

目次

巻頭言

「基礎から臨床へ：「有終の美」を飾れない日々」……………本間 さと …… 86

総説

「ヒトの体内時計（2）」……………本間 研一 …… 88

「視交叉上核外概日ペースメーカー」……………山崎 晋 …… 99

研究室便り

「加齢口腔生理学研究室 Department of Oral Chrono-Physiology」……………中村 渉 ……112

リレーエッセイ

「時計・リズム・時間のあいだに漂って」……………村中 智明 ……114

関連学会参加記

「2019 世界時間生物学会連合大会（5th WCC）参加報告」……………高 天翔 ……116

2019 年度 日本時間生物学会学術奨励賞受賞者……………本間 研一 ……118

お詫びと訂正……………119

事務局報告……………吉村 崇 ……120

日本時間生物学会会則……………124

賛助会員リスト……………131

執筆要領……………132

第 26 回日本時間生物学会学術大会 抄録集……………134

編集後記

日本時間生物学会

理事長 深田 吉孝

副理事長 糸 和彦 柴田 重信 吉村 崇

事務局長	吉村 崇	編集委員長	重吉 康史
国際交流委員長	本間 さと	国際交流副委員長	上田 泰己
広報委員長	八木田 和弘	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	本間 研一
連携委員長	柴田 重信	優秀ポスター賞選考委員長	小山 時隆
研究倫理委員長	前村 浩二	評議員推薦委員長	糸 和彦

監査委員 山篠 貴史

理事

上田 泰己	内山 真	岡村 均	小山 時隆	糸 和彦	重吉 康史
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	八木田 和弘	吉村 崇			

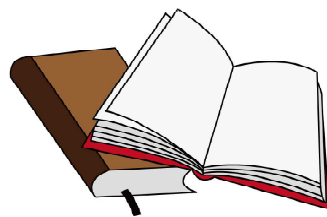
編集委員会

明石 真	飯郷 雅之	池上 啓介	伊藤 浩史	岩崎 秀雄	大川 妙子
太田 英伸*	小山 時隆*	糸 和彦	栗山 健一	黒沢 元	駒田 陽子
小柳 悟	沼野 利佳	肥田 昌子	福田 弘和	増淵 悟	吉川 朋子
吉村 崇	(*副編集委員長)				

(50音順、2019年4月現在)

JSPS、JSTなどの審査や学術会議で仕事に追われ、目の仕事を片付けるだけで汲々とした毎日であった。Patからもらった人生訓を思い出す余裕は、全くなかった。そして現在、ラボは撤収したものの、貯まり貯まったデータの整理がまだまだで、目の目を見るようになるまで、勤務時間外の多くが論文書きにあてられそうである。

それでは、勤務時間内に何をしているかという、長年思い描いていた定年後の夢とは裏腹に、2年前より数十年ぶりの臨床医をしている。リズム研究の出口はヒトの健康やリズム障害の治療であり、これまでの研究成果を社会還元できれば、うれしい限りである。札幌花園病院に開設された睡眠専門外来で、第二の人生の出発となった。この間、経年変化の著しい脳細胞をフル回転させて最新情報を学ぶだけでなく、かつて「新人」臨床医だった頃には気にする必要もなかった収支バランス、診療報酬の改定など、論文作成や研究費獲得とは180度異なる能力が必要とされる医療現場で、右往左往している。睡眠医療はまだ発展途上にあるのと、外科医の様な技術が不要であることから、頭でっかちな基礎研究出身者でも何とか足掛け2年、臨床を続けることができた。ただし、生身の患者さんは、実験動物のように動いてくれない。起床時に高照度光を当てればよいことが分かっている、非24時間睡眠覚醒症候群の患者は、思う様に光を浴びてくれない。火曜から土曜まで、毎日の外来と週3回の検査入院対応で、現役教授の時よりも、自由の少ない身となったが、論文書きと臨床という二足の草鞋で毎日が過ぎるため、まだ、定年後の夢に手がとどかないでいる。



ヒトの体内時計 (2)

本間 研一^{1,2}✉

1: 北海道大学名誉教授

2: アショフ・ホンマ記念財団

ヒト体内時計の構造と機能は、基本的にはげっ歯類の体内時計と同じであるが、ヒトに特有のリズム現象が知られている。その1つが内的脱同調であり、概日時計（中枢時計）の指標とされる深部体温リズムや血中メラトニンリズムと睡眠覚醒（行動）リズムとの自発的な乖離である。しかし、睡眠覚醒リズムを末梢時計の1つと考えると、問題は単純化される。ヒト体内時計は数千ルクスの高照度光明暗サイクルに同調するが、その機序は必ずしも明らかでない。体内時計は睡眠覚醒リズムから2重の影響を受けている。1つは、リズムの背後にある振動体の共役力（coupling force）による位相の引き込みであり、他の一つは光入力のゲート調節である。また、昼夜変化への安定した同調や、同調のアフター効果、季節変動への適応をよく説明するE,M振動体仮説がヒトにも当てはまる可能性があり、それは複数のリズム現象から示唆されている。ヒト体内時計では、運動や食事のタイミングなどの非光同調が大きな役割をもつと考えられるが、その機序は未解明である。

ヒトの体内時計 (2) の目次

2. 体内時計の構造と機能

(1) 内的脱同調

- 1) リズム周期と位相関係
- 2) 深部体温との相関
- 3) 時間感覚

(2) 脱同調下の概日リズムと睡眠覚醒リズムの相互作用

- 1) スキャロピング：位相の引き込み
- 2) 再同調
- 3) 体内時計：階層的多振動体システム

(3) 環境周期への同調

- 1) 昼夜変化への同調
 - ① 光同調
 - ② 非光同調
- 2) 季節変動への適応

ヒトの体内時計 (3) の目次 (予定)

3. 体内時計の進化

- (1) 動物モデル
- (2) 視交叉上核外振動体
- (3) 階層的多振動体構造

4. 結論

2. 体内時計の構造と機能

前号の序で述べたように、体温リズムやメラトニンリズムなどの概日リズムと睡眠覚醒リズムはともに自律性の振動体により駆動され、相互に影響して体内時計を形成している。2プロセスモデルでは、睡眠覚醒リズム（Sプロセス）は一種の砂時計型の振動とされているが、その実験的根拠は薄い。動物モデルとしてよく使われるげっ歯類の睡眠覚醒は多相性であり、個々の睡眠、覚醒エピソードは長くて十数分間しか持続しない¹。一方ヒトの睡眠覚醒リズムは単相性で、睡眠と覚醒の長さには負の相関があり²、少なくとも長さに関しては砂時計型の振動は成立しない。睡眠脳波上のデルター・パワーが断眠で増加することから³、先行する覚醒の量と相関すると主張されるが⁴、概48時間リズムで自然睡眠が12時間を超えると徐派が再出現してくるとの報告もあり⁵、デルター・パワー増加の意義についてはいまだ不明な点が多い。本章では、睡眠覚醒リズム振動体の振動機構については立ち入らず、単に自律性の振動として記述する。

(1) 内的脱同調

ヒト生体リズムの内的脱同調は1960年代になって、時刻や時間の経過が判らない隔離実験室でフリーランする被検者に於いて初めて、深部体温リズムと睡眠

✉ kenhonma@med.hokudai.ac.jp

覚醒リズムの間で認められた。その後、尿中電解質や各種ホルモンの概日リズムにも内的脱同調が認められ、時差飛行の際に各種生理機能のリズムが脱同調することが確認され、いわゆる時差ボケの原因として生体機能の時間統合の乱れが指摘されるようになった⁶。内的脱同調には、睡眠覚醒リズムの周期が24時間よりはるかに延長する長周期脱同調（前号、図5）と24時間より短縮し、周期が長周期脱同調の約2分の1になる短周期脱同調（図6）がある。短周期脱同調は長周期脱同調に午睡が入っただけで、睡眠覚醒リズムの周期が短縮したのではないとの反論が古くからあった。しかし、後で述べる被検者の時間感覚の変化、脱同調前のリズム周期や体温の差から、単に午睡が挿入された状態ではないと考えられる。最近の研究で、その違いにエネルギー代謝が関係している可能性が指摘されている⁷。

1) リズム周期と位相関係

図6に長周期、短周期の脱同調の要約を示す。定常状態のフリーラン周期は、長周期脱同調では、体温リズムが平均で24.85時間、睡眠覚醒リズムが34.04時間である。一方短周期脱同調では、体温リズムが平均24.88時間、睡眠覚醒リズムが17.91時間である²。

どちらの脱同調でも、体温リズムの周期は同じである。しかし、多くの場合フリーランリズムは安定していない。体温リズムと睡眠覚醒リズムの位相関係が日々変化しているだけでなく、睡眠や覚醒の長さも一定ではない。入眠のタイミングや睡眠の長さは体温リズムの位相と密接な関係があり、体温リズムの頂値付近で始まった睡眠は長く、底値付近で始まった睡眠は短い^{8,9}。睡眠は体温リズムの下降期で始まることが多く、上昇期では少ない。似た関係は同調条件下でも見られる¹⁰。

体温リズムと睡眠覚醒リズムの位相関係の変化はフリーラン直後から認められ²、体温リズムの位相が若干相対的に前進する。その後、スキヤロピングと呼ばれる位相の引き込みを思わせる現象がみられるが、これについては後に詳述する。脱同調ではないが、睡眠覚醒リズムの周期が通常の2倍の約48時間や3倍の約72時間になる現象が報告されている^{11,12}。その場合、睡眠期に比べ覚醒期が大幅に延長する。この現象はヒト体内時計の機能構造を知るうえで重要であるが、予測ができないこと、実験的環境下での発生頻度が極めて低いことから研究は進んでいない。

2) 深部体温との相関

概日振動の大きな特徴の1つに温度補償性があり、

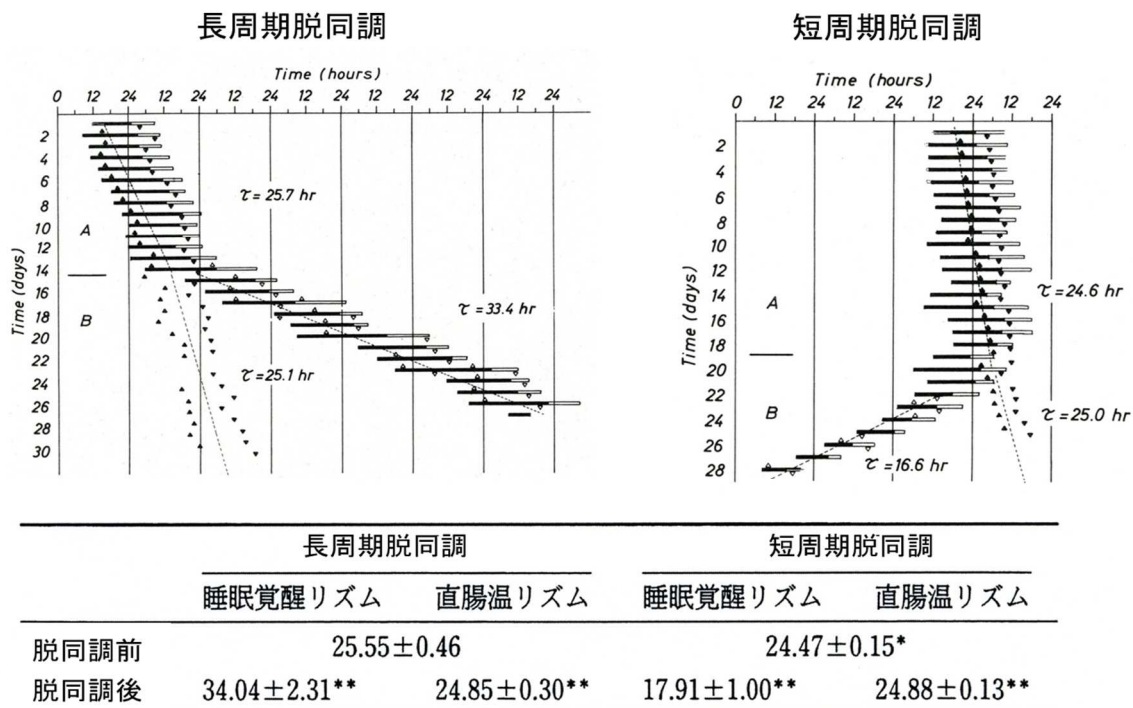


図6 2種類の内的脱同調とリズム周期

長周期脱同調（左）と短周期脱同調（右）のアクトグラフ、及びリズム周期。アクトグラフ縦軸は隔離日数、横軸は1日の時刻を多重プロットで示してある。実験期間をA、Bに分け、Aは同調時、Bは脱同調時を表す。横バーの黒部分が覚醒期、白部分が睡眠期を表す。▲は体温リズムの最高値位相、▼は最低値位相を示す。短周期脱同調は11名、長周期脱同調は15名の被験者の成績。文献2より引用。

概日振動は環境温度の影響を受けにくい。この事実から、概日振動のメカニズムは環境温度に依存する化学反応ではなく、ほとんど依存しない物理過程との説が提唱されたが、その後 Q10 を 1 に近づける補償機構が存在するとの仮説が提唱され、温度非依存性ではなく温度補償性の用語がより適切と考えられるようになった¹³。生体には概日振動の他にもグルコース振動などの振動系が存在し、多くは化学反応やエネルギー代謝が関与することから、代謝振動 (metabolic oscillation) と呼ばれている。しかし、定義は必ずしも明確でない。培養系での実験であるが、マウス視交叉上核の中核時計は培養液の温度サイクルに同調しないが、肝臓の末梢時計は同調することから、末梢時計は体温リズムに同調するとの仮説が提唱されている¹⁴。

フリーランする被検者で体内時計が脱同調する場合、脱同調前の睡眠覚醒リズムの周期は、長周期脱同調で平均 25.55 時間であり、短周期脱同調で 24.47 時間と有意な差がある。つまり、脱同調の前からどちらのタイプの脱同調かを予測できる²。同じように、長周期脱同調と短周期脱同調では、脱同調前の平均体温に有意な差があり (図 7)、長周期脱同調では 36.78°C、短周期脱同調では 37.50°C である⁷。この結果は、睡眠覚醒リズムの背後にある振動機構が深部体温の影響を受けていることを示唆している。

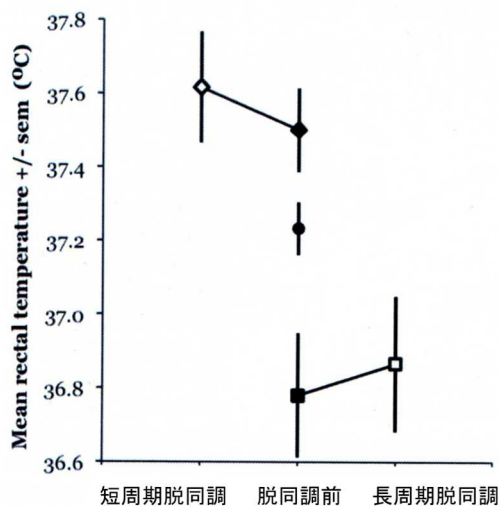


図 7 平均体温と脱同調の方向性

短周期脱同調 (n=5) および長周期脱同調 (n=12) の脱同調前 (●) と後 (○) の深部体温の 1 日の平均値と標準誤差。内的脱同調を示さない被検者 (n=19) の平均深部体温も示す。脱同調を起こす前の平均深部体温は 3 群間で有意の差がある。文献 26 より引用。

3) 時間感覚

睡眠覚醒リズムの周期が 24 時間より極端に長く、あるいは短くなっても、被験者は通常の 1 日を過ごしていると認識している。そのことは、日記の日付や覚醒期の食事回数で推測することができる。アショフは、この時間感覚の変化を秒単位の短時間感覚と時間単位の長時間感覚に分けて解析し、長時間感覚は覚醒期の長さとの正の相関を示すが、短時間感覚にはそのような相関は見られないことを報告している¹⁵。興味深いのは、時間感覚の変化は覚醒期が延長あるいは短縮した結果ではなく、覚醒期の最初から、つまり起床の直後から認められることである¹⁶ (図 8)。このことは、時間感覚を支配する機構は、2 プロセスモデルという S プロセスのような単調性に変化する過程ではなく、角速度をもつ振動系であることを強く示唆する。また、時間感覚の覚醒期の長さに対する依存度は覚醒期間中に変化することから、角速度は一定ではないと思われる。

時間感覚と体温の関係は以前から注目されていた。発熱などで体温が高いと時間の経過を過大評価し、時間が経つのが遅いと感じる¹⁷。子供の頃の 1 日が長く、老人が 1 日を短く感じるのは代謝量の違いと関係するとの説があり、背後に代謝振動を想定している¹⁸。しかし、秒単位の時間感覚は確かに体温の影響を受けるが¹⁹、時間単位の時間感覚は体温とは関わりがない²⁰。

(2) 脱同調下の概日リズムと睡眠覚醒リズムの相互作用

1) スキャロピング: リズム位相の引き込み

隔離実験室でフリーランが始まると、体温リズムと睡眠覚醒リズムの位相関係が変化し、体温リズムが相対的に前進する。つまり、同調時には覚醒期の後半にあった体温の頂値位相がフリーラン時には覚醒期前半に移動し、睡眠期の後半にあった最低値が前半に移動する²。似たような位相変化はレム睡眠とノンレム睡眠にも見られ、フリーランでは入眠からレム睡眠が出現するまでの時間 (レム潜時) が有意に短縮している²¹。ノンレム睡眠は睡眠覚醒リズムそのものと考えられるのに対し、レム睡眠は体温リズムと同じく概日時計に強く支配されているので^{21,22}、概日リズムと睡眠覚醒リズムの位相関係の変化が睡眠構造にも表現されている。フリーランにおける生体リズムの位相関係の変化は、背後にある振動体の結合の変化と考えると理解しやすい。

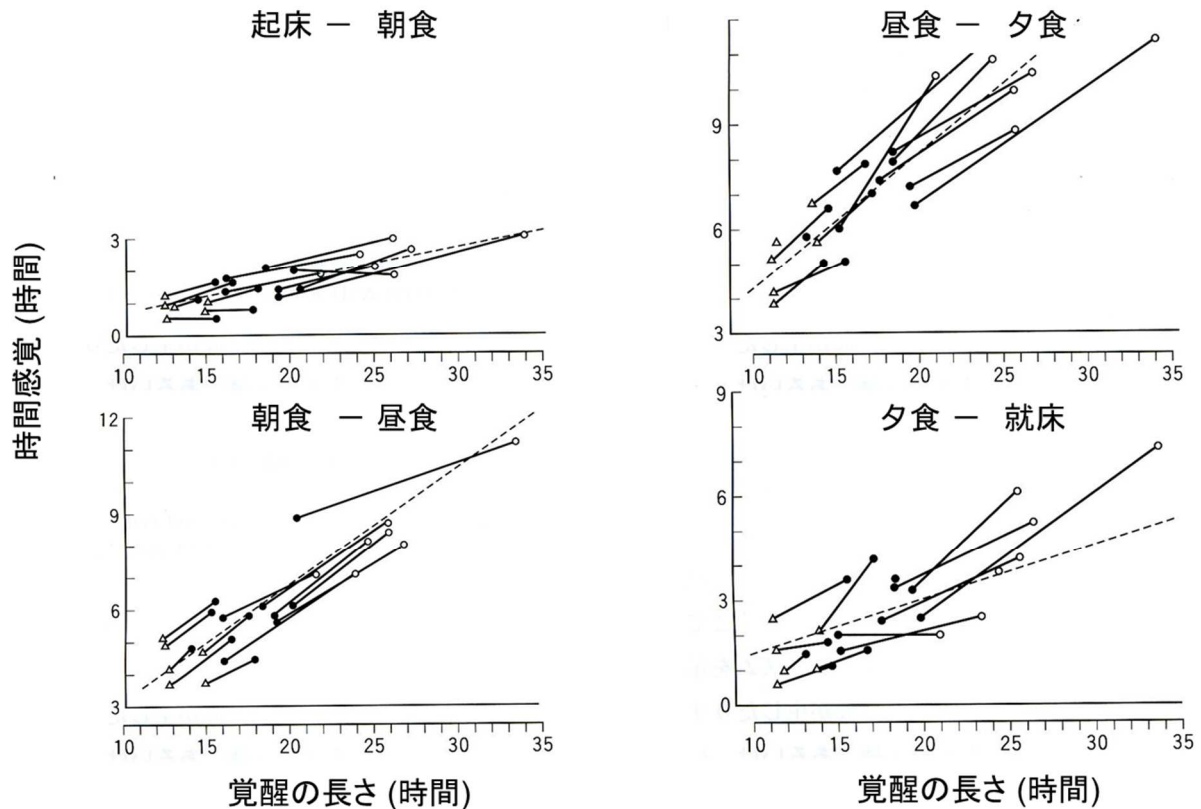


図8 食事の間隔と覚醒期の長さとの相関：食事のタイミングによる差
 隔離実験でフリーランしている被験者の食事間隔（縦軸）と覚醒期の長さ（横軸）の相関。食事間隔が覚醒期の長さとの相関するが、回帰直線の傾きで表される依存度は昼食-夕食で最も強く、起床-朝食で最も弱い。文献 16 より引用。

フリーランの状態、体温リズムと睡眠覚醒リズムが同調している時でも、脱同調している場合でも、2つのリズムの位相関係は一定ではなく、4~8日周期で変動する。これをスキヤロピングと言う²³。スキヤロピングは単なる測定の際のばらつきではなく、2つの振動体間の相互作用、ビート現象あるいは位相の引き込み²³の可能性と、覚醒時の光による位相反応（パラメトリック反応）の可能性、あるいはその両者がある。パラメトリック反応とは、動物が恒常的に暴露された場合、夜行性動物の多くはフリーラン周期が長くなり、活動期の長さとの休息期の長さの比（ α/ρ 比）が小さくなる一方、昼行性動物では周期が短くなり、 α/ρ 比が大きくなるアショフの法則²⁴を説明する原理（仮説）である。すなわち、光は振動体の角速度を変化させ、その効果はリズム位相によって異なる²⁵。振動体の角速度は実験的には測定できないが、変換係数を用いて理論的に速度反応曲線（velocity response curve）を作成することが出来る²⁶。速度反応曲線と光位相反応曲線（PRC）には一定の関係があり、PRCの位相前進部（A）よりも位相後退部（D）が大きい場合（ $A < D$ ）は、フリーラン周期は恒常暗より長くなり、ま

た光照度と正の相関をもつ。PRCの型が逆の場合（ $A > D$ ）は、フリーラン周期は恒常暗より短くなりそうだが必ずしもそうではなく、光照度の効果は顕著ではない。同じ仮説がヒトにも当てはまるだろうか。ヒトの場合、睡眠覚醒リズムは単相性で、しかもPRC反応部の一部は睡眠中にあるため、もし光のパラメトリック効果があるとすれば覚醒期のみであろう。ヒトの体温リズムの位相変化に光のパラメトリック効果が関与しているかどうかを検討するのが図9である。体温リズムの位相変化は強制的脱同調法で作成したPRC（前号、図3）を用いて計算した。この計算では、光の効果は覚醒期だけに生じることを仮定している。予備的な検討で、フリーランの際に脱同調を起こさなかった5例と長周期内の脱同調、あるいは概48時間リズムを示した5例について、実際の体温リズムの日々の位相変化とパラメトリック効果が働いたと仮定した場合の位相変化を計算した。その結果、脱同調時の体温リズムの日々の位相変化（ -1.0 ± 0.4 時間；平均、SD）は、光によるパラメトリック反応から予測される位相変化（ -4.2 ± 2.2 時間）とは一致しないばかりか、多くの例で実際の位相変化と予想との間に負

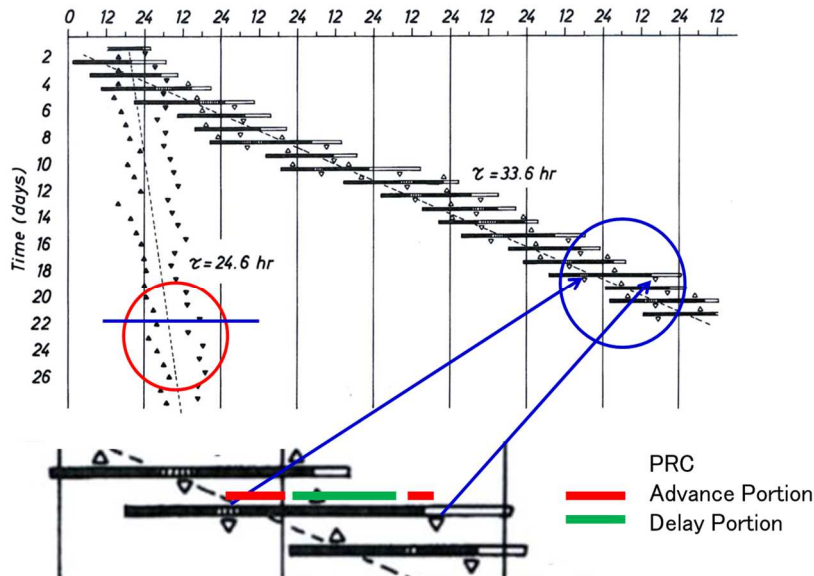


図 9 光のパラメトリック効果の解析法

アクトグラフの青丸枠内に示すある1日の体温最低値位相の変位を、2つの最低値間の覚醒時期に相当する位相の光位相反応 (PRC) から予測される変化を計算する。変換係数が決められないので、PRCの位相反応値をそのまま積算 (位相前進は正、位相後退は負) した。データは文献2にある例を用いた。

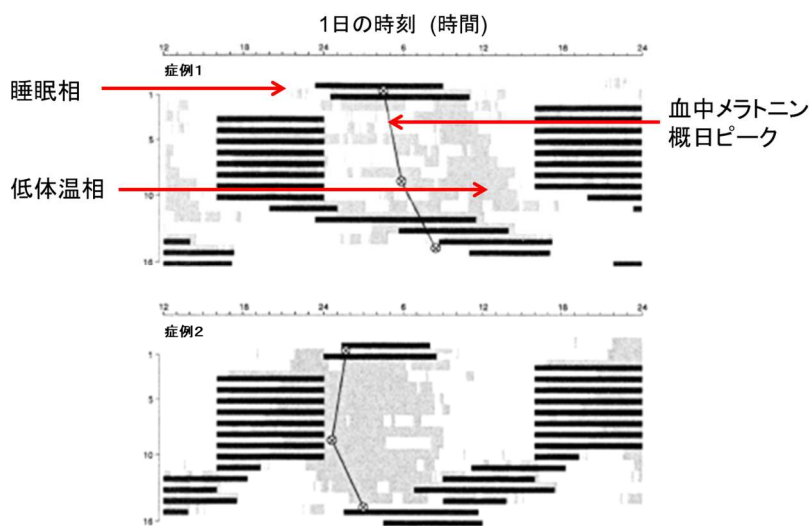


図 10 脱同調と再同調

10ルクス以下の低照度下で通常の睡眠位相を8時間前進させ、16時から24時までを睡眠許可期間に設定した。その他の時間は覚醒を強制。8日後、被験者は強制的スケジュールからフリーラン条件に移される。黒横バーは睡眠相、◎印は血中メラトニンリズムのピーク位相、薄い灰色横バーは低体温相 (1日の平均体温以下) を示す。文献29より引用。

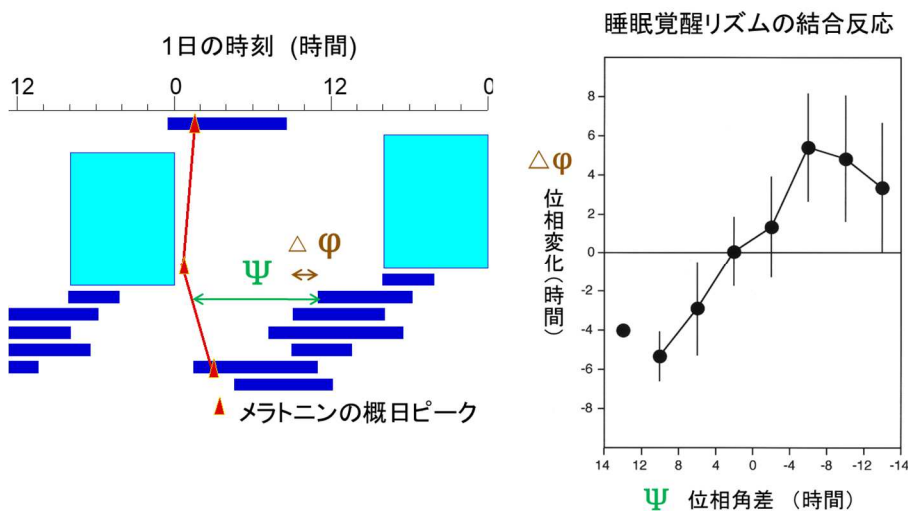


図 11 睡眠覚醒リズムの体温リズムに対する結合反応曲線

強制的な内的脱同調後の再同調過程 (左) における、睡眠開始位相の変化 ($\Delta\Phi$) と血中メラトニンリズムとの位相関係 (Ψ) を位相反応曲線の形で表現 (右)。睡眠開始位相が体温リズムの最低値位相よりも2時間前 (+2時間) にあるときは、結合反応は生じない。文献29より引用。

の相関が認められた。また、リズムが脱同調なしにフリーランしている例では、体温リズムの周期は実験で示された周期 (25.1 ± 0.4 時間) よりもはるかに長くなり (31.4 ± 2.7 時間)、有意な相関を示した 4 例中 3 例で相関係数は負であった。この結果は、PRC から予想される位相変化の絶対値を変換係数で補正したとしても、2 つの位相反応に見られる負の相関は体温リズムのスキヤロッピングがパラメトリック反応によるとする仮説に一致せず、むしろ位相反応とは逆方向の力が働いたことを示唆している。また、体温リズムのフリーラン周期が覚醒時の光位相反応で修飾されるとする仮説も左右対称型 ($A=D$) の PRC では成り立たない。

2) 再同調

同一個体で、ある生体リズムが 24 時間周期に同調し、別のリズムがフリーランする現象を部分同調 (partial entrainment) という。実社会では、睡眠覚醒が同調しているが、体温リズムや血中メラトニンリズムがフリーランしている部分同調が報告されている^{27,28}。以前我々は、睡眠覚醒リズムの 24 時間周期への同調が真にリズム同調なのか、社会的スケジュールのマスク現象なのかを隔離実験で確かめた²⁹。実験は光の同調作用を除く目的で、10 ルックス以下の低照度下で行っている。被験者の睡眠時間を通常の睡眠時間帯から強制的に 8 時間前進させて固定し、8 日間生活させた。その後、被験者の自由意志で睡眠を取らせるフリーラン条件に移行し、6 日間生活させた。強制的に 8 時間前進させた睡眠覚醒リズムがマスク現象であれば、フリーランの開始位相は強制的睡眠時間とは無関係であり、リズム同調であれば強制的睡眠相と一致するはずである。実験結果は後者であった (図 10)。一方、体温リズム、血中メラトニンリズムは強制的睡眠覚醒リズムには同調しなかった。つまり、2 つのリズムは脱同調していた。

興味深いのはフリーラン条件に移した後の睡眠覚醒リズムである。フリーラン条件で、2 つのリズムは本来の位相関係を再度確立するが、その際、睡眠覚醒リズムは位相後退して再同調する場合と位相前進して再同調する場合があり、どちらの様式になるかはフリーラン開始時点の 2 つのリズムの位相関係に依存する。つまり、睡眠開始位相がメラトニン頂値位相より後方にある場合は、睡眠覚醒リズムは前進し、前方にある場合は後退する。また、2 つのリズムがある位相関係にあるとき、睡眠覚醒リズムの位相変位の方向性と大きさはその位相関係から予測することが出来

る (図 11)。これを仮に結合反応曲線と呼ぶ。この結合反応こそ、2 つの振動体の相互作用を現すものと考えられる。

3) 体内時計：階層的多振動体システム

げっ歯類の体内時計は多数の概日振動体からなる階層的システムであり、光同調を担う視交叉上核振動体と非光同調に関わる視交叉上核以外の脳内振動体、そして各生理機能を担当する臓器や組織にあるいわゆる末梢時計からなると考えられる³⁰。非光同調に関わる振動体の最も顕著な表現型は行動 (睡眠覚醒) リズムで、光同調に関しては視交叉上核振動体の支配を受けるが、非光同調因子に同調して視交叉上核振動体にフィードバックする³¹。視交叉上核振動体も階層的多振動体システムと考えられ、サブ振動体として日長の季節変動に適応する E,M 振動体が想定されているが、E,M 振動体もまた多数の概日振動体からなると考えられる³²。ヒト体内時計も基本的には同じ構造をもつと考えられ、この様な階層的多振動体システムでは、その構成因子である個々の振動体の特性はシステム全体としての振動の影響を受けて変化する。ヒトの体内時計でも同様の構造が想定され、視交叉上核の概日時計も例外ではない。

(3) 環境周期への同調

1) 昼夜変化への同調

① 光同調

光同調には、パラメトリック同調とノンパラメトリック同調があると述べた。パラメトリック同調は恒常明でフリーラン周期が体系的に変化することから得られた仮説で、ピッテンドリーは光位相反応が角速度の変化に置き換えられるモデルを作成した。しかしこのモデルでは、体内時計に作用する光の量と時間が厳密に調節される機構を想定しなければ、安定した同調は得られない。一方ノンパラメトリック同調は、体内時計の位相前進を起こす光パルスと位相後退を起こす光パルスで達成され、2 つの位相反応の和で体内時計の周期と環境周期 (24 時間) の差を補正するモデルで、夜行性げっ歯類のリズム同調をよく説明するが、光周期反応には補正が必要である。ヒト体内時計は人工的な高照度光 (約 5,000 ルックス) による明暗サイクルに同調するが³³、低照度光 (約 300 ルックス) の明暗サイクルには同調できない³⁴。夜行性げっ歯類で成功したノンパラメトリック同調がヒト体内時計にも当てはまるかどうかは、まだ証明されていない。ノンパラメトリック同調は、体内時計の位相前進に関与

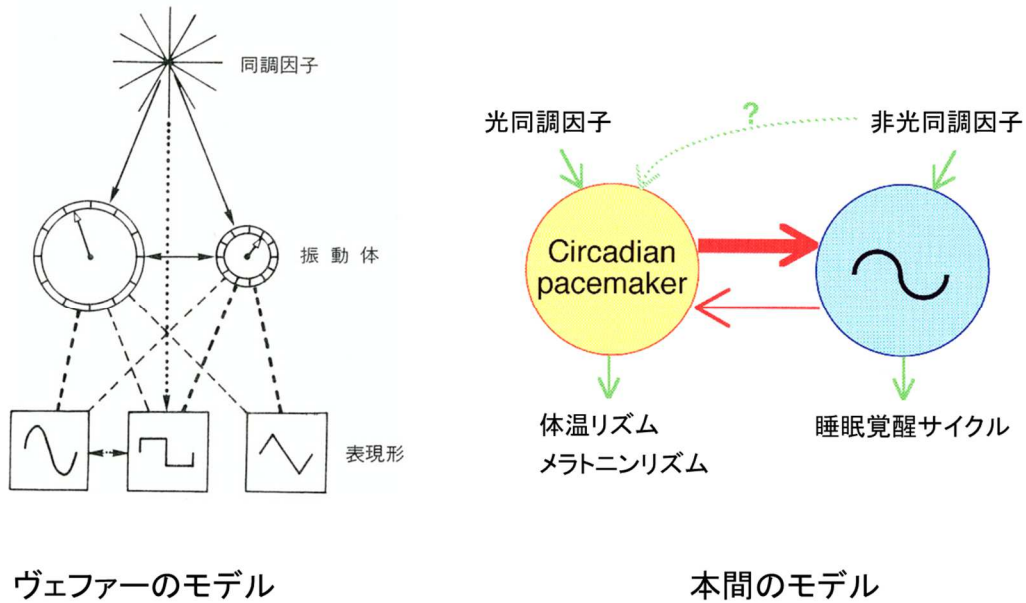


図 12 二振動体モデル図
ヒト体内時計の 2 振動体モデル。左はヴェーフナーのモデル、右は本間のモデル。それぞれ、文献 2 および文献 42 より引用。

する M 振動体と、位相後退に関与する E 振動体の存在が前提となっている。これはげっ歯類の行動リズムが 2 つのほぼ等価な行動単位に分離するリズム分割 (splitting)³⁵に基づいており、ヒト体内時計にみられるフリーラン周期のアフター効果³⁶や、季節によるフリーラン周期の変化³⁷、血中メラトニンリズムや体温リズムの光条件による型の変化^{38,39}を説明するのに都合がよい。ヒト体内時計でリズム分割に似た現象には、人工照明が普及する以前の第一睡眠と朝寝⁴⁰、生活を制限しない隔離実験での 2 相性睡眠⁴¹、短周期脱同調²などが挙げられる。

② 非光同調

ヒト体内時計が光以外の 24 時間周期の因子に同調できることは、視覚障害者²⁷や隔離実験^{2,29}で示されているが、同調機序については不明な点が多い。ここでは、周期的な非光因子として社会的スケジュール、身体運動、食事について述べる。なお、これらの非光因子が覚醒のタイミングを変えるなど、二次的に光同調に関与する可能性は考えておかなければならない。

・社会的スケジュール

隔離実験室で暗期には全く照明がない絶対的明暗サイクル下では、24 時間とは異なる種々の周期 (T 実験) への同調範囲が、体温リズムより睡眠覚醒リズムの方がはるかに大きい²。この時の明期の照度は 300 ルックス程度である。しかし同様の実験で、暗期に約 10 ルックスのベットのランプが使用できる条件下では、

体内時計は 24 時間周期の明暗サイクルにも同調できなかった³⁴。このことから、実験者のヴェーフナーはベットのランプが使用できない絶対的明暗サイクルは生活スケジュールが強制される一種の非光同調因子であると考えた²。その後、睡眠覚醒リズムは 24 時間周期に同調するが、メラトニンリズムなどが 24 時間より長い周期でフリーランする部分同調が報告され²⁸、睡眠覚醒リズムは非光同調因子に同調するが、メラトニンリズムで示される概日時計は同調しない。つまり、一部の視覚障害者²⁷やアショフ/ヴェーフナーの隔離実験で示された体温リズムの非光同調因子への同調²は、同調している睡眠覚醒リズムあるいはその背後にある振動体との結合 (共役) によるものと理解される。図 12 は、我々がヴェーフナーらの 2 振動体モデルを修正した 2 振動体仮説である⁴²。

・身体運動

身体運動が同調因子となる可能性がある。動物では強制的な運動が光とはかわりなく概日リズムの位相を位相依存性に変位させることが知られているが、その反応曲線は光位相反応曲線に対してほぼ 180 度位相が反転している⁴³。つまり、主観的夜に位相前進相が、主観的朝に位相後退相がある。また、ラット行動リズムを身体運動 (回転輪) により計測する方法では自然の動きにより計測する方法 (赤外線等) に比べ、連続暗でのフリーラン周期が短くなり、光のパラメトリック作用に似た作用がある⁴⁴。身体運動がヒト体内時計の同調因子であることを示唆する研究がいくつ

かある。単一の身体運動（トレッドミル）がメラトニンリズムの位相を位相依存性に変化させる⁴⁵、身体運動は時差への再同調を促進する^{46,47}などである。ただし、単発運動による位相反応曲線は必ずしも追試されておらず、また作用機序も不明である。我々は、身体運動による血中メラトニンリズムの再同調促進作用は、高照度条件下で認められるが、低照度条件下では認められないことから、身体運動の効果は瞳孔拡張作用などの交感神経系を介した光入力増加による光同調効果が関与している可能性を指摘した⁴⁸。

・食事時刻

げっ歯類等では周期的な給餌が行動リズムの一部を同調させることが知られており⁴⁹、背後に概日振動体が関与していると想定されているが、その局在や同調機序については不明である。しかし、給餌時刻の同調作用は視交叉上核の概日リズムには効果が少なく、また視交叉上核概日時計が無くても成立する⁵⁰。給餌性同調は給餌量や嗜好性によって効果が変わることから⁵¹、餌に含まれる物質が関与しているのではなく、給餌前の興奮（飢餓探索）や交感神経活動の亢進が関係していると思われる⁵²。

ヒトで食事時刻が同調因子であることを証明した研究は見当たらない。隔離実験では、明暗サイクルで食事を明期にとっているにも関わらず体温リズムが脱同調すること、通常の3食の食事では自発的内的脱同調を阻止できないことなどから、食事のタイミングは少なくとも体温リズムの直接的な同調因子ではないと思われる。

2) 季節変動への適応

中緯度から高緯度の地方では、日の長さが季節によって変化し、気温の変動も大きい。体内時計は昼夜変化だけでなく、季節変動への適応も担っており、ヒトの年周リズムの形成に関与している。事実、ヒトの生殖をはじめとする多くの生理機能は年周期的に変動しているが、その多くは人工照明など文明の発達とともに目立たなくなっている⁵³。夜行性げっ歯類では、季節と共に変化する明期や暗期の長さに応じて、睡眠と覚醒の長さを変化し、それには2つの振動体が関与しているとする仮説が有力である⁵⁴。つまり、活動期の開始位相を制御するE振動体と活動期の終了位相を制御するM振動体が、それぞれ夕日、朝日に反応して一定の位相関係を確立する。その位相関係に対応して睡眠や活動の長さが決まる。日の長い夏は、E、M振動体の位相関係が変化し、活動期が圧縮

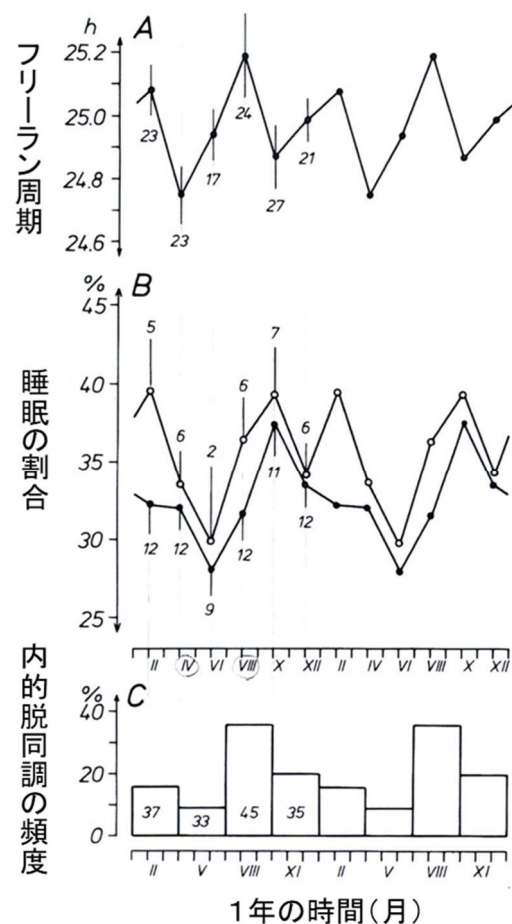


図13 フリーランリズムの季節変動

上段から、1年の各季節（6点）における隔離実験者の体温リズム・フリーラン周期、睡眠覚醒リズムの睡眠の割合、内的脱同調の頻度について、2か月間（内的脱同調の頻度は3ヶ月間）の平均値と標準誤差で表す。睡眠割合の表の○は女性、●は男性の成績を表す。図中の数字は被験者数。15年間の成績を集計。フリーラン周期、睡眠の割合（男性）、内的脱同調の頻度について、有意な季節性が認められる。フリーラン周期と内的脱同調の頻度は7-8月に最も大で、睡眠の割合は9-10月に最大となる。文献37より引用。

(compression) され、日の短い冬は活動期が脱圧縮 (decompression) される。2つの振動体は視交叉上核に存在することが示唆されているが³²、それらがどのようにして行動や睡眠を駆動しているかは良く判っていない。

ヒトの睡眠の長さは夏で短く冬で長い³⁸。また隔離実験室でのフリーラン周期は夏で短く、冬で長い³⁷ (図13)。睡眠覚醒リズムの年周期変動は、動物実験との比較で興味深い。また、フリーラン周期の季節変動は、リズム同調（隔離実験前の条件）のアフター効果と考えると、2振動体の位相関係の変化によりリズム周期が変わるとする仮説に矛盾しない²⁶。ヒト体内時計にE振動体、M振動体が存在するかどうかは不明である。実験的に日長を変えると、短日でメラトニ

ンリズムのピークが 2 相性になるとの報告があるが⁵⁵、女性のみで男性では認められていない。ヒトを日中高照度光に暴露すると、メラトニンの夜間上昇の立ち上がりのみが位相前進し、メラトニンリズムの脱圧縮 (decompression) が起こる³⁹。これらの結果は、ヒトの血中メラトニンリズムが上昇位相と下降位相を駆動する 2 つの異なる振動体に制御されていることを示唆している。動物実験の同様の成績から⁵⁶、この振動体は E,M 振動体の可能性がある。

アショフ/ヴェーファーの隔離実験では、実験前の被験者に「昼寝をしてはいけない」、「規則正しい生活をおくるように」などの注文を付けた。一方で、昼寝を禁止せず、有意義なことは何もするなと指示した実験もあった^{41,57}。これらの実験では、しばしば 2 相性の睡眠が見られ、1 つは体温の最低値位相と一致し、他の 1 つは体温の最高値位相と一致した。また、フリーラン周期は通常よりも短縮していた。この結果は、フリーラン中のヒトの行動が睡眠覚醒リズムやリズム周期に影響することを示しており、睡眠覚醒リズムからのフィードバックが想定される。また、2 相性の睡眠パターンは E 振動体、M 振動体の表現型である可能性があるが、その証明は今後の課題である。


参考文献

1. Trachsel, L., Tobler, I., Achermann, P., & Borbely, A.A. Sleep continuity and the REM-nonREM cycle in the rat under baseline conditions and after sleep deprivation. *Physiol. Behav.* **49**, 575-580 (1991)
2. Wever, R.A. The circadian system of man. Results of experiments under temporal isolation. *Springer-Verlag*, New York (1979)
3. Borbely, A.A., Baumann, F., Branders, D., Strauch, I. & Lehman, D. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **51**, 483-493 (1980)
4. Dijk, D.J., Brunner, D.P., Beersma, D.G. & Borbely, A.A. Electroencephalogram power density and slow wave sleep as a function of prior waking and circadian phase. *Sleep* **13**, 430-440 (1990)
5. Wever, R.A. Behavioral aspects of circadian rhythmicity. In: *Rhythmic Aspects of Behavior*, (eds Brown, F.M. & Graeber, R.C.) Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, London, 105-171 (1982)
6. 本間研一、本間さと、広重力、「生体リズムの研究」、北海道図書刊行会、札幌 (1989)
7. Daan, S., Honma, S. & Honma, K. Body temperature predicts the direction of internal desynchronization in humans isolated from time cues. *J. Biol. Rhythms* **28**, 403-411 (2013)
8. Czeisler, C.A., Weitzman, E.D., Moore-Ede, M.C., Zimmerman, J.C. & Knauer, R.S. Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science* **210**, 1264-1267 (1980)
9. Zulley, J., Wever, R. & Aschoff, J. The dependency of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflügers Arch.* **391**, 314-318 (1981)
10. Åkerstedt, T. & Gillberg, M. The circadian variation of experimentally displaced sleep. *Sleep* **4**, 159-169 (1981)
11. Jouvet, M., Mouret, J., Chouvet, G. & Siffre, M. Toward a 48-hour day: Experimental bicircadian rhythm in man. In: *Neurosciences Res. Progr.* 3rd Intensive Study Progr. (ed Schmitt, F. O.) Cambridge, MIT press, 491-497 (1974)
12. Honma, K. & Honma, S. Circadian rhythm; its appearance and disappearance in association with a bright light pulse. *Experientia* **44**, 981-983 (1988)
13. Loros, R. & Feldman, J.F. Loss of temperature compensation of circadian period length in the fre-9 mutant of neurospora crassa. *J. Biol. Rhythms* **1**, 187-198 (1986)
14. Buhr, E.D., Yoo, S.H. & Takahashi, J.S. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science* **330**, 379-385 (2010)
15. Aschoff, J. On the perception of time during prolonged temporal isolation. *Human Neurobiol.* **4**, 41-51 (1985)
16. Aschoff, J. Time perception and timing of meals during temporal isolation. In: *Circadian Clocks and Zeitgeber*, (eds Hiroshige, T. & Honma, K.) Hokkaido University Press, Sapporo, 3-18 (1985)

17. Segal, J. *Biological Rhythms in Psychiatry and Medicine*, US Government Printing Office, Washington DC, (1970)
18. Hoagland, H. The physiological control of judgment of duration. *J. Gen. Psychol.* **9**, 267-287 (1933)
19. Pfaff, D. Effects of temperature and time of day on time judgments. *J. Exp. Psychol.* **76**, 4119-422 (1968)
20. Aschoff, J. Human perception of short and long time intervals: its correlation with body temperature and the duration of wake time. *J. Biol. Rhythms* **13**, 437-42 (1998)
21. Weitzman, E.D., Czeisler, C.A., Zimmerman, J.C. & Ronda, J.M. Timing of REM and stages 3+4 sleep during temporal isolation in man. *Sleep* **2**, 391-407 (1980)
22. Czeisler, C.A., Zimmerman, J.C., Ronda, J.M., More-Ede, M.C. & Weitzman, E.D. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythms of body temperature in man. *Sleep* **2**, 329-346 (1980)
23. Kronau, R.E., Czeisler, C.A., Pilato, S.F., Moore-Ede, M.C., & Weitzman, E.D. Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am. J. Physiol.* **242**, R3-R17 (1982)
24. Hoffman, K. Overt circadian frequencies and circadian rule. In: *Circadian Clock* (ed Aschoff, J.) North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 87-94 (1965)
25. Swade, R.H. Circadian rhythms in fluctuating light cycles: toward a new model of entrainment. *J. Theor. Biol.* **24**, 227-239 (1969)
26. Daan, S. & Pittendrigh, C. Functional Analysis of Circadian Pacemakers in Nocturnal Rodents, III. Heavy Water and Constant Light: Homeostasis of Frequency? *J. Comp. Physiol.* **106**, 267-290 (1976)
27. Sack, R.L., Lewy, A.J., Blood, M.L., Keith, L.D. & Nakagawa, H. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **75**, 127-34 (1992)
28. Hashimoto, S., Nakamura, K., Honma, S. & Honma, K. Free-running circadian rhythm of melatonin in a sighted man despite of a 24-hour sleep pattern: A non-24-hour circadian syndrome. *Psychiat. Clin. Neurosci.* **51**, 109-114 (1997)
29. Hashimoto, S., Nakamura, K., Honma, S. & Honma, K. Non-photic entrainment of human rest-activity cycle independent of circadian pacemaker. *Sleep Biol. Rhythms* **2**, 29-36 (2004)
30. Reppert, S.M. & Weaver, D.R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* **418**, 935-941 (2002)
31. Yamanaka, Y., Honma, S. & Honma, K. Daily exposure to a running wheel entrains circadian rhythms in mice in parallel with development of an increase in spontaneous movement prior to running-wheel access. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **305**, R1367-1375 (2013)
32. Yoshikawa, T. *et al.* Localization of photoperiodic responsive circadian oscillators in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Sci. Rep.* **15**, 8210 (2017)
33. Honma, K., Honma, S. & Wada, T. Entrainment of human circadian rhythms by artificial bright light cycles. *Experientia.* **43**, 572-574 (1987)
34. Wever, R. Zur Zeitgeber-Stärke eines Licht-Dunkel-Wechsecles für die circadiane Periodik des Menschen. *Pflüger. Arch.* **321**, 133-142 (1970)
35. Pittendrigh, C.S. Circadian oscillations in cells and the circadian organization of multicellular systems. In: *The Neurosciences. Third Study Program.* (eds Schmitt, F. O. & Worden, F. G.) The MIT Press, Cambridge, 437-458 (1974)
36. Endo, T., Honma, S., Hashimoto, S. & Honma, K. After effect of entrainment on the period of human circadian rhythm. *Jpn. J. Physiol.* **49**, 425-430 (1999)
37. Wirtz-Justice, A., Wever, R. & Aschoff, J. Seasonality in freerunning circadian rhythms in man. *Naturewissenschaften* **71**, 316-319 (1984)
38. Honma, K., Honma, S., Kohsaka, M. & Fukuda, N. Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and

- temperature rhythm. *Am. J. Physiol.* **262**, R885-R891 (1992)
39. Hashimoto, S., Kohsaka, M., Nakamura, K., Honma, S. & Honma, K. Midday exposure to bright light changes the circadian organization of plasma melatonin rhythm in humans. *Neurosci. Lett.* **221**, :89-92 (1997)
 40. Ekirch, A.R. *At Day's Close: Night in Times Past*, WW Norton & Company, New York, (2005)
 41. Campbell, S.S. & Zulley, J. Ultradian components of human sleep/wake patterns during disenitainment. In: *Ultradian Rhythms in Physiology and Behavior* (eds Schulz, H. & Lavie, P.) Springer-Verlag, Berlin, 234-255 (1985)
 42. Honma, K., Hashimoto, S., Endo, T. & Honma, S. Internal desynchronization in the human circadian rhythm. In: *Circadian Clock and Entrainment* (eds Honma, K. & Honma, S.) Hokkaido Univ. Press, Sapporo, 101-113 (1998)
 43. Reeb, S.G. & Mrosovsky, N. Effects of induced wheel running on the circadian activity rhythms of Syrian hamsters: entrainment and phase response curve. *J. Biol. Rhythms* **4**, 39-48 (1989)
 44. Yamada, N., Shimoda, K., Ohi, K., Takahashi, S. & Takahashi, K. Free-access to a running wheel shortens the period of free-running rhythm in blinded rats. *Physiol. Behav.* **42**, 87-91(1988)
 45. Boxtton, O.M., Lee, C.W., L'Hermite-Baleriaux, M., Turek, F.W. & Van Cauter, E. Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am. J. Physiol.* **284**, R714-R724 (2003)
 46. Miyazaki, T., Hashimoto, S., Masubuchi, S., Honma, S. & Honma, K. Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *Am. J. Physiol.* **281**, R197-R205 (2001)
 47. Yamanaka *et al.* Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. *Am. J. Physiol.* **298**, R681-R691 (2010)
 48. Yamanaka, Y. *et al.* Morning and evening physical exercise differentially regulate the autonomic nervous system during nocturnal sleep in humans. *Am. J. Physiol.* **309**, R1112-1121 (2015).
 49. Richter, C.P. A behavioristic study of the activity of the rat. *Comp. Psychol. Monogr.* **1**, 1-55 (1922)
 50. Stephan, F.K., Swann, J.M. & Sisk, C.L. Anticipation of 24-hr feeding schedules in rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Behav. Biol.* **25**, 346-363 (1979)
 51. Mistlberger, R. & Rusak, B. Palatable daily meals entrain anticipatory activity rhythms in free - feeding rats: dependence on meal size and nutrient content. *Physiol. Behav.* **41**, 219-226 (1987)
 52. Mistlberger, R. Food-anticipatory circadian rhythms: concepts and methods. *Eur. J. Neurosci.* **30**, 1718-29 (2009)
 53. Roenneberg, T. & Aschoff, J. Annual rhythm of human reproduction: I. Biology, sociology, or both? *J. Biol. Rhythms* **5**, 195-216 (1990)
 54. Pittendrigh, C. & Daan, S. Functional Analysis of Circadian Pacemakers in Nocturnal Rodents, V. Pacemaker Structure: A Clock for All Seasons. *J. Comp. Physiol.* **106**, 333-353 (1976)
 55. Wehr, T. *et al.* Bimodal patterns of human melatonin secretion consistent with a two-oscillator model of regulation. *Neurosci. Lett.* **194**, 105-108 (1995)
 56. Illunerova, H. & Vanecek, J. Two-oscillator structure of the pacemaker controlling the circadian rhythm of N-Acetyltransferase in the rat pineal gland. *J. Comp. Physiol. A* **145**, 539-548 (1982)
 57. Campbell, S.S., Dawson, D. & Zulley, J. When the human circadian system is caught napping: evidence for endogenous rhythms close to 24 hours. *Sleep* **16**, 638-640 (1993)

視交叉上核外概日ペースメーカー

山崎 晋 

テキサス大学 サウスウエスタン医学センター 神経科学科

近代、哺乳類概日リズム研究では、ペースメーカーの場所が同定され、分子振動の基本メカニズムが解明された。さらに、末梢組織にも概日振動体が存在することが判明し、体内時計と環境サイクル間の脱同調（外的脱同調）に加え、中枢時計と末梢時計間の脱同調（内的脱同調）が生じることがわかってきた。そして、これら脱同調などのリズムの攪乱と疾病との関連が盛んに議論されるようになった。現在、哺乳類概日リズム研究体系は確立したと思われるが、いまだ場所も同定されていない既知の概日分子振動メカニズム非依存の概日ペースメーカーも存在する。本稿では、それら未知のペースメーカー研究の歴史をカバーしつつ、その構造と機能を考えてみたい。

1. はじめに

内因性であり、環境因子に同調でき、周期は環境温度にほとんど影響を受けないという概日リズムの3つの特徴がパイオニアたちにより示された後、多細胞生物の概日リズム研究者たちは、同調に係る光受容体と時計の場所の同定に全力をそそいだ¹⁻³。時計組織の同定には、時計候補組織の破壊により行動・生理リズムが消失すること、そのリズムが消失した個体にほかの個体から採集した候補組織を移植するとリズムが回復すること、そして、候補組織は生体外に取り出してもリズムを刻むことのそれぞれを確認するアプローチがとられた。これらの条件を満たすということで同定された時計組織は、ゴキブリの視葉^{4,6}、スズメの松果体⁷⁻⁹、げっ歯類の視交叉上核（suprachiasmatic nucleus, SCN）¹⁰⁻¹⁹などがあげられる（スズメの松果体は小さく、培養下では測定可能なメラトニンが放出されないため、培養での初期の研究は主にニワトリの松果体が用いられた²⁰⁻²³、また鳥類では眼、視床下部、松果体に概日振動体が存在し、種により主要なペースメーカー組織が異なる^{24,25}）。1997年からの数年間は、時計分子研究黄金期で、多様な方法で時計遺伝子が必然的・偶然的に同定され、基本分子振動メカニズムが瞬間に解明された。この時計遺伝子の同定により、その挙動（振動）を細胞や組織から直接観察することが可能となり、末梢組織にも概日振動体があることが証明された^{26,27}。末梢時計の発見は、体内時計と環境周期間の脱同調と考えられていた時計障害が、中枢時計と末梢時計間でも起きう

ることを示し、実際、その中枢時計と末梢時計間のミスマッチメントがヒトの健康へ及ぼす（悪）影響が盛んに議論されるようになった。一方、哺乳類概日ペースメーカーであるSCN以外にも未知の概日ペースメーカーが存在する²⁸。これらペースメーカーの行動出力は特殊な条件でないと観察されないことから、研究は難しい。本稿では、これら未知の哺乳類概日ペースメーカーの研究の歴史を記載するとともに、これら振動体の構造と生理・行動的な機能について考えてみたい。

2. FEO

制限給餌下でみられる餌の予知行動とそれを司るペースメーカーの研究の歴史は古い。1922年にRichterはラットに正午に25分間のみ餌を与える制限給餌を続けると、その数時間前からラット行動量が上昇する現象を報告した²⁹。1979年にStephanは、この餌の予知行動（food anticipatory activity, FAA）は、SCNを破壊した動物でも観察されることから、SCN外に存在する振動体によって駆動されていると結論した^{30,31}。当初この振動体は、food (feeding)-entrainable pacemakerと論文で記載されたが、Stephanは後に、Jürgen AschoffにpacemakerはSCNのためにのみ使用するべきだと言われたため、food-entrainable oscillator (FEO)と呼ぶことにしたと述べている³²。しかし、最近の研究では、FEOはSCN同様、末梢の時計の位相を調和することがで

きること、生理・行動リズムを駆動することができる
ことが示され、*pacemaker* と呼ぶにふさわしいとおも
われるが、本稿では、歴史的に FEO と呼ばれてきた
ことに準じ FEO と呼ぶことにする。FAA は満腹・
空腹により繰り返されるインターバルタイマー(砂時
計)で駆動されていることでも説明できるが、FAA は
概日振動体 (FEO) により駆動されていると考えな
ければ説明できない多くの特徴が観察されている。制
限給餌により現れる FAA は、自由給餌に移した直後
すぐに消失するが、その後絶食をすると以前現れてい
た時刻とほぼ同じ時刻に再出現する。SCN を破壊し
て恒暗条件下で飼育したラットでも FAA は観察され、
自由給餌下で消失した FAA は、その後の絶食で、制
限給餌下で観察された FAA の位相の延長上に現れる
^{30,31}。SCN を破壊した動物でみられる FAA は、制限
給餌の時間をシフトすると、移行期を経て新しい餌の
時刻に再同調する³³。この移行期の存在は、概日振動
体の特徴の1つである。制限給餌を異なる周期で行う
と、24 時間に近い一定の範囲の周期で餌を与えた
ときのみ FAA が観察される^{34,35}。この同調範囲が存
在することも概日振動体としての特徴である。これら
間接的な証明に加え、1992 年に Stephan は FAA が
特殊な条件下で、フリーランするという現象を観察し
た。SCN を破壊したラットを恒暗条件下で、同調範
囲より短い、23 時間の周期で制限給餌を行うと、25
時間よりも長い周期の活動リズム (FAA) がフリーラ
ンした³³。この現象は、長い間追試されることはな
かったが、近年高須らは、SCN を破壊した *Cry1* ノ
ックアウトマウスで³⁶、我々のグループは、SCN や末
梢組織の概日リズムが機能していない *Per1/2/3* ト
リプルノックアウトマウスで³⁷、同調範囲を超える周期
で制限給餌をしたときに FAA がフリーランするこ
とを観察している。これらの観察結果は、FEO は概日
振動体であることと、特殊な条件下では、FEO に駆
動されるフリーランする行動リズムを観察できるこ
とを示している。

FEO の場所の同定は、脳の部分破壊、内分泌組織
の除去などにより試みられつづけたが、まだ候補の組
織もわかっていない³⁸。dorsomedial hypothalamus
は FEO の候補としてあげられたが、その後論文の中
の実験的、倫理的問題が指摘された³⁸⁻⁴⁵。その後の研究
により、dorsomedial hypothalamus は FAA の現れ
方には関係しているが、FEO の振動には必須ではな
い (FEO 本体ではない) というのが現在の共通した
認識である^{46,47}。脳幹の parabrachial nucleus を破

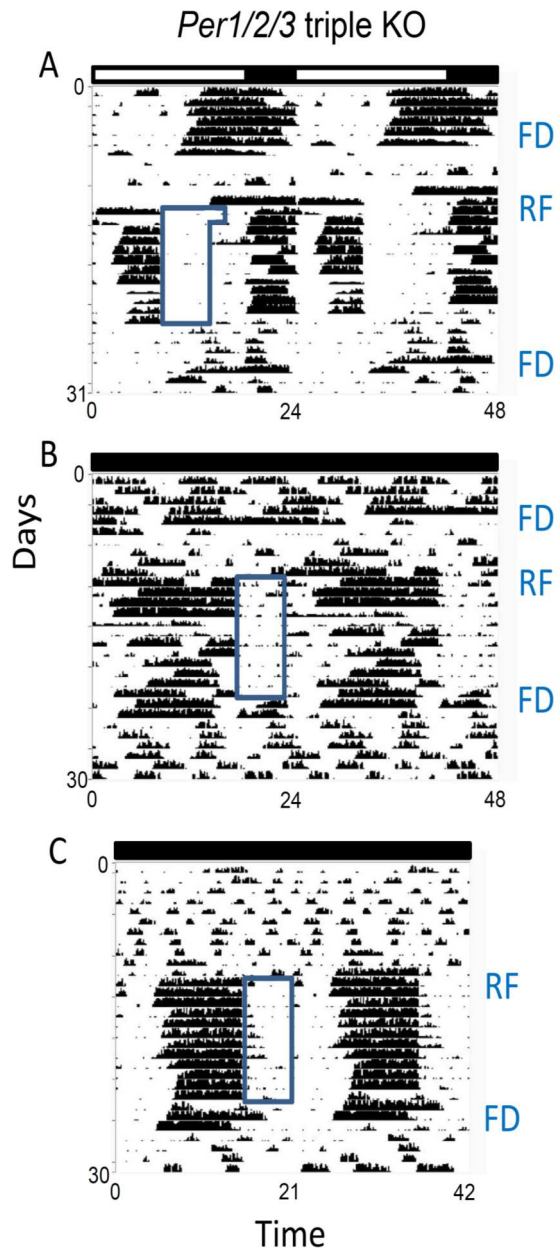


図 1 FEO

Per1/2/3 トリプルノックアウトマウスに明暗条件下 (A)、
恒暗条件下 (B、C) で 6 時間の制限給餌を行った。*Per1/2/3*
トリプルノックアウトマウスは、SCN や末梢組織の内因性振
動機能は失われているが、明暗条件では明瞭な日周行動リ
ズムを示す (A)。昼に制限給餌を行うと、夜間の行動に加
え、昼間餌の時間の数時間前から餌を予知する行動 (FAA)
が見られるようになる。恒暗条件では、トリプルノック
アウトマウスは、内因性の概日行動リズムは観察されず、ウ
ルトラディアンリズムを示す (B)。この動物に 6 時間の制
限給餌を 24 時間周期で行うと、ウルトラディアンリズムは
消失し、活動リズムが出現する。しかし、このリズムは、
餌の時間に同調することはなく、一部の個体では、21 時間
周期でフリーランする現象が観察された。制限給餌を 21 時
間周期で行うと、餌の時間の前に活動が集中する、餌を予
知する (餌の時間に同調した) 概日行動リズムが観察され
た (C)。線で囲んだ部分は、制限給餌中に餌を食べられる
時間を示している。行動図の右の文字は、FD は絶食、RF は
制限給餌を示している。それ以外は、自由給餌である。活
動図は、A、B は 1 日を 24 時間、C は 21 時間として、ダ
ブルプロット法で表示している。明暗条件は、活動図の上
に、明期を白で、暗期を黒で示してある。これらは、Pendergast
et al³⁷ に発表した行動データをオリジナルとはすこし異
なるパラメータで再表示した。

壊すと FAA が消失するという報告があるが、この論文の著者らは、parabrachial nucleus は FEO ではなく、その入力か出力であると結論している⁴⁸。

興味深いことに時計遺伝子の欠如や変異は、FEO にほとんど影響を与えない^{45,49}。行動リズムが消失した概日リズム変異体マウスでも、制限給餌により予知行動が正常に出現する。*Bmal1* ノックアウトや、*Per2^{Brdm1}* 変異体マウスでは FAA がみられないことが報告されたが、のちにこれらの結果は他の研究者により否定されている⁴⁹。我々は、SCN や末梢組織で概日リズムが検出されない *Per1/2/3* トリプルノックアウトマウスへ制限給餌を行った (図 1)³⁷。恒暗条件下では、このマウスは、3 時間から 6 時間周期のウルトラディアンリズムを示す。この動物に 24 時間周期で制限給餌を行うと、連続する活動リズムが現れたが、餌の時間に同調せず、一部の個体では約 21 時間周期でフリーランした (図 1 B)。我々はこの活動リズムは FEO により駆動されており、また 24 時間の制限給餌は同調範囲外であると仮定し、この周期に近い 21 時間の周期で制限給餌をおこなった。すると、マウスは、餌の数時間前に連続行動をする強い FAA を示した (図 1 C)。この FAA は自由給餌にした直後消失し、その後の絶食で、前の制限給餌で観察された延長上の位相で再出現した。このことは、*Per1, 2, 3* の 3 つの遺伝子は FEO の振動には必要ではないが、FEO の周期に影響をもたらしていることを示している。時計遺伝子以外に、空腹や満腹に関係するペプチド、神経伝達物質やその受容体など様々なノックアウト動物で予知行動が測定されたが、制限給餌で FAA が消失した確固たる例はいまだない^{45,49}。

3. MASCO/MAO

他の SCN 非依存の行動リズムとして、メタンフェタミンにより誘導される行動リズムが知られている。最初の現象は、アンフェタミン投与により観察された⁵⁰。1982 年に池田と千葉は明暗条件で飼育されたラットの飲み水を 0.01% のアンフェタミンを含む飲み水に差し替えた。こうして恒常的に低濃度のアンフェタミンを継続投与すると、SCN に支配されている光に同調する行動リズムに加え、それよりも長い周期で光に同調しない行動リズムが出現した。継続してアンフェタミンを投与するとこの新しく出現したリズムが徐々に強くなり、最終的には SCN に支配されるリズムは見られなくなりアンフェタミンにより誘導さ

れた周期の長いリズムのみとなった。この現象は、恒暗条件でも観察された。数年後、本間らは、メタンフェタミンでも同様の現象が観察されることを報告した⁵¹。さらに、重要なことに、本間らは、SCN を破壊して無周期となったラットでも、メタンフェタミンを与えると明瞭な行動リズムが出現することを観察した⁵²。このメタンフェタミンにより誘導されるリズムは、ラットの飲水行動 (砂時計) によって引き起こされている可能性もある。しかし、この可能性は、メタンフェタミンを腹腔常駐させた浸透圧ポンプにより恒常的に放出させる実験で否定された⁵²。また、メタンフェタミンにより誘導される行動リズムは、メタンフェタミンを含まない飲み水に切り替えた後も 2 週間継続することが観察されている⁵³。これらの実験結果は、メタンフェタミンで誘導される行動リズムは SCN 外概日ペースメーカーにより駆動されていることを示している。このメタンフェタミン誘導行動リズムは、本間らが中心となり、ラットで研究されてきたが、2006 年に Menaker のグループは、同様なリズムが SCN を破壊したマウスでも観察できることを報告した⁵³。Menaker らはこのペースメーカーを methamphetamine-sensitive circadian oscillator (MASCO) と名付け⁵³、本間グループは、このペースメーカーを methamphetamine-induced oscillator (MAO) と名付けた⁵⁴。MASCO はメタンフェタミン非存在下でも振動体としての特徴があること、MAO はメタンフェタミンを与えたときに振動が開始することをそれぞれ想像させ、これらの命名には、各ラボがどのようにこのペースメーカーの役割を考えているかがよく表現されている。FEO と同様に MASCO/MAO は SCN 外に存在するが、FEO と異なりフリーランを容易に観察できることから、MASCO/MAO の周期は容易に求めることができる (図 2、3)。C57BL/6J 系統のマウスは恒暗条件で約 23.6 時間の周期でフリーランする。メタンフェタミンを与えると周期が延長し、平均 24.2 時間となる (図 2 C、図 3)。しかし、SCN を破壊して無周期となった C57BL/6J マウスにメタンフェタミンを与えると SCN インタクトの動物よりもはるかに長い周期 (26-29 時間) の活動リズムが出現する (図 2 D、図 3)。このことは、メタンフェタミンを投与した SCN インタクトのマウスで見られる約 24.2 時間の行動リズムは、結合した SCN と MASCO/MAO によって駆動されていることを示している^{53,55}。一方、C3H 系統のマウスは、メタンフェタミンを与えても周期が変化しない。この結果は 3 つの可能性で説明できる。一

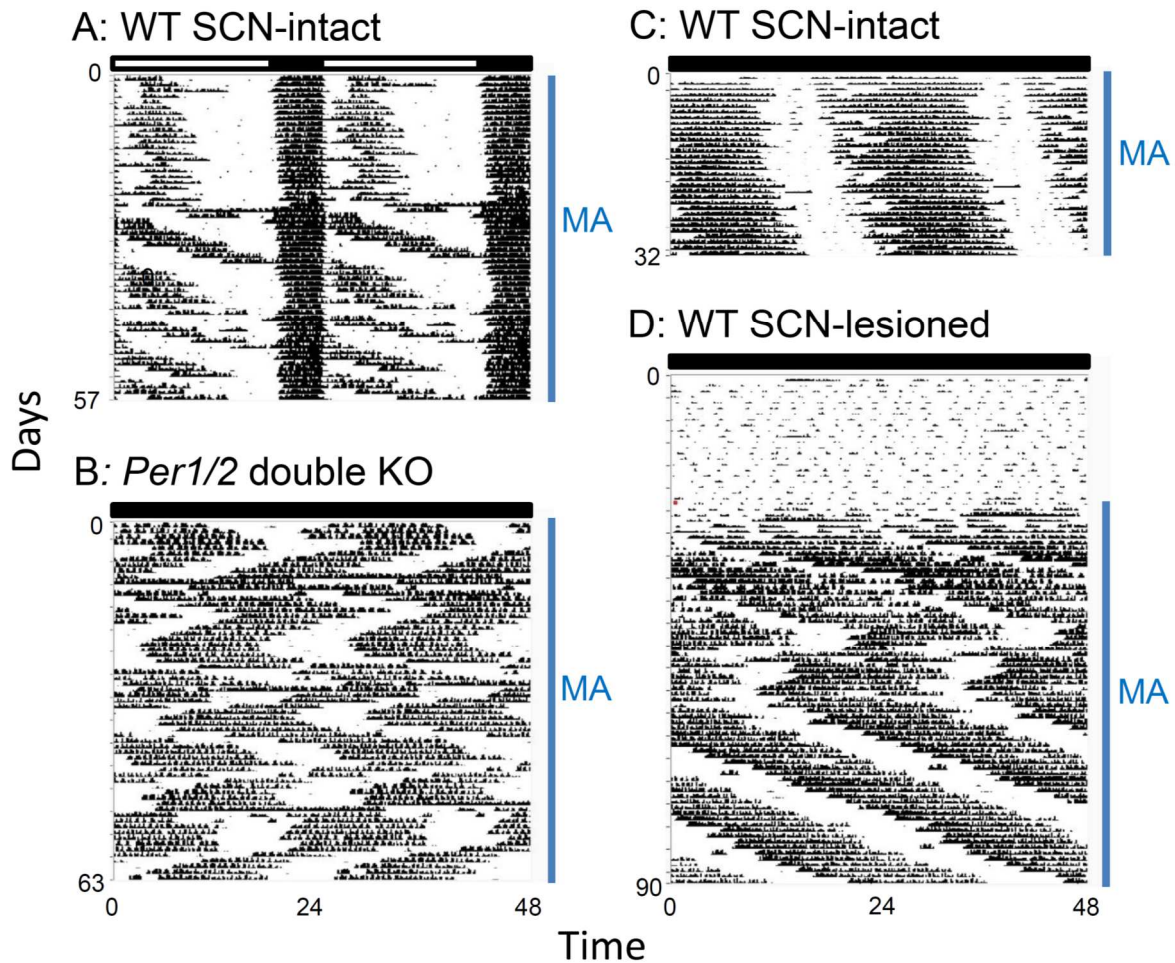


図2 MASCO (MAO)

明暗サイクル (18:6) に同調している C57BL/6 野生型マウスにメタンフェタミンを与えると、SCN により駆動される光に同調した活動リズムに加え、光に同調しない周期の長い MASCO/MAO に支配される行動リズムが出現する (A)。恒暗条件下では、メタンフェタミンを与えた直後、行動リズムの周期は有意に延長する (C)。SCN を破壊したマウスは、メタンフェタミンを与えた直後、28-30 時間の長い周期の活動リズムが出現することから (D)、SCN インタクトの動物でみられた、周期の延長した行動リズムは、カップリングした SCN と MASCO/MAO により駆動されているものと考えられる (図3)。遺伝的に、SCN や末梢組織の内因性概日振動が欠損した、*Per1/2* ダブルノックアウト (B) や、*Per1/2/3* トリプルノックアウト動物でも、メタンフェタミンを与えると、活動リズムが出現する。これらの動物での活動リズムは、主に 21-22 時間の周期であるが、約 22 時間と 27 時間の周期を交互に繰り返して現れる現象がみられることがある (B)。周期が比較できるように行動図の縦軸は同じ割合で表示してある。行動図の右側に縦のラインで表示している期間中メタンフェタミンを含む飲み水を与えている。これらは、Pendergast et al.^{37,55} に発表した行動データをオリジナルとはすこし異なるパラメータで再表示した。詳しい実験条件は、論文を参照されたい。

つは、C3H マウスは MASCO/MAO が機能していない。二つ目の可能性は、C3H マウスはメタンフェタミンにインセンシティブである。最後の可能性は、C3H マウスの MASCO/MAO の周期は、SCN の周期と同じであるために、SCN に駆動されるリズムと区別できない。これらの可能性を検討するために SCN の破壊実験がなされた。SCN を破壊して無周期となったマウスにメタンフェタミンを投与すると SCN を破壊した C57BL/6J マウスに見られるよりも短い約 24.5 時間周期の活動リズムが出現したのである。このことは、C3H 系統のマウスの MASCO/MAO の周期は、C57BL/6J 系統のマウスよりもはるかに短く、SCN の周期に近いので、メタンフェタミンを与えて

も行動周期の延長が観察されないことを示している⁵³。*Per2^{dc}* ノックアウトマウスも C3H マウス同様メタンフェタミンを与えても周期が延長しない。しかし、それは、上にあげた 3 つの可能性以外に由来する。SCN を破壊した *Per2^{dc}* ノックアウトマウスは、SCN を破壊した WT (C57BL/6J) マウスと同様の長い約 28 時間の周期のリズムがメタンフェタミン投与により出現する。SCN インタクトの *Per2^{dc}* ノックアウトマウスを恒明条件で飼育し、メタンフェタミンを与えると、約 23 時間の周期と 30 時間の周期の 2 つの活動リズムが独自にフリーランすることが観察された。*Per2^{dc}* ノックアウトマウスは、WT マウスと異なり光による周期の延長がみられないので (フリーラン周期

DD

LL

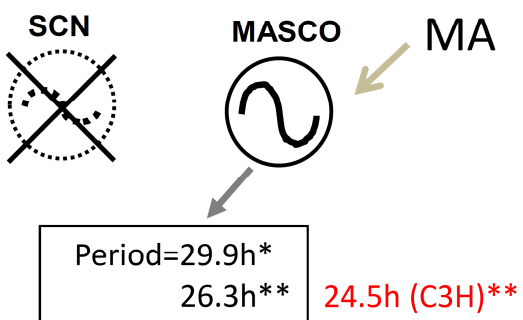
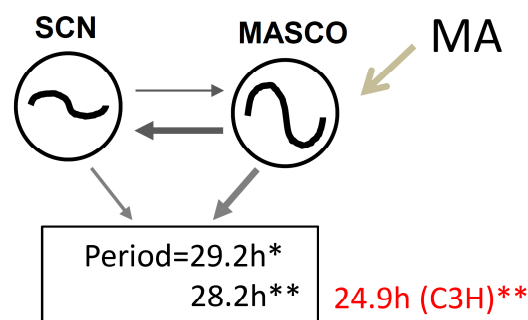
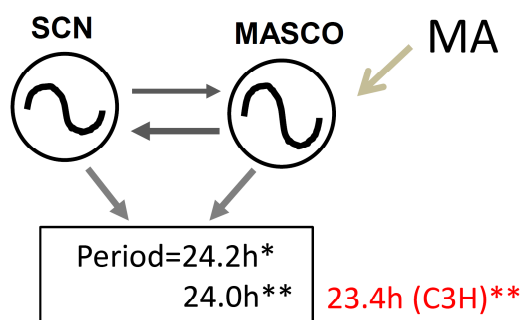
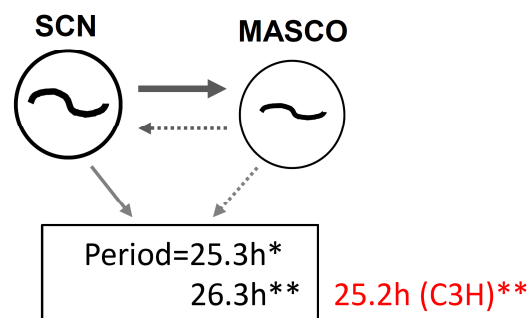
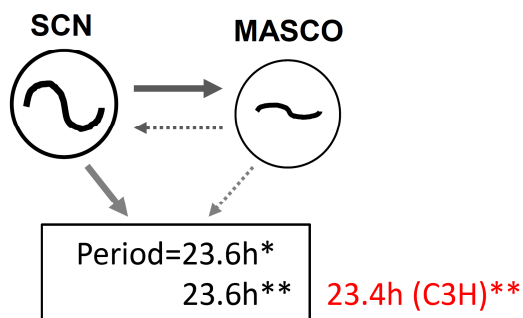


図3 光とメタンフェタミンがマウスの行動を司るペースメーカーへ及ぼす影響（予想図）

DD：恒暗条件、LL：恒明条件、MA：メタンフェタミン、SCN：視交叉上核、MASCO：メタンフェタミンによって誘導される概日ペースメーカー、*Pendergast et al⁵⁵、より C57BL/6J マウスから得られた行動周期を示してある、**Tataroglu et al⁵³、より、C57BL/6 マウスからの行動周期を四角内、C3H マウスからの行動周期を四角外に示してある。

は恒暗条件と恒明条件と同じ)、恒明条件でメタンフェタミンを与えたときに観察される 2 つの成分のうち、短い周期は SCN により、長い周期は MASCO/MAO により駆動されていることが示唆される。また、*Per2^{dc}* ノックアウトマウスでは、SCN と MASCO/MAO は少なくとも、恒明条件ではカップリングしていないと考えられる。恒暗条件でも同様に SCN と MASCO/MAO はカップリングしていないと仮定し、MASCO/MAO に駆動される行動が(おそらく SCN により)マスクされて観察されないと考えれば、*Per2^{dc}* ノックアウトマウスで、メタンフェタミンにより周期が延長しないという結果を説明できる⁵⁵。*Rev-erba* ノックアウトマウスと R6/2 ハンテントトランスジェニックマウスも、メタンフェタミンを投与しても周期が延長しない^{56,57}。しかし、これらの動物では、SCN 破壊の実験がなされていないためなぜ周期が延長しないのかはわかっていない。

興味深いことに、行動リズムが観察されない時計遺伝子変異体マウスでも、メタンフェタミンを与えると明瞭な活動リズムが出現することから、FEO 同様 MASCO/MAO も既知の概日リズム振動機構に非依存で振動していると考えられる^{37,58-60}。*Per1/2/3* トリプルノックアウト動物にメタンフェタミンを与えると、約 21 時間周期の活動リズムが出現する。*Per1/2/3* トリプルノックアウトは SCN の時計は機能していないため、出現したリズムは MASCO/MAO により駆動されている。これは、FEO 同様 MASCO/MAO の振動には 3 つの *Per* は必要ではないが、*Per* は周期決定にかかわっていることを示している³⁷。次に、3 つ *Per* のうちどれが MASCO/MAO の周期短縮に関係しているか確かめるため、我々は SCN を破壊した *Per* シングルノックアウト動物の MASCO/MAO の周期を測定した⁵⁵。SCN を破壊した *Per1, 2, 3* いずれのシングルノックアウトでも、SCN を破壊した WT と

同様の約 27-29 時間の周期のリズムを示したことから、特定の *Per* 遺伝子の欠損が MASCO/MAO の周期を短くしているわけではないことが分かった。*Per1/2* ダブルノックアウトは、*Per1/2/3* トリプルノックアウト同様に 21 時間の周期を示したが、一部のマウスは、22 時間と 27 時間を交互にジグザグに変化するパターンを示した (図 2 B)。これは、バイリズムシシティと呼ばれる現象^{61,62}なのかそれとも、MASCO/MAO は 22 時間と 27 時間の 2 つの振動体から成り立っているのか興味深い現象である。また以下に述べるが、ヒトの内的脱同調でみられる深部体温と乖離した睡眠リズムの周期が、34 時間か、18 時間であることと類似しているように思われる。結論として、MASCO/MAO の周期短縮には、*Per1* と *Per2* の 2 つの遺伝子を欠如させることが必要であることがわかった。

Storch らは、*Bmal1* ノックアウトマウスの行動にみられるウルトラディアンリズムは、メタンフェタミンの濃度依存的に周期が延長することや、ドーパミントランスポーターを発現する ventral tegmental area/ substantia nigra 領域の神経を化学遺伝学的に

刺激すると 24 時間に近い行動リズムが出現することから、MASCO/MAO は周期が延長したドーパミンウルトラディアン振動体であると考えた⁶³。半面、われわれは、*Per1/2/3* トリプルノックアウトマウスにメタンフェタミンを与えると、ウルトラディアンリズムの周期が徐々に延長することではなく、突如サーカディアンリズムが出現することを観察している⁶⁴。また Menaker グループは、マウスでは、MASCO の周期は、メタンフェタミンの濃度に依存しないことを報告している⁵³。MASCO/MAO は、どのような振動機構で、またメタンフェタミンがどうして MASCO/MAO に由来する行動を出現させるのか、MASCO/MAO はメタンフェタミンがない状態でも振動しているのかなど興味は尽きない。

4. PICO と WICO

ラットやマウスへ、チョコレートやピーナッツバターなどの好みの食物を毎日同じ時刻に与えるとそれを予知する行動がみられる。この好みの食物の予知行動は、餌の予知行動と異なり、好みの食物を与えるの

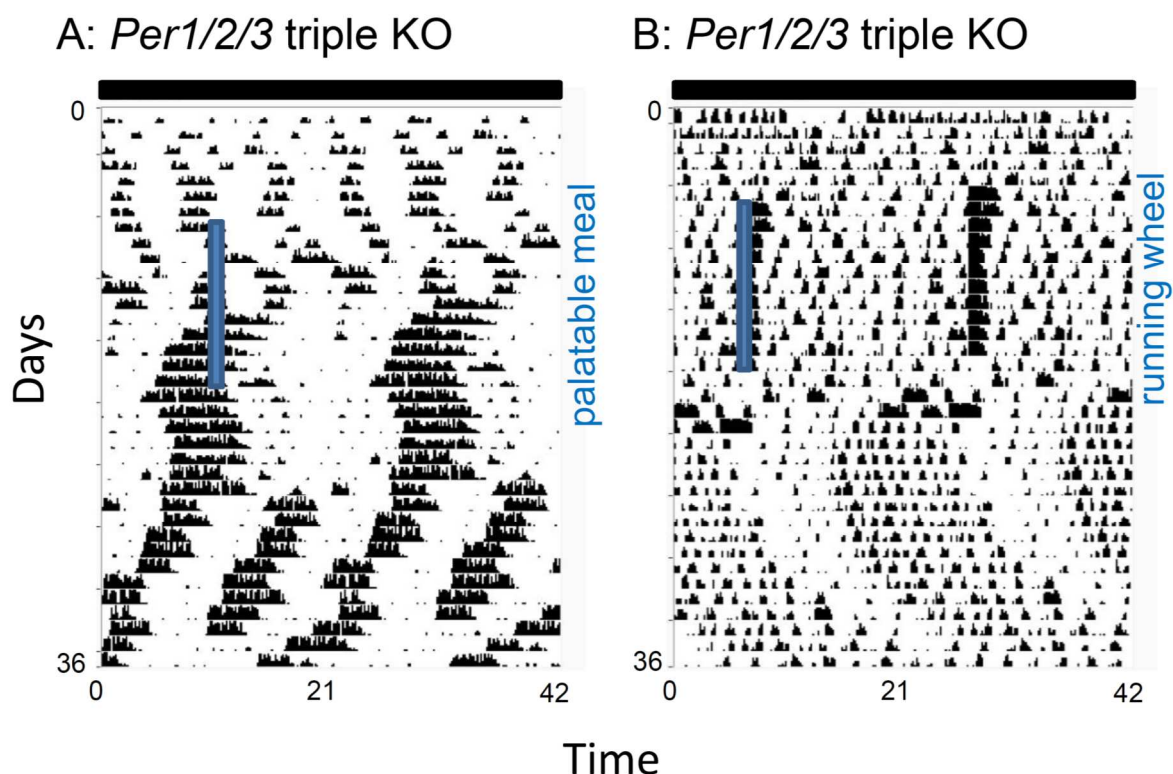


図4 PICO と WICO

恒常暗条件下では、*Per1/2/3* トリプルノックアウトマウスはウルトラディアンリズムを示す。ウルトラディアンリズムの周期は、回し車があると長く (A)、回し車をロックしてあると短い (B)。21 時間周期で、1 時間の間ピーナッツバターを与えたり (A)、ロックを解除し回転輪行動ができるようにすると (B)、活動リズムが出現し、それらの操作を終了した後も、何日にもわたりフリーランする様子が観察できる。行動動図中の縦のバーは、それぞれ、ピーナッツバターを食べられる時間、回し車のロックを解除した時間を示している。マウスの行動は、回転輪 (A)、IR センサー (B) でそれぞれ測定している。これらは、Flóres et al⁶⁴ に発表した行動データをオリジナルとはすこし異なるパラメータで再表示した。詳しい実験条件は、論文を参照されたい。

を中止しても数日間継続する⁶⁵。著者らのグループは *Per1/2/3* トリプルノックアウトマウスを恒暗・自由給餌条件下で飼育し、1時間だけピーナッツバターを与えた。これを21時間の周期で継続すると、ウルトラディアンリズムが消失し、活動リズムが現れた。この活動リズムは、ピーナッツバターを与えるのを終止した後、約21時間の周期で、数日間フリーランした(図4A)。著者らは、このピーナッツバターにより出現する活動リズムを駆動する振動体を *palatable meal-inducible circadian oscillator (PICO)* と名付けた⁶⁴。好みの食物は、脳のドーパミン報酬系を活性化することが知られているので、次に、我々は、ほかの報酬系を活性化することが知られている回転輪運動の影響を調べた。先行研究で山仲らは、マウスを毎日3時間回転輪のあるケージに移すと、回転輪を予知する行動がみられ、それは、操作を終了した後30日以上も続くことを報告している⁶⁶。これは、操作終了後も継続する好みの食物の予知行動と似ている。我々は、*Per1/2/3* トリプルノックアウトマウスを、恒暗・自由給餌条件下に置き、物理的にロックした回転輪があるケージで飼育し、行動をIRセンサーにより測定した。回転輪は、常時ロックされ回せないが、1時間だけロックが解除され、マウスは回転輪運動を行うことができる。これを21時間周期で続けると、ピーナッツバターと同様にリズムが出現した。このリズムは、回転輪のロックの解除を終止したのちも、数週間にわたり約21時間の周期で継続した(図4B)。我々は、この定期的な輪回しによって誘導される行動を司る振動体を *wheel-inducible circadian oscillator (WICO)* と呼ぶことにした⁶⁴。このPICOとWICOはFEOと同様に一定周期で繰り返される刺激により誘導されるが、FEOのように刺激を終止した直後に消失することはなく、数~数十サイクルフリーランする。このフリーランを観察できるという点は、MASCO/MAOと似ている。FEO, MASCO/MAO, PICO, WICOは既知の転写翻訳のフィードバックによる概日分子振動機能が働かない *Per1/2/3* トリプルノックアウトマウスで振動していることと、周期が21時間であるという点で共通している。

5. SCNとSCN外概日ペースメーカー間の相互協調の関係

SCNとFEOとの間に相互協調の関係(カップリング)が存在していることは、明暗周期の位相を変化させた後のFAAの位相の変化を観察することで示された。

先行実験ではFAAが夜間のSCN支配の活動期にマスクされてしまい強い結論が導きだされなかったが^{67,68}、我々は、長日条件で実験を行うことでそれを回避した⁶⁹。マウスを長日明暗条件で飼育し、昼間に制限給餌を行いFAAを観察する。その後マウスは自由給餌におかれ、FAAが消失することを確認した後、光サイクルの位相を前進、もしくは、後退させた。SCNに支配される活動リズムが新しい光条件に再同調したとき、マウスを絶食させFAAの現れる位相を測定した。絶食により再現したFAAは、光条件のシフトに対応した位相上に現れた。この結果は、制限給餌により作られたSCNとFEOの位相関係は、自由給餌下でも継続すること、SCNの位相を変化させるとFAAの位相も平行に変化することを示唆している。

先に少し述べたように、SCNとMASCO/MAOもカップリングしている。メタンフェタミンを与えた直後に見られる行動リズムの周期の延長は、カップリングしているSCNとMASCO/MAOによって駆動されている。なぜなら、SCNを破壊した動物に、メタンフェタミンを投与すると、SCNがインタクトの動物よりもはるかに長い周期のMASCO/MAOに駆動される活動リズムが見られるからである。SCNがインタクトの動物に、メタンフェタミン投与を継続すると、SCNに支配される光に同調する活動リズムに加え、光に同調しない周期の長いMASCO/MAOに駆動されるリズムの両方が観察される(2つのリズムの間に相対的協調が観察されることが多い; 図2A)。さらにメタンフェタミン投与を続けると、SCNに駆動されるリズムは消失し、MASCO/MAOに駆動されるリズムのみしか見られなくなる。これらの現象は、環境の光因子のない恒暗条件でも観察できる。これらの結果は、SCNとMASCO/MAOは少なくともメタンフェタミンを投与した直後はカップリングしていて、メタンフェタミンの投与を継続するとカップリングが弱まり、2つのペースメーカーは独自の周期でそれぞれフリーランすることを示している。

6. SCN外概日ペースメーカーの行動・生理的機能(作業仮説)

上に述べたSCN外に存在する概日ペースメーカーは同じ振動体であろうか? FEO, MASCO/MAO, PICO, WICOに駆動される活動リズムを出現させる操作(制限給餌、メタンフェタミン、ピーナッツバター、回転輪)は、ドーパミン報酬系神経活動を活発化

させることが知られている。また、これら振動体の周期は、*Per1/2/3*トリプルノックアウトで21時間と短くなっていること、SCN破壊をしたラットのMASC0/MAOに駆動される活動リズムは光には同調できないが制限給餌には同調できること⁷⁰、制限給餌をすると、SCNとMASC0/MAO乖離が起きやすくなること⁶⁹などから我々は、これらSCN外概日ペースメーカーは同じ場所に存在する同一振動体ではないかと予想している。

それでは、SCN外概日振動体は、自由給餌やメタンフェタミンが存在しない通常の条件でも、振動しているのでしょうか？SCNを破壊した動物や、時計遺伝子が欠損しSCNの概日振動が機能していない動物からは、行動・生理の概日リズムを観察することができない。このことは、FEOやMASC0/MAOなどのSCN外概日振動体は通常条件ではSCNの代役を担うことはできないこと、SCNが存在しない時は、振動をしていないか、非常に弱い振動体（あるいは、ウルトラディアン振動体）であることを示唆している。ところが、これらの動物でも、制限給餌やメタンフェタミンを投与すると行動・生理のリズムが観察され、末梢時計の位相も統合される⁷¹⁻⁷³。このことは、制限給餌や低濃度のメタンフェタミン投与を受けた動物のSCN外概日ペースメーカーは、SCNがなくても、

強い自律振動をしており、SCNの機能を少なくとも部分的には代行できることを示している。それでは、自由給餌やメタンフェタミン投与をしていない通常状態では、SCN外概日ペースメーカーは、振動が停止しているのであろうか、それとも、この弱い振動体はSCNに駆動されてSCNと同じ位相・周期で振動しているのであろうか？また、SCNとSCN外ペースメーカーはそれぞれ異なる行動・生理のリズムを支配しているのであろうか？SCN外ペースメーカーの場所はまだ同定されていないので、破壊実験ができない。そのため、これらの問いに答える実験結果はないが、ここで、我々の作業仮説を述べてみたい(図5)。SCN外概日ペースメーカーは、通常は弱い振動体でSCNに結合しSCNによって駆動されている(SCNとともに振動している)。また、SCNとは異なる行動・生理リズム(例えば採餌行動)を駆動している(通常SCNとSCN外概日ペースメーカーはカップリングしている所以他们のアウトプットはSCNのアウトプットと区別ができない)。ところがドーパミン報酬系を活性化させるような刺激が入ると振動体としての特徴が強くなり(振幅が大きくなる)、それ自身でも生理・行動リズムを駆動でき、また、振幅が大きくなるがために、SCNへも影響を与えるようになる。自然界では、本来の活動時間帯ではない時間帯に捕食者に狙われるリスクを負ってでも採餌し

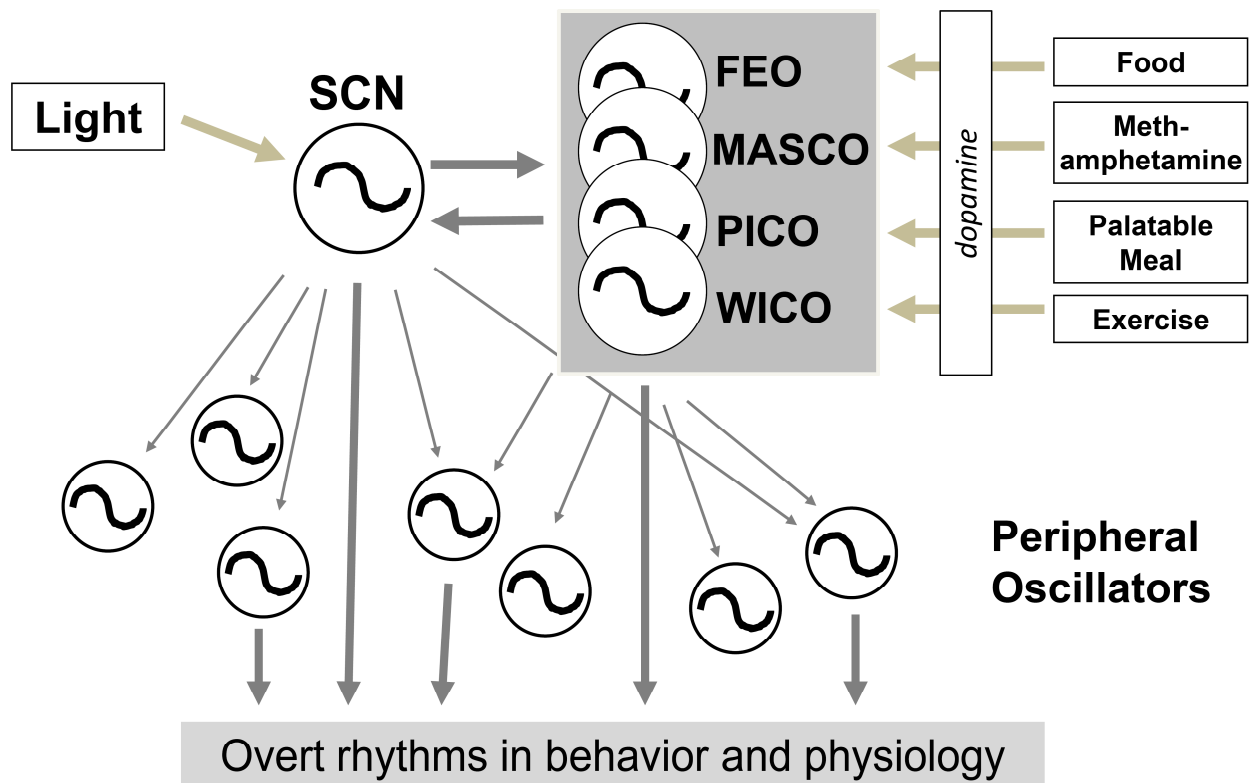


図5 マウスの概日振動系の模式図(作業仮説)

なければいけないような状況がある。このような特殊な環境条件下ではドーパミン報酬系が活発化し、SCN 外概日振動体の振幅が大きくなり、それに駆動される採餌行動などが引き起こされるのではないかと考えられる。そして、人工的なメタンフェタミンの慢性投与は、このドーパミン系の活性状態を模倣しているのではないかと我々は考えている。

7. ヒトの2振動体モデル

1970年代後半にドイツのアンデックスにあるマックスプランク研究所で、Aschoff と Wever はヒトを自然的小および社会的環境から隔離した実験室内で、深部体温と睡眠覚醒リズムが異なるフリーラン周期を示す自発的内的脱同調という興味深い現象を観察した⁷⁴。通常深部体温と睡眠覚醒のリズムは、約25時間の周期でフリーランするが、内的脱同調が始まると、その約25時間の深部体温のリズムの周期はわずかに短縮し、睡眠覚醒のリズムは、30時間を超える周期あるいは20時間より短い周期となり、それぞれ独自の周期でフリーランした。その後、本間らは、メラトニンと睡眠覚醒リズム間の内的脱同調を観察した⁷⁵。Wever や Kronauer らはこの内的脱同調は、ヒトの生物時計機構には、深部体温のリズムを制御する概日ペースメーカーと睡眠覚醒のリズムを制御する概日ペースメーカーの2つの振動体があることを示していると考えた^{74,76}。本間らは、さらにこれらのモデルを発展させ、SCN に存在する光に同調する概日ペースメーカーと、SCN 外に存在するノンフォティックシグナルに同調するペースメーカーから構成されるヒト概日系2ペースメーカーモデルを提唱している⁷⁷。近年、隔離実験でヒトの睡眠覚醒リズムのフリーラン周期を求めることは少なくなった。現在、主に使われている方法は、被験者を28時間の睡眠覚醒スケジュールで生活させる強制脱同調法である^{78,79}。その強制脱同調法では、コンスタントルーチン法を強制脱同調の前後に行い、メラトニンなどのリズム位相の変化からフリーラン周期を算出する。この方法だと、ヒトのフリーラン周期は、24時間に非常に近い値となる。この強制脱同調法は、睡眠覚醒のリズムを強制的に28時間に同調させるゆえ、睡眠覚醒を司る時計と体温・メラトニンなどの生理を司る時計を強制的に乖離させている。強制脱同調法により測定されるリズムの周期は、深部体温・メラトニンを司るペースメーカー（おそらくSCN）の周期なのであろうか？そして、古典的フリーラン法により測定される25時間のリズム

ムは、カップリングした2つのペースメーカーによって駆動されているのだろうか？さらには、ヒトの隔離実験で観察される内的脱同調は、メタンフェタミン慢性投与したげっ歯類でみられるSCNとMASCO/MAOの乖離と同じように、SCNとSCN外ペースメーカーの乖離によるものだろうか？もしそうならば、げっ歯類でも、SCNは深部体温・メラトニンのリズムを、SCN外ペースメーカーは睡眠覚醒のリズムをそれぞれ独自に駆動しているのだろうか？増淵らは、メタンフェタミンを投与し、MASCO/MAOに駆動される行動が現れたラットで、メラトニンのリズムは、SCNと同位相であることを観察している⁸⁰。Per1/2ダブルノックアウトでみられた22時間と27時間のリズムの繰り返しと、ヒトの内的脱同調でみられる睡眠の周期が18時間か34時間のどちらかなのは、ともに、リミットサイクル振動体のバイリズムシティと呼ばれる現象なのだろうか？覚せい剤・興奮薬物依存症などで、人工的にドーパミン報酬系が活発化されたとき、睡眠覚醒リズムはSCNと乖離して長い周期でフリーランするのであろうか？ヒトと夜行性げっ歯類の直接単純比較はできないが、共通する部分を考慮し、構造・機能を解明するなにかよいアプローチがみえてこないだろうか。

8. おわりに

SCN外概日ペースメーカーの研究の歴史は古いが、まだまだ解明されていない点が多い概日リズム研究の（ラスト？）フロンティアである。特殊な条件でないと振動を観察できないこと、既知の時計遺伝子による転写翻訳フィードバックが振動に必須ではないことがアプローチを難しくしている。場所が同定されていないゆえ、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどで振動をしている分子を探することもできない。また、破壊実験により消失する生理機能を調べることもできない。場所は、ドーパミン報酬系かその下流に存在すると予想できるが、SCNのように単一神経核内に振動体が存在する可能性もあるが、複数神経核のネットワークによって振動体が構成されている可能性も十分考えられる。既知の時計遺伝子の一部、Rev-erbaやPer1, 2は、何らかの形で周期決定に関係しているが、振動には必須ではないことから、遺伝学、光学・化学遺伝学的に場所を探す方法も限られる。核のない赤血球で、peroxiredoxinの酸化還元状態にリズムがあることが報告されている⁸¹。この転写時計に非依存のレドックス/メタボリック概日

振動は、転写翻訳のフィードバックにより刻まれる振動よりも、原始的な振動体ではないかといわれているが⁸²、SCN 外概日ペースメーカーは、このメタボリック概日機能によって振動しているのであろうか？ 私は、SCN 外概日ペースメーカーの場所の特定、分子振動メカニズムの解明、行動生理学的役割が近い将来明らかになればと思いながら、毎日ワクワクしながら研究をしている。また多くの人々がこの未知の概日ペースメーカーに興味を持ってくださり、研究に参加してくれることを願って本稿を終了したいとおもう。

謝辞

私はアメリカにきて 25 年以上になるが、日本語は私の母国語であるし、毎日日本語のメールを書いているので、日本語の文章は簡単に書けるだろうとたかをくくっていたが、いざ書き始めてみるとかなり難しいことに気づいた。恥ずかしながら、インターネットで単語の意味を確認しながらの作業となってしまった。初稿の内容をみてくださり、また日本語を添削していただいた、山仲勇二郎博士と、瓜生耕一郎博士に感謝の意を表したい。両博士からは、サイエンティフィックな多くの指摘を受けた。また匿名のレビュワーからも多くの有意義なサジェッションを受けた。最終原稿が読みやすくなったのはこのレビュワーの指摘によるものである。最後に原稿を依頼してくださり、また、リバイズに関して相談にのっていただいた編集委員の吉川朋子博士と沼野利佳博士に感謝したい。

参考文献


1. *Biological Clocks*. (The Biological Laboratory, Cold Spring Harbor, L.I., 1960).
2. 本間研一, 本間さと & 広重力. *生体リズムの研究*. (北海道大学図書刊行会, 1989).
3. 川村浩. *脳とリズム*. (朝倉書店, 1989).
4. Nishiitsutsuji-Uwo, J. & Pittendrigh, C.S. Central nervous control of circadian rhythmicity in the cockroach. III. The optic lobes, locus of the driving oscillation? *Zeit. Vel. Physiol.* **58**, 1-46 (1968).
5. Page, T.L. Transplantation of the cockroach circadian pacemaker. *Science* **216**, 73-75 (1982).
6. Page, T.L. in *Trends in Chronobiology* (eds Hekkens, W.J.M., Kerkhof, G.A., & Rietveld, W.J.) 67-79 (Pergamon Press, 1988).
7. Gaston, S. & Menaker, M. Pineal function: the biological clock in the sparrow? *Science* **160**, 1125-1127 (1968).
8. Zimmerman, N.H. & Menaker, M. Neural connections of sparrow pineal: role in circadian control of activity. *Science* **190**, 477-479 (1975).
9. Zimmerman, N.H. & Menaker, M. The pineal gland: a pacemaker within the circadian system of the house sparrow. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76**, 999-1003 (1979).
10. Moore, R.Y. & Eichler, V.B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* **42**, 201-206 (1972).
11. Stephan, F.K. & Zucker, I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **69**, 1583-1586 (1972).
12. Inouye, S.T. & Kawamura, H. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76**, 5962-5966 (1979).
13. Sawaki, Y., Nihonmatsu, I. & Kawamura, H. Transplantation of the neonatal suprachiasmatic nuclei into rats with complete bilateral suprachiasmatic lesions. *Neurosci. Res.* **1**, 67-72 (1984).
14. Drucker-Colin, R., Aguilar-Roblero, R., Garcia-Hernandez, F., Fernandez-Cancino, F. & Bermudez Rattoni, F. Fetal suprachiasmatic nucleus transplants: diurnal rhythm recovery of lesioned rats. *Brain Res.* **311**, 353-357 (1984).
15. Lehman, M.N. *et al.* Circadian rhythmicity restored by neural transplant. Immunocytochemical characterization of the graft and its integration with the host brain. *J. Neurosci.* **7**, 1626-1638 (1987).
16. Ralph, M.R., Foster, R.G., Davis, F.C. & Menaker, M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* **247**, 975-978 (1990).

17. Green, D. J. & Gillette, R. Circadian rhythm of firing rate recorded from single cells in the rat suprachiasmatic brain slice. *Brain Res.* **245**, 198-200 (1982).
18. Groos, G. & Hendriks, J. Circadian rhythms in electrical discharge of rat suprachiasmatic neurones recorded in vitro. *Neurosci. Lett.* **34**, 283-288 (1982).
19. Shibata, S., Oomura, Y., Kita, H. & Hattori, K. Circadian rhythmic changes of neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus of the rat hypothalamic slice. *Brain Res.* **247**, 154-158 (1982).
20. Kasal, C.A., Menaker, M. & Perez-Polo, J.R. Circadian clock in culture: N-acetyltransferase activity of chick pineal glands oscillates in vitro. *Science* **203**, 656-658 (1979).
21. Takahashi, J.S., Hamm, H. & Menaker, M. Circadian rhythms of melatonin release from individual superfused chicken pineal glands in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* **77**, 2319-2322 (1980).
22. Deguchi, T. Circadian rhythm of serotonin N-acetyltransferase activity in organ culture of chicken pineal gland. *Science* **203**, 1245-1247 (1979).
23. Deguchi, T. A circadian oscillator in cultured cells of chicken pineal gland. *Nature* **282**, 94-96 (1979).
24. Underwood, H. The pineal and melatonin: regulators of circadian function in lower vertebrates. *Experientia* **46**, 120-128 (1990).
25. Menaker, M., Moreira, L.F. & Tosini, G. Evolution of circadian organization in vertebrates. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **30**, 305-313 (1997).
26. Yamazaki, S. *et al.* Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science* **288**, 682-685 (2000).
27. Brown, A.J., Pendergast, J.S. & Yamazaki, S. Peripheral Circadian Oscillators. *Yale J. Biol. Med.* **92**, 327-335 (2019).
28. Pendergast, J.S. & Yamazaki, S. in *Biological Clocks* (eds Honma, K. & Honma, S.) 141-152 (Hokkaido Univ. Press, 2017).
29. Richter, C.P. A behavioristic study of the activity of the rat. *Comp. Psychol. Monogr.* **1**, 1-54 (1922).
30. Stephan, F.K., Swann, J.M. & Sisk, C.L. Anticipation of 24-hr feeding schedules in rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Behav. Neural. Biol.* **25**, 346-363 (1979).
31. Stephan, F.K., Swann, J.M. & Sisk, C.L. Entrainment of circadian rhythms by feeding schedules in rats with suprachiasmatic lesions. *Behav. Neural. Biol.* **25**, 545-554 (1979).
32. Stephan, F.K. The "other" circadian system: food as a Zeitgeber. *J. Biol. Rhythms* **17**, 284-292 (2002).
33. Stephan, F.K. Resetting of a feeding-entrainable circadian clock in the rat. *Physiol. Behav.* **52**, 985-995 (1992).
34. Boulos, Z., Rosenwasser, A.M. & Terman, M. Feeding schedules and the circadian organization of behavior in the rat. *Behav. Brain Res.* **1**, 39-65 (1980).
35. Stephan, F.K. Limits of entrainment to periodic feeding in rats with suprachiasmatic lesions. *J. Comp. Physiol.* **143**, 401-410 (1981).
36. Takasu, N.N. *et al.* Circadian regulation of food-anticipatory activity in molecular clock-deficient mice. *PLoS One* **7**, e48892 (2012).
37. Pendergast, J.S., Oda, G.A., Niswender, K.D. & Yamazaki, S. Period determination in the food-entrainable and methamphetamine-sensitive circadian oscillator(s). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **109**, 14218-14223 (2012).
38. Davidson, A.J. Lesion studies targeting food-anticipatory activity. *Eur. J. Neurosci.* **30**, 1658-1664 (2009).
39. Fuller, P.M., Lu, J. & Saper, C.B. Differential rescue of light- and food-entrainable circadian rhythms. *Science* **320**, 1074-1077 (2008).
40. Mistlberger, R.E. *et al.* Comment on "Differential rescue of light- and food-entrainable circadian rhythms". *Science* **322**, 675 (2008).
41. Fuller, P.M., Lu, J. & Saper, C.B. Response to Comment on "Differential rescue of light- and food-entrainable circadian rhythms". *Science*

- 322, 675 (2008).
42. Mistlberger, R.E. *et al.* Standards of evidence in chronobiology: critical review of a report that restoration of *Bmal1* expression in the dorsomedial hypothalamus is sufficient to restore circadian food anticipatory rhythms in *Bmal1*^{-/-} mice. *J. Circadian Rhythms* **7**, 3 (2009).
 43. Fuller, P.M., Lu, J. & Saper, C.B. Standards of evidence in chronobiology: A response. *J. Circadian Rhythms* **7**, 9 (2009).
 44. Mistlberger, R.E. *et al.* Food anticipation in *Bmal1*^{-/-} and AAV-*Bmal1* rescued mice: a reply to Fuller *et al.* *J. Circadian Rhythms* **7**, 11 (2009).
 45. Challet, E., Mendoza, J., Dardente, H. & Pevet, P. Neurogenetics of food anticipation. *Eur. J. Neurosci.* **30**, 1676-1687 (2009).
 46. Landry, G.J. *et al.* Evidence for time-of-day dependent effect of neurotoxic dorsomedial hypothalamic lesions on food anticipatory circadian rhythms in rats. *PLoS One* **6**, e24187 (2011).
 47. Acosta-Galvan, G. *et al.* Interaction between hypothalamic dorsomedial nucleus and the suprachiasmatic nucleus determines intensity of food anticipatory behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**, 5813-5818 (2011).
 48. Davidson, A.J., Cappendijk, S L. & Stephan, F. K. Feeding-entrained circadian rhythms are attenuated by lesions of the parabrachial region in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **278**, R1296-1304 (2000).
 49. Pendergast, J.S. & Yamazaki, S. The mysterious food-entrainable oscillator: Insights from mutant and engineered mouse models. *J. Biol. Rhythms* **33**, 458-474 (2018).
 50. Ikeda, Y., Chiba, Y. Effects of psychotropics on circadian motor activity in rats. In: *Toward Chronopharmacology* (eds Takahashi, R., Halberg, F., & Walker, C.A.) Pergamon Press, New York, 3-10 (1982).
 51. Honma, K., Honma, S. & Hiroshige, T. Disorganization of the rat activity rhythm by chronic treatment with methamphetamine. *Physiol. Behav.* **38**, 687-695 (1986).
 52. Honma, K., Honma, S. & Hiroshige, T. Activity rhythms in the circadian domain appear in suprachiasmatic nuclei lesioned rats given methamphetamine. *Physiol. Behav.* **40**, 767-774 (1987).
 53. Tataroglu, O., Davidson, A.J., Benvenuto, L.J. & Menaker, M. The methamphetamine-sensitive circadian oscillator (MASCO) in mice. *J. Biol. Rhythms* **21**, 185-194 (2006).
 54. Natsubori, A., Honma, K. & Honma, S. Differential responses of circadian *Per2* rhythms in cultured slices of discrete brain areas from rats showing internal desynchronisation by methamphetamine. *Eur. J. Neurosci.* **38**, 2566-2571 (2013).
 55. Pendergast, J.S., Niswender, K.D. & Yamazaki, S. The complex relationship between the light-entrainable and methamphetamine-sensitive circadian oscillators: evidence from behavioral studies of *Period*-mutant mice. *Eur. J. Neurosci.* **38**, 3044-3053 (2013).
 56. Salaberry, N.L., Mateo, M. & Mendoza, J. The clock gene Rev-Erb α regulates methamphetamine actions on circadian timekeeping in the mouse brain. *Mol. Neurobiol.* **54**, 5327-5334 (2017).
 57. Cuesta, M., Aungier, J. & Morton, A.J. The methamphetamine-sensitive circadian oscillator is dysfunctional in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol. Dis.* **45**, 145-155 (2012).
 58. Coward, D.J., Cain, S. W. & Ralph, M.R. A circadian rhythm in mice that is unaffected by the period mutation at clock. *Biol. Rhythm Res.* **32**, 233-242 (2001).
 59. Masubuchi, S., Honma, S., Abe, H., Nakamura, W. & Honma, K. Circadian activity rhythm in methamphetamine-treated *Clock* mutant mice. *Eur. J. Neurosci.* **14**, 1177-1180 (2001).
 60. Mohawk, J.A., Baer, M.L. & Menaker, M. The methamphetamine-sensitive circadian oscillator does not employ canonical clock genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 3519-3524 (2009).
 61. Decroly, O. & Goldbeter, A. Birhythmicity, chaos, and other patterns of temporal

- self-organization in a multiply regulated biochemical system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79**, 6917-6921 (1982).
62. Leloup, J.C. & Goldbeter, A. Chaos and birhythmicity in a model for circadian oscillations of the PER and TIM proteins in drosophila. *J. Theor. Biol.* **198**, 445-459 (1999).
 63. Blum, I.D. *et al.* A highly tunable dopaminergic oscillator generates ultradian rhythms of behavioral arousal. *eLife* **3**, e05105 (2014).
 64. Flores, D.E., Bettilyon, C.N. & Yamazaki, S. Period-independent novel circadian oscillators revealed by timed exercise and palatable meals. *Sci. Rep.* **6**, 21945 (2016).
 65. Angeles-Castellanos, M., Salgado-Delgado, R., Rodriguez, K., Buijs, R.M. & Escobar, C. Expectancy for food or expectancy for chocolate reveals timing systems for metabolism and reward. *Neuroscience* **155**, 297-307 (2008).
 66. Yamanaka, Y., Honma, S. & Honma, K. Daily exposure to a running wheel entrains circadian rhythms in mice in parallel with development of an increase in spontaneous movement prior to running-wheel access. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **305**, R1367-1375 (2013).
 67. Rosenwasser, A.M., Pelchat, R.J. & Adler, N.T. Memory for feeding time: possible dependence on coupled circadian oscillators. *Physiol. Behav.* **32**, 25-30 (1984).
 68. Stephan, F.K. Coupling between feeding- and light-entrainable circadian pacemakers in the rat. *Physiol. Behav.* **38**, 537-544 (1986).
 69. Pendergast, J.S. & Yamazaki, S. Effects of light, food, and methamphetamine on the circadian activity rhythm in mice. *Physiol. Behav.* **128**, 92-98 (2014).
 70. Honma, S., Honma, K. & Hiroshige, T. Methamphetamine induced locomotor rhythm entrains to restricted daily feeding in SCN lesioned rats. *Physiol. Behav.* **45**, 1057-1065 (1989).
 71. Pezuk, P., Mohawk, J.A., Yoshikawa, T., Sellix, M.T. & Menaker, M. Circadian organization is governed by extra-SCN pacemakers. *J. Biol. Rhythms* **25**, 432-441 (2010).
 72. Natsubori, A., Honma, K. & Honma, S. Dual regulation of clock gene *Per2* expression in discrete brain areas by the circadian pacemaker and methamphetamine-induced oscillator in rats. *Eur. J. Neurosci.* **39**, 229-240 (2014).
 73. Izumo, M. *et al.* Differential effects of light and feeding on circadian organization of peripheral clocks in a forebrain *Bmal1* mutant. *eLife* **3**, e04617 (2014).
 74. Wever, R.A. The Circadian system of man; Results of experiments under temporal isolation. *Springer-Verlag*, pp276 (1979).
 75. Honma, K., Hashimoto, S., Endo, T. & Honma, S. Light and plasma melatonin rhythm in humans. *Biol. Signals* **6**, 307-312 (1997).
 76. Kronauer, R.E., Czeisler, C.A., Pilato, S.F., Moore-Ede, M.C. & Weitzman, E.D. Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am. J. Physiol.* **242**, R3-17 (1982).
 77. Honma, K., Hashimoto, S., Natsubori, A., Masubuchi, S., & Honma, S. Sleep-wake cycles in humans. *Indian J. Medicine* **8**, 51-57 (2013).
 78. Czeisler, C.A. *et al.* Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* **284**, 2177-2181 (1999).
 79. Czeisler, C.A. *et al.* Is there an intrinsic period of the circadian clock? Response. *Science* **288**, 1174-1175 (2000).
 80. Masubuchi, S. *et al.* Clock genes outside the suprachiasmatic nucleus involved in manifestation of locomotor activity rhythm in rats. *Eur. J. Neurosci.* **12**, 4206-4214 (2000).
 81. O'Neill, J.S. & Reddy, A.B. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature* **469**, 498-503 (2011).
 82. Milev, N. B., Rhee, S.G. & Reddy, A.B. Cellular Timekeeping: It's Redox o'Clock. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **10**, a027698 (2018).

加齢口腔生理学研究室 Department of Oral Chrono-Physiology

中村 渉 

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 加齢口腔生理学分野

長崎大学に着任して3年目になりました。これまで、北海道大学歯学研究科、同医学研究科、バージニア大学、北海道大学病院、大阪バイオサイエンス研究所、広島大学、大阪大学歯学研究科から、現・長崎大学と日本列島を縦断しながら転々としてまいりました。この間、歯学系研修医制度、大学院重点化、ポストドク1万人計画、テニュアトラック制度の導入等々のキャリアパス政策に翻弄されている感も否めませんが、ようやく自分のルーツである歯学部で生理学講座を担当させていただくに至りました。そこで本稿では、歯学部（歯学系研究科）における時間生物学研究室の様子をお伝えしたいと思います。


Pediatric-, Geriatric-から Chrono-Physiology へ

長崎大学歯学部では2016年夏に、歯学部における生理学教育・研究を担うものとして、さらに超高齢化社会に対応する歯科医学を見据えた独自性を前面に押し出して、「加齢口腔生理学分野」を新設し主任教授募集しました。募集要項にはありませんでしたが、当初、加齢口腔生理学分野は「Department of Geriatric Pathophysiology」という英語名称があてられておりました。私は、研究の一つの柱として、生涯にわたる中枢神経系の機能変容という観点から、「体内時計の加齢変容」について研究を進めており、幸いにも長崎に着任する機会をいただきました。加齢は口腔機能を含めた、様々な生理機能に変容をきたし、サーカディアンリズムもその例外ではありません。一般的に日常生活で自覚する、加齢に伴う夜間の睡眠量や質の低下、また、昼間の覚醒度の低下は、生体リズムのメリハリが低下してくることが背景にあると考えられており、時差ボケが長引くことや、シフトワーク時のパフォーマンスが低下することは、内因性リズムの環境適応力が低下することを示しています。一方、生体の動作原理を理解する時間生物学（時間生理学）は、個体発生から発達、成長、成熟、老齢から死に至るま

で生涯を通した時間軸を貫く生理学全般を対象とします。そして専門の違いはあれども、歯科医学も生涯にわたる時間軸全域を対象とし、歯科臨床では「CureからCareの時代へ」が叫ばれて久しいように、健康人を含む生涯に寄り添った医療が求められます。私自身は、小児歯科（Periatric-）を志して時間生物学に出会いました。それもあり、長崎大学歯学部着任にあたっては、対象を老齢（Geriatric-）に限定することなく、日本語名称「加齢口腔生理学」の“加齢”を「生涯時間軸とサーカディアンリズム」に読み替えさせていただき、「Department of Oral Chrono-Physiology」を標榜することになりました。加齢口腔生理学分野では、実学傾向が強い歯学部における生理学教育に関して、もとより「将来は臨床の道に邁進する」と決意している学生にも必ず役に立つ、多様な価値観を持つ人材の育成を行っていく所存です。時間生物学研究を通して、視野を広げ、様々な可能性に挑戦する精神を培うものでありたいと考えています。

加齢口腔生理学研究室の研究室像

当研究室の原点（源典）は「生体リズムの研究」¹です。この本のまえがき第一文には「その目的はサーカディアンリズムの一般的解説ではなく、サーカディアンリズム研究の具体的説明にある。」と記されております。わたくしにとって研究室とは、この第一章「生体リズム研究法」に書かれている実験を遂行する場所です。1997年に歯学部を卒業するまで研究とは縁遠かった自分が大学院入学前に、北海道大学医学研究科第一生理学講座での光パルス照射実験を見学させていただいたことは現在でも鮮烈な記憶として残っております。暗視スコープも赤色安全灯もない中「ぜったいその場を動くな」と申し渡されて“鼻をつままれてもわからない”漆黒の闇を経験し、いいようもない恐怖感におそわれたことを憶えています。また、実験室といえばバージニア大学「Big-room」における大規

 wataru_nakamura@nagasaki-u.ac.jp

模輪回し行動リズム計測系の通称「コフィン」がずらりと並んでいる様も印象深いです。ここから *tau* ミュータントハムスターが発見され、サーカディアン変異体マウススクリーニングプロジェクトが発足したことを思い合わせると、北海道で 11 年間過ごしたことで雄大な風景とリッチな研究環境にはある程度の免疫があったわたくしもただ圧倒されました。これら 20 年前のナイーブな頃の経験は、PI として研究室を立ち上げる際の基盤となっています。すなわち、生体を対象としたサーカディアンリズム現象は様々な環境因子に影響されることを知っておくべきで、実験をデザインする際、また実験結果を解釈する際には必ず行われた実験条件を勘案するべきと肝に銘じています。それと同時に、実験系というもの、実験目的を検証するに必要かつ十分であることが重要です。1950 年代に Colin S. Pittendrigh 博士がショウジョウバエの羽化リズムに温度補償性を証明した際の“実験室立ち上げ”の様子が、総説に紹介されています²。時間生物学研究の祖ともいえる Pittendrigh 博士は、ロッキー山脈高度 3000 メートルの場所で使われていない野外便所を見つけ、その場に温度補償性を検証する実験室を設置していきます。この一連のくだりは大変示唆に富み、研究室を移るたびに、新しい研究室を立ち上げるたびに心の支えとなりました。実は以前、大阪大学歯学研究科にテニユアトラックポジションを得た際に、「これから若手 PI が神経科学をやろうと思ったら、Mammals は厳しい」とのアドバイスをうけたことがありました。国立大学の置かれる厳しい状況に即した助言であり、金言と心に留めて初めての研究室運営に臨みました。大阪大学ではどうか哺乳類を対象とした必要十分なサーカディアン実験室を立ち上げることができ、テニユア認定を受けて、次につながることとなりました。さらに長崎においては加齢口腔生理学研究室立ち上げにあたり、環境整備に 1 年半の時間を要したものの、ようやく異動前と比較しても、より良いサーカディアン研究環境が整いました。現在、加齢口腔生理学研究室には、2017 年 4 月の研究室開設当初より高須奈々博士が研究員として、2017 年 10 月より織田善晃博士が助教として参加してくれており、まずは歯学部学生を対象とした研究指導に携わっています。

長崎から世界へ発信

そもそも、“日本時間生物学会 HP” — “時間生物学研究を行っている研究室” を参照しますと、「まだ

一部です」の注釈付きで、全国（世界）各地から五十を超える研究室が紹介されています。もともと長崎大学では前村浩二先生が循環器内科学を主宰されており、前村大会長の第 25 回学術大会長崎開催は御記憶に新しいことと思います。また、医学部神経機能学分野では篠原一之教授が時間生物学研究者を招聘し時間生理学の強化がなされています。現状、長崎では医歯薬学総合研究科に集中していますが、時間生物学全体でみると学際的な研究の広がりを実感します。私自身の研究の原点は“A Functional Analysis of Circadian Pacemakers in Nocturnal Rodents”³ における、あまりに美しいげっ歯類輪回し行動リズムの解析にあります。輪回し行動はサーカディアンリズムの一表現型に過ぎませんが、これを実現するために生体内では様々な生理機能リズムが調和し、さらには生体と環境との調和がはられています。Jürgen Aschoff 博士の言葉にある「To do the right thing at the right time」⁴ は体内時計の存在意義に他なりません。今後はこれがいかに達成されているのかを解明していこうと思います。2022 年、来るべき視交叉上核 50 周年記念に向けて長崎から世界へ研究成果を発信する所存です。

文献

1. 本間研一、本間さと、広重力・著「生体リズムの研究」アショフホンマ記念財団
2. Pittendrigh, C.S.: *Annu Rev Physiol* **55**, 17-54 (1993)
3. Pittendrigh, C.S., Daan, S.: *J Comp Physiol A* **106**, 223-355 (1976)
4. Aschoff, J.: *Science*. **148**, 1427-32 (1965)



第 25 回長崎大会にて、長崎大・中村(研) (4 名) と明治大・中村(孝博) 研 (11 名) の集合写真

時計・リズム・時間のあいだに漂って

村中 智明 [✉]

京都大学 生態学研究センター

吉種さんよりバトンを預かりました、京都大学生態学研究センターの村中です。前回の話題である「リズム若手」の初回（2010年）には、修士1年として初々しく（？）参加しました。以来、毎年参加させていただき、今では立派な（？）リズム大好き研究者として暮らしています。発起人をはじめ、関係者の皆様にはここで改めて感謝をお伝えしたいと思います。ありがとうございました。さて、以下から本題に入るとともに語り口が変わります。

時間生物学会の学会大会にも毎年参加し、今年で10回目となる。10年間、研究を続けてきたわけだ。人生の1/3程度。長かった気もするし、あっという間だった気もする。その間、他分野の研究者と交流することも多々あったが、その都度、名乗り方はブレてきた。たとえば、体内時計の研究をしている、生物リズムを研究している、時間生物学をやっているの3種が代表例だ。研究対象は、その時の気分で時計・リズム・時間のあいだをさまよい、ブレる。時計屋ですと名乗って、家業が機械時計の販売店だと思われたこともあった。研究を始めた頃は、研究対象からして掴みどころがなく人に伝えづらいことに困りもしたが、最近ではこのブレを楽しむ余裕も出てきた。さらにいえば、このブレの存在が、時間生物学を学問として1つ上の階層に押し上げ、一層魅力的にしている気がしている。そのあたりの思いをとりとめなく書きたい。

そもそも私が時計・リズム・時間のあいだにさまよい出たのは、博士課程での研究テーマの影響が大きい。学部から学位取得までの約7年間、京都大学理学研究科の小山時隆研で、ウキクサ植物を用いた細胞レベルでの概日リズム研究に携わった。詳細は本学会誌の2018年1号掲載の総説（p16-22）に詳しいが、言われたとおりに実験してみると、ウキクサ個体内の個々の細胞の概日リズムが測定できるようになった。この測定系を用いて、植物における細胞間同期について研究を展開するつもりであった。しかしながら、まず分

かったのは、野生型においてすら連続明条件では細胞間でリズムの同期が維持されないことであった。しかも脱同期するだけではなく、いやらしいことに、データを眺めていると局所的には同期しているように見えてくるのだ。そんなわけで、博士課程での研究の大半は、脱同期状態のリズムを詳細に解析する手法の開発に費やされた。最終的に、近傍細胞間（0.5mm以下）では同期を促進する相互作用が検出できること、明暗条件では定常的な移動波が形成され相互作用がより強く働くらしいことを明らかとし学位論文としてまとめた*。

学位が取れてよかったね、という話なのだが、大きな疑問が残った。連続明条件において細胞間で概日リズムが脱同期しているウキクサは、平気な顔で成長していくのである。まあ顔はないのだが、形状がおかしくなったりはせず成長も早い。幸せそうである。ふと考えてしまった。このウキクサに流れる時間はどうなっているのだろうか。時間生物学の初学者にとって、時計・リズム・時間の関係性は、「リズムにより時間を計る＝時計」というものだと思う。この枠組みだと、1つの個体の中に多数のリズムがバラバラに存在する場合は、1つの個体の中にバラバラの時間が存在するよう感じられる。ウキクサはこんなに可愛いのに、その裏の時間構造を想像すると何とも不気味である。

そんな折、名古屋市立大の野村直樹さんと知り合った。野村さんの専門は文化人類学で、生命の時間構造について「E系列の時間」という概念を提唱されており、本学会の第22回学会大会でも講演されている。野村さんとは3年ほど前から定期的に議論が続いている。まず学んだことは、リズムと時間の間には、「同期」が大事な仕事をしているということだ。何だ当たり前のことではないかと思われる方々も多いと思う。ただ、ここでいう同期とは、我々が用いるエントレイメントとは異なり、双方向的であったりする。今年の学会大会では野村さんが私との共同研究について

✉ muranaka@ecology.kyoto-u.ac.jp

ポスター発表される予定である。最初の疑問である脱同期状態のウキクサに流れる時間を語る言葉にはまだ手が届いていないが、そこに梯子をかける土台は、少しずつ固まっているように思う。時間生物学にとって、詮無い話を持ち込んでいる気もするのだが、多様性の担保としてひとつ暖かい目で楽しんでいただければと思っている。

内因性のリズムが時計として機能するには外部との同期が必要であることは、多くの賛同を得るだろう。一方で、その困難さからか、同期状態のリズム研究はあまり多くないように思う。2017年度からは、京大大学生態学研究センターの工藤洋研のポストドクとして、究極の同期状態である野外条件でのトランスクリプトーム解析を進めている。ハクサンハタザオというアブラナ科多年草の群生地へ行き、テント泊で48時間、2時間おきに葉を採取しRNA-seqを行う。これを年8回行い、季節変動も捕捉する。リズムは外環境変動に対して同期する。ならばリズム波形には時間だけでなく、他の環境情報が埋め込まれているのではないか。概日リズムは時計としての機能も有するが、もっと多機能な、例えばスマホのような情報処理装置なのではないか。現在はそんな視点でトランスクリプトームデータの解析を進めている。まだデータが揃ったばかりの状態ではあるが、こちらもポスター発表する予定なので、多くのご意見をいただきたい。

私が扱ってきた現象は、一貫して細胞の中で生み出される日周性リズムである。そこに時計・時間と言

った言葉を結びつけてみたのが時間生物学だと思う。ここに、ある種の見立てが介在し、解釈の幅が存在することが、時間生物学の特色であり魅力だと感じている。その上で、一度それらの言葉から離れ、そのあいだに漂って自身の研究を捉え直すと、新しい側面が見えてくる気がしている。小松左京というSF作家は、未完の大作「虚無回廊」に一般自然言語という概念を登場させた。生物のコミュニケーション、情報のやりとりには決まった法則があるというものだ。劇中で異星生命体との会話を成立させるための、ご都合主義的な設定である。ではあるが、そのような学問は作れないのか、という小松左京からの21世紀の研究者への問いかけであるようにも思える。私はリズム研究から生命の情報理論へとアプローチするのが、意外と的を射ているのではないかと妄想している。そのようにリズム研究を進めることで、時間生物学を拡張できないものだろうか。

最後に偉そうなことを書いてしまったが、実際このように考えて、この10年を生きてきたのだから仕方がない。このような赤裸々な文章を自由に発表する機会をいただいたことに感謝いたします。

*植物の概日時計が多細胞系として示す挙動の研究。全文はこちらで読めます。<https://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/dspace/handle/2433/202666>



2019 世界時間生物学会連合大会 (5th WCC) 参加報告

高 天翔 [✉]

名古屋市立大学 薬学研究科 神経薬理学分野

2019年4月、第五回世界時間生物学会連合大会が中国 蘇州にて開催されました。世界中から約400人の研究者が集まり、まさに時間生物万博といえる会でした。今回、私はこの大会に参加する機会を得て、さらに学会誌で報告の機会をいただき、大変光栄と思います。また、アショフ・ホンマ記念財団からトラベルグラントを提供していただき、感謝の気持ちを深く申し上げます。

筆者は中国出身の留学生ですが、母国での学会参加は初めてのことであり、とても新鮮でした。最初に、母国の学会の常識を軽く説明します。昔は、中国の学会という組織は、日本と違って、相当緩い組織でした。学术交流を目的とするものとはいえ、教育と政治を両立した組織という方が適当でした。特に、ほとんどの教科書編纂は、学会が責任を負って出版まで行うので、初期の学会は編纂委員の集会でした。今までは、研究者が小規模だったため、大学院生や若手研究者の参加は少なく、学术交流の雰囲気も日本ほどの“高濃度”ではありませんでした。しかし、最近の五年、上の人たちや海外留学したシニア研究者たちはこの問題を反省して、今では、大きい学会では、学术交流を目的とする集会もようやく出来てきました。今回の学会でも、学部生向けのトレーニングコースが用意され、より若い学部生などの参加を狙っています。実際、参加する学生に聞いたところ、このコースは蘇州大学学内に相当人気があり、単位は取れないですが、修了証は交付するそうです。政治の方では、今回の世界時間生物大会と共催するのは、中国細胞生化学会の下にあるリズム研究会の委員会委員選挙なので、QRコードを全参加者会員に配布し、その場で次期の会長と委員会会員を決める仕組みとなりました。

Keynoteの基調講演以外に、16個のセッションに分けられていて、40%くらいは中国の発表者だったので、中国において時間生物学やリズム研究の発展を概ね把握できました。そして、予想通り、臨床や応用向けの研究がより多くありました。臨床研究は悪くはな

いが、基礎研究は大変足りないと考えていましたが、最終日の最後のkeynoteセッションのLuo Minmin先生の講演を聞き、“中国の基礎研究の火はこれからだ”と思いました。各遺伝学操作を利用し、背側縫線による報酬処理を網羅的に解明する研究は、時間生物学やリズムの研究と、直接的な関連はありませんが、非常にまとまったレクチャーで、結果やdiscussionのやり方も詳しく美しく感じ、心を動かされました。

ポスターでは、認知症病因タンパクであるタウのシヨウジョウバエの睡眠における機能解析の研究を発表いたしました。ドキドキしながら、2時間に渡って、半分英語、半分中国語で示説しました。これまでの日本国内の日本語による発表と違い、途中で専門用語の中国語を想起できなくなることが多くて、発表後かなり反省しました。母国語の怠学は言い訳さえない非常に恥ずかしいことで非常に貴重な経験でした。

ランチの時に、私の指導教員の糸教授の友人で世界時間生物学会主席のTill先生と会い、興味深い議論を聞きました。それは、美しさと幸せの関係で、同席した企業の人が、事業を簡単に紹介した時、美は人間を幸せにする力があると語ったことに対し、Till先生は突然、美と幸せは矛盾であり、不幸に導くこともあるのではないかと突っ込んでいました。Till先生は、実験に限らず、日常生活も研究思考の範囲内だと思いました。個人的には、幸せは美に導くことができるが、単純な美は中性で純粋なもので、別に幸せと関係ないと思います。

大会のソーシャルアクティビティは蘇州の旧市街観光で、ガイドさんの英語の流暢さと蘇州市内の渋滞のひどさが印象的でした。現代的な街の中で、古い街並みを散策して楽しみ、不思議な雰囲気でした。筆者は、来日3年目で、近年の中国の急速な変化を受け止められていません。シェア自転車、シェアモバイルバッテリー、電気自動車、QRコードによる電子マネー決済の急拡大などは、見るごとに新鮮な感興でした。特に、欧米の架空ドラマで現れるようなビッグデータに

よる即時顔認識システム”天の眼システム”は中国で成熟度が高い公安システムです。横断歩道で信号無視をする行為さえ、交通法違反犯罪として現場で即時認識し、交差点の大型モニターで、違法者の名前と国民IDを公示していて、まるでSFの世界のようでした。いいか悪いかは別ですが、研究者としては、”技術に罪なし”の名言を信じ、将来の明るく発展する中国社

会を期待しています。

末筆ですが、多くの日本時間生物会員の皆さんに中国にお越しいただき、誠に感謝いたします。まだまだ学会の準備では、残念なところがありますが、若い中国リズム学会のご理解をお願いします。筆者自身は責任者ではありませんが、いつか、この領域で活躍できるよう、その日まで、頑張りたいと思います。



ソーシャルアクティビティ@蘇州拙政園一連 (右から2番目が筆者)



集合写真 (一列左から3番目は大会長の Xu Ying 先生、4番目は Till 先生)

2019年度 日本時間生物学会学術奨励賞受賞者

基礎科学部門

受賞者 金 尚宏 氏 (38歳)

講評

今回は基礎科学部門に4名の応募がありました。評価は、研究業績（研究内容、論文等発表、分野への貢献度）および日本時間生物学会への貢献度・将来性について、それぞれ5点ずつ、10点満点（5名の委員で50点満点）で行いました。応募者の研究業績はいずれも素晴らしく、得点は狭い範囲（4点差）に集中しました。貢献度・将来性については、少しばらつきました。その結果、僅差でしたが金尚宏氏が候補者に選出されました。

金氏は、東京大学大学院に在学中、TGF- β /activin のシグナル伝達系が概日振動のリセットに関与していることを見出し、*Nature Cell Biology* に第一著者として発表して以来、生物時計の分子機構に関する研究に従事しています。学位取得後、一時製薬会社の研究所に在籍していましたが、その間も生物時計の機能に関する論文を次々と発表してきました。2014年にはCaMKIIが概日リズムの発振に重要な事を明らかにし (*Genes and Development*)、2015年には概日振動に重要な protein kinase のスクリーニング法を開発しています (*Comm Integr Biol*)。2018年、東京大学の出身研究室に戻ってからは、基礎的研究の他にも、睡眠関連疾患の病態生理の解明と治療法の開発に力を入れています。氏は大学院時代から、企業在籍中の一時期を除いて、日本時間生物学会会員（会員歴10年）として学術大会には毎回ポスター発表を行い、学会への貢献度も高いと評価されました。

臨床・社会部門

受賞者 高江洲 義和 氏 (41歳)

講評

今回は臨床社会部門に2名の応募がありました。評価基準は基礎科学部門と同じで、研究業績では高江洲史の評価が高く、一方将来性・貢献度についてはもう一人の応募者が優れていましたが、総合点で僅差でしたが高江洲氏が候補者に選出されました。

高江洲氏は、2012年、東京医科大学精神医学講座で博士論文を取得して以来、精神障害におけるリズム障害、特に双極性障害と体内時計の関係を追及してきました。2012年には、遺伝性の神経発達障害である Angelman 症候群の患者でメラトニン分泌振幅の低下と位相後退を報告し (*Sleep Med*)、2016年には双極性障害患者に見られる概日リズム障害の頻度を発表しています (*PLoS One*)。また2018年には、概日リズム障害が寛快期双極性障害の再発予測因子となることを *J Clin Psychiatry* に発表して、注目を浴びています。氏の主たる研究手法は多数の患者を対象とした疫学的解析であり、関連する多くの論文を発表しています。学会員歴は4年と必ずしも長くはありませんが、2016年に日本時間生物学会学術大会で優秀ポスター賞を受賞しており、臨床系会員の少ない時間生物学会での今後の活躍が期待されます。

選考委員長 本間 研一

お詫びと訂正

2019年25巻1号における学会役員名簿に記載漏れがありました。

国際交流副委員長 上田 泰己

関係者の皆様ならびに読者の皆様にご迷惑をおかけしましたことを深くお詫び申し上げます。

日本時間生物学会会則

制定 2001 年 1 月 1 日

改正 2019 年 5 月 27 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。

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

正会員の入会は、学会ホームページ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。また休会あるいは退会しようとする者も、学会ホームページから事務局長まで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賞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) 理事会は選考委員長 1 名、委員 4 名を原則として理事の中から選出する。なお、委員長名以外は非公開とする。

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。ただし、大会長もしくは理事会が認めた場合はこの限りではない。

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 2月 2日一部変更	内規 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	内規 5.	学術委員会を追加
	内規 7.	学術奨励賞選考基準を追加
2005年 7月 8日一部変更	内規 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	内規 2.	5) 学会誌発送停止基準を追加
2006年 8月 4日一部変更	内規 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	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
2014年 11月 7日一部変更	内規 8.	3) 賛助会員の特典に文言を追加
	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。
2017 年 10 月 27 日一部変更	内規 8.	学術大会の発表に関する取り決めに文言を追加
2018 年 6 月 10 日一部変更	内規 1.	入会、退会及び休会手続きに文言を追加
2019 年 5 月 27 日一部変更	内規 6.	3,4) 学術奨励賞選考委員会について変更

助賛会員リスト

以下の団体（代表者、敬称略）から賛助会員として学会運営にご協力いただいております。お名前を掲載し感謝いたします。

ブライトライト専門店	(向井嘉一)
一般財団法人 アショフ・ホマ記念財団	(本間研一)
Crimson Interactive Pvt. Ltd.	(松本悠香)
三協ラボサービス 株式会社	(椎橋明広)
有限会社 ムルクエスト	(山本敏幸)
株式会社 杏林書院	(佐藤直樹)
株式会社 電制	(田上 寛)

時間生物学会事務局

執筆要領

2019年9月改定

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。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してください。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：shigey@med.kindai.ac.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CDROMなどを編集局へ送付して下さい（氏名を記載のこと）。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とソフトをお知らせください。図版等は、tif、jpg、pdf形式での投稿を推奨しますが、それ以外につきましては、編集担当者までご相談ください。図や写真をカラーで投稿頂いた場合も、印刷は白黒を基本とします。カラー印刷が必要な場合は、投稿時に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ることができます。

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。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。総説については医学中央雑誌に抄録が掲載されます。抄録掲載を許可いただけない場合はご連絡ください。

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46×2=92行）とする。
- 2) 第1頁に表題、著者名、所属及びその所在地、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス及び脚注（必要がある場合）を記す。
- 3) 第2頁に400字程度のアブストラクトを記入する。
- 4) 本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・とする。
- 5) 参考文献の数は特に制限しないが、50編以内が望ましい。参考文献は、引用順に通し番号を付けて文末にまとめて掲げる。本文中の引用個所には、通し番号を上付きで示す。

（例）～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。著者が6名以上の場合は、筆頭著者名のみを記載し、以下は「*et al.*」と省略する。

[雑誌] 通し番号. 著者名 題名. 誌名, 巻数, ページ (発行年)

[書籍] 通し番号. 著者名 題名. 書名 (編者), ページ, 発行所 (発行年)

- (例)
1. Ikegami, K. *et al.* Tissue-specific posttranslational modification allows functional targeting of thyrotropin. *Cell Rep.* **9**, 801-809 (2014).
 2. van den Pol, A. in *Suprachiasmatic nucleus* (eds Klein DC, Moore RY, & Reppert SM) Ch. 2, 17-50 (Oxford University Press, 1991).
 3. Yoshikawa, T., Yamazaki, S. & Menaker, M. Effects of preparation time on phase of cultured tissues reveal complexity of circadian organization. *J. Biol. Rhythms* **20**, 500-512, (2005).
 4. 重吉康史, 長野護 & 筋野貢. 体内時計中枢に内在する同期機構. *生体の科学* **67**, 527-531, (2016).

- 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. 研究室便り

研究室や研究グループの紹介記事。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。刷り上がりで1～2頁程度。

3. リレーエッセイ

リレー式に次号の著者を指名していくエッセイ。内容は自由。図表や写真も掲載可能。刷り上がりで1～2頁程度。

4. 留学体験記

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。

5. 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。

■昔はエアコンなしで過ごしていた自分をほめてあげたいくらい、暑い日がまだまだ続いています。皆様いかがお過ごしでしょうか？本号は、学術大会（金沢）の予稿集を兼ねております。この学会誌が皆様のお手元に届くころには少しこの暑さが和らぎ、金沢では快適な気候で皆様にお会いできることをお待ちしております。

■リレーエッセイや関連集参加記では、若い研究者の方に執筆していただきました。村中さんは相変わらずの平常運転で、思いのたけをリレーエッセイにつづけてくれています。高さんはWCC参加記では的確に現地の様子をレポートしていただきました。

■次号はEBRS（フランス、リヨン）の参加記を掲載予定ですが、私も参加しましたのでその往路でのエピソードをご紹介します。今話題？の韓国経由で夕方パリに着き、夜TGVでリヨンまで向かいました。ちなみに、嫌な思いも暴行もさせられず韓国料理を堪能しました。1時間遅れのTGVでシャルルドゴール空港を出発し、1時間ほどたつたところ、突然石を引いたような衝撃を感じました。何事か！と様子をうかがっているとフランス語オンリーでアナウンス。みんな一斉に「オーウ」と天を仰ぎました。？な私は乗客に聞いてみると、なんと人身事故とのこと。私も一足遅れて天を仰ぎました。結局4時間以上待たされた挙句、水や毛布の支給といったケアもないまま、別の車両に移らねばならず、夜中の3時に線路を重いトランクを持ちながら別のTGVに移動。車中でも隣の赤ちゃんと目が合って寝られないまま、リヨンに着いたのは朝6時。タクシー待ちでさらに30分以上待たされ、ホテルに着いた時にはへとへとでした。ただ、もったいないので、その日の夕方からのオープニング前に、リヨン観光しTGV内で現地乗客に紹介されたレストランで昼食を堪能。こんな感じで私のEBRSは始まりましたが、おかげで時差ぼけも後退ではなく前進気味でした…。翌日もTGVは牛さんを16頭もひき殺す事故を起こしているそう。良い経験になりました。

■執筆要項を改訂いたしました。総説が医中誌として知られる医学中央雑誌に抄録が掲載されるようになりました。また、現状に合わせた要項に改変いたしました。今後より分かりやすい・面白い学会誌にしたいと存じます。（池上）

■巻頭言は、本間さんと先生にご寄稿頂きました。研究室を閉じるこの大変さ、そして新しく始まった臨床医としての生活について書いてくださいました。研究室にあった莫大な機器や試薬などを、有効に使える人の所へ移動できるように、お骨折り頂いたご苦労には、感謝の言葉しかありません。有終の美を飾るのは、まだまだ先にして、益々ご活躍頂きたいものです。

■山崎先生には、「視交叉上核外概日ペースメーカー」と題した総説を寄稿して頂きました。英語で言うところの「extra-SCN」を、日本語でどう表記するのがよいか、著者の山崎先生、編集委員の沼野先生とともに、知恵を絞りました（ちょっと大きすぎ？）。分かりやすいように、誤解されないように、色々案を出し合って上述のタイトルに落ち着いた次第です。種々のextra-SCN振動体について分かりやすく解説して頂きました。存在は明らかなのに、なかなか捉えられない実体。明らかになる日が楽しみです。

■研究室へは、長崎大に赴任された中村渉先生。昨年長崎での大会の際には、大変お世話になりました。中村先生は、山崎先生とともに、私にとってはバージニア大の留学仲間です。「車はトラックでしょ」という山崎先生に感化されて（？）、金色のトラックに乗っていたのを思い出しました。懐かしい…。(吉川)

■いつも時間生物学会誌を購読いただきありがとうございます。これ書いているいま、まだまだ暑い。9月半ばになろうとしているのに猛暑日が続いたりしている。蝉が鳴いていないのに暑いのは個人的には許せない。熱さでばてたせいか痒疹が全身にできてきた。還暦を前にして体質変化。かゆい。

■理事就任と同時に編集委員会委員長を仰せつかってから二年が経ちました。実務については、相変わらず吉川、池上のお二方にほとんど丸投げ。すまん。しかしこの二年間で学会誌編集のプロセスが理解できコストダウンに成功しました。また、内容についても執筆者にお願いしてできるだけ個人の立ち位置にひきつけて個人的でよいから偏ってもいいからその人なりの見方を提供していただきたかった。意を汲んでいただき執筆者の汗をかいた過程がみえるような作品が集まりました。感謝。

■今号では、前号に続いて本間研一先生のヒトの概日リズムについての総説がいただけました。退職されてじっくりと執筆いただけの時間ができたと拝察。よいタイミングでお願いできたかと自画自賛。

■私も欧州時間生物学会行ってきましたよ。リヨンの第一印象はとにかく暑い。連日35度近い猛暑で、教室の空気が熱い。空調がボンコツ。でも参加者みんな元気だ。ただし私はぐったり。リyonはローマ時代の遺跡が残る世界遺産の街。誇るもののある街はよいですね。ヒトがおだやかです。

■遠藤周作さんが戦後すぐにリヨン大学に留学されてその経験を「フランスの大学生という」書籍にまとめています。狐狸庵先生に似合わぬ陰鬱な基調のエッセイです。「誰も日本のことを知らない。日本学の専門家以外はまったく日本の今に興味がない、侍がまだまだ闊歩している」と思っている。との記述があります。それから70年。街角の本屋を除けば日本のコミックのフランス語版が目立つところにおいてある。フランスは大人がマンガを読む国です。アニメとコミックの専門誌を購入しました。古本。2€。日本の作家さんの作品も紹介してある。きちんと作家さんに取材している。理解は進んだのか？侍がドラゴンボールになっただけかもしれませんが。

■駅の売店で“Science et cerveau “というタイトルの雑誌を見つけました。7.9€。”科学と脳”という雑誌があたりまえのように並んでいました。フランス人、脳を愛しているようです。それだけで好ましい人々と思ひ込める。帰宅後、開いてみました。読めない。うーん、雰囲気だけわかるのみ。仏語能力さび付くどころか腐蝕。

■学会中、Silver博士ご夫妻とブションで食事をする機会をもてました。新市街のAux 3 Mariesという店。ご夫妻、お二人ともチャーミングな方ですね。結婚後53年とのこと。若い頃に結婚されているようです。お歳はおっしゃいません。ただ想像できるもとも若い年齢であったとしても結構いつている（失礼。）。しかし活力にあふれていて世界中をたびまわっている。米国でのドクター取得後の身の振り方について伺うことができました。博士号をとったらアカデミア以外の就職口が限られる日本とは異なり、多種多様な職についているとのこと。日本では博士課程に進む学生が減っている。最高学府の先端までいってしまったら将来が不安っていったいどんな異なんですかね。日本変われよ。

■さて10月には日本時間生物学会総会ですね。金沢で行われます。さすがに涼しくなっていることでしょう。楽しみましょう。金沢だけにおいしいものがいっぱいできるとは違いない。期待しております、三枝会長。（重吉）

時間生物学 Vol. 25, No. 2 (2019)

令和元年 10月 1日発行

発行：日本時間生物学会 (<http://chronobiology.jp/>)

(事務局) 〒464-8601 名古屋市千種区不老町
名古屋大学トランスフォーメティブ生命分子研究所
吉村崇研究室内
TEL/FAX : 052-789-4069
Email : chronobiology.jp@gmail.com

(編集局) 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
近畿大学医学部解剖学
重吉康史研究室内
TEL : 072-368-1031
Email : shigey@med.kindai.ac.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