaulehn S, Johnson CH: *Plant Physiol* 137:399-409(2005)
- 17) Goodenough UW: *Cell* 70:533-8(1992)
- 18) Matsuo T, Onai K, Okamoto K, Minagawa J, Ishiura M: *Mol Cell Biol* 26:863-70(2006)
- 19) Matsuo T, Okamoto K, Onai K, Niwa Y, Shimogawara K, Ishiura M: *Genes Dev* 22:918-30(2008)
- 20) Ledger S, Strayer C, Ashton F, Kay SA, Putterill J: *Plant J* 26:15-22(2001)
- 21) Matsuo T, Ishiura M: *FEBS Lett* 585:1495-502(2011)
- 22) Corellou F, Schwartz C, Motta JP, Djouani-Tahri el B, Sanchez F, Bouget FY: *Plant Cell* 21:3436-49(2009)
- 23) Okada R, Kondo S, Satbhai SB, Yamaguchi N, Tsukuda M, Aoki S: *Plant J* 60:551-63(2009)
- 24) Matsuzaki M, et al: *Nature* 428:653-7(2004)
- 25) Baldauf SL: *Science* 300:1703-6(2003)
- 26) 井上 勲: 藻類30億年の自然史, 東海大学出版会, (2007)
- 27) Adl SM, et al: *J Eukaryot Microbiol* 52:399-451(2005)
- 28) Hwang S, Kawazoe R, Herrin DL: *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:996-1000(1996)
- 29) Ral JP, Colleoni C, Wattedled F, Dauvillee D, Nempont C, Deschamps P, Li Z, Morell MK, Chibbar R, Purton S, d'Hulst C, Ball SG: *Plant Physiol* 142:305-17(2006)
- 30) Goto K, Johnson CH: *J Cell Biol* 129:1061-9(1995)
- 31) Byrne TE, Wells MR, Johnson CH: *Plant Physiol* 98:879-86(1992)
- 32) Straley SC, Bruce VG: *Plant Physiol* 63:1175-81(1979)
- 33) Ishiura M, Iwasa K: *Plant Cell Physiol* 14:935-39(1973)
- 34) Miwa I, Izumo T, Sonoda T: *J Eukaryot Microbiol* 43:231-6(1996)
- 35) Kondo T, Johnson CH, Hastings JW: *Plant Physiol* 95:197-205(1991)
- 36) Nakajima M, Imai K, Ito H, Nishiwaki T, Murayama Y, Iwasaki H, Oyama T, Kondo T: *Science* 308:414-5(2005)

- 37) Sweeney BM, Haxo FT: Science 134:1361-63 (1961)
- 38) O'Neill JS, Reddy AB: Nature 469:498-503 (2011)
- 39) O'Neill JS, van Ooijen G, Dixon LE, Troein C, Corellou F, Bouget FY, Reddy AB, Millar AJ: Nature 469:554-8(2011)
- 40) Edgar RS, et al.: Nature 485:459-64(2012)
- 41) Eelderink-Chen Z, Mazzotta G, Sturre M, Bosman J, Roenneberg T, Meroow M: Proc Natl Acad Sci U S A 107:2043-7(2010)

FBXL21によるCRYの安定化とマウス行動リズム制御

平野有沙[✉]

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻

はじめに

最初に、私が学部生のときからお世話になっている日本時間生物学会の学会誌に研究の紹介記事を書いていただけることに深く感謝申し上げます。「今年Cell誌に掲載された論文の要約を」という話ではありましたが、それだけでは味気ないので、できるだけ時系列に沿いながらこの研究成果がCellに受理されるまでの裏話も交えてぎっくばらんに書かせていただきます。詳しい日本語の紹介レビューはインターネット上で公開されている新着論文レビュー (<http://first.lifesciencedb.jp/>) に載せているので、あわせてご覧いただければ幸いです。

FBXL3とFBXL21は概日時計の発振に必須である

私は東大深田研に配属されてからずっと時計タンパク質の翻訳後修飾について研究を行ってきた。研究を開始した頃、F-box型E3リガーゼFBXL3によるCRYの分解制御が概日時計の周期調節に重要な役割を果たしていることが報告された [1-3]。これらの研究成果は、3つのグループからサイエンスとセルに同時掲載されたことも世界的に注目を浴びた。そこで、注目していたCRYのリン酸化とFBXL3によるユビキチン化との関連を探るべく、*Fbxl3*ノックアウトマウスを中山敬一教授（九大・生医研）より分与していただいたのがプロジェクトの始まりである。

まずは、FBXL3点変異マウスの表現型がFBXL3の機能欠損によるものなのかを確かめる必要があった。さらに、ほ乳類にはFBXL3と極めて似た相同タンパク質FBXL21があり ([4] FBXL3bと呼ばれることもある)、FBXL21による相補がある可能性も考えられたため*Fbxl21*ノックアウトマウスも分与していただき、マウスの輪回し行動を解析した。*Fbxl3*ノックアウトマウスは27.7時間のフリーラン

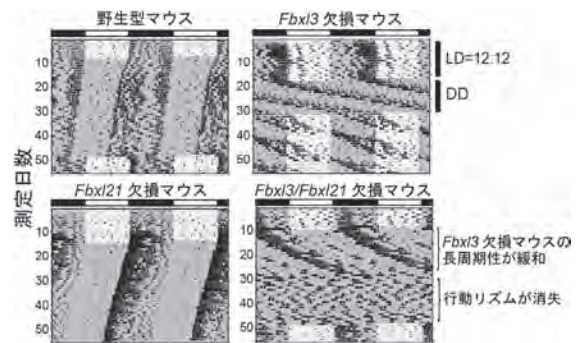


図1. *Fbxl3/Fbxl21*ノックアウトマウスの輪回し行動リズム

*Fbxl3*ノックアウトマウスは27.7時間のフリーラン周期を示した。*Fbxl3/Fbxl21*ダブルノックアウトマウスでは、*Fbxl3*ノックアウトマウスの長周期性が大きく緩和されていたが、一部の個体では行動リズムが消失した。

周期を示し、点変異マウスより著しくシビアナ表現型を呈した (図1)。一方、*Fbxl21*ノックアウトマウスにおいては、活動量のプロファイルに異常が観察されたものの、フリーラン周期とLDサイクルへの同調性には大きな影響が見られなかった。当初は、*Fbxl21*は何もやっていないのかとがっかりしたが、意外なことに*Fbxl3/Fbxl21*ダブルノックアウトマウスでは*Fbxl3*ノックアウトによる長周期性が大きく緩和されていた。自分のジェノタイピングのミスを疑って何回もジェノタイピングをやり直したが、どうもちゃんとしたダブルノックアウトマウスらしい。解析数を増やすにつれ、ダブルノックアウトマウスは周期が25.6時間に戻るだけでなく、DDにしてから数週間経つと行動リズムが消失する個体が現れることが明らかになった。つまり、FBXL3とFBXL21は概日時計の発振を安定に保つ働きがあることを見出した。

✉sahirano@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

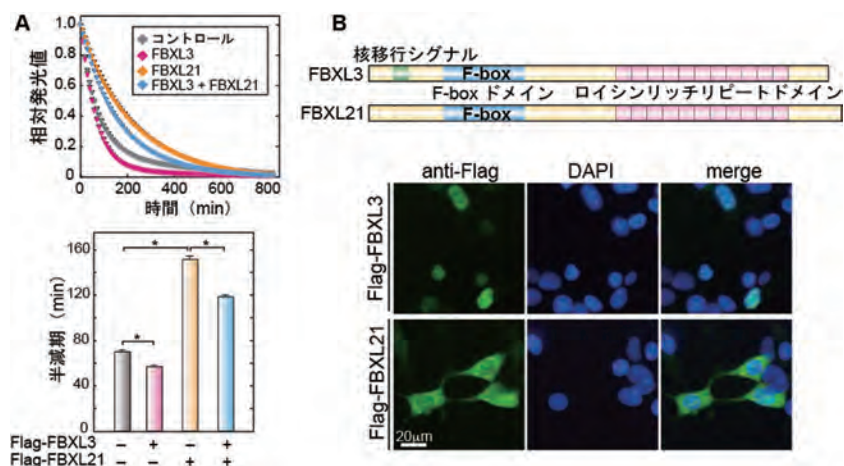


図2. FBXL21によるCRY1安定化と細胞内局在

A. 培養細胞にCRY1-LucとともにFBXL3またはFBXL21を発現させた。タンパク質合成阻害剤（シクロヘキシミド）を投与して生物発光を計測し、CRY1-Lucの減衰曲線から半減期を算出した。FBXL3によってCRY1の分解が促進される一方、FBXL21によってCRY1は安定化する。

B. 細胞免疫染色法によりFlag-FBXL3とFlag-FBXL21の局在を解析した。FBXL3は核に局在するが、FBXL21は細胞質に多く存在する。

FBXL21はCRYをユビキチン化して安定化する

FBXL21はCRY1と相互作用するという報告があったため [5]、FBXL21がCRYを基質として時計の調節を行っている可能性を検証した。まず、ユビキチン化アッセイを行い、FBXL21の過剰発現によりCRY1のユビキチン化レベルが上昇することを示した。FBXL3はCRYの分解を促進するため、培養細胞にFBXL3とCRYを共発現させるとCRYの発現量は劇的に減少する [1]。しかし、FBXL21とCRY1を共発現させるとCRY1のタンパク質量が増加し、FBXL3とFBXL21の両方を発現させると両者のCRY1への効果が相殺された。この発現量の変化が、CRY1の安定性の変化によるものかどうかを調べるために分解アッセイを行ったところ、やはりFBXL21によってCRY1は安定化していた（図2）。一般的にユビキチン化されたタンパク質はプロテアソームの分解ターゲットとなる例が圧倒的に多いが、FBXL21はCRYをユビキチン化して安定化するという予想外の事実が判明した。

SRBRでの出会い

2012年5月にフロリダで開催されたSRBR meetingにおいて、FBXL21の点変異マウス *Pasttime* (FBXL3点変異マウスは *Overtime* である) の発表を聴いた。発表していたのは、Joseph S. Takahashi ラボ (米国テキサス大学) の Dr. Yoo さんと、世界中で使用されている *PER2::Luc* マウスの生みの親である。それまでサンデスティンのきれい

な海を満喫してバカンス気分になっていたが、状況は一変した。急遽、教授とのディスカッションが始まり、論文を同時投稿できるように交渉することに決まった。かくして、相手が論文の投稿を少し待つことを承諾してくれたため、全身全霊を傾けて論文作製に打ち込むこととなった。このとき、マウスの行動データと核となる分子データしか手元になかった上に、一文字も論文が書けていなかった。帰国後すぐに予定されていたラボ旅行の集合場所でも深田教授と論文についてディスカッションしていたほどである。

FBXL21による細胞リズムと分子リズムへの影響

FBXL21が概日リズムにおいてどのような役割を果たすかをさらに詳細に調べるため、FBXL21による細胞リズムと分子リズムへの影響を解析した。*Fbxl21* のノックダウンによって細胞の概日周期は短くなり、細胞リズム周期に対して *Fbxl21* は *Fbxl3* とは逆向きの働きをすることが明らかとなった。さらに、*Fbxl21* ノックアウトマウスから樹立した繊維芽細胞において、*Cry1* と *Cry2* の mRNA 量が増加する一方、CRY1とCRY2のタンパク質量は著しく減少していた。培養細胞を用いた過剰発現系で得られた結果と一致して、FBXL21の欠損によってCRYタンパク質が不安定化していた。FBXL21の阻害による細胞時計への影響は、*Fbxl3* の点変異や機能阻害による表現型とは大きく異なっており、2つのF-boxタンパク質が極めてよく似た配列を持ちなが

ら、CRYと概日時計に対してまったく異なる働きをしているという興味深い結果を得た。

CRYのユビキチン化部位の同定

運良く別プロジェクトで行っていたCRYの質量分析（東大・医科研 尾山大明准教授との共同研究）により、CRY1には3カ所の、またCRY2では5カ所のユビキチン化部位を同定していた。そこで、CRY1とCRY2の間で保存されているリジン残基をアルギニン残基に置換し、FBXL3とFBXL21による分解制御または安定化制御を受けるかを調べた。その結果、K107R変異型CRY1ではFBXL21による安定化制御を受けなくなることを見出した。このことから、CRY1のK107（CRY2ではK125）がFBXL21による安定化に重要であること、FBXL21とFBXL3は互いに（少なくとも一つは）異なるリジン残基をユビキチン化してCRYの安定性を制御すると考えられた。Cellに投稿できるほどのデータをとるには到底一人ではできない実験量であったため、当時、私の下について卒業研究を行っていた中川智貴氏も動員して論文投稿ぎりぎりまで実験データを取り続けた。研究を初めてたった2ヶ月だったが、CRYのユビキチン化部位の変異体の作製と、FBXL3のNLS変異体の解析（後述）は彼が行ってくれたものである。

FBXL3はK48結合型ユビキチン鎖を伸長し、FBXL21は異なるユビキチン鎖を伸長する

CRYがどのようなメカニズムでFBXL21による安定化制御を受けるのか明らかにするため、CRYに付加されたユビキチン鎖の結合様式の同定を試みた。実際、CRY精製物の質量分析では、K48結合型ユビキチンの他にK63, K11結合型ユビキチンが同定されており、CRYに付加されたユビキチン鎖の結合様式には様々な種類があると考えられた。ユビキチン分子内の7つのリジン残基のうち、K48結合型ユビキチン鎖はプロテアソーム系分解の標的になることが知られている。そこで、K48以外のリジン残基を全てアルギニンに置換した変異ユビキチン（K48-Ub）を用いたアッセイを行った。野生型のユビキチン（WT-Ub）を用いた場合は、FBXL3とFBXL21が同程度にCRY1のユビキチン化を促進したのに対して、K48-Ubを用いるとFBXL3に比べてFBXL21によるCRY1のユビキチン化促進が大きく抑制された。つまり、FBXL3がK48結合型ユビキチン鎖を伸長するのに対して、FBXL21はそれとは異

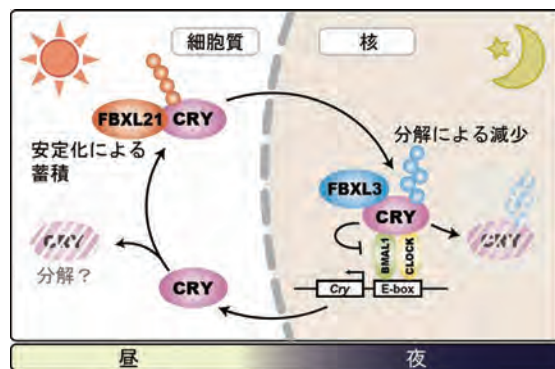


図3. FBXL21とFBXL3によるCRYタンパク質ダイナミクスの形成

細胞質においてFBXL21は分解機構と拮抗することによりCRYを安定化して蓄積を助ける。一方、夜の時間帯には核内で転写抑制の働きを終えたCRYはFBXL3による分解制御を受けて消失し、次の一日のサイクルが始まる。このような2つのF-boxタンパク質による逆相の拮抗作用によって、CRYタンパク質のダイナミクスが生み出される。

なる結合様式のユビキチン鎖をCRYに付加し、CRYを安定化することが判明した。

FBXL21は細胞質、FBXL3は核に局在する

FBXL21とFBXL3のN末端領域は互いにアミノ酸配列の保存性が低く、FBXL3のN末端近くには核移行シグナル様の配列があることを見出した。そこで、細胞免疫染色法によりFBXL21とFBXL3の細胞内局在を解析したところ、予想通りFBXL3は核に限定的に局在し [2]、NLS配列に変異を入れた変異型FBXL3では主に細胞質に存在した。一方、FBXL21は細胞質に多く存在することがわかった（図2）。これらの結果から、FBXL21とFBXL3によるCRYタンパク質のダイナミクス形成モデルを提唱した（図3）。つまり昼の時間帯においてCRYタンパク質が増加していくタイミングでは、FBXL21は分解機構と拮抗することによりCRYを安定化して蓄積を助ける。一方、夜の時間帯には核内で転写抑制の働きを終えたCRYはFBXL3による分解制御を受けて消失し、次の一日のサイクルが始まる。このようなCRYタンパク質のダイナミクスは、概日時計の安定な振動の維持に必要不可欠であると結論づけた。

おわりに

本研究成果と、順遺伝学を用いてFBXL21を同定したJoseph S. Takahashi（米国テキサス大学）らのグループの成果は、Cellに同時掲載された [6]。



図4.
左：Cellの表紙に採用されたデザイン。右：原案（広瀬健太郎氏デザイン）。FBXL3とFBXL21による概日時計の制御を、2人の女性が時計の針を互いに逆方向から押し合っている様子になぞらえてデザインした。右の絵の女性の着物の柄は、それぞれCRYの分解（散る桜）と安定化（満開の桜）を表している。

彼らは、細胞質でFBXL21はCRYの分解を促進し、核ではFBXL3と競合して安定化するモデルを立てている。ただ、細胞全体を見ればFBXL21はCRYを安定化していて、私共の実験結果と食い違いはない。実験系が異なるためそこから得られる結論やモデルが異なることもあるだろうし、これから明らかにしていくべき課題も多い。FBXL21によってCRYに付加されたユビキチン鎖の同定と、修飾されたCRYが実際に細胞内のどこに、いつ存在するのか。そしてFBXL21とFBXL3によるCRYの安定化と分解のスイッチングがどう行われるのか。想像以上に複雑な時計タンパク質修飾のネットワークの理解が今後の課題になる。

さて、Cellへの掲載が決まり、雑誌の表紙を狙うことになった。その頃、自身の学位審査も重なっていたのもあり、適当なラフスケッチを原案にしてプロのイラストレーターに頼めば良いかと考えていたところ、ラボの後輩（広瀬健太郎氏）が「是非、表紙に使ってほしい」とイラストを持ってきた（なんてタイミングの悪い…もうイラストレーターに依頼してしまったのに…）。結局、広瀬氏がデザインしたものをもとにイラストレーターに描いてもらい、広瀬氏がデザインしたものと一緒にCellの編集部へ送った。結果は、派手な見た目が編集者の目を引いたのかイラストレーターが描いたものが採用されたが、日本人にはより和風でシックな原案も人気があるようである（図4）。余談だが、広瀬氏は日本時間生物学会のロゴマークの考案者でもある。皆さんの研究成果が良いジャーナルに受理された際にはイ

ラストを描いてもらうのも良いかもしれない。今回の表紙については、インターネット上でいろいろ話題を呼んだようで、どこに行っても「あの表紙の人ですよ？」と言われる。これをきっかけに論文の方も多くの方に読んでいただければ嬉しい限りである。

文献

- 1) Siepkha, S.M., Yoo, S.H., Park, J., Song, W., Kumar, V., Hu, Y., Lee, C., and Takahashi, J.S. Circadian mutant Overtime reveals F-box protein FBXL3 regulation of cryptochrome and period gene expression. *Cell* 129: 1011-1023. (2007)
- 2) Godinho, S.I., Maywood, E.S., Shaw, L., Tucci, V., Barnard, A.R., Busino, L., Pagano, M., Kendall, R., Quwailid, M.M., Romero, M.R., O'Neill, J., Chesham, J.E., Brooker, D., Lallan, Z., Hastings, M.H., and Nolan, P.M. The after-hours mutant reveals a role for Fbx13 in determining mammalian circadian period. *Science* 316: 897-900. (2007)
- 3) Busino, L., Bassermann, F., Maiolica, A., Lee, C., Nolan, P.M., Godinho, S.I., Draetta, G.F., and Pagano, M. SCFFbx13 controls the oscillation of the circadian clock by directing the degradation of cryptochrome proteins. *Science* 316: 900-904. (2007)
- 4) Jin, J., Cardozo, T., Lovering, R.C., Elledge, S.J., Pagano, M., and Harper, J.W. Systematic analysis and nomenclature of mammalian F-box proteins. *Genes Dev.* 18: 2573-2580. (2004)
- 5) Dardente, H., Mendoza, J., Fustin, J.M., Challet, E., and Hazlerigg, D.G. Implication of the F-Box Protein FBXL21 in circadian pacemaker function in mammals. *PLoS One* 3: e3530. (2008)
- 6) Yoo, S.-H., Mohawk, J.A., Siepkha, S.M., Shan, Y., Huh, S.K., Hong, H.-K., Kornblum, I., Lumar, V., Koike, N., Xu, M., et al. Competing E3 ubiquitin ligase govern circadian periodicity by degradation of CRY in nucleus and cytoplasm. *Cell* 152: 1091-1105 (2013)

The Green Lab in the Brown Land

小島志保子[✉]

Department of NeuroscienceUT
Southwestern Medical Center

“We might be moving to Texas.”

2009年3月某日金曜日、恒例のラボミーティングはボスのこんな言葉から始まった。向かいに座っている大学院生は私に向かって“*What the hell (いったいどういうこと) !?*”と聞く。私は肩をすくめて答えた。“*I don't know...*” だって、本当に何にも聞かされていないだもん・・・。

私のボスであるDr. Carla Greenは1997年にAssistant ProfessorとしてUniversity of Virginiaに赴任、12年間にわたって教鞭を取った後、UT Southwestern Medical Center (UTSW) へと異動した。アメリカ東海岸に位置するバージニア州シャーロットビルから南部テキサス州ダラスまで約1200マイル (約2000km、直線距離にして青森県から沖縄県那覇市に相当)、アメリカ大陸の約半分を横断したことになる。アメリカにおいては、このようにラボ自体が移動することは決して珍しいことではない。その理由は多岐に渡るが、主なものとしては、PI (Principle Investigator = ラボのボス) が実家に近いところに住みたい、(PIの) 上司と馬が合わない、学科の方向性に賛成できない、配偶者や家族の希望、等があげられる。ただやはり一番大きな理由は、よりよい研究環境を求めて、もしくは移動先での昇進が約束されている、といったものであろう。

冒頭の爆弾発表があった後、当時ラボに在籍していた人間はその日のうちに一人一人個別にボスと面談を行い、今後の進路やそのオプションについての話し合いがもたれた。当時私は日本に職を見つけるべきか否か悩んでおり、ボスが異動するならこれはこれで日本に帰れという神のお告げなのかな、などと考えていた。さらにいえば、朝のラボミーティン

グでのアナウンスを鵜呑みにすれば、テキサス行きはその時点で100%の決定事項ではなく、今後に含みを持たせた言い方でもあった。そんなこともあり、元来楽天的な私は、“ま、テキサスに本気で移ると決まったら、そのときどうすればいいか考えればいっか”などと考えていたのである。そうこうしているうちに、予定の面接時間が来た。ボスのオフィスに向かい、ノックして中に入る。私が席に着き、開口一番ボスが放った言葉は“*You have to come with me.*”であった。中学英語で習うようにhave to ~は「~しなければならない」と訳され、かなり強い命令の言葉である。自主性を重んずるアメリカにおいて、have to という表現は自分のためには用いても、普通他人の行動には用いない (親から子等例外はあるが)。予想だにしていなかった言葉に面くらった私は防戦し、さらに攻撃に転じなければならぬ。どのくらいの確率でテキサスに行くつもりか聞くと、50:50だという。それなら、私行かなくたっていいかもしれないじゃ〜ん、と答える。さらに聞くと、テキサスに行きたいのは仕事上の理由だと言う。じゃ、バージニアに残りたい理由は何なの? と聞くと、仲のいい友達と離れるのはつらい、とのことである。その瞬間、私はテキサス行きは表面上は未確定でも、彼女の中では既に決定事項なのだと悟った。

その日から実際に引越しが完了する7月末までの正味4ヶ月間、ラボはカオスと化した。ラボ内の荷物をまとめ、要らないものは処分し、必要なものを選別する。さらに、輸送業者と話し合いを行い、ネズミ、ラボ機材、サンプル等の輸送の段取りを進め、テキサスで雇わなくてはならないスタッフの選考、面接を行う。面接に関しては非常に細かいルールがあり、少しでも個人情報に関することで業務に

✉Shihoko.kojima@utsouthwestern.edu

関係ないことを聞くとあとで「違法だ!」と訴えられる可能性がある。それを防ぐために地元の図書館へ行き、厚さ3cmほどもある法律関係の本を一冊読んで対策を練った。幸か不幸かこの4ヶ月間、ボスは学会等でほぼMIA (missing in action) で、スタッフの面接も私自身が行わなければならなかったのである。引越はラボだけでなく自分の個人的な住まいにももちろん及ぶ。当時私の住んでいたアパートの契約は年度の途中であり、中途解約をすると多額のペナルティーを払わなくてはならない。そこで、契約が終わるまでの間そこに住んでくれる人を探さなければならず、これまた相当な労力を要した。個人の持ち物の引越しに関しても業者と細かな打ち合わせを行わなければならなかった。どのくらいの広さの場所にすんでいるのか、子供はいるか、子供用の大きな遊具 (例えばトランポリン、裏庭におくブランコ等) はあるか、そして当然、銃を所持しているかについても聞かれた。

ラボと自分自身の荷物をトラックに積み込み、それを送り出して終わりではない。その後にはさらに約2000kmの長距離ドライブが待っているのである。全ての荷物を送り出した午後6時、はるかテキサスに向かって私はドライブを始めた。私の体の疲労はほぼ限界に達しており、この旅はお世辞にも楽しいものとは言えなかった。途中で立ち寄った街で車の鍵を紛失し、警察の厄介にもなった (アメリカでは鍵の紛失はJAFのような組織ではなく警察に頼むようだ)。また、先にテキサスに着いているはずの大学院生から電話があり、UTSWが我々の液体窒素タンクの用意をし忘れ、冷凍サンプルの行き場所がない、と言ったりする。またある日は、太陽が地平線の向こうに沈んでいくのを刻々と目視できるにもかかわらず、ホテルがある街に一向にたどり着かない。ホテルの予約もしていない。ガソリンはほぼ空なのにも関わらず、給油もできない (給油スタンドのある街にも遭遇しない)。私はこのただっ広い草原のどこかで今日は野宿? と一瞬覚悟したこともあった。

すったもんだの末、バージニアを出発して一週間と2000km後、ダラス市内に予定していた住まいに無事到着した。テキサス州ダラスはその周辺都市を含めたDFW (Dallas- Fort Worth) Metroplexとして全米第4位の人口を誇る大都市圏を形成し、商工業都市として名を馳せている。ダラスはまた、合衆

国第35代大統領J.F. Kennedy氏が1963年に暗殺された街として多くの人々の記憶に残されている。暗殺者が銃弾を放ったとされている建物 (通称“教科書ビル”) は現在博物館として機能しており、実際に氏が凶弾に倒れた地点にはX印が残されている (余談だが、彼の死亡はUTSWに併設するParkland Memorial Hospitalで宣告された)。また、第43代大統領であるGeorge W. Bush氏は大統領職の任期を全うした後ダラス市内に居を構えており、運がよければ本人若しくは夫人が散策しているのに出くわすこともできる。ダラスはスポーツの街としても知られ、アメリカの4大プロスポーツリーグ (NFL: アメリカンフットボール、NBA: バスケットボール、MLB: 野球、NHL: アイスホッケー) の全チームを抱える。2012年ガルビッシュ有の加入により俄然日本での知名度を増したTexas Rangersのみならず、2010-2011シーズンでNBAチャンピオンに輝いたDallas Mavericks、また成績はぱっとしないものの人気だけは高いDallas Cowboysなど、スポーツファンには垂涎の街である。

そのダラスのほぼ中心部に位置するUTSWは、1949年の創立以来5人のノーベル賞受賞者を輩出し、当時数百人程度のポストドクが研究に従事している。UTSW内には元々、赤パンカビの分子時計機構に明るいDr. Yi Liuや、オレキシシンとナルコレプシーのDr. Masashi Yanagisawa、NPAS2のDr. Steven McKnight等、時間生物学に造詣の深い研究室がいくつ也存在していたが、2009年にDr. Joseph Takahashi がNorthwestern UniversityからUTSWへ異動し、Department of NeuroscienceのChair (日本の学科長に相当) に着任したのに伴い、時間生物学への理解が急速に深まったように見受けられる。また意外に思われるかもしれないが、UTSW外でもテキサス州内には時間生物学研究に従事するラボが相当数存在する。例えば、Texas A&M Universityにはハエの分子時計に詳しいDr. Paul Hardin、赤パンカビの分子時計解析のDr. Deborah Bell-Pedersen、SCN細胞株を樹立したDr. David Earnest らが、ヒューストンにはPeriod1遺伝子を発見したDr. Cheng Chi Lee、マウス分子時計に影響を与える低分子化合物解析のDr. Jake Chenまた、概日時計とガンとの関連性を調べているDr. Loning Fuなどが在籍している。こういった面々とは、年に一度SECTS (Southeastern and Central Texas Society) for Clocksと呼ばれる会合で顔をあわせ、

ざっくばらんな雰囲気の中、活発な議論を交わすことができる。

Takahashi LabとGreen Labはラボの規模こそ大きく違うが、UTSWに移動した時期も、また研究の内容もそうかけ離れてはいないため、行動を共にすることが多くある。我々自身はお互いを“姉妹ラボ”だと思っており、試薬の貸し借りはもちろん、ラボミーティングも合同で行われる。Joeに関しては時間生物学会の会員の方々に改めて説明する必要はないと思われるが、時間生物学研究における第一人者である (http://en.wikipedia.org/wiki/Joseph_Takahashi)。あえて付け加えるとすれば、Joeの叔母にあたる方は著名なピアニストだったそうで、「原智恵子」でYoutube検索すると彼女の生前の演奏を聴くことができる。

CarlaとJoeが共に強調するのはプレゼンの重要性である。どんな聴衆、読者であっても理解できるプレゼンをすることが必須だと思っているし、受け手側もそれを期待する。道理でアメリカ人はプレゼンがうまいわけだ。ラボの大学院生（アメリカ人）に言わせると、「アメリカ人はバカなので、かみくだいてやらないとわからないの。」ということらしいが、自分の論文・研究を他人に理解してもらって共



図1：Joe生誕60周年記念祝賀会。サプライズパーティーだったため、企画は秘密裏に進行した。(2011年12月) A：赤いちゃんちゃんこを着せられたJoeが参加者にケーキを切り分ける。左隣は我がボスCarla。B：還暦は日本の習慣なので遺伝学的日本人が集合。左よりDr. Mariko Izumo、Dr. Joseph Takahashi、Dr. Nobuya Koike、右端が筆者。ちなみにアメリカではHalf Centuryすなわち50歳の誕生日の方が盛大に行われる。C：この日のために特注されたケーキ。右奥にマジパンで作られたアクトグラム、左奥に時計、そして計三匹のマウスが見てとれる。D：Takahashi Labのテクニシャン、Chryshanthiが作ってくれたアペタイザー。個々のマウスは半身の卵、耳はスライスアーモンド、尻尾はブレッツェルで出来ている。

感を得るためには、そういった努力は必要不可欠なのだろう。私自身のラボミーティングにおける発表でさえ、英語の用法までも直される。論文も私が何気なく使った一つの単語の本来の意味と、別の似通った単語との違い等、かなり詳細に説明してくれる。外国人なんだし少しくらい大目に見てくれてもいいのに、と思うこともあるが、いったん論文を書き始めればそんな言い訳は通用しない。毎回ありがたうお言葉を頂戴している。

Carla個人に限って言えば、やはり女性ならではのきめこまやかな気配りが大きな特徴だと思う。常にラボのメンバーがハッピーであるかどうかを気にかけ、そうでないときには理由に関わらず話を聞き、どうやったら状況が打開できるか相談にのってくれる。また、彼女の教育力には定評があり、University of Virginiaで学部生の指導を受け持っていたときにはDistinguished Teaching Award（学生の投票によるベスト授業をする教授No. 1）に輝いたこともある。医科単科大学に移動し、学生がその享受を受けられないのは個人的には少し残念だ。さらに、彼女は個々の自主性を非常に重視する。相手が学生であろうがポストドクであろうが、助言はするけど最終的に決めるのはあなたよ、という姿勢は常に一貫している。必要最小限の方向の示唆はするが、それ以外はほぼフリースタイルである。これは賛否の分かれるところだとは思うが、私個人の性格には非常にあったスタイルであった。逆に言えば、例えばボスに与えられたテーマで実験をして、そして結果を出す方がいいというタイプの方々には向かないラボであろう。

実験の結果はもちろんのこと、予期せぬ出来事が起こるのが海外生活である。2012年5月のある金曜日、普段はめったに鳴らない私の携帯電話が鳴り出

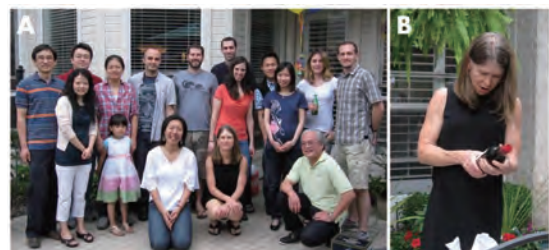


図2：Carlaの生誕？周年記念パーティー、於Green家。A：Green Labの新旧メンバー（とその家族）。旧メンバーは全米各地から集まってくれた。B：我々からの誕生日プレゼントに驚くCarla。ギフトは彼女の生誕年に作られたビンテージワイン。

した。電話に出ると相手はアパートの管理責任者で、非常事態なので可能であれば今すぐ家に帰ってきてほしい、という。どういうことかと詳しく聞くと、上階から漏水しており、私の部屋にすべて水が落ちているようだという。管理会社には鍵を預けてあったはずなので、勝手に入ってもらって構わないので今すぐにも状況を確認してほしいという、「鍵が見つからなくて・・・。」とのこと。何のための管理会社かと呆れたが、今ここで管理責任者相手にぶつぶつ言ってもしょうがない。ラボから車で約10分ほど離れた自宅に直行した。管理会社の立会いのもと、鍵をあけて中に入ると、確かに天井からかなりの量の水が滴っている。あまりの出来事に啞然としていると、管理責任者が「とりあえず保険会社に連絡した方がいい。ホテルに泊まらないといけないうにしても保険会社に連絡しないことには始まらない。」という。さらに細かい今後の対処について責任者と話をしているさなか、ドシンという音と共に天井が崩落した。これはしゃれになっていない。とりあえず身の回りのものをかき集め、友人宅に避難することにした。これまた呑気な私は、当初2-3日もすれば帰ってこれるだろうと考えていたのである。この先3ヶ月半もの長期間、ホテルに滞在することになるとはそのときの私には思いもつかなかったのだ。



図3：上階からの漏水のため天井が抜けた我が家(2012年5月)。

保険会社に連絡をすると、すぐにAdjuster(保険会社からの依頼で損害額の調査を行う専門家)がやってきた。部屋の簡単な見取り図を描き、被害がどの程度広範囲にわたっているのか調査する。同時に漏水専門の清掃会社を呼び、私に当座の修復費用として\$2000の小切手を手渡した。一般的にアメリカ人は預金残高が通常0なので、このような多額(!?)の現金の支払いにはすぐには対応できない。それでとりあえずの必要経費は保険会社からすぐに支払われる仕組みになっているようだ。Adjusterはまた、事故の詳細な原因を告げてくれた。実は上階の住人は電気パネルの修理中で、その間何らかの理由でパネルが爆発し、火災報知機がそれを感知し、スプリンクラーが作動し始めた。慌てた上階の住人と、電気修理技師は自分たちで水を止めようと走りまわったのだが結局それはかなわず、1時間以上散水し続けたとのことであった。事故が起きたことは仕方がない。彼らもまさかこんなことになるとは想像だにできなかったであろう。そのための保険である。Adjusterも「上階の住人の保険から全て支払わせる」という。当然である。しかし、これまた後に私の見通しの甘さを露呈する結果となるのである。

まず修理に時間がかかった。最初に、私自身が修理を請け負ってくれる施工業者を探さなければならない。言わずもがな、異国で信頼できる業者、しかも複数(金額を比較するため)を探すことは容易でない。当然、保険会社は金額を抑えるべく、独自の業者から別に見積もりをとる。ちなみに私の選んだ業者Aの見積もりは\$24K、業者Bは\$16K、対して保険会社の見積もりは\$10Kであった。結局業者Bが\$10Kでやってくれることになったが、本当の適正価格は私にはわからない。費用の面でようやく合意し、いざ修理が始まった。もちろん日本のように全てことがスムーズに進むわけがない。天井や壁をはがすと、外からは見えなかったダメージが表面化する。もちろん施工業者はその修理をすべきだという。保険会社はその支払いを渋る。アパートの管理会社は建物にどのような修理が施されたのが逐一報告してほしいという。この三者に挟まれた私は毎日のように誰かと打ち合わせをし、その結果を報告し、明日の予定を確かめ、疲れた体でホテルに帰るといった日々を過ごした。ちなみにこれと平行して論文のリバイスを2ヶ月間で終わらせなければならなかった。

晴れて修理が完了し、ようやくホテルから住み慣れた我が家に帰った。ほっとするのも束の間、新たな問題が起こる。今度は上階の住人の保険会社が、我が家の修理費用の支払いを拒否したのである。後で分かったことだが、こういったケースはアメリカ全土でよくあることらしい。保険会社の調査によれば、今回の事故の原因は電気パネルであって、住人ではない。したがって、彼に法的な過失は一切ない、というのが理由である。これにはさすがの私も頭にきた。私は全くの被害者であり、びた一文払うつもりはない。それでなくても不自由な生活を強いられ、余計な支出もかさみ、慰謝料すら受け取ってもおかしくない状況である。一応、私自身の保険があったので修理費用は全額カバーされるようだったが、そのためには私が免責分（\$1000）を負担しなければならないという。私はすぐさま、上階の住人の保険会社に連絡し、事故は彼の住居から発生しており、広義には彼に過失があると主張する。しかし保険会社は、法的には彼に過失はない、の一点張りで埒が明かない。法律の専門家にも相談し、Small Claims Court（小額の案件のみを迅速に処理する裁判所）へ訴訟を起こすことも考えたが、Small Claims Courtにはその判決に対して強制能力がないこと、また保険会社の決定は違法ではないことの二点より、断念せざるを得なかった。次に上階の住人に直談判した。いくら法的責任能力がなくても、大方の人間は申し訳ないと思うものだし、全額は支払わないかもしれないが、多少の援助をしてくれる場合が多いと聞いたからである。Emailで状況を説明し、多少なりともContribution（寄附）する気があるかとたずねた。彼からの返事が、また度胆を抜かれるものであった。「それは私には何の関係もない。したがって支払う気は毛頭ない。」という内容だったのだ。ちなみに彼は事故当日、我が家まで様子を見に来た。あくまで様子見、である。謝罪に来たのではない。ご存知の方も多いと思うが、ここアメリカでは謝罪の言葉を口にすることは、自分に過失があるのを認めることと同義である。したがって、事故の原因が法律上確定するまでは決して謝罪の言葉は口にしないのである。頭では分かっているけれども、こういった対応は、被害者感情からするとかなり不愉快であった。とにかく腹の虫がおさまらない私は次なる手段に出た。Texas Department of Insurance (TDI) に不服を申し立てたのである。TDIは州が管理する組織で、保険が正当に適用さ

れ、補償されているかを取り締まる機関である。初めは半信半疑だったが、不服の申請には料金が不必要だったこともあり、だめもとで書類を申請した。すると一週間もしないうちにTDIからは調査開始のお知らせが届き、二週間後には保険会社から「申し訳ありません、すぐさま小切手をお送りします。」との電話が届いた。これにはさすがに驚いた。その後また一週間ほどして実際に手元に小切手が届き、事故発生から7ヶ月半後、ようやく一件着落と相成ったのである。

これらの出来事より私が学んだのは「人生何が起こるかかわからない」である。海外に居住の場合はおさらだ。突然の出来事に母国語以外で対応するのもこれまた骨の折れる作業であった。経験のある方には共感していただけたと思うが、最初は電話での会話ほど嫌なことはなかった。音以外に相手とコミュニケーションをとる手段がないのだ。さらに、引越しや建築素材に関してのボキャブラリーは率直に言って幼児レベルである。しかし、これがまたアメリカのいいところでもあるのだが、聞けば丁寧に答えてくれる。逆に質問を投げかけなければ理解しているものとみなされてしまうのである。私も日本人、最初はいろいろ聞くのには躊躇した。大体英語が聞き取れずに何が理解できないのかすらあいまいな場合も多くあった。しかし、彼らの言うように“*No question is stupid*”。それを心に留め何でも分からないことは聞き続けた。おかげで、今では大体のことは理解できるし、ことの大小はあれども、大方のことには対処できると自負している。

ここでは、あえて研究そのものには焦点をあてなかった。最近の個々のラボの研究内容についてはインターネットに情報が氾濫しているし、この号が印刷される頃にはここに記された情報の全ては古くなってしまっていることが容易に想像がつくからである。ここでは主にインターネットからは得られない情報をお伝えすることに専念したつもりである。日本人は大体手先も器用で勤勉、少なくとも私のまわりでは日本人ポストドクで重宝されてない人を見たことがない。日本人の海外研究生活でむしろ重要になってくるのは研究以外の部分のような気がする。生活基盤が安定しなければ、コンスタントに結果を出すのは難しいと思うのだ。だからこそこれから海外に出て自分の力を試してみたいと思っている方々には、研究そのもの以外にも障害はいろいろあるの

だ、ということをお伝えしたかった。住み慣れた日本から離れるということは、自分にふりかかるかもしれない災難も、グローバルスケールになる。「日本では～なのに、」という言い訳はここでは通じない。ただし、人間関係や言語、生活に関する知識等、得るものも非常に多く、海外生活はかけがえのない人生の1ページになることは間違いない。近年

は海外に職を求める人があまりいないと様々なところで聞きするが、食わず嫌いする前に一回試してみてもいいんじゃない?とってやまない。このエッセイが躊躇している方の背中をポン、と押すことができたならこの上なく光栄である。ま、あんまり良い経験書いてないけど。

書 評

糸 和彦[☒]

睡眠学Ⅱ 睡眠障害の理解と対応
 宮崎総一郎・大川匡子・山田尚登編著
 192頁、2,500円
 北大路書房（初版：2011年9月）



「睡眠学」は、「睡眠」という生命現象を中心に成立する学際的学問分野である。睡眠が動物のみに認められる点で、「時間」をキーワードとして植物まで含む「時間生物学」より、やや範囲は狭いとはいえ、基礎生物学から臨床医学まで幅広い分野を含む。睡眠が概日周期に制御されることから、睡眠学と時間生物学にはオーバーラップも多い。本書がカバーするのは、その中でも医学分野のみだが、それでも耳鼻科と精神科の教授が編集していることからわかるように幅は広い。本書は、そのエッセンスをコンパクトにまとめたところに最大の特徴がある。また、睡眠障害の分類を説明する1章から6章は、従来の成書にもある教科書的部分だが、7章以後は、ライフスタイルとの関係、学校などでの指導、労働時間との関係、睡眠評価法と、実践的な章が続き、泌尿器科疾患を独立して取り上げている点も含めて、ユニークである。睡眠障害の診療に従事したり、あるいは養護教諭や保健師など、公衆衛生的視

点で睡眠について考える専門職には良いガイドブックとなろう。コンパクトなので、入門書としても好適である。さらに、コンパクトで記載が不十分になる点は、具体的な症例を紹介することで補っている。この症例提示は、特に初心者には役に立つと思われる。欲を言えば、もう少し症例を増やし、その索引もあると良いと思う。なお、本書は睡眠医学各論という意味で「睡眠学Ⅱ」と名付けられており、総論にあたる「睡眠学Ⅰ」も計画中とのことである。
 （糸 和彦）

「体内時計の謎に迫る 一体を守る生体のリズムー」
 大塚邦明（著）
 256頁、1,580円
 技術評論社（初版：2012年2月）



本学会会員の著書も含めて、これまでも何冊か、体内時計の仕組みや役割を紹介する一般書が出版されてきたが、本書は従来の本にはない新鮮な視点が多数盛り込まれており、楽しく読むことができる。著者は循環器内科医であり、心臓の鼓動という秒単位のリズムとそのより長い時間単位での変動解析の専門家であるが、2章には、1日の各時間帯の中で

☒（未稿）

時間生物学 Vol.19, No.1 (2013)

起きやすい疾患の病理的基盤が詳細に述べられる。時間帯ごとに、これだけ詳しくまとまった説明は他書にはないし、また、この章を読むことで、疾患発生の日内変動の概要に加えて、その基盤となる循環器系疾患の病態生理が、クリアにまとまって理解できるのが副産物である。5章、6章では、最新の時計遺伝子ノックアウトマウスの研究結果などの紹介から、時間医学の成果の実践法まで、臨床医としての視点が参考になる。しかし、本書の圧巻は4章の「時間構造とクロノミクス」で、科学的には、まだ、ほとんど解明されていない週単位、月単位、年単位、1.3年単位といった、概日周期以外の種々の周期の生物リズムに着目して、文献及び自身の研究データを解説している。現時点では、どこまでリズムと呼んで良いのかわからないような周期のリズムもあるし、太陽の活動周期との一致などの大胆な仮説もある。しかし、それら全てを自身の研究データの解析や、文献を参照して追究する姿勢には、躍動感があふれ、科学者としての知的好奇心の原点が感じられて、エキサイティングである。時間生物学の専門家にこそ、読んで欲しい本だと思う。

(糸 和彦)

「〈生命〉とは何だろうか ～表現する生物学、思考する芸術」

岩崎秀雄（著）

288頁、840円

講談社現代新書（初版：2013年2月）



著者の岩崎さんは、若手気鋭の時間生物学研究者だが、それに加えて、科学史、切り絵の専門家でもある。そして、現在は、metaPhorestを始め、生物学と芸術を融合するユニークな活動を積極的に展開している。その多彩な経験と知識から、生物学が対象とする〈生命〉について考えたのが本書である。岩崎さんの3つの専門は、理系の学問、文系の学問、そして芸術と、一般的には、かけ離れているとされる領域にまたがるが、本書を読むと、それらが密接に関係し、相互に支え合い、現在の活動につながっていることが理解でき、とても感銘を受けた。

まず、1章では、生物を理解するために、「分解して調べる」のではなく、「作ってみる」という考え方が紹介される。確かに、調べて仕組みを知るだけではなく、作ってみて、初めてわかることも多い。そのような方向性を持つ分野を、合成生物学と呼ぶが、2章では、その学問分野を発展させるために、どのような活動がされてきたかが記載される。異分野の若手生物学研究者が集まり、刺激を与えあいながら、新しい分野を拓く様子には、わくわくさせられる。3章では、著者ならではの科学史家としての知識が発揮され、生物学者が〈生命〉をどのようにとらえてきたかが概観され、非常に興味深い。4章では、なぜ生物学の活動が芸術と重なるのか、つまり、科学という客観性が重視され、主観性が重視される芸術とは、一見、対極に置かれそうな二つの領域が、どう関係するのかが解説される。最終章では、ここまで著者が説明してきたことの具体例として、実際に現代の芸術の中で、生命や生物学を扱った作品が多数紹介されていて、とても面白い。

全体を通して、生物学者にとっても初めてと思える内容が多く、いろいろな分野の人が楽しみながら、〈生命〉について考えを深められる本である。

(糸 和彦)

第19回日本時間生物学会学術大会報告

本間さと

北海道大学大学院医学研究科 時間医学講座

平成24年9月15-16日の両日、北海道大学学術交流会館にて第19回日本時間生物学会学術大会を開催しました。これまで11月に開催されることの多かった本大会ですが、札幌での開催ということで、9月に繰り上げての会期としました。平成23年度大会からわずか数ヶ月で抄録申込みが始まるというスケジュールであったにも関わらず、学会員の皆様には多数の演題を登録し、また、多くの方々に札幌までお越しいただき、心より御礼申し上げます。

本年の時間生物学会学術大会は参加者総数273名を数え、2日間の会期で、2題の特別講演、8つのシンポジウム（計40題）、16題の口頭発表、108題のポスター発表と、合わせて166題の発表があった。第19回大会の新たな試みとして、各シンポジウムでは、3題を指定シンポジストの講演とし、2題は公募シンポジストとして、予め特定のシンポジウムに応募してきた一般発表の中から選定した。応募演題にはかなりのバラツキがあり、一方、若手の応募数とは別に、シンポジウムを組んで今、会員に訴えるべきテーマというのもあるため、すべてのシンポジウムに公募枠を設けるのは難しいということも分かった。

プログラムでは、9月15日に、コロンビア大学教授、R.Silver 博士による特別講演「Integration of external and internal input signals in the brain's master clock」と、4シンポジウム「ほ乳類中枢時計視交叉上核の謎にせまる」「光合成生物の時計システム多様性とその形成原理」「末梢臓器振動体の臓器特異性、同調、相互作用」「精神疾患の時間生物学的基盤」が開催された。午後には2時間のポスター発表があり、会場では、熱気で空調が追いつかない状態であった。また夕方に口頭発表を2会場で行った。一般演題をすべてポスターにするかどうか事前に検討されたが、若手の口頭発表の機会が非常に減少していることを考慮し、本大会では、口頭でまとまった時間発表できる機会を持つべきとの結

論に達した。夜には、懇親会が会場近くの京王プラザホテルで開催され、舌鼓をうちながら、懇親と昼間の討論の続きで盛り上がった。

9月16日にはバンダービルト大学、C.Johnson博士による特別講演「As time glows by: Circadian clocks from populations to molecules」と4シンポジウム「周期決定機構の頑強性と柔軟性」「生物時計の同調機構を探る」「生物時計と時を刻む分子の翻訳後修飾制御」、「生活リズムを治すと病気も治る？」と総会、奨励賞・優秀ポスター賞の受賞式と受賞講演が開催された。

関連行事として、大会前日には、復活した「Aschoff-Honma 賞」の受賞式とジュネーブ大学、U.Schibler博士の受賞講演が、また大会2日目の9月16日夕方から17日には、私が代表をしている北海道大学先端的光イメージング拠点形成プロジェクトの第4回国際シンポジウムInternational Photonic Bioimaging symposiumが、いずれも同じ会場で開催された。このシンポジウムには、ケンブリッジのM.Hastings博士をはじめ、4名の海外からの招待者を含む11のシンポジウム講演がなされた。2つの国際会議の間に日本時間生物学会が挟まり、参加者は、本大会参加の前後に参加無料の国際会議にも出席していただくという趣向で、学会員の国際化にも多少は貢献できたかと思われる。

9月半ばの開催とし、学会員の皆様には、さわやかな北海道の初秋を感じ取っていただくのが当初の予定であったが、蓋を開けてみると、札幌气象台始まって以来の猛暑となり、残念ながら、このもくろみは外れてしまった。しかし、会場では外気の暑さによりも熱い発表と討論がなされ、無事日程を終えることができた。会期中は、気温を除けばまずまずの天候で、連休の数日北大キャンパスの散策を楽しんでいただけたのではないかと思う。昨今、学会の役割は、学問以外にも、人的ネットワークを広げ、若手には就職やキャリアアップの機会ともなってい

る。今後、さらに、学会の多面的な発展を期待したい。学会の皆様には、改めてお礼を申し上げますと共に、本年の記念すべき第20回大会には、さらに多くの皆様の参加を得て、大阪大会を盛りあげていただきたいとお願い申し上げます。



図1：講演をするSilver博士



図2：質問に答えるJohnson博士



図3：Silver博士の講演会場



図4：ポスター会場

第19回日本時間生物学会学術大会 体験記

本間元康

(独) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 リサーチレジデント

2012年の9月15、16日に北海道大学学術交流会館で開催された第19回日本時間生物学会に参加しました。残暑の東京とは違い、快適な気温の札幌はとて過ごしやすかったです。本題に入る前に、少し自己紹介をさせていただきます。私は心理学科卒でヒトの認知・行動に関心を持って研究しています(多様な

ジャンルを受け入れている時間生物学会の懐の大きさに敬意を払います)。2010年から現所属の国立精神・神経医療研究センターに移り、心的外傷後ストレス障害(PTSD)における恐怖学習メカニズムの研究に携わっています。ヒトの行動または症状を測定し、そしてなぜそのような行動になるのかを説明

するために核磁気共鳴画像法や近赤外線分光法などのニューロイメージング手法、眼球運動や皮膚発汗抵抗などの生理指標を使っています。私が初めて日本時間生物学会に参加したのは2010年の大会で、縁もあって大会の裏方を手伝わせてもらいました。特に印象深かったのは、会場補佐を務めたシンポジウムでは、一日を通して最先端の遺伝子研究が発表されていたことです。遺伝子関連の研究には疎く、最近遺伝子多型に足を突っ込み始めた私にとって、理解度を求められるテストがあったとしたら間違いなく赤点だったと思います。しかしながら人間の行動原理を説明するツールとして遺伝子解析は強力な武器であると感じました。

そのような私のバックグラウンドの影響で、今大会では概日時計と精神疾患の関係を議論するトランスレーション研究に注意が向きました。特にシンポジウム「精神疾患の時間生物学的基盤（オーガナイザー：内山先生、三島先生）」に感銘を受けました。それはマウスとヒトの架け橋、そして概日リズムをベースとした睡眠・覚醒障害や季節性感情障害、うつ病への視点など、一つ一つの発表内容だけでなく、全体の構成が素晴らしかったからです。

まず3人の先生方がマウスを用いた実験報告をなされていました。内匠先生の発表から、時計遺伝子の評価は蛋白質あるいはmRNAから定量的に計れる点、および脳視床下部視交叉上核だけでなく末梢組織にも存在する点が大きなメリットであることを詳しく知れました。そしてマウスの遺伝子におけるリチウムやGSK3 β が気分障害に大きく関与するという内容を聞き、基礎的な遺伝子解析と精神疾患の臨床治療の大きな架け橋を先導しておられると感じました。続いて宮崎先生と安尾先生の発表ではストレス性睡眠障害モデルマウスにおける光照射効果の研究を聞きました。特に宮崎先生の研究は、マウスに長期のストレス負荷をかける点で強い関心を持ちました。我々のラボでは恐怖記憶ストレスが長期に渡って慢性化するPTSDに着目しており、不安に関連する多くの精神疾患への応用性を感じました。また安尾先生の発表では、同じくマウスにおける光照射の効果を行動とセロトニンの解析から検討していました。高照度光は季節性感情障害の改善に寄与する可能性を示されており、高照度光を用いたヒトの学習促進メカニズムも検討している我々にとって大変意義深い内容でした。以上の発表はマウスの実験

でありながら、ヒトへの臨床応用を目指す志を強く感じました。後半の北村先生と金野先生の発表は、ヒトのうつ病に対して概日リズムがどのように関与しているかという内容で、直接的な臨床研究の印象が強かったです。北村先生は健常者のクロノタイプ（朝型・夜型）に着目し、概日時計と抑うつ状態の関係についての大規模調査を行い、概日時計の乱れがうつ病発症のリスク要因になる可能性を指摘していました。健常者であっても、睡眠を含む概日時計の乱れが精神疾患発症のリスクになりえるという知見から概日時計の身近さを考えさせられました。また金野先生は、ヒトの深部体温やホルモン分泌に着目しており、こちらも概日時計の異常が様々な精神疾患のリスク要因となりえる可能性を指摘していました。シンポジウムのまとめという観点からも興味深い発表でした。

マウスを使う利点はたくさんあると思いますが、代表的な利点は（倫理を含めた）実験効率や再現性の高さだと思います。マウスとヒトの限られた共通項に着目し、ヒトの最も原始的なシステムを解明しようというスタンスだと解釈しています。ただし、ヒトの精神疾患メカニズムはより高次で複雑なシステムが関与しているはずなので、マウスの結果をヒトに適用しようとすると、まだまだ大きな隔りがあるのかなと感じています。しかし概日時計は生物全般に共通する基盤的メカニズムの最たるもので、おそらく高次のシステムにも強い影響を与えていると思われる。その点で、概日時計の観点から進める基礎と臨床のトランスレーション研究は、今後も重要な視点であると再確認しました。

日頃ヒトの行動実験をしていると、各個人に同じ課題をさせているにも関わらず、よくもここまでデータのバラツキがでるものだなあと感嘆（ため息？）しています。ただ、このバラツキこそ生物特有の特徴であり、ヒトにおいては個性を形成する本質だと思っています。その個性が日常生活に支障を来す方向に向かった一つの例が精神疾患であるとも考えます。本大会への参加を通じ、ヒトを扱う研究に携わっている研究者として、行動・症状を説明しえるツールを広く深く理解し、何がヒト以外の生物と共通する根源的システムで、何がヒト特有の高次のシステムなのかを熟考しながら、基礎と臨床を結び付けられる研究を進めていきたいと強く感じました。

第19回日本時間生物学会学術大会に参加して

平松 舞

宇都宮大学国際学部国際社会学科2年

私にとってこの日本時間生物学会への参加はまさに「初めてづくし」の連続でした。北海道を訪れたことも、学会で発表したことも人生で初めての体験でした。

ポスター発表の研究内容は、3種類のホタル（ゲンジボタル、ハイケボタル、およびクロマドボタル）を対象として、それぞれの種が示す発光のサーカディアンリズムの特性を明らかにするというものです。採集した地域別に、発光リズムの性質の比較、様々な温度条件下におけるホタルの発光サーカディアンリズムの周期を調べました。このような研究を行った理由としては、私の住む栃木県では多くの野生の生物が棲息する里山が普通に見られることが挙げられます。栃木県の里山では今でも多くのホタルを見ることができます。ホタルが自分の身近にいることを知ってから、ホタルの発光サーカディアンリズムを解明したいと思いました。ホタル由来のルシフェラーゼはサーカディアンリズム研究において、体内時計に制御された遺伝子発現の発光レポーターとして広く利用されています。遺伝子導入を行っていないごく普通のホタルたちは「Living reporter system」として自発発光の美しいサーカディアンリズムを示してくれました。

幸運にもポスター賞を受賞させて頂きましたが、私のポスターを見て私の所属に疑問を抱かれた方も多かったかもしれません。会場でも実際にその問いを多く受けました。私の所属は「宇都宮大学国際学部国際社会学科」で、博士課程でもなく、修士課程でもない、学部の2年生です。私は一度社会で数年間働いた後に社会人入試枠で平成23年に大学に入学致しました。今年で30歳になります。私の所属する国際学部での勉強は「社会科学」がメインです。「自然科学」のサンプリングや、白衣を着用してピペットを握る実験などは初の体験でした。正直、畑の全く異なる自分がこの学会に参加させて頂いて良いものか、受け入れてもらえるかどうか、最初は強

い不安と戸惑いがありました。しかし私は兼ねてより「時間生物学」に関心を抱いており、是非とも参加したかったです。私は白夜と極夜の影響を色濃く受けることで知られる北欧に長期間住んだ経験があり、友人の中には長きに渡る睡眠障害や季節性のうつ病に似た症状を持つ人たちがいます。自分自身も白夜と極夜の生活を通し、少なからずそういった影響を受けました。自分の体験と北欧の人々の生活を間近で見てきたことで体内のホルモンや体のしくみ、体内時計や睡眠機能がどうなっているのか疑問を抱いたのがきっかけで「時間生物学」に興味を持ちました。

学会が始まると聞いたこともない横文字ばかりの遺伝子名（例えば*Cry*遺伝子）や、「視交叉上核」、「甲状腺刺激ホルモン」などといった名前だけは知っている術語が飛び交っていました。今なお正確な理解はできていません。しかし、講演では最先端の研究の話の拝聴することができ、多くの生物種が研究対象になっていることを知りました。それぞれが持つサーカディアンリズムの性質は本当に興味深く、長い年月を経ながら地域や生息環境などによって独自に体の変化を行ってきたことを感じさせられます。様々な生物が示すサーカディアンリズムはアイデンティティーそのものだと感じました。

私が一番興味を惹かれた講演は、第10回日本時間生物学会学術奨励賞の臨床・社会部門で受賞された産業医科大学の久保達彦先生の受賞記念講演でした。「時間生物学」的観点からみた社会問題へのアプローチはとて斬新で、「社会科学」と「自然科学」の両方の視点を持つことの重要性を再認識した次第です。世間では「理系・文系」とよくカテゴライズされますが、日々学びながらカテゴライズすることこそ、無意味なのではないかと感じるようになりました。もちろん物理的な区分けは実務上必要であり、内容が異なっているために完全に同化することはできません。しかし私が言いたいのは壁を作る

必要はないということです。分野を超えた連携や交流が積極的にあって良いはずだと思っています。

多くの社会問題が引き起こされる現象には、一見異なる社会科学的要因と自然科学的要因が深くかかわっています。東日本大震災以降、カテゴリーを超えることの重要性は大学の学びにおいても言われ始め、宇都宮大学では「3.11と学問の不確かさ：震災後の大学で考える」というタイトルの授業が開講されるなど、理系文系の壁を越えた内容の授業も増えています。畑の違う分野への進出は苦手意識が先行し、困難な時も多いのが現状です。しかし、そこにこそ「新しさ」があるはずで、片方だけ見ていれ

ば良いわけではなく、広い視点で問題意識や人脈を築き、柔軟性を持つことなどが重要だと感じます。それらは多くの「アイデア」や「意識と思考」を目覚めさせます。この学会に参加して私は「今後も自然科学と社会科学を繋ぐ部分に着目していきたい」との思いを新たにしました。来年もまた日本時間生物学会に参加させて頂いてディスカッションを深められることを楽しみにしております。

本学会に参加して発表するにあたり、宇都宮大学農学部の飯郷雅之先生には多岐にわたってアドバイス、ご指導を頂きました。心より感謝申し上げます。

生物リズム若手研究者の集い2012の報告

池上啓介¹⁾、小野大輔²⁾、中畑泰和³⁾、藤原すみれ⁴⁾、村山依子⁵⁾

¹⁾ 名古屋大学大学院生命農学研究科 (現: 近畿大学医学部)

²⁾ 北海道大学大学院医学研究科

³⁾ 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科

⁴⁾ 産業技術総合研究所生物プロセス研究部門

⁵⁾ 早稲田大学理工学術院 (現: 熊本大学大学院先導機構)

去る2012年8月4日、5日の二日間にわたり、「生物リズム若手研究者の集い2012」という合宿形式の研究会を筑波研修センターで開催しました。

学生、ポストドク、若手教員を中心に59名の生物リズム研究者および講師の先生11名と世話人5名が集まり、講演やディスカッションを行いました。会のプログラムなど詳細は研究会のHP <https://sites.google.com/site/biologicalrhythm2012/>を参照して頂ければと思います。この会は「生物リズム夏の学校」(2010年)、「生物リズム若手研究者の集い2011」に引き続き、3回目の企画です。今回も本学会誌の紙面をおかりして「生物リズム若手研究者の集い2012」の会および研究会後に実施したアンケートをふまえた報告をさせていただきます。また本研究会のHP上で、今後この研究会をどのようにしていけばよいかなど議題を挙げ、座談会形式で報告する予定です。私たち若手のこのような活動をどのように考えるか、様々なご意見があるかと思えます。学会員の皆様からのそのようなご意見を直にお聞かせくださると幸いです。ご意見ご質問は chronobiowakate@googlegroups.comで随時受け付けております。

世話人の交代

2012年の研究会は、2011年度に引き続いて2回目の池上、藤原、新しく加わった小野、中畑、村山の5人の世話人で準備をしてきました。今回の研究会から、会の発起人であり過去2回の研究会を牽引してきた伊藤、西出、吉種が世話人から退いています。

世話人を2年交代としたのにはいくつか理由があります。一つ目は研究会の運営上の理由で、運営に関するノウハウは2回目の世話人から1回目の世話人へ受け継げるためです。二つ目は世話人個人の成

長のためです。研究会の開催に関する様々な準備で特に研究会の直前は、本分である研究に影響が出てしまいます。しかし、研究会を運営する側になって広がった視野、分野を超えた人とのつながりは自身の研究の幅を広げ、今後の研究生活の糧となります。このプラスとマイナスの効果を考えると、2年というのがちょうど良いのではと考えました。3つ目は、少し大きく言ってしまうと時間生物学会や日本の生物研究の将来のためです。世話人の経験は、私たち若手研究者を一回り成長させます。多くのやる気のある若手研究者が世話人を経験することで、時間生物学会の若手の力の底上げと連携が実現できると期待されます。4つ目は、この研究会を決まったものにせず、新しいことにチャレンジできる場になりたいという意図です。若手研究者がその時々に必要なと感じることをこの研究会でチャレンジする、もし必要がなくなれば研究会はなくなることとなりますが、それまで世話人のリレーが続いていくと信じています。

日時・会場の決定

2012年の1月から研究会開催に向けた活動を開始しました。日程は前回同様他の学会や他の若手の会となるべく重ならない8月の第一週目の週末を選びました。会場の選択は、全国からのアクセス、宿泊施設と会議室があり、費用をできるだけ安くという条件をすべて兼ねそろえた筑波研修センターに決定しました。宿泊施設の協力のもと合宿形式の研究会の醍醐味である深夜までのディスカッションが実現でき、大いに盛り上がりました。今回で3回目ということで、運営についてのノウハウは幾分か蓄積してきたおかげで、準備にとられる時間は前回と比較して少なくなってきたと感じます。

研究会の目的を実現させる企画作り

日本時間生物学会は学際性の強い学会で、様々な背景の研究者が集まっています。年に一回の日本時間生物学会大会では時間が限られており、自分の研究に関連する情報収集で手一杯の方が多くはないでしょうか。この研究会では若手同士の深い議論を促す目的、また異分野の若手研究者と交流するきっかけ作りとして、第一回からグループディスカッションをプログラムに採用しています。8名程度の異なる分野の参加者が集まり一人当たり15分程度自分の行っている研究について議論を交わしました。前回と比較してこのグループディスカッションの時間を長くした点は好評でしたが、すべての参加者と議論できないことに不満を感じる人もいました。ポスター形式や参加者全員のショートトークに変更する事も検討しましたが、どの形式にも一長一短があります。参加者にはあらかじめプロフィールと顔写真を送ってもらい事前にどのような参加者いるのか知ってもらう工夫も第2回から採用していますが、参加者同士の交流を深める工夫に関しては改善が必要だと感じています。

研究会のもう一つの大きな目的は、時間生物学会で取り上げられるリズム研究よりもさらに幅広いリズム研究に触れることです。そのような点で講師の先生の選出には多くの議論を交わしました。最終的に、講師として呼び出した先生方11名のうち5名の時間生物学会員以外の先生に講演をお願いしました。こうする事で、時間生物学以外の研究者が参加したいという動機付けができると考えました。

この講師の先生とのやり取りを通して一つ気がついた事があります。リズム研究の定義が個人によってかなり違い、時間生物学会員である私たちはかなりのリズム好きだということです。私たちの視点ではリズムに見える現象を研究している先生が、リズム研究をしているとは思っていないケースに行き当たるがありました。このリズムと非リズムの境界について、今後、研究会で取り上げていくことになるのではないかと考えられます。

時間生物学会からの援助

今回も第1回、第2回に引き続き時間生物学会に援助をいただきました。嘆願書を作成、提出しましたが理事会からのコメントを受け予算を再度組みなおしました。この会は毎年完結している研究会なので赤字を出せないという事情があり、時間生物学会からの援助はとても貴重なものとして感謝しており

ます。そしてこの援助は私たち若手の今後の活躍を期待し、応援してくださっているものと重く受け止めております。

参加者の構成

当日を迎え、直前のキャンセルが数名出ましたが、最終的に59名の参加者が集まりました。参加者の内訳は、学生30人（修士17人、博士13人）、ポスドク、若手教員、PI、企業等で29名となっており、過去2回よりも学生の割合（第1回63%、第2回59%）が下がりました。これは現世話人が不足と感じている事を同じ世代の研究者が求めていることを反映しているのではないかと思います。

また参加者の背景の内訳は、基礎実験44人、臨床5人、理論10人となっており、特に臨床分野の研究者へのさらなるアピールが必要だと感じます。

当日の流れ

初日は混乱もなく筑波研修センターにて時間通りに開始することができました。まず、吉村崇先生（名古屋大）と早坂直人先生（山口大）にはご自身の研究の話および若手をアジテートするお話をしていただきました。内容はサイエンスのみにとどまることなく、科学に対する考え方の話に至る幅広いものでした。続いて奈良先端大の別所康全先生には数理モデルも含めた体節時計のウルトラディアンリズムについて、東大の池谷裕二先生には神経パルスの非リズム活動についての興味深いお話をしていただきました。その後、島谷健一郎先生（統計数理研究所）には鳥の行動の数理モデルに関して大変ユニークな取り組みをお話していただき、太田英伸先生（国立精神・神経医療研究センター）には臨床の視点からのリズムと応用についてのお話をいただきました。入浴と夕食の後、第1回目のグループディスカッションを行いました。どのグループでも白熱した議論が行われ、その中から人のつながりが多く生まれたようです。その夜に行われた懇親会は、講師の先生を交えて深夜に至るまで続けました。

二日目は朝食後、9時より溝口剛先生（国際基督教大学）の植物の光周性についての最先端のお話を伺い、その後、第2回目のグループディスカッションを行いました。前日のグループディスカッションや懇親会のため、少し打ち解けた雰囲気活発な議論が行われました。午後から京都大学の沼田英治先生には様々なリズム現象とこれまでの知見および今後の課題等をお話していただきました。寺前順之介

先生（理研）には揺らぎに対する数理アプローチに関して懇切丁寧に説明していただくという、実験系の研究者に非常に配慮された理論研究の話をしてくださいました。その後、新沼協先生（北海学園大学）には植物の回旋運動にみられるリズムを実験現場ならではの体験も含めて面白くお話していただきました。最後に山中章弘先生（名古屋大）から睡眠に関するこれまでの知見とオプトジェネティクスに関する興味深い話をしていただき、本会は盛況のうちに終了することができました。

アンケートから見えてきた事

後日、参加者にアンケートをお願いしたところ、38人から回答を得ました。アンケートから分かった参加者の傾向をいくつか報告したいと思います。

アンケートに回答をした38人の内訳は、時間生物学会員が21人、非学会員が17人でした。時間生物学会に所属していない参加者の所属学会は、精密工学会、日本衛生動物学会、日本家禽学会、日本進化学会、日本神経科学学会、日本生化学会、日本精神衛生学会、日本生物工学会、日本生物物理学会、日本生理学会、日本畜産学会、日本動物学会、日本熱帯医学会、日本農芸化学会、日本比較内分泌学会、日本物理学会、日本分子生物学会、日本放射線影響学会、農業機械学会（五十音順）と多岐にわたっていました。リズムというキーワードでつながることができる研究者が様々な学会にいる事がわかりましたが、時間生物学会以外の特定の学会との繋がりは見いだせませんでした。また、アンケートに答えてくれた非学会員17人のうち初参加が14人（82%）と、定着度を上げる努力が必要であると感じました。

参加動機を聞いたところ、「同分野の研究者との交流：他分野の研究者との交流：聞きたい講演があ

る：見識を広めたい」の選択肢で7：6：3：4（学会員）、1：5：3：7（非学会員）という結果になりました。時間生物学会員は研究者同士の交流を重視、非学会員は情報収集を重視する傾向があるようです。この設問には「専門知識を深めたい」という選択肢もありましたが、この回答を選んだ人がほぼいなかったのも印象的でした。

次回の研究会には参加するか？という設問には、「参加する：講師次第：場所次第」の選択肢で、13：4：3（学会員）、5：7：4（非学会員）という結果となりました。非学会員からの参加者を増やすには講師の先生が重要そうです。ここでは紹介しませんが、この研究会をさらに良くするための有益なコメントをたくさんいただきました。この会への期待度が高いことを感じており、さらなる努力をしていくつもりです。

まとめ

今回でこの研究会も三回目となり、以前の世話人を含め多くの議論を経てこのような形で開催されました。回を重ねるごとに多くの点が改善され参加者にとって有意義な会に近づいてきたと思います。しかし今後この若手の研究会がどのような方向に発展していくべきなのか、またこの会の存在意義は何か世話人の中でも明確な回答は見つかっておりません。おそらくこの問いに対して個人個人異なる考え方があり、そのどれもが間違っていないものであるはずですが、この問題に対して現世話人および過去の世話人がネット上で議論いたしました。詳細はHP上で公開する予定です。意見の違いなど私たちの考えるところをなるべくそのまま記載しますので、ご興味のあるかたはぜひお立寄りください。

九州山口リズム研究会第二回開催報告

伊藤浩史¹⁾、安尾しのぶ²⁾

¹⁾九州大学大学院芸術工学研究院 hito@design.kyushu-u.ac.jp

²⁾九州大学大学院農学研究院 syasuo@brs.kyushu-u.ac.jp

去る2013年3月18日から21日の日程で九州・山口・沖縄地方の時間生物学関連の研究者が集まり

「九州山口リズム研究会第二回」を沖縄にて開催しました。筆者らはこの研究会の世話人を務めまし

た。学会誌のスペースをお借りしてこの研究会の報告と宣伝をさせて頂ければと思います。

研究会のこれまでの経緯

そもそも何故九州山口リズム研究会が発足したのか、また何故沖縄で開催されたのかということ疑問に思われる方もいるでしょう。これらを説明するためには少し昔を振り返る必要があります。

2011年の時間生物学会の懇親会で筆者らは立ち話をしました。そこで九州山口の地にぼつぼつと時間生物学関係者がいるようなので一度集まってみるのも良いかもしれませんね、という話が出ました。日本の中心部からほどよく隔離された九州山口地方では、自らが外へ飛んでいって交流を持つことが多いのですが、実は近くにたくさんいることに目からうろこの感動を覚え、まずは集まって懇親会を行うになりました。

最初はただの懇親会のつもりでしたが、参加メンバー（後述）を見わたしますと、基礎・臨床・理論研究者がバランスよく含まれ、対象生物もシアノバクテリアからショウジョウバエ、魚、マウス、ヒトと多岐にわたる、まさに学際的な時間生物学の縮図のようなメンバー構成でしたので、これは研究情報交換をしない手はない！と、2012年の春に福岡市の九州大学箱崎キャンパスで第一回の九州山口リズム研究会を開催することになりました。

こぢんまりとした気楽な研究会のつもりでしたが、実際には参加人数は20名ほどになり、時間生物学会では見かけても話をするのは初めてという方々の間で多くの研究上の接点が見つけた会でありました。九州地方の層の厚さを私たち世話人を含め参加者皆が実感しました。

その夜の懇親会での交流・議論がはずみ、翌年に第二回を行うことが確認されました。またより親密に討論できる場として、場所を沖縄にして合宿形式で行ったらどうだろうかという話で盛り上がりました。

小さな時間生物学会

2012年の秋頃、酒宴の席の与太話では無く本当に第二回の研究会を沖縄で開催する話が持ち上がりました。その理由としては、①美しい大自然のもとで研究の話をのびのびできること、②福岡から飛行機の発着便が多く、九州内の地方よりむしろ便利なこと、③寝食を共にしながら朝から晩までゆっくり議論ができること、など色々ありますが、何よりも

「沖縄にみんなで行きたい！」という気持ちが強かったと思います。何らかの気持ちが強い時、その気持ちを後押しするようにちょうど良いタイミングで物事が進むことはよくありますが、この時もタイミングよく安尾が琉球大学の竹村先生のラボを訪問させていただく機会があり、研究会開催地についてお話したところ快いお返事をいただき、研究会の開催決定に至りました。

沖縄での研究会の実現に関しては、竹村先生と学振ポスドクの池上太郎さんの力添えが大きくなりました。お二人のご協力により琉球大学の千原キャンパスと瀬底島の熱帯生物圏研究センターを利用して頂きました。ここにお礼を申し上げます。

以下に今回の研究会における発表者とタイトルを記します。

- ・樋口重和「模擬 的夜勤時の仮眠がメラトニン分泌に及ぼす影響」
- ・李相逸「メラノプシン遺伝子多型と瞳孔の対光反応の関係－光の強度と色光の影響」
- ・久保達彦「交代制勤務による健康影響の社会制御」
- ・小柳悟「がん細胞におけるp53の発現リズム制御」
- ・竹村明洋、池上太郎、竹内悠記「サンゴ礁生物の環境応答と生物時計」
- ・新田梢「花時計の謎に迫る：キスゲ属における夜咲きの進化」
- ・松本知高「夜咲きの進化を起点とした種分化機構に関する理論的研究」
- ・上野太郎、富田淳、富田淳「ショウジョウバエを用いた睡眠と記憶の解析」「嗅覚を介した個体間相互作用によるショウジョウバエの睡眠制御」
- ・安尾しのぶ、大塚剛司、五田亮世「日長変化は生物の情動や代謝にいかなる影響を及ぼすか」
- ・明石真「哺乳類概日時計の基礎および応用研究」
- ・伊藤浩史・村山依子「温度と生物リズム」

タイトルから想像できますように、この研究会で扱われた生物種はヒトからバクテリアまで幅があり、ヒトを扱った臨床研究の後に植物の時計の進化の発表があるなど、リズム研究の垣根の無さを改めて実感しました。研究手法や実験道具もそれぞれの対象に応じて創意工夫がなされており、対象生物が違って参考になるアイデアが盛りだくさんでした。そして皆に共通していたのは、リズム現象を上手く捉えたい、そのためには労力を惜しまない、と

いう気合い十分の情熱でした。研究内容が多様多様であっても、根底にある情熱を存分に分かち合えた研究会だったように思います。

また参加者が全部で18名と小規模であったこともこの研究会の良かった点でした。時間生物学会の年会ではセッションが基礎と臨床に分かれていることがあり、お互い遠い分野のように感じられることもあります。学会は参加者の数の多さからいって仕方のない事なのかもしれません。今回の研究会は、参加者同士の顔がお互いに見えるサイズであり、離れた分野でも気軽に質問をすることができました。そして離れた分野からの質問は、普段は考えもつかない視点であることが多く、研究に多大なインスピレーションをもたらしてくれました。

このような多様性を保ちつつ顔の見えるサイズのリズム研究会というのはこれまであまり開催される機会がなかったように思われます。これからのリズム研究では、基礎研究者と臨床研究者が真の意味で手を取り合う必要があると思いますが、そのためには、草の根運動のように小さな研究会で共通の想いを語り合うことが後々に大きな力となると思われます。ピシッとした学会ではなかなか腹を割って話せないことも、ざっくばらんにお酒も入りつつ話すことで、お互いの考えはスムーズに流れていきます。九州以外の地域でも、このような“小さな時間生物学会”を開催してみるの面白い試みだと思わす。

沖縄で研究会を開催するということ

今回沖縄で開催しましたが、これも参加者の交流という点でとても意味がありました。3月でしたが少し汗ばむくらいの暖かさの中、沖縄の青い海を見て、丘に登って夕日を眺め、泡盛を飲みつつ深夜まで語らうというのは、参加者を単なる顔見知り以上にする効果がありました。普段の研究場所から遠く離れた“島”に行くというのが大事なファクターのような気がします。3月中旬という、修論や卒論関連の仕事が一段落着いた時期も良かったと思わす。このイベントを「目の前のニンジン」として、年度末の色々な仕事を頑張ることができましたので……。

おわりに

九州・山口地方には時間生物に関連した研究者が少しずつ増加傾向にあるようです。また九州方面の鉄道網はよく整備されていて（例えば新山口－博多

や博多－熊本は新幹線を使って40分で移動できます）、広い面積の割にはまとまりやすい地域と言えます。九州山口リズム研究会はしばらく継続して開催されそうです。

九州山口地方で研究をされている時間生物学者の方で、前回や今回の研究会にお誘いきれなかった方にはお詫び申し上げます。第3回が計画されましたらメーリングリストにご連絡を差し上げますので筆者らにメールをいただければ幸いです。



図1 参加者の集合写真。2日目は瀬底島にある琉球大の施設で研究会を行いました。



図2 沖縄の料理を堪能している参加者たち



図3 沖縄の自然を堪能している参加者たち

先生（理研）には揺らぎに対する数理アプローチに関して懇切丁寧に説明していただくという、実験系の研究者に非常に配慮された理論研究の話をしてくださいました。その後、新沼協先生（北海学園大学）には植物の回旋運動にみられるリズムを実験現場ならではの体験も含めて面白くお話していただきました。最後に山中章弘先生（名古屋大）から睡眠に関するこれまでの知見とオプトジェネティクスに関する興味深い話をしていただき、本会は盛況のうちに終了することができました。

アンケートから見えてきた事

後日、参加者にアンケートをお願いしたところ、38人から回答を得ました。アンケートから分かった参加者の傾向をいくつか報告したいと思います。

アンケートに回答をした38人の内訳は、時間生物学会員が21人、非学会員が17人でした。時間生物学会に所属していない参加者の所属学会は、精密工学会、日本衛生動物学会、日本家禽学会、日本進化学会、日本神経科学学会、日本生化学会、日本精神衛生学会、日本生物工学会、日本生物物理学会、日本生理学会、日本畜産学会、日本動物学会、日本熱帯医学会、日本農芸化学会、日本比較内分泌学会、日本物理学会、日本分子生物学会、日本放射線影響学会、農業機械学会（五十音順）と多岐にわたっていました。リズムというキーワードでつながることができる研究者が様々な学会にいる事がわかりましたが、時間生物学会以外の特定の学会との繋がりは見いだせませんでした。また、アンケートに答えてくれた非学会員17人のうち初参加が14人（82%）と、定着度を上げる努力が必要であると感じました。

参加動機を聞いたところ、「同分野の研究者との交流：他分野の研究者との交流：聞きたい講演があ

る：見識を広めたい」の選択肢で7：6：3：4（学会員）、1：5：3：7（非学会員）という結果になりました。時間生物学会員は研究者同士の交流を重視、非学会員は情報収集を重視する傾向があるようです。この設問には「専門知識を深めたい」という選択肢もありましたが、この回答を選んだ人がほぼいなかったのも印象的でした。

次回の研究会には参加するか？という設問には、「参加する：講師次第：場所次第」の選択肢で、13：4：3（学会員）、5：7：4（非学会員）という結果となりました。非学会員からの参加者を増やすには講師の先生が重要そうです。ここでは紹介しませんが、この研究会をさらに良くするための有益なコメントをたくさんいただきました。この会への期待度が高いことを感じており、さらなる努力をしていくつもりです。

まとめ

今回でこの研究会も三回目となり、以前の世話人を含め多くの議論を経てこのような形で開催されました。回を重ねるごとに多くの点が改善され参加者にとって有意義な会に近づいてきたと思います。しかし今後この若手の研究会がどのような方向に発展していくべきなのか、またこの会の存在意義は何か世話人の中でも明確な回答は見つかっておりません。おそらくこの問いに対して個人個人異なる考え方があり、そのどれもが間違っていないものであるはずで、この問題に対して現世話人および過去の世話人がネット上で議論いたしました。詳細はHP上で公開する予定です。意見の違いなど私たちの考えるところをなるべくそのまま記載しますので、ご興味のあるかたはぜひお立寄りください。

九州山口リズム研究会第二回開催報告

伊藤浩史¹⁾、安尾しのぶ²⁾

¹⁾九州大学大学院芸術工学研究院 hito@design.kyushu-u.ac.jp

²⁾九州大学大学院農学研究院 syasuo@brs.kyushu-u.ac.jp

去る2013年3月18日から21日の日程で九州・山口・沖縄地方の時間生物学関連の研究者が集まり

「九州山口リズム研究会第二回」を沖縄にて開催しました。筆者らはこの研究会の世話人を務めまし

た。学会誌のスペースをお借りしてこの研究会の報告と宣伝をさせて頂ければと思います。

研究会のこれまでの経緯

そもそも何故九州山口リズム研究会が発足したのか、また何故沖縄で開催されたのかということ疑問に思われる方もいるでしょう。これらを説明するためには少し昔を振り返る必要があります。

2011年の時間生物学会の懇親会で筆者らは立ち話をしました。そこで九州山口の地にぼつぼつと時間生物学関係者がいるようなので一度集まってみるのも良いかもしれませんね、という話が出ました。日本の中心部からほどよく隔離された九州山口地方では、自らが外へ飛んでいって交流を持つことが多いのですが、実は近くにたくさんいることに目からうろこの感動を覚え、まずは集まって懇親会を行うになりました。

最初はただの懇親会のつもりでしたが、参加メンバー（後述）を見わたしますと、基礎・臨床・理論研究者がバランスよく含まれ、対象生物もシアノバクテリアからショウジョウバエ、魚、マウス、ヒトと多岐にわたる、まさに学際的な時間生物学の縮図のようなメンバー構成でしたので、これは研究情報交換をしない手はない！と、2012年の春に福岡市の九州大学箱崎キャンパスで第一回の九州山口リズム研究会を開催することになりました。

こぢんまりとした気楽な研究会のつもりでしたが、実際には参加人数は20名ほどになり、時間生物学会では見かけても話をするのは初めてという方々の間で多くの研究上の接点が見つけた会でありました。九州地方の層の厚さを私たち世話人を含め参加者皆が実感しました。

その夜の懇親会での交流・議論がはずみ、翌年に第二回を行うことが確認されました。またより親密に討論できる場として、場所を沖縄にして合宿形式で行ったらどうだろうかという話で盛り上がりました。

小さな時間生物学会

2012年の秋頃、酒宴の席の与太話では無く本当に第二回の研究会を沖縄で開催する話が持ち上がりました。その理由としては、①美しい大自然のもとで研究の話をのびのびできること、②福岡から飛行機の発着便が多く、九州内の地方よりむしろ便利なこと、③寝食を共にしながら朝から晩までゆっくり議論ができること、など色々ありますが、何よりも

「沖縄にみんなで行きたい！」という気持ちが強かったと思います。何らかの気持ちが強い時、その気持ちを後押しするようにちょうど良いタイミングで物事が進むことはよくありますが、この時もタイミングよく安尾が琉球大学の竹村先生のラボを訪問させていただく機会があり、研究会開催地についてお話したところ快いお返事をいただき、研究会の開催決定に至りました。

沖縄での研究会の実現に関しては、竹村先生と学振ポストクの池上太郎さんの力添えが大きくなりました。お二人のご協力により琉球大学の千原キャンパスと瀬底島の熱帯生物圏研究センターを利用して頂きました。ここにお礼を申し上げます。

以下に今回の研究会における発表者とタイトルを記します。

- ・樋口重和「模擬 的夜勤時の仮眠がメラトニン分泌に及ぼす影響」
- ・李相逸「メラノプシン遺伝子多型と瞳孔の対光反応の関係－光の強度と色光の影響」
- ・久保達彦「交代制勤務による健康影響の社会制御」
- ・小柳悟「がん細胞におけるp53の発現リズム制御」
- ・竹村明洋、池上太郎、竹内悠記「サンゴ礁生物の環境応答と生物時計」
- ・新田梢「花時計の謎に迫る：キスゲ属における夜咲きの進化」
- ・松本知高「夜咲きの進化を起点とした種分化機構に関する理論的研究」
- ・上野太郎、富田淳、富田淳「ショウジョウバエを用いた睡眠と記憶の解析」「嗅覚を介した個体間相互作用によるショウジョウバエの睡眠制御」
- ・安尾しのぶ、大塚剛司、五田亮世「日長変化は生物の情動や代謝にいかなる影響を及ぼすか」
- ・明石真「哺乳類概日時計の基礎および応用研究」
- ・伊藤浩史・村山依子「温度と生物リズム」

タイトルから想像できますように、この研究会で扱われた生物種はヒトからバクテリアまで幅があり、ヒトを扱った臨床研究の後に植物の時計の進化の発表があるなど、リズム研究の垣根の無さを改めて実感しました。研究手法や実験道具もそれぞれの対象に応じて創意工夫がなされており、対象生物が違って参考になるアイデアが盛りだくさんでした。そして皆に共通していたのは、リズム現象を上手く捉えたい、そのためには労力を惜しまない、と

いう気合い十分の情熱でした。研究内容が多様多様であっても、根底にある情熱を存分に分かち合えた研究会だったように思います。

また参加者が全部で18名と小規模であったこともこの研究会の良かった点でした。時間生物学会の年会ではセッションが基礎と臨床に分かれていることがあり、お互い遠い分野のように感じられることもあります。学会は参加者の数の多さからいって仕方のない事なのかもしれません。今回の研究会は、参加者同士の顔がお互いに見えるサイズであり、離れた分野でも気軽に質問をすることができました。そして離れた分野からの質問は、普段は考えもつかない視点であることが多く、研究に多大なインスピレーションをもたらしてくれました。

このような多様性を保ちつつ顔の見えるサイズのリズム研究会というのはこれまであまり開催される機会がなかったように思われます。これからのリズム研究では、基礎研究者と臨床研究者が真の意味で手を取り合う必要があると思いますが、そのためには、草の根運動のように小さな研究会で共通の想いを語り合うことが後々に大きな力となると思われます。ピシッとした学会ではなかなか腹を割って話せないことも、ざっくばらんにお酒も入りつつ話すことで、お互いの考えはスムーズに流れていきます。九州以外の地域でも、このような“小さな時間生物学会”を開催してみるの面白い試みだと思えます。

沖縄で研究会を開催すること

今回沖縄で開催しましたが、これも参加者の交流という点でとても意味がありました。3月でしたが少し汗ばむくらいの暖かさの中、沖縄の青い海を見て、丘に登って夕日を眺め、泡盛を飲みつつ深夜まで語らうというのは、参加者を単なる顔見知り以上にする効果がありました。普段の研究場所から遠く離れた“島”に行くというのが大事なファクターのような気がします。3月中旬という、修論や卒論関連の仕事が一段落着いた時期も良かったと思えます。このイベントを「目の前のニンジン」として、年度末の色々な仕事を頑張ることができましたので……。

おわりに

九州・山口地方には時間生物に関連した研究者が少しずつ増加傾向にあるようです。また九州方面の鉄道網はよく整備されていて（例えば新山口-博多

や博多-熊本は新幹線を使って40分で移動できます）、広い面積の割にはまとまりやすい地域と言えます。九州山口リズム研究会はしばらく継続して開催されそうです。

九州山口地方で研究をされている時間生物学者の方で、前回や今回の研究会にお誘いきれなかった方にはお詫び申し上げます。第3回が計画されましたらメーリングリストにご連絡を差し上げますので筆者らにメールをいただければ幸いです。



図1 参加者の集合写真。2日目は瀬底島にある琉球大の施設で研究会を行いました。



図2 沖縄の料理を堪能している参加者たち



図3 沖縄の自然を堪能している参加者たち

第二十回日本時間生物学会学術大会のお知らせ

2013年度学術大会を近畿大学本部11月ホールで開催いたします。演題申し込み・参加申し込みについては7月中旬に大会ホームページ上でご案内します。多くのご参加をお待ちしています。

テーマ “広がりゆく生物時計の世界”

開催場所：近畿大学本部11月ホール

会期：2013年11月9日（土）～11月10日（日）

大会長：重吉康史（近畿大学医学部 教授）

開催場所：近畿大学本部 11月ホール・近畿大学薬学部

〒577-8502

大阪府東大阪市小若江3-4-1



運営方針

以下、本年度学術大会の運営方針（案）を述べます。ご意見歓迎いたします。

1. 本年の大会では参加者間の交流を深める場をできる限り提供したいと思っています。そのため気楽に質疑応答し、語り合える場を提供する事を目標としています。ポスター発表の時間を二倍にし、懇親会を充実させることを考えています。研究者間の交流が深まるようなもうひと工夫のご提案あればよろしくお願いたします。懇親会の余興なども歓迎です。
2. 一般発表ではオーラルはなくしその時間をポスター発表にあて、できるだけ参加者にディスカッションを深めていただきたいと考えています。やや形式的になっていたポスター賞審査の時間をたっぷり取る意味もあります。
3. 時間生物学の研究領域の拡大を狙い、特別講演、シンポジウムにおいては学会員のみならず非学会員の方をもお招きして新たな研究の方向性の示唆となるような発表をお願いしたいと考えています。
4. 大会長が基礎、基礎、ときて私がまた基礎です。ただ私は内科医でもあり、睡眠治療などにも手を染めています。よってヒトを対処とした研究についても大いに発表していただきたい。基礎系のみならず臨床系、ヒトを研究対象とした先生方が来られても役に立ったな、面白かったなという企画をできるだけ多く組みたいと考えています。

演題登録・参加登録

演題登録・参加登録は8月初旬からを予定しております。大会ホームページ上からお申し込みください。

プログラム

11月9日（土曜日）

シンポジウム 4席

特別講演 講演者 未定

ポスター討議 午前および午後の二回

懇親会

11月10日（日曜日）

シンポジウム 4席

特別講演 講演者 未定

総会

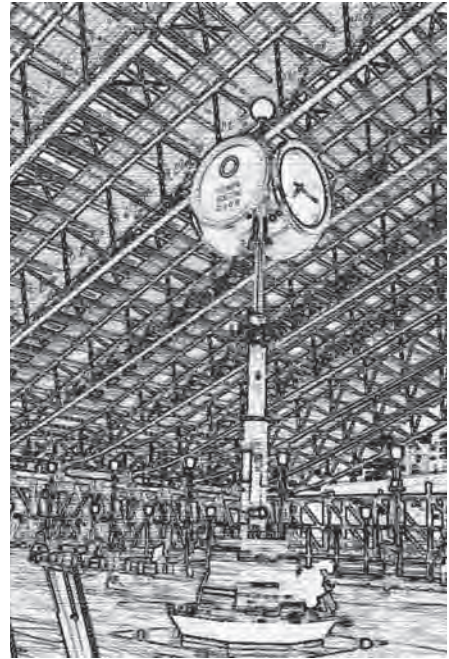
奨励賞授賞式、受賞講演

優秀ポスター賞発表

ポスター掲示は10日夕刻まで

シンポジウム予定（すべて仮題・順不同）

1. 植物の生物時計
2. 脊椎動物の生物時計
3. 睡眠と体内時計
4. 非脊椎動物の生物時計
5. 臨床医学の諸問題と生物時計
6. 分子時計研究の進歩
7. 時間薬理学の進歩とその発展
8. PIへの足跡



サテライトシンポジウムのお知らせ

学会翌日の11日（月曜日）に行われる集会にて“生物リズム現象の研究会（仮題）”を予定しています。場所は同じ11月ホールです。概日リズムに限らず生物のリズム現象全体を俎上に載せ実験と数理を融合させた先端研究の発表を行っていただく予定です。奮ってご参加ください。参加費は無料です。

第11回（2013年度）日本時間生物学会 学術奨励賞公募のお知らせ

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25年8月31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：

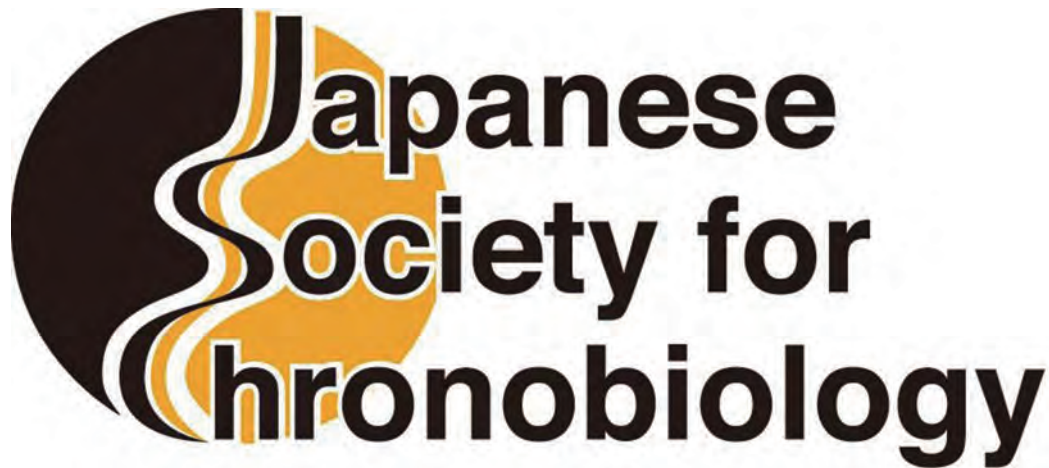
上記の内容をPDFにしたものをE-mailで、プリントアウトしたものを郵送で日本時間生物学会事務局までお送り下さい。

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

時間生物学会 公式ロゴの決定について

広報担当 糸 和彦

前号で公募のご案内をした学会の公式ロゴは、応募作品の中から理事会の審議で、東京大学大学院博士課程の広瀬健太郎さんの作品に決定しました。以下の日本時間生物学会の英文名がデザインされたものです。電子ファイルはホームページからダウンロードできますので、是非、ご活用下さい。



「作者の言葉」

東京大学 広瀬健太郎

日本時間生物学会のロゴマークとして、私のデザインを採用して頂く事となり、学会員として非常に光栄に思います。私は学部生時代に名古屋大学の石浦正寛先生のご指導のもと、シアノバクテリアのKaiタンパク質の研究に携わり、現在は東京大学の深田研究室にて哺乳類概日時計の分子機構について研究を進めております。ですので、私にとって時間生物学とは、モデル生物として原核生物からヒトまで、そして扱う時間の尺は数時間周期から年周期と、非常に多彩な生命現象を俯瞰する事ができる魅力的な学問です。ロゴマークのコンセプトを考えるにあたり、これらの幅広い研究テーマに対して普遍的なモチーフを採用すべきと考え、リズムを表す波形で“JSC”の文字をデザインすることを着想しました。概日時計に限らず、様々な生物リズム現象を研究されている皆様に愛着を持って頂けたら幸いです。デザインの作製にあたり、深田研メンバーの皆から各種ダメ出しを（JISマークに似てる等）頂きました。また完成型に至るまでに、糸和彦先生をはじめ時間生物学会理事の方々より様々なご意見を頂きました。この場を借りてお礼申し上げます。

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 株式会社	(棚橋明広)
株式会社 薬研社	(鈴木泰志)
有宇現会社 メルクエスト	(山本敏幸)
株式会社 白日社	(鳴瀬久夫)
ブライトライト専門店	(向井嘉一)
一般財団法人 アショフ・ホンマ記念財団	(本間研一)

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。本文中の引用個所には、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

訂 正

前号（2012年第18巻第2号）の郡宏先生の総説「振動と同期の数学的思考法」の図5および図6が誤って別の図になっておりましたので、下記のように訂正いたします。郡先生および読者の方々には大変申し訳ありません。なお、発刊直後に学会のウェブサイトで公開されているpdfファイルでは既に公開時に修正しております。

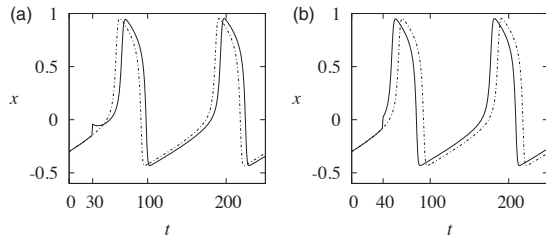


図5：瞬間的な入力を受けたFitzHugh・南雲モデルの時系列（実線）。点線は入力を受けていないもの。 $t=0$ が位相 $\psi=0$ に対応しており、刺激は $t=t_0$ で与えている。 t_0 によって最終的な位相の増減が違ってくる。 $\varepsilon=0.1$ 。(a) $t_0=30$ 。(b) $t_0=40$ 。

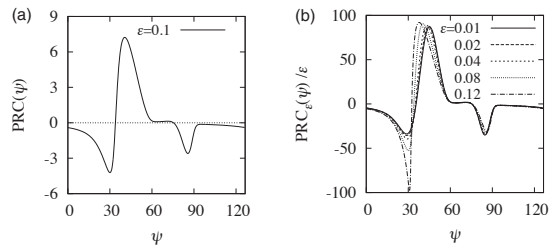


図6：FitzHugh・南雲モデルの位相反応曲線。(a) 刺激強度が $\varepsilon=0.1$ の場合。(b) 様々な刺激強度に対する位相反応曲線を刺激強度で割ったもの。

編集後記

■会員の皆様にはご活躍のことと拝察いたします。19巻1号をお届けいたします。編集にてござりまして、発刊が遅くなってしまったことを深くお詫び申し上げます。

■今号は盛りだくさんです。まずは恒例の時間生物学会奨励賞受賞者論文。羽鳥先生、中村先生、久保先生、三者三様の個性的な持ち味で執筆していただきました。改めて、おめでとうございます。さらに、伊藤先生・松本先生によるショウジョウバエの時計解析の総説。こちらは次号へと続く長編です。松尾先生には緑藻クラミドモナスの時計についての最新情報、さらに平野先生には最近Cell誌の表紙を飾った哺乳類の新たな時計の制御機構についてご執筆頂きました。小島志保子さんには、抱腹絶倒の留学体験記をお寄せいただきました。また、糸先生には書評を3冊分頂きました。ありがとうございます。

■時間生物学会のロゴマークが決定いたしました。東大の広瀬さんのデザイン、今後、さまざまところで使わせて頂くことになると思います。末長く大切に使用させていただきたいと思います。

■今号の表紙は、新進気鋭の若手ガラス工芸美術家、齋藤帆奈さんをお願いしました。身近な生物素材（花や昆虫の死骸など）を、ほうけい酸ガラス（耐熱ガラス）に閉じ込めて天井から無数に吊るした新作。永遠に時間が封じ込まれているかのような、と同時に、一瞬ではかなく壊れてしまいそうでもある繊細な作品です。「時間」と「生命」、私たちをとりまく科学や技術を見つめる作家の伶俐な眼差しを感じます。

■一部の総説やエッセイの画像につきまして、冊子体ではグレースケール（白黒）になっていますが、学会のウェブサイトからはpdfファイルではフルカラー版を無償ダウンロードできるものがございます。ぜひウェブリンクのほうもご活用いただきますよう、お願い申し上げます。

時間生物学 Vol. 19, No. 1 (2013) 平成25年6月10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