

目 次

| | | |
|--|------------|----|
| 巻頭言 「時間生物学のさらなる飛躍にむけて」 | 吉村 崇 | 47 |
| 総説 | | |
| 「時間治療の現状」 | 安藤 仁・藤村 昭夫 | 48 |
| 関連学会参加記 | | |
| 「XIV EBRS Congress and IV WCC に参加して」 | 大池 秀明 | 53 |
| 「XIV EBRS and IV World Congress of Chronobiologyに参加して」 | 長島 俊輔 | 54 |
| 事務局報告 | | 57 |
| 日本時間生物学会会則 | | 61 |
| 賛助会員リスト | | 65 |
| 第22回日本時間生物学会学術大会 抄録集 | | 67 |
| 編集後記 | | |

日本時間生物学会

理事長 近藤 孝男

| | | | |
|----------------|-------|-----------|-------|
| 事務局 長 | 糸 和彦 | 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 | 糸 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 | 糸 和彦 | 研究倫理 委員 長 | 前村 浩二 |
| 評議員推薦 委員 長 | 糸 和彦 | | |

理事

| | | | | | |
|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| 岩崎 秀雄 | 上田 泰己 | 内山 真 | 海老原史樹文 | 岡村 均 | 糸 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 | 糸 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)

時間治療の現状

安藤 仁¹⁾・藤村昭夫²⁾

自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門

時間治療とは、病態の日内リズムや薬の時間薬理学的特徴を考慮に入れて用法、用量を決定することにより、薬の有用性（効果・安全性）を高める治療法である。例えば、気管支喘息や消化性潰瘍など夜間に病態が悪化する疾患に対しては、治療効果が夜間に高まるように薬を夜に投与することが広く行われている。近年、時間生物学の進歩に伴い、時間薬理学・時間治療学の基礎データが集積してきたが、これらの知見が実際の診療に活かされることはまだ少ない。時間治療は薬の適正使用には必須であり、国民の健康向上や医療費の削減にもつながるために、時間治療を普及させることは極めて重要な課題である。

1. はじめに

生体リズムを考慮して薬を投与することにより薬物療法の効果や安全性を向上させようという試みは、比較的古くから行われてきた。近年、時間生物学の進歩に伴い、時間薬理学・時間治療学の基礎データが集積してきたが、これらの知見が実際の診療に活かされることはまだ少ない。そこで本稿では、時間治療について紹介するとともに、現状における時間治療の問題点について述べる。

2. 時間治療とは

疾患の発症頻度や症状の強さには日内リズムを認めることが少なくない。また、薬を投与する時刻により、薬の体内動態や組織における感受性が異なることも多い。そこで、こうした病態の日内リズムや薬の時間薬理学的特徴を考慮に入れて用法、用量を決定することにより、薬の有用性（効果・安全性）を高める治療法が「時間治療」である（図1）。例えば、1日1回朝に内服していた薬を夜に内服するように変更しただけで薬の効きがよくなる、あるいは有害反応（いわゆる副作用）のリスクが軽減することがあり、時間治療は概して実施が容易で、かつ医療経済的にも優れた治療法であることが多い。

3. 投与時刻による薬物動態の変化

時間治療の有用性は、病態に日内リズムを認める疾患を中心にこれまで検討されてきた。しかし、ほ

とんどの薬では投与時刻により薬物動態（薬の体内動態）が変化するために、本来はすべての薬について時間治療の必要性の有無を評価すべきである。

一般的な内服薬の場合には、口から入った薬は胃を通過した後小腸で吸収され、門脈を通過して肝臓に至り、肝臓で代謝（解毒）され、代謝物および代謝されずに残った薬（未変化体）は全身の血液巾に行きわたる（図2）。血中では、薬はアルブミンなどの蛋白と可逆的に結合して存在しており、蛋白と結合していない遊離型の薬のみが標的臓器をはじめとする全身の組織へ移行（分布）することができ

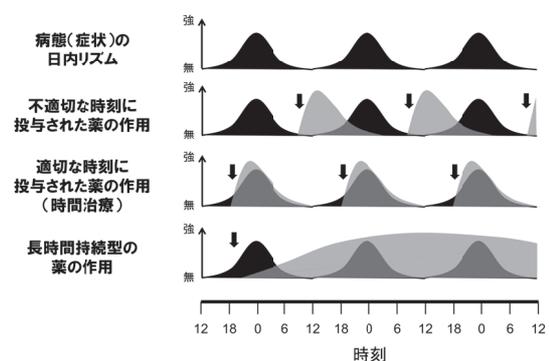


図1 病態の日内リズムと薬の作用動態
薬の作用（灰色）が病態（黒）の日内リズムに合うように薬を投与するのが時間治療である。薬が不適切な時刻に投与されると、十分な薬効が得られない場合がある。縦軸は症状および薬の作用の強さ、矢印は薬の投与時刻を示す。

1) h-ando@jichi.ac.jp 2) akiofuji@jichi.ac.jp

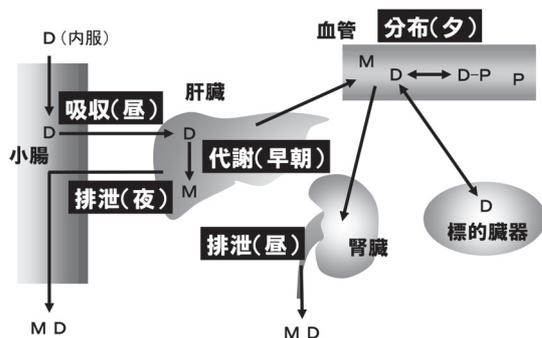


図2 薬物動態の日内リズムの一例
内服薬の体内動態（吸収、代謝、分布、排泄）とそれらの活性が亢進する時間帯を示す。これはあくまで一例であり、実際には個々の薬により日内リズムは異なる。D、薬物（薬理活性あり）；M、代謝物（薬理活性なし）；P、血中蛋白。

る。同時に、蛋白と結合していない薬は腎臓や肝臓の働きにより体外に排泄される。したがって、実際に薬効をもたらすのは内服した薬のごく一部であるが、こうした薬の吸収、代謝、分布、排泄には日内リズムがあるため、標的臓器に到達する薬の量は投与時刻により異なってくる（図2）[1]。

小腸の蠕動や腸管血流量は夜間よりも昼間のほうが大であるため、薬、特に脂溶性の高い薬物は一般的に夕投与時よりも朝投与時のほうが吸収されやすい。肝臓における薬物代謝は肝血流量と薬物代謝酵素活性に依存するが、肝血流量は早朝に最大となり夕方最小となるために、代謝が肝血流依存性の薬では投与時刻の影響を受けやすい。また、蛋白結合率にも日内リズムを認めることがあるが、そのリズムは薬により大きく異なる。蛋白結合率が高い（80%以上）薬の場合には、蛋白結合率の変動は薬物動態や薬効に大きな影響をおよぼすことがあり注意が必要である。薬の腎から尿中への排泄は糸球体濾過および尿細管分泌によって行われるが、糸球体濾過量は昼間が大である一方、尿細管分泌は夜間に亢進する[2]。薬の肝臓から胆汁中への排泄におよぼす投与時刻の影響はほとんど検討されていないが、抗菌薬であるフロモキシセフの胆汁中排泄量は夜間の方が昼間よりも大であることが報告されている[3]。なお、薬物動態の日内リズムには、関与するトランスポーターや薬物代謝酵素（どちらも薬によって分子種がそれぞれ異なる）の活性の日内リズムが寄与することもある。このように薬物動態の日内リズムは複雑な要因により形成されており、さらに、薬に対する組織感受性にも日内リズムを認める

ことがあるために、時間治療の必要性の有無は個々の薬について検討する必要がある。

4. 時間治療の具体例

次に、わが国で実践されている代表的な時間治療を紹介する。これらはいずれも病態の日内リズムを考慮した時間治療である。

(1) 高血圧

血圧を自由行動下血圧測定法（ambulatory blood pressure monitoring; ABPM）を用いて24時間モニターすると、約40%の高血圧患者では血圧は夜間に昼間よりも10～20%低下し、起床後は速やかに上昇する日内リズム（dipper型）を呈する。一方、夜間の降圧が昼間の10%以下である場合（non-dipper型）や夜間がむしろ高くなる場合（riser型）も多く、これらの夜間における降圧が十分でないケースは、一般住民の30%以上[4]、高血圧患者の40%以上[5]に認められる。

non-dipper型やriser型では、高血圧による臓器障害（脳卒中、心不全、腎不全）の発症リスクがdipper型より高く[5]、たとえ血圧が正常域内であっても心血管死を来しやすいことが報告されている[4]。そのため、高血圧治療においては夜間の血圧を十分にコントロールすることが重要と考えられる。そこで、Hermidaらは2,156名の高血圧患者を無作為に2群に分け、一方には降圧薬をすべて朝に投与し、もう一方には少なくとも1種類の降圧薬を就寝前に投与して、イベント（心血管疾患および死亡）発症リスクを前向きに比較した[6]。多くの降圧薬は十分な降圧効果が半日程度しか持続しないために、就寝前投与群では朝投与群と比べて夜間血圧が低くなり、non-dipper・riser型の割合も有意に少なくなった（34.4% vs. 61.6%）。この状態で5.6年間（中央値）追跡したところ、就寝前投与群におけるイベント発症の相対リスクは朝投与群の0.39倍に低下した（図3）。この結果は、血圧日内リズムの正常化が高血圧患者の予後を改善することを明らかにするとともに、そのための方法として時間治療が極めて有効であることを明確に示している。

現在、ABPMは保険診療で実施可能だが、ABPMが実施できない場合でも早朝の家庭血圧が高い場合にはnon-dipper型やriser型を疑うことが可能である。早朝高血圧にはdipper型で早朝に急激に血圧が上昇するタイプも含まれるが、この血圧日内

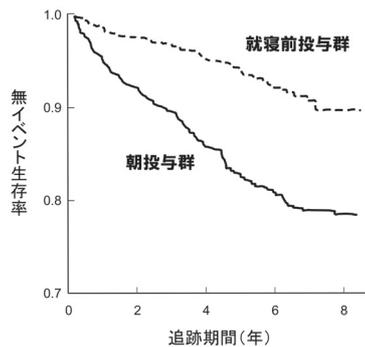


図3 降圧薬の時間治療（就寝前投与）のイベント発症抑制効果 [5]

少なくとも1種類の降圧薬を就寝前に投与した群（就寝前投与群）では、降圧薬をすべて朝に投与した群（朝投与群）に比べ、イベント（心血管疾患および死亡）発症が有意に抑制された（Kaplan-Meier曲線；Log-rank = 54.0, $P < 0.001$ ）。

リズムも心血管病リスクであることが知られており、また、早朝には前日朝に服用した降圧薬の効果が減弱してしまうこともその一因となる事から、早朝高血圧が認められた場合には降圧薬を夕食後や就寝前に追加（あるいは分割）投与することが一般的となっている。

(2)気管支喘息

気管支喘息は発作性の咳、喘鳴、呼吸困難を繰り返す疾患で、慢性的な炎症が気道に起こり、気道の過敏性亢進や可逆性気道狭窄がもたらされて発症する。気管支喘息の症状は深夜から早朝に悪化することが知られており、その機序としては、抗炎症作用を有するホルモン（コルチゾール）や気道平滑筋の拡張作用を持つホルモン（アドレナリン）の分泌低下、気道における炎症性細胞の集積、副交感神経活動亢進に伴う気道収縮傾向など、様々な因子の日内リズムの関与が推察されている [7]。

気管支拡張薬であるテオフィリンは血中濃度が長時間持続するように製剤が作られているが、どの製剤にも血中薬物濃度（≒作用）がピークとなる時間帯がある。そのため、十分な治療効果を期待するためには、深夜から早朝にかけて血中薬物濃度が高まるようにテオフィリンを内服する必要がある。具体的には、血中薬物濃度が内服10～12時間後に最大となる製剤では「1日1回夕食後に」、内服7～9時間後に最大となる製剤では「1日1回投与の場合には就寝前に」投与するように、添付文書上にも投与タイミングが明記されている。

(3)消化性潰瘍

消化性潰瘍（胃潰瘍・十二指腸潰瘍）は、主に胃酸によって粘膜が傷害され生じる疾患であり、薬物療法は酸分泌抑制薬が中心となる。胃酸の分泌量には明確な日内リズムがあり、昼間は少なく夜間は多いことから、消化性潰瘍を効果的に治療するためには特に夜間の胃酸分泌を抑制することが重要と考えられる。実際に、Jonesらは7種類の酸分泌抑制薬を様々な用法・用量で投与した際の胃酸分泌抑制効果の日内リズムと潰瘍治癒率との関連を解析し、治療が成功するか否かの78.2%は夜間の酸分泌抑制効果で説明できる一方、昼間の酸分泌抑制効果の関与は12.6%にすぎないことを明らかにした [8]。酸分泌抑制薬であるH₂受容体拮抗薬は、1日1回投与する場合には夜間の血中薬物濃度を高めるために就寝前に投与するのが一般的であり、添付文書にもその旨が記載されている。

(4)高コレステロール血症

血中の低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール濃度が高い状態のことを高コレステロール血症と呼ぶ。この状態が持続すると、脳や心臓などを栄養する比較的太い動脈の内膜にコレステロールなどの脂肪からなる粥腫（いわゆる動脈硬化）が生じる。これが増大したり破裂することにより血栓が生じ、血流が障害されると、脳梗塞や心筋梗塞などの心血管病がもたらされる。高コレステロール血症は食生活が原因とはなるものの、体質が要因である場合が少なくなく、治療に薬物療法が必要であることが多い。

HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）は、安全性が高く、コレステロール低下作用と心血管病の発症予防に優れることから、現在、高コレステロール血症に対する第一選択薬として広く用いられている。スタチンは肝細胞内におけるHMG-CoA還元酵素（コレステロール合成の律速酵素）の阻害作用を介して、血中LDLコレステロール低下作用を発揮する。HMG-CoA還元酵素をはじめとするコレステロール合成経路の関連分子は時計遺伝子による間接的な発現制御を受けており、その結果としてコレステロール合成能には昼間は低く、夜間は高い日内リズムが認められる。そのため、スタチンは夜間に作用が強くなるように内服するのが効果的と考えられる。実際に、シンバスタチン [9] やフルバスタチン [10] の血中LDLコレステロール低下作用は、朝に投与した場合よりも夕に投与した場合の方が強

いことが報告されており、これらのスタチンでは夕食後投与が推奨されている。

5. 時間治療の現状と問題点

上記以外にも、時間治療の有用性を示唆する臨床データはこれまでにかなり蓄積されてきた（詳細は[1]などの他書を参照されたい）。しかし、残念ながら、それらの時間治療の大部分は実臨床ではほとんど実践されていない。その理由としては、次のようなことが考えられる。

まず第一に、時間治療の有用性を示す臨床データが不十分であることがあげられる。近年、薬物療法をはじめとする治療法の選択は、根拠（エビデンス）に基づいて行われることが基本となっている。エビデンスには症例報告や観察研究のような比較的得られやすいデータから、被験者を無作為に2群に分けて異なる治療の有用性を比較する無作為化比較試験のように実施が容易ではない試験のデータまで様々なものがある。一般的にエビデンスの水準が十分に高いと見なされるのは、十分な症例数（一般的には400例以上）で実施した無作為化比較試験結果であり、それが複数存在し、有用性が一致して認められた場合に確固たるエビデンスとなる。現在のところ、時間治療の有用性を検討した臨床試験は小規模なものが多く、複数の試験が実施されているものも非常に少ない。

次に、時間治療の実施が必ずしも容易でないことがある。例えば、就寝時刻が早い高齢者などでは、朝食後ではなく、夕食後に薬を内服しようとするとき飲み忘れが多くなってしまふことがある。また、一部の抗癌薬では昼間ではなく夜間に投与したほうが有効性と安全性が高まることが報告されているが、医療機関の診療体制の問題もあり、夜間に抗癌薬を投与できる施設は限定的である。そこで近年は、こうした問題を解決するために、薬の体内動態を制御する薬物送達システムや静脈内投与量を時刻制御できるプログラム内蔵ポンプが開発されている。前者では、例えば、薬の消化管吸収を遅らせることにより、朝に内服しても夜に血中薬物濃度が高まるような製剤の開発が試みられている。後者に関してはすでに実用化されているが、本邦では未承認であり、通常の保険診療では使用することができない。

最後に、強力な効果が長時間持続する薬を高く評価する最近の時流があげられる。添付文書上に薬の投与タイミングを明記した場合には、前述のように服薬時刻が生活スタイルに適合しない患者では服薬

コンプライアンスが不良になりかねない。そのため、投与タイミングが指定されていない薬は、患者本人はもちろんのこと、処方する医師にも好まれる可能性がある。そこで近年、製薬企業は強力な作用が長時間持続する商品の開発に注力しており、例えばスタチンであれば、1日1回、どのタイミングで服用しても強力な血中LDLコレステロール低下作用が得られる商品が現在の主流となっている（ある商品は発売当初の用法は夕食後投与であったが、朝投与でも十分な効果が得られることから、その後、投与タイミングの記載を削除している）。さらに最近になり、糖尿病治療薬など週1回投与の製剤も使用され始めている。こうした長時間作用型の薬剤は一般的に患者の利便性が向上するため、販売促進につながる事が期待できる。一方、病態や生理機能の日内リズムから考えると、本来は薬の作用がそれほど必要でない時間帯にも薬が強く効いてしまい、有害反応のリスクが増加する可能性もある（図1）。現在のところ、こうした危険性（少なくとも長期的なもの）についてはよくわかっておらず、長時間作用型の薬による治療と従来薬を用いた時間治療のどちらの有用性が最終的に高いのかを今後検討していく必要がある。

6. おわりに ～時間治療の普及に向けて～

では、時間治療を普及させるためにはどうしたらよいだらうか。基礎研究のデータを蓄積し、それを臨床応用するための橋渡し研究を充実させることはもちろん重要だが、本来、薬の最適な投与時刻を検討することは新薬開発時に必須な事項と思われる。しかし、治験、特に大規模無作為化比較試験の実施には多大な費用と労力が必要であり、また、前述のようなマーケティングとの兼ね合いもあるため、投与時刻の検討がおざなりになっているように感じられる。さらにこの要因としては、時間治療の費用対効果や医療経済的効果が検討されていないことがある。

近年、消化性潰瘍治療薬のH₂受容体拮抗薬は一般用医薬品として市販されるようになったが、興味深いことに医師が処方する医療用医薬品の添付文書の用法には投与時刻（就寝前）が明記されているにもかかわらず、同じ薬の市販薬の添付文書にはその記載がない。市販薬は処方薬よりも用量が少ないため、本来は処方薬以上に時間治療の有用性が期待できるはずだが、やはりここでも「いつでも服用できます」が製品の売りになっている。これは「薬には

適切な使用時刻がある」ことが、ほとんどの人に知らされていない結果でもあると考えられる。

したがって、時間治療の全般的な普及のためには、医学・薬学者や時間生物学者のみならず、医療経済学者も含めた集学的なアプローチにより、製薬企業や規制当局を動かしていく必要がある。同時に、時間治療の有用性を一般人に広く啓発することも極めて重要である。日本時間生物学会は様々な分野の研究者が参加する学会であり、学会がこれらの方策の推進にも寄与することを期待したい。

引用文献

- 1) 藤村昭夫：時間治療学 第2版，藤村昭夫（編著），pp 6-15，日本医事新報社，東京(2014)
- 2) Tateishi T, Fujimura A, Miura T, Ebihara A: *Int J Clin Pharmacol Res* 8:401-407(1988)
- 3) Hishikawa S, Kobayashi E, Sugimoto K, Miyata M, Fujimura A: *Br J Clin Pharmacol* 52:65-68(2001)
- 4) Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y: *J Hypertens* 20:2183-2189(2002)
- 5) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K: *Hypertension* 27:130-135(1996)
- 6) Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR: *Chronobiol Int* 27:1629-165(2010)
- 7) Burioka N, Fukuoka Y, Koyanagi S, Miyata M, Takata M, Chikumi H, Takane H, Watanabe M, Endo M, Sako T, Suyama H, Ohdo S, Shimizu E: *Adv Drug Deliv Rev* 62:946-955(2010)
- 8) Jones DB, Howden CW, Burget DW, Kerr GD, Hunt RH: *Gut* 28:1120-1127(1987)
- 9) Saito Y, Yoshida S, Nakaya N, Hata Y, Goto Y: *Arterioscler Thromb* 11:816-826(1991)
- 10) 中谷矩章, 五島雄一郎, 井上忠夫：臨床医薬 11:131-151(1995)

XIV EBRS Congress and IV WCC に参加して

大池秀明[✉]

農研機構（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構）／食品総合研究所

2015年8月2日から6日まで、イギリスのマンチェスター大学において開催された、第14回ヨーロッパ時間生物学会学術大会と第4回時間生物学世界大会の合同大会に参加してきました。マンチェスター大学は非常に歴史が古く、起源は1824年にまで遡れるそうです（写真1）。個人的には、チューリングマシンやチューリングテストで知られる数学者のアラン・チューリングの銅像が大学構内にあって、マンチェスター大学で研究していたことを知り非常に興奮しました（思わず写真を撮ってしまいました；写真2）。近年になって、阪大の近藤滋先生が生物の模様形成について、分子・システムレベルでいろいろと解明していますが、その元になっている理論は、チューリングが1952年に発表した「The chemical basis of morphogenesis」という論文に掲載されており、生涯で唯一の生物学に関する論文と言われています。帰国してから、論文を確認してみましたが、確かに、マンチェスター大学の所属になっていました（何となく再び感動）。学会開幕の際に、マンチェスター大学の副学長さんが挨拶してくれたのですが、その中でも、20人以上のノーベル賞学者を輩出していると話しており、やはり、ヨーロッパらしい伝統と誇りのある大学であることを感じました。

今回の会議は、世界27ヶ国から295名が参加していたということで、開催国のイギリスに続き、日本からの参加者が2番目に多いということでした（20～30名いたと思います）。WCCは第1回と第2回が日本で開催されたこともあり、日本の時計研究者にはなじみの大会になっているのかもしれませんが（ちなみに、次回の第5回は中国蘇州で開催されると発表がありました）。また、EBRSのボードメンバーに本間さと先生（北大）が入っていることもあり、吉村崇先生（名古屋大）がJSC Lectureとして季節時計に関する講演を行い、本間さと先生と深田

吉孝先生（東大）がJSC Clocks and Circuitsというシンポジウムをオーガナイズし、近藤孝男先生（名古屋大）がJSC Physical and Chemical Bases for Circadian Period and Temperature Compensationというシンポジウムをオーガナイズするなど、この分野における日本の研究の貢献度の大きさが現れていたと思います。さと先生は、本大会の開催にあたり本当にいろいろとご尽力されていたようで、大会長のHugh Piggins先生（マンチェスター大学）も挨拶の時に、感謝の意を表していました。また、講演で印象的だったのは、3日目のPlenary LectureでSteve Kay先生（南カリフォルニア大学）が話す予定だったのですが、急に来られなくなってしまい、急遽、Michael Menaker先生（バージニア大学）がほとんどスライドなしで講演され、ラボを立ち上げた当時の裏話をいろいろと披露してください、非常に面白かったです。

私自身は、食品の研究所に所属していることもあり、食事と体内時計の関係（時間栄養学）について研究を行っていますが（大会ではマウスのJet lag肥満モデルマウスのポスター発表をしました）、今回の会議でも時計と栄養、肥満、エネルギー代謝等に関わる発表を行っている研究者は多く、世界的なトレンドになりつつあることを感じました。また、1日6食モデル（各食10分程度）による食事シグナルの平滑化などを利用し、食事による末梢時計の支配と、中枢による末梢時計の支配との関係性等についても、いくつかの研究が報告されていました。末梢時計の制御として、昔ながらのコルチコイドを介したシグナルを筆頭に、インスリンやオキシントモジュリンなどの消化系ホルモンによる制御、神経による直接支配、体温による制御、あるいは、これらの多因子による引っ張り合いなど、様々なデータや見解が現れていて非常に興味深く聞き入ることができました。最終日のPlenary Lectureでは、Ueli

✉oike@affrc.go.jp

Schibler先生（ジュネーブ大学）が末梢時計の制御機構について講演され、総まとめ的な話を聞き、さらに理解を深めることができました。その中で、肝臓の時計同士もカップルしているという話が出てきて、これはちょっと新しい展開かなと思いました。一方で、末梢時計の臓器（組織）による差異や、それぞれの末梢時計の役割などに関する研究はなかなか進んでいないという印象も残りました。

それと、今回の会議で発表が多いかなと感じたのは、異なる生物種を比較することで、共通するメカニズムを明らかにしようという比較生物学の手法でした。これは特に新しいものではないと思いますが、近年、急速にゲノムシーケンス技術や遺伝子改変技術が発展しており、昔ながらのモデル生物でなくても、さまざまな情報や技術にアクセスできるようになったことが大きく影響しているのではない

かと思います。季節時計や概潮汐リズムも、この切り口から徐々に解明されてきているという印象を受けました。あとは、光による時計や睡眠の攪乱をベースにした話題も多かったように思いました。ヒトを対象とした臨床医学系の研究者と、遺伝子などのモレキュラーワークを中心とした基礎研究者、数学的手法を利用した理論研究者など多様性も多く、全体としては基礎から応用まで幅広い研究が展開されているように感じました。

私自身は、海外で開催された時計関連の学会に来たのは今回が初めてだったのですが、日本から、多くの若手研究者や学生が来ており、皆さん、堂々と立派な発表をされていたのが強く印象に残りました。実際に、優秀ポスター賞も4人のうち2人が日本人という快挙で、日本時間生物学会の明るい未来を感じました。



マンチェスター大学



アラン・チューリングの銅像

XIV European Biological Rhythms Society and IV World Congress of Chronobiology に参加して

長島俊輔[✉]

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻

私は、今夏イギリスのマンチェスターで開催されましたXIV European Biological Rhythms Society (EBRS) and IV World Congress of Chronobiology (WCC) に参加してきました。マンチェスター大学で5日間にわたり行われました今回の学会は、9つ

のレクチャーと17のシンポジウム、それとポスターセッションから構成され、分子や遺伝子レベルからヒトの行動に至るまで多岐にわたったセッションが展開されていました。時間生物学の研究を始めてまだ日の浅い私にとって、そもそも発表を理解すると

[✉]nagashima.shunsuke.75e@st.kyoto-u.ac.jp

Schibler先生（ジュネーブ大学）が末梢時計の制御機構について講演され、総まとめ的な話を聞き、さらに理解を深めることができました。その中で、肝臓の時計同士もカップルしているという話が出てきて、これはちょっと新しい展開かなと思いました。一方で、末梢時計の臓器（組織）による差異や、それぞれの末梢時計の役割などに関する研究はなかなか進んでいないなという印象も残りました。

それと、今回の会議で発表が多いかなと感じたのは、異なる生物種を比較することで、共通するメカニズムを明らかにしようという比較生物学の手法でした。これは特に新しいものではないと思いますが、近年、急速にゲノムシーケンス技術や遺伝子改変技術が発展しており、昔ながらのモデル生物でなくても、さまざまな情報や技術にアクセスできるようになったことが大きく影響しているのではない

かと思います。季節時計や概潮汐リズムも、この切り口から徐々に解明されてきているという印象を受けました。あとは、光による時計や睡眠の攪乱をベースにした話題も多かったように思いました。ヒトを対象とした臨床医学系の研究者と、遺伝子などのモレキュラーワークを中心とした基礎研究者、数学的手法を利用した理論研究者など多様性も多く、全体としては基礎から応用まで幅広い研究が展開されているように感じました。

私自身は、海外で開催された時計関連の学会に来たのは今回が初めてだったのですが、日本から、多くの若手研究者や学生が来ており、皆さん、堂々と立派な発表をされていたのが強く印象に残りました。実際に、優秀ポスター賞も4人のうち2人が日本人という快挙で、日本時間生物学会の明るい未来を感じました。



マンチェスター大学



アラン・チューリングの銅像

XIV European Biological Rhythms Society and IV World Congress of Chronobiology に参加して

長島俊輔[✉]

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻

私は、今夏イギリスのマンチェスターで開催されましたXIV European Biological Rhythms Society (EBRS) and IV World Congress of Chronobiology (WCC) に参加してきました。マンチェスター大学で5日間にわたり行われました今回の学会は、9つ

のレクチャーと17のシンポジウム、それとポスターセッションから構成され、分子や遺伝子レベルからヒトの行動に至るまで多岐にわたったセッションが展開されていました。時間生物学の研究を始めてまだ日の浅い私にとって、そもそも発表を理解すると

[✉]nagashima.shunsuke.75e@st.kyoto-u.ac.jp

ころから既に高いハードルでしたが、海外の著名な研究者の研究発表を聞いたり、自分達の研究についてディスカッションできたりと、それぞれにとっても有意義な学会参加となりました。

EBRS・WCCは私にとって初の海外での学会参加ということもあり、日本を出発する前から緊張や興奮の連続でした。しかし、イギリスに到着してまず驚いたことは、日照時間の長さです。日本よりも高緯度に位置するイギリスでは当然のことですが、朝の4時過ぎから夜の21時近くまで明るいイギリスの夏の環境の体験は、睡眠の季節性を研究している私たちの研究室にとってもとても興味深いものでした。最高気温が20℃前後ととても涼しい気候では、睡眠の季節性変化も日本とは違うだろうと、国際比較に対する興味を大変かきたてられました。

学会会場のマンチェスターは、煉瓦造りの歴史的な建造物が並ぶ街並みで、郊外には18～19世紀に建造された繊維工場や精粉所が多く現存していました。そんな産業革命当時の雰囲気醸し出す街にあるマンチェスター大学ですが、建物は比較的近代的で都市型の大学といった様子でした。大学の敷地に入るととても印象的だったのが、学会会場となっていたRenold Buildingの正面に広がる中庭です。ミーハーな私は、緑が広がる優雅なこの空間が、大学や学会のスケールの大きさを物語っているかのように感じ、期待に胸を膨らませながら学会会場へと入って行きました。

今回の学会で、私たちの研究室からは2題のポスターと1題のShort-Communicationを発表しました。私たちは医学研究科の人間健康科学系専攻の研究室に所属し、バックグラウンドは看護師です。そのため、私たちの研究室では、遺伝子や分子生物学的な研究ではなく、ヒトの健康と生体リズムの関係に着目した実験研究や疫学研究を行っています。今回、私は、メラトニン合成の材料となる必須アミノ酸のトリプトファンの摂取が夜間のメラトニン合成を促進するのかをヒトで検証した実験研究を発表しました。発表前は、時計遺伝子の単語が多く並ぶポスター会場の中、(若干浮いている)私のポスターに興味を持って下さる方がいるのか、英語で質問をされてしっかりと返答ができるのか、など大変緊張していました。しかし、ポスターの概観や私の英語能力がこの研究の本質ではないと思ひ直し、興味を持って下さった方にこの研究のおもしろさを真摯に伝えようという思いで発表に臨みました。発表中は、幸いにも何人かの研究者の方に興味を持って頂

き、データに対するディスカッションやアドバイスを頂けることができました。特に、末梢組織における時計遺伝子の発現に関する新たな知見は大変興味深く、新たな考察のヒントを頂くことができました。また更なる実験や論文化を期待するコメントも頂け、この研究に対する自信とより一層の努力をしていこうと感じました。一方シンポジウムでも、食事同調による概日リズムの可能性について多くの発表がされていました。私たちは食事内容としてアミノ酸の摂取に着目しましたが、シンポジウムではシンプルに食事タイミングや糖に着目した研究が多かったように思えます。中でもシフトワーカーをモデルとした実験で、食事のタイミングを変えただけで(食事に左右されない)血糖値の概日リズムに著明な変化が出るというのは、元シフトワーカーとして大変興味深い研究でした。食事の同調作用は、光に比べてまだまだ未解明な点も多く、その影響は小さいですが、今後その効果を高められるような発見・研究を進めていけたらと思います。またその研究成果で、シフトワーカーや時差ボケなどのリズム障害で苦しむ人々を救えるような研究を目指していきたいと、シンポジウムを聞いていて感じました。

学会会場以外での交流もまた貴重な経験であり、有意義な時間となりました。バンケットでは、研究室の後輩がかの有名なRoenneberg先生に果敢に声を掛けていました。彼はRoenneberg先生の提唱したソーシャルジェットラグを用いて研究をしていることを話すことができ、また一緒に写真も撮って頂いたことにいたく感激していました。撮影していた筆者とも1枚撮ってくださいとお願いできなかったことが、今となってはとても心残りです。バンケット以外も、毎日のプログラムの終了後は、学会会場でお知り合いになった方たちと夕飯をご一緒させて頂き、夜遅くまで研究や研究室についてお話をさせて頂きました。海外に向けて発信されている先生方のお話は、私の将来を考える上で大変貴重なお話であり、目指していく方向性を考えなおすきっかけになりました。また余談ではありますが、イギリスに着いた頃には不慣れだったブリティッシュパブでのドリンクの注文も、最終日には店員さんと冗談をいながら頼めるようになり、意外なところでコミュニケーション能力の向上を感じたのもいい思い出です。

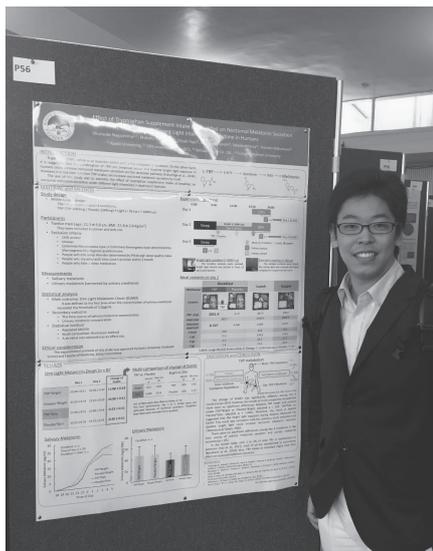
また今回、私たちは学会に参加するに先立ち、ロンドン郊外のギルフォードにありますサリー大学のJohnston先生の研究室と、クリニカルリサーチセン

ターの睡眠実験用隔離実験室を見学させて頂きました。サリー大学は、最終日のPlenary Lectureの座長をされた名誉教授のArendt先生が設立したStockgrand Ltd.でも有名な大学で、時間生物学に関する研究も盛んに行われていました。Johnston先生の研究室では、食事のタイミングと血糖値の概日リズムの関連性を研究されており、今回の学会のシンポジウムでも多くの発表をされていました。今回私が発表したトリプトファンとの関連性についてもお話をすることができ、学会を通じた交流でこのような貴重な機会を頂けたことを嬉しく思いました。

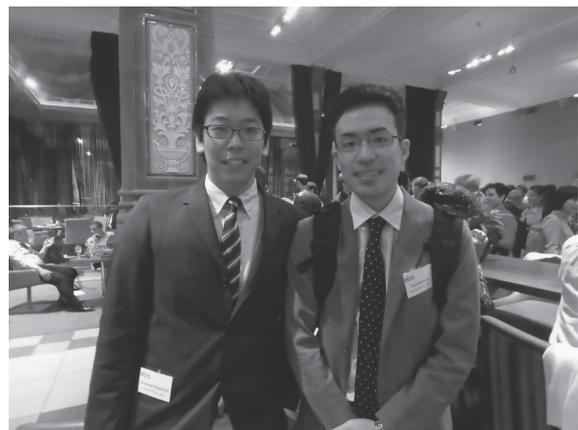
このように、私たちにとって初めての海外での国際会議は、時間生物学の奥深さ、おもしろさに触れることができる学会となり、大変勉強になりました。しかし、それと同時に自分の英語能力の未熟さを痛切に感じた学会でもありました。必至になって準備した自分達の発表ですら、決して満足のいく発表ではなく、いろいろな先生がたに助け頂きました。是非とも今回の経験を胸に、将来は私が後輩を

助けてあげられるような研究者になれたらと思います。また学会会場では、昨年の日本時間生物学会サマースクールでお世話になりました世界各国の先生、若手研究者の皆さんと再会することができました。まさか自分のことを覚えてもらっているとは思わず、声を掛けて頂いたときはとても驚いたのですが、自分と同世代の研究者の方々と交流する機会がとても貴重な経験であることを再認識できました。今後もこのような機会を大切に、積極的に参加していきたいと思います。

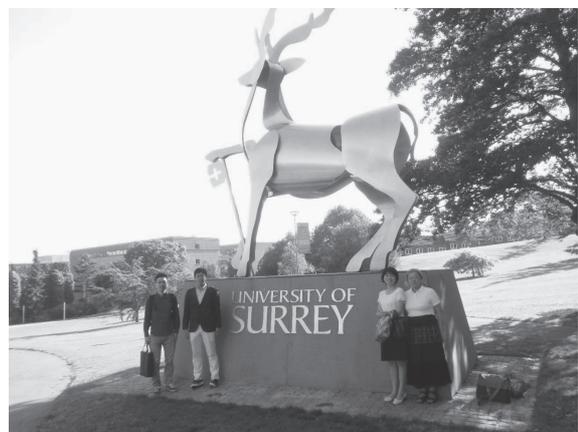
最後になりましたが、学会中には大勢の日本人研究者の方にお世話になり、助け頂きました。特に高知大学の原田先生、愛知医科大学の佐藤先生、積水ハウスの近藤先生にこの場をお借りして心からお礼申し上げます。また今回このような参加記への投稿機会をいただきました名古屋大学の吉村先生、推薦して頂きました近畿大学の池上先生、日本時間生物学会の関係者の方々にもお礼申し上げます。



ポスター発表中の筆者



バンケット会場で後輩と（筆者、左）



見学したサリー大学のモニュメントの前で

日本時間生物学会会則

制定2001年1月1日

改正2012年4月16日

1章 名称

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

2章 目的と事業

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

3章 組織と運営

(会員)

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

(評議員)

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

(役員)

1. 本会には次の役員を置く。

理事長1名、事務局長1名、理事若干名、監査委員1名

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

(総会)

1. 本会の事業および組織・運営に関する最終の決定は、総会の議決による。

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

(学術大会)

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

4章 会計

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

5章 会則の変更

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

付則

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

会則施行内規

1. 入会及び退会手続き
正会員の入会は、所定の様式により、事務局長まで届け出、理事会の承認を得なければならない。
また退会しようとする者は、事務局長まで書面をもって届け出なければならない。
2. 会費納入
 - 1) 正会員の年会費は、5,000円とする。ただし大学院学生等は3,000円とする。
 - 2) 名誉会員は会費及び学術大会参加費を免除する。
 - 3) 賛助会員の年会費は、1口、20,000円とする。
 - 4) 年会費の改訂は総会の議決を必要とする。
 - 5) 会費未納2年以上経過した会員には、学会誌の発送を停止し、会費納入の督促を行う。
 - 6) 長期にわたり年会費を滞納した者は、理事会の承認を得て、除名することができる。
3. 評議員の推薦基準
 - 1) 評議員の推薦基準は、原則として本会に所属し3年以上の活発な活動を行い、本会の目的とする研究分野および関連分野での十分な研究歴と業績をもつ（筆頭著者としての原著論文2報以上）ものとする。
 - 2) 会員歴が3年未満でも、以下の条件を満たす会員は、理事の推薦と理事会の承認があれば、評議員として推薦できる。
 - 本会の目的とする研究分野と関連する分野で5年以上の研究歴を持っていること。
 - 本会の目的とする研究分野に関連する学会に3年以上所属し活発な活動を行っていること。
 - 上記の研究分野および関連分野で筆頭著者としての原著論文が2報以上あること。
 - 年齢が35歳以上であること。
 - 3) 学会の活動を積極的に行うため、大会に直近の3年間に少なくとも1回は学術大会に参加することを再任の基準とする。
4. 理事の選出
 - 1) 投票は無記名で5名以内の連記とする。
 - 2) 理事長は分野を勘案し、5名の理事を評議員の中から追加して任命することが出来る。
5. 専門委員会

以下の専門委員会をおく。

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

6. 学会事務局（会計責任者）は事務局長の所属する機関に置く。

7. 日本時間生物学会学術奨励賞の選考基準

- 1) 日本時間生物学会会員として、時間生物学領域で顕著な業績をあげ、今後の活躍が期待される若手研究者を表彰する。
- 2) 本賞受賞者の年齢制限は、原則として応募時点で基礎科学部門は37歳以下、臨床・社会部門は41歳以下とする。
- 3) 上記の目的で理事の中から委員長1名、委員4名より成る選考委員会を設け、公募により募集した候補者の中から本章受賞者を原則として毎年基礎科学部門1、臨床・社会部門1の計2名選定し、賞金を贈呈する。
- 4) 委員会は毎年設置し、委員長及び委員を理事会が理事の中から選出し、選考委員の任期は理事の期間とする。

8. 賛助会員に関する取り決め

1) 賛助会員の定義

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

2) 会費

- 賛助会員の年会費は、一口（20,000円）以上とする。

3) 賛助会員の特典

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

4) 賛助会員の会費の取り扱い

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

9. 学術大会の発表に関する取り決め

学術大会の「一般演題」発表の発表者（登壇者）は会員とする。

10. 時間生物学会優秀ポスター賞の制定

- 1) 賞の名称および目的：賞の名称は日本時間生物学会学術大会優秀ポスター賞とし、若手研究者の育成を目的とする。
- 2) 対象者：受賞対象者は日本時間生物学会学術大会において優秀なポスター発表をした者とする。
- 3) 人数：受賞者の人数はおおむね発表者の5～10%とし、柔軟に対応する。
- 4) 選考：選考は選考委員会によって下記のように行う。
 - 理事会において、理事1名および若手研究者3～4名からなる選考委員会のメンバーを選出

する。選考委員の任期は理事の任期に準ずる。

- 選考委員会の委員長は理事が務める。
- 審査員は学術大会に参加した評議員が務める。
- 審査員は優秀なポスター発表を選び投票する。投票の方法は別に定める。(附則1)
- 投票結果に基づき、選考委員会で受賞者を決定する。(附則2)

5) 発表：学術大会期間中に受賞者を発表して表彰する。

6) 賞品：賞状に加え、学会参加費及び懇親会参加費に相当する金額の賞金を贈呈する。これに学術大会会長の選定した賞品を追加することは妨げない。

※附則1 審査員は、優秀ポスターを3題選び記名投票する。

※附則2 原則として得票数に基づいて選考するが、受賞歴、基礎科学部門及び臨床・社会部門、ならびに研究分野の発表演題数に応じた受賞者数なども考慮する。

11. この内規の改定は理事会の議決を必要とする。

| | |
|-----------------|--|
| 2005年2月2日一部変更 | 6. 学会事務局設置に関する取り決めに追加 |
| 2005年4月23日一部変更 | 5. 学術委員会を追加 7. 学術奨励賞選考基準を追加 |
| 2005年7月8日一部変更 | 8. 賛助会員に関する取り決めに追加 |
| 2006年4月22日一部変更 | 2. 5) 学会誌発送停止基準を追加 |
| 2006年8月4日一部変更 | 9. 一般演題登壇者の取り決めに追加 |
| 2009年11月20日一部変更 | 10. 優秀ポスター賞制定を追加 |
| 2011年4月16日一部変更 | 7. 2) 学術奨励賞年齢制限を変更 |
| 2011年4月28日一部変更 | 10. 4) ポスター賞審査員を変更 |
| 2011年10月31日一部変更 | 10. 3) ポスター賞人数の内容変更 10. 4) ポスター賞選考方法の変更 附則1 内容変更 附則2 内容変更 |
| 2012年4月16日一部変更 | 10. 3) ポスター賞人数の文言一部削除 附則2 文言追加 7. 1) 学術奨励賞の選考基準に文言を追加 8. 3) 賛助会員の特典に文言を追加 |

賛助会員リスト（50音順）

以下の団体（代表者、敬称略）から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） |
| Crimson Interactive Pvt. Ltd. | （松本悠香） |

時間生物学会事務局

編集後記

■気温の寒暖の差が激しくなっておりますが、いかがお過ごしでしょうか。大会間際になりましたが、21巻2号をお届けいたします。「生命における時間を再定義する」と題されたこの東京大会、多くの本質的な議論が展開されることでしょう。とても楽しみです。

■今号は、総説として「時間治療の現状」と題して、時間治療の現状の紹介と課題に関して、安藤先生、藤村先生に大変コンパクトにわかりやすくご解説頂きました。医学系の研究をされておられる先生はもちろん、基礎研究に携わっておられる先生方、さらには一般の方々にも広く読んでいただきたい内容です。安藤先生、藤村先生、どうもありがとうございました。

■今号の表紙は、2014年2号のヤドカリの作品に引き続き、アーティストのAKI INOMATAさんへ斬新な作品をご提供頂きました。飼い犬の毛で作った衣服を作家がまとい、作家の髪でできた衣服を飼い犬がまとう、というプロジェクト。生物と人間との関わりについてのこの作家ならではの表現、さまざまな思考にいざなってくれます。詳細は、表紙裏のリンクを是非ご覧ください。このプロジェクトは、一見動物との身体的な交換を演じているようですが、実際には作家自身がイヌの毛のアレルギーになってしまうという逆説的なエピソードもあったそうです。

時間生物学 Vol. 21, No. 2 (2015)

平成27年11月■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 名古屋市瑞穂区田辺通3-1
名古屋市立大学大学院薬学研究科・薬学部
神経薬理学分野 糸和彦研究室内
Tel/Fax : 052-836-3676

(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