

目次

巻頭言

『時間〇〇学』のすすめ 大戸 茂弘 1

総説

「ヒトの体内時計 (3)」 本間 研一 2

「数理と実験でせまる生物の時間の謎」 黒澤 元 14

「時間栄養学」 小田 裕昭・中島 俊介・孫 淑敏・金 多恩 21

受賞論文

「創造性を探して — 学術と創業、ビジネスの交点 —」 金 尚宏 34

「双極性障害と概日リズム睡眠障害の関連ならびに時間生物学的治療介入の再発予防効果の検討」
..... 高江洲 義和 41

リレーエッセイ

『楽園を求めて』スキマ的生き方のススメ 吉田 雄介 46

留学体験記

「シカゴでの半年間」 牛島 健太郎 48

「シンガポールを訪ねて」 増田 周作 53

「サンディエゴ滞在記 (夏休みをつかった PI の短期海外研究)」 沓名 伸介 55

第 26 回日本時間生物学会学術大会関連

「第 26 回 日本時間生物学会学術大会開催報告」 三枝 理博 60

「第 26 回 日本時間生物学会に参加して」 中村 駿志 62

「第 26 回 日本時間生物学会に参加して」 浅田 浩利 64

「学びと交流」 澤田 悠輝 66

関連学会参加記

「The XVI European Biological Rhythms Society Congress (EBRS2019)に参加して」 宮崎 翔太 67

「CARE conference 参加記」 大出 晃士 70

「CARE Conference に参加して」 小島 佑介 72

「International Conference on Mathematical Modeling and Applications 2019 に参加して」
..... 小澤 歩 73

第 27 回日本時間生物学会学術大会のお知らせ 桑 和彦 75

第 18 回 (2020 年度) 日本時間生物学会学術奨励賞公募のお知らせ 三島 和夫 77

生物リズムに関する札幌シンポジウム 2020 78

事務局報告 吉村 崇 80

賛助会員リスト 84

執筆要領 85

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 吉村 崇 上田 泰己

事務局長	糸 和彦	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
評議員推薦委員長	糸 和彦	広報委員長	八木田 和弘
将来計画委員長	岩崎 秀雄	選挙管理委員長	糸 和彦
奨励賞選考委員長	三島 和夫	学術委員長	沼田 英治
連携委員長	上田 泰己	研究倫理委員長	中村 渉
優秀ポスター賞選考委員長	土居 雅夫		

監査委員 廣田 毅

理事

岩崎 秀雄	上田 泰己	糸 和彦	駒田 陽子	佐竹 暁子	重吉 康史
柴田 重信	土居 雅夫	中村 渉	沼田 英治	深田 吉孝	本間 さと
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	重吉 康史	中村 渉	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、2020年4月現在)

●●●●●●●●●●●●●●●● 卷 頭 言 ●●●●●●●●●●●●●●●●

「時間〇〇学」のすすめ

大戸 茂弘[✉]

九州大学 大学院薬学研究院 薬剤学分野

約 40 年前、当時体系化されていなかった医療薬学領域の研究に興味を持ったのが研究の始まりである。初期に着手したテーマはベイズ理論に基づいた投薬設計、母集団薬物動態解析、いわゆる TDM(therapeutic drug monitoring)領域の研究であった。薬の投与量及び投与間隔の設計にプラス α の概念が必要との発想から、投薬のタイミングを加味した投薬設計の構築に挑んだ。薬物治療の個別化において、個体内変動と個体内変動の要因が考えられたが、私は個体内変動、生体リズムの研究を指向した。現在の時間生物学会も当時は生物リズム研究会(基礎)と臨床時間生物学会(応用)として存在していた。

私の研究の特徴は、医療薬学に時間生物学を応用することを基盤としながら、薬剤学、薬物動態学、薬理学、生化学、分子生物学に至るまで多領域の学問分野の方法論を創意工夫して応用した点にある。また、創薬・育薬の標的を分子・細胞・臓器連関のリズムの視点から探索し、これまで注目されていなかったシーズを発見し、偶然性に頼らない合理的な方法論を具現化した点もある。これらの成果に2020年度日本薬学会賞が授与され、時間生物学の研究が薬学領域で評価された一つの現れといえる。

時間生物学会は、生物リズム研究会と臨床時間生物学会が、発展的に融合したものである。こうした状況の中で、今後の方向性として基礎か応用かの議論を耳にすることも多い。生物学の多様性と急速な発展を考慮すると、いずれも推進すべきとの考えに至る。分子生物学は、この40年間に、技術革新により飛躍的に普遍性を持って普及したといえる。広く一般的に活用される技術と学問としての整理体系化と連動して、研究者人口の増加につながっているであろう。一方、時間生物学も発展はしたが、研究者人口は限定的である。本来、すべての生命現象に密にかかわっている「時間」の概念は、生命現象に溶け込んでいるととらえられているのか、あえて「時間」の概念を特別視する必要はないととらえられているようにさえ感じる。例えば、「時間」を24時間に限定した場合、個体差と比較して個体内変動は限定的でさざ波程度の変動に過ぎないといった見方もある。一方で、分子時計にも遺伝子多型が存在し、個体内変動の個体差ともいえる。時間生物学を分子生物学のように、学問として整理体系化するとなると研究対象が多岐にわたり、それに時間の要因を加味すると守備範囲が膨大になる。むしろ、時間生物学を既存の学問分野に応用する試みが研究者人口の確保につながるのではなかろうか。

時間生物学は総合的学問で、各専門領域に根付かなかったとの意見もある。一方で、メジャーな専門領域の中に位置していても生物学の急速な進歩の中で、新たな領域を開拓していくことは容易いことではない。各専門領域の中での存在価値をアピールし、次世代人材を育成することの積み重ねがとても大切であると感じる。最近になって、各種専門領域に時間〇〇学といった名称が増えてきており、時間生物学の研究が専門領域で評価された一つの現れであろう。ちなみに私の専門領域では、時間治療学、時間薬理学、時間薬剤学、時間薬物動態学、時間栄養学が定着しつつある。一方で、創薬を指向した時間生物学者も増えていることも事実である。先人たちの努力により時間〇〇学を耳にすることも珍しいことではない。皆様の専門領域である「〇〇学」に「時間生物学」を応用し、「時間〇〇学」を一つずつ増やすことも大切であろう。

ヒトの体内時計（3）

本間 研一^{1,2}✉

1: 北海道大学 名誉教授

2: アシヨフ・ホンマ記念財団 理事長

これまで、哺乳類の体内時計の研究はマウスやラットなど夜行性げっ歯類を対象として発展してきた。しかしそこで明らかにされた体内時計の諸性質は、そのままヒトに当てはまるわけではない。例えば、げっ歯類の行動はヒトの様に集約化（consolidate）されておらず、行動リズムは連続照明下で容易に不鮮明になる。ヒトでは光よりも社会的スケジュールなどの非光因子がより強い同調因子となっているが、げっ歯類では非光同調は皆無ではないが一般的ではない。ヒトの体内時計でみられる自発的な内的脱同調はげっ歯類ではこれまで報告がない。著者らは、覚醒剤の慢性投与により、前述のヒトに特有な諸性質がげっ歯類の体内時計に発現することから、リズム現象に見られる差異は覚醒レベルの差によるものとの仮説を立てた。ヒトは進化の過程で大脳皮質が発達（皮質化）し、覚醒レベルが格段に上昇したものと思われる。ヒトでも、覚醒レベルが低いと考えられる乳幼児や高齢者では、睡眠や覚醒の分断化と自然周期（昼夜、季節）へのより強い依存が知られている。本稿では、ヒト睡眠覚醒リズムの振動源と体内時計の発振システムについて、モデル動物から得られた実験結果を参考に考察する。

ヒトの体内時計（3）の目次

3. 行動（睡眠覚醒）リズムの進化

(1) Basic Rest-Activity Cycle (BRAC)

(2) 概日リズムからの独立

(3) バウト振動体

4. 非視交叉上核振動体の進化

(1) 行動から概日振動へのフィードバック

(2) 相対的協調（Relative co-ordination）

5. ヒト体内時計のモデル動物

(1) 覚醒剤

(2) メタンフェタミン誘導性行動リズム

1) リズム周期

2) 同調性

3) 睡眠構造

(3) MAP 誘導性振動体（MAO）

6. もう一つの2振動体モデル

(1) 2相性の睡眠

(2) 行動リズムの光周期変動

(3) 明暗サイクルへの再同調

3. 行動（睡眠覚醒）リズムの進化

ヒトの行動（睡眠覚醒）リズムとげっ歯類等のそれを比較して気づく大きな差異は、行動リズムにおける単相性、多相性の相違と、自発的な内的脱同調の有無である。私の知る限り、げっ歯類で自発的な内的脱同調の例は報告されていない。この2つの違いは、お互いに関連していると思われる。

(1) Basic Rest-Activity Cycle (BRAC)

夜行性のラットやマウスの行動リズムは多相性で、夜は1時間から2時間持続する活動の塊（バウト）が連続してみられるし、昼にも低振幅であるが同様の活動が散見される。生後3週で離乳した雄ラットの明暗条件下（LD12:12）における自発行動リズム（15分間隔の計測）を、離乳2週間後から10日間カイ二乗ペリオドグラムで周期解析すると、成分として24時間の他に、4~6時間、8時間、12時間付近に有意なピークがみられる¹。このうち、4-6時間周期が前述の活動バウトである。また、成獣ラットを200ルクスの連続照明下におくと、概日周期は25-26時間に延長し、そのうち有意な周期性は見られなくなるが、活動バウトは存続し、その平均周期は5.1時間（SD = 1.06、n = 9）である²。このような短周期行動リズムは多くの

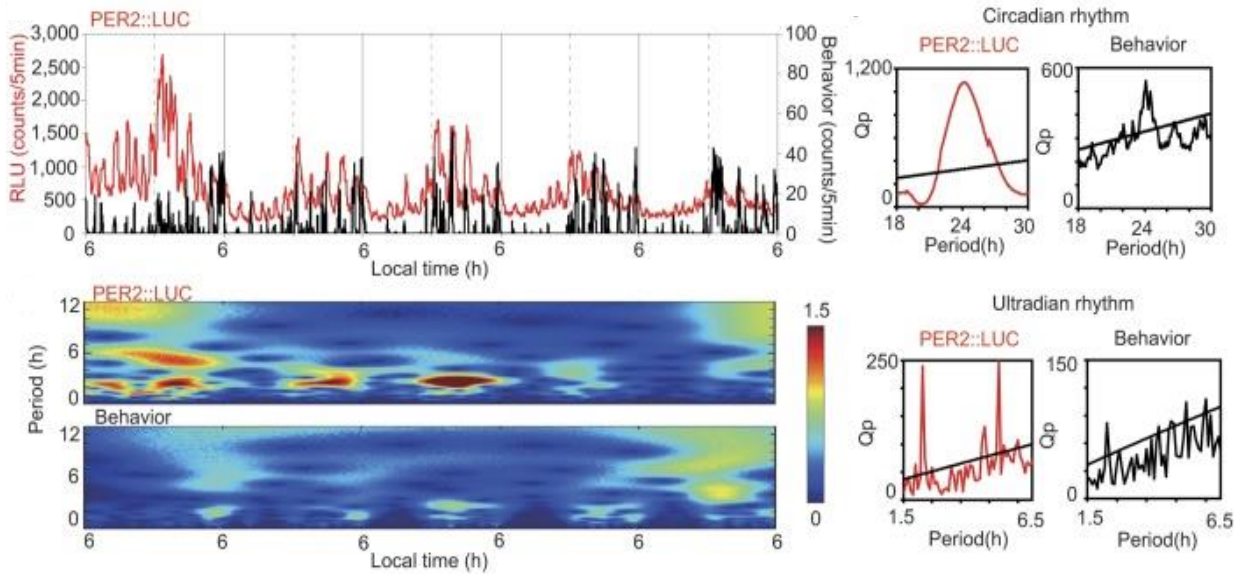


図1 自由行動マウスの視交叉上核における時計遺伝子産物 (PER2) の超日リズム。左上段は4サイクルに渡る PER2 発現 (赤) と自発行動 (黒) の時系列データ。なお PER2 発現量は相対的発光量 RLU (Relative Light Unit) で表す。左下段はその超日周波数帯域における Wavelet スペクトラム。右図は、概日周波数帯域と超日周波数帯域のカイニ乗スペクトグラム。文献 16 より引用。

動物で確認されている³。N. Kleitman⁴はこれを Basic Rest-Activity Cycle (BRAC) と呼んだ。

良く知られているように、一夜の睡眠ではレム睡眠とノンレム睡眠が 90~120 分間隔で出現する。一般に睡眠の前半に出現するレム睡眠は短く、後半に長くなる。一方、ノンレム睡眠は睡眠前半に深く、長く、睡眠後半に浅く、短くなる。しかし、この特徴的な睡眠構造は睡眠それ自体の性質ではなく、概日リズムと睡眠前の覚醒量に依存している^{5, 6}。レム睡眠の出現は概日リズムに依存しており、レム睡眠を発生させる睡眠のウィンドーが概日リズムのどの時間帯に設定されるかで、睡眠構造が変わる。例えば、内的脱同調の際に、睡眠初期にレム睡眠が現れることがある⁵。一方、ノンレム睡眠、特に徐波 (0-2 Hz) が多く出現する徐波睡眠は先行する覚醒期の長さや覚醒の程度によって変化する⁷。ただし、睡眠の長さは概日リズムの支配下にあり、徹夜に引き続く回復睡眠の長さは先行する覚醒の長さよりも、概日周期のどのタイミングで睡眠を取ったかによる⁸。この結果を根拠に覚醒閾値が概日リズムに支配されるという2過程モデルが考案された (第1部参照)。

ヒトの行動リズムは、生後発達の初期は多相性であり⁹、単相性の覚醒と睡眠は生後しばらく経たないと形成されない。また、高齢者では昼間に何回もうたた寝し、夜の睡眠時にはしばしば中途覚醒する。青年でも、日中の眠気には 90 分から 120 分の周期性がある¹⁰。この他、覚醒中の胃の収縮や腸の蠕動運動¹¹にも

短周期の周期性がみられる。これらのリズムは超日性 (ultradian) リズムと呼ばれる。

(2) 概日リズムからの独立性

これら超日性リズムの起源は不明であるが、個々の行動バウトの振幅や周期、位相は概日リズムの影響を受けて変わる。ラットの視交叉上核を破壊、あるいは島状に他の脳部位から切り離しても活動バウトは存続するが、その周期は 1/2 に減少する¹。また周期のばらつきが大きくなる。生体では、視交叉上核の電気活動にも短周期リズムが認められ、電気活動の高まりと行動バウトが時間的に一致している¹²。しかし、超日リズムの振動源は視交叉上核ではない。なぜなら、視交叉上核破壊でも超日成分が残り、ラットやマウスの生後発達のごく初期、視交叉上核には概日リズムが発現している時期、行動は超日性でリズムを刻んでいる¹³。さらに、視交叉上核単独の培養系では電気活動¹⁴や細胞内 Ca¹⁵の変動に超日成分は認められないが、視交叉上核を視床下部に付けたまま培養すると、超日成分が現れる¹⁵。興味深いのは、生体で視交叉上核の時計遺伝子発現リズムを発光レポーターで測定すると、概日周期以外にも超日周期が認められ、その振幅は概日リズムの位相に依存している¹⁶ (図1)。この超日リズムは同時に測定した行動バウトと時間的にほぼ一致しているが、活動量と発光量には一定の相関はない。この結果は、超日リズムの概日時計からの独立性を示している。

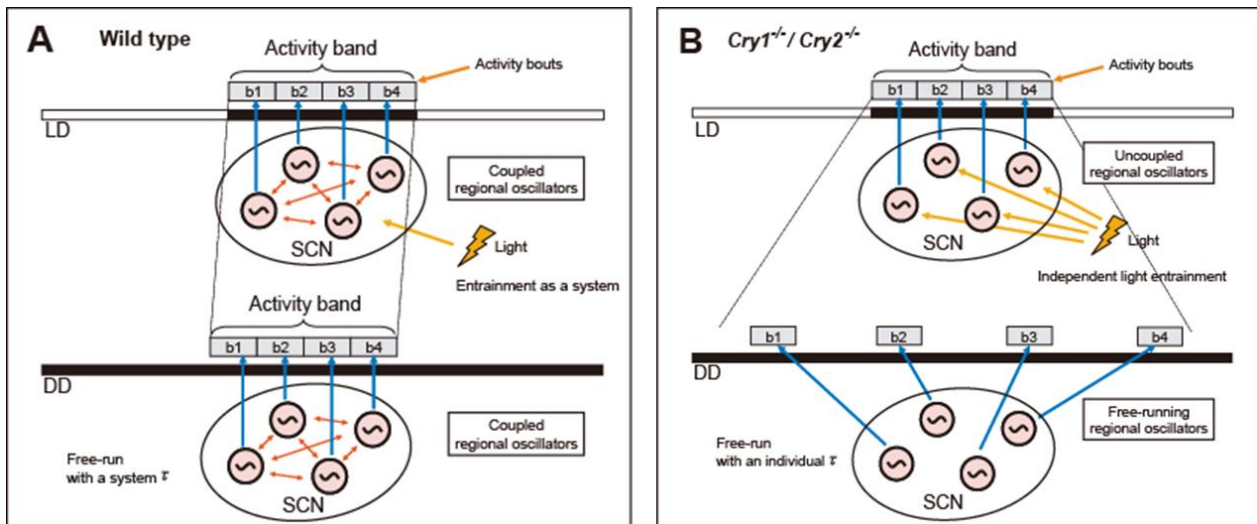


図2 バウト振動体仮説

Aは野生マウス、Bは *Cry1/Cry2* ダブルノックアウトマウス (*CryDKO*) における概念図。ここでは、視交叉上核内の複数の下部概日振動体が独自の振動機構に駆動される個々の行動バウトを支配するモデルとなっている。野生マウスと *CryDKO* マウスの違いは、視交叉上核内における下部振動体群の結合の有無である。*CryDKO* マウスの下部振動体群は個々に明暗サイクルに同調するので、24時間サイクルの行動リズムが見えるが、恒常暗ではそれぞれフリーランして脱同調する。文献 18 より引用。

(3) バウト振動体

超日リズムにも、その周期を刻む自律性の振動体が存在するのだろうか。一般に超日リズムの周期は不安定で、バラつきが大きい。またすでに述べたように、超日リズムは概日リズムに影響され、その位相に応じて行動バウトの振幅や周期が変わる。時計遺伝子 *Cry1*、*Cry2* のダブルノックアウト (*CryDKO*) マウスの行動リズムは、明暗サイクル下では一見同調したリズムがみられ、暗期に行動バウトが数個出現する。ただし、個体によっては明期の終了から暗期にかけて行動がみられることもあり、光のマスク現象だけでは説明できない。*CryDKO* マウスを恒常暗に移すと行動の概日リズムは消失するが、明暗サイクル下で見られた行動バウトは1~2サイクル継続する。このマウスに覚醒剤、メタンフェタミン (MAP) を飲水に混ぜて投与すると、行動バウトが結合してより長い行動バウトになり、24時間に近い周期あるいは30時間に近い周期で振動し始める¹⁷。

これらの結果は、*Cry1*、*Cry2* が概日振動に必須であるとの仮説とは合い入れず、*Cry* の機能を代行する分子の存在を示唆しているが、概日リズムと行動バウトの特別な関係も示している。著者らは¹⁸ 行動バウトを直接駆動する多数の非 SCN 概日振動体 (バウト振動体) を想定し、個々の周期は24時間を中心として広く分布する(18~30時間)と仮定した (図2)。バウト振動体は、視交叉上核の概日振動体が機能しているときは、その支配下において相互同調し概日行動リズム

を形成する要素となるが、視交叉上核破壊や *CryDKO* で概日振動体が機能しないときは、脱同調して超日性となる。このバウト振動体仮説では、超日リズムを駆動する振動体を仮定する必要はなく、個々の行動バウトを支配する複数の概日振動体で超日リズムは説明できる。

4. 非視交叉上核振動体の進化

(1) 行動から概日振動へのフィードバック

げっ歯類や鳥類で確立されている環境光とフリーラン周期の関係は、ヒトでは0.5ルクスから1,000ルクスの間では明確でない¹⁹。一方、S. Campbellらは、外界の同調因子を除いた地下の隔離実験室で、被験者の行動(食事や昼寝)を全く制限しない時間カオス実験 (Chronochaos) では体温リズムのフリーラン周期が有意に短縮すること²⁰、また意味ある活動(読書、音楽、執筆など)を一切禁止する非同調実験 (disentrainment) では睡眠が2相性になり、体温リズムが最低値になる時刻と最高値になる時刻に発現すること²¹を示し、意識的な行動から概日時計へのフィードバックの存在を示唆している。げっ歯類ではフリーラン周期が活動の質で変化することが知られており、輪回し運動はフリーラン周期を短縮する²²。

ヒトのフリーラン周期には男女差が知られており、女性で短い²³。一方、マウスでは男性ホルモン(テストステロン)が行動リズムの周期に影響することが報告されており、去勢(精巣摘出)でリズム周期が延長し、テストステロン投与で短縮する²⁴。これらの結果

は、男性ホルモンが概日時計に直接影響した可能性の他に、ホルモンにより高まった日中の活動レベルが概日リズムへフィードバックした可能性も示唆している。

(2) 相対的協調 (Relative co-ordination)

2つの自律的振動が不完全に同調しているとき、相対的協調と呼ばれる特徴的な現象が示される²⁵。その良い例が内的脱同調状態にあるヒトの体温リズムと睡眠覚醒リズムに見られ、リズム周期が周期的に変わり、それと同時に睡眠(覚醒)の長さに特徴的な変化が出る(第2部参照)。次のモデルの章でも述べるが、MAPをラットに慢性投与すると、行動リズムは相対的協調を示し、行動(休息)の長さも周期的に変化する²⁶(図3)。この行動リズムは視交叉上核概日振動体から脱同調したMAP誘導性振動体(MAO)の強い影響を受けるが、概日振動から完全に独立しているのではなく、概日振動のCT12付近から始まる行動リズムは位相後退が大きく、活動期も長い。一方、CT24付近から始まる活動リズムは位相後退が小さく、活動期も短い。これはヒトの内的脱同調で、体温リズム(概日リズム)の頂値で始まる睡眠は長く(活動期は短く)、底地で始まる睡眠は短い(活動期は長い)ことと対応している^{27,28}。第2部で触れたように、活動期の長さは行動リズムの開始位相を駆動するE振動体と終了位相を支配するM振動体の位相差と関連する。MAPリズムに見られる相対的協調は視交叉上核破壊ラットでは現れないので、この現象はMAPリズムの背後にある振動体(MAO)と視交叉上核振動体の相対的協調と見なすことができる。さらに相対的協調に伴い活動期(休息期)の長さも変化するので、MAO振動体とE、M振動体との個別の相対的協調を想定することができる。しかし、この問題に関してはさらなる検討が必要である。

5. ヒト体内時計のモデル動物

ヒト体内時計の特徴的な性質とそのメカニズムを解明するためには、適切なモデル動物を用いることが必須である。モデル動物の必要かつ十分条件は、睡眠覚醒が単相性であり、睡眠覚醒リズムと概日リズムが自発的に内的脱同調を起こすこと、また睡眠覚醒が概48時間、概72時間リズムを示すことである。これらの条件を満たす動物は自然界ではまだ報告がないが、覚醒剤の慢性投与により類似の現象を誘導することができる。

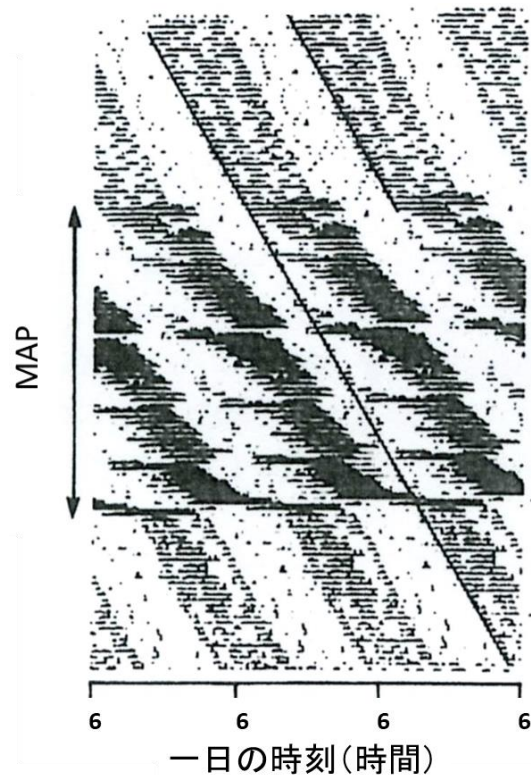


図3 MAP誘導性行動リズムの内的相対的協調
眼球摘出ラットのフリーランニング行動リズム。縦軸矢印の期間にMAPを投与している。MAP投与後、行動リズムは徐々に位相後退し、開始位相がCT24に近づくとき位相ジャンプするとともに活動期が延長する。この現象が10~12サイクルごとに繰り返される。MAP投与を中止した後みられる行動リズムの位相は、MAP投与前のリズム位相の延長線上にあり、概日振動の周期は変化していないことが判る。この相対的協調は視交叉上核概日振動とMAOと間で生じた内的相対的協調と考えられる。文献26から引用。

(1) 覚せい剤

MAPやアンフェタミンなど、一般に覚せい剤と呼ばれる物質は脳内のドーパミン系を刺激し、覚醒レベルを上げる。多くは食欲を低下させ、作用が強いと多幸感、震え、幻覚妄想なども現れる。依存性が強く、逆耐性が生じる。

明暗サイクルに同調したラットやマウスにMAPを飲水に溶かして慢性投与すると、夜間の活動レベルが上昇するだけでなく、活動や休息が連続的になる²⁹。また、行動リズムに著明な変化がみられる。まず、行動時間帯が暗期の後半に位相後退し、そのうち暗期から外れてフリーランに似た状態となる。視交叉上核破壊ラットでは、MAP投与により多相性の行動がいくつかの行動バウトに集約され、そのうちにはっきりとした活動期と休息期をもつ概日性の行動リズムが形成される(図4)。MAPにより発現する行動リズムが、飲水行動に周期性を作り出した可能性、たとえば

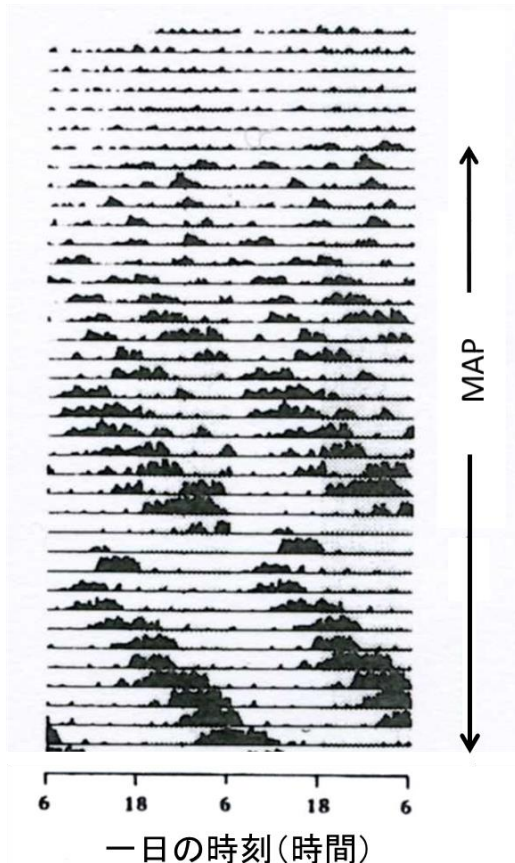


図4 MAP誘導性行動リズムの成立過程
縦軸矢印の範囲がMAP投与期間。MAP投与後、個々の活動バウトの振幅、持続時間ともに大きくなり、それらが融合して単相性の活動期を形成している。文献30から引用。

MAP含有水の嗜癖的飲水とその中断に起因する可能性は、オスモティック・ミニポンプでMAPを持続的に投与しても同様の行動リズムが発現することから否定される³⁰。

(2) メタンフェタミン誘導性行動リズム

1) リズム周期

MAPにより誘導される行動リズムは通常の行動リズムと大差ない。視交叉上核破壊ラットを用いた実験で、MAPの濃度とリズム周期には正の相関があり、濃度が高いほど周期は長い。また、活動期(α)と休息期(ρ)の比 α/ρ 比はリズム周期と逆相関する³¹(図5)。つまり、連続相関係数は負である。したがって、この周期性の背後に自律振動系の存在が推測される。なお、特に前兆もなく突然周期が2倍の長さになり、その際活動期が大幅に延長する³²。この現象は、ヒトの睡眠覚醒リズムでみられる概48時間(circadian)リズムに相当する。一方、視交叉上核概日リズムはMAP投与の影響をほとんど受けない。概日時計にフ

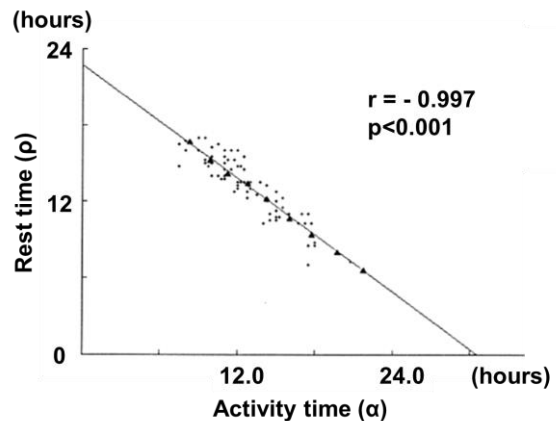


図5 MAP誘導性行動リズムの連続相関
視交叉上核を破壊したラットにMAPを投与したのちに出現するMAP誘導性行動リズムの連続する活動期(α)と休息期(ρ)の相関。相関係数は負である。文献31から引用。

ィードバックしない非ストレス型行動計を用いると、MAP投与で行動リズムが大きく変化しても、概日振動のフリーラン周期は変わらない²⁶。また、明暗サイクルに同調している視交叉上核時計遺伝子の概日リズムや血中メラトニンリズムにも影響しない³³。

以上の実験結果から、以下の仮説が導き出せる。通常概日振動体に強く支配されているラットの行動は、MAP投与で新規に成立したと考えられる振動体により強く影響されるようになり、視交叉上核概日振動体の支配から離れる。ただし、概日振動体の影響が完全に無くなったのではなく、相対的協調として現れる。MAPは個々の活動バウトを結合させ、連続した活動期を作り出している。

2) 同調性

MAP誘導性行動リズムは明暗サイクルには同調しない。しかし、周期的な給餌には同調する³⁴。給餌のタイミングと行動リズムの位相関係はリズム周期に影響され、周期が長いと、行動開始位相は給餌時刻に対して相対的に後退する。これは制限給餌の周期を変化させて時に見られる給餌前活動ピークと給餌との位相関係の変化に対応する³⁵。視交叉上核を破壊したマウスでは、MAP投与時刻から行動リズムが出現し、アドリブ投与に変えると、その時刻から独自の周期でフリーランする³⁶。

3) 睡眠構造

MAP慢性投与ラットの脳波を測定すると、休息期の前半に徐波睡眠に相当する δ パワーが高くなる。また、睡眠後半に β パワーが高くなり、レム睡眠を頻発していることを示唆する。ただし、人に見られるよう

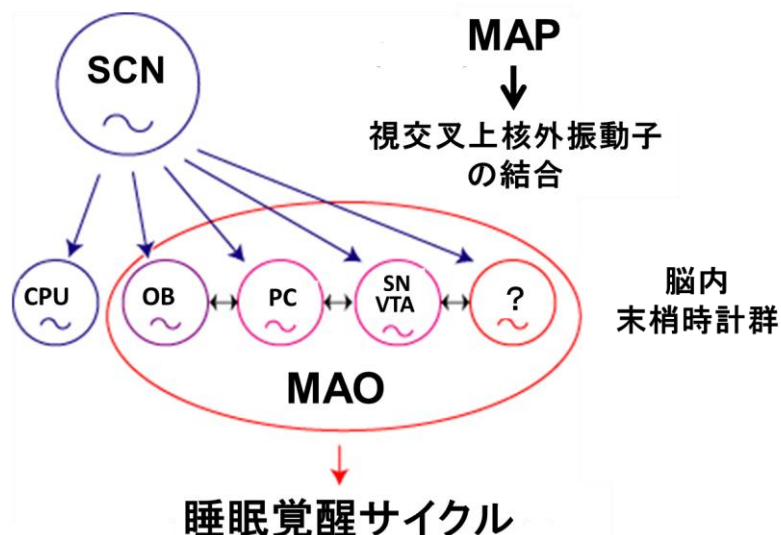


図6 MAOの複合振動体モデル

MAP投与をしていない時は、行動バウトを駆動する脳内末梢時計は視交叉上核(SCN)概日振動体に同調している。MAP投与により視交叉上核外の概日振動子が相互同調して、あらたな複合概日振動体(MAO)を形成する。MAOはMAP誘導性行動リズム(睡眠覚醒サイクル)を駆動する。文献36から引用。

な短周期の周期性ははっきりしない。視交叉上核を破壊したラットで脳波を測定すると、 δ パワーはあまり変化しないが、 α パワーが減少する³⁷。

(3) MAP誘導性振動体(MAO)

すでに述べたように、MAP誘導性行動リズムは、活動期、休息期が単相性である、概日リズムから脱同調し、リズム周期は24時間よりかなり長く概48時間リズムを示す場合もある。また光サイクルよりも非光サイクルに同調するなど、ヒト睡眠覚醒リズムに特有と思われる諸性質を示す。これらの性質は、無処置動物では見られない。このことから、MAP誘導性行動リズムはヒト睡眠覚醒リズムのモデルとなりうる。

ではMAP誘導性リズムの発振原はどこで、振動メカニズムはいかなるものであろうか。まず発振原であるが、MAPの作用部位がドパミン神経であることから、黒質・外側被蓋野、線条体(淡蒼球、尾状核)、大脳皮質、嗅珠などの脳内ドパミン系が想定される。これらの部位にはいわゆる末梢時計が存在し、視交叉上核からは独立して概日振動をしている。これらの内、MAPの慢性投与でリズム位相が変わる脳部位と変わらない脳部位があり、変わる脳部位がMAOの影響を受けたところと考えられる³⁸。

ところで、MAOはもともと脳に存在している振動体がMAPにより変化(例、振動力の増大)したのか、あるいはMAPによって新たに誘導(形成)されたものなのかは不明である。著者らは、MAO

はMAP投与で新しく形成された振動体で、既存の複数の振動体(末梢時計)が結合したものと考えている。またMAPの作用部位は当該振動体そのものではなく、振動体を結合する同調機構と思われる。この点において、Menakerら³⁹が命名したMSCO(Methamphetamine Sensitive Oscillator)とは見解が若干異なり、MAO(Methamphetamine Induced Oscillator)と名付けた所以である。つまりMAOは既存の末梢時計群の結合状態を変えることにより成立した集合振動体(population oscillator)である。MAP行動リズムの成立とともに、それまで視交叉上核概日振動体の支配下にあった行動リズムは、その支配から抜け出る。これも、視交叉上核振動体と末梢振動体群の結合が弱くなったため、別の表現をすれば、末梢振動体が結合したことにより相対的に振動力が強くなったことで、視交叉上核振動体の一方的な支配から脱したともいえる。いずれにせよ、これは視交叉上核概日振動体からの脱同調であり、相対的強調はあるものの、MAOはほぼ独自の周期を刻んでいる。図6にMAO成立のモデル図を示す³⁶。

MAOを構成する視交叉上核以外の脳内末梢時計の全貌はまだあきらかではない。しかし、ヒトにおける大脳皮質の進化と複雑な社会システムにより、覚醒レベルを上昇させる覚せい剤と同じ効果が生じ、睡眠覚醒リズムを直接駆動する振動体が発達したと仮定することは、それほど荒唐無稽ではない。一方、時計遺

伝子をノックアウトした動物にも MAO 行動リズムは発現することから⁴⁰、その振動機構は概日振動とは異なるものかも知れないが、CryDKO マウスでも出生の初期には概日リズムが発現していること⁴¹、長期間の連続照明暴露で概日リズムは成獣でも認められることから⁴²、概日振動そのもののメカニズムについてもさらに検討する必要があるだろう。

6. もう一つの2振動体モデル

これまで、ヒト体内時計を構成する振動体として、光同調する視交叉上核概日振動体と非光同調に関わる行動（睡眠覚醒）リズム振動体を想定した2振動体仮説について述べてきた。しかし、動物の体内時計には、Pittendrighによって提唱されたもう一つのE、M2振動体仮説がある。この仮説は、行動帯が2つの部分に分離するスプリッティング現象が基礎となって成立した⁴³。

(1) 2相性の睡眠

ヒトの睡眠覚醒リズムも季節の影響を受け、振動周期や睡眠の長さを変えるが、その現象にE、M振動体に相当する2振動体システムが存在するかどうかは結論が出ていない。T. Wehr⁴⁴は、短日（LD 6:18）を模倣した明暗サイクル下で血中メラトニンリズムが2相性を示すと報告したが、これは女性被験者にのみ認められ、男性被験者では確認できていない。一方、隔離実験では睡眠覚醒リズムが2相性になる短周期脱同調が知られており、時間生物学的カオス実験でも睡眠は2相性を示す。これらが2振動体の存在を反映しているのかもしれない。

ヒトが単相性の睡眠を取るようになったのは、それほど昔のことではないらしい。R. Ekirch⁴⁵によれば、人工照明が一般社会に普及する産業革命以前は、日が短くなる冬季に2度寝が普通であったらしい。人は日没後（午後6時過ぎ）床に入り睡眠を取る。これを第

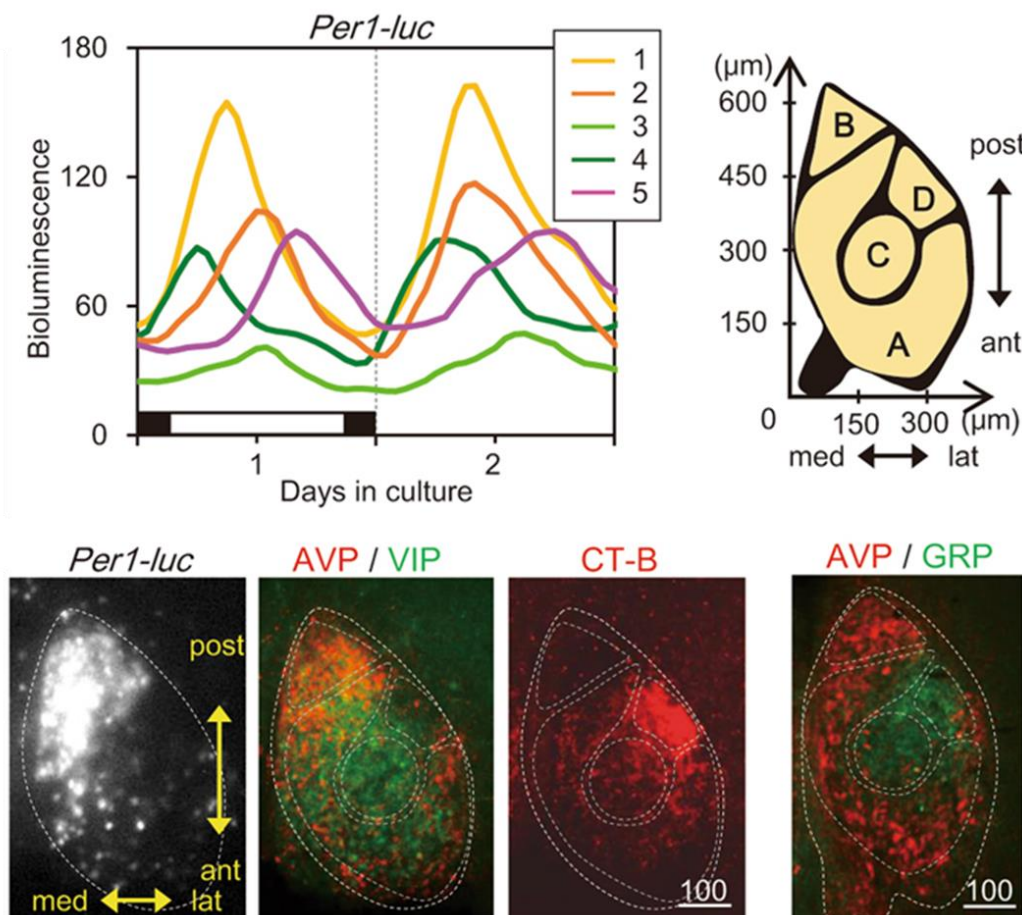


図7 視交叉上核内のE,M振動体の局在

上段左は、長日条件（LD18:6）に暴露したマウスの培養視交叉上核における部位別時計遺伝子（*Per1*）発現リズム。部位によりリズム位相が大きく異なる。上段右図は、視交叉上核水平断面図における異なる概日振動の局在。A: E振動体に該当、B: M振動体に該当、C:明暗サイクルに直接反応する部位（マスクング?）、D:光入力部位。下段は視交叉上核水平断面における時計遺伝子、AVP、VIP、GRP、RHTトレーサー（CT-B: cholera toxin subunit B）の発現部位。文献52より引用。

1 睡眠 (first sleep) と言った。4~6 時間後の真夜中に一度起床し、軽い飲食などで 1~2 時間ほど過ごす。その後また床に入り、第 2 睡眠 (second sleep) あるいは朝寝 (morning sleep) を取った。夜明けと共に起床し、一日の活動が始まる。この睡眠覚醒パターンは夜行性げっ歯類にみられる 2 相性の行動、暗期の初めと終了時の活動の高まりを思い起させる⁴⁶。つまり、ヒトの睡眠や覚醒が単相性になったのは、人工照明で夜の活動が保証され就床が遅くなったことや、社会や労働の複雑化により日中の覚醒レベルが上昇したことと関係するかもしれない。では、活動期 (覚醒) や休息期 (睡眠) の長さが日長の影響を受けて変化するメカニズムは何であろうか。

(2) 行動リズムの光周期変動

自然界では、動物の活動期が季節によって大きく変化する事はよく知られており、種によっては特定の季節に活動成分が 2 つに分離するクレバスキュラー状態になる⁴⁷。第 2 部でも述べたが、ヒトでも社会的同調因子を除いた条件でも活動期は夏で長く冬で短い。またフリーラン周期が夏で長く、内的脱同調の頻度も高くなっている。

C. Pittendrigh⁴⁸ は、げっ歯類の活動期の光周期変動には 2 つの振動体が関与しているとの仮説を提唱した。すなわち、活動期の異なる位相を駆動する E (evening) 振動体と M (morning) 振動体である。この 2 つの振動体は振動共役しており、一定の位相関

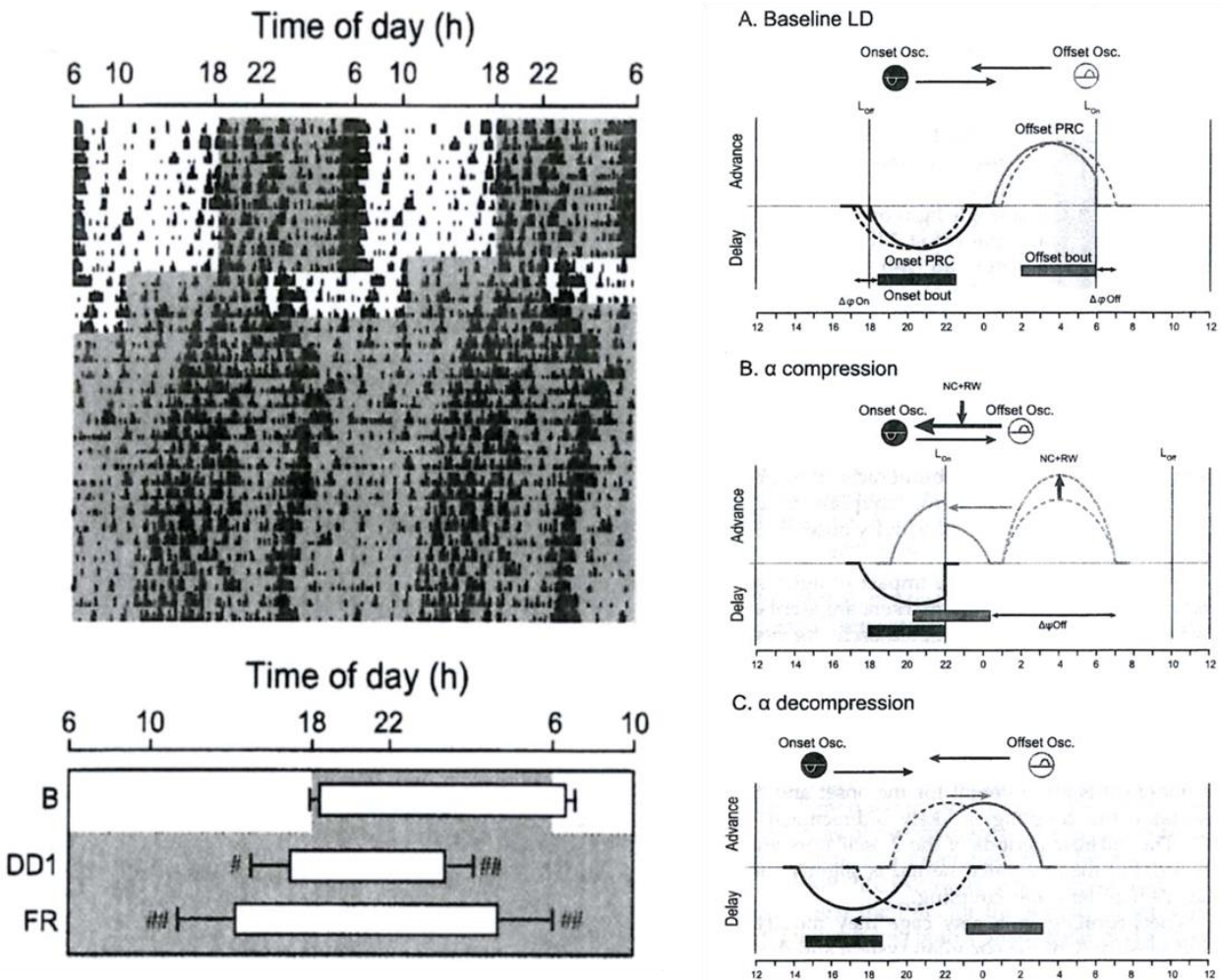


図 8 再同調時における、E, M 振動体の動態

左上図は、明暗サイクル (LD 12:12) を 8 時間位相前進させ、3 サイクル後恒常暗でフリーランさせたときのマウス行動リズム。位相前進の直後、行動終了位相 (M 振動体) が大きく前進しているが、行動開始位相はほとんど変化せず、その結果行動期の圧縮 (α compression) が生じた。連続暗で活動終了位相が後退して圧縮が解除され、定常状態に達した後、2 つの位相は同じ周期でフリーランした。左下図は、位相シフト前 (B)、シフト後連続暗に移した 1 日目 (DD1)、そして定常状態でフリーラン (FR) している行動リズムの位相の平均値と標準偏差 ($n=9$)。右図は、左図の解釈。E, M 振動体の光位相反応の違いと相互結合により、安定同調 (上)、再同調時の行動圧縮 (中)、その後の圧縮解除 (下) を示す。上向きおよび下向きの半円はそれぞれ、位相反応曲線の位相前進部と後退部を表す。黒横バーは E, M 振動体それぞれに支配される行動バウト群。文献 53 より引用。

係を保ちながら振動している。マウスでは、短日条件 (LD 6:18) で活動期は長く、長日条件 (LD 18:6) では短い⁴⁹。これが明暗サイクルのマスク効果ではないことは、引き続き恒常暗でフリーランさせると、活動期の長さが徐々に変化し、安定した定常状態になることから理解される。これら一連の研究から、E、M 振動体の固有周期は異なり⁴³、光に対する位相反応も異なること⁵⁰、振動共役が変化することによって振動体システムとしてのリズム周期が変化することが示唆されている⁵¹。なお、光周期で変化する活動期の長さとして視交叉上核内の 2 つの異なる概日リズムの頂位位相差に相関があることから、E、M 振動体は視交叉上核に存在していることが示唆された⁴⁹。また著者ら⁵²は、M 振動体は視交叉上核の尾部に、E 振動体は吻部から中央部にかけて存在していることを示している (図 7)。

(3) 明暗サイクルへの再同調

明暗サイクルを人為的に変位させた後の行動リズムの再同調をみる実験系は、時差飛行のモデルとしてよく利用される。このリズム再同調にも、E、M 振動体が関与している可能性が大きい⁵³。LD12:12 に同調しているマウスの明暗サイクルを、L を短縮する方法で 8 時間 LD の位相を前進させ、4 日後に DD に移す実験で、活動開始位相 (E 振動体) と活動終了位相 (M 振動体) は異なる反応を示す。最初の L の位相前進と一致して、活動終了位相が大きく前進する一方、活動開始位相はほとんど変位せず、その結果数サイクルで活動期の短縮 (α compression) が生じる。その後の DD で、活動終了位相は徐々に位相後退し、一方、活動開始位相は DD に入ってから初めて有意な位相前進を始め、活動期がある一定の長さには達したあと、活動終了位相と開始位相は同調してフリーランする。一方、位相後退では活動期の長さの変化はわずかに認められない。

この現象は、光に対する位相反応が活動開始位相 (E 振動体) と活動終了位相 (M 振動体) とでは異なることを示した実験結果⁵⁰から説明される。ラットの immediate PRC (光パルス直後の位相変位) は、活動開始位相を基準とした場合は位相後退部分しか存在しないが、位相終了位相を基準とした場合は位相後退部分と前進部分の両方が認められる⁵⁰。ただし、位相後退部分は振動共役による二次的結果の可能性はある。つまり、位相前進した最初の光は活動終了位相に大きな位相前進反応を起こすが、活動開始位相 (E 振動体) の位相反応は、光による位相後退反応 (前進

した明期は位相後退部分に入っている) と M 振動体との振動共役による位相前進反応の和となり、結果としてほとんど位相変位しないと考えられる。DD に移行すると、M 振動体の位相を前進させる光が消失したので、24 時間より長い固有周期と α compression の反動力によって位相後退し、活動期は長くなる (α decompression)。活動開始位相は光に対する位相後退反応が消失したため、固有周期 (< 24 h) で位相前進する。振動体の位相関係があるレベルに達すると、2 つの振動体は同調してフリーランする。この一連の変化を図 8 に示す。類似した現象はハムスターの松果体 NAT リズムでも報告されている⁵⁴。ヒト体内時計の再同調にも同じ現象が認められるかどうかは、興味ある課題である。

結語

1984 年に、S. Daan と A. Borbély により提唱されたヒト睡眠覚醒リズムの 2 プロセスモデルは、美しい仮説ではあるが発表された当初から疑問はあった。この仮説は、もともと Borbély が断眠後の睡眠の長さの概日リズム依存性を説明するために考案されたもので、Daan がそれを利用し、睡眠覚醒リズムの内的脱同調を説明しようとした。しかし、S プロセスや睡眠・覚醒閾値は未だその存在は証明されておらず、また睡眠の長さの概日リズム依存性はこのモデルでなくても説明が可能である。これまで、ヒト体内時計に特有である活動期の集約 (単相性)、内的脱同調、概 48 時間リズムを解明する適切な動物モデルがなかった。著者らは、メタンフェタミン慢性投与ラット、マウスが行動学的にヒト体内時計と類似した現象を示すことから、その振動システムの解析を行ってきた。そして、視交叉上核概日振動体から独立した睡眠覚醒リズム振動体を提唱した。これはラット、マウスの MAO と同一起源と考えている。

参考文献

1. Honma, K. & Honma, S. Ultradian rhythms in locomotor activity, deep body temperature and plasma corticosterone levels in rats: two different origins? In: *Ultradian Rhythms in Physiology and Behavior* (eds Schulz, H. & Lavie, P.) Springer-Verlag, Berlin, 77-94 (1985).
2. Honma, K. & Hiroshige, T. Endogenous ultradian rhythms in rats exposed to prolonged continuous light. *Am. J. Physiol.* **235**, R243-R249 (1978).

3. Schulz, H. & Lavie, P. *Ultradian Rhythms in Physiology and Behavior*. Springer-Verlag, Berlin, (1985).
4. Kleitman, N. The nature of dreaming. In: *Nature of Sleep*, (eds Wholstenholme, G. E. W., & O'Conner, M.). Churchill, London, 349-364 (1960).
5. Czeisler, C. A. *et al.* Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep* **2**, 329-346 (1980).
6. Zulley, J. Distribution of REM sleep in entrained 24 hour and free-running sleep-wake cycles. *Sleep* **2**, 377-389 (1980).
7. Webb, W. B. & Agnew, H. W. Jr. Stage 4 sleep. Influence of time course variables. *Science* **174**, 1354-1356 (1971).
8. Åkerstedt, T. & Gillberg, M. The circadian variation of experimentally displaced sleep. *Sleep* **4**, 159-169 (1981).
9. Hellbrügge, T. The development of circadian and ultradian rhythms of premature and full-term infants, In: *Chronobiology* (eds Scheveing, L. E., Halberg, F., & Pauly, J. E.) Igaku Shoin LTD, Tokyo, 339-341 (1974).
10. Lavie, P. & Scherson, A. Ultrashort sleep-waking schedule. I. Evidence of ultradian rhythmicity in "sleepability". *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* **52**, 35-42 (1981).
11. Vantrappen, G. *et al.* Motilin and the interdigestive migrating motor complex in man. *Dig. Dis. Sci.* **24**, 497-500 (1976).
12. Yamazaki, S. *et al.* Rhythmic properties of the hamster suprachiasmatic nucleus in vivo. *J. Neurosci.* **18**, 10709-10723 (1998).
13. Honma, S. & Honma, K. Interaction between circadian and ultradian rhythms of spontaneous locomotor activity in rats during the early developmental period In: *Ultradian Rhythms in Physiology and Behavior* (eds Schulz, H. & Lavie, P.) Springer-Verlag, Berlin, 95-105 (1985).
14. Nakamura, W. *et al.* Regional pacemakers composed of multiple oscillator neurons in the rat suprachiasmatic nucleus. *Eur. J. Neurosci.* **14**, 666-674 (2001).
15. Wu, Y. E. *et al.* Ultradian calcium rhythms in the paraventricular nucleus and subparaventricular zone in the hypothalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **115**, E9469-E9478 (2018).
16. Ono, D., Honma, K., & Honma, S. Circadian and ultradian rhythms of clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus of freely moving mice. *Sci. Rep.* **5**, 12310 (2015).
17. Honma, S. *et al.* Circadian behavioral rhythms in *Cry1/Cry2* double-deficient mice induced by methamphetamine. *J. Biol. Rhythms* **23**, 91-94 (2008).
18. Honma, K. *et al.* Bout oscillators: Hypothetical circadian oscillators for activity bouts. In: *Dynamics of Circadian Oscillation in the SCN*. (eds Honma, K., & Honma, S.) Hokkaido University Press, Sapporo, 97-111 (2014).
19. Wever, R. The circadian system in man. Results of experiments under temporal isolation. Springer-Verlag, New York (1979).
20. 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).
21. Campbell, S. S. & Zulley, J. Ultradian components of human sleep/wake patterns during disentrainment. In: *Ultradian Rhythms in Physiology and Behavior*, (eds Schulz, H., & Lavie, P.), Springer-Verlag, Berlin, 234-255 (1985).
22. 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).
23. Wever, R. Properties of human sleep-wake cycles: parameters of internally synchronized free-running rhythms. *Sleep* **7**, 27-51 (1984).
24. Daan, S., Damassa, D., Pitterndrigh, CS., *et al.* An effect of castration and testosterone replacement on a circadian pacemaker in mice (*Mus musculus*). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72**, 3744-3747 (1975).
25. Aschoff, J. Free-running and entrainment circadian rhythms. In: *Handbook of Behavioral Neurobiology Vol.4 Biological Rhythms*, (ed

- Aschoff, J.) Plenum Press, New York, 81-93 (1981).
26. Honma, S., Honma, K., & Hiroshige, T. Methamphetamine effects on rat circadian clock depend on actograph. *Physiol. Behav.* **49**, 787-795 (1991).
 27. Czeisler, C. A. *et al.* Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science* **210**, 1264-1267 (1980).
 28. Zulley, J., Wever, R., & Aschoff, J. The dependency of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Arch.* **391**, 314-318 (1981).
 29. Honma, K., Honma, S., & Hiroshige, T. Disorganization of the rat activity rhythm by chronic treatment with methamphetamine. *Physiol. Behav.* **38**, 687-695 (1986).
 30. 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).
 31. Honma, S., & Honma, K. SCN-independent rhythms induced by methamphetamine: an animal model of sleep-wakefulness rhythm. In: *Sleep-Wakefulness* (eds Kumar, M., Mallick, H. N., & Nayar, U.) Wiley Eastern Limited, New Delhi, 78-84 (1993).
 32. Honma, K., & Honma, S. The SCN-independent clocks, methamphetamine and food restriction. *Eur. J. Neurosci.* **30**, 1707-1717 (2009).
 33. 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).
 34. Honma, S., Kanematsu, N., & Honma, K. Entrainment of methamphetamine-induced locomotor activity rhythm to feeding cycles in SCN-lesioned rats. *Physiol. Behav.* **52**, 843-850 (1992).
 35. Aschoff, J., von Goetz, C., & Honma, K. Restricted feeding in rats: effects of varying feeding cycles. *Z. Tierpsychol.* **63**, 91-111 (1983).
 36. 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).
 37. Endo, T., Honma, K., & Honma, S. Enhancement of wakefulness by chronic treatment with methamphetamine increases slow wave activity in rat. (in preparation) (2020).
 38. Natsubori, A., Honma, K., & Honma, S. Differential responses of circadian *Per2* expression rhythms in discrete brain areas to daily injection of methamphetamine and restricted feeding in rats. *Eur. J. Neurosci.* **37**, 251-258 (2013).
 39. Tataroglu, O. *et al.* The methamphetamine-sensitive oscillator (MASCO) in mice. *J. Biol. Rhythm.* **21**, 185-194 (2006).
 40. Mohawk, J. A., Baer, M. I., & Menaker, M. The methamphetamine-sensitive circadian oscillator does not employ canonical clock genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **206**, 3519-3524 (2009).
 41. Ono, D., Honma, S., & Honma, K. Cryptochromes are critical for the development of coherent circadian rhythms in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Nat. Commun.* **4**, 1666 (2013).
 42. Ono, D., Honma, S., & Honma, K. Postnatal constant light compensates Cryptochrome1 and 2 double deficiency for disruption of circadian behavioral rhythms in mice under constant dark. *PLoS One* **8**, e80615 (2013).
 43. 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).
 44. Wehr, T. *et al.* Bimodal pattern of human melatonin secretion consistent with a two-oscillator model of regulation. *Neurosci. Lett.* **194**, 105-108 (1995).
 45. Ekirch, A. Roger. *At Day's Close: Night in times past.* W.W. Norton & Company, New York (2005).
 46. Aschoff, J., & Honma, K. Art- und Individualmuster der Tagesperiodik. *Z. vergl.*

- Physiol.* **42**, 383-392 (1959).
47. Carcia-Allegui, R. *et al.* Locomotor and feeding activity rhythms in a light-entrained diurnal rodent, *Octodon degus*. *Am. J. Physiol.* **277**, R523-R531 (1999).
 48. 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).
 49. Inagaki, N. *et al.* Separate oscillating cell groups in mouse suprachiasmatic nucleus couple photoperiodically to the onset and end of daily activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 7664-7669 (2007).
 50. Honma, K., Honma, S., & Hiroshige, T. Response curve, free-running period, and activity time in circadian locomotor rhythm of rats. *Jpn. J. Physiol.* **35**, 643-658 (1985).
 51. Mieda, M. *et al.* Cellular clocks in AVP neurons of the SCN are critical for interneuronal coupling regulating circadian behavior rhythm. *Neuron* **85**, 1103-1116 (2015).
 52. Yoshikawa, T. *et al.* Localization of photoperiod responsive circadian oscillators in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Sci. Rep.* **7**, 8210 (2017).
 53. Yamanaka, Y., Honma, S., & Honma, K. Two coupled circadian oscillators are involved in nonphotic acceleration of reentrainment to shifted light cycles in mice. *J. Biol. Rhythms* **33**, 614-625 (2018).
 54. Illnerova, 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).



数理と実験でせまる生物の時間の謎

黒澤 元[✉]

理化学研究所 数理創造プログラム(iTHEMS)

20 世紀後半から現在まで、生物リズムに関する遺伝子やタンパク質の研究は驚異的に進んできた。現在、遺伝子やタンパク質についての知見を数理的アプローチによって統合すれば、遺伝子やタンパク質のことがわかる前から知られていた生物の時間の謎にせまれるかもしれない。ここでは主に、体内時計の温度補償性の数理的研究を紹介し、検証可能な予測を導けることを示す。特に、振動の振幅や波の形について理論的考察を行って、温度補償性のみならず、生物リズムの化合物スクリーニングなどにおいて振動の時系列の情報をより生かす方法も議論する。

1. はじめに

自然界には様々なリズムがある。被食者と捕食者の関係にあるカンジキウサギとオオヤマネコの個体数は約10年の周期で位相をずらして変動し、ヤリイカの巨大神経軸索の活動電位は数ミリ秒のオーダーで変動する。このようにリズムの周期は様々である。また周期だけでなく、「波の形」も色々ある。形が丸いリズムもあれば、矩形波状のリズムもある。波の形が対称のリズムもあれば、非対称のリズムもある。例え

ばヤリイカの活動電位は、38度において電位の増える時間帯と減る時間帯の長さがほぼ同じであるが、21度においては電位の減る時間帯の方がずっと長く非対称な波形である²。このように自然には色々な波形がある。

18世紀にJoseph Fourier氏は、全てのリズムは三角関数の足し算で表現できることを見出した ($\sum_j b_j \sin \omega_j t + c_j \cos \omega_j t$)³。ご存知のように、フーリエ解析を使えばリズムの周期を詳しく調べられる。

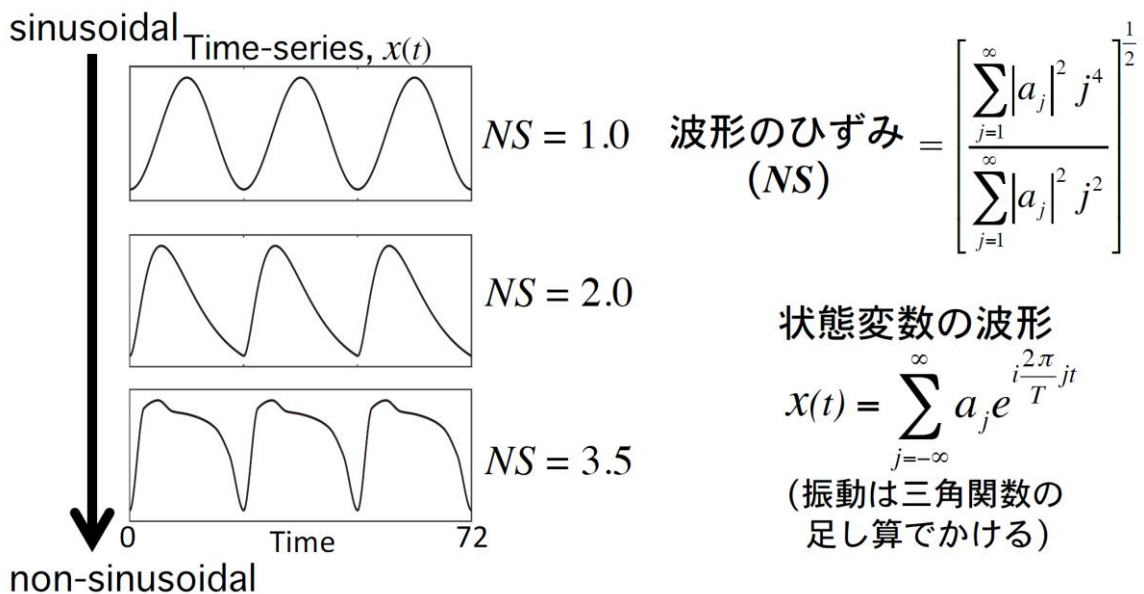


図1 波形のひずみを定量化するインデックス。時系列がサイン関数から離れている程度を表す。右下はフーリエ級数の複素数表示。文献4を改変。

「色々な波の形も周期のように一つの量で表せないだろうか？」実は可能である。全ての波は三角関数の足し算で表現できることから、三角関数についている係数を使って、周期だけでなく波の形も定量化できる。例えば、時系列が「サイン関数から離れている程度 (*non-sinusoidal power, NS*)」は図1のようなインデックスで表せることがわかっている⁴。時系列がサインであれば1、サインから離れば必ず1より大きくなる量である。インデックスのjは時系列に含まれる周波数の数を表す。このようなインデックスを手がかりに波の形の意味が分かるかもしれない。

いきなり数式の説明から始めてしまったが、私は数理モデルを用いて体内時計や冬眠の研究をしている。数理モデルの世界には、“All models are wrong. But some are useful” という統計学者George Box氏の言葉がある。数理モデルが自然現象をどのように記述したとしても、あくまで近似である。その点で全てのモデルが厳密には間違っているのであるが、数理モデルの中には役立つものもあるという意味である。私は、2011年にMichael Menaker氏が金沢の程肇氏の研究室を訪問されたときにお話しさせてもらって、この言葉を教わった。最初は英語が聞き取れなくて、「よくわからないが、あなたの数理モデルはwrongと言っているようだ。初対面で何も説明してないのに、なぜwrongと言うのだろうか。まずいなあ」と思ったのを覚えている。彼は言葉の意味をゆっくり教えてくれた。本稿では、簡単な数理モデルを用いて具体的な予測ができる、という話を紹介したい。

2. 数理モデルでせまる温度補償性の謎

ご存知のように、体内時計については遺伝子やタンパク質の研究が進み、多くのことが明らかにされてきた⁵。その中で、温度補償性は重要な未解決問題である。温度補償性とは、温度が変わっても体内時計の周期がほとんど変化しない現象である⁶⁻¹¹。生体内の反応速度の多くは、温度が10度上がると2~3倍になる。システムの構成要素が高温で速くなるのなら周期も短くなりそうなのに、周期がほとんど変わらないのはなぜだろう。

温度補償性の分子メカニズムを理解するため、「体内時計の発振に関わる全ての反応が高温で速くなる時、周期が安定になる条件は何か」という数学の問題に置き換えて考えることにする。全ての反応が高温で速くなると仮定する根拠はないが、簡単のためこのようにする。また、ショウジョウバエやマウスにおける実験結果にもとづき⁵、時計遺伝子の転写制御やタ

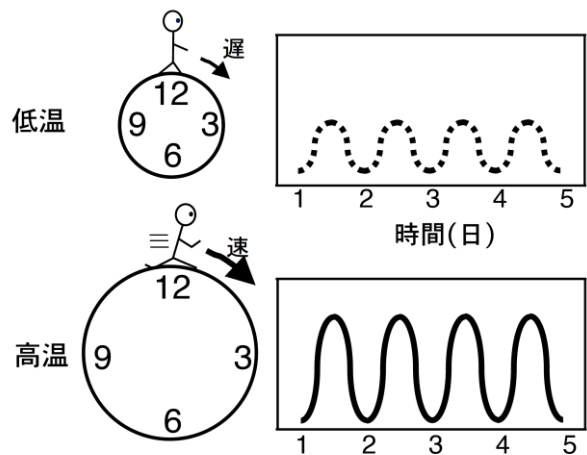


図2 温度補償性の温度-振幅カップリング仮説。
温度が上がって反応が速くなれば体内時計の周期は短くなりやすい。温度上昇とともに振幅を大きくすることで、温度に影響されずに時を刻める。

ンパク質のリン酸化によって概日リズムは生じるとする。数理モデルの周期をコンピューター上で調べると、温度が上がって反応が速くなると周期は短くなりやすいことがわかる。例えば、全ての反応速度が同時に2倍となれば、必ず周期は半分になる。しかし、反応によって速度の温度依存性が異なれば、全ての反応が速くなったとしても周期がほとんど変化しない場合がある。私たちは具体的な数理モデルを用い、周期を安定にするためには、高温で振幅が大きくなる必要があることを示した¹²。

なぜ振幅が重要なのか？上記のように高温で反応が速くなるとすると周期が短くなる傾向がある。しかし、温度とともに同時に振幅が大きくなると、遺伝子とタンパク質のダイナミクスがめぐる軌道が長くなるので周期の短縮効果を相殺し、周期を安定化する(図2)。以上の解析から、遺伝子活性リズムが高温で高振幅になることを予測した。共同研究者の重吉康史氏のグループがラット由来の培養細胞で時計遺伝子の活性リズムを計測したところ、予測通りほとんどの遺伝子の振幅は高温で大きくなっていった¹²。*Reverb-a*のように振幅が変化しない遺伝子もあったが、*Per2*や*Cry1*など多くの遺伝子で活性リズムの振幅は温度とともに大きくなった(図3)。興味深いことに、*Per2-luc*の遺伝子活性リズムの振幅は高温で小さくなる。これはLuciferase活性が高温で低くなるためであるようだ。最近、伊藤浩史氏らによってシアノバクテリアでも高温で概日リズムの振幅が大きくなることが報告されている¹³。もしかしたら、振幅と温度のカップリングは多くの種の周期の安定性

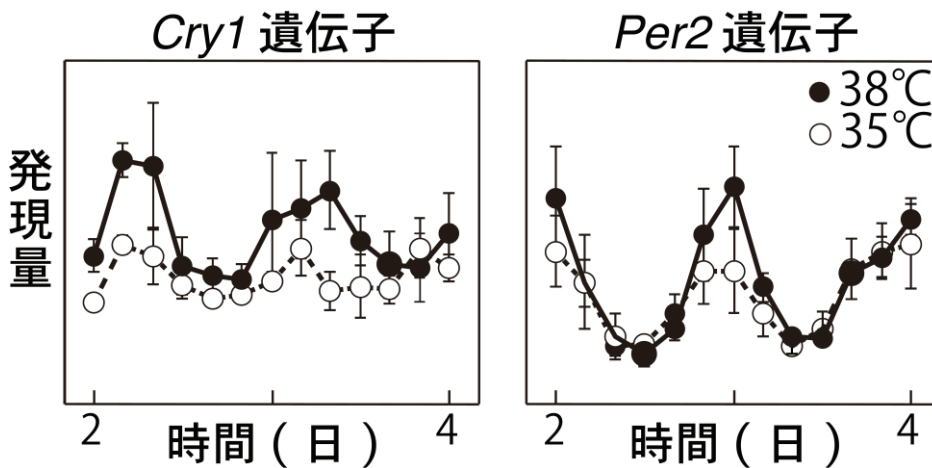


図3 ラット培養細胞における時計遺伝子発現の周期的変化とその温度依存性。文献12を改変。

に重要なものかもしれない^{8,12}。

3. 体内時計の数理モデルの仮定は正しいか？

数理モデルで振幅の調整が温度補償性に必要であると予測され、実際に細胞の実験で遺伝子活性リズムの振幅は大きくなっていった。これで温度補償性の問題は解決と言えるだろうか。最初に述べたように、数理モデルはあくまで現象の近似である。たとえ数理モデルの予測通りの結果が実験で得られたとしても、問題を解決したとは限らない。そもそもモデルの仮定として「全ての反応は高い温度で速くなる」としたがこれは正しいのだろうか。現実にはシアノバクテリア KaiC タンパク質の ATP 活性や⁹、マウスの酵素 CK1ε/d の PER2 タンパク質に対する活性¹⁰は、ともに温度に依存しないことが報告されている。これらの事実と数理モデルの仮定は矛盾する。仮定に間違いがあったのなら、振幅は温度補償性に重要ではないのだろうか。シアノバクテリアやマウスで示された一部の反応の温度非依存性に対応するため、次のように問題設定を変えることにする：「体内時計の発振に関わる反応には温度に依存しないものがある。それ以外の反応は高い温度で速くなるとすると、周期が安定になる条件は何か？」

4. 温度補償性に波の形が関係？

改めて温度補償性の条件を考えるため、具体的に数理モデルを示しつつ話を進める。なお数式の詳細にこだわる必要はなく、私たちの数理モデルから何がわかるのかお伝えできればと思う。20世紀後半から体内時計に関わる発見が蓄積されるにつれて、詳細なシミュレーターも提案されてきた。シミュレーターは現実の遺伝子の振る舞いを再現したり、変異体の振る舞いを予測できたりパワフルである¹⁴。一方で、複雑すぎて

何が重要なかわからない面もある。そこで全ての遺伝子やタンパク質を含む哺乳類体内時計シミュレーターを単純化した、簡単なモデルを用いる。

紹介する体内時計の簡単モデル(図4)は、大きく分けて2つの部分からなる⁴。一つはタンパク質による遺伝子活性の制御、もう一つはタンパク質の多段階リン酸化である。哺乳類では、翻訳後の PER2 タンパク質からたくさんのリン酸化タイプと複合体が作られるので、モデルでは多段階リン酸化プロセスとして表現することにする。全部で4種類のタンパク質からなる。mRNAのダイナミクスを無視し、mRNAからすぐにタンパク質ができるとした。この簡単な数理モデルは、よく研究されている Goodwin モデルとほとんど同じ形をしている¹⁵。大きな違いは Goodwin では、転写・翻訳制御の項を抑制タンパク質 (x_4) の減少関数としたのに対し、ここでは振動すれば関数の形は何でも良いとしているところである。転写をどのような関数で書くべきか本当のところはわからないので、自由度を持たせる方が良いと考えた ($f(x_4)$)。話がやや細かくなってしまったが、数理モデルについて適切にパラメータを選べば振動が起きる。

実は数理モデルが簡単なので、周期を解くことができる^{4,16}。「解くことができる」とはシミュレーションをしなくても周期の情報が得られるということである。式の細かい導出が本質ではないので詳しく述べないが、まず一番下の式で hx_3 を左辺に、 dx_3/dt を右辺にうつす。するとタンパク質 x_3 をタンパク質 x_4 の式で消去できる。この操作を繰り返すと4変数の数理モデルがタンパク質 x_4 だけの1変数モデルになる。次に時計タンパク質の変動は三角関数の足し算で表現できるはずなので、タンパク質 x_4 にフーリエ級数を代入する。こういった操作をいくつか実行すると、次の周期が出てくる。

Per, Cry, Bmalを含む体内時計シミュレーター(190変数)

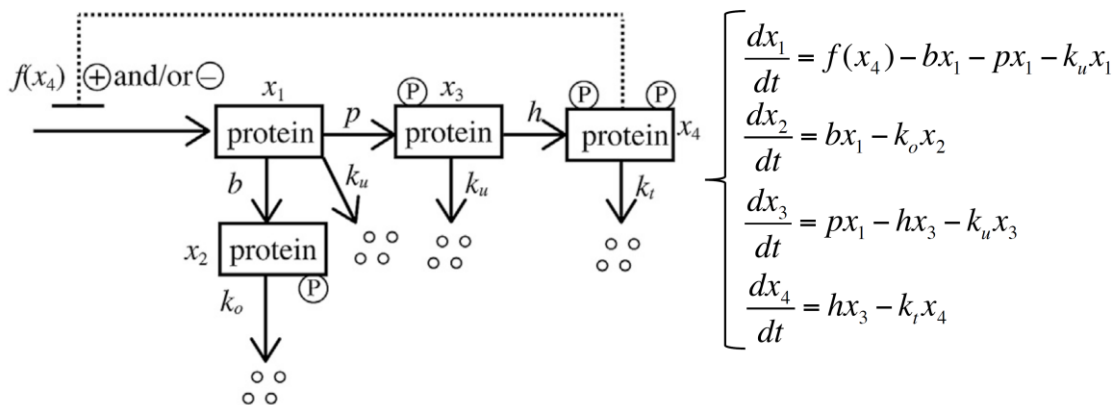


図4: 体内時計シミュレーターとその単純化モデル。哺乳類では、翻訳後のPER2タンパク質からたくさんのリン酸化タイプと複合体が作られる。具体的な遺伝子を含むシミュレーターの解析も有用であるが、低次元のモデルは解析しやすい。簡単モデルにおいて、反応レート**b**はPER2タンパク質のbTRCPサイト、**p**はFASPS primingサイト、**h**はFASPSクラスターの他のサイトのリン酸化に対応すると仮定する。

$$\text{周期} = 2\pi \left[\frac{\text{波形のひずみ(NS)}}{\text{反応レートの2次式(係数は全て正)}} \right]^{1/2}$$

周期が「波形のひずみ」のルートに比例しているという式である。分母の「反応レートの2次式」の係数は、全て正の数からなる。反応速度が分母に来ていることは、反応が速くなると周期が短くなりやすいことに対応する。

この周期の式から生物学としてどんなことがわかるのか？実は、温度補償性の必要条件がわかる(図5)。(係数が全て正なので)高温で反応レートが大きくなれば、必ず分母は大きくなる。そして温度補償性のためには、反応レートが周期を短くする効果を相殺するほど、高温で波形のひずみが大きくなる必要がある。温度補償性の必要条件である。この条件は、システムの一部が温度非依存であっても変わらない。なぜなら温度非依存な反応以外の反応(例えば分解や脱リン酸化)が高い温度で速くなれば、同じように分母が大きくなるからだ。もちろん全ての反応が温度非依存であれば温度補償性に波形のひずみは必要ない。しかしその場合は、高温で周期が少しだけ長くなる現象(over

compensation)⁶や温度サイクルへの引き込みを再現できないと思われる。このように数理モデルを用いると、温度依存的な波形の変化が温度補償性に重要であるとわかる。なお、今回数理モデルから導いたのは温度補償性の必要条件にすぎず、他のメカニズム⁷⁻¹¹(例えば反応の温度に対する安定性)の重要性を否定するものではなく、共存可能である。面白いことに、コンピュータ上で温度補償性の条件を探索すると、温度補償性を作るときには、高温で波形がひずむと同時に振幅も大きくなっていった(図5)。また、よく知られているバランスセオリーは⁷、(速くなることで)周期を長くする反応と短くする反応のバランスを論じたものであるが、「周期を長くする反応」とは波形をひずませる反応にほかならない。

波形のひずみとは、具体的にどんな形かということ、例えば時計遺伝子発現リズムでmRNAの増加する時間帯よりも減少する時間帯の方が長い波形である。直観的には、転写因子の蓄積している時間が長ければ、転写抑制の時間も長くなって周期を延ばす効果があり、結果的に温度補償性を作りやすくする、と理解できる。もしかすると、「この説明ではよく分からない」

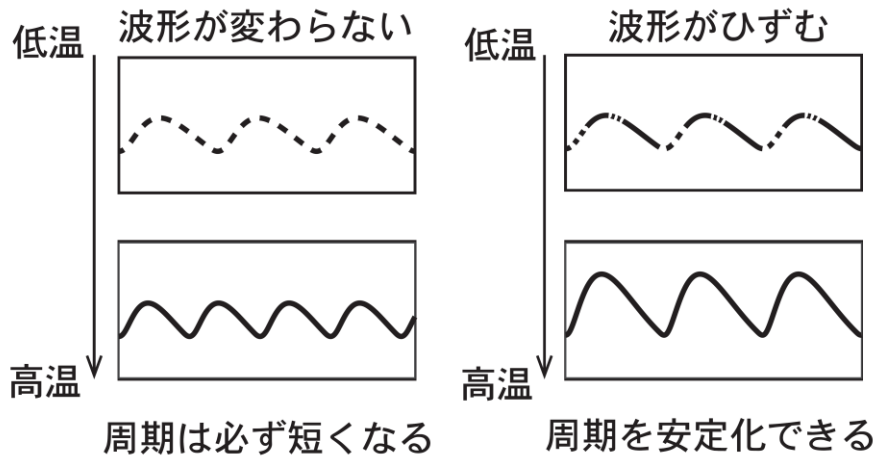


図 5 温度補償性についての波形仮説。温度が上がって波形がひずむほど周期を安定に保ちやすい。体内時計の温度依存シミュレーションを行うと、高温で波形がひずむと同時に振幅が大きくなっている場合に温度補償性は生じた。

という読者もいるかもしれない。波形がどうして周期に効くのか、正直なところ私たちが理解できていない部分がある。完全には理解していないのであるが、少し別の角度から説明を試みたい。前の段落で(シミュレーションの結果として)「温度補償性を作るときには、高温で波形がひずむと同時に振幅が大きくなっていた」と書いた。実は、これには2つの意味がある。1つは、高温で振幅を大きくすることが、波形のひずみを大きくする方法の1つであるということ。2つ目の意味は、高温で振幅を大きくしてもひずみを大きくしなければ周期を安定化しない、ということである。具体的には、遺伝子発現リズムでmRNAの増加する時間帯と減少する時間帯の比が、温度によらず同じだとすると、たとえ高温で振幅を大きくしたとしても周期を安定化するのは難しい。なぜなら、温度とともに分解がどんどん速くなれば、(振幅を大きくしたとしても)mRNAの減少する時間帯が短くなって、結果的に周期は短くなるからだ。もしも高温でmRNAの減少する時間帯の割合が大きければ、同時に振幅を大きくすることで周期の短縮効果を相殺しやすくなる。

5. 波の形を調べれば生物リズムのブラックボックスがわかる？

波形のひずみは、温度補償性以外についても様々なことを教えてくれそうである。例えば、生体内のどの反応に働くかわからない薬剤があって、生物リズムの周期を長くしたとする。この時に、薬を加える前と後で波形のひずみを比べればメカニズムを知る手がかりが得られる可能性がある。上記の周期と波形ひずみの式は、反応が速くなって周期が長くなる時は、必ず波形はひずむことを意味していた。このことから、もしも薬を加える前と後で観測しているリズムの波形

ひずみ(NS)が変わらなかったとしたら、薬は(生体内のどこかの)反応を遅くしていると予測される。逆に薬によって波形がひずんでいたなら、薬は生体内の反応を速くする方向に作用している可能性がある。このように波形の変化に着目すれば、生物リズムの周期に効く化合物のスクリーニングに役立つかもしれない。

私たちは、岡村均氏やJean Michel Fustin氏らが見出したRNAメチル化による概日リズムの制御について、具体的に波形の定量化を行った¹⁷⁻¹⁹。興味のある方は文献を参照されたい。なおよく誤解されるが、上の式は「周期が長くなる時には、いつも波形はひずむ」という意味ではない。例えば、リン酸化酵素CK1δの阻害剤PF670462は概日リズムの周期を長くするが、阻害剤の有る時と無い時で「波形ひずみ(NS)」を比較しても変化はない。周期を長くしたのは、阻害剤がリン酸化反応を遅くしたためと理解できる。これに対して、CK1δの過剰発現系も周期を長くするが、この時は波形のひずみも増やす。リン酸化酵素が増えて反応が速くなっても周期が延長したのは、同時に波形がひずんだためと考えられる。

6. あとがき

私たちが計算したところ、電子回路上の振動モデルであるファンデアポル方程式でも、周期=[調和振動の周期][波形のひずみ]^{1/2}となっていた。シアノバクテリアのKaiCリン酸化リズムの数理モデルでも、周期は波形のひずみのルートに比例していた。なぜこの関係が現れるのか、私たちは理解できていない。もしかするとある程度普遍的なのかもしれない。冒頭の被食者-捕食者系の10年リズムを再現するLotka-Volterraモデルや、活動電位のHodgkin-Huxleyモデルでも同じ関係が成り立つかどうか検討している。

7. 謝辞

ここに書いた内容は、重吉康史（近大）、藤岡厚子（近大）、鯉沼聡（近大）、望月敦史（京大）、儀保伸吾（理研）、岡村均（京大）、Jean Michel Fustin（京大）の諸氏との共同研究である。特に波形についての記述は、儀保氏がひとりで計算して見つけたものを含んでいる。この場を借りて共同研究者の皆さんに深く感謝したい。また詳しく読んでいただいた査読者の方にも心から感謝したい。

参考文献

1. Odum, E.P. Fundamentals of Ecology. (Saunders, 1953).
2. Hodgkin A. L. & Katz, B. The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol.* **109**, 240-249 (1949).
3. 金谷健一. これならわかる応用数学教室. (共立出版, 2003) .
4. Gibo, S. & Kurosawa, G. Non-sinusoidal waveform in temperature-compensated circadian oscillations. *Biophys. J.* **116**, 741-751 (2019).
5. Takahashi, J. S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat. Rev. Genet.*, 18 (3) (2017), pp. 164-179.
6. Hastings, J. W., & Sweeney, B. M. On the mechanism of temperature independence in a biological clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **43**, 804-811 (1957)
7. Ruoff, P. Introducing temperature-compensation in any reaction kinetic oscillator model. *J. Interdiscipl. Cycle Res.* **23**, 92-99 (1992)
8. Lakin-Thomas, P. L., Brody, S., & Côté, G. G. Amplitude model for the effects of mutations and temperature on period and phase resetting of the *Neurospora* circadian oscillator. *J. Biol. Rhythms.* **6**, 281-297 (1991).
9. Terauchi, K. *et al.* ATPase activity of KaiC determines the basic timing for circadian clock of cyanobacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **104**, 16377-16381 (2007).
10. Isojima, Y. *et al.* CKIepsilon/delta-dependent phosphorylation is a temperature-insensitive, period-determining process in the mammalian circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106**, 15744-15749 (2009).
11. 伊藤（三輪）久美子. シアノバクテリアの概日時計タンパク質KaiCが1日を計る仕組み. *時間生物学* **24**, 23-29 (2018).
12. Kurosawa, G., Fujioka, A., Koinuma, S., Mochizuki, A., & Shigeyoshi, Y. Temperature—amplitude coupling for stable biological rhythms at different temperatures. *PLoS Comput. Biol.* **13**, e1005501 (2017).
13. Murayama, Y., Kori, H., Oshima, C., Kondo, T., Iwasaki, H., & Ito, H. Low temperature nullifies the circadian clock in cyanobacteria through Hopf bifurcation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **114**, 5641-5646 (2017).
14. Zhou, M., Kim, J. K., Eng, G. W., Forger, D. B., & Virshup, D. M. A period2 phosphoswitch regulates and temperature compensates circadian period. *Mol. Cell.* **60**, 77-88 (2015).
15. Goodwin, B. C. Oscillatory behavior in enzymatic control processes. *Adv. Enzyme Regul.* **3**, 425-438 (1965).
16. Forger, D. B. Signal processing in cellular clocks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **108**, 4281-4285 (2011).
17. Fustin, J. M. *et al.* RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock. *Cell*, **155**, 793-806 (2013).
18. Fustin, J. M. *et al.* Two Ck1δ transcripts regulated by m6A methylation code for two antagonistic kinases in the control of the circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **115**, 5980-5985 (2018).
19. Gibo, S. & Kurosawa, G. Theoretical study on the regulation of circadian rhythms by RNA methylation. *J. Theor. Biol.* **490**, 110140 (2020).

～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～

以下は、査読者と執筆者のやりとりです。本来ブラインドにすべき査読過程なのですがこのやりとりが面白く、また読者の方々の理解の手助けになると感じました。査読者と執筆者である黒澤先生の許可を得て掲載します。

Q. 査読者、A. 黒澤先生 です。

(重吉)

～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～

初心者にもわかりやすい総説である。しかし以下の部分は理解がやや困難であった。

p.8 "そして温度補償性のためには、反応レートが周期を短くする効果を相殺するほど、高温で波形のひずみが大きくなる必要がある。" に関連する事項について質問、要望にお応えいただきたい。

Q. 前半で高温では振幅が大きくなることで、温度補償性を作っているとの説明がありました。上の記述と合わせると、振幅が大きくなることはひずみを大きくすることの一つの方法であることとなります。この解釈は正しいでしょうか。

A. その通りです。コメントに従って、「4. 温度補償性に波の形が関係？」の最後に文章を加えました。

Q. ひずみが大きくなるというのは、システムの非線形性が強まることと同値と考えていいのでしょうか。可能なら説明を加えていただきたい。

A. コメントの通り、化学反応の非線形性がひずみを大きくすることはあります。しかし、線形の反応項のパラメータがひずみを大きくすることもあります。すなわち、ひずみの大きさと非線形性は同値ではありません。概日リズムの制御ネットワークのようにたくさんの化学反応が関わるシステムにおいて「システムの非線形性」を定義することは難しく、読者を混乱させてしまう恐れがあるので、非線形性とひずみの関係には触れないようにしたいと思います。

Q. ひずみが大きくなるのが、どうして反応レートが周期を短くする効果を相殺できるのでしょうか。可能なら直感的な説明を加えていただきたい。

A. コメントありがとうございます。正直なところ、私たち自身理解できていない部分もあるのですが、「4. 温度補償性に波の形が関係？」の最後に、直感的な説明を加えました。

Q. これはバランスセオリーと考えてよいのでしょうか。反応が早くなる過程があれば、別の反応過程が遅くなる必要がある。この別の反応過程における反応レートが長くなることは、ひずみをつくることと同値と考えてよいのでしょうか。可能なら説明を加えていただきたい。

A. 重要な問題提起ありがとうございます。ご指摘の通り、波形のひずみに関する温度補償性の条件と Ruoff さんのバランスセオリーは深く関係します。「4. 温度補償性に波の形が関係？」のセクションに説明を加えました。

時間栄養学

小田 裕昭[✉]・中島 俊介・孫 淑敏・金 多恩

名古屋大学大学院生命農学研究科

古くから「規則正しい食生活は健康に秘訣だ」といわれている。時間生物学の進歩が概日時計の転写ネガティブ・フィードバック制御を明らかにし、体のすべての細胞がその時計システムを備えており、肝臓をはじめとして内臓の時計が食事により同調を受けることがわかった。食事のタイミングは、内臓時計の同調を介して脂質代謝をはじめとするマクロ栄養素の代謝を制御している。そして、不規則な食生活をする、脂質代謝異常を誘発して、肥満やメタボリックシンドロームなどに結びつくことが分かった。一方、規則正しい食生活をする、メタボリックシンドロームの予防になることもわかった。食事のタイミングは健康的な体内時計を形成し、この食事のタイミングによって形成される体内時計は個人の定量的な体質としてとらえることができる。概日リズムをはじめとするさまざまな生体リズムの総体をリズムーム (rhythmore) としてとらえると、健康を維持するため個人化対応した医療や栄養学の基盤データとしてとらえることが可能になる。食事のタイミングが、メタボリックシンドロームや生活習慣病に影響を及ぼすことを明らかにした時間栄養学について紹介する。

1. はじめに 現代日本食の問題点と栄養学の課題

すべての必須栄養素は20世紀半ばには決められ、栄養素の不足による疾患は理論上解決されることになった（「不足の栄養学」）。そのほぼ同時代に栄養素の過剰の時代になり、栄養の過剰による肥満や生活習慣が問題視されるようになった（「過剰の栄養学」）。時代の要請にこたえ、栄養学は基礎から実生活へ対応するようになり、肥満や生活習慣病の増加を予防しようと、エネルギーや飽和脂肪酸を多く含む食品の取り過ぎに取り組んできた。米国を中心にいわゆるジャンクフードを減らそうというキャンペーンが行われ、成功を収めている一方で、脂質からのエネルギー摂取が減るものの肥満が増えるなど皮肉な状況も生まれてきた¹。「不足の栄養学」に効果的であった集団に対する栄養指導が、「過剰の栄養学」にうまく対応できていないことが分かり、現在ではもっと個人に対応した「最適化の栄養学（プレジジョン栄養学）」が求められるようになってきている²。生活習慣病の予防だけでなく、例えば運動選手が、パフォーマンスを上げるためにどうしたらいいか、健康で健やかな加齢をどう実現していくかなど個人に対応した栄養学が求められている。

日本食は、和食としてユネスコ無形文化遺産に登録

されるなど、健康的な食事としてだけでなく、日本の食文化が世界から注目を浴びている。それでは、私たちが食べている現代の日本食は果たして健康食なのだろうか。「国民健康・栄養調査」を、栄養必要量を科学的に決めた「日本人の食事摂取基準」と比較すると、食物繊維とカリウムが不足し、一部のビタミンをもっと取った方が良く、ナトリウムが過剰であることがわかる。この問題は野菜と魚と調味料の摂取の問題と置き換えることができると考えている。野菜の摂取が十分でなく、減少傾向ですらある。野菜は若い頃の食習慣が年を取っても変化しないことが明らかとなり、温野菜でぎゅっと詰めるなど野菜を食べるスタイルを変える必要がある。難しい問題であるが、減塩は成功していない大きな課題である。これが現代の日本食の現状である。

2. 最新栄養学：時間栄養学と腸内細菌栄養学

このような背景の中、最近になりかつての栄養学で認識されてこなかった健康に大きな影響を及ぼす栄養学的知見が明らかになってきた。その一つが腸内細菌の重要性である³。これまで以上に食物繊維など大腸まで届く食品成分と腸内細菌の関係が健康に重要だということがわかってきた⁴。もう一つが、食事の

タイミングの「時間栄養学」である⁵。つまり、どんなものを食べていてもタイミングが悪かったら不健康になる^{6,7}。何を食べるか以上に食べるタイミングが重要だということがわかってきた。

平成 30 年国民健康・栄養調査によると、日本人の 5 分の 1 から 6 分の 1 は糖尿病が強く疑われている。特に男性では肥満が増えている。エネルギー摂取は若干減っているにもかかわらずこの現象が起きている。上で述べたような、特定栄養素の過不足によるものではない。それでは、他にどのような因子が問題であろうか。やはり食が重要であろうと考え、私たちは、「何を食べるか」だけでなく、食べ方（食スタイル）が重視だろうと考えた。

これまで栄養学は、主に「何を」食べるのかに注目しすぎてきた。私たちは、「誰が(Who)」「何を(What)」「いつ(When)」「どこで(Where)」「どのように(How)」食べるのか、「食の 5W1H (食スタイル)」、つまり食べ方を総合的に考えて初めて栄養を理解できるはずであると考えようになった(「なぜ(Why)」については、⁸を参照)。古い日本の書物でも朝食の重要性が指摘されており^{9,10}、私たちは経験的に食事のタイミングの重要性を認識していた。実際、夜勤する人に冠状動脈疾患や肥満などの病気が多いことは以前からわかっていた¹¹。また、シフトワーカーとガンの関連も指摘されてきた¹²。現代社会では頑張っている人たちほど、乱れた生活を送っているのが現状である。これら仕事柄規則正しい生活ができない人も多い。時間生物学の進歩から、食べるタイミングを考えた「時間栄養学」が成功を収めるようになってきた。古川は(以下敬称はすべて略す)、平均寿命を左右する因子が「富」と「情報」であること示した¹³。「富」の増加とともに食べたいものはほとんど何でも食べられるようになり、食べ物、食べ方の「情報」が平均寿命、健康寿命を向上させるカギになっている。

3. 時間栄養学の潮流

生物時計は、生物の基本現象の一つとして広く認識され、臨床的には睡眠障害の問題として重要な課題であった。1971 年にショウジョウバエのリズム異常変異体が発見された¹⁴。1984 年には *period* というショウジョウバエの時計遺伝子が発見され¹⁵、生物時計が遺伝子に書かれた情報であることがわかりノーベル賞につながった。その間、1994 年には日本時間生物学会が設立された。1997 年にマウス *Period* とともに *Clock* がクローニングされ、E-box へ結合する *Clock-Bmal1* による転写のネガティブ・フィードバック制

御機構が生物時計の基本であることが解明された¹⁶。さらに翻訳後修飾によっても概日時計が制御されることが明らかとなった¹⁷。第 3 の制御機構として、mRNA の安定性制御による概日リズムの形成が示唆されるようになった¹⁸。私たちも、ラット肝臓で時計遺伝子の中で、少数の時計遺伝子のリズムが mRNA の安定性によって制御される可能性を見出した(未発表)。

一方多くの代謝的、生化学的現象にもリズムがあることが 1980 年代には盛んに調べられた。代謝の中心である肝臓では、その分化表現型を決める肝臓特異的転写因子が次々をクローニングされ、肝臓発生ならびに肝臓分化表現型の分子的背景が明らかになった¹⁹。肝臓特異的転写因子の中で、*DBP* は離乳後に急激に発現が亢進するため、肝臓発生の最後に発現しその成熟、つまり大人の肝臓にする転写因子であると考えられた。1990 年に *DBP* をクローニングした Schibler らは、同じ年に *DBP* が概日リズムを示すことを報告した^{20,21}。第 1 著者の夜型のポストドクとその後に研究室に参画した朝型の博士課程の学生が得た異なる結果に悩んだことから、*DBP* が概日リズム示し時計遺伝子に含まれる転写因子である発見につながったことは有名な逸話である²²。私たちも創薬研究に必要な初代培養肝細胞の機能を肝臓レベルに維持させるため、液性因子や細胞外マトリクスなどを検討する中で、1995 年に肝臓特異的転写因子の *HNF-4* が肝臓分化表現型を決定する上で最も重要であることを見出した²³。さらに肝臓特異的転写因子としての *DBP* の肝分化に与える影響を調べていた。ラット初代培養肝細胞は、ラット肝臓から肝細胞を調製して、普通午前中から培養を始めることになる。初代培養には生存率の良い肝細胞を調製しなければいけないため、それに手こずると夕方から夜にかけて培養を開始することがある。ところが *DBP* の発現に大きなばらつきがあり安定しないという問題に突き当たった。通常の培養細胞であれば、培養開始時間を 0 時間とするが、初代培養肝細胞では、何時に調整しようが、ラットが生きていたら何時かということを経験的に時間を合わせるとデータがそろった。これをきっかけに、肝細胞の時間生物学に参入することになった。2005 年に初代培養肝細胞が生きていたら刻んだはずの肝臓のリズムを記憶していることが分かった²⁴。さらに 2012 年に肝細胞を、本来の形態と異なる薄く扁平な単層で培養するとリズムがすぐに消失してしまうが、3 次元培養すると長期に時計が回ることがわかった²⁵。インスリンやいくつかのチロシンリン酸化を介するサイト

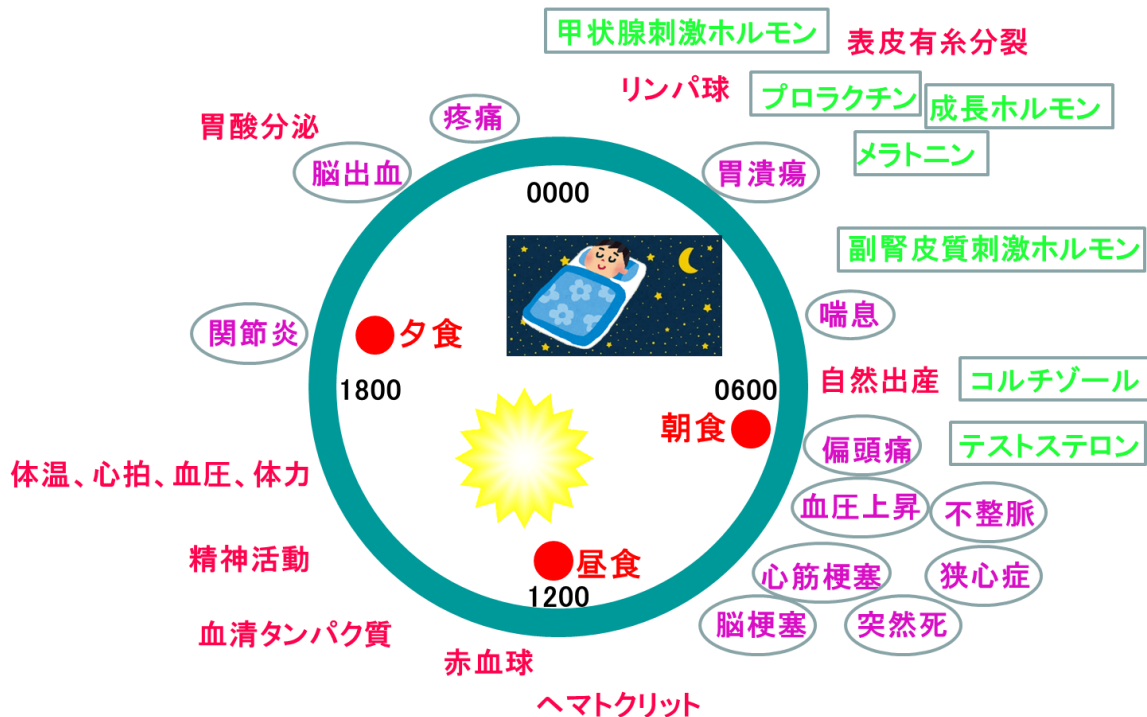


図1 24時間時計で表した生理機能や疾患の起きやすい時間帯の概略図
生理現象だけでなく、疾患の発症や死亡する時間帯も概日時計によって制御を受けている。ホルモンを四角で囲み、疾患を楕円で囲んだ。

カインに肝細胞の時計遺伝子を動かす作用が見つかった²⁵。2000年には摂食は、脳の視交叉上核 (SCN) の同調作用を示さないものの、末梢組織の時計の強い同調因子であることが示された²⁶。私たちも、同時期に肝細胞の時間的・栄養学的制御の重要性に気付くようになり、摂食タイミングを制御させる実験に舵を切った。そして、2005年には、私たちが編集した栄養学のテキストで2005年初めて、時間栄養学という項目を作った²⁷。もちろん著者以外にも多くの研究者が食事のタイミングの重要性に気づいて研究を開始していた。そして、2008年に香川が日本栄養・食糧学会の大会でシンポジウムを企画し、このシンポジウムを基に2009年には世界で最初の『時間栄養学』と題する本が出版された⁵。2014年には柴田が中心になって時間栄養学研究会を立ち上げ、柴田の尽力により2020年に日本時間栄養学会へ発展することになった。時間栄養学は、近年急激に浸透するようになり、日本人の食事摂取基準でも取り上げられるようになった。この時間栄養学が、エネルギー摂取が減っているにもかかわらず増える肥満やメタボの謎を解くカギとしてクローズアップされるようになってきた。

4. 時計遺伝子と代謝

私たちの体の中には、多くの日周リズムがあり、例

えば夜中に成長ホルモンの分泌が多いことが知られている。一方、「魔の時間」といわれる突然死が多い時間帯が存在する²⁸。顕著なのが午前中と夕方において、特に午前の時間帯は心筋梗塞、脳梗塞などが起きやすい生理現象が集中するまさに魔の時間である。胃潰瘍がひどくなる時間帯が早朝であるとか、病気の起きる時間帯だけでなく、死ぬ時間にも死因により日周リズムがあることが知られている(図1)。精神的、身体的にパフォーマンスの高くなる時間帯も知られていて²⁹、そのせいもあってか昔からオリンピックの決勝が午後に行われることが多い。想像しているよりも、はるかに私たちの体は時間(内在的な概日時計)に制御されていることがよくわかる。

生物が内在的時計(概日時計)を持たなければならない理由として2つのことが考えられる。「未来予測性」と「機能的分業」である。「未来予測性」は主に餌の獲得と捕食から逃れるためになくてならない機能である。哺乳類は、恐竜が休んでいる夜に活動していたため、多くの哺乳類はいまでも夜行性である。恐竜がいなくなり、一部のものだけが餌の獲得に有利な昼間に活動するようになったと考えられる。「機能的分業」は、多くの複雑な細胞機能の時間的分業を可能にする作用である。細胞増殖は一般に光の少ない夜に行われ³⁰、昼は活動に必要な分化機能が行われる。多く

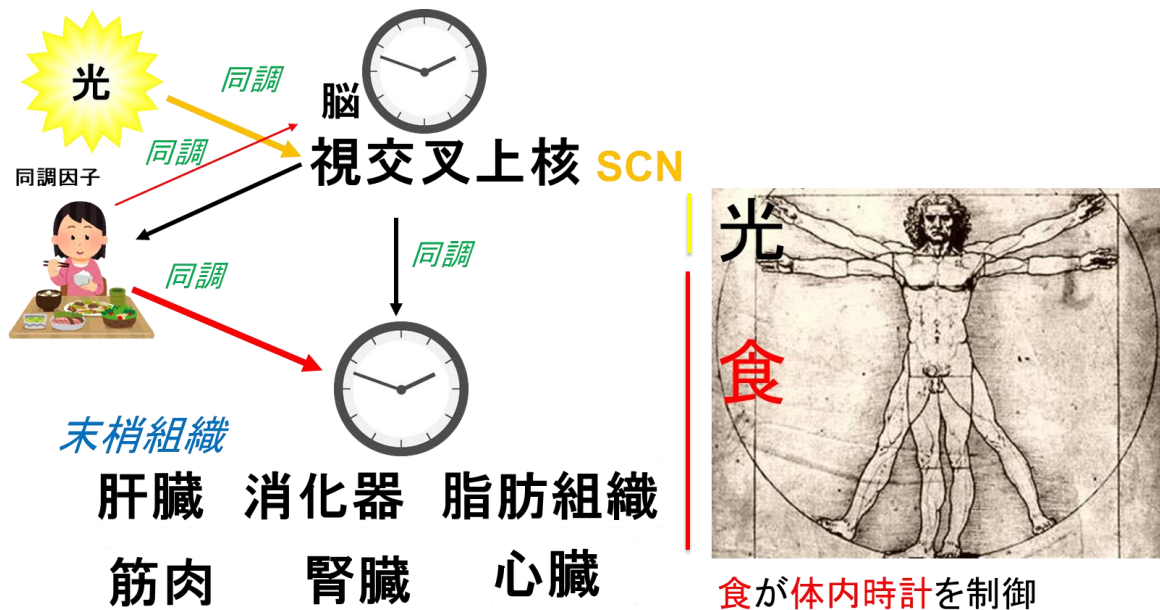


図2 食事は末梢臓器の強い同調因子として働く
視交叉上核(SCN)のマスター時計は、光だけによって同調を受けるが、末梢組織の時計は食事によって同調を受ける。脳の一部も食事により同調を受ける。

の生化学的代謝経路は、多くを他の代謝系と共通にしている。時間的分業を行わないと代謝はスムーズに流れることができなくなる。例えば、糖新生と解糖系が同時に動くということはありません、代謝的矛盾を回避するために、時間的機能分業は必須の機能である。

生物時計の研究は、はじめ脳の時計に注目して進められ、SCNにマスター時計があることが解明された。そして自律的に強い24時間の振動を示している。その結果、体の時計は、光の刺激を受けたSCN時計が体全体を制御していると理解されるようになった。しかし、末梢の細胞でも時計を持っていることが分かり、現在ではすべての細胞が独自の24時間の時計を持っていて、それが臓器の時計となり、臓器間を同調させる因子を介して統合的な時計を形成していると解されている³¹。したがって、重要なのは同調因子である。通常、太陽光により同調を受けた脳時計が自律神経系や内分泌系を介して末梢組織を制御し、それによって体全体の時計が統御される。つまり、光が最も強い同調因子である。

ところが、摂食タイミングを逆転させると消化器系のリズムが逆転してくることが分かり、消化器系の時計の同調因子は光の制御より食事の方が強いことがわかった²⁶。食事は内臓において最も強い同調因子であることが理解されるようになった(図2)。少なくとも首から下の大部分の臓器の時計の同調因子は食事といっても差し支えないほどである。具体的には、肝臓、腎臓、心臓、膵臓、脂肪組織、筋肉などである

^{25,26}。概日時計が存在する理由がタイムリーに食物を得ることにあった点を考えると、これは合理的な応答である。太陽光をペースメーカーに使っていたのは、食事をする時間を合わせるのに必要だったからであり、重要なのは食事であった。さらに、一部の研究では、食事がSCN以外の脳の時計も同調させることが報告されている³²。

遺伝子レベルで調べると、肝臓・心臓・大腸などほとんどの臓器で10%ほどの遺伝子はリズムを刻んでいる³³⁻³⁵。同じ遺伝子でも臓器ごとにそのピーク時間は異なり、臓器独自の時計が回っていることがわかる。そして、それぞれの臓器時計が協調的なネットワークを作りクロストークしている状態が健康な状態と考えられる。内臓に対する強い同調因子が食事であると述べてきたが、普通の生活では、太陽光に合わせて規則正しい食事をとっている限り体の時計は太陽の光に同調している。しかし、現代社会では、そのような生活をするのが困難な人が多くなってきている。先に述べた動物実験で行われたような、摂食タイミングを逆転させたような食生活をしている人が多くなっている。

時計遺伝子のノックアウトマウスを使った実験は、時計遺伝子の欠損が行動異常を起こすことを示した。それだけでなく、時計遺伝子の欠損が代謝異常を導くことを見つけた。2005年に発表されたClock変異マウスが肥満とメタボリックシンドロームを起こすという報告は大きな注目を浴びた³⁶。さらにBmal1が

肥満に重要であることが明らかになった^{37,38}。当初想像されていたリズム異常だけでなく、ノックアウトマウスにおいてみられた代謝異常は、概日時計と末梢の代謝が強く結びついていることを明らかにした。

ヒトでは、*PER2*の遺伝子変異により遺伝的早起き症候群が報告されているが³⁹、代謝異常を伴う時計遺伝子の変異は報告されていない。ヒトで重篤な時計遺伝子の変異が見つかっていないことは、時計遺伝子が生存にとって必須な要素であることを示している。すでに述べたように、シフトワーカーなど不規則な食生活をする人に疾患が多い。不規則な生活、食生活はそれ自身が様々な疾患発症を早めている。しかし、そのメカニズムが明らかにされていないため、生物時計の重要性に医療関係者も十分に注意を払っていない状況であった。

5. 不規則な摂食タイミングと脂質代謝異常

肝臓をはじめとする消化器系の時計は食事タイミングの影響を直接受け、消化器系の時計の異常は代謝異常に結びつく^{6,7}。食事タイミングは時計遺伝子の発現を変動させることで代謝異常を引き起こし、肥満やメタボにつながることを示している。同調因子のずれによるリズムの位相のずれが重大な生化学的・生理学的影響を与える。これは同調因子のタイミングの重要性を示すものである。メタボリックシンドロームは、脂質代謝異常に始まり、インスリン抵抗性を基盤とする未病(前疾患)状態を指す。メタボリックシンドロームの予防は、最終的に動脈硬化症の予防を目指すものであり、病態においても血清リポタンパク質代謝をはじめ脂質代謝の改善を目指すものである。肥満などの脂質代謝の異常は、複数のがんに関連することも明らかにされている。多くの生活習慣病の裏には、脂質代謝の異常がある。そこで、私たちは遺伝的改変をしていない動物を用いて、様々な不規則な食事タイミングによって体内時計を乱す実験を行い、脂質代謝に及ぼす影響を検討した。

(1) ダラダラ食い(昼夜のメリハリのない食生活)

夜行性のラットに制限給餌、例えば昼だけ給餌させると、肝臓時計は昼夜逆転するが、しばらくするとそれになってしまう。不規則な食生活をさせるため、昼夜の区別なくダラダラ食べる給餌プロトコルを考案した。ダラダラ食いでは肝臓の概日時計に異常が生じ、血中コレステロール(主にVLDL)が上昇した(ラットにはLDLがない)⁶。不規則な食事タイミングだけで脂質代謝を異常にすることを実験的に示した最

初の研究である。これは、時計遺伝子をはじめコレステロールの異化代謝、つまり胆汁酸合成の律速酵素*CYP7A1*の遺伝子発現の概日リズムのピーク(位相)が前にずれたためであることがわかった。

この研究において、肝臓から分泌されるアルブミンやアポリポタンパク質A-I(Apo A-I)が転写にリズムがあるものの、mRNAにリズムがないことを見出した。mRNAの半減期が長いため、転写レベルのリズムがmRNAに反映されない。そして、その転写リズムはダラダラ食いによって失われてしまった。血清アルブミンの維持は高齢者にとって重要であり、Apo A-IはHDL(高密度リポタンパク質)の主要アポリポタンパク質である。なぜそのような多大な労力を払ってまで転写リズムを維持しているのか。食事のタイミングによって転写のリズムを長期に維持することが、血清濃度の維持、または健康の結びつく可能性がある。

(2) 夜食症候群

夜間だけ食べることで肥満になる夜食症候群といわれる現象が知られている⁴⁰。動物の食事タイミングを逆転させると、時計遺伝子は完全に逆転することはすでに述べてきた。ところが、肝臓の脂質代謝の遺伝子発現リズムは完全に逆転することはなく、血中コレステロールが増加することを見出した(未発表)。

(3) 朝食欠食

先進国では、若い人たちのおよそ30%が朝食をちゃんととっていない。朝食欠食は、観察研究から肥満になりやすいことが報告されてきた⁴¹。そしてこれが長く続いた場合、メタボリックシンドロームや2型糖尿病に結びつく可能性が知られるようになった。しかし、そのメカニズムが十分に解明されておらず、これまで朝食の重要性として、例えば血糖値を増加させるためとか、セカンドミール効果などがあげられている。セカンドミール効果は、朝食を食べるとそれ以降の食後血糖値の増加が抑えられる現象である。

私たちは、朝食に強い体内時計同調作用があることから、朝食欠食は体内時計のズレを介して脂質代謝に栄養を及ぼしているのではないと考えた。ラットの活動期の最初に食べる食事を数時間遅らせると、体内時計にズレが生じ、脂質代謝の乱れを介して体重増加をもたらすことを示した⁷。朝食は、英語でbreakfastであるように、長期の絶食後の最初の食事であることが体内時計を同調させる作用として重要である。朝食欠食は、肝臓などの代謝の時計や体温の時計の変動を引き起こし、太りやすい体質を作っている。また、ヒ

トの実験でも、朝食を5時間ずらした場合に脂肪組織の時計が遅れることが示され⁴²、ヒトでも朝食欠食は体内時計のズレを起こしていることが明らかになった。

(4) 時間制限摂食

規則正しい食生活をさせると脂質代謝は正常化されるのであろうか。自由摂食させたマウス、ラットは8割の餌を活動期に食べるが、残りの2割を休息期に食べる。これはこれで実験室レベルでは、それなりに規則正しい食生活と考えられるが、完全に規則正しいわけではない。そこで休息期には全く食べない「超」規則正しい食生活をさせるとどうなるのであろうか。最近、「超」規則正しい食生活をすると、それだけで食事誘導性の肥満を抑制することが報告された⁴³。これはヒトでも起こることが、最近報告された⁴⁴。活動期だけ食べる「時間制限摂食」は、スクロースの過剰摂取による脂肪肝や高脂血症も改善する⁴⁵。これらは、不規則な食生活が健康に良くないだけでなく、規則正しい食生活が、積極的に健康に資することを実験的に示したものである。

6. 食事タイミングが脂質代謝を変動させるメカニズム

(1) インスリン

食事タイミングが体内時計を同調させる機構として、これまでにホルモンなどの液性因子、神経系、体温、栄養素、活動が仲介していることが知られている^{46,47}。食後に上昇する血糖値に低下させようと膵臓ランゲルハンス島β細胞から速やかにインスリンが分泌される。食事のタイミングはインスリンを介するだろうという仮説は、以前からあったが、十分に証明されていなかった。そこで私たちは、インスリンが位相反応極性を描く肝臓の強い同調因子であることを明らかにした²⁵。肝臓だけではなく、インスリンの標的臓器である脂肪組織や筋肉の同調因子でもある。また、朝食後のインスリンは肝臓時計を前進させるのに対して、夜食後のインスリンは肝臓時計を後退させる（位相反応曲線を示すため）。つまり、夜食はそれだけで脂質代謝異常を引き起こす可能性がある。同じ光刺激でも朝の太陽光は前進させるが、夜のスマホの光は後退させてしまう現象である。一方、グルカゴン遺伝子のノックアウトマウスを用いた実験から、絶食時に分泌されるグルカゴンには同調効果がほとんどない（未発表）。

(2) 物理的刺激

一方、このように栄養素が体の中に入って効くと考えられているが、経口摂取によって食物が消化器系を物理的に刺激することによる同調も知られている。副腎皮質から分泌されるグルココルチコイドホルモンは、活動期の直前からその濃度が高くなる概日リズムを刻んでいる。栄養素を経口的に投与する場合と、非経口的（腸管を介さず）に投与する場合を比較すると、グルココルチコイドホルモンのリズムは経口的に投与した場合に同調してリズムを刻むのに対して、非経口投与ではリズムが消失してしまうことがわかった。さらに、空腸を切除してみると、肝臓時計のリズムは変わらなかったが、グルココルチコイドのリズムが消失してしまった⁵。つまり、少なくともグルココルチコイドホルモンのリズムは、栄養素が吸収されて体内（血液）に入るかどうかではなく、腸管を介することが神経系の刺激になって同調させていることがわかる。

(3) グルコース

エネルギー源として最も重要なグルコースがリズムを同調させることが示されている^{48,49}。生存に重要なエネルギー源にリズムの同調作用があることは合理的である。これは培養細胞でも見られる現象であり、グルコースは培養細胞のリズムも同調させる。これは、培地交換によるpHなどの変化が大きいようである。実際に培地交換だけで時計がリセットされる。普通培養細胞を使う研究者は培地交換の時間をあまり気にしていない。研究対象にリズムがある場合、事前の培地交換の時間が結果に影響しかねないのである。しかし、視点を逆にしてみると、細胞であっても機能的分業をして代謝的矛盾は非効率的であるため、培養細胞を使って医薬品などの物質生産をする場合、あえて培地成分のリズムを加えた培養法が効果的であるかもしれない。

(4) フルクトース

フルクトースは反応性が高く毒性の高い糖質であり、グルコースに比べエネルギー源としての意義も低く、血中にほとんど検出されない。ヒトの歴史の中ではフルクトースを摂取する機会は多くはなかった。しかし、近年、スクロース、異性化糖をはじめとするフルクトースの摂取が格段に増えたため、WHOは健康への悪影響を減らすためその摂取を抑えるように勧告するようになった。

これまでエネルギーの過剰摂取、特に飽和脂肪酸の取りすぎが、肥満やメタボリックシンドロームの原因

とされてきた。最近になりスクロースや異性化糖などのフルクトースの取りすぎが、その原因として改めてクローズアップされるようになった。フルクトースの取りすぎは、脂肪肝やインスリン抵抗性、高脂血症、高尿酸血症、肥満などを引き起こすことが知られている⁵⁰。ヒトの観察研究では、フルクトースの取りすぎは肥満と関連することが知られているが⁵¹、高脂肪食に比べ肥満を伴わずに脂肪肝を起こすことが分かっている。この脂肪肝は、肝臓での脂肪合成が亢進することによって起こり、これがメタボリックシンドロームにつながると考えられている。肝臓の脂質合成系酵素は顕著な概日リズムを示すことが知られており、この振幅がフルクトースによって増大することが脂肪合成の亢進につながることが明らかになった⁵²。これが、活動期だけスクロースを摂取させる「時間制限摂食」が、脂肪肝や高脂血症を抑える原因でと考えられる⁴⁵。甘いものの誘惑も、食べるのを昼だけにすればその影響は限定的になるかもしれない。やせ型メタボの原因がすべてフルクトースの取り過ぎによるものではないが、肝臓脂質代謝のリズムの変動が原因になっている可能性がある。

日本人では、それほど肥満でないにもかかわらず、メタボリックシンドロームの基盤であるインスリン抵抗性が引き起こされることが知られている。肥満でなくても異所性脂肪蓄積として脂肪肝が良く見られている。脂肪肝というとアルコール性脂肪肝がよく知られているが、近年ほとんど飲酒歴がないにもかかわらず、脂肪肝と診断される例が多くなった。これが肝炎を伴う場合が問題となっており、アルコールによらない脂肪性の肝疾患全体を NAFLD と呼び、明らかな肝障害が起きた場合は NASH と診断される⁵⁰。やせ型メタボリックシンドロームで起きる脂肪肝の発症メカニズムはほとんどわかっていない。脂肪肝が形成されると、肝臓から中性脂肪の放出が増大して高中性脂肪血症を引き起こす。これが膵臓の脂肪蓄積を促しランゲルハンス島β細胞の機能を低下させて、2型糖尿病を発症する可能性がある⁵³。つまり、脂肪肝自身がやせている人のメタボリックシンドロームの原因になっている場合もある。フルクトースによる脂肪肝のメカニズムは、やせ型メタボリックシンドロームのモデルと使用できると考えられ、この脂肪肝の対策として、時間栄養学的介入の可能性が期待される。

(5) アミノ酸

食事因子として、糖質とタンパク質が肝臓の強い同調因子として働く⁵⁴。アミノ酸にも単独で同調作用が

あることがわかってきた。マウスにグルコースとアミノ酸を与えると、肝臓だけでなく SCN のリズムも同調されるという報告がある⁴⁸。ラット初代培養肝細胞に、単一アミノ酸を高濃度で処理したところ、多くのアミノ酸にそれぞれ異なった時計遺伝子を動かし、同調因子としての可能性が考えられる（未発表）。絶食時にはアミノ酸は血糖値維持のための糖新生の原料として利用されており、起床後のタンパク質・アミノ酸の補給は肝臓時計を同調させる作用があるかもしれない。

(6) 脂質

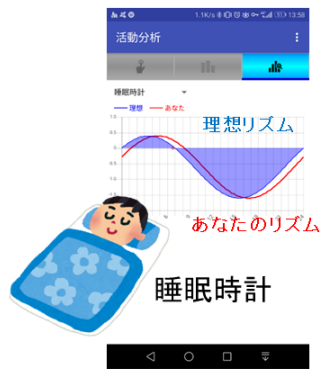
一方、脂質は同調因子としての可能性は否定的であったが、高脂肪食は1周期（1日）の長さ（周波数）を変えてしまうようである⁵⁵。マウスの1周期は、約23.5時間であるが、高脂肪食を与えるとほぼ24時間になってしまう。逆に、脂質の異化代謝を促進するクロフィブレートという薬剤は、高脂肪食で長くなった時計を元に戻す作用を有している⁵⁶。PPARαを介する経路がリズムの周期の長さを制御しているようである。

(7) その他の食品成分

他の栄養素でも、食塩やビタミンAも時計を同調させる作用が知られている。非栄養素であるレスベラトロールも時計を動かす作用が知られるようになり⁵⁷、食品中には概日時計を制御する実に多くの成分があることがわかる。毎日の食事は、同調因子で盛りだくさんであり、同調因子を食べているようなものである。したがって、普通の食事をしていれば、だいたい同調刺激になっていると考えられる。

7. スマートな食生活（SNS）と体内時計の可視化

これまでの知見から、体によいスマートな食生活（SNS: Smart Nutr Style）とはどういったものなのか。簡単にいえば、活動期に食べて休息期に食べない、昼夜のメリハリの規則正しい食生活である。活動期の最初の食事である朝食が同調に重要である。十分な絶食をしていないときの朝食は、同調効果は少ないだろう。また、夜食は肝臓の時計をかえって悪化させる方向に調整させてしまう。上で述べたように、食事は同調因子の束なので、糖質とタンパク質が入っている普通の食事であれば、十分効果は得られるであろうと思われる。それでは、食事は3回ちゃんと食べないといけないのか。歴史的に食事の回数は、近代になって2回から3回になったといわれている。食べ過ぎになっ



理想的な時計とのずれを算出する

- 睡眠時計** 睡眠中枢時計
- 活動時計** 活動中枢時計
- 代謝時計** メタボ時計、肝臓時計
- 便活時計** 大腸時計
- 美肌時計** 皮膚時計(トライアル中)



代謝時計改善によるダイエット(BMI変化)



図3 体内時計を可視化するスマートフォンアプリ「時間栄養学時計」

食事をしたときやトイレに行ったときにタップし、毎日の体重を入力する。睡眠時計や活動時計、代謝時計、腸活時計、BMIと体内時計のずれの関係などが計算されるようになっている。実証実験後、今年中に公開予定である。

とはいけないが、1日3回以下の場合より、4回、5回と回数が多い方が、肥満、血中脂質などの指標が正常範囲に入る割合が多くなっている。ただ、回数は増やしても夜食を取ってしまうと意味がないことも示されている。このように活動期の最初と最後の食事のタイミングが健康に重要な影響を及ぼしていることがおおよそ理解される。

ところが時間栄養学は、まだ臨床の場面で十分に活用されるような状況になっていない。その原因はヒトの体内時計を知ることが難しいからである。ヒトで体内時計を測ろうとすると、数時間おきに採血して白血球の時計遺伝子の発現リズムを調べることになる。また、コルチゾールなどの日周リズムを示すホルモンを測ることもできる(副腎時計)。少し侵襲性の低い方法として、数時間おきに髪の毛を数本抜いてその毛根細胞の時計遺伝子を測定する方法が報告されている⁵⁸。しかし、いずれも現実的でない。

そこで私たちは、上での述べてきたように食事のタ

イミング、特に朝食(そして、それを台無しにする夜食)のタイミングを記録することによって体内の代謝のリズムを推測するスマートフォンのアプリを作成している(「時間栄養学時計」今年中に公開予定; 図3)⁵⁹。食事のタイミングや排便、排尿をタップし、体重を入力すると、睡眠、活動のリズムの他、体内時計(代謝リズム)を計算するというものである。これを使えばおおよそその体内時計を可視化でき、乱れていれば直すことができるかもしれない。体内時計を可視化して、時間栄養学的栄養介入を実現することが期待される。

8. 生物時計の健康科学・健康栄養学への将来展望

(1) プレシジョン栄養学

上で述べてきたように、個人に最適化された栄養学、「プレシジョン栄養学」、もしくは個人に最適化された医学、「プレシジョン医学」をするにあたり、個人の特性を最新の生命科学や情報通信技術を使って

明らかにする必要がある。その個人に最適な栄養を提供して、そのフィードバックを回すことにより、意識しなくても常に健康的な食生活を目指そうとするものである。ゲノム情報や健康診断の値をビッグデータとして使用して、人工知能 (AI) の助けを借りて行おうとするものである²。

概日時計は、同調を受け回り始めると、その後同調因子が来なくてもそのリズムを刻み続ける。つまり、時差ぼけのように、地球の裏側に移動してもしばらくは日本時間で体内時計は動き、1週間ぐらいで現地時間に慣れる。動物では食事による体内時計の時差調節も消化器系では1週間ほど、遅い臓器では数週間かかることが知られている⁶⁰。つまり、日常生活では、体内時計は食事によって制御される短中期的な「体質」であり、食事タイミングの介入によって改善可能なのである。体内時計という短中期的な体質の乱れが、長い期間続くと疾患につながる可能性がある。このように食事のタイミングは、健康体質や体質改善のカギである。同様に光の制御も睡眠との関係で体内時計を制御して、体質改善を導くものとして研究がされている。

プレジジョン医学やプレジジョン栄養学では、オミックスバイオロジーといわれるような網羅的解析(ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、マイクロバイオームなど)で得られた結果を情報通信技術、AI を使って個人の特性をまず明らかにする。そして個人対応する健康的な食事をそれぞれのライフスタイルに合わせて提供するものである。従来の栄養学は、これまでの知見をあてはめようとする「ルール指向型」であったが、プレジジョン栄養学はビッグデータから成果(アウトカム)を目指す「アウトカム指向型」への変換である。個人の特性というのは、これまで「一般に健康的」といわれた「ルール指向」のものではなく、たとえばアウトカムとして食後血糖値を例にとると、この人では寿司は食後血糖値を上げるがピザは上げないなどのようなデータの集積としてAIの助けを借りて出された個人の特性である。新しい分野というより、栄養学のパラダイムシフトのようなものである。個人の特性を特定した後は、最適な食事を提案することになる。現在、個人に最適化された栄養素を計算できるようにするN式パーソナル食事摂取基準というWebツールを公開している⁶¹。そしてその人に必要な栄養素をすべて満たす健康的なレシピの提案や、音声入力で食べたもののフィードバックするシステムもつくる予定がある。ここに、体内リズムという「体質」を加えることで、より健康な食

生活が送られると思われる。近い将来、意識しなくても健康的でおいしい食事ができ、少しでも身体に異常があればそれを予知して、未然に食事や運動によって健康を維持し、健やかな加齢と高いQOLのある幸福度が期待される。

(2) リズモーム (Rhythmome)

概日時計が個人を特定する「体質」の一つであることを述べてきたが、生物が持つ多様なリズムも個人の健康状態や「体質」を特徴づけるパラメーターとして利用することができると考えられる。医学や健康科学の分野では古くから生物のリズムを広く利用してきた。臨床で使用される心拍数、心電図、脳波、呼吸、体温、血圧、生理などの他にも、体節周期、概月周期、概年周期など非常に多くのリズムが私たちの身体の中には存在している。たとえば心電図などそれ単独での診断技術、解析方法も確立しているが、そこにはまだ隠れた情報(ビッグデータ)が多く潜んでいると思われる。これら多くのリズムを総体として考えて、秒から年にいたる時間軸のリズムの総体としてのリズムモーム (rhythmome) としてとらえることで、これを健康科学における個人の特性を決めることができる(図4)。すでに確立した診断法は非常によい臨床検査法であるが、このデータのもつ、気づいていない些細なビッグデータとしてのアウトカムを推測する潜在的可能性を伸ばすものと考えられる。これは従来の確立した解析法に加え、リズムを三角関数、フーリエ変換などで細分化された定量的な数値に置き換え、他のデータと関連付けることで、プレジジョン医学やプレジジョン栄養学などデータ駆動型の健康科学へ応用可能である。

9. おわりに

ここまで述べてきた時間栄養学には、2つの側面がある。一つは、このタイミングで食べると良い、などといわれるような「良いタイミング」のことである。もう一つは、食事のタイミングが体内時計を同調させるなどの、「体内時計の正常化作用のタイミング」である。前者では、夜食を食べるとそのエネルギーは使用されないため、同じエネルギーでも朝昼に比べて太りやすいことになる。後者からは体内時計を乱す作用があるということを示している。したがって、夜食は二重にメタボリックシンドロームへ進める作用があることになる。一方朝食は、前者からは絶食のため下がった血糖値をあげるため糖の補給や糖新生の原料であるアミノ酸補給に効果的な良いタイミングであ

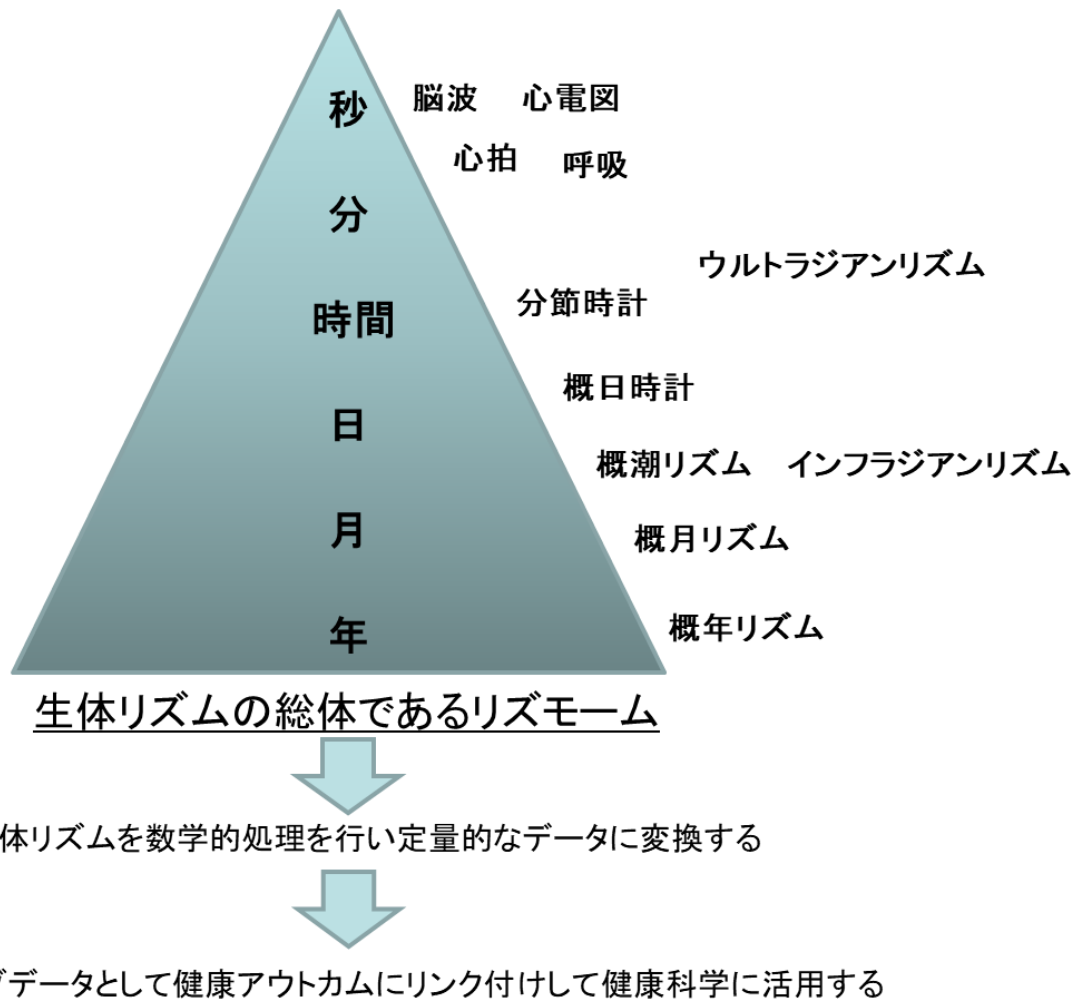


図4 リズモームの概念図とその活用
 生体リズムの総体としてのリズムーム (rhythmome) を健康科学のビッグデータに利用する概念図

り、後者からは体内時計を正常化させて健康になるタイミングの食事でもある。特に後者の体内時計同調作用は、食事のタイミングによって体質改善をすることを意味する。時間栄養学以外にも、時間薬理学では、効果を最大限に発揮する投与時間や、副作用を最小限にする投与時間などが研究されている。薬の投与だけでなく治療やリハビリ、運動なども効果的な時間が知られるようになってきている。これらの基盤は正常な体内時計である。この正常な体内時計を作るのが時間栄養学の役割である。時間栄養学は、すべての「時間〇〇学」の基盤を支える分野である。食事だけでなく投薬、リハビリなどの効果を相乗的に上げ、総合的な予防医療の新アプローチになることも期待される。

栄養学はこれまで主に何を食べるかに注目してきたが、食べ方(食の5W1H)を考えて、規則正しく賢い食スタイル(SNS)を確立することがこれからの課題である。フランス人画家のドラクロアは、「私たち

は、何か生産するためだけに働くのではなく、「時」に価値を与えるために働くのだ」といったといわれている。「時」に価値を与えるとは、人生に意味を与え豊かにすることである。そこで私は、「食べることは、体を作るためだけに働くのではなく、概日時計を通してその「時」に健康という価値を与えるため働くのだ」と言い換えられると思っている。食は、そのタイミングを通して、私たちの健康を養い、生命をより豊かなものにする。分子生物学的分析的解析を複合的座標軸において総合的に捉え、統合システムとしての生命体の理解を通じた栄養学研究と実践をしていきたい。

謝辞

本総説を書くにあたり貴重な情報をいただいた東京大学の深田吉孝、吉種光の両先生に感謝申し上げます。

参考文献

1. Lustig, R. H. in *Fat. Chance*, 9-21 (Avery, 2013)
2. 小田裕昭, 阪野朋子, 内田友乃, 池田彩子 プレシジョン栄養学が拓く未来の健康栄養学 一人対応型オーダーメイド栄養学を可能にする個別化技術と提供システムー. *化学と生物* **58**, in press (2020).
3. Mohajeri, H. H. *et al.* The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur. J. Nutr.* **57**, S1-S14 (2018).
4. Anderson, J. W, *et al.* Health benefits of dietary fiber. *Nutr. Rev.* **67**, 188-205 (2009).
5. 香川靖雄, 柴田重信, 小田裕昭, 加藤秀夫, 堀江修一, 榛葉繁樹 *時間栄養学*, 女子栄養大学出版部 (2009).
6. Yamajuku, D. *et al.* Regular feeding plays an important role in cholesterol homeostasis through the liver circadian clock. *Circ. Res.* **105**, 545-548 (2009).
7. Shimizu, H. *et al.* Delayed first active-phase meal, a breakfast skipping model, led to increased body weight and shifted the circadian oscillation of the hepatic clock and lipid metabolism-related genes in rats fed a high-fat diet. *PLOS ONE* **13**, e0206669 (2018).
8. 小田裕昭 必須アミノ酸、非必須アミノ酸 その2つを分けるもの. *日本栄養・食糧学会誌*, **60**, 137-149 (2007).
9. 福沢論吉 養生の心得. *福沢論吉全集* 第20巻, 岩波書店 (1971).
10. 関寛 養生心得草. *命の洗濯*, 警醒社 (1912).
11. Knutsson, A. Health disorders of shift workers. *Occup. Med.* **53**, 103-108 (2003).
12. Kubo, T. *et al.* Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: Findings from the Japan collaborative cohort study. *Am. J. Epidemiol.* **164**, 549-555 (2006).
13. 古川俊之 長寿社会は終焉を迎えるか. *成人病と栄養* 167-200 光生館 (1992).
14. Konopka, R. J., & Benzer, S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **68**, 2112-2116 (1971).
15. Zehring, W. A. *et al.* P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. *Cell* **39**, 369-376 (1984).
16. King, D. P. *et al.* Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* **89**, 641-653 (1997).
17. Hirano, A. *et al.* FBXL21 regulates oscillation of the circadian clock through ubiquitination and stabilization of Cryptochromes. *Cell* **152**, 1106-1118 (2013).
18. Koike, N. *et al.* Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science* **338**, 349-354 (2012).
19. 小田裕昭 培養肝細胞の機能維持に関する細胞生物学的・分子栄養学的研究. *日本農芸化学会誌* **75**, 1267-1274 (2001).
20. Mueller, C. R., Maire, P., & Schibler, U. DBP, a liver-enriched transcriptional activator, is expressed late in ontogeny and its tissue specificity is determined posttranscriptionally. *Cell* **61**, 279-91 (1990).
21. Wuarin, J., & Schibler, U. Expression of the liver-enriched transcriptional activator protein DBP follows a stringent circadian rhythm. *Cell* **63**, 1257-1266 (1990).
22. Schilber, U. Signaling within the mammalian circadian timing. In *Dynamics of Circadian Oscillation in the Cell*. (ed Honma, K.) 3-21 (2014).
23. Oda, H., Nozawa, K., Hitomi, Y., & Kakinuma, A. Laminin-rich extracellular matrix maintains high level of hepatocyte nuclear factor 4 in rat hepatocyte culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **212**, 800-805 (1995).
24. 小田裕昭 肝細胞の形態による分化制御機構の解析と日周リズム. *バイオサイエンスとインダストリー* **63**, 97-100 (2005).
25. Yamajuku, D. *et al.* Real-time monitoring in three-dimensional hepatocytes reveals that insulin acts as a synchronizer for liver clock. *Sci. Rep.* **2**, 439 (2012).
26. Damiola, F. *et al.* Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev.* **14**, 2950-2961 (2000).
27. 小田裕昭 ライフスタイルと栄養. *健康栄養学* (小田裕昭, 加藤久典, 関泰一郎 編) 275-283 共立出版 (2005).

28. 田村康二 編著 *時間診療学* 永井書店 (2001).
29. Facer-Childs, E., & Brandstaetter R. The impact of circadian phenotype and time since awakening on diurnal performance in athletes. *Curr. Biol.* **25**, 518-522 (2015).
30. Johnson, C. H. Circadian clocks and cell division *Cell Cycle* **9**, 3864-3873 (2010).
31. Asher, G., & Schibler, U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metab.* **13**, 125-137 (2011).
32. Iwanaga, H. *et al.* *Per2* gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and liver differentially respond to nutrition factors in rats. *J. Parent. Ent. Nutr.* **29**, 157-161 (2005).
33. Storch, K. F. *et al.* Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature* **417**, 78-83 (2002).
34. Panda, S. *et al.* Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* **109**, 307-320 (2002).
35. Hoogerwerf, W. A. *et al.* Transcriptional profiling of mRNA expression in the mouse distal colon. *Gastroenterology* **135**, 2019-2029 (2008).
36. Turek, F. W. *et al.* Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science* **308**, 1043-1045 (2005).
37. Kondratov, R. V., Kondratova, A. A., Gorbacheva, V. Y., Vykhovanets, O. V., & Antoch, M. P. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev.* **20**, 1868-1873 (2006).
38. Shimba, S. *et al.* Brain and muscle arnt-like protein 1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**, 12071-12076 (2005).
39. Toh, K. L. *et al.* An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* **291**, 1040-1043 (2001).
40. Stunkard, A. J., Grace, W. J., & Wolff, H. G. The night-eating syndrome: A pattern of food intake among certain obese patients. *Am. J. Med.* **19**, 78-86 (1955).
41. Watanabe, Y. *et al.* Skipping breakfast is correlated with obesity. *J. Rural. Med.* **9**, 51-58 (2014).
42. Wehrens, S. M. T. *et al.* Meal timing regulates the human circadian. *Curr. Biol.* **27**, 1768-1775 (2017).
43. Hatori, M. *et al.* Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab.* **15**, 848-860 (2012).
44. Wilkinson, M. J. *et al.* Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. *Cell Metab.* **31**, 92-104 (2020).
45. Sun, S. *et al.* Time-restricted feeding suppresses excess sucrose-induced plasma and liver lipid accumulation in rats. *PLOS ONE* **13**, e0201261 (2018).
46. 小田裕昭 不規則な摂食タイミングが肝臓概日時計異常とコレステロール代謝異常を導く分子メカニズムの解析. *オレオサイエンス* **15**, 61-67 (2015).
47. 小田裕昭, 孫淑敏, 金多恩 時間栄養学からみた糖尿病・メタボリックシンドローム. *プラクティス* **36**, 167-174 (2019).
48. Stephan, F. K. & Davidson, A. J. Glucose, but not fat, phase shifts the feeding-entrained circadian clock. *Physiol. Behav.* **65**, 277-288 (1998).
49. Hirota, T. *et al.* Glucose down-regulates *per1* and *per2* mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured rat-1 fibroblasts. *J. Biol. Chem.* **277**, 44244-44251 (2002).
50. 小田裕昭, 中島俊介 肝臓と時間栄養学. *食と医療* **12**, 18-24 (2020).
51. Livesey, G. Fructose, obesity, and related epidemiology. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **50**, 26-28 (2010).
52. Sun, S. *et al.* Circadian rhythm-dependent induction of hepatic lipogenic gene expression in rats fed a high-sucrose diet. *J. Biol. Chem.* **294**, 15206-15217 (2019).
53. Al-Mrabeh, A. *et al.* Hepatic lipoprotein export and remission of human type 2 diabetes after weight loss. *Cell Metab.* **31**, 233-249 (2020).
54. Hirao, A., Tahara, Y., Kimura, I., & Shibata, S. A balanced diet is necessary for proper entrainment signals of the mouse liver clock.

- PLOS ONE* **4**, e6909 (2009).
55. Kohsake, A. *et al.* High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab.* **6**, 411-421 (2007).
 56. Shirai, H., Oishi, K., Kudo, T., Shibata, S., & Ishida, N. PPAR α is a potential therapeutic target of drugs to treat circadian rhythm sleep disorders. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **357**, 679-682 (2007).
 57. 小田裕昭 時間栄養学. *ILSI Japan* **110**, 21-30 (2012).
 58. Akashi, M. *et al.* Noninvasive method for assessing the human circadian clock using follicle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 15643-15648 (2010).
 59. 小田裕昭, 中島俊介、孫淑敏 食事のリズムと脂質代謝. *臨床栄養学* **136**, in press (2020).
 60. Wu, T. *et al.* Effects of light cues on re-entrainment of the food-dominated peripheral clocks in mammals. *Gene* **419**, 27-34 (2018).
 61. “N 式パーソナル食事摂取基準 2015 年版” <https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~jtaiman/>

創造性を探して — 学術と創薬、ビジネスの交点 —

金 尚宏[✉]

東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻

1. はじめに

この度は令和元年度の日本時間生物学会の学術奨励賞を頂き、大変に光栄に感じております。時間生物学会は、修士1年から参加させて頂いており、私にとってホームの学会です。私は深田研究室にて博士取得後に8年ほど学術研究の現場から離れ、製薬会社の探索研究所・薬理研究所での創薬研究、そして本社にて臨床研究や製品戦略の企画・実行を行ってきました。昨年より古巣に戻って学術研究を再開したところで、内心は大学で再び研究できるものかと不安でした。そのため、今回の受賞は喜びもひとしおであり、精神的にとっても励みになります。本稿の読者は学生も多く、時間生物学だけでなく卒業後の進路やキャリア設計などを日々考え、学外の情報を収集していると思います。私のこれまでの環境での経験やその時に考えたことを紹介することで、何かのお役に立てれば幸いです。

2. 新興分野・概日時計の分子生物学

私が時間生物学の世界に入ったきっかけは、大学院での研究テーマを考えていた千葉大学薬学部の4年生時(2003年)、概日時計の分子生物学が非常にホットな分野だったからである。ワクワクすることを求めて毎日を過ごしており、大学1,2年生の頃は(学問よりも)フリースタイルでオリジナリティーを追求するエクストリームスポーツ(BMXフラットランド)にのめり込んでいた。今のようにSNSは無かったため、人づてに練習仲間を増やして情報を集めていたのだが、当時から枠組みの無い中での試行錯誤を好む性格だった。大学3年生になってから、子供の頃から研究者になることを決めていたので、興味のある分子生物学や薬理学、神経科学

を中心に手当たり次第に自学を進めた。4年生になって研究の世界をのぞいたときに、独自性が賞賛される世界であることを知って心が踊った。そして、実験的な手法は研究室によって大きくは変わらないのに、分野によって結果の重要性が大きく違う事を感じた。手法そのものを競うというより、手法を駆使してどのような新規概念を生み出すかを重要視されていると思った。それならば、新興分野を研究の方が科学的に重要な事にめぐりあうチャンスが大きいはず。そして、大学院から進学する研究室をいくつも訪問している過程で、東京大学の深田吉孝教授と出会った。

3. アーチファクト問題からの総長賞

2004年当時、リズム研究分野では時計遺伝子レポーターによる生細胞でのリズム解析系が普及しつつあった状況であり、タンパク質の生化学解析を得意とする深田研究室でもその実験系を立ち上げようとしていた。そこで、深田先生から最初に頂いたテーマは、時計遺伝子の発現リズムをルシフェラーゼレポーターにてリアルタイム測定する細胞実験系を立ち上げることであった。深田先生、廣田毅先生(現名古屋大学 特任准教授)とともに、毎週、細胞リズムデータが出てきては議論し、実験の条件検討法とともにリズムの基本的な性質を学んだ。その検討の際に偶然、培地pHを変化させると、細胞時計の位相がリセットすることを見出した。自分の独自性を探していた時期であったため、その発見を追求させて欲しいと深田先生にお願いした。深田研究室の研究報告セミナーでは、大学院生を中心とする発表者は科学的批判を猛烈に受けて自分の哲学を磨き上げていく。

案の定、私も「生体ホメオスタシスの代表例とも言える pH を *in vitro* で変化させて観察された事象に、何の生理的意味があるのか」という批判を受けた。確かに、アーチファクトの可能性のある現象を自身の博士研究テーマとして追うことに不安を感じた。しかし、その時計リセット作用は非常に強かったため、きっと概日時計の重要なメカニズムの発見につながるのではないかという期待の方が大きかった。何より、そのテーマは自分自身が追求しなければ、世界で誰も明らかにすることはできない。それは素晴らしいチャンスなのではと考えた。培地 pH による時計リセットの際に発現変動する時計遺伝子群を網羅的に解析したところ、bHLH 型転写因子をコードする *Dec1* 遺伝子が急性誘導されることを見出した。*Dec1* は北海道大学の本間 さと先生ら日本人研究者が発見した時計遺伝子であるが¹、概日時計においてどのような生理的的局面で働いているのか謎が多かった。そのため、*Dec1* が時計リセットに機能的に関与することを示すのは重要な意義があると思えた。*Dec1* 誘導を指標にシグナル伝達に関わる薬剤をスクリーニングしたところ、トランスフォーミング成長因子 (TGF) - β の受容体キナーゼ阻害剤 (ALK4/5/7 阻害剤) SB431542 の存在下で、pH による *Dec1* 誘導と時計リセットが阻害されることが分かった。さらに解析を進めると、培地 pH 変化は細胞外マトリックスに存在する潜在型 (不活性型) TGF- β を活性型に変化させることで *Dec1* を誘導するというシグナル伝達経路が見えてきた (図 1)。TGF- β の活性化様式はかなり特殊で、細胞外に分泌されても不活性型で待機している。pH などの物理刺激に応じて活性化フォームになることは、癌細胞分野で古くから研究されていた²。そして、TGF- β の他に発生に関与する因子であるアクチビンも、アクチビン受容体様キナーゼ (ALK) シグナリングを介して細胞時計をリセットすることが分かった。この時点で、培地 pH というアーチファクト感のある研究は、TGF- β やアクチビンといったシグナル伝達分野の重鎮と新しい時計遺伝子 *Dec1* の機能を追求する研究にスイッチしており、開始当初悩んでいたアーチファクト問題も気にならなくなっていた。その後、広島大学の河本 健先生、加

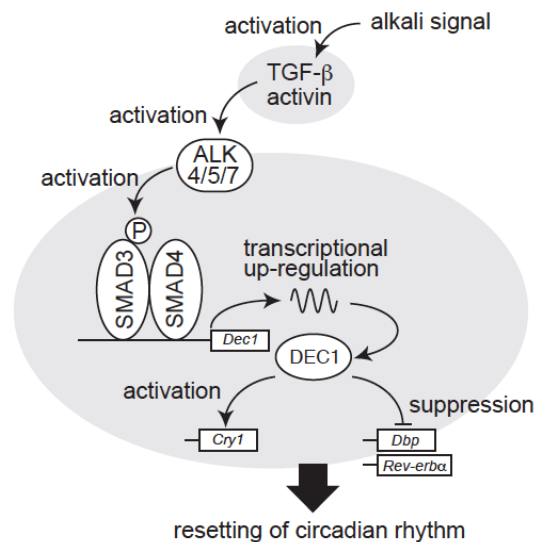


図 1 時計リセットを担う TGF- β -SMAD-*Dec1* シグナリング

藤 幸夫先生より *Dec1* ノックアウトマウスを共同研究にて入手し、TGF- β シグナリングが生体内においても末梢時計の時刻リセットシグナリングとして機能することを示した³。結果として、当初進めるか悩んでいた研究テーマは、幸運なことに博士卒業時には東京大学総長賞の受賞論文となり、修士の時の決断が最高の形で報われた。最近、大学院生と話す中で、研究者としての能力や研究テーマに関して不安を聞くことがある。実は私の大学院生時代も (今も) 不安だけで、自信を持って研究を進めているわけではない。ただ、不安を持つことは、目の前の課題にどれだけ真摯に取り組むかの姿勢につながると思う。先行研究をどれだけ精査して自分の考え方のベースにするか、自身が立てる実験計画をどれだけ綿密にするか、一つの実験から得られた結論を他の実験系でも検証し、どれほどしっかりした科学的結論を導くか。当たり前のことなのだが、信頼性の高いデータを得ること、それを多角的に吟味して進める科学的姿勢が少しずつ不安を取り除いてくれるのではないだろうか。

4. 機能的ランダムスクリーニング

-探索研究の王道として-

Dec1 研究を進めている過程で、培養細胞のリズム測定系は、未知因子を機能的に同定するスクリーニング系として強力であることを感じていた。そこで、深田研にあったキナーゼ阻害剤を手当たり次第に評価したとこ

ろ、周期を長くする化合物や短くする化合物をいくつか見出した⁴。そして薬剤スクリーニングの中で、唯一細胞リズムを停止させた化合物として、Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) II 阻害剤である KN93 を見出した。当時、CLOCK や BMAL1 に対して優れた抗体を作製していた先輩の吉種 光さん（現東京大学 助教）に生化学的なアドバイスをもらい、CaMKII は CLOCK をリン酸化することや、CLOCK と BMAL1 のヘテロ二量体化を促進することを見出した。そして北海道大学の吉川 朋子先生（現 近畿大学 助教）、本間 研一先生、本間 さと先生に体内時計中枢である視交叉上核（SCN）における CaMKII の解析に関して共同研究をお願いした。その当時は 2009 年 3 月で、私は博士を修了して 4 月からは製薬会社に入社するという立場であったものの、本間 研にて SCN の脳スライス作製法をあたたくご指導いただいた。SCN のシングルセルレベルでのリズムイメージングを目の当たりにして、時計中枢の動的な美しさに大変に感動したのを覚えている。その解析の結果として、CaMKII は細胞内の振動制御だけでなく、SCN の細胞間カップリングにも関わることが分かった。その後、CaMKII α キナーゼデッドノックインマウスを生理学研究所の山肩 葉子先生との共同研究により解析し、当該マウスは輪回し行動リズムの長周期化やリズム消失を示すことを見出した⁵。興味深いことに、CaMKII α 変異マウスは、朝の行動と夜の行動の自由継続周期が解離するという珍しい表現型を示した。2 振動体モデルの分子生理基盤を追求する本間研究室との共同研究の中で、行動を制御する複数振動体のカップリングに CaMKII が関わることを見出せたのは嬉しかった。その後、2016 年に CaMKII はユスリカ（昆虫）の概日・概月リズム機能⁶、マウスの睡眠⁷や情動⁸との関連も報告され、リズム関連キナーゼとしての重要性が独立した研究室によって確立した。概日時計に関わる遺伝子ハンティングは、重要な分子のほとんどは順遺伝学によって発見されている。CaMKII の場合、完全欠損はショウジョウバエやマウスでは致死であると考えられているため、順遺伝学では取りづらい遺伝子なのかもしれない。この点、細胞での薬理スクリーニングは、

細胞さえ生存していれば、個体レベルでの致死問題を回避できる。いずれにせよ、機能を指標としたランダムスクリーニングは新規分子ハンティングの王道であることを身をもって学んだ経験となった。

5. 製薬企業へ

大学院での時間生物学研究にこの上ない楽しみを感じていたため、そのまま学術機関で研究を続けたい気持ちもあった。一方で、大学院の 5 年間の自分の努力が、社会に対する貢献としては論文、文字通り paper にしかならないことに少し物足りなさを感じた。実質的な意味で社会に役立つ研究とは何かを悩む中で、思考の基盤に医薬品研究の考え方をもちたいと思うようになった。そして、スタチンという日本発の画期的な抗コレステロール薬を世界に先駆けて開発・商業化した実績がある第一三共という製薬会社に興味を持った。真菌の培養液からのスクリーニングによって見出されたスタチンが、動物試験や臨床試験で困難に会いながら世に出て、循環器分野の画期的発明につながった創薬物語⁹を読んで感銘を受けた。入社後は循環領域における研究所にて、虚血再灌流障害の保護を目的とした化合物¹⁰や新規のミトコンドリア Ca²⁺チャネル (Mitochondrial Calcium Uniporter) の低分子阻害剤¹¹を同定した。製薬会社の研究環境は、設備や費用、人材の豊富さで非常にハイレベルである事に驚いた一方で、ほとんどの創薬研究活動は結実しないことや、創薬ビジネス自体が急激な衰退期にあることに愕然とした。医薬品ビジネスでは新薬は特許（パテント）によって独占的な販売期間が法的に認められるのだが、特許が切れた途端に安価なジェネリック医薬品に市場を奪われる。これにより、特許期間の終了とともに製品売上が崖のように減少するため、パテントクリフと呼んで新薬メーカーは恐れている。新薬メーカーが生き残るためには、医療経済的に意味のある新薬を上市し続けるしかないのだが、市場には既に多くの薬が存在しており簡単ではない。そこで、近年多くのビジネスニュースとして報道されている様に、新薬メーカーは肥大化した組織を縮小するために度重なる人員削減を行っている。そのため、研究者がじっくりと創薬研究で

きる状況ではなくなっている。2016年、私は人員削減が進む研究所から本社の新設部署の立ち上げメンバーとして呼ばれることになった。生命科学や薬理の知識しか持ち合わせていなかったため、あわてて夜間に早稲田大学ビジネススクールに通い、経営に関わる体系的な知識を学んだ。本社では新薬臨床研究と製品戦略に携わり、骨治療領域における臨床薬理研究を見よう見まねで進めた¹²。

会社では創薬から臨床研究、ビジネスまで携わったが、入社前に抱いていた疑問「なぜ基礎科学がこれほどのスピードで発展しているのに、新薬開発は困難になってきているのか？」という疑問は、いくつか理由が見えた気がする。基礎科学分野に関わる事としては、トップジャーナルに掲載される医学成果の多くは、製薬会社にて再現性が取れないという問題がある¹³。つまり、学術研究の発見のほとんどが創薬シーズの基盤になっていないどころか、産業における標的バリデーションの無駄投資の原因となっている。この問題は、学術活動と医薬品開発とは本質的に目的が異なることに起因していると思う。学術活動は、新規性や話題性が高いことが重要であり、高インパクト雑誌への掲載や論文の公表数が評価基準となっていることが多い。一方で、医薬品開発はヒトでの薬効を担保する普遍的で強い標的の発掘や高い再現性のデータを求めており、純系統マウスでしか確認できない知見や、異なる研究環境での再現にコツを要するようなデータは、創薬的に価値が低い。日本は医薬品を開発できる数少ない国であり、学術と産業の連帯による医療ビジネスの活性化は非常に重要な問題なのだが、前述のような価値観の違いをどうにかすり合せできないものかと考えている。

6. 大学に戻って何を研究すべきか？

-社会につながる時間生物学を目指して-

大きな組織に属する人間は誰しも悩むことだが、組織から期待されることと、自分の希望との折り合いをつけなければいけない。本社の仕事は自分が望んだ道ではなかったため、非常に悩んだが、そのまま進むことはできなかった。家庭では二人目の子供が生まれたところで、

製薬会社を辞めることは決断を要したが、やりたい事に挑戦しない人生を歩むことは無意味と考えた。深田先生に相談したところ、一過的なポジションを用意して頂けるとのあたたかい言葉を頂いた。かくして、2018年より古巣の研究室に戻ってくることができた。そして、生命科学産業の実情を学んだ上で、自分は時間生物学の基礎に戻り何を行うべきかと考えた。2017年に体内時計分野がノーベル賞の対象となり、時間生物学の社会の認知度は高まったが、その成果が応用されて経済的な活性化に大きく貢献している状況とは言い難い。体内時計が最も直接的に私たちの生活と関わるのは、まぎれもなく睡眠の制御である。しかし、睡眠障害の中でもとりわけ体内時計との因果関係が明瞭な概日リズム性睡眠障害（CRSD, Circadian Rhythm Sleep Disorder）でさえ、時計遺伝子の変異に起因すると思われるのは一部の患者である。ヒトのリズム同調を制御する医薬品を考える上で、特異的かつ普遍的なメカニズムはまだ見つからないと感じた。そこで、CRSDの中でもとりわけ際立った症状を示す非24時間睡眠覚醒症候群（non-24）に着目した。本疾患は睡眠・覚醒リズムが毎日0.5・1時間ずつ遅れていくという重篤なリズム同調不全を示す¹⁴。non-24患者の多くは盲目であり、その原因は概日光受容の障害で説明がつくのだが、視覚が正常な人においても稀に発症する。この視覚正常non-24に関わる分子を同定すれば、ヒトの概日時計の同調メカニズムの理解につながる。睡眠薬は古くからGABA受容体に作用する薬剤がよく使用されてきたが、近年発売されたメラトニンアゴニストやオレキシンアンタゴニストなどリズム機能に直接作用する薬剤は安全性が高いというメリットで市場参入できている。そこで、リズム同調に関わる特異的な経路を同定すれば、新規の医療技術の開発にもつながるのではと期待している。実験動物における光同調の障害例を調べ直したところ、ほとんどは網膜の概日光受容細胞であるipRGC（intrinsically photosensitive retinal ganglion cells）の機能障害であり、光同調とともにマスキング（夜行性動物における光による行動量の抑制）など他の非視覚光受容も障害され

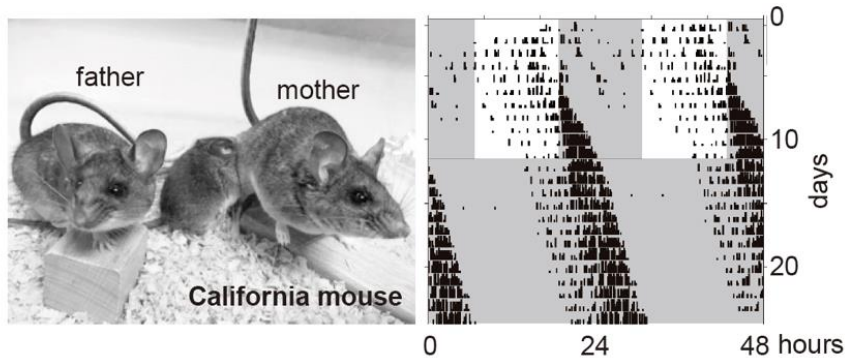


図 2 カルフォルニアマウス *Free runner* 変異体
 左) カルフォルニアマウスは、一夫一妻や父親の育児などの特徴がある
 右) *Free runner* 変異体のアクトグラム (暗期を灰色表示)

ていた。しかし、カナダのダルハウジー大学の Benjamin Rusak ラボから出ていた論文を見て目を疑った。一夫一妻と言う特殊な繁殖様式を示すシロアシネズミ属のカリフォルニアマウスにおいて、CM558 という自然発生変異は、光マスキングはあまり影響を受けないが、明暗サイクルへの同調が破綻することが報告されていた¹⁵。深田先生と相談し、Rusak 先生にコンタクトしたところ、当該論文の筆頭著者である Marleen de Groot 博士は、その変異マウスとともに Joseph Takahashi ラボに移り、原因遺伝子の解析を行なっていることを知った。そして de Groot 博士に聞いたところ、彼女は論文公表後 15 年以上にわたって CM558 の変異遺伝子の探索を続けてきたが、原因を未だ同定できていないことを教えてくれた。変異は既知の時計遺伝子の中には存在しないことから、現状の時間生物学の分子的理解では CM558 の表現型は説明不可能とのことだった。私達はその遺伝子ハンティングに関して共同研究を申し出たが、それに対して、当該マウスと関連する全ての情報・実験材料とともに研究をボタンタッチしてくれるという最高の形で応えてくれた。日本にその変異マウスを輸入し、行動リズムを解析した結果、光マスキングは正常であるものの、明暗サイクルを無視した輪回し行動リズムの自由継続を確認できた (図 2)。明暗下でも行動リズムがフリーラン (自由継続) することから、私たちはその原因となる遺伝子変異を *Free runner* と呼んでいる。カリフォルニアマウスはクローズドコロニー維持のため遺伝的背景が多様だが、その多様な中でも *Free runner* の表現型は明確な常染色体劣性遺伝を示す。また、一部のマウスでは non-24 様症状に加え、ある条件下において睡眠相後退症候群 (DSPS) 様症状が

観察されることが分かった。視覚正常 non-24 患者の 26% は non-24 発症前に DSPPS を示すことが知られており¹⁴、この点においても *Free runner* 変異とヒト視覚正常 non-24 は症状が似ている。幸運なことに、日本は視覚正常 non-24 の臨床研究で世界をリードしている。カリフォルニアマウス *Free runner* と、ヒト non-24 の比較解析によって、日本発のトランスレショナル時間生物学を発信できれば有意義と考えている。

7. 振動体はどこに? -表層のリズムと深層の振動体-

基礎科学としての時間生物学の目標に立ち返ってみる。そもそも概日時計の振動メカニズムはどこまで解けたのだろうか? 1984 年にショウジョウバエの *Per* 遺伝子が報告されて以来、真菌、哺乳類、シアノバクテリア、植物において時計遺伝子が続々と同定され、今や転写・翻訳フィードバックループ (TTFL) が表出されるリズム (overt rhythm) 創出の基本骨格であることは疑う余地もない。私自身が時間生物学を始めたタイミングはインターロックフィードバックループモデルの全盛期であって、動物の振動体の基本骨格は TTFL と考えることに疑問を持っていなかった。しかし考え直してみると、overt rhythm に必須である因子は振動体の構成要素であるとは限らず、リズム出力因子の可能性も考えられる。時間生物学に戻ってきて一連の報告を再び勉強して気になっていることは、TTFL が機能しない細胞における概日リズムが複数の研究室から報告されている点である。そのため、TTFL を唯一の振動メカニズムとして研究を進めるのは難しい状況と感じている。振動体とは何かを考える時には、概日時計の定義ともいえる三大性質がよりどころになる。すなわち、自律振動性、同調性、

温度補償性がどこまで説明できるかによって、現状で分かっていないポイントが見えてくる。自律振動性に関しては、その閉じたループ構造ゆえ、TTFL モデルが振動構造として受け入れやすい格好になっている。しかし、TTFL が振動本体ならば、時計遺伝子の発現レベル自体が state variable として機能するはずであるが、動物のコア時計遺伝子の発現リズムは overt rhythm 生成に必須ではないとする報告が多い¹⁶⁻¹⁸。同調性に関しては、Period や Dec など、リズムの位相シフトにおける時計遺伝子の役割は示されているものの、時計遺伝子変異体において、(Free runner 変異体の様に) 明暗への同調が完全に破綻するような例は無い様に思える。食餌によるリズム同調に関しては、食餌予知行動を制御する概日振動体は SCN 外に存在し、既知の時計遺伝子では説明できない部分が多い²²。また、温度補償性に至っては、TTFL を構成する転写、翻訳、mRNA/タンパク質分解、タンパク質の核移行などの反応は温度感受性であるが、TTFL の概日リズム周期は補償されている。多くの温度感受性反応の速度変化を補償し、振動体レベルで周期を一定に保つメカニズムが必要と思われる。すなわち、TTFL を構成する時計遺伝子の多くが明らかとなった現状でさえ、真核生物の概日時計の三大性質は分子の言葉で完全には説明できていない。そして、動物、真菌、植物、シアノバクテリアの間で時計遺伝子の相同性は限定的であるという事実は何を示唆しているのだろうか？リズム変異体の順遺伝学の成功要因は、時計遺伝子の多くが機能欠損で致死ではなく、個体がヘルシーな状態で overt rhythm の評価ができたことであつたと思う。これに対して、いくつかの系統の真核生物の時計機能に共通して働く因子である CK1 や CK2、GSK3 などの分子は、完全欠損の個体はヘルシーな状態を保てない。つまり、真核生物の系統間共通の既知時計因子は、リズムに機能特化した分子ではなく、本来の機能は細胞のハウスキーピングである。ここから、振動体の進化的起源は細胞の基本機能の振動であつたと考えるのが自然であると思う。このように通説を疑う姿勢で考え直してみると、現行の時計発振モデルには不思議な点も多くあり、概日振動体の存在する深層に人間は未だ足を踏み入れ

ていないのではないのかと思えてくる。未知の部分があることこそが、基礎研究者にとってはこのうえない面白さであり、今後のネオクロノバイオロジーの発展に少しでも貢献していきたいと考えている。

8. おわりに

この度の寄稿に際して、これまで自分がいかに多くの方々から手厚いご支援を頂いてきたかを感じました。深田先生、廣田先生をはじめ、自分を研究者として育ててくれた時間生物学の先生方に心より感謝しております。また、第一三共株式会社においても多くの方々のお世話になり、創薬・育薬研究や医薬品ビジネスを通じた貴重な経験をさせていただきました。大学に戻ってからは、光同調メカニズムや振動原理の追求のため、名古屋市立大学の桑 和彦先生、富田 淳先生、加藤 善章さん、早稲田大学の岩崎 秀雄先生、河本 尚大さん、川崎 洗司さん、板木 大知さん、奈良先端大学の遠藤 求先生、上本 恭平さん、生理学研究所の榎木 亮介先生、理化学研究所の黒澤 元先生、儀保 伸吾先生、香川大学の杉山 康憲先生、中根 達人さん、九州大学の伊藤 浩史先生、関 元秀先生には多くのご尽力・ご助言を頂き、心から感謝しております。また、深田研究室のスタッフ、小島 大輔先生、清水 貴美子先生、吉種 光先生、木股 直規先生にはいつも有用なアドバイスを頂いております。研究を一緒に進めてきた坪田 匡史さん、原 千尋さん、王 幸慈さん、梅田 美帆さん、小島 佑介さん、増田 雄一朗さんはチームを盛り上げてくれて感謝しています。最後に、私がやりたい事に挑戦することを、いつも応援し見守ってくれている家族に感謝しています。特に、私が家を不在にすることが多い中、自身も働きながら幼い子供達と家庭を守っている妻に最大限の感謝の気持ちを表したいと思います。

参考文献

1. Honma, S. *et al.* *Dec1* and *Dec2* are regulators of the mammalian molecular clock. *Nature* **419**, 841-844 (2002).

2. Miyazono, K., Katsuno, Y., Koinuma, D., Ehata, S., & Morikawa, M. Intracellular and extracellular TGF- β signaling in cancer: some recent topics. *Front. Med.* **12**, 387-411 (2018).
3. Kon, N. *et al.* Activation of TGF- β /activin signalling resets the circadian clock through rapid induction of *Dec1* transcripts. *Nat. Cell Biol.*, **10**, 1463-1469 (2008).
4. Kon, N., Sugiyama, Y., Yoshitane, H., Kameshita, I., & Fukada, Y. Cell-based inhibitor screening identifies multiple protein kinases important for circadian clock oscillations. *Commun. Integr. Biol.* **8**, e982405 (2015).
5. Kon, N. *et al.* CaMKII is essential for the cellular clock and coupling between morning and evening behavioral rhythms. *Genes Dev.*, **28**, 1101-1110 (2014).
6. Kaiser, T.S. *et al.*, The genomic basis of circadian and circalunar timing adaptations in a midge. *Nature* **540**, 69-73 (2016).
7. Tatsuki, F. *et al.* Involvement of Ca²⁺-dependent hyperpolarization in sleep duration in mammals. *Neuron* **90**, 70-85 (2016).
8. Hagihara, H., *et al.* Circadian gene circuitry predicts hyperactive behavior in a mood disorder mouse model. *Cell Rep.* **14**, 2784-2796 (2016).
9. 山内 喜美子、世界で一番売れている薬 (小学館, 2006)
10. Kon, N.*, Satoh, A., Miyoshi, N. A small-molecule DS44170716 inhibits Ca²⁺-induced mitochondrial permeability transition. *Sci. Rep.*, **7**, 3864 (2017).
*correspondence
11. Kon, N.* *et al.* DS16570511 is a small-molecule inhibitor of the mitochondrial calcium uniporter. *Cell Death Discov.*, **3**, 17045 (2017).
*correspondence
12. Sone, T.#, Kon, N.##, Gaither, K.W.# *et al.* Effects of 3-year denosumab on hip geometry in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis. *Bone Rep.* **7**, 164 (2017).
*correspondence, #equally contribution.
13. Bespalov, A., Barnett, A.G., & Begley, C.G. Industry is more alarmed about reproducibility than academia. *Nature*. 563, 626 (2018).
14. Hayakawa, T. *et al.* Clinical analyses of sighted patients with non-24-hour sleep-wake syndrome: a study of 57 consecutively diagnosed cases. *Sleep* **28**, 945-952 (2005).
15. de Groot, M.H., & Rusak, B. Entrainment impaired, masking spared: an apparent genetic abnormality that prevents circadian rhythm entrainment to 24-h lighting cycles in California mice. *Neurosci. Lett.* **327**, 203-207 (2002).
16. Lakin-Thomas, P.L. Transcriptional feedback oscillators: maybe, maybe not. *J. Biol. Rhythms.* **21**, 83-92 (2006).
17. McDearmon, E.L. *et al.* Dissecting the functions of the mammalian clock protein BMAL1 by tissue-specific rescue in mice. *Science* **314**, 1304-1308 (2006).
18. Fan, Y., Hida, A., Anderson, D.A., Izumo, M., & Johnson, C.H. Cycling of CRYPTOCHROME proteins is not necessary for circadian-clock function in mammalian fibroblasts. *Curr. Biol.* **17**, 1091-1100 (2007).
19. 海老原 史樹文、吉村 崇 (編) 時間生物学 (化学同人, 2012)

双極性障害と概日リズム睡眠障害の関連ならびに 時間生物学的治療介入の再発予防効果の検討

高江洲 義和[✉]

杏林大学 医学部 精神神経科学教室

1. はじめに

この度は2019年度の日本時間生物学会学術奨励賞を受賞させて頂き誠にありがとうございます。このような栄誉ある賞を頂いたことを心より光栄に感じております。

私が概日リズム障害の研究を本格的に始めたのは2014年頃で、主に双極性障害と概日リズム障害に関する臨床研究を行ってきました。私は元々それほど研究には興味がなく、臨床を中心に精神科医として働いておりましたが、様々な先生方との出会いの中から、日常臨床を行いながらできる研究、日常臨床に還元できる研究を目標に研究活動を行ってきました。私の行ってきた一連の研究と得られた成果についてご紹介させて頂きたいと思っております。

2. 恩師との出会い

私は大学を卒業後、研修期間等を経て、精神科医として母校の精神科の医局に入局しました。当時は研究に対する興味や関心はそれほど高くなく、精神保健指定医や専門医をとってそろそろ大学の医局を辞めようかと考えていました。転機がおとずれしたのは2010年頃でした。当時精神科医局寄付講座の睡眠学講座の井上雄一教授と駒田陽子准教授と出会い、井上雄一先生より睡眠の研究のお誘いを受けました。当初は私には到底研究などできるとは思えず、不安な気持ちで睡眠の研究を始めたことを記憶しています。私の不安な気持ちを取り払い、何とか研究を進めていけたのは、右も左もわからない臨床医の私に、研究の基本的な事から手取り足取り丁寧なご指導をしてくださった駒田陽子先生の存在でした。現在は多くの大学院生を指導する立場となった私があの当

時を振り返って、駒田先生がいかにか私に対して丁寧に、献身的に、根気強くご指導して下さいたかを身に染みて感じており、駒田先生の存在がなければ研究者としての今日の私はいなかったと改めて感謝しております。

3. 双極性障害と概日リズム研究

研究を始めて数年が経ち、井上先生や駒田先生のご指導のおかげで私はいくつか睡眠の研究を行い睡眠時無呼吸症候群とパニック障害の研究テーマで2012年に医学博士も取得しました¹。その後も井上先生から研究テーマを与えて頂き、一年間に1~2本程度の研究成果を国際誌に投稿するようになりました。その頃には睡眠医学や時間生物学に強く興味を抱き、研究も楽しいと感じるようになりました。ただ、今その当時に振り返ると、何となく言われた研究をやって少しずつ慣れて行っていただけで、本当に真摯に研究とは向き合っておらず、どこか惰性で研究を続けていました。その気持ちが上司である井上先生に見抜かれて、2014年頃に私の研究に対する態度を厳しく注意されました。自分できちんとテーマを見つけて研究を立案からできるようになり、自分の専門分野を確立するようにと指導されました。

2014年に初めて真剣に研究と向き合い自分の本当の専門分野を確立させようと考えた時に、私は臨床に基づく臨床研究者であることを重視していたため、目の前の臨床から研究テーマを考えました。その当時私は概日リズム睡眠・覚醒障害を中心とした睡眠外来で診療を行っており、多くの概日リズム睡眠・覚醒障害の患者さんを診察していました。精神科医療機関から紹介される患者さんが多く、元々統合失調症やうつ病などの診断名があ

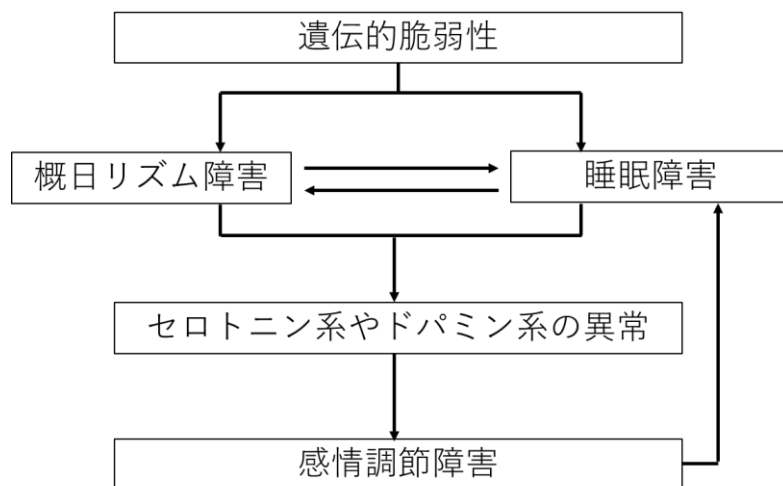


図 1. 双極性障害の概日リズム仮説
 双極性障害の病態に概日リズム障害が密接に関連しているという概日リズム仮説が提唱されている
 (文献 2 より改訂引用)

いており、概日リズム睡眠・覚醒障害を併存するような患者さんが多く存在していました。外来診療を行っている時に私はある一つの傾向に気が付きました。精神科から紹介される患者さんで双極性障害と診断されている患者さんが圧倒的に多いということを感じました。井上先生に相談したところ、「確かにそうかもね、大川先生に聞いてみたら？」と助言を受けました。大川匡子先生に同様の相談をしたところ、「そうだと思いますよ。調べてみたらいいんじゃないですか？」と言われたため、早速 pubmed で検索をしてみました。「bipolar」「circadian rhythm」という検索ワードで調べてみたら数百件の論文が検索されました。一つ一つ調べてみたら、近年の研究を中心に双極性障害の病態に概日リズム障害が密接に関連していることを報告している研究が多く見つかり、私は「これだ」と思い、自分の研究テーマにしようと決めました² (図 1)。

4. 双極性障害と概日リズム障害の臨床研究

自分の中で研究テーマが決まりましたが、実際どのような臨床疑問を設定してどのような方法でその答えを導くかを考える必要がありました。井上先生や駒田先生と相談して、まずは自分の大学病院の精神科外来に通院している双極性障害の患者さんにどの程度概日リズム

睡眠・覚醒障害が併存しているかを調査するところから始めました。当時の私の所属していた大学病院の精神科外来には 2000~3000 人の精神疾患の患者さんが通院しており、その中で双極性障害の診断がついている患者さんを抽出するところから始めました。この作業は実際にはかなり大変な作業で、当時の精神科外来には患者さんのデータベース等はなかったため、15 人ほどいる外来医一人一人に患者さんの診断名を聞いて回ったり、診療録を全て調べたりする必要があり、かなりの時間と労力を要しました。結果として 300 人程度の双極性障害の患者さんが抽出され、研究の包含基準に該当し、同意が得られた約 100 名の患者さんを対象に面接を実施しました。患者さん一人当たり一時間以上時間をかけて症状を聴取したり、睡眠表を記録してもらったり地道な作業が続きました。半年ほどで全ての調査が終わり、結果的には約三分の一程度の双極性障害の患者さんに概日リズム睡眠・覚醒障害の併存を認めました。この結果は私が予想していた併存率より多く、特筆すべき点は、有病率の高い睡眠・覚醒相後退型ばかりではなく、まれな概日リズム睡眠・覚醒障害と考えられている、不規則睡眠・覚醒リズム障害や非 24 時間睡眠・覚醒リズム障害が比較的多く含まれており、双極性障害と概日リズム障害の関連を示唆する研究となりました³。

5. 双極性障害とうつ病の鑑別診断補助としての概日リズム障害

一つ目の研究が終わり論文として投稿しましたが、それほど高い評価は受けませんでした。臨床研究においては目の前の臨床に還元できない結果はあまり評価されないのが当然の結果であったように思いますが、「双極性障害の患者に概日リズム睡眠・覚醒障害の併存率が高い」というだけでは臨床に直接生かせる情報にならず、科学的に考えても対照を置いていない研究であったため、論文の査読では対照となる集団が必要であると指摘をされました。そのため、私が次に考えた研究は、双極性障害とうつ病における概日リズム睡眠・覚醒障害の併存率を比較する研究でした。双極性障害とうつ病は共に類似したうつ状態を呈する疾患であり、精神科臨床において両者の早期での鑑別診断は容易ではありません。もし、概日リズム睡眠・覚醒障害が双極性障害の病態と関連しており、より特異的に双極性障害に併存するのであれば、双極性障害とうつ病の鑑別に一助になるのではないかと考え研究を開始しました。双極性障害の患者は前研究と同じサンプルを使用し、うつ病患者は年齢と性別をマッチさせた対照として調査を実施しました。双極性障害の患者と同様の手順でうつ病患者も面接と睡眠表の記載から概日リズム睡眠・覚醒障害の併存率を調べました。結果としては概日リズム睡眠・覚醒障害の併存率はうつ病と比較して双極性障害で有意に高いということが示されました (33.4% vs 9.6%, $p < 0.001$)⁴。また、ロジスティック回帰分析による多変量解析の結果、概日リズム睡眠・覚醒障害の併存はその他の双極性障害の診断予測因子と同様に、双極性障害の診断と関連していることも示されました。この結果は事前の仮説を裏付けるものとなり、概日リズム睡眠・覚醒障害に着目することが双極性障害とうつ病の鑑別の糸口となることが示されました。

6. 概日リズム睡眠・覚醒障害の併存が双極性障害の臨床経過に与える影響

横断面で行った二つの研究に続けて、次に研究として考えたのが、概日リズム睡眠・覚醒障害の併存が双極性

障害の臨床経過に与える影響についての検討でした。これは、臨床実感としては睡眠・覚醒リズムが乱れている双極性障害の患者さんでは症状が安定しにくく、再発・再燃も多いと感じていたため、それを縦断研究として検証する目的で研究を実施しました。前研究で用いた寛解期の双極性障害患者のサンプルを1年間前向きに追跡し、一カ月毎に面接を実施し、抑うつ症状スケールと躁症状スケールを評価し、症状再燃のカットオフを超えるまでの期間を主要アウトカムとして生存曲線を描きました。この研究もとにかく労力がかかり、100例以上の双極性障害患者さんを全員、毎月1回30分以上面接評価して、それを12か月間継続しました。今思えばよくこんな大変な研究をやったなと思いますが、この頃には臨床研究に対する熱意が、研究を始めたころとは比べ物にならないくらい高まっていたため、研究を実施している当時はさほど苦に感じず、むしろ結果が出るのが楽しみだと感じながら研究を実施しました。研究結果は仮説通りであり、寛解期（ベースライン時点）に概日リズム睡眠・覚醒障害を併存している群では、併存していない群と比較して、症状再燃までの期間が有意に短いことが示されました ($\log \text{rank: } \chi^2 = 20.04, \text{ df} = 1, p < 0.001$)。また、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析の結果でも概日リズム睡眠・覚醒障害の併存は短い再燃期間に関連する有意な要因であることが示されました (Adjusted Hazard ratio = 1.89, 95% CI = 1.03 – 3.50, $p = 0.039$)⁵。この結果は双極性障害の寛解期における概日リズム睡眠・覚醒障害の併存がその後の症状再燃の危険因子となることを意味していますが、言い換えると双極性障害の寛解期における概日リズム睡眠・覚醒障害に焦点を当てた治療がその後の症状再燃の予防に繋がるという可能性が示唆されたと言えると思います。

7. 双極性障害に対する時間生物学的治療の検討

上述のいくつかの観察研究から、双極性障害の病態に概日リズム障害は密接に関連しており、再発・再燃のリスクを高める要因であることが示されました。これは世界中の同様の研究結果と概ね一致しており、双極性障害の再発・再燃予防に時間生物学的治療が有用であること

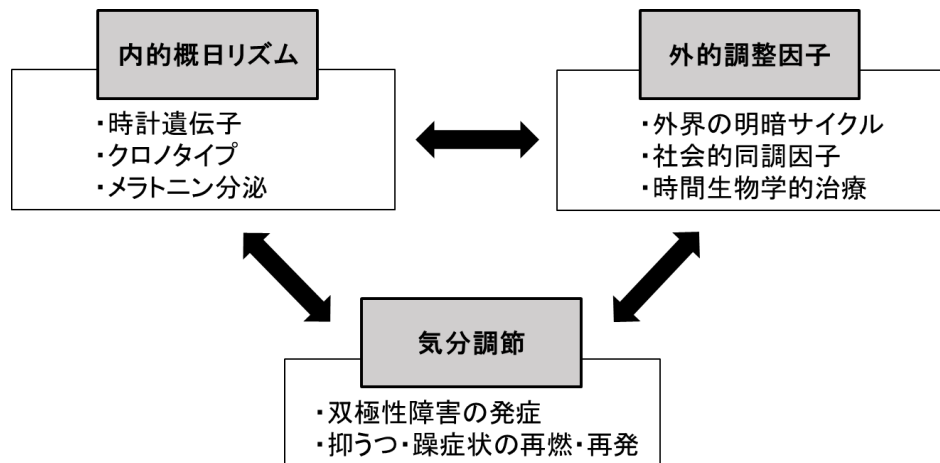


図2. 双極性障害患者における内的概日リズム、外的同調因子、気分調節の関連
双極性障害患者において内的な概日リズムと外的な同調因子が気分調節に影響しており、時間生物学的治療有用性が示唆されている（文献6より改訂引用）

が示唆されています⁶（図2）。近年、国際双極性障害学会のタスクフォースからも双極性障害に対する高照度光療法や断眠療法、暗闇療法といった時間生物学的治療が推奨されています。

しかしながら、国際双極性障害学会の推奨が出されたのと同時期に、我々が行った、双極性障害に対する高照度光療法の効果を検討した系統的レビューとメタ解析では相反する結果が示されました。我々は系統的レビューにより抽出された、双極性障害のうつ状態に対して行われた無作為化比較試験の結果を基にメタ解析を実施しました。メタ解析の結果としては双極性障害の抑うつ症状の寛解率は、高照度光療法と sham 治療と比較して有意な差を認めませんでした⁷ (risk ratio (RR): 1.81, 95% CI: 0.43 to 7.64, $p = 0.42$; 199 participants, five studies)。その要因はいくつか考えられますが、双極性障害に対する光療法の効果を検証した無作為化比較試験で共通してみられた傾向として 95%信頼区間が非常に広いということでした。これは統計学的に結果にばらつきが多く、確からしさが低いということを表していると考えられますが、その背景として予想されるのは、高照度光療法は確かに双極性障害の一部の患者の抑うつ症状改善に有効であるが、全ての患者に対して有効な治療ではないのではないかと推察しています。実際に有効性を示した無作為化比較試験では多くの患者が症状の

季節変動を認める症例が多く含まれていました。私の観察研究からも言えることだと思いますが、双極性障害の一部の患者に概日リズム障害は密接に関連していますが、全ての双極性障害の患者に概日リズム障害を伴うわけではありません。私の考えは科学的な根拠を持たない推論に過ぎませんが、「高照度光療法は睡眠・覚醒リズム障害や季節変動を伴う概日リズム障害が病態の背景に関連している双極性障害患者に対しては有効な治療法である」という仮説を考えています。私は日常臨床において双極性障害患者さんに高照度光療法を多く実施してきましたが、仮説のような臨床実感を得ています。今後は研究者として高照度光療法を含めた時間生物学的な治療が有用な双極性障害患者の臨床的特徴を明らかにし、明確な治療戦略を確立していきたいと考えています。また同時に時間生物学的な観点に基づく心理社会療法を開発・検証し、双極性障害患者の予後改善に貢献できるような臨床研究を続けていきたいと考えています。

8. おわりに

とりとめのない話となりましたが、私のこれまでの研究成果とこれからの研究展望についてお話をさせて頂きました。改めてこれまでの研究を振り返って、今まで指導して下さった先生方のおかげで今日の私があるこ

とを再認識いたしました。井上雄一先生、大川匡子先生、三島和夫先生、井上猛先生、話の中では出てこなかった先生方もいらっしゃいますが、私は本当に指導者に恵まれたと感じております。駒田陽子先生には研究を始めた当初から丁寧なご指導を頂き、今回の学術奨励賞にもご推薦頂き深謝申し上げます。これまで何度も研究に行き詰まり、研究者を辞めようと思った度に、駒田先生の「高江洲先生、大丈夫ですよ。また頑張りましょう」という言葉と笑顔で何とか今日まで研究活動を続けることができました。この場を借りてご指導いただいた諸先生方に改めて御礼申し上げますと存じます。また、今回の学術奨励賞の選考をしてくださった選考委員の先生方にも改めて御礼を申し上げます。今回受賞させていただいた感謝の気持ちを忘れずに、今後も研鑽を積んでいき、その研究成果により時間生物学会の発展に貢献していきたいと思っております。

参考文献

1. Takaesu, Y., Inoue, Y., Komada, Y., Kagimura, T. & Iimori, M. Effects of nasal continuous positive airway pressure on panic disorder comorbid with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* **13**, 156-160 (2012).
2. Harvey, A. G. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* **165**, 820-829 (2008).
3. Takaesu, Y. *et al.* Prevalence of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders and Associated Factors in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. *PLoS one* **11**, e0159578 (2016).
4. Takaesu, Y. *et al.* Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. *J Affect Disord* **220**, 57-61 (2017).
5. Takaesu, Y. *et al.* Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders Predict Shorter Time to Relapse of Mood Episodes in Euthymic Patients with Bipolar Disorder: A Prospective 48-Week Study. *J Clin Psychiatry* **79**, 17m11565 (2018).
6. Takaesu, Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci.* **72**, 673-682 (2018).
7. Takeshima, M. *et al.* Efficacy and safety of bright light therapy for manic and depressive symptoms in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci.* (2020).



「楽園を求めて」スキマ的生き方のススメ

吉田 雄介[✉]

株式会社 サクラボサイエンス

約 15 年前に歩道脇のアスファルトから生えるド根性大根の「大ちゃん」が話題となったことを覚えているでしょうか。東京大学の塚谷裕一先生の著書「スキマの植物の世界」の冒頭にコンクリートの割れ目、石垣の隙間から生える植物は孤独に悩んだり、住まいの狭さを嘆いたりなどはしていない、実は彼らにとってまさに「楽園」なのだと言われています。私にとっての「楽園」は気ままに研究を楽しむことであり、自分はいよいよスキマ植物では？とその境遇を重ね合わせることがあります。

改めて京都大学・村中さんからリレーエッセイのバトンを預らせていただきました株式会社サクラボサイエンスの吉田と申します。これまでのリレーエッセイをお読みの方には名だたる研究者の方々に続き、企業のひと？誰ですか？と思ひになるかと思ひます。ここ数年は論文や学会発表もご無沙汰してしまい誇らしげに最新研究も紹介できないので、自身の遍歴を紹介させていただき少しでも「スキマの生き方」を知って頂けたら幸いです。

まず「生物リズム」との出会いは院生時代に木原生物学研究所で蓮沼仰嗣先生のもとアカパンカビにおける光伝達機構の解明に取り組んでいた時になります。時間生物学に関わる方なら一度は耳にしたことがあるかと思いますが、アカパンカビは孢子形成に明確な概日リズムを持ち、時間生物学におけるモデル生物です。しかし研究室ではリズムより「光で活性化する抗酸化機構」の解明に重きを置いており、抗酸化遺伝子のコントロール株として SOD 欠損株を用いたことが私をリズム研究に誘うこととなりました。ある日、実験を終え放置していた SOD 欠損株が異常に赤色を呈しているのを発見したのです。アカパンカビは光を浴びると橙色のカロテノイドを合成します。その欠損株はその名の通り赤色を呈していました。カロテノイド合成経路は光受容体であり転写因子である WC-1/WC-2 がカロテノイド合成遺伝子を活性化する単純

な仕組みからなっています。SOD 欠損により細胞内活性酸素が上昇し、それが WC に促進的に作用したと単純に考え、時計遺伝子でもある WC に活性酸素が作用するのではと推定しました。SOD 欠損株は恒暗条件下において概日リズムの振幅が強くなり、さらに月明かり程度の弱光にも光応答することが分かりました。アカパンカビでは細胞内活性酸素、つまりレドックス変化が時計因子に作用していることが考えられたのです。これ以降、リズム現象の不思議さに完全に魅了されていきました。研究成果を分子生物学会でポスター発表していたところ東京大学・吉種さんが来てくださり「日本時間生物学会」と「生物リズム若手研究者の集い」へお誘いいただきました。そのお陰で交友や見識を広めることができました。また村中さんとは何かとご縁があり、村中さんの実験材料である「ウキクサ」と私の「カビ」は学会の学術大会では「その他の材料」に分類されるようで、ポスター発表時は毎回隣どうし。そのお陰で村中さんや所属されていた京都大学の小山研究室の方々には、懇意にさせていただいております。現在まで続く研究へのモチベーションはリズム研究自体の魅力に加え、時間生物学会で知り合えた多くの先生・研究者の方々から受ける刺激が大きな原動力となっています。

と、ここまでは山野や畑の「植物」のような恵まれた研究生生活を送ってきました。が一転、教授の退官に伴い研究室が閉鎖、職を失うことになりました。自身の科研費が残っていたこともあり研究所の一室を間借りして研究を続けることはできましたが、当時は就職氷河期とアカデミック研究の就職難のダブルで全く職が見つからず、生活の糧を得るため後輩の伝手で受託試験会社にてアルバイトすることとなりました。ここでは民間企業からの依頼で動物細胞を用いての評価試験を実施していました。ひたすら試験をこなす日々が続きましたが、元来の実験好きということもあり不慣れた動物実験や細胞試験を新鮮に感じながら

楽しむことができました。またビジネスマナーも学ぶことができ、キャリアの幅を一気に広げることができました。週一日は研究所で学生の指導、帰宅後や土日は研究という生活を送ること一年、ある日会社の社長が受託事業をたたむと言い出したのです。社長のサポートもあり、後輩と二人で新しい受託試験会社(株式会社エーセル)を立ち上げることにしました。時期同じくして科研費が尽きたことから研究所からの完全撤退を強いられてしまい、いつの日か研究職に就いた時アカパンカビで再び研究を続けようと思い細胞株の一部を自宅に持ち帰りました。これが自宅研究の始まりです！高度な実験はできないものの幸いなことにアカパンカビはガラス管一本あればリズム研究ができます。培養試験に必要なオートクレーブ、インキュベーター、顕微鏡などを購入し、アルコールランプ下での無菌操作で十分に実験操作することができました。このようにアカパンカビと共に暮らす生活が始まったのですが、24時間いつでも観察やサンプリングができ生物時計研究にとって最適な環境、まさに「楽園」でありました。どうせなら大学や研究所でできない研究を行おうと考え、人間の実生活環境が生物リズムへ与える影響を考察するためアカパンカビを常に携帯することにしました。つまりアカパンカビを「時計センサー」として活用し、通勤・仕事・買い物・寝るときも枕元に置き数週間共に生活したりしました。また位相の異なる菌体を混在させたとき最終的にどのような位相になるか(同調性)など思いつきや好奇心から溢れ出る研究を自由に行い、幾度か学術大会で発表することもできました。

一方の会社はというと、皆様も受託会社をご利用されたと思いますがDNAシーケンスなどの分析系の受託会社ではなくある程度まとまったプロジェクト試験を請け負う会社でした。研究の学術調査から試験系の立案・計画そして試験の実施・報告、プレゼン資料や論文の作成まで一連のサービスを提供していました。委託会社にとって受託会社は黒幕的存在であるので試験内容は公表できませんが、公になっているものとして健康食品や育毛剤、美白剤などの製品開発から脳低温療法や認知症薬などの医学的研究や家庭用電気治療器の開発まで、これまで200件近いプロジェクトに参加することができました。創業3日後に東日本大震災に遭い、初年度こそ散々な状態でありましたが、新規評価試験系の構築や顧客への売り込みに努めたことや、優秀な社員の活躍もあり順調に成長してきました。起業以来、百数十社の企業・研究所・大学

の研究者や試験会社、機器製造会社、同業他社の方々と仕事を共にすることができました。多くの人と出会うことで「人と人との繋がり」に何度となく助けられIT化が進む現代においても、人間力の大切さを勉強しました。そうしたなか多くの企業で博士号取得者が少ないということを実感しました。ノーベル化学賞を受賞された根岸英一先生は「博士しか相手にされない欧米、博士を必要としていない日本」と述べられています。博士号取得者は科学の本質を理解しているだけでなく、その理論的思考は営業や経営などさまざまな分野にも活かされます。私の会社では積極的に博士取得者を採用しました。企業の博士取得者の採用が増えることで研究者の将来への選択肢が増え、ゆくゆくは懸念される「博士課程進学離れ」や「理科離れ」も幾らかは改善できるのではないかと考えています。また、欧米と比較して理系出身者の起業が日本は少ないと言われています。お持ちのアイデアやシーズをもとに起業をお考えの方、今のご研究の副業として事業をお考えの方などいらしたらお声掛けください。科学業界の発展のためであれば尽力いたします。

起業から10年が経ち会社が大きくなるにつれ、共同経営者間で会社の方向性にも違いが生じてきました。また年々社内業務が増え自分の研究に時間を裂くことが難しくなりもはや「楽園」でなくなってきました。その頃、自宅では蛍光顕微鏡などの解析機器も増え、ほぼ研究所のような様相になっていたのです。あと必要な機器さえ入手すれば仕事ができる環境であると気づき、一区切りと考え会社を退任し新しい「楽園」を求め再び新会社(株式会社サクラボサイエンス)を設立することとしました。体内時計を応用した新事業を展開し、時間生物学的概念の普及に努めていきたいと思っています。また一からのスタートとなりますがこれも「スキマ的生き方」と思っています。自分にとって「スキマ的生き方」とは与えられた境遇を受け入れ、順応し研究を楽しむことと考えています。もちろん本当の「スキマ植物」と同じように突然抜き取られたり、水不足で枯れたりするかもしれません(冒頭の「大ちゃん」は最終的に給食で食べられてしまったというオチがあるのですが)。そのときはこれまでの「経験」や「人と人との繋がり」を栄養として、新しい環境で根を伸ばしていこうと思っています。研究者として決して王道の生き方ではありませんが、こんな考え方、生き方もありかなと思っただけなら嬉しいです。

シカゴでの半年間

牛島 健太郎[✉]

山陽小野田市立 山口東京理科大学 薬学部

2018年6月から12月までの約半年間、米国イリノイ州シカゴのノースウェスタン大学の Bass Lab に短期留学した。九州大学大学院に在籍した頃から時計遺伝子を研究材料として扱い始め、2006年夏に自治医科大学臨床薬理学部門（藤村昭夫教授）の助手に着任してからも、継続して時計遺伝子が調節する生理機能研究と時間治療学に取り組んでいた。自治医大着任当初から、30歳代のうちに一度は留学したい希望を持ち続けた結果、期限ぎりぎりの39歳の時に文部科学省科研費「国際共同研究加速基金」に採択されて、この貴重な留学の機会を得ることができた。

1. Bass Lab 訪問

自治医科大学在籍時は、循環器系薬の時間治療研究に加えて、安藤仁先生（現：金沢大学大学院教授）と共に体内時計破綻による糖尿病発症機序の解明に取り組んでいた。この研究は、2005年に発表された Turek

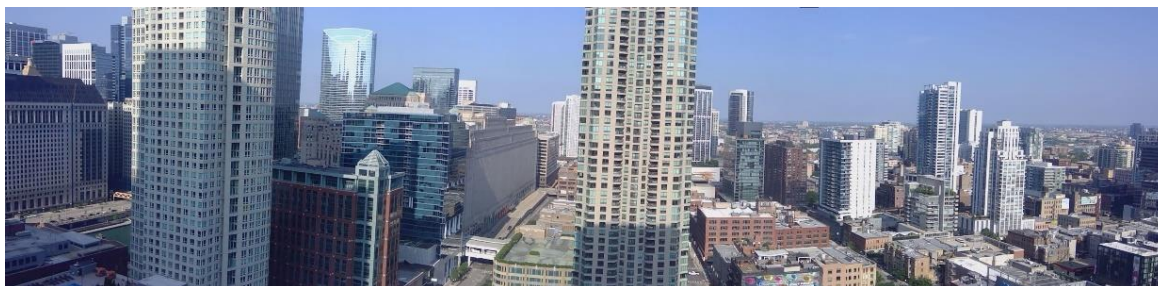
らが発表した Clock Δ 19 マウスの過食・メタボリックシンドロームが発端である。したがって、ノースウェスタン大学の戸を叩くのは必然の流れだった。

英語での CV や留学の熱意を書いた手紙などを準備し、念のために英文校正まで行った。ノースウェスタン大学の Takahashi Lab は既に解散しているが、その流れを汲んでいる後継者が Dr. Joseph Bass である。アプライメール送信前の緊張を抑え、気持ちを整えた後に送信ボタンをクリックした。高名な PI なので返信をもらえるだろうか、もらえたとしても何日かかるだろうかと気を揉んでいたが、翌朝にあっけなく返信があった。内容はシンプルなもので、「まずはスカイプミーティングをしよう！」であった。

極度に緊張したスカイプミーティングを経て（時差の関係上、こちらは早朝7時の開催。この時の会話が成立していたかは定かではないが、熱意で押し切った）、何とかインタビューまでこぎつけた。数か月後



写真1：(上) シカゴ滞在中の住居。
(下) 部屋からの眺め。



に訪れたインタビューは、多くの留学体験記に書かれているものと同様で、ラボカンファでの発表、ラボメンバーとの個別ミーティングおよび夕食であり、渡航翌日の時差ボケの中でハードな一日であった。

2. 渡米準備

九州大学および自治医科大学の同門生が一足先にアメリカに留学していたので、DS2019の取得、アメリカ銀行口座開設や送金方法などの事前準備については、利用できる人脈をフル活用して情報を収集した。その中で最も不安が大きかったのが、海外への引っ越しである。生まれてから大学院博士課程を修了するまで実家で生活し、自治医大に着任時は職員宿舎に入居した私にとって、人生はじめての住居探しが始まった（栃木県で一度引っ越したが、その際は全て妻にまかせっきりであった）。Bass Labのホームページに山口大学の田口昭彦先生がAlumniとして掲載されていたので、藁にも縋る思いでコンタクトを取り、住居探しのコツ、ラボ生活の様子や在シカゴの日本人の連絡先等を教えていただいた。得られた事前情報の中で、これらは最も頼りになるものであった。日本企業の駐在

員の多くは、アーリントンハイツと呼ばれる地域で生活しているようだが、ここからノースウェスタン大学シカゴキャンパスがあるダウタウンまでは、車やメトラを利用して約1時間かかる。何とかダウタウン近辺で住居を手配できないかと模索していたら、シカゴ現地の不動産会社に勤務する日本人の方を見つけ、お陰様で渡米前に入居するアパートとスムーズに契約することができた。ただし、私が渡米する6～7月は米国という年度末の時期であり、かつ契約期間が半年だったので、家賃は相場よりもやや高額になった。しかし、半年間契約ができる物件が2件のみだったので、引っ越し慣れしていない私にとって選択で悩む余地がなかったのは幸運だったかもしれない。

3. シカゴでの生活

シカゴに到着後、東向き航路ゆえの激しいjet lagに苦みながらも生活環境をセットアップする必要があった。アメリカではオンライン手続きできるものが多く日本発行のクレジットカードも使用できるが、決済になると拒否されることがほとんどであった。また、ソーシャルセキュリティー番号を取得していないの

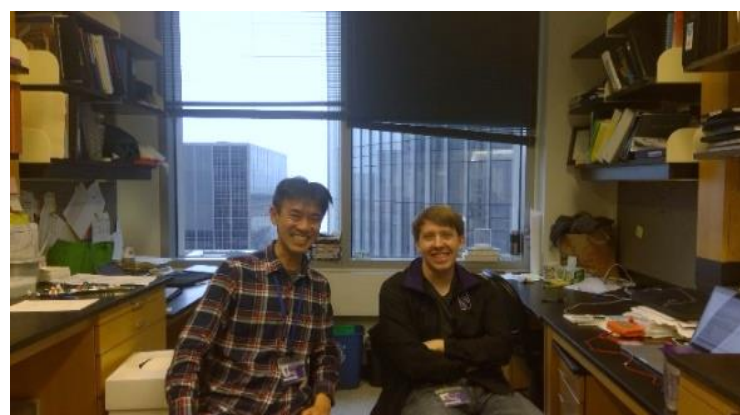


写真2：(左) Bass Labが入る Robert H. Lurie Medical Center。(右上) デスクからの眺め、ビルの先にミシガン湖が見える。(右下) 共同研究者の Ben と。



写真3：(左) Thanks giving party で七面鳥をカットする Joe。
 (右上) シカゴ郊外で開催された音楽祭。(右下) ミシガン通りの Xmas パレード。

で、オンラインでの契約手続きがほぼ不可能であった。そのため、家具レンタルの手続きとアパート契約に含まれない電気の契約では、いずれも電話手続きが必要であった。まだ jet lag が強く、日常英会話のリスニングに慣れていない時点での英語通話は酷いものであり、この日（到着翌日）は半年間の米国生活の中で最も悲惨な一日であったことは間違いない。アパートへの入居は事前手続きのお陰でスムーズであったが、レンタル家具がすぐに届かないために Target（巨大ディスカウントストア）で購入したキャンプ用のエアベッドで4日間凌ぐことになった。

最近では日系スーパーでのオンライン購入が可能で、日本米やインスタント味噌汁だけでなく、納豆や辛子明太子、柚子胡椒も手に入った。食費を抑えるために基本的に自炊生活に徹した。通勤路には、最近では日本でも人気の Trader Joe's があったのでよく利用していた（この食品は私の味覚に合うものが多かった）。

4. 研究生活

Bass Lab のメンバーメンバーは国際色豊かである。米国出身者だけでなく、韓国やブルガリア出身の研究者、スウェーデンからの訪問研究員に加えて、ラボマネージャー1名とテクニシャン2名は日本人である。早朝のラボに来ているのが日本人のみであるのが通

常だったので、ほんのひと時であるが米国に留学していることを忘れてしまうほどだった。ラボでの御作法や試薬保管場所等を日本語で教えていただいたので、スタートアップがスムーズに行えた。英語の習得においてこの環境はプラスにならないが、「短い期間で慣れない外国生活ではストレスをできるだけ減らすことが大事」と諭されて、日本語での会話を楽しませていただいた。

Bass Lab からの発表論文の内容から、非常に多くの種類の時計遺伝子改変マウスを所有していることが伺える。そしてそれは紛れもなく真であった。動物実験装置については、明暗周期を個別に調整できるアイソレーション飼育箱が多数あるだけでなく、ケージごとのアクティビティや摂食量のオンラインモニタリングを可能にしており、自室にて行動実験データを解析していた。研究室での実験作業の内容は、動物の行動や代謝分析、摘出後組織を用いた発現解析が主流であろうと、留学前にはこのように想像していた。これらの予想を超えて最も驚いたことは、次世代シーケンスなどから得られるマスマデータの解析を、大学のコアに委託せずにラボ内で完結させていたことである。ほぼ全員が R studio を見事に使いこなし、bam ファイルデータを器用に解析していたことには大変驚いた（半年間でこの解析手技を習得できなかつたので、帰国後



写真4：(左) エバンストンキャンパスの入口。(右) CLOCK Δ 19が誕生した COOK HALL。

の宿題とする)。このようなメンバーに恵まれたお陰で、RNA-シーケンスおよび ATAC-シーケンスなどは実験操作だけでなくデータ解析まで共同研究者の Ben に全てを委ねた。一方で、視床下部 AVP ニューロン特異的 Bmall-KO マウスの末梢組織を用いた遺伝子発現解析や免疫染色、膵臓 β 細胞特異的 Bmall-KO マウスから作製された pseudo islets を用いた生化学実験を担当し、SDS-PAGE、アガロースゲル電気泳動やリポフェクション法によるトランスフェクト等、日本でトレーニングされて自分なりに自信のある手技で貢献することに徹した。

Bass Lab での研究経験を積むにつれて、私の実験手技は問題なくアメリカでも通用すると自負するようになった。しかし一方で、日々の作業やディスカッションにおいて本質を常に意識する姿勢が伺えることも多く、研究に対する姿勢で見習うものも多く見つかる。そのような解釈モデルができたころ、次のような出来事もあった。泳動バッファの 10 倍濃縮液を Dan が作っていたのだが、最後のメスアップの段階で過量に発泡させてフラスコから溢れさせていた。このバッファは私もよく使うので「(注意の意味を込めて) Hey! 」と言うと、ニヤリと笑みを浮かべて「Volcano! 」と返された。California 出身の陽気で憎めない Guy なのだが、この作業にある本質は未だに理解できずにいる (本質的に溶質濃度が正確ではないが・・・)。

ラボ生活が 1 カ月目を迎える頃にはラボの仕様や取り決めが見えてきたので、一人で作業する時間も増えてきた。ある日、4°C コールドルーム内に “Turek” と書かれたサンプル Box を見かけて、「あの Dr. Turek だ! 」と一人で高揚したものだ。やはり CLOCK Δ 19 マウス生誕の地は見ておくべきと、エバンストン(シカゴキャンパスから大学シャトルバスで 30 分)へ聖地巡礼(?)を行ってきた。

短いシカゴ滞在であったが、Joe はシカゴで開催されるイベントを良く教えてくれた。また、Thanks giving day や Xmas などの祝日、街の雰囲気は日本と正反対で街全体は驚くほどに静まり返る。家族や大切な友人たちとの時間を大切にしている時間であるため、ほとんど人がホームパーティーを楽しんでいた。単身で留学していた私に Joe はとても気を遣ってくれて、イベントごとに本場のホームパーティーへ招待してくれた。日頃の生活においてもあるが、仕事を効率よく進めて自分自身や家族のための時間を大切にしている姿勢は見習うべきものだと思えた。

5. 貴重な出会い

西海岸や東海岸と比較してイリノイ州などの中部地区に留学している日本人は少ないが、ノースウェスタン大学やシカゴ大学に留学している研究者同士のコミュニティがある。アパート契約を仲介してもらった不動産担当者がノースウェスタン大学に留学している家族をご存じだったので、この紹介を頂いた。ノースウェスタン大学日本人会に招待してくれた方が、何と高校同級生の親戚であり、また別の高校同級生と大学の同期であった。さらに、自治医大と一緒に仕事をしてきた移植外科ドクターと大学の同期の研究者と出会ったのであった。シカゴにきてまだ 1 週間であったが、旧来の知人を通じた出会いのお陰で、シカゴでの単身赴任生活への不安が一掃した。

帰国 1 カ月前には、シカゴ大学の生物系研究者も交えた親睦会も開催された。隣席の方々と己の研究内容について語っていると、左側から「日本では時計遺伝子ってものを扱っていて…」と聞こえる。「時計遺伝子! ?」シカゴの日本人会でこの言葉を耳にすることを予期していなかったので、つつい話に割り込こませてくださいと、その方は東大深田研で RNA 編集の



写真5：ノースウェスタン大学日本人会の皆様と。

研究をしていた寺嶋先生だった。日本の学会発表でその研究内容に大変驚いたのだが、その研究者と留学先で出会えたのは何かのご縁でしょうか、とてもエキサイティングした日本人会であった。

これ以外にも、学会発表でシカゴに来ていた自治医大の先生方を Trader Joe's で見かけたり（翌日夕飯をご一緒した）、15年ほど会っていなかった高校時代の親友と出会ったりできた。非常に短い期間であったが、米国で日本人研究者との繋がりを深める良い副作用を得ることができた半年間の留学生活であった。

帰国の1カ月前になると、Joeが「J1-Visaを延長する気はないか？」と声をかけてくれた。大変光栄な誘いであったが、数か月後に現在の大学に異動するため

に帰国する必要があったので、感謝の気持ちを添えてお断りすることになった。それでも日本でラボを持つことをとても祝福してくれて、別れの挨拶は「Keep in touch!」であった。今後は日米間での共同研究を展開することを心に誓い、帰国の途についた。

最後に、研究留学（国際共同研究）の機会を与えていただいた日本学術振興会、本稿執筆の機会を与えて頂きました小柳悟先生に深謝いたします。また、アメリカで研究活動できるだけの基礎知識と研究者としての志を御教授頂きました九州大学大学院 大戸茂弘先生、自治医科大学 藤村昭夫先生、そして単身留学することを全面的に支援してくれた家族に感謝いたします。

シンガポールを訪ねて

増田 周作[✉]

東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻

修士 2 年の夏、私が所属する深田研究室のもとに Duke-NUS Medical School の David M Virshup 教授から共同研究の打診があった。彼らが作成した変異マウスの行動リズムを解析してほしいということらしい。私が手を挙げたところ、深田教授も私が適任だろうと判断し、実際に手を動かしていくことになった。共同研究を開始するにあたり、その冬に二度、それぞれ 2 週間程度の期間にわたってシンガポールの Virshup 研究室を訪れ、研究計画の打ち合わせや彼らの実験の手法について情報交換を行うことになった。今回の渡航は私にとって初の国外進出ということもあり、実際に日常的に英語を使えるのか、手続き等のトラブルに見舞われないかといった心配は多少あったが、パスポートを取得し、お土産を携え、意を決してチャンギ空港へと飛び立った。

シンガポールは赤道直下に位置する常夏の国である。出立前はすっかり忘れていたが、夏は暑い。離陸時には夏の装いに着替えている人はちらほらしかいなかったと思うのだが、着陸時にはほとんどの乗客がいつの間にか半袖になっており、着陸してから着替えていたら入国審査の列に完全に遅れてしまった。

チャンギ空港から市街地までは MRT という電車で向かう。日本で普通にみられる切符とは異なり、MRT で用いる切符は数回使いまわすことができる。というよりも使いまわさないと余計に料金を払うことになる。係員はいたが買うだけでもかなり手間取ったので、事前に十分調べてから行くことをお勧めする。

ご存じの方も多いかと思うが、シンガポールは古くから交通の要衝であったため、様々な文化が混ざりあっている。Wikipedia によると民族構成としては華人が大半を占め、次いでマレー系、インド系が多いらしい。車内の乗客の構成は大体そのような印象を受けたが、やはり観光地としても人気が高く、大きなスーツケースを持った観光客も多かった。街中は文化圏毎にゆるく分かれており、歩いていると雰囲気はいつの間

にか変わる。私が主に滞在したホテルはチャイナタウンの中にあり、中華料理店の間からドリアンのおいがするという珍しい経験をした。日本で日本語が通じないことがまず無いように、シンガポールでも大体の住民が英語を使えると思っていたのだが、近く中華料理店では英語が通じないこともあった。

Virshup 研究室では主に英語が使われていたが、時折知らない言語も聞こえてきた。今回の共同研究に直接かかわるポストクの Rajesh Narasimamurthy 博士はインド出身であり、慣れるまではインド訛りの英語が聞き取れないこともしばしばあったが、根気よく丁寧に実験手法の説明や議論をしてくれたおかげで私の英会話能力もかなり上がったと思う。

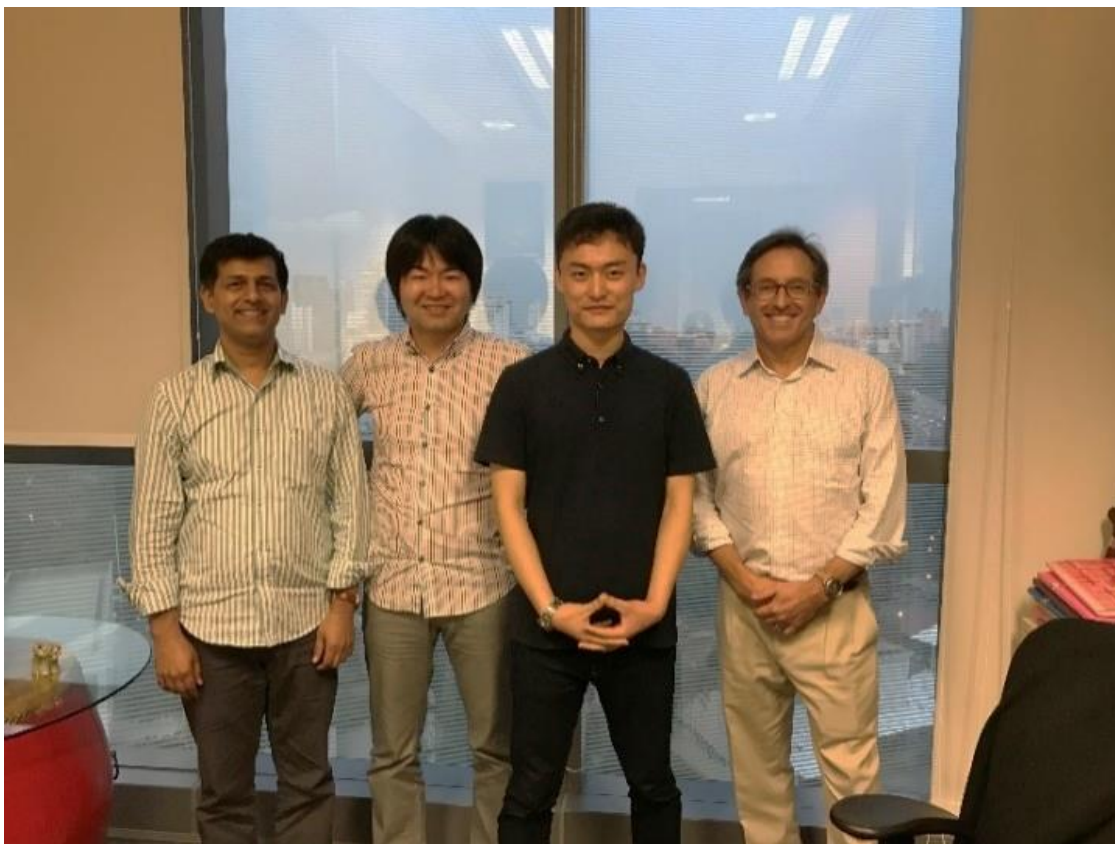
実験室は研究室毎に分かれていないこともあり、昼食時に一緒に行動するグループも研究室毎で分かれているわけではないようだった。連れだって近くのお店に食事に行く人もいたが(私も何度かご一緒させてもらった)、Rajesh はベジタリアンだそうで、家から弁当を持ってきて食べていた。日本に比べるとベジタリアンは多そうな気がするが、シンガポールでもベジタリアンが気軽に食べに行けるレストランは多くはないらしい。滞在中に一度 Rajesh にベジタリアン向けのレストランに連れて行ってもらった。小麦や豆が中心の食事で、想像以上に食べ応えがあった。私も案外ベジタリアンになれるのかもしれない。のべ 4 週間という短い期間だったがシンガポールに滞在して、異なる文化背景を持った人々が集まっている分、自分と異なることに対する理解がある土地だと感じた。

ちなみに、今回の共同研究では時計タンパク質 PER2 の点変異マウスを解析した。PER2 は様々なセリン残基のリン酸化によって安定性が制御されることが知られるが、この変異マウスはそのうちの一つである 478 番目のセリンをアラニンに置換したものである。この残基がリン酸化されると、ユビキチンリガーゼである β -TrCP によって認識され、PER2 はユビ

キチン-プロテアソーム系によって分解されることから、このセリン残基は β -TrCP サイトと呼ばれる。共同研究を始める前の年に、Virshup 教授らは PER2 の別のリン酸化部位である FASP 領域がリン酸化されると β -TrCP サイトに対するリン酸化が抑制され、PER2 が安定化することを発表したばかりであった (Zhou et al., Mol. Cell, 2015)。さらに、FASP 領域と β -TrCP サイトはいずれもカゼインキナーゼ 1 (CK1) によってリン酸化されることも明らかにされている。つまり、CK1 が FASP 領域と β -TrCP サイトのどちらをリン酸化するかという通称ホスホ-スイッチの制御によって PER2 は安定化あるいは不安定化される。細胞を用い

たアッセイによって β -TrCP サイトが PER2 の分解制御に重要であることは Virshup 教授らによってこれまで示されてきたが、生体内におけるこの分解制御の重要性は示されていなかったため、このマウスの解析により、PER2 の安定性の制御が概日時計の周期長へ与える影響が明らかになると期待された。

日本に帰ってきて解析を進める中で予想外のこともいくつかあったが、Virshup 教授らと定期的にスカイプなどを通じて議論を重ね、何とか成果を論文にまとめることができた。現在投稿中であり、この原稿が掲載される頃には公表されていると期待している。



David M Virshup 教授の教授室にて。左から Rajesh Narasimamurthy 博士、吉種光助教、筆者、David M Virshup 教授。

サンディエゴ滞在記（夏休みをつかった PI の短期海外研究）

沓名 伸介[✉]

横浜市立大学 理学部 理学科

昨年の夏に、私は大学内の長期出張制度を利用してカリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) の Susan Golden 博士のラボで 3 か月間、淡水性シアノバクテリアの研究を行いました。また、その母体となった付置研究所スクリップス海洋研究所で海洋微生物のサンプリングに加わる機会を得ることができました。今回は、サンディエゴやラボで経験したことを時間生物学のコラムに紹介します。

1. サンディエゴについて

サンディエゴは一年を通じて寒暖の差が少なく大変過ごしやすいことで知られています。夏はそれほど暑くなく、30度を超えることはほとんどありません。そのためエアコンのない家庭も多いと聞きます。冬は

暖かく日本の 11 月程度です。このおだやかな気候を求め、米国内の高額所得者やリタイア世代が移り住んでいます。また、生活しやすい点として、所得格差が小さいことも挙げられます。突出した高額所得者が少ない一方で、安定した収入を得ている海軍関係者の世帯が多いためです。住民構成ではアジアとスペイン語圏に由来する人たちが多く、聞き取りやすい英語が使われます。わたしのつたない英語も普通のこととして聞いてくれます。地域文化はメキシコあるいはスペイン統合時代に根差した建物、地名、料理に感じることができます。日本食品スーパーがいくつかあり、お惣菜やお弁当の味は日本で食べるのとまったく同じでした。入ったことはありませんが居酒屋と寿司屋が何軒もあります。日本人が経営するレンタカー会社もあ



写真 1 (左) 生物学部の建物と芝生の広場。新入生がオリエンテーションのために集っている。
(右) 石浦博士の奥様からの手書きの T シャツを着ている Golden 博士。



写真 2 サンディエゴの自慢の一つバルボアパーク スペイン統治時代の建物が博物館として保存されています。週末には大勢の人が繰り出します。横浜市との姉妹都市を記念して造園された日本庭園もあります。

ります。このように日本語が使える店が多いのも魅力です。

美しいビーチ、公園、港、博物館、動物園のほかに、さまざまな分野のカンファレンスが開かれるコンベンションホールもあります。北部に位置する UCSD 周辺には、基礎研究分野で有名なソーク、スクリップス等の研究所群のほかにも、多くのバイオ関連企業群が研究施設を置いています。次世代シーケンスのイルミナはその代表です。日本の製薬会社の研究所もあります。

2. UCSD と公共交通機関について

研究機関の多くが UCSD のあるラ・ホヤ地区にあります。雄大な太平洋を望む美しい海岸を身近に感じながら研究に取り組めますが、自家用車を持たない場合、通勤には路線バスを利用する必要があります。通勤時には、街中で渋滞が発生するのが厄介でした。現在高架式のトラムが建設されていて、既存のアムトラックや公共鉄道の線路まであと数百メートルのところまで工事が進んでいます。この線路網が完成すると通勤通学が楽になりますね。

バス通学では、乗り間違えたことが幾度かありましたが、そんな時でもスマートフォンの位置情報とグーグルマップがあれば、町の散策として楽しむことができます。バスがあとどれくらいで到着するかもわかる

ので便利な時代でよかったですと思います。今回は夏休み期間中だったため UCSD のサマースクールに引率される子供たちや、日本人を含めたアジア系短期留学生、情報工学と生命医学を統合するスキルを学ぶインド人留学生といった多様なグループを観察できるのも楽しかったです。ちなみに、これらのインド留学生は、インド財閥の TATA の寄付をもとに UCSD が提供する教育プログラムに参加しています。TATA ホールという大きな教育研究施設がキャンパスに建てられ、そこに最新の生命系装置、例えばクライオ電子顕微鏡などが設置されています。そこでは、研究交流を促進するための共同利用ラボが運営されています。Golden 博士もそこにデスクをもっており、電顕解析をテーマとする大学院生とともに通っています。

3. Golden ラボ

Susan Golden 博士は、1989 年に光合成の集光タンパク質 D1 の研究を行いました¹、その遺伝子発現を詳細に調べるために、バクテリアルシフェラーゼ遺伝子をつかった生物発光シアノバクテリアを作出しました。AMC149 と名付けられたこの発光シアノバクテリアは、バンダービルト大学の Carl Johnson 博士の知るところとなりました。当時基礎生物学研究所の助手であった名古屋大学の近藤孝男博士と石浦正寛博士との共同研究で発光の概日リズムを示すことがわかりました²。その優れた形質転換の性質によって時計遺伝子群 *kaiABC* の発見につながる分子遺伝学研究で活躍しました³。

Golden ラボは、Susan Golden 博士と James Golden 博士夫妻による共同の研究室です。詳細は省きますが、ラボの概日時計の研究テーマとしては、概日リズムの分子機構の解明、特にレドックスシグナリングによる入力系と転写アウトプット、そして時計タンパク質の細胞内局在があります^{4,6}。それらに加えて、遺伝子組み換えシステムの開発があります⁷。また、シアノバクテリア遺伝子組み換え体を活用した有用物質のバイオプロダクションにも取り組んでいます。ラボミーティングは合同で行っているため、シアノバクテリアについての知見を広げることができます。ラボには若手の准ファカルティとして 2 名の博士研究員が所属し、学部や研究室での教育にあたっています。さらに若手のポスドク研究員や博士課程大学院生として 6 名が所属しています。彼らは、大学などのアカデミックポジションやプライベートカンパニー、NASA の研究員を目指しています。研究員はラボにいる間は実験に集中するために常に耳にイヤホン装着して作業



写真 3 Susan と James の両 Golden 博士を囲んでの集合写真 太平洋を望むパラグライダー練習所にラボメンバーそろってランチを食べて楽しんできました。中央の二人が Golden 夫妻です。ちなみに以前 Susan Golden 博士はここでパラグライダーを楽しんだそうです。

しています。お互いの時間を尊重しあっている雰囲気
が研究室に漂っています。一部の若手研究者は、研究
だけでなく、実習やおそらく講義を担当しているため、
忙しい毎日です。さらに私生活と仲間との時間も大事
にする習慣があり、金曜日の午後は家庭での作業に時
間を割くこともあるようです。土曜の夜は、私の滞在
した地区でもパーティが毎週盛大に開かれました。

4. スクリップス海洋研究所 (Scripps Institute of Oceanography)

Brian Palenik と Bianca Brahmsha の両博士が大学院
生らとともに海洋性光合成微生物の生態学と細胞生
物学の研究を行っています。沿岸域で見られるシアノ
バクテリア *Synechococcus* について、数十年間にわた
る定点観測を実施して、環境と海洋微生物の関係を調
べてきました。私は 10 年ほど前に Golden 博士から両
博士を紹介してもらったのですが、今回はようやく研
究のお手伝いをする機会を得ることができました。シ
ーズンによっては、大学院生は夜間も交代でサンプ
リングを行います。採取した海水をラボの培養室にもち
かえり、数日間の生物活性を調べ、フィルターで回収
した細胞の DNA を調べます。Golden ラボと緊密に連
絡を取り合って海洋性シアノバクテリアの細胞生物
学研究をおこなっています。

5. 終わりに

3 か月ぶりに日本に戻り、日本の空、とくに湿り気
をおびてぼんやりした夕焼けっていいものなのだ



写真 4 私に与えられたデスクの部屋の隣は、アカパンカビ
の概日リズムの研究で著名な Stuart Brody 博士のオフィス
です。Brody 博士は普段は執筆作業に没頭されているので
すが、時々、私たちの部屋にきて話相手をしてくれました。後
述の海洋研究所の Bianca Brahmsha 博士は Brody 博士の
大学院生だったこともあるため、Golden ラボには学生とと
もに研究の打ち合わせの際に立ち寄ります。



写真5 ビーチに隣接した海洋研究所と研究用棧橋

と感じました。サンディエゴでは、朝は曇り、昼は抜ける青空と強烈に照り付ける日差し、そして紺と緋色の夕焼けというコントラストの強い天気が続いたからです。実験してからバスに揺られて民泊先に帰るとクタクタになったのも関係するのでしょうか。そういえば驚くべきことに気が付きました。なんと3か月間一度も雨が降りませんでした。西海岸で山火事が起きるわけです。たいてい若者の放火によるもので、ある地区で放火があると、別の地区の若者の気持ちを刺激して連鎖するとのこと。サンディエゴの北部、サンマルコスの人宅の植栽が焦げているのは、数年前の山火事によるものと聞き、さらに、その山火事の原因が少女による放火だと知って驚きました。

サンディエゴはメキシコのティファナと国境を境に接しています。数年前のことですが、メキシコの麻薬マフィアの報復でティファナ駐在の韓国人が数家族殺害されています。現地社会への衝撃はおおきく、ティファナを観光するときは現地ガイドをつけるよう警告されます。一方国境から離れたメキシコのリゾート地は警備が強化されて安全に楽しめるそうです。

子供の誘拐や行方不明については、アメリカは（じつはドイツ、イギリス、日本も）かなりの率で発生しているそうです。アメリカでは保護者は子供から目を離してはいけません。私の生活圏においては、小学生だけで遊んでいるようでしたので、小学生の低学年までは大人と一緒にないとはいけません。

車上荒らしには各人注意で防がなくてはなりません。頻発している自動車の盗難は、清掃や管理を委託しているメキシコ人の犯行であるため、保険で対処するしかないと聞きました。また、高級車が多数走っているため、高額補償に対応できる保険には入らないと安心できません。

サンディエゴでの体験ではないのですが、こんなことがありました。私が国立公園へ向けて車を運転していたところ、後ろから警備車両によって追尾され、車を停止するよう指示されました。ヘルメットと防弾チョッキで防備し緊張した様子のレンジャー（保安官？）が近づいてきました。私は運転席でひたすらホールドアップするしかなかった。それから3日間胃薬が必要でした。Golden 博士に話したところ、厳しい表情



写真6 棧橋の端にある観測小屋から滑車をつかってタンクに海水を採取します。ラボに持ち帰りコンタミに注意しながら海水を濾します。

で聞いてくれました。日本に戻ってアメリカ人の知人に、この話をしたところ、私の車が麻薬を運んでいると疑われたのだと言われました。森の中に受け渡し場所があるらしいです。帰国の機内でクリントイーストウッド主演の運び屋の映画が上映されていました。運び屋に間違えられたメキシコ人の若者が解放された時の様子に、私は共感できました。

研究においては、短い期間でしたが、私は当初の目的であった新しい蛍光タンパク質レポーター細胞を作出するとともに蛍光顕微鏡イメージングを経験することができました。また共同で実験を行ってくれた Mingxu Fang 博士とは、私の帰国後もそれぞれが得意とする実験手法で共同研究を進めています。今回新進気鋭の研究者たちから教わることで、研究と教育に向き合う気持ちを新たにすることができたと実感しています。そして研究にフィードバックしたいと考えています。これも所属の横浜市立大学の同僚とラボメンバー諸氏のご理解とご配慮があればこそ実行できたことです。また、この滞在記執筆の機会を与えてくださった時間生物学編集部には感謝申し上げます。

参考文献

1. Morden C.W., & Golden, S.S. psbA genes indicate common ancestry of prochlorophytes and chloroplasts. *Nature* 26, 382-385 (1989).
2. Kondo, T., Strayer, C.A., Kulkarni, R.D., Taylor, W., & Ishiura, M. Circadian rhythms in prokaryotes: luciferase as a reporter of circadian gene expression in cyanobacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90, 5672-5676 (1993).
3. Ishiura, M. et al. Expression of a Gene Cluster kaiABC as a Circadian Feedback Process in Cyanobacteria. *Science* 281, 1519-1523 (1998).
4. Kim, Y.I., Vinyard, D.J., Ananyev, G.M., Dismukes, G.C., & Golden, S.S. Oxidized quinones signal onset of darkness directly to the cyanobacterial circadian oscillator. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 109, 17765-17769 (2012).
5. Cohen, S.E. et al. Dynamic Localization of the Cyanobacterial Circadian Clock Proteins. 2014. *Current Biology* 24, 1836-1844 (2014).
6. Diamond, S. et al. Redox Crisis Underlies Conditional Light-Dark Lethality in Cyanobacterial Mutants That Lack the Circadian Regulator, RpaA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 114, E580-E589 (2017).
7. Taton, A.F. et al. Broad-host-range vector system for synthetic biology and biotechnology in cyanobacteria. *Nucleic Acids Res.* 42, e136 (2014)

第 26 回日本時間生物学会学術大会開催報告

三枝 理博[✉]

金沢大学 医薬保健研究域医学系 統合神経生理学

令和元年（2019 年）10 月 12 日（土）、13 日（日）の 2 日間にわたり、金沢市文化ホール会議棟において、第 26 回日本時間生物学会学術大会を開催しました。台風 19 号の接近のため、一時開催が危ぶまれましたが、一般参加および招待者を合わせて 333 名の参加を得て、無事に終えることができました。

本学術大会では、「時間生物学の新潮流 Neo-chronobiology」と題し、数理から分子、個体、医療、社会環境、産業応用まで多岐にわたる分野の最先端研究を発表・討論していただく場にするを旨としました。特別講演では、体内時計と腸内細菌叢との密接な連関についての重要な報告が相次いでいることを受け、マイクロバイーム（常在微生物叢）のご研究で世界的に著名な早稲田大学・服部正平教授に、「ヒトマイクロバイームのメタゲノミクス」とのタイトルでご講演いただきました。また、体内時計研究の第一人者で米国時間生物学会（Society for Research on Biological Rhythms）の president でもあるワシントン大学セントルイスの Erik Herzog 教授に、「What wakes us: Networked circadian clocks in the brain」のタイトルでご講演いただきました。シンポジウムは、「生物時計の発振と同調機構にみられる共通性と多様性」「細胞・組織・個体に表出されるリズムの自律性と非自律性の分界」「生物の多様な集団発振現象」「体内時計と心の健康」「時間医学 from bench to population」「時間生物学研究の産業応用」の 6 セッションを、オーガナイザーの先生方に編成して頂き、大変密度の濃い発表と活発な討論が行われました。また、139 の一般演題がポスターにより発表されました。これに先立ち、ポスター発表者全員が参加するデータブリッツも行い、大いに盛り上がりました。研究対象の生物種は、細菌から植物、昆虫、魚類、鳥類、齧歯類、マーモセット、ヒトまで広範囲にわたり、またその研究内容は分子メカニズムから細胞・個体の生理学、時間医学・時間薬理学、メンタルヘルス、疫学研究、産業応用（畜産、化粧品、食・栄養、交代勤務者の睡眠管理、植物

工場など）まで多岐にわたり、当学会の学際性が遺憾なく発揮されたものとなりました。10 題の一般発表に優秀ポスター賞が授与されました。

第一日目夜には、情報交換会が行われ、166 名の参加があり、貴重な情報交換の場となりました。金沢の食も楽しんで頂けたと思います。第二日目には学術奨励賞の授与式・受賞講演も行われ、今年度の基礎科学部門には東京大学・金尚宏氏の「概日分子ハンテイングと振動原理の追求」、臨床・社会部門には杏林大学・高江洲義和氏の「双極性障害と概日リズム睡眠障害の関連ならびに時間生物学的治療介入の再発予防効果」が選ばれました。前日の 10 月 11 日（金）には金沢大学・瓜生耕一郎博士の企画で、「概日時計の数理：基礎となる考え方とその展開型」と題した時間生物学トレーニングコースが開催されました。体内時計研究において数理モデル構築は、非常に強力ではありますが、実験屋にとってはなかなかハードルの高いアプローチです。本トレーニングコースでは日本時間生物学会を代表する理論屋 5 名が数理研究の基礎と応用を分かりやすく説明し、実験屋との距離を縮める良い機会となりました。

今回の金沢大会では、大学院生や若手研究者の新規学会員も大幅に増え、本学会が益々活気溢れるものになりました。加賀藩の時代から学問の盛んな金沢より、時間生物学のさらなる可能性・発展の方向性を発信することができたと思っています。

最後になりましたが、本学術大会開催に際し、特別講演・シンポジウム共催の新学術領域研究「宇宙に生きる」「オシロロジー」、ご協賛いただいた企業および団体、またご講演いただいた先生方、ご参加・ご発表いただいた皆様、大会の準備に携わっていただいたプログラム委員、大会準備員とその研究室メンバーの皆様方のご協力に対し、大会長として心から感謝申し上げます。睡眠学会との合同大会となる第 27 回学術大会が更なる盛況を迎えることを祈念して、開催報告とさせていただきます。



写真1 ポスターセッション。



写真2 Herzog 博士の特別講演。

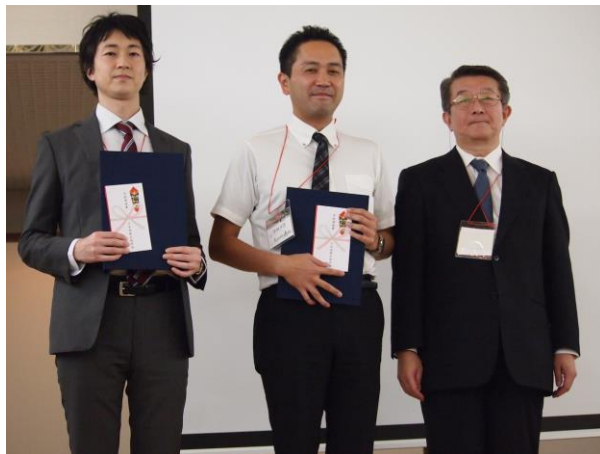


写真3 奨励賞授賞式。受賞者の金尚宏博士(左)、高江洲義和博士(中)、および深田吉孝理事長(右)。



写真4 優秀ポスター賞表彰式。



第 26 回 日本時間生物学会に参加して

中村 駿志[✉]

京都大学 大学院理学研究科 生物科学専攻 植物学教室

2019 年 10 月 12 日・13 日の両日、金沢の金沢市文化ホール会議棟にて開催された第 26 回日本時間生物学会学術大会に参加しました。大会期間中の 12 日に日本に上陸し、東海・関東・甲信越・東北地方を襲った台風 19 号により被災されたすべての皆様に、心よりお見舞い申し上げます。

今回の時間生物学会のテーマは「時間生物学の新潮流：Neo-chronobiology」ということで、何が「新」なんだろうと私は漠然と思っていました。京都から金沢に向かうサンダーバードの車内でプログラムを読んでいるとキーワードの多様さと普段の研究生活で目にしないワードが多く記載されており、これが「新」かと納得しました。個人的な偏見でキーワードを抜粋すると、「睡眠と心の健康」「集団発振現象」「植物工場」「ブタの時間栄養学」「美容」「仕事のパフォーマンス」「進化的多様性」「ネットワーク」「リズムの自律性・非自律性」「新しい時間医学」などがあり、本当に一つの学術大会かと思ってしまうのですが、この幅広さが時間生物学会の特徴の一つだと思っています（毎回すごいと驚いています）。特に基礎研究から臨床や工場などの現場へという意図を強く感じ、わくわくしながら金沢入りしました。

実際に特別講演やシンポジウムを聞いてみると、まず講演によって問題提起の矛先が異なっている点に興味を惹かれました。ある現象が知られている時に、ある人は現象のメカニズムの解明を目指したり、ある人は現象を抑えることを目指したり、ある人は現象を利用することを目指したり、ある人は調査をすること自体に意義を見いだしていました。また、懇親会やポスター会場などで議論している際に、同じ結果に対してアプローチや進め方が異なっていることが多く、その人の研究指針を垣間見ることができました。きっと基礎研究者と応用研究者の大きな差はこの研究指針なんだろうなと思いました。

基礎研究から臨床へという意味で、特に今回学術奨励賞を受賞された東京大学の金尚宏先生のシンポジ

ウムが印象に残っています。概日リズム睡眠障害に活動位相が社会環境のリズム位相に対して大きく後退する睡眠相後退症候群と活動位相が毎日 1 時間ほどずれていく非 24 時間睡眠覚醒症候群があるそうです。睡眠相後退症候群と非 24 時間睡眠覚醒症候群との関連を調べる上で、非 24 時間睡眠覚醒症候群の病態モデルとなりうるカリフォルニアマウスの Free runner 変異体に着目して研究を進められていました。マウスを使用することでヒト（患者）に直接応用できるかは私にはわかりませんが、金先生の臨床に繋げるという研究方針を強く感じ、時間生物学の新潮流には、メカニズムだけでなく応用を見据える（ようとす）発想の転換が必要なことだと思いました。

学会の醍醐味と言えば、論文や勉強では得ることのできない（できにくい）アイデアやインフォメーションを得られ、自分の研究に還元できることだと私は考えています。ここで簡単に私の研究を紹介させていただきます。私は植物における時間情報の伝達機構を明らかにすることを目標に研究しています。本大会では、伝達の影響を少なくした状態（植物から単離した細胞）における概日リズムの特徴や光応答性をポスター発表で報告しました。モデル植物であるシロイヌナズナではほぼ全ての細胞で光受容体が発現しており、各細胞が光に応答して細胞時計を調節できると考えられています。私の研究でも細胞時計の光に対する独立性の高さが示されており、本当に時間情報を細胞間で伝達する必要性はあるのかとよく悩みます。そんな時に何気ないところからのインフォメーションが心の支えになったりします。

本大会では大阪府立大学の福田弘和先生のシンポジウムでのある一言が私の心の支えになりました。福田先生は植物工場においての概日時計の必要性とその取り組みをメインに話をされていました。本論とは直接関係ないのですが、恒明条件下で生育したレタスに 30 分の暗期にさらすと生育が悪くなるということをお話されており、これは私にとって重要なインフォメ

ーションでした。細胞の応答性が異なることで、最終的に植物個体の脱同期に繋がると考えられます。レタスの場合だけかもしれませんが植物にとって同期を維持することの重要性を示唆するものであると私は捉え、やはり弱いながらも時間情報を伝達する必要があるのではないかと妄想しました。何気ない一言が自分の研究を進める動機になるので論文を読むだけでなく学会に参加する意義は大いにあると思っています。

最後になりましたが、三枝理博先生をはじめ本大会の企画運営に携わった大会準備委員の皆様、そして参加記執筆の機会を下さった小山時隆先生並びに編集員の皆様に心より感謝いたします。



ポスター会場にて(著者は手前の一番左)



第 26 回 日本時間生物学会に参加して

浅田 浩利[□]

豊橋技術科学大学 大学院工学研究科 応用化学・生命工学専攻

2019年10月12日から13日にかけて金沢で開催された第26回日本時間生物学会学術大会に参加しました。その前日には概日時計の理論研究に関する時間生物学トレーニングコースが開催され、私も参加させていただきました。今大会は、台風19号の影響により若干の混乱（特に帰りに）が見られましたが、無事開催されることになりホッとしたことを覚えています。

今大会は私にとって初めての学会参加であり、その雰囲気を全く想像することはできず、満足いくポスター発表ができるか大変不安でした。特にトレーニングコースの前日には緊張のあまりよく眠ることができず、会場に向かう道中ではうたた寝をしていましたが、多勢の参加者で盛況の会場に無事到着し、席もとれ、トレーニングコースが始まりました。私は実証研究を行っているため、理論研究にあまり触れていませんでした。このコースでは蔵本モデルなど基礎からご紹介いただき、知識不足な私にとって理論研究を知る良いきっかけになりました。また、体内時計遺伝子のネガティブフィードバックループのみでは自律的な振動は形成されず、時間遅れが必要であることを知れたことも良い学びとなりました。

次の日、学会初日の最初のシンポジウムから自分とは次元の違う研究成果および発表に感服いたしました。発表後、自身のこれまでを改めて見つめ直していたところ、ランチョンセミナーで配布されるお弁当がなくなってしまいました。豪華なものでしたので、ありつけなかったことを悔しく思いましたが、その後のセミナーに集中したことで空腹は忘れてしまいました。

次のポスター発表の前に行われたデータブリッツでは、「30秒ぴったりで発表を終えると賞品ゲット」とゲームのような形式を取り入れることで賑やかに行われました。残念ながら私は、発表時間を過ぎてしまい賞品を貰うことが出来ませんでした。概日リズムを研究する身であるので、自身の概ね30秒を計る体

内時計も鍛えていきたいと思います。ポスター発表では、緊張や知識不足によりしっかりと質問に受け答えすることができず、無力さを認識する場となりましたが、的確なアドバイスをたくさんいただき、研究を発展させる良い機会となりました。その後は、特に出雲先生のシンポジウムが私の研究に関わっており、その中で紹介されたSCNにおけるペースメーカー機能の解釈には非常に感銘を受けました。

マイクロバイオームの研究の第一人者である服部正平先生の特別講演では、マイクロバイオームの多様性が個人間のみならず、国や地域でも観察されること紹介していただきました。ヒトはゲノムだけでなくマイクロバイオームからも成り立っているという概念には心を打たれました。

特別講演後、懇親会に向かう頃には緊張も解けており忘れていた空腹が戻ってきました。その空腹のおかげで、お寿司やデザートといったポピュラーなものから石川で有名なカレーや地酒といった特色あるものまで十分に堪能することができました。

最終日にはポスター発表を終え、生き生きと臨むことができました。

学会二日目のErik Herzog先生の特別講演では、哺乳類の脳におけるニューロンとグリア細胞の概日リズムの同期について紹介していただき、その研究の進歩は強く印象に残りました。概日リズムのメカニズムが解明される未来へ着実に向かっていることを実感致しました。

今大会を通して、時間生物学会はシアノバクテリア、ショウジョウバエ、魚類およびマウスといった多様な動物を研究対象としているにとどまらず、ヒトの健康や美容、畜産分野および鉄道輸送など多様な分野での産業応用も進められていることから非常に多様性に富んだ学会であることに感銘を受けました。

今大会では、優秀ポスター賞を得ることはできませんでしたが、次回こそは賞をいただけるよう自己研

鑽に努める所存であります。

最後となりましたが、今大会を運営に携わられました先生方、関係者の皆様には心より感謝申し上げます。

次回の日本睡眠学会との合同大会も、日本時間生物学会が益々発展されることを切に願っております。



トレーニングコースの様子



懇親会にて振る舞われた金沢の地酒



服部正平先生の特別講演の様子



Erik Herzog 先生のご挨拶の様子

学びと交流

澤田 悠輝[✉]

九州大学 芸術工学府 芸術工学専攻

この度は生物リズム若手研究者の集いに初めて参加させていただきました。この会の話をはじめ聞いたときは参加しようか迷っていましたが、参加した後の今となっては参加して大正解だったとはっきりと言えます。

参加しようか迷った理由のひとつが、博士への進学を決めていない事がありました。また、修士1年で、まだはっきりとした研究成果が出ていない状態でした。そんな状態でグループディスカッションに参加することに不安を感じていたこともあり、参加をためらっていました。しかし、実際に参加してみると、博士へ進学しない同期の学生や、まだ学部4年生の学生まで参加していました。また、以前他の学会等で知り合った学生も参加しており、彼らの存在によって、思ったよりも気楽に席につくことができました。

自分は植物の概日リズムの研究をしているのですが、現在所属している研究室では植物の研究をしている学生がおらず、なかなか植物の概日リズムに関して議論する機会が少ない状況です。この会では幅広い分野の方々に参加されており、もちろん植物の研究をされている方も多数いらっしゃいました。その方たちとお話をする中で、多くのことを学ぶことができました。周りの同期の学生の研究内容を聞くと、自分よりもしっかりとした態度と高い意欲で研究に取り組んでいて、緩みきってしまった自分の研究に対する姿勢を見つめ直さなければいけないとヒシヒシと感じました。また、グループディスカッションにおいても、自分の成果の少ない研究を先生方も真剣に聞いていただき、研究に対するモチベーションも湧いてきて、とても価値ある時間になったと思います。

宿ではグループディスカッション中に話せなかった、研究に関する深い内容や、研究とは別の趣味などの話を通じて、お酒を入れつつ親睦を深め会える素晴らしい時間となりました。博士やポスドクの方々も色々な悩みを抱えて研究に望んでいる事がわかり、悩

んでいるのは自分だけではなく、研究において遥か先を行く先輩方も同じなのだと安心することができました。

他の参加者の方々とは比べ物にならないほど生物の知識に乏しいので、先生方の講演は少し難しく感じる部分もありましたが、逆に新しい知識が増える量は多かったので講演を聞く事ができてよかったと思います。概日リズムの研究に創薬というアプローチからのお話は初めて耳にしましたし、遺伝子間のネットワークについての研究は、生物という学問に慣れていない自分からすると、なんとなく理解するのがやっとでした。しかし、確実に自分の知見を広げることができました。また、後藤先生の南極のお話を聞いて、この会にまさか南極にまで足を運んでいる研究者の方が参加しているとは思ってもみなくて驚きました。黒澤先生は、自分の研究と近い分野の内容を、全く異なる切り口で研究していらっしゃったので、とても興味深く聞くことができ、もっと詳しくお話を聞きたかったです。伊藤先生のお話は、これから研究を進めていくにあたってとてもためになるものでした。自分の略歴を紹介しつつ、その時の自分の状況や自分が考えていたことを、具体例とともにわかりやすく説明されていました。伊藤先生は自分の担当教官でもありますが、初めて聞くお話もあり、どんな考え方や気持ちで研究に取り組んでいるのかを新鮮な気持ちで聞くことができましたし、こんなに素晴らしい研究者の元で研究できているのだということを認識することができました。

リズム研究に関する様々なことを学ぶことができ、また、自分の研究に対する姿勢を見つめ直すいい機会となりました。はじめ参加を迷っていたのが嘘のように、来年こそはしっかりと研究成果を携えて、再びこの会に参加したいという気持ちです。本当にこのような素晴らしい会を催してくださった世話人の方々、ありがとうございました。

The XVI European Biological Rhythms Society Congress (EBRS2019)に参加して

宮崎 翔太[✉]

明治大学 農学部 動物生理学研究室

2019年8月25日から29日までフランス・リヨンの Faculté de Médecine Laennec で開催されました The XVI European Biological Rhythms Society Congress (EBRS2019) に参加しました。157の口頭演題（プレナリーを含む）と193のポスター演題があり、分子から個体まで多様な時間生物学的アプローチを勉強する良い機会でした。私自身、海外に行くこと自体が今回初めてで、さらにオーラルプレゼンテーションに選んでいただくという大変貴重な経験をさせてもらったので、学会“参加記”というよりは学会“体験記”としてここに記そうと思います。

オーラルでアクセプトされたは良いものの、お恥ずかしい話、発表用のスライドや原稿は日本を出発してもまだ完成させることができていませんでした。出発当日、パリへ向かう JAL の機体を実際に目にする

「（もう発表なんて）できっこないよ！こんなの乗れるわけないよ！」という気持ちでいっぱいでしたが、「逃げちゃダメだ」を反芻することでなんとか搭乗できました。初めての機内食、ビーフ or チキンではゲン担ぎとして(?) チキンを選び、臆病な自分を喰らい尽くそうとしました。現地に着いた時、西向きの移動だからなのか、もともと位相後退の生活に慣れているからなのか、時差ぼけによる体の不調を感じることは全くありませんでした。むしろ現地時間6時くらいに自然に目が覚めるというプラス面がありました。さて、私は日本ではだいたい何時くらいに起きていますでしょうか？ただし、フランスでのサマータイムを考慮します。まあそんなことよりも、発表のプレッシャーのせいで右の小鼻に原因不明の大きな“できもの”と下唇の内側に2つ、左の舌の裏側に1つの大きな口



写真1 当シンポジウムの座長と口頭発表者（左から、El Cheikh Hussein Lamaさん、Rae Silver博士、出雲麻里子博士、筆者）

内炎ができ、日に日に頭痛が増していきました。リオンは食の街と言われているそうですが、発表が終わる3日目までは何もおいしく感じられませんでした。

2日目までいろんな方の発表を聞いていると、質疑応答でしばしば“on going”と“next issue (future plan)”という言葉を目にしました。質疑応答は即応力が求められるので、「これは便利だぞ」と思いました。この魔法の言葉と毎晩叩き込んだ付け焼き刃の英語を携えると、少しだけ強くなれた気がしました。そして発表当日を迎えました。発表では、私が得意とする *in vivo* real-time monitoring (*in vivo* MUA) を強調しすぎるほど強調し、「ボスにこう言えて言われました...」と言って会場を小笑いさせるくらいには少し余裕ができていました（でも実際には発表前、ものすごく顔が青ざめていたらしいです）。なんとか発表自体は終わることができましたが、質疑応答では私のリスニング力が乏しすぎて何を聞かれているかがさっぱり分からず、指導教員の中村孝博先生と座長の Rae Silver 博士にかなり助けられました。最初に質問して下さった方の質問は「こういうこともやってみたらどうか？（＝こういうやりかたも私は知っているんだぞ）」という教育的質問だったらしいのですが、緊張が MAX でいかんせん理解できないので「Thank you for your good advice.」とだけ言って、結果的にあおり返したみたいになり、失笑されました。会場中に飛び交う英語をリアルタイムで追うのに必死で余裕が無さすぎて、魔法の言葉も「しかし MP がたりない！」といった状況でした。電気生理学では学べなかった real-time monitoring でした。ともあれ発表を終えてからは頭痛がぱったりと消え、その日の IPA ビールが自分ビール史上一番おいしかったことを覚え

ています。普段から好んでお酒を飲むほうではないのですが、「一仕事終わった後のビールがうまい」ってこれかー！と思いました。

EBRS2019 では素敵な出会いがたくさんありました。Leiden 大学の Meijer 研究室の Robin (Ph.D Student) さんは昼行性動物と薄明薄暮性動物の *in vivo* MUA のポスター発表をしていました。Discussion もそうですが、「SCN を狙って電極を挿すの難しいよね！」とか「成功率はどのくらい？」とかいう話題でも盛り上がり、自分がやっている実験の苦労を同じ目線で共有できる人が海を越えて存在していたことに感動しました。私の次に発表した UT Southwestern medical center の出雲麻里子博士は質疑応答で「こういうことはやりましたか？」という Jennifer Evans 博士の質問に対し、「もう全部やった」と力強く返していたのが印象的でとてもかっこよかったです。本場の“catfight”を垣間見た気がしました。先述した Rae Silver 博士は私の発表を丁寧にフォローしてくださり、また彼女の過去の報告は私が発表したシンポジウム題：“Clock Networks in the Brain”の分野では大きなブレイクスルーとなり、私の研究のきっかけの一つ（一人）となっています。滞在最終日には街で Silver 夫妻が休憩しているところに出くわし、ビールをごちそうになりました。Silver 夫妻といろいろな話ができたこの時のビールが自分ビール史上二番目のビールです（暫定（笑））。ともあれ、そんな偉大な方に学生という身分でこのような体験をさせていただいたことは、きっと私のアカデミア人生において貴重なものとして残ると思います。

リオンは歴史や風情を感じる街並みが印象的で、毎日の夜ごはんは“ブション（総称）”と呼ばれるレスト

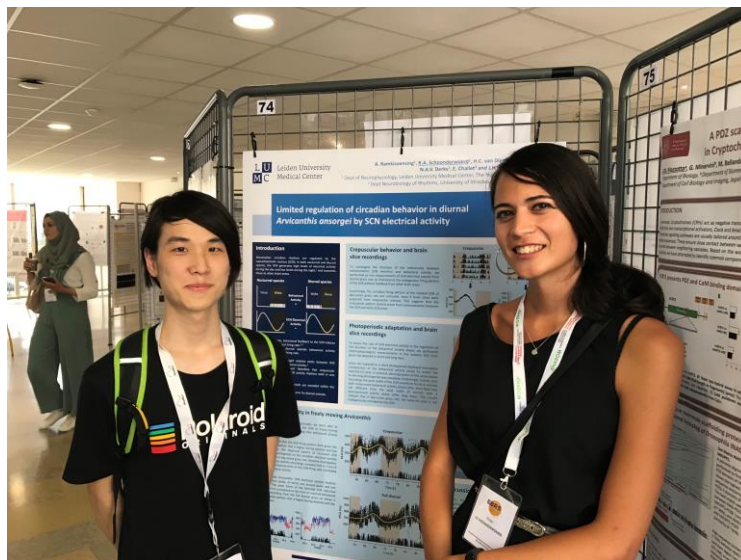


写真2 Robinさんのポスター前にて。

ランでリヨンの郷土料理を楽しみました。生活面では、リヨンは（特に私たちの宿まわり）はスーパーやコンビニがどこにでもあるわけではなく日曜日はちゃんと休む社会だったので、Airbnb で宿を取っていた私たちは少し不便に感じました。しかし、それと同時に日本が便利すぎるのだとも思いました。良いことの裏には悪いことがあります逆もまた然りなのだと、work と life のバランスを考えさせられました。ただ、ウォッシュレットだけは全世界で普及してほしいと思いました。良さしかありません。（と思います。）

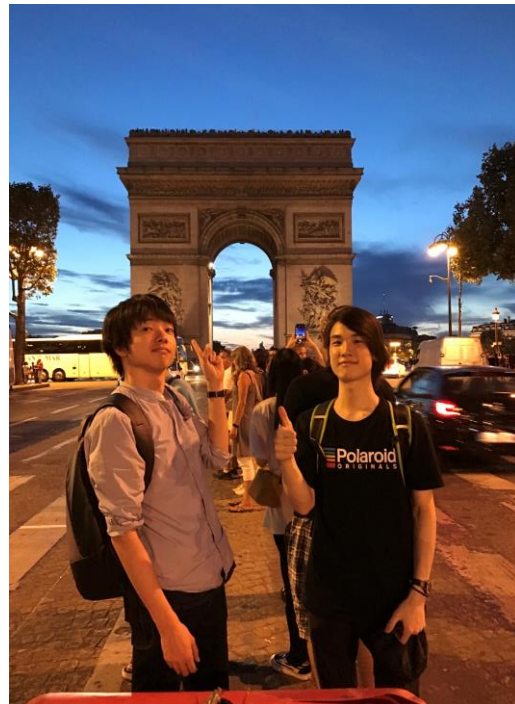


写真 3（左上） Silver 夫妻と中村孝博先生と筆者の自撮りショット。

（右上）トランジットで立ち寄ったパリ・凱旋門前にて。同期の杉山と筆者。

（左下）ブションやブティックが立ち並びリヨン旧市街。

CARE conference 参加記

大出 晃士[✉]

東京大学 大学院医学系研究科 システムズ薬理

2019年11月18日に、ドイツミュンヘン等で開催されたCARE conferenceに参加させていただきました。学会員の皆様はご承知の通り、ミュンヘン「等」というところが、ポイントです。CARE conferenceは、ドイツ会場をHubとして、世界各地のサテライト会場を双方向的にオンラインでつなぎ、バーチャル国際会議を行う形式をとります。オープニングトークでTill Roenneberg博士が、CARE conferenceはinitiativeである、と宣言されていました。5GネットワークとARが一般化することで、物理的な距離が対面コミュニケーションの障壁とは真の意味で言えなくなる日が、近い将来やってくる機運もあります。このタイミングで、ネットワーク通信を主軸とした国際会議のありようを考える試みに参加できたことに、Martha Merrow博士をはじめ、主催者の皆様に感謝いたします。

CARE conferenceの謳う意義の第一には、脱炭素化(low carbon emission)とあります。国際会議のたびに航空機に何百人も搭乗して大移動するのは、サステナブルでない、ということです。一応、伊丹市出身者として航空機の名誉のために申し上げると、一度に数百人を輸送する旅客機は乗用車に比べて、一人当たりの燃費としては桁違いに悪いわけではありません。そうはいっても、移動コストは時間的にも少ないに超したことはありませんし、風力などのクリーンエネルギーも移動手段の代替としては実用的ではありません。私は今年になって初めてSDGsの具体的な中身を知った程度のリテラシーの人間ですが、環境に優しい選択は、他の何かにとっても優しい、という側面はあるはずで、こういった試みが悪いはずはありません。

果たして、私はCARE conferenceの脱炭素化以外の恩恵を、さっそく享受することになります。諸事情により、東京会場に間に合わなかった私は、オープニングのRoenneberg博士のトークを聞き逃すまいと、まずは自宅からYouTube経由でCARE conferenceに“参加”いたしました。そこで少し驚いたのが、思いのほ

かLive感を感じた、ということです。実は、私はYouTubeなどの動画配信で講演を聴くのがあまり得意ではありません。ところが、CARE conferenceでは、画面の中の会場「内」でのやり取りだけでなく、画面の中の複数の会場「間」が、ネットワーク越しにやり取りしている様子を、YouTubeを介してやはりネットワーク越しに視聴することになります。この構造故に、自分もそのライブのやり取りに取り込まれるような感覚が生じるように思いました。おそらく、YouTubeで視聴しながら、Twitterで質問をされていた先生方は、さらに双方向性のやり取りに没入できたのだろうと想像します。いずれにせよ、CARE conferenceフォーマットのおかげで、私はオープニングセッションを逃さずに済みました。

さて、その後私は、東京会場に移動し、以降は最後まで物理的にCARE conferenceに参加いたしました。いくつかのトークが質量分析計を用いた、メタボロミクスあるいはプロテオミクス解析手法を駆使していました。私も質量分析計を使い始めて、8年余りになりますが、オミクス解析というのは一歩間違えると、記述的なものに留まり、結局よくわからない、という状態に陥ります。特に、次世代シーケンサーのように、ある程度の網羅性が確保されている手法と異なり、質量分析の網羅解析は、基本的には検出しやすいものを検出しているに過ぎない、という限界があります。しかし、CARE conferenceでのプロテオミクス・メタボロミクスは、巧妙なgenetic perturbationとの組み合わせで、単なる分子変動の記述ではなく、それが何によって惹起されているのか、に迫るものであったり、プロテオミクスレベルの振動成分の有無から、タンパク質集団全体のリン酸化修飾状態が変動していることを示すものであったり、まさに、「オミクスとはかくあるべし」といった研究内容でした。自らもそうありたい、と、刺激を受けました。

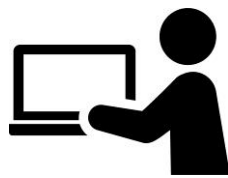
東京会場のCARE conferenceは、非常にアットホー

ムな雰囲気でした。海外の学会で、日本人研究者同士の交流がむしろ活性化する、という現象が（功罪があるとは思いますが）しばしば生じ、貴重な機会となっています。遅れて会場入りした私は、東京会場は国際会議に“東京チーム”として臨んでいる、といった団結感を感じ、まさに、海外の学会で生じるローカルな交流の場となりそうでした。この雰囲気は、国内で小さなシンポジウムを開いたとしても、醸成することは難しいのではないかと思います。東大理学部1号館東棟279号室には確かに“国際学会的な何か”が息づいていました。

プレナリーレクチャーでPaolo Sassone-Corsi博士が「この手の試みは、たいてい失敗するが、どういうわけか今回はワークしている」と冗談めかして言われていました。ひとえに準備に携わってくださった皆様のおかげであります。まず、カメラワークや画面の切り替え、など、オンライン配信がプロの仕事でした（おそらくプロフェッショナルなスタッフが多数入っていたのではないのでしょうか）。各会場とTwitterをつないでいく、Merrow博士の気配りと、ドイツ会場スタッフの連携も素晴らしい。これらはやはり重要で、ストレスなく講演を聴けるというのは、会議の基盤だと思います。さらに、画質・音質・時間差の少なさ、な

ど、双方向コミュニケーションにも、少なくとも東京会場では全く違和感がありませんでした。こういった設備を整えてくださった、深田先生、深田研究室の皆様に、改めて感謝いたします。同時に、会議に耐える通信設備が利用できる教室を、深田研究室の皆様が苦勞して探されていたことを、私は少し知っておりますので、どこでもこういった会議ができるような環境を、やはり大きな大学は率先して整備していただきたいと思います。

最後に、この initiative は成功であったか、という点ですが、参加した者としては、大成功であった、と思います。しかし、これを大きな流れとするには、サテライト会場側の工夫も必要だとも感じました。先に述べたように、東京会場では、（少なくとも私には）「国際学会的な何か」が醸成されました。これを利用して、例えば、CARE形式とジョイントする形で、国内イベントを行う、というようなことも考えられます。海外学会でむしろローカルな集団の交流が深まるという功罪の、「功」を抽出するような試みができるかもしれません。あるいはサテライト会場同士の交流というのは、新しいコミュニケーションを生むようにも思います。次回のCARE conferenceが、どのような形式をとるのか、非常に楽しみな試みでした。



CARE Conference に参加して

小島 佑介[✉]

東京大学 理学部 生物化学科

今年度から深田研究室に所属し、時間生物学の研究を行っている小島佑介と申します。この度は、新しい試みである Web ベースの国際会議、CARE Conference に参加いたしましたので、報告させていただきます。

2019 年 11 月 18 日、遠くドイツ・ミュンヘンの地で、EBRS 主催の第 1 回 CArbon-REduced Conference、通称 CARE Conference が開かれました。この会議はその名が示すように、二酸化炭素の排出量削減を目的に、これまでの国際会議の在り方を見直そうという EBRS の取り組みの一環です。昨年 8 月に EBRS の President に就任した Martha Merrow 教授の強力なリーダーシップの下、ポルト・アレグレ（ブラジル）、テルアビブ（イスラエル）、チューリッヒ（スイス）、ボストン（アメリカ）、そして東京の 5 都市にハブ会場が設置されました。東京では東京大学理学部内にあるビデオ会議用の講義室を用いて行われました。国際会議であるにもかかわらず、長時間の移動をせずに参加できるメリットが大きく、東京会場には東京大学だけでなく都内近郊の大学の先生方も駆けつけてくださいました。京都からは土居雅夫教授も駆けつけられ、会議を盛り上げてくださいました。会場の設営には当研究室の深田先生や吉種先生が尽力されました。初めての取り組みということもあって機器のセットアップに色々とう戸惑うことも多く、準備に苦労されたと伺っていますが、Merrow 教授との綿密なコミュニケーションによって当日の進行は滞りなく行われました。

“The circadian clock and its pervasive impact on metabolism. From behavior to mechanism.” というタイトルのもと、概日時計と代謝の関係をテーマとして講演が行われました。時差の関係で、メイン会場では基調講演以外の 6 つの講演が前後半でそれぞれ 1 回ずつ行われ、各ハブ会場ではそのどちらかが放送されました（このシステムは、いずれの会場の聴衆も講演者の生のプレゼンテーションを聞けるという大変にありがたいものですが、講演者にとっては多少負担かもしれません）。基調講演では Paolo Sassone-Corsi 教

授が、概日時計を通じたエピジェネティクスと代謝の関係についてお話しされました。英語での講演に慣れていないこともあり、内容を完全に理解できたとは言えませんが、4 年生の私でさえ存じ上げている著名な先生方のご講演を遠く離れた場所で聞けるだけでなく、その場で質問をすることができる本会議のシステムは非常に魅力的であると感じました。

この会議において特徴的だったのは、本会場にもハブ会場にも行くことのできなかつた場合も、会議へ参加する機会が設けられていた点です。会議はハブ会場以外にも配信され、本会場・ハブ会場以外からの質疑応答は Twitter を介して行われました。実際に Twitter を通じた質疑応答も活発で、SNS を通じて気軽に意見や質問を発することのできる、新たな会議の形を垣間見ることができました。CARE Conference の一番の目的は二酸化炭素の排出量の削減にありましたが、それと同時に国際会議に参加するハードルを下げ、より議論を活発にするという点でも意義があったように感じました。私のような学部 4 年生にとっては、国際会議と聞くと幾分か壁を感じてしまうものですが、今回の CARE Conference はある意味で「気軽に参加できる国際会議」であり、学生にとっても非常に有意義であったのではないかと感じました。今後もこのような会議があれば積極的に参加して刺激を受けつつ、日々の研究に生かしていきたいと思えます。



International Conference on Mathematical Modeling and Applications 2019 に参加して

小澤 歩[✉]

お茶の水女子大学大学院 理学専攻 情報科学コース

2019年12月9日から11日にかけて国際会議 International Conference on Mathematical Modeling and Applications (ICMMA)が開催され、数理モデルを活用した様々な研究に関する招待講演とポスター発表が行われました。今年のテーマは“Spatio-temporal patterns on various levels of the hierarchy of life (生命の諸階層に現れる時空間パターン)”で、会議2日目には生物リズムを含む時間パターンが主題の招待講演が複数ありました。また、この日にはポスターセッションも催されました。

筆者は数理モデルの構築と解析を主な手段として生命現象を研究したいと考えており、現在は東京大学の郡宏先生に指導受託していただきながら振動子集団の制御に関する理論解析に取り組んでいます。会議のプログラムには、まさに数理モデルを駆使して生命現象に対する理解を更新して来られた研究者の方々のお名前が連なっていて、その方々の豊かな知見に是非触れたいと思い、初めての参加を決めました。短い参加記ですが、その様子をお伝えできれば幸いです。

3日間にわたる会議で言及された話題は幅広く、生物の示す空間パターンとその伝播、生物とその群れが示す知的な振る舞いや社会性、それから、あたかも生物のような振る舞いを示す人工的なシステムを用いた実験などもありました。

生物リズムを主題とした招待講演は2日目の午後3つありました。1つ目は東京大学の郡宏先生によるもので、位相を用いたリズム現象の記述法から最近の研究に至るまで幅広く紹介されていました。最新の研究の極めつけは、生まれて間もないご子息の活動リズムの観察記録。ご家族で海外に滞在された際に、手動で記録したそうです。データの質はさておき、生物リズムがいかに関わりの生活と密接した話題であるかを示す例だと感じました。

続く明治大学の中村孝博先生のご講演は、概日リズムに関する導入的な説明に始まり、数理モデルをガイ

ドとして行った様々な実験の紹介へと続きました。実験の経験が無い筆者にとっては、実験器具に施された工夫ひとつをとりだしても新鮮でした。次々と示される鮮やかな実験結果の中で最も興味を惹かれたのはマウスの雌雄差に関する研究の結果です。とりわけ、雌のマウスに与える明暗サイクルに関して周期は変えずに明暗比を変えた実験の結果は印象的で、明期の長さのほんの数時間の変化が個体に与える影響の強さに驚きました。

Jae Kyoung Kim 先生は、概日リズムに関する時系列を説明するいくつかの数理モデルについてお話ししてくださいました。特に概日周期を左右する分子機構の話題では、当初の想定から外れた結果を知らせる共同研究者からのメール、適切な数理モデルを構築するまでの試行錯誤、そして共同研究者へのフィードバックに至るまでの過程を、各段階でご自身が何を感じ考えていらしたかも交えてお話をされていました。数理的な研究、特に数理モデルで現象を説明することはどれくらい生物学の役に立てるのだろうかという不安をしばしば抱いていた筆者にとって、Kim 先生のご講演は、数理モデルが生物学に貢献する一つの形を提示しているように感じられました。

ポスターセッションでは30件近い発表があり、絶えず活発な議論が行われていました。筆者もフィードバックにより振動子集団を制御するための理論解析の結果について発表しました。憧れの研究者の方々に前にお話をするのには大変緊張しましたが、ありがたい経験をさせていただいているのだという感動がありました。発表では、関連研究や今後の方針についてアドバイスをいただくことができました。一方、時間配分に失敗したために、見に来てくださった方の中には十分に説明ができず、また他のポスター発表を見に行くこともほとんどできなかったという反省点がありました。いずれも今後の研究生活に生かしていきたいと思えます。

2日目の夜には懇親会があり、たくさんの研究者の方々に親しくお話していただきました。上述の Kim 先生には一緒に写真を撮っていただきました(写真1)。なお、写真で私が赤ら顔な理由の半分は興奮のせい、もう半分はお酒のせいです。懇親会では、関連分野の歴史的な背景に関する小話や、他の学会に参加したときのエピソードなども飛び出しました。また、ポスター発表の表彰式も行われ、思いがけず Initiative award をいただきました(写真2)。これを励みに、一層研究に邁進したいと思います。

3日間にわたる会議を振り返ると、非常に抽象化されたモデルから現実的なモデルまで、様々な抽象度のモデルが用いられていたことに気づきます。そしてそのいずれも、数理的な研究により得られた知見が生か

されるためには必要だと思われます。また、生物リズムの研究に関しては、その機構の解明にとどまらず、治療や生活の質の向上など、社会への還元に向けた動きがどんどん進んでいると感じました。余談ですが、会期を通じて女性参加者は1割程度でした。他の参加者の方々が気さくにお話ししてくださり、居づらさは感じませんでしたが、生物学に関連した他の会議に比べると、やや少ないように感じました。

最後になりましたが、ICMMA2019でお世話になった先生方に感謝申し上げます。また、参加記の執筆機会をくださった編集委員の皆様にご礼申し上げます。本会議に参加するきっかけは東京大学 郡 宏先生が与えてくださいました。ありがとうございました。



写真1 懇親会にて。写真左が Kim 先生、右が筆者。



写真2 ポスター賞受賞者の集合写真。中央は会議の Chair の俣野 博先生。

第 27 回日本時間生物学会学術大会・ 日本睡眠学会第 45 回定期学術集会 合同大会 開催概要

大会 URL: <http://bit.ly/JSC27>

テーマ: Sleepless in Somnology and Chronobiology

～ 睡眠と生物時計が面白くて眠れない

会 期: 2020 年 9 月 25 日 (金) ～27 日 (日) 時間生物学会は主に 26～27 日

会 場: パシフィコ横浜 ノース (2020 年 4 月 新規開業施設)

〒220-0012 横浜市西区みなとみらい

第 27 回 日本時間生物学会学術大会 27JSC

会 長: 糸 和彦 (名古屋市立大学)

柴田 重信 (早稲田大学)

日本睡眠学会第 45 回定期学術集会 JSSR45

会 長: 柳沢 正史 (筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 WPI-IIIIS)

副会長: 三島 和夫 (秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座)

【ご挨拶】

今年度の大会は、2007 年と 2009 年の過去 2 回以来、久しぶりに日本睡眠学会と合同で開催いたします。睡眠学会の大会長の柳沢先生はオレキシンの発見以来、睡眠の基礎科学研究を牽引してこられました。私自身も、概日周期研究を睡眠研究の方向に発展させた契機は、20 年前に柳沢先生に刺激されたからで、今回、一緒に学会を企画できることを大変嬉しく思います。時間生物学会は睡眠学会とは、会員数や予算面では大きく引き離されていますが、分野の幅広さや基礎科学研究のレベルでは、決して引けをとらず、合同開催でも数で飲み込まれることはありません。睡眠を制御する概日周期生物時計は時間生物学会の中心テーマの一つですし、睡眠の研究面からも概日周期はとても重要です。時間生物学会には、睡眠学会にはない珍しい生物の研究や不思議なリズムの研究が多数ありますし、睡眠学会には、時間生物では数が少ない臨床研究が多数発表されます。相互の研究者にとって、合同学会が良い刺激を得る機会となり、両方の会員になる方が増えることを願います。

私は学生に対して、研究は楽しいから続けられるものだと常に話しております。本大会のテーマ、「睡眠と生物時計が面白くて眠れない」に込めたように、本大会を知的刺激にあふれる楽しいものにします。多くの皆様にご参加頂けることを願います。 (糸 和彦)

日本睡眠学会第45回定期学術集会 第27回日本時間生物学会学術大会

合同
大会

2020.9.25 FRI.-27 SUN.

パシフィコ横浜 ノース

(2020年4月 新規開業施設) 〒220-0012 横浜市西区みなとみらい

Joint Congress:

the 45th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research
the 27th Annual Meeting of Japanese Society for Chronobiology



JSSR45

会長

柳沢 正史

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 WPI-IIS

副会長

三島 和夫

秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座

27JSC

会長

桑 和彦

名古屋市立大学大学院薬学研究科・
神経薬理学

Sleepless in Somnology and Chronobiology

睡眠と生物時計が面白くて眠れない

演題登録期間

2020年4月2日(木)~2020年6月23日(火)

<http://www.c-linkage.co.jp/jssr45-27jsc/>

| 日本睡眠学会第45回定期学術集会・第27回日本時間生物学会学術大会 合同大会 事務局 |

〒102-0075 東京都千代田区三番町2番地 三番町KSビル TEL: 03-3263-8697 FAX: 03-3263-8687 E-mail: Jssr45jsc27@c-linkage.co.jp

第 18 回（2020 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 三島和夫

学術奨励賞は、時間生物学の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に与えられます。原則として、基礎科学部門 1 名、臨床・社会部門 1 名の計 2 名を受賞者として選出します。自薦、他薦を問いませんので、奮ってご応募下さい。応募にあたっては下記の要領に従って下さい。なお、受賞者は本年 9 月 25-27 日にパシフィコ横浜（神奈川県）で開催される第 27 回日本時間生物学会学術大会（日本睡眠学会第 45 回定期学術集会との合同大会）で受賞講演をしていただきます。

応募資格

1. 日本時間生物学会の会員であること

2. 年齢および研究歴

応募者は応募締め切り時点で 41 歳以下であること。博士号取得者は取得後 11 年以内、修士号取得者および 6 年制学士号（医学部、歯学部、獣医学部、薬学部）取得者は取得後 13 年以内であること。なお、博士号、修士号、6 年制学士号を取得していない者でも、41 歳以下なら応募資格があります。

応募締切日：令和 2 年（2020 年）6 月 30 日（火）必着

応募方法：応募書類を学会事務局あてに、E-mail（PDF ファイル）で送付すると同時に、プリントアウトしたものを 1 部郵送してください。

宛先：〒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: kume@phar.nagoya-cu.ac.jp

応募書類：書類には下記の内容を記載して下さい。

1. 希望審査部門（基礎科学部門、臨床・社会部門）
2. 氏名（ふりがな）
3. 生年月日
4. 現職
5. 最終学歴（学位取得年月）および職歴
6. 日本時間生物学会の会員歴、ならびに活動歴（学会発表、学会誌への寄稿、学会、学術大会等の運営、その他）
7. 時間生物学会あるいは他学会等での表彰歴
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（字数制限はありません）
 - (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載してください）
 - (4) 論文リスト（年代の新しいものから列記してください）
 - (5) 上記の内、主要論文の要旨（10 編以内、各 400 字以内で記載してください）
 - (6) 推薦状（自薦の場合は必要ありません）

以上です。

生物リズムに関する札幌シンポジウム 2020 Sapporo Symposium on Biological Rhythm 2020

2020年8月15日～16日
北海道大学学術交流会館1階講堂

プログラム

8月15日(土)

- 13:00 アショフ・ホンマ生物リズム賞授与式
13:15 受賞講演
 吉村 崇 (名古屋大学)
- 14:30 記念シンポジウム: Seasonality
 吉川 朋子 (近畿大学)
 遠藤 求 (奈良先端大学)
 山口 良文 (北海道大学)
 バーバラ・ヘルム (グローニンゲン大学)
- 17:00 アショフ・ホンマ記念講演
 カール・ジョンソン (ヴァンダービルト大学)
- 19:00 祝賀懇親会 (ホテル京王プラザ札幌)

8月16日(日)

- 9:00 シンポジウム 1: Photic and Non-photic Entrainment
 山仲 勇二郎 (北海道大学)
 羽鳥 恵 (慶応義塾大学)
 吉種 光 (東京大学)
 ラルフ・ミッスシュェルベルガー (ジモン・フレイザー大学)
- 11:30 特別講演
 マーサー・メロー (ルードヴィヒ・マキシミリアン大学)

12:30-13:30 ランチョン・ポスター

13:30 シンポジウム2: Circadian Misalliance

八木田 和弘 (京都府立医科大学)

中村 渉 (長崎大学)

土居 雅夫 (京都大学)

ヘンリック・オスター (リューベック大学)

16:00 シンポジウム3: SCN Structure and Functions

重吉 康史 (近畿大学)

小野 大輔 (名古屋大学)

三枝 理博 (金沢大学)

レイ・シルバー (コロンビア大学)

参加費：5千円

- ・抄録集代金
- ・コーヒブレイク、ランチョン弁当、祝賀懇親会参加無料
- ・ランチョン・ポスター発表資格有

ランチョン・ポスター申し込み

締切：2020年6月30日

申し込み方法

財団HP (<https://aschoff-honma.wixsite.com/ahmf>) をご参照下さい。

事務局：アショフ・ホンマ記念財団

064-0915 札幌市中央区南15条西15丁目1-30

担当： 斉藤直子 (Tell:011-520-2345、e-mail:nasa.ahmf@gmail.com)

賛助会員リスト

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

ブライトライト専門店	(向井嘉一)
一般財団法人 アショフ・ホノマ記念財団	(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 ムクエスト	(山本敏幸)
株式会社 電制	(田上 寛)

日本時間生物学会事務局

執筆要領

2019年12月改訂

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。

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原則としてすべての記事を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。総説については医中誌Web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。総説は原則として発表済みの内容をもとに記載してください。本誌掲載後、著作権は日本時間生物学会に帰属するものとし、本学会の承諾なしに他誌に掲載することを禁じます。

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。本文中の引用箇所には、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（Nature誌と同形式）。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 & 筋野眞. 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。刷り上がりで1～2頁程度。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. 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頁程度とする。

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、十分な配慮の上で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。

■2020年、春号をようやくお届けできます。執筆者の皆様、編集委員の皆様、そして査読者の皆様に厚く御礼申し上げます。小生、あと三年学会理事を務めさせていただけるとのことで（投票いただいた方に感謝。）、継続して編集に携わらせていただきます。この三年で編集の苦勞というのわかってきました。一番頭が痛いのは、原稿が本当に入るかどうかということ、みなさん力込めて書いていただくので締め切りに遅れるのも仕方ないのですがやきもきいたします。メール送っても返事が途絶える人がいる。ホテルに缶詰にしちまいたいwww。

■さて、本号でも質の高い原稿が集まりました。その中でも総説は質が高いと自負しております。質が高い一つの理由は査読があることではないかと思う次第。締め切りに追われてやや強引な形で投稿いただいた総説は、荒削りで読者の理解に十分届かないと思われる部分がある。それをよりエッジが明確な切れる文章にして、さらに全体の統一感を付与する過程が査読です。他の日本語の学会誌や商業誌の総説では文言を編集者がチェックすることはあっても査読を入れているところはあまり無いのではないかと。（知らんけど。）査読者の気持ちの入った読みとそれに応えようとする執筆者の姿勢には毎号頭が下がります。難癖ではないかと思うような要求にも誠意をもって対応していただいています。よって質の高い作品をお届けできる。

■本号では二名の先生の総説を担当させていただきました。本間先生、ヒトの体内時計三部作、ついに完結です。体内時計研究者必読のシリーズとなりました。偉大な研究者のレビューでもあります。失礼な言ですが、今、書いていただいていたよかったです、よいタイミングでものしただけだと幸福な気分になっています。編集者冥利に尽きます。

■黒澤先生。概日リズムの温度補償に対する数理側からの大胆な提案です。数理学は体内時計にどうしてアフィニティが高いか。数理的現象でもあるリミットサイクルを基盤にする必要があるため、こねくりまわした微分方程式の群れが発するうそくささが現れにくい。なんと黒澤先生、今回は一部を解析的にも解いてしまったようです。比較的単純な数理モデルに温度補償の要件を加えたときにあらわれてきた普遍的な原理は数理と体内時計のすてきなマリアージュ（女性誌語？）といえましょう。例外的なのですがこの総論の末尾に査読者のリクエストとそれに対する回答を執筆者と査読者の許可を得て掲載しました。理解の一助になれば幸いです。

■小生も理事の任期あと三年でその後はない。よって一期一会の精神で、毎号よいものを送り出したいと気合いを入れています。（手間のかかるところは、吉川、池上編集委員にあいかわらず丸投げです。いつもすみません。）（重吉）

■新型コロナのパンデミックの影響で新年度の学会や授業をどうしようかお悩みの皆様、また続くキャンセルのせいで予定が空き実験三昧の研究者の皆様、お疲れさまです。そんな折でも本誌は素晴らしく充実した内容になっております。

■総説はバラエティーに富んだ3編が集まりました。本間先生はこれまで大変ご好評の総説の三部作最終章です。いつもながら大変勉強になります。黒澤先生の理論の総説は久しぶりの登場で、DryとWetの相乗効果の可能性を感じさせられる内容と同様に最後の査読者とのやり取りも印象的です。小田先生の時間栄養学は、大戸先生の巻頭言になる時間〇〇学の先駆的な分野であるにも関わらず時間栄養学の総説は本誌初登場です。これまでの知見だけでなく将来展望も興味深い内容となっております。

■留学体験記は3名の方に執筆いただきました。ありがとうございました。それぞれ元気で生活や研究ライフが、身近に想像できる大変面白い内容となっております。

■学会大会や関連集会参加記では、多くの若い研究者の方に執筆いただきました。今年はSRBRや札幌シンポジウムなど多くのリズム関連の学会があります。この夏ごろどうなるかわかりませんが、睡眠学会との合同大会の開催も心配です。開催されることになりましたら編集委員から皆さまに参加記の依頼があるかもしれません。その際はよろしくお願いたします。

■リレーエッセイでは研究の道から起業するなど貴重な経験をさだめてきている吉田さんに思いのたけを綴っていただいています。

■執筆要項を改訂いたしました。本誌に帰属する著作権について明文化いたしました。（池上）

■新型コロナウイルス感染症の流行により、世界各地で様々な影響が出ています。健康面の心配はもとより、突然の休校、学会の通常開催中止など、もはや他人事ではありません。職場周辺で、子連れ出勤の方を時折見かけます（かく言う私もその1人）。ある日の夕方、研究室前の廊下から「お母さ〜ん、お母さ〜ん」という声。小学生の子供が、迷子になっていました。動転しており、廊下のどちらから来たのかさえ、わからない様子。間もなくお母さんは見つかり、「うちに帰ったら、お説教やな」と言われながら帰っていきました。ああ、コロナウイルス騒動がなければ、迷子にもならず、お説教もなかったらうに。肺炎にかかるよりは、断然マシではあります。が・・・。

■一日も早く、みなさまのもとに、平穏な日々が戻りますように。（吉川）

時間生物学 Vol.26, No. 1 (2020)

令和元年4月15日発行

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

(事務局) 〒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 (担当 佐々木)

TEL/FAX : 052-836-3524

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