

目次

巻頭言	
「時間生物学と社会」	飯郷 雅之…………… 1
お悔やみ	
「太田行人先生の思い出」	近藤 孝男…………… 2
総説	
「細胞の『時間』：時計を止めた細胞の不思議」	八木田和弘…………… 5
「睡眠・概日リズム機構が気分調節に及ぼす影響とその神経基盤」	元村 祐貴…………… 12
研究室だより	
「「あとがけ」的な研究人生」	増淵 悟…………… 19
第22回日本時間生物学会学術大会開催報告	上田 泰己・大出 晃士…………… 22
事務局報告	…………… 24
第23回日本時間生物学会学術大会のお知らせ	…………… 26
第14回日本時間生物学会学術奨励賞公募のお知らせ	…………… 29
日本時間生物学会会則	…………… 30
賛助会員リスト	…………… 35
執筆要領	…………… 36
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)

太田行人先生の思い出

近藤孝男[☒]

名古屋大学理学研究科



太田行人先生が2014年9月13日に逝去されました。それからだいぶ時間が経ってしまいましたが、追悼を寄せる機会をいただきましたので書いてみたいと思います。できれば我国の時間生物学の一つの源流の記録となれば、とも思っています。なお、先生の写真として中日文化賞を受賞された時（1964）のものを載せておきます。

太田先生の研究

先生は1916年2月27日に鳥根県で生まれ、松江高等学校、東京帝国大学理学部植物学科と進まれ、田宮博教授のもとで研鑽をつまれ、昭和17年に新設の名古屋帝国大学に理学部助手として赴任されまし

た。その後、戦中戦後の厳しい状況をへて、1950年代に早くも高等植物の個体発生、すなわち栄養生長ならびに生殖生長の機構の生理学的・生化学的研究を開始し、この分野の開拓者としてすぐれた業績をあげてきました。先生の研究は名大と基礎生物学研究所を退官された2年後の1985年の論文まで続きましたが、一貫してルンデゴルトの個体生態学の立場に立つもので、植物の発育に対する環境情報と細胞の内部条件の果たす役割を解明し、植物の一生をできるだけ統一的に生理生化学的用語を用いて説明しようとするものでした。なお、この立場は後の時間生物学への展開につながるものでもあります。

まず先生は、ミトリササゲ芽生えを使いその栄養生長を解析されました。植物の体制の特徴である体軸に沿う齡パタンと代謝パタンの変動を生化学的に測定し、老組織は条件の嫌気性代謝に支えられた貯蔵的・分解的性格の強い組織であり、これに対して幼組織は絶対好気性代謝に支えられた合成的性格の強い組織であること、さらに後者は前者から能動的ならびに受動的機構で供給される低分子素材を利用して、その生長を量的に賄うという図式を初めて明らかにしました。同時に老組織は巧みに幼組織の発生を制御し、プログラムされた生長を可能としていること明らかにし、統合された栄養生長の仕組みを論じました。

その後、1960年代には長日性および短日性ウキクサ (*Lemna*) を使い、生殖生長の解析が開始されました。ここでは光周的発芽誘導における環境情報受容と時間測定の問題に焦点をあて、1963年の最初の論文から1985年の最後の論文まで20年にわたって研究を続けられました。その解析はPittendrigh-Hillmanの骨格明期による概日時計の同調と日長測定モデルを基礎としてウキクサの鋭敏な花成応答を説明しようとするものでした。その結

☒kondo@bio.nagoya-u.ac.jp

果、長日性ウキクサの限界明期はその両端に位置する互いに異質の光要求相で構成され、これら二つの光要求相の時間間隔(即ち限界明期の長さ)は、振子型体内時計によって測定されている可能性を指摘されました。さらに連続明型と明暗交替型という2種類の長日条件に対するウキクサの花成応答に著しい差異のあることを明らかにされました。1980年頃からは短日性ウキクサを使い、同様なアプローチで短日性植物の光周性について解析され、その生理学的構造を明らかにされました。これらの20年にわたるウキクサを使った光周性花芽誘導の解析は、構想、計画、実験そして解析まで先生単独の仕事であったことを付記しておきます。

一方、主宰されたE (Entwicklung) 研ではウキクサの生化学的(酵素活性、ガス代謝)、生理学的機能(イオン吸収、フロンド増殖速度など)に関する日周性リズムの研究が進められました。これらは高等植物の生理を律する計時機構とその生理学として位置づけられ、植物生理学における時間的要因の意義を解明したものです。このように太田先生は50年も前から組織の齢の分布・進行、老幼組織間の相互作用、明暗期の長さの計測など、終始、明確な時間生物学的発想に貫かれて研究を展開されてきました。自ら多くの研究を展開されるとともに、その啓蒙にも努められ、現在、動物、植物を問わず大きく発展している我国の時間生物学の礎を築かれたことも大きな功績でしょう。こうした貢献は岩波書店が刊行した1966年および1975年の2回の生物学講座に寄稿された以下の2つの解説に見ることができます。1では植物の体制についての解説と植物細胞の成熟(生殖成長)が、2では光周性花芽誘導の日長測定機構の基礎となる概日時計の同調機構とそれに基づく外的一致モデルが解説されています。

1. 「高等植物における発生・分化現象の特徴」『岩波現代生物学講座』4巻: (1966)179-184
2. 「光周的花芽誘導—生理学的時計—」『岩波講座現代生物科学“発生”』(1975)121-147

名古屋大学を定年後、先生は岡崎に新設された基礎生物学研究所に移り、計時機構部門を主宰されました。この研究室は理学系で時間生物学を掲げた数少ない研究室の一つで、基礎生物学研究所に置かれたのは大きな意味を持っていました。1979年2月には、先生の企画された研究会「内因性日周リズム・その細胞分子的機構」が開かれています。これは理学・農学系ではこの分野の最初の集まりでした。そ

の記念写真を載せておきます。(前列左から、太田、桑原; 中列、左から4人目から、三好、正木、千葉、瀧本、近藤; 後列左から3人目から出口、石崎、7人目から後藤、清沢、佐々木)



太田先生の思い出

私は大学院生としてE研に入ってから岡崎まで12年ほど指導していただきました。教えて頂いたことは様々ですが、肝心の光周性計時機構という先生の主テーマは何か近寄りたく、私は概日時計の仕組みというヤクザな事を始めるようになりました。そのため、技術的なお手伝い以外は、先生の研究にはほとんど貢献していません。どうも眞面目に見ても不肖の弟子というわけですが、それでも長年に亘り先生の研究を近くで見せて頂いたことは私の研究の最も大切な基礎となったように思います。大学院に入って間もなく、先生から研究室の目指すことをうかがったことを良く覚えています。研究室のめざすところは植物の一生を理解することであり、その最も主要なステップである発芽、花成と老化を対象とするという、大変明解なものでした。これは植物の各機能の個別解明を中心とした当時の植物生理学としてはかなりユニークなもので、発生生物学を標榜した名大の生物学教室の影響と考えることも出来ますが、研究に自分の世界観を求める研究態度の現れとも言えましょう。こうした先生の研究は、自分なりの生命を考えるきっかけを与えてくれ、私にとっても、研究を続けるために不可欠なものだったと思います。

先生の研究方法はまず生理学ということかと思えます。生命現象をブラックボックスとしてよく観察し、その機構を対立する要素の組み合わせとしてモデル化し、得られる予測を実験で検証するというサイクルを繰り返し、実体に迫ろうとするものです。実体に到達出来ることは保証されている訳ではありませんが、生命の営みを相手にしている手応えは得られます。成否はモデルの適否とその検証のための

実験の精度で、ここが生理学者の腕の見せ所という訳ですが、私たちは毎年目の前でそれを見せられることとなります。先生は最後までご自身の研究を続けており、その結果を年に一度ほど話されるのですが、現象観察の精度とそのモデルの見事さは圧倒的でした。例えば、前者はウキクサの培養とその花成率測定であり、後者は光周性誘導サイクルをデジタル化したmin-LD(SD)法でした。それは陣頭指揮による教育であり、私たちは先生の背中をみて学ばざるを得ないこととなります。(先生はこの方法を我々に要求するようなことはなく、むしろ、もっと生産性の高い方法を勧められましたし、他の分野に進むことも推奨されていました)

毎週のセミナーの後には先生の雑談がかなり続きました。よく話されていたことを、少し記しておきます。前述しましたが、先生はその研究を植物の個体生態学として位置づけられ、植物の生活の必然性をその生活環境から理解することをめざされました。こうした視点は当時は大変例外的でしたが、最近、若い研究者にも見られるようになってきたことは、印象的なことです。その他には、田宮博先生のこと、エスペラントのこと、ふるさと出雲のこと、車のこと、草野球のこと、空襲のこと、分子生物学事始めなど、思い出せばきりがありません。

先生の指導は徹底的な放任主義でした。テーマを与えても訪ねていかない限り報告を要求されることはありませんでした。私などは1年以上報告しないことがあったように思います。しかし、報告を持っていけば先生の対応は迅速でした。実験がうまくいかないときは、翌日には極めて有用なアドバイスを頂きました。逆にうまくいった一年近くの結果を持っていったときは、しばらく待ちなさいといわれ、10日後によばれると、実験はすべて追試し再現できた、従って君のデータは信用できるようなので論文にまとめようと言われました。私の一年間は先生の10日にもならないのかと私は啞然とするしかなかったのですが、それが先生との共著の唯一の論文となりました。それ以後の論文は、原稿を持っていくと翌日には真っ黒になって帰ってきました。もう仕方ないので、言われた通りタイプして持っていくとまたすぐ帰ってくる、の繰り返しで、10回ほど繰り返すと、投稿となります。しかし、先生は自分の名前は著者ではなく謝辞に書くようにと指示されました。著者に入って頂いた方が心強いのですが、自分が中心で行ったものでなければ著者になれることはありませんでした。へなちょこ論文の著者とな

ることは出来ないというのが先生の説明でしたが、我々が自立するためのことか思います。

太田先生は多くの生物学の解説だけでなく中日新聞のコラムの連載や多くの随筆を書かれています。その文体は丁寧さと闊達さを兼ね備えた達意の文章で、読者と丁々発止のやり取りをしているかのようで、読者を引き込む力を持っていました。1993年には「右往左往」と題する自伝的随筆集を自費出版されています。この文集は出雲の思い出から大学の研究まで先生のこれまでが語られています。さらに、先生は90歳近くまで「鳶庵雑記帳」と題したホームページを公開されていて、そこに毎月随筆(エスペラントのものも含む)や俳句などを掲載されていました。随筆の他にコンピューターを駆使したイラストも添えられていて、先生の心象風景をうかがわせる魅力的なものでした。先生は描画を特に良くされ、油絵、水彩のみならず研究のためのスケッチも見事なものでした。こうしたものを見るたびに、先生の研究やお話を思い出し、それに触れることのできた幸運を思います。私は芸術や文芸では先生にお返しできるようなものは皆無ですが、今も続けていると研究の中間報告をすることを楽しみにしていました。これも4年ほど前にお伺いしたのが最後になってしまい、お約束した最終報告が果たせなかったことは忸怩たる思いですが、それがご報告できることを目指し、もう少し頑張ってみようと思っています。

細胞の「時間」：時計を止めた細胞の不思議

八木田和弘[✉]

京都府立医科大学 大学院医学研究科 統合生理学

はじめに

筆者は、これまで「全身に存在する細胞の時計」の仕組みや意義を理解したいと思い、様々な試みでその解明を目指してきた。そして、いま、また異なる視点から「細胞と概日時計」の関係を考える契機となる知見が得られてきている。筆者は、初期胚細胞のみならず胚性幹細胞(ES細胞)に概日時計がなく、細胞分化に依存して概日時計が形成されることを明らかにした。さらにリプログラミングによって再消失するという、「概日時計と細胞分化の密接なリンク」を発見した。そして、この課題を掘り下げていくことで、生殖細胞と体細胞の成り立ちや発生学などとも関連するような、概日時計のフィルターを通して初めて見えてくる細胞の新しい姿を提示できるのではないかと考えるようになった。本稿では、筆者がこのような考えに至った一連の研究について概説し、関連する様々な知見と合わせて、細胞の「時間」について考察する。

全身の細胞に概日時計が存在！

筆者がまだ大学院一年生の時(1997年)、単離されたばかりの*mPeriod1* (*mPer1*)遺伝子発現を様々な臓器で検討した。そのとき得られた、全身の臓器に*mPer1*が発現し、しかも明瞭な日内リズムを刻んでいるという結果に驚きと強い興味を覚えた。現在、このようなことに驚く大学院生は皆無であるが、時計遺伝子が単離される以前は「哺乳類概日リズム研究=視交叉上核研究」と多くの研究者が受け止めている時代であり、概日リズム研究者が視交叉上核以外の組織でそのメカニズム研究を行うなどは考えられなかった。その理由は、1980年前後に川村らのランドマーク的研究によって初めて示され[1, 2, 3]、その後、世界中から視交叉上核が哺乳類概日リズムの中核であることを示す一連の研究が報告され

たからである。さらに、視交叉上核の破壊は全身の生理機能リズムを消失させる、という揺るぎない事実があった。つまり、哺乳類では、当時は「視交叉上核以外に概日時計は存在しない」という非常に強いドグマがあったのである。ところが、*mPer1*や*Clock*を始めとする哺乳類時計遺伝子が単離され、その発現分布などが調べられていくと、すべての時計遺伝子がほぼ全身の臓器や組織に発現していることが明らかになった。これに併せて、Schiblerらによる培養細胞株での概日性遺伝子発現の発見 [4]、末梢臓器での自律性時計遺伝子発現リズム [5]、そして筆者自身による線維芽細胞株での視交叉上核と共通する概日時計発振機構の証明 [6]、という一連の研究によって哺乳類の概日時計は全身の細胞に存在するという新しいドグマへと概念の転換が起こった。しかし、何事にも例外があるように、全身に存在する概日時計にもやはり例外が存在した。

唯一の例外「生殖細胞」

上述の通り、概日時計は全身の臓器・組織に存在し、また様々な培養細胞株にも共通の機構でリズムを発振する概日時計が存在することが次々と示され、培養細胞を用いた哺乳類概日時計研究も急速に発展していった。

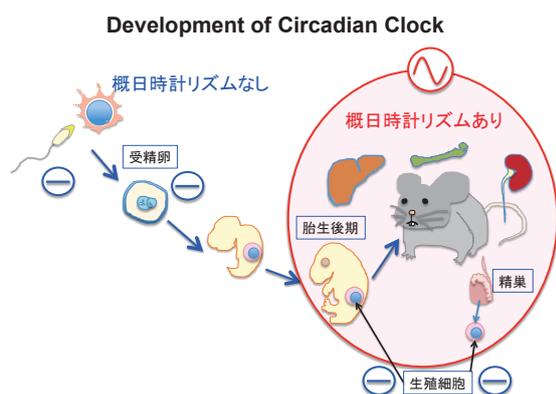
しかし、唯一、精巣だけは時計遺伝子発現の24時間リズムが全く見られないことが報告された。*mPer1*など時計遺伝子の発現自体は見られるのだが、リズムがないという現象であった。しかも、細胞レベルでの詳細な研究から、精祖細胞など生殖系列の細胞にのみ時計遺伝子や時計タンパク質のリズムが見られないことが明らかとなった [7, 8]。これらの詳細な研究から、時計遺伝子は発現していてもタンパク質としては検出されなかったり、時計タンパク質は発現していてもその細胞内局在が体細胞の

✉kyagita@koto.kpu-m.ac.jp

それとは異なっていたり、ということが明らかになり、特殊なメカニズムが生殖細胞にはあるのだらうと考えられた。

ちなみに、卵細胞に関する研究はほとんどなく、卵細胞に概日時計があるのかどうかについては、厳密な意味では明言することはできない。しかし、卵巣内の卵母細胞は、哺乳類ではほとんどが減数第一分裂の中期で停止した休眠細胞であり、また、受精卵では概日時計のリズムがない [9]。このように、卵細胞でも概日時計が機能していることを示す証拠はないことから、現在のところ卵細胞にも概日時計は機能していないのではないかと考える研究者が多い。

何れにしても、唯一の例外として、生殖系列の細胞には概日時計のリズムが見られず、それ以外の体細胞には概日時計が備わっており24時間周期のリズムを刻んでいるというのが現在の常識となっている (図1)。



(図1) マウス概日時計の発生
哺乳類の概日時計は全身の細胞に備わっているが、生殖細胞や受精卵などには概日時計のリズムが見られない。

哺乳類概日時計の発生

ここで、少し話の展開を変えて、哺乳類概日リズムの発生について触れる。哺乳類概日リズムの発生研究については、かなり古くからの歴史がある。それには、大昔からいたであろう、生まれたばかりの赤ん坊のために数ヶ月間の眠れない夜を過ごす母親の存在と無縁ではないように思う。つまり、経験的に、新生児期には概日リズムがなく発達とともにリズムが形成されることが知られていた。さらに、1980年代に、Schwartz, Reppert, Davis、本間、Moorらによって概日リズムの母子同調を指標として胎仔の概日リズム発生メカニズムが精力的に研究

された。げっ歯類を用いた動物実験において、妊娠中に母親のSCNを破壊した場合、出生後の仔動物(ラットもしくはハムスター)で同腹の仔動物間での授乳タイミングやSCNのグルコース取り込みリズム位相が大きく乱れることが示された[10,11]。これらの結果は、論文中にも触れられているが、母体リズムの消失により仔の概日時計が形成されなかったのではなく、母子同調がなくなったために同腹の胎仔間での同期が起こらなかったと解釈すべきである。それを裏付けるように、Albrechtらにより、時計遺伝子欠損による概日リズム消失を示す母親マウスと野生型のオスマウスとの交配で生まれた仔マウスにはいずれも概日リズムが見られ、母親のリズムに依存しない胎仔自律的な概日時計の発生が見られることを示している [12]。ここでも、同腹の仔マウス間での位相関係は、概日リズムが消失している母マウスから生まれた群でよりばらつきが大きいことが示されている。また、同一個体内での臓器による概日時計発生についても、臓器間で概日時計発生のスピードに多少の違いがあることが報告されている [13]。

ヒトの場合も、もちろん細胞レベルでの解析がされている訳ではないが、出生2日目の新生児にも弱いながら体温リズムが見られることから、やはり部分的に胎児期に概日時計が形成されていることが示唆されている[14]。

細胞分化に伴う概日時計の発生

上述の、全身の細胞に概日時計が備わっている、しかし生殖細胞には例外的に概日時計の発振がない、さらに発生過程で概日時計が形成される、という知見から筆者は哺乳類細胞における概日時計の成り立ちについて考えるようになった。

胎児期に視交叉上核の概日時計の形成が自律的に生じ、さらに全身の時計が主として胎児期に形成される。筆者は、以前から、末梢の組織・細胞にうまく概日時計が備わっていることの意義や意味は何か、という問に対する答えを探し続けていた。哺乳類では視交叉上核が中枢時計として働き、視交叉上核の破壊でほぼすべての生理機能リズムが消失するという、視交叉上核至上主義の制御になっているにも関わらず全身のほとんどの細胞に概日時計が備わっている。しかも、発生過程において、どうも最初から時計があるわけではなく胎児期に形成されるらしい。一方で、末梢の時計は、視交叉上核にある中枢時計の支配下であってその存在意義は未だに全

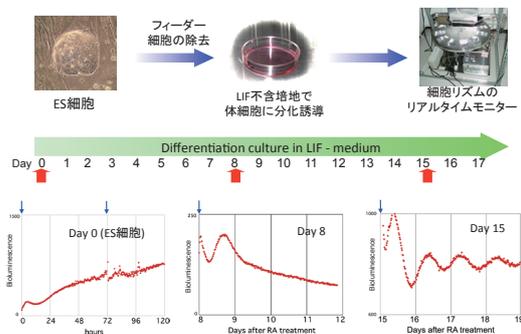
容が明瞭に見えている訳ではなかった。このようなことから、末梢時計の意義、特に全身の細胞に概日時計が備わっている根源的な理由について、その成立原理という視点から見てみようと思うようになった。つまり、視交叉上核の中樞時計に依存した末梢時計の形成がおこるのか、あるいは、末梢時計は視交叉上核と主従関係なくその成立から細胞自律的なのか、という問いの設定である。

このような動機から、哺乳類細胞における概日時計の発生メカニズムの解明を目的とした研究に入った。2006年ころからマウスES細胞を想定して、概日時計の発生を解析できる系の樹立に向けたレポーター系の開発をおこない、当時まだほとんど世に出ていなかったTol2トランスポゾンを利用した概日時計モニター発光レポーター系の作成に成功した。これは、国立遺伝学研究所の川上浩一教授が開発したTol2トランスポゾンベクターを基に構築した、初代培養細胞を含めた様々な細胞に非常に簡便かつ高効率に安定遺伝子導入できるレポーターベクターであり、非常に有効なツールとなった。さらに、マウスES細胞の*in vitro*分化誘導培養系について、幹細胞生物学分野で広く用いられている方法を基にして、概日時計の解析に適した方法を模索した。

これらの方法論の確立により、マウスES細胞を用いた概日時計解析が可能になった。そこで、まず、ES細胞の概日時計を解析したところ、必須の時計遺伝子発現は見られるにもかかわらず明瞭な時計遺伝子発現リズムがないことが明らかとなり、概日時計が発振していないことが示唆された [15]。これは、上記の概日時計の発生に関する一連の研究から予測していたことではあるが、細胞株であるES細胞であっても、多能性幹細胞という極めて未分化な初期胚の性質を有する細胞には概日時計がないことが確認された点で重要な発見であると考えている。さらに、ES細胞は、*in vitro*分化誘導培養によって培養皿上で神経細胞や心筋細胞など、正常な体細胞に分化誘導できることが知られている。そこで、筆者は、マウスES細胞を*in vitro*分化誘導培養することで、概日時計のリズム発振が見られるかどうかを検討した。興味深いことに、分化誘導7日程度で観察したところリズムが見られず、分化誘導15日目の細胞で非常に明瞭な概日リズムが検出された [15]。通常、幹細胞生物学者は、多能性幹細胞と分化細胞の比較をする場合、分化細胞として用いるのはせいぜい7-8日程度の分化誘導培養を施した細胞である。したがって、多能性幹細胞のマーカ

消失する7日程度の分化誘導培養で概日時計が見られなかった時には、かなりがっかりした。ほとんど諦めて、さらに1週間ほど培養を続けていた細胞をついでに測定したところ、極めて明瞭な概日リズムが観察されたのである。意外ではあったが、非常に嬉しい瞬間であった (図2)。

In vitro 分化誘導にともなう概日リズムの発生



(図2) マウスES細胞の*in vitro*分化誘導培養による概日時計の形成

マウスES細胞をLIF不含培地(分化誘導培地)で培養すると、1週間ほどで完全に分化した細胞になり、ES細胞のマーカは消失する。しかし、概日時計の発生は分化誘導後1週間では確認できず、分化誘導培養2週間に明瞭な概日時計の振動が確認できる。(文献14より一部改変)

さらに、ときは山中らによるiPS細胞が出現して間もない頃であり、周囲の幹細胞生物学者はこぞってiPS細胞の樹立に取り組んでいた。これが幸いし、良い共同研究者に恵まれて、リプログラミングによるiPS細胞の作製も含めた研究に躊躇なく入って行くことができた。知りたかったのは、分化に伴って形成されているように見える概日時計の発生過程が、本当に細胞分化とリンクしたものであるかどうか、である。この実験が必要だと思った理由は、概日時計の形成が分化誘導後7日では全く見られず、2週間以上経てから起こるという結果から、細胞分化そのものとリンクしているのであれば少し遅すぎるのではないかと危惧したからである。上述のように、幹細胞生物学者は、7-8日の分化誘導培養で十分に分化した細胞として取り扱うという、ある種の常識からくる違和感である。しかし、リプログラミングにより一旦形成された概日時計は再び消失し、さらにiPS細胞をもう一度分化誘導するとまた概日時計が形成されることを確認し、概日時計は細胞分化と連動して可逆的に出現と消失を行

き来できることを明らかにした [15] (図3)。

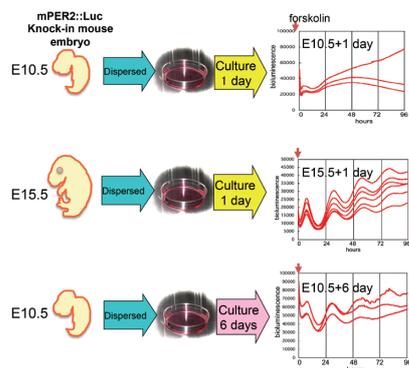
分化状態と細胞リズムの関係性



(図3) 細胞分化に伴い出現し、リプログラミングによって消失する概日時計

ES細胞などの多能性幹細胞には概日時計がなく、細胞分化に伴って約24時間周期の概日時計が形成される。しかし、分化した細胞をリプログラミングし、iPS細胞にすることで再び概日時計は消失する。哺乳類概日時計は、細胞分化と密接に関連する。

さらに、マウス胎仔を用い、E10.5の胎仔から採取した細胞（おそらく多くは線維芽細胞）では概日リズムがないこと、E15.5の胎仔細胞では明瞭な概日リズムを発振していること、E10.5の胎仔細胞を5日間培養すると概日リズムが出現すること、を明らかにし、細胞分化に伴う細胞自律的な概日時計の発生がES細胞だけでなく生体における個体発生でも当てはまる現象であることがわかった [16] (図4)。これらの結果により、概日時計の発生は、細胞分化という普遍的な現象と密接に関連した細胞機能であることを示した。時間生物学分野においても、幹細胞生物学分野においても、新しい概念であった。



(図4) マウス胎仔細胞も分化に伴い細胞自律性に概日時計の発生が起こる

E10.5 (+1日) のマウス胎仔の細胞（多くは線維芽細胞）では概日時計が形成されておらずリズムが見られない。一方で、E15.5 (+1日) のマウス胎

仔細胞ではすでに明瞭な概日時計の振動が見られる。さらに、概日時計のリズムが見られないE10.5マウス胎仔細胞を6日間培養すると明瞭な概日リズムが見られる。(文献15より一部改変)

ただ無いのではなく、積極的に止められていた概日時計

次に我々が挑戦したのは、細胞分化に伴う概日時計の発生メカニズムの実体を明らかにすることである。しかし、手がかりは、細胞分化とリンクしている、ということだけであり最初は何から手をつければ良いのか暗中模索の状態であった。そこで、まず、「細胞分化とは何か」を知ることから始めることにし、iPS細胞の発明以降に激変した細胞分化の概念を数多くの論文を読みながら体系的に理解していった。そうすることにより、突き詰めれば、細胞分化とは「エピジェネティック・プログラミング」とそれに引き続く「転写ネットワークのプログラミング」であることがわかり、これらに焦点を当てた摂動実験で手がかりをつかもうと考えた。こうなると、真っ先にあがってくるのはDNAメチル化やヒストンメチル化を制御するエピジェネティック因子とiPS細胞作製に使われたような鍵となる転写因子である。これらの欠損ES細胞や発現誘導ES細胞などを用いてスクリーニング的に解析を進めた結果、DNAメチル化酵素である*Dnmt1*欠損や山中4因子の一つである*c-Myc*過剰発現によって、分化誘導培養に伴う概日時計の形成が破綻することを突き止めた [17]。

これらはいずれも細胞分化過程に影響し、正常な細胞分化が障害されることが知られている。つまり、正常なプログラムされた細胞分化過程からの逸脱である。ここで、*c-MYC*の過剰発現による概日時計障害は、E-boxを介する転写-翻訳フィードバックループ (TTFL) に*c-MYC*が作用することによるものはずだ、と思われる読者も多いと思う。確かに、過剰発現した*c-MYC*がE-boxに作用してTTFLに影響することは間違いなく、我々も確認している。しかし、筆者らは、*c-MYC*過剰発現の影響は、完成したTTFLの阻害に局限したものではないと考えている。その理由として、*c-MYC*はスーパーエンハンサーに作用する主要な鍵転写因子の一つとして、数千にもおよぶ遺伝子発現ネットワークに大きな影響を与えるものであることが挙げられる。そして、この作用によって、細胞の性質 (cell fate) が変化してガンなどの異常な細胞に変化して

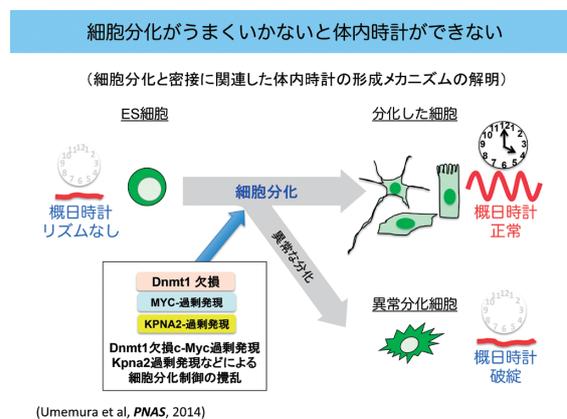
いくこともある。iPS細胞作製の場合も、まずc-MYCによってゲノムワイドな遺伝子発現の大きな変動が生じ、細胞の性質を変化させやすくすることでiPS細胞作製効率の上昇に寄与することが知られている。実際、我々のデータでも、ES細胞の分化誘導過程におけるc-MYCの過剰発現により、数千の遺伝子発現が大きく変化し、細胞全体の遺伝子発現ネットワークの変化が起こっている[17]。

話が少しずれたが、*Dnmt1*欠損やc-MYC過剰発現などによって細胞分化に伴う概日時計の形成が破綻する。そこで、これらの概日時計の形成阻害に関与する因子を同定しようと試みた。マイクロアレイやRNA-seqによる網羅的遺伝子発現解析で得られたデータを「リズム発振がある細胞」と「リズム発振がない細胞」それぞれの発現パターンを比較することで、概日時計発生の阻害に関わる可能性のある候補因子を484遺伝子同定した。この遺伝子セットを、概日時計の形成と相関する遺伝子群として「Clock Module (クロック・モジュール)」と名付けた。その中から、やはりES細胞の未分化性維持に関与することが知られているKPNA2という因子に着目した。KPNA2はインポーチンとよばれるタンパク質の核移行などを制御する因子のサブユニットの一つとして知られているが、ES細胞では分化を促進するOct6のような転写因子に対しては逆に核内移行を阻害する。ES細胞や概日時計が振動していない分化異常細胞では、時計タンパク質PER1が細胞質に異常蓄積し核内への移行が阻害されている現象が見られたため、このKPNA2に注目して解析することにした。我々は、ES細胞の分化誘導過程におけるKPNA2の過剰発現が概日時計の発生を障害することを示し、KPNA2も細胞分化に伴う概日時計の発生に関与する因子の一つであることが明らかとなった [17] (図5)。ただ、詳細な解析の結果、KPNA2の直接的作用によってPER1の細胞質貯留が引き起こされているわけではないことも明らかとなり、この点についてはさらなる検討が必要であることがわかった [17]。

しかし、概日時計のないES細胞などの細胞では、PER1の異常な細胞質内貯留や必須の時計タンパク質の発現抑制など、TTFLがサイクルできないような状況になっていることは明確であり、それが細胞分化により解消することから、なんらかのメカニズムによる発振抑制機構が働いていることが示唆される。つまり、発生初期段階や多能性幹細胞、そして生殖細胞などの細胞では、概日時計が「積極的

な抑制」を受けている可能性があるのである。これは、上述した「遅すぎる」概日時計の形成と無関係ではないと考えている。つまり、通常、ES細胞の分化誘導実験では7~8日間も分化させれば十分に分化した細胞として取り扱われる。それが、2週間以上の分化誘導培養が必要だということは、単なる細胞分化に依存した現象にとどまらず、さらにプラス・アルファのメカニズムが関与していることが想起される。ES細胞などで見られた、PER1タンパク質の細胞質貯留などは、おそらく「遅すぎる」概日時計発生の原因の一つになっているのではないかと想像する。もちろんこれだけではなく、他にも「積極的な抑制」メカニズムはあると考えており、二重、三重の概日時計抑制機構が多能性幹細胞に存在するようだが、これについては現在詳細な検討を行っているところである。

これらを総合的に考えると、やはり、初期胚や多能性幹細胞などでは概日時計は「あえて抑制し消している」と考えたほうが自然なのではないだろうか。現在のところ、その意義や利点については想像もつかず、今後の興味深いテーマだと考えている。



(図5) 細胞分化制御に依存した概日時計の発生

ES細胞はin vitroで正常な様々な細胞に分化誘導させることができる。それらは正常な細胞として生体内で機能できるため、再生医療にも応用される。マウスES細胞は概日時計がなく、in vitro分化誘導によって概日時計の細胞自律的な形成が見られる。しかし、分化誘導過程でDnmt1欠損やc-Myc過剰発現、そしてKpna2過剰発現など、細胞分化制御機構の攪乱が生じた場合は正常な細胞分化が起こらず異常に分化した細胞が生じる。この異常分化細胞では正常な概日時計の発生が阻害され、概日時計の破綻をきたす。Cell fate 依存的な哺乳類の概日時計。

「全身にある時計の不思議」から「時計がない細胞の不思議」へ

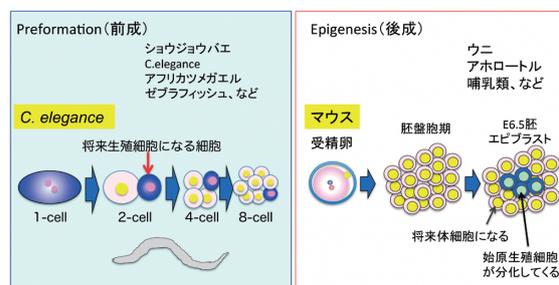
単細胞生物でも概日時計は備わっている。進化的に考えると、単細胞生物が集まってできた多細胞生物だとすれば、多細胞生物の全身の細胞に概日時計が備わっていることはむしろ普通のことであるのかもしれない。これまでの我々の研究からは、哺乳類などで概日時計が無い細胞が存在することのほうが不思議なことだと言えるのかもしれない。種としての存続を考えたとき、毎回、個体発生のたびに一から概日時計を形成させるような発生機構を、哺乳類はなぜとったのであろう？

哺乳類以外の脊椎動物では、概日時計の発生はどうなっているのか？あまり論文としては多くは無いが、それでもいくつかの示唆に富んだ報告がある。代表的なものの一つは、ゼブラフィッシュの概日時計の発生を観察した論文である。Whitmoreのグループは、ゼブラフィッシュの胚を用いて、概日時計が発生第一日目の終わる頃には成立していることを示した [18]。哺乳類とは大違いである。最初、我々がマウス胎仔細胞でE10.5の細胞でも単一細胞レベルでリズムが無いことを報告したとき、Whitmoreらの結果との違いに対して質問をうけたことがあるが、種の違いによるのではないか、という回答しかできないのが実情である。しかし、筆者はこの点について何か重要なことが隠されているのではないかと心に引っかかるものがあり、その理由を探り続けている。概日時計はショウジョウバエからヒトに至るまで、遺伝子の種類まで共通する普遍的な生命機能である。したがって、同じ脊椎動物の仲間であるゼブラフィッシュの概日時計発生と大きく異なる様式が見られたときには、やはり不思議に思うし、そこに細胞と時間の関係を紐解くヒントが隠されているようにも感じる。

もちろん、この問題に明確な答えはまだ出すことはできておらず、今後の研究の展開を待たねばならない。ただ、ゼブラフィッシュと哺乳類では生殖細胞の発生様式に大きな違いがあることが知られている。直接、概日時計の発生様式の違いにつながるかどうかは分からないが、興味深いことなので簡単に紹介する。

動物界の生殖細胞の発生様式には、大きく分けて二つの仕組みがある。一つは前成 (preformation)、もう一つは後成 (epigenesis) である (図6)。前成とは、生殖細胞の運命が卵に局在する決定因子により最初から決められている様式であり、後成と

は、全く同じ細胞集団の中からある段階で生殖細胞が分化してくる様式である [19]。哺乳類は、エピブラストから始原生殖細胞(PGC)が分化誘導してくるので「後成」のタイプである。前成と後成では、将来的に生殖細胞に分化する細胞が出現する時期が大きく異なる。例えば、*C. elegans*は前成であるが、2細胞期には既に生殖細胞が発生する細胞と体細胞にしか分化しない細胞に運命が分かれている (図6)。生殖細胞には概日時計ができないことを考えると、「絶対に体細胞にしかならない」細胞がかなり早い段階で決まる前成と、かなり後になるまで生殖細胞系列に分化する細胞が分離しない後成、という生殖細胞の発生様式の違いが上述のような概日時計形成スピードの違いを生んでいるのかもしれない。じつは、ゼブラフィッシュは「前成」でありマウスは「後成」である。興味深いことに、生物学の爆発的な発展を担ってきた、モデル生物四天王ともいべき、ショウジョウバエ、アフリカツメガエル、線虫、ゼブラフィッシュはいずれも前成なのである。したがって、概日時計研究でも大きな役割を果たしているこれらのモデル生物だが、生殖細胞の発生と関連した生命現象に関しては哺乳類と大きく様子が異なる可能性が高いのである。今後は、このような視点からも概日時計の発生について考えてみたいと思っている。



(図6) 生殖細胞の発生様式。前成と後成。

生殖細胞の発生様式には二つの全く異なるタイプが存在する。一つは前成 (Preformation) で、もう一つは後成 (Epigenesis) である。前成とは、受精卵の時から将来生殖細胞になることを決定する物質が存在しており、それを含んだ細胞が生殖細胞になるよう運命づけられる。一方で、後成では、発生のある段階まで生殖細胞になるかどうか運命決定されず、後になって同じ性質を持った細胞の中から周囲の微小環境などに誘導されて生殖細胞に分化していく。将来、体細胞になるかどうかを決定するタイミングが、前成と後成では大きく異なる。多くが後成のタイプをとるのだが、興味深いことに、非常によ

く利用されるモデル生物は前成である。

おわりに

ES細胞でみられたように、多能性幹細胞のようなある種の特殊な性質を持つ細胞では、概日時計が「ただ無い」のではなく、何らかのメカニズムによって「あえて積極的に止められている」ことが分かってきた。言い換えれば、哺乳類の細胞が「時間情報を活用するかどうかを能動的に決める」仕組みを持っているとも言えるかもしれない。生物が生命活動を営むにあたり、細胞が「時」をどのように取り込み、あるいは遮蔽したりするのかを考えることは、普遍的な広がりをもたらずかもしれないと思っている。また、細胞の性質 (Cell fate) に依存した概日時計の成立・不成立という我々が見出した知見から、がんなどとの関連にも新しい視点を提供できるかもしれない。このような様々な観点から、概日時計という生命機能の生物学全体における位置付けも変わってくるかもしれない。まだまだ、全く分からないことも多く、またどうアプローチすれば良いかも分からない問題も含まれるが、生殖細胞、多能性幹細胞、初期胚細胞などで「あえて概日時計を消している意味」を深く考える研究は、生命の神秘に触れているような畏怖さえ感じさせてくれる。

<引用文献>

1. Ibuka N, Inouye SI, & Kawamura H : *Brain Res.*, 122(1):33-47. (1977)
2. Inouye SI, & Kawamura H : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 76(11):5962-5966. (1979)
3. Sawaki Y, Nihonmatsu I, & Kawamura H : *Neurosci. Res.*, 1(1):67-72. (1984)
4. Balsalobre A, Damiola F, & Schibler U : *Cell*, 93(6):929-937. (1998)
5. Yamazaki S, *et al.* : *Science* 288(5466):682-685. (2000)
6. Yagita K, Tamanini F, van Der Horst GT, & Okamura H : *Science*, 292(5515):278-281. (2001)
7. Alvarez JD, Chen D, Storer E, & Sehgal A : *Biol. Reprod.*, 69(1):81-91. (2003)
8. Morse D, Cermakian N, Brancorsini S, Parvinen M, & Sassone-Corsi P : *Mol. Endocrinol.*, 17(1):141-151. (2003)
9. Amano T, *et al.* : *Biology of Reproduction* 80(3):473-483. (2009)
10. Reppert SM & Schwartz WJ : *J. Neurosci.*, 6(9):2724-2729. (1986)
11. Davis FC & Gorski RA : *J. Comp. Physiol.*, 162(5):601-610. (1988)
12. Jud C & Albrecht U : *J. Biol. Rhythms*, 21(2):149-154. (2006)
13. Yamazaki S, *et al.* : *J. Biol. Rhythms*, 24(1):55-63. (2009)
14. Weinert D, *et al.* : *Early Human. Dev.*, 36(2): 117-126. (1994)
15. Yagita K, *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 107(8):3846-3851. (2010)
16. Inada Y, *et al.* : *FEBS Lett.*, 588(3):459-465. (2014)
17. Umemura Y, *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 111(47):E5039-5048. (2014)
18. Dekens MP & Whitmore D : *EMBO J.*, 27(20):2757-2765. (2008)
19. Extavour CG & Akam M: *Development* 130(24):5869-5884. (2003)

睡眠・概日リズム機構が気分調節に及ぼす影響とその神経基盤

元村祐貴[✉]

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神生理研究部

現代の社会では、夜型生活、労働時間の延長、様々な社会心理的ストレスの増加、交代勤務などによる生活状況の変化により引き起こされた不規則な生活リズムや睡眠問題が増加している。睡眠や概日リズム機構の不調は気分調節機能の障害と強く関連することが近年報告されている。睡眠不足はイライラ感や気分の低下などの情動的不安定性を増加させ、不眠や概日リズム障害は気分障害発症リスクを高める。近年になり、機能的MRIを用いた研究により短時間睡眠時に生じる気分低下の発症メカニズムが明らかにされ始めているほか、概日リズム障害に伴う気分調節以上の機序として時計遺伝子の関与が示唆されている。本稿では、睡眠・概日リズム機構と気分調節の機能的な連関について調査した近年の研究について概説する。

1.はじめに

現代の社会では、生活の夜型化、短時間睡眠、交代勤務、時差飛行、不規則な食事時刻など睡眠・生活リズムを攪乱させる生活要因が多く存在し、睡眠不足、不眠や過眠、不規則な睡眠覚醒サイクルなどの睡眠・生活リズムに関する問題を抱える人が増加している[1]。近年、睡眠や概日リズム機構の障害が気分調節に影響を与えることが示されており、うつ病、不安障害の発症や日中の抑うつのリスク要因としても注目されている。その背景には生活要因や生体リズム異常に起因する「睡眠の不調の影響」と、「生体リズム異常そのものの影響」の二つの要因が重なっていると考えられる。本総説では、気分調節や情動機能と、睡眠・概日リズム機構のそれぞれとの関連について調査した研究をレビューし、睡眠・リズムの問題と情動障害の発症脆弱性に関わる生理学的・神経科学的機序に関する近年の研究動向を概説する。

2.睡眠不足、不眠と気分調節

睡眠時間と抑うつの関連は我が国において兼板らの調査によって示唆されている[2]。この調査では24686名を対象に、睡眠時間と抑うつ尺度Center for Epidemiologic Studies Depression scale(CES-D)の関連が調査された。5時間未満の睡眠しかとっていない個人は高い抑うつを示し、7.8時間の睡眠をとっている個人が最も低い抑うつ得点を示したことが報告されている。2004-2007年にアメリカで行われた大規模調査では、睡眠時間が5時間以下の者は抑うつが強く、7.8時間でもっとも抑うつが小さくなるという同様の傾向が示されている。

近年の脳機能画像研究により、睡眠不足が気分調節機能の低下をもたらすメカニズムの一端が明らかにされてきている。著者らは、日常生活でしばしば体験する平日5日間程度の睡眠負債が脳神経活動に与える影響を検討した[3]。14名の健康若年男性は、5日間の睡眠負債セッション(4時間睡眠)と充足睡眠セッション(8時間睡眠)にそれぞれ参加し、各セッションの最終日に恐怖や幸せの顔表情画像を観た時の脳活動をfMRIで測定された。その結果、睡眠負債時には充足睡眠時と比較して恐怖表情を呈示した際の扁桃体活動の亢進が認められ、さらに前頭葉の内側領域にある腹側前帯状皮質(ventral anterior cingulate cortex; vACC)と扁桃体間の機能的な連関を示す指標(機能的結合)が有意に低下していた(図1)。扁桃体は情動中枢の一つであり、情動認知や負の情動発現に重要な役割を担う領域である。また前頭前野の内側領域と扁桃体は神経接続を持ち、その機能的な相互作用は気分調節に重要な役割を果たしているといわれている[4]。さらにこの2領域間の機能的結合の低下は、うつ病や社会不安障害、統合失調症など気分調節に障害を持つ精神疾患でも認められる[5,6,7]。この結果は、わずか5日

✉motomura@ncnp.go.jp

間の睡眠不足によって上記の精神疾患と類似した気分調節機能の低下が生じる可能性を示唆している。一方で、睡眠不足はポジティブな情動反応をも増加させる。Gujarらは、被験者を一晩の全断眠を行うグループと、通常睡眠をとるグループにランダムに割り付け、国際的に標準化された画像セットから選定されたポジティブな情動刺激画像を呈示して評価（快・不快の程度）を行わせ、その際の脳活動をfMRIにより計測した[8]。その結果、全断眠後の被験者は通常睡眠後の被験者に比較して同じ画像をよりポジティブと判断する傾向が見られ、扁桃体・島皮質に加えて、腹側被蓋野や被殻などの報酬系の活動が亢進することが示された。興味深いことに、前述の研究と同様、前頭葉領域（内側前頭前皮質、眼窩前頭前野など）と報酬系領域間の機能的結合の低下が認められている。睡眠不足は情動の正負にかかわらず、ヒトの前頭葉の制御機能を低下させ、情動反応性を増加させると推察される。

一方、不眠と気分調節にも深い関連がある。不眠は気分障害の症状の一つでもあるが、慢性的な不眠がうつ病や不安障害などの精神疾患への罹患や再発[9,10]、ひいては自殺[11]のリスクを高めることが示されている。2013年のこれまでの報告のメタ解析においてうつ病リスクが2.1倍であることが示されたことから[12]、慢性不眠がうつ病の発症リスク要因であることは確定している。不眠に関して気分調節に関連する脳機能を調査した研究は非常に少ないが、健常者と異なる扁桃体の活動ネットワークを示すこと[13]特に不眠に関連したネガティブな刺激において強い扁桃体活動を示すこと[14]が今までに報告されている。

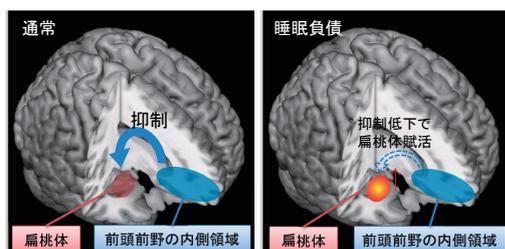


図1：睡眠負債時の気分調節機能低下メカニズム

3.概日リズム機構と気分調節

多くの気分障害患者には不眠などの睡眠障害とともに、睡眠覚醒パターン障害が生じることが知られており、気分障害の病態生理の基盤に概日リズム機構の異常が関与することが指摘されている。たとえば、気分障害患者において、概日リズムをもつ

様々な生理指標（体温、メラトニン、コルチゾール分泌など）の位相や振幅に健常者との差異を認めた報告が複数ある。Wehrららうつ病患者において生体リズム指標の位相が健常者に比較して前進していることを明らかにし、さらにその理論をもとに、睡眠開始時間を数時間早めることで、うつ症状が軽減することを報告している[15]。Lewyらは季節性感情障害（SAD）患者では健常者と比較してdim light melatonin onset: DLMOが遅れており、光照射による治療が有効であったことを報告している[16]。また、気分障害患者では位相だけでなく生体リズム指標の振幅が低下していることも報告されている。双極性障害では深部体温リズムおよびコルチゾールなどのホルモン分泌リズムの振幅が低下しており[17]、うつ患者、うつが寛解した患者、健常者について、体温コルチゾール、メラトニンを連続測定した研究では、いずれの指標においてもうつ患者での振幅が低く、うつが寛解した患者では健常者と同等になること[18]が報告されている。またHichieらは複数の生体リズム指標や睡眠覚醒サイクルがずれてしまう「内的脱同調」が抑うつ気分や認知機能の障害を引き起こすことを提唱した[19]。重症のうつ患者ではDLMO、深部体温、ノルアドレナリンなどの生体リズム指標が脱同調を起こしており、ハミルトンうつ病評価尺度やアンヘドニアのスコアと脱同調の大きさが関連していたことが報告されている[20]健常者においても、持続的な内的脱同調によって抑うつが強まることが指摘されている[21]。近年の研究で、夜型クロノタイプも大うつ病の新たなリスク要因として指摘されているが、夜型の個人では朝型の個人に比べて深部体温やメラトニンリズム位相が後退しており[22,23]、その結果、睡眠覚醒サイクルに対して生体リズムが相対的に後退し、内的脱同調が生じることが示唆されている[24,25]。持続する内的脱同調は夜型で抑うつが強い一因となっている可能性がある。北村らは一般成人1170名を対象とした調査研究を実施し、睡眠不足度(睡眠負債)、睡眠時間、睡眠の質、および睡眠のタイミングなどの睡眠に関するパラメータを調整したうえで夜型指向性と抑うつとの関連を検討した。その結果、睡眠パラメータの影響を調整しても、強い夜型であることは抑うつ状態の存在と正の関連を示し（オッズ比=1.926）夜型クロノタイプは睡眠不足や睡眠の質と独立して抑うつと関連することを示した[26]。同様の内的脱同調を生じる状態として夜勤を含む交代勤務があるが、一般労働者に比較して交代勤務者が抑

うつを生じやすいことも報告されている[27]逆に、生体リズムを操作することで抑うつ症状が改善することが知られている。うつ病患者に毎朝もしくは毎晩、同時刻のルーチンを繰り返させることでうつ症状が軽減されたことが報告されており、毎日の習慣が体内時計を整えたためではないかと考えられている[28]。SAD患者は朝に強い光を浴びて生物時計の位相を前進させることで症状が改善することは前にも述べた。[29]。また興味深いことに、うつ病患者に断眠をさせると、強力な抗うつ効果を発揮することが知られている（断眠療法）[30,31]。一般的に抗うつ薬を用いた薬物療法では抗うつ効果が発現するまで2週間程度かかるが、断眠療法では断眠中（夜間）に抗うつ効果がすぐに現れるなど即効性がある。有意な抗うつ効果が認められるのは患者の約60%とされ、これは抗うつ薬に対する治療反応性とほぼ同値である。断眠療法は前頭葉からの抑制機能の低下[8]、辺縁系のドーパミン回路の活動を介してうつ症状を改善している可能性が示唆されている[32]。また、体内時計の位相を変えることで効果を発揮しているとも予想されている[33]。先にも触れたように高照度光による光照射も抗うつ効果を持つことが知られ、体内時計の位相への作用がその一因と考えられている[34]。光療法は薬物療法と同様に効果が表れるまで2-4週間を要する。代表的な抗うつ薬であるセロトニン再取り込阻害剤（SSRI）と光照射は、両者とも時計の位相を前進させることがラットの研究において報告されている[35]。生物時計位相の前進は親時計である視交叉上核、メラトニン、セロトニンシステムに何らかの作用を及ぼしていることが予想される[36]。また光には、認知機能や情動機能への直接的な情報伝達経路が存在することも示唆されており、特に青色光はそれらの機能に強い影響を与える[37,38]。SAD患者においては青色光がセロトニンの起始核である青斑核を作用させたことが脳画像研究で報告されている[39]。一方で、双極性障害治療薬であるリチウムはほかの療法とは異なり、生物時計の位相を遅らせる方向に働く[40]。この機序については明らかにされておらず、さらなる検討が必要である。

4. 時計遺伝子と気分調節メカニズム

概日リズム機構が気分障害と関連するメカニズムは明らかにされていないが、その候補として時計遺伝子の関与が推察される。疫学研究の結果、時計遺伝子PER2、NPAS2、BMAL1はSADのリスクと関

連しており[41]、さらにCry2はうつ発症リスクと関連[42]、これらすべての遺伝子多型は双極性障害、リチウムへの反応性と関連していたことが報告されている[43]。双極性障害患者や大うつ病患者も同様にこれらの時計遺伝子の多型が健常者と異なる傾向を示すことがいくつか報告されている。これまでに、双極性障害患者はBMAL1、PER3の特定のハプロタイプ[44]、BMAL1、Timeless遺伝子の多型[45]に連鎖不均衡がみられること、ClockのT3111C多型を持つ患者で再発率が高いこと[46]、大うつ病患者2名で健常被験者が持たない稀なClockの多型が認められたこと[47]、生物時計のモジュレータの一つであり、リチウムのターゲット遺伝子と考えられているGSK3 β (glycogen synthase kinase 3-beta)のT-50C多型が双極性障害の晩発性と断眠療法への反応性[48]やリチウムの長期有効性と関連があったこと[49]が報告されており、時計遺伝子が制御する概日リズム機構と、気分調節障害との間には機能的連関が存在することを示唆している。

気分障害との関連が示唆されているセロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンなどのモノアミンは概日リズムを呈することが示されており[50,51] [52]、これらの神経伝達物質回路の概日リズム異常が気分障害の神経基盤に関連しているかもしれない。さらに動物実験の知見において、時計遺伝子は脳の多くの領域で発現しており、上記の項においても情動関連の処理に重要であることに触れた前頭前野、扁桃核、腹側被蓋野、線条体に含まれる側坐核においても時計遺伝子の発現が見られることが示されている[36]。

多くの時計遺伝子変異マウスは躁に類似した行動を呈することから、報酬系やポジティブな気分に関連するといわれる中脳腹側被蓋野、側坐核のドーパミン作動性神経における時計遺伝子発現がその動態に影響している可能性が示唆されている。例えば、CLOCK遺伝子を変異させたマウスは強制水泳テストでの過剰な動作を示し、双極性障害の治療薬リチウムによってその症状が改善する[53]。リチウムはGSK3 β を抑制するが[54]、このGSK3 β を過剰発現させたトランスジェニックマウスはCLOCK変異マウスと似た躁行動を呈することも示されている。ドーパミンは側坐核において概日リズムを示すが、ドーパミン合成に必要なチロシンヒドロキナーゼ[55]、逆に分解に必要なモノアミン酸化酵素：MAO-Aも同様に概日リズムを示すことが明らかにされている[52]。さらに同一の研究において、Maoa

遺伝子はBMAL1、NPAS2、PER2などの時計遺伝子に直接制御されており、生物時計の制御下においてドーパミンの概日リズムをもたらしている可能性が示されている。PER2変異マウスでは側坐核のドーパミンレベルの増加とともにMAO-Aの減少が認められ、同様の躁に類似した行動を示したことが報告されている[52]。

さらに近年の研究で、ヒトを対象としたPET、fMRI研究においても、報酬系の活動が時刻によって変化し、午前に比べて午後ドーパミン神経系を含む線条体の活動が高まる概日リズムを示すこと、夜型の原発性不眠症患者は線条体の活動の振幅が小さく、位相が後退していること [56]が明らかになり、気分障害と概日リズム機構が関連する機序を説明する要因の一つとして、ドーパミン神経系の関与が示唆されている[57]。

Albrechtはそのレビューにおいて、それぞれの時計遺伝子はおそらく異なった気分調節機構と関連しており、それらの機能はおそらく親時計である視交叉上核に作用しているというよりはむしろ、それぞれの情動関連領域や抹消の生物時計と関連しているであろうと述べている[36]。しかしながら、時計遺伝子と気分調節の関連研究は未だ萌芽的な段階にあり、上記の知見は気分調節機能の一部を説明したに過ぎない。これからの知見の積み重ねが重要であろう。

5. おわりに

本稿では睡眠不足や不眠が気分調節機能や精神疾患の発症に及ぼす影響とそのメカニズム、さらに概日リズム機構と気分調節の連関メカニズムに関して現在までに得られている知見を概説した。本稿にてレビューした知見を脳の模式図上にまとめた(図2)。この総説が本領域に関心を持つ方々の今後の研究に役立てば幸いである。

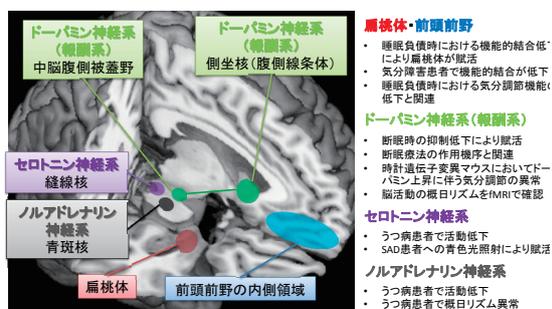


図2：睡眠・概日リズム機構と気分調節の連関メカニズムへの関与が示唆される脳領域

- 厚生労働省 平成23年度患者調査. (2011)
- Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, et al. J Clin Psychiatry The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. 67: 196-203. (2006)
- Motomura Y, Kitamura S, Oba K, Terasawa Y, Enomoto M, et al. PLoS One Sleep debt elicits negative emotional reaction through diminished amygdala-anterior cingulate functional connectivity. 8: e56578. (2013)
- Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, Brown AC, Solomon KM, et al. Behavioural Brain Research The structural and functional connectivity of the amygdala: From normal emotion to pathological anxiety. 223: 403-410. (2011)
- Anticevic A, Repovs G, Barch DM Schizophr Bull Emotion Effects on Attention, Amygdala Activation, and Functional Connectivity in Schizophrenia. (2011)
- Hahn A, Stein P, Windischberger C, Weissenbacher A, Spindelegger C, et al. NeuroImage Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. 56: 881-889. (2011)
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, et al. Nat Neurosci 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. 8: 828-834. (2005)
- Gujar N, Yoo SS, Hu P, Walker MP J Neurosci Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences. 31: 4466-4474. (2011)
- Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, Matteson SR, Pigeon WR, et al. Behav Sleep Med Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. 4: 104-113. (2006)
- Harvey AG Clin Psychol Rev Insomnia: symptom or diagnosis? 21: 1037-1059. (2001)
- Agargun MY, Kara H, Solmaz M J Clin Psychiatry Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. 58:

- 249-251. (1997)
12. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, et al. *J Affect Disord* Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. 135: 10-19. (2011)
 13. Huang Z, Liang P, Jia X, Zhan S, Li N, et al. *European Journal of Radiology* Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: Evidence from resting state fMRI. (2011)
 14. Baglioni C, Spiegelhalder K, Regen W, Feige B, Nissen C, et al. *Sleep* Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli. 37: 1907-1917. (2014)
 15. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC *Science* Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. 206: 710-713. (1979)
 16. Lewy AJ, Kern HA, Rosenthal NE, Wehr TA *Am J Psychiatry* Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. 139: 1496-1498. (1982)
 17. Souetre E, Salvati E, Wehr TA, Sack DA, Krebs B, et al. *Am J Psychiatry* Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. 145: 1133-1137. (1988)
 18. Souetre E, Salvati E, Belugou JL, Pringuey D, Candito M, et al. *Psychiatry Res* Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. 28: 263-278. (1989)
 19. Hickie IB, Rogers NL *Lancet* Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. 378: 621-631. (2011)
 20. Hasler BP, Buysse DJ, Kupfer DJ, Germain A *Psychiatry Res* Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression. 178: 205-207. (2010)
 21. Germain A, Kupfer DJ *Hum Psychopharmacol* Circadian rhythm disturbances in depression. 23: 571-585. (2008)
 22. Bailey SL, Heitkemper MM *Chronobiol Int* Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. 18: 249-261. (2001)
 23. Liu X, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, et al. *Neurosci Lett* Diurnal preference, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy human subjects. 280: 199-202. (2000)
 24. Baehr EK, Revelle W, Eastman CI *J Sleep Res* Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. 9: 117-127. (2000)
 25. Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, Paquet J, Dumont M *J Biol Rhythms* Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. 19: 248-257. (2004)
 26. Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, et al. *Chronobiol Int* Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. 27: 1797-1812. (2010)
 27. Healy D, Minors DS, Waterhouse JM *J Affect Disord* Shiftwork, helplessness and depression. 29: 17-25. (1993)
 28. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ *Biol Psychiatry* Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. 48: 593-604. (2000)
 29. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL, Ahmed S, et al. *Arch Gen Psychiatry* Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. 55: 890-896. (1998)
 30. Gillin JC, Buchsbaum M, Wu J, Clark C, Bunney W, Jr. *Depress Anxiety* Sleep deprivation as a model experimental antidepressant treatment: findings from functional brain imaging. 14: 37-49. (2001)
 31. Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH *Biol Psychiatry* Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? 46: 445-453. (1999)
 32. Ebert D, Berger M *Psychopharmacology (Berl)*

- Neurobiological similarities in antidepressant sleep deprivation and psychostimulant use: a psychostimulant theory of antidepressant sleep deprivation. 140: 1-10. (1998)
33. Dallaspezia S, Benedetti F *Expert Rev Neurother* Chronobiological therapy for mood disorders. 11: 961-970. (2011)
 34. Terman M, Terman JS *CNS Spectr* Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. 10: 647-663; quiz 672. (2005)
 35. Sprouse J, Braselton J, Reynolds L *Biol Psychiatry* Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. 60: 896-899. (2006)
 36. Albrecht U *Ann Med* Circadian clocks in mood-related behaviors. 42: 241-251. (2010)
 37. Vandewalle G, Gais S, Schabus M, Balteau E, Carrier J, et al. *Cereb Cortex* Wavelength-dependent modulation of brain responses to a working memory task by daytime light exposure. 17: 2788-2795. (2007)
 38. Vandewalle G, Schwartz S, Grandjean D, Wuillaume C, Balteau E, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* Spectral quality of light modulates emotional brain responses in humans. 107: 19549-19554. (2010)
 39. Vandewalle G, Hebert M, Beaulieu C, Richard L, Daneault V, et al. *Biol Psychiatry* Abnormal hypothalamic response to light in seasonal affective disorder. 70: 954-961. (2011)
 40. Klemfuss H *Pharmacol Ther* Rhythms and the pharmacology of lithium. 56: 53-78. (1992)
 41. Partonen T, Treutlein J, Alpman A, Frank J, Johansson C, et al. *Ann Med* Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression. 39: 229-238. (2007)
 42. Lavebratt C, Sjöholm LK, Soronen P, Paunio T, Vawter MP, et al. *PLoS ONE* *CRY2* is associated with depression. 5: e9407. (2010)
 43. McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Welsh DK *PLoS ONE* A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. 7: e32091. (2012)
 44. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA, et al. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* Suggestive evidence for association of the circadian genes *PERIOD3* and *ARNTL* with bipolar disorder. 141B: 234-241. (2006)
 45. Mansour HA, Wood J, Logue T, Chowdari KV, Dayal M, et al. *Genes Brain Behav* Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. 5: 150-157. (2006)
 46. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, et al. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* Influence of *CLOCK* gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. 123B: 23-26. (2003)
 47. Pirovano A, Lorenzi C, Serretti A, Ploia C, Landoni S, et al. *Genet Med* Two new rare variants in the circadian "clock" gene may influence sleep pattern. 7: 455-457. (2005)
 48. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Lorenzi C, Tubazio V, et al. *Neurosci Lett* A glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. 368: 123-126. (2004)
 49. Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, et al. *Neurosci Lett* Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. 376: 51-55. (2005)
 50. Weiner N, Clement HW, Gems D, Wesemann W *Neurochem Int* Circadian and seasonal rhythms of 5-HT receptor subtypes, membrane anisotropy and 5-HT release in hippocampus and cortex of the rat. 21: 7-14. (1992)
 51. Castaneda TR, de Prado BM, Prieto D, Mora F J *Pineal Res* Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light. 36: 177-185. (2004)
 52. Hampp G, Ripperger JA, Houben T, Schmutz I, Blex C, et al. *Curr Biol* Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. 18: 678-683.

(2008)

53. Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, et al. Proc Natl Acad Sci U S A Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. 104: 6406-6411. (2007)
54. Prickaerts J, Moechars D, Cryns K, Lenaerts I, van Craenendonck H, et al. J Neurosci Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3beta: a putative model of hyperactivity and mania. 26: 9022-9029. (2006)
55. McClung CA, Sidiropoulou K, Vitaterna M, Takahashi JS, White FJ, et al. Proc Natl Acad Sci U S A Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene. 102: 9377-9381. (2005)
56. Hasler BP, Germain A, Nofzinger EA, Kupfer DJ, Krafty RT, et al. J Sleep Res Chronotype and diurnal patterns of positive affect and affective neural circuitry in primary insomnia. 21: 515-526. (2012)
57. Hasler BP, Forbes EE, Franzen PL Psychiatry Res Time-of-day differences and short-term stability of the neural response to monetary reward: a pilot study. 224: 22-27. (2014)

「あとがけ」 的な研究人生

増淵悟[✉]

愛知医科大学生理学講座

2008年、留学先で挫折を味わい再起不能なら我が生涯に一片の悔い無し、とこのまま引退して立派なアニメヲタク、サブカルの人にもなって静かに暮らそうと思っていましたが、何とかカリフォルニアから生還し北海道大学の本間研一先生、本間さと先生の主宰するプロジェクト研究室にお世話になったのが2011年1月でした。それから数年が経過し、さすがに最近は天空に変な星は見えなくなったなあと思ひ、気づいてみれば自分の同年代さらにはもっと若い人たちが働き盛りの年頃になり、大きな資金を獲得しプロジェクトを走らせて活躍するようになっていました。そんな中、2014年に幸いにも名古屋市の東に隣接する長久手市にある愛知医科大学（愛知医大）にポジションを得ることができ、まさに「あとがけ」的な研究人生をスタートすることとなりました。「研究室だより」といいますが、これまでの諸先生方の華麗なるサイエンスストーリーとは異質の地味な「日常」ですが、時間生物学会員の皆さんには私立大学医学部はなじみが薄いと思いますので、こういう世界もあると何かの参考になれば幸いです。

愛知医大は名古屋市の東に隣接する長久手市にあります。長久手市は、古くは豊臣秀吉と徳川家康が唯一対決した小牧長久手の戦い（1584年）の舞台として知られ、豊臣方の岡崎に向けた奇襲軍に対し、逆に家康が自ら奇襲をかけ見事に殲滅する物語が司馬遼太郎の「霸王の家」に描かれています。医学部教授会では、普段は雅な教授の先生方が雅な意見のやり取りをしているのですが、時々突然議論が紛糾、ヒートアップすることがあります。そういう時、これはきっと長久手の戦いの落ち武者の霊が、熱き魂が騒いでいるのだらうと感慨にふけりながら拝聴しています。その一方、長久手市は近年東洋経済の住みよさランキングの上位に位置づけられ

（2015年、全国2位）、多くの大学がある若者の多い町です（2010年、平均年齢37.7歳、全国1728市町村中最下位）。2005年に愛・地球博が開催されたことでも有名で、当時作られたリニアモーターカー（リニモ）が市の中心を走っています。また名古屋大学東山キャンパスとは車で20-30分程度の距離で、近藤孝男先生や吉村崇先生からセミナーなどのお誘いをいただいて気軽に出席できることは本当にありがたいことだと思います。愛知医大は1972年の建学で新設私立医科大学に分類されますが、それでもすでに40年以上の歴史があります。最近では多くの建物が新しくなりましたが（2014年5月に新病院開院）、生理学を含む基礎医学系の講座が入る黒川紀章デザインの研究棟は最も古い建物の一つです。これはおそらくフラクタルの概念が取り入れられている哲学的に美しい建物で、それだけに非常に使いづらく「黒川紀章の呪い」とか「この建物は芸術品だから」と言われたりもします。具体的には、居室が6角形で90度の角が一か所しかない、居室と実験室が無駄に離れていて移動を繰り返すうちに健康になってしまうとかいったところです。

現在、私は生理学講座（旧第一生理学）において、生理学講座（旧第二生理学）の佐藤元彦教授と協力して人体の正常機能を対象とする生理学の教育（講義・実習）を担当しております。内科、外科、眼科といった臨床医学の診療科は誰でも知っていますが、学生は臨床医学を習得する前の低学年時に、生理学、解剖学、免疫学、公衆衛生学といった基礎医学を系統的に習得しなければいけません。これは臨床医学が様々なレベルの知識を必要とする複合的な学問であること、また臨床医学習得に必要な基礎知識は非常に多く、関連を持たせて系統的に教育していかなければ覚えきれものではない、応用力につながらないという理由によります。近年は、これ

✉masubuchi.satoru.488@mail.aichi-med-u.ac.jp

らの科目よりも先に臨床医学の一部を教育し学生のモチベーションを高めようという考え方・動きもありますが、基礎医学の重要性は失われることはありません。良く貴学、貴講座は研究重視ですか？教育重視ですか？と聞かれますが間違いなく後者です。研究活動も大切ですが、やはり大学の性質上、学生を一人前の医師に育てることが最重要課題となります。多くの学生は、医師に向いている明朗で温厚な性格で、研究の冥府魔道を生きてきた（つもりでいる）私はいつもほっとさせられるのですが、中にはこの年代特有の悩みを抱えて生きている学生もあり、何が学生のために良いかと考えこむこともしばしばです。また、2003年に世界医学教育連盟(WFME)が公表したグローバルスタンダードプログラムに基づき、医学教育レベルの評価が全国の各大学で行われておりますが、愛知医大も全学をあげて卒業生がアメリカで医師免許を取得できるための国際認証へのカリキュラムの改正に取り組んでいます。国際認証の有無が大学の格付けに直結するため、非常に重要な改革となります。私も着任早々、「医学教育のグローバルスタンダードを目指して」なる文章を依頼され、以下のような文章を学報に寄稿しました。

<医学教育のグローバルスタンダードというテーマではありますが、私のささやかな経験（アメリカ滞在時の医療機関受診）からあえて「日本の医療は素晴らしい点も多く自信と誇りを持つことも大切」と言わせていただきたいと思います。確かに現場のアメリカの医療人たちは非常に親切で優しい人たちばかりでした。でも何をするにも二言目にはInsurance（健康保険）、そして大量の書類にサインしないと進まない。プライマリー医やファミリードクターが検査をした医療費の一部は保険が通らず患者に直接請求されるのに対して、専門医であればたとえ高額な治療、検査でも全額保険会社が負担してしまうという一般医と専門医の明確な格差。救急の看護師は点滴のラインをとるのに両腕の正中にサーフロー針を入れてしまう技術レベル（点滴スペシャリストという上位資格があるらしい）。上部消化管内視鏡をやるのに鎮静剤で眠らせてスタッフ7人がかりで1回2000ドル（内視鏡はオリンパスですが）。と、驚くことが多く、むしろ日本がグローバルスタンダードになるべきことも少なくないのではと感じております。（愛知医科大学学報2014.4月）>

当時、医学部の国際認証といっても正直わけが分からず、また同時多発テロとアフガン戦争を扱った辺見庸と坂本龍一の対談（反定義 新たな想像力へ：小説トリッパー編集部編）を読んでいて、「大体グローバルスタンダードってアメリカの押しつけじゃーん」と思っていたこともあり大学の方針と真逆のことを書いてしまいました。でもアメリカの看護師、注射はヘタです。

このような環境でいかに研究を進めていくかということが研究面の課題となりますが、私はやはり自分の興味でもありますが、大学全体の流れである臨床志向に合わせたシンプルなメディカルサイエンスをテーマにしていこうと考え取り組んでおります。幸い本学には、卒業生（1期）の塩見利明教授がまさにゼロから作り上げた独立診療科としての睡眠科があり、県内はもとより全国レベルでの圧倒的な実績があります。概日リズム睡眠障害の治療にも力を入れており、プチ隔離実験室ともいべきサーカディアンリズム対応の個室もあります。私に何かと目をかけてくれる教授とディスカッションできることは大変ありがたく、患者の睡眠表を見せてもらっても全く動物のアクトグラフ（正しくは逆）としか見えず感動したことがありました。哺乳類生物時計研究自体に多くの知見、材料が蓄積されてきている現在、これから睡眠科学に限らず様々な臨床的な現象に基礎科学的、リズム科学的なアプローチ、バックアップができればと考えています。また、「これで勝てねば貴様は無能だ」と言ってすばらしいデータをぶつけてくるようなとんがった大学院生などは今のところ来てくれそうな気配はありませんが、教育重視の大学の方針で学生との接点は何かと多いので、辛抱強く学生との付き合いを続けていくことが大切と考えています。学生も当然臨床志向なので基礎研究なんかやっつけられないと考えるのかもしれませんが、医学もサイエンスの一つなのでサイエンスの方法論を理解することは重要です。up to dateでの医学・医療の変化にリサーチマインドをもって取り組んでいってもらいたい。そして基礎研究に、一人でも二人でもいいから引きずり込みたいと思っています。

大学は、組織を回すために大なり小なり現場をよく知る構成員が本務である教育・研究・診療に加え運営のための大量のボランティア活動（各種委員会など）を行っています。近年、経営者、理事会によるガバナンス強化の流れがありいろいろな働きかけがありますが、現場との距離があるためどうしても

ざっくりとした介入となる（それだけに恐ろしい）ので、結局現場を知る自治組織、ボランティア共同体の役割が重要になると思います。そのため、逆に共同体への貢献の実績、少なくともその姿勢が無ければ苦境に立たされたとき絶対に助けてもらえません。当たり前のことですが、ここで初めて分かった気がします。着任以来困ったことがたくさんあり、何度も何度も幹部教授に泣きつきましたが、最近結局何でも自分で、もしくは有志で仲間をつくって解決するしかないという覚悟ができました。George S. Pattonも「司令官は司令するのだ」と言っており、やるべき時はやらなきゃいかんのです。研究を回すことを考えても、執行部の先生方のご苦勞、PIによるマネジメントや事務方の「気の利いた」配慮といった間接部門的な活動が重要となりますが、このことは大学院生、博士研究員、教室スタッフのころは全く分かっていませんでした。今さらながらではありますが、これまで在籍させていただいた本間研一先生（北海道大学）、岡村均先生（神戸大学）、Paolo Sassone-Corsi先生（UC Irvine）、本間さと先生（北海道大学）にあらためて感謝申し上げます。現在、今までの人生において全く縁のなかった愛知医大に職を得て2年間やらせていただいて、自分なりのここでの行動原理・原則を確立しなければいけないと感じております。チェ・ゲバラは「国民の意思を重視するシステムにしたがい、国民の幸福に貢献することだけを唯一の行動規範とするならば、国を支配するのは簡単だ」という言葉を残していますが、私はこの言葉を、必要とされていること重要なことを理解し方向性を間違わずに取り組めば必ずうまくいく、という意味にとらえています。私の場合、生理学教室やアカデミアでの活動も大切ですが、やはり私立大学人である以上1年に100人（最近120人）に医師免許を獲得する権利を与える「医学部」というものが、自分の立ち位置を考えるとこの軸になるのかと思います。全てはそこから派生して維持されている、医師を育てるには高度な診療・教育が必要だろう、そして最先端の研究も必要だろうということで学生や国から運営資金が与えられている、教員の給料が出ている。その基本原則だけ忘れずに行動すれば、あとは大胆なスタンスで研究に取り組んでいくことは許されるだろうと考えております。

第22回日本時間生物学会学術大会開催報告

上田泰己 大出晃士[✉]

東京大学 大学院医学系研究科 システムズ薬理

理化学研究所 生命システム研究センター 合成生物学研究グループ

第22回時間生物学会学術大会を2015年11月21日から22日にかけて、東京大学本郷キャンパスにて開催し、368名の方々にご参加頂きました。あらためまして、厚く御礼申し上げます。会場は伊藤国際学術研究センターと情報学環・福武ホールの2会場進行で行いました。大きな2つのホールを使用したのも、32社を超える企業協賛のおかげです。そしてこれほどの協賛を得られたのは、準備委員の先生方のおかげです。協賛依頼の過程で、各方面から〇〇先生のご研究は普段から勉強させていただいておりますので...といった声を頂きました。また、準備委員以外の先生方からも、複数の協賛企業をご紹介いただきました。学会員の皆様の力で、学術大会が成り立っていることを実感した次第です。

さて、22回大会では「生命における時間を再定義する」と題しまして、プログラム委員の先生方には、複数の生物を扱っていただくこと、そして、時間生物学分野で重要と思われる問いかけを指摘していただくこと、をお願いしてシンポジウムを企画して頂きました。結果として、どのシンポジウムも個性あふれる尖った内容となりました。概日時計の分子的理解から、その生物学的な意義を考え直す、あるいはその理解を細胞・組織・個体へと理解を推し進める、まさに王道の観点はもとより、野生に近い条件や多様な生物の比較から見える現象から、生命にとっての時間の意義を考え直させる機会を頂きました。さらにいくつかのシンポジウムでは、主観的な時間感覚にまで言及され、時間生物学分野そのものの扱いうる範囲の広さ、可能性をひしひしと感じました。特別講演も概日時計の歴史と、それを越えた、より広い意味での生命にとっての時間を扱う内容となりました。岡村先生のご尽力により実現したWilliam Schwartz先生の特別講演では、個体の行動から、分子の振る舞いへと展開する概日時計分野の連綿と続く歴史が、そして引き続く北澤茂先生の

特別講演では、まさに脳機能としての時間表現が語られました。特にご参加頂いた若い参加者の皆様は、歴史を知り、そのうえで自分たちが何を切り拓くかを考えるきっかけにさせていただけたのでは、と期待しています。

今大会は、いくつかの新しい試みが行われました。まず、関連集会として吉村先生主導のもと、時間生物学トレーニングコースが開催されました。研究内容そのものではなく、研究テーマの設定から、ラボの運営、グラントの申請に至るまで、学会のシンポジウムでは表現されにくい、先生方の生の声を聴くまたとない機会でした。こういった若手交流の場は、ぜひ続いてほしいと願います。

また、本大会では、ポスター発表者全員によるデータブリッツを行いました。私たちが混乱を生じることを覚悟の上で、それでも活発な議論と交流の起爆剤になるはずだと信じて、実行を決めました。発表を強制することでポスター参加者が減ったかどうか、などと心配しておりましたが、最終的に124演題ものポスター発表登録を頂きました。ということは、2日に分割しても60名余の発表者が舞台前に殺到するわけで、会場係の面々は最後まで戦々恐々としておりました。しかし、それらの心配は全くの杞憂でした。蓋を開けてみれば、スライドの事前提出から、発表時間（30秒！）の厳守、当日の動きに至るまで、全参加者の多大なご協力を頂き、何事もなく120題以上の発表が行われました。心から感謝いたします。その後のポスター発表も、例年以上に活気に満ちていたように感じられたのは、気のせいでしょうか。この企画が続くか否かは解りませんが、締めめの近藤先生の完璧なご発表を含めて、ご参加頂いた皆様の記憶に残る学術大会であったことを願ってやみません。

最後になりましたが、本大会の開催にご尽力いただいた全ての方々、団体、企業の皆様に心から感謝

✉kojiode.licensed@gmail.com

いたします。特に、近藤先生、海老原先生、叡先生、岩崎先生には学会と事務局から多大なご支援と激励を頂きました。また、重吉先生からは開催に際して大変詳細な資料を頂きました。大戸先生、小柳先生には、度重なる些細な質問にいつも丁寧にお答え頂き、何度も助けて頂きました。厚く御礼申し上げます。第23回大会が更なる盛況を迎えることを願ひまして、開催報告とさせていただきます。

第23回 日本時間生物学会学術大会および JSC国際シンポジウムのお知らせ

第23回日本時間生物学会学術大会とJSC国際シンポジウムを2016年11月11日から13日の3日間にかけて、名古屋大学のシンボルでもある豊田講堂で開催いたします。学術大会は「生物を理解し、制御する」をテーマとして、世界の最先端で活躍されている研究者を交えて活発な議論が繰り広げられることを期待しています。また、国際シンポジウムは“Towards understanding the molecular clockwork”と題して、時計の発信機構の本質について考える機会となることを期待しています。当日は全てのイベントを豊田講堂の中で実施しますので、天候や移動を気にすることなく、講演、議論をお楽しみいただけると思います。皆様のご参加を心待ちにしております。

第23回日本時間生物学会学術大会

大会長 吉村 崇

(名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所)

【大会概要】

会期：2016年11月11日 JSC国際シンポジウム

2016年11月12日～13日 第23回 日本時間生物学会学術大会

会場：名古屋大学 豊田講堂（名古屋市千種区不老町）

参加登録・演題申し込み：6月上旬よりホームページで登録受付開始予定

【プログラム】

2016年11月11日（金）

International Symposium on Biological Rhythms “Towards understanding the molecular clockwork”

Plenary lecture: Steve Kay (The Scripps Research Institute, Nagoya University)

Aschoff-Honma Prize lecture: Johanna Meijer (Leiden University)

Confirmed invited speakers:

Yoshitaka Fukada (University of Tokyo)

Susan Golden (UC San Diego)

Takao Kondo (Nagoya University)

Achim Kramer (Charité - Universitätsmedizin Berlin)

Ueli Schibler (University of Geneva)

Hiroki Ueda (University of Tokyo)

2016年11月12日（土）～13日（日）

第23回 日本時間生物学会学術大会

12日（土）

特別企画シンポジウム：「基礎と応用の融合」

井澤毅（東京大学）「人工環境から、自然環境へ－野外におけるイネの体内時計の重要性－」

廣田毅（名古屋大学）「化学と生物学の融合による時間生物学研究」

岡村均（京都大学）「基礎研究と臨床医学とのインターフェースとしての時間」

特別講演 I

伊丹健一郎 (名古屋大学) 「合成化学と植物科学・時間生物学の融合で価値ある分子を」

特別講演 II

柳沢正史 (筑波大学) 「睡眠覚醒の謎に挑む」

シンポジウム1 「時間医薬研究の動向と成長戦略2016」

座長：土居雅夫 (京都大学)、本間さと (北海道大学)

本間研一 (北海道大学) 「概日リズムを用いた双極性障害の臨床診断」

大戸茂弘 (九州大学) 「時間薬理学の進歩と現状: 最前線からの報告」

八木田和弘 (京都府立医科大学) 「概日時計の根本原理を用いた抗疾患プロトコルの実現性」

Gi Hoon Son (Korea University College of Medicine, Korea) 「Chronomedicine researches in Korea」

土居雅夫 (京都大学) 「SCNはヒトの時間治療の新たな創薬の場となるか」

岡部隆義 (東京大学) 「東大創薬機構の理念と活動実績」

シンポジウム2 「光合成生物の細胞間の時間調整とその特性」

座長：中道範人 (名古屋大学)、遠藤求 (京都大学)

伊藤 浩史 (九州大学) 「正確で均一なシアノバクテリアー細胞概日リズム」

中道 範人 (名古屋大学) 「時計周期を調整する合成化合物」

遠藤 求 (京都大学) 「植物における非集中型の概日時計システムとその同調」

高橋 望 (Centre for Research in Agricultural Genomics, Spain) 「階層的な多振動子からなるネットワークがシロイヌナズナの概日時計を制御する」

ポスター発表

懇親会

13日 (日)

シンポジウム3 「精神疾患の病態研究～リズムと睡眠～」

座長：栗山健一 (滋賀医科大学)、肥田昌子 (国立精神・神経医療研究センター)

肥田昌子 (国立精神・神経医療研究センター) 「概日リズム睡眠障害の病態生理と治療反応性」

平野有沙 (University of California, San Francisco) 「時計遺伝子Per3のミスセンス変異による冬季うつ病と睡眠リズム障害」

安尾しのぶ (九州大学) 「季節が情動に及ぼす短期的・長期的な影響および中枢-末梢連関による制御」

吉池卓也 (滋賀医科大学) 「精神疾患における情動記憶の役割と時間治療学的介入の可能性」

元村祐貴 (国立精神・神経医療研究センター) 「睡眠の不調と気分調節機能とのかかわり、その神経基盤」

シンポジウム4 「昆虫の時間生物学：可能性と課題」

座長：吉井大志 (岡山大学)、志賀向子 (大阪大学)

瓜生央大 (筑波大学) 「ショウジョウバエから見る時計機構構築の仕組み」

志賀向子 (大阪大学) 「昆虫の概日時計が刻む様々な時間」

測側太郎 (京都大学) 「個体間の相互作用等による概日時計の「非光」的調節」

石川由希 (名古屋大学) 「ショウジョウバエは求愛歌のもつ種特異的な時間パターンをどのように“理解”しているのか」

後藤慎介 (大阪市立大学) 「昆虫の環境適応における概日時計の役割」

シンポジウム5「動物の多様なリズムとその応用」

座長：廣田毅（名古屋大学）、羽鳥恵（慶應義塾大学）

影山龍一郎（京都大学）「短周期遺伝子発現リズムの動作原理と意義」

新村毅（基礎生物学研究所）「メダカにおける季節変化への適応機構」

羽鳥恵（慶應義塾大学）「メラノプシン発現網膜神経節細胞の光情報伝達機構」

深田吉孝（東京大学）「海馬SCOPが制御する物体認識の長期記憶リズム」

宮脇敦史（理化学研究所）「生体機能の時空間的制御」

シンポジウム6「ノンレム睡眠、レム睡眠の切り替えのメカニズムとその機能」

座長：三枝理博（金沢大学）、山中章弘（名古屋大学）

三枝理博（金沢大学）「オレキシンによる睡眠・覚醒調節におけるモノアミンニューロンの役割」

小川景子（広島大学）「夢内容とレム睡眠の生理的役割の検討」

山中章弘（名古屋大学）「視床下部神経細胞による睡眠覚醒、睡眠関連機能の調節メカニズム」

林悠（筑波大学）「レム睡眠を制御する脳幹の神経ネットワークの同定と操作」

岸哲史（東京大学）「ヒト睡眠段階遷移のダイナミクス」

総会・奨励賞授賞式・受賞講演

優秀発表表彰式

第14回 (2016年度) 日本時間生物学会学術奨励賞公募のお知らせ

日本時間生物学会学術奨励賞選考委員長 内山 真
(日本大学)

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方法に従って書類一式を提出して下さい。

なお、昨年度より、応募年齢の制限が変更されました。

応募年齢は、基礎科学部門および臨床・社会部門共通で、応募締め切りの2016年8月31日の時点で、博士学位の取得後11年以内、または、修士学位・6年制課程学士学位（医学部、歯学部、獣医学部、薬学部など）の取得後13年以内であること、かつ、41歳以下です。

応募締め切り：平成28年8月31日（水）必着

応募方法：以下の内容をE-mail（PDFファイル）と、郵送（プリントアウト）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：〒467-8603 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
神経薬理学分野内
日本時間生物学会事務局 糸 和彦
E-Mail: chronobiology.jp@gmail.com

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（学位取得年月）：
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：

日本時間生物学会会則

制定2001年1月1日
改正2015年11月21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70歳以上の会員または元会員で、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、副理事長3名、事務局長1名（副理事長が兼務）、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年とする。
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。

理事の任期は連続2期までとする。ただし、理事長推薦による理事としての任期は含めない。
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. 理事長を除く理事選挙上位2名と、理事の中から理事長の推薦する1名を副理事長とし、副理事長の中から理事長が事務局長を選任し、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。

(設立年月日・所在地)

1. 本会の設立年月日は、平成7年(1995年)1月1日とする。
2. 本会の所在地は事務局長を兼任する副理事長の所属施設の住所とする。

4章 会計

1. 本会の年会費は、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。
3. 本会の会計責任者は事務局長を兼任する副理事長とする。

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、2016年1月1日から施行する。
2. 本改正にともなう副理事長の選任は、次回(2016年)の理事選挙から開始する
3. 本改正にともなう理事の連続三選制限は、次々回(2019年)の理事選挙から導入する。ただし、移行措置として次回(2016年)の理事選挙の上位5名は、次々回(2019年)の理事選挙で三選制限の例外とする。

会則施行内規

1. 入会、退会及び休会手続き
正会員の入会及び休会は、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. 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、応募締め切り時点で、博士学位の取得後11年以内、または、修士学位・6年制課程学士学位（医学部、歯学部、獣医学部、薬学部など）の取得後13年以内であること、かつ、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。
7. 賛助会員に関する取り決め
- 1) 賛助会員の定義
 - 賛助会員は本会の目的に賛同し、本会の事業に財政的援助を行う者で、理事会の承認を得た者とする。
 - 2) 会費
 - 賛助会員の年会費は、一口（20,000円）以上とする。
 - 3) 賛助会員の特典
 - 一口につき1名の大会参加費を事務局が負担する。
 - 日本時間生物学会会誌に賛助会員リストを掲載し、謝意を表す。
 - 日本時間生物学会会誌、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。
8. 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。

9. 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。
 - ※付則1 審査員は、優秀ポスターを3題選び記名投票する。
 - ※付則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。

10. この内規の改定は理事会の議決を必要とする。

2005年12月02日一部変更	内規16. 学会事務局設置に関する取り決めに追加
2005年14月23日一部変更	内規15. 学術委員会を追加 内規17. 学術奨励賞選考基準を追加
2005年17月08日一部変更	内規18. 賛助会員に関する取り決めに追加
2006年14月22日一部変更	内規12. 5) 学会誌発送停止基準を追加
2006年18月04日一部変更	内規19. 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	内規10. 優秀ポスター賞制定を追加
2011年4月16日一部変更	内規7. 2) 学術奨励賞年齢制限を変更
2011年4月28日一部変更	内規10. 4) ポスター賞審査員を変更
2011年10月31日一部変更	内規10. 3) ポスター賞人数の内容変更 内規10. 4) ポスター賞選考方法の変更 付則1 内容変更 付則2 内容変更
2012年4月16日一部変更	内規10. 3) ポスター賞人数の文言一部削除 付則2 文言追加 内規7. 1) 学術奨励賞の選考基準に文言を追加 内規8. 3) 賛助会員の特典に文言を追加
2014年11月7日一部変更	会則3章(会員)3 名誉会員推薦年齢の変更 内規1. 休会事項を追加
2015年5月23日一部変更	内規6. を改定して学会所在地を明記 内規11. 学会設立年月日を追加 内規12. 11の追加に伴い11を12に変更
2015年6月17日一部変更	内規7. 2) 奨励賞の年齢制限改定。両部門共通化。 学位取得後年数に統一。

2015 年11月21日一部変更

会則 3 章 組織と運営

(役員) 1. 副理事長を追加。再任を妨げないを削除。

2. 理事の任期（連続2期）を制定。

5. 副理事長、事務局長の選任規定を追加

(設立年月日・所在地)の項目を追加

会則 4 章 会計 3. 会計責任者の項目を追加

付則：今回改正前の付則を削除し、以下を追加

1. 本改正の施行日

2. 副理事長の選任時期

3. 理事再選制限についての移行措置

内規 6. 11. は会則に移動するため削除

それに伴い 7. 以後の番号の変更

改正履歴の書式を統一。

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

執筆要領

原稿について

本誌では、投稿原稿を受け付けています。以下の執筆要領にしたがって原稿を編集局までお送り下さい。原稿の採用については、編集委員会が中心になって査読を行いますが、必要に応じて関連分野の専門家に依頼し決定します。

原稿は、ワードプロセッサまたはコンピュータソフトを用いて作成する。原稿のファイルを図表のファイルとともに、編集局へメールの添付書類にてお送りください（送り先：hideo-iwasaki@waseda.jp）。メールで送信できない場合には、プリントアウトした原稿1部（図表を含む）とそれらのファイルを保存したCD-ROMなどを編集局へ送付下さい。ワープロソフトは一般に使われているものなら何でも結構ですが、使用したOS、ワープロソフト、氏名及びファイル名を記憶媒体の上に明記して下さい。図版等のカラー印刷につきましては、編集担当までお問い合わせ下さい。なお、非会員で総説または技術ノートを執筆いただいた場合、会費免除で1年間本学会会員になります。

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

1. 総説と技術ノート

- 1) 原稿の長さは、図、表、文献を含め刷り上がりで4～5ページ程度（1頁は約2100字と考えて下さい：横1行23文字で1頁 $46 \times 2 = 92$ 行）とする。
- 2) 第1頁に表題、著者名、所属及びその所在地、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス及び脚注（必要がある場合）を記す。
- 3) 第2頁に400字程度のアブストラクトを記入する。
- 4) 本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・とする。
- 5) 参考文献の数は特に制限しないが、50編以内が望ましい。参考文献は、引用順に通し番号を付けて文末にまとめて掲げる。本文中の引用箇所には、通し番号を [] で示す。
(例) Aschoffによる [1]、・・・である [2-4]。
- 6) 文末の参考文献の記載は、次のようにする。
[雑誌] 通し番号) 著者名：誌名、巻数、ページ（発行年）
[書籍] 通し番号) 著者名：書名、ページ、発行所（発行年）
(例) 1) Aschoff J, Gerecke U, Wever R: Jpn J Physiol 17:450-457 (1967)
2) Aschoff J: Circadian Clocks, ed. Aschoff J, pp 95-111, North-Holland, Amsterdam (1965)
- 7) 表は原則として3～5程度とするが、必要に応じて増やすことができる。簡潔な標題と必要な説明をつけて、本文とは別の用紙に作成する。
- 8) 図は原則として3～5程度とするが必要に応じて増やすことができる。図には簡単な標題を付ける。図の標題と説明は別紙にまとめる。
- 9) 図及び表は、図1、図2、・・・、表1、表2、・・・の通し番号で表示する。
- 10) 図及び表を文献から引用した場合、引用を明記するとともに、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可をとっておく。

2. 研究グループ紹介

研究室や研究グループの紹介記事。刷り上がりで1～2ページ程度。執筆者を含む顔写真、または研究現場のスナップ写真を少なくとも1枚は添付する。写真には標題と説明を付ける。

3. 海外レポート

留学などで滞在した研究室、訪問した研究施設、あるいは海外調査や見聞の紹介記事。写真があれば添付す

る。刷り上がりで2～4頁程度とする。

4. 関連集会報告

国内外の関連集会の紹介記事。写真があれば添付する。刷り上がりで2～4頁程度。

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

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

2012年3月改定

編集後記

■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。通常より遅くなってしまいましたが、22巻1号をお届けいたします。

■まず、お詫びしないとイケないのですが、例年1号に掲載してきた昨年度時間生物学会奨励賞の先生方の総説、こちらの不手際でお願いが遅くなってしまい、次号掲載の運びとなりました。楽しみにされておられた方々、受賞者の先生方にお詫び申し上げます。次号にご期待頂きますよう、よろしくお願ひ申し上げます。

■今回の総説は二つ。ES細胞、iPS細胞で概日リズムが停止していることを発見され、分化と時計という生命の根本的な側面に新たな地平を切り開かれた八木田先生による、迫力ある見事な解説。そして、気分障害と概日時計の関係が、いまどの程度分かっているのか、研究の最前線を見通しよく纏めてくださった元村先生による解説。どちらもとても読み応えのある文章をご堪能ください。

■そして、今回の研究室だよりは増渕先生による、一見飄々としているようで笑いのセンスが随所に散りばめられた珠玉のエッセイ。いや、さすがです。毎回コラムを書いていただきたいくらいです。

■近藤孝男先生には、恩師の太田行人先生について書いていただきました。お亡くなりになったのが2年前になります。少し間が空きましたが、太田先生の風格のある凛とした研究の姿勢が、暖かな師弟愛とともにじんわり伝わってきて感動的な文章です。ぜひじっくりお読みいただきたいと思います。

■今号の表紙は、メディアアートの分野で知る人ぞ知る奇才として知られる飯沢未央さんの作品です。両方とも広義の時間生物学に関係のある作品で、心臓の拍動あるいは細胞間相互作用を介した自己組織化を扱いつつ、独自の切り口でプログラミング、ハードウェアデザインと実装を提示したプロジェクトです。非常に生物学的な作品と言ってもよいと思いますが、それだけではなく、同時にアートならではの斬新な視点の転換をもたらす優れた作品だと思います。基本的に「動きもの」であり、体感型の作品なので、静止画では十分魅力が伝わりにくいと思います。作者の言葉のところに明記した、Youtubeの動画に是非アクセスして、作動しているところを見ていただきたいと思います。

時間生物学 Vol. 22, No. 1 (2016)

平成28年6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 桑和彦研究室内
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