

## 目 次

巻頭言 「時間生物学と情報発信」	明石 真	1	
理事長挨拶	近藤 孝男	3	
お悔やみ			
「川崎晃一先生追悼の辞」	大塚 邦明	4	
「追悼 川村浩先生」	井深 信男	6	
「Woodyの残したもの」	近藤 孝男	9	
総説			
「メラノプシン細胞は明るさ知覚に影響する」	辻村 誠一	11	
エッセイ			
「数理曼荼羅」	伊藤 浩史	20	
「時間生物学会サマースクール2014イン札幌（CBS2014 in Sapporo）の開催報告」	桑 和彦	21	
事務局報告		24	
賛助会員リスト		27	
International Symposium by Japanese Society for Chronobiology in 2014および 第21回 日本時間生物学会学術大会 抄録集			29
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	三島 和夫	学術委員 長	岡村 均
奨励賞選考委員 長	内山 真	連携委員 長	深田 吉孝
優秀ポスター賞選考委員 長	海老原史樹文	研究倫理委員 長	前村 浩二
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	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
前村 浩二	三島 和夫	吉村 崇			

監査委員 八木田和弘

## 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)



ば、研究領域に対する支援が期待できる。したがって、情報発信が果たす意義は大きいのではないだろうか。医療の最前線にいる臨床医にさえも、未だ概日時計の重要性は意外なほど浸透していないように、現状においては十分な情報発信が行われているとはとても言えないのではないか。しかしながら、情報発信を活発化するためには、研究者コミュニティにおいて、上記のような背景に対する寛容な理解と相互のサポートが必要なかもしれない。

## ご挨拶

近藤孝男<sup>☒</sup>

名古屋大学理学研究科生命理学専攻

昨年の理事会で理事長を再び拝命し、もう一年近くになります。ご挨拶が遅れてしまい申し訳ありません。私にとって大変光栄なことであるとともに、責任の重大さを感じているところです。頑張る所存ですのでどうかよろしく申し上げます。

さて、学会は多くの使命を担っていますが、研究の推進は最も重要なものでしょう。毎年の学術大会を魅力的なものとし、充実した議論が出来るようにしたいと思っています。言うまでもないことですが内容の充実には会員各位の協力が不可欠です。積極的なご提案をお待ちしております。

次に若い会員が国際的に活躍するための機会を提供することも学会の重要な目標かと思えます。若い会員の皆さんには積極的に海外へ挑戦して頂きたいと思いますが、多くの海外の研究者の参加を得て、国内で彼らと交流する機会を増やしていくことも重要です。特に、今後アジア各国で時間生物学の研究が増加することを考えると、日本時間生物学会は責任はますます大きなものになっていくと思えます。学術大会の段階的国際化、大会に併設した国際シンポジウムの支援などを行っていきたいと思えます。また、これからの時間生物学の担い手のための国際サマースクールの開催も大きな効果のあるものです。この企画はすでにSRBR, EBRISなど米国、欧州の時間生物学会と協力して行うことが合意され、2014年

7月には日本時間生物学会が札幌で開催し、多数の海外からの参加も得て、大変充実したコースが提供できました。ご協力頂いた皆さんに深く感謝するとともに次回以降の企画にも皆さんのご協力をお願いしたいと思います。

一方で、学会の世代交代も重要な課題です。学会は時間生物学の成長期に設立されたため、世代交代のメカニズムを導入していませんでした。私も含め。創設時の会員が年長となり次世代の会員も増えた現在、早急に理事の再任規程や理事長の選考方法などを検討する必要があるかと思えます。

さて、いろいろなお願いばかり書いてしまいましたが、最後に時間生物学の面白さをもう一度考えてみたいと思えます。もちろんこれは研究者個人の問題ですが、なぜ時間生物学がここまで多くの研究者を惹き付けることが出来たのかを改めて認識することは大切なことかと思えます。私自身がこの研究に魅力を感じるのは、バクテリアから人類まで、自転周期24時間の地球の生息するための生命の必然と偶然を垣間みることが出来るかもしれないという夢なのですが、みなさんはどうでしょうか。

2014年10月2日

日本時間生物学会理事長 近藤孝男

---

☒kondo@bio.nagoya-u.ac.jp

## 川崎晃一先生追悼の辞

大塚邦明

東京女子医科大学 名誉教授

川崎晃一名誉教授（九州大学・九州産業大学）は、平成26年5月13日、逝去されました。享年77歳でした。こころよりお悔やみ申し上げます。2000年頃に神経難病ALSを発症され、十数年に及ぶ闘病生活を送ってこられました。同日午後8時7分、福岡市香椎浜の老人ホームにてご親族に見送られつつ、他界されました。ご息子の川崎純也主治医のご加療と、ご家族の手厚い看護を受けられつつ、幸福な最期をお迎えになったことと、こころよりご冥福をお祈り申し上げます。

川崎教授は、1936年（昭和11年）に、福岡市博多区にお生まれになりました。九州大学医学部を卒業し、同内科学第二講座に入局されます。1973年1月から12年間、米国国立衛生研究所（NIH）へvisiting scientistとして留学され、食塩感受性という遺伝的素因が高血圧を発症させるという事実を発見されます（1978年、Am J Med）。このとき、ミネソタ大学の、Franz HalbergとErhard Hausの両教授にめぐり合い、NIHで得たその知見を、時間生物学の立場から時間治療へと展開されました。同じ12gの食塩量であっても、朝食時にその多くを摂れば血圧が上がり、一方、夕食時にその多くを摂れば血圧が下がるとの臨床報告は、刺激的で魅力十分です。そしてその成果を、ネパールでのフィールド健康科学研究に応用し発展されました。1987年～2008年までの20年間にも及ぶ、ネパール山岳地帯での食塩感受性とその遺伝学的比較研究には目を見張るものがあります。この成果がNHKの「ためして合点」（1999年1月20日）で放映されたときの、川崎教授の何かはにかんだような緊張されたお姿が思い起こされます。

1981年に、九州大学健康科学センターの教授になられてからは、「生物リズム研究会」の創設に奔走します。1983年夏、当時、国際時間生物学会の会長職にあったミネソタ大学のHalberg教授からの要望

もあり、日本にも時間生物学の議論の場をつくりたいと立志されました。直ちに九大医学部の先輩であり、当時、国会議員であった高木健太郎先生を訪ね、同年、設置準備委員会を組織され、運営委員会を発足。そして1984年12月1日に、第1回生物リズム研究会（当番世話人、大原孝吉名古屋立大学生理学教授）を開催しました。鬼神の如くにすばやい行動力と、その決断力には舌を巻く思いです。生物リズム研究会は、毎年秋に開催され、その後順調に成長し、1993年の第10回研究会を最後に、「臨床時間生物研究会」と合併することで、1994年から『日本時間生物学会』として生まれ変わりました。そして1998年には、第5回日本時間生物学会を、福岡市健康づくりセンターで主催されました。

九州大学の教授としてローマ大学との交流を深めました。2国間共同研究などでローマ大学に3回もの短期留学をされています。また、ローマ大学のPietro Cugini教授の留学を受け入れ、健康科学に関する時間医学研究を遂行されました。その成果は、J Health Sci（1991年）に数多く報告されています。そのひとつに携帯型血圧計を用いた血圧日内変動研究があります。日本循環器学会を代表して、携帯型血圧計による血圧日内変動の日本人の正常値を定め報告（Jpn Circ J, 1999年）。その業績は、今もその基準値として用いられています。

2000年に、九州大学を定年退官（同名誉教授）され、その後、2007年迄、九州産業大学で教授職を務められますが、この頃（2000年）より、ALSという神経難病の病魔が忍び寄ってきます。十数年に及ぶその闘病生活の記録は、著書、「絆（海鳥社、2013年）」に著され、一内科医として、あるいは人として、病いと共に生きることの思い、あるいは死を 수용することの心得等が、切々と綴られています。

川崎教授が師として慕った、ミネソタ大学のFranz Halberg教授が、2013年6月9日、93歳11ヶ

月で一生を終えました。その数日後、Halberg教授の後を追うように、もう一人の師であり時間栄養学を創設したErhard Hausミネソタ大学教授が、この世を去りました。ほぼ同じ時期に、米国の時間生物学/時間医学の巨星が墜ちたことになります。そしてそれからまだ1年も経っていない、2014年5月13日、日本の時間医学を創出した、日本の巨星が去っていきました。大自然の法則に導かれた、何か宿命のようなものを感じずにはられません。

日本時間生物学会は、今、隆盛期を迎えようとしています。その1つの母体となった「生物リズム研究会」を立ち上げ、主宰され、時間生物学を時間医学へと展開し、ここまで熟成させた、川崎教授の業績は甚大であり、尊敬申し上げます。日本時間生物学会員を代表して、ここに深甚なる哀悼の意を捧げますとともに、ご冥福をお祈りいたします。

最後に、Halberg教授の亡き後、ミネソタ大学のHalberg Chronobiology Centerを引き継ぎ、センター長を務めている Germaine Cornelissen教授から、Halberg教授とHaus教授からのところをも込めた、川崎教授とそのご家族への言葉を戴きました。それを記しまして、追悼の言葉とさせていただきます。

-----  
It is with great sorrow that we learned about the passing of Professor Teruka z u Kawasaki. Dr. Kawasaki's relation to Minnesota and the Halberg Chronobiology Center started in the mid-1970s with the Minnesota-Kyushu Breast Cancer Study. The study designed by Franz and Erna Halberg with Teru Kawasaki was a comprehensive mapping of circadian, circatrigintan, and circannual rhythms of blood pressure, heart rate, and a number of hormones determined in blood and urine in clinically healthy women at different personal and



1998年頃 川崎教授と

familial risk of developing breast cancer later in life. Samples collected in Japan were sent to Minnesota for chemical determinations by the late Professor Erhard Haus at St Paul Ramsey Hospital, now Regions Hospital in St Paul, Minnesota, and for numerical analyses by Franz Halberg at the University of Minnesota. With independent validation of some aspects of the study in Italy and elsewhere, it remains the largest epidemiological investigation of breast cancer risk conducted from a chronobiological viewpoint, which led to numerous publications and several PhD theses. It was also the start of a treasured friendship that lasted a lifetime. Throughout the years, we had the opportunity to meet Teru in person not only at international meetings of chronobiology, but also in Minnesota, his second home. Teru's dedication to science until the end when he studied on himself the benefits of coQ10 will be remembered with respect and gratitude.

## 追悼 川村 浩先生

井深信男<sup>☒</sup>

滋賀大学 名誉教授  
日本時間生物学会 名誉会員



本学会の名誉会員であられた川村 浩先生が本年8月2日にご逝去された。享年87歳であった。ご葬儀は8月10日にご遺族を中心に密葬にて執り行われた。また、門下生が中心となり「偲ぶ会」を11月24日に神田学士会館で開くことを企画している。先生は1927年（昭和2年）中国安東市にお生まれになり、旅順高校を経て戦後の混乱期中、埼玉県立浦和高校に転入された。卒業後、東京大学医学部へ進まれ、1954年（昭和29年）にご卒業された。さらに同大学院へ進まれ、1959年（昭和34年）卒業と同時に医学博士の学位を授与された。直ちに、医学部附属の脳研究施設の助手となり、1961年（昭和36年）には横浜市立大学医学部第二生理学講座の助教授と

して転出された。東大時代の恩師は、日本における脳研究の第一人者であった時実利彦教授で、川村先生は時実先生を大変尊敬されていて、時実先生のお話をなさるときは、いつも敬愛の念に満ち溢れていた。その後、1963年（昭和38年）には、UCLAの脳研究所研究助教授となり、以後、およそ10年にわたり、ピサ大学、ミシガン大学、カナダのマッギル大学で研究生活を送られた。

川村先生は、1972年5月、三菱化成が創設した三菱化成（現在三菱化学）生命科学研究所の脳神経科学研究室の室長として迎えられた。この研究所は大変ユニークで、当時の三菱化成の篠島秀雄社長と東大を定年退職したばかりで、日本学術会議の会長を務められた江上不二夫先生によって創られたといっても過言ではない。研究所は、会社の目の利益にとらわれず、遺伝子から脳までにわたる生命現象の基礎研究を推進することを目的として設立された。実際にその後、30年間にわたりその理念は保たれ、数年前に研究所の社会的使命と責任を果たしたもとして、閉鎖された。特筆すべきは、アメリカのポストドク制度に当たる特別研究員制度を導入したことにより、絶えず研究室の活性化が図られたことである。また、最初から、研究員は平均10年を目途に変わり、他の機関に転出することが期待されていた。この理念のもと、この研究所からこれまで数十人におよぶ大学教員が輩出されてきた。

川村先生は、生理学者として非常に早くから、脳と行動に関心を持たれた研究者であった。先生は若いころに、林 蘂の『大脳生理学』を読まれ、大いに感激され、これが大脳生理学を学ぶ契機となった、と伺った。今でこそ、多くの生理学者がこころの問題に関心を寄せるようになったが、当時は、今でいう認知、学習、思考といった高次精神機能に注目する生理学者は極めて少なかった。このことも

☒ibuka@gold.ocn.ne.jp

あって、先生は岩波書店より1975年にバプロフの『大脳半球の働きについて』を文庫本でロシア語から翻訳されている。先生はロシア語に大変堪能で、戦後の一時期、ロシア語の翻訳で生活の一部を支えた、とお聞きした。この本は、時実先生の岩波新書『脳の話』と並んで、今でも、版を重ねているベストセラーである。

さて、先生とのお出会いは1972年の6月であった。私は当時、東京教育大学（現在の筑波大学）の博士後期課程で実験心理学を専攻し最終学年を超えたオーバードクターであった。心理学は、一義的な関心を行動に置くが、私は、行動を理解するには、それを支える脳内機構を勉強する必要性を、常々、感じていた。このような時に、先生が米国より帰国され、脳生理学の研究室を創設することとなり、ご縁があって採用された。今にして思うと、論文審査のほかに、面接とプレゼンテーションに重きを置いた、アメリカのポスドク採用方式であったと思っている。

以後、私が1976年10月に滋賀大学に転出するまでのおよそ5年にわたり、先生よりご指導をいただいた。先生は、研究室を率いるにあたり、伝統的な医学部の教授のやり方で指導をされた。すなわち、研究室として、初期には、睡眠とリズム、学習の脳内機構のテーマで指導された。独立した数人の主任研究員を別とすれば、研究員の多くは心理学出身のポスドクであった。心理学の分野では、5年の博士課程を修了していても、当時は博士号を授与されることはなかった。このことを先生は、大変憂慮され、日本の大学院制度の不備を嘆かれ、指導された研究員に対しては、研究所の仕事で学位が授与されるよう、大変なご努力をされた。その結果、私を含め、私が知りうる限りでも、少なくとも7人は色々な大学より医学博士の学位を受けている。これもひとえに先生の並々ならぬご努力の結果と一同深く感謝している次第である。先生は、外国での研究生活が長かったので、論文や学会の発表のグローバル性だけでなく、物事に対し、大変広い視野を持たれ、大いに、勉強になった。また、先生は寡黙で、普段、無駄なことは、あまりおっしゃらなかったが、極めて近い間では、時として冗談も交えた。勿論、大変にまじめで、謹厳であったことは間違いない。また、時折、人を評するときに使われた、“インテリ”という言葉は非常に清冽な印象を私に残した。私の世代では、あまり、インテリという言葉は、はやらなかったが、最近では、私自身このインテリという言葉にある種のノスタルジアを感じている。真

時間生物学 Vol. 20, No. 2 (2014)

の意味での研究者は勿論、インテリでなくてはならなかった。

さて、先生は1992年に三菱化成生命科学研究所を退職なさるまで、20年間にわたる研究生生活の拠点をここに置かれた。この間、先生は研究リーダーとして、存分に力を発揮され、多くの研究員、特別研究生を指導され、世界の時間生物学の分野において、輝かしくも、多くの偉大な研究成果を発表された。まさしく、この時期の生物リズム研究を世界的規模で牽引した。私は、この研究所の一期生として、先生のご指導の下、睡眠の概日リズムの発振機構の研究に携われたことを今でも、嬉しくも、また誇りに思っている。

研究室の概日リズム研究は、大まかには、①視交叉上核の破壊による睡眠・覚醒の概日リズムの消失、②視交叉上核の概日リズム発生、③視交叉上核の移植による概日リズムの復活、に焦点化されていたといえよう。

先生は、生物時計としての視交叉上核の役割に大変早くから注目され、神経科学的方法でそれを証明することに成功した。今日、生物時計としての視交叉上核は多くの教科書に記載されているが、1970年代初頭、視交叉上核の存在は、解剖学的に知られていたが、その働きはまったく未知であった。私が初めてある学会で発表した時には、生理学の大家より視交叉上核は視索上核と間違えられたくらいである。

生物時計としての視交叉上核の研究は、1972年、Zucker、IとMoore、Rの二人の研究室からのラットの回転輪活動とコルチコステロンの概日リズムの消失の報告に始まった。先生は、末梢の活動でなく脳の活動を直接反映する脳波を指標として、ラットの睡眠覚醒リズムに注目された。そして視交叉上核を完全に破壊した後では、睡眠覚醒の概日リズムが完全に消失することを見出した。ここで重要なことは、一日の睡眠の出現量に術前と術後で変化がなく、ただ、出現の日周期のタイミングのみが変化したことである。この私たちの結果を得て、先生は視交叉上核が概日リズムの発振器であるとの確信を抱いた、とのことである。そして、それをいかにしたら証明できるかの方法を考えられた。

そのために、まず、視交叉上核を含む部位を周囲から外科的にハラス・ナイフでカットして孤立した“島”標本を生きたラットで作り出した。そして視交叉上核を含む島よりのみ、複数神経細胞活動(MUA)の概日リズムが記録され、島外部からは神経細胞活動の概日リズムが検出されないことを見出した。このことは視交叉上核が概日リズムの中継

核でなく、発振器であることを、ますます強く確信させる結果となった。

先生は、視交叉上核が概日リズムの発振器であることを示す次のステップとして、視交叉上核の破壊により概日リズムを消失したラットに視交叉上核を移植することにより、概日リズムが復活することを明らかにした。出生後1日のラットより、視交叉上核を取り出し、それを注射針により視交叉上核を破壊し概日リズムの消失を確認してあるラットの第三脳室に注入することにより移植した。第三脳室近傍に移植した視交叉上核が生着した場合には、数十日後にはラットの回転輪活動の概日リズムは復活した。

これらのご業績と永年にわたる生物リズム研究へのご貢献により、川村先生は2007年11月に生物リズム研究の権威あるAschoff-Honma賞を授与されている。勿論、これらの一連の研究は、先生のご指導の下、多くの研究員・特別研究員・技術職員による一口では言えない、並々ならぬ努力の結果であることは申し上げるまでもないことである。このことに関し、川村先生ご自身、常々、自分は研究の代表者に過ぎないと申され、彼らに対し感謝の言葉をたびたび、口にされていた。ここでは、川村先生への追悼文という性質上、研究に携わられた個々の研究者のお名前と文献を割愛したことをお許しいただきた

い。また、これらの研究成果は、1989年にシリーズ《脳の科学》の一冊として朝倉書店より川村 浩著『脳とリズム』として出版された。私の手元の1998年版で第4刷となり、現在も版を重ねている。

また、日本における生物リズム研究は、国際的にも非常に高く評価され、世界の13か国の時間生物学会を糾合した第1回国際時間生物学世界大会は2003年に札幌で開かれている。言うまでもなく、時間生物学は、基礎から臨床まで私たちの生活と深くに関係している研究分野である。川村先生のグループの研究は、神経科学的方法により生物時計の主時計としての視交叉上核の役割を明確にしたという点で、今なお、燦然たる光を放っている。これらの研究を経て、時間生物学は時計遺伝子の発見、分子生物学的方法による時計機構の解明へと傾斜し、その後の更なる発展へとつながり、今日に及んでいる、と考えている。

なお、先生は日本時間生物学会の名誉会員のほかに、日本神経科学学会の名誉会員でもあった。研究所において脳神経科学部長となられ後、1992年ご退職、引き続き東亜大学大学院教授として学生の教育に当たられた。

敬愛する川村 浩先生、今はゆっくりとお休みください。合掌

## Woodyの残したもの

近藤孝男<sup>✉</sup>

名古屋大学理学研究科生命理学専攻

2014年8月6日、John Woodland Hastings博士が永眠された。87歳であった。

私が追悼文を書こうとするのは、彼のおかげで私の人生が広がり、これまで自分なりに研究が出来たことへの感謝からなのだが、もちろんそれだけではない。彼の研究テーマは生物発光の生化学と概日時計のメカニズムなのだが、彼はこの2つで最先端を切り開く研究を展開した研究者である。生物発光は彼のライフワークで様々な生物の発光を対象にしていた。その研究は生化学のみならず、生物物理学、生理学そして生態学も含まれる。残念ながら私はその詳細をお伝えする任を果たせないが、もちろん、大変高い評価を得ているものである。

概日時計への貢献は渦鞭毛藻ゴニオラックスの生物発光が概日リズムを示すことから始まっている。1950年台後半にB.M.Sweeney博士とともにその発光リズムを報告し、1960年のCold Spring Harborのシンポジウムにおいては、哺乳類をあつかったM.Menaker博士と細胞レベルのリズムの生理学を示したHastings博士は若手の双璧だった。

ゴニオラックスの生物発光リズムはネイティブなものでぼんやり光るグローと刺激で光るフラッシュがある。グローは大変安定なリズムを示し、生物発光による高感度な測定もあいまって、概日時計の基本的性質を我々に提示してくれた。それらは、1) 概日時計が個々の細胞に存在すること、2) 広範な温度で周期が大変安定であること、3) 細胞の示す多くリズムは一つの親時計に制御されていること、4) 概日時計は多くの代謝阻害に対して安定だが、タンパク質合成の阻害はリズムを大きく攪乱すること、などであろうか。Hastings博士が明らかにしたこうした性質はCold Spring Harborのシンポジウムの記録、J.Aschoffの編集したCircadian Clock (1960)、B.M.Sweeneyのモノグラフあるいは千葉

先生の「生物時計」にまとめられており、私たちの細胞レベルの概日時計のイメージを原型となり、時計のメカニズムを目指したその後の研究の出発点となった。

生物発光によるHastings研究室の測定装置はW.Taylor博士を中心に開発され、その後のレポーター遺伝子を使った生物発光によるリズム測定に計り知れない貢献を果たした。私も彼の研究室でTaylor博士と一緒にこの装置を使ったが、そのノウハウは今も多く概日時計研究を支えている。そもそもレポーター遺伝子による生物発光を利用して概日リズムを測定するアイデアはHastings博士によるものだと思う。

彼のニックネームはミドルネームをもとにしたWoodyで、彼もそう呼ばれることを好んでいた。彼の人柄についてはまとめるのは難しいかもしれない。矛盾する多様性を持っていたように思う。人懐こい、いたずらっ子の様な側面を見せるときもあったし、厳しい論理でせめてくる時もあった。しかし概日時計を語る時はではいつも少しだけ優しいように見えた。

Woodyは海を愛した。Woods HoleのMBL (Marine Biological Laboratories) に深く係って、生理学のコースを長年にわたって主催した。MBLのすぐ側に別荘があって週末はそこで研究とボートやヨット、それにテニスを楽しんでいた。私も何度も泊めてもらったが、そこでのWoodyはまさに慈父であった。おそらくそれはNorth Houseのマスターとしてハーバードの学生を指導するのと同じだったのかもしれない。North Houseはハーバードとラドクリフの大きな寮なのだが、WoodyとHannaは長くマスターをつとめ、多くのハーバードの学生を大人に育てることを楽しみにしていた。こうしたアメリカの大学の寮での教育は大変大切にされているが、

✉kondo@bio.nagoya-u.ac.jp

まさに彼らはこうして大人になるのである。元々、社交性など全く欠落していた私がWoodyから教えられたのではこうした社交性だったかもしれない。私はNorth Houseに入れてもらっていたのだが、マスターの家の庭で毎週のようにポストンを訪れる時間生物学の大家と夕食をとることを半ば強制さ

れ、消化に悪いなどとへらず口を叩いていたが、あれは私が彼から得たもう一つの宝だったかもしれない。感謝の念が耐えないが、ご冥福をお祈りしたい。

2014年10月3日 近藤孝男



Woodyとご夫人のHana



ウッズホールにて：下村脩ご夫妻、Woodyと筆者（右端）

# メラノプシン細胞は明るさ知覚に影響する

辻村誠一<sup>✉</sup>

鹿児島大学大学院 理工学研究科

メラノプシン細胞は概日リズムや瞳孔の対光反射等の神経経路に寄与していることが知られている。さらに、近年ではこの細胞は外側膝状体から視覚野への視覚経路にも寄与しているという報告がある。したがって、この細胞の脳内における機能を調べることで、これらの経路の機能を理解する上で極めて重要であると考えられる。本稿ではメラノプシン細胞を他の光受容体とは独立に刺激することを可能とするsilent-substitution法と呼ばれる刺激提示法および多原色光源刺激装置を紹介し、この細胞の脳内における機能的役割について概説する。本実験で用いたsilent-substitution法はヒトやマウスだけではなく、原理的には光受容体を持ついかなる動植物にも適用可能である。概日リズム研究の新たなブレークスルーとなることを期待している。

## 1. はじめに

ヒトの網膜の光受容体には錐体および杆体細胞が知られているが、最近になって新たな光受容体の存在が発見された [1, 2]。その光受容体とは、視物質メラノプシンを含む特別な神経節細胞である (ipRGC: intrinsically photosensitive retinal ganglion cell)。このメラノプシン細胞は単体で光刺激に神経応答を示し、かつ、錐体や杆体からも入力を受けている [2-4]。その出力は、持続的でかつ反応までの潜時が長く [5, 6]、概日リズムを調節していると考えられている視交叉上核や瞳孔反射をつかさどっている視蓋前核などに投射している [5, 7]。このような経路は対象のイメージを処理している撮像系経路 (いわゆる視覚系) と比較して非撮像系経路と呼ばれている。さらに驚くことには、その出力は、視覚情報を伝達している外側膝状体から視覚野への撮像系経路にも投射していることが報告されている [2, 8, 9]。すなわち、この神経節細胞はイメージの知覚などの視覚系にも影響を与えている可能性がある。このことは、従来、視覚の研究は3種類の網膜錐体細胞と杆体細胞のみを対象としてきたので驚くべきことである。

先行研究では、メラノプシン細胞の機能を調べるために、単波長光や異なる色の照明光を刺激光として用い、瞳孔反射や概日リズムへの影響が検証され

てきた。しかしながら、このような単波長光や照明光を用いた刺激によって、メラノプシン細胞の非撮像系・撮像系経路への寄与を評価することは難しい。なぜなら、これらの光受容体の分光感度曲線が波長領域でオーバーラップしているため、光刺激を与えるとメラノプシン細胞を刺激すると同時に他の光受容体 (すなわち網膜錐体細胞と杆体細胞) も刺激するからである。したがって、これらの光受容体のメラノプシン細胞の脳内機能への寄与を調べるためには、網膜錐体細胞や杆体細胞など他の光受容体とは分離して刺激することが重要である。

このような観点から考えると、例えば、網膜錐体細胞および杆体細胞をノックアウトしたマウスを用いることは、メラノプシン細胞への選択的刺激を可能とする点で有効な手段である。錐体細胞および杆体細胞をノックアウトし、メラノプシン細胞のみをもつマウスでは、任意の光刺激はメラノプシン細胞のみに刺激を与える。したがって、その反応はメラノプシン細胞起因の反応と解釈できるのでメラノプシン細胞に関連する脳内機能を解明するためには極めて有効である。一方で、このようなノックアウトマウスを用いた場合、単一の光受容体しか存在していないので、例えば、錐体細胞とメラノプシン細胞起因の信号がどのように機能的に統合され、非撮像系経路および撮像系経路に情報を伝達しているかを

✉tsujimura@ibe.kagoshima-u.ac.jp

検証することは一般に困難である。また、このような遺伝子操作のヒトへの適用は難しい。

このような問題点を踏まえ、生理学や心理物理学では古くから特定の光受容体に対して選択的に刺激し、その反応を解析する手法が知られている [10、11]。この手法はsilent-substitution法と呼ばれ、この手法を用いて様々な処理の解明が行われている。我々の研究室では、ヒトを対象にsilent-substitution法を用いてメラノプシン細胞のみを刺激し、メラノプシン細胞が明るさ知覚経路、瞳孔経路、輝度および色経路に寄与しているかを検証した [12、13]。

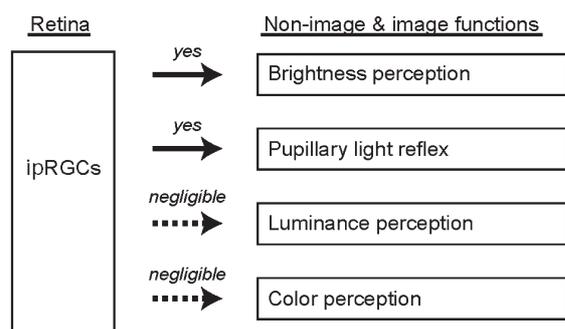


図1 メラノプシン細胞の非撮像系・撮像系経路の処理への寄与。

本稿では、第一に明るさ感の評価に使用した「恒常法」を解説する (第2項)。次に我々が開発したメタマー照明を使ってメラノプシン細胞が明るさ感を増強するメカニズムを解説する (第4項)。更にメラノプシン細胞が対光反射を制御する特性について検証する (第5項)。最後にメラノプシン細胞が輝度知覚と色知覚に影響しないことを明らかにする (第6項、第7項)。

## 2. 心理物理学とその測定法

### 2.1 心理物理学測定法について

本稿で取り扱う明るさ感とは、ヒトにおける感覚量であり、測定器で計測する輝度や照度とは異なる。一般に感覚を定量的に表すためには感覚を量的に測定することが必要だが、感覚は直接的に測定が困難である。そこで間接的にある感覚を生じさせることができる刺激の最小の強度を測定し、これを閾値と定義している。感覚に応じて様々な閾値が存在し、例えば、視覚系においては明るさや色を知覚する閾値が存在する。ここでは閾値を測定する基本的な心理物理学測定法について概説する。

一般に閾値付近の微細な刺激強度に対して、感覚が生じるか否かは確率的な事象である。例えば、暗

い部屋で光刺激を検出する例を考える。光刺激の強度がとても小さい場合 (暗い場合)、被験者がそこに刺激があると答える割合は0もしくは0に近い割合となるが、光刺激の強度を上げていくと次第にその割合は増えていく。光刺激が十分に明るいと、被験者は100%の割合で光刺激があると答えることができる。この被験者の反応を刺激の強度を横軸に縦軸に刺激があると答えた割合をグラフにプロットするとS字型の滑らかな曲線となり、この曲線は累積正規分布曲線で当てはめることができることが知られている。この曲線は心理計測関数 (Psychometric function) と呼ばれている。この心理計測関数を直接測定する心理物理学測定法を恒常法と呼び、本実験での明るさ知覚実験では、恒常法を用いて明るさ知覚の心理計測関数を測定している (図6参照)。詳細は4.3項で説明するが、心理計測関数は感覚量を扱う刺激反応曲線 (もしくは用量反応曲線) と考えることができる。心理計測関数において例えば50%の確率でその事象が生じる刺激強度を閾値と呼ぶ。明るさ知覚実験では、ipRGC刺激と明るさが等しいと知覚されるLight flux刺激の輝度が閾値である。閾値の測定には恒常法の他、上下法や極限法、調整法等が広く用いられている。これらの心理物理学測定法については平易な解説書が出ているのでそちらを参考にされたい [14、15]。

## 3. 光受容体への独立刺激

各々の光受容体を独立に刺激するためには光受容体の分光感度特性およびsilent-substitution法による刺激提示、さらには刺激の提示に用いた多原色光源刺激提示装置が重要となる。以下、これらの項目について概説する。

### 3.1 メラノプシン細胞の分光感度の推定

我々は、先行研究によって同定された生理学データ、およびヒトの水晶体の光学濃度特性、黄班色素による分光吸収特性などの眼光学系を考慮してメラノプシン細胞の分光感度特性を推定した [12、16]。この分光感度特性とすでに同定されている錐体細胞および桿体細胞の分光感度特性をもとに、各光受容体の刺激光に対する刺激量を計算した。メラノプシンを含む視物質の分光吸収特性はその出力を分光感度のテンプレート (ノモグラム: nomogram) に当てはめることで推定することが可能であることが知られている [17、18]。我々は、先行研究において、482nmにピークをもつノモグラムを基に、ヒ

トの水晶体の光学濃度や黄斑色素の分光吸収特性等を考慮して、メラノプシン細胞の分光感度特定を推定した [12, 16]。本実験では、メラノプシン細胞の分光感度として、マウスとの整合性を図るためにEneziらの分光感度を用いている [19]。

### 3.2 Silent-substitution法とメタマー刺激

前述のように、網膜錐体細胞、杆体細胞やメラノプシン細胞の分光感度特性は波長領域でオーバーラップしているために、特定の光受容体のみを刺激することは一般に困難である。しかしながら、生理学や心理物理学では、古くからsilent-substitution法を用いて、各光受容体を独立に刺激する手法が確立されている。この手法の原理は、Rushtonによって提案されている“Principle of univariance”（単一変数の原理）に基づくものである [10]。この原理は、光受容体を起因とする光覚は、光受容体の分光感度と光刺激の分光放射輝度との積分量に依存することを示しており、端的に言えば、光受容体の高い感度の波長における小さい放射輝度の単波長光と、感度の低い波長における大きい放射輝度の単波長光は、その光受容体にとって同じ程度の光覚を生じさせることができることを示している。この原理に基づいて、例えば、スペクトルの形は異なるが、3種類の錐体細胞には同じ刺激量を与える刺激の対を作ることが可能である。この刺激対は錐体への刺激量が同じであるので色度および輝度（3刺激値）は等しい。このような刺激の組み合わせはメタマー刺激対と呼ばれ、測光学や測色学の分野で広く知られている。本実験ではメタマー刺激対でかつメラノプシン細胞への刺激量が異なる刺激をテスト刺激として用いている。本実験では次項で説明する4原色光源によって4種類の光受容体を変調しているが、4原色光源による理論的な枠組みはPokornyらの研究グループによってすでに確立されている [20, 21]。

### 3.3 多原色光源刺激装置

本実験では、silent-substitution法による視覚刺激の提示のために我々の研究室で開発した4原色光源刺激提示装置を用いた [12, 16]。4原色光源とは、4色の異なる色の発光体を用いている光源である。4色の発光体の分光放射特性を測定し、各光受容体の分光感度特性を踏まえて4色の発光体を変調することにより、メラノプシン細胞のみを他の光受容体とは独立に刺激することが可能である。

図2に多原色光源刺激提示装置を示す。積分球の

内部には4色の異なる色の発光ダイオードが組み込まれている。それぞれの発光ダイオード（LED）の輝度は電力増幅部（Power amplifier）から送られてくる1 kHzのパルス列のパルス幅によって制御されている。各LEDから放射された光は積分球内部で光学的に積分され、積分球の開口部から放射される。開口部からの放射光は拡散面（Diffuser）を通過して、被験者の網膜に到達する。各LEDの輝度および刺激の提示タイミング等は、マイクロコンピュータとパソコンのプログラムによって、各チャンネル独立に制御されている。刺激の分光放射輝度は、分光放射輝度計（CS-1000A、コニカミノルタ、日本）を用いて測定した。

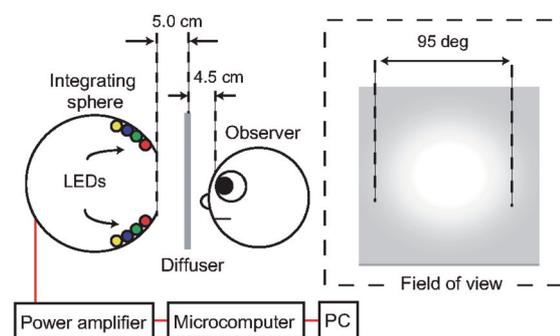


図2 多原色光源刺激提示装置

## 4. 明るさ知覚実験

### 4.1 実験手続き

実験は暗室で行った。刺激提示位置からDiffuser面までの距離を5 cm、Diffuser面から被験者までの距離を4.5 cmとした。被験者は左目を眼帯で覆い、Diffuser面の正面に座る。このとき右目がテスト刺激の中心となる。実験は、テスト刺激を提示する前の定常状態の刺激（順応刺激）に被験者を5分間順応させた後に実施した。刺激のサイズは直径9.5 cmであり、これは視野角95°に対応する。杆体細胞の影響を極力抑えるために順応刺激は高輝度の353cd/m<sup>2</sup>に設定し杆体細胞の反応を飽和させている。

### 4.2 テスト刺激

刺激の輝度はStockmanらによって提案された10度視野の錐体細胞の分光感度曲線 [22, 23] を用いて計算した錐体細胞の刺激量から算出した。2種類のテスト刺激を用いた。それぞれipRGC刺激とLight flux刺激と呼ぶ。ipRGC刺激はメラノプシン細胞への刺激量のみを変化させて、錐体細胞の刺激

量を変化させない刺激である。メラノプシン細胞への刺激量のみを変化させているので、刺激の色度および輝度は変化していない。すなわち順応刺激とメタマーの関係である。一方、Light flux刺激は、スペクトルの形は変化せずそのパワーのみが変化する刺激である。Light fluxは全ての光受容体への刺激量と同じ割合で変化させているので、刺激の輝度は変化するが色度は変化しない。すなわちLight flux刺激とipRGC刺激の違いは輝度の変化の有無である。図3は、これらの2つの刺激によって錐体細胞とメラノプシン細胞の刺激量がどのように変化するかを示したものである。図中のLはL錐体 (Long-wavelength sensitive cone) を表し、同様にMおよびSはM錐体 (Middle-wavelength sensitive cone) およびS錐体 (Short-wavelength sensitive cone) を表す。順応刺激における3種類の錐体細胞 (L錐体、M錐体、S錐体) およびメラノプシン細胞 (ipRGC) の刺激量を基準とすると、Light flux刺激ではそれらの相対刺激量を全て同じ割合で変化させている。一方、ipRGC刺激では、錐体細胞への刺激量は順応刺激と同じであるが、ipRGCへの刺激量のみを変化させている (図では増加の例)。輝度および色度は、対象の分光放射輝度と錐体細胞の分光感度曲線で一意に決まるので、錐体細胞への刺激量が順応刺激と同じipRGC刺激は、順応刺激と同じ輝度および色度をもつ。

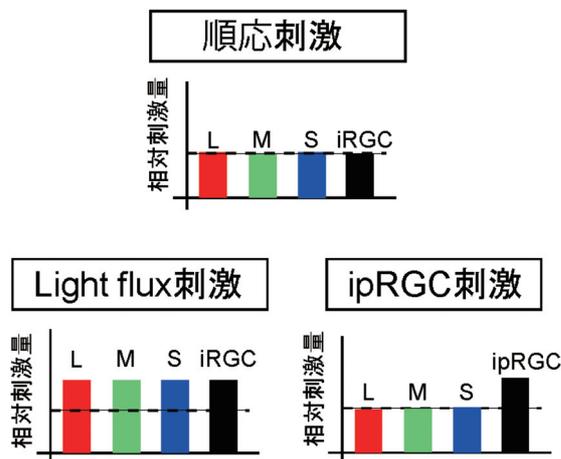


図3 各刺激における光受容体の相対刺激量。

また、図4にipRGC刺激のスペクトルおよび対応する光受容体の相対刺激量を示した。ipRGC刺激の+11%と-11%では、スペクトルの形は異なるが、3種類の錐体細胞への刺激量は等しい (メタマー刺激)。一方で、ipRGCへの刺激量は異なるこ

とがわかる。

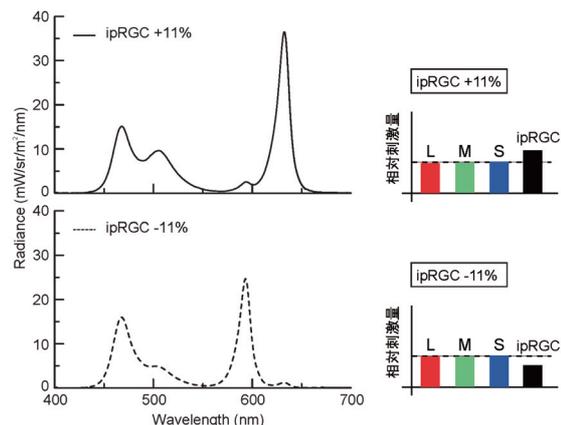


図4 ipRGC刺激のスペクトルと各光受容体の相対刺激量。

### 4.3 刺激提示

テスト刺激として3種類の相対刺激量をもつipRGC刺激と9種類の異なる輝度のLight flux刺激を用い、恒常法を用いて実験をおこなった。図5に刺激提示順序を示す。

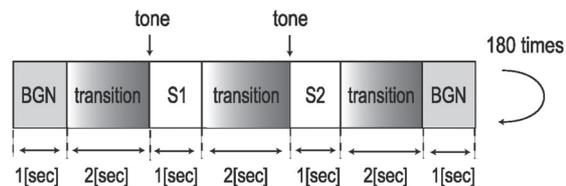


図5 刺激の提示順序。

ipRGC刺激とLight flux刺激は図中のS1、もしくはS2のタイミングで提示される。背景光である順応刺激 (BGN) から2秒間をかけて最初の刺激 (S1) に移行し、刺激が1秒間提示され、さらに2秒間かけて2番目の刺激 (S2) に移行し、刺激が1秒間提示される。2番目の刺激の提示後2秒間をかけて順応刺激に移行する。各テスト刺激が提示されるタイミングはトーンによって被験者に知らされる。被験者はS1もしくはS2に提示されたこれらの刺激を比べ、どちらの刺激が明るく感じたかをマウスのクリックによって応答する。このとき、被験者はS1もしくはS2のどちらがipRGC刺激かLight flux刺激かわからない。被験者がipRGC刺激よりもLight flux刺激が明るいと感じた割合をそれぞれのLight flux刺激ごとに記録する。比較はそれぞれ20回おこない、合計180回比較した。3種類のipRGC刺激は、それぞれ、順応刺激のメラノプシン細胞への刺激量を基準に-11%、0%、+11%変調

させた刺激である。Light flux刺激は、コントロール刺激の各光受容体への刺激量から最小で-54%、最大で+54%変調させる刺激から9種類を選んで用いた。Light flux刺激の変調の度合はLight flux刺激の輝度の増加量に比例する。錐体細胞は急峻な変化をするテスト刺激に良く反応し、一方でメラノプシン細胞はゆっくりと変化するテスト刺激に反応する[16]。したがって、本実験でも順応刺激からテスト刺激への移行を2秒間とすることによって、錐体細胞の影響を少なくしている。

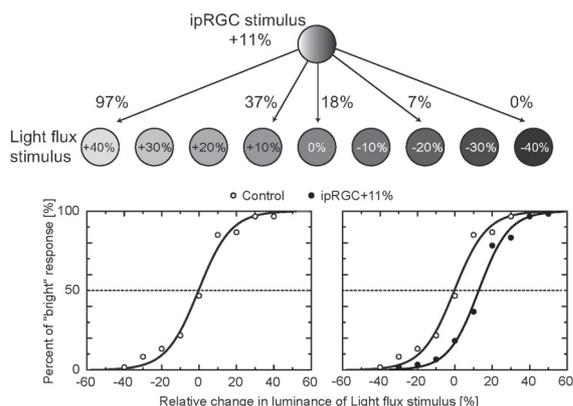


図6 恒常法による明るさ知覚測定。

恒常法を用いてipRGC刺激の明るさ感を測定した。ipRGC刺激と9種類の輝度のLight flux刺激（この例では-40%から+40%）の明るさを比較する。Light flux刺激はスペクトルの形は一定のまま、そのパワーのみ-40%から+40%まで変化させている。したがって、この例では対応する輝度も212cd/m<sup>2</sup>（-40%）から494cd/m<sup>2</sup>（+40%）まで変化させている。

図6の上段のパネルはipRGC刺激+11%とLight flux刺激を比較した際、Light flux刺激がipRGC刺激よりも明るいと回答した割合を示している。例えば、この例ではipRGC刺激+11%と相対刺激量が10%のLight flux刺激を比較した場合、被験者は37%の割合でLight flux刺激が明るいと答えている。下段のパネルは横軸に比較したLight flux刺激の相対刺激量を示し、縦軸にLight flux刺激を明るいと回答した割合を示している。白丸は2つの比較したテスト刺激が同じ場合（ipRGC 0%とLight flux刺激0%）であるコントロール条件である。

#### 4.4 実験結果

図7にipRGC刺激とLight flux刺激を比較した際の被験者2名の恒常法の結果を示す。横軸はipRGC

刺激と比較したLight flux刺激の相対刺激量を示し、縦軸は被験者がLight flux刺激をipRGC刺激と比較して明るいと回答した割合を示している。○、△、□はそれぞれ、ipRGC刺激の相対刺激量を示している。測定点はロジスティック関数

$$y = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{x-a}{b}\right)}$$

でフィッティングした。

$a$ は相対刺激量方向のシフト量を表し、 $b$ は相対刺激量方向のシフト量を表し、は関数の傾きを表している。△はipRGC刺激の相対刺激量0%を表しているが、これはLight flux刺激0%と物理的に同じである。したがって、比較するLight flux刺激の相対刺激量が0%の時に、割合は概ね50%であることがわかる。この結果は、この測定法によって明るさ感が正確に測定可能であることを示している。一方でipRGC刺激の相対刺激量が+11%もしくは-11%の刺激では、関数が右および左にシフトしていることがわかる。これは例えば+11%のipRGC刺激と同じ明るさ感を得るためには、おおよそ+10%程度の相対刺激量をもつLight flux刺激が必要であるということを示している。換言すれば、+11%のipRGC刺激は10%高い輝度のLight flux刺激と同じ明るさ感を生じさせることを示している。

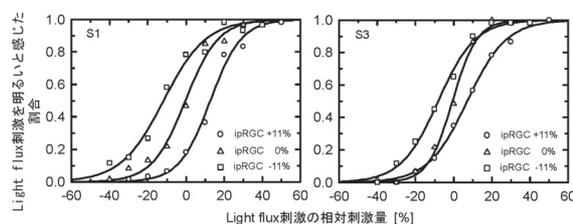


図7 ipRGC刺激とLight flux刺激の明るさを比較した結果。Brownら [13] を一部改変。

図7において、Light flux刺激を明るいと感じた割合が0.5になるときは、ipRGC刺激とLight flux刺激によって生じる明るさ感が同じであると言える。したがって、これらの結果から3種類の相対刺激量をもつipRGC刺激と同じ明るさ感を生じさせるLight flux刺激の相対刺激量を推定することが可能となる。図8は3種類のipRGC刺激に対応する同じ明るさ感を生じさせるLight flux刺激の相対刺激量を表している（6名）。横軸はipRGC刺激の相対刺激量を示し、縦軸はipRGC刺激と同じ明るさ感を生じさせるLight flux刺激の相対刺激量を表している。全ての被験者において、ipRGC 刺激の相対刺

刺激が大きいほど、明るさ感が増強されていることがわかる。

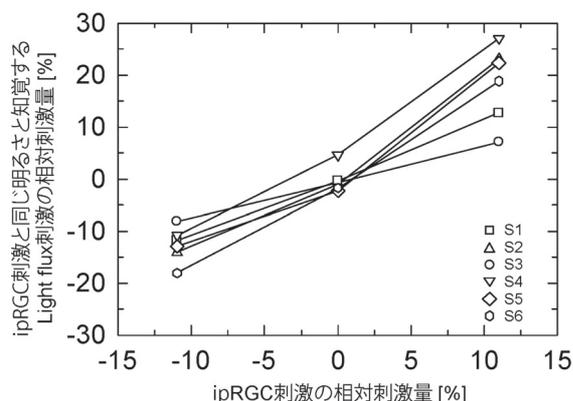


図8 明るさ知覚実験の結果。Brownら [13] を一部改変。

#### 4.5 網膜照度を一定にした条件での明るさ知覚実験

前述のようにメラノプシン細胞は瞳孔の対光反射にも大きく寄与している。すなわち、ipRGC刺激の提示によって瞳孔径が変化し、その瞳孔径変化によって明るさ感が生じる可能性も否定できない。そこで本実験では人工瞳孔を用い、網膜照度を一定にして明るさ知覚実験を実施した。人工瞳孔の大きさは1.5mmであった。他の条件は先の明るさ知覚実験と同じである。明るさ実験に参加した被験者2名がこの実験に参加した。図9に実験結果を示す。明るさ知覚実験と同様、横軸にipRGC刺激の相対刺激量を示し、縦軸に比較したLight flux刺激の相対刺激量を示している。両被験者ともに前述の実験と同じ傾向であった。被験者はipRGC刺激の相対刺激量が高いほど、明るく知覚する。以上の結果は、瞳孔径変化によって生じる網膜照度の違いによって明るさ感の変化が生じているわけではないことを示している。

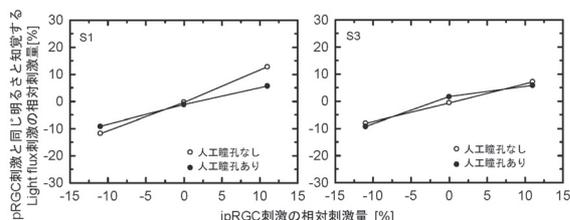


図9 人工瞳孔を用いた明るさ知覚実験の結果。Brownら [13] を一部改変。

#### 5. メラノプシン細胞による瞳孔の対光反射経路への寄与

前述のようにメラノプシン細胞は瞳孔反応経路に寄与している。例えば、先行研究によるとメラノプシン細胞起因の瞳孔反応はwild typeのマウスと比較して長い潜時を持つことが報告されている [24]。本実験では、ipRGC刺激およびLight flux刺激の2種類の刺激に対する瞳孔の対光反射を測定した。測定には6名の被験者が参加した。刺激のコントラストは、Light flux刺激は50%、ipRGC刺激は11%であった。

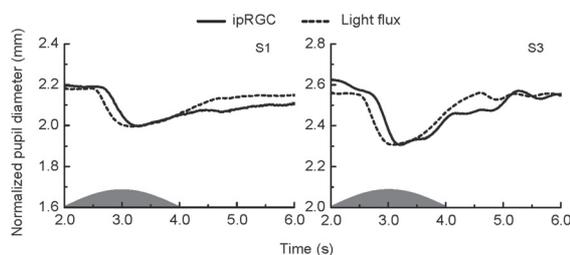
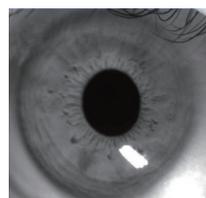


図10 Light flux刺激およびipRGC刺激に対する瞳孔の対光反射。Brownら [13] を一部改変。

図10にipRGC刺激（実線）およびLight flux刺激（点線）に対する瞳孔反応の時間特性を示す。解析の際、瞬目が生じた試行のデータは省いているが、全ての条件において60回以上の試行データから平均を求めている。横軸は時間を示し、縦軸は瞳孔の直径を示す。横軸上にテスト刺激の提示タイミング（2秒間）を示している。テスト刺激は正弦波オンセットの刺激を用いた。瞳孔反応の潜時を比較するために、瞳孔の反応振幅および反応前の瞳孔径を規格化している。ipRGC刺激に対する瞳孔反応の潜時はLight flux刺激に対する瞳孔潜時と比較して有意に遅いことがわかった。この結果は先行研究と一致している [16, 24]。以上の結果は、メラノプシン細胞の瞳孔反応経路への寄与を再確認すると同時に、本実験装置によるテスト刺激がipRGCと錐体を独立に刺激していることを支持している。

#### 6. メラノプシン細胞による輝度経路への寄与

ヒトの明るさ感を表す単位として輝度が国際照明

委員会によって定義されている。輝度は比視感度と呼ばれる分光感度曲線と対象の分光放射輝度から計算されている。比視感度は交照法と呼ばれる測定法で求められている。交照法とは、ある刺激と別の刺激を高い時間周波数で交互に提示し、この2つの刺激によって生じるちらつき (flicker) が最小となるように刺激の強度を決定する方法である。ちらつきは2つの刺激の輝度の違いによって生じていると仮定しているので、換言すれば、ちらつきが最小となるように刺激の刺激強度を調整することによって、2つの刺激の輝度を同じにすることが可能である。この輝度信号を伝達する経路は、生理学的には大細胞系経路と呼ばれ、網膜から分化し、視覚系経路の輝度知覚の他、運動の知覚やテクスチャの知覚、奥行き知覚等に寄与していることが報告されている [25]。輝度経路は色経路とともに初期視覚過程において極めて重要な経路の一つである。

本実験ではメラノプシン細胞が輝度経路に寄与しているかどうかを検証した。被験者6名に対して先の実験で使用した3種類の相対刺激量の異なる ipRGC 刺激と Light flux 刺激を交照法により比較した。実験では、ipRGC 刺激と Light flux 刺激を 30Hz で交互に提示し、被験者は Light flux 刺激の相対刺激量を、ちらつき感が最小になるように調整した。

図11に交照法によって測定した輝度が ipRGC 刺激と等しい light flux 刺激の相対刺激量を示した。横軸は ipRGC 刺激の相対刺激量を示し、縦軸は ipRGC 刺激とちらつきが最小であった Light flux 刺激の相対刺激量を示している。ipRGC 刺激の相対刺激量を -11% から +11% に変化させても、等輝度の Light flux 刺激の相対刺激量はほとんど一定であることがわかる。さらにその値は、おおむね Light flux 刺激の相対刺激量 0% で一定であった。すなわち、メラノプシン細胞の相対刺激量を変化させても被験者が知覚する見かけの輝度は変化しないことがわかった。さらに見かけの輝度が Light flux 刺激の 0% と一致するという事は、計測器で測定した輝度と実験的に評価した輝度が一致していることを示している。全ての ipRGC 刺激の輝度はあらかじめ計測器で測定し、Light flux 刺激の相対刺激量 0% と一致するようにしている。このことは被験者の比視感度は国際証明委員会が定めた標準観測者の比視感度と一致していることを示唆している。このことは被験者間による水晶体の分光吸収特性の違いや、錐体細胞の分光感度や網膜上での光受容体の分布密度等の違いによって、被験者の比視感度が標準観測者と異

なっていることはないことを示している。

ipRGC 刺激の相対刺激量を変化させても交照法で測定した輝度が一定であることから、メラノプシン細胞の輝度知覚への寄与は極めて小さいことがわかった。先行研究ではメラノプシン細胞は大きな潜在性をもつことが報告されており、刺激を高い時間周波数で変調する交照法では反応しなかったのではないかと考えられる。

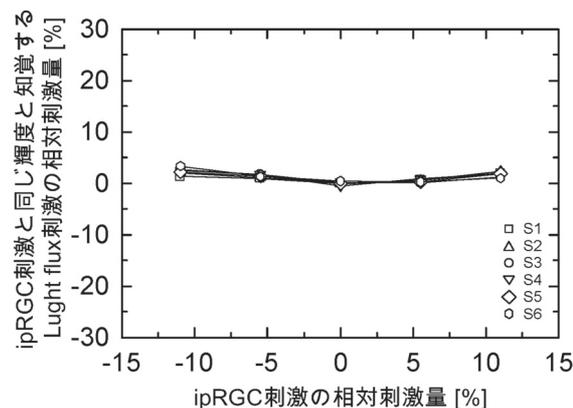


図11 交照法による相対輝度測定の結果。Brownら [13] を一部改変。

## 7. メラノプシン細胞による色覚経路への寄与

被験者間による水晶体の分光吸収特性の違いや、錐体細胞の分光感度や網膜上での光受容体の分布密度等の違いによって知覚する見かけの色が個人間で異なる可能性がある。このように被験者の眼光学特性が標準観測者で仮定した分光特性と異なっていると、ipRGC 刺激は錐体細胞をも刺激して色の変化を生じさせ、この色変化によって明るさ感が生じている可能性も否定できない。本実験では、ipRGC 刺激に色変化が生じているか否かを ipRGC 刺激と色刺激を用い、色弁別閾値を測定することによって検証した。テスト刺激として、ipRGC 刺激と色刺激を様々な割合で足し合わせた刺激を用いた。色刺激として、緑色もしくは赤色の色変化を生じさせる M-L 刺激と青色もしくは黄色の色変化を生じさせる S 刺激を用いた。刺激の色と輝度が同時に変化すると色メカニズムだけではなく、輝度メカニズムも刺激する。したがって、本実験では、輝度メカニズムを刺激せず、2種類の色メカニズムのみを選択的に刺激する等輝度色刺激を用いた [26, 27]。M-L 刺激とは、M 錐体と L 錐体によって構成される錐体反対色メカニズム ([M-L] cone-opponent mechanism)、を選択的に刺激する等輝度刺激であり、S 刺激は、青

黄色反対色メカニズム ( $|S-(L+M)|$  cone-opponent mechanism) を選択的に刺激する等輝度刺激である。図12上段のパネルに実験で使用したテスト刺激を示す。横軸はM-L色刺激のコントラストを示し、縦軸はipRGC刺激のコントラストを示す。原点はコントラストが0である順応刺激を示し、角度はM-L色刺激とipRGC刺激を足し合わせた割合を示している。また原点からの距離は刺激のコントラストを示している。例えば、この平面で30度の刺激は、M-L刺激とipRGC刺激をの割合で足し合わせた刺激である。この刺激のコントラストを変化させ、被験者が色を弁別できるコントラスト閾値を測定する。例えば、先の30度の例では、M-L刺激とipRGC刺激の足し合わせる割合をに保ったまま、コントラストを上下する (矢印)。仮に足し合わされた刺激のM-L色成分のみによって、色弁別閾値が決定されるとすると、閾値は全て縦軸と平行になる。下段のパネルはこれら測定された閾値から推定した|M-L|色メカニズムの閾値直線である。緑色の閾値はM-L色メカニズムによって検出され、赤色の閾値はL-Mメカニズムによって検出されていることがわかる。さらにこれらの推定した閾値直線から、色メカニズムにとって最も感度の低い方向はipRGC軸方向であることもわかる。これは、ipRGC刺激は色メカニズムによって検出されないことを意味するが、換言すれば、ipRGC刺激には色成分が含まれていないことを示している。

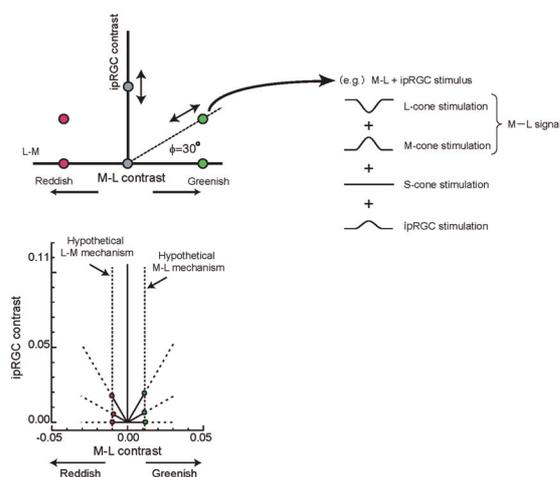


図12 色弁別閾値測定実験で用いたテスト刺激 (上段パネル) およびコントラスト閾値。M-L, ipRGCコントラスト平面における閾値および、閾値から推定される|M-L|反対色メカニズムの閾値直線。

色弁別閾値測定実験の結果を図13に示す。左パネルに|M-L|反対色メカニズムによる色弁別閾値を示し、右パネルに $|S-(L+M)|$ 反対色メカニズムによる色弁別閾値を示す。全被験者一貫して推定したメカニズムは縦軸に平行であり、最も感度の低い方向はipRGC軸方向であることがわかった。これはipRGC刺激には色成分が含まれていないことを示している。さらに、この結果は、ipRGC刺激の相対刺激量を増やしても色知覚経路に影響を与えないことを示している。実際、この装置で最大のコントラストをもつipRGC刺激を提示しても全被験者一貫して色の変化は検出できなかった。以上の結果は、すわわち、メラノプシン細胞の色経路への寄与は小さいことを示している。

Daceyら [2] では、メラノプシン細胞は色信号 (S-off) の信号を受けていることを報告している。しかしながら、本実験では、メラノプシン細胞の色経路へ寄与は確認できなかった。実験条件等を変えて今後も検証を続けていくつもりである。

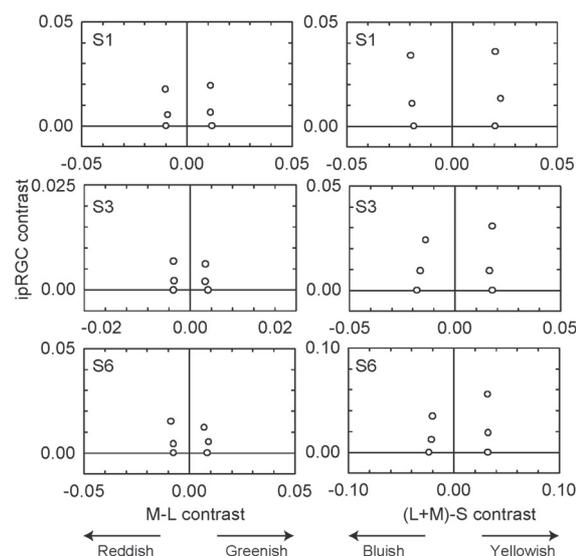


図13 色弁別閾値測定実験結果。Brownら [13] を一部改変。

## 8. まとめ

ヒトを対象に各光受容体を独立に刺激することが可能なsilent-substitution法を用いて、メラノプシン細胞のみを刺激しメラノプシン細胞が明るさ知覚経路、瞳孔経路、輝度経路、色経路に寄与しているかを検証した。実験の結果、メラノプシン細胞は明るさ知覚経路および、瞳孔の対光反応経路に寄与していることを確認した。また、興味深いことに、メラ

ノブシン細胞は、少なくとも今回の実験では輝度知覚経路と色知覚経路への寄与はほとんど無かった。

## 9. 参考文献

- 1) Lucas, RJ et al: Science 299, 245-247(2003)
- 2) Dacey, DM et al: Nature 433, 749-754(2005)
- 3) Guler, AD et al: Nature 453, 102-105(2008)
- 4) Lall, GS et al: Neuron 66, 417-428(2010)
- 5) Berson, DM et al: Science 295, 1070-1073(2002)
- 6) Gamlin, PD et al: Vision research 47, 946-954 (2007)
- 7) Hattar, S et al: Science 295, 1065-1070(2002)
- 8) Brown, TM et al: Plos Biol 8(2010)
- 9) Schmidt, TM et al: Neuron 82, 781-788(2014)
- 10) Donner, KO & Rushton, WA: The Journal of physiology 149, 288-302(1959)
- 11) Estevez, O & Spekreijse, H: Vision Res. 22, 681-691(1982)
- 12) Tsujimura, S et al: Proceedings. Biological sciences / The Royal Society 277, 2485-2492 (2010)
- 13) Brown, TM et al: Current biology : CB 22, 1134-1141(2012)
- 14) 荻阪直行：感覚・知覚測定法「新編感覚・知覚心理学ハンドブック」, 誠信書房 (1994) .
- 15) 岡嶋克典：心理物理測定法「感覚・知覚実験法」, Vol. 5 朝倉書店 (2008) .
- 16) Tsujimura, S & Tokuda, Y: Ophthal Physl Opt 31, 469-479(2011)
- 17) Dartnall, HJ: British medical bulletin 9, 24-30 (1953)
- 18) Govardovskii, VI et al: Vis. Neurosci. 17, 509-528(2000)
- 19) Enezi, J et al: Journal of biological rhythms 26, 314-323(2011)
- 20) Shapiro, AG et al: J Opt Soc Am A 13, 2319-2328(1996)
- 21) Pokorný, J et al: Visual neuroscience 21, 263-267(2004)
- 22) Stockman, A & Sharpe, LT: Vision research 40, 1711-1737(2000)
- 23) Stockman, A et al: Vision Res. 39, 2901-2927 (1999)
- 24) Lucas, RJ et al: Nature neuroscience 4, 621-626 (2001)
- 25) Lee, BB: The Journal of physiology 589, 41-47 (2011)
- 26) Ramachandran, VS & Gregory, RL: Nature 275, 55-56(1978)
- 27) Livingstone, M & Hubel, D: Science 240, 740-749(1988)

# 時間生物学の理論曼荼羅

伊藤浩史<sup>✉</sup>

九州大学 芸術工学研究院

概日リズム研究を行うと、多かれ少なかれ、理論的なアプローチと関わることになる。数式を見るだけで気分を害するという時間生物学会員でも、実験で得た時系列データをスムージングした経験をもつ方は多いだろう。特にここ3、4年で時間生物学会年会の口頭・ポスター発表でも理論的なアプローチを目にすることが多くなったように思える。

一方で理論的アプローチという言葉は、一体どういう作業の事を指しているのだろうか？ピペットマンじゃなくて、コンピュータを使うのが数理だ、と言う方がいるかもしれない。では鉛筆で難しい数式を計算をしている人たちはどうだろう。そもそも数式を扱っていれば数理的というならば、コンピュータでプログラミングをしている人たちは本当は数理じゃ無い・・・？

ここでは、広く生物個体や生体高分子以外の研究

を理論研究と定義しよう。理論研究には大きくわけて物理帝国と情報帝国の二通りの流派がある。そしてその流派の中でも細分化されていて、研究手法の趣味嗜好が異なる。しかし理論研究者のサンプル数の少なさゆえに分野を概観する機会があまり無いように思われる。そこで以下に理論研究者を横目で見てきた筆者の偏見に基づいた理論分野の概観図(曼荼羅)<sup>1</sup>を記す。時間生物学会でみかける理論研究者がどこに所属しているのか、分類に役立てていただければ幸いである。

- 1 曼荼羅によって複雑な分野の概観を知るという手法は、三中信宏氏(農環研)の発案によるものである。氏の大統計大曼荼羅 (<http://cse.niaes.affrc.go.jp/minaka/R/R-top.html>) を参考にさせていただいた。

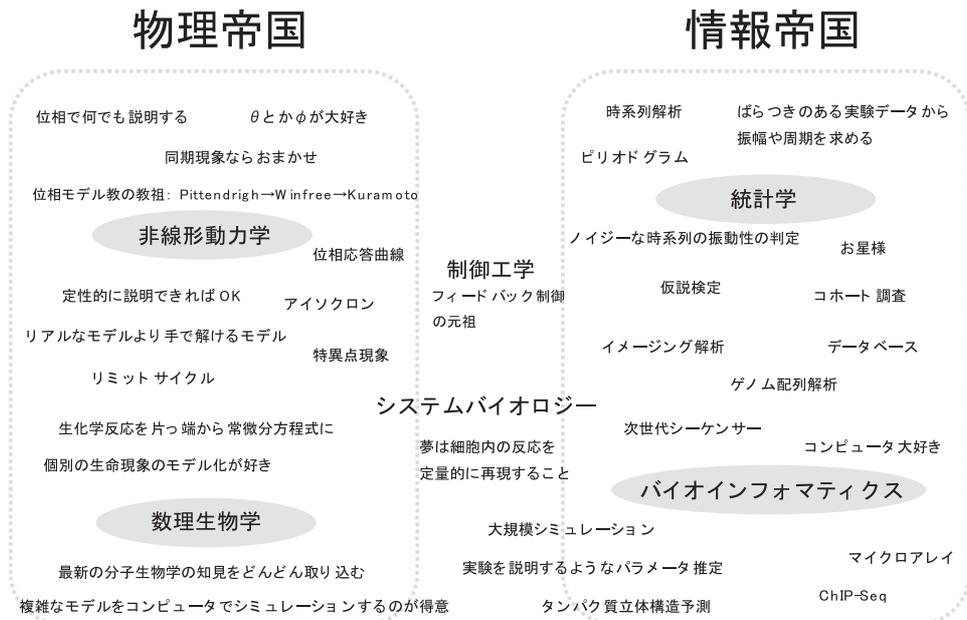


図 時間生物学の理論曼荼羅

✉hito@design.kyushu-u.ac.jp

## 時間生物学会サマースクール2014イン札幌 (CBS2014 in Sapporo) の開催報告

糸 和彦

CBS2014実行委員長

### 【概要】

日本における初めての時間生物学サマースクールCBS2014を7月21日から25日の5日間、北海道大学医学研究科において開催しました。参加者は世界10ヶ国から38名、海外6名と国内講師6名、実行委員と実習指導者などスタッフを加え、総勢61名です。海外からの著明な研究者を含む講師による10コマの講義と2コマの特別講演、8種類の中から3コースを選択する3日間の実習を行いました。また、参加者間の交流を促進するため、全員参加の自己紹介を兼ねたData Blitz、Welcome Reception、Party、Summary Presentationに加え、Mixer、Small Group Discussionなども行いました。ほとんどの参加者が、引き続き札幌シンポジウムにも参加、ポスター発表も行い、講義に加えて先端的な研究に触れたり、参加者以外の研究者とも交流することができて、大好評を得ました。

### 【開催の経緯】

時間生物学サマースクールCBS (Chronobiology Summer School) は、過去2回、ヨーロッパとアメリカで開かれたものに引き続き3回目の企画です。CBS2012は、EBRS (European Biological Rhythm Society) のメンバーが中心となり、2012年9月16日～22日にBerlinのInstitute for Theoretical Biologyで、CBS2013は、SRBR (The Society for Research on Biological Rhythms) が、2014年7月21日～26日に、NashvilleのVanderbilt Universityで開催されました。そこで、JSC (Japanese Society for Chronobiology) でも、是非、CBSを企画したいと、理事長の近藤孝男先生から提案があり、理事の糸・吉村・岩崎・上田が実行委員として担当することになりました。本年が札幌シンポジウムの開催年で、世界各国から多数の時間生物学関係者が札幌に集まることから、その時期に合わせて札幌で行うこととして、アドバイザーとして近藤孝男先生、本

間さと先生、本間研一先生、海老原史樹文先生、さらに、現地実行委員として、榎木亮介、山仲勇二郎、小野大輔先生、吉川朋子先生、平田快洋先生の協力を得て、計画を作成しました。

### 【参加者】

国籍では日本21名、メキシコ4名、韓国3名、中国2名、ドイツ、イタリア、スイス、ベトナム、スペイン、フィリピン、アイルランド、タイから各1名と全12ヶ国の38名が参加しました。居住地では、日本、メキシコ、韓国、中国、アメリカ、ドイツ、スイス、スペイン、フィリピン、イギリスの10ヶ国からとなり、国際色豊かなサマースクールとなりました。

### 【実施内容】

**7月21日：**初日は、午後1時に受け付けを開始、2時からの全体説明の後、全員の自己紹介と研究紹介を兼ねたData Blitzを、スライド1～2枚、持ち時間1分で行いました。また、実習の一環として、サマースクール期間中に自己記録してもらうため、参加者全員にアクチグラフと睡眠計を配布しました。その後、7～8人ずつの5つの小グループに分かれたグループ討論で、各自がより詳しい自己紹介と研究の紹介を行い、初対面のメンバー同士が知り合う機会としました。再度、全員が集合して、Serge Daan 博士による時間生物学の歴についての特別講演の後、Welcome Receptionを開催しました。

**7月22日～24日：**2日目から4日目は、午前中に2～3コマの講義、午後に1コマの講義の後、3時間程度の実習を行いました。講義は、2日目が近藤孝男、本間研一、本間さと、3日目が郡宏、吉村崇、糸和彦、4日目は外国人講師の日としErik Herzog、Hanspeter Herzog、John Hogenesch、Amita Sehgalの述べ10名が、この順に担当しました。

講義内容は、時間生物学の重要項目の分担をあらかじめ決めて、基礎から始め、なるべく最新の情報を入れるように工夫しました。また、学習効果が進むように印刷したハンドアウトも配布しました。しかし、日本人参加者には、全てが英語の講義であった点は、やや厳しかったと思われます。特に、自分の専門外分野や、数学や理論など不慣れな分野については、一部の参加者には難解だったでしょう。

実習は、視交叉上核や臓器の切片を作成して、蛍光、発光観察をする4種類の実験コースに加え、個体レベルの実験の見学、隔離実験ユニットの見学・体験、ショウジョウバエの遺伝学入門・体験、パソコン・プログラミングの基礎の習得の、全部で8種類のコースを実施しました。事前の希望で、視交叉上核の切片作成・観察は人気が集中したため、予定よりグループ数を増やし、全参加者が希望通りのコースを受けることができました。実習部分は、ほぼ全て、本間研の現地実行委員が企画・実施したため、準備が大変だったと思います。

2日目と3日目の実習後は、実習室近くに軽食とビールなどを用意して、気楽なミキサータイムを開きました。実習ごとに終了時間が異なるため、ここで参加者同士が、また合流して、その後、すすきのに繰り出して、札幌の夜を楽しむ参加者も多かったようです。4日目の実習コース終了後は、本年度のアショフ・ホンマ生物リズム賞を受賞したCarl Johnsonによる特別講演でした。シアノバクテリアではなく、意外な動物の話を、一同、興味深く聞いた後、引き続きPartyを開催しました。プログラムの大半を終えた夜でしたから、参加者同士も親しくなり、外国人講師も多数加わって、楽しい夜を過ごしました。

**7月25日**：最終日は、初日とは異なる組み合わせの小グループでサマースクールの内容へのコメントと感想を話し合いました。引き続き全体会では、まず5日間記録したアクチグラフと睡眠計の数名分のデータの解析結果を供覧しました。次に、小グループごとに各講義・実習へのコメント・感想を発表して、修了証を受け取りました。実習などで優秀だった参加者にサプライズプレゼントが渡され、最後の集合写真撮影でサマースクールの全プログラムが終了しました。

#### 【札幌シンポジウム】

ほとんどのサマースクール参加者は、解散後、午後からの札幌シンポジウムとアショフ・本間賞の授

賞式・記念講演に参加しました。札幌シンポジウムでは、2日目、3日目のランチオンタイムにポスター発表が設定され、サマースクール参加者の多くが、自分のデータを発表しました。多数の札幌シンポジウムの参加者からのフィードバックを受けられたことは、大きなメリットとなったと思います。

#### 【特徴】

CBS2014は、これまでのサマースクールと比較して、2つの大きな特徴がありました。

一点目は、本格的な実習コースの設定です。多くの参加者が、視交叉上核の実物を初めて見ることができたり、隔離実験施設に入ることができたりと、貴重な体験をしました。参加者によるアンケート結果でも、実習コースの設定が、最も高い評価を得ました。

二点目は、サマースクールが国際シンポジウムと連続して行われたことです。6泊7日という日程は、計画時には、やや長く感じられましたが、基礎的な講義だけでなく、最先端の研究の話を、多数のシンポジウムで聞いたことは、大きな価値があったと考えられます。特に外国からの参加者にとっては、長時間かけて日本に来て、自分自身のポスター発表もできた点は高く評価されると思います。

#### 【反省点】

日本人の若手の参加者には、完全に英語のみの講義は、一部難しすぎたと思われます。今回は、参加者の幅が大学院生からPIまでと広く、適当なレベルを設定することが難しかったのですが、少なくとも何らかの形で補習的な時間を作れると良かったと思います。そのためには、プログラムが詰め込み過ぎで、余裕が少なかったかもしれません。

また、私の個人的事情ですが、開催直前の7月20日に実父が他界して、葬儀の喪主を務める必要があったため、初日は参加できませんでした。実行委員長として多くの準備をしてきましたので、とても残念でしたし、プログラムの一部について準備不足の面があり、ご迷惑をおかけした点をお詫びします。

#### 【謝辞】

最後に、資金面で援助を頂いた日本時間生物学会、寄付を頂いたり、機器を貸し出して頂いた多くの企業のみなさま、実習指導をお願いした名市大の富田淳博士に感謝します。また、実質的な準備をし

て下さった北大の本間研究室の全てのみなさま、特に、現地実行委員の先生方と、織田善晃博士、本間あや医師、そして、誰よりも、影の実行委員長とし

て全面的にリードして頂いた本間さんと先生に、心から感謝いたします。



## 賛助会員リスト（50音順）

以下の団体（代表者、敬称略）から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。

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）
三協ラボサービス株式会社	（椎橋明広）
有限会社メルクエスト	（山本敏幸）
ロート製薬株式会社	（力石正子）

時間生物学会事務局



## 編集後記

■あつという間に夏が過ぎ、お忙しくなさっておられることかと存じます。大会間際になりましたが、20巻2号をお届けいたします。久しぶりの九州での学術大会、楽しみです。

■今号は、総説は辻村誠一先生に、メラノプシン細胞に関する最新の知見をまとめていただきました。多岐にわたる内容を素晴らしくまとめてくださっていて、とても参考になるのではないかと思います。辻村先生、どうもありがとうございました。

■そのいっぽうで、大変残念なことに哀しいお知らせが今回は相次いでしまいました。詳細な神経生物学的探究からSCNが時計中枢であるという知見を確立した川村浩先生、臨床医学における時間生物学的知見の研究・普及に貢献し、当学会の前身である「生物リズム研究会」の設立にご尽力いただいた川崎晃一先生、そして時間生物学研究及び生物発光研究の泰斗であり、時間生物学における様々なメカニズム（特に温度補償性）や生物発光リズム計測のアイデアを提案されたJ. Woodland Hastings先生...。偉大な先生方の業績や人となりを振り返り、感謝の念を新たにしたいと思います。心よりお悔やみ申し上げます。

■今号の表紙は、その名も“Time-poiesis”。二次元上の生物たちの動き（時間軸）をZ軸に変換することで、新たな三次元の造形を三次元プリンターを用いて出力するというプロジェクトです。タイムラプス映像からは直感的に想起できないような、意外な三次元の映像が立ち現れるものですね。表紙の造形をみて、それぞれどんな生き物の動きか想像できますか？ 考えてみると、私たちが普段解析している振動現象を二次元上にプロットするのも、時間軸をX軸上に変換することでグラフ化しているものですが、「どうやって生き生きとした動きや時間をとらえるのか」、いまなお私たちにとって大きな課題ですね。

時間生物学 Vol. 20, No. 2 (2014)

平成26年10月31日発行

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

(事務局) 〒464-8601 名古屋市千種区不老町  
名古屋大学大学院 生命農学研究科  
応用分子生命科学専攻 海老原史樹文研究室内  
Tel : 052-789-4066

(編集局) 〒162-8480 東京都新宿区若松町2-2  
早稲田大学先端生命医科学研究センター  
(TWIns) 1F 岩崎秀雄研究室内

Tel : 03-5369-7317 Email : [hideo-iwasaki@waseda.jp](mailto:hideo-iwasaki@waseda.jp)

(印刷所) 名古屋大学消費生活協同組合 印刷・情報サービス部