

# 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

<b>事務局長</b>	糸 和彦	<b>編集委員長</b>	重吉 康史
<b>国際交流委員長</b>	本間 さと	<b>国際交流副委員長</b>	上田 泰己
<b>評議員推薦委員長</b>	糸 和彦	<b>広報委員長</b>	八木田 和弘
<b>将来計画委員長</b>	岩崎 秀雄	<b>選挙管理委員長</b>	糸 和彦
<b>奨励賞選考委員長</b>	三島 和夫	<b>学術委員長</b>	沼田 英治
<b>連携委員長</b>	上田 泰己	<b>研究倫理委員長</b>	中村 渉
<b>優秀ポスター賞選考委員長</b>	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)

# 目次

## 巻頭言

「コロナパンデミックと Social Entrainment」 ..... 程 肇 .....86

## お悔やみ

「追悼 Paolo Sassone-Corsi 先生」 ..... 土居 雅夫 .....87

「Sassone-Corsi Paolo 先生を偲んで」 .....平山 順 .....90

「Paolo Sassone-Corsi 先生」 .....増淵 悟 .....92

「Paolo Sassone-Corsi (1956 - 2020)」 ..... Shogo Sato .....96

## 総説

「概日リズムデータの数理解析：振幅モデルによるアプローチ」 ..... 徳田 功 .....100

「双極性障害に対する時間生物学的治療の適応と限界」 ..... 高江洲 義和 .....109

## 研究室便り

「畳の上で、時間生物学を考える。」 ..... 遠藤 求 .....115

## リレーエッセイ

「とある薬学のクロノバイオロジスト」 ..... 楠瀬 直喜 .....117

2019 年度 日本時間生物学会学術奨励賞受賞者 .....三島和夫 .....119

事務局報告 ..... 吉村 崇・糸 和彦 .....120

日本時間生物学会会則 .....124

賛助会員リスト .....130

執筆要領 .....131

第 27 回日本時間生物学会学術大会 抄録集 .....133

## 編集後記

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

## コロナパンデミックと Social Entrainment

程 肇<sup>✉</sup>

金沢大学 理工研究域 生命理工学系

この文章の依頼があった昨年のメールには、過去のものと同様格調の高いものをという一文とともに、数年分の巻頭言のコピーが添付されていた。おだてられればその気になってアイデアを用意していたのだが、この新型コロナウイルスパンデミックで、それもすべて吹っ飛んだというのは冗談である。さはさりながら、いずれにしろ今回のパンデミックに触れざるをえない中、日の目を見ることなかったアイデアを温めていなかったのは、不幸中の幸いともいえる。

約 100 年前のインフルエンザウイルスの世界大流行以来のパンデミックだそうである。日本中の殆どの大学が今春以降一時ロックアウト状態にまで陥ったことにより、それだけでなく疲弊した研究や教育環境の中にいる教員や学生に、大いなる混乱を招いた。大学に勤めているため、幸か不幸か十分すぎる閉鎖期間の中、本件の対応について考えざるを得なかったのが、今回はそれに触れながら筆を進めたい。

感染が全国へ広がっていった春先、その対応がいささか理性を欠いたものになりがちだったのは、我々にとって初めての経験ということで、十分説明できる。いずれ、最適解へ収斂するものだと眺めていたのだが、なぜか現在（2020年8月末日）にいたっても未だその検査や感染防止法などについて、侃々諤々の議論が続いている（ように見える）のは、不思議でしかない。もう少し事実や科学的思考に基づいてそれらの方針を決定、あるいは柔軟に運用できないのであろうか。社会的同調という時間生物学ではなじみのある術語が、感染防止対策の一つとして、人々の口端に上るのも大いに違和感がある。7月に“不要不急”でない所用のため、一度金沢-東京間を往復したのだが、東京の通勤電車の混雑が旧態依然であること、盛り場も夜遅くまで賑わっていることに驚いた。同時期金沢で酒席を囲もうとすれば、店は貸切、窓にはカーテンで、禁酒法時代と違うのは暗号を入口で唱えずとも入店できることくらいである。少し前までならば、地下に潜った状態である。いわゆる“社会的同調”の程度が、金沢と東京で著しく異なっているのを実感した。大変残念なのは、双方それぞれの人々の論理的判断に基づいて、“社会的同調”を定量的に決めているとは、とても考えられない点である。いずれにしろ、追従・付度等と同様に、ふわっとした雰囲気による多様性の制限に、社会的同調という言葉をあてることを受け入れることは、時間生物学を研究するものにとって禁忌であろう。

今回のパンデミックからも明らかなように、集団レベルでの研究や教育の存続・発展には社会の平安が絶対に必要である。ただし、よく知られているように、ニュートンが万有引力の法則を発見したのは、コレラパンデミックによる大学休校期間中だという。人間万事塞翁が馬、研究の進展には極めて個人的な深い思索も必要なのであろう。時間生物学分野でもこの期間に、のちに大輪の花を咲かせる研究が芽生えているものと信じたい。そのための自律的な社会的同調なら受け入れてもよい。自律的と社会的同調が齟齬をきたしているようにも思えるが、このまま筆をおく。寛恕をもまた信じたい。

---

✉ [tei@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:tei@staff.kanazawa-u.ac.jp)

## 追悼 Paolo Sassone-Corsi 先生

土居 雅夫<sup>✉</sup>

京都大学薬学研究科

去る 2020 年 7 月 22 日、Paolo Sassone-Corsi 博士が他界された。享年 64 歳であった。Sassone-Corsi 氏の追悼文として、多くの関係者がおられる中、時間生物学の分野では氏の最初の日本人門下生となる小生が悲しみを述べさせていただくことをお許し下さい。

かけがえのない輝きを放つ個性と才能の恩師を失い、その早すぎる別れをいまだ受け入れられずにいます。分野の指導者の一人であり、氏の薫陶をうけて育った門下の私共にはとても大きくそして優しい大切なひとを失ってしまいました。

Sassone-Corsi 先生（以下先生）は、1956 年にナポリで生まれ、ナポリ大学を首席で卒業後、1979 年にイタリア CNR 国際遺伝学・生物物理学研究所で学位を取得されました。23 才でした。その後、仏国ストラズブルにて Pierre Chambon 博士のもと研鑽を積み、米国ソーク研究所の Inder Verma 博士のもとでの客員研究員（1986-1989 年）を経て、1990 年より仏国国立科学研究センターの研究ディレクター DR2 として研究室を始動されました。34 歳という若さでした。1994 年に Pierre Chambon 氏を所長とする当時同国では最先端の研究機関 Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) が設立され、先生は 1996 年より同ディレクター DR1 として 2006 年までの IGBMC で研究室を主宰されました。私は 2002 年から 4 年間この IGBMC で先生のご指導を受けました。2006 年からは拠点をアメリカに移され、米国カリフォルニア大学アーバイン校 (UCI) の Distinguished Professor として、また 2010 年からは同校の Donald Bren Professor として、そして 2011 年には同校エピジェネティクス・メタボリズムセンターの設立に大きく貢献され、設立当初からセンター長を務めてこられました。

Sassone-Corsi 先生は UCI に設立したこのセンターにおいて、RNA-seq やメタボロミクスを駆使した研究を猛烈に進められました。それまで分子時計の必須コンポーネントや数種の clock-controlled gene に絞って進められることの多かった近視的な研究の枠組みを超え、生体組織における RNA・エピジェネティクスの総体的な変動とメタボロームを見渡すことで、その組織におけるリズムの総体（いいかえるなら変動するエピジェネティックマーク・mRNA・メタボライトの組み合わせ）が、我々がそれまで想定していた以上に、食餌や運動、癌などの摂動により大きく再編成（リモデリング）されることを示したのです。なぜ先生がこのような解析を進めたのか、その根っここの原動力には先生のライフワークとなった転写制御があります。先生は、転写研究の黎明期において学界を席捲した Pierre Chambon、Inder Verma 両博士のもと、癌原遺伝子であり bZIP 型転写因子である c-Fos の生化学的研究において顕著な業績を上げられ、その後、体内時計と精子形成の分野を主戦場とした転写制御の研究を展開されることとなりますが、その過程の中で、ヒストンのアセチル化・脱アセチル化・メチル化・リン酸化などを介したエピジェネティック制御が転写の動的制御を握ること、そしてその責任となるヒストン修飾酵素が基質として、アセチル CoA、NAD<sup>+</sup>、SAM、ATP などの細胞内代謝状態を表すメタボライトを必要とすることに目を付けられます。つまり、ヒストン修飾酵素は細胞内の代謝状態をセンスしながら転写を制御する可能性があり、その仮説からヒストン修飾を転写と代謝のインターフェースとみなす新たなモデルを構築されたのです。私自身を含め多くの日本人および多国籍からなるポストドク研究員がこの仮説の構築に貢献して参りました。先生はその積み重ねの上でご自身が提唱する本モデルの証明に向け、メタボロームを駆使した研究を展開している矢先でした。くしくもこの問いは「代謝リズムが先か転写リズムが先か」

の体内時計の成立に関わる問題や「睡眠における代謝と転写のリンク」という分野の最重要課題に重なるものです。このような fundamental な問いを追い求める道中——この地点にまで到達すること自体、常人にはできない先生の大きな業績であることに間違いないのですが——先生は界を異にする存在になってしまったのです。

先生の功績は研究業績だけではありません。著名な国際科学誌において時間生物学分野の review や preview を数多く執筆され、分野のプレゼンスの向上に大きく貢献されました。大河的な視野に立ち、わかりやすく、天性の筆力で織りなされた review は、分野外の研究者を時間生物学へとガイドする案内役となりました。上質な展開力と構成力で織りなす preview (未来図) では卓越した知的表現力によって照らされる道筋に、若い研究者が希望の炎を燃やしました。一体先生以外の誰がこのような分野の牽引役を今後担うのでしょうか。分野の全員が知らず知らずのうちに頼っていた「大樹」のような存在を無くしてしまったのではないかと——先生の計り知れぬ分野への貢献を私はそう考えています。

加えて学会への貢献として、2007年に Cold Spring Harbor Symposia、2016年に Keystone Symposia の会頭を務められました。日本では2014年に日本神経科学大会の Plenary lecture、2015年の内分泌学会総会で特別講演にご登壇くださいました。大の親日家で、数多くの本学会員の先生方と親交を深められました。私自身もその運命の中にあり、東京大学の深田吉孝先生のご紹介で博士課程2年次に IGBMC へと渡り、そこで研鑽を積む過程で Sassone-Corsi 先生と同じく親交の深かった当時神戸大学の岡村均先生が IGBMC を訪れた際に一緒に何度も研究の discussion をさせて頂きました。

門下生など身内の者に対しては、建前でなく物事の本質を honesty と包容力をもって教えてくださるメンターでした。実は、生前、Sassone-Corsi 先生に研究の道筋でどうしてもアドバイスをいただきたいことがあり、2018年に私が教授として独立してから2度米国の先生のもとへ訪問しました。カリフォルニアの太平洋を臨むテラスのあるご邸宅で、研究のアドバイスを一通りいただいたあと、海を見ながら、先生が、「ナポリの地中海に生まれ育ち、ヨーロッパの中原にあるストラスブールとは違う、大洋を一望できる今の環境

を幸せに思っておられること」、そして、「この海をみながら、毎日研究のことや論文のリバイスのことばかりをずっと考えている」と教えてくださいました。苦労は一切見せない方で、直接指導してもらっていた時には感じなかった違う印象、こういって先生に怒られてしまうかもしれませんが、目から鼻の才能だけでなく、隠された努力と執着というものを先生もお持ちなのだとして先生のシークレットを垣間見た気がしました。本質的には陽気なイタリア人気質をもった紳士で、サイエンスについては厳しく、指導は優しく時に人生の深淵をのぞかせるような怖さも秘めておられました。先生に研究の相談をする際にいただく瞬時のアドバイスはどれも納得いくものばかりで、これほど傑出された方を私はいまほとんど知りません。

2020年はコロナ禍にあり、米国でも研究活動が制限されていました。先生は其中でも亡くなる数時間前までポスドク研究生を相手に自宅から Zoom を介して熱心に論文の指導をされていたといいます。またもっと長期的には今後のことを見据え、先生は、UCI のセンターに仏国国立保健医学研究機構 (Inserm) のフランス国外オフィスを設置し、さらには、製薬会社との提携、サウジアラビアのアブドラ王立科学技術大学 (KAUST) との協定を結び、継続中のプロジェクトの発展に向け万難を排されていました。これらのことを(真似できる筈もないのに)「お手本にします」と先生に尊敬を申し上げた際、先生がウインクを返してくださいましたことを思い出します。

これからがいよいよ大事になるはずのもので、正念場はむしろこれからだったことは明白であり、かえすがえす無念でなりません。

最後に、残された弟子のできる範囲をどうしても述べなければならぬと思います。学問の系譜は、その弟子が伝えるものである。確かにそう心に強く思うのですが、先生の才能を真似することはできないというのも正直な気持ちです。先生のもとを巣立った研究者が世界中にいます。日本人だけでも15名が先生の指導を受け、現時点で大学教授4名、准教授1名、助教3名がいます。我々はどうすればよいのでしょうか。日本には“型”という言葉があります。先生の「技」や「才」は先天的なものに寄与が大きく、自信はありませんが、先生から教えていただいたサイエンスの各局面での考え方や心の持ちようという“型”はエビジェネティックに弟子たちの体に刻み込まれています。先

生の遺志が大きな輪となり、波となり、新たな世代に受け継がれることを願わずにはられません。

まだこれから聞くべきだったこと、教えていただくべきことが、おびただしくあったはずだ。あなたらこんな時どうするか、そう自問することがこれからもあると思う。そう考えればもう会えないと理屈ではわかっているけど、直接会って教えをもっと請いたかった。

敬愛する Paolo Sassone-Corsi 先生、感謝の念が堪えません。



Sassone-Corsi 先生と著者, 2018 年初秋



## Sassone-Corsi Paolo 先生を偲んで

平山 順<sup>✉</sup>

公立小松大学保健医療学部 臨床工学科

Sassone-Corsi Paolo 先生がご逝去されたとの連絡を受け、一つの精神的な支柱を失ったように感じています。謹んでご冥福をお祈り申し上げますと共に、生前の先生との思い出を書かせていただきます。

私は、2003年3月から2008年2月までの、フランス3年間と米国2年間の5年間、Sassone-Corsi 先生の研究室にポスドクとして留学させていただきました。留学できる可能性を知ったのは、博士課程の3年次（最終年次）でした。当時は、学位論文が **Reject** された状態で、多くの優れた論文を發表されている Sassone-Corsi 先生が本当に受け入れてくれるのだろうかという大きな不安がありました。論文を再投稿する前に、留学を希望することの趣旨のメールを送ると、直ぐに先生ご本人から「受け入れる」との返事がきました。嬉しかったのと同時に1日で留学が決定したことにとっても驚いたのを今でも覚えています。その後、無事、学位論文が受理され、先生の研究室にポスドクとして加わることができました。後日、人づてに知ったことですが、先生には、私の知らないところで、再投稿した論文に関して助けていただいております。

渡仏した翌日に、Sassone-Corsi 先生にはじめてお会いしました。とても緊張していた私に対し、簡単な日本語を交えて会話をするなど、とても気さくに接していただきました。先生の研究室のルールで印象深かったのは、ポスドクまたは大学院生が、自ら必要と判断する時に、先生に個別ミーティングを依頼することです。渡仏後すぐの期間は、実験結果も少なく、また英語でのコミュニケーションに不安があり、ミーティングの依頼を躊躇していました。最初のミーティングは、渡仏後3ヶ月くらいの時でしたが、実験結果があった訳ではなく、このまま依頼をしないのは気まずいと考えたことが理由でした。このミーティングでは、実験内容などを英語でうまく説明できませんでしたが、先生は結果を見て私の伝えたいことを読み取り、的確な助言をしてくれました。この時に、一定基

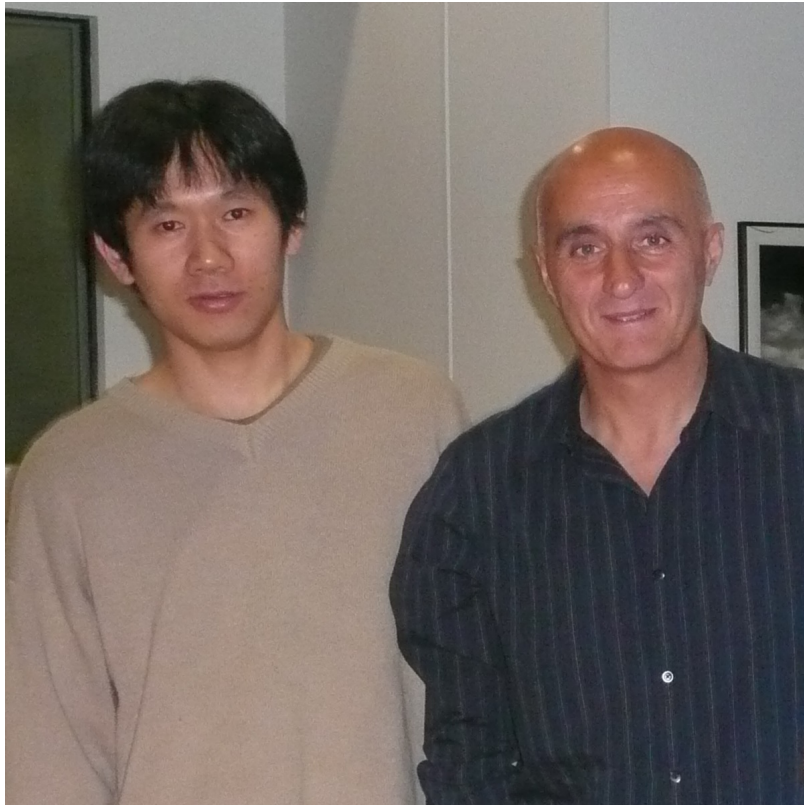
準の以上の努力をしていれば、評価はしてもらえるとこの安心感を持つことができました。この後は、定期的にミーティングをすることが楽しみになり、研究も効率的に進めることができました。

Sassone-Corsi 先生の研究室ではじめて発表した論文の内容は、論文投稿の直前に、競合していたグループに先行されてしまいました。ショックを受けていると、直ぐに先生が対応を協議してくれました。最終的に論文は、当時の同僚の先生方に助けていただき新たな結果を加えて、ストーリーを再構築し投稿した結果、無事受理されました。発表先の雑誌は、私にとってはそれまで経験したことないレベルの高いものでした。この論文は、留学中に研究をまとめられたことや複数の先生方の協力により競合相手に先行されたことに対処できたことから、大きな意味を持つ論文の一つになっています。

2006年の4月から、Sassone-Corsi 先生の研究室が米国に移動しました。米国でも先生の研究室には、世界中から優秀なポスドクが集まり、とても恵まれた研究環境が整えられていました。米国に移動したすぐ後に、先生と奥様の Borrelli 先生に、個人的に夕食に招待していただいたことがあります。この時に、Sassone-Corsi 先生から米国でどのように研究を進めていきたいと考えているかなどの研究やそれ以外のことに関してお話を聞かせていただきました。留学する前は、世界的に有名な先生と研究室以外の場所で話をする機会などないと考えていましたので、この経験は、私にとって一番の思い出の一つになっています。

Sassone-Corsi 先生には、大学院の修了後すぐに、フランスと米国という2つの異文化の地域で、研究をする機会を提供していただきました。また、自身の能力をはるかに超える業績を与えていただきました。さらに、世界的な研究者から直接、多くのことを学べたことは、現在も大きな財産となっています。Sassone-Corsi 先生には、心から感謝しております。

✉ jun.hirayama@komatsu-u.ac.jp



筆者（左）と Sassone-Corsi 先生





## Paolo Sassone-Corsi 先生

増淵 悟<sup>✉</sup>

愛知医科大学 医学部 生理学

Sassone-Corsi 先生がお亡くなりになられた話を聞いて驚きました。大変残念です。謹んでご冥福をお祈りしたいと思います。お立場上大変な激務であったとは思いますが非常に健康にも気を遣っていたと思います。私が研究室に在籍した当時は（2007-2010年）エネルギーな研究活動に加え、盛んに運動もしていたようで昼休みにサッカーをしている姿を何度も目撃させていただきました。研究室でも1回やりましたが陽気な調子で周りのプレイを誉めながらボールを回していました。私も「ナイスキーパー」とかほめていただきました。気遣いのヒトとしての一面はいいのですがこれではゲームにならんだろうと思いました。しかし本業が過酷ですのでこうやって雰囲気アゲアゲしてスポーツを楽しむようにしていたのかもしれませんが。またお酒もタバコも一切やらず（毎月主宰しながら）お誕生日会のケーキも食べませんでした。ただアイスクリームは好きだったようで「アイスクリームはフルーツの味がする」とよくわからないことを言って食べていました。ジェラートの国の人なので文化的な意味があったのかもしれませんが。

私の初めての Sassone-Corsi 先生との関わりは本人ではなくマウスでした。私は2001年北海道大学生理学大学院（本間研一教授）卒業後、神戸大学解剖学（岡村均教授）に移動しましたがそこに Sassone-Corsi 研作成の *Per1* ノックアウトマウス（EMBO J. 2001;20:3967-74.）がいました。1990年代後半からの数年で哺乳類の時計遺伝子はほぼ出そろい、当時はその後の時計分子の解析、時計遺伝子変異マウスの解析がなされている時期でした。時計遺伝子クローニング競争の代表的なプレイヤーの一人であった岡村先生は SCN における *Per1* と *Per2* の発現リズムの関係に強い興味をもっており *Per1* ノックアウトマウスの解析でそれが解明されると考えていました。しかし幸か不幸かそれまで *Per1* ノックアウトマウスのフェノタイプはあまりはっきりしたものがなく *Per2* が機能的

にはメインであるとされていました。行動解析の結果 *Per1* ノックアウトマウスは「Jet-lag に素早く適応すること、光周期への同調が弱くなること」が分かりました。International Symposium on Molecular Clock Tokyo-Okinawa 2004. で来日した Sassone-Corsi 先生から意見をもらいましたがまさに「なるほど」と納得させられました。マウスを使わせてもらったことにお礼を言わせてもらいましたがこちらこそありがとうございます。うれしい言葉でした。Sassone-Corsi 先生と岡村先生は非常に親しい間柄であることは有名ですが（写真1）共同研究の論文は（今のところ）これだけです（J Neurosci. 2005;25:4719-24.）。自己満足かもしれませんが誇らしいものです。

その後なんやかんやで、（共同研究がご縁で？）UCIrvine の Sassone-Corsi 研に留学させていただくこととなりました。少しでも留学のお金をとってきなさいということで申請したり書類の手続きをしたり勝手に行ったらあかんのやと何か幻聴を聞いたり（どうやったらそんなことができるのか？やはり幻聴です。）塩野七生『ローマ人の物語』を読んだりして準備する中でなぜか（私が宇都宮出身だからかもしれませんが）手作り餃子を作って写真を撮って送りました。Japanese ravioli とか一応説明したのですがギョーザは知っていてメチャクチャウケました。調子に乗って助成金贈呈式の集合写真でシゲタダ・ナカニシと結構近くに写ってるぞ写真も送りました。2007年10月から合流したラボはイタリア人を中心にヨーロッパ系が多かったのですが日本人好きということでポストドクとして平山順さん（現 公立小松大学）中畑泰和さん（現 長崎大学）堅田明子さん（現 九州大学）永森一平さん（現 ノバルティスファーマ株式会社）が在籍という日本人も多いラボでした。さっそく私も慣れない細胞実験に取り組むこととしました。ラボは Sassone-Corsi 先生の巧みなマネジメントでモチベーションと方向性が見事にコントロールされているようで非常

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



写真1 UClrvine 薬理学部来訪。岡村均教授（左端）とラボメンバー

に活気がありました。そしてその中で私は静かに沈んでいきました。

最初は食べると上腹部が痛い、制酸剤なんか飲むと落ち着く、まあ移動も疲れたしちょっと胃潰瘍か十二指腸潰瘍でもできたかな？でも日本では薬剤師の指導や医師の処方せんが必要なH2ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬といった強力な薬がスーパーマーケットで普通に買えるし飲んでしまえ、とのんきにやっていた。実際に薬は効くのですがあまり良くはならず結局プライマリー医を受診、いろいろあった末に消化器内科専門医までたどり着き内視鏡検査の結果、十二指腸潰瘍と診断されました。この途中 Sassone-Corsi 先生も心配してくれて（というか病状をあまり話してなかったのでコイツ研究ダメなのではと思ったのか）いろいろコミュニケーションをとってくれました。しかし専門医の指導のもと治療を続けたのですが良ならず、ものを食べると激痛が走るようになりました。なまじ自分がMDなのでゲータレードを飲んで水と塩と少しの糖を補いつつ潰瘍が回復するまで粘るという策に出でしまい、ついにはスクールバスの停留所からラボのある薬理学部ビルまで歩く小高い丘を登るにも息切れして難渋するようになりました。結局2008年5月に入院、検査の結果、結構な病気でした。Sassone-Corsi 先生に後で「気づかずに済まない」と言われましたがこういう心遣いは思い出だけで

泣きそうです。本人も分からなかったわけでそれは無理というものです。食事がとれないという意味では緊急がありすぐ6月から治療が始まりましたが先生には自宅療養に努めてラボに来てはいけないと厳命されました。その時先生には1年1年生きることを考えなさい、今年も何とか無事だったと考えるようにしなさいと言われました。こういうところに先生の人生観が表れているのかと今でも考えます。

「アドリアマイシンはイタリアで発見され名前はアドリア海に由来します。Vino Rosso（赤ワイン）のような色の薬です。これで治療します。」と説明したところ、まさにイタリアンレッドなので気に入ったのか後日先生から「アドリアマイシンは効いているか」と質問されました。食事もとれるようになり15キロ減った体重も意地で戻しました（戻す材料には不自由しない国です）。後日就職活動で太っているのは自己管理ができないと言われた（らしい）ので戻さない方が良かったのかもしれない。そうこうするうちラボに来るのは禁止の厳命もうやむやになり治療の合間に動物の行動実験を少しずつやり始めました。治療でへたっている私を叱咤激励してくれた Eckel-Mahan さん（現 テキサス大学）には本当に感謝しております（彼女は Perl ノックアウトマウスを作製した Cermakian 先生と共著で Sassone-Corsi 先生の追悼文を書いています J Pineal Res. 2020）。そのうち Sassone-

Corsi 先生がとあるノックアウトマウスの行動リズム解析論文の解説記事を書く機会を与えてくれました。対象の研究は幸運なことに岡村研での *Per1* ノックアウトマウス解析と同様の手法で *Id2* 遺伝子ノックアウトマウスを解析したもので結果も同様に短いパルス状の光ではなく長時間の光にノックアウトマウスが良く反応し Jet-lag に早く適応するといったものでした。こういうご縁は非常にありがたいものです。ちょうど共同研究のネタだし病み上がりの仕事としてちょうどよいだろうと考えてくれたのだと思います (Curr Biol. 2009;19:R298-300.)。密かに Figure (明期の) 太陽に幼稚園児の子供の絵を使うことを画策し先生も賛同してくれました。病気のこともあり何かの時に思い出してくれるといいと考えましたが artwork に厳格な編集者に断られました(その代わり似たような絵が入っている気もします)。

Sassone-Corsi 先生の研究スタイルへの評価はいろいろあると思いますがエピジェネティクスも転写制御もあまり分かっていない私は Interdisciplinary な視点、切り口だと考えます。柔軟な発想で今までの概念を新たに研究をすることを心掛けているし求めていると感じました。私も全く同感でボスの意向を忖度するというよりはどうせやるなら面白いものと考え進めていきました。その時取り組んでいたのは UCSD の Alexandra Newton 研で作成された PHLPP1/SCOP ノックアウトマウスでした。生物時計

には光により位相がシフトした後に、時計の周期が変わる履歴現象 (after effect) という現象があり、位相後退 (前進) 後、時計周期は延長 (短縮) します。PHLPP1/SCOP ノックアウトマウスはこの履歴現象に異常がありました。しかし after effect はリズム以外のヒトが聞いたら「後遺症」のことですので分野外からの興味という意味では難しい。そこですでに PHLPP1/SCOP は記憶との関連が示されていたことから、履歴現象は生物時計の「記憶」であると解釈しました。そういう趣旨でデータを送ったところ先生から「本当に面白い」と返事が来ました。今までいろいろデータを送って「面白い」と言ってくれていたのは何だったのだろうかと同僚 (永森さん) と笑ってしまいました。その後「お前が 9 割やったのは分かっているけど動物作るのは大変だからダブルファーストだ(最初から別にいいんですけど)」と説得 (?) され、なんやかんやで PNAS 誌に載せていただきました (先生もダブルレスポンスでした [笑])。Figure の太陽に子供の絵を使うところは譲れないので押さえました (誰も何も言いませんでしたが・・・。Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:1642-7.)。せっかくですので記念写真を撮りました。Sassone-Corsi 先生は身近な人へのメールには (Paolo の) P と署名します。そこでナスを持ってきて P-NAS としました (写真 2)。アラフォーのオヤジギャグでした。先生もウけてくれて何箇所かで違う場所で撮りました。まだ治療でフラフラ

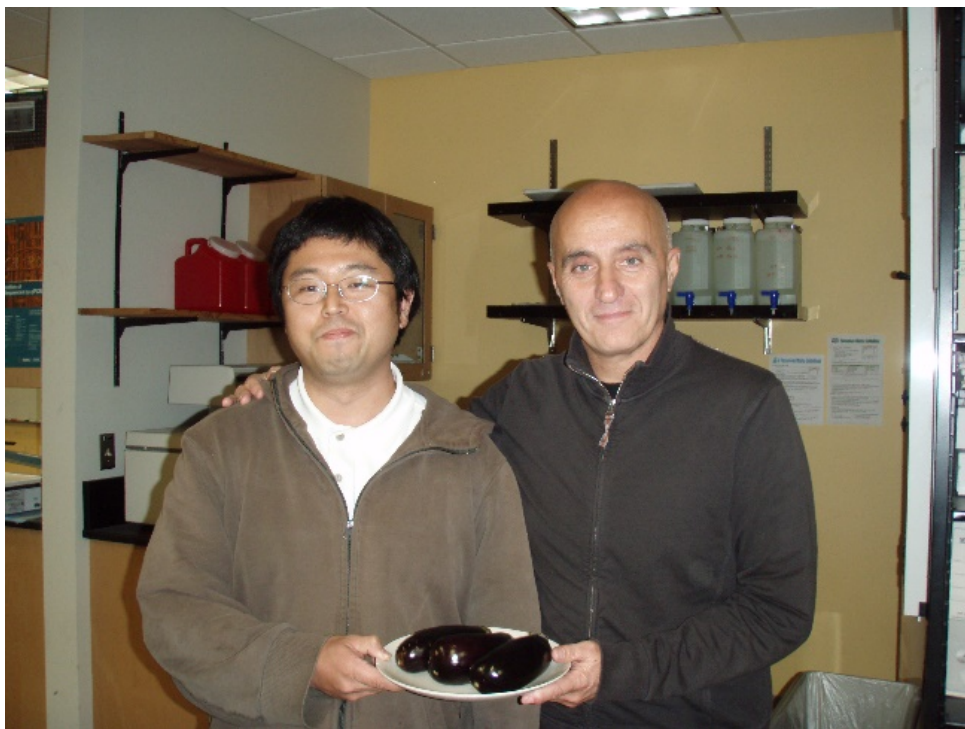


写真 2 P-ナス (著者と Sassone-Corsi 先生)



写真3 先生のご自宅からの眺望

する病み上がりをここまで支援してくれたのは感謝しかありません。ところがこの大恩人の Sassone-Corsi 先生とその後ある件で大げんかをする事となってしまいました。

当時は驚きましたが良くない話ですので書いておきながらこのままなかつたことにしたいと思います（その件は収束してから帰国しました）。ただそこで言われたことは「Masubuchi よ、俺のラボの目的は何だと思う？」と。普通に考えて「良い publication を出すことでしょ」と答えると「いや違う、みんなで仲良くやっていくことだ」と。当時は big journal をバンバン出す先生が何を言っているんだ、と思いましたが今となっては本音だったのかと思います。卓越した才能があるからこれまで頂点を走り続けていたのであってサイエンスは好きだけどそれに伴って生じる周りのゴチャゴチャは好きではなかつたのでしょう。Sassone-Corsi 先生からすれば私を含め多くのポストドクは凡人です（もちろん今回追悼文を執筆されている先生方は違いますが）。悲しいことにいろいろ考えいろいろ迷っているいろいろ立ち回ります。

Sassone-Corsi 先生はよくスタッフをご自宅に招待してくれました。皆で少しずつ持ち寄ってのポットラックパーティーです。第2代ローマ皇帝ティベリウス

帝は先生の故郷ナポリ市の沖、地中海のカプリ島の高台に宮殿を築き帝国全土を統治しました。そのティベリウスの宮殿を思わせるラグナビーチの高台にご自宅はあり前面に美しい太平洋が広がります（写真3）。

きっと故郷をイメージしてここに居を構えたのでしょ。とはいえ個人的にも深夜にメールの返事が返ってくることも多く別荘のようなご自宅だからといつてのんびりするというわけにはいかなかつたと思います。きっと濃密な時間を過ごされてたことと思います。Sassone-Corsi 先生には病氣治療のこともあり人一倍お世話になりました。2010年に帰国してから日常に追われてあまり連絡することはありませんでした（限りなく先生の指示・suggestion が疑われる論文の査読依頼がいくつか来ました。真相は分からないけれどより真剣に取り組みました。）。自分の病氣のことは気にしていてもまさか先生がこんなに早く逝去されるとは夢にも思いませんでした。僭越かもしれないけれどいつか何かの形で少しでも恩返しできたらとおもいつつ今まで来てしまいました。Sassone-Corsi 先生と私との接点は限られたものでしたがこれから研究を進めていくと先生が構築したサイエンスを通して何度も再会することになると思います。新たな発見を楽しみにしたいと思います。

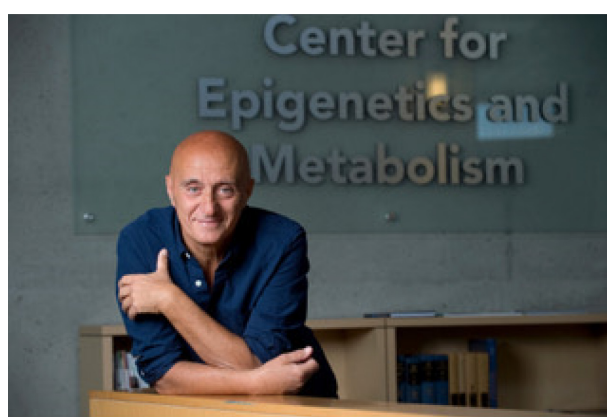
## Paolo Sassone-Corsi (1956 - 2020)

Shogo Sato<sup>✉</sup>

Center for Epigenetics and Metabolism,  
Department of Biological Chemistry, School of Medicine,  
University of California, Irvine, Irvine, CA 92697 USA

Paolo Sassone-Corsi, Pd.D. (Donald Bren Professor, Department of Biological Chemistry, and Director, Center for Epigenetics and Metabolism, University of California, Irvine), an eminent scientist who linked metabolism and epigenetics to the circadian clock, passed away on July 22<sup>nd</sup>, 2020 at the age of 64. His discoveries of metabolic and epigenetic control of the circadian clock activity, along with the discoveries of the circadian regulation of metabolism and gene expression, contributed to a better understanding of how the circadian clock governs a time-specific diversity of biological functions. Paolo's achievements were indispensable for the rapid development of the chronobiological research field.

Born in Naples, Italy in 1956, Paolo spent his early life dreaming about becoming a soccer player or an astronaut. Aside from biology, soccer and astronomy were his lifetime entertainments. Specifically, his childhood dream and interest in astronomy fostered his spirit of scientific inquiry, orienting himself toward becoming a biological scientist. He received his Ph.D. from the International Institute of Genetics and Biophysics, CNR, Naples, in 1979 with his thesis work on "Genetics of a plasmid-like DNA population in the petite-negative yeast *Schizosaccharomyces pombe*". After completing his Ph.D., Paolo traveled to Strasbourg, France, with his wife Emiliana Borrelli, Ph.D. (Chancellor's Professor in Microbiology & Molecular Genetics, UCI), to become a postdoctoral fellow in the Pierre Chambon laboratory at CNRS. Paolo immersed himself in the research of gene expression and transcription, which became an underlying and fundamental scientific interest of Paolo. He was committed to a large number of



discoveries, including the characterization of a trans-acting factor for the SV40 enhancer activity (Sassone-Corsi et al., Nature 1985). Paolo often referred to Pierre's sentiment, highlighting the importance of hard work and curiosity about science. Pierre as an active scientist at 89 years old continued to stimulate and fulfil Paolo's scientific enthusiasm.

Paolo and Emiliana moved to Southern California where Paolo served as a visiting researcher in the laboratory of Inder Verma, Ph.D., at the Salk Institute, La Jolla, CA. From 1986 to 1989, he applied his experience and knowledge of transcriptional regulation accumulated during his postdoc training in the Chambon lab to the nuclear oncogene *c-fos* (Sassone-Corsi and Verma, Nature 1987; Sassone-Corsi et al., Cell 1988; Nature 1988a; Nature 1988b). His works on the transcriptional control of nuclear oncogenes have had profound implications for gene regulation, signal transduction, and cancer.

After achieving success in CA, Paolo and Emiliana returned

✉ satos1@uci.edu



Paolo's memorial with lab members at Aliso Beach in Laguna Beach, CA on August 14th, 2020. We ate Paolo's favorite ice cream, wore black t-shirts that Paolo had worn most often during the stay-at-home period with a memorial pin of Paolo's logo, and recalled the good memories we shared with Paolo. We miss and love Paolo!

to France to launch their own independent laboratories at CNRS. Paolo led his group as Directeur de Recherche and tackled a key question of how extracellular signals elicited by hormones and growth factors modulate gene expression. Paolo discovered and characterized the CREM gene that leads to the inducible synthesis of a cAMP-inducible repressor engaged in the transcriptional suppression of cAMP-dependent immediate early response of many genes (Foulkes et al., Cell 1991; Molina et al., Cell 1993). Luck also favored Paolo – his early-bird research fellow sacrificed animals in the morning whereas his night-owl research fellow sacrificed animals at night, resulting in the discovery of cyclic gene regulation of CREM in the pineal gland (Stehle et al., Nature 1993). This fortune introduced him to the field of circadian biology and eventually brought the two of us together.

Numerous contributions to the circadian biology were made by Paolo's research, including the impact of light signals on the circadian clock in peripheral organs and cells (Whitmore et al., Nature 2000), key posttranslational modifications on clock proteins (Cardone et al., Science 2005), and a novel role for CLOCK as a chromatin remodeler (Doi et al., Cell 2006; Hirayama et al., Nature 2007). These findings challenged the common knowledge in the field that had been accepted for decades and paved a new avenue for further development of circadian biological studies. Around that time, his life had another turning point; In 2006, Paolo and Emiliana relocated to Southern

California. Paolo was recruited to UCI, as a Donald Bren Professor and Chair of the Department of Pharmacology. Regarding the relocation, Paolo advised me *"to be a successful researcher, you need to think about your best place to go at every single moment and you need to find out the place allowing you to be a special one"*. His advice was crucially valuable when I faced tough decisions regarding my personal career development. Paolo's word indicated that UCI was the best home for his science and inspired me to become a successful independent investigator. I now ask myself *"Which direction should I go in the absence of Paolo?"*.

Paolo's talent, experience, and worldwide fame enabled him to establish and lead the Center for Epigenetics and Metabolism at UCI. Paolo biennially organized landmark symposiums, entitled the Epigenetic Control of Cellular Plasticity to gather the latest evidence from leading researchers in the field. In the context of the circadian research linked to epigenetics and metabolism, his new team at UCI uncovered: 1) the implications of chromatin-modifying enzymes for the circadian clock mediating metabolic regulations and histone modifications (Katada and Sassone-Corsi Nat Struct Mol Biol 2010; Nakahata et al., Cell 2008; Science 2009), 2) circadian reprogramming of metabolic pathways under dietary challenges (Eckel-Mahan et al., Cell 2013; Murakami et al., EMBO Rep 2016; Kinouchi et al., Cell Rep 2018), aging (Sato et al., Cell 2017), and physical exercise (Sato et al., Cell Metab 2019),



From left, Marlene Cervantes (Paolo's last Grad Student), Paolo, and Shoko Sato (Paolo's last Lab Tech and my wife) in Paolo's office.

and 3) a tissue-communication of the clock and metabolism (Dyar et al., Cell 2018; Koronowski et al., Cell 2019).

Paolo's extraordinary intelligence and passion resulted in the publication of more than 420 peer-reviewed articles throughout his tenure with an H-index of 129. Paolo also received a number of brilliant honors and awards, including EMBO Gold Medal (1994), Grand Prix Liliane Bettencourt, France (1997), Grand Prix Charles-Léopold Mayer of the Académie des Sciences, Paris (2003), Edwin B. Astwood Award, Endocrine Society, USA (2004), Ispen Award in Endocrinology (2011), Transatlantic Medal of The Society of Endocrinology, UK (2012), and August and Marie Krogh Medal, Denmark (2015). Most recently, Paolo received the UCI Distinguished Faculty Award for Research in 2018, which is the highest faculty honor at UCI. He was also an elected Fellow of the American Association for the Advancement of Science (AAAS).

Notably, Paolo personally had a specific preference toward Japan – Japanese culture, identity, and loyalty-based and hard working-based characters. Out of the total 80 members in Paolo's lab at UCI, there are/were 15 Japanese members mentored by Paolo. He had many Japanese collaborators and friends, most of whom belong to the Japanese Society for Chronobiology. Paolo enjoyed traveling to *Okinawa* (*Ishigaki* island), *Nara* (the Great Buddha in *Todai* temple),

and *Kyoto* during his invited conferences and seminars. I am saddened that I did not have the opportunity to invite Paolo to my home town, Northern *Chiba* area (a famous area for eel (*Unagi*), one of his favorite foods).

Aside from Japanese fellows, Paolo's lab was internationally diverse at both the internal (lab members) and external (collaborators) levels. His open and frank personality invited active worldwide communication and collaborations. During my 5.5-years with Paolo, he provided me many meaningful and rewarding opportunities to collaborate with eminent scientists around the world. The intertwined network among researchers is one of the unconditional gifts from Paolo. What I respected and appreciated about him is that he offered autonomy. Paolo always valued my thinking and decisions, which I believe, could not be made possible without a relationship of mutual trust between Paolo and myself. When I went to an undesired direction, Paolo admonished me without saying “no”, and rather suggesting a secondary direction. This allowed me to learn the way of creative thinking outside the box and simultaneously foster my perspicacity for scientific observations and communication.

Paolo was the most honest person I have ever met. When we first met during my interview, he told me that he did not like people who are unwilling to dedicate time and effort to science. His honest and concrete implications, rather than suggestive implications, critically pointed to what he wanted me to do in his lab. I also have to underline that Paolo was friendly and lovely to everyone without any discrimination. There was a constant and endless flow of people visiting him. One day, Paolo suggested, “*You need to be an outgoing and social butterfly to bring yourself up to a global stage*”. Paolo's cheerful and extroverted personality at least partly made a success in epigenetic reprogramming of my intrinsic Japanese chromatin landscape into his Italian version.

It was my greatest honor and privilege to meet and work with Paolo. He was an irreplaceable mentor and father in the US. “*Domo-Arigato* (thank you so much)” is insufficient to express my gratefulness to Paolo. Paolo's lessons, passion, and attitude to science remain in the depth of my heart, marking the passage of my time. We miss and love you, Paolo, so much. RIP.

### **Acknowledgements**

I thank Shoko Sato, B.S. (Lab Technician), William Orquiz, B.S. (Lab Manager) in the Sassone-Corsi lab, and Lauren Stokes, Ed.D. (Administrative Assistant for the Center for

Epigenetics and Metabolism, UCI) for sharing their stories of Paolo and their suggestions and comments on the manuscript. Check Paolo's memorial website (<https://www.forevermissed.com/paolosassonecorsi>) out!





# 概日リズムデータの数理解析： 振幅モデルによるアプローチ

徳田 功<sup>✉</sup>

立命館大学理工学部機械工学科

概日リズム実験を行う研究者の立場からすると、実験設計や計測結果の解析に際して、どのような数理モデルを選択するのが適切かを判断するのは悩ましい問題かと思われる。数理モデルには、抽象化された振動体モデルから、より現実的な遺伝子ネットワークモデルまで多様な種類が存在し、それぞれに、長所と短所がある。本稿では、抽象モデルの一つである、位相振幅モデルについて取り上げる。位相振幅モデルはパラメータへの依存性の少ない、一般性の高いモデルであり、個体レベルから、組織、細胞と幅広いスケールの問題に応用可能である。ここでは特に、「強い振動体と弱い振動体」および「自律振動と減衰振動」に着目しつつ、振幅モデルの基礎と応用について紹介し、振幅モデルが、概日リズム系の実験データを分析する有力なツールとなることを示す。

## 1. はじめに

1729年のオジギソウの就眠運動の観察に端を発する概日リズム研究は、転写フィードバックループの発見<sup>1</sup>を経て、遺伝子改変技術、細胞計測・制御技術、分子計測技術などの進歩でさらなる発展を遂げている。ともすると実験的アプローチが中心と考えられがちな概日リズム研究において、理論的アプローチも重要な役割を果たしてきた。Pittendrigh<sup>2,3</sup>による位相応答曲線概念は、振動理論に基づいて実験データを解釈する土台を築き、Winfreeの振動体の集団モデル<sup>4</sup>は、時計細胞が発見される以前から、時計集団の協働現象のコンセプトを確立した。Goodwin<sup>5</sup>による転写翻訳フィードバックループモデルは、時計遺伝子の発見に先駆けて、遺伝子制御機構を予測するものであった。

一般論としての振動子や振動子集団の理論<sup>6-10</sup>も、時計の引込みや細胞間同期の理解を深める役割を果たしてきた。例えば、周期入力を受ける自律振動の引き込み特性を表す「アーノルドの舌（詳細は2節を参照）」<sup>7,8</sup>は、概日時計の環境因子への同調を説明する基礎となる。また、蔵本モデル<sup>6,9</sup>は、時計集団の同期現象に関して強力な解析手法を与える。このような一般の振動子理論に加えて、新たに発見された時計遺伝子を網羅的に取り込み、詳細の生化学反応を考慮に入れた大規模な遺伝子ネットワークモデルも、実験を説明する際に活用されている<sup>11-13</sup>。

このように、実験と理論は互いを補完し合いながら

概日時計研究を支えてきた。実験技術が高度化し、複雑で解釈の困難な実験結果も蓄積される現在、実験データの数理解析が、生物時計研究の推進には重要となっている。実験家の立場からすると、多様な要素を含む実験結果のメカニズムを説明するために、どのような数理モデルを選択するのが適切かを判断するのは常に悩ましい問題かと思われる。数理モデルには大きく分けると、「抽象化された振動体モデル」と「より現実的な遺伝子ネットワークモデル」に分けられる。それぞれ、長所と短所をまとめると、以下のようになる。

**抽象化モデル：** 単純で、厳密な解析が可能である。パラメータ依存性も少なく、一般性の高い議論が可能である。一方で、現実のデータとの対応が必ずしも明確でなく、解釈が一意ではない。

**遺伝子ネットワークモデル：** 現実の遺伝子等との対応が取れているため、解釈が容易である。一方で次元が高く、厳密な解析は難しく、数値計算に頼らなければならない。また計測不可能な多数のパラメータが存在し、実験データに合わせるには冗長性が存在する。データへのパラメータの過適合のため、汎化性が低くなる危険がある（「過適合」および「汎化性」は機械学習の用語で、現有のデータにパラメータを過度に適合させてしまうと、計測されていない部分については適合が悪くなり、未知のデータの予測性能が下がるこ

✉ isao@fc.ritsumeai.ac.jp

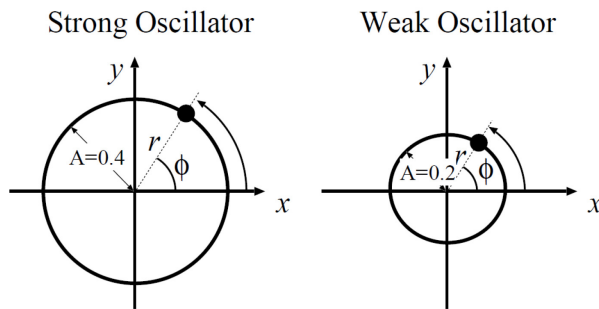


図1 振幅  $r$  と位相  $\phi$  の極座標で表される位相振幅モデル。システムは振幅  $A$ 、周期  $\tau$  のリミットサイクルに収束する。振幅  $A = 0.4$  の場合を「強い振動体」、振幅  $A = 0.2$  の場合を「弱い振動体」と呼ぶことにする。

とを意味する)。

状況によって、これらを上手く使い分ける、あるいは併用することが肝要と思われる。筆者は理論の立場から、これらの二つの研究アプローチに関わってきた。本稿では、抽象モデルの一つである、位相振幅モデルについて取り上げ、その特徴や応用例について紹介する。抽象モデルで最もシンプルなのは位相の一変数のみからなる位相モデル<sup>4,6</sup>であるのに対して、もう一つの変数として振幅を加えたものが、位相振幅モデルであり、概日リズム研究でも黎明期から盛んに用いられてきた<sup>14-18</sup>。振幅モデルは、単一細胞から、組織、および個体レベルまでの幅広いスケールで見られるリズムに応用可能であり、汎用性が高い。ここでは特に、「強い振動体と弱い振動体」および「自律振動と減衰振動」に着目しつつ、振幅モデルの基礎と応用について紹介することにする。

## 2. 位相振幅モデルの基礎

位相振幅モデルには線形モデル、ポアンカレ振動子、ホップ振動子など何種類<sup>19</sup>も存在するが、本稿では、最も基本的な以下の線形モデルを紹介する<sup>7,20,21</sup>:

$$\frac{dr}{dt} = \lambda(A - r), \quad (1)$$

$$\frac{d\phi}{dt} = \frac{2\pi}{\tau}. \quad (2)$$

図1の極座標で表されるこのシステムは、振幅  $r$  と位相  $\phi$  を動的な変数に持つ。 $A$ 、 $\tau$ 、 $\lambda$ はそれぞれ、振幅の大きさ、内因性周期、緩和率を表すパラメータである。簡単な計算から、システムは振幅  $A$ 、周期  $\tau$  の周期解 ( $r = A$ 、 $\phi = \phi_0 + 2\pi t/\tau$ ) に収束することが分かる。この周期解のことを、「リミットサイクル」

と呼ぶ。摂動などによってリミットサイクルから引き離された軌道は、緩和率  $\lambda$  でリミットサイクルに戻される。緩和率  $\lambda$  が大きいと、振動は剛直 (rigid) になり、緩和率  $\lambda$  を下げると、弛緩的 (sloppy) な振動になる<sup>20,21</sup>。

ここでは、システムの特徴を決める主要なパラメータとして、振幅  $A$  に着目する。振幅が大きいほど、「強い振動体」(図1左)となり、外的因子からの影響を受けにくくなる。例えば、中枢時計(視交叉上核)や、野生型の個体リズム、EM振動体などが強い振動体の例である。一方で、振幅  $A$  が小さいと、「弱い振動体」(図1右)となり、末梢時計や時計遺伝子変異体、単細胞生物などのように、外的因子からの影響を受け易くなる。ここでは、 $A = 0.4$  と設定した場合を強い振動体、 $A = 0.2$  と設定した場合を弱い振動体と呼ぶことにする。

この振幅モデルに、同調因子  $L(t)$  を加えることによって、モデルの引き込み特性を調べることができる[極座標形式を  $(x, y)$  座標に変換し、同調因子  $L(t)$  を加えると、振幅モデルは、 $\dot{x} = -\lambda x(A - r) - \omega y + L$ 、 $\dot{y} = -\lambda y(A - r) + \omega x$ 、 $r = \sqrt{x^2 + y^2}$  となる]。簡単のため、環境サイクル長を  $T = 24$  h として、正弦関数型の同調因子  $L(t) = I \sin(2\pi t/T)$  ( $I = 0.01$ ) とした場合のモデルの特性を図2Aに示す。横軸は内因性周期  $\tau$ 、縦軸は振動振幅  $A$  を表す。領域の内側が、同調範囲 (range of entrainment) を表し、例えば、強い振動体 ( $A = 0.4$ ) の場合には、23時間から25.2時間の内因性周期  $\tau$  を持つ個体が環境サイクルに引き込まれることが分かる。一方で、弱い振動体 ( $A = 0.2$ ) の場合には、21.9時間から26.5時間のより幅広い範囲の内因性周期  $\tau$  を持つ個体が引き込まれる(図の両端で同調範囲を表す曲線が途切れているのは、計算が限られていたためで、実際にはさらに広がりを持つ)。これは、弱い振動体の方が、内因性周期と隔たった環境サイクル長に、より同調しやすいためである。

序論で触れた「アーノルドの舌」は、振動体のパラメータを固定し、同調因子の周期  $T$  および振幅  $I$  を変動させた際に得られる同調範囲を指すが、定性的には図2Aと同様の逆三角形の形状が得られる(名前は、逆三角形が舌に似ていることに由来する)。

強い振動体 ( $A = 0.4$ ) の同調範囲の両端 B および D すなわち、内因性周期が  $\tau = 23$  時間と  $\tau = 25$  時間の場合について、それぞれの個体の振動の様子を示したものが図2B, D である。横軸が時間  $t$ 、縦軸が活動レベルを表す変数  $x(t)$  を示し、上のバーが明暗サイクルを示す。図2Bでは日没の18時に活動のピークが現

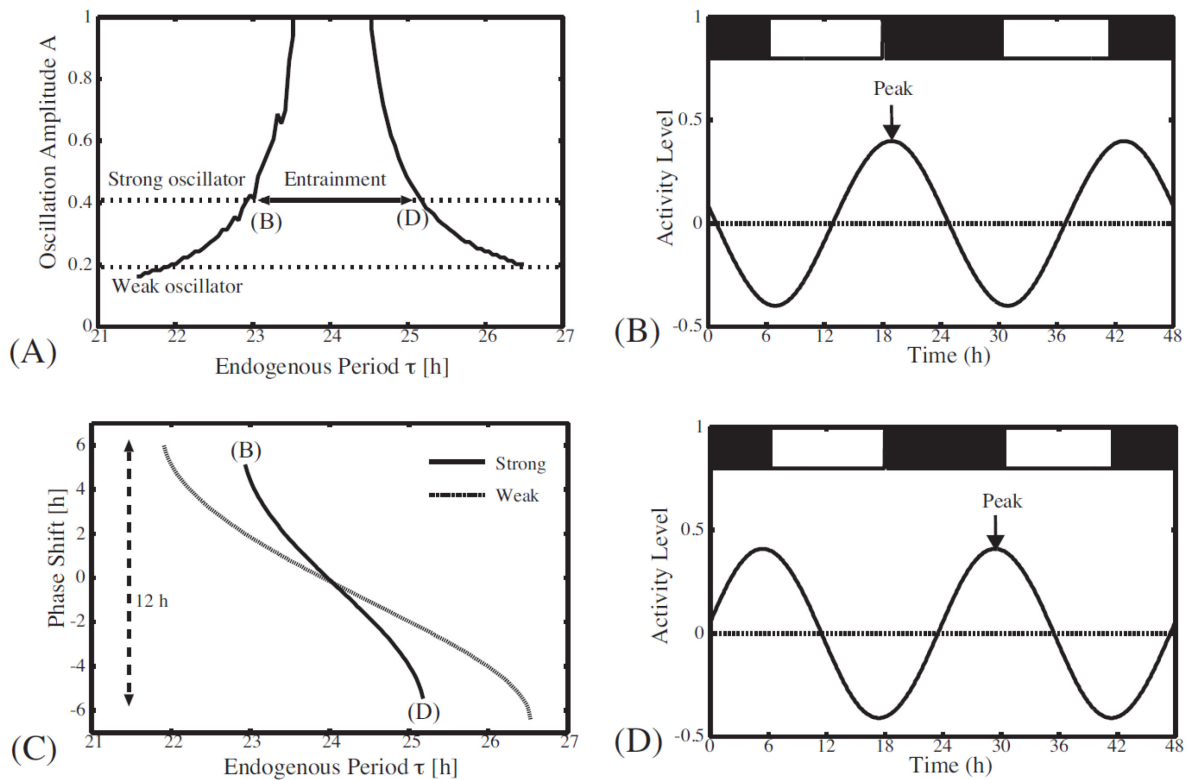


図2 環境サイクルへの同調。A: 振幅モデルが環境サイクル長  $T=24$  h に同調する範囲を示したグラフ。横軸は内因性周期  $\tau$ 、縦軸は振動振幅  $A$  を表す。B,D: 活動レベルを表す波形(横軸: 時間  $t$ 、縦軸:  $x(t)$ )。上のバーは明暗サイクルを示す。B では、内因性周期  $\tau = 23$  時間、D では、 $\tau = 25$  時間。C: 同調位相の内因性周期への依存性。実線が強い振動体、点線が弱い振動体を示す。

れるのに対して、図 2D では日昇の 6 時にピークが現れ、二つの間には約 12 時間の位相にズレが生じていることが分かる。これは、内因性周期の短い個体の方が、暗期の始まる前から活動レベルを上げているのに対して、周期の長い個体は遅れて活動が始まることを意味する。このように、内因性周期の短い個体ほど、活動ピークが早まる性質は、概日時計の一般的性質としても知られており<sup>22</sup>、クロノタイプの要因とも考えられる<sup>23-25</sup>。内因性周期が僅か 2 時間異なるだけで約 12 時間の位相差が生じることは驚きかもしれないが、両端では同期の限界に近付き、振動体がフリーランを始める直前であることを考えれば、位相が大きく変動することは不思議ではない。このような同調位相 (phase of entrainment) は、内因性周期の 24 時間からのズレと、同調因子と位相応答曲線の組み合わせで決まる。

次に、明暗サイクルとの活動レベルの間の位相関係を定量的に調べるために、同調位相を測ることにする。 $t = 0$  を基準として、活動ピークの時刻 (前方を正とする) を同調位相として定義すると、図 2B における活動ピークの位相は 5.2 時間であるのに対して図 2D

の位相は -5.5 時間と、両端で 11 時間のズレが生じていることが分かる。同様に弱い振動体 ( $A=0.2$ ) に対しても同調位相を測ると、同調限界の両端での位相は、6 時間から -6.4 時間と、約 12 時間のズレが生じていることが分かる。このように、両端でほぼ 12 時間の位相のズレが生じることは、振幅に依らない振動体の一般的な力学的性質であることが分かっている<sup>21</sup>。概日リズムにおいても、同調限界において、位相差に 12 時間 (180 度) のズレが生じることは、Aschoff が既に議論している<sup>26,27</sup>。

面白いのは、内因性周期の差異による同調位相の感度である。図 2C に示される様に、強い振動体では、同調限界幅の 2.2 時間で同調位相が約 12 時間変動したことから、内因性周期が 1 時間ずれると、位相が  $12/2.2 = 5.5$  時間変動することになる。一方で弱い振動体では、同調限界幅の 4.6 時間で同調位相が約 12 時間変動したことから、内因性周期が 1 時間ずれると、位相が  $12/4.6 = 2.6$  時間変動することが分かる。これは、強い振動体ほど、同調位相が周期に対して鋭敏に変動することを表している。脊椎動物、昆虫、植物の概日リズムでも、個体変動において同様の特徴が

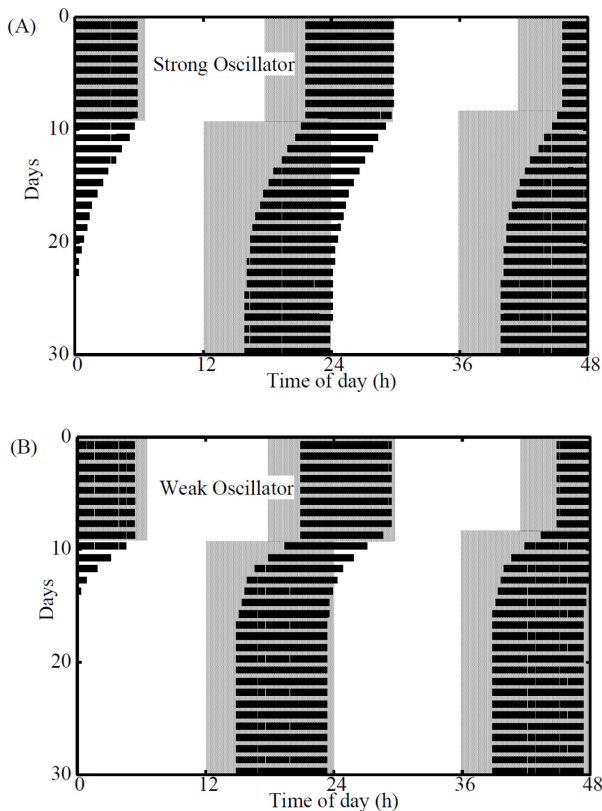


図 3 明暗サイクルに引き込まれていた振動体に対して、10 日目に 6 時間位相を前進させたアクトグラム、A は強い振動体、B は弱い振動体を表す。

見られる<sup>26,27</sup>。例えば脊椎動物では、ズアオアトリ (*Fringilla coelebs*) やベニヒワ (*Acanthis cabaret*) で、同調因子に 2 時間の周期差が起こったときに、約 12 時間の位相差が生じることが示されている<sup>26,27</sup>。最近のヒトの研究でも、内因性周期の分布幅は 1 時間程度であるのに対して、位相には 8 時間のズレが生じることが報告されている<sup>25</sup>。このように、内因性周期の僅かな違いが、位相には大きな変化をもたらすのは面白い特徴である。

最後に、強い振動体と弱い振動体の特徴として、時差ボケについても紹介しよう。図 3 に示すアクトグラムは、12:12 LD の明暗サイクルで引き込まれていた振動体に対して、10 日目に 6 時間位相を前進させた結果を示したものである。強い振動体 (図 3A) は、時差ボケからの回復に 10 日程度の期間を要しているのに対して、弱い振動体 (図 3C) では、5、6 日で時差ボケから速やかに回復していることが分かる。これは、弱い振動体が明暗サイクルに引き込まれやすいためと考えられる。時計遺伝子変異体において、速やかな時差ボケからの回復がいくつか報告されているが<sup>28,29</sup>、その要因の一つとして、振動体が弱まっている

ことが考えられる。

以上、振幅モデルを用いて、個体の行動リズムをシミュレートした例について紹介した。特に振幅の大きさを変えることによって、強い振動体と弱い振動体の特徴を再現できることを示した。また、概日リズム個体でみられる同調範囲や同調位相は、振動体の一般的な性質であり、振幅モデルを用いることで十分に表現できることが分かる。実用面では、3 つのパラメーター (内因性周期 $\tau$ 、振幅  $A$ 、緩和率 $\lambda$ ) をどのように設定するかが重要となる。周期 $\tau$ には個体で計測されたフリーラン周期を用いればよい。振幅  $A$  は、同調因子の強さとの相対関係に依存するため、同調因子の強度  $I$  を固定した上で、時差ボケ回復期等が実験系に近くなる様に振幅  $A$  を決めるのがよい。緩和率は $\lambda = \ln 2 / \Delta T$  ( $\Delta T$  は摂動が半減するのに要する時間) を目安に設定することができる。これらの性質を計測することが難しい場合でも、個体のマクロな性質、例えば、位相応答曲線の振幅、時差ボケ回復期間、同調位相の変動量などを指標に、パラメータを自動最適化する技法も提案されている<sup>30</sup>。

### 3. 細胞データへの応用

前節では、個体リズムへの応用を紹介したが、異なるスケールの問題にも振幅モデルは有効である。ここでは、視交叉上核における時計細胞のデータ解析に、振幅モデルを応用した例を紹介する。視交叉上核では固有の概日周期をもつ約 20,000 の神経細胞が集団同期し、安定した概日周期を維持している。細胞集団の刻む同期リズムは高精度 (誤差数%以内) で、かつ時差ボケや温度変化などの外的環境の変化に対して速やかに適応可能である。これほど多数の振動体集団が、時差ボケなどによる脱同調から数サイクルで再同調し、リズムを回復することは力学的には不思議な現象である。このため、外的因子に引き込まれやすい減衰振動が一定の割合で含まれているとする仮説が存在する<sup>31,32</sup>。

このような疑問に対して、振幅モデルを用いて、個々の時計細胞が自律振動体なのか、あるいは減衰振動なのかを判定することが可能である<sup>33</sup>。このアプローチでは、(1)、(2) 式にガウス型白色ノイズを加えてノイズの影響を考慮し、3 つのパラメーター (内因性周期 $\tau$ 、振幅  $A$ 、緩和率 $\lambda$ ) に加えてノイズの強度  $\delta$  も推定する。注目すべき値は、変動係数  $CV = \delta / A$  である。変動係数は、リミットサイクル振動の振幅の大きさに対するノイズ強度の比率を表し、 $CV$  が 1 よりも小さいと、ノイズよりも振動成分の方が大きく、

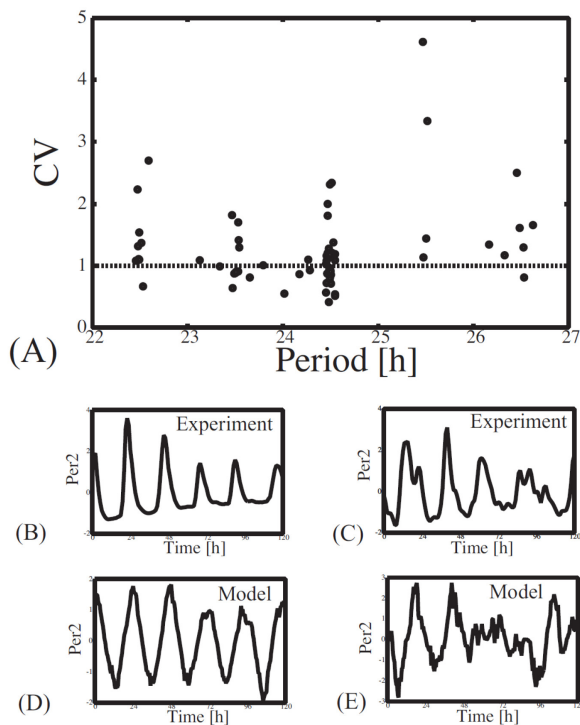


図4 SCN 分散培養データの分析結果。A: 74 個の細胞データに対して推定された周期  $\tau$  (横軸) と変動係数  $CV$  (縦軸)。点線 ( $CV = 1$ ) 以下が自律振動の領域に対応する。BC: 実験で計測された 2 例の波形 (PER2::LUC マウス)。DE: 振幅モデルにより再現された波形。

自律振動性が強いことを示す。一方で  $CV$  が 1 よりも大きいと、振動成分以上にノイズが強いことを表し、減衰振動にノイズが加わったために顕在化した周期性なのか、自律振動かを区別できないことになる。

ルシフェラーゼ遺伝子を導入したマウス (PER2::LUC マウス) に対する、SCN 分散培養データを分析した結果を示す<sup>34</sup>。図 4B は比較的周期性の明確なリズムを示す細胞の例で、周期  $\tau = 23.5$  時間、変動係数  $CV = 0.87$  と推定された。これは、細胞が自律振動性を持つことを示している。図 4D で振幅モデルにより再現された波形では、モデルの性質から元々のデータに見られる鋭いスパイクは生成されていないが、周期などのデータの定性的性質を再現するには十分であることが分かる。一方、図 4C に示す別の細胞の例では、ノイズ成分が強く、不規則な波形が見えている。推定されたパラメータは、周期  $\tau = 25.5$  時間、変動係数  $CV = 4.6$  であり、減衰振動がノイズで駆動されている状況が推測される。図 4E で振幅モデルにより再現された波形は、元々のデータの不規則性を再現出来ている。

最後に、74 個の細胞のデータに対する推定結果をまとめたのが図 4A である。横軸が周期  $\tau$ 、縦軸が変

動係数  $CV$  を示す。 $CV < 1$  の強い自律振動を示す細胞は 39 % であった。残り 6 割の細胞はノイジーで、弱い自律振動体がノイズに埋もれているのか、減衰振動がノイズで駆動されているかを区別できないカテゴリーとなる。このことから、視交叉上核では、全ての細胞が強い自律振動を行なっている訳ではなく、引き込まれやすい弱い振動体が一定数含まれていることが示唆される。このようなデータ解析のアプローチは、シアノバクテリアの時計遺伝子における減衰振動の定量化にも応用されている<sup>35</sup>。

#### 4. おわりに

本解説では、振幅モデルを用いた概日リズム系の数理モデルとデータ解析について駆け足で紹介した。振幅モデルはパラメータへの依存性の少ない、一般性の高いモデルであり、個体レベルから、組織、細胞と幅広いスケールの問題に応用可能である。個体リズムのモデルでは、同調範囲や同調位相が振動体の一般的な性質に起因していることを紹介し、強い振動体と弱い振動体に注目することの重要性を示した。細胞データの解析では、視交叉上核のような巨大な細胞集団において、減衰特性を持つ弱い振動体が一定の割合で含まれている可能性について議論した。

振幅モデルは、概日リズム系の実験データを説明する強力なツールとなるが、より詳細の遺伝子ネットワークや生化学プロセスのメカニズムを説明するには、変数の対応が付かないなどの限界がある。このような場合には、より包括的な、大規模遺伝子ネットワークモデル<sup>11-13</sup>と併用することが実践的と思われる。序論で述べた通り、これらの大規模な数理モデルの問題は、自由度が高く、未知のパラメータが多数含まれる点にあるが、類似した遺伝子群をクラスター化<sup>36</sup>し、タンパク生成過程を遅延 (タンパクの発現量を、mRNA の発現量を一定時間遅らせた変数で代用すること)<sup>37</sup>で置き換えるなどによって、状態変数やパラメータを削減する方法も進展している。

最後に、理論に興味はあるが、敷居が高いと感じられる実験系研究者の方々も多いかと思われる。一方で理論研究者は、モデル対象を探し求めているものの、最新の実験結果の解釈に行き詰まるのが常である。両者が気軽に議論し、実験と理論の共同研究がこれからも益々活性化することを祈念したい。

#### 5. 謝辞

本稿は、本間研一先生、本間さと先生、小野大輔先生、中村渉先生、中村孝博先生、Hanspeter Herzl 先

生を始めとする共同研究者の方々との議論に基づいています。本間研一先生、本間さと先生、小野大輔先生には、PER2::LUC マウスのデータをご提供いただきました。ここに感謝いたします。

#### 参考文献

1. Hardin, P. E., Hall, J. C. & Rosbash, M. Feedback of the drosophila period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* **343**, 536–540 (1990).
2. Pittendrigh, C.S. Perspectives in the study of biological clocks. In *Perspectives in Marine Biology* (ed. Buzati-Traverso, A.A.) University of California Press, 239-268 (1958).
3. Pittendrigh, C. S. & Daan, S. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. *J. Comp. Physiol.* **106**, 223-252 (1976).
4. Winfree, A. T. *The Geometry of Biological Time*. Springer-Verlag (1980).
5. Goodwin, B. C. Oscillatory behavior in enzymatic control processes. *Advances in enzyme regulation*, **3**, 425-437(1965).
6. Kuramoto, Y. *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence*. Springer (1984).
7. Glass, L., & Mackey, M. C. *From Clocks to Chaos: The Rhythms of Life*. Princeton University Press (1988).
8. アルカディ・ピコフスキー, ミヒャエル・ローゼンブラム, ユルゲン・クルツ, 「同期理論の基礎と応用」丸善 (2009).
9. 郡宏, 森田善久, 「生物リズムと力学系」共立出版 (2011).
10. スティーヴン・ストロガッツ, 「非線形ダイナミクスとカオス」丸善 (2015).
11. Leloup, J. C., & Goldbeter, A. Toward a detailed computational model for the mammalian circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **100**, 7051–7056 (2003).
12. Forger, D. B., & Peskin, C. S. A detailed predictive model of the mammalian circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **100**, 14806–14811 (2003).
13. Mirsky, H. P., Liu, A. C., Welsh, D. K., Kay, S. A., & Doyle, F. J. A model of the cell-autonomous mammalian circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106**, 11107–11112 (2009).
14. Klotter, K. Theoretical analysis of some biological models. In *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology Vol. 25* (ed. Frisch, L.) Cold Spring Harbor Laboratory Press, 189–196 (1960).
15. Wever, R. Zum mechanismus der biologischen 24-stunden-periodik. *Kybernetik* **1**, 139–154 (1962).
16. Daan, S., & Berde, C. Two coupled oscillators: simulations of the circadian pacemaker in mammalian activity rhythms. *J. Theor. Biol.* **70**, 297–313 (1978).
17. Kronauer, R. E., Czeisler, C. A., Pilato, S. F., Moore-Ede, M. C., & Weitzman, E. D. Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **242**, R3–R17 (1982).
18. Fukuda, H., Nakamichi, N., Hisatsune, M., Murase, H., & Mizuno, T. Synchronization of plant circadian oscillators with a phase delay effect of the vein network. *Phys. Rev. Lett.* **99**, 098102 (2007).
19. Bordyugov, G., Granada, A. E., & Herzl, H. How coupling determines the entrainment of circadian clocks. *The European Physical Journal B* **82**, 227 (2011).
20. Abraham, U. *et al.* Coupling governs entrainment range of circadian clocks. *Mol. Syst. Biol.* **6**, 438 (2010).
21. Granada, A.E., Bordyugov, G., Kramer, A., & Herzl, H. Human chronotypes from a theoretical perspective. *PLoS ONE* **8**, e59464 (2013).
22. Aschoff, J., & Wever, R. Circadian period and phase-angle difference in chaffinches (*Fringilla coelebs L.*). *Comp. Biochem. Physiol.* **18**, 397-404 (1966).
23. Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., & Mellow, M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J. Biol. Rhythms*, **18**, 80-90 (2003).
24. Emens, J. S. *et al.* Phase angle of entrainment in morning - and evening - types under naturalistic conditions. *Chronobiol. Int.* **26**, 474-493 (2009).

25. Eastman, C. I., Suh, C., Tomaka, V. A., & Crowley, S. J. Circadian rhythm phase shifts and endogenous free-running circadian period differ between African-Americans and European-Americans. *Sci. Rep.* **5**, 8381 (2015).

26. Aschoff, J. Problems of re-entrainment of circadian rhythms: Asymmetry effect, dissociation and partition. In *Environmental endocrinology*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 185-195 (1978).

27. Aschoff, J., & Pohl, H. Phase relations between a circadian rhythm and its Zeitgeber within the range of entrainment. *Naturwissenschaften* **65**, 80-84 (1978).

28. Nakamura, W. *et al.* In vivo monitoring of circadian timing in freely moving mice. *Cur. Biol.* **18**, 381-385 (2008).

29. Yamaguchi, Y. *et al.* Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag. *Science* **342**, 85-90 (2013).

30. Tokuda, I. T., Schmal, C., Ananthasubramaniam, B., & Herzog, H. Conceptual models of entrainment, jet lag, and seasonality. *Front. Physiol.* **11**, 334 (2020).

31. Gonze, D., Bernard, S., Waltermann, C., Kramer, A., & Herzog, H. Spontaneous synchronization of coupled circadian oscillators. *Biophysical Journal*, **89**, 120-129 (2005).

32. Webb, A. B., Angelo, N., Huettner, J. E., & Herzog, E. D. Intrinsic, nondeterministic circadian rhythm generation in identified mammalian neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106**, 16493-16498 (2009).

33. Westermarck, P. O., Welsh, D. K., Okamura, H., & Herzog, H. Quantification of circadian rhythms in single cells. *PLoS Comput. Biol.* **5**, e1000580 (2009).

34. Tokuda, I. T. *et al.* Coupling controls the synchrony of clock cells in development and knockouts. *Biophysical Journal*, **109**, 2159-2170 (2015).

35. Kawamoto, N., Ito, H., Tokuda, I. T., & Iwasaki, H. Damped circadian oscillation in the absence of KaiA in *Synechococcus*. *Nat. Commun.* **11**, 2242 (2020).

36. De Caluwé, J. *et al.* A compact model for the complex plant circadian clock. *Front. Plant Sci.* **7**, 74 (2016).

37. Tokuda, I. T., Akman, O. E., & Locke, J. C. Reducing the complexity of mathematical models for the plant circadian clock by distributed delays. *J. Theor. Biol.* **463**, 155-166 (2019).

～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～

以下は、査読者と執筆者とのやりとりです。

(重吉)

～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～

#### 査読者 1

Q1. 私の理解不足かもしれませんが、「振幅 A は同調因子との相対強度として決定し...」の部分がよくわかりませんでした。位相振幅モデルのそれ以外の量（周期と緩和率）は、説明にあるやり方ですぐに定量化できそうです。それに対して、A については、実験系研究者が自分の実験データに位相振幅モデルを適用しようとする時、問題になるかと思いました。説明を加えていただけますか。

A1. 振幅 A の大きさは、光入力の強度 I との関係で決まります。たとえ振幅 A が大きくても、光入力 I も大きい場合には、振動体は同調因子の影響を強く受けます。逆に、振幅 A が小さくても、光入力 I も小さければ、振動体は同調因の影響をそれほど受けません。この意味で、振幅 A の大きさは光入力 I との相対的な関係で評価されるべきです。本文ではこの点について補足しました。

Q2. 図 2A。Weak oscillator の文字のあたりで、線が切れています。線が切れている部分が同調の限界ということでしょうか。あるいは、計算をした範囲がここまでということでしょうか。いずれの場合も説明を加えた方が良くと思いました。

A2. 計算した範囲がここまでだったということ、同調範囲はさらに広がります。本文ではそのように補足しました。

Q3. マイナー点 -はじめにの「アーノルドの舌」。これだけだとわからないかもしれないので（全員わかる？）、説明を加えた方がよいと思いました。可能なら図 2A を関連して説明されても良いかもしれません。

A3. アーノルドの舌は確かに特殊でした。修正原稿では、図 2A の説明箇所、アーノルドの舌との関係を補足しました。

## 査読者 2

（本文）以下が位相振幅モデルを表す微分方程式である<sup>7,18,19</sup>: Q1. これはリミットサイクルの一例でしょうか（一例であれば、どうしてこれを用いるのか）？それともすべての（多くの）リミットサイクルをつくる微分方程式は、縮約によってこの形に落ちると考えてよろしいのでしょうか？

A1. 位相振幅モデルには何種類かの関数があり、最も基本となる形式として、 $dr/dt=\lambda(A-r)$ ,  $dr/dt=\lambda r(A-r)$ ,  $dr/dt=\lambda r(A-r^2)$ の3種類が知られています。最初の式が線形モデル、二番目がポアンカレ振動子、三番目がホップ振動子（修正ファン・デル・ポール振動子）と呼ばれ、 $r$ の次数がそれぞれ異なります。振幅応答特性が少し異なりますが、いずれも振幅  $A$  のリミットサイクルを生成します。本稿では、最も基本的な線形モデルを用いました。修正原稿では、これら三種類についても簡単に言及しました。

Q2. （本文）「強い振動体( $A=0.4$ )の同調範囲の両端  $B$  および  $D$  すなわち、内因性周期が=23 時間と=25 時間の場合について、それぞれの個体の振動の様子を示したものが図 2BD である。横軸が時間  $t$ 、縦軸が活動レベルを表す変数  $x(t)$  を示し、上のバーが明暗サイクルを示す。図 2B では日没の 18 時に活動のピークが現れるのに対して、図 2D では日昇の 6 時にピークが現れ、二つの間には約 12 時間の位相にズレが生じていることが分かる。」この文章の理解が困難でした。以下の疑問について可能なら解説いただきたい存じます。

Q2-1.  $L$  が光入力を表していると考えてよいのでしょうか。

A2-1. その通りです。

Q2-2. 周期の二時間の差でどうして逆位相になるのか。理解が難しいです。なにか直感的な説明加えることができませんでしょうか。

A2-2. 時間の範囲の両端では同期の限界に近づいているところがポイントになります。両端の外側では同期が外れ、左端では振動体が LD サイクルを追い越し続ける状況が発生します。他方で、右端では、振動体が LD サイクルから遅れ続ける状況が発生します。このように、振動体が反対方向にフリーランする直前の状況と考えれば、同調位相に 180 度の大きな差が生じるのも想像しやすいのではないかと思います(数学的にも線形振動子の共振現象で 180 度の位相差が生じることが厳密に示せます)。Aschoff<sup>26,27</sup>も、脊椎動物から植物、昆虫までの多様な種の実データを用いて、この 180 度のルールが成り立つことを議論しています。彼の用いたデータでは内因性周期の変動に対してではなく、同調因子の周期変動に対して位相の変化を示していますが、状況は同じです。脊椎動物の例では、ズアオアトリ (*Fringilla coelebs*) やベニヒワ (*Acanthis cabaret*) で、同調因子に 2 時間の周期差が起こったときに、12 時間の位相差が生じることが示されています。最近のヒトの研究<sup>25</sup>でも、内因性周期の分布幅は 1 時間程度であるのに対して、位相は 8 時間のズレが生じていることが報告されています。このように、内因性周期(あるいは同調因子の周期)の僅かな違いが、位相には大きな変化をもたらすのは面白い特徴です。修正原稿ではより状況が伝わる様にこれらのデータについても紹介を加えました。

Q3. この 2 つの周期の異なる振動子は LD、DL の transition をとられているように見えます。そういった解釈でよろしいでしょうか。また、transition をとらえるとすると朝時計、夕時計のモデルとなるものでしょうか。

A3. 波形の図では、明暗の帯で LD サイクルを表していますが、実際の入力には正弦関数を用いているので、LD の遷移は滑らかです。ですので、振動体は LD の切り替えの急激な変化に反応している訳では必ずしもありません。位相を決めているのは、同調因子と位相応答曲線の組み合わせが、内因性周期の 24 時間からのズレを補った状況です。修正原稿では、「同調位



相は、内因性周期の 24 時間からのズレと、同調因子と位相応答曲線の組み合わせで決まる」ことを注釈しました。

Q4. (本文)「これは、内因性周期の短い個体の方が、暗期の始まる前から活動レベルを上げているのに対して、周期の長い個体は遅れて活動が始まることを意味する。」このセンテンスは周期の異なる振動子が引き込まれる場合は、6 時と 18 時といったように逆位相で引き込まれるという意味でしょうか。解説いただ

けるとありがたいです。

A4. その通りで、内因性周期の短い個体は、例えば 6 時という早い時間に位相のピークが現れ、内因性周期の長い個体は、例えば 18 時という遅い時間に位相のピークが現れます(12 時間の差が、180 度の位相差に対応します)。これによって、朝型と夜型違いが出てきます。ヒトの場合も、体内周期の短い人が朝型、体内周期の長い人が夜型と捉えられることが多いですが、この考えと一致します。



# 双極性障害に対する時間生物学的治療の適応と限界

高江洲 義和<sup>✉</sup>

杏林大学医学部精神神経科学教室

概日リズム障害は双極性障害の病態と密接に関連していることが報告されており、近年、双極性障害の概日リズム障害に焦点を当てた時間生物学的治療の有用性が示されている。高照度光療法や断眠療法は双極性障害の抑うつ症状の改善に、暗闇療法は双極性障害の躁症状の改善に有用性が示されている。それに加えて、心理社会療法やメラトニン系薬剤の有用性も示唆されている。一方で、これら時間生物学的治療を実臨床において実践することは、治療機器や治療環境、患者の治療アドヒアランスの観点から必ずしも容易ではない。双極性障害の実臨床においては、これら時間生物学的治療のエビデンスに基づいた睡眠衛生指導により、起床後の外出や光曝露を促し、夜間の光曝露の制限などを指導することにより一定の効果が期待できると感じている。今後はさらなる研究結果の集積により双極性障害治療における時間生物学的治療の普及・実装が進み、双極性障害患者の予後改善に繋がることに期待したい。

## 1. はじめに

睡眠・覚醒リズム障害は双極性障害に極めて高率にみられる症候であり、双極性障害のうつ症状や躁症状などの気分症状の変動に先行して出現することが多く<sup>1</sup>、薬物療法による治療後も残遺することが多いことが知られている<sup>2</sup>。双極性障害にみられる睡眠・覚醒リズム障害は多様で、気分エピソードの変化と相互に影響を与え合いながら睡眠時間や睡眠・覚醒リズムの変化がみられる。双極性障害における睡眠・覚醒リズム障害や双極性障害の病態そのものに概日リズム

障害が関与していることが報告されており、概日リズム障害は双極性障害の生物学的な基盤の一つであることが示唆されている<sup>3</sup>。近年は両者の関連を示す報告が増えており、その病態だけではなく双極性障害の臨床経過にも概日リズム障害が影響を与えていることが示唆されている<sup>4</sup>。また、それを裏付けるように、睡眠障害や概日リズム障害に焦点を当てた時間生物学的な治療が双極性障害のうつ症状や躁症状、再発予防に有用であることが示されている<sup>5</sup>。近年は国際双極性障害学会タスクフォースより双極性障害に対す

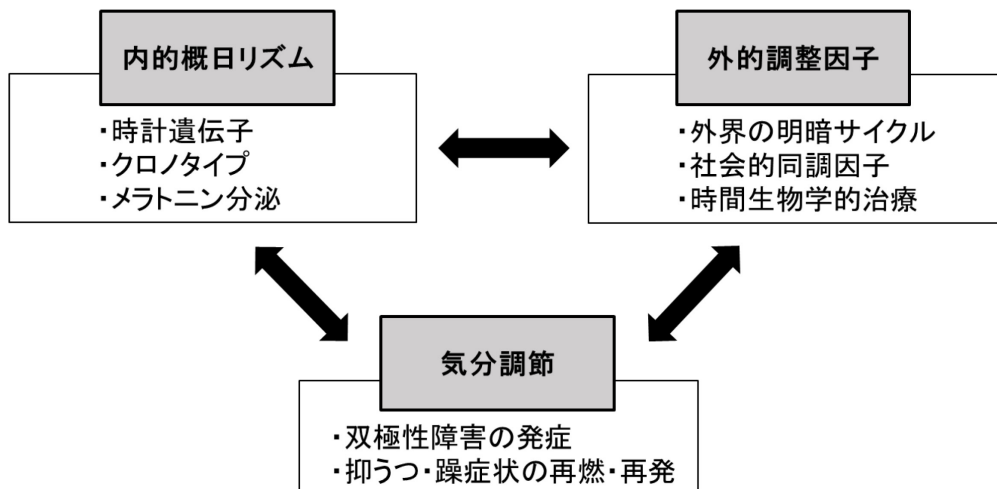


図1 双極性障害患者における内的概日リズム、外的同調因子、気分調節の関連  
双極性障害患者において内的な概日リズムと外的な同調因子が気分調節に影響しており、時間生物学的治療有用性が示唆されている（文献5より改訂引用）。

✉ takaesu@ks.kyorin-u.ac.jp

表 1. 国際双極性障害学会による時間生物学的治療の推奨

時間生物学的治療	急性期		維持/ 予防	
	躁	うつ	躁	うつ
高照度光療法	X	○	-	-
断眠療法	X	○	-	-
暗闇療法	○	X	-	-
メラトニン*/メラトニン受容体刺激薬	-	-	-	-
IPSRT	-	○	○	○
CBTI-BP	-	-	○**	-

○：推奨(文献のレビューによって裏付けられている)  
 -：推奨なし(データが不十分または矛盾している)  
 X：推奨されない(治療禁忌であるという専門家のコンセンサスがある)  
 \*：速放または徐放  
 \*\*：不眠症を合併した双極性障害の寛解期のみ適応  
 IPSRT：Interpersonal and social rhythm therapy(対人関係リズム療法)  
 CBTI-BP：BP-specific modification of Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia

文献 6 より改訂引用

る時間生物学的治療の推奨がなされており、双極性障害の新たな治療選択肢として期待されている。本稿では主に双極性障害における睡眠・覚醒リズム障害に焦点を当てた時間生物学的治療の効果について概説し、実臨床におけるこれらの治療の適応と限界点についても検討したい。

## 2. 双極性障害に対する時間生物学的治療

双極性障害に対する時間生物学的治療は概日リズム調整を介して間接的に気分症状の改善に寄与すると同時に、直接的に気分症状を改善する効果が考えられている(図 1) 5。近年は双極性障害の抑うつ症状や躁症状の改善効果、再発予防効果などが報告されている。国際双極性障害学会からも双極性障害に対する時間生物学的治療の推奨がなされており、今後の双極性障害の治療選択肢として注目されている。広義の時間生物学的治療は主に 5 つのカテゴリーに分かれており、高照度光療法、断眠療法、暗闇療法、メラトニンおよびメラトニン受容体作動薬による薬物療法、対人関係社会リズム療法 (Interpersonal social rhythm therapy: IPSRT) や双極性障害の不眠症状に対する認知行動療法 (Cognitive behavioral therapy for insomnia adapted to bipolar disorder: CBTI-BP) などの心理社会的治療などが挙げられる。国際双極性障害学会タスクフォースからの双極性障害の各病相に対する時間生物学的治療の推奨を示す 6 (表 1)。

## 3. 高照度光療法

高照度光療法とは 2,500~10,000 ルクスの白色光を通常早朝に 30 分~2 時間照射する治療法である。高照度光療法の作用機序は現時点では明らかではないが、メラトニン分泌、深部体温リズム、コルチゾール分泌リズムなどの生物時計の位相を前進させることにより睡眠・覚醒リズムを整え、抑うつ症状の改善に寄与していると推察されている 7。高照度光療法の作用機序については、このような生物時計の位相変位作用のほか、抗うつ薬と同様にセロトニンにも作用し、直接的に抑うつ症状の改善に寄与している可能性も示唆されている 8。

高照度光療法は、秋から冬にかけて発症し春になると自然寛解する季節性感情障害の治療法として用いられていたが 9、近年双極性障害のうつ状態の改善効果が期待されており、複数の無作為化比較試験において本治療の有効性が示されている 10 11。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の抑うつエピソードに対して推奨がなされている。我々は双極性障害に対する高照度光療法の抑うつ症状改善効果を検討した無作為化比較試験の系統的レビューとメタ解析を実施した。しかしながら、5 つの無作為化比較試験をメタ解析した結果、高照度光療法の抑うつ症状改善効果はシャム治療器と比較して有意な抗うつ効果の差を認めなかった 12。この結果の解釈は難しく、臨床試験のデザインの非均一性や研究の規模や試験期間が十分でないことが影響したと考えられるが、研

究毎の信頼区間の幅が大きいことが一つの要因と考えられる。これは高照度光療法の効果が患者ごとにばらつきが多く、効果を認めた患者と、そうでなかった患者の差が大きかったためだと考えられる。すなわち、高照度光療法は一部の双極性障害の患者の抑うつ症状に効果があるが、全ての患者に対して等しく効果を認めるわけではないことを示唆していると考えられる。季節変動や睡眠・覚醒リズム障害が存在する双極性障害患者では、これらの時間生物学的治療の候補となりうると考えられるが、この点についてはさらなる検討が必要である。

#### 4. 断眠療法

断眠療法は、夜間の睡眠時間帯の全てないし一部を覚醒して過ごすことにより抑うつ症状の改善を図る治療法である。この治療は効果発現が早く、有効率も高いのが特徴である<sup>13</sup>。一方で断眠療法単独では効果が持続しにくいといった欠点も挙げられる。また、強力な抗うつ効果により躁転の危険性も指摘されているが、気分安定薬を併用した際の躁転のリスクは低く、抗うつ薬の併用よりも躁転の危険性は低いと考えられている<sup>14</sup>。そのため、断眠療法は単独で行われることは少なく、気分安定薬や高照度光療法との併用で行われることがほとんどである。

高照度光療法に断眠療法を組み合わせた時間生物学的治療は、双極性障害に対しては比較的一貫した効果が報告されている。Benedettiらは、複数回の全断眠による覚醒療法に加えて、10000ルクスの高照度光照射を併用するプロトコルで、双極性障害のうつ状態に対する効果の検討を行った。その結果、通常の薬物療法群と比較して、時間生物学的治療を併用した群では有意に高いうつ病症状の改善を認め、約7割の患者が治療開始後1週間でHAM-Dスコアの50%以上の改善を認めた。また、このプロトコルは双極性障害の治療抵抗性うつ状態の患者の抑うつ症状を改善すると同時に、希死念慮の軽減効果も示されている<sup>15</sup>。

#### 5. 暗闇療法

高照度光療法が双極性障害の抑うつ症状に効果を示すことなどから着想を得て、夜間の光曝露を制限することにより躁症状の改善効果が期待できると考え、始められたのが暗闇療法である。双極性障害の躁状態の患者を3日間連続で18時から翌日の朝8時まで14時間、暗室で過ごさせたところ躁症状が早期に改善したことが報告された。しかしながら、この躁症状の改

善が光を遮断したことによる効果なのか、暗室で安静を保ったことによる効果なのかは明確ではなかった<sup>16</sup>。

近年、双極性障害の躁状態に対して、生体リズムへの作用が最も大きい青色波長光を遮断するサングラスによる効果を検討した無作為化比較試験が実施された<sup>17</sup>。その結果、ブルーライトカットサングラスを装着した双極性障害の患者群では、クリアレンズグラスを装着した患者群と比較して躁症状の改善効果が有意に高かったことが報告されている。

#### 6. メラトニン

メラトニンは生体内で主に夜間に松果体で分泌され、その分泌は視交叉上核からの交感神経を介した神経活動で調節されており、その分泌は日中に少なく、夜間に多いという明確な概日リズムを示している<sup>18</sup>。メラトニンを外的に投与することにより概日リズムに従った睡眠・覚醒リズムの位相を変位させることが知られている。メラトニン受容体作動薬のロゼレムも同様に概日リズム調節作用があると考えられている<sup>19</sup>。

そのため、メラトニンやラメルテオン投与による睡眠や概日リズムの調節作用を介した双極性障害の症状改善や再発予防効果が検討されてきた。双極性障害の抑うつ症状改善効果や躁症状改善効果については報告毎に違いはあるものの、明確な効果は示されていない<sup>20,21</sup>。一方で再発予防効果に関しては、2013年に不眠を伴う双極性障害患者へのラメルテオンの併用療法の再発予防効果を検討した無作為化比較試験が報告された<sup>22</sup>。本研究では83例の寛解期双極性障害患者を通常の双極性障害治療薬に追加してラメルテオン内服群とプラセボ群に無作為に割り付けて24週間評価した結果、ラメルテオン内服群で有意に症状の再発率が低かったことが示された。しかしながら、2017年に実施されたラメルテオン舌下錠投与（プラセボ：0.1 mg：0.4 mg：0.8 mgの4群で比較）による642例の寛解期双極性障害患者を対象とした12か月間の再発予防効果を検討した大規模な無作為化比較試験では、いずれの用量群でもプラセボと比較して再発率に有意な差は認めなかった<sup>23</sup>。上述の二つのラメルテオンの双極性障害の再発予防効果を検討した研究で異なる結果となった理由としては、後者の研究では不眠症状を認めない患者も組み入れたことや、極めて低い用量設定に問題があった可能性が指摘されている。いずれにせよ、現時点ではラメルテオンの双極性障害の再発予防目的の投与は推奨には至っていない

い。今後、メラトニンやラメルテオンの用量設定や投与タイミング、組み入れ患者を再度検討してその効果を検証することが望ましいだろう。

## 7. 心理社会療法

双極性障害に対する概日リズム調節作用を含んだ心理社会療法として、IPSRT と CBTI-BP が挙げられている。IPSRT は心理療法として対人関係に焦点を当てた対人関係療法 (Interpersonal therapy) と睡眠・覚醒リズム (社会リズム) の調整に焦点を当てた社会リズム療法 (Social rhythm therapy) を組み合わせている点が特徴的な治療法である。IPSRT は双極性障害の急性期の抑うつ症状の改善効果に加えて<sup>24</sup>、再発予防効果も示されており<sup>25</sup>、急性期、維持期いずれにおいても推奨されているが、研究の再現性が乏しいという問題点も指摘されているため今後さらなる検討が必要だろう。また、IPSRT は我が国において実施可能な医療機関が限られている点も問題であるため、今後は我が国でも IPSRT の普及が進むことが望まれる。

近年、不眠症の治療として注目されている心理社会療法として不眠症に対する認知行動療法 (Cognitive behavioral therapy for insomnia: CBT-I) が挙げられる。CBT-I は不眠症に対して豊富なエビデンスがあるため、欧米のガイドラインでは不眠症治療の第一治療選択肢として推奨されている<sup>26</sup>。また、CBT-I はうつ病に対して、不眠症状の改善のみならず、抑うつ症状の改善効果も報告されている<sup>27</sup>。Harvey らは CBT-I を双極性障害用に修正して、主に睡眠・覚醒リズムの維持に焦点を当てた CBTI-BP を開発し、その効果を検証した。58 例の不眠症状を有する寛解期双極性障害を対象に CBTI-BP と心理教育を実施した群の 2 群に無作為に割り付け、6 か月間の症状再燃の比較を行った結果、CBTI-BP 群では有意に躁症状の再発率が低かったことが示された<sup>28</sup>。一方で、抑うつ症状の再発率は有意な差を認めなかったため、国際双極性障害学会の推奨は躁症状の予防効果のみとなっている。また、CBTI-BP の効果は小規模な無作為化試験一つのみでしか示されていないため、今後結果の再現のため、大規模な集団で観察期間を延長したさらなる有効性の検証が期待される。

## 8. 双極性障害に対する時間生物学的治療の適応と限界

双極性障害に対する時間生物学的治療のエビデンスについて概説した。これらの治療は一般的な心理教

育や薬物療法のみでは十分な症候学的な寛解や再発予防効果を得ることが難しい双極性障害患者の治療に新たな選択肢を与えうるものである。しかしながら、現時点においてはいずれの治療もエビデンスが十分であるとは言い難いだろう。双極性障害に対する時間生物学的治療をガイドライン等で全ての双極性障害患者に対して一般化してその使用を推奨するのは慎重な検討が必要であると感じる。また、臨床試験でエビデンスを認めたとしても、わが国の臨床現場においてこれらの治療の実施することは必ずしも容易ではないと考える。例えば、双極性障害に対する高照度光療法は、毎朝 30 分～2 時間程度治療器を使用する必要があるが、抑うつ症状が重度で起床困難を伴うような双極性障害患者が、プロトコール通りに高照度光療法を実施することは外来環境では現実的ではない。このような重症例では入院加療により、高照度光療法や薬物療法と断眠療法を組み合わせた治療法の有効性は示されているものの、断眠療法実施には専門的な知識に加えて、夜間の断眠療法に必要な看護師などの人員や病棟のハード面の問題などがあり、我が国においては極めて限られた施設でしか実施できない状況である。躁症状改善に期待されているブルーライトカットサングラスを用いた暗闇療法に関しては、気分が高揚している躁状態の患者にプロトコール通りの使用を求めることは困難である。また、IPSRT や CBTI-BP のような心理社会療法においても、わが国では実施可能な医療機関が非常に少ないという問題点も挙げられる。

このような現状を考えると、わが国の臨床現場で時間生物学的治療を臨床研究のプロトコール通りに実践していくことは極めて難しいが、これら臨床研究で得られた知見を臨床現場で応用することは可能であると考えられる。具体的には、睡眠・覚醒リズム表を用いて、双極性障害患者に自らの睡眠・覚醒リズムを記載してもらうことにより、患者自身の症状把握やセルフケア意識を高めることに繋がり心理社会的な介入効果が期待できる。それを用いながら、高照度光療法を実施する代わりに午前中を中心に外出をすることを促し、暗闇療法を実施する代わりに夜間のスマートフォンや PC、蛍光灯などの強い光を極力避けるように指導することにより睡眠・覚醒リズムの乱れを是正することが抑うつ症状の改善、躁症状の改善、再発予防に一定の効果示すことを実感している。

## 9. おわりに

双極性障害の睡眠・覚醒リズム障害に着目した時間

生物学的治療の有用性について概説した。双極性障害は通常の心理教育と薬物療法のみでは再発を防ぐことが困難であるため、このような新たな治療選択肢が増えていくことは望ましいことだろう。一方で、多くの時間生物学的治療は現時点では臨床応用することは容易ではない。今後、これらの治療の簡便性など更なる改良とその効果の検証が必要だと感じている。これらの時間生物学的治療法がさらに改良され、普及していくことが双極性障害患者の予後改善に繋がることを期待したい。

### 参考文献

1. Jackson, A., Cavanagh, J. & Scott, J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J. Affect. Disord.* **74**, 209-217 (2003).
2. Gruber, J. *et al.* Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J. Affect. Disord.* **114**, 41-49 (2009).
3. Harvey, A. G. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am. J. Psychiatry* **165**, 820-829 (2008).
4. 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).
5. Takaesu, Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry and clinical neurosciences* **72**, 673-682 (2018).
6. Gottlieb, J. F. *et al.* The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology. *Bipolar Disord.* **21**, 741-773 (2019).
7. Lewy, A. J. *et al.* Winter Depression: Integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a biopsychosocial-environmental model. *Sleep medicine clinics* **4**, 285-299 (2009).
8. Harrison, S. J. *et al.* Light therapy and serotonin transporter binding in the anterior cingulate and prefrontal cortex. *Acta psychiatrica Scandinavica* **132**, 379-388 (2015).
9. Golden, R. N. *et al.* The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am. J. Psychiatry* **162**, 656-662 (2005).
10. Sit, D. K. *et al.* Adjunctive bright light therapy for bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* **175**, 131-139 (2018).
11. Zhou, T. H. *et al.* Clinical efficacy, onset time and safety of bright light therapy in acute bipolar depression as an adjunctive therapy: A randomized controlled trial. *J. Affect. Disord.* **227**, 90-96 (2018).
12. 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 and clinical neurosciences* **74**, 247-256 (2020).
13. Wirz-Justice, A. & Van den Hoofdakker, R. H. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* **46**, 445-453 (1999).
14. Suzuki, M. *et al.* Does early response predict subsequent remission in bipolar depression treated with repeated sleep deprivation combined with light therapy and lithium? *J. Affect. Disord.* **229**, 371-376 (2018).
15. Benedetti, F. *et al.* Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* **75**, 133-140 (2014).
16. Barbini, B. *et al.* Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord.* **7**, 98-101 (2005).
17. Henriksen, T. E. *et al.* Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: a randomized placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* **18**, 221-232 (2016).
18. Macchi, M. M. & Bruce, J. N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front. Neuroendocrinol.* **25**, 177-

- 195 (2004).
19. Hirai, K. *et al.* Ramelteon (TAK-375) accelerates reentrainment of circadian rhythm after a phase advance of the light-dark cycle in rats. *J. Biol. Rhythms* **20**, 27-37 (2005).
  20. Romo-Nava, F. *et al.* Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Bipolar Disord.* **16**, 410-421 (2014).
  21. McElroy, S. L. *et al.* A randomized, placebo-controlled study of adjunctive ramelteon in ambulatory bipolar I disorder with manic symptoms and sleep disturbance. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **26**, 48-53 (2011).
  22. Norris, E. R. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **144**, 141-147 (2013).
  23. Mahableshwarkar, A. R. *et al.* Efficacy and safety of sublingual ramelteon as an adjunctive therapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder in adults: A phase 3, randomized controlled trial. *J. Affect. Disord.* **221**, 275-282 (2017).
  24. Miklowitz, D. J. *et al.* Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch. Gen. Psychiatry* **64**, 419-426 (2007).
  25. Frank, E. *et al.* Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 996-1004 (2005).
  26. Qaseem, A. *et al.* Management of chronic insomnia disorder in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* **165**, 125-133 (2016).
  27. Watanabe, N. *et al.* Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* **72**, 1651-1658 (2011).
  28. Harvey, A. G. *et al.* Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial. *J. Consult. Clin. Psychol.* **83**, 564-577 (2015).



## 畳の上で、時間生物学を考える。

遠藤 求<sup>✉</sup>

奈良先端科学技術大学院大学 植物生理学研究室

私は靴が苦手だ。さらに言えば靴下も苦手だ。決して裸族ではないのだが、靴と靴下はどうしてもダメで、足元が拘束されている感がたまらなく不快である。酔うと所構わずに靴と靴下を脱ぎだしてしまうし、会議などが少しでも長引くと靴を脱ぎたくなくて仕方がない。その点、畳は良い。靴を脱ぐのが自然だし、ゴロゴロしても構わない。何たる開放感。昼下がりに横になりながら論文を読むなどは至福のひと時である。靴を脱いでいるという事実だけで、新しい発想が出てくるような気さえする。

しかし、独立前の身にとっては畳敷きの部屋を作るなど夢のまた夢であった。そのため、私にとって自由な研究環境とは、研究テーマの選択の自由や義務的な仕事の少なさだけでなく、靴・スリッパからの解放を意味するようになった。

2016年に奨励賞をいただいた際にも、将来は畳のある研究室を作りたいという野望を語った(図1)。その後、あちこちに応募はするものの中々うまく行かない日々が続き畳への思いだけが募っていったが、独立の機会は、2年後に訪れた。



図1 受賞の際に使用した理想の居室のスライド。

前職の京都大学から南へ40km、車だと京都市内から1時間ちょっとの場所に現職の奈良先端大は位置している。学部を持たない大学院大学であり、私の所属は正式には「奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科」と漢字が24も連なる長大な名称を持つため、所属名称が枠から飛び出し、手書きに時間がかかるなどと大変である。また、「先端科学」の文字が2回も繰り返されていることからわかるように、最先端のことをしようという意気込みから名付けられた名称ではあるが、「奈良の先端に位置するから」という冗談も中々に説得力があると思う(図2)。

異動してすぐは、色々な申請待ちや電源工事などですることが無い。その間を利用して、私は自由な研究環境の象徴としての畳部屋を作り始めた。ホームセンターに買い出しに行っては作業し、また買い出しに行くということを繰り返し、約2週間で畳部屋が完成した(図3、4)。また、窓際にカウンター・テーブルを造り付けて、簡易の掘りごたつ風にした。素人の手作りなので色々完璧ではない。土台は廃棄予定のサイド実験だし、塗装ムラはあるし、細かいところはいび



図2 奈良先端大の位置。京都・大阪・奈良の県境付近の学研都市の一部として25年ほど前に作られた。文字通り、奈良県の先端に位置している。最近、近くに理研もできた。





図3 作成途中の大学院生室。奥の壁はホワイトボード塗料を塗って、ホワイトボード化した。

つだ。作った当人ですら、「味がある」だなんて思っちゃいない。色々状況が許すなら、業者に頼んで作ってもらった方が良いものができるだろう。しかし、予算5万円で作れと言われれば、最高クラスの出来栄えと言っても良いと自負している。

研究にも似たようなところがあると思う。特に新米PIにおいては、時間的、金銭的、場所的、人的な制約から、必ずしも最善の方法を利用できないことも多い。しかし、そういった中でも、組み合わせ方や視点などをちょっとズラすなど、自由な発想をすることで、欠点が欠点でなくむしろメリットになったり、全く新たな展開が待っていたりする。論文を読んでいても、やられた・すごいと思う論文は、金のかかった大規模解析ではなく、ちょっとした工夫が大きな成果をもたらしたものが多い。「これなら私もアイデア次第では、出来たかも」という気持ちだけでなく、そういった論文にある着眼点のユニークさや物語としてのおもしろさに惹かれているのだと思う。もちろん、畳の部屋を作っただけで、そうした魅力的な研究ができるとは思っていないが、自由な発想を生み出す雰囲気を醸成する効果が少しでもあるといいな、とは思っている。実際、異動してから始めた新しい研究もいくつかは面白いものになりそうであり、畳の効果だとほくそ笑んでいる。

また、畳部屋を作る上では、もう少し周りから抵抗されると予想していたが、実際にはそういったこともなく、学生だけでなく研究室外の人たちにも面白がってもらえている。この点においても、今回の経験は研



図4 完成した大学院生室（著者：中央奥）。

究と似ていると思う。大抵のことは実際にやってみると考えていたよりも簡単だし、ちょっとした思いつきであってもフットワークを軽くしてトライしてみると案外にうまくいく。こうしたことを考えると、畳の部屋は自由な研究環境の象徴であると同時に、限られた条件の中でも最大限工夫し、フットワーク軽く取り組んでいくという、私たちの決意表明でもあるのだなあと、畳の上でぼんやりと考えたりなどした。

現在、植物系の新学術領域は5つあるが、そのうち3つまでもが当学の教員が代表を務めている。少しレベルの高い人と付き合うのが一番成長できる、などと言われるが、それは成長過程にある人の話であり、私のような伸び切ったゴムのような者にとっては、こうした大先生たちの中で揉まれても、ますますヨレヨレになってしまうだけではないかと不安にもなる。

しかし、伸び切ったゴムですら思い切り引っ張ればまだ伸びる余地があるのだ。私もまだ伸び代があると信じるしかない。まずは、足を靴から開放し、畳の上でのびのびと手足を伸ばすことから始め、じっくりと将来の研究の方向性に思索を巡らそう。この部屋が私自身の研究の象徴となるよう、魅力的な研究を行っていききたい。

なお、原状復帰のことについては全く考えていなかったで、みなさまも部屋を改造する際は気をつけて下さい。

## とある薬学のクロノバイオリジスト

楠瀬 直喜<sup>✉</sup>

山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部

株式会社サクラボサイエンスの吉田さんからバトンを受け取りました山陽小野田市立山口東京理科大学の楠瀬です。吉田さんと出会ったのは2011年の生物リズム若手の会だったと思います。吉田さんが自宅に実験室を構えてリズム研究を行っているという話にはとても感銘を受けました。どんな場所でも研究は続けられる、そう思い始めたきっかけの一つです。この考えはいまだに私の研究活動を支えてくれています。また、リズム研究者といってもバックグラウンドは人によって様々です。私は研究生活の大部分を薬学部で過ごしてきたので、薬学ならではの仕事を大事にしたいという思いがあります。本稿では薬学研究者としての私が何を目指してリズム研究と向き合っているかを少しでも伝えることができれば幸いです。

私は大戸茂弘先生(九州大学薬学研究院)のもとでリズム研究をスタートしました。与えていただいた研究テーマは神経障害性疼痛の概日リズム制御メカニズムの解明でした。神経障害性疼痛はがん・糖尿病・ウイルス感染などによって神経細胞がダメージを受けることで発症し、きっかけとなった病態が治癒した後も痛みが持続します。神経障害性疼痛に分類されるヘルペス感染患者や糖尿病患者における疼痛は夜間に増悪すると報告されていますが、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。一方、モルヒネやNSAIDsといった既存の鎮痛薬が効果を示しづらいため、神経障害性疼痛に対する新たな医薬品の開発が必要とされています。医薬品開発を志向した基礎研究では病態モデル動物が頻用されますが、遺伝子発現解析や薬効評価は昼間に行われることがほとんどです。よっぽどの理由が無い限り、わざわざ夜間に動物実験を行う研究者はごく少数だと思います。ところが、夜間に発現が最も高まるような概日リズムを示す遺伝子も多く存在します。これまでのような昼間のみを対象とした病態解析ではいくつかの重要な因子を見逃してしまってきた可能性が否定できません。つまり、

神経障害性疼痛モデル動物における遺伝子発現を24時間にわたり解析し疼痛の概日リズム制御メカニズムを明らかにすることで、新たな治療標的分子を特定できると考えました。実際に神経障害性疼痛モデルマウスを作成し解析を行った結果、脊髄アストロサイトに発現する serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) が疼痛の概日リズム制御に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。現在のところ、SGK1 を標的とした鎮痛薬はありません。引き続き SGK1 が創薬ターゲットとして有望か否か評価し、リズム研究由来の医薬品開発に繋げていきたいと考えています。

新薬を開発して問題を根本的に解決することはもちろん重要ですが、今現在疼痛で困っている患者さんのケアも必要です。そこで、病態の概日リズム解析を行うかたわら、神経障害性疼痛に対する鎮痛薬の時間薬理的検討にも取り組みました。神経障害性疼痛に対しては既存の鎮痛薬が効きにくいといわれていますが、投与する時間を変えたら効果が高まるかもしれないというアプローチです。薬の効果を規定するのは薬物動態と薬の感受性という2つの要素です。特に薬物動態は薬学研究者の得意分野の一つでしょう。大戸研は積極的に薬物動態関連遺伝子(薬の吸収・分布・代謝・排泄を司る遺伝子)の発現リズム制御機構の解析に取り組み、時間薬理学の確立に力を注ぎます。神経障害性疼痛と直接関連はありませんが、私も BCRP・OCTN1・PEPT1 といった薬物輸送トランスポーターや、CYP1A1・CYP2D6 といった薬物代謝酵素の発現リズム解析に携わらせていただきました。薬学研究者が目指すゴールの一つはプレジジョン・メディシン(精密医療)だろうと思います。プレジジョン・メディシンとはそれぞれの患者に合った最適な治療を行う医療のことです。時間薬理学が深まることで、それぞれの患者に合った最適な治療を「最適なタイミングで」行うことが可能になると考えています。

✉ naoki-0207@umin.ac.jp

2019年から私は「生薬学・漢方分野」という看板の研究室で活動しています。まったく畑違いの領域に移ったかのように思われるかもしれませんが、扱う薬が西洋薬から東洋薬に変わっただけなので個人的には違和感はありません。漢方薬の時間薬理学的検討は当然取り組むべき課題の一つですし、体内時計に作用する漢方薬も報告されているのでその作用機序を突き詰めていくのも面白そうです。一方で、医薬品の多くは植物由来の化合物からヒントを得たものが多いことや生薬や漢方のように植物そのものを薬として用いることから、薬学部では植物について学ぶ機会が意外とたくさんあります。また、薬用植物の多くは輸入に依存しているため、医療安全保障上の観点から薬用植物の国産化・安定供給は喫緊の課題とされています。例えば、7割以上の医療用漢方薬に利用される甘草はほとんどが中国からの輸入品ですが、需要の拡大・生

産コストの増加により供給価格が高騰しています。なので、最近では植物の体内時計にも興味を持っています。よくよく観察してみると薬用植物たちも体内時計を持っています。体内時計は細胞周期に関与するため、薬用植物の成長も体内時計の制御下にある可能性があります。また、薬効成分の合成に関わる遺伝子の発現もリズムカルに変動している可能性があり、薬効成分の含量が時刻依存的に増減するかもしれません。つまり、体内時計を有効利用することで薬用植物自身の成長や薬用植物による創薬活動を効率化・低コスト化できるのではないかと妄想しています。出来たばかりの薬学部なので研究室に学生も配属されておらずまだまだ立ち上げの段階です。いずれ、ここでの研究成果について皆様と議論できるのを楽しみにしております。



# 2020 年度 日本時間生物学会学術奨励賞受賞者

## 基礎科学部門

受賞者 大出 晃士 氏

(東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学教室 講師)

### 講評

大出氏は、概日リズムの質/量的制御という命題に一貫して取り組み、多重リン酸化がタンパク質の時間情報になりうることを明らかにしました。CRY1 の多重リン酸化が概日リズム周期長を制御することを細胞レベルおよび行動レベルで明確に示したほか、多重リン酸化が概日システムや細胞周期などの時間的振動と自律的な空間構造の形成に関与することを数理モデルで明らかにしました。また、一連の研究の過程で細胞内の CRY1 の分解活性を人工的に調整する系など新たな実験系の構築にも貢献しています。さらに、時間生物学会学術大会の運営にも関わるなど、学会への貢献度も高く評価されました。

## 臨床・社会部門

受賞者 江崎 悠一 氏

(桶狭間病院藤田こころケアセンター、藤田医科大学医学部精神神経科学講座客員講師)

### 講評

江崎氏は生活環境光が精神疾患および睡眠-覚醒障害の症状悪化に関連する要因となりうるとの視点から一連の研究を行ってきました。青色光を遮断する眼鏡を用いて双極性障害患者や大うつ病性障害患者を対象にしたプラセボ対象無作為化比較試験を行い、気分や睡眠の改善効果を明らかにしました。また、日常生活における光曝露と双極性障害の病状との関連におけるコホート調査により、日中光曝露とうつ症状との関連、夜間光曝露と睡眠の質との関連、夜間光曝露と躁症状との関連を明らかにしています。これらの臨床研究が高く評価されました。

第 18 回 (2020 年度) 日本時間生物学会学術奨励賞 選考委員長  
三島和夫

# 日本時間生物学会会則

制定 2001 年 1 月 1 日  
改正 2020 年 9 月 27 日

## 1章 名称

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

## 2章 目的と事業

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

## 3章 組織と運営

### （会員）

1. 本会の会員は正会員、名誉会員、賛助会員、臨時会員よりなる。
2. 正会員は、本会の目的に賛同し、所定の手続きを経て、年会費を納めた者とする。正会員の入会及び退会は別に定める規則による。
3. 名誉会員は本会に功労のあった 70 歳以上の会員または元会員で、理事会が推薦し総会の承認を得た者とする。
4. 賛助会員は本会の目的に賛同し、本会の事業に財政的援助を行なう者で、理事会の承認を得た者とする。
5. 臨時会員は、正会員の紹介により、学術集会の参加費を納めた者とする。

### （評議員）

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

### （役員）

1. 本会には次の役員を置く。  
理事長 1 名、副理事長 3 名、事務局長 1 名（副理事長が兼務）、理事若干名、監査委員 1 名  
役員は正会員でなければならない。役員の任期は 3 年とする。
2. 評議員の選挙で評議員の中から理事 10 名を選出し、総会において決定する。  
理事の任期は連続 2 期までとする。ただし、理事長推薦による理事としての任期は含めない。
3. 理事は理事会を組織し、本会の事業を行う。
4. 理事長は理事の互選で選ばれ、本会を代表し、会務を司り、総会および理事会を召集する。
5. 理事長を除く理事選挙上位 2 名と、理事の中から理事長の推薦する 1 名を副理事長とし、副理事長の中から理事長が事務局長を選任し、会の総務、財務を担当させる。
6. 理事会は本会の事業を行うために、必要に応じて専門委員会を設置することができる。専門委員会は評議員から構成され、委員長は理事をあてる。これらの委員の任期は理事の改選までとする。
7. 理事会は評議員の中から監査委員を選出する。理事がこれを兼務することはできない。
8. 理事会は学術大会会長を選出し、総会でこれを決定する。学術大会会長は理事でない場合はオブザーバーとして理事会に参加するように努める。

9. 理事長は理事会の承認を得て、学会の運営に対する助言を行う顧問をおくことができる。顧問は65歳以上の正会員とし、任期は理事会の任期終了までとする。

#### (総会)

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

#### (学術大会)

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

#### (設立年月日・所在地)

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

### 4章 会計

1. 本会の年度会費は、別に定める細則により納入するものとする。
2. 本会の会計年度は、毎年1月1日に始まり、12月31日に終わる。
3. 本会の会計責任者は事務局長を兼任する副理事長とする。

### 5章 会則の変更

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

#### 付則

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

#### 会則施行内規

1. 入会、退会及び休会手続き  
正会員の入会は、学会ホームページより事務局長まで届け出、理事会の承認を得なければならない。また休会あるいは退会しようとする者も、学会ホームページから事務局長まで届け出なければならない。
2. 会費納入
  - 1) 正会員の年会費は、一般6,000円、学生等3,500円とする。ただし、会費徴収システムで継続課金(自動支払い)登録をした場合の年会費は、一般5,000円、学生等3,000円とする。システム利用料(2020年9月現在 消費税込110円)、または振込手数料は会員の負担とする。
  - 2) 名誉会員は会費及び学術大会参加費を免除する。
  - 3) 賛助会員の年会費は、1口、20,000円とする。
  - 4) 年会費の改訂は総会の議決を必要とする。
  - 5) 会費未納2年以上経過した会員は、会員資格と学会誌の発送を停止し、会費納入の督促を行う。会員資格停止中の会員は、当該年度の年会費に加え、1年分の年会費を納入することで、会員資格を回復できる。

- 6) 長期にわたり年会費を滞納した者は、理事会の承認を得て、除名することができる。
3. 評議員の推薦基準
- 1) 評議員の推薦基準は、原則として本会に所属し3年以上の活発な活動を行い、本会の目的とする研究分野および関連分野での十分な研究歴と業績をもつ（筆頭著者としての原著論文2報以上）ものとする。
  - 2) 会員歴が3年未満でも、以下の条件を満たす会員は、理事の推薦と理事会の承認があれば、評議員として推薦できる。
    - 本会の目的とする研究分野と関連する分野で5年以上の研究歴を持っていること。
    - 本会の目的とする研究分野に関連する学会に3年以上所属し活発な活動を行っていること。
    - 上記の研究分野および関連分野で筆頭著者としての原著論文が2報以上あること。
    - 年齢が35歳以上であること。
  - 3) 学会の活動を積極的に行うため、大会に直近の3年間に少なくとも1回は学術大会に参加することを再任の基準とする。
4. 理事の選出
- 1) 投票は無記名で5名以内の連記とする。
  - 2) 理事長は分野を勘案し、5名の理事を評議員の中から追加して任命することが出来る。
5. 専門委員会
- 以下の専門委員会をおく。
- 編集委員会
  - 国際交流委員会
  - 評議委員推薦委員会
  - 広報委員会
  - 将来計画委員会
  - 選挙管理委員会
  - 奨励賞選考委員会
  - 学術委員会
  - その他、理事会が必要と認めたもの。
6. 日本時間生物学会学術奨励賞の選考基準
- 1) 日本時間生物学会会員として、時間生物学領域で顕著な業績をあげ、今後の活躍が期待される若手研究者を表彰する。
  - 2) 本賞受賞者の年齢制限は、応募締め切り時点で、博士学位の取得後11年以内、または、修士学位・6年制課程学士学位（医学部、歯学部、獣医学部、薬学部など）の取得後13年以内であること、かつ、41歳以下とする。
  - 3) 上記の目的で選考委員会を設け、公募により募集した候補者の中から本賞受賞者を原則として毎年、基礎科学部門1、臨床・社会部門1の計2名選定し、賞金を贈呈する。
  - 4) 理事会は選考委員長1名、委員4名を原則として理事の中から選出する。なお、委員長名以外は非公開とする。
7. 賛助会員に関する取り決め
- 1) 賛助会員の定義
    - 賛助会員は本会の目的に賛同し、本会の事業に財政的援助を行う者で、理事会の承認を得た者とする。
  - 2) 会費
    - 賛助会員の年会費は、一口（20,000円）以上とする。
  - 3) 賛助会員の特典
    - 一口につき1名の大会参加費を事務局が負担する。
    - 日本時間生物学会会誌に賛助会員リストを掲載し、謝意を表す。

- 日本時間生物学会会誌、又は日本時間生物学会ホームページに広告記事を掲載できるものとする。学会誌、又はホームページへの広告記事の掲載は1年間（会費の有効期間）とする。学会誌への掲載ページの場所と大きさは口数に応じて事務局で判断する。
  - 日本時間生物学会の大会での展示などをする場合は優遇する。
- 4) 賛助会員の会費の取り扱い
- 賛助会員の会費を学術大会の運営費に充当する場合は、6割を超えてはならない。
8. 学術大会の発表に関する取り決め
- 学術大会の「一般演題」発表の発表者（登壇者）は会員とする。ただし、大会長もしくは理事会が認めた場合はこの限りではない。
9. 時間生物学会優秀ポスター賞の制定
- 1) 賞の名称および目的：賞の名称は日本時間生物学会学術大会優秀ポスター賞とし、若手研究者の育成を目的とする。
  - 2) 対象者：受賞対象者は日本時間生物学会学術大会において優秀なポスター発表をした者とする。
  - 3) 人数：受賞者の人数はおおむね発表者の5～10%とし、柔軟に対応する。
  - 4) 選考：選考は選考委員会によって下記のように行う。
    - 理事会において、理事1名および若手研究者3～4名からなる選考委員会のメンバーを選出する。選考委員の任期は理事の任期に準ずる。
    - 選考委員会の委員長は理事が務める。
    - 審査員は学術大会に参加した評議員が務める。
    - 審査員は優秀なポスター発表を選び投票する。投票の方法は別に定める。（附則1）
    - 投票結果に基づき、選考委員会で受賞者を決定する。（附則2）
  - 5) 発表：学術大会期間中に受賞者を発表して表彰する。
  - 6) 賞品：賞状に加え、学会参加費及び懇親会参加費に相当する金額の賞金を贈呈する。これに学術大会会長の選定した賞品を追加することは妨げない。
- ※付則1 審査員は、優秀ポスターを3題選び記名投票する。
- ※付則2 原則として得票数に基づいて選考するが、受賞歴、基礎科学部門及び臨床・社会部門、ならびに研究分野の発表演題数に応じた受賞者数なども考慮する。
10. この内規の改定は理事会の議決を必要とする。

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



2014年11月7日一部変更	内規 8. 3) 賛助会員の特典に文言を追加 会則 3章 (会員) 3 名誉会員推薦年齢の変更
2015年5月23日一部変更	内規 1. 休会事項を追加 内規 6. を改定して学会所在地を明記 内規 11. 学会設立年月日を追加 内規 12. 11 の追加に伴い 11 を 12 に変更
2015年6月17日一部変更	内規 7. 2) 奨励賞の年齢制限改定。両部門共通化。 学位取得後年数に統一。
2015年11月21日一部変更	会則 3章 組織と運営 (役員) 1. 副理事長を追加。再任を妨げないを削除。 2. 理事の任期(連続2期)を制定。 5. 副理事長、事務局長の選任規定を追加 (設立年月日・所在地) の項目を追加 会則 4章 会計 3. 会計責任者の項目を追加 付則: 今回改正前の付則を削除し、以下を追加 1. 本改正の施行日 2. 副理事長の選任時期 3. 理事再選制限についての移行措置 内規 6. 11. は会則に移動するため削除 それに伴い 7.以後の番号の変更 改正履歴の書式を統一。
2017年10月27日一部変更	内規 8. 学術大会の発表に関する取り決めに文言を追加
2018年6月10日一部変更	内規 1. 入会、退会及び休会手続きに文言を追加
2019年5月27日一部変更	内規 6. 3,4) 学術奨励賞選考委員会について変更
2020年9月27日一部変更	会則 3章 (評議員) 1. 名誉会員の追加と表現の修正 内規 2. 1) 年会費の改訂と継続課金会員会費の導入 内規 2. 5) 会費未納入時の会員資格停止と回復手順の明示

日本時間生物学会会則・内規 改定項目

会則施行内規 <現行>

3章 (評議員)

1. 評議員は推薦基準に従って正会員を評議員として推薦し、これを理事会が決定する。任期は6年で再任を妨げない。

会則施行内規 <現行>

会費納入

1) 正会員の年会費は、5,000円とする。ただし大学院学生等は3,000円とする。

2) 名誉会員は会費及び学術大会参加費を免除する。

3) 賛助会員の年会費は、1口20,000円とする。

4) 年会費の改訂は総会の議決を必要とする。

5) 会費未納2年以上経過した会員には、学会誌の発送を停止し、会費納入の督促を行う。

6) 長期にわたり年会費を滞納した者は、理事会の承認を得て、除名することができる。

会則施行内規 <改定後>

3章 (評議員)

1. 理事会は、推薦基準に従った正会員と名誉会員を評議員として推薦し、これを決定する。任期は6年で再任を妨げない。

会則施行内規 <改定後>

会費納入

1) 正会員の年会費は、一般6,000円、学生等3,500円とする。ただし、会費徴収システムで継続課金(自動支払い)登録をした場合の年会費は、一般5,000円、学生等3,000円とする。システム利用料(2020年9月現在消費税込110円)、または振込手数料は会員の負担とする。

2) 名誉会員は会費及び学術大会参加費を免除する。

3) 賛助会員の年会費は、1口20,000円とする。

4) 年会費の改訂は総会の議決を必要とする。

5) 会費未納2年以上経過した会員は、会員資格と学会誌の発送を停止し、会費納入の督促を行う。会員資格停止中の会員は、当該年度の年会費に加え、1年分の年会費を納入することで、会員資格を回復できる。

6) 長期にわたり年会費を滞納した者は、理事会の承認を得て、除名することができる。

## 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)
<b>Crimson Interactive Pvt. Ltd.</b>	(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<sup>1</sup>、...である<sup>2,4</sup>。

- 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。

## 編集後記

■8月末までは真綿を気道に詰められ、ひたすらもがいているような毎日でしたが、9月に入ると予想外に素直に空気は反応してくれて肌寒さすら感じるようになってまいりました。みなさまいかがお過ごしでしょうか。

■ようやく時間生物学会誌秋号をお届けできます。本号には学術大会の抄録を掲載しております。例年と異なり学会の後の発行となりました。例によって私の貢献した部分は極小でありまして、原稿を執筆いただいた方々、査読をお引き受けいただいた方々、そして原稿の依頼、獲得、時には度重なる催促までお引き受けいただいた編集委員の皆様のご多大なる労力に感謝申し上げます。吉川、池上の両君の栄転により勤務地の距離が開いてしまいましたが、変わらず紙面構成を引き受けいただきました。おかげでなんとかここまでたどりつくことができました。

■セゾンコルシ先生の訃報には驚かされました。現役研究者の突然の他界でありました。日本人研究者を数多く迎え入れていただいた方であり、その人物像を記録に残しておきたいと考え、研究室に所属されておられた4名の方に追悼文をお願いいたしました。研究への強い情熱もつ熱い人物であると同時に、ご自宅に教室員を招くなど私的な部分での交流も大切にされ、イタリア人らしい暖かな心をもった方でありました。師を失って間もないという時期でありながら執筆者の皆様には原稿を快くお引き受けただけでした。重ねて御礼申し上げます。

■今回も岩崎先生監修によるアートをお届けします。芸術の秋にふさわしい作品となっております。じっくりとご鑑賞ください。

■対談企画が延期されなかなか一歩が踏み出せないことなど進まない部分も多々あるのですが、今やれる限りでよいものを感じております。

(重吉)

■新型コロナウイルスのパンデミックの影響で SRBR などの関連学会の参加記を載せられないことを非常に残念に思います。コロナと時差が憎い！来年は国際学会が目白押しなので、アフターコロナの世界を皆様に送り届けられれば幸いです。

■総説は春号の黒澤先生に続いて理論の総説で、最後の査読者とのやり取りも必読です。高江洲先生には最新の時間生物学的治療について書いていただきました。

■7月に突然亡くなられてしまったコルシ先生。お悔やみ申し上げます。コルシ先生の追悼文では、お忙しい中4人の先生に書いていただきました。コルシ先生の科学への向き合い方や人柄がにじみ出てくる内容となっております。

■リレーエッセイでは、楠瀬さんに綴っていただいています。薬理学からの薬用植物の時計…面白そうです！

■改訂された会則を載せております。会費ペイ便利ですね。会誌編集も自動化できたら…。

■コロナ禍で大変な時代を迎えてしまいましたが、皆様の周りの方々のご健勝をお祈りいたします。

(池上)

■オンライン開催となった第27回時間生物学会学術大会、素晴らしかったです。大会の開催にご尽力いただいたみなさま、本当にお疲れ様でした。大会終了後となってしまいましたが、例年通り、大会予稿集を本誌に掲載しております。大会を振り返りつつ、お読みいただければと思います。

■私事ですが、4月から富山大学に移動しました。早いもので、もう半年。新型コロナ関連で、あれやこれやと振り回されながらも、何とか新しい環境で生き延びています。心残りは、近大医学部重吉研究室内の編集局。編集局員(?)の池上さんも私も、他大学に移動してしまいました。重吉研の所属ではなくなったから、編集作業をしなくなったわけではないのですが、「先生、ちょっと…」と研究室内で簡単に呼び止めて、相談することができなくなってしまったのが、ちょっと寂しいというか、不便というか…。でも、大丈夫です。今号も、これまでに引けを取らない仕上がりになっています。寄稿いただいた先生方、原稿の取り立てに奔走していただいた編集員の先生方、査読いただいた先生方、ありがとうございます。皆様のおかげです。それを取りまとめた、大阪、愛知、富山の編集局トライアングル(勝手に命名)は、問題なく機能していると思います。たぶん、きっと。今後ともどうかよろしく願い申し上げます。

■最後になりましたが、季節の変わり目です。みなさまどうぞご自愛ください。

(吉川)

時間生物学 Vol.26, No. 2 (2020)

令和2年10月30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所

神経薬理学分野内(担当 佐々木)

TEL/FAX: 052-836-3524

Email: [chronobiology.jp@gmail.com](mailto: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](mailto: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