

目次

巻頭言

「インポスター症候群が考える時間生物学の多様性と共鳴」…………… 駒田 陽子 …… 1

お悔み

「故マイク・メナカー (Michael Menaker) の思い出」…………… 本間 研一 …… 2

「追悼 Mike Menaker」…………… 下村 和宏 …… 4

「恩師でありつづける Mike Menaker」…………… 山崎 晋 …… 5

「Mike Menaker と Menaker Lab での思い出」…………… 吉川 朋子 …… 6

「時間生物学の巨人マイケル・メナカーから学んだこと」…………… 海老原 史樹文 …… 9

総説

「視交叉上核の出力経路の探索と睡眠・覚醒調節メカニズム」…………… 小野 大輔 …… 12

「休眠の科学」…………… 砂川 玄志郎・櫻井 武 …… 21

ミニレビュー

「COVID-19 感染拡大が睡眠・覚醒行動および不眠関連症候に及ぼす影響に関する国際調査状況」
…………… 栗山 健一 …… 28

受賞論文

「多重リン酸化を基盤とした時間情報制御」…………… 大出 晃士 …… 32

「日常生活における光曝露環境と双極性障害の病状との関連」…………… 江崎 悠一 …… 38

研究室便り

「体内時計システムの神経科学を目指して」…………… 三枝 理博 …… 42

「研究室紹介」…………… 浜田 俊幸 …… 45

リレーエッセイ

「ゼロから始めるリズム研究生活」…………… 大塚 剛司 …… 47

留学体験記

「フランスにおけるコロナ禍のはじまり」…………… 伊藤 浩史 …… 49

第 27 回日本時間生物学会学術大会関連

「日本時間生物学会第 27 回学術大会オンライン開催報告」…………… 桑 和彦 …… 52

「第 27 回日本時間生物学会学術大会に、実行委員として参加して」…………… 田原 優 …… 53

「第 27 回 時間生物学会に参加して」…………… 上田 優衣 …… 55

「第 27 回 日本時間生物学会学術大会(オンライン開催)に参加して」…………… 川上 聖司 …… 56

「若手の会をオンライン開催してみた話」…………… 磯田 珠奈子 …… 58

「2020 年生物リズム若手研究者の集い参加記」…………… 原 朱音 …… 60

関連学会参加記

「2020 SRBR meeting 参加記」…………… 廣田 毅 …… 62

第 28 回日本時間生物学会学術大会のお知らせ (予定)

『2021 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 …… 66

生物リズムに関する札幌シンポジウム 2021

事務局報告…………… 桑 和彦 …… 68

賛助会員リスト

…………… 71

執筆要領

…………… 72

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、2021年4月現在)

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

インポスター症候群が考える時間生物学の多様性と共鳴

駒田 陽子[✉]

明治薬科大学 リベラルアーツ系

インポスター症候群をご存知ですか。インポスター症候群とは、自分のことを適切に評価・肯定できず、自分をあたかも詐欺師 (Imposter) のように感じてしまうことです。みなさんは、良い研究成果が出たときにどのように考えるでしょうか。「これは素晴らしい結果であり、世界中に知らせるべきである」、「自分には能力がある」と考えるのか、それとも「それほどの成果ではない、世の中にはもっとすごい研究がたくさんある」、「成功したのは、周りの先生や同僚に助けられたからだ」と考えるのか。

フェイスブック COO シェリル・サンドバーグの TED で、非常にわかりやすく例が出されているのでぜひご覧いただきたいのですが、女性は男性に比べてインポスター症候群の症状に陥りやすく、自分の業績を褒められると詐欺行為を働いたような気分になり、たいした能力もないのに褒められてしまった、そのうち化けの皮が剥がれるにちがいないと思ってしまう傾向があるそうです。

実は、自信のなさや物事に対する消極的な態度は、私個人の問題だとずっと思っていました。ところが多くの人が(雲の上の存在であるシェリル・サンドバーグのような人まで)このような考え方をしてしまいがちなこと、インポスター症候群という名前がつけられており女性ではその傾向が強いことを知りました。そして、より良い組織をつくり物事を発展させていくのに欠かせない「多様性」の観点から、インポスター症候群に陥ってはいけいないと考えるようになりました。何かの機会を与えられるたびに (たとえば今回の巻頭言を書くというチャンスにも)、私の中に巣食う詐欺師は「自分はこの仕事や役職にふさわしくない、仕事ができる他の人に譲るべきだ」とささやいてきます。それを自覚して反論し、男女共同参画の実現を夢見て日々の仕事に取り組みんでいます。

さて、新型コロナウイルス感染症のパンデミックを受け、時間生物学で取り組むべき課題は多く、エビデンスに基づいた提言が社会から求められています。ウイルス感染における概日時計の役割、COVID-19 感染による中枢神経系への影響、免疫応答の日内変動と感染予防のメカニズム、行動制限による睡眠・覚醒リズムへの影響など、世界の研究者と協同して取り組んでいく必要があります。今後、感染症が首尾よく制御されたとしても、おそらく働き方は恒久的に変わることでしょう。テレワークや社会時刻の変化が私たちの健康に及ぼす影響について、現在得られているデータをきちんと検証しておく必要があります。エーリング・アンデックスの地下壕実験室や札幌の時間隔離実験室で得られたデータが体内時計について多くのことを教えてくれたように、2020 年世界各国のロックダウンで認められたヒトの心理・行動・生理を分析することで、新しい可能性が開かれるかもしれません。

対面での学術会議が難しい状況下で、研究者のネットワーキング、議論の場をつくるため、ドイツ LMU の Roenneberg 博士は、VITE (Virtual Institute for Temporal Ethology) というコミュニティを立ち上げようとしています (ちなみに先日 VITE のウェブ会議に参加したのですが、参加者 13 人うち 11 人が女性でした)。研究会など様々な場で「わきまえない (by 東京五輪・パラリンピック組織委員会元会長)」で行動することは、創造と発展につながっていくでしょう。

「多様性と共鳴」は 2017 年学術大会のテーマでしたが、今もまさに多様性と共鳴が求められているように思います。若い人もそうでない人も、性別・ジェンダーに関係なく、研究対象やアプローチを超えて、共に時間生物学を楽しみ盛り上げていきましょう。

✉ komay@my-pharm.ac.jp

故マイク・メナカー (Michael Menaker) の思い出

本間 研一[✉]

北海道大学名誉教授、(財)アショフ・ホンマ記念財団理事長

2021年2月14日(日曜)、私の友人であり、研究上の目標でもあったマイク・メナカー先生が逝去されました。87年と3ヶ月の人生で、天寿を全うしたと言えないこともありませんが、彼を失ったことは私個人にとっても、世界の時間生物学にとっても大きな損失です。しかし、彼の功績と人となりは何時までも私たちの心に生き続けるでしょう。

マイク・メナカーをご存じない方も読まれていると思うので、彼の経歴を簡単に紹介します。マイク・メナカーは1934年5月19日にオーストリア・ウィーンで米国市民として生まれました。いつだったか、マイクが「自分は米国大統領にはなれないんだ。」と意味ありげに話かけてきました。「大統領になるためには、米国内で生まれなければならないから。」と。その時は、なぜそんなことを云うのか不思議に思いましたが、理由を聞かずに過ぎてしまいました。彼は、1955年スワースモア大学生物学科を卒業し、その年の6月にシャリー(Shirley)と結婚しています。彼女はその後、大学の管理運営ではマイクよりも才能を発揮し、数々の要職を務めました。マイクよりも先に亡くなっています。その後マイクは時間生物学の創始者の1人であるプリンストン大学のコリン・ピテンドリック(Colin Pittendrigh)の研究室で大学院を修了し、コウモリの概日リズムの研究で1960年に博士号を得ています。彼は1959年から1962年まで、コウモリの飛行研究で有名なハーバード大学のドナルド・グリフィン(Donald Griffin)の研究室で博士研究員を務めました。その時期に彼は時間生物学では歴史的な会議として知られるコールド・スプリング・ハーバー・シンポジウム(1960年)に参加しています。その後、彼はテキサス大学動物学講座の助教(Assistant Professor)となり、1979年に教授に昇進しました。1969年、マイクは、コールド・スプリング・ハーバー(米国)、フェルダフィング(西独)に続く時間生物学の分野で第3番目となる国際会議を

ワシントン州のフライディー・ハーバーで主宰しています。その後、オレゴン大学の神経科学研究所の所長を経て、1987年バージニア大学生物学科の長(Chairman)に就任し、2020年に退職するまで生物学教授として研究教育に従事しました。

マイクは、コウモリの概日リズムの研究から出発し、鳥や爬虫類の行動リズムが網膜を介さないで明暗サイクルに同調することを見出して、脳、松果体、眼球に概日振動体が存在することを示しました。彼が、学生であったジョウ・タカハシと明らかにした家すずめ(house sparrow)の行動リズムと松果体の役割に関する一連の論文は、ピテンドリックの影響を強く受けているとはいえ、時間生物学の生理学的研究の頂点に立つものでした。1980年代の終わりに、マイクはリズム周期を短縮する生物時計の変異動物(tau mutant hamster)を初めて見つけました。1986年にハワイのホノルルで行われた日米科学セミナーで、そのことを初めて発表したマイクの講演は今でも印象に残っています。また彼は、視交叉上核以外にも概日時計が存在することを世界に先駆けて報告し、末梢時計の概念を確立しました。マイクは、我々の教室以外ではなかなか追試されなかったメタンフェタミンの行動リズムを再現し、視交叉上核外振動体の関与を支持してくれました。ただ、振動体の性質とそれに基づく命名については我々との間に意見の相違があり、決着がつく前に亡くなられたことは残念でした。マイクは、前述のジョウ・タカハシなど現在米国や欧州、日本で指導的立場にある多くの時間生物学者を、学生、博士研究員、共同研究者として育成し、今日の時間生物学研究の興隆に大いに貢献しました。彼は、師であるピテンドリックとは異なってカリスマ的雰囲気は無く、親しみやすい人柄で誰にでも打ち解けていました。

私事になりますが、私が関係しているアショフ・ホンマ記念財団が主催する「生物リズムに関する札幌シ

ンポジウム」の第1回会議は1984年に開催されましたが、その時国外から3名の研究者が参加しました。マイク・メナカーはその1人で、彼は1984年から2000まで「アショフ・ホンマ生物リズム賞」の国際選考委員会のメンバーとして、特に1997年からは委員会の座長として、札幌シンポジウムを盛り上げてくれました。ちなみに最初の選考委員会メンバーは、ユルゲン・アショフ（西独）、コリン・ピッテンドリック（米国）、ブライアン・フォレー（英国）、マイク・メナカー（米国）、ツトム・ヒロシゲ（日本）の5名で、錚々たるメンバーでした。第1回の受賞者がジョー・タカハシであったことは当然とはいえ、因縁めいたものを感じています。マイクは2009年、アショフ・ホンマ生物リズム名誉賞を受賞しました。写真は札幌

シンポジウムで講演するマイクです。

マイクと最後にお会いしたのは2019年、フランスのリヨンで開催された欧州時間生物学会の時でした。大柄のマイクが背をかがめて、「Ya! Ken-ichi! How are you?」と声をかけてくれたのが見納めになりました。その時ふと思い出したのが、20数年前同じリヨンで行われたヒューマン・フロンティアのシンポジウムの際に、メナカー夫妻、アショフ夫妻、車の運転した次男のアンドレアス、そして私の5人で郊外の農場にあるアラン・シャペルのレストランで食事をした時のことです。大いに食べ、大いに飲み、大いに語りました。アンドレアスと私以外はみな故人となっていますが、マイクとは良い思い出ばかりで、彼の姿と声は何時までも私の心にあります。



写真 札幌シンポジウムで講演するマイク

追悼 Mike Menaker

下村 和宏[✉]

ノースウェスタン大学 神経学部、RMD Sciences Inc. 共同創業者

『私は 30 年前にお前に投資した。やはり私の投資は間違っていないよ。お前が始めた新しい会社の話を是非聞かせてくれ。4 月になれば Charlottesville も暖かくなる。家族で遊びにこいよ、必ず！』これがマイクの最後の言葉でした。彼はもちろん自分が長くないことを知っていたし、だから私が電話をしたのだと、いうことも当然理解していたはず。溢れそうな涙を堪えて電話を切りました。彼が他界する 1 ヶ月前のことでした。

マイクは科学者としての私の背骨を築いてくれた父親のような存在でした。私は大学時代にふとしたことから体内時計に興味を持ちました。その興味は日ごとに増していき、とうとうマイクに雇って欲しくないかと直接手紙を出しました。生来せっかちな性格の私は面白いと思ったことに挑戦しないでいることに耐えられなかったのです。驚くことに、彼は薄給でしたが雇ってくれました。今思えば奇跡でした。まさに彼の“私への投資”でした。

マイクの研究には“自然の美しさを解明する”という哲学が存在していました。中でも私が一番気に入っているのは、1972 年に発表された夜行性のゴールデンハムスターはどうやって 1 日の長さを測っているのか¹という研究です。季節繁殖動物であるハムスターは短日になると精巣が萎縮し繁殖不可能になり、長日になると元のサイズになり繁殖可能になる。しかし自然界で夜行性のハムスターは一日 16 時間も光を浴びることはない。この論文が導き出した答えは、1 日のうちには光に敏感な時間帯が存在していて、そこに光が当たれば動物は長日と判断し、そうでなければ短

日と判断する。その後、実際にその時間帯にたった 1 秒の光刺激を毎日与えるだけで動物は長日と判定してしまうということがわかりました²。季節繁殖性とサーカディアンリズムが密接に結びついていることを示す大変美しい教科書のような論文です。

マイクは尊敬する科学者でした。彼の見つけてくる研究の素材は常に一級品でした。優れた嗅覚を持っていました。私が彼のラボに入った 1990 年初頭は、分子生物学がリズムの分野に入り始めた時でした。マイクは常々こう言っていました。『分子生物学は非常にパワフルな道具だ。問題はこの道具を何に使うかだ』

“Hello! Kazu”

もうこの言葉は聞けない。涙が出るほど悲しい。しかし、マイクの哲学

『自然科学は自然の美しさを解明する学問である。』は私の心の中で永遠に生き続けている。

参考文献

1. Elliott, J. A., Stetson, M. H. and Menaker, M. Regulation of testis function in golden hamsters: a circadian clock measures photoperiodic time. *Science* **178**, 771-773 (1972).
2. Earnest, D. J., and Turek F. W. Effect of One-Second Light Pulses on Testicular Function and Locomotor Activity in the Golden Hamster. *Biol. Reprod.* **28**, 557-565 (1983).

恩師でありつづける Mike Menaker

山崎 晋[✉]

Department of Neuroscience, Peter O'Donnell Jr. Brain Institute, UT Southwestern Medical Center

サイエンスを通して真実を探索し、また近年ポリテイクスを語るときには真実を認めることの大切さを説いた恩師が、この世を去って行ったという事実をいまだに認めることができないでいる。それは、今このコンピューターの中にある3Dイメージを恩師に見せることができなかつたからなのかもしれない。もしそれが叶ったなら、何時間でもこれを見ながら語り合うことができたであろうと思う。私が独立し彼のラボを去る数か月前に、一度だけ口論になったことがあった。その後すぐに恩師は私のオフィスにやってきて、さっきまで彼が主張していたことをあっさりと変え、お前にはできると信じていると言った。今になってもそれが実現していないことが、恩師の死を認めることができない理由なのかもしれない。しかしもし実現し、恩師に知らせることができたなら、そのことを恩師と一緒に喜んでくれたに決まっている。

Mike Menaker は時間生物学の巨人の一人であり、優れたサイエンティストであるのに Professor 気取りがなく、みんなの Dear Friend であった。私には常に Teacher であったし、またこれからもそうあり続けるであろう。英語はもちろんのこと、家を買うときの良い家の選び方まで彼の経験から教えてくれた。彼から学んだ不条理なことへの折り合いのつけ方などは、かつて私が恩師に聞いたことと全く同じことを私の学生が私に聞いてくるので、そのまま私の学生へ伝えている。恩師は、サイエンスでなにか新しい発見があると、それがたとえ自分のラボからの発見でなくても子供のように喜んだ。メラノプシンが哺乳類の網膜に発現していることが示されたとき、ノックアウトマウスが光に同調するか賭けようということになった。2人とも桿体と錐体細胞があるならメラノプシン受容体がなくても光に同調するだろう、ということで賭けは成立しなかつたが、論文が出るたびに2人で盛り上がった。いつしか私も独立し自分なりの研究ラインを確

立したが、ファンシーなテクニックに少し飽き、恩師のラボでかつて体験したようなわくわくするような研究、なにか新しいことを見つける研究を始めたくなり、新しいプロジェクトを始めた。偶然なのか必然なのか、始めた地点は違うのに、真実を探求して行くうちにそれは恩師の晩年の研究とつながっていった。2012年のSRBRのシンポジウムでそのことを話したとき、恩師は一番前の席に陣取り、私の話を何度も嬉しそうに相槌を打ちながら聞いていた。一応ジョークで会場のウケを取った時は、自分は学会会場で話しているのだという現実を認識できたが、それ以外の20分ちょっとの時間は、まるでかつての彼のラボミーティングで話しているような不思議な感じで、発表者である私と一番前の席に座っている恩師の2人だけに光があたっているような光景であった。

2019年のクリスマスに、メールで恩師にプロジェクトのアップデートを書いたが、“I can't wait to hear about your new results with MASCO!” とすぐに返事がきた。2020年のクリスマスに送ったメールで、結果が出たので3Dイメージをぜひ見せたいと書いたが、返事は来なかつた。数週間後に Joe Takahashi から恩師の健康のことを聞いた。バージニア大学の人からは、恩師は亡くなる半年ちょっと前まで本や論文を読んで、新しい授業で教える準備をしていることを嬉しそうに話していたと聞いた。恩師は最後まで Teacher であったのだろう。最近、彼の晩年の学生であった人と話をする機会があった。彼のオフィスに行って話をしてオフィスを出るときは、いつもインスパイアされポジティブな気持ちで心がいっぱいになったそうである。恩師は、私がいつまでたっても成長しないから、私には Teacher であり続けたのかもしれない。しかし一つだけ確かなのは、Mike Menaker は今後も私の Teacher であり続けるということである。

Mike Menaker と Menaker Lab での思い出

吉川 朋子[✉]

富山大学 国際機構 交流部門

Mike の訃報を受け取って以後、彼がいた色々な場面が思い出されています。もうあの声を聞くことができない、あの笑顔が、茶目っ気たっぷりのウインクが見られないのだと思うと、表現しがたい気持ちになります。メンターであり、時として父親のような存在であり、友人でもあり、その存在の大きさを今更のように痛感しています。メネカーラボには、海老原先生を初代に、数多くの日本人ポスドクが在籍しました。また、Center for Biological Timing (CBT) を介して、あるいは共同研究者として、さらに多くの日本人研究者が関りを持ちました (図 1)。Menaker Lab に在籍

した最後の日本人ポスドクとして、思い出を綴らせていただきたいと思います。

私が Mike と最初に会話らしい会話をしたのは、大学院生の時でした。当時、私は脊椎動物の脳深部光受容体について研究していました。ある学会の懇親会の席で、Mike にこんな質問をしました。「網膜にも松果体にも光受容体と概日時計があって、メラトニンを作っている。脳深部光受容体も同じだと思う？」Mike は「その可能性は十分あると思うよ」と答え、そう思う理由を説明してくれました。今思えば、大学院生の

The Menaker Effect: Influence on Japanese Chronobiologists

Former Menaker Lab members	CBT Alumni	Mike's former collaborators
Shizufumi Ebihara (Kwansei Gakuin University)	Keiko Tominaga (Osaka University)	Hajime Tei (Kanazawa University)
Itsuki Oshima (Shionogi & Co)	Takashi Yoshimura (Nagoya University)	Akiko Hida (National Center of Neurology and Psychiatry)
Kazuhiro Shimomura (Northwestern University)	Mayumi Naruse	Rika Numano (Toyohashi University of Technology)
Shin Yamazaki (UT Southwestern Medical Center)	Michikazu Abe (Mitsubishi Tanabe Pharma)	Nobuya Koike (Kyoto Prefectural University of Medicine)
Toyoshi Umezu (National Institute for Environmental Studies)	Atsuko Matsushita (Sokendai)	
Maki Goto (Nagoya University)	Kazuyuki Shinohara (Nagasaki University)	Naoto Hayasaka (Osaka University)
Atsuhiko Chiba (Sophia University)	Naoto Hayasaka (Osaka University)	
Tomoko Yoshikawa (Kindai University)	Wataru Nakamura (Osaka University)	Kazuo Mishima (National Center of Neurology and Psychiatry)
Yasuhiro Yamauchi (University of Hawaii)	Nana N. TAKASU (Osaka University)	Takahiro J Nakamura (Meiji University)
	Toshihiro Yoshihara (Hokkaido University)	Shihoko Kojima (Virginia Tech)

図 1 The Menaker effect: Influence on Japanese Chronobiologists (Yamazaki S., 2016).
メネカーが学会で来日した機会に、メネカーラボや CBT の OB 有志が集まる会を企画した。その際に作成されたもので、所属は 2016 年当時。

突撃質問ですが、丁寧に答えてくれたことが嬉しかったのを覚えています。

その数年後、トントン拍子に話が進み、バージニア大の Menaker Lab でポストドクとして雇ってもらえることになりました。それは、私という個人ではなく、それまでに関わった多くの日本人研究者の方々が築いた日本人への信頼、出身研究室への評価によるところが大きかったと理解しています。

Menaker Lab のラボミーティングでは、時々、研究上の昔話を聞かせてくれました。松果体に概日時計が存在することを証明したスズメの松果体移植実験に初めて成功したときのこと¹、タウ変異ハムスターを発見したときのこと²、時間生物学の分野においては、節目となってきた大きな発見につながる研究が、どのように進められたのかを聞くのは、発見のその場に居合わせたようなワクワクした気分になりました。そして、大体、何らかの裏話があって、おかしかったり、教訓が込められていたりするのです。そんな昔話だけでなく、雑談が好きだった Mike は、「Hello people!」と言って、ポストドクや院生がいるラボに現れるのが日課でした。話題は最近目にした論文の内容から、政治、時事問題、紅茶の入れ方、ターキーの焼き方と多岐にわたっていました。もしかしたら、サイエンスでないことの方が多かったかもしれません。そして「See you later.」と自分のオフィスに戻っていきこうとするのを呼び止めて、新しく出た実験結果を見せたりするのです。

Mike のオフィスは、在室中はいつもドアが開いてました。動物舎や実験施設のあった CBT に行くには、その前を通るのですが、行ったり来たりしていると、何度目かには室内から大きく手招きをして呼び止められ、実験の様子などを聞かれることもよくありました。研究の進め方について、細かいことをとやかく言われることはありませんでした。しかし、私の興味や強みが生かせる方向に進められるように、大局から見

たアドバイスを、折に触れて与えてくれました。

Menaker Lab に所属してから、初めての論文を書いた時のことです。原稿を渡してしばらく経ったある日、原稿がどうだったかを聞きに行きました。答えは、「Your logic is clear. Your English is bad.」。はっきり“bad”と言われているのですが、全く嫌みがない口調で、取りあえず半分は褒められているとポジティブに捉えることができました。マイクの言葉や口調の中には、いつもそんな風に思わせてくれる何かがあったように思います。

2018年5月、フロリダでの SRBR に参加した後、バージニア大のあるシャーロットビルを9年ぶりに訪ね、Mike と Menaker Lab 時代のポストドク仲間の3人でランチに出かけました。思い出話に花を咲かせ、お孫さんの成長ぶりを聞き、新しく教える授業のことを話してくれ、楽しいひと時でした。その後、Menaker Lab のあった Gilmer Hall の前まで車で送ってくれました。車を止めると、わざわざ車を降りてハグをし、「You have to come back soon.」「Yes, I will.」そう約束したのに、果たせないままとなってしまい、残念でなりません。

「That's wonderful, Tomoko」

今でも耳に響いてきます。そう言ってもらえるような研究を続けていくことで、たくさんのことを教えてくれた Mike への恩返しが、少しでもできればと思います。

参考文献

1. Zimmerman NH, Menaker M. Neural connections of sparrow pineal: role in circadian control of activity. *Science* **190**: 477-479, (1975).
2. Ralph MR, Menaker M. A mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science* **241**: 1225-1227, (1988).



Mike Menaker（左から2人目）、
下村氏（中央）とその家族（右）。
Menaker 宅にて（1994年）。



Mike Menaker（左）と山崎氏（右）。
Menaker 宅にて（2001年）。



バージニア大の Menaker Lab では、ラボを去るときに名前と在籍年が刻印されたジェファーソンカップ*が贈られる伝統があった。このカップの刻印は下記の通り。

*Tomoko Yoshikawa
Menaker Lab
2001-2007*

*バージニア大の創立者である Thomas Jefferson がデザインしたとされる。

時間生物学の巨人マイケル・メナカーから学んだこと

海老原 史樹文[✉]

名古屋大学名誉教授、関西学院大学元教授

1983年4月のある日、電報が届いているので取りに来るようにとの電話が大学からあった。急いで大学に駆けつけると、「DEAR DR EBIHARA CONGRATULATIONS ON THE AWARD OF FOGARTY FELLOWSHIP. PLEASE WRITE SOON TO DISCUSS PLANS FOR YOUR VISIT. MICHAEL MENAKER」との電報。日本学術会議を通してNIHのFogarty International Fellowshipに推薦されていた結果の知らせであった。この電報が私とメナカーとを結びつける最初の接点となった。32歳、名古屋大学で助手を務めていた時である。

メナカーの存在を初めて知ったのは、1971年に出版されたBiochronometry (National Academy of Science)という書物に掲載された鳥の脳内光受容器に関する総説を読んだ時である。説得力のある美しい実験結果に感銘を受けた。メナカーは鳥の概日リズム研究を進め、スズメの松果体除去が活動リズムを消失させることを発見して松果体概日時計説を提唱した。三菱化成生命科学研究所の川村浩先生(故人)の下で鳥類の視交差上核の研究に携わり、その後名古屋大学で鳥の概日機構について研究していた私にとって、メナカーの下で学ぶことは大きな意味があると思われた。しかし、当時は日本の生物リズム研究者も少なく、メールやインターネットなどの情報収集手段も充実していないことから、メナカーの人柄や研究室の様子などについて全く把握できない状況にあった。そんな中で、唯一得られたメナカーに関する情報は必ずしも良いものではなかった。1979年に鳥の松果体が概日時計であることを示す決定的な証明(培養松果体におけるメラトニン合成酵素、Serotonin N-acetyltransferase 活性が概日リズムを示す)が3つのラボ(Menaker, Binkley, Deguchi)からほぼ同時にScience誌に発表された。Deguchiはこの時のいきさつについて、国際学会で会ったメナカーに松果体培養条件を教えたところその条件を使って同様な結果をScience誌に発表した、とある雑誌に書いた。熾烈

な先陣争いでは情報収集は重要な戦略であるが、こうした情報から推察されるメナカーの人柄についていささか不安を持ったのも事実である。

こうした中、私は1983年9月に妻と11ヶ月になった娘を連れて渡米した。メナカーは当時オレゴン大学の神経科学研究所にラボを構え精力的に研究を進めていた。大学のあるオレゴン州ユージン空港に降り立つと大柄な男性が私達を出迎えてくれた。握手を交わし、メナカー本人と知ったが、想像していたとは違い愛想がよく柔和で親切な人柄を感じた。実際に、宿舎に入居する前の一時的な滞在場所(大学前のモートル)や食料の供給など、当面の生活に支障のない十分な環境を与えていただいた。写真は、メナカーの自宅に招かれた時の様子である(写真1)。メナカーの前妻シャーリーさんはオレゴン大学の事務方の要職を務めていたが、彼女からも大学の家族宿舎の手配など色々な面で親切に対応していただいた。

メナカーのラボはそれほど大所帯ではなかったが、学生、大学院生、ポストドク、技術職員などが在籍し、自主的に研究を進めながら、ことあるごとにメナカーとディスカッションすることを楽しんでいった。メナカーと学生の間には垣根はなく、少なくとも研究に関しては上下関係のない自由な雰囲気には溢れていた。メナカーは学生の意見にも真摯に耳を傾け、自主的に研究を進めることを奨励した。実際、メナカーのこうした教育姿勢により、多くの優れた研究者が育っていることは周知の事実である。私自身も教育的配慮から、カルフォルニア大学、テキサス大学、マウス遺伝学のメッカジャクソン研究所などへメナカーの知人を頼って訪問する機会を与えられた。また、生物リズム研究の現状を知るために全米神経科学会をはじめいくつかの学会、研究会への参加も進められた。特に、オレゴン州のマウント・フッドの山荘で開かれたピッテンドリックの65歳誕生日を記念して開かれたティンバーライン・シンポジウムへの参加は、多くの著名研究者と知り合いになることができ極めて有益な経験であ

✉ ebiharashizufumi@gmail.com

った。研究に時間を費やすだけではなく、その分野で人間関係を築いておくことが研究を進めていく上でいかに大切かをメナカーから学んだ。

メナカーラボに滞在していた当時、日本の時間生物学は黎明期にあった。時間生物学会の前身である生物リズム研究会と生物リズムに関するサッポロシンポジウムが1984年にスタートし、生物リズムに関心を持つ研究者が徐々に集まり始めていた頃である。従って、当時の日本の時間生物学は欧米に比べてかなりの遅れをとっていたように思う。事実、ボストンで開かれた全米神経科学会に参加した時に、生物リズムに関する発表の多さには驚いた。またメナカーラボでは、学生達が日常的に生物リズム学用語（例えば、PRC、Tau、T cycle など）を使ってディスカッションし、大掛かりな施設には何台も明暗調節箱とイベントレコーダーが設置され、多数のマウスやハムスターの活動リズムが常時測定されていることに日本との差を感じた。こうしたリズムの測定法や解析法、暗所での実験操作など概日リズム研究の基本的手法について、ここで多くを学ぶことができた。

メナカーの指導は、いわゆる「放牧型」で、いちいち学生に指示を与えることはせず、研究の方向性を提示しつつ適時ディスカッションを通して自主的に研究を進めることを促した。こうした指導方法は教員になりたての私にとって非常に魅力的で、教育者としてのあるべき姿を見たように思った。今思い出すと、こんなことがあった。ある大学院生が、自らの発想で下等な海産動物（ホヤ類などの尾索類と思われる）を使ってメラトニンを測定したところ、データらしきものが得られたので、それをメナカーに見せたことがある。メナカーはそれを見て、「I don't like it」と言ったが、その試みをやめるとは決して言わなかった。その後の進展については知らないが（論文が出ていないので、おそらく頓挫したと思われる）、その学生は後になってハムスターの Tau 突然変異を発見して有名になった M. Ralph である。突然変異の発見は偶然に左右さ

れるが、その基礎には自ら課題を掘り起こす力に加え、注意深い観察力とその変異の意義を見抜く洞察力が必要である。メナカーは卓越した指導力で、こうした力を育て時間生物学の中心を担う研究者を多数育成してきた。この点において、おそらく世界の時間生物学分野でメナカーの右に出るものはいないと思う。

研究・教育の面で多くの業績を残したメナカーであるが、私生活においても充実した人生を送ったように思う。メナカーとシャーリー夫人どちらも大学で働き、男女対等に家事をこなし、人生を楽しみながら教育・研究に打ち込んでいるように思えた。メナカーには手料理をご馳走になったことがあるが、なかなかの腕前であった。また、メナカーの自宅ではよくバーベキューパーティーが開かれ、家族で招待されて楽しんだ。その時のラボメンバーとの集合写真があったので載せておく（写真2）。その後、シャーリー夫人は癌で亡くなられたが、メナカーは日本人女性の渡辺和子さんと再婚し、日本にもたびたび遊びに来られていた。

メナカーの下で学んだ最初の日本人として当時を振り返ると、教育・研究面だけでなく、生き方においても強い影響を与えてくれた指導者だったと思う。その後、多くの日本人がメナカーの下で学び、彼の薫陶を受けて我が国の時間生物学を支える中心的研究者となって活躍している。メナカーの残した功績は我々日本人にとって特別に大きいものがあるように思う。その感謝の気持ちを込めて、2016年11月にアメリカ在住の山崎晋さんが中心となって沖縄でメナカー感謝会を催した（写真3）。聞くところによると、アメリカでも同様の会が開かれ、多くの門下生が参集したそう。沖縄でお会いした2年後、名古屋を訪れたメナカー夫妻と食事をしたのが最後になってしまった。時間生物学分野にとって大きな損失であり返す返す残念ではあるが、安らかな眠りにつかれるようお祈りします。



写真1 メナカー夫妻。メナカー宅にて。



写真2 ラボメンバーの集合写真。メナカー宅にて。



写真3 メナカー感謝会（2016年 沖縄にて）。
（手前列左から）Russell Foster、渡辺和子、Mike Menaker、海老原史樹文
（2-3列目左から） Ethan Buhr、吉村崇、海老原夫人、大島五紀、吉川朋子、山崎晋、程肇、阿部倫一

視交叉上核の出力経路の探索と睡眠・覚醒調節メカニズム

小野 大輔[✉]

名古屋大学 環境医学研究所

哺乳類の概日リズムにおける視交叉上核の重要性が報告されてから、今日で半世紀が経とうとしている。その後多くの研究により、視交叉上核内の神経ネットワークの理解が飛躍的に進んできた。しかし、視交叉上核がどのようにして睡眠・覚醒を調節しているのか、特に両者を繋ぐ機能的神経経路、およびその動作原理の詳細についてはほとんど明らかにされていない。私たちは、視交叉上核からの出力経路の探索を行い、睡眠・覚醒を調節する新しい神経回路の一つを同定した。本稿では、その研究を中心に、視交叉上核の出力経路と睡眠・覚醒調節メカニズムについて紹介する。

1. はじめに

1972年に、脳組織の電気破壊実験により、視床下部に位置する視交叉上核が飲水や行動、副腎のコルチコステロンの概日リズムに重要な神経核であることが報告された^{1,2}。その後、視交叉上核の移植により、視交叉上核破壊マウスの行動リズムが回復する実験結果や^{3,4}、ナトリウムチャンネルブロッカーであるテトロドトキシンの *in vivo* 投与により、行動リズムが消失する実験結果が報告され⁵、視交叉上核からの液性・神経性の出力の重要性が示されてきた。一方、視交叉上核からの概日リズム計測実験も行われ、多電極ディッシュを用いた視交叉上核の単一神経細胞の神経発火リズム計測が報告された⁶。その後、発光・蛍光を用いたイメージング技術の発展により、視交叉上核のスライスを用いたリアルタイム計測が簡便に行う事が可能になってきた⁷⁻⁹。これら技術の発展により、視交叉上核内の神経ネットワークのメカニズムの理解が飛躍的に進んできた。概日リズム計測は培養レベルにとどまらず、*in vivo* マルチユニット神経活動計測や¹⁰、自由行動下マウスの視交叉上核からの時計遺伝子発現やカルシウムイオンの計測が可能になり、分子・細胞・組織・個体を含むシステムレベルで概日リズムを理解する事が可能になりつつある¹¹⁻¹³。最近では、光・薬理遺伝学による細胞機能操作技術や^{14,15}、*Cre-loxp* システムを用いた細胞種特異的な遺伝子改変が可能になり^{16,17}、視交叉上核内のネットワークにおける細胞種毎の機能の理解が進んでいる。

概日時計は睡眠・覚醒のみならず、自律神経系、内分泌などほぼすべての生理機能の時間的統合を担う。

この睡眠・覚醒リズムは概日時計により調節されている事は言うまでもないが、概日時計だけに支配されているわけではない。1920年代に、エコノモにより、睡眠調節関わる脳領域が示唆されたことは、睡眠研究において重要な発見となっている¹⁸。彼は、当時ヨーロッパで蔓延したウイルス性脳炎で亡くなった人の脳の所見から、視床下部の前部に損傷がみられた患者には不眠がみられ、後部に損傷がみられた患者には逆に昏睡状態が起こることを明らかにした。その後、最近の光遺伝学や神経トレーシング技術により、視床下部前部に位置する視索前野が睡眠の調節に重要であることが報告され^{19,20}、後部に位置する結節乳頭体のヒスタミン神経や^{21,22}、視床下部外側野に位置するオレキシン神経が覚醒に重要であることが報告された²³⁻²⁵。もちろんこれら以外に、様々な脳領域の神経細胞が睡眠・覚醒の調節に関与する事が近年数多く報告されてきている。

概日時計と睡眠・覚醒は密接な関係があることは、ボルベいの提唱した2プロセスモデルからも理解できる^{26,27}。しかし、プロセスCが概日時計が担う一方、プロセスS(睡眠負債)の実体は未だ明らかにされていない。また、概日時計の中枢である視交叉上核内のネットワークメカニズムや、睡眠・覚醒を調節する脳内の神経細胞が明らかになりつつある一方、概日時計と睡眠覚醒を繋ぐ神経経路やその分子メカニズムはほとんど明らかになっていないのが現状である。これは概日リズム研究と睡眠研究が密接に関与している一方で、あたかも独立した研究分野として研究が進んできた事が問題の一つと考える。両分野のさらな

✉ dai-ono@riem.nagoya-u.ac.jp

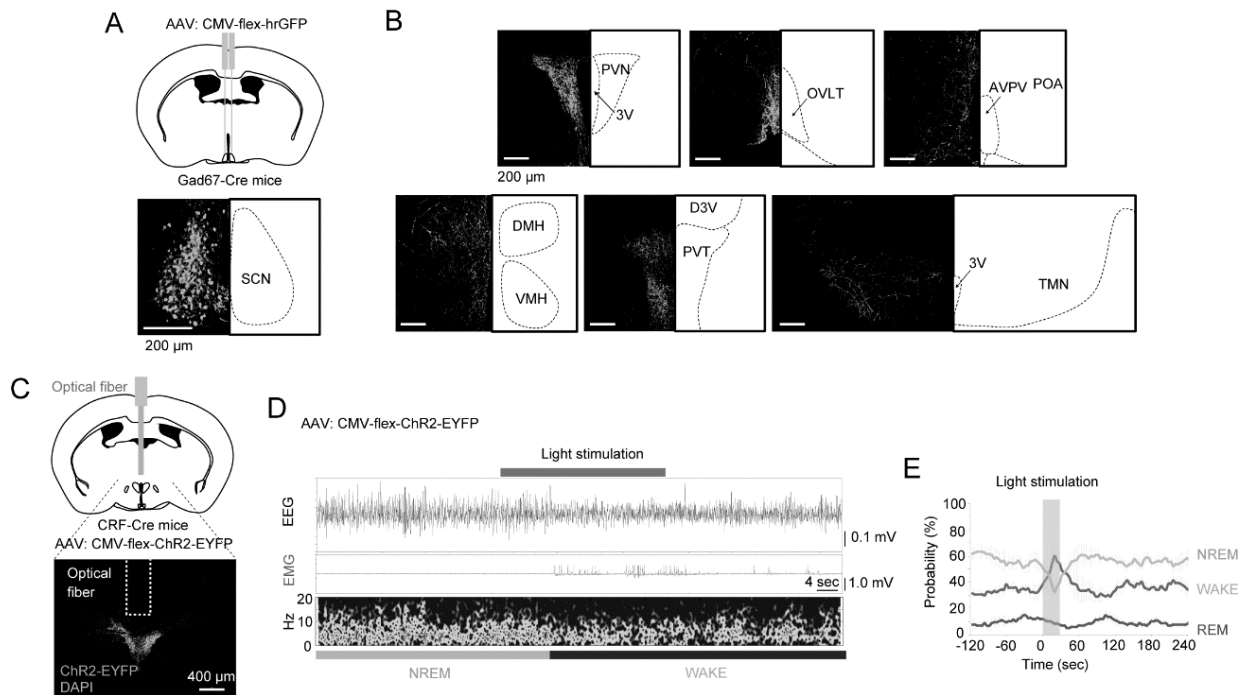


図1 視交叉上核の順行性神経トレーシングと室傍核 CRF 神経の光操作 (文献 33 を改変)。
 (A) アデノ随伴ウイルス (AAV) を用い Gad67-Cre マウスの視交叉上核に蛍光タンパク質を発現させた、冠状断脳の模式図と蛍光画像。
 (B) 視交叉上核の軸索が観察された視交叉上核以外の脳領域。
 (C) CRF 神経特異的に ChR2 を発現させ、光ファイバーを挿入した脳の模式図と蛍光画像。
 (D) マウスの脳波と筋電図および、脳波のスペクトルマップ。光刺激により覚醒が誘導された。
 (E) 室傍核 CRF 神経の光刺激前後の睡眠・覚醒の各ステージの割合。光照射により、覚醒時間の割合が増加した。

る発展のためには、両分野を融合する研究が進むことが望ましいと考える。

2. 視交叉上核からの神経出力経路

1987年に Watts らにより、視交叉上核からの出力経路を探索した研究が報告されている^{28, 29}。彼らは、順行性・逆行性トレーシングを用い、解剖学的に視交叉上核の神経の軸索がどこに伸びているのかを検証した。その結果、視床下部室傍核、傍室傍核領域、視床下部背内測核、視床室傍核、視索前野に視交叉上核の神経細胞の軸索を確認した。彼らの研究はあくまでも解剖学的知見のみであり、それが機能的な神経経路であるかまでは検討できていなかった。これは一つに当時の技術的限界があったことによる。そこで、現代の新しい技術を導入し、視交叉上核が一体どの神経経路を介して睡眠・覚醒のタイミングを調節しているかを明らかにするため、私たちは研究を行った。

視交叉上核がほぼすべて抑制性神経であることを利用し、gamma aminobutyric acid (GABA) 合成酵素の一つである glutamic acid decarboxylase (Gad) 67 陽性細胞特異的に、Cre リコンビナーゼを発現するマウス (Gad67-Cre マウス) を用意した³⁰。このマウ

スに Cre 依存的に蛍光タンパク質を発現するアデノ随伴ウイルスベクターを、視交叉上核特異的にインジェクションした。その後、脳を固定し組織学的に蛍光タンパク質の発現の有無を網羅的に探索した。その結果、Watts らの報告のように、視床下部室傍核 (PVN)、視床下部背内測核 (DMH)、視床室傍核 (PVT)、視索前野 (POA) に視交叉上核の軸索が確認された (図 1A, B)。その中でも、もっとも密な視交叉上核の軸索が確認された、視床下部室傍核に私たちは注目した。

3. 光を用いた in vivo 神経活動操作

室傍核は様々な神経細胞が密集する神経核であり、摂食や内分泌、体温など様々な生理機能を調節する重要な脳領域の一つとして知られている。例えば、corticotropin releasing factor (CRF) や、arginine vasopressin (AVP), oxytocin などが挙げられる。これら複数の神経細胞の中でも、私たちは CRF 神経に着目した。CRF 神経はストレス応答に関わる神経細胞であり、ストレスを受けると活性化する事が知られている。このことから、「室傍核 CRF 神経の神経活動の変化により、睡眠・覚醒が調節されている」という仮説を立て実験を進めた。この仮説を検証する為、

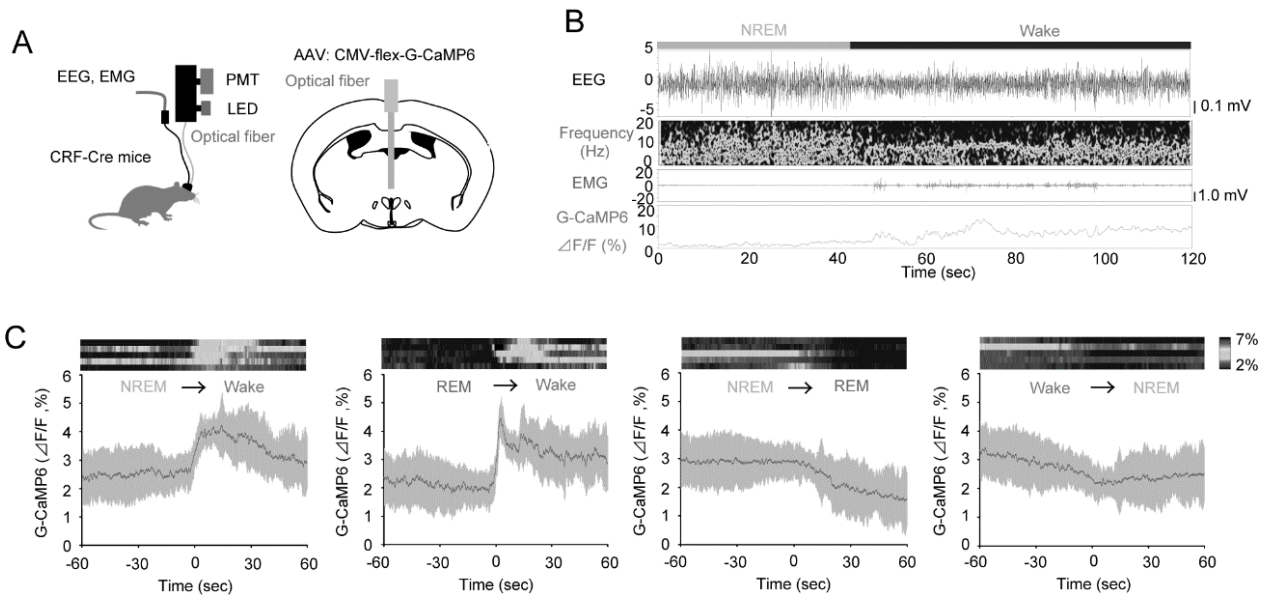


図2 In vivo fiber photometry 法による室傍核 CRF 神経活動計測 (文献 33 を改変)。
 (A) CRF-Cre マウスの室傍核に GCaMP6 を発現させ、光ファイバーを挿入した脳の模式図と、カルシウム、脳波 (EEG)・筋電図 (EMG) 計測のマウスの模式図。
 (B) マウスの脳波と筋電図、脳波のスペクトルマップ、および室傍核 CRF 神経から得られた蛍光輝度強度変化。
 (C) 睡眠・覚醒の各ステージの移り変わり時の、室傍核 CRF 神経の活動変化。各パネルの上部のヒートマップはそれぞれの個体の平均蛍光輝度変化を示す。覚醒時に室傍核 CRF 神経の活動が上昇した。

CRF-Cre マウス³¹とアデノ随伴ウイルスの脳内インジェクションを用い、室傍核 CRF 神経特異的に光活性化非選択的陽イオンチャネルである、チャンネルロドプシン 2 (ChR2) を発現させた。このマウスの室傍核直上に光ファイバーを挿入し、CRF 神経の活動を光で操作した際に、睡眠・覚醒がどのように変化するかを検証した。ここで睡眠・覚醒は、脳波・筋電図を計測する事で評価した。その結果、室傍核 CRF 神経の活性化により、マウスの覚醒時間が増加する事が明らかになった (図 1C, D)。室傍核 CRF 神経の活性化による覚醒時間の増加は、暗期および明期の後半のみでみられたものの、明期の前半では有意な増加はみられなかった。

次に、室傍核 CRF 神経がどの脳領域に軸索を伸ばしているかを検証する為、CRF-Cre マウスの室傍核に、Cre 依存的に蛍光タンパク質を発現するアデノ随伴ウイルスをインジェクションした。その結果、複数の脳領域に CRF 神経の軸索が確認された。その中でも私たちは、視床下部外側野に着目した。この領域には、覚醒の維持に重要とされているオレキシン神経が存在する事が知られている^{24,25}。そこで、「室傍核 CRF 神経の活性化が、オレキシン神経の活性化を介して行われている」という仮説を立て実験を進めた。室傍核 CRF 神経に ChR2 を発現させたマウスの視床下部外側野に光ファイバーを挿入し、室傍核から視床下部外

側野に投射する CRF 神経のみを光で活性化させた。その結果、細胞体の光照射と同様に、覚醒時間の増加が認められた。これらの結果は、室傍核 CRF 神経から視床下部外側野の経路が覚醒時間の増加に関与する事を示唆する。

さらに、室傍核 CRF 神経から視床下部外側野の経路の活性化による覚醒時間の増加が、オレキシン神経を介しているかを検証する為、オレキシン神経には赤色蛍光タンパク質 (tdTomato) を発現させ、室傍核 CRF 神経には ChR2 を発現させるマウスを作成した。このマウスの脳スライスを作成し、tdTomato 陽性神経 (オレキシン神経) から細胞外電位を計測しながら、青色光を照射し、室傍核 CRF 神経の軸索を刺激し、オレキシン神経の神経活動が増加するかを検証した。その結果、室傍核 CRF 神経の軸索の光刺激により、およそ 20% のオレキシン神経の発火頻度が上昇した。これらの実験から、室傍核 CRF 神経の活性化が、視床下部外側野のオレキシン神経を活性化させ、覚醒時間の増加につながっている事が明らかになった。

4. 光を用いた in vivo 神経活動計測

室傍核 CRF 神経の活性化により、オレキシン神経が活性化され、その結果覚醒時間が増加する事が明らかになったが、実際に生理的条件下において、室傍核 CRF 神経の活動がいつ増加しているかはよく分かつ

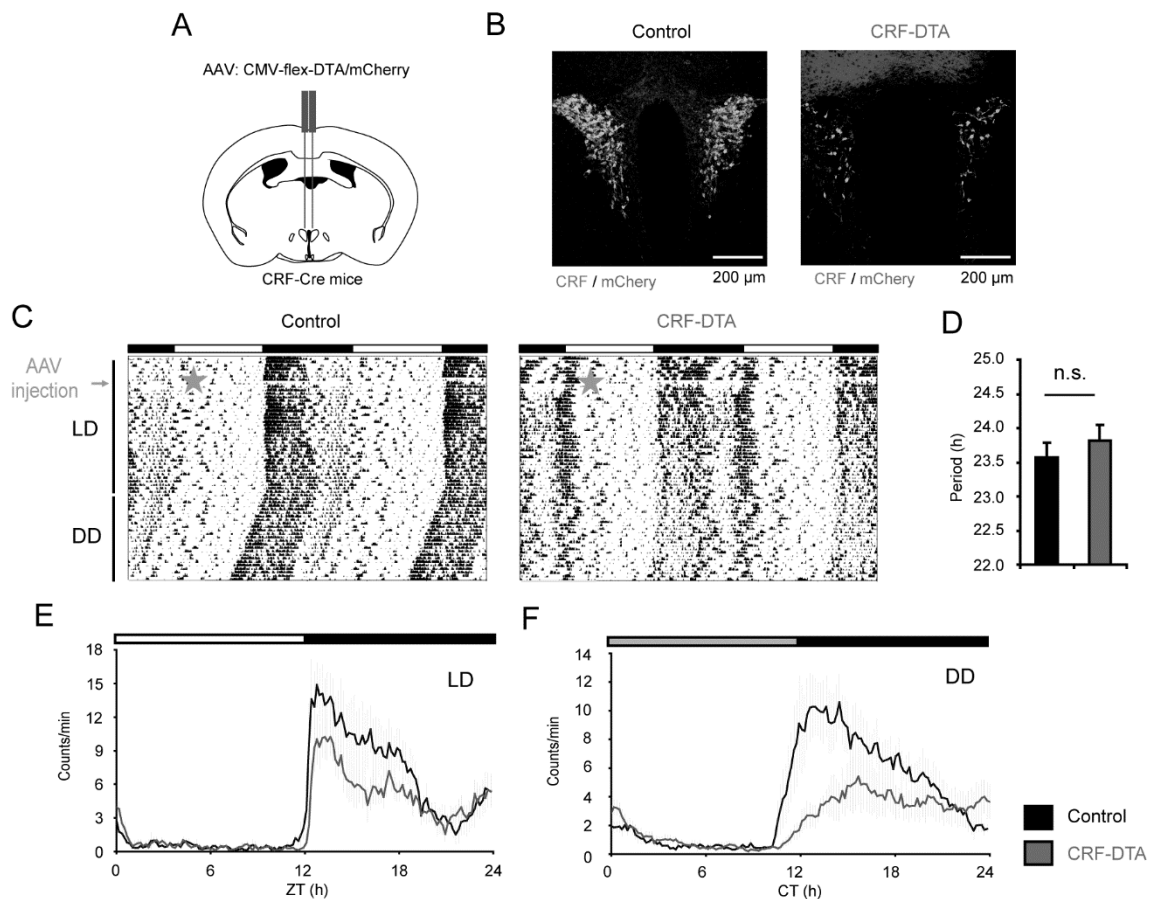


図3 室傍核 CRF 神経脱落マウスの自発行動リズム (文献 33 を改変)。

(A) CRF-Cre マウスの室傍核に、Cre 依存的に DTA を発現するアデノ随伴ウイルスをインジェクションした脳の模式図。

(B) ウイルスインジェクション後、蛍光免疫染色にて CRF 神経陽性細胞をラベリングした蛍光画像。DTA により CRF 神経が脱落した。

(C) 室傍核 CRF 神経脱落マウスとコントロールマウスの自発行動のアクトグラム。自発行動は赤外線センサーを用いて計測。

(D) 室傍核 CRF 神経脱落マウスとコントロールマウスのフリーラン周期。

(E,F) 明暗サイクル (LD: E) と恒常暗 (DD: F) における自発行動のプロファイル。室傍核 CRF 神経脱落マウスは、行動の開始付近の自発行動量が減少した。

ていない。そこで、アデノ随伴ウイルスを用い、蛍光カルシウムプローブである GCaMP6 を、室傍核 CRF 神経に発現させ、光ファイバーを室傍核直上に挿入した。これにより、光ファイバーから得られる蛍光輝度変化を計測する事で、間接的に神経活動を計測する事が可能になる。その結果、室傍核 CRF 神経は覚醒時に最も活動が高まることが明らかになった (図 2)。面白いことに、覚醒の初期に活動が一過的に上昇するが、その後の覚醒の間に、その活動は徐々に低下していった。このことは、室傍核 CRF 神経は覚醒の開始に重要である事を示唆する。

5. 室傍核 CRF 神経の抑制と脱落

ここまで、室傍核 CRF 神経が覚醒に関与する神経であることが明らかになってきたが、逆に神経活動の抑制や脱落を行うと、覚醒時間の低下がみられるので

あろうか。この問いを解くために、以下に示す二つの実験を行った。一つ目は、アデノ随伴ウイルスを用い、ヒトムスカリン人工受容体 (hM4Di) を室傍核 CRF 神経に発現させた。人工リガンド (クロザピン N オキサイド: CNO) の投与により、hM4Di を発現する神経細胞の活動が抑制される。その結果、室傍核 CRF 神経に hM4Di を発現させたマウスに、CNO を投与すると、覚醒時間が低下し、睡眠時間が増加した。二つ目は、アデノ随伴ウイルスを用い、ジフテリアトキシン A 断片 (DTA) を室傍核 CRF 神経に発現させ、神経細胞を脱落させた。このマウスの自発行動リズムを、赤外線センサーを用いて計測した結果、活動量の低下が認められた (図 3)。特に活動開始位相の活動量が有意に低下していた。これら二つの実験から、室傍核 CRF 神経は覚醒調節に関与する事が示唆される。

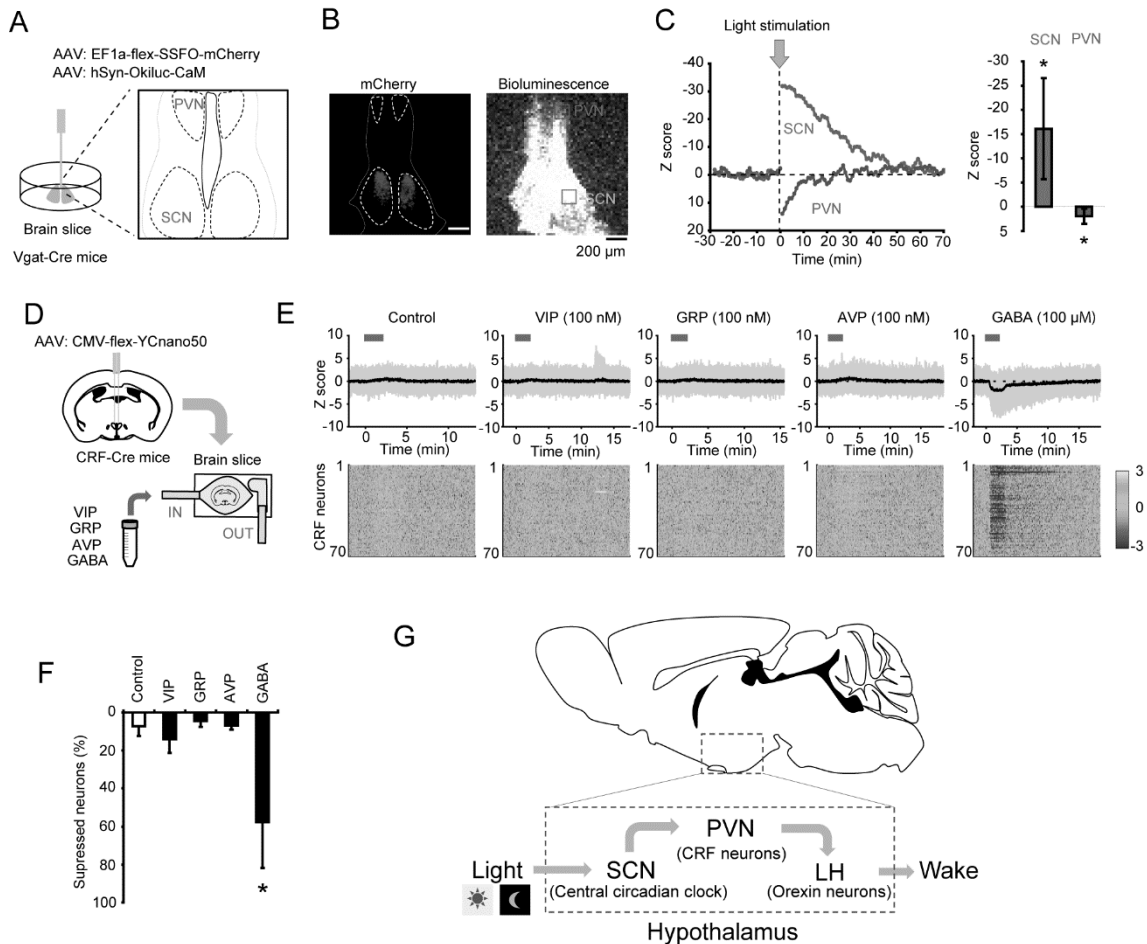


図4 視交叉上核により室傍核 CRF 神経活動の調節 (文献 33 を改変)。
 (A) 視交叉上核と室傍核を含む脳スライスに、アデノ随伴ウイルスを用い、発光カルシウムプローブ(Okiluc-CaM)を神経細胞特異的に発現させ、SSFO を視交叉上核特異的に発現させた模式図。
 (B) 視交叉上核と室傍核を含む脳スライスの蛍光画像 (左) と発光画像 (右)。
 (C) 青色光照射前後における視交叉上核と室傍核のカルシウム変動を示す。光照射により視交叉上核が活性化する一方、室傍核の神経活動は抑制された。
 (D) 蛍光カルシウムプローブ(YCnano50)を室傍核 CRF 神経に発現させたマウスの脳スライスを用いたイメージングの模式図。
 (E) 室傍核 CRF 神経から得られたカルシウム濃度変化を示す。パネルのバーがそれぞれの物質を投与した期間を示す。
 (F) それぞれの物質を投与した際に、細胞内のカルシウム濃度が低下した細胞の割合を示す。GABA 投与により細胞内のカルシウムの有意な低下がみられた。
 (G) 本研究から得られた、視交叉上核による覚醒の概日リズム制御の仮説を示す模式図。視交叉上核の神経活動の頻度は昼に高く夜間に低いリズムを示す。室傍核 CRF 神経は、夜間には視交叉上核からの抑制性の入力が増えるため、神経活動が増加し、オレキシン神経の活性化を介し覚醒の時間が増加する。一方、昼間には視交叉上核から抑制性の入力を多く受ける為、神経活動が低く抑えられ覚醒の誘導は抑えられる。

6. 視交叉上核と室傍核 CRF 神経：光操作と光計測

では、室傍核 CRF 神経は視交叉上核によりどのような調節を受けているのであろうか。この問いに答える為、光操作と光計測を組み合わせた実験を行った。ここで一つの問題が生じた。ChR2 といった光遺伝学ツールは光照射により特定神経機能を操作できるツールである。一方、GCaMP などの蛍光タンパク質を用いたプローブも観察に光照射を必要とする。したがって、光操作と光計測を同時に行うためには、使用する光の波長を使い分ける必要があり、使用できるツールに制限が出てきてしまう。この問題を解決する為、

私たちは沖縄産ホタル発光タンパク質を用いた、スプリット型発光カルシウムプローブ (Okiluc-CaM) を開発した。発光イメージングは計測に光照射を必要としないため、光遺伝学ツールが自由に使用できる。そこで、Gad67-Cre マウスの視交叉上核と室傍核を含む脳スライスを作成し、アデノ随伴ウイルスを用いて神経細胞特異的に Okiluc-CaM を発現させ、視交叉上核特異的に stabilized step function opsin (SSFO) を発現させた。SSFO は青色光 (470nm) で開き、橙色 (590nm) で閉じる陽イオンチャネルである。また、青色光照射後 30 分程度神経活動の増加が持続する。こ

これらのツールを用い、発光イメージングで神経活動を経時的に計測し、青色光で視交叉上核を活性化させた。すると、視交叉上核の活性化に伴い、室傍核の神経活動が抑制される事が明らかになった(図 4A-C)。また、視交叉上核による室傍核神経の活動抑制は GABA を介している事も明らかになった。これらの結果は、視交叉上核の活性化により、室傍核の神経活動が抑制される事を示す。

視交叉上核には抑制性神経伝達物質である GABA の他に、AVP, vasoactive intestinal peptides (VIP), gastrin releasing peptides (GRP) といった神経ペプチドを発現する神経細胞が存在する³²。そこで、室傍核 CRF 神経の活動が、これらの分子によりどのように変化するかを、光イメージングを用いて検証した。アデノ随伴ウイルスを用い、蛍光カルシウムプローブである YCnano50 を室傍核 CRF 神経に発現させた。その後脳スライスを作成し、テトロドトキシンを含む人工脳脊髄液を灌流しながら蛍光イメージングを行い、GABA、AVP、VIP、GRP を投与し、カルシウム濃度変化を計測した。その結果、AVP、VIP、GRP を投与した場合、室傍核 CRF 神経のカルシウム濃度は大きな変化を示さなかったが、GABA 投与によりカルシウム濃度の低下がみられた(図 4D-F)。この結果から、室傍核 CRF 神経の活動は視交叉上核の GABA により抑制されていることが明らかになった。

7. まとめ

私たちはこれら一連の実験から、視交叉上核は GABA を介して室傍核 CRF 神経の活動を調節し、さらにオレキシン神経を介し覚醒量を調節している事を明らかにした(図 4G)³³。Watts らによって解剖学的な概日リズムの出力経路が報告されていたが、今回私たちは概日時計の中核である視交叉上核から、睡眠・覚醒を調節する機能的神経回路を世界で初めて明らかにした事になる。しかしながら、視交叉上核の出力経路はこの経路以外にも複数あると考えられる。例えば、睡眠に関与する視索前野や、覚醒に関与する視床室傍核などにも、視交叉上核の軸索が多くみられていたことから(図 1B)、これらの経路を介しても睡眠・覚醒の調節がなされている事が強く示唆される。一方、概日リズムは睡眠・覚醒のみならず体温リズム、性周期、記憶・学習などの時間調節にも関与する事が明らかになっている。実際に、視交叉上核の AVP 神経から終板脈管器官への神経経路が飲水行動を調節している事や³⁴、VIP 神経から室傍核を介した経路が、血中コルチコステロンを調節していることなどが近年

の研究で明らかになってきた³⁵。ここ 5-10 年以内で、様々な生理機能を調節する神経回路が明らかにされる事が予想される。

ピッテンドリとダーンは、齧歯類を用い哺乳類の概日リズムシステムにおいて、2 振動体モデルを提唱した³⁶。その後、視交叉上核内にこのモデルをサポートする振動体の存在が報告されている。今回私たちは、室傍核 CRF 神経の脱落により、マウスの活動開始付近の行動量が低下したこと、室傍核 CRF 神経の活性化により、夜間の前半に顕著な覚醒時間の増加がみられたことから、室傍核 CRF 神経を介した覚醒調節経路が、evening oscillator に関連する神経出力経路である可能性を主張する。ショウジョウバエでは 2 振動体を担う神経細胞が明らかにされているように³⁷、視交叉上核内の 2 振動体を担う神経細胞と、その出力経路が明らかにされる事が期待される。

今回の研究から一つ大きな問いが立てられる。それは、「昼行性動物における睡眠・覚醒調節メカニズムはどうなっているのか」、という点である。視交叉上核の神経発火頻度のリズムは、昼行性・夜行性動物に関わらず、主観的に昼に上昇し、夜に低下する^{38, 39}。一方、その出力である睡眠・覚醒リズムは昼行性・夜行性動物では 180 度逆位相を示す。つまり、視交叉上核からの概日リズムの出力情報は、その下流のどこかで逆転している事になる。しかし、この昼行性・夜行性を制御する神経メカニズムは、ほとんど明らかになっていない。動物行動の時間的ニッチを決定する神経メカニズムについては、今後明らかにしていきたい課題の一つである。

8. 謝辞

山中章弘教授(名古屋大学)を中心とする研究室のメンバー、および本間研一教授(北海道大学)、本間さと教授(北海道大学)、山仲勇二郎准教授(北海道大学)、吉村崇教授(名古屋大学)、Matthew P. Butler 博士をはじめ、多くの研究者、技術員の方々に感謝申し上げます。また私が研究する事を陰で支えてくれている妻に感謝いたします。

参考文献

1. Moore, R.Y. & Eichler, V.B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* **42**, 201-206 (1972).
2. Stephan, F.K. & Zucker, I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of

- rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* **69**, 1583-1586 (1972).
3. Sawaki, Y., Nihonmatsu, I. & Kawamura, H. Transplantation of the neonatal suprachiasmatic nuclei into rats with complete bilateral suprachiasmatic lesions. *Neurosci Res* **1**, 67-72 (1984).
 4. Silver, R., LeSauter, J., Tresco, P.A. & Lehman, M.N. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature* **382**, 810-813 (1996).
 5. Schwartz, W.J., Gross, R.A. & Morton, M.T. The suprachiasmatic nuclei contain a tetrodotoxin-resistant circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**, 1694-1698 (1987).
 6. Welsh, D.K., Logothetis, D.E., Meister, M. & Reppert, S.M. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* **14**, 697-706 (1995).
 7. Ikeda, M. *et al.* Circadian dynamics of cytosolic and nuclear Ca²⁺ in single suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuron* **38**, 253-263 (2003).
 8. Yamaguchi, S. *et al.* Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science* **302**, 1408-1412 (2003).
 9. Yamazaki, S. *et al.* Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science* **288**, 682-685 (2000).
 10. Inouye, S.T. & Kawamura, H. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* **76**, 5962-5966 (1979).
 11. Mei, L. *et al.* Long-term in vivo recording of circadian rhythms in brains of freely moving mice. *Proc Natl Acad Sci USA* **115**, 4276-4281 (2018).
 12. 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).
 13. Yamaguchi, S. *et al.* View of a mouse clock gene ticking. *Nature* **409**, 684 (2001).
 14. Brancaccio, M., Maywood, E.S., Chesham, J.E., Loudon, A.S.I. & Hastings, M.H. A Gq-Ca²⁺ axis controls circuit-level encoding of circadian time in the suprachiasmatic nucleus. *Neuron* **78**, 714-728 (2013).
 15. Jones, J.R., Simon, T., Lones, L. & Herzog, E.D. SCN VIP neurons are essential for normal light-mediated resetting of the circadian system. *J Neurosci* **38**, 7986-7995 (2018).
 16. Lee, I.T. *et al.* Neuromedin S-producing neurons act as essential pacemakers in the suprachiasmatic nucleus to couple clock neurons and dictate circadian rhythms. *Neuron* **85**, 1086-1102 (2015).
 17. 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).
 18. Economo, C.V. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* **71**, 249-259 (1930).
 19. Chung, S. *et al.* Identification of preoptic sleep neurons using retrograde labelling and gene profiling. *Nature* **545**, 477-481 (2017).
 20. Sherin, J.E., Shiromani, P.J., McCarley, R.W. & Saper, C.B. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* **271**, 216-219 (1996).
 21. Sakai, K., Elmansari, M., Lin, J.S., Zhang, J.G. & Vannimercier, G. The posterior hypothalamus in the regulation of wakefulness and paradoxical sleep. Edited by M. Mancia and G. Marini, Raven press Ltd. *Diencephalon and Sleep*, 171-198 (1990).
 22. Yu, X. *et al.* Wakefulness is governed by GABA and histamine cotransmission. *Neuron* **87**, 164-178 (2015).
 23. Adamantidis, A.R., Zhang, F., Aravanis, A.M., Deisseroth, K. & de Lecea, L. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature* **450**, 420-424 (2007).
 24. de Lecea, L. *et al.* The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**, 322-327 (1998).
 25. Sakurai, T. *et al.* Orexins and orexin receptors:

a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* **92**, 573-585 (1998).

26. Borbely, A.A. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* **1**, 195-204 (1982).
27. Daan, S., Beersma, D.G. & Borbely, A.A. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* **246**, R161-183 (1984).
28. Watts, A.G. & Swanson, L.W. Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: II. Studies using retrograde transport of fluorescent dyes and simultaneous peptide immunohistochemistry in the rat. *J Comp Neurol* **258**, 230-252 (1987).
29. Watts, A.G., Swanson, L.W. & Sanchez-Watts, G. Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: I. Studies using anterograde transport of *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin in the rat. *J Comp Neurol* **258**, 204-229 (1987).
30. Wu, S. *et al.* Tangential migration and proliferation of intermediate progenitors of GABAergic neurons in the mouse telencephalon. *Development* **138**, 2499-2509 (2011).
31. Itoi, K. *et al.* Visualization of corticotropin-releasing factor neurons by fluorescent proteins in the mouse brain and characterization of labeled neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Endocrinology* **155**, 4054-4060 (2014).
32. Abrahamson, E.E. & Moore, R.Y. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res* **916**, 172-191 (2001).
33. Ono, D. *et al.* The mammalian circadian pacemaker regulates wakefulness via CRF neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Sci Adv* **6** (2020).
34. Gizowski, C., Zaelzer, C. & Bourque, C.W. Clock-driven vasopressin neurotransmission mediates anticipatory thirst prior to sleep. *Nature* **537**, 685-+ (2016).
35. Paul, S. *et al.* Output from VIP cells of the

mammalian central clock regulates daily physiological rhythms. *Nature Communications* **11**, 1453 (2020).

36. Pittendrigh, C.S. & Daan, S. Functional-analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents .5. Pacemaker structure - Clock for all seasons. *J Comp Physiol* **106**, 333-355 (1976).
37. Stoleru, D., Peng, Y., Agosto, J. & Rosbash, M. Coupled oscillators control morning and evening locomotor behaviour of *Drosophila*. *Nature* **431**, 862-868 (2004).
38. Sato, T. & Kawamura, H. Circadian rhythms in multiple unit activity inside and outside the suprachiasmatic nucleus in the diurnal chipmunk (*Eutamias sibiricus*). *Neurosci Res* **1**, 45-52 (1984).
39. Yamazaki, S., Kerbeshian, M.C., Hocker, C.G., Block, G.D. & Menaker, M. Rhythmic properties of the hamster suprachiasmatic nucleus *in vivo*. *J Neurosci* **18**, 10709-10723 (1998).

～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～

以下は、査読者と執筆者とのやりとりです。

(重吉)

～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～ ～

査読者

Q1. 覚醒時間が増加する事が明らかになった>>覚醒時間の測定はどのようにして行われたかについて解説をいただきたい。

A1. 脳波・筋電図の計測を行い、覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠を評価しました。

Q2. 室傍核 CRF 神経の軸索を刺激し、オレキシン神経の神経活動が増加するかを検証した。その結果、およそ 20%のオレキシン神経が、室傍核 CRF 神経の軸索の光刺激により活性化する事が明らかになった。これらの実験から、室傍核 CRF 神経の活性化が、視床下部外側野にオレキシン神経を活性化させ、覚醒時間の増加につながっている事が明らかになった。

>>少しわかりにくい部分です。視交叉上核からの入力によって、CRF 含有神経細胞が興奮し、それがオレキシン含有神経細胞を興奮させ、それが、活動のオンセットを明瞭化するという考え方でよろしいでしょうか。

A2. この実験では、室傍核 CRF 神経とオレキシン神経の関係のみを見ています。光遺伝学を利用し、オレキシン神経の存在する視床下部外側野に軸索を伸ばしている室傍核 CRF 神経を活性化させました。これにより、オレキシン神経の神経発火の上昇を電気生理学的に確認しました。本文を一部分かりやすい表現に修正いたしました

項目 5 で記載している神経脱落実験の結果より、活動のオンセットの自発行動量の低下がみられたことから、室傍核 CRF 神経を介した覚醒度の上昇が、活動のオンセットを明瞭化する事が示唆されます。また本研究で得られた神経回路の全体像を、図 4G に記載しています。

Q3. 面白いことに、覚醒の初期に活動が一過的に上昇するが、その後の覚醒の間に、その活動は徐々に低下していった。このことは、室傍核 CRF 神経は覚醒の開始に重要である事を示唆する。

>>これは、CRF は視交叉上核の夕時計からの入力を受けとっているとの解釈でよろしいでしょうか。また活動期の offset については CRF 含有ニューロン以外の別の領域からの入力働いているとの考え方でよろしいでしょうか。

A3. 室傍核 CRF 神経の活動は、覚醒中継続的に高い状態が続いているわけではなく、主に覚醒の開始付近が高い結果が得られました。つまり、覚醒の開始時に活性化し、その後はオレキシンを含め下流の神経細胞を活性化させることで覚醒を調節していると考えています。またこの経路は視交叉上核内の Evening oscillator からの入力を受けているのではないかと考えています。今後の研究により各振動体に関連する視交叉上核の細胞種およびその神経経路が明らかになると思います。

Q4. 青色光で視交叉上核を活性化させた。

>>活性化という表現が多く使われています。活性化の定義を知りたいと思います。“神経興奮”という状態とは異なりますでしょうか。解説いただくとありがたいです。

A4. 神経発火の上昇を活性化としております。



休眠の科学

砂川 玄志郎^{1✉}, 櫻井 武²

1 理化学研究所, 2 筑波大学

哺乳類は体温をほぼ一定に保つ体温恒常性を有することで時空間的に幅広い生息域を確保している。体温を一定に保つことは環境によらずオプティマルな生理機能を発揮することにつながるが、多くのエネルギーを必要とする。そこで恒常性を変容させることでエネルギー消費を節約する現象が休眠である。休眠は数カ月に渡る休眠である冬眠 (hibernation) と、1 日の中で数時間の休眠を呈する日内休眠 (daily torpor) に分けられる。休眠時は大幅な体温の低下がみられるが、全身麻酔時に見られる受動的な低体温と異なり、制御された低体温であり、外気温に応じた適切な調節は生きている。視床下部視索前野 (preoptic area: POA) は体温調整に関わることが知られている。2020 年に休眠制御にかかわる神経群が POA において見いだされた。特に POA の一部に存在する Qrfp ペプチドを含有する神経を興奮させると、冬眠をしないマウスが数日間に渡る低代謝・低体温を呈することが発見され QIH (Q neuron-induced hypometabolism) と名付けられた。QIH によって人為的に休眠を誘導できるリソースがマウスにて整備され、休眠研究が仮説検証サイクルをまわすことのできる分野になったといえる。

1. はじめに

限りあるエネルギーを生存のためにどのような機能に振り分けるかは生物の根源的な課題である。ダイナミックに変化する外環境に対して、自らの物理的位置を能動的に変化させる、すなわち「動く」ことで環境適応を果たしていることが動物の特徴と言える。動物は「動く」以外にも様々な環境適応能力が見られ、哺乳類の体温維持機構もその一つである。哺乳類は大きなエネルギーを費やして体温を維持することで、外環境変化に対して体内温度を一定に保ち、オプティマイズされた生理機能を発揮することにより時・空間的に幅広い生息域を確保している。一方でエネルギー消費の観点からは非常に高価である体温恒常性を一時的に変容させることでエネルギー消費を節約する現象が休眠である。本稿では休眠の生理的・神経科学的特徴について概説し、概日時計との関わりについて述べる。

2. 休眠現象の生理的側面

哺乳類や鳥類は体内で発熱する機構を利用し体内の温度を一定に保つことができる。すなわち季節や時間帯による環境温度の変化に対して、エネルギーを消費することで体内環境を一定に保ち、時空間的な生息範囲をひろげてきたと考えられる。ところが一部の哺

乳類には体温恒常性を一時的に大きくシフトさせる種が存在する。この現象を休眠 (torpor) とよび、高い体温の維持を一時的に放棄することで個体としての酸素消費量を大きく低下させることが特徴である¹。休眠中の哺乳類は正常時には細胞が障害を受けうるほどの低い代謝を呈しながらも、細胞や組織が障害を受けない。また、多くの休眠は低体温が伴うがやはり組織障害や機能障害を伴うことなく自発的に回復する。休眠の低代謝耐性・低体温耐性のメカニズムは不明な点が多い。

休眠は実際に代謝が低下している期間によって大きく 2 つに大別される。すなわち数カ月に渡って休眠を呈する冬眠 (hibernation) と、1 日の中で数時間の休眠を呈する日内休眠 (daily torpor) である。冬眠は主に冬季に見られる休眠で、ジリスなどの小動物の冬眠では低代謝・低体温を特徴とする休眠状態と正常代謝・正常体温の中途覚醒 (IBA; interbout arousal) が交互にみられる (図 1 上)。中途覚醒は体温が最も低い状態から正常時まで復温するため多くのエネルギーを消費する。食物が減ることによるエネルギーの節約が冬眠の目的だとすると、休眠が IBA によって中断されるのは、一見合理的ではないが、休眠中は機能しない転写・翻訳・免疫機能の活性化や睡眠の確保などが目的だと考えられている²。特に、IBA によっ

✉ genshiro.sunagawa@riken.jp

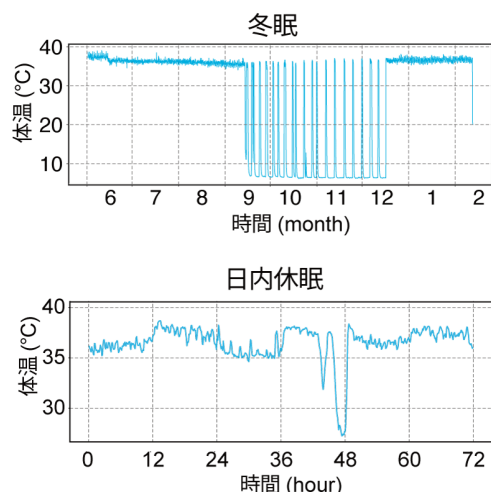


図1 休眠における体温の変化

(上) シリアンハムスターの冬眠前後の体温変化（北海道大学 山口良文博士 提供）。冬眠は代謝と体温が低下した「休眠」と代謝・体温がともに平常時と同程度まで回復する「中途覚醒」を数カ月に渡って繰り返す。(下) マウスの絶食性休眠の前後の体温変化。24~48 時間に絶食を行っている。日内休眠は1日の中で数時間の「休眠」がみられることが特徴である。

で一時的に全身の代謝が正常時に近くなり、多くの臓器で血流が正常化するため血液再灌流障害が生じる可能性があるが、冬眠動物における IBA では特に組織障害を受けないことが知られている。一方で、日内休眠は数時間の休眠が単相性あるいは多相性に見られる現象であり、マウスのように絶食時に出現するものや (図 1 下)、有袋類のダーナットや一部のコウモリにみられるように概日性に1日に1回休眠を呈する動物も存在する³。

冬眠と日内休眠に共通した特徴は低代謝と低体温である。化学反応は反応温度が低下すると反応速度も低下することは熱力学的な事実であり、哺乳類においても体温が低下すれば個体内で生じる化学反応の速度が低下することはわかりやすい。ところが、実際は低体温化だけでは代謝の低下は説明できないが、冬眠中の動物は外気温よりも数度高い程度の体温にまで低下し、個体の代謝の指標である酸素消費量は正常安静時の数%にまで低下し、体温の低下の程度から予想されるよりも酸素消費量の低下が大きいことが知られている。そもそも、哺乳類は目標設定温度に対して体内で発熱し体温を調整する体温恒常性を有しており、体温は一定でも環境温度によって酸素消費量が大きく異なる。休眠中ではなくても、外気温を変化させると、主に熱産生に必要なエネルギーの違いから、酸素消費量は大きく変化する。それでは、休眠中はどうか。冬眠動物においても小型になればなるほど体温と酸素消費量の Q_{10} が大きくなることが知られて

いる⁴。また、体温ではなく体温と外気温の変化に対して酸素消費量が比例することが知られており⁵、熱力学的な温度の低下による化学反応の変化だけでは説明が難しい。また、経時的にも休眠によって体温が低下する前に、酸素消費量が低下することが知られており、少なくとも休眠中の低代謝(酸素消費量の低下)は体温低下とは独立した成分が含まれることがわかる。休眠中の動物は、体温が低下したから代謝が低下したのではなく、代謝が低下したから体温が低下しているのである。このような制御された低代謝を能動的な低代謝とよび、全身麻酔時による強制的な低体温や、体温恒常性が破綻した際に観察される病的な低体温症とは区別されている。

3. 休眠の中樞制御

体温は通常、外気温より高いところに維持されており、その維持には多くのエネルギーを消費する。実際に、哺乳類における体温と代謝率には強い正の相関がある⁶。休眠の目的は消費エネルギーの節約であり、体温を一時的に低下させることは合理的である。とくに小型の哺乳類では、体重に対する体表面積が大きいことため熱が逃げやすく、体温を維持するための熱産生に多大なエネルギーを消費している。クマなどの大型動物と比較して、小型の冬眠動物が冬眠時に極端な低体温状態になるのはこのことと関係していると考えられる。哺乳類の体温調節にかかわる脳領域として、視床下部や脳幹などが知られている。特に視床下部視索前野 (preoptic area: POA) は体温調節に大きく関わる^{7,8} (図 2A)。休眠中の体温制御機構は表現型として通常モードとは大幅に異なっており、体温調節機構から休眠状態を紐解くことは合理的であると思う。そこで、体温調節機構の拡張モードともいえる休眠機構について、中枢性の制御を中心に述べる。

POA に局在し PACAP (*Adcyap1*) および BDNF (*Bdnf*) を共発現する神経細胞群は、暑熱環境下で興奮し低体温誘導能をもつ⁹。これらは、暑熱感知ニューロン (Warm-sensitive neurons) とされており、実際にこれらを光遺伝学により興奮性操作すると、褐色脂肪熱産生の抑制、熱放散の促進、33°C前後への体温の低下が生じる⁹。これは暑熱環境における適応反応に似ており、POA の *Adcyap1/Bdnf* ニューロンは脳温上昇を検知し、体温を通常域に戻すためのネガティブフィードバック機構に関わるニューロン群であると考えられている。温度検知の分子機構としては、POA ニューロンに発現する TRPM2 が関与している可能性が提示されている¹⁰。DREADD を用いて TRPM2



陽性ニューロンを人為的に興奮させると、マウスの体温が数時間に 10°C 程度低下する。TRPM2 は POA の広範なニューロンに発現しており、上記の PACAP ニューロンともオーバーラップする。また、POA において、レプチン受容体 (*LepRb*)¹¹、プロスタグランジン受容体 EP3R (*Ptger3*)¹²、*Opn5* を発現するニューロン群も興奮性操作により体温低下を誘導する¹³。これらは、POA のうち前腹側に多くみとめられ、多くはオーバーラップしていると考えられる。*LepRb* は、エネルギー恒常性と体温制御をリンクする分子である可能性があり、EP3R を介する POA-EP3R ニューロ

ンの抑制は、内因性プロスタグランジン (PGE₂) による感染性発熱を誘導するとも考えられるが⁷、本質的に暑熱環境下の体温制御に関わるシステムにそれらの因子が影響するものにとらえられる。

従来、暑熱環境下の体温低下は、POA の GABA 作動性ニューロンが、視床下部背内側 DMH および延髄淡蒼縫線核 RPa を抑制することにより誘導されると考えられてきた⁷。しかし、前述のニューロン群の多くは Vglut2 陽性ニューロンであり、近年では興奮性神経伝達の重要性がクローズアップされている⁸。上記の PACAP/BDNF、TRPM2、*LepRb*、EP3R、*Opn5*、

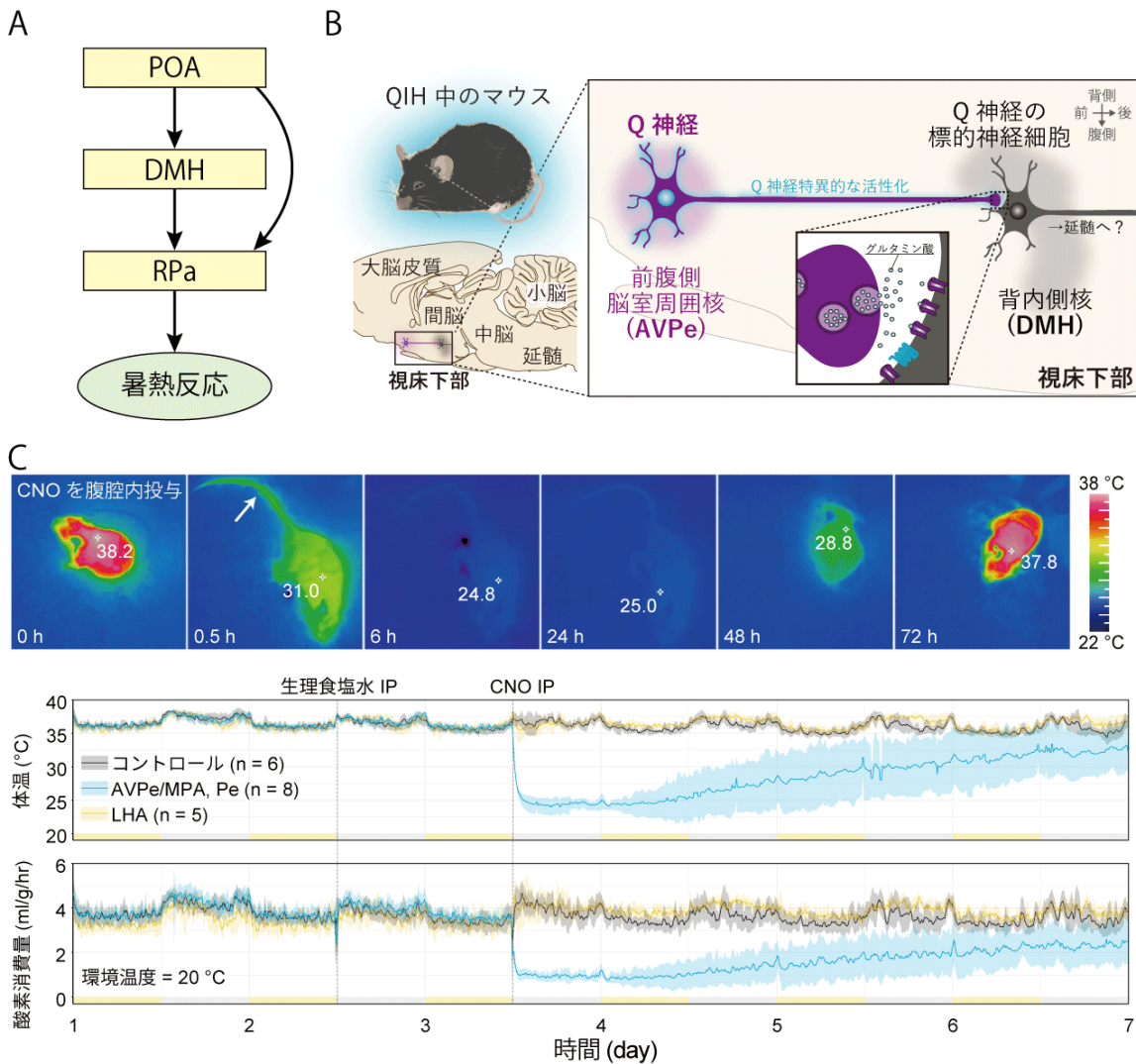


図2 Q 神経誘導性低代謝

(A) 哺乳類の脳における体温調整機構の模式図。視床下部視索前野 (preoptic area: POA) に存在する、暑熱反応性神経から DMH や RPa を介して、体温を下げる暑熱反応が制御されていると考えられている。(B) マウスの視床下部前腹側脳室周囲核に存在する Qrfp 発現神経を特異的に興奮させると低代謝・低体温を誘導できる。(C) 上段はサーモグラフィーでマウスの体表面温度をモニターしている。図中の数値は最も温度が高い部位の温度を表しており、褐色脂肪組織の直上の皮膚は剃毛しているため、褐色脂肪細胞の温度を反映している。Q 神経を化学遺伝学的手法を用いて興奮させると、約 30 分の間は酸素消費量の低下とともに尾の放熱 (白矢印) がみられ、続けて体温が低下する。中段と下段はそれぞれ QIH における体温と酸素消費量を記録したものである。水色は AVPe/MPA に存在する Qrfp 陽性神経、すなわち Q 神経に人工的な化学受容体を発現させた群である。灰色のコントロール群は AAV 投与は行っているが化学受容体が発現していない個体、黄色は LHA に存在する Qrfp 陽性神経に化学受容体を発現させた群である。文献 23 を改変。

Vglut2 陽性ニューロンはすべてオーバーラップしている可能性が高く、マウス脳 POA の 1 細胞遺伝子発現解析によってもこれらを共発現する興奮性 (Vglut2 陽性) ニューロン群が確認できる。これらが暑熱環境下の体温制御に関与する Warm-sensitive ニューロンであると思われる¹⁴。

マウスは冬眠しないが、一定の絶食期間を経ると飢餓誘導性の日内休眠をする¹⁵。日内休眠と冬眠のメカニズムの共通性についても全く未解明であるが、日内休眠の機構解明はこれらの謎を解くヒントになる可能性もある。近年、神経活動依存的な神経細胞ラベル技術 (FOS-TRAP 法)¹⁶ と単核 RNAseq により、POA に局在する PACAP 陽性の興奮性ニューロンがマウスの日内休眠に関与するという報告がされた¹⁷。PACAP ニューロンを抑制すると、絶食による日内休眠の正常な発現が阻害された。ファイバーフォトメトリにより PACAP ニューロンは日内休眠中に強く活動することも示された。この休眠誘導ニューロンは、2016 年に報告された環境下で興奮し体温低下に働く Warm-sensitive neurons そのものであり⁹、こうした生理的な温度制御に関わるニューロンが、日内休眠誘導にも働くことを示したことになる。さらに、エストロゲン受容体 ERα を発現する POA-ERα ニューロンも、正常な体温調節および日内休眠誘導に関与することが報告されている¹⁸。

このように、恒温動物の体温調節を制御するニューロン群が休眠・冬眠にも関与していることが示唆されつつあるが、冬眠動物をあつかう技術的な困難を背景に、冬眠を誘導する神経機構に関してはいまだ謎が多い。どのような因子が体温制御ニューロンに働き、冬眠モードにシフトさせるのだろうか？ ホッキョクジリスやシリアンハムスターを用いた研究によると、アデノシン 1A 受容体 (A1AR) の選択的作動薬 (CHA; N⁶-Cyclopentyladenosine) の脳室内投与は顕著な体温低下を誘導し、逆に拮抗薬は冬眠を阻害すると報告されている^{19,20}。CHA は冬眠しないマウスやラットにおいても効果を発揮し、脳室内および腹腔内投与どちらでも顕著な低温を誘導する²¹。これらのことから、アデノシンの関与が示唆される。しかし、マウスやラットにおける CHA 誘導性低温状態は、低温の程度や長さがある程度を超えると動物が自力で復温できない。加えて、マウスによる検討では POA の A1AR ニューロンの DREADD による選択的興奮および抑制のどちらも体温には影響が生じないことから、CHA の低温誘導作用は POA を介さず、体温調節機構の下流で働いている可能性が高い²²。

近年、われわれは、マウスの視床下部の一部の小領域 (前腹側脳室周囲核) に存在し、Qrfp 遺伝子を発現するニューロン群を特異的に興奮させると持続的な低体温・低代謝を惹起することを見出した²³ (図 2B と C)。QRFP は GPR103 の内因性リガンドとして逆薬理的に単離された神経ペプチドである²⁴。マウスに QRFP を投与すると摂食量が亢進するとともに、活動性、交感神経活性が亢進することや、QRFP 欠損マウスにおいてはうつ様行動亢進、暗期前半における覚醒量の低下がみられ、QRFP はモチベーションや覚醒、活動性に関与する分子であることが示唆されていたため、QRFP 発現ニューロンの機能を探るため、Qrfp 発現ニューロンに Cre を発現するマウスを作成し、QRFP ニューロンを興奮性操作したところ、予想に反し前述のような低体温・低活動の状態になった。しかし、QRFP ニューロンを興奮させたことによって引き起こされる低体温は QRFP 欠損マウスにおいても同様にみられ、QRFP の作用ではないことも明らかになった。

QRFP 発現ニューロンは、視床下部内の脳室周囲核 (Pe, periventricular nucleus)、視索前野 (POA, preoptic area)、灰白隆起 (TC, tuber cinereum)、視床下部外側野 (LHA, lateral hypothalamic area) に散在している。

低体温の程度は Qrfp 欠損マウスの方が強く、Qrfp ペプチド自体は、低体温誘導に対し、拮抗的に働いているとも思われた。POA のうち、内側部、前腹側脳室周囲核 (AvPe, anterovental periventricular nucleus) および内側視索前野 (MPA, medial preoptic area) に存在する Qrfp 発現ニューロンが低体温・無動状態の誘導に関わっていた。これらのニューロン群を Q ニューロン (Quiescence-inducing neurons: 休眠誘導神経)、Q ニューロンを人工的に興奮させることにより生じる低代謝を QIH (Q neuron-induced hypometabolism) と名付けた。同時に深部体温と呼吸ガス分析をおこなったところ、QIH には深部体温の大幅な低下と酸素消費量の低下がみられることもあきらかになった。重要なことに、QIH マウスの体温は著しく低下してはいるものの、通常 (37°C) よりも低い水準で、環境の変化に適応すべく適切に制御されていた (図 3)。「体温セットポイント低下」および「寒冷刺激に適応した体温制御」というこれら二つの特徴の共存は、冬眠中の冬眠動物においてのみ報告されていることから、QIH は冬眠に似た低代謝・低体温状態であることが示唆された。QIH を誘導したすべてのマウスは自発的に復温し、その後は健康であった。ま

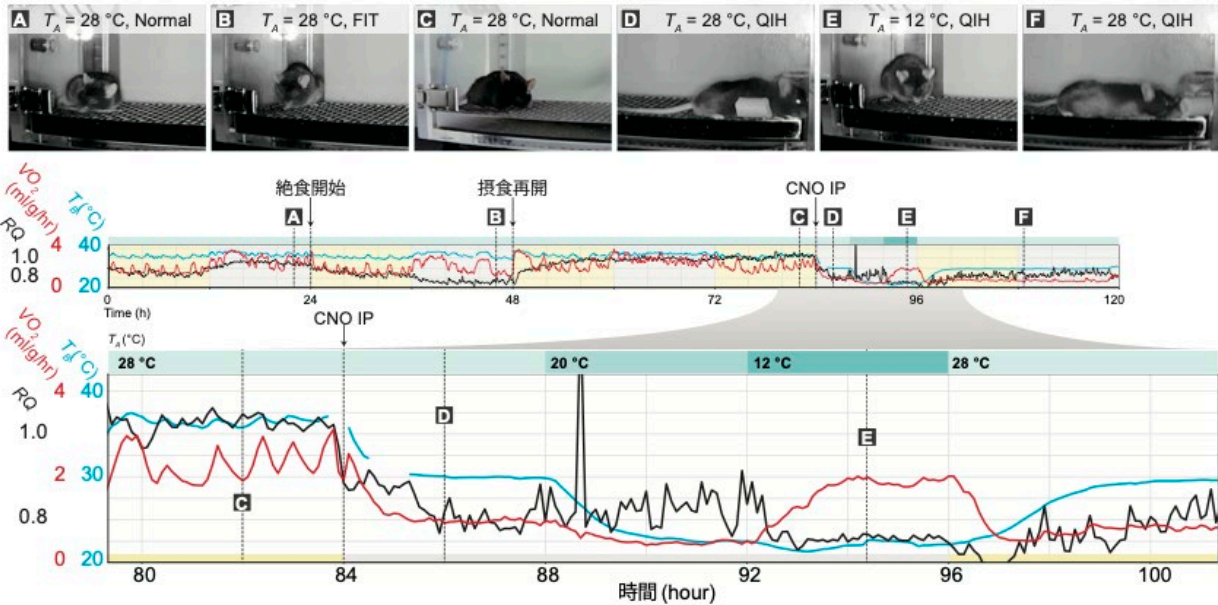


図3 休眠における姿勢の変化

同一個体において FIT と QIH を連続的に誘導した際の姿勢を観察した。正常時のマウスは外気温とは無関係に体温を 37°C に保つ (A)。絶食を行うと FIT を呈し (B)、給餌を再開すると正常状態に回復する (C)。FIT 中のマウスは体温セットポイントが 37°C に維持されたまま体温が 20°C 台に低下するため、熱を逃しにくい姿勢をとる。QIH は FIT とは異なり体温セットポイントが低下するため、外気温が 28°C のときは熱を逃がすために体を伸展させる (D)。続けて外気温を 12°C まで低下させると、FIT と同様の熱を逃しにくい姿勢を取る (E)。さらに、外気温を 28°C に戻すと、再び伸展することから (F)、QIH は強制低体温と異なり、制御された低代謝であることがわかる。T_A: 外気温。文献 23 を改変。

た、QIH を同一個体で繰り返し行うことも可能であることから、QIH は可逆性かつ安全な低代謝状態、すなわち冬眠に似た低代謝状態であることが示された。また、Q ニューロンは主に DMH に作用して QIH を誘導すると考えられた。

さらに、Q ニューロンには vGlut2 を発現する興奮性(グルタミン酸作動性)の Q_e ニューロン、vGAT を発現する抑制性 (GABA 作動性) の Q_i ニューロン、vGlut2 と vGAT の両方を発現する Q_h ニューロンが存在する。このうち約 80% は Q_e ニューロンである。また、コンディショナル KO マウスを用いた実験により、QIH 誘導・維持において Q ニューロン由来のグルタミン酸放出が不可欠であること、GABA 作動性の神経伝達も一部関与していることが示された。

Q_rfp は、前述のどの遺伝子よりも限局した少数のニューロン群によって発現しており、その興奮性操作による作用は前述のいかなるマーカーを発現するニューロン群より強い。そのため、他のマーカー遺伝子よりもより特異的に休眠誘導に本質的な細胞集団をラベルしている可能性が高い。また、QRFP は哺乳類に広く保存されており、Q ニューロンは哺乳類に広く保存された、緊急時に作動する低代謝誘導神経である可能性がある。今後、Q ニューロンの制御システムが明らかになることにより休眠の誘導機構への解明が

期待される。

4. 休眠と概日時計

休眠中の動物は遺伝子の転写や翻訳が著しく抑制されていることが知られており²⁵、動物が有する概日時計が休眠中も維持されるかどうか、特に概日時計の特徴である温度補償性が休眠中の低体温でも機能するのか、長年議論されてきた^{26,27}。時計遺伝子には温度補償性があることが知られているものの、視交叉上核のスライス培養など、*in vitro* の環境では 27°C 以下で時計遺伝子の振動は止まると言われている一方、冬眠中の動物の中には体温が 10°C 以下まで低下するもの存在し、さらに休眠する場所が土の中や木の洞穴など外界の光環境や温度環境、食事環境から隔絶された状態にあることから、概日時計を維持・同調することは正常時と比較して困難だと予想されるが、一方で休眠中も体温がある程度低くなると発熱を始めるなど、麻酔とは異なり中枢神経系が完全に抑制された状態でもないため、個体の中枢時計・末梢時計が機能しているかどうかは科学的に興味深い問題と言える。

まず、中枢時計の強い影響をうける表現型として体温の概日性や血中メラトニン量があげられるが、休眠中に体温の概日周期が残存するあるいは周期が延長するという報告と^{28,29}、体温やメラトニンの概日周期

が消失するといういずれの報告も存在する^{30,31}。また、視交叉上核を物理的に破壊した動物では冬眠は行われるが、休眠導入や正常に回復する主観的時間が変化することから、休眠制御に中枢時計の影響があることは示唆される³²。また、*Vgat-Cre⁺, Bmal1^{fl/fl}* マウスにおいても絶食による日内休眠は誘導できるため、中枢時計は少なくとも日内休眠の誘導には必須ではないことが示唆される³³。しかしながら、休眠中のホッキョクジリスは *PER1, PER2, BMAL1, c-FOS* のタンパク質発現は概日性を示さないと報告されている³⁴。これは、休眠中の視交叉上核では概日時計が検出できない程度に停止している、または非同期化、あるいは時計の抑制と非同期化が同時に生じている可能性を示されている。今後、休眠動物の視交叉上核のシングルセル *in vivo* イメージングなどで明らかにされるであろう。また、*QIH* の発見は、マウスにおいて冬眠様状態における時計機能の解析を可能にした。今後低体温状態での時計機能の解析が期待される。

5. 今後の展開

これまでに多くのオミクス解析(トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム)が休眠動物で行われ、休眠を含む低代謝状態と関連のある分子は発見されているが、分子から休眠表現型への因果関係を示すことが難しかった²。これは冬眠や日内休眠といった休眠現象は、その表現型のわかりやすさとは対象的に安定的な休眠誘導が難しく、実験的に仮説を検証するという近代的な実験科学的アプローチが困難であったからに他ならない。しかし、2020年にマウスの日内休眠の神経回路の同定¹⁷やマウスの冬眠様状態の誘導が可能²³になったことで、人為的に休眠を誘導できるリソースが整備され、ようやく休眠研究が仮説検証サイクルをまわすことのできる分野になったといえる。今後は、休眠誘導だけではなく、休眠現象が呈する低代謝耐性や低温耐性のメカニズムを明らかにする研究が発展し、人工冬眠がフィクションではなくなる日も遠くないと考えている。

参考文献

- Mohr, S. M., Bagriantsev, S. N. & Gracheva, E. O. Cellular, Molecular, and Physiological Adaptations of Hibernation: The Solution to Environmental Challenges. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **36**, 315-338 (2020).
- Andrews, M. T. Molecular interactions underpinning the phenotype of hibernation in mammals. *J. Exp. Biol.* **222**, jeb160606 (2019).
- Geiser, F. Metabolic Rate and Body Temperature Reduction During Hibernation and Daily Torpor. *Annu. Rev. Physiol.* **66**, 239-274 (2004).
- Geiser, F. Reduction of metabolism during hibernation and daily torpor in mammals and birds: temperature effect or physiological inhibition? *J. Comp. Physiol. B* **158**, 25-37 (1988).
- Heldmaier, G. & Ruf, T. Body temperature and metabolic rate during natural hypothermia in endotherms. *J. Comp. Physiol. B* **162**, 696-706 (1992).
- Ruf, T. & Geiser, F. Daily torpor and hibernation in birds and mammals. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* **90**, 891-926 (2015).
- Morrison, S. F. & Nakamura, K. Central Mechanisms for Thermoregulation. *Annu. Rev. Physiol.* **81**, 285-308 (2019).
- Saper, C. B. & Machado, N. L. S. Flipping the switch on the body's thermoregulatory system. *Nature* **583**, 34-35 (2020).
- Tan, C. L. *et al.* Warm-Sensitive Neurons that Control Body Temperature. *Cell* **167**, 47-59 (2016).
- Song, K. *et al.* The TRPM2 channel is a hypothalamic heat sensor that limits fever and can drive hypothermia. *Science* **353**, 1393-1398 (2016).
- Yu, S. *et al.* Glutamatergic preoptic area neurons that express Leptin receptors drive temperature-dependent body weight homeostasis. *J. Neurosci.* **36**, 5034-5046 (2016).
- Machado, N. L. S., Bandaru, S. S., Abbott, S. B. G. & Saper, C. B. EP3R-Expressing Glutamatergic Preoptic Neurons Mediate Inflammatory Fever. *J. Neurosci.* **40**, 2573-2588 (2020).
- Zhang, K. X. *et al.* Violet-light suppression of thermogenesis by opsin 5 hypothalamic neurons. *Nature* **585**, 420-425 (2020).
- Moffitt, J. R. *et al.* Molecular, spatial, and functional single-cell profiling of the

- hypothalamic preoptic region. *Science* **362**, eaau5324 (2018).
15. Sunagawa, G. A. & Takahashi, M. Hypometabolism during Daily Torpor in Mice is Dominated by Reduction in the Sensitivity of the Thermoregulatory System. *Sci. Rep.* **6**, 37011 (2016).
 16. Allen, W. E. *et al.* Thirst-associated preoptic neurons encode an aversive motivational drive. *Science* **357**, 1149–1155 (2017).
 17. Hrvatin, S. *et al.* Neurons that regulate mouse torpor. *Nature* **583**, 115–121 (2020)
 18. Zhang, Z. *et al.* Estrogen-sensitive medial preoptic area neurons coordinate torpor in mice. *Nat. Commun.* **11**, 6378 (2020).
 19. Jinka, T. R., Tøien, Ø., Drew, K. L. & Tøien, O. Season Primes the Brain in an Arctic Hibernator to Facilitate Entrance into Torpor Mediated by Adenosine A₁ Receptors. *J. Neurosci.* **31**, 10752–10758 (2011).
 20. Tamura, Y., Shintani, M., Nakamura, A., Monden, M. & Shiomi, H. Phase-specific central regulatory systems of hibernation in Syrian hamsters. *Brain Res.* **1045**, 88–96 (2005).
 21. Tupone, D., Madden, C. J. & Morrison, S. F. Central activation of the A₁ adenosine receptor (A₁AR) induces a hypothermic, torpor-like state in the rat. *Journal of Neuroscience* **33**, 14512–14525 (2013).
 22. Province, H. S. *et al.* Activation of neuronal adenosine A₁ receptors causes hypothermia through central and peripheral mechanisms. *PLoS One* **15**, e0243986 (2020).
 23. Takahashi, T. M. *et al.* A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents. *Nature* **583**, 109–114 (2020).
 24. Takayasu, S. *et al.* A neuropeptide ligand of the G protein-coupled receptor GPR103 regulates feeding, behavioral arousal, and blood pressure in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 7438–7443 (2006).
 25. Carey, H. V., Andrews, M. T. & Martin, S. L. Mammalian hibernation: cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. *Physiol. Rev.* **83**, 1153–1181 (2003).
 26. Heller, H. C. & Ruby, N. F. Sleep and circadian rhythms in mammalian torpor. *Annu. Rev. Physiol.* **66**, 275–289 (2004).
 27. Körtner, G. & Geiser, F. The temporal organization of daily torpor and hibernation: circadian and circannual rhythms. *Chronobiol. Int.* **17**, 103–128 (2000).
 28. Menaker, M. Endogenous Rhythms of Body Temperature in Hibernating Bats. *Nature* **184**, 1251–1252 (1959).
 29. Grahn, D. A., Miller, J. D., Hough, V. S. & Heller, H. C. Persistence of circadian rhythmicity in hibernating ground squirrels. *Am. J. Physiol.* **266**, R1251–R1258 (1994).
 30. Williams, C. T., Barnes, B. M. & Buck, C. L. Daily body temperature rhythms persist under the midnight sun but are absent during hibernation in free-living arctic ground squirrels. *Biol. Lett.* **8**, 31–34 (2012).
 31. Florant, G. L., Rivera, M. L., Lawrence, A. K. & Tamarkin, L. Plasma melatonin concentrations in hibernating marmots: absence of a plasma melatonin rhythm. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **247**, R1062–R1066 (1984).
 32. Ruby, N. F., Dark, J., Burns, D. E., Heller, H. C. & Zucker, I. The suprachiasmatic nucleus is essential for circadian body temperature rhythms in hibernating ground squirrels. *J. Neurosci.* **22**, 357–364 (2002).
 33. Van Der Vinne, V., Bingaman, M. J., Weaver, D. R. & Swoap, S. J. Clocks and meals keep mice from being cool. *J. Exp. Biol.* jeb.179812 (2018).
 34. Ikeno, T., Williams, C. T., Buck, C. L., Barnes, B. M. & Yan, L. Clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus of hibernating arctic ground squirrels. *J. Biol. Rhythms* **32**, 246–256 (2017).

COVID-19 感染拡大が睡眠・覚醒行動および不眠関連症候に及ぼす影響に関する国際調査状況

栗山 健一[✉]

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部

1. はじめに

COVID-19 (coronavirus disease 2019) パンデミックおよび、これに伴う社会生活様式の変化は、世界中の人々の睡眠を悪化させた¹。COVID-19 は SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) を原因ウイルスとし生じる重症の呼吸・循環器症候を主とする感染症であり、2021 年 2 月時点で全世界での感染者数が 1 億人を超えるとともに死者数は 250 万人に迫り、わが国でも 40 万超の感染者数と 7000 人超の死者数が報告されている。中国武漢で COVID-19 発生が確認された 2019 年 11 月以降、パンデミックと睡眠の関連をテーマにした多くの調査研究が世界中から報告されている。(Sleep AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2)) を MeSH ターム検索式とし、PubMed を用いたタイトル検索では 74 本の研究がヒットし、PsychINFO を用いたタイトル検索では 41 本がヒットした (2021 年 2 月 18 日現在)。

2. 地域住民における COVID-19 パンデミック後の睡眠パターン変化

世界 49 カ国の回答者 3,062 名が 2020 年 3 月 26 日から 4 月 26 日の間に任意で参加した、Mandelkornら (2021) による国際 Web 調査によると、調査を完了した 2,562 名 (84%、45.2±14.5 歳、女性 68%) において、回答者の約 4 割が COVID-19 パンデミック前と比較し自覚的な睡眠の質が低下したと回答した。睡眠薬の消費量は約 2 割増加し、不眠の有病率も増加していることが窺えた。こうした睡眠変化の要因として、ロックダウン (都市封鎖) に伴う社会的孤立、運動・活動量の低下、生活様式の変化、性差 (女性)、年齢 (31~45 歳) が、多変量解析により抽出された¹。

COVID-19 が初めて確認された中国において、世界最大級の睡眠クラウドソーシングデータベース

(Sleep as Android) を利用した報告がある。2011 年から 2019 年の 1,628 名のデータを基準として、2019 年 12 月 30 日から 2020 年 3 月 8 日までの 563 名の中国人ユーザーの睡眠パターンの変化を推定したところ、武漢検疫停止法が発効した 2020 年 1 月 23 日以降に、平日の睡眠時間が平均約 20 分増加し、睡眠開始時刻が平均約 30 分後退したが、週末の睡眠パターンには有意な変化を認めなかった²。

中国の次に感染が拡大した欧州において、イタリア在住者 1,310 名 (23.91±3.60 歳、女性 880 名、労働者 501 名、大学生 809 名) を対象とし、2020 年 3 月 24 日から 3 月 28 日の間に実施された Web 調査³ がある。2 月第 1 週 (ロックダウン直前) と調査前週 (ロックダウン 2 週目) とを比較すると、ロックダウン直前は就寝時間近くにデジタルメディアの使用が増えたが、睡眠行動 (就寝時刻、床上時間、起床時刻) に有意な影響が認められなかったのに対し、ロックダウン中は就寝時刻と起床時刻が後退し、床上時間が延長した。睡眠に費やす時間が総じて増加したにもかかわらず、自覚的な睡眠の質が低下するとともに、睡眠困難 (入眠困難、中途・早朝覚醒) の訴えも増加し、うつ、不安、ストレス症状の強度と関連した³。Assirem ETS (イタリア睡眠医学研究教育協会) によるウェブ調査⁴ では、睡眠時間の軽度減少とともに、睡眠相の後退 (1~2 時間程度)、中途・早朝覚醒の増加、Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) 得点の低下、悪夢の増加、および睡眠薬使用の増加を報告しており、睡眠関連障害の増加を示唆している⁴。2020 年 3 月末のロックダウン前と 5 月 17 日の 2 週間のロックダウン終了直後に、1,005 名を対象として実施されたフランスでの Web 調査⁵ では、2 週間の自宅隔離後に睡眠困難の訴えが増加し (49%→74%)、この訴えは女性の方が男性よりも多く (31% vs. 16%)、18 から 34 歳までの若年者は 35 歳以上の中~高齢者よりもわず

✉ kenichik@ncnp.go.jp

かに訴えが多かった(79% vs. 72%)。若年者の60%、中～高齢者の51%が、これらがロックダウンに伴う自宅隔離によって増加したと報告し、睡眠薬の使用頻度も増加した(16%→41%)⁵。

中国、欧州に次いで感染が拡大した北米において、COVID-19 パンデミック前(2019年春)を基準とし、パンデミック中の2時点(2020年春と2020年夏)で収集した1,222名の米国学生(ヒスパニック系94%)データ⁶によると、パンデミック中のPSQI得点および不眠症有病率は有意に増加しなかった。しかし、パンデミック中は就寝時刻と起床時刻が有意に後退し、睡眠時間は有意に延長した。パンデミック中の時点間でPSQI総得点は有意差を認めなかったが、PSQIの下位項目個別得点をみると入眠潜時の延長、睡眠薬使用量の増加、睡眠効率の低下が認められた⁶。2020年4月3日から2020年6月24日までの間、5,525名(女性67.1%、55.6±16.3歳)を対象としたカナダにおけるWeb調査においても、起床時刻はパンデミック前の推定値と比較して有意に後退した。Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16)により評価された睡眠困難(入眠困難、中途・早朝覚醒)の発生率は、パンデミック前の36.0%からパンデミック中の50.5%に有意に増加した。睡眠行動変化プロファイルにより「睡眠時間の短縮」、「睡眠遅延」、「睡眠時間の延長」の3つのサブグループが同定され、「睡眠時間の短縮」と「睡眠遅延」のサブグループには、より多くの睡眠困難と心理的变化が見られた。睡眠困難の出現には、性差(女性)、慢性疾患(多)、雇用(有)、家族内役割(多)、起床時刻(早)、ストレスレベル(高)が、アルコール使用量の増加やテレビ視聴時間の延長と独立して関連した⁷。

これらの調査から、SARS-CoV-2感染への不安・恐怖と独立して、日常環境の変化およびロックダウンの影響を受けた社会的孤立や生活様式の変化が、睡眠行動および臨床的睡眠関連症候の発生・増加に影響していることが窺える。さらに、睡眠困難症候の出現危険度は、女性、若年者に高く、ロックダウン後の睡眠相後退と睡眠時間減少が、心理的ストレスの増加と独立して影響している可能性が窺える。

3. COVID-19 医療従事者における睡眠への影響

COVID-19患者の治療・ケアに直接関わる医療従事者の精神健康(不安、抑うつ、不眠)を調査するために、救急病棟、感染症病棟、集中治療室の医療従事者206名を含む441名の医療従事者を対象として、2020年3月3日から17日の間に行われたポーランドの調

査研究では⁸、年齢、性別、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喘息、自己免疫疾患、喫煙の有無で調整した回帰分析の結果、不安(GAD-7)やうつ(PHQ-9)とともに、Insomnia Severity Index (ISI)で評価した不眠リスクが高いことが示された⁸。

中国武漢市で2020年1月から2月の間に、COVID-19患者を治療した医療従事者180名を対象に行われた1ヶ月間の横断的観察調査の結果、医療従事者が受ける社会的支援レベルが高まると、医療従事者のPSQI得点は低下、自己効力感は向上することが報告された。不安とストレスの程度は相互に関連し、PSQI得点と自己効力感に負の影響を与えた。不安、ストレス、自己効力感は社会的支援とPSQI得点に関連する媒介変数であった⁹。これは、社会的支援が医療従事者の孤立を和らげ、ストレス等に影響された睡眠の悪化を防ぐ可能性を示唆している。

パンデミックの最盛期(2020年3月1日から4月30日)にスペインで実施された、COVID-19患者のケアに直接関わる医療従事者100名のPSQI得点、ISI得点および自己申告に基づく睡眠関連症候の出現を一般集団と比較した質問紙調査¹⁰においても、医療従事者群でPSQI高得点者の比率が有意に高く、不眠および悪夢、夢遊病、睡眠恐怖症等のパラソムニア出現率が高いことが示された。また、この調査では多重ロジスティック回帰により、シフト勤務が不眠およびパラソムニア出現の重大なリスク因子として報告されている¹⁰。

これらの感染ハイリスク群である医療従事者における結果は、感染への恐怖・不安が不眠症およびストレス関連睡眠障害の危険因子として作用することを明確に示している。2020年2月に中国で実施された、COVID-19感染および濃厚接触が確認されたことによる医療的隔離を受けた者14,505名のWeb調査でも、睡眠関連問題が顕著であることが報告されており¹¹、上記関連性を明確に支持している。他方で、シフト勤務を行う医療従事者が睡眠障害ハイリスク群であることは、ロックダウンに伴う睡眠・覚醒パターンの乱れも、上記疾患のリスク因子として作用する可能性を支持する。

4. 概日リズム睡眠・覚醒パターンと COVID-19 パンデミック

ロックダウンに伴う自宅隔離期間中の、睡眠および概日リズムに影響を与える要因(光暴露や運動等)を調査したフランスにおける調査研究¹²では、1777名(女性77%、25～54歳が72%)のうち47%が隔

離期間中の自覚的な睡眠の質低下を報告した。ロジスティック回帰による睡眠の質低下と関連する因子は、睡眠時間の減少、就寝時刻の後退、早起き、睡眠・覚醒パターンの不規則性増加、日中の光曝露の減少、夜間のデジタルメディア使用増加であった¹²。

2020年3月末から4月にかけて中国で行われた、COVID-19パンデミック前後の夜間睡眠、昼寝(Nap)、生活習慣、感情安定性における変化に関するWeb調査¹³では、前述の他研究結果と共通する、睡眠・覚醒リズムの後退、睡眠時間と入眠潜時の延長が示された。さらに、昼寝を従来通り取っている群では、昼寝が減った群、昼寝が増えた群に比べて睡眠・覚醒パターンの変動が有意に小さく、夜間睡眠における覚醒時刻、就床時刻、睡眠時間、睡眠潜時いずれにおいても、パンデミック前後の変化を減少させる効果を示していた。その上、昼寝を従来通り取っている群では、生活習慣や感情の安定性が他の群に比べて有意に良好であった¹³。本結果は、直接効果か、ストレス軽減を介した効果か明らかではないが、習慣的昼寝が概日リズム睡眠・覚醒パターンを安定させる上で有効である可能性を示唆する。

COVID-19パンデミック禍において、概日リズム睡眠・覚醒パターンを安定化させる上で、メラトニンの有用性が提唱されている。メラトニンによる概日リズム睡眠・覚醒障害治療効果に関してはエビデンスが多く示されているが、パンデミックに伴う自宅隔離環境下において、睡眠相の後退を予防する効果に関しては、時差障害を予防する効果¹⁴、ICUにおけるせん妄予防効果や睡眠の質改善効果を考慮すると¹⁵、期待ができるかもしれない。メラトニンは概日リズム睡眠・覚醒障害に対する治療至適容量において高度な安全性が確認されており、COVID-19の主病巣となる呼吸器機能の抑制作用等がないメラトニンは、特に高齢者においては予防的投与の有用性が推測されている¹⁵。

さらに、SARS-CoV-2によって誘発される呼吸器障害の病態において、過剰な炎症、酸化、および過剰な免疫応答が病理に寄与している可能性を考慮すると、メラトニンは高い安全性を有する抗炎症・抗酸化分子でもあることから、COVID-19重症患者の上記病態を鎮静化するとともに、不安感の軽減や鎮静の誘導¹⁶、睡眠の質向上、そして概日リズム睡眠・覚醒パターンの安定化を介し、COVID-19重症患者の治療に重大な貢献をする可能性が窺える¹⁷。本効果検証に関してすでに臨床試験が計画されており¹⁸、SARS-CoV-2に曝露されるリスクの高い医療従事者におけるCOVID-19の予防薬としての有効性も期待されてい

る。

5. COVID-19 影響下での睡眠健康維持

我々の生活はCOVID-19パンデミックにより大きく変容した。自分自身がSARS-CoV-2に感染する、もしくは他者にSARS-CoV-2を感染させる不安・恐怖を、常時抱えて日々を過ごすようになった。多くの経済活動が影響を受け、経済的不安に苛まれる者も増加した。人々は強制的・自主的に外出機会を減らしたことで、自然光に暴露される時間も減少し、日常活動強度も著しく減少した。他者との面会、交流も制限を受け、特に多人数で直接交流する社会的接触が著しく減少した。こうした慢性的な不安要素、様々な生活様式の変化を受け入れざるを得ない状況下において、睡眠は早期より影響を受ける健康因子として注目され、前述した多くの調査により実態が明らかとされつつある。

自宅で長時間過ごす状況下で、健康な睡眠を確保するためには、概日リズム睡眠・覚醒パターンを維持することが重要である。これには、高照度光曝露時間長・タイミングをより一層意識し、午前中に自然光を浴びる時間を確保するとともに、夜間の人工照明を避け、睡眠・覚醒相の後退を予防することが重要である。睡眠・覚醒相の後退予防には、覚醒時の不安・恐怖緩和も重要な課題であり、特に夕方以降の不安・恐怖は、就寝時の覚醒度低下を阻害し、入眠時刻の後退を促進する要因となるとともに、中途覚醒の増加や総睡眠時間の減少をもたらさう。このため、夜間・就寝前のCOVID-19関連ニュース視聴・Web検索は、照明曝露による概日リズム後退への影響および不安増幅の両側面から避けるべきである。覚醒時の身体活動量を確保することも重要な課題である。日中の適度な運動は、概日リズム振幅を増強することで、入眠および睡眠持続を促すとともに、不安・ストレスの緩和を介し睡眠改善に貢献する。睡眠健康の悪化は、長期的に様々な身体的・精神的健康を障害するため、COVID-19の影響が長期化する場合には、予防対策を強調すべきポイントと思われる。

参考文献

1. Mandelkorn, U. *et al.* Escalation of sleep disturbances amid the COVID-19 pandemic: a cross-sectional international study. *J Clin Sleep Med* **17**, 45-53 (2021).
2. Lee, P. H., Marek, J. & Nalevka, P.

- Crowdsourced smartphone data reveal altered sleep/wake pattern in quarantined Chinese during the COVID-19 outbreak. *Chronobiol Int* **37**, 1181-1190 (2020).
3. Cellini, N., Canale, N., Mioni, G. & Costa, S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res* **29**, e13074 (2020).
 4. Innocenti, P., Puzella, A., Mogavero, M. P., Bruni, O. & Ferri, R. Letter to editor: CoVID-19 pandemic and sleep disorders-a web survey in Italy. *Neurol Sci* **41**, 2021-2022 (2020).
 5. Beck, F. *et al.* Covid-19 health crisis and lockdown associated with high level of sleep complaints and hypnotic uptake at the population level. *J Sleep Res* **30**, e13119 (2021).
 6. Benham, G. Stress and sleep in college students prior to and during the COVID-19 pandemic. *Stress Health*, 1-12 (2020).
 7. Robillard, R. *et al.* Profiles of sleep changes during the COVID-19 pandemic: Demographic, behavioural and psychological factors. *J Sleep Res* **30**, e13231 (2021).
 8. Wańkiewicz, P., Szylińska, A. & Rotter, I. Assessment of Mental Health Factors among Health Professionals Depending on Their Contact with COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health* **17**, 5849 (2020).
 9. Xiao, H., Zhang, Y., Kong, D., Li, S. & Yang, N. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Med Sci Monit* **26**, e923549 (2020).
 10. Herrero San Martin, A. *et al.* Sleep characteristics in health workers exposed to the COVID-19 pandemic. *Sleep Med* **75**, 388-394 (2020).
 11. Xue, Z. *et al.* Sleep problems and medical isolation during the SARS-CoV-2 outbreak. *Sleep Med* **70**, 112-115 (2020).
 12. Hartley, S. *et al.* [The effects of quarantine for SARS-CoV-2 on sleep: An online survey]. *Encephale* **46**, S53-s59 (2020).
 13. Dai, W., Zhou, J., Li, G., Zhang, B. & Ma, N. Maintaining normal sleep patterns, lifestyles and emotion during the COVID-19 pandemic: The stabilizing effect of daytime napping. *J Sleep Res*, e13259 (2021).
 14. Herxheimer, A. & Petrie, K. J. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd001520 (2002).
 15. Zambrelli, E., Canevini, M., Gambini, O. & D'Agostino, A. Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? *Sleep Med* **70**, 111 (2020).
 16. Hansen, M. V., Halladin, N. L., Rosenberg, J., Gögenur, I. & Møller, A. M. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2015**, CD009861 (2015).
 17. Kleszczyński, K., Slominski, A. T., Steinbrink, K. & Reiter, R. J. Clinical Trials for Use of Melatonin to Fight against COVID-19 Are Urgently Needed. *Nutrients* **12**, 2561 (2020).
 18. García, I. G. *et al.* A randomized multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in high-risk contacts (MeCOVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **21**, 466 (2020).

多重リン酸化を基盤とした時間情報制御

大出 晃士[✉]

東京大学 大学院医学系研究科 システムズ薬理

1. 体幹

中学から大学までテニスに勤しんだ。テニスのトレーニングには、腰にゴムチューブを巻き、負荷をかけながら様々な動作を行う方法がある。何も無いかのように普通に動ければよし、もしバランスを崩すとチューブに引っ張られ身動きが取れなくなる。こうして体幹を鍛えようというのだ。学術奨励賞は、授賞者にとってゴムチューブのようなものかもしれない。奨励賞を頂けた喜びと、これから授賞者として歩もうというそこはかかないプレッシャーは、私の体幹を鍛え、バランスを崩しそうなときに、それをいち早く教えてくれると思う。

本稿ではこれまで私を鍛えてくれた様々な出会いや環境を述べ、典型的な時間生物学研究者とは言い難い背景をもつ私が、どのようにして受賞論文の執筆に至るのか、必ずしも合理的でないその時々を選択を、出来るだけ合理的に解説する。この試みを通して、時間生物学と日本時間生物学会の幅広さを描き出すことができれば嬉しい。

2. 志望順位

自分がこれからやりたいことに順位をつける、ということはいつも難しい。やってみなければ解らないからだ。

電子や原子のような単純な要素から、なぜ私のいるこの豊かな世界が出来ているのだろうか。この種のナイーブな疑問を胸に、世界を成り立たせている法則の一端を知りたいと、大学では数学をやろうと思った。あるいは、世界=私、と思うのなら、生物学もよいかもしれない。そこで大阪大学理学部の入試出願では、数学科と生物学科を選択した。内心は数学科が第一志望だったが、願書提出直前に生物学科を第一志望、数学科を第二志望とした。生物学科のほうが倍率が高かったためである。結果として、“第一志望の生物学科に合格した。

2回生までは、視覚のシグナル伝達やミオシンのエネルギー変換など、化学反応速度論や生物物理学的な定式化が盛んに行われている分野で卒業研究をしようと考

えていた。しかし3回生の専門実習で行った染色体複製・修復の遺伝学では、遺伝学特有の方法論・理論立ての切れ味に心惹かれた。ところが、腑に落ちないこともあった。例えば、DNA損傷修復に関わる酵素群（これらの多くは遺伝学的解析から見いだされたものである）は、「損傷DNAを認識してDNA上に集積する」と解説される。なるほど、イメージングのデータを見ると、確かに損傷DNAに修復タンパク質が集積していく。あたかも修復タンパク質が、あそこに損傷DNAがあるぞ！と認識して、損傷部位に寄ってたかっているようである。

修復タンパク質には目も耳もないので、DNAに結合するまでそれが損傷DNAかどうかは解らない。それでも「認識して」という表現がしっくりくるほどに、見事な、あるいは合目的な振る舞いをタンパク質はみせている。これがどういった生化学的・反応速度論的なタンパク質の特性に基づくのだろうか。そこで卒業研究では、視覚でも、ミオシンでも、遺伝学でもない、染色体複製や損傷応答機構を生化学的に研究している滝澤温彦先生・久保田弓子先生の研究室を志望した。正式な配属先希望調査まで、私は滝澤研究室を第一志望として挙げることがなかったので、同級生からは驚かれた。

3. 全か無か

近頃、色々なことに並行して取り組むことが好まれるらしい。しかし、ときには白黒をはっきりつけて、一つのことに集中してみるのもよいだろう。卒業研究から博士課程まで、一貫して染色体複製開始の制御機構を研究した。

染色体は、一回の細胞周期でちょうど二倍に複製される必要がある。従って、複製の開始は一回の細胞周期に一度だけ生じる。これは、Mcm2-7タンパク質複合体の染色体結合を時間的に制御することで保証されている。Mcm2-7は主に細胞周期のG1期において、ORC-Cdc6-Cdt1タンパク質複合体依存的に染色体上の複数領域に

✉ kojiode@m.u-tokyo.ac.jp

結合する。S 期においては、染色体複製は Mcm2-7 結合領域から、リン酸化酵素である CDK/DDK に依存して開始する一方、新たな Mcm2-7 複合体の形成は阻害される。そのため染色体複製の開始は、各 Mcm2-7 結合領域から一回の細胞周期で一度だけ生じる。

geminin は多くの真核生物で保存されている Mcm2-7 染色体結合の阻害タンパク質である。面白いことに、geminin はある閾値濃度で、全か無のスイッチ的な様式で Mcm2-7 の染色体結合を阻害する。Mcm2-7 染色体結合は G1 期に生じ、S 期以降は阻害されるという時間的な ON/OFF 切り替え制御である。従って、その阻害タンパク質活性がある閾値濃度でスイッチ的に生じるのは、とても合目的である。ところが、geminin は Cdt1 と直接結合するという活性しか知られておらず、全か無の非線形応答を感じさせる要素は見当たらない。一見すると単純な分子の相互作用から、いつの間に合目的な振る舞いが生じるのだろうか？

ツメガエル卵を超遠心にかけて得られる卵抽出液は、染色体の正確な複製活性を有している。Mcm2-7 の染色体結合やその阻害の時間変化を追うために卵抽出液と基質 DNA を混和し、経時サンプリングしたが、基質 DNA を入れて 5~10 分後には Mcm2-7 の染色体結合がほぼ完了してしまう。複数条件を調べようとすると、サンプリングが忙しくて大変である。そこで、Mcm2-7 の染色体結合反応を遅らせようと、基質 DNA のインキュベーション温度を下げることにした。すると意外なことに、低温下では Mcm2-7 の染色体結合は阻害された一方、ORC-Cdc6-Cdt1 の染色体結合はむしろ増加した。どうやら私は、ORC-Cdc6-Cdt1 (中間) 複合体の染色体結合ステップと、Mcm2-7 の染色体結合ステップとを切り分けることに成功したらしかった。この発見自体は、ほどなくして同様の結果が報告されたが¹、悔しいと同時に、卒業研究での発見がそれほど間違いではなさそうだと安心もした。

修士課程では、geminin とその結合相手である Cdt1 が、この ORC-Cdc6-Cdt1 中間複合体のライセンス化活性を ON/OFF 双方向に変換しているらしいことが解った。では、ON/OFF の二状態を可逆的に行き来する反応系からスイッチ阻害応答を生み出すにはどうすればよいだろうか。一つの方法は、OFF 状態がさらに OFF 状態を促進するフィードバックを考えることである。つまり双安定性を有する系を考えるということだが、力学系を全く知らない私がこの種の考え方をできるようにするには数年を要した。上質なレビュー²や教科書^{3,4}を通して、時間をかけて新しい分野を学ぶ経験ができたこ

とは幸運であった。こうした環境を巧みに整備し、誘導してくださった滝澤先生には心から感謝している。

博士課程では、OFF 状態がさらに OFF 状態を促進するフィードバックの存在を支持する現象として、スイッチ的なライセンス化阻害に対応して DNA 結合 geminin が Foci 状に集積すること、ライセンス化阻害された DNA 領域の周囲は同様にライセンス化阻害される確率が高いと想定されることを、蛍光観察や DNA 一分子観察から見出した⁵。

4. 一寸先は

一寸先は闇ということわざがある。しかし一寸後は闇とは言わない。先のことは解らなくても、振り返ればその時々選択につながりを見出すことは容易である。学位取得後、私は(A)タンパク質リン酸化に着目した(B)時間生物学研究を、(C)神戸理化学研究所の上田泰己研究室で開始する。いずれも私の geminin 研究には登場しないこの三要素が、どのように関係するのかを振り返ってみたい。

A: 私の geminin 研究にタンパク質のリン酸化修飾が主だって登場しないのは、CDK や DDK といったリン酸化酵素が極めて重要な役割を果たす染色体複製制御を考えるとむしろ例外的なことであった。研究を始めてしばらくは、「どの研究も皆、リン酸化ばかりで面白くない」などと生意気を言っていたが、何年か経つうちに、どうやらリン酸化はあらゆる局面で重要らしい、という気になってきた。なかでも印象的だったのは、CDK 基質タンパク質群のたかだか数か所に疑似リン酸化変異を導入すると、染色体複製の CDK 要求性を概ねバイパスできるという報告であった^{6,7}。細胞の運命は、たった数か所のリン酸化反応に委ねられることもあるらしい。

B: 力学系の数理モデルを学ぶ過程で、リミットサイクルと生命現象の関係に出会った。本学会の多くの方が同意されると思うが、リミットサイクルの美しさには魔力がある。しかも、慣れ親しんだツメガエル卵抽出液系は、双安定性とリミットサイクルの関係を、細胞周期を舞台に示した一連の研究に使われている^{8,9}。スイッチ的な応答を研究していた私が、次は振動系を研究したいと思うのは時間の問題であった。

C: 私の修士論文には、幾分か数理モデルを用いてフィードバック経路の存在を主張する内容が含まれていた。そこで、数理モデルの使い方やその限界について評価していただくため、当時阪大生物の客員教授でもあった上田泰己さん(現・東大/理研)に修士論文の副査をお願いした。この縁がきっかけとなり、上田研(当時神戸理研)の半年に1回のプログ्रेसレポート大会

“PROFES”に参加させていただいた。ここで、上田研の梁山泊然とした雰囲気を感じて、ぼんやりとここで研究してみたいと思った。

これらの三条件が揃ったころ、上田さんから新設される理研の研究センター (QBiC) メンバーに応募してみないかと、声をかけていただいた。まだ、学位が取得できるかもはっきりしていない段階であったから、声をかけてくださった上田さんにも、応援してくださった滝澤先生にも、感謝である。

上田研での船出は、まさに一寸先は闇であった。私は動物実験の経験もなければ細胞培養の経験すらなかったのである。これは困ったことになった、と思うと同時に、身軽にもなった。身軽さついでに、せっかく学んだ力学系を使って、何かできることはないかと考えた。当時上田研では、CKI による温度非依存的なリン酸化反応の発見¹⁰に続いて、詳細な酵素反応の測定やモデル化が進められていた。一方、リン酸化反応を主眼とするモデルそれ自体は、自律振動を陽に記述するものではない。振動とは可逆的なサイクルであるから、自律振動とリン酸化の関係を調べるには、脱リン酸化反応も併せて可逆的なリン酸化を考えることが必要である。

可逆的リン酸化モデルと複雑な応答の関係を調べた数理モデルの仕事に、Zero-order ultrasensitivity と呼ばれるスイッチ的な応答の存在を示した論文がある¹¹。この論文では、リン酸化酵素と脱リン酸化酵素が、基質の一箇所をミカエリス・メンテン型の反応スキームに従ってリン酸化・脱リン酸化する、最も基本的な可逆的リン酸化モデルが扱われている。しかし、リン酸化サイトが1箇所であるこのモデルでは、振動は生じない¹²。それでは、PER や CRY のようにリン酸化サイトを複数にしたらどうだろうか。実はそのモデルも既に検証されており、双安定性や多安定性が生じることが示されていた^{13,14}。しかし、振動解が存在する、あるいはしないということを明示した論文を見つけることは出来なかった。そこで、ある基質の複数サイトがミカエリス・メンテン型の反応スキームに従ってリン酸化・脱リン酸化される過程のみから構成される可逆的多重リン酸化モデルを数値計算することにした。しつこく手作業でパラメーターを変えて試していたところ、帰宅する電車の中で振動解を得た。

ここからの展開は速かった。物理出身の研究者である Craig Jolley が、パラメーターを広範囲にランダムに振った大規模計算を行い、リミットサイクルを示す膨大なパラメータセットを集めた。得られたパラメータセットは、「一方向性のリン酸化・脱リン酸化サイクル」と「酵素遮蔽を介した修飾状態の同期」という二つの要素があ

る特定のパターンで生じる時に、振動子を構成することを明確に示していた¹²。この振動原理は KaiC モデルで提唱されていたものとも、非常によく似ていた¹⁵。

その後、私たちは複数サイトの可逆的多重リン酸化モデルの振る舞いを系統的に調べ、チューリングパターンの生成や¹⁶、カオスダイナミクスの出現を示した¹⁷。これらの一連の仕事で、決定論的力学系が示す特徴的な力学系が示す代表的な振る舞いをカバーすることができたと考えている。振る舞いの複雑さは、生化学反応経路の複雑さを必ずしも意味しない。単純な生化学反応からでも、複雑な応答は生じる。これらは力学系が十二分に示してきたことではあるが、「ミカエリス・メンテン式のみによって記述される可逆的多重リン酸化システムでも、それは成り立つ」という小さな注釈を書き加えることはできただろう。その小さな注釈は、生化学者としての私にとっては大事な言及である。

5. 進化の痕跡

もし研究者の個性が研究に現れるとすると、それは実験系の設計や結果の解釈に、研究者のそれまでの履歴が投影されるからだろう。あたかも、現在の生物の様式に進化の痕跡が見え隠れすることがあるように。

数理モデルの仕事と並行して、CRY1 に着目して、多重リン酸化と哺乳類概日時計、とりわけ周期長制御との関係を調べることにした。ここで CRY1 を選択した理由は、多分に過去の履歴が影響している。上田研では蓼沼さんらによって、*Cry1/2* ノックアウト細胞に *Cry1* をレスキューして表現型を測定する系が確立されていた¹⁸。元々は *Cry1* の転写制御と概日振動の関係を調べる目的の実験系として開発されたものだ。しかし、日々卵抽出液から内在性 *geminin* を免疫除去し、変異精製 *geminin* を戻して機能解析していた私には、これは変異 *Cry1* 遺伝子を導入して時計表現型を測定するための実験系に思えた。さらに、染色体複製研究者の目をもって哺乳類概日時計タンパク質を見ると、CRY はひときわ魅力的に見える。TIM はショウジョウバエにおける PER の結合相手であるが、脊椎動物では(概日時計ではなく)染色体複製制御に関係する因子である。一方、哺乳類では PER は TIM ではなく CRY と複合体を形成する。さらに、哺乳類の CRY と配列上高い類似性を持つクリプトクロムスーパーファミリーの一つには、青色光依存的な DNA 修復酵素である(6-4) photolyase がある。光刺激が重要な意味を持つ概日時計と DNA 修復酵素の間で、クリプトクロムの機能変化が生じたとすると、まさに進化的な履歴を CRY は背負っている。

さっそく質量分析のスペシャリストで阪大時代の先輩でもある鳴海さん（現・医薬基盤研）と共に、新しく上田研に導入された質量分析計を用いて CRY1 を解析し、多くのリン酸化サイトを発見することができた。ここでどのリン酸化サイトに着目するかが問題である。が、上田研ではそれはさしたる問題にはならず、「全部解析する」という一択になる。私には「たくさんやれば、一か所くらいは面白いリン酸化サイトもあるだろう」という打算もあったように思うが、ともかくも、全てのリン酸化サイトに対して疑似リン酸化変異と疑似非リン酸化変異を作製した。一つくらいは...という目論見は良い意味で裏切られ、ロックアウト細胞の *Cry1* レスキュー系から、概日周期長が大幅に変わるリン酸化サイト変異を複数得ることができた¹⁹。これらの変異は共通して、CRY1 の Phosphate-binding loop (P-loop) と呼ばれる領域周辺のセリン・スレオニン多重リン酸化サイトに対する、疑似リン酸化変異であった。P-loop は DNA 修復酵素である(6-4) photolyase では基質認識ポケットを構成している²⁰。酵素としてのタンパク質機能は異なっても、DNA 修復酵素と概日時計制御の間で、共通した機能ドメインが用いられているとすれば、大変興味深い。構造的に類似したタンパク質が異なる生化学反応で用いられる場合、どういった要素が必然的に満たされるべき性質で、どういった要素が偶然の進化の産物だったのか、興味深いところだ。

この間、理研上田研では”個体レベルのシステム生物学”を展開するために研究室の主軸がマウス遺伝学へと大きく転換し、また、私自身も神戸理研からマウス個体の睡眠研究を主軸とする東大医学部の上田研へ異動した。生化学解析では、生理学的意義 (physiological significance) を示せ、と良く言われる。ツメガエル卵を用いていた時代にも、何度もその指摘を受け、そのたびに苦しんできた。細胞の周期長変化を示して満足していたのも束の間、生理学的意義はマウス個体表現型まで確認しなければいけない環境になってしまった。鶴飼さん（現・東大）洲崎さん（現・順天堂大）によるマウス個体の *Cry1* レスキュー系を使うことで、P-loop 周辺の多重リン酸化サイト変異が、ことごとくマウスの行動周期長を変化させることを示すことができた。今度こそ生理学的意義を示せたのだろうか。

さて、多くの知見が CRY1 のタンパク質安定性（分解活性）が、周期長制御に寄与することを示している²¹。しかし周期長を変化させる多数の CRY1 変異体解析から、どうやら多くの変異体では確かにタンパク質安定性が変化しているが、P-loop 周辺の変異は、必ずしも CRY1 のタンパク質安定性の変化を伴わないことがわ

かった。P-loop 周辺の多重リン酸化が、安定性以外のタンパク質のどの性質を変化させているのか、その実体を捉えることが今後の課題である。また、この仕事では、植物ホルモンオーキシン依存的にタンパク質分解を誘導する AID 法を *Cry1* レスキューに組み合わせることで、オーキシン濃度依存的に CRY1 を分解誘導すると、概日周期長が短くなることを示した。AID 法は、私と同時期に助教として滝澤研に所属した鐘巻さん（現・遺伝研）が開発した手法である²²。いつぞや、鐘巻さんに「驚きはないかもしれないが、だれもがそう信じているが誰もきちんと示していないことを実験で示すことは価値がある」と言われたことがある。これまで主に相関関係として示されていた CRY1 の不安定化と短周期化（あるいはその逆）の因果関係を、その AID 法によって、完全ではないにせよ示すことができた。私のお気に入りのデータの一つである。

6. これまでとこれから

CRY1 で行った多数のリン酸化サイト変異体を網羅的に調べ上げる手段は、結果としてリン酸化サイトを指標として、機能的に重要な領域（例えば P-loop）を効率よく探索することに繋がった。得られた多数の変異タンパク質シリーズは、分子活性を様々に変化させたときに生理機能がどのように変化するかを（例えばタンパク質安定性と概日時計周期長の関係）探索する、数理モデル解析におけるパラメータサーチのような役割を果たした。

多重リン酸化は、タンパク質の構造や相互作用様式を変化させる有力な翻訳後修飾である。また、その反応様式はスイッチや振動、カオスなど多様なダイナミクスの源泉になりうる。これまでは、重要な生理機能あるいはタンパク質機能が解った後に、その制御に関わるリン酸化サイトを探索する研究が主流だったと思う。しかし、多重リン酸化修飾がシンプルな生化学反応から複雑で合目的なタンパク質機能を生み出す一つの方法ならば、むしろ多重リン酸化サイトや、網羅的疑似リン酸化変異体シリーズを指標として、未知のタンパク質機能を探索することができるのではないかと。今後は、多重リン酸化を起点として、タンパク質機能を探るアプローチを模索してみたい。

数理モデルと CRY1 の経験から、一つのリン酸化では成立しない、複雑な振る舞いが複数のリン酸化では実現できるかもしれないと納得することができた。同時に、見た目の振る舞いが複雑だったとしても、それはたかだか数個のリン酸化サイトで達成できるかもしれないと期待もできるようになった（図 1）。受賞講演では予定

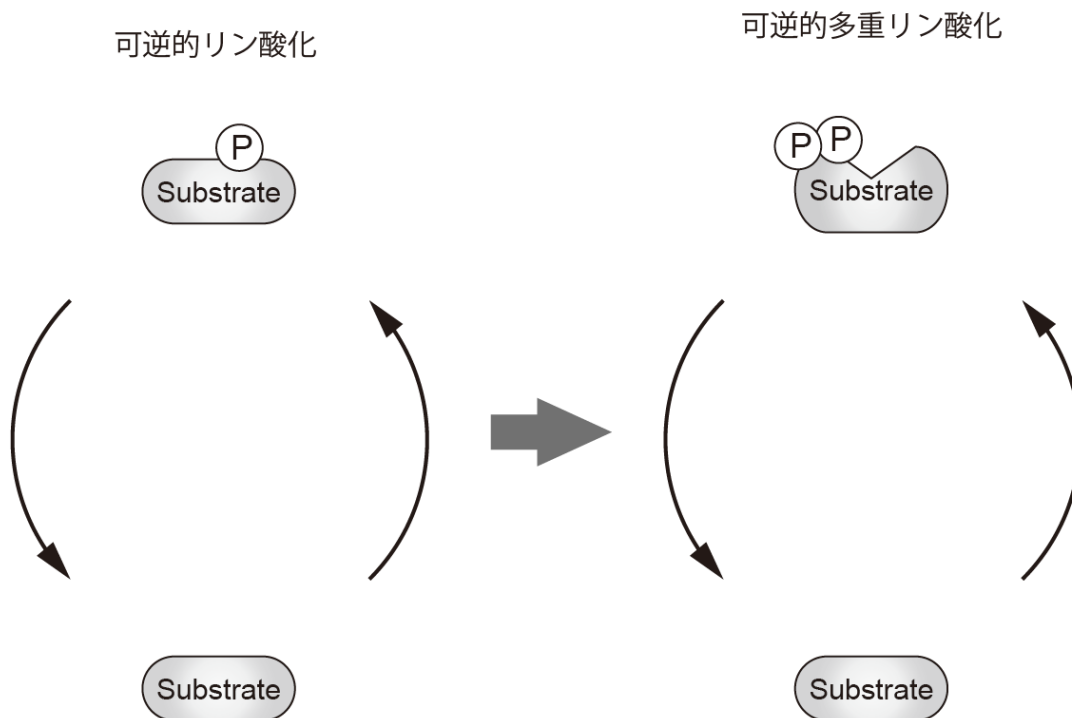


図 1. 可逆的多重リン酸化は生物の時間情報を構成する実体の一つかもしれない。

外に、「それなりに長く研究して解ったことは、たったこれだけか」という心の声が漏れてしまった。しかし私にとっては、滝澤先生、上田さんをはじめとする、ここにはお名前を挙げられなかった多くの方々と家族の支えで得た「されどこれだけ」である。2012年にはじめて時間生物学会に参加したとき、なんとオープンで温かいコミュニティなんだろうと思った。以来、歴代学術奨励賞受賞者の方々の背中を追ってきた。私もその背中の一つになれるだろうか。今後の研究を通して、そうなるう。

参考文献

1. Waga, S. & Zembutsu, A. Dynamics of DNA binding of replication initiation proteins during de novo formation of pre-replicative complexes in *Xenopus* egg extracts. *J Biol Chem* **281**, 10926-10934, (2006).
2. Ferrell, J. E. & Xiong, W. Bistability in cell signaling: How to make continuous processes discontinuous, and reversible processes irreversible. *Chaos* **11**, 227-236, (2001).
3. Edelstein-Keshet, L. *Mathematical models in biology*. Classics edn, (Society for Industrial and Applied Mathematics, 2005).
4. Hirsch, M. W., Smale, S. & Devaney, R. L. in *Differential Equations, Dynamical Systems, and an Introduction to Chaos (Second Edition)* (eds Morris W. Hirsch, Stephen Smale, & Robert L. Devaney) (Academic Press, 2003).
5. Ode, K. L., Fujimoto, K., Kubota, Y. & Takisawa, H. Inter-origin cooperativity of geminin action establishes an all-or-none switch for replication origin licensing. *Genes Cells* **16**, 380-396, (2011).
6. Tanaka, S. *et al.* CDK-dependent phosphorylation of Sld2 and Sld3 initiates DNA replication in budding yeast. *Nature* **445**, 328-332, (2007).
7. Zegerman, P. & Diffley, J. F. Phosphorylation of Sld2 and Sld3 by cyclin-dependent kinases promotes DNA replication in budding yeast. *Nature* **445**, 281-285, (2007).
8. Pomerening, J. R., Kim, S. Y. & Ferrell, J. E., Jr. Systems-level dissection of the cell-cycle oscillator: bypassing positive feedback produces damped oscillations. *Cell* **122**, 565-578, (2005).
9. Pomerening, J. R., Sontag, E. D. & Ferrell, J. E., Jr. Building a cell cycle oscillator: hysteresis and bistability in the activation of Cdc2. *Nat Cell Biol* **5**, 346-351, (2003).
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 U S A* **106**, 15744-15749, (2009).
11. Goldbeter, A. & Koshland, D. E., Jr. An amplified sensitivity arising from covalent modification in biological systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* **78**, 6840-6844, (1981).
 12. Jolley, C. C., Ode, K. L. & Ueda, H. R. A design principle for a posttranslational biochemical oscillator. *Cell Rep* **2**, 938-950, (2012).
 13. Markevich, N. I., Hoek, J. B. & Kholodenko, B. N. Signaling switches and bistability arising from multisite phosphorylation in protein kinase cascades. *J Cell Biol* **164**, 353-359, (2004).
 14. Thomson, M. & Gunawardena, J. Unlimited multistability in multisite phosphorylation systems. *Nature* **460**, 274-277, (2009).
 15. Rust, M. J., Markson, J. S., Lane, W. S., Fisher, D. S. & O'Shea, E. K. Ordered phosphorylation governs oscillation of a three-protein circadian clock. *Science* **318**, 809-812, (2007).
 16. Sugai, S. S., Ode, K. L. & Ueda, H. R. A Design Principle for an Autonomous Post-translational Pattern Formation. *Cell Rep* **19**, 863-874, (2017).
 17. Yamaguchi, H. Q., Ode, K. L. & Ueda, H. R. A design principle for posttranslational chaotic oscillators. *iScience* **24**, 101946, (2021).
 18. Ukai-Tadenuma, M. *et al.* Delay in feedback repression by cryptochrome 1 is required for circadian clock function. *Cell* **144**, 268-281, (2011).
 19. Ode, K. L. *et al.* Knockout-Rescue Embryonic Stem Cell-Derived Mouse Reveals Circadian-Period Control by Quality and Quantity of CRY1. *Mol Cell* **65**, 176-190, (2017).
 20. Hitomi, K. *et al.* Functional motifs in the (6-4) photolyase crystal structure make a comparative framework for DNA repair photolyases and clock cryptochromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 6962-6967, (2009).
 21. Hirano, A., Fu, Y. H. & Ptacek, L. J. The intricate dance of post-translational modifications in the rhythm of life. *Nat Struct Mol Biol* **23**, 1053-1060, (2016).
 22. Nishimura, K., Fukagawa, T., Takisawa, H., Kakimoto, T. & Kanemaki, M. An auxin-based degron system for the rapid depletion of proteins in nonplant cells. *Nat Methods* **6**, 917-922, (2009).

日常生活における光曝露環境と双極性障害の病状との関連

江崎 悠一[✉]

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

1. はじめに

この度は2020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。

これまで私は、日常生活における光曝露が精神疾患や睡眠疾患の病状にどのような影響を与えているのかをテーマに研究を行ってきました。2017年からは、日常生活光曝露と双極性障害の病状との関連におけるコホート研究 (Association Between the Pathology of Bipolar Disorder and Light Exposure in Daily Life cohort study : APPLE コホートスタディ) を継続的に行っています。本稿では、私がこの領域の臨床研究に従事するに至った経緯と、APPLE コホートスタディで得られた成果についてご紹介させていただきます。

2. 研究活動開始までの経緯

私は、2007年に藤田保健衛生大学（現在の藤田医科大学）を卒業後、2年間の臨床研修を経て、母校の精神科に入局しました。精神科に入局した当時は、研究に対する興味や関心は乏しく、精神保健指定医や専門医の資格を取ることが第一の目標であり、資格を取った後は精神病院でのんびりと余生を過ごそうと漠然と考えていました。転機が訪れたのは2014年の日本睡眠学会で平城京スタディとの出会いでした。平城京スタディとは、奈良県立医科大学の大林賢史先生（第12回学術奨励賞の受賞者）と佐伯圭吾先生が行った、1000名以上の健常高齢者を対象とした光や温度などの住環境や生活習慣が健康に及ぼす影響を調査した大規模前向きコホート研究です¹。私は以前より光曝露による人体への影響について漠然と興味を抱いていましたが、平城京スタディに出会ったことでより強い関心を頂くようになりました。私は平城京スタディのことがもっと知りたいと思うようになり論

文を読み込むようになりました。読み始めは、わからない英単語が多く、統計解析手法もほとんど理解できず四苦八苦しながら少しずつ前に進んでいる感じでした。何本か論文を読んで理解できたことは、日常生活光曝露を実測した研究は世界でもほとんど行われていないこと、日常生活の光は人体に様々な影響を及ぼしている可能性があることでした。私は論文を読む中で、双極性障害患者は光曝露の影響を強く受けているのではないかと考えるようになりました。双極性障害は、うつ状態と躁状態が繰り返し出現する慢性精神疾患であり、概日リズム異常や睡眠障害もしばしば指摘されています。治療法は、薬物療法と精神療法が主体ですが、人工的な高照度の光を浴びる高照度光療法がうつ症状を改善させることや、夜間完全な暗室を維持する暗闇療法が躁状態を改善させるなどの報告があります。以上の経緯から、日常生活光曝露が双極性障害の病状と密接に関連しているという仮説を立て研究計画をたてることとなりました。

3. APPLE コホートスタディ開始からデータコレクションまでの道のり

私がAPPLE コホートスタディを立ち上げ、200名を超える双極性障害患者のデータコレクションを行う道のりは、今思えば非常に険しい道のりだったと思います。APPLE コホートスタディは、桶狭間病院（精神病院）を主体として行われました。おそらく、多くの研究は大学病院で行われており、精神病院が主体の研究は稀だと思います。最初の壁は、照度計をどのように調達するかでした。その当時、私は研究費がなく、大学から照度計を借りることもできなかったために、自費で購入することを検討していました。しかし、桶狭間病院の病院長である藤田潔先生に照度計を自分で購入して研究を行う旨を伝えたところ、「水臭いことを言うな！病院で購入するから頑張って研究をやりなさい！」と予想外の返

✉ esakiz@fujita-hu.ac.jp

答を頂き、照度計を3台購入してもらいました。私は藤田先生にとっても感謝をし、この研究はもう後には引けないと覚悟を決めた瞬間でした。何とか照度計を準備したのち、ようやくデータコレクションに入ることができました。データコレクションで特に大変だったことは、私自身が照度計の機器の回収を患者さんの自宅や職場まで取りに行ったことです。照度計の測定期間は1週間であり、機器を効率よく回すために患者さんには2週間以内の返却をお願いしていました。しかし、状態が安定している患者さんの中には1か月おきの受診の人もしばしばおり、2週間以内に病院に返却できない患者さんもいました。いろいろと考えた結果、返却できない患者さんの機器は私が自分で回収するという結論に至りました。機器の回収で最も辛かったことは、自家用車で高速道路を使用して片道1時間半(他県)かけて機器回収を行った際に、その患者さんより機器の装着が不快でほとんど装着できなかつたと知らされた時です。その時に泣きそうになりながら病院に戻ったことは、今となってはいい思い出です。

以上のように想像を絶する過酷な作業の連続でしたが、私の一番の心の支えは平城京スタディでした。平城京スタディは大林先生と佐伯先生がほぼ2人で1000以上の被験者をリクルートしており、多大な功績を残しています。したがって、私はどんなに苦勞をしてでも200人は集めるという確固たる決意がありました。また、症例を集めることができればきっと面白い結果が得られるに違いないと、根性で乗り切りました。

4. APPLE コホートスタディの概要

ここからはAPPLEコホートスタディの研究の概要及び研究成果の報告となります。研究の概要は、218名の外来通院中の双極性障害患者を対象に、外来診察にてアンケート用紙の記入と心理評価を行いました。その後、自宅にて連続7日間、アクチグラフィと呼ばれる腕時計型の機器(図1A)を就寝中も含めて24時間装着してもらい、日中光照射度、身体活動量、及び睡眠を評価し、さらに置き型照度計(図1B)を寝室に設置してもらい就寝から起床までの夜間光照射度を評価しました。以下は、APPLEコホートスタディから得られた結果となります。

5. 日中光曝露とうつ症状との横断的関連

181名の双極性障害患者に対する横断分析として、説明変数を日中光曝露、目的変数をうつ症状とした多

変量ロジスティック回帰分析を行いました²。日中光曝露はアクチグラフィにて客観的に測定し、起床から就寝までの間の平均日中光照射度と1000ルクス以上時間の三分位数を算出しました。うつ症状はモンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度を使用して評価し、総得点8点以上を「うつ状態」と定義しました。平均日中光照射度三分位が最も大きい群は、最も小さい群と比較してうつ状態のオッズ比が有意に低下しました(オッズ比0.33、95%信頼区間0.14-0.75)。この関連は年齢、雇用状態、双極性障害の発症年齢、躁症状、就寝時刻、そして日中の身体活動量と独立していました。同様に、1000ルクス以上時間三分位の最も長い群は最も短い群と比較してうつ状態のオッズ比が有意に低下しました(オッズ比0.42、95%信頼区間0.18-0.93)。以上の結果より、日常生活における日中光曝露量の増加はうつ症状の減少と関連することが明らかにしました。

6. 夜間光曝露と躁症状との横断的関連

184名の双極性障害患者に対する横断分析として、説明変数を夜間光曝露、目的変数を躁症状とした多変量ロジスティック回帰分析を行いました³。夜間光曝露は置き型照度計を使用して客観的に評価し、就寝から起床までの平均光照射度を算出し、3ルクスをカットオフ値とした2群にて比較しました。躁症状はヤング躁病評価尺度にて評価し、総点数5点以上を「躁状態」と定義しました。夜間光を浴びている群(平均夜間光照射度 ≥ 3 lux)は光を浴びていない群(平均夜間光照射度 < 3 lux)と比較して、躁状態のオッズ比が有意に高い結果となりました(オッズ比2.15、95%信頼区間1.15-5.46)。この関連は、双極性障害の亜型、うつ症状、睡眠時間、身体活動量とは独立していました。以上の結果より、就寝中の夜間光曝露量の増加は躁症状と関連することが明らかになりました。

7. ブルーライトカット眼鏡装着による睡眠・概日リズムへの影響

43名の双極性障害患者に対するブルーライトカット眼鏡の装着による睡眠・概日リズムへの影響のプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験を行いました⁴。ブルーライトカット眼鏡は530nm以下の波長をほぼ100%遮断する眼鏡を使用し(図2A)、プラセボ眼鏡は紫外線のみをカットする眼鏡を使用しました(図2B)。被験者は割り付けられた眼鏡を2週間、夜の8時から就寝直前まで毎日装着するように指示されました。睡眠の質はVisual Analog Scale、概日リズム



(A)



Actiwatch Spectrum Plus;
Respironics Inc., PA, USA

(B)



LX-28SD; Sato Shoji Inc.,
Kanagawa, Japan

図1. APPLE コホートスタディで使用したアクチグラフィ (A) と置き型照度計 (B)。

(A)



ブルーライトカット眼鏡
山本光学, No. 360S UV Orange, 大阪, 日本

(B)



プラセボ眼鏡
山本光学, No. 331, 大阪, 日本

図2. ブルーライトカット眼鏡 (A) とプラセボ眼鏡 (B)。

は朝型夜型質問票を使用して評価し、治療前と治療後の差を評価しました。Visual Analog Scale を使用して評価した睡眠の質はブルーライトカット眼鏡の群とプラセボ眼鏡の群で有意な差を認めませんでした。一方で、朝型夜型質問票を使用した概日リズムに関して、ブルーライトカット眼鏡の群はプラセボ眼鏡の群と比較して明らかに朝型にシフトしました。以上の結果より、就寝前にブルーライトカット眼鏡を装着することは双極性障害患者の概日リズムを前進させることを明らかにしました。

8. その他の研究報告

APPLE コホートスタディから得られたその他の研

究成果として、寝る前及び就寝中の夜間光曝露が睡眠の質の悪化と関連していること^{5,6}、就寝中の寝室光曝露が肥満と関連していること⁷、夜型クロノタイプが自傷行為と関連することを明らかにしました⁸。

9. おわりに

とりとめのない個人的な話が中心になってしまいましたが、このような個人的な話題を歓迎して下さる雑誌は少なく、これから研究を始めようと考えている若手の研究者の方々に少しでもリアルな現状を知ってもらえたらと思い執筆しました。APPLE コホートスタディは2021年5月でデータコレクションが終了となりゴールまであと一息のところまで来ました。

まだ研究は終了していませんが、人生で一番おもしろい時間を過ごすことができたというのが私の実直な感想です。私にとって研究成果は副産物であり、自分のやりたいことを100%でき、様々な人たちと出会えたことが一番の成果だと思っています。今後、この成果を社会に還元していくことが私の次の使命だと思っています。

最後にはなりましたが、大学院生の頃より変わらずご指導してくださる北島剛司先生、研究の機器や場所を快く提供して下さった藤田潔先生、統計解析のアドバイスだけでなく精神的な側面も支えて下さった大林賢史先生と佐伯圭吾先生には厚く御礼申し上げます。またこれまで研究活動を支えて下さった桶狭間病院のスタッフ、研究を協力して下さった患者さんには深く感謝致します。

参考文献

1. Obayashi, K., Saeki, K., Iwamoto, J., Okamoto, N., Tomioka, K., Nezu, S. *et al.* Positive effect of daylight exposure on nocturnal urinary melatonin excretion in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. *J Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 4166-4173 (2012).
2. Esaki, Y., Kitajima, T., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K. & Iwata, N. Daytime light exposure in daily life and depressive symptoms in bipolar disorder: A cross-sectional analysis in the APPLE cohort. *J. Psychiatr. Res.* **116**, 151-156 (2019).
3. Esaki, Y., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K., Iwata, N. & Kitajima, T. Association between light exposure at night and manic symptoms in bipolar disorder: cross-sectional analysis of the APPLE cohort. *Chronobiol. Int.* **37**, 887-896 (2020).
4. Esaki, Y., Takeuchi, I., Tsuboi, S., Fujita, K., Iwata, N. & Kitajima, T. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive blue-blocking glasses for the treatment of sleep and circadian rhythm in patients with bipolar disorder. *Bipolar. Disord.* **22**, 739-748 (2020).
5. Esaki, Y., Kitajima, T., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K. & Iwata, N. Light exposure at night and sleep quality in bipolar disorder: The APPLE cohort study. *J. Affect. Disord.* **257**, 314-320 (2019).
6. Esaki, Y., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K., Iwata, N. & Kitajima, T. Effect of evening light exposure on sleep in bipolar disorder: A longitudinal analysis for repeated measures in the APPLE cohort. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 4867420968886 (2020).
7. Esaki, Y., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K., Iwata, N. & Kitajima, T. Bedroom light exposure at night and obesity in individuals with bipolar disorder: A cross-sectional analysis of the APPLE cohort. *Physiol. Behav.* **230**, 113281 (2021).
8. Esaki, Y., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K., Iwata, N. & Kitajima, T. Higher prevalence of intentional self-harm in bipolar disorder with evening chronotype: A finding from the APPLE cohort study. *J. Affect. Disord.* **277**, 727-732 (2020).

体内時計システムの神経科学を目指して

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

この度は「研究室便り」執筆の機会を頂き、ありがとうございます。大変光栄です。2017年2月に金沢大学医学系で研究室を担当させていただくようになってから、早いもので丸4年が経ってしまいました。まだまだ立ち上げの途上で、研究の進捗は相変わらずゆっくりとしたものですが、研究室メンバーの協力で少しずつ態勢も整ってきたように思います。当研究室は元々「生理学第二」と呼ばれていた教室で、学部教育では医学類（医学科のことです）の神経生理学を担当しています。脳・神経系の機能全般を概説する講義・実習で、大学生の頃から神経科学に興味を持ってきた私にとっては、自分でも勉強していて楽しい分野であります。現在の研究室メンバーは、狩野方伸先生の研究室出身で、脳スライスでの精緻な電気生理学的研究のエキスパートである前島隆司准教授と、森憲作先生の研究室出身で、*in vivo* の電気生理学的研究を得意とする津野助教に加え、技術補佐員3名、博士課程留学生1名、修士課程留学生1名で、2021年度からは日本人の大学院生も1名修士課程に参加してくれま

す（写真1）。医学類の学生さんは皆さん優秀で、基礎研究室配属などをきっかけに研究室に出入りしてくれる学生さんもいるのですが、やはり本業の勉強がかなり忙しいようです。また卒業後はほぼ全員臨床医を目指すので、基礎系の教室だとなかなか大学院生が集まらない点が辛いです。一方で金沢大学では2021年度から、医学類生と一緒に学び基礎医学の専門性を身につけた研究者を養成するコース「医薬科学類」が新設されますので、さらに若い力が研究室に参加してくれるのではと、数年後を楽しみにしています。

私は2001年から3年間留学したのですが、遺伝子操作によって特定の神経回路に細工をし、行動や生体機能への影響を調べるとのアプローチを採っていきたいとの考えの下、留学先を探しました。いくつかのラボにアプライし、幸いにもテキサス大学の柳沢正史先生（現・筑波大IIIS）の研究室に参加させていただく機会を得ました。オレキシニン・グナリングの欠損によりナルコレプシーが発症することが、遺伝子操作マウスの解析を契機に明らかになった頃の話です。以来



写真1 集合写真（医学類生の卒業祝い）

✉ mieda@med.kanazawa-u.ac.jp



写真2 In vivo 計測実験室の一部 (P2A 実験もできます)

私は、オレキシンニューロンによる睡眠・覚醒の調節機構に始まり、概日時計の神経メカニズムにも研究対象を拡げ、今日に至っています。帰国後4年間、東京医科歯科大学・難治疾患研究所の田中光一先生の下で自由に研究をさせていただいた後に、柳沢先生と一緒にオレキシンを発見された櫻井武先生（現・筑波大IIS）が金沢大学に赴任する際に拾っていただき、8年間お世話になりました。金沢で始めた視交叉上核神経回路の研究が、現在ではメインのテーマになっています。今後は中枢時計と睡眠・覚醒、さらには他の脳機能との関わりについても研究を拡げていければと考えています。

視交叉上核は本当に不思議で厄介な神経核で、しかし一方でとても魅力的でもあります。スライスでパッチクランプ法により全細胞記録をすると、典型的なナトリウム依存性の活動電位を発生せずにカルシウムスパイクのみ発生するニューロンが数多くあります。ひょっとしたら、軸索を減衰せずに伝播するナトリウムスパイクと、減衰するカルシウムスパイクとを、ターゲットへの距離に応じて使い分けているのかもしれない。また、他の多くのニューロンでは細胞内カルシウム濃度をニューロンの発火頻度の指標として用いることができますが、視交叉上核ニューロンでは発火に依存しない細胞内カルシウムのサーカディアンリズムがあるため、両者を別物と考えなければなりません。視交叉上核神経ネットワークでGABAが重要なことは想像に難くないですが、全てのタイプのニューロンがGABA作動性で、タイプ毎にGABAの機

能が異なる可能性があります。受け手側でも後シナプスGABA_A受容体、シナプス外GABA_A受容体とあり、またクロライド平衡電位によって細胞の応答も抑制性が興奮性が変化します。さらにメタボトロピックなGABA_B受容体もあります。GABAに加えて様々なペプチド性の伝達物質による修飾があり、ギャップジャンクションもあります。新生仔と成獣、in vitro と in vivo でもかなり性質・挙動が異なるようです。中枢時計としての視交叉上核神経ネットワークには、まだまだ多くの謎が潜んでいるようです。最近当研究室ではファイバーフォトメトリーの実験系が動き始め、自由行動下のマウスの視交叉上核から、特定のタイプのニューロンにおける細胞内カルシウムリズムや時計遺伝子発現リズム、細胞外GABAリズムなどが計測できるようになりました（写真2）。これらの計測技術に、光遺伝学や化学遺伝学的手法による神経活動操作や、視交叉上核神経回路の遺伝子操作によりサーカディアンリズム異常を示すマウスを組み合わせることで、謎解きに挑んでいきたいと思えます。

また、睡眠・覚醒を含め、中枢時計と様々な脳機能との相互作用にも研究を拡げていきたいと考えています。最近の神経伝達物質センサー蛍光タンパク質の開発は目覚ましいものがあり、グルタミン酸やGABAだけでなく、セロトニンやドーパミンなどのモノアミン、アセチルコリンなどのセンサーも実用化され、種々のペプチドセンサーも徐々に開発されつつあります。これらのセンサーを使ってファイバーフォトメトリーによるin vivo計測を、できれば複数の脳領域

で同時にできたら、いろいろと面白いことが見つかるのではないかと、思いを巡らせています。スライス電気生理担当の前島さん、*in vivo* ファイバーフォトメトリー・電気生理担当の津野さん、私はウイルスベクター作成とマウスの交配（笑）の担当でしょうか、さらに学生さんを加えたチームで、少しでも面白いサイエンスを目指したいと考えています。

このように、当研究室は時間生物学会の中ではやや異端のラボですが、大学院生、学振特別研究員など大歓迎ですので、もしご興味がありましたら、お気軽にご連絡を頂ければと思います。金沢は大都市圏からは

少々離れていますが、海も山も温泉も兼六園も近くにあり、美味しい食べ物とお酒が楽しめる、落ち着いたとても良い街です。学内には程肇先生や安藤仁先生など時間生物学を研究しているラボが複数あり、最近では産婦人科教室や眼科教室も体内時計に着目した研究を精力的に進められています（写真 3）。雪も言われているほど多くはありません（今年は当たり年でしたが・・・）。サーカディアンリズム異常を持つ遺伝子改変マウスを各種取りそろえて、お待ちしております。



写真3 医学類教育棟・研究棟（左端に見える建物は附属病院）

研究室紹介

浜田 俊幸[✉]

国際医療福祉大学 薬学部 年齢軸生命機能解析学分野

国際医療福祉大学で研究室を立ち上げてから約 3 年が経ち、体内時計を中心とした研究がようやく軌道にのり始めました。現在の研究室の状況等につきまして紹介させていただこうと思います。

国際医療福祉大学は医療福祉の専門家を育成する総合大学です。薬学部は栃木県の大田原キャンパスと昨年開校した福岡の大川キャンパスがあります。当研究室は大田原キャンパスにあります。大田原は栃木県の県北に位置し、那須野が原の扇状地であり多くの湧水地があります。水がキレイなことからキャンパス近くには大手製薬会社もあります。市の中央を流れる那珂川や八溝山系の里山など大変自然豊かで、環境省が行っていた全国星空継続観察では4度も全国1位に選ばれたこともあり都会にはない昼夜の明暗がはっきりした環境です。

当研究室は、基礎医学研究センターにあります。研究室立ち上げには同センターの飯島典夫教授、山口剛士助教に随分とご尽力いただき感謝しております(写真 1)。飯島教授、山口助教はラットをもちいて麻酔と体内時計機構の研究をなさっていて当研究室と共同研究をしています。これから、国際医療福祉大学内だけで歯類体内時計研究をもりあげていこうとして

いるところです。現在の研究室メンバーは学術研究員 1 名、6 年生 6 名、5 年生 6 名です(写真 2)。前職の北海道大学で立ち上げた行動解析・遺伝子発現解析システムをセットアップし、現在解析を進めています。

当研究室は、哺乳類の遺伝子発現から行動解析まで様々な生理現象を継時・統括的に解することを目指しています。継時変化を伴った統括的な生理現象を捕らえ解析することは、まだ解明されていない生命現象の理解に役立つと思われます。ひいては、長期的生理現象の継時変化が引き起こすと考えられる疾患発症機構解明や疾患発症の予防への寄与が期待できます。

様々な生理現象を具に捉えるためには、一個体を継続的に観察・解析できることが理想的と考え、これまでに一個体の活動量と遺伝子発現の両方を月単位で計測できる機器を開発して来ました。体内時計遺伝子発現は昼夜によって発現量が変化することがよく知られていますので、生命現象の継時変化を捕らえるスタンダードとして最適で、我々の開発した機器はその微弱な変化量を長期的に計測することが出来ます。できるだけストレスを取り除いた状況で生理現象を測定したいと考え、実験には全て自由行動下のマウスを用いています。

具体的には、時計遺伝子発光マウスを EM-CCD カメラでステレオ撮影し、イメージング技術を駆使した画像解析して、一個体の自由行動活動量と遺伝子発現の両方を月単位で計測しました。その結果、体内時計の内的脱同調現象を定量的に遺伝子レベルで可視化することが出来ました¹。この計測器は、前職の北海道大学在籍中に本間研一教授、本間さと教授、白土博樹教授、石川正純教授にご教示いただきながら作製したものです。この発光イメージング計測器は、蛍光イメージングとは異なり超微弱な発光の増減を捕えるため測定器の遮光性が非常に重要です。測定に使用した暗ボックスは(株)中村サービス(札幌市)と共同研究で開発し、現在は(株)中村サービスがこの遮光飼育計測ボックスを販売しています。サーカディアンリズム

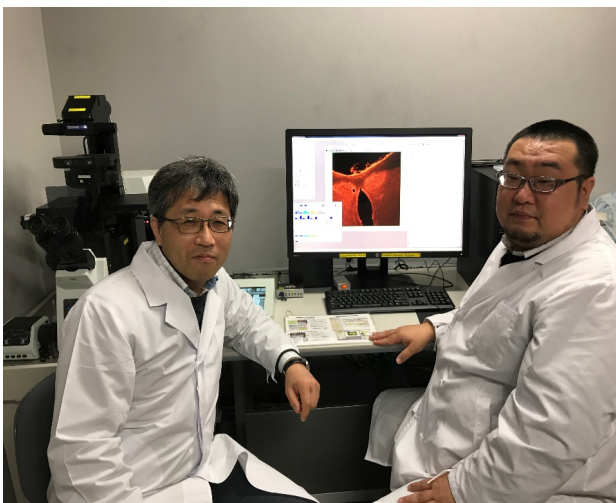


写真 1 医学総合研究センター 飯島典夫教授(左)と山口剛士助教(右)

✉ newyorktoshi@gmail.com

ムのような微弱な増減発光計測にはこの遮光飼育計測ボックスは最適です。現在はこの測定結果を踏まえ、さらに発展させるべく継時的遺伝子発現変化と関連付けたマウスの3次元行動解析のアルゴリズムを構築中です。この解析により生理現象をより統括的に捉えることができると期待しています。

遺伝子発現から行動解析まで様々な生理現象を統括的に捉えるには、生体深部についても測定する必要があると考え、体内時計の中核組織と複数の末梢組織にセンサーを留置する実験も行なっています。センサーは独自に作製したものと超高感度な光電子増倍管センサーの2種類を使用しています。これらのセンサーを用いて現在、一個体の複数部位の遺伝子発現量変化とその自由行動活動量を同時に長期間計測することに成功しています^{2,3}。これまでに、体内時計遺伝子の周期的発現は、体内時計中核部位の視交叉上核、大脳皮質、嗅球、肝臓、皮膚で安定して継続的にリアルタイム計測できています。この測定のセットアップ時には早稲田大学柴田重信教授に支援いただきまして感謝しております。薬学部に所属していることもあり、代謝疾患や精神・行動障害を誘発する薬物投与などの薬理学的アプローチも取り入れ薬物投与とその作用がもたらす体内時計の乱れの継時変化を捉えるべく解析も行っています。

私はこれまで時間を軸にした生命現象研究に携わって来ました。高等生物は、一生涯のうちで単なる24時間の周期的な生命活動変化を繰り返しているわけではなく、不可逆的かつ進行性の変化を伴っています。私は、年齢依存的に翻訳レベルで不可逆的に血液恒常性維持機構が長い期間を経て変化していることを見出しました⁴。すなわち、生命は個体の中で時間・年齢軸に沿って極めてダイナミックで精巧な制御のもとに生起する反応ネットワークの総体であると言

えます⁵。当研究室では、体内時計研究をベースとした長期的計測可能なシステムを構築してきました。これからは、24時間周期の積み重ねと年齢依存的な進行性の変化には相関関係が存在するのか、年齢という長い時間を軸とした生命現象の解明、ひいては加齢により増加する疾患機構解明に尽力したいと考え、研究室名を年齢軸生命機能解析学分野としました。興味のある方は研究室ホームページ (<https://hamada-lab.amebaownd.com/>) をみて頂ければ幸いです。

参考文献

1. Hamada, T. *et al.* *In vivo* imaging of clock gene expression in multiple tissues of freely moving mice. *Nat. Commun.* **7**, 11705 (2016).
2. Ito, R. *et al.* Mouse *period1* gene expression recording from olfactory bulb under free moving conditions with a portable optic fibre device. *Luminescence* **35**, 1248-1253 (2020).
3. Hamada, K. *et al.* Double recording system of *Period1* gene expression rhythm in the olfactory bulb and liver in freely moving mouse. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **529**, 898-903 (2020).
4. Hamada, T., Kurachi, S., Kurachi, K. Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A3 is the Liver Nuclear Protein Binding to Age Related Increase Element RNA of the Factor IX Gene. *PLoS ONE* **5**, e12971 (2010).
5. Kurachi, S., Deyashiki, Y., Takeshita, J., Kurachi, K. Genetic mechanisms of age regulation of human blood coagulation factor IX. *Science* **285**, 739-743 (1999).



写真2 研究室メンバー

ゼロから始めるリズム研究生活

大塚 剛司[✉]

岐阜大学 応用生物科学部 動物生産管理学研究室

近年は新型コロナの影響で国外どころか国内の県外移動もままならず、学会もオンラインばかりです。今回はこのリレーエッセイに好き勝手なことを書いて、鬱憤を晴らそうと思います。山陽小野田市立山口東京理科大学の楠瀬直喜さんからバトンリレーされました、大塚です。現在は岐阜大学でテニュアトラック助教として研究を行なっております。楠瀬さんとはおそらく2011年に岡山で開催された、若手研究者の集いで初めて知り合ったのではないのでしょうか(記憶力皆無)。分野は異なりますが、同じ九州大学大学院だったということもあり、よく学会等で出会うと頭から煙が立ち上るほど議論しておりました(喫煙所)。ちなみに今はお互い煙が出ることはありません。今回はその大学院時代から、現在に至るまでを短くまとめさせていただきます。

私は九州大学大学院の安尾しのぶ先生の下で研究を行なっておりました。タイトルにあります通り、いろいろなものがゼロでした。まず知識ゼロでした。学部時代はひたすら野生動物を追いかけて、森の中を一晚中彷徨っていました。そのため農学を学ぶのに必要な基本的な知識を森の中に置いてきていました。当然時間生物学など理解できるはずもなく、よく安尾先生をフリーズさせておりました(申し訳ありません)。次にリズム研究で使用する器具がゼロでした。私が入学する数ヶ月前に、安尾先生もドイツから帰国し着任されたばかりであったためです。まずは皆でコフィンを手作りするところから始まりました。東京からはるばる九州にまで農学を学びに行ったのに、毎日トンカチと電動ドリルを握りしめていた時ふと、「あれ、工学部だけ?」と思ったこともあります。しかし、苦労して作成した計10台近くのコフィンは大活躍してくれて(今は九大移転に伴い、全て廃棄されたとの噂)、季節性感情障害の発症メカニズムの解明、およびその栄養学的予防・改善法の確立に貢献してくれました。そして、知識ゼロだった私でも(安尾先生のおかげで)論文ゼロになることはなく、私のリズム研究

生活は順調に滑り出しました。

知識ゼロを脱却(?)した私が次のステップに選んだのは、医学部の生理学教室でした。和歌山県立医科大学の向阪 彰先生と共に、ポスドクとして時計遺伝子KOマウスを用いた研究に着手しました。ここでは所属学生がゼロでした。多くの場合、現在の地方医学部は臨床医養成専門学校の様相を呈しており、研究医になろうとする学生はほとんどいません。特に基礎医学の研究室には、基礎配属時もしくは単位を乞う以外、学生が立ち寄ることは一切ありません。医師ではない私が言うことではないかもしれませんが、今後の基礎医学研究および教育に不安を覚えるような現状です。研究者を獲得するため、和歌山では世界各国から留学生、研究生を招き入れていました。今後の基礎医学研究を憂いつつ、ベトナム人とミャンマー人に研究を教え(教えられ)ながら、研究指導歴ゼロだった私は、和歌山でリズム研究および英語での研究教育について研鑽を積みました。

様々なゼロからなる私のリズム研究生活は、再び農学分野に舞い戻ります。現在私は岐阜大学応用生物科学部に所属しています。この畜産分野はいわゆる大講座制であり、一教員一研究室で構成されています。なんと経験ゼロのテニュアトラック助教でいきなりPIとして1人で研究室を運営することになりました。新設研究室ですので学生もゼロ、機器も物品もゼロ、さらに畜産分野はマウスを使用した基礎研究者もゼロで、私の部屋には机と椅子(中古)だけありました。また、岐阜県では飛騨牛という有名な和牛の生産振興に力を入れており、2020年から全農、県、大学で産官学の共同プロジェクトが始まっています。そのプロジェクトの立ち上げ・運営に関する岐阜大学側の旗振り役を任せられました。野生動物とラボのげっ歯類しか扱った事がない、牛の取扱知識ほぼゼロの私が、です(牛の乳搾り経験あり)。あまりのゼロっぷりに、何もない居室で一人ダンス(絶望)していたところ、ふと気付きました。「あれ、なんか経験済みのゼロばか

✉ t_otsuka@gifu-u.ac.jp



写真 作成したコフィン 3 台 (増台計画中) (左) と畜産研究所でお世話になった方々 (牛の出産補助中) (右)

りだな」これまでの多くのゼロ経験が、数年を経ついに岐阜大学で生かされることになりました。まず科研費に再度通ったことと、農水省のプロジェクトに組み込んでいただけたことから、奇跡的にお金はなんとかかかりました。さらに学部からの支度金も頂いたので (安いノート PC がギリ購入できる程度)、それらのお金で工具一式を揃え、記憶を頼りにコフィンを一人で 3 台完成させ、研究備品ゼロを脱しました (写真左)。その工学部のような様を不気味に思ったのかは定かではないですが、翌年度の所属 4 年生はゼロでした。しかし学生ゼロにも慣れていた私は、一人で牛の体内時計の研究を始めることにしました。唯一マウスを使った研究がしたいと研究室の門を叩いてくれた 1 人の院生とは、作成したコフィンとマウスを用いて、去勢に伴う代謝異常と体内時計との関わりについての研究を始めました。ちなみに牛の取扱知識に関しては、岐阜県高山市の畜産研究所に 2 週間泊まり込み、全身牛糞にまみれながらなんとか習得しました (写真右)。また、マウス研究立ち上げの際には、お隣県の愛知医科大学でご研究されております増淵悟先生および池上啓介先生にもご相談させていただき、大変お世話になりました (インドカレー屋)。

現在は 4 年生も増え、時計遺伝子のコンディショナル KO マウスを作成し、研究を行なっています。牛の研究に関しても、時計遺伝子の測定が可能であることや、牛もヒトやマウスと同様に、体の様々な生理機能に光の影響を強く受けていることがわかってきました。まわりの畜産分野の先生方にはかなり助けていただけていますが、ゼロから始まった私のリズム研究生生活は、新たなパートナー (黒毛和種) と共に少しずつ時を刻み始めています (牛歩)。

今回わかったことは、これまでのゼロから始める経験は、PI として新たに研究室を作っていくことに非

常に役立ったということと、やはり全てがゼロだと、特に地方国立大学ではかなり厳しい現実が待っていたということです。テニュアトラック期間中、機器やマウスの飼育スペースは借りることでなんとかなっていますので、研究環境は劣悪ではないです。しかし、大学からの資金援助はほぼ無い (上記の支度金程度) にもかかわらず、それらのレンタル料はかなり割高です。マウス飼育スペースだけでも、最小限に抑えたレンタル料で年間ウン十万かかります (科研費切れたらいろいろ終わります…)。また、研究に Duty を多く課していると言いつつも、実際は地域振興プロジェクトや教育、大学運營業務に半分以上 Duty を取られます。私も着任初年度はとにかく研究環境のセットアップと、全農や岐阜県職員の方とのプロジェクト立ち上げ・運営に関する業務 (これが半分近い)、教育のスライド作成 (あと大学運営に関する会議会議会議…) に追われました (今も追われ中)。まあでも逆に考えると、着任初年度から様々な経験が積めたことは非常に良かったのかなとも思います。これまでと同じように、ゼロから始めた経験がある、というものは今後の私のリズム研究生生活の糧になると信じています。

岐阜大学はコロナ禍の下、2020 年 4 月から名古屋大学と共に東海国立大学機構を設立し、経営統合をしました。日本初の試みであり、誰もが経験ゼロで不透明な部分が多いため、不安でいっぱいです。ただ、またしてもゼロから始める機会に立ち会っていることは不安もありますが、私はワクワクもします。どうも、ゼロから始める依存者です。これまで多くのゼロから始まった私のリズム研究生生活は今後も続きますが、ゼロに終わることのない様にしたいと思います。そして 1 日も早くコロナ禍が収束し、日本時間生物学会 in 沖縄で皆様とカチャーシーをリズムックに踊れる様になることを願っています。

フランスにおけるコロナ禍のはじまり

伊藤 浩史[✉]

九州大学 芸術工学研究院

2020年3月12日夜、私はフランス南東部のグルノーブルでテレビを見ていた。マクロン大統領が急速にフランスに広まるコロナウィルスに関して演説をするらしい、とニュースで報道されていたためだ。フランス語の勉強をおこなっている私にはマクロンの表情から緊迫感しかわからなかった。私よりフランス語を勉強している妻があつと声をあげて字幕を指した。Universit  (大学) と ferm  (閉鎖) という私でも知っている単語が書かれていた。これは研究を中断しなければならぬということ？いつまでフランスにいられる？帰りの飛行機のキャンセル代はどれくらいになるだろう？そもそも帰国の便が手配できるのか？こんな年度末にあわてて帰国したら旅費の精算を大学事務はやってくれるだろうか？などと次々と心配事は思いついたが、どうすることもできないのであった。

なぜこの春フランスにいたのかといえば、それはUniversit  Grenoble AlpesのIrina Mihalcescuさんの研究室に断続的に滞在していたから (図1) だ。そして、なぜ時間生物学会であまり見か

けない彼女のところにいたのかと問われれば、大学院生のときに彼女の論文を読み感動して、その内容からきっと好みがあいそうな研究者だと予測していたからだ。数年後ポストク時代に参加したEBRSの帰りに無理やりラボに押しかけて、その予測が正しいことが確認できた。さらにグルノーブルが息を飲む切り立ったアルプス山脈の間にそつと存在する素敵な街であることも重要な発見だった (図2)。

Irinaはシアノバクテリア概日リズムを1細胞レベルで初めて観察した研究者である。その論文¹は、微弱な生物発光を顕微鏡で観察し、それでも非常にぼんやりとしたシグナルを計算によってなんとか1細胞分解能レベルのシグナルの抽出に成功した、という努力の論文である。また位相の相関時間を調べるなど、シグナルの解析の切り口が時間生物学では見かけないものばかりで、物理的な考察に満ちあふれていた。それもそのはずで、Irinaはもともと半導体の研究で学位を取った人で実験物理学の出身なのである。そしてStanislas Leibler研という広範な分野で業績のある生物物理



図1. Irina Mihalcescuさんと筆者 (と子どもたち)。10年前ラボを初めて訪れた時と最近。

✉ hito@design.kyush-u.ac.jp

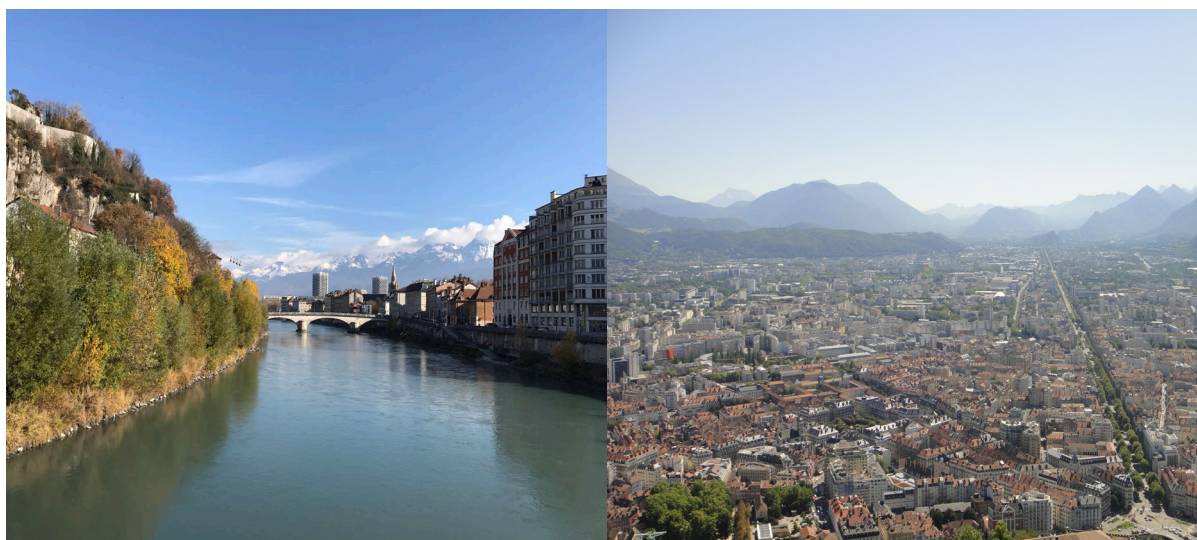


図2. グルノーブルの街並みと自然。グルノーブルは山に囲まれたY字型の地形をしている。後ろに見えるのはアルプスの山々であり、スキーリゾート地としてフランス国民には知られている。冬季オリンピックの会場になったこともある。一方街のいずれには加速器があり、ヒッグス粒子を見つけたCERNも遠くなく、素粒子物理の世界的拠点になっている。ハイテク系の会社や国立の研究所も多数街中にみかける。聞くところによれば戦後政策的にグルノーブルに物理学者が集められたらしい。さらにさかのぼればフーリエが熱伝導方程式の解はフーリエ級数を使って表せることに気づいたのは、グルノーブルで県知事をしていた時なのであった。そのような科学の匂いがする街である。フランスのガイドブックにグルノーブルが載っていることは稀であるが、サイエンスと自然を愛する方にかなりオススメできる。

学のラボ（時間生物学に多少関連するところではRepressilatorという三すくみの遺伝子ネットワークを大腸菌内につくり、リズムが生じることを示した）でポストクとして仕事をしていたのだ。近藤孝男研にいた学生時代の私には、同じシアノの時計を題材にしているのに、彼女は別の山に登っているように見えた。そしてKaiの再構成系の登山で楽しんでいるが、いつかそちらの登山もしてみたいと夢見ていたのだ。

その夢は心の奥にしまったまま九大に着任し、授業の準備やラボの立ち上げで夢のことを思い出すこともなくなっていった。ところで私の所属である九州大学芸術工学研究院は教員の多様性がウリである。ある時同世代のフランスの著作権法の専門家と知り合いになった。研究のため頻繁にフランスに長期滞在しているらしい。授業の開講時期を移動させる方法や渡航資金の作り方について色々話を聞くうちに、夢のことを思い出した。真剣に検討するうちに夢が現実的に可能であることがわかってきた。ある日思いきってIrinaにメールを送ったら今は大腸菌の別の現象に興味を持っているがいつでも時計に戻る心づもりはあるので歓迎するというありがたい返事もらった。

以来、時間を見つけては1~3ヶ月程度Irinaのラボを訪れるということをかかれこれ6回ほどしている。研究成果以外に体験できて面白かったこと

は、Irinaが所属する研究所Liphy (Laboratoire Interdisciplinaire de Physique, 学際物理学研究所)のユニークさである。この研究所ではラボやPIという概念が弱く、数名のスタッフからなるグループが最小単位である。そのうちの1つである生物物理学グループのスタッフ全員がそれぞれ別のテーマを持ちつつ緩く共同で仕事をしているようだった。Leiblerの弟子筋の人も多く日本では見たことのない高密度で1フロアに生物物理学者が並ぶグループとなっていた。学生はしばしば複数の教員をメンターとしており、ラボの設備もかなり共通である。これは私が体験したことのない組織形態であった。同じフロアに相談できる仕事仲間がいてご飯やコーヒーをともにする人が複数いる事は、日本では見かけないが良く機能しているように見えた。しかし共通設備をどうやって運用するのかは洋の東西を問わない難しい問題であるようで、毎週のミーティングではフランス人らしく議論をしている様子を見かけた。いつか日本にも時間生物学者が1フロアに集まった研究所がどこかにできないだろうか、というのは心の奥にしまっている私の新たな夢である。

解析の方向性もだいぶ定まってきたところで、最後の解析の仕事と論文の執筆作業のため2020年3月上旬から4月上旬にかけてフランスに行ったのだ。フランスはその時感染者はほとんど報告

されておらず、1月末に起こったダイヤモンドプリンセス号の船内感染が世界的に報道されていたため、日本からコロナウイルスと一緒に来たねとからかわれたりしたのだった。しかしパリから始まった流行は3月上旬の2週間でフランス全土へ飛び火していった。

というわけで冒頭の続きにもどる。マクロンの真剣な演説にも関わらず、個人主義のフランス人の行動を変えてはいないように見えた。街中の店はごった返しており、誰もマスクをしていなかった。というかマスクはフランス人には受け入れがたいものらしく、薬局ですら売っていない。大学の授業は中止だが研究室はまだあいているとのことで、とりあえず通ってはいった。隣の北部イタリアはロックダウンがはじまり、連日厳しい映像がテレビで放映された。グルノーブル近くの国境を封鎖するという話もでてきた。ニュースはコロナ一色である。毎日Irinaと顔をあわせてもコロナの話ばかりになっていった。フランスにいていいのか不安になってきた。

その週の日曜日Irinaの家に呼ばれてご飯を食べた。本当はグルノーブルが誇るアルプスの美しい雪山に行く予定だったけれど、もろもろ考えてホームパーティにしたのだった。その場でこの状況下では日本に帰ろうかと思う、とIrinaにおずおずと伝えたらそれがいいね、帰るならできるだけ早く、と賛同された。その日の晩、4月に帰る予定だった飛行機のキャンセルと2日後に帰る便の予約をした。日本への国際線は減便がはじまっていたが、なんとかパリー東京の直行便が取れた。それと同時にLiphyの一時閉鎖が決まったという知らせが来た。

次の月曜日はラボに短く滞在してデータを回収して帰宅し、帰国の準備をしていた。再度マクロン大統領の演説がテレビで放映されていた。内容の重大さに驚いた在仏の知り合いが電話ですぐ翻訳して教えてくれた。いわく「フランスはコロナウイルスとの戦争状態である。緊急事態宣言を翌日正午から発令し、全員しばらく外出禁止とする。理由なく外出した人は逮捕する。」とのことであった。フランス政府の非常に素早く強力な対策に感心してしまった。

しかし翌日帰国予定の私達家族は感心している場合ではない。交通機関の大幅な休止が予告されていたので早朝にホテルを後にした。予想通りバ

スは多数運休しているようだった。予約した便が出るかもわからなかったがバスの事務所も閉まっている。幸い別便に乗せてもらった。さらに幸運なことに搭乗予定の飛行機は全て運休を免れていた。パリを立つ飛行機はなんとか脱出できたという人々の安堵感で充満していた。

帰国後自主的に2週間自宅待機をした。この当時は帰国者による感染拡大が問題となっており、私達家族も感染源になることを恐れた。私達から数日遅れでヨーロッパから帰国した人は強制的に都内のホテルに2週間隔離されたようだった。幸い何事もなく2週間が過ぎたが、今度は日本の緊急事態宣言が発令されて自宅待機はさらに延長されることとなった。

この経験から一つ教訓を引き出すとすれば、有事の際には外国人は受けとれる情報やサービスが相対的に少なく、非常に不安な思いをすることである。もしフランスにいる間に感染者になったらどのような困難が待ち受けていたのか、想像することすらできない。現在も留学中の方が抱える不安を思うと胸が痛む。帰国後新入生のクラス担任という仕事を拝命した。特に留学生には、無事私が帰国できた恩返しだと思っていっそう気を配っている。

コロナ禍は歴史の教科書に記載される事項になると思われる。あの時どう過ごしていたのか、と後々私達は若者に問われるだろう。この春のフランスの思い出を執筆することは、何より私自身の記憶を留めることに大いに役立った。編集委員会に感謝する。

この記事は2020年年末に執筆された。日本では第三波と呼ばれる感染者増大傾向の只中である。グルノーブルも11月はフランス国内最大の感染者数を出していたそう。感染に耐える暗い年越しになりそうである。この記事が掲載される頃には日本、フランス、そして世界の状況が好転していることを願う。

参考文献

1. Mihalcescu, I., Hsing, W. & Leibler, S. Resilient circadian oscillator revealed in individual cyanobacteria. *Nature* **430**, 81–85 (2004).

日本時間生物学会第 27 回学術大会オンライン開催報告

桑 和彦[✉]

名古屋市立大学 大学院薬学研究科・薬学部 神経薬理学分野

2020 年度の第 27 回日本時間生物学会学術大会は、当初は日本睡眠学会第 45 回定期学術集会と合同で 2020 年 9 月 25 日から 27 日にパシフィコ横浜ノースで開催予定でした。しかし、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックで集会が制限されたため、合同大会の実行委員会は 2020 年度は中止とし、3 年後の 2023 年度開催を目指すことに決めました。そこで、時間生物学会理事会は、単独でオンライン開催を目指すことを決め、プログラム委員会の若手の有志を中心に実行委員会を作り、急遽、オンライン大会の計画を始めました。Slack を使って情報交換を進めながら、新たに決めた「若手が開くオンラインの世界」という文字通りの開催テーマの元で、手作りで準備を進めて頂いた結果、オンラインながら、ほぼ例年通りのプログラムで開催できました。最終的には、参加登録者 390 名、ポスター演題 77 題、シンポジウム 9 個、特別講演 2 題、奨励賞講演 2 題、総会と表彰式、さらに特別講演も兼ねた懇親会も開催しました。シンポジウムは、実行委員の Zoom アカウントを無料で使わせて頂くことで、全て通常の Zoom セッションとして行い、ポスターは Google ドライブ上に PDF ファイルで配置し、音声による説明と、個別の Zoom セッショ

ンへのリンクをつけることで、非常に見やすいものとなり、費用も最小限で行いました。特別講演は、初めて学会員のアンケートを行い、得票数が最多の Joe Takahashi 博士にお願いしました。講演は事前に録画して送って頂いたものを配信、その後、リアルタイム (日本時間の日曜朝、米国の土曜夕方) で質疑応答を行い、大変盛り上がりました。また、もう一つの特別講演は土曜夜に、飲み物・食事を片手に気楽な雰囲気、睡眠学会の大会長の柳沢正志博士にお話をして頂く懇談会形式として、夜遅くまで参加者との会話を楽しみました。こちらも米国からの参加者もいて、楽しい会となりました。コロナによる合同大会の中止にがっかりしておりましたが、予想以上に充実した内容で行うことができました。事後に行ったアンケートも非常に高評価で、録画・オンデマンド配信をなくしてオンタイム配信のみにした点を心配していましたが、その点についての苦情もほとんどありませんでした。短時間で全く初めての方式の準備をして頂いた実行委員の方々を列記しませんが、大会ホームページを、残してあります (<https://jsc270.wixsite.com/home>)。本当にありがとうございました。また、参加して頂いた全ての方に、深く感謝をいたします。

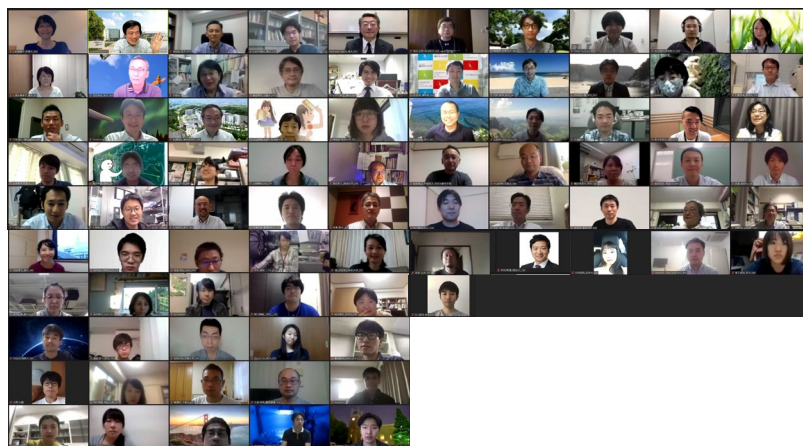


写真 大会 2 日目での集合スクリーンショット (個人名が映っていた方は個人情報保護のため除いております。)

第 27 回日本時間生物学会学術大会に、 実行委員として参加して

田原 優[✉]

早稲田大学 理工学術院

2020 年 9 月に開催された時間生物学会は、睡眠学会との合同開催を諦め（パシフィコ横浜の予定でしたが、合同大会は数年後に延期予定）、急遽オンラインでの開催でした。私はプログラム委員でしたが、実行委員としても関わらせて頂きましたので、この場で開催記なるものを書かせて頂きます。振り返ると 2020 年はコロナに振り回された年でした。そしてこの原稿を書いている現在（2021 年 1 月）も東京では緊急事態宣言が出ている状況です。実は私自身も現在コロナ陽性判定を受けて、自宅療養中の身であります。所属する柴田研究室は急遽閉鎖になり、周りの方に沢山の迷惑をかけてしまっておるところです。幸い、症状も軽く、研究室でもクラスターにはならず終わりますが、如何せん感染経路も分からず、もはや自宅待機のみでしか感染は防げないのかも思います。家族全員濃厚接触者であるのは明白なのに、保健所は私を今からホテル療養して隔離させようとしてみたり、家族の PCR 検査の手配に 5 日間もかかったりと、、なかなか日本政府には期待できないと改めて感じました。ちなみに私が留学していた UCLA では、学生は週 2 回の PCR 検査を継続するように義務付けられているそうです。今後どうなるか分かりませんが、夏までにはワクチン接種が進み、学会にも行けるようになってることを祈るばかりです。

本題に戻りますが、私は昨年 8 月に日本時間栄養学会（250 名程度）、9 月に日本時間生物学会（400 名程度）、10 月に生物リズム若手研究者の集い（70 名程度）、と 3 ヶ月連続でどれも実行委員として、オンライン学会／研究会に参加しました。まずはオンラインになって良かった事、悪かった事をまとめてみたいと思います。

良かった事は 3 つ。①オンラインになる事で発表スライドやポスタースライドをまるで一番前の席で座っているようなクオリティーで拝見することができたこと。②家庭や仕事の事情でこれまで学会に出張を

伴って参加できなかった方でも、自宅から気軽に参加できたこと。③海外の大物研究者に気軽に特別講演をお願いできたこと。だと思いました。

次に悪かった事です、①発表データのセキュリティに関する問題。②学会中の研究者間の交流が上手くできなかったこと。③新しい参加者にとっては新規交流の機会がなく、楽しみづらかったこと。だと思いました。

統合して考えると、これからの学会はオンサイトとオンラインのハイブリッド開催がベストだと感じました。家庭や研究費、大学業務など事情があって学会に行けない人にはオンライン参加を、学会での交流や出張を楽しみたい人はオンサイトでの参加、といったように選べるようになるといいなと思いました。また、ポスターはオンデマンドとオンサイトの両方、シンポジウムも自身の PC を開けばスクリーンと同じ内容が見られるようになれば、会場で後ろに座っても問題ありません。発表データのセキュリティですが、これは個人の意見ですが、国内のライバルなんて気にせず、学会でしっかりと発表し、周りから良いフィードバックをもらう事の方が大事だと思います。一方でなぜか国内に似た研究をしている人が多いのも事実かもしれません。不思議なものです。

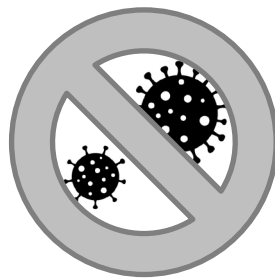
今回の時間生物学会では、Joe Takahashi 先生に特別講演を、柳沢正史先生には懇親会をかねた座談会をお願いすることが出来ました。全ての交渉は大会長の糸先生が行ってくれました。糸先生、どうもありがとうございました。Joe Takahashi 先生の時は、チャットを使うことで、シャイな日本人がこれまでにない勢いで質問を投げかけていて、大いに盛り上がったなと感じました。チャットに関しては他のシンポジウムでもそうで、若い人でも気兼ねなく質問できた環境は学会としてとても成功だったと思いました。柳沢先生の懇親会も、予定をかなり押ししてしまいましたが、とても評判が良かったです。柳沢先生も参加者も各々お酒を飲みながら、だけど熱心に柳沢先生の話聞き続け

✉ yutahara0829@gmail.com

る、これはオンサイトでは出来なかったものでした。印象的だったのは、「自分が面白いと思う研究を続けなさい」という言葉でした。どうしても若手～中堅の研究者にとって、面白い研究がふと出来なくなることがあると思います。私自身、博士を取得して8年経とうとしています、研究費や次の職を考えて、やりたくない研究や実験をしている時が多々あります。博士課程の頃が一番楽しく、何も考えずに研究をしていたとよく思ってしまう。そんな中でふと柳沢先生という言葉が胸に刺さりました。生物リズム若手研究者の集いでは、裏出良博先生に講演をお願いしたのですが、裏出先生も同じような事をおっしゃっていました。裏出先生は、研究を続けるには、健康でいることも大事だと言っておりました。その一方で、徹夜してまで働けとも主張されており、その矛盾がとても面白く、かつ的確であったなと感じました。

今回の時間生物学会では、『予防医学としての時間生物学』と題してシンポジウムを開催させて頂きました。杏林大の高江洲先生と私が座長を務め、中根祐介先生（名古屋大）、小柳悟先生（九大）、笹脇ゆふ先生（京都府立大）にも登壇頂きました。睡眠、体内時計を維持するための規則正しい生活は健康維持に非常に重要であること、また基礎研究をいかに社会で実証、

応用していくかを問うシンポジウムになったと思っています。一方で、私自身、コロナ発症前に不規則な生活をしていました。2日連続で、朝5時起きで研究室に実験のために出勤し、また少し大きめの研究費のオンライン面談があり、緊張で寝不足になっていました。その二日後に頭痛、発熱を起こしています。もし、規則正しい生活を続けられていたら、ウイルスの増殖も抑えられ、症状ももっと軽かったかもしれません。一方で、次回の時間生物学会では、コロナ禍に伴う生活習慣変化についてシンポジウムが企画されようとしています。私たちの研究結果でも、外出自粛に伴い平日の夜型化、社会的時差ボケの減少を報告しています。特に都心の大学生はオンライン授業が続いており、生活は昨年4月頃の緊急事態宣言時と変わっていません。私たちの研究室では学生の社会的時差ボケに対する介入試験が行われていましたが、被験者の生活習慣の変化により中断せざるおえない状況になってしまいました。このようなアフターコロナの変化を年齢、環境別にしっかりと精査し、今後の研究に繋がるようなシンポジウムになることを期待しています。最後に、今年11月に行われる沖縄大会では、コロナが終息し、参加者がワクチン接種した状態で行えることを心より祈っております。



第 27 回 時間生物学会に参加して

上田 優衣[✉]

花王株式会社 生物科学研究所

2020年9月26日・27日に開催されました第27回日本時間生物学会学術大会に参加致しました。日本睡眠学第45回定期学術集会との合同大会の予定でしたが、新型コロナウイルス感染症対応のため時間生物学会単独のオンライン開催となりました。新型コロナ感染症拡大が懸念される中、収束を願いつつお見舞い申し上げます。

学術大会は、テーマごとに魅力的な9セッションのシンポジウムで編成され、2日間にわたり活発な討論が展開されていました。Live配信でありましたが、映像や音声が大きく乱れることもなく、質疑応答ではチャット機能が活用され、時間や場所にとらわれないオンラインならではの特性が活かされている印象を受けました。ポスター発表は、計78演題が事前に公開され、ポスター内容を拝見しながら解説音声を聴取できました。これらの工夫により、ディスカッションにより多くの時間を割くことができ、現地開催の学会と比べても遜色ない充実した議論を行うことができました。オンライン開催に際し、演者・聴衆側に配慮した環境整備に感銘を受けました。

本大会で私は、「脂質を用いた非侵襲的生体リズム解析技術」という演題でポスター発表致しました。我々はこれまでに、あぶらとりフィルムで非侵襲的に採取した脂質中にヒト mRNA が存在することを発見し、その RNA を網羅的に分析する技術を構築してきました。“皮膚は体内の窓”と呼ばれることもあり、体内の異常を感度よく表す組織と考えられています。より精緻な脂質 RNA 研究を進めることで、特定の疾患や、疾患に至らないものの健常からは幾分乱れた状態を経時的に把握できる可能性があると考えています。ポスターでは、脂質 RNA の日内変動を解析した結果について発表致しました。探索的な検討段階ではありますが、脂質中に生体リズム情報が反映されている可能性を報告致しました。今回の時間生物学会のテ

ーマは「若手が開くオンラインの世界」ということでありましたが、私自身初めてのオンラインでの学会参加でした。また、企業研究者として初の学会発表ということもあり、緊張と不安の中で臨みましたが、大変嬉しいことに数多くの方々に有難いご質問・ご意見を頂戴しました。限られた時間の中ではありましたが、活発に議論をしてくださった方々に感謝申し上げます。

シンポジウムでは、時間生物学における基礎から応用に渡る最新の知見に触れることができました。日常生活における“生体リズム”や“体内時計”の重要性は幅広く理解されつつありますが、時間医療をはじめとする臨床への応用に向けては、各疾患の病態と時間生物学の関係性を明らかにするだけでなく、それを治療技術にまで繋げなければならない点に一筋縄ではいかない難しさを改めて感じました。

時間生物学の臨床応用を阻む要因の1つに、実験動物と比較してヒトの概日リズムの解析方法が確立されていない点が挙げられます。今回紹介した技術は、この課題解決に応用できる可能性があると考えています。身に余る光栄ではございますが、本発表は優秀ポスター賞を受賞し、時間生物研究の深化にも貢献できるのではないかと、という有難いコメントも頂戴しました。まだまだ詳細な検討が必要なプレリミナリーな段階ではありますが、非常に励みとなりました。今後の時間生物の発展に寄与できるよう、より一層精進して参ります。

最後になりましたが、本大会の企画運営に携わって頂いた大会準備委員の皆様、関係者の方々に心より御礼申し上げます。オンライン開催への変更に伴い、多大なるご負担であったかと存じますが、無事に開催され、盛会のうちに終了致しましたことを嬉しく思います。そして参加記執筆の機会を賜りました駒田陽子先生、並びに編集員の皆様にも、深謝申し上げます。

✉ ueda.yui@kao.com

第 27 回 日本時間生物学会学術大会(オンライン開催)に参加して

川上 聖司[✉]

東京大学 大学院理学研究科 生物科学専攻

東京大学 深田研究室の修士 2 年の川上聖司と申します。この度、第 27 回日本時間生物学会学術大会の参加記を執筆させていただくことになりました。乱筆乱文をお許してください。

2020 年 9 月 26-27 日に第 27 回日本時間生物学会学術大会が開催されました。今回の時間生物学会の特徴といえば、やはりコロナ禍中におけるオンライン開催だったことではないでしょうか。本来でしたら睡眠学会との合同大会が横浜にて開催される予定でした。私は横浜出身ということもあり、楽しみにしておりましたが、残念ながら延期となってしまいました。そんな中、皆様のご尽力により「若手が開くオンラインの世界」というテーマでのオンライン開催が決定され、ポスター発表での初の学会参加をさせていただく運びとなりました。これまでにオンライン開催の学会への参加経験など全くなかったため、いったいどのような形式・内容になるのか不安と期待が入り混じったような気持ちで当日を迎えたことを覚えております。

初日を迎え、Zoom 会場に入室すると、まずこれまでに経験したことのない参加人数が表示され、当然なのですが驚きました。参加者の方々のお名前の一覧を眺めていますと、新参者の私でも存じ上げているような先生方のお名前がずらりと並んでいました。自宅に参加していたため朝まで今一つ学会に参加している感じがしなかったのですが、皆様のお名前を拝見して「あ、本当に参加しているんだな」と実感がわきました。対面の学会ですと、参加者の皆様を全員把握するのは難しいですが、Zoom ですと今どなたがいらっしゃるのか分かるのはメリットの一つだと思います。

実際に発表が始まると、対面での発表よりも 1 つ 1 つの図が見やすく、オンラインも意外と悪くないと思いました。みなさまの大変興味深いお話を聞きながら、参加者の方が書き込まれた質問を読んで新たな発見もありました。また IIS の柳沢先生や、Joseph S. Takahashi 先生の特別講演もあり、対面開催に引けを取らない豪華なプログラムでした。柳沢先生の講演は

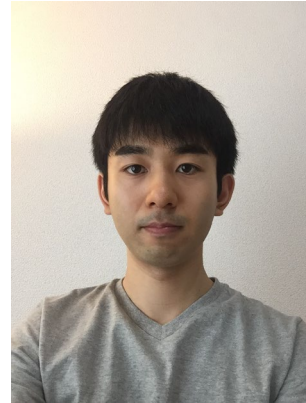
懇親会風で、研究への取り組み方や研究の裏話までとてもフランクに語ってくださり、睡眠研究の最先端におられる先生の研究人生を垣間見ることができて感銘を受けました。Takahashi 先生の講演の内容は概日時計の分子メカニズムから生理機能への応用まで幅広く、改めて Takahashi 先生の視野の広さに圧倒されました。私は概日時計と老化の関連について興味を持っているため、Takahashi 先生の食餌と老化関連の内容は非常に興味深く拝聴いたしました。両講演を通して私の研究者としての心構えや研究意欲が刺激され、有意義な時間でした。

ポスターと解説音声はクラウドにアップロードされていて、期間中はいつでも閲覧できて効率的でした。発表時間中は個別の Zoom ルーム内で待機し、興味を持ってくださる方の入室を緊張しながら待ちました。誰もいらっしゃらないかもと考えておりましたが、深田研究室の OB の方々をはじめ、様々な方にご入室いただき、にぎやかにディスカッションすることができました。私が思いつかなかった視点からのアドバイスなど丁寧にご指摘いただき、時間生物学会の温かさを感じました。ただ、お一人と長く話し込んでしまったため待っていた方が退室してしまった、ということもあり、オンライン発表の難しさも感じました。ポスターにコメントを残してくださった方、気づかず返信が遅れてしまい申し訳ありませんでした。ありがたいことに私は優秀ポスター賞をいただきましたが、Web カメラを持っていなかったためポスター発表や授賞式の際に自分の顔をお見せすることができませんでした。集合写真の撮影も Zoom 上の複数人表示画面のスクリーンショットで行われたため、慌てて自宅で自撮りをして表示しました。これもオンライン開催の風物詩だと感じる反面、参加記執筆に際して添付できる写真が全くないことに気づきました。結果として文字ばかりになってしまい、とても残念です。

最後に、いきなりのコロナ襲来の中、オンライン開催のためにご尽力してくださった糸先生をはじめと

✉ satoshi-kawakami@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

する関係者の皆様に心から感謝申し上げたいと思います。このような素晴らしい経験ができ、とても嬉しく思います。来年の時間生物学会は沖縄での対面開催の予定だそうです。糸先生も何度か「来年はなんとしても沖縄で」と口にされていました。来年は感染を気にせずに沖縄の陽気を心から楽しめる年であってほしいと願って、結びとさせていただきます。



表彰式で表示した自撮り画像。



若手の会をオンライン開催してみた話

磯田 珠奈子[✉]

京都大学 大学院理学研究科

昨年度・今年度と「生物リズム若手研究者の集い」の世話人を務めました。せっかくですので、世話人側からみた若手の会を、開催までの内部事情も含めて書いてみようかと思えます。

今年度の世話人の仕事は、会場探しから始まりました。当初は8月末の開催を予定していたため、年明けからぼちぼちと会場を探しはじめました。世話人が関西に多かったことから「神戸しあわせの村」に会場が決まり、予約も無事に取れた頃のことです。COVID-19の感染爆発。海の向こうでの出来事か、しばらくすれば沈静化するかと思っていたのですが、3月、4月と事態は深刻化していきました。学会も次々に中止、またはオンライン開催に変更となり、若手の会の現地開催は難しいのではという雰囲気が漂いはじめました。

どうしますかと世話人で話した結果、今後の感染状況も読めないため、未知ではありましたがオンライン開催にすることに決めました。他のオンライン学会の様子を参考にすればどうにかなるだろうという、前向きかつ楽観的な世話人が多かったこともあり、ごく自然な流れで決めることができたように思います。私自身、学生同士の交流が気軽にできなくなった中で若手が交流できる機会をなくしたくないという気持ちがあったため、オンライン開催には希望を持っていました。それに今回のオンライン開催がうまくいけば、また現地開催が困難な状況が訪れたときのいいケースになるかと思ったのです。

さて、次の課題は会の内容です。これまでの若手の会は6名前後の講演者の先生方による講演とグループディスカッション、そして懇親会(※1)で構成されていました。例年参加者のボルテージがMAXになっているのは懇親会なので、現地開催と同じ構成のものをただそのままオンライン版にただけでは、たぶん物足りない会になってしまうだろうなあと思いました。いつもの楽しさを保ちつつもオンライン開催だからこそできることは何でしょうか。Zoomの他にもオンラインツールを使ってみる? 懇親会はどんな方法で行うのがいい? など、世話人同士で試行錯誤した

のはいい思い出です。

せっかくのオンライン開催なので、現地開催で移動に使っていた時間を利用して、新企画を立ててみました。場所を問わずに気軽に参加できるというオンラインイベントの特性を活かして、海外の研究者の方に話を聞く「海外の研究事情」のコーナーです。若手の会の参加者は修士・博士の学生が多く、海外留学を考えている人も少なくありません。この機会に現地で研究をしている方の生の声を聞けたら最高だなと思い、留学されている方に依頼したところ、ありがたいことに皆さん快諾してくださいました。1日目はドイツのLeibniz-Institutの大原隆之さんに、2日目はアメリカのBaylor College of Medicineから野原一成さん、アメリカでポストドクをした後日本に帰国された京都府立医科大学の小池宣也さん、筑波大学の平野有紗さん(※2)に参加していただきました。ご自身の経歴や研究環境の話から、日常生活やリアルなお金の話まで幅広いお話をしていただき、参加者から質問が飛び交う活気のある講演になりました。

オンライン開催という初の試みのため、どれくらいの方に参加していただけるのだろうか当初は少し不安でした。しかし嬉しいことに、蓋を開けてみると80人近い方に参加していただけました。若手の枠を(年齢・立場的にも)超えて、本当に様々な方に参加していただけたのはオンライン開催ならではの事だと思います。全員とお話できなかったことは残念でしたが、これだけ多くの方に興味を持っていただけたということがありがたかったです。

振り返ってみるといろいろと反省点はありますが、アンケートでは多くの方に「楽しかった」、「オンラインも悪くないね」と言っていただけでほっとしました。会場となったZoomでは意外とチャット欄が盛り上がっていて、いつもの若手の会の気さくな雰囲気を感ずることができてちょっと感動したりもしました。個人的には研究会を主体的に企画する中で学ぶことが多くありましたし、先生方と講演の打ち合わせなどの連絡を取る中で、研究のこぼれ話やその先生の人柄に触れるような人生の話などを聞くことができるのは

✉ isoda.minako.78n@st.kyoto-u.ac.jp

役得だなあと思いました。世話人おすすめなので、みなさんもやってみませんか。

オンライン開催という中でも講演を快くお引き受けくださった、吉種光さん、高橋望さん、裏出良博さん、中西周次さん、竹村明洋さん、本田直樹さんには非常に感謝しております。先生方の熱い気持ちが画面越しにも溢れ出してきて、生物リズムの面白さを改めて感じる素晴らしい時間になりました。

最後になりましたが、研究で忙しい中で貴重な時間

を割いて一緒にこの会を作りあげてくれた、上本恭平くん、儀保伸吾さん、田原優さん、藤岡春菜さん、向山厚さんにはここには書きつくせないほど感謝しております。一緒に世話人をする事ができて、とても楽しかったです。

(※1) という名の夜更けまで延々と続く飲み会。

(※2) 急遽参加していただけることになったので、プログラムには載せていませんでした。



ZOOM 会議風景

2020年生物リズム若手研究者の集い参加記

原 朱音[✉]

九州大学 大学院システム生命科学府

2020年10月24日(土)、25日(日)開催の生物リズム若手研究者の集いに初めて参加しました。皆様が温かく迎え入れてくださったおかげで、初回とは思えないほど楽しむことができました。私は数理モデル解析を通して理論研究を行う学生です。これまで、アレルギーなどの免疫系の疾患を題材にして、疾患発症機序や新規治療法の探索に関する研究を行ってきました。最近では、概日リズムが健康に与える影響にも興味を持ち、摂食時刻とグルコース代謝の概日時計制御との関係について理論解析を行っているところです。様々な事象に興味を持ってきたため、いくつかの学会や若手の会に参加しましたが、生物リズム若手研究者の集いは特にユニークで素敵な会だと感じます。今年度の集いについて、以下に感想をご報告いたします。

オンライン開催の長所が生かされた企画

今年度の最大の特徴として、オンライン開催だった点が挙げられます。世話人の方の創意工夫と、それから参加者の高い意識によって、オンライン開催の魅力が存分に生かされた会であったと感じます。

目玉企画の一つに「海外での研究事情」がありました。これは海外滞在経験者の方、そしてまさに海外滞在中の研究者の方がゲストとして迎えられ、研究内容をご紹介いただき、海外での研究事情をお聞きする企画でした。それぞれの方の実体験をもとに、海外での研究に対するポジティブな意見だけでなく、様々な視点からのお考えを聞かせていただきました。ポストドク期間での海外滞在を検討している身として、率直なご意見がありがたかったです。

特に、海外滞在中の研究者の方とオンラインで話げできたことで、現地の空気を感じられました。オンライン会議ツールのRemoを用いた懇親会でも、様々な場所から参加している研究者と話げできました。オンライン会議の利点は参加者の場所を選ばない点だと思います。海外での長期滞在を検討する際に、日本の

研究会への参加が難しくなりそうだと思っましたが、現地・オンライン同時開催の仕組みが整えば、その心配はなさそうです。参加形態にも選択肢ができて、より多くの研究者と議論ができるようになると思います。世話人の方々が工夫を凝らしてくださったことにより、いち早くオンライン開催の利点が生かされた集会を経験することができました。

多様な背景の研究者との交流

これは今年に限らず、発足当初からの集いの魅力的な点かと想像しますが、様々な役職・学年の参加者が交流するための工夫が散りばめられていることに感動しました。会期中に2回行われたグループディスカッションでは、7、8人の少人数グループで研究発表をし、気負わずに議論を行うことができました。メンバーの背景を考慮してバランスよくグループ分けしていただいていた、博士号をお持ちの方から学部生の方まで多様なステージにいる人と交流できました。一方で、「若手」研究者としての共通の悩み、例えばポスト獲得や研究遂行の難しさについて共有しつつ、それでもやっぱり研究は楽しいという思いに共感することもできて、分野の将来を共に作っていくことへの期待が膨らみました。

歴史的に、時間生物学は、理論・実験の両分野の研究者が、お互いの領域に興味を持って議論を重ね、研究の質を高めあうことで発展を遂げてきた研究分野だと思っています。その姿勢が若手の会の中でも受け継がれているという空気を感じました。私としても、自分の数理モデル研究の発展の方向性について、実験研究者の方が話し合っくださったことを何にも代えがたい喜びとして感じました。

実は私も、2021年の集いの世話人として参加させていただく予定です。2年交代の世話人制度にも感銘を受けています。会を主催する世話人を交代制にすることで、定期的に分野に新しい風を吹き込むことが

✉ hara.akane32a@gmail.com

き、さらには集会運営のノウハウを共有するシステムとして、若手にとって大変勉強になる機会でもあります。歴代世話人の方々のご尽力と、若手研究者どうしが議論できる場を大切にしていこうという熱い思いに感動しました。その精神を引き継いで、少しでも会のさらなる発展のお役に立てたらと思います。

今年度と歴代の世話人のみなさま、素晴らしい会

をありがとうございます。2020年12月現時点で既に次回の計画について話し合っています。現地に集まって開催できることを願って、各種イベントの企画を行っているところです。今年のような素晴らしい集いができるよう、他の世話人の方々と力を合わせて準備してまいります。



2020 SRBR meeting 参加記

廣田 毅[✉]

名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所

2020年6月1日から3日にかけて3日間に渡って開催された Society for Research on Biological Rhythms (SRBR) meeting にプログラム委員として参加しました。COVID-19の影響により、予定していたアメリカ・フロリダでの開催が直前になってキャンセルとなりましたが、大会長の Katja Lamia 先生 (Scripps Research Institute) をはじめとするプログラム委員のチームワークのもと、無事にオンラインで開催することができました。大会準備の経緯を含めて報告させていただきます。

SRBR meeting は2年に一度、北米で開催され、時間生物学者が世界中から一堂に会します。2019年の1月に Lamia 大会長より、プログラム委員として2020年大会の運営に協力して欲しい、とのメールを頂きました。大会実行委員は、日本時間生物学会の東京大会 (東京大学・深田大会長) や名古屋大会 (名古屋大学・吉村大会長) での経験がありましたので力になれるのではと思い、お引き受けしました。2019年1月末には18人からなるプログラム委員会が発足し、各委員が複数のシンポジウムの案を出し合っでプログラムを組んでいきました。講演者の選出においては、各シンポジウムで女性が半分以上、かつ複数の大陸を含むなど、多様性を持つ国際学会にすることを目指しました。その後、会員からの公募テーマを組み入れる形で変更が加えられました。私が担当したシンポジウム (後述) も当初は基礎研究が中心の内容でしたが、応用研究も取り入れることにしました。演者への依頼、一般演題のカテゴリー作り、タイムテーブル作りなどを経てプログラムを確定し、登録された演題要旨の査読にとりかろうとしていた2020年3月下旬に、フロリダでの現地開催を中止してオンラインに移行する方針を SRBR 理事会が発表しました。大会まで残り2か月のことでした。

この時ふと、私が大会事務局長を務めた日本時間生物学会の東京大会のことを思い出しました。東京大学内で会場を抑えてスケジュールを組み終わった矢先

に、国際生物学賞の受賞分野として時間生物学が選定され、その記念国際シンポジウムを併催することが決定し、すべてが振り出しに戻りました。大会実行委員が総出で会場探しなどをいちからやり直し、必死の思いでなんとか東京国際フォーラムでの開催にこぎ着けました。最終的には、国際生物学賞を受賞された Serge Daan 先生 (University of Groningen) をはじめ数多くの著名研究者を海外からお招きすることができ、ご講演などを含めて大変勉強になり貴重な経験となりましたが、この時の状況と似た直前の予定変更のため、今回も大変なことになるのでは、と予感しました。ところが、大会長の Lamia 博士がほぼ全ての変更作業をご自身で行ってくれたため、私たち大会実行委員への影響はほとんどありませんでした。大会長の苦労は相当なものであったと思います。まず、全てのプログラム委員とシンポジウム演者に対してオンライン大会への参加意思の確認が行われ、辞退者がいたシンポジウムでは急遽、代わりの演者が探されました。プログラムは、18個あるシンポジウムを4会場での同時進行にすること、スライドセッションを6個に減らすこと、および Data Blitz をなくすことで、当初の予定であった5日間から3日間に短縮されました。なお、時差を考慮してアジア地域の演者・座長が含まれるシンポジウムはフロリダ時間の午前中に移されました。さらに、演者の同意が得られた発表は録画し、後から視聴できるようになりました。これらは、普段の大会では時差ボケに悩まされる私たちにとっては有難い配慮です。プログラムの再編と並行して、私たち委員はスライドセッション演者の選出を行いました。Zoom の設定などは会場運営を請け負っていた会社がそのまま担当してくれたこともあり、オンライン大会への移行は順調に進みました。2020年4月末にオンライン大会としての参加登録を開始し、プログラムの準備はひと段落しました。各シンポジウムの進行方法については、学会直前の5月27日に開かれたテストセッションにおいて、プログラム委員の間で

✉ thirota@itbm.nagoya-u.ac.jp

確認しました。

そして2020年6月1日、SRBRとして初のオンライン大会が開幕しました。オープニングセッションでは本間研一先生と本間さと先生（北海道大学）が Director's award for mentoring を、Steve Kay 先生（University of Southern California）が Director's award for research を、Satchidananda Panda 先生（Salk Institute）が Aschoff's ruler を受賞されました。この時、私は座長を担当する直後のシンポジウムの zoom セッションにログインできないトラブルで、演者や会場担当者とメールでやり取りをしていたため視聴できず、録画もなかったため残念でした。何とか開始直前にログインでき、シンポジウム2「Moving Chronobiology Toward the Clinic」がスタートしました。現代社会における概日時計の攪乱は、睡眠障害や代謝疾患、がんなど様々な病気に関連することが知られています。概日時計分野の重要な方向性のひとつとして、概日時計の分子機構に関する知見をヒトの健康増進に役立てるトランスレーショナル研究があります。システムバイオロジー、ケミカルバイオロジー、薬理学、生理学などのアプローチで時計機構を解析し、概日リズム関連疾患の治療法の開発を目指す、というテーマのもと、本シンポジウムを企画しました。演者として、John Hogenesch 先生（Cincinnati Children's Hospital Medical Center）、Erquan Zhang 先生（NIBS Beijing）、Seung-Hee Yoo 先生（UT Health Science Center at Houston）、Tami Martino 先生（University of Guelph）に、マウスモデルを用いたメカニズム研究からヒトでの臨床応用に向けた試みまで、最新の研究成果をご発表いただきました。質問はチャットに書き込み、最後の Q&A セッションで応答する形式でしたが、15 分間では取り上げきれないほど多くの質問が寄せられ、関心の高さが伺われました。マウスを用いて得られた新たな知見をヒトに応用していくためには、両者の昼行性・夜行性や薬物動態などの様々な違いを考慮する必要があり、基礎と臨床の研究者の協業が進むことで、概日時計の理解に基づく疾患治療が今後さらに発展することが期待されます。

大会は、Amita Sehgal 先生（University of

Pennsylvania）による Pittendrigh-Achoff Lecture の途中に、ペンシルベニア州を襲った嵐の影響で大規模な停電が生じるというハプニングはあったものの、大きな混乱もなく大成功のもと無事に終了しました。例年ですと、SRBR は知り合いに会って旧交を温めるなど同窓会的な要素もあり、また、最終日の夜には盛大なバンケットがあるのですが、それらから生じる新たな共同研究や情報交換などを楽しむことができなかつたのは大変に残念でした。しかしながらオンラインであることの良い面も実感することができ、例えば時差ボケになることなく、最先端の学会に気軽に参加できることはメリットだと感じました。参加のハードルが下がるため、分野全体として研究者人口を増やすという観点からも良いかと感じました。また、複数のシンポジウムが同時進行で行われていても、興味のある発表を後から見るができるのも良かった点です。COVID-19 によって思わぬ形で国際学会のオンライン化が急速に普及することになりました。Zoom などの画期的な技術により、特別な設備がなくても数百人規模のミーティングを開けるようになったことが大きな要因です。これらは SDGs に基づく脱炭素社会にも貢献することになるでしょう。次回の 2022 年は対面で、という話がありましたが、オンライン併用というのも遠方の人々にとってはいいアイデアではないかと思えます。

日本時間生物学会と SRBR の大会実行委員を経験して感じたことは、規模の違いこそあれ、できるだけ幅広い領域をカバーしたプログラムづくりを心掛けている点で似ていることです。SRBR では underrepresented minorities の参加促進を心がけている点が、国際学会らしい側面だと思いました。また、今回は COVID-19 の影響で実現しませんでした。プログラムの変更前までは雑誌のエディターや NIH グラントのプログラムオフィサーを招いて話をする機会を設定することで、領域全体を後押ししようとしていることも印象的でした。これらの取り組みは国際的な競争力の強化において見習える点だと思えます。オンライン化によって物理的な距離の障壁が取り除かれたいま、学術集会在今後どのように変わっていくのか、非常に楽しみです。



第 28 回日本時間生物学会学術大会のお知らせ（予定）

第 28 回日本時間生物学会学術大会を 2021 年 11 月 20 日（土）～21 日（日）の 2 日間、沖縄県市町村自治会館にて開催いたします。

本学術大会は、日本の南端に位置する沖縄ではじめて開催されることから、「南視点の時間生物学：New Insight of Chronobiology from the South」と題し、熱帯・亜熱帯の視点から「時間」を概観し最先端研究を発表・討論しつつ、時間生物学に新たな潮流を生み出したいと考えております。特別講演には、新進気鋭の若手研究者お二人をお願いしております。木村亮介准教授（琉球大学）にはゲノム解析から明らかにした人の移動と時間に関して、そして Tobias Kaiser 博士（Max Planck Institute for Evolutionary Biology）には、新たな視点からのウミユスリカの生物時計研究に関して、ご講演いただける予定です。また、多様なシンポジウム 6 セッションとポスター発表も企画しております。新型コロナウイルス感染状況によっては開催様式に変更が出てくる可能性があります。その場合は学術大会ホームページで即座にお知らせするように致します。

沖縄には「万国津梁」として栄えた琉球王朝の精神が色濃く残っております。この地に数理から分子、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者が一堂に会することで、時間生物学のさらなる可能性・発展の方向性を発信したいと思っております。皆様のご参加を心よりお待ちしております。

第 28 回時間生物学会学術大会

大会長 竹村 明洋

（琉球大学・理学部・海洋自然科学科・生物系）

第28回
日本時間生物学会
学術大会

南視点の時間生物学
New Insights of Chronobiology from the South

2021 11.20(土) 21(日)

【大会概要】

会期：2021年11月20日（土）～21日（日）

会場：沖縄県市町村自治会館

大会ホームページ：<https://jsc28.okinawa/>

参加登録・演題申し込み：5月中旬よりホームページで登録受け付け開始

【プログラム】

特別講演

木村亮介（琉球大学）

Tobias Kaiser（Max Planck Institute for Evolutionary Biology）

シンポジウム

「COVID-19 パンデミックにおいて時間生物学が貢献できること」

オーガナイザー：高江洲義和（琉球大学）、駒田陽子（明治薬科大学）

「ヘルステックによる時間生物学の層別化社会実装と普及」

オーガナイザー：三島和夫（秋田大学）、田原優（早稲田大学）

「哺乳類の階層時計の理解・応用 ～表層のリズムから深層の振動体まで～」

オーガナイザー：牛島健太郎（山陽小野田市立山口東京理科大学）、金尚宏（名古屋大学）

「生物にとって夜の光とは：月光から人工照明まで」

オーガナイザー：樋口重和（九州大学）、竹村明洋（琉球大学）

「生物の多彩な季節応答戦略」

オーガナイザー：吉村崇（名古屋大学）、久保田茜（奈良先端大学）

「南の生物と時間」

オーガナイザー：武方宏樹（琉球大学）、潮雅之（京都大学）

ポスター発表データブリッツ

ポスター発表

総会・奨励賞授賞式・受賞講演

懇親会（屋外施設で予定、新型コロナウイルス感染状況により変更の可能性があります。大会ホームページでお知らせします）

【新型コロナ感染防止対応】

第28回日本時間生物学会学術大会は、沖縄県主催イベント等実施ガイドラインに従い開催する予定です。

<https://www.pref.okinawa.jp/site/chijiko/koho/corona/20200617.html>

『2021 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 11 月 20 日（土）～21 日（日）に沖縄県市町村自治会館（那覇市）で開催される第 28 回日本時間生物学会学術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：2021 年 8 月 27 日（金）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 桑 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 2021

Sapporo Symposium on Biological Rhythm 2021

2020年8月に開催予定でした「生物リズムに関する札幌シンポジウム 2020」は、COVID-19 流行の影響を受けて、1年間延期となっております。新型コロナ禍がなかなか収まらない状況を受け、札幌シンポジウムのプログラムの大部分を2022年に再度延期することになりました。皆様にはご迷惑をおかけすることになりましたが、ご容赦願いたいと思います。なお、吉村崇氏の受賞講演と記念シンポジウムは8月14日（土）午後、Zoomを介して世界に発信したいと考えています。

詳細につきましては、後日ご連絡致します。

プログラム

8月14日（土）

アショフ・ホンマ生物リズム賞授与式

受賞講演

吉村 崇（名古屋大学）

記念シンポジウム：Seasonality

吉川 朋子（富山大学）

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）

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。

編集後記

■新年度が始まり、学生たちがキャンパスに戻ってきました。コロナ禍前は、休みの方が静かだと思っていましたが、今は素直に活気があっていいと思います。昨年4月に現所属に移動したときには、すでにいつでもみんなマスク着用の生活でした。1年経っても、一緒に仕事をしている方々の顔全体を見たことがありません。マスクに隠された素顔を見られる日が早く来てほしいのです。

■お悔みに寄稿させていただきました。書きたいことはたくさんあるはずなのに、いざ書こうと思うとなかなか進みませんでした。計4名が、それぞれの思いを綴っています。違う時代の Menaker Lab の様子を垣間見ていただけたらと思います。編集作業中に気づいた点。海老原先生が留学された時代には電報が連絡手段として使われていたようです。下村さんは手紙を出されています。私は、Eメールでした。時代の流れを感じます。テクノロジーがどんなに進化しても、「生き物」を扱う研究を大切にする姿勢は受け継いでいきたいと思っています。

(吉川)

■コロナ禍に突入し早1年です。幸い私の周りで感染者が出ていませんが、皆様の中にはラボ閉鎖などになってしまったところもあると聞きます。なかなか思うように過ごせずストレスも溜まってきているかと思いますが、今号がそんな中でも息抜きになれば幸いです。

■コロナ禍で世界が目まぐるしく変わろうとしています。高度経済成長やバブル崩壊を知らない世代として、コロナ禍を経験しこういう時に世の中が急激に変化するのだと実感しました。しかし、日本社会の旧態依然としたシステムに辟易してしまう日々でもあります。おじいちゃんたちによる日本統治はもちろん、大学組織では依然として書類の紙媒体提出・捺印が跋扈しています。上の世代は元に戻ろうとし、若い世代は生き残りのため変わろうとする感覚の違いを感じ悶々として研究に逃避する日々です。

■この学会誌が発送される頃には、まだ一般の方へのコロナワクチンの接種は始まっていないかと思います。第4波に突入し早期収束は難しいかと思いますが、早く摂取が広がり今年度の沖縄で皆様とお会いできるのを楽しみにしております。ただ、私が勤める基礎医学の教員はワクチンの優先接種に該当しないようです…。

■次の秋号は東京2020後です。無事開催されるのでしょうか…。

(池上)

■本日、2021年4月6日です。一昨日、日曜日には、桜散らしの雨が降りました。一斉に花開いていたのも雨にもっていかれて、その後、青々とした葉が夏を目指して勢いづいていますが通り過

ぎるひとに花のように愛でられることはありません。日常が傲慢にぐいぐいと押し寄せてきています。この号ができるころは5月病の季節でしょうか。入学式や入社式などの華やかな儀式が終わった後は平板な日常がやってきます。

■今回もすばらしい原稿をご寄稿いただきました。執筆者の方々、できるだけ個人的な話をお願いしますとの無茶な要望に応じていただきました。また、原稿とり、査読、と八面六臂で編集委員会の方にごんぼっていただきました。また、あいかわらず、編集の仕上げの部分は吉川さん、池上さんにおまかせで、委員長が一番仕事してないなあと思し訳なく思います。

■Menaker 博士をよく知る研究者の方々に追悼文をいただきました。悲しみの中、寄稿いただき感謝申し上げます。偉大な学者であったと同時に、発せられた一言一言が、何回も反響して、人の進む方向まで変えていくような偉大なメンターであったことが推し量れます。私自身にとっても博士にお目に掛かること自体が華やかなことでありました。博士は柔らかな物腰の方でしたが、やはり議論をすると緊張する。舌鋒鋭かった。ごまかしが効かなかった。かけがえの無いかたが去っていかれました。

■コロナ禍の世界では、日常生活からはみ出さないことが推奨されます。みなごんぼっているが、やっぱりつまらない。慢性疾患を抱えたヒトが、食事、運動、塩分制限などがごんぼって、三ヶ月おきぐらいに血液検査して、よくごんぼったねとほめられて、しかし何にもおいしいもの食べていません、と肩を落として語るのと似ています。日常が重苦しい。私、別にお祭り好きではない。ひとりているのは気が楽で人混みを避けて会食もせず日常をすごしている。毎日の繰り返しの中はずぶずぶとはまっていてそれはそんなにつらいことではない。なんか学会も Web で楽ですね。日常の延長。しかしこ一番で力が入らない。なにか足りない。一昨年の金沢での総会、雨がちでしたが、金目鯛つつきながら、四方山話に時間を費やすといったことを毎日やった。また発表の合間の時間に、何人が集まって発表内容や最近の論文内容を評定しながらわいわいとやってそこからアイデアが生まれたり、共同研究になったりする。選層になってようやく、学会や研究会、こういった一種、お祭りのような儀式的性を含む場の必要性がわかりました。それは柳田民俗学でいうところのハレの場ですね。日常が戻って欲しいとこのコロナ禍の中でヒトが訴えるとき、実はそれは、仕事終わりに飲みについて騒いだり、野球場にて大声で応援したり、カラオケで声を張り上げたり、桜の木の下にシートひいて弁当食べながら、時間を費やすことだったりします。すなわち”ハレ”が不足している。このコロナ禍の中で”ハレ”は変質してしまいました。仕方のないことかもしれません。でも本年度は、できることなら直接お目にかかりたいものです。

■(結構”ケ”だらけという親父ギャグを思いつきましたが、控えます。)

(重吉)

時間生物学 Vol.27, No. 1 (2021) 令和3年5月1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

(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