

# 目次

## 巻頭言

「節目」 ..... 中村 渉 ..... 1

## 総説

「体内時計の分子機構を基盤とした慢性腎臓病の時間病態・時間創薬研究」 ..... 大戸 茂弘・松永 直哉 ..... 2

「南の生物と時間」・武方 宏樹・相場 慎一郎・中林 雅・野津 了・古川 真央・田中 良弥・潮 雅之 ..... 9

## 特別寄稿

「初めて自由継続リズムを見た人、ド・メランとその時代」 ..... 沼田 英治, 桃木 暁子 ..... 17

## 受賞論文

「脊椎動物の光周性と概日リズム研究」 ..... 池上 啓介 ..... 22

「基礎と臨床・社会学の両方が分かる体内時計研究者を目指して」 ..... 田原 優 ..... 28

## 研究室便り

「感動系ラボを目指して」 ..... 中道 範人 ..... 31

「なにしろ東京のまん中にあるんだからーシステムズ薬理学教室紹介ー」 ..... 南 陽一 ..... 33

「「時」が生み出される分子メカニズムに心を奪われて」 ..... 吉種 光 ..... 37

## 第 28 回日本時間生物学会学術大会関連

「日本時間生物学会第 28 回学術大会開催報告」 ..... 竹村 明洋 ..... 40

「第 28 回日本時間生物学会学術大会に参加して」 ..... 江藤 太亮 ..... 42

「第 28 回日本時間生物学会学術大会に参加して」 ..... 片田 祐真 ..... 44

「第 28 回日本時間生物学会学術大会にオンライン参加して」 ..... 佐藤 蓮 ..... 46

「生物リズム若手研究者の集い 2021 に参加して」 ..... 左倉 和喜 ..... 47

「生物リズム若手研究者の集い 2021 参加記」 ..... 陳 佳旭 ..... 48

『2021 年度日本時間生物学会学術奨励賞』選考結果 ..... 三島 和夫 ..... 50

『第 29 回（2022 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 ..... 51

生物リズムに関する札幌シンポジウム 2022 ..... 52

時間生物学講座 ..... 54

事務局報告 ..... 糸 和彦 ..... 55

賛助会員リスト ..... 61

執筆要領 ..... 62

## 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
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、2022年4月現在)



# 体内時計の分子機構を基盤とした慢性腎臓病の時間病態・時間創薬研究

大戸 茂弘<sup>✉</sup>, 松永 直哉

九州大学 大学院薬学研究院 薬剤学分野

筆者はこれまでに、同じ薬でも服薬時刻により効果や副作用が異なるといった医薬品の適正使用（時間育薬）に加えて、概日リズムに着目した時間創薬を実践してきた。その研究の特徴は、創薬・医薬品の適正使用に関する標的を分子・細胞・臓器連関のリズムの視点から探索し、これまで注目されていなかったシーズを発見し、偶然性に頼らない合理的な方法論を具体化した点にある。今日では、これら先進的な実績と研究リソースを最大限に活用した独創的な研究成果が「時間育薬・時間創薬」の概念の提唱につながっている。慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）は、腎機能の低下が慢性的に続く病態の総称であり、本邦での罹患数は成人人口の約 13%と推計されていることから、深刻な社会問題とされている。現在の CKD 治療は対症療法が基本であり、腎機能を保護または改善する治療は腎移植のみである。そこで筆者らは、CKD の病態解析や新たな治療法について時間病態・時間創薬研究を実施し、新たな腎臓の炎症や線維化、肝臓の薬物代謝機能の低下機構や CKD の合併症の一つである心臓の炎症機構を明らかにした。さらに、これら分子機構を基盤に創薬を展開している。本稿では、これらの技術を基盤として明らかにした CKD の病態、特に医薬品の適正使用に関する研究および創薬研究の視点から紹介したい。

## 1. 慢性腎臓病研究のはじまり

慢性腎臓病（chronic kidney disease: 以下、CKD）は、腎機能が慢性的に低下している総称であるが、CKD 患者は本邦で 1330 万人に上り 8 人に 1 人が CKD を患っていると推定されている。また CKD は腎機能の慢性的な低下のみならず、様々な合併症を併発することも知られている。その中でも概日時計と関連が深い睡眠について、むずむず脚症候群（レストレスレッグス症候群）などによる睡眠の質の低下や減少による睡眠障害が臨床で問題となっている<sup>1</sup>。筆者は 2006 年から CKD 時における腎臓や合併症について臨床薬学的に貢献できることはないかと考え、当時、済生会長崎病院 睡眠医療センター部長であった近藤 英明 先生と共同研究を進めながら体内時計と CKD の病態との関連について研究を開始した。まずは分子生物学的側面から解析を進めるために慢性腎臓病モデル動物の選定から始め、ヒトの CKD 病態に近いモデルとして腎臓を 5/6 摘出することにより作成する CKD モデル（5/6 Nephrectomy (5/6Nx)）に着目した。5/6Nx はラットで既に確立されたモデルであり、徐々に腎機能が悪化する様子を経時的に観察できるなど利点を備えていた<sup>2</sup>。しかしラットと比較し遺伝子変異動物が多彩に存在するマウスを対象とし

た場合、臓器が小さいことからモデル作製に困難を有した。当時、九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野の助手であった松永直哉氏は、試行錯誤の上に安定的に 5/6Nx マウスを作製する技術を見出し、ようやく病態の分子機構の解析が軌道に乗り始めた。

## 2. 慢性腎臓病の治療について

腎臓は生命活動に伴い生じる老廃物の排泄や血圧調整など様々な臓器を連携して生体の恒常性維持に重要な働きをしている。そのため、CKD 時には様々な合併症が生じる。例えば高血圧、心不全・肺水腫、貧血、睡眠障害、皮膚症状、骨粗鬆症などが挙げられる<sup>1</sup>。しかしその一方で CKD 時の治療としては、失われた腎臓機能の回復がほとんど見込めないため、腎臓機能の病態進行を予防し透析療法への移行をできる限り遅らせることが主治療法となる。よって食事療法、薬物療法、血液浄化療法が対症療法として行われている<sup>3</sup>。

食事療法では、十分なカロリー摂取、タンパク質の制限、塩分制限、カリウム・リンの制限、適切な水分量の摂取が重要となる。また腎機能を改善させる薬がないため、降圧薬、利尿薬、リン吸着薬、カリウム吸着薬、エリスロポエチン製剤、ステロイド・免疫抑制

✉ ohdo@phar.kyushu-u.ac.jp

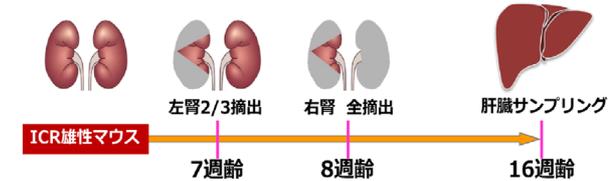
## ヒト慢性腎不全における腎外における薬物代謝変容

Effect of CKD on Nonrenal Clearance in Human Subjects

Drug	% Change CL <sub>nr</sub>	Enzyme
Decreased		
Captopril	-50	Thiopurine methyl transferase
Morphine	-40	UGT2B7
Procainamide	-60	NAT-2acetylation
Imipenem	-58	Dehydropeptidase
Nimodipine	-87	CYP3A4 ↓
Verapamil	-54	CYP3A4 ↓
Metoclopramide	-66	CYP2D6 ↓
Desmethyldiazepam	-63	CYP2C9 ↓
Warfarin	-50	CYP2C9 ↓

Dreisbach et al.,  
Expert Opin Drug Metab Toxicol. 4.1065-1074.2008

## CKDモデルマウス (5/6Nxマウス) 肝臓におけるマイクロアレイ解析



Term	Count	%	P-Value	Benjamini
Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	15	4.8	6.90E-12	9.30E-10
Drug metabolism	15	4.8	4.40E-11	2.90E-09
Retinol metabolism	9	2.9	2.90E-05	1.30E-03
Glutathione metabolism	8	2.5	3.80E-05	1.30E-03
Linoleic acid metabolism	7	2.2	1.70E-04	4.50E-03

Functional analysis of the decreased gene expression using Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database on DAVID system.

図1 Chronic kidney disease (CKD) 時の薬物代謝能の変化。

左: CKD 患者における各種薬物の代謝能の変化を示す。特に腎臓以外の臓器における代謝に変化が認められることから、薬物治療の際は腎排泄のみならず他の臓器の代謝能の変化も十分考慮すべきである<sup>5</sup>。

右: 5/6 腎臓摘出 (Nephrectomy:5/6Nx)マウス肝臓のマイクロアレイの解析結果を示す。マウスの腎臓に5/6Nx 処置すると、徐々に残った腎臓の機能が低下することでヒトの CKD 様の病態を呈する。5/6Nx マウス肝臓に発現する遺伝子をマイクロアレイ解析のデータを本に、Functional Annotation Tool DAVID Bioinformatics Resources 6.8, NIAID/NIH (<https://david.ncicfcrf.gov/summary.jsp>) によるパスウェイ解析した結果、薬物代謝に係わる遺伝子の多くに変化が認められた<sup>6</sup>。

剤、漢方薬などを使って、腎臓の病態の進行を遅らせることや合併症の症状を緩和することに重点が当てられている。また末期腎不全の治療法には、腎臓の働きの一部を補う腎代替療法と呼ばれる血液透析、腹膜透析、そして根治療法の腎移植が行われている。

現在行われているこれらの一連の CKD 治療の中で、臨床薬学的視点から介入できるのは薬物治療となるが、腎臓や腎臓外の臓器の薬物代謝・排泄機能の変化を考慮した薬物使用の問題や、未だ腎機能の改善または保護作用を示す医薬品は乏しいなどの多くの臨床薬学的課題が浮き彫りとなっていた (図1)。そこで筆者は、これらの問題を解決するために臨床薬学的視点から医薬品の適正使用に関する研究 (育薬)・創薬研究を実施した。

### 3. 慢性腎臓病時の医薬品適正使用に関する研究

CKD 患者に対する薬物治療には、降圧薬を始め、数多くの薬剤が用いられる。しかし、腎機能が低下していることから使用上注意が必要な薬剤も増える。主に腎臓から体外へ排泄される薬剤については、CKD 時の腎機能低下により体内への薬物蓄積と副作用の増加は容易に想像がつく。その一方で、腎臓以外の臓器である肝臓や小腸などの薬物代謝・排泄能が変容し薬物の体内動態に異常が生じることが報告されている<sup>4</sup>。その原因として、腎臓から本来排泄されるはず

のインドキシル硫酸など一般的に尿毒症物質と呼ばれる低分子が他臓器の細胞に影響を及ぼし、遺伝子発現を変化させることが報告されていた<sup>5</sup>。

そこで野生型 5/6Nx マウスを対象に、CKD 時どのような遺伝子変化が全身で生じているか検証するために各臓器を対象にマイクロアレイ解析を行った<sup>6</sup>。その結果、肝臓の薬物代謝に係わる遺伝子の発現が変容し、その多くがレチノール代謝関連遺伝子であった。特にヒトの cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)に相当する分子種の1つである CYP3A11、およびレチノール代謝の律速酵素の一つである CYP26A1 の発現が大きく変動していた。

そこで 5/6Nx マウスの肝臓における CYP3A11、CYP26A1 発現低下機構を解析した結果、これらの酵素の転写活性の低下が、albumin gene D-site binding protein (DBP) を介して生じていることが明らかになった。CYP3A11 および CYP26A1 の発現は通常、DBP および E4 promoter binding protein 4 (E4BP4) によりリズム的に制御されていた。しかしながら 5/6Nx マウスの肝臓では DBP の発現が低下しており、これに伴い Cyp3a11、Cyp26a1 mRNA 発現量は減少して概日リズムの振幅が低下していた。しかしその一方で、CKD 時に DBP の発現が低下する機構は不明であった。

生体の恒常性は、分子・細胞・臓器と一連の連関制御により保持されている<sup>7</sup>。まさに体内時計機構は、この連関制御を象徴する生体機能の一つである<sup>8</sup>。体内時計のマスタークロックである視交叉上核 SCN からの信号は、神経や液性因子で各細胞や臓器の概日リズムを調律していることをヒントに、腎臓からの何かしらの信号が、腎臓以外の他の臓器へ伝わっているのではないかと仮説を立てた。そこでまず、5/6Nx マウスを対象に CKD の病態進行に伴い増加する血中因子を解析した。その結果、病態進行に伴い腎臓で発現が増加する transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) が影響を及ぼしていることを見出した。CKD の病態進行として、初期は残存するネフロンが正常に働き体内の老廃物を尿に排泄しているが、やがてネフロンを構成する細胞の疲弊によりネフロンの脱落が起こる。その後、脱落したネフロンの間隙を埋めるため線維芽細胞の増加とそれに伴う腎臓の線維化が生じる<sup>9</sup>。この腎臓の線維化を促進する因子の一つが TGF- $\beta$ 1 であり、臨床においても CKD のみならず肝臓や肺など様々な臓器の線維化病態に重要な働きを示す分子である。着目した当時、TGF- $\beta$ 1 と分子時計機構とを結

びつける研究成果は、Pubmed で検索してもヒットせず、急いで解析を進めていた矢先に、2008 年に東京大学の深田 吉孝 先生らのグループが、TGF- $\beta$ 1 あるいは activin というタンパク質因子が非常に強い時計リセット活性を持つことを証明した<sup>10</sup>。

深田先生らの緻密で膨大な研究データに圧倒された一方で、TGF- $\beta$ 1 が炎症臓器の腎臓ではない他の臓器の時計遺伝子発現に大きく影響を及ぼすことを強く示唆するデータに安堵を感じた。そこでさらに私たちは解析を進め、腎臓の炎症で発現が増加した TGF- $\beta$ 1 が血液を介し肝臓に作用することで DBP の発現量を低下させ、CYP3A11 および CYP26A1 発現量の減少をもたらすことを明らかにした。またこれらの CYP 発現量の低下は、肝臓におけるレチノールの代謝不全を引き起こし、その結果、高レチノール血症を生じていた。この症状はヒト CKD 患者においても認められるが<sup>11</sup>、上記結果はその機序の一つとして時計遺伝子を介した新たな機構を示していた。臨床では腎機能や肝機能の低下した CKD 患者に対して多くの対症療法薬が処方される。これらの医薬品を CKD 患者が服用する際は、より適正な医薬品の使用方法が求め

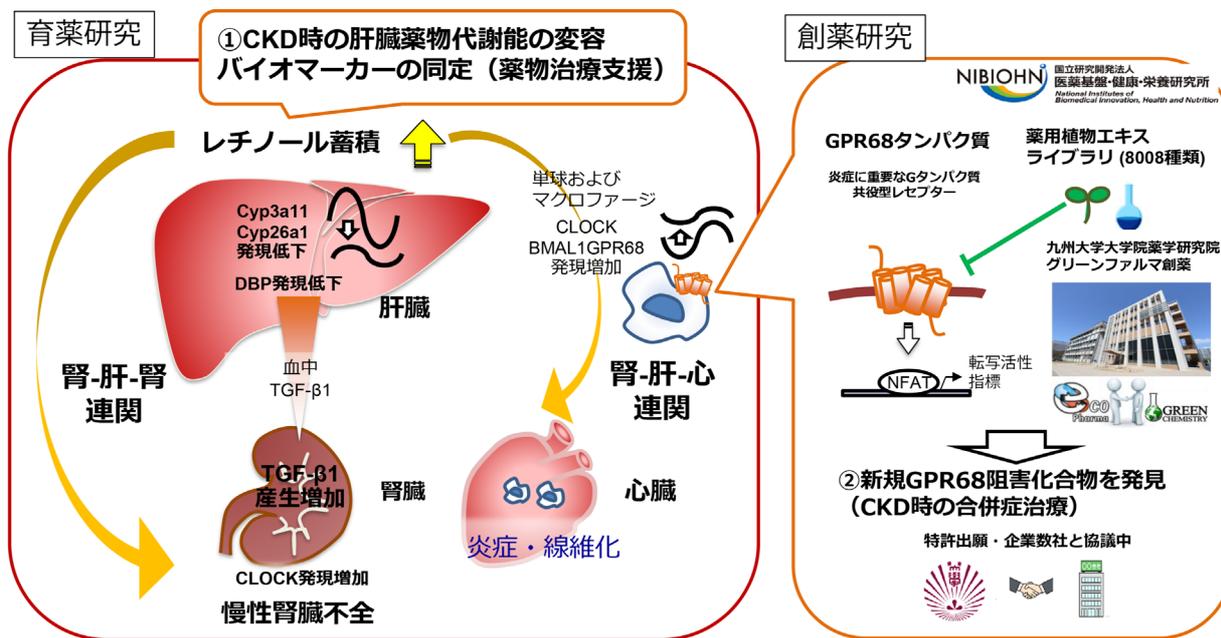


図2 Chronic kidney disease (CKD) 時の臓器連関機構に着目した病態解析と創薬研究。

左：Chronic kidney disease (CKD) に伴う腎臓、肝臓また心臓の病態を示す。CKD 時の腎臓で発現が増加した TGF- $\beta$ 1 が血液を介し肝細胞に作用する<sup>6</sup>。肝細胞では、albumin gene D-site binding protein (DBP) の発現低下による cytochrome P450s (CYPs) の発現変容が生じ、血液中でのレチノールの蓄積をもたらす。このレチノールの蓄積は腎臓の細胞の CLOCK 発現量を増加させ炎症の悪化を引き起こす。またレチノールは、単球の CLOCK/BMAL1 を介して GPR68 発現を誘導する。GPR68 の発現が高い単球は心臓へ浸潤することで心臓の炎症や線維化を進行させる<sup>20</sup>。すなわち、TGF- $\beta$ 1 による腎-肝連関、レチノールによる肝-腎連関および肝-心連関を組み合わせると、腎-肝-腎や腎-肝-心連関が CKD 時には生じており、その過程で時計遺伝子が関与している。

右：GPR68 を標的とする創薬研究。CKD 時の心臓の炎症を抑制する治療薬は乏しい。九州大学大学院薬学研究院が推進するグリーンファルマ創薬の技術基盤を利用して、化合物ライブラリーや薬用植物ライブラリーから GPR68 の機能阻害作用を示す化合物を探索、同定した。現在もなお継続して研究を行っており、より安全で強力な化合物へと構造最適化するなどして企業との共同研究を模索している。

られる。5/6Nx マウスの解析により得られた肝臓の薬物代謝機能低下と血中のレチノール濃度上昇を結ぶ分子機構のエビデンスは、CKD 時の肝臓の代謝能を示すイオマーカーとして薬物治療に有用と考えられる。

#### 4. 慢性腎臓病の創薬研究

##### 腎臓保護薬の探索

未だに腎機能の改善または腎機能を保護する医薬品は乏しく、そのほとんどが対症療法薬である。そこでこれまでの研究成果を基盤として、新たな作用機序を有し、これまでの腎保護薬より有用な医薬品の開発に向け研究を進めた筆者らは長らくがんの病態と薬の効果副作用に関する研究を行っていたことから、がんやCKD時に生じる共通の病態として認められる慢性炎症に着目し慢性肝炎から肝臓がんに至る過程で変化する遺伝子として G0/G1 Switch 2 (G0s2) について解析を進めた<sup>12</sup>。G0s2 は、がんの病態や免疫細胞の機能に関連する分子として見出されていたが<sup>13,14</sup>、筆者らの独自の研究により、炎症の増悪に関わる nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) と相互作用を示すことで、炎症の増悪に直接的に影響を及ぼすという新たな機能が明らかになった。CKD の原因は、糖尿病など多種多様であるが、「炎症」を伴う慢性的な腎臓の組織障害と機能低下は共通する病態である。そこで 5/6Nx マウスを対象に新たな炎症関連分子である G0s2 の発現を測定した結果、5/6Nx マウスの腎臓においても発現が増加することを明らかにした<sup>15</sup>。さらに G0s2siRNA の投与により腎臓の炎症や線維化が抑制されたことから、G0s2 が CKD 時の腎臓慢性炎症病態の増悪に影響を及ぼすことが明らかになった。

G0s2 の発現を抑制することで腎臓の炎症の抑制や機能の改善が認められたことから、G0s2 の機能阻害剤や発現抑制剤が新たな CKD 時の腎保護薬に発展できるのでないかと考えた。しかしその当時は、G0s2 の機能や発現を阻害する化合物は世界中で認められなかったため、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の支援の下で、九州大学大学院薬学研究院で行われているグリーンファルマ創薬の技術支援を受けて G0s2 の発現抑制剤の探索と構造最適化を行った。G0s2 の機能阻害剤を探索する系を構築することが非常に困難を極めたため、DNA を鋳型に G0s2 の転写調節領域をクローニングし、さらに G0s2 プロモーターでルシフェラーゼ遺伝子が発現する細胞を作製した。作製した細胞を対象に、東京大学の創薬機構が所有していた当時の約 20 万化合物のうち医薬品

候補として有望な化合物 9600 個を対象にハイスループットスクリーニングを実施し、候補となる G0s2 発現抑制化合物を数種同定した。その後、培養細胞を用いた安全性を確認する実験や G0s2 の転写に対する特異性を確認する実験を実施した後に、候補化合物の中から 1 つを絞り込んだ。さらにその化合物は、九州大学薬学研究院の有機合成学者の王子田 彰夫先生らの協力を得て誘導体化し構造最適化され、5/6Nx マウスの腎臓の炎症や線維化が低濃度で強力に抑制されることが認められた<sup>15</sup>。その後、企業との共同研究に発展し既存の医薬品以上の腎保護作用を示すなど産学官連携研究の推進に至っている。

##### 心臓保護薬の探索

CKD では腎の炎症に伴う合併症が多く認められるが、その中でも腎機能の低下で生じる高血圧が心臓に負担をかけ発症する心不全など心疾患が、末期 CKD 患者の死因の上位である。しかし既存薬では CKD 時の心疾患を制御することは未だに難しい状況である。そこで CKD に伴う心疾患の病態解析と治療薬の開発を目指して研究を行った (図 2)。

着目したのは、当時プロトン感受性受容体と考えられていた 7 回膜貫通型 G タンパク質共役受容体の 1 種 G Protein-Coupled Receptor 68 (GPR68) である<sup>16</sup>。GPR68 の発現は、正常な血球系細胞に発現している一方で、炎症部位やがん組織などの細胞において発現が増加することが認められている。また骨代謝の領域では、破骨細胞の分化に重要な役割を果たしていることが示されている<sup>16</sup>。最近の報告では、血管内皮細胞に発現して血流の流れに伴うせん断応力に反応し血管拡張反応に影響を与えることが示唆されるなど、少し変わった性質を持つ受容体タンパク質である<sup>17</sup>。CKD では、血液に含まれるタンパク質成分だけでなく金属イオン成分やまた酸性物質の蓄積が認められている<sup>18,19</sup>。そこで CKD 時にプロトンイオンの変化が生じて心血管系の炎症や障害に GPR68 を介し影響を及ぼしているのではないかと仮説を立て研究を開始した。

5/6Nx マウスを対象に GPR68 mRNA 発現量を測定した結果、5/6Nx の心臓で発現が増加していた。そこで GPR68 の転写制御領域をデータベース基に調査した結果、好都合にも E-box が認められたことから時計遺伝子との関連性に着目した。野生型および *Clock mutant (Clk/Clk)* マウスを対象に 5/6Nx 処置し、心臓の病態を解析した<sup>20</sup>。その結果、*Clk/Clk* 5/6Nx マウスと野生型 5/6Nx マウスで、血圧や血中

アンジオテンシン II 値等に差異はなかったにもかかわらず、*Clk/Clk 5/6Nx* マウスのみ、心線維化や心不全マーカーである brain natriuretic peptide (BNP) 値の上昇が抑制された。この原因遺伝子についてマイクロアレイ解析等を実施し解析した結果、4種の候補遺伝子が抽出された。その中に偶然にも GPR68 が含まれていた。そこで CKD の心臓の病態にどのようにかわるか調べるために GPR 発現細胞の同定を試みた。その結果、5/6Nx マウスの心室に浸潤した単球由来マクロファージに高発現しており、単球からの炎症性サイトカイン産生に参与していた。さらに、GPR68 高発現単球は脾臓に貯蔵されていたことから、マウスを対象に脾臓摘出を行ったところ、心室中 GPR68 高発現細胞数の減少が確認された。そこで脾臓摘出 5/6Nx マウスに対して正常単球または GPR68 をノックダウンした単球を移植したところ、正常単球移植群では心線維化や BNP 値の上昇が認められたのに対し、GPR68 ノックダウン単球移植群ではこれらの上昇が抑制され、CKD 時における心臓の病態の増悪に GPR68 が関与していることが明らかになった。

その一方で、CKD 時に単球で GPR68 の発現が増加する機構は不明であったため、その機構を明らかにするための研究を行った。まず着目したのは、CKD 時に発症する高レチノール血症である。レチノールの標的分子として核内レセプターとして働く retinoic acid receptor (RAR) などが有名であるが、レチノールは血液中ではレチノール/retinol binding protein 4 (RBP4) 複合体を形成し、標的細胞の細胞膜に発現する stimulated by retinoic acid 6 (STRA6) に作用して細胞内へ輸送されると共に STRA6 を活性化し、signal transducer and activator of transcription (STAT) のリン酸化シグナルが活性化することが知られている<sup>21</sup>。さらに単球の多くは脾臓に蓄えられ血液を介して病巣に向かうことが想定されたことから、CKD 時の単球と高レチノール血症との関連性に焦点を当てた。

まず初めに、5/6Nx マウスに対して術後 8-14 週間にレチノール不含給餌を行った。その結果、血中レチノール/RBP4 の蓄積、単球中の GPR68、CLOCK、BMAL1 の発現上昇および BNP 値の増加が抑制された。また、ヒト初代培養単球においても GPR68 発現はレチノール/RBP4 を介した CLOCK/BMAL1 によるトランス活性化により制御されていた。さらに近藤先生や九州大学病院循環器内科 筒井 裕之 教授、井手 友美 准教授、九州大学大学院薬学研究院 グローカルヘルスケア分野 小柳 悟 教授の協力の下で

CKD 患者由来の血清を対象に解析した結果、CKD 患者において血中レチノール/RBP4 の蓄積が認められた。そこでこの血清をヒト単球に曝露し GPR68、CLOCK、BMAL1 発現および炎症性サイトカイン産生量を測定した。その結果、各因子の発現や産生量は血中のレチノール/RBP4 濃度と正の相関を示した。また患者の心機能の程度を示す BNP 値についても、GPR68 発現やレチノール/RBP4 濃度と正の相関を示した。以上の結果から、レチノール/RBP4・単球 CLOCK/BMAL1-GPR68 を軸にした新たな腎・心連関が明らかになった。

GPR68 が CKD 時の心臓の炎症や線維化の増悪に影響を及ぼすことが明らかになったことから、CKD の合併症の治療薬について創薬展開を試みた。CKD 患者のレチノール蓄積を抑制することが心臓の炎症を抑える手っ取り早い治療であるが、体内にあるレチノールの多くは食事由来であり、様々な食物に含まれるレチノール(ビタミン A) を食事制限より制御することは困難を極めることが想定された。そこで GPR68 の機能に直接的に影響を及ぼす化合物について調査した結果、GPR68 の機能を活性化する化合物は特許出願されていたが、阻害する化合物の報告は認められなかったことから、GPR68 の機能を抑制する化合物の探索に戦略を変更した。また当時、低分子の時代は終わり中分子の時代に突入など、医薬品のモダリティ革命が行われていたことに感化され、低分子では難しいとされる GPCR の機能阻害化合物を中分子が含まれる薬用植物ラブラリーから探索することを試みた。

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所が所有する 8008 種の薬用植物エキスのライブラリーを対象にハイスループットスクリーニングを実施した。GPR68 の活性化によるシグナルは Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) のリン酸化および NFAT による転写活性を促進する<sup>22</sup>。そこで NFAT による転写活性化を指標とした GPR68 の機能阻害化合物探索にスクリーニング系を構築し、各種薬用植物エキスの効果を評価した。その結果、数種のエキスが同定され、その中でも GPR68 に対する選択性と強い阻害効果を示すエキス #2 を見出した。そこで CKD モデルマウスの心臓の炎症に及ぼすエキス #2 の影響を確認した結果、エキス #2 の投与により心臓の炎症や線維化が抑制された。更にエキス #2 の主成分を探索した結果、化合物 A を同定した。現在、特許出願すると共に薬効の強い化合物へと構造最適化を試みつつ企業との共同研究に向け協議をしている。

## 5. おわりに

本項では筆者が、CKDの病態と分子時計の関係に着目し研究の立ち上げから現在にいたるまでの軌跡を薬品の適正使用と創薬の視点に分けて述べた。CKDは現在もなおアンメットメディカルニーズが高く、対症療法には多くの薬剤の服用が必要とされている。CKD患者に薬剤を用いる場合、腎排泄型の薬物の使用時だけでなく、肝臓や他の臓器で代謝される薬物についても使用時は注視しなければいけない。しかしこれまで、CKD時における肝臓の薬物代謝能の変化を評価する有用なバイオマーカーは皆無であった。その中で、筆者らの研究により見出した血中レチノールの濃度変化を指標にすることは、CKD患者の投薬設計にも利用可能であろう。また高レチノール血症が、腎臓や心臓の病態を悪化させるという「腎-肝-腎連関、腎-肝-心連関」といった病態に基づく化合物スクリーニングにより見出したシード化合物を、さらに高度化して新たな治療薬の開発に発展させたいと考えている。これら一連の病態機構は、CKDのみならず他の慢性炎症性の疾患領域においても応用可能であると考えられるため、様々な医療の発展につながることを期待される。さらに臓器連関はもとより細胞連関にも分子時計は重要な役割を果たす。

今日もなおアンメットメディカルニーズの高い疾患は数多くあり、体内時計との関連性も未知数である。筆者は、この課題解決において世界に先駆けるため、クロノケミカルバイオロジー技術（化合物と反応-時間-局在に着目した時空間解析技術）を駆使して、化合物による時計遺伝子の障害、操作、診断技術の構築に成功している。この技術を活用し、病態と関連しリズムミカルに機能している標的分子を対象とした治療薬シーズ化合物の同定に加えて、光、薬や栄養素、微弱電流で分子時計を制御し、種々の疾患に効果的であることも明らかにしている。今後もより深度を増した病態解析を進めて、臨床薬学研究者として臨床に役に立つ研究を推進したいと考えている。

## 参考文献

1. Romagnani, P. *et al.* Chronic kidney disease *Nat. Rev. Dis. Primers.* **23**, 17088 (2017).
2. Kuczera, M. *et al.* Local angiotensin formation in hindlimbs of uremic hypertensive and renovascular hypertensive rats. *J. Hypertens.* **9**, 41-48 (1991).
3. Sasaki, S. *et al.* Evidence-based practice guideline for the treatment of chronic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* **13**, 533-566 (2009).
4. Dreisbach, A. W. *et al.* The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* **4**, 1065-1074 (2008).
5. Ladda, M. A. *et al.* The effects of CKD on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Adv. Chronic. Kidney Dis.* **23**, 67-75 (2016).
6. Hamamura, K. *et al.* Alterations of hepatic metabolism in chronic kidney disease via D-box binding protein aggravate the renal dysfunction. *J. Biol. Chem.* **291**, 4913-4927 (2016).
7. Rué, P. *et al.* Cell dynamics and gene expression control in tissue homeostasis and development. *Mol. Syst. Biol.* **11**, 792 (2015).
8. Kim, P. *et al.* Coupling the Circadian Clock to Homeostasis: The Role of Period in Timing Physiology. *Endocrine Reviews.* **40**, 66-95 (2019).
9. Xiao-Ming, M. *et al.* TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis. *Nat. Rev. Nephrol.* **12**, 325-338 (2016).
10. Kon N. *et al.* Activation of TGF- $\beta$ /activin signalling resets the circadian clock through rapid induction of Dec1 transcripts. *Nat. Cell Biol.* **10**, 1463-1469 (2008).
11. Jing, J. *et al.* Chronic kidney disease alters vitamin a homeostasis via effects on hepatic rbp4 protein expression and metabolic enzymes. *Clin Transl Sci.* **9**, 207-215 (2016).
12. Ohdo S, Koyanagi S, and Matsunaga N. Chronopharmacological strategies focused on chrono-drug discovery. *Pharmacol. Ther.* **202**, 72-90 (2019).
13. Cristillo, A. D. *et al.* Cyclosporin A inhibits early mRNA expression of G0/G1 switch gene 2 (G0S2) in cultured human blood mononuclear cells. *DNA Cell Biol.* **16**, 1449-1458 (1997).
14. Tokumaru, Y. *et al.* Inverse correlation between cyclin A1 hypermethylation and p53 mutation in head and neck cancer identified by reversal of epigenetic silencing *Cancer Res.* **64**, 5982-5987 (2004).
15. Matsunaga, N. *et al.* Inhibition of G0/G1 switch

- 2 ameliorates renal inflammation in chronic kidney disease. *eBioMedicine*. **13**, 262-273 (2016).
16. Nayak, A. P. *et al.* The proton-sensing receptor ovarian cancer G-protein coupled receptor 1 (OGR1) in airway physiology and disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* **51**, 1-10 (2020).
  17. Xu, J. *et al.* GPR68 senses flow and is essential for vascular physiology. *Cell*. **173**, 762-775 (2018).
  18. Sabatini, S. The acidosis of chronic renal failure. *Med. Clin. North. Am.* **67**, 845-58 (1983).
  19. Mountokalakis, T. D. Magnesium metabolism in chronic renal failure. *Magnes. Res.* **3**, 121-127 (1990).
  20. Yoshida, Y. *et al.* Alteration of circadian machinery in monocytes underlies chronic kidney disease-associated cardiac inflammation and fibrosis. *Nat. Commun.* **12**, 2783 (2021).
  21. Daniel, C. B. *et al.* Signaling by vitamin A and retinol-binding protein regulates gene expression to inhibit insulin responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 4340-4345 (2011).
  22. Komarova, S. V. *et al.* Convergent signaling by acidosis and receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) on the calcium / calcineurin / NFAT pathway in osteoclasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 2643-2648 (2005).

## 南の生物と時間

武方 宏樹<sup>1,a</sup>☒, 相場 慎一郎<sup>2</sup>, 中林 雅<sup>3</sup>, 野津 了<sup>4</sup>,  
古川 真央<sup>5</sup>, 田中 良弥<sup>6</sup>, 潮 雅之<sup>7,b</sup>☒

1 琉球大学戦略的研究プロジェクトセンター、2 北海道大学大学院地球環境科学研究院、3 広島大学  
大学院先進理工系科学研究科、4 熊本大学大学院先端科学研究部、5 琉球大学  
熱帯生物圏研究センター、6 名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻、7 京都大学白眉センター

本総説は、2021年11月20-21日に開催された第28回日本時間生物学会学術大会でのシンポジウム「南の生物と時間」の内容をまとめたものである。日本からみて南に位置する低緯度地域には、熱帯林やサンゴ礁といった多様性の高い生態系が広がっている。それらの地域では、昼夜や季節といった比較的短いスケールの時間変動、数十年スケールのより長期的な気候変動、更には他種・他個体からの影響などの要因が複雑に絡み合い、その結果として生物群集の時間動態が生じ、多様性の高い生態系が維持されている。本シンポジウムでは、行動など数十分・数時間単位の短い時間スケールから森林の形成といった数十～数千年単位以上の非常に長い時間スケールまで、南の生物が示す様々なスケールの時間動態について紹介され、生物リズムの多様性や進化・生態学的な意義について議論する貴重な機会となった。

### 1. はじめに

2021年11月20-21日、沖縄県市町村自治会館において第28回日本時間生物学会学術大会が開催された。初の沖縄開催には沖縄らしいシンポジウムをとということで『南の生物と時間』が企画された。沖縄の特色といえば、やはり豊かな自然環境である。亜熱帯の気候の下で育まれる多様性の高い生態系は、生物学者にとっても魅力的な研究テーマの宝庫となっている。本シンポジウムも熱帯・亜熱帯の生物多様性を象徴するような、多種多様な生物や研究内容を含んだものにしよう、と、あえて時間生物学が専門ではない5名の先生方に、“時間”と“南の生物”をキーワードにご講演いただいた。

### 2. 講演1：南西諸島の原生的森林の地理的変異を地史と気候から説明する（相場）

屋久島と奄美大島の間にあるトカラ海峡は日本の生物相を南北に二分し、生物分布境界線としては渡瀬線と呼ばれる。トカラ海峡は気候の境界域でもあり、日本の森林帯区分でも、屋久島以北が温帯林（暖温帯林・冷温帯林など）、奄美大島以南が亜熱帯林とされる。しかし、この森林帯区分の根拠とされるのは植物相の違いである。植物相は地史と気候の両方の影響により形

成されるものなので、この温帯林と亜熱帯林の区分が気候と植物相のどちらに基づくのか、必ずしも明らかではない。

演者らのグループは、冷温帯から亜熱帯までの気候を含む九州南部から南西諸島北部にかけての19か所の原生的森林に樹木調査区を設定してきた。さらに、この地域には環境省モニタリングサイト1000の老齢林もしくは高齢二次林の樹木調査区も5か所に存在する。これら24か所の毎木調査データに基づき、地史と気候に着目して、この地域（九州南部・屋久島・奄美大島・徳之島・沖縄島）の森林帯構造の解明を試みた研究について紹介した<sup>1)</sup>。

樹木群集組成のクラスター分析によると、本地域の森林は、まず気候の違いを反映して、九州～屋久島の山地に分布する冷温帯林（針葉樹もしくは落葉広葉樹が優占）と九州～屋久島の低地から沖縄島にかけて分布する常緑広葉樹林とに二分された。次に、後者の常緑広葉樹林は、渡瀬線を境に、九州～屋久島低地と奄美大島～沖縄島に二分され、その群集組成の差は現在の気候よりも、アジア大陸から南西諸島が分離したとされる約150万年前からの地史を反映すると考えられた（図1）。

講演では、このような地史より短い時間スケールで

☒ a: takekata@lab.u-ryukyu.ac.jp b: ong8181@gmail.com

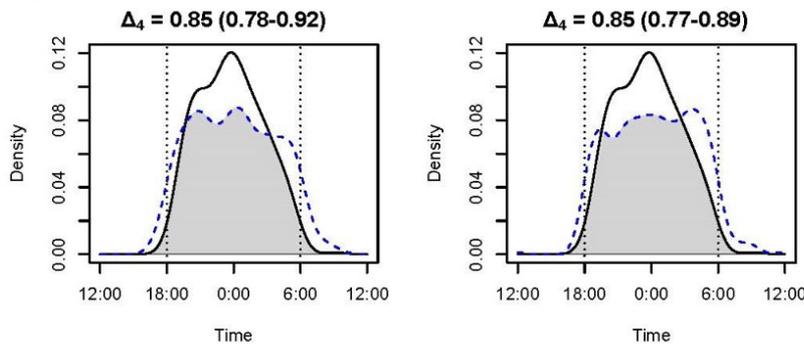


図1 九州南部～南西諸島北部に存在する3タイプの原生的森林 (A九州南部～屋久島山地の冷温帯林、B九州南部～屋久島低地の暖温帯常緑広葉林、C奄美大島～沖縄島の亜熱帯常緑広葉樹林)の写真。AとBは霧島山、Cは奄美大島で撮影。



図2. 撮影された食肉目の一部。左上から右下に、マレーグマ *Helarctos malayanus*、マーブルキヤット *Pardofelis marmorata* ssp. *marmorata*、マライヤマネコ *Prionailurus planiceps*、ベンガルヤマネコ *Prionailurus javanensis*、ハダシイタチ *Mustela nudipes*、キエリテン *Martes flavigula*、ピロードカウソ *Lutrogale perspicillata*、チビオマンガース *Urva brachyura*、ビントロング *Arctictis binturong*、パームシベット *Paradoxurus philippinensis*、マレーシベット *Viverra zangalunga*、タイガーシベット *Hemigalus derbyanus*、ボルネオヤマネコ *Catopuma badia*、スنداウンピョウ *Neofelis diardi*、オビリンサン *Prionodon linsang*、スダスカクアナグマ *Mydaus javanensis*。

タイガーシベットvsパームシベット    タイガーシベットvsマレーシベット



パームシベットvsマレーシベット    ベンガルヤマネコvsマーブルドキャット

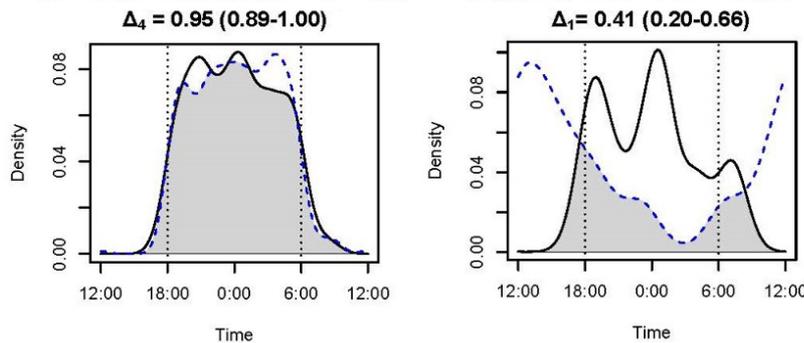


図 3 カーネル密度推定法によるシベット3種(タイガーシベット *Hemigalus derbyanus*、パームシベット *Paradoxurus philippinensis*、マレーシベット *Viverra tangalunga*)とネコ2種(マーブルキャット *Pardofelis marmorata* ssp. *marmorata*、ベンガルヤマネコ *Prionailurus javanensis*)の日周活動パターンと比較。種名の下に重複係数と信頼区間を示した。太線はvsの前、点線はvsの後に記載されている種の日周活動パターンを表す。灰色の部位は日周活動の重複を表す(参考文献20より改変)。

作用する、火山と人為による攪乱の影響についても議論した。このうち火山による攪乱は地史の要素の一つではあるが、南西諸島全域の気候変動や地殻変動を反映した100万年スケールの地史よりも、局所的で短い時間スケール(数万年以内)であることから、区別して考えた。具体的には、約3万年前の始良カルデラ噴火や7300年前の鬼界カルデラ噴火のことであり、屋久島や九州南部の樹木群集組成に影響している可能性がある<sup>2)</sup>。

一方、奄美以南の南西諸島で重要なのは、ヒト居住後に始まった人為攪乱であり、この地域の森林のほとんど全ては伐採の影響を受けた二次林であると考えられる。ただし、台風などによる強風攪乱の影響との区別は困難であり、今後、人為攪乱と強風攪乱を分離した研究が必要である。

### 3. 講演2：ボルネオ島の同所性食肉目の時間的ニッチ分割と共存機構の発表を終えて(中林)

同所性近縁種の共存機構の解明は、生態学の大きなテーマのひとつだ。近縁種は基本的に似通った形態、生理、行動、生態を持つので、同所的に生息する近縁種の間では活動時間、利用空間、食物など差異が見られ、種間競争の緩和につながると考えられている<sup>3)</sup>。そうした動物の間では活動時間、利用空間、食物など差異が見られ、種間競争の緩和につながると考えられている<sup>3)</sup>。食肉目は食物に適応した分類群で、すべての種に共通して肉食に適した形態を持つため<sup>4)</sup>、食物をめぐる競争が生じる

と考えられる。体サイズや獲物のサイズが似た同所性食肉目の種間では、時間的ニッチ分割が生じていると報告されている<sup>5)</sup>。東南アジア熱帯には、アフリカ熱帯、新熱帯よりも圧倒的に多種の同所性食肉目が生息している<sup>6)</sup>。そこで本研究は、東南アジアのボルネオ島の熱帯雨林に同所的に生息する食肉目の共存機構を、時間的ニッチ分割の観点で考察した。

ボルネオ島(マレーシア・サバ州)の3か所の保護区(ダナンバレー自然保護区、キナバタンガン川下流域野生生物保護区、タピン野生動物保護区)で2010年から2016年にかけて自動撮影カメラ計73台を設置し、計1,263枚の食肉目の写真(図2)を解析に用いた。10枚以上撮影された食肉目9種を対象とし、撮影された時間帯で活動時間帯を夜行性、薄明薄暮性、昼行性、周日行性の4つに定義した。活動時間帯の重複度の評価には重複係数( $\Delta_1$ と $\Delta_4$ )を用いた。解析の結果、9種のうち6種(シベット3種、ネコ1種、スカンク1種、リンサン1種)が夜行性、2種(ネコ1種、イタチ1種)が昼行性、1種(クマ)が周日行性であった。夜行性の6種のうち5種間で活動時間帯の重複度が大きかったが、昼行性の2種間では中程度だった。

夜行性の種のうち純肉食性は2種で、他の4種は雑食性が強く、利用食物の幅が広い<sup>7)</sup>。したがって、夜行性の種は時間的な要因よりも、食物の違いが共存に影響していることが考えられる。科ごとでは、シベット3種間の重複が極めて大きかった一方で、ネコ2種間の

重複は小さく(図3)、この2種は時間的に棲み分けていると考えられる。本研究により、いくつかの種間で時間的ニッチ分割があることが示唆されたが、夜行性の種間では基本的に活動時間帯が重複する。これらの種間で直接的な干渉など、生存に不利となる相互作用があるのかは分かっていない。時間的ニッチ分割は種間競争を緩和するのに最も効果的な機構のひとつなので、これらの種間ではそもそも競争が生じないか、他の生態的な差異が共存に強く影響する可能性が考えられる。

本大会では、時間を通して他分野の研究を知る貴重な機会になりました。細胞、個体、種では扱う時間単位はまったく異なりますが、様々な角度から研究することで「生物」に肉薄する重要性を知ることができました。時間生物学会での発表にご招待いただいた武方宏樹さん、潮雅之さん、拙発表をご清聴いただいた皆様、会場運営に携わっていただいた方々、編集委員の皆様、心より感謝申し上げます。

#### 4. 講演3：長期間を要するサメの性成熟と繁殖の季節性(野津)

サメ類の多くは世界的な保護対象となっており、近年では保全に対する機運の高まりから効果的な保全策が求められている。飼育下繁殖は有効な保全策になると考えられており、沖縄美ら海水族館ではジンベエザメ *Rhincodon typus* を対象とした取り組みも行われている。一方で、サメ類は性成熟や繁殖サイクルに時間を要する種も多く、飼育下繁殖の実現や効率化には、繁殖に関する時間スケールを理解することが重要となる。このように長期的なモニタリングが必要と想定されるサメ類を研究対象とするには設備・技術を有する水族館の存在は欠かすことができない。沖縄美ら海水族館はジンベエザメのオス個体を20年以上に渡り飼育し、詳細な観察により性成熟に至ったことを報告している<sup>8</sup>。本講演では、長期間を要した本種オスの性成熟過程を観察データに基づき概説した。また演者らは、ジンベエザメと近縁種であるトラフザメ *Stegostoma tigrinum* がジンベエザメのモデルになり得ると着目しており、本種の繁殖周期性を調べた事例を紹介した。

観察対象個体のオスのジンベエザメは1995年から飼育が始まり、当時の全長は約4.6mであった(推定年齢10歳)。飼育開始から約17年後の2012年には全長が8.5mに達した(図4A)。2011年から2012年に掛けて交接器の伸長が観察され、この伸長に伴い先端の形態がカリフラワー状へと変化した。これら交接器の変化は約11ヶ月で完了し、この間に血中の性ホルモ

ン濃度の上昇が認められた。交接器の伸長後には、交接器の内転や交差などの新たな動きが見られた(図4B)。この交接器の特徴的な運動は繁殖行動の一つと考えられている。さらに、繁殖行動の一つとされる、メス個体を追いかける行動も2014年頃から観察された。これらの観察に基づき、このオス個体は全長8.5m、年齢25歳程度で性成熟に達したと結論づけている。

上述のように、オスのジンベエザメの繁殖学的情報は蓄積されてきている一方、メスに関する情報は皆無であった。そこで、既に飼育下繁殖が成功しているトラフザメのメスをモデルに繁殖の周期性を検証し、繁殖に関する基礎知見の収集を試みた。その結果、本種は冬～春が卵胞発達期、春～夏が産卵期、夏～冬が休止期という明確な繁殖年周期を示すことが明らかとなった。加えて、その繁殖状態を反映するように性ホルモン濃度が季節変動していることが示された<sup>9</sup>。この結果から性ホルモン動態のモニタリングは将来的には飼育下におけるジンベエザメの繁殖適期の把握に役立つ可能性が示唆されている。

本シンポジウムは“南の生物”と“時間”がキーワードということで、個体レベルでは比較的時間スケールが長いジンベエザメを主に取り上げた。時間スケールの長さは時として研究対象から敬遠する要因となる。実際、ジンベエザメの飼育下繁殖に向けた取り組みは世界的に見ても皆無である。この実現に向けて、水族館が主体となり取り組む姿と、その現在地を紹介する機会を頂けたことに感謝している。最後に、本発表の共著者である沖縄美ら海水族館の村雲清美さん、松本瑠偉さんにもお礼申し上げます。

#### 5. 講演4：ヤッコミドリイシの生殖と種分化に関する研究(古川)

ミドリイシ属サンゴはサンゴ礁を構成するイシサンゴ類の中で最も種多様性に富む代表的なグループである(図5)。ミドリイシ属サンゴは放卵放精型の生殖様式をとり、ほとんどの種が初夏の満月前後の夜に同調した産卵を行う(多種同調産卵)。様々な種由来の配偶子が混在した中で受精が行われるため、自然環境下において多種同調産卵は交雑が起こりやすい生殖様式であると言える。また、配偶子を用いた繁殖研究ではいくつかの種が交雑すること(配偶子の互換性)<sup>10-13</sup>や、作出されたF1雑種が親種と戻し交雑を行うことが報告されている<sup>14</sup>。さらに、ゲノム比較解析では過去に交雑を介した遺伝子浸透が起こっていたことも示唆されている<sup>15</sup>。これらの結果は、多種同調産卵や交雑を介した遺伝子浸透がミドリイシ属サンゴの種多様性を

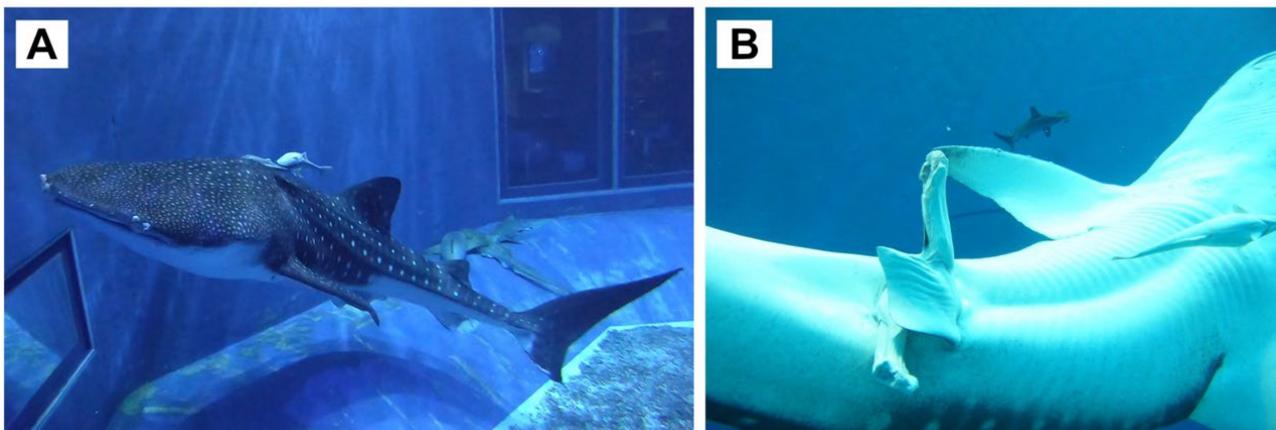


図4 沖縄美ら海水族館にて飼育されているオスのジンベエザメ *Rhincodon typus* (A) と交接器運動の様子 (B)。



図5 沖縄県本島北部に位置する国頭村のサンゴ礁。

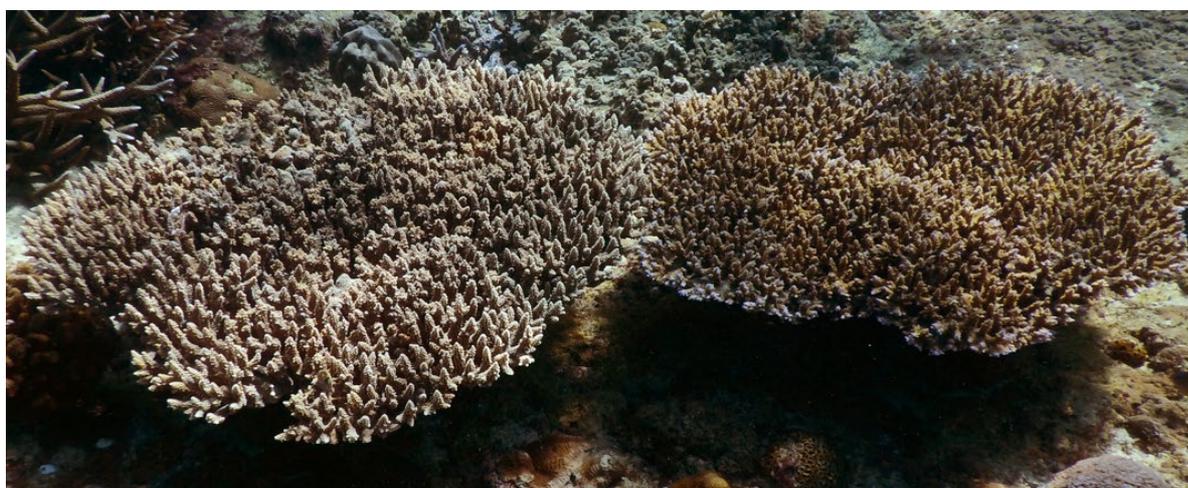


図6 沖縄県瀬底島周辺で同所的に生息する2タイプのヤッコモドリイシ *Acropora divaricata*。2タイプは群体形がよく似ているが頂端ポリプの直径と枝の太さが異なり識別可能である。



図7 野外におけるクワズイモショウジョウバエ *Colocasiomyia alocasiae* の群れの様子。クワズイモ *Alocasia odora* の花の仏炎苞上に複数の個体が集まり群れを形成する。琉球大学西原キャンパスにて撮影。

生み出してきたことを示している。実際に、カリブ海に生息するミドリイシ属サンゴにおいて交雑を介した遺伝子浸透が起きていると考えられているが<sup>16</sup>、配偶子の互換性がどのように種分化や雑種形成に関与しているかは更なる検証が必要である。しかし、多種同調産卵を行うミドリイシ属サンゴの場合、どの種間で配偶子の互換性が見られるのかが分かりにくく実験が複雑になってしまう。そこで本研究では、多種同調産卵をせず8~9月頃に産卵を行うヤッコミドリイシ *Acropora divaricata* に着目した。沖縄県瀬底島には形態が異なる2タイプのヤッコミドリイシが同所的に生息しており(図6)、頂端ポリプの直径と第一枝の太さで識別可能である。ヤッコミドリイシ2タイプは2015年に同調して産卵したが、2019年には産卵日が数日ずれ同調しなかった。受精実験においてヤッコミドリイシ2タイプは形態の相違に関わらず受精し配偶子の互換性を持つことが明らかになったが、集団遺伝解析の結果2タイプのヤッコミドリイシは異なる集団構造を持ち、野外で2タイプ間での受精はほとんど起きていないことが推察された。さらに、ミトコンドリアDNAのコントロール領域を対象とした分子系統解析の結果、2タイプは異なるクレードに含まれたことから2タイプのヤッコミドリイシは遺伝的に別種であると推察された。これらの結果から、2タイプのヤッコミドリイシは配偶子の互換性があるものの、2019年にみられたような産卵日のずれが種分化を促した要因であると考えられた。

この度「南の生物と時間」で講演をさせて頂き、自然

の中には様々な時間スケールが混在しているのだと感じました。種分化のように非常に長い時間スケールを持つ現象も、クワズイモショウジョウバエで見られるような数秒の接触やミドリイシ属サンゴで見られる数分~数日の産卵タイミングのずれなどの短い時間スケールの蓄積に起因するのだと改めて実感しました。最後になりますが、「南の生物と時間」で講演をさせて頂く貴重な機会を下さった座長の武方先生と潮先生、大会実行委員会の皆様、大会に携わった全ての方々に深く御礼申し上げます。

## 6. 講演5：クワズイモショウジョウバエの群れ形成における時間動態(田中)

群れ形成は多くの動物でみられる重要な生存戦略であり、採餌効率の上昇や捕食者の回避に寄与することが知られている<sup>17</sup>。一方で、時間の経過とともに群れ形成がどのように起きるのか、その時間動態に近縁種間でどのような違いがあるのかについては不明な点が多い。

クワズイモショウジョウバエ *Colocasiomyia alocasiae* は南西諸島から東南アジアにかけて生息するショウジョウバエ科昆虫の1種である。本種は産卵・発生から成虫の活動場所に至るまで、ライフサイクルの全ての段階において宿主植物であるクワズイモ *Alocasia odora* の花に依存している<sup>18,19</sup>。沖縄本島では、春から初夏のクワズイモが開花する時期に、成虫が花の中に集まり群れを形成する姿が観察される。一般的にショウジョウバエの仲間は餌場において群れを

形成することが知られているが、クワズイモショウジョウバエの群れはそれらと比較しても個体密度が非常に高い。体サイズの小さなショウジョウバエは、実験室に持ち込みやすく、群れの形成メカニズムを研究するのに適している。そこで演者らは、クワズイモショウジョウバエが他のショウジョウバエ種とは異なる群れ形成パターンを示すのではないかと考え、実験室において行動観察を行った。

クワズイモショウジョウバエの集団を、実験室内でシャーレに入れ行動を観察したところ、観察開始から5分ほどで密な群れを形成し、その後も群れを維持することがわかった。比較対象として、モデル生物であるキイロショウジョウバエでも同様の実験を行ったところ、密な群れは見られず、一時的に小さな群れを形成するにとどまった。この結果は、クワズイモショウジョウバエが餌の存在に関わらず群れを形成する性質を持ち、群れ形成の時間動態には種間で違いがあることを示した。講演では、この違いを生み出す要因として、個体の行動特性の時間的変化が挙げられることを紹介した。

昆虫の行動に関する本講演は、シンポジウム「南の生物の時間」のなかで最も短い時間スケールを扱うものであった。一方、クワズイモショウジョウバエの顕著な群れ形質は宿主植物に依存した生活史と密接に関連しており、その獲得は壮大な時間スケールのなかで生じたと考えられる。熱帯林の変遷などの多様な時間スケールを扱う本シンポジウムへの参加を通して、生物現象を多様な時間スケールで調べることの重要性を改めて認識した。今後は、至近・究極要因の双方に目を向けて、群れ形質の多様化をもたらすメカニズムに迫りたい。

最後に、講演の機会をいただいた座長の武方宏樹さん、潮雅之さん、そしてシンポジウムに参加いただいた皆様にお礼申し上げます。

## 7. おわりに

本シンポジウムでは、ここで紹介されたように様々な系・研究対象における非常に多様な時間スケールにまたがる研究が紹介された。それぞれ非常に洗練された研究ではあるが、一見、各研究にあまり繋がりは無さそうに思えたかもしれない。しかし、“時間”をキーワードとすることで非常に魅力的な繋がりが見えてきた。すなわち、短い時間スケールの現象も、長い時間スケールの現象も、今まさに目の前に見える自然の中に同時に存在しているのである。長い時間スケール（季節性・気候変動など）は短い時間スケールの現象（行動など）に影響を与えるであろうが、逆はないのであろう

か？ある生物のリズムと他の生物のリズムはどのような関係にあるのだろうか？

このような感じでシンポジウムの各講演の繋がりを考えているうちに、様々な生物のリズムと、それらの相互作用を扱う「多種時間生物学」が可能かもしれない、と思った。時間生物学ではおなじみかもしれないが、個々の時系列データの周期成分はフーリエ解析やウェーブレット解析といった時系列解析によって分解・抽出できる。様々な生物から取得された一つの時系列データは様々な周期成分の時間変化として分解することができる。これらの関係を解析することで、これまで見えなかった「時間スケール間の相互作用」が見えるかもしれない。例えば、数十年スケールの森林動態の時系列から抽出した数日スケールの周期成分は森林に住む哺乳類の数日スケールの現象に影響を与えているのかもしれない。様々な生物の様々な時間スケールの現象を一つの枠組みの中で研究することで、これまで分からなかった自然生態系での時間スケールの秘密を解き明かせるのかもしれない。そんな気づきを得られたシンポジウムであった。

同日に行われた座談会のなかで、京都大学の沼田英治先生から、本シンポジウムについて「行動を記載するだけの学問だった行動学は、ティンバーゲンが至近要因や究極要因を調べることの重要性を示したことで、他分野を巻き込み更なる発展を遂げた。本シンポジウムにはそれに通じるところがあり、“時間というキーワードが関わっていれば時間生物学”という姿勢は、時間生物学のさらなる発展に繋がるのではないか」とのご講評をいただいた。企画の段階では、そこまでの深い考えはなかったのだが、図らずも本シンポジウムが、生物リズムの至近要因である時計などのメカニズムだけでなく、進化・適応といった究極要因、さらには異なる生物間・時間スケール間の相互作用についても思いを巡らせるきっかけになれば幸いである。

最後に、第28回大会の開催にあたってご協力いただいた、各委員会をはじめとする関係者の皆様に心より感謝いたします。コロナ禍において、ちょうど第5波が落ち着いたタイミングと重なり、現地で開催できたことは、大変な僥倖としかいいようがありません。また、本総説執筆の機会をいただきました編集委員の先生方にも、厚く御礼を申し上げます。

## 参考文献

1. Aiba, S. *et al.* Latitudinal and altitudinal variations across temperate to subtropical forests from southern Kyushu to the northern Ryukyu Archipelago, Japan. *J. For. Res.* **26**, 171-180 (2021).

2. 井村隆介. 南九州の巨大噴火と環境変化. *日本生態学会誌* **66**, 707-714, (2016).
3. Pianka, E. R. *Evolutionary ecology*, 2nd edn. (Harper & Row, 1978).
4. Stevens, C. E. & Hume, I. D. *Comparative physiology of the vertebrate digestive system*. (Cambridge University Press, 1995).
5. Di Bitetti, M. S., De Angelo, C. D., Di Blanco, Y. E. & Paviolo, A. Niche partitioning and species coexistence in a Neotropical felid assemblage. *Acta Oecol.* **36**, 403-412 (2010).
6. Corlett, R. T. What's so special about Asian tropical forests? *Curr. Sci.* **93**, 1551-1557 (2007).
7. Yasuma, S. & Andau, M. *Mammals of Sabah, part 2, habitat and ecology*. (Japan International Cooperation Agency and Sabah Wildlife Department, 2000).
8. Matsumoto, R. *et al.* Sexual maturation in a male whale shark (*Rhincodon typus*) based on observations made over 20 years of captivity. *Fish. Bull.* **117**, 78-86 (2019).
9. Nozu, R. *et al.* Changes in sex steroid hormone levels reflect the reproductive status of captive female zebra sharks (*Stegostoma fasciatum*). *Gen. Comp. Endocrinol.* **265**, 174-179 (2018).
10. Hatta, M. *et al.* Reproductive and genetic evidence for a reticulate evolutionary history of mass-spawning corals. *Mol. Biol. Evol.* **16**, 1607-1613 (1999).
11. Fukami, H. *et al.* Ecological and genetic aspects of reproductive isolation by different spawning times in *Acropora* corals. *Mar. Biol.* **142**, 679-684 (2003).
12. Wolstenholme, J. K. Temporal reproductive isolation and gametic compatibility are evolutionary mechanisms in the *Acropora humilis* species group (Cnidaria: Scleractinia). *Mar. Biol.* **144**, 567-582 (2004).
13. Willis, B. L., van Oppen, M. J. H., Miller, D. J., Vollmer, S. V. & Ayre, D. J. The Role of Hybridization in the Evolution of Reef Corals. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* **37**, 489-517 (2006).
14. Isomura, N., Iwao, K., Morita, M. & Fukami, H. Spawning and fertility of F1 hybrids of the coral genus *Acropora* in the Indo-Pacific. *Coral Reefs* **35**, 851-855 (2016).
15. Mao, Y., Economo, E. P. & Satoh, N. The Roles of Introgression and Climate Change in the Rise to Dominance of *Acropora* Corals. *Curr. Biol.* **28**, 3373-3382 (2018).
16. Vollmer, S. V. & Palumbi, S. R. Hybridization and the evolution of reef coral diversity. *Science* **296**, 2023-2025 (2002).
17. Jens, K. & Graeme, D. R. *Living in Groups* (Oxford Series in Ecology and Evolution). (Oxford University Press, 2002)
18. Yafuso, M. Life history traits related to resource partitioning between synhospitalic species of *Colocasiomyia* (Diptera, Drosophilidae) breeding in inflorescences of *Alocasia odora* (Araceae). *Ecol. Entomol.* **19**, 65-73 (1994).
19. Takano-Takenaka, K. *et al.* Phylogeny, taxonomy and flower-breeding ecology of the *Colocasiomyia cristata* species group (Diptera: Drosophilidae), with descriptions of ten new species. *Zootaxa* **5079**, 1-70 (2021).
20. Nakabayashi, M. *et al.* Temporal activity patterns suggesting niche partitioning of sympatric carnivores in Borneo, Malaysia. *Sci. Rep.* **11**, 19819 (2021).

# 初めて自由継続リズムを見た人、ド・メランとその時代

沼田 英治<sup>1✉</sup>, 桃木 暁子<sup>2</sup>

1 京都大学, 2 科学翻訳者

時間生物学分野では、自由継続リズムを初めて観察した例として、1729年のド・メランによる実験結果が引用されてきた。これはオジギソウを暗い条件に移してもその葉が日周期的に上下運動したという内容で、ド・メラン自身はこの結果を生物時計の存在を示すものではなく、植物が昼と夜の条件を感知するしくみをもつことを示すと考えた。しかし、元の報告は古典フランス語で書かれているために、多くの人は直接読むことなく二次的に内容を知っている。本稿では、元の報告を正確に和訳するとともに、その背景となる17～18世紀のフランスの科学をめぐる状況およびド・メランの生涯について概説する。これまで、ド・メランがこの実験結果を軽視しており、報告を他の人に代読させたと言われていたが、今回調べた限りでは、そのような記録はなかった。

## 1. はじめに

生物の体内に時計が存在することの最も強い証拠は、恒常条件下で一定の周期で活動が継続することであり、このリズムのことを自由継続リズムと呼ぶ。今日では自由継続リズムはさまざまな生物で報告されている。その先駆的な例として、1729年のJean-Jacques d'Ortois de Mairan (以下ド・メラン、図1)<sup>1</sup>による実験結果(図2)<sup>2</sup>が、時間生物学分野の代表的な一般書<sup>3</sup>、総説<sup>4</sup>、教科書<sup>5</sup>などで引用されてきた。元の報告は、植物を暗い条件に移してもその葉が日周期的に上下運動したという内容で、「Histoire de l'Académie royale des sciences. Année 1729. Avec les mémoires de mathématique et de physique, pour la même année. Tirés des registres de cette académie.」(1729)に掲載されている。しかし、ド・メラン自身の名前が著者として示されていないなど不明な点も多かった。近年になってBibNum(フランスの公的デジタル図書館で、1950年以前の文献を現在の専門家による解説とともに収蔵している)に、Klarsfeldがフランス語でこの経緯を詳しく紹介しており、それは英文にも訳されている<sup>6</sup>。また、計算システム生物学者のSobelによる本文の英訳もネット上で公開されている<sup>7</sup>。しかし、元の報告は17～18世紀に文語で使われていた古典フランス語で書かれているために、本学会会員で実際にこれを読んだ人はほとんどいないであろう。以前から沼田は、元の報告を正確に知りたいと考えていた。今回フランス語および

フランス文化に詳しい桃木の協力を得て、全文を和訳することができたので、それを紹介したい。

## 2. 17～18世紀のフランスの科学

まず、ド・メランによる実験結果の報告を理解するために、その時代のフランスの科学をめぐる状況について概説したい。

17世紀といえば、ヨーロッパで近代科学が芽生え始める時代で、各地で科学アカデミーが作られるなど、科学研究の環境が大きく変わり始める。フランスでは、ルイ14世の時代にコルベールによって「科学の発展に尽くしこの分野で権力に助言するアカデミー」<sup>8</sup>が創設された。1666年のことである。コルベールに選ばれた学者たち(天文学者、数学者、物理学者、解剖学者、植物学者、動物学者、化学者)で出発したアカデミーは、当初、任意団体だったが、1699年にルイ14世の保護下に置かれ、「王立科学アカデミー Académie royale des sciences」となった。このとき70人の会員と80人の通信員が王によって選ばれた。18世紀には、この科学アカデミーは数回の組織変更を経験しながら、研究と出版物によって科学的活動の発展に大いに貢献した。しかし1793年8月8日、国民公会によってすべてのアカデミーは廃止された。その後、1795年に旧体制下のアカデミー(科学、文学、芸術)が国立機関として再編され、王政復古の時代、1816年には各アカデミーに自治が与えられ、現在の組織の基礎が作られた。

✉ numata.hideharu.8r@kyoto-u.jp

## OBSERVATION BOTANIQUE.

ON ſçait que la Sensitive eſt *heliotrope*, c'eſt-à-dire que ſes rameaux & ſes feuilles ſe dirigent touſjours vers le côté d'où vient la plus grande lumière, & l'on ſçait de plus qu'à cette propriété qui lui eſt commune avec d'autres Plantes, elle en joint une qui lui eſt plus particulière, elle eſt Sensitive à l'égard du Soleil ou du jour, ſes feuilles & leurs pédicules ſe replient & ſe contractent vers le coucher du Soleil, de la même manière dont cela ſe fait quand on touche la Plante, ou qu'on l'agite. Mais M. de Mairan a obſervé qu'il n'eſt point néceſſaire pour ce phénomène qu'elle ſoit au Soleil ou au grand air, il eſt ſeulement un peu moins marqué lorſqu'on la tient touſjours enfermée dans un lieu obſcur; elle s'épanouit encore très-ſenſiblement pendant le jour, & ſe replie ou ſe reſſerre régulièrement le ſoir pour toute la nuit. L'expérience a été faite ſur la fin de l'Été, & bien répétée. La Sensitive ſent donc le Soleil ſans le voir en aucune manière, & cela paroît avoir rapport à cette malheureuſe délicatelle d'un grand nombre de Malades, qui ſ'aperçoivent dans leurs Lits de la différence du jour & de la nuit.

Il ſeroit curieux d'éprouver ſi d'autres Plantes, dont les feuilles ou les fleurs s'ouvrent le jour, & ſe ferment la nuit, conſerveroient comme la Sensitive cette propriété dans des lieux obſcurs; ſi on pourroit faire par art, par des fourneaux plus ou moins chauds, un jour & une nuit qu'elles ſentiffent; ſi on pourroit renverſer par là l'ordre des phénomènes du vrai jour & de la vraie nuit, &c. Mais les occupations ordinaires de M. Mairan ne lui ont pas permis de pouſſer les expériences juſque-là, & il ſe contente d'une ſimple invitation aux Botanistes & aux Phiſiciens, qui pourront eux-mêmes avoir d'autres choſes à ſuivre. La marche de la véritable Phiſique, qui eſt l'Expérimentale, ne peut être que fort lente.

E ij

図2 オジギソウを暗い条件に移してもその葉が日周期的に上下運動したことというド・メランの実験結果を報告した論文<sup>2</sup>。現在では、初めて自由継続リズムを観察した例と考えられている。

royal des plantes」に変更され<sup>11</sup>、1729年には王のコレクションを収蔵する「博物学陳列室 cabinet d'histoire naturelle」が作られる。そして、『博物誌 Histoire Naturelle, 1749-1788』で有名なビュフォンが管理官になると(1739~1788年)、ビュフォンの知名度と業績によって、植物園は当時の科学研究の一大拠点となった。その頃から19世紀にかけて、博物学のラマルク、比較解剖学のキュヴィエ、化学のラヴォワジエ<sup>12</sup>など、後世に名を残す学者たちがここで研究を行なった。彼らはまた啓蒙思想の体現者でもあった。

その後フランス革命を経て、1793年に「国立自然史博物館 Museum National d'Histoire Naturelle」として再出発することになる。活動の柱は、研究、国民の教育、コレクションの管理で、これらは現在まで変わらない。1794年には、王の動物園の動物などを

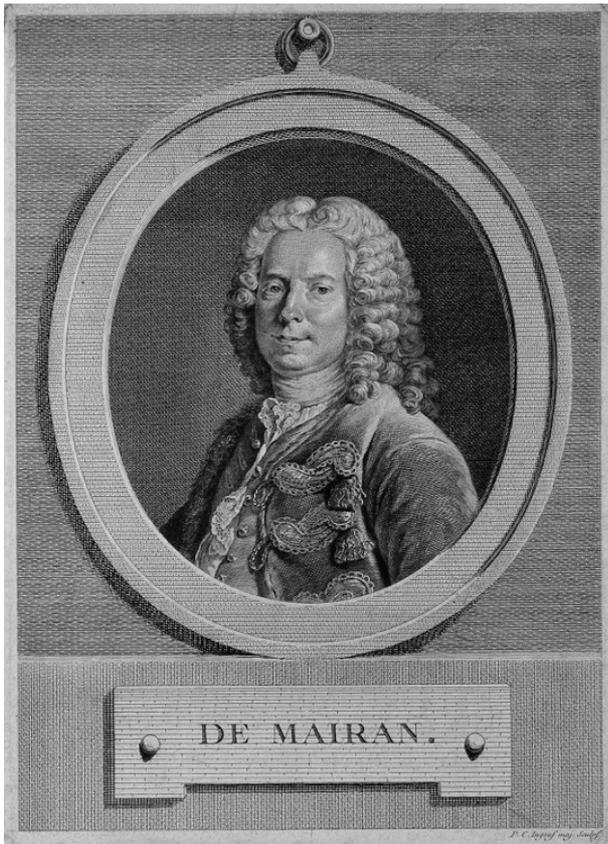


図1 ド・メランの肖像画(線画凸版)<sup>1</sup>。Louis Tocquéによって描かれたものを、Pierre-Charles Ingoufが彫版した。

また、17世紀には、いくつかの自然科学専門の研究機関が設立された。その一つが、1667年に科学アカデミーを補完する形で設立された「パリ天文台 Observatoire de Paris」である。航海のための地図を作るのに役立つような機器を備えた天文台<sup>9</sup>で、ここで科学アカデミーの天文学会員は研究を行ない、フランスの測地学、地図学、気象学は大いに発展した。このパリ天文台は、現存世界最古の天文台である。

もう一つは、それに先立つこと32年、1635年にルイ13世によって設立された「王立薬草園 Jardin royal des plantes médicinales」である。これは、医師と薬剤師を育成する目的で作られた植物園である<sup>10</sup>。5年間の工事と播種の後、植物園は一般公開され、解剖学、植物学、化学の講義が開かれ、無料で誰でも聴講できた。大学とは違って、講義はラテン語ではなくフランス語で行われ、好評を博した。ここで行われる観察をもとにした現実的な研究を見て、聖職者を中心とする当時の大学の教授陣は大いに反発したようである。

18世紀になると、研究の主軸は治療法から博物学へと移行する。1718年には名称が「王立植物園 Jardin

収容する動物園「ラ・メナジュリ La Ménagerie」が設立され、19世紀になると、鉱物学・地質学展示館や動物学展示館などが次々に建設され、現在の形に近づいた。

### 3. ド・メランの生涯

次に、パリの王立科学アカデミー（以下、科学アカデミー）の後輩、Grandjean de Fouchy による追悼の辞<sup>13</sup>を参考に、ド・メランの生涯をたどってみよう。

ド・メラン（1678～1771）は、地中海に面したベジエの町出身で、16歳からトゥールーズの大学で勉強した。その後1698年にパリに行き、そこで出会った学識者たちとの交流から数学や物理学に興味をもち、科学研究の道に足を踏み入れた。1702年にパリから故郷に帰り、1人で研究に没頭した。そして、1714年にボルドーの王立科学アカデミーからの誘いで気圧計の変動に関する論文を提出すると賞を受賞し、その後1715年、1716年と3年連続で賞を取った。同じ年にド・メランはパリの科学アカデミーにも3本の論文を送っていた。「アリストテレスの輪」に関する論文と博物学の論文だった。そして、パリに拠点を移そうと赴いた。パリの科学アカデミーは、これらの論文とボルドーでの受賞を評価し、ド・メランを獲得したいと考えた。そして、1718年に空席になった幾何学準会員のポストにド・メランが就くことになった。翌年には、やはり空席になった年金会員のポストを受け継いだ。それからド・メランは科学アカデミーの会議に定期的に通い、しばしば講義を行うようになった。

研究の分野は、物理学、天文学、幾何学、博物学など、多岐にわたった。物理学では、暑さと寒さの原因、物体の反射などさまざまなテーマに取り組み、論文を残した。天文学では、北極オーロラの研究が有名である。これは、1726年10月19日にフランス各地で観察されたオーロラの謎を解明するために科学アカデミーの依頼で取り組んだもので、4年間の研究成果を1731年に概論として出版した。ド・メランの理論は、当時の大部分の物理学者に支持された。船舶の積量測定の方法に関する研究は、1721年に海軍國務会議から科学アカデミーに相談があったもので、ド・メランは、学問知識がない人でもだいたい正確に測定できる簡便な方法を考え出した。博物学的研究はいくつかあり、その一つが本稿の主題の植物の観察である<sup>2</sup>。また、音楽にも詳しく、1737年には音の伝搬に関する論文を書いた。

このような業績を見るだけでも、ド・メランが多才で有能な学者だったことがわかるが、実際、Grandjean de Fouchyによれば、ド・メランは洞察力と計画力に優れた研究者で、完璧な言葉遣いの明快な文章を書いたそうである。そして、多才さ、穏やかな性格、公平さ、慎重さから、科学アカデミーで重用された。科学アカデミーでは、1740年から3年間書記官を務め、1743年に退役会員となるが、1746年に年金会員に復帰した。1743年からアカデミー・フランセーズの会員にもなった。1723年には、故郷のベジエに王立科学アカデミーを設立した。ロンドンのロイヤル・ソサエティ、エジンバラのロイヤル・ソサエティ、スウェーデンの王立科学アカデミー、ロシアの科学アカデミーなどの会員でもあった。晩年も集会には欠かさず足を運び、論文の手直しを行うなど活動的だったが、1770年の暮れに風邪にかかり、それがもとで翌年2月に亡くなった。

### 4. 誰が報告したのか

それでは本題に戻ろう。前述のようにド・メランの実験結果の報告には、著者名は記載されていない。Wardは、ド・メランはこの結果を些末だとして発表するに値しないと考えたが、同じアカデミー会員のJean Marchant（1650頃～1738、以下、マルシャン）が報告すべき重要な成果だと強く主張して自ら報告したと、あたかも両者の間で交わされた会話を聞いてきたかのごとく書いている<sup>3</sup>。田澤も、この記述をそのまま引用している<sup>14</sup>。しかし、私たちは、そのような記述をどこにも発見することはできなかった。マルシャンは植物学者で、やはり植物学者で科学アカデミーの創設メンバーであり王立薬草園の「植物栽培管理者」<sup>11</sup>だった父の跡を継いで、1678年に科学アカデミーの植物学会員となり、王立薬草園の同じポストに就き、そこで多数の外国の植物や希少な植物を栽培し記述した。Wardは、マルシャンの専門分野が植物学であったことに加えて、ド・メランの実験結果の報告の次のページにマルシャンが別の文献を読んだと書かれていたことから想像を膨らませて上記のような記述をしたのであろう。Klarsfeldも、同様の理由でおそらくマルシャンが報告したものと推定している<sup>6</sup>。しかし、次のページの記述は、「マルシャンが以下の記述を読んだ」として、*Althoea*（タチアオイ）、*Mitella*（チャルメルソウ）、*Sanicula*（ウマノミツバ）に関する3件の文献のタイトルが書かれているもので、マルシャンを前のページの著者に拡張するには無理が

ある。

ド・メランの実験結果が掲載されている「*Histoire de l'Académie royale des sciences ... avec les mémoires de mathématique et de physique ... tirés des registres de cette académie*」は、科学アカデミーが 1699 年から 1786 年に出版した定期刊行物である。1729 年の号の原本<sup>15</sup>の目次を見ると、*Histoire*（歴史）と *Mémoires*（論文集）の 2 部に分かれており、前者はおそらく編集者がその年の研究動向を分野ごとに解説したもので、著者名は示されていない。それに対して、後者には著者名が明示された研究者による論文が掲載されている。そして、*Histoire* は、一般物理学、解剖学、化学、植物学、幾何学、天文学、力学という 7 つのセクションに分けられており、ド・メランの実験結果は植物学のセクションに掲載されている。つまり、これは論文ではなく解説記事である。上記の原本<sup>15</sup>の書誌情報を見ると、ド・メランはこの号の執筆者・編集者 4 人のうちの 1 人であり、4 人にマルシャンは含まれていない。したがって、ド・メラン本人が *Histoire* に書いたと考えるのが妥当である。

## 5. 報告の全文訳

### 植物の観察

オジギソウ<sup>脚注1</sup>は向日性、つまり、その小枝と葉がいつも最大の光が来る側の方へ向くことが知られており、さらに、他の植物とも共通のこの特性に加えて、オジギソウにより特徴的な一つの特性があり、オジギソウは太陽または日（昼間）に対して感受性があり、その葉と小花柄は太陽が沈む頃に折りたたまれ収縮することが知られている。人がこの植物に触った時、または揺らした時にそうなるのと同じようにである。しかし、ド・メラン氏が観察したところでは、この現象にとってオジギソウが日向にまたは屋外にあることは全く必要ではなく、オジギソウを暗い場所にいつも閉じ込めておくとこの現象は少しはっきりしなくなるだけで、この植物は日中に相変わらず非常にはっきりと開き、夕刻にきまって折りたたまれ、あるいは

閉じて、夜の間中その状態である。実験は夏の終わり頃に行われ、繰り返された。オジギソウはしたがって太陽をいかなる方法でも見ることなく太陽を感じる。そしてそれは大勢の病人たちのあの不幸な繊細さと関係があるように見える。彼らは寝床の中で昼と夜の違いに気がつく。

葉あるいは花が昼に開き夜に閉じるような他の植物がオジギソウのようにこの特性を暗い場所で保つかどうか試してみるのはおもしろいだろう。もし人工的に、炉の温度を上げたり下げたりして、それらの植物を感じる 1 日（昼）と 1 夜を作ることができるなら、もしそれによって本当の昼と本当の夜の現象の順序を逆にすることができるなら。しかし、メラン氏は通常の仕事があるためこれまでこれらの実験を行うことができず、植物学者と自然学者<sup>脚注2</sup>に誘いをかけるだけで満足しているが、植物学者や自然学者も他にすべきことがあるかもしれない。真の自然学<sup>脚注2</sup>、すなわち実験的なものの歩みは、きわめてゆっくりとしか進めることができない。

## 6. おわりに

結論として、現在私たちが自由継続リズムと呼んでいるものをド・メランが初めて報告したことが確認された。当時、生物時計の存在は知られていなかったので、植物が外界から未知の刺激を受容して昼と夜の違いを知っているとド・メランが考えたのは無理もない。そして、彼はこの現象をさらに追及する実験のアイデアも提案しており、決してこの結果を軽視していたわけではない。今回、私たちは元の論文を読み、さらに背景となるその時代、その国の科学を知ることによって、ド・メランの行った実験への理解が深まった。これまでに言われていたようにド・メランが実験結果を他の人に代読させたのではなさそうなこともわかった。このド・メランの発見は、その後多くの生物学者の興味を喚起し、生物が時計をもっているという事実が確立されていく足掛かりとなった。

<sup>脚注1</sup> 原語は *la Sensitive*。リンネによる二名法が提唱されるよりも前であるから、種名は推定するしかないが、おそらくオジギソウ *Mimosa pudica* Linnaeus であろう。

<sup>脚注2</sup> 原語は *Phisicien* と (*la*) *Phisique* で、*physicien*、*physique* の古い綴りである。フランス語の *la physique*（女性名詞）はラテン語の *physica* を語源としてもともと「医学、自然の科学」を言い、古い用法では「自然の事由の科学」を意味した。*physicien* は、もともと医者の意味で、古い用法では「自然の要素を研究し記述し説明する人」を意味した。*la physique* は 18 世紀になると、現在の「物理学」の意味でも使われるようになるが、初期のフランス科学アカデミーに関する資料等から、ここでは前者の意味で使われていると考えられる。日本語では「自然学」と訳されている。

## 参考文献

1. Welcome Collection.  
<https://wellcomecollection.org/works/n4rf47sk/items>
2. Anonymous. Observation botanique. *Histoire de l'Académie Royale des Sciences. Année 1729, Avec les mémoires de mathématique et de physique, pour la même année. Tirés des registres de cette académie.* p. 35. (Paris 1729).  
<https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3527h/f43.item.r=observation%20botanique>
3. Ward, R.R. The living clocks. (Alfred A. Knopf, 1971). 日本語訳 長野敬、中村美子 生物時計の謎 いかにして生物は時を知るか? (講談社 1974).
4. Pittendrigh, C.S. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu. Rev. Physiol.* **55**, 17-54. (1993).
5. DeCoursey, P.J. Overview of biological timing from unicells to humans. In: Chronobiology: biological timekeeping. (eds Dunlap, J.C., Loros, J.J. & DeCoursey, P.J.), 3-24 (Sinauer Associates, 2004).
6. Klarsfeld, A. Aux aurores de la chronobiologie. BibNum (2013)  
<http://www.bibnum.education.fr/sites/default/files/122-mairan-analyse-v2.pdf>  
English translation by H. Tomlinson. At the dawn of chronobiology. BibNum (2015)  
<http://www.bibnum.education.fr/sites/default/files/122-mairan-analysis.pdf>
7. Sobel, J. Botanical Observation.  
<https://jonathansobel1.net/2019/03/14/botanical-observation/> (2019)
8. Histoire de l'Académie des sciences.  
[https://www.academie-sciences.fr/fr/Histoire-de-l-Academie-des-sciences/histoire-de-l-](https://www.academie-sciences.fr/fr/Histoire-de-l-Academie-des-sciences/histoire-de-l-academie-des-sciences.html)
9. Observatoire de Paris.  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Observatoire\\_de\\_Paris](https://fr.wikipedia.org/wiki/Observatoire_de_Paris)
10. Histoire du Jardin des Plantes.  
<https://www.jardindesplantesdeparis.fr/fr/aller-plus-loin/histoire/lhistoire-jardin-plantes-3777>
11. Jardin royal des plantes médicinales.  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Jardin\\_royal\\_des\\_plantes\\_m%C3%A9dicinales#Intendants](https://fr.wikipedia.org/wiki/Jardin_royal_des_plantes_m%C3%A9dicinales#Intendants)
12. Le Muséum : Berceau de la Chimie  
<https://www.mnhn.fr/fr/le-museum-berceau-de-la-chimie>
13. Grandjean de Fouchy, J.P. Eloge de M. de Mairan. *Histoire de l'Académie royale des sciences. Année 1771, Avec les mémoires de mathématique et de physique, pour la même année. Tirés des registres de cette académie.* 84-104 (Paris 1771)  
<https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k35697/f96.item>
14. 田澤仁. マメから生まれた生物時計 エルヴィン・ビュニングの物語, 学会出版センター (2009)
15. *Histoire de l'Académie royale des sciences. Année 1729, Avec les mémoires de mathématique et de physique, pour la même année. Tirés des registres de cette académie.* (Paris 1729)  
<https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3527h/f1.item> (目次は <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3527h/f3.item> から、書誌情報は EN SAVOIR PLUS から参照可能)

# 脊椎動物の光周性と概日リズム研究

池上 啓介<sup>✉</sup>

愛知医科大学 医学部 生理学講座

## 1. はじめに

この度、第19回(2021年度)日本時間生物学会学術奨励賞(基礎科学部門)を受賞できたことを、大変光栄に存じます。これまでこの分野を牽引してきた過去の受賞者の方々と名前を連ねさせていただけることを大変うれしく栄誉あることと感じます。また同時に、身が引き締まる思いです。これまで4つの研究室に所属し、そこで様々な方の導きがあったおかげで受賞することができました。特に各研究室のPIである小田裕昭先生、吉村崇先生、重吉康史先生、増淵悟先生には心より感謝申し上げます。

本稿執筆にあたり、読者に少しでも感じるものを残すため、これまでの受賞者との違いを比較すると、やはり多くのラボを移動してきたことかもしれない。また、ヒトがあまりやっていないことを研究してきた独自性だろうか?このような視点から、学生などの情報収集などにも役立てられるよう、オブラートに包みつつ笑いは少なめでこれまでの経験や研究内容を紹介することにする。

## 2. 時間生物学と出会うまで

私は親の影響で中学を陸上競技に勤しんだ。研究生活という静かな厳しい環境における忍耐力や、度重なる夜行性生活にも耐えうる体力等はこの時の礎かもしれない。余談だが、鍛えた筋肉は研究生活でも大活躍し、蓋が空かなくなったメジウム瓶を開けるよう依頼されたことは数知れず、パワー系サンプリングに駆り出され、長時間サンプリングにも耐えうる体をこの筋肉は支えてくれている。現在はその筋肉貯金もだいぶ減り、徹夜サンプリングが翌日に響くようになったのも35歳過ぎくらいからだろうか。

話を元に戻すが、そんな中学生のころに祖父のがん治療の関連で当時ミラクルホルモンとして注目を浴びた著書「奇跡のホルモンメラトニン」(ラッセル・ライター、ジョー・ロビンソン著、服部淳彦監修、小川敏子翻

訳、講談社)に出会った。一応人並みに、子供のころセミやカエルを解剖したりしてきた身であるが、生物が好きというわけではなかった。ペットを飼うのには抵抗があり、植物も食べて還元できるものしか飼育するつもりがない。逆に言うと食に興味があり、著書に書いてある「飲んで睡眠や時間という生理現象を操る」ことに引かれた。高校で大学を探す頃、食べ物や栄養分野に興味は尽きず、名古屋大学農学部に進学した。入学して分かったことだが、当時の農学部では生物リズムを研究している先生方が多く、小田裕昭先生、水野猛先生、山篠貴史先生、海老原史樹文先生、吉村崇先生がいた。必然とリズムに対する興味が膨らみ、興味ある授業には他の学科の授業も受講し単位認定されなくても勉強していたのを思い出す。4年生からの研究室配属では、食べ物で体内時計を整える時間栄養学を他の指導に紹介する小田先生と研究分野に興味を持ち、小田先生(栄養生化学研究分野)の研究室を希望した。他の学部や大学は知らないが、学部4年からのラボ配属は掛札性で、定員オーバーした際は成績順だった。無事配属が決まったわけだが、学部1-3年で頑張っておいてよかったと感じた。

## 3. 時間栄養学と概日時計

配属後、時計と関係ない研究テーマも小田先生から示されたが、時計を研究したかった私は迷わず「ラット肝細胞におけるインスリンに対する位相反応を解明」するテーマに飛びついた。細胞の経時的なサンプリングや、糖尿病ラットとの苦闘を経験し、時間生物学研究者は時間が乱れることを初めて学んだ。小田先生や先輩方の指導は非常に丁寧で論理的だった記憶がある。ピケットマンの使い方から、検量線の引き方など基礎からきちんと指導された。また、論文紹介とは別に関連論文を5-10報読み、日本語でまとめて先生に簡単にプレゼンするということをしていた。(学部生にとっては)非常に時間がかかるため小田先生もよく根気よく付き合っていた

✉ ikegami.keisuke.910@mail.aichi-med-u.ac.jp

だいたと今では思う。しかし、このおかげで英語論文を読むスピードは躍進し、理解力も向上したことは間違いない。

研究では肝臓の概日時計が食事によりどのようにリセットされるのかというテーマであった。それまで、肝細胞にも概日リズムがあり、血清刺激でリセットされることは知られていた。さらに食事により肝臓の時計はリセットされることも知られていたが、その同調因子は不明なままであった。そこで食事により上昇するインスリンに着目し、肝細胞の概日リズムに対する位相反応曲線を作成することと、インスリンが分泌できない糖尿病モデルラットを作成し、その肝臓における時計遺伝子の位相の変動を時系列解析した。三日間寝ずにサンプリングし、携帯のバイブレーションで寝ないように QUEEN と ABBA の曲で奮い立たせていたのは良い思い出。はじめてぎっくり腰を経験したのもその時で、徹夜明けの小田先生からの栄養ドリンクの差し入れに「研究いいかも」と思ってしまった私はきっとマゾなのだろう。この研究により、インスリンは肝臓時計に顕著に影響を与えることが分かった<sup>1</sup>。追試などにより論文掲載されたのは 2012 年だが、私にとってこの細胞と動物を両方用いて細胞生物学的および生理学的に真理を求める研究スタンスは、現在の基礎となっている。

しかし、肝臓などの末梢時計の研究をしているとどうしても脳からのシグナルとの相互作用などが気になり、脳とホルモンの研究に興味をわいてきた。そこで他学科であったがアクティブな研究をされていた吉村崇先生（動物生理学研究分野）の下で研究したいと考え、4 年の夏に他学科に移る形で大学院受験を決意した。

#### 4. 光周性研究と概日時計

2008 年 4 月、無事合格し大学院に入ってみると、吉村先生は教授になり研究室では甲状腺刺激ホルモン TSH の春告げホルモンとしての役割を発見した Nature が出て大変盛り上がっていた<sup>2</sup>。光周性は概日時計による日照時間（日長）の測定により制御されていることが古くから現象として知られ、その日長測定機構の解明は光周性の本質である。吉村研では、日長を変えるとウズラの下垂体隆起葉で *TSHB* (*TSHB* サブユニット) 遺伝子発現が増加することを Nature で発表し (図 1)<sup>2</sup>、ラボとしては脳内光受容器の発見と日長測定の仕組みの解明にシフトしていた。時計の研究に興味があった私は、ウズラとマウスの日長測定の機構の解明に興味を持ち、ラットからウズラとマウスの研究者に可憐に転身した。また、生物種にとらわれない、吉村先生の「現

象の解明には最も適した生物がいる」という視点はこの時の私には非常に斬新に映った。

哺乳類に比べて光や季節の変化に対する生理現象の季節変動が顕著で、特にウズラは長年光周性の研究に用いられてきた。ウズラの日長測定の研究では、鳥類体内に存在する季節の変化を読み取るカレンダーの仕組みには概日時計が関与しており、その機序の解明が重要視されていた。そのためには時計タンパク質の局在と変動の解明が必須であるにもかかわらず、鳥類では良い抗体の作成に誰も成功していなかった。そこで、我々は有用な抗体の作製に成功し、初めてタンパク質レベルでの形態学的生化学的な研究に成功した<sup>3</sup>。この研究で、これまで遺伝子発現ばかり見ていた私は組織切片の作製からの免疫組織化学や ImageJ macro による細胞カウント、タンパク質発現量の解析など多くの手法を学んだ。1 年足らずで結果を出せたのはその後の自信になり、これが学位論文 1 つ目となった。修士課程の残りでは、まとめるまでには至らなかったが、さらに詳しく解析するためウズラ下垂体隆起葉におけるエピジェネティクス解析なども進めて、いつの日かウェスタンブロットばかりしている日々を過ごしていた。

当時、名古屋大学大学院の生命農学研究科では博士取得にはファースト著者の論文が 3 報必要であった。そこでウズラの時計タンパク質解析と同時に、マウスにおける測時機構の研究を並行で進めていた。脳深部の光受容器で日長を測定するウズラ<sup>4</sup>とは違い、哺乳類では眼が唯一の光受容器であり、概日リズムのペースメーカーである視交叉上核に情報が伝達され、松果体の概日メラトニン合成分泌リズムを制御する (図 1)。そこで、季節の読み取りにおける概日時計の重要性を解明するため、遺伝子改変により検討することが重要であるが、遺伝子改変に適した実験マウスの多くは周年繁殖で顕著な季節性が観られず、哺乳類における季節情報シグナルであるメラトニンを松果体で産生できない。そこで、近年遺伝子発現レベルでは季節応答することが発見されたメラトニン産生できる CBA/N マウス系統を用いて<sup>5</sup>、最も重要な時計遺伝子の一つである *Per2* の変異マウスと掛け合わせ、マイクロサテライトマーカーを用いたメラトニン産生 *Per2* 変異スピードコンジュニックマウスを作出した。修士の間は交配で終わり、遺伝子レベルでの季節変動が起こるかを検証したのは博士課程になってからだった。結果は、変異マウスでも季節応答が観られ、これまでの知見に反して季節反応に必ずしも時計遺伝子 *Per2* は重要ではないことを明らかにし 2013 年によく発表できた<sup>6</sup>。これが博士論文 2 つ目となったわけだが、リバイスが細かく吉村先生の金言「論文を書

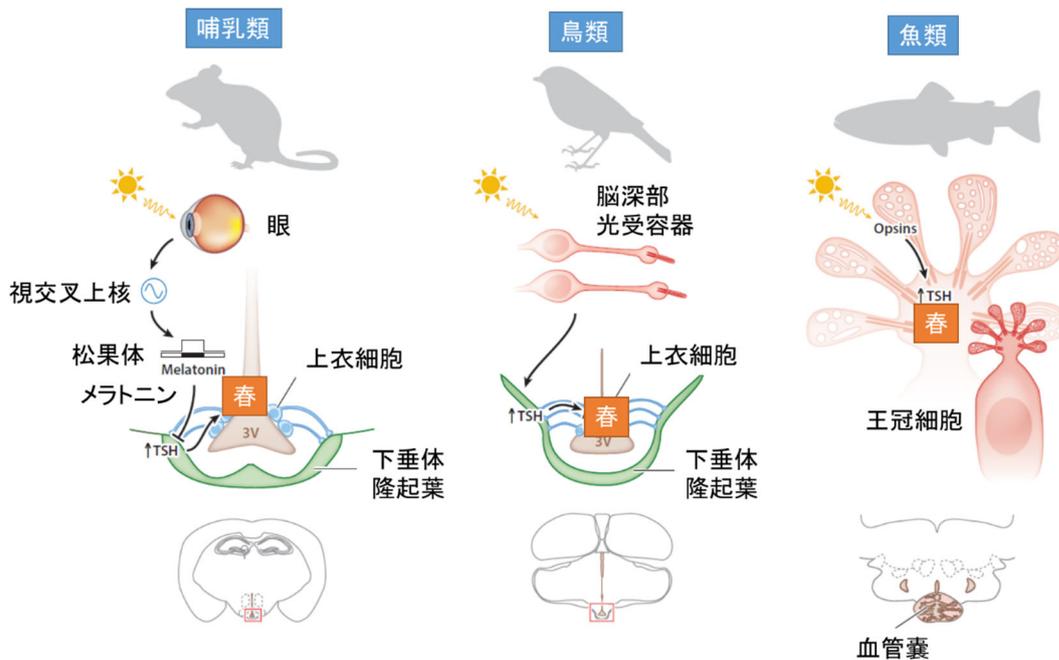


図1 哺乳類、鳥類、魚類における光周性制御機構。参考文献<sup>13</sup>を改変。

くときは魂を注ぐように」を痛感させられた研究でもあった。また、遺伝学的手法はその後の研究でも用いる事になるとはこの時は考えもしなかったが、パワフルさを痛感した研究であった。

### 5. 魚類の季節カレンダーの発見

そんなころ吉村研では宇都宮大学の飯郷雅之先生との共同研究で魚類の季節を読み取るセンサーの探索を進めていた。哺乳類や鳥類は下垂体の隆起葉に存在するが、魚類は形態学的に確認されておらず季節センサーの局在は長年不明なままであった。博士課程になるころ、先輩の解析したサクラマス(魚類)の遺伝子発現解析で血管囊と呼ばれる部位で *TSHB* が発現していることを発見し、解析してみたらどうも季節変動しているらしいことが分かった。300年前前から魚類特有の器官として存在を確認されていたにもかかわらず、その生理機能が不明であった脳底に位置する脳室周囲器官である。そこで私と同級生で脳内光受容体を研究していた中根右介博士で血管囊における光受容体や *TSHB* および関連因子のタンパク質発現と遺伝子発現を手分けして実施し、血管囊の培養による光応答を検証した。また、吉村先生や後輩たちとともに、外科的手術による生殖器への影響を泊りがけで実施し、1年に1回のタイミングしかないため数年かけて検証した。その結果、血管囊の王冠細胞が、光受容も行い時計遺伝子も発現しており、季節反応のトリガーにもなっている「季節センサー」であること

を初めて発見した(図1)7。出張実験では、何百匹ものサクラマスを手術して数匹生き残る実験の大変さも印象的だったが、その後の夜中にホテルを取りに行く飯郷先生のストイックさは目指すところになり、研究室のすごさには驚嘆した。

### 6. TSHの精鎖

繁殖や渡り、換毛などの季節応答のトリガーとなるのは下垂体隆起葉で合成分泌される TSH であるが、この隆起葉 TSH は脳内の受容体に結合し季節情報を脳に知らせる。しかし、一般的には下垂体前葉から合成分泌され甲状腺に作用する TSH が知られているが、隆起葉 TSH も末梢血に分泌されているか、されているなら生理的に前葉 TSH と混線しない仕組みは何なのかは全く分かっていなかった。方法で悩んでいると、共同研究者であった甲状腺研究の大家レフェトフ先生(シカゴ大学)の発案で、活性型甲状腺ホルモン T3 慢性投与と日長コントロールの組み合わせる斬新な手法により生理学的に隆起葉 TSH が実際に血中に分泌されることを発見した。この分子生物学が発展する前の巧み手法を駆使して現象を見出す巧みさ鮮やかさに美しさを覚え、アカデミアに残る決意をさせる一因となった。

私は生化学的に隆起葉 TSH は前葉 TSH とは発現制御機構や付加されている糖鎖構造が異なることを発見した。糖鎖解析は一から勉強し質量分析にも身を投じた。学部4年で会得した初代培養肝細胞実験手法を駆使し、

血中における隆起葉 TSH の半減期が異常に長いことを発見した。しかし、隆起葉 TSH の甲状腺への生理活性は組織抽出 TSH では前葉と変わらなかったことから、混線を防ぐ仕組みが説明できず、ここから長いトンネルに入るようになった。悶悶としているころ 1970-80 年代の様々な論文を読み漁り、その中に TSH が血中では血中タンパク質と結合し生理活性を示さない macro-TSH となる論文をいくつも発見した。そこで隆起葉 TSH も血中ではこの形態を帯びているのではないかと考え、興奮して吉村先生に報告し、一緒に盛り上がった。そこで、岐阜大学の岩澤淳先生にクロマトグラフィー精製法の基礎を教してもらい、独自に改良することで隆起葉 TSH のみを含む血中から TSH を分離精製に成功した。それを解析したところ、異なる糖鎖のために血中に分泌されると免疫グロブリンやアルブミンと不可逆的に結合して甲状腺への生理活性を失う、付加糖鎖が生理的な混戦を防ぐ仕組みを初めて発見した<sup>8</sup>。これが博士論文 3 つ目となりやっと必要な 3 つ揃えることができた。なによりも、これらの実験は多くの方々の助けがあってこそ成功したわけだが、困難な問題を自分で乗り越えられたことが研究者人生として大きな糧となっている。悶悶としている間は、上記のサクラマス研究や、ウズラの低温刺激を伴う秋適応の研究にも邁進し、精巣と人生で一番向き合う時期も過ぎた<sup>9</sup>。当初の目的であった中枢と末梢の研究に勤しみ、忙しくかつ多くの糧を得ることができた学生生活であった。

## 7. 山あり谷ありの近畿生活

幸いなことに、博士 3 年のころ初めての SRBR で出会った重吉康史先生（近畿大学医学部解剖学教室）とのご縁もあり、助教のポストのご提案があった。比較的自由的なテーマで研究ができる魅力のおかげなのか、研究室が変わることにあまり抵抗感がなく、視交叉上核にも興味を持ち始めた私は、育てていただいた吉村先生には不義理を感じつつお話を受けることにした。

近畿大学では、重吉先生のぼけに対する突っ込みやこの受賞論文中でも一つは笑いを入れなければ気が済まなくなること以外に、自由にやらせていただけた環境の中で視交叉上核への見識や組織学的アプローチのノウハウを会得することができた。私生活でも親の介護や結婚と子供を授かったことなど浮き沈みがあったが、周りの方の多くのご助力のおかげで何とか「前進」させることができた。肝心の研究では、吉村先生がよく言われていた「教科書に載るような仕事をするように」「科学を前進させる研究をするように」という言葉を痛感させられるものであった。やりたいことに対する研究費およ

び研究環境が行く手を阻み、しばらくの間もがくこととなった。興味ある事にいくつか手を出して模索していた際、ある先生に「やらないことの勇気」が必要であると言われ、頭をたたかれたくらいの衝撃を覚えた。そこで、優先順位や手法を模索し始め、光周性とも関連のあった哺乳類における眼や松果体などの脳室周囲器官を研究したいと思うようになった。埋もれた先行研究に価値を見出した私は、まず松果体の生理機能を概日時計、行動、光感受性といった面から先行研究の矛盾点を 1 つ 1 つ組ほどきながら明らかにする研究を始めた。長年、松果体の機能はメラトニンの機能として研究されてきたが、メラトニン以外の松果体因子の時計への影響や精神への影響など生理機能を明らかにしつつある。

また、近畿大学でも糖鎖着目した共同研究を展開した。シアル酸を糖鎖に修飾する糖転移酵素 *St8sia2* が欠損しているマウスが活動リズム異常や脳室つながりで水頭症発症など様々な表現型が安定していなかったため、遺伝的背景の影響と睨んで、戻し交配を繰り返したところ、*St8sia2* 遺伝子の周辺領域の遺伝子が原因で発生・発達異常を示すことを発見した<sup>10</sup>。大学院時代の遺伝学や組織学、生化学的手法が濃縮した研究となった、一方で学生がいないこともあって色々な手法を会得しているがゆえの弊害、他の人を頼れない状況にも陥りつつあった。

上記マウスを戻し交配していたころ、CRISPR/Cas9 法の発見とともに、当大学でも遺伝子改変マウス作成サービスを楽しむようになった。哺乳類において、光シグナルは cAMP 応答配列 (CRE) 結合タンパク質 (CREB) を介して CRE に伝達され、SCN における *Per1* および *Per2* 遺伝子の発現を誘導すると考えられていたが、その CRE が *in vivo* における重要性は不明なままであった。そこで、CRISPR/Cas9 法を用いてマウスの *Per1/Per2* の既知の CRE を欠損させそれを検証した。結果、驚くべきことに *Per1* 遺伝子光誘導には CRE が機能するが、恒暗条件下のフリーランニング周期や光照射による位相反応曲線には影響を与えず、既知の CRE 以外の CRE 配列の存在の可能性や、それ以外の機構の可能性を示唆するものだった。この近畿大学での時計の仕事は表現型が出なかったこともあり 2020 年にやっと発表できた<sup>11</sup>。

また、もがいていた理由に近畿大学の 5 年任期があった。次の職の不安がよぎり始める赴任 4 年目の 2016 年夏頃、以前から学会でお話する機会があった現所属の増淵先生（愛知医科大学医学部）から来年ポストが空くからどうだろうかとの有難いご提案があり、それに飛びついた。愛知医科大学は私の出身地である愛知県にあり、

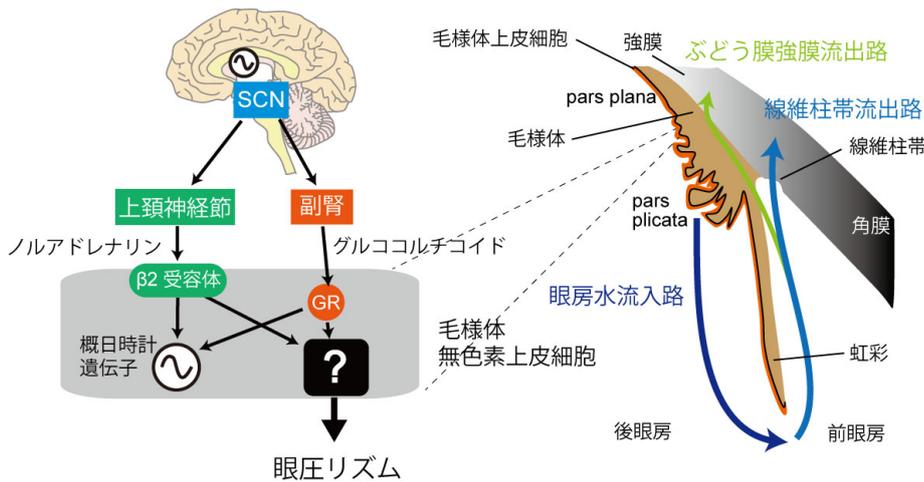


図2 眼球矢状断面における眼房水経路と視交叉上核による上頤神経節ノルアドレナリンと副腎グルココルチコイドを介した眼圧制御経路。

私の親の治療のセカンドオピニオンでも訪れたことがある大学病院であったため、不思議とご縁を感じた。

### 8. 脳室周囲器官の統合的理解

2018年4月より増淵先生のもとに異動し、研究費を比較的取れたこともあり、近畿大学から始めたかった脳室周囲器官である眼球の概日リズムの制御機構の解明に向けて本格的にスタートした。眼などの脳室周囲器官と脳の相互作用はよく分かっておらず、眼球には様々なリズムが存在し、非常に複雑であり、視覚機能は我々のQOLに直結するため疾患の予防治療は緊結の課題となっている。近畿大学時代から始めていた網膜研究では、哺乳類における唯一の光受容器官である網膜には頑健なリズムが存在し、光により同調されることが知られているが、環境光だけでなくSCNを介して制御される可能性を検証している。

さらに、緑内障の発症原因となる目の硬さ(眼圧)に概日リズムがあるが、そのリズムの乱れが発症の原因となっている可能性が指摘されていた。眼圧は眼房水の産生排出のバランスで生み出されるが、そのリズムの制御機構は詳しく分かっていなかった。他の末梢時計同様、副腎グルココルチコイドと上頤神経節由来交感神経ノルアドレナリンの二つが同調因子の候補であったが、矛盾する報告もあり、それら単独では説明できないでいた。そこで、副腎と上頤神経節両方除去することで打開を試み、マウス眼圧リズムがこれらの2経路により制御されていることを発見した(図2)<sup>11</sup>。

次に、これら2因子による眼房水産生排出リズムの分子制御機構の解明が残された課題であるが、まず創薬ターゲットの知見が少ない眼房水の排出に着目して概日制御を解き明かすことにした。結果、排出部位の食作用機構が眼房水中のごみを減らして昼間の眼圧低下に関与し、ノルアドレナリンが駆動出力で食作用抑制する

ことで夜間の眼圧上昇を生み出している機構を初めて明らかにした<sup>12</sup>。マウスの眼圧測定は思った以上に過酷で、鍛えた筋肉は役立たず、肘の尺骨神経痛になり、神経を今後は鍛えていくことを秘かに決意させられた。しかし、動物実験、細胞実験、生化学的、薬理的、逆遺伝学的手法などこれまで会得したツールを駆使した研究であり、学生がいない環境で一人で研究を進める上での突破口となる研究となった。

### 9. おわりに

今後は眼圧リズムの概日制御機構の全容を解明し、緑内障視神経障害との関係解明に向けて邁進し、時間治療に向けた化合物スクリーニングにより創薬基盤研究にも繋げてゆきたいと考えている。また、緑内障は生活習慣の影響を受けやすい疾患であるが、生活パターンや食習慣による患者のQOLの改善や緑内障予防に向けたトランスレーショナルリサーチにも力を注ぎ、松果体研究と合わせて脳室周囲器官の統合的理解を進めたい。今後も時間生物学の面白さに虜になりながら学術分野の発展に貢献していく所存である。

この度の執筆を通じて、これまでいかに多くの方から支援をいただいていたかも再認識させられた。また、これまで私は複数のラボに所属し、研究テーマを変えることもあったが、私はそれを苦痛に感じなかったのは、ひとえに時間軸の概念を考えるのが楽しかったからだどつくづく感じる。過去の埋もれた知見も探索しつつ、既知の知見も尊重し、妄信することなく、リズムという現象をとことん理解していきたい。

最後になりましたが、改めてこれまでご指導いただきました小田裕昭先生、吉村崇先生、重吉康史先生、増淵悟先生をはじめ、多くの先輩方、先生、スタッフに心より感謝申し上げます。私にとってこの時間生物学会がホームグラウンドであり、多くの先輩方や先生方と交流す

る機会に恵まれ、大変多くのことを学び、得ることができました。時間生物学のますますの発展に貢献できるよう全力を尽くしたいと思いますので、今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。また、土日に研究で出かける中、嫌な顔せず近くで支えてくれた妻と、日々の活力になってくれる子供たちに感謝したいと思います。

#### 参考文献

1. Yamajuku, D. *et al.* Real-time monitoring in three-dimensional hepatocytes reveals that insulin acts as a synchronizer for liver clock. *Sci. Rep.* **2**, 1–10 (2012).
2. Nakao, N. *et al.* Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response. *Nature* **452**, 317–22 (2008).
3. Ikegami, K., Katou, Y., Higashi, K. & Yoshimura, T. Localization of circadian clock protein BMAL1 in the photoperiodic signal transduction machinery in Japanese quail. *J. Comp. Neurol.* **517**, 397–404 (2009).
4. Nakane, Y. *et al.* A mammalian neural tissue opsin (Opsin 5) is a deep brain photoreceptor in birds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 15264–15268 (2010).
5. Ono, H. *et al.* Involvement of thyrotrophin in photoperiodic signal transduction in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 18238–18242 (2008).
6. Ikegami, K., Iigo, M. & Yoshimura, T. Circadian clock gene *Per2* is not necessary for the photoperiodic response in mice. *PLoS ONE* **8**, 1–12 (2013).
7. Nakane, Y. *et al.* The saccus vasculosus of fish is a sensor of seasonal changes in day length. *Nat. Commun.* **4**, 1–7 (2013).
8. Ikegami, K. *et al.* Tissue-specific posttranslational modification allows functional targeting of thyrotrophin. *Cell Rep.* **9**, 801–809 (2014).
9. Ikegami, K. *et al.* Low temperature-induced circulating triiodothyronine accelerates seasonal testicular regression. *Endocrinology* **156**, 647–659 (2015).
10. Ikegami, K. *et al.* Effect of expression alteration in flanking genes on phenotypes of *St8sia2*-deficient mice. *Sci. Rep.* **9**, 1–11 (2019).
11. Ikegami, K. *et al.* cAMP response element induces *Per1* in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **531**, 515–521 (2020).
12. Ikegami, K. & Masubuchi, S. Suppression of trabecular meshwork phagocytosis by norepinephrine is associated with nocturnal increase in intraocular pressure in mice. *Commun. Biol.* in press (2022).
13. Nakane, Y. & Yoshimura, T. Photoperiodic regulation of reproduction in vertebrates. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* **7**, 173–194 (2018).

# 基礎と臨床・社会学の両方が分かる 体内時計研究者を目指して

田原 優<sup>✉</sup>

早稲田大学 理工学術院 (現 広島大学大学院 医系科学研究科 公衆衛生学教室)

## 1. はじめに

私にとってメインの学会である日本時間生物学会において、奨励賞を受賞できたことを非常に嬉しく思います。審査に関わった多くの先生方に感謝致します。また、私の恩師である柴田重信教授の研究室卒業生として、初めての受賞になったことも大変嬉しい限りです。一緒に研究を行って来た柴田研の皆様、共同研究者の皆様にも、この場をお借りして感謝申し上げます。先日沖縄で行われた受賞者講演の内容に合わせて、本文を執筆致しました。拙い文章ですが、ご了承下さい。

## 2. 時間栄養学の確立に携わる

私はこれまで、時間生物学の応用を目指した基礎研究を行ってきました。2008年の柴田研究室配属当初は、食事による概日時計の同調メカニズムについて研究していました。柴田研では当時、餌の組成(糖質や脂質など)や機能性食品成分を変えた餌を与えて、マウスの末梢時計同調を見る実験が行われていました。私は、食事の組成よりも、食事そのものによる末梢時計の同調メカニズムが分かっていないから、まずはここから解決すべきではと思い研究を始めました。そこで、絶食—再給餌後の時計遺伝子の変動を肝臓で調べ、食後に *Per2* や *Rev-erba* が発現変化を起こすことが、時計位相変化の初動であることを掴みました。その後、過去の文献からインスリンに着目し、*Per2* の発現上昇にインスリンが直接関わっていることを示しました<sup>1</sup>。その後、他研究室からもインスリンによる末梢時計同調について論文が相次ぎ、今となっては食後の時計同調において、インスリンはメインプレイヤーとして認識されるに至っています。実験の際、インスリンの細胞への直接的な効果を確かめるべく、東大深田研究室の吉種光先生(現:東京都医学総合研究所)に、*PER2::LUC* マウスの胎児由来線維芽細胞の作り方を教えて頂きました。当時、吉種先生が、発光リズムを計測しながら、細胞に位相同調刺激を与え、その後の位相シフトを観察し位相応答曲線を

とても綺麗に出されていました。そのデータに感銘を受けたのを今でも覚えています。その頃から私は、体内時計の同調、時刻合わせのメカニズムや応用方法の研究をするようになりました。食事や機能性食品成分による同調作用もそうですが、物理的・心理的なストレス負荷、運動、温度といった環境因子による概日時計の時刻調節の研究も行いました<sup>2</sup>。時間栄養学研究はその後、これまでの栄養学に欠けていた「いつ?」という新たなアイデアを負荷した新たな学問として認知され、日本時間栄養学会ができ、雑誌で多く取り上げられるなど話題になりました<sup>3</sup>。柴田研にいてこのような新たな研究分野の立ち上げに関わることができ、研究者としてとても貴重な経験を得ることができました。

## 3. アウトリーチ活動の難しさ

ストレス負荷の研究では、*in vivo whole body imaging* を用いたマウス末梢時計位相評価系を用い、個体レベルで、拘束ストレスや社会的敗北ストレスの末梢時計への影響を調べました<sup>4</sup>。位相応答曲線を書くために、研究室の後輩と何度も研究室に泊まりました。研究室の皆さんの助けがなければ出来なかった研究だと思います。また、論文掲載時にプレスリリースした結果、ちょうど従業員のストレスチェックが義務化された時であったため、NHKの取材を受ける機会がありました。その際、ストレス応答の日内リズムのデータから、「夕方から夜のストレス負荷は体内時計の夜型化を招き良くないのでは」、といった結論を社会に向けて発信しました。しかし、NHKの記者さんからは、「上司は部下に朝に叱り、夕方は優しく帰してあげるべき」、といったかなり研究結果から飛躍したコメントを言うように求められ、そのようにカメラの前で私が発言し、その内容がまさに夜のNHKニュースで何度も流れるという事態が起きてしまいました。「基礎研究をいかに社会に分かりやすく伝えるか」、いつも悩ましい問題ですが、この話はあまりにも自分の研究結果とかけ離れてい

✉ yutahara0829@gmail.com



柴田研の集合写真。第28回日本時間生物学会学術大会、沖縄にて。筆者は前列左から3番目。(岩崎秀雄先生に撮って頂いたのですが、なんと左右にあと二人見切れておりました、、、)

たため、カメラの前の発言をととても悔やみました。一方で、その頃から少しずつですが、柴田研で目指す「応用研究を見据えた基礎研究」の理想像が見えてきたように感じます。

#### 4. 留学で得たこと

幸運なことに、博士課程の間に1年間、さらに訪問助教として2年半、トータル3年半 UCLA の Christopher Colwell 教授のもとで留学する機会を得ることができました。Colwell 教授はとても優しく、日本好きで、心配事があると親身に対応して下さるととても素晴らしいメンターでした。博士課程で行った時は、初めての留学、かつ初めての一人暮らしでしたが、家が決まるまでの間は Colwell 先生の家泊りに泊めて頂いたり、サンクスギビングデーは毎年ホームパーティーに呼んで下さりました。UCLA 学長である Gene Block 教授にもお世話になり、非常に心強いサポートを頂きました。さらに2回目の留学時には二人の娘がサンタモニカの病院で産まれました。しかし、楽しい留学であったのは確かですが、2回目の留学は研究としては苦悩の連続でした。まず、渡米後すぐにラボの研究費が途切れていることを知りまし

た。米国における研究費のラボ間の貧富の差はとて大きかったです。RO1 (科研費でいう基盤研究) や R21 (萌芽研究) の採択率が 10% を切っており、さらに審査もとても厳しく、一度取れなくなると這い上がるのが難しいのが現状でした。Colwell ラボでの私の仕事は、時間栄養学を神経変性疾患モデルに取り入れることで、予防効果を見出すものでした。これまで Colwell ラボは SCN の電気生理で著名な業績を挙げていましたが、基礎研究では研究費が獲得しづらいということで応用研究にシフトしているところでした。神経変性疾患では SCN における神経活動の日内リズムが低下し、中枢時計の出力に不具合が生じ、睡眠障害が起こります。そこで、光ではなく、食事を使って末梢時計から体内時計のメリハリを高め、睡眠障害や他の症状の予防・改善を狙うという戦略でした。研究結果はとてポジティブなもので論文も出たのですが、研究費申請書の評価はよくありませんでした。理由は、神経変性疾患 (特に我々が標的にしていたハンチントン病) の患者さんは痩せており、食事時刻を制限するような治療は現実的ではないという意見でした。私はここで初めて、患者さんに応用できないような基礎研究を行っていたことに気づきまし

た。戦略としてはメカニズムを掴むことで、食事以外の予防策を提案したいという流れに申請書は変更されたのですが、その後なかなか研究費が取れず、私は柴田研に戻ることを決めました。一方で私が帰国後に Colwell 研究室では研究費が取れたようです。また、留学中は Colwell ラボの OB である中村孝博先生(現:明治大学)にリモートで技術・研究費共に支援頂き、研究を進めることができました。帰国後は、早稲田大学、明治大学、UCLA、ライデン大学との国際共同研究費にも採択され、この留学の成果がやっと得られたと感じているところです。

## 5. ヒト研究を取り入れた研究スキーム

帰国後の研究は手探りでした。留学に成功したとは言えず、無一文でハイインパクトな業績も無く帰国した身であったため、必死に新規研究プロジェクトを立ち上げ、研究費の申請書を書きまくりました。1年半ほど経過し、研究費も取れずもう駄目かと思っていた頃、研究費の採択連絡が次々と来ました。柴田先生のススメもあって、現在はヒト調査研究と動物試験を組み合わせた研究スタイルを確立することができました<sup>6,7</sup>。つまり、ヒトのデータから面白い現象やアイデアを見つけ、それを動物試験に落とし込むことで応用を意識した基礎研究を展開する、といういわゆるリバーストランスレーショナル研究です。臨床の先生方はもちろん普段から実践されていたことかと思いますが、理工学部出身の私にとっては新鮮で、これまでの研究や経験、失敗から自然と導き出された研究スタイルであります。幸いなことに、「早稲田大学」、「時間栄養学の柴田先生」という知名度を上手く活用し、大手企業様と共同研究する機会を得ることができました。特に、食事管理アプリ最大手の株式会社 asken (あすけん) さんとは、利用者データを上手く活用した大規模調査研究、大規模リモート介入研究を実践中です<sup>7</sup>。コロナと共に時代は急速に変わり、データをたくさん持っていることが強みになるなど日々感じている次第です。一方でヒトのフィールドデータはノイズや個人差が大きく、動物試験とは異なる悩みが尽きません。また、社会学や行動心理学といった動物試験では考えなくてよかった課題・アイデアが次々と出てきます。ヒトの現実的なデータを知ってしまい、逆に応用研究の難しさが増してしまったようにも感じます。このような現状ですが、2022年4月から、広島大学医学部公衆衛生学教室(久保達彦教授)にて、新規に研究を始める機会を得ることができました。理工学部からもっと臨床に近づけるような環境に移るということで、非常に楽しみです。

## 6. おわりに

私はこれからも概日時計、睡眠研究を継続したいと考えています。個々人に対応した時間健康科学の提案を考える上で、まだまだ概日時計のエビデンスやメカニズム解明が必要だと考えます。例えばですが、夜勤者への対応策は完全なものが出てくるとは言えません。また、クロノタイプという体内時計の個性を無視したこの現代社会を変えていく必要があります。概日時計の応用研究をいかに継続し、またいかに社会に向けて発信していくべきか、まだまだ答えは見えていませんが、継続と努力あるのみです。今回、「基礎と臨床・社会学の両方が分かる体内時計研究者を目指して」というタイトルを付けました。私のこれまでの経験を生かしてこのような理想像を目指してみようと思っています。これからも日本時間生物学会の活性化に寄与できるよう頑張りたいと思います。よろしくお願いいたします。

## 参考文献

1. Tahara, Y., Otsuka, M., Fuse, Y., Hirao, A. & Shibata, S. Refeeding after fasting elicits insulin-dependent regulation of Per2 and Rev-erba with shifts in the liver clock. *J Biol Rhythms* **26**, 230-240 (2011).
2. Tahara, Y., Aoyama, S. & Shibata, S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci* **67**, 1-10 (2017).
3. Tahara, Y. & Shibata, S. Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **13**, 217-226 (2016).
4. Tahara, Y. *et al.* Entrainment of the mouse circadian clock by sub-acute physical and psychological stress. *Sci Rep* **5**, 11417 (2015).
5. Whittaker, D. S. *et al.* Circadian-based Treatment Strategy Effective in the BACHD Mouse Model of Huntington's Disease. *J Biol Rhythms* **33**, 535-554 (2018).
6. Tahara, Y. *et al.* Association between Irregular Meal Timing and the Mental Health of Japanese Workers. *Nutrients* **13** (2021).
7. Tahara, Y. *et al.* Changes in sleep phase and body weight of mobile health App users during COVID-19 mild lockdown in Japan. *Int J Obes (Lond)* **45**, 2277-2280 (2021).

## 感動系ラボを目指して

中道 範人<sup>✉</sup>

名古屋大学 大学院生命農学研究科

2021年の4月から名古屋大大学院生命農学研究科にて研究室を主宰することとなりました。主に植物のシロイヌナズナを実験材料として、概日時計に関わる研究をしています。

2021年3月までは、名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(Institute of Transformative Bio-Molecules, ITbM)で研究していましたので、移動といっても距離は50メートルほどで、引っ越しも大変楽でした。ITbMでは研究環境の変革も狙っており、1つのオフィス空間に異なる研究分野の学生やスタッフが混在するシステム(ミックスラボ)で、1オフィスに80人ほどが居ました。そこから移動し、教員1、技術員1、学生1の合計3名のラボから立ち上げていますので、人数の変化がもたらす研究スタイルの変化に対応しているところです。3名で研究を進めてきたのですが、超優秀な学生さんと超優秀な技術員さんのおかげで、大変有意義な発見もできており、良いスタートとなったと感じています。近いうちに、どこかでその成果を紹介できれば幸いです。今回の研究室便りでは、この1年で研究に対して感じていることをお伝えしたいです。あくまで主観なので、この時点で中道がそう思っている、という感覚で、お見守りください。

「どちらが感動する？」

少ない人数で研究をすることで、貴重なことにも気づかされました。その1つが、研究や実験の取捨選択です。少人数ですと、考えついた実験の全てを並行してできることは少ないです。したがって、その場面では優先順位をしっかりとつけることが大事になるかと思えます。その際、どれを優先するのかに、はっきりとした指針ができました。2択の場合で、両方とも上手くいったらと仮定し、その成功のどちらが「より感動するか？」です。もちろん、感動とは個人的な主観ですので、一人一人で価値が変わるとは思いますが、実際に取り組んでいる人間がそれを決めることが大事です。この1年、色々な選択肢や優先を迫られる場

面がありましたが、この判断基準は、とても良いものだ確信しています。自分の決断であれば、誰しも懸命にやるものです。また例えその選択がよくなかった(あるいは間違いだった)としても、その選択をする場面ではよく考えていたはずなので、なぜあの選択をしたのか、検証することができます。また選択した時点での自分たちの知識不足・想像の欠落もわかり、その失敗は記憶に残ります。結果としては、失敗も成長の糧になると感じます。

「やってみたい！をサポートする」

子供は、面白そうな事なら何でもやってみたります。また挑戦して、成功すると、それが自信になります。僕自身、それほど目標は大きくはなかったですが、学生時代には指導教官からは、やりたいことを自由にさせてもらっていましたし、それに上手くいくと調子にのりましたし。それを踏まえて..

学生「この前相談していた実験ですけど、予想通りの結果がでました」

中道「すごいね！やっぱりそうだったの？」

学生「それを踏まえて、その次の計画を進めていますから。」

中道「素晴らしい！じゃんじゃんやってください。」

学生「僕は褒められて伸びるタイプなので」

中道「いいよ～、じゃんじゃん褒めますよ～。もう卒業だけど、学生君、この研究で、もうひと花咲かせてよ。」

学生「はい。もうひと花咲かせてみたいとおもいます！」

✉ nnaka@agr.nagoya-u.ac.jp

学生「この前予想外の結果がでていた実験の解釈  
なのですが..。」

中道「ペンディングになっていたやつね。僕はノー  
アイデアだけど？」

学生「XXX という論文をヒントに、YYY という可  
能性があると思ひ..」

中道「それで？」

学生「その検証をしてみたところ、私の仮説通りで  
した。したがって、以前たてていた仮定は棄  
却されて、こちらの展開を考えた方がいいと  
思ひます。」

中道「凄いじゃん！その方針で進めてよ。頑張って  
ね！期待しています！」

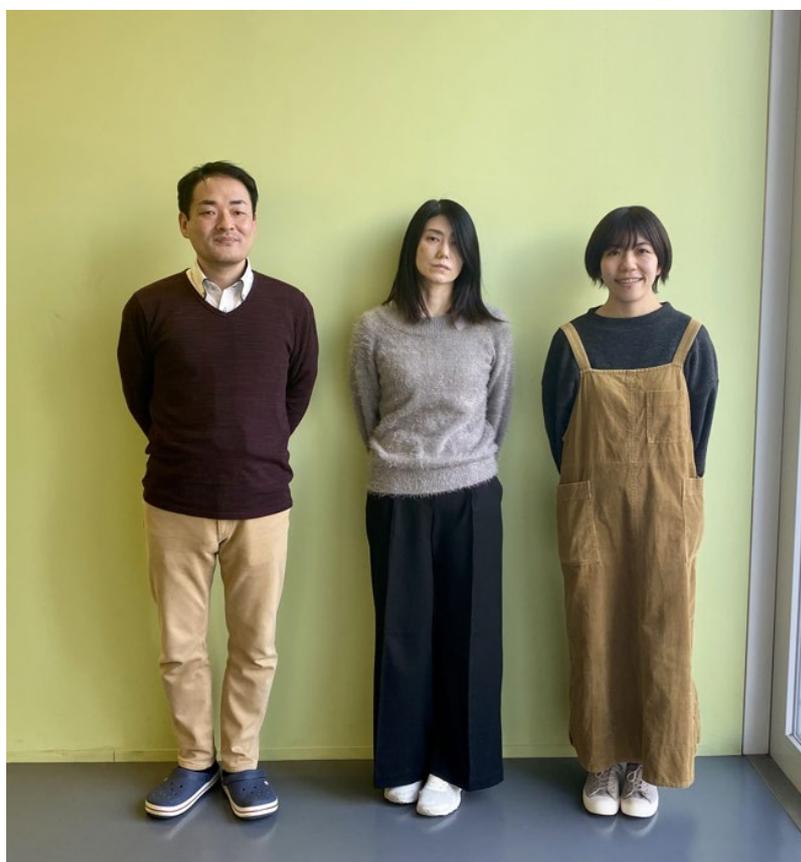
学生「はい、頑張ります！期待してください！」

上のようなことを常々、研究室で体現したいと思っ  
ていました。この1年、一緒に研究している学生さん

には、「自分のやってみたいことには、躊躇なく挑戦  
してください」と伝えてきました。名古屋大では、ラ  
ボ間の交流を促す取り組みがありますが、そのサポー  
トを利用しつつ、その学生さんは、学内の計算科学系  
のラボでの共同研究を進めました。その結果として、  
新たな時計調節化合物の作用メカニズムが、計算科学  
の観点から明らかになりました。さらに、彼女自身の  
IT スキルと知識が格段に進歩したことも大きな収穫  
で、すでに異なる2つの分野（植物、計算科学）で専  
門性を身につけつつあります。計算科学の知識や経験  
を、植物研究に適用させようとしている姿から、新た  
な視点で植物時計にかくされた謎を解明してくれる  
だろうと期待しています。

このことを研究室の新人配属セミナーで紹介した  
ところ、「枠に入らず、いろいろ挑戦したいので、配  
属したい」という学生さんが多くいました。今後も、  
縁があつて配属した学生さんの背中を、色々な形で押  
し続けていきたいです。

最後になりましたが、研究室だよりの執筆のお声か  
けをくださり、また作成にお力添えくださいました名  
古屋大の大川妙子先生に感謝いたします。



2022 年度のメンバー

## なにしろ東京のまん中にあるんだから — システムズ薬理学教室紹介 —

南 陽一<sup>✉</sup>

東京大学 大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学教室

システムズ薬理学教室は東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻に属し、2013年4月に発足しました。研究室のルーツは理化学研究所神戸研究所のシステムズ生物学研究チームで、生命をシステムとして理解するという基本理念は変わりません。東京大学医学部としては旧第2薬理学教室の流れを汲んでおり、教室は本郷キャンパスの医学部教育研究棟の8階南側にあります。数年前までは夢物語だった技術が当たり前になり研究環境が劇的な変化を見せる中、教室ではスタッフ、研究員、学生が、既成概念を壊すような研究に日々挑戦しています。2020年10月から

ERATO 上田生体時間プロジェクトが発足し、睡眠をテーマに生命階層を超えた研究、ヒトを対象とした研究が始まりました。近い将来時間生物学会で、プロジェクトの成果をご報告することを楽しみにしています。タイトルは夏目漱石「三四郎」から引用しました。「静かでしょう。こういう所でないと学問をやるにはいけませんね」と続きます。

### 1. 沿革

システムズ薬理学教室は東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻に属する教室で、2013年4月に



写真1 プロフェス2021冬（オンライン）から。このところ集合写真を撮る機会が少なくなりました。



写真 2 東京大学本郷キャンパスにあるシステムズ薬理学教室。(左上) 赤門。本郷通りに面し、元は加賀屋敷御守殿門でした。(左下) 赤門をまっすぐ進むとクラシックな佇まいの医学部本館があり、左手に進むと三四郎池です。(右) 右手にあるのが医学部研究教育棟で 8 階南側にシステムズ薬理学教室があります。

発足した研究室です。上田泰己教授の下、2020 年に本学会の奨励賞を受賞した大出晃士講師などが所属し、研究室スタッフ、大学院学生（東京大学大学院情報理工学系研究科システム情報学専攻の学生を含む）、研究生を含めると 27 名が所属します（2022 年 2 月現在）。加えて医学部学生も数名出入りしてくれています（写真 1）。2020 年 10 月から日本科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業（ERATO）上田生体時間プロジェクトが開始したので、（私を含め）関連する人員も加わりにぎやかな体制となりました。留学生や外国籍の研究者も在籍し、日本語の会話に英語や中国語が混じる風景が日常的で、研究室としては理化学研究所神戸研究所におかれたシステムズバイオロジー研究チーム（当時）にルーツがあり、生命システム研究センターの発足に伴う大阪への拠点の移動と合成生物学研究グループの発足と理研の改組、上田グループリーダーの東京大学への赴任（理化学研究所チームリーダーを兼任）、と様々な変化がありました。生命をシステムとして理解するという基本理念の下、ずっと研究を継続しています。以前のシステムズバイオロジー研究チーム時代の「不夜城」状態を知る私の目には、今の教室で夜型人口が減ったことが驚きで、お子さんのいる研究者も複数名いて、教室の稼働は基本的に日昼。当たり前ではあるのですが、ちょっとした時代の変化を感じる光景です。（オンサイ

トでなく）オンライン会議が大半であることもまた、「今」という時代を反映したものでしょうか。

東京大学医学部に設置された基礎医学の教室としては、旧第 2 薬理学教室の流れを汲んでいます。上田教授は三品昌美先生（現 立命館大学教授）の後任として着任されました。東京大学薬理学教室は、江橋節郎先生（生理学研究所名誉教授）、飯野正光先生（現 東京大学特任教授）などカルシウム研究の泰斗を輩出しました。上田教授も、睡眠研究をはじめてカルシウムを中心とする研究にも足を踏み入れ、教室の歴史の一端を継いでいるようだ、と以前 NHK のラジオ番組で話されていました（NHK カルチャーラジオ 科学と人間「睡眠と体内時計の謎に迫る」第 9 回）。高名な先生で時間生物学会に身近な研究者と言えば、体内時計の遺伝学の黎明期に多大な貢献をされた堀田凱樹先生（元 遺伝研所長）も薬理学教室のご出身です。

## 2. システムズ薬理学教室

システムズ薬理学教室は本郷キャンパスの赤門を抜け、銀杏並木を下った正面にある医学部本館の右手の方、ノッポの建物（医学部教育研究棟）の中にあります（写真 2）。伝統と最先端の混在する東京大学らしく、医学部本館はクラシックな石造りの佇まい、対象的に医学部教育研究棟は現代的なビルディングです。大学のキャンパスを探検するには歴史を感じる建



写真3 研究環境。(左) システムズ薬理学教室は8階南側にあります。(中) 実験室。他に透明化処理後の組織の撮像を行うライトシート顕微鏡が設置してある部屋などがあります。(右) 晴れた日には教室の窓から、富士山がきれいにみえます。

物が趣があってよいのですが、普段滞在し研究する場としてはやはり新しい建物に分があります(古い建物は寒い!)。居室は8階にあって、冬には新宿方向に富士山がきれいにみえます。特に夕日の時間帯は美しい。南側半分に教授室、居室、実験室が割り当てられており、メンバーが日夜研究に励んでいます(写真3)。

教室では週に1度の進捗報告のミーティング、各人のプロジェクトに関連するミーティングがなされ、密なコミュニケーションが図られています。また、半年に1度「プロフェス」と称する研究室内の発表会のようなイベントがあります。これはそれぞれの半年の進捗と今後の見通しを発表する場で、事前に数班にわかれて発表練習を行った上で臨み、良い発表をしたものは表彰してもらえます。ほぼ丸1日かけて行う、まるでミニ学会のような催しです。参加者は学会発表の練習に、他の教室メンバーの研究背景の深い理解に、また余興を通じたコミュニケーションの場にと、活用しているようです。教室出身の研究者の特別講演なども用意され、学生や若手研究者には自分の将来の姿をイメージする機会にもなっています。

### 3. 研究

以前は研究の中心は、体内時計の分子機構のシステム生物学的理解にありました。これは体内時計を構成要素それぞれの関係性から理解していく試みでした。現在の教室の軸足は睡眠研究にあって、「睡眠覚醒をモデル系とした、個体レベルでのシステム生物学の実現」を目指した研究が進んでいます。基礎技術としては、数理モデル、組織透明化技術、呼吸パターンに基づく睡眠計測技術、脳波・筋電図に基づく睡眠パター

ン解析、定量的質量分析技術、1世代で遺伝子改変動物を使用可能にする「次世代の遺伝学」技術(Triple-CRISPR法)、アデノ随伴ウイルスを用いた個体レベルの遺伝子振動技術などがあり、数理解析、分子生物学的アプローチ、生化学的アプローチ、個体レベルの解析を組み合わせ、総合的な「睡眠」の理解を推進しています。ほんの数年前まで夢のような技術だったものが、学生が当たり前に行える実験手技となり、年単位の時間をかけて1遺伝子、2遺伝子を候補とした実験を行っていたのが、並列化・スピードアップされて1遺伝子ファミリーを標的とした検討が当たり前になってきています。それこそ実験の「桁」が違う議論に、東京大学赴任当初、私は戸惑いを隠せなかったことを白状します。破壊的創造とはよくいったもので、既成概念を壊すような挑戦が日々進行する教室です。

誤解を恐れずに書けば、生物学の実験データに美術的な「美しさ」を感じる場合があります。例えば発光レポーターが広まってSCNの一細胞レベルの概日振動が動画として捉えられるようになったとき、組織レベルの発光振動データをみたときに、強く心動かされる美しさを覚えました。組織透明化サンプルもまた、心動かされる「美しい」研究試料が得られます。教室の洲崎悦生准教授(現 順天堂大学教授)、田井中一貴講師(現 新潟大学教授)らが開発を進めた技術ですが、(私も同じでしたが)学生が初めて透明化試料をみたときには、一様に「どこに試料があるの?」とあまりの透明度に戸惑い、核染色をした像をみて浮かび上がる組織に驚き、コンピュータ上に「再現」され自由に

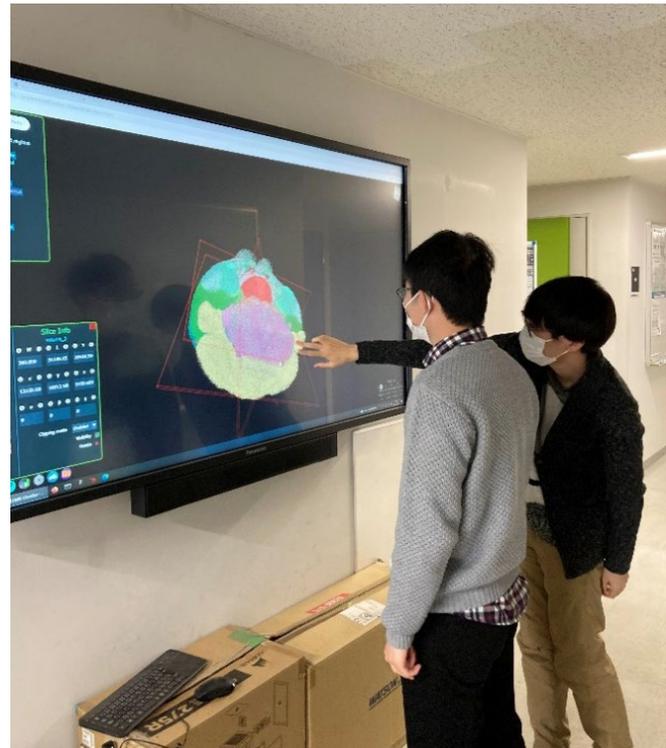


写真 4 教室に展示してある透明化サンプル。(左) 透明化処理前の脳と透明化処理後の脳。透明になった組織に皆、驚きます。(右) 廊下に展示しているディスプレイには、透明化組織のデータを元に3次元空間に再構成された脳が表示され、自由に動かせます。学部生が撮影に協力してくれました。

動かせるようになった「脳」に興味を見せます(写真4)。もしかしら芸術家、キュレーターが科学者と同じデータを見た場合に、別の解釈、新たな発見がおきるかもしれません。時間生物学会誌表紙で試みられているような芸術家との共創の試みが、研究室内でもできないかというのは、教室の密かな思いです。

#### 4. ERATO 上田生体時間プロジェクト

最後に現在進行中の大きなプロジェクトをご紹介します。現在、システムズ薬理学教室では ERATO 上田生体時間プロジェクト (5.5 年) を進めています。このプロジェクトは、体内時計研究で進めてきた細胞レベルのシステム生物学、体内時計研究と睡眠研究で培ってきた個体レベルのシステム生物学の延長に、ヒトのシステム生物学を確立することを目指すもので

す (<https://www.jst.go.jp/erato/uedah/>)。この研究プロジェクトでは、教室の行ってきた数理解析による睡眠の理論的探求、分子-細胞レベルの睡眠関連遺伝子の基礎的理解、マウス遺伝学をツールに用いた個体レベルの解明、ヒトを対象とした睡眠表現型の解析と遺伝的素因の探索といった生命階層を異にする研究を、1つのプロジェクト内で推進して再統合し、睡眠システムの理解を目指します。この中で私たちは、たくさんの参加者を募り、簡便なツール(加速度計)を利用した睡眠・覚醒の測定と、睡眠パターンを解析するという事に挑戦しています。もし興味を持って下さる先生がありましたら、ご連絡頂ければ嬉しく思います。近い将来、本学会でプロジェクトの成果をご報告できることを楽しみにしています。

## 「時」が生み出される分子メカニズムに心を奪われて

吉種 光<sup>✉</sup>

東京都医学総合研究所

私は 2021 年 4 月より研究室を主宰することとなり、この研究室便りを書くチャンスをいただきました。私はこれまで日本時間生物学会の理事長でもある深田吉孝教授のもとで概日時計の分子メカニズムの研究に従事してきました。学部 4 年生で深田研の門をたたき、修士、博士、助教と一貫して 24 時間リズムの謎に心を奪われ、研究に没頭してきました。2021 年 3 月の深田教授の定年退職のタイミングに合わせて独立することができたため、多くの機器や試薬、またこれまで一緒に研究を進めてきたメンバーとともに引っ越しをすることができ、順調なスタートを切ることができました。東大深田研の良いところを引き継ぎ、さらに独自性も出して発展させられるように頑張りますので、皆様どうぞよろしくお願ひ申し上げます。なお、2022 年 4 月からは東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻の准教授を兼任いたします。大学院生も大募集中ですので、少しでも興味を持っていただけた方はご連絡いただけますと幸いです。

私が所属している東京都医学総合研究所（医学研、Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, TMIMS）は、2011 年 4 月に発足した比較的新しい研究所です。しかし歴史的には、東京都臨床医学総合研究所（臨床研）・東京都神経科学総合研究所（神経研）・東京都精神医学総合研究所（精神研）の 3 つが統合された研究所です。場所は世田谷区の都立松沢病院に隣接しております。図 1 に示すように、新宿から京王線で約 15 分、上北沢駅または八幡山駅から徒歩 10-15 分、もしくは新宿から小田急線で約 15 分、経堂駅からバスで来ることができます。築 60 年を超える（偉大な先輩方を輩出した歴史のある）東大の建物で育った私としては、とても美しく現代的に感じる建物の中で研究を行なっております（図 2）。さらに所で共通の機器やサポートが非常に充実しており、若手研究者の立ち上げにはとても良い環境だと思います。深田研の解散と吉種研の発足が新型コロナウイルスの感染

拡大時期と重なってしまったため、いまだに追いコンも新歓もできずにおりますが、感染状況を見ながらにはなりますが、お近くまで来られた際にはぜひお声かけください。大歓迎でラボをご紹介させていただきます。一緒に引っ越してきました質量分析装置（Q Exactive plus、図 3）、明暗サイクル同調用のマウス飼育設備（図 4）、そして生物発光リズムの測定装置などをお見せできると思います。

恩師のおかげで順調なスタートになったとは言ってもやはり、引っ越しを含めて研究室のセットアップには莫大な費用がかかります。とても不安な中で独立を迎えましたが、ちょうど初年度にいくつかの研究費に採択していただきました。その中でも学術変革領域 B に領域代表として採択され、新しく「時間タンパク質学（*chrono-proteinology*）」という研究領域を発足いたしました。概日時計分野では、時計遺伝子がクローニングされて転写フィードバック制御が提唱され、2017 年にはノーベル賞が授与されました。しかし 24 時間振動を生み出しているのは本当に転写リズムなののでしょうか。例えば、シアノバクテリア KaiC の *in vitro* リズムは有名ですが、KaiC が保存されていない真核生物においても、除核しても（つまり転写リズムがないはずの条件においても）24 時間周期のリズム現象が観察されており、やはりタンパク質が「時」を測っている可能性に着目しております。つまり、転写フィードバックは時計の機能を出力するのに必要な、いわば時計の針の役割を担うのに対して、転写を必要としないようなメカニズムが「概日クォーツ（*circadian quartz*）」として 24 時間リズムを生み出していると考えています。概日時計に限らず、このようにタンパク質の物性そのものが「時」を生み出しているような生命現象に焦点を絞り、その分子メカニズムを追究する研究領域を時間タンパク質学（*chrono-proteinology*）と名付けました。領域メンバーを紹介いたします。A01 班は吉種が研究代表を務め、時計タンパ

<sup>✉</sup> yoshitane-hk@igakuken.or.jp

ク質の相互作用リズムと翻訳後修飾コードという課題名で、マウスを用いた生化学解析を展開します。A02 班は元石浦ラボの松尾拓哉さん@名古屋大学が研究代表を務め、上述した除核条件でも光合成リズムが観察される巨大単細胞緑藻カサノリという極めてユニークな実験材料を用いて、24 時間リズムを生み出すタンパク質振動子を探索します。京都大学の小山ラボ出身の村中智明さんに分担者として加わっていただき、強力なバックアップをしてもらっています。A03 班は分子研の秋山ラボの向山厚さんが研究代表を務め、生命の時間を宿す機能的 KaiC ホモログの探索技術の開発という課題名で研究を推進します。分担者には本領域のメンター的な存在でもあり、当初からタンパク質の分子特性に着目してきた八木田先生@京都府立医大に参画してもらっています。ここまでは24 時間リズムの研究が中心ですが、本領域では circadian に狙いを定めず、広く「時」を生み出しているような生命現象に着目します。そこで A04 班では、Amita Segal ラボで睡眠を誘導する分子を同定し、Nemuri と命名した戸田浩史さん@筑波 IIIS が研究

代表を務め、Nemuri 複合体の同定とその物性の理解を目指します。東京大学の上田ラボの大出晃士さんに分担者として参画してもらい、睡眠という現象にタンパク質レベルで切り込みます。図 5 に示したのは領域ロゴです。本領域のコンセプトでもある「時」という漢字を、タンパク質の立体構造で表現し、その周囲を時計盤で囲いました。またよく見ていただくと、「時」という漢字の中でも「日」は黄色、「土」は赤色、「寸」は青色で表現しており、まるでタンパク質の三量体のようにも見えるデザインです。赤いアルファヘリクス構造や青いベータシート構造にもご注目ください。詳しくは領域 HP をご覧いただければ幸いです (<https://chronoproteinology.org>)。2022 年 2 月 18 日には、領域のキックオフシンポジウムも開催し、アンケートの結果からも多くの学会員の方にご参加いただけたようです。この場を借りて感謝申し上げます。今後も時間生物学分野を盛り上げていけるように微力ながら邁進したいと思いますので、どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

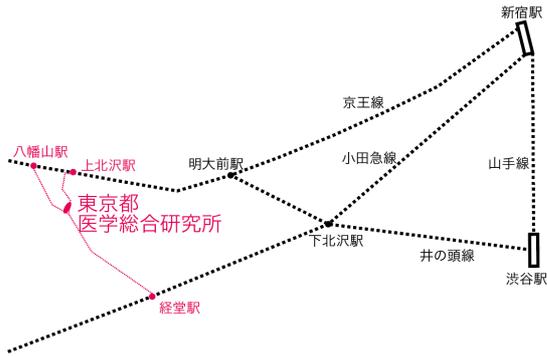


図1 医学研の立地  
 東京都医学総合研究所は新宿から京王線または小田急線でアクセス可能です。



図2 医学研の外観図  
 東京都医学総合研究所は比較的新しいキレイな研究所です。

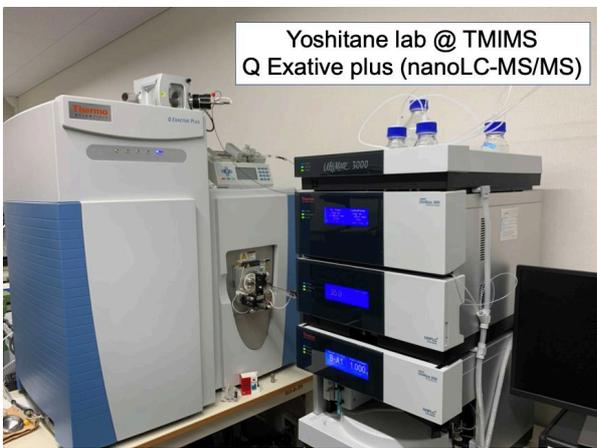


図3 質量分析装置  
 タンパク質生化学と質量分析を組み合わせた研究を推進しています。



図4 マウス飼育設備  
 LD エントレインやマウス行動リズムを測定する飼育装置。

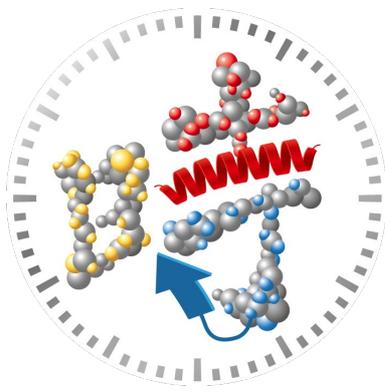


図5 時間タンパク質学の領域ロゴ  
 領域コンセプトを表現したこだわりの領域ロゴです。



図6 研究室のメンバー

## 日本時間生物学会第 28 回学術大会開催報告

竹村 明洋<sup>✉</sup>

琉球大学 理学部 海洋自然科学科

2021 年度の第 28 回日本時間生物学会学術大会を無事終えることができました。大会に参加していただいた皆様にまずはお礼を申し上げます。今年度の学術大会は 2021 年 11 月 20 日と 21 日に沖縄県市町村自治会館での対面形式をメインとし、シンポジウムとポスター発表にオンライン配信を併用するハイブリッド形式と致しました。開催準備を行っていた夏前には新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の終息が見通せず、緊急事態宣言が発出しているような状況下で様々な国内学会がオンラインでのみの開催となる中ではありましたが、開催最終決定を大会開始の 2 ヶ月前と決めて COVID-19 の感染状況に一喜一憂しておりました。幸いなことに、COVID-19 の第 5 波が 9 月中旬から終息の兆しを見せ始めたことから、当初予定通りに対面形式をメインとした学術大会の開催を決断しました。結果的にではありますが、学術大会開催時期においては COVID-19 の感染状況は落ち着いており、今年度の学術大会では感染者を出すことなく終えることができました。

2021 年の学術大会は沖縄開催ということもあり、テーマを「南視点の時間生物学」としてシンポジウム等のいくつかの企画に沖縄らしさを出すことにしました。参加総数 378 人 (オンライン参加者含む)、ポスター演題 124 題、シンポジウム 6 個、特別講演 2 題、奨励賞講演 2 題、総会と表彰式を開催しました。ただ、沖縄らしくビーチパーティーを懇親会として企画していたのですが、沖縄県新型コロナ感染症対策の

基本方針に従って 3 蜜を避ける観点から断念しなければならなかったのは残念でした。また、Tobias S. Kaiser 博士 (Max Plank Institute for Evolutionary Biology) の体調不良のために特別講演ができないことが開催 1 ヶ月ほど前に判明しました。いろいろ議論した中で、特別講演の代わりに本学会を支えていただいた 3 名の先生 (深田吉孝先生、沼田英治先生、富岡憲治先生) の対談を企画しました。急遽企画した対談ではありましたが、先生方のお人柄や関係がわかるとともに、これから時間生物学を担っていく若い研究者へのメッセージ等もいただき、大変有意義なものになったと自負しております。遠方での学会ということもあり、学生への旅費援助も少額ではありますが、できたことは良かったと思っています。大会終了後には、参加した多くの方々から対面での学会を行ったことへのねぎらいのお言葉を頂き、たいへん感謝しております。大会ホームページ (<http://jsc28.okinawa>) はしばらく残しておきます。

最後になりますが、本大会を開催するにあたり様々な方々や企業からのご支援とご協力を頂きました。また、琉球大学の学生やポストクの皆さんの献身的な協力もありました。この場を借りてお礼申し上げます。

にふえーで一びる、またん めんそーれ  
(沖縄方言で、ありがとう、またおいでください)

✉ takemura@sci.u-ryukyu.ac.jp



写真 サポートしてくれた学生達との記念撮影（学術大会終了後）



写真 対面で行った学術大会の様子

## 第 28 回日本時間生物学会学術大会に参加して

江藤 太亮<sup>✉</sup>

九州大学 大学院芸術工学研究院

COVID-19 によるパンデミックが少し落ち着きを見せた 2021 年 11 月 20—21 日、琉球大学竹村明洋大会長のもと、第 28 回日本時間生物学会学術大会が沖縄県市町村自治会館にて開催されました（写真 1）。COVID-19 のパンデミックが始まって以降、学術大会が軒並みオンライン開催となる中、久方ぶりのオンサイト学会に心を躍らせながら沖縄へと向かいました。

第 28 回日本時間生物学会学術大会は、「南視点の時間生物学～New Insight of Chronobiology from the South～」をテーマに、6 つのシンポジウム、2 つの特別講演、ポスターセッションで構成されており、大変充実した大会となっておりました。コロナ禍での開催ということもあり、参加者の手指消毒及び検温、ホールの収容人数を制限し間隔を空けた座席配置、ポスター会場の人数制限、オンライン配信も併せて行うハイブリット形式など感染対策が徹底されており、運営されている方々の環境整備に対する大変な配慮を感じました（写真 2, 3）。いずれのシンポジウム、講演ともに素晴らしく心惹かれるものばかりで全てを聴講しなかったのですが、並行して開催されていたシンポジウムもあり、ここでは私が参加したセッションに触れながら本大会を振り返ってまいりたいと思います。

シンポジウム 1「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」では田原優先生（早稲田大学）と三島和夫先生（秋田大学）の座長のもと、若村智子先生（京都大学）・橋本英樹先生（株式会社プロアシスト）・柴田重信先生（早稲田大学）・上田泰己先生（東京大学）が社会実装を見据えた自身の研究成果や今後の課題についてご発表くださいました。コホート研究によるリアルワールドデータの蓄積とそれらの解析による生活者へのフィードバック、在宅利用のための小型脳波計や睡眠ステージの AI 判別、食事記録アプリによるデータ蓄積と時間栄養学視点による個人健康管理システムの創出、高感度・高特異度を有するウェアラブルデバイスの開発や脳機能のセンサーとし

て見る睡眠脳波のモニタリングなど、多くの興味深いキーワードが飛び交いました。未だに整理ができていない部分もありますが、時間生物学的研究の成果を如何に社会に、生活者に還元していくかを考えるうえで非常に重要な議論を拝聴することができ、大変有意義な時間を過ごさせていただきました。

ポスターセッションでは、「小学生におけるクロノタイプと概日リズム位相との関連性：成人との比較」と題して発表させていただきました（写真 4）。夜になると分泌し始めるメラトニンの分泌開始時刻（DLMO）は概日リズム位相の指標として用いられていますが、厳密な照明条件のコントロールと数十分間隔の唾液もしくは血液採取が必要であり、大変な労力がかかります。この DLMO を、クロノタイプを特定するための質問紙から推定できないかという発想から行ったのが本研究でした。オンライン開催の学会とは異なり、実物のポスターを目の前に多くの先生方と議論できるというのは、やはりとても楽しく、より深い議論ができたように思います。こうしたオンサイトの学会が気兼ねなく開催できる日が 1 日でも早く来ることを願うばかりです。

シンポジウム 3「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」では高江洲義和先生（琉球大学）と駒田陽子先生（明治薬科大学）の座長のもと、松井健太郎先生（国立精神・神経医療研究センター）・中尾篤人先生（山梨大学）・駒田先生・榛葉旭恒先生（京都大学）・谷岡洸介先生（東京医科大学）・水光貴彦先生（ライオン株式会社）と多くの先生方が、COVID-19 パンデミック下における睡眠問題について取り上げ、研究の成果をご発表くださいました。COVID-19 パンデミック下での行動制限により、睡眠時間の増加や社会的時差ボケの減少など、睡眠にとって良い影響があるように見える一方で、これらの変化の背景には生活リズム自体の後退が関係しており、子どもに関して言えば、いざ学校が再開してもリズムが戻らず登校できない場合があるという報告には非常

✉ taisuke.eto.820@gmail.com



写真 1. 会場の沖縄県市町村自治会館



写真 2. ホール内の様子



写真 3. ポスター会場混雑時の案内

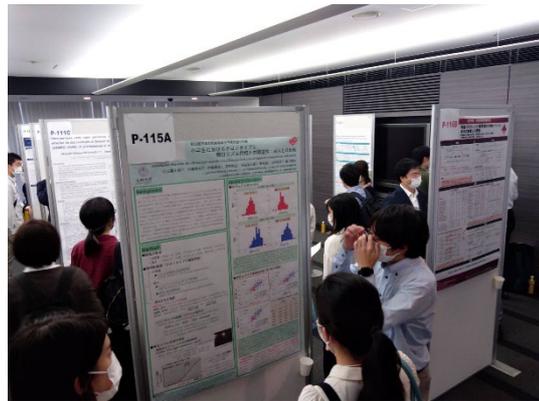


写真 4. ポスター発表の様子  
(筆者はポスター右側)

にショックを受けました。時間生物学の研究者として、また子どもを持つ親として、現代社会の睡眠問題に対して何ができるのかを考えさせられるセッションとなりました。

シンポジウム 6「生物にとって夜の光とは：月光から人工照明まで」では樋口重和先生（九州大学）と竹村明洋先生（琉球大学）の座長のもと、竹村先生・越智信彰先生（東洋大学）・霜田政美先生（東京大学）・羽鳥恵先生（名古屋大学）・樋口先生が、光と生物時計の関係性や光害をテーマに研究成果のご発表や議論をされていました。各先生方の研究対象はそれぞれ虫や魚、マウス、ヒトと多様であり、またその研究内容も、月が関係する魚類の産卵リズム、光害の観点から考える質の良い照明とは、虫の光選好性を利用した光防除技術、メラノプシンの薬理的コントロール、夜の人工照明がヒトの体内時計に与える影響の個人差、といったように多岐にわたり、大変勉強になるとともに、私が行っている研究の分野をリードする先生方ば

かりで、今後の研究活動に対する活力が湧いてくるようなセッションとなりました。

参加したセッションの内容をここまで簡単に振り返ってまいりましたが、時間生物学を軸とした多様な研究や議論に触れることができた非常に有意義で充実した大会であったと改めて感じました。また何よりも沖縄という素晴らしい場所で、オンサイトで学会が開催されたことが本大会をより一層盛り上げる要因になっていたかと思います。昨今の情勢の中、このような大会を開催するためには多大なご苦勞があったかと存じます。大会長の竹村明洋先生をはじめ、本大会の企画運営に携わった先生方、関係者の皆様には心より感謝申し上げます。そして、このような参加執筆の機会を賜りました編集委員の皆様には深く御礼申し上げます。沖縄大会に続き、次同学術大会にも現地で参加できることを願ひまして、結びとさせていただきます。

## 第 28 回日本時間生物学会学術大会に参加して

片田 祐真<sup>✉</sup>

名古屋大学 大学院生命農学研究科 動物科学専攻 動物統合生理学研究室

2021 年 11 月 20 日（土）～21 日（日）に沖縄県市町村自治会館で開催された、第 28 回日本時間生物学会学術大会に参加させていただきました。学会参加記の執筆役としてお声がけいただいたので、簡単ではありますが感想を綴らせていただきます。

2020 年に引き続き、2021 年もコロナウイルスの流行と、それによる緊急事態宣言およびまん延防止等重点措置が断続的に発生している状況下にあります。学会開催前の夏にもデルタ株の流行があり、11 月に控える本会もオンラインのみの開催になってしまうのではないかと不安を感じていました。しかし、私の心配をよそに、コロナウイルスの流行は一旦ピークアウトし、本学会はオンライン・対面のハイブリッド開催という形になりました。このような状況下で対面参加できたことは、非常に幸運なことだったと思います。

本学会のプログラムとしては、様々なテーマに沿った講演が行われるシンポジウムが 1 日目の午前と 2 日目の午前・午後に分けて企画されていたほか、ポスターセッションが 1 日目の午後で開催されました。どちらもコロナウイルス対策のため場所や人数に制限がありましたが、定められた規則のなかで大いに盛り上がることができました。

シンポジウムについては、本学会のテーマであった「南視点の時間生物学」に関連付けた発表が随所に見られたのが、とても印象に残っています。特に、竹村明洋先生の熱帯性魚類の産卵と月光についてのご講演は、その土地での研究を直に聞くことの面白さもさることながら、私自身が月に関連した生物リズムを示すクサブグを対象に研究を行っていることもあり、熱帯性の魚類がどのように月の情報を利用しているのかについて、非常に興味深く拝聴させていただきました。

他の先生方の発表も素晴らしい内容ばかりでした。個人的には、長い時間単位を扱った研究が特に記憶に残っています。一つは、野津了先生のジンベエザメに

ついでの研究で、20 年以上の継続飼育からオスの性成熟や繁殖の季節性を追っており、時間の尺度のあまりの大きさに愕然としました。研究対象を考える時、どうしても人間が生きる時間の尺度に囚われてしまっていますが、その枠から一步飛び出した研究で、関わった方々の地道な努力に感銘を受けました。もう一つは、沼田英治先生のコオロギの生活史の緯度による変異と温暖化についての研究です。半世紀前に行った研究を、半世紀たった今、再度検証することで気候変動の影響や生態の特性を評価されていましたが、巨人の肩の上に立つといった言葉に代表されるような、過去の積み重ねの上に新たな知見を生むことを地で行くような研究だと感じました。私自身も数十年後に誰かの発見の土台になれるような研究をしていきたいと改めて感じた講演でした。

ポスター発表では、自身の研究について様々な人と議論することができ、とても有意義な時間を過ごせました。実は、長引くコロナ禍で多くのイベントがオンライン開催になっていたこともあり、本大会は私にとって初めての対面で参加する学会でした。そんな経緯もあり、発表前は上手くやり遂げることができるか不安だったのですが、蓋を開けてみればとても楽しく議論をすることができました。一方で、これは私の個人的な課題になるのですが、ポスターの議論に参加する際の時間配分が難しく、沢山のポスターを回ることができませんでした。ポスター間のスムーズな移動は今後の課題として、場数を踏んで少しずつ向上させたいと思います。総じて、非常に楽しいポスターセッションとなりました。また、大変光栄なことに、ポスター賞を頂くことが出来ました。ありがとうございました。

このように非常に楽しませていただいた本学会でしたが、この実現は様々な人のご尽力なくして成り立たなかったと思います。まず、対面を含めたハイブリッド開催を進めてくださった大会関係者の皆様、ありがとうございました。コロナウイルスに配慮し、会場

✉ katada.yuma.b5@s.mail.nagoya-u.ac.jp

の人数制限や中継を用いた複数会場での同時進行など、オンラインのみの開催よりもさらに入念な準備が必要であったかと推察いたします。また、本学会では様々な学生さんのお話を聞くことが出来ましたが、学生旅費支援なくして、ここまでの盛況はなかったかと

思います。ご支援いただきまして、ありがとうございました。様々な人のご尽力のおかげで、沖縄での学会を存分に満喫することが出来ました。繰り返しになりますが、関係者の皆様、交流して下さった皆様、本当にありがとうございました。



会場の前の著者

## 第 28 回日本時間生物学会学術大会にオンライン参加して

佐藤 蓮<sup>✉</sup>

北海道大学 教育学部 生活健康学研究室

この度、学会参加記を執筆します、北海道大学山仲研究部の学部 4 年の佐藤蓮と申します。昨年度初めて学術大会にオンラインで参加し、学術大会がどのようなものなのかもわかっておらず、戸惑っていた記憶があります。今年度は 2 回目の参加で、さらに初めてのポスター発表(P-73A. Effect of daily exposure to a new cage with a running-wheel on circadian rhythms of *Period1* expression in central and peripheral clocks in mice under constant darkness)も控えていたため、良い緊張感を持って参加できました。今回の参加記では、オンラインでの参加感じたことを記したいと思います。

新型コロナウイルスのいわゆる第 4 波が落ち着きを見せていた 2021 年 11 月 20 日と 21 日に、私の住む北海道から遠く離れた沖縄で日本時間生物学会学術大会が開催されました。前回大会はオンラインのみの開催でしたが、今回は現地とオンライン両方でのハイブリッド開催となりました。ぜひ沖縄に行きたかったのですが、道外に出ることへの不安を抱えていたためにオンラインでの参加を決めました。

初日の朝 9 時、私は研究室でパソコンに向い、Zoom を立ち上げました。前回大会とは異なり、Webinar 形式でした。誰かのマイクが急にオンになるなどのアクシデントが起こらなかったのも、2 日間を通してストレスを感じることなく参加ができました。私は今まで対面の学術大会に参加したことがありませんが、発表スライドは Zoom の方が見やすいのではないかと思います。また、ラボメンバーがすぐそばにいたので、気になった点があればすぐにラボメンバーとディスカッションできるという点は、オンライン参加故のメリットと言えるのではないのでしょうか。さらに、同時進行しているシンポジウムの行き来がしやすいこともオンライン参加の良い点かと思えます。現地では会場から会場を歩かなければならないところを、ワンク

リックで移動できてすぐにシンポジウムを開けるのは技術の進歩を感じます。ただ、Webinar 形式だからだったのか、現地の参加者が多かったからなのか、Zoom での質問がほとんど拾われなかったことは少し残念に思っていました。

ポスターは第 27 回学術大会と同様クラウドにアップされ、時間を気にせずじっくりと閲覧することができました。情報漏洩の観点からは難しいことなのかも知れませんが、今後新型コロナウイルスの感染拡大が収束し、学術大会が現地のみで開催されるようになってもクラウドにもアップロードしておく形は残してもいいのではないかと思います。私のポスター発表は Zoom で行われました。自分の発表ルームに入った時は、発表への緊張と自分が取り組んできた研究の成果を初めて発表できる興奮が入り混じった状態でした。同時に、誰も自分の発表に来てもらえなかったら悲しいなという不安も感じていました。不安は的中し、発表時間中の 1 時間は誰も来てもらえず、悲しみと孤独で心が折れそうでした。私の発表の後枠の方はオンラインでの発表ではなさそうだったので、根気強く待ちました。すると、早稲田大学の原田先生と京都府立医科大学の田宮先生のお二方が来てくださり、私の拙い発表を最後まで聞いてくださり、質問もたくさんいただきました。最後にはお二方ともから「面白い」と言っていただき、非常に嬉しく感じたことを鮮明に覚えています。同時に、現地参加がメインとなる学会でのハイブリッド開催においては、現地の学会会場とオンライン会場との相互交流が難しいように感じました。

最後に、現地での参加の方がほとんどであったにも関わらず、オンラインでの参加も可能にくださった大会関係者の皆さまには心から感謝申し上げます。次回の宇都宮での大会は、現地で参加し、多くの先生方とディスカッションできることを願って、私の参加記の結びとさせていただきます。

✉ ren0119seigoro@eis.hokudai.ac.jp

## 生物リズム若手研究者の集い 2021 に参加して

左倉 和喜<sup>✉</sup>

基礎生物学研究所 進化発生研究部門

2021年11月22日沖縄県那覇市の沖縄青年会館で開催された生物リズム若手研究者の集い2021に参加しました。昨今のコロナ情勢によりオンラインでの講演会が多かったのですが、本集会には現地参加したため参加者や講演者と直接話すことができ、有益な時間を過ごすことができました。本集会は、3部に分かれた講演と、参加者全員が自己紹介を行うフラッシュトーク、そして参加者が少人数でグループを組み議論し合うグループディスカッションで構成されていました。

一題目の講演者は榎木亮介先生でした。「研究者として生きる術」という題目で自身の研究者人生の話を交えながら、主に科研費等の申請書を書く上での心構えを教えてくださいました。私自身はこれまで主に日本学術振興会特別研究員に応募したことがないため申請書を書くという経験が少なかったこともあり、非常に参考になりました。榎木先生とは、本集会以前に生理学研究所が主催するセミナーにオンラインで参加した際に先生の研究内容を伺ったことがある程度の面識しかなく、直接お話したことがありませんでした。しかし、本集会で直接お会いでき、榎木先生の方から「やっとリアルで会えましたね」と言っていたことは非常に嬉しかったです。

二題目の講演者は小島渉先生と柴田亮さんでした。お二方ともカブトムシを研究対象としておられます。私も今年度からカブトムシを使った研究を始めており、小島先生とは以前から連絡をとっていました。ただコロナの影響で直接会ったことはなかったのですが、本集会で初めてお会いし話すことができ嬉しかったです。また講演前後の休憩時間にカブトムシ研究に関して小島先生と意見交換できたことは非常に有益でした。一方、柴田さんは小学生ながら根気強くカブトムシを野外観察し、国際誌に論文が出版されるほどの方です。本集会ではその内容で講演されました。カブトムシが夜行性であることは広く知られていますが、シマトネリコに集まるカブトムシは昼間でも観察されるとのことです。柴田さんはこの理由として、シマトネリコの樹液を採餌するカブトムシが満腹になるまでに多くの時間をかけてしまうからではない

かと考えられていました。事前に柴田さんの研究内容については論文を読んで知っていましたが、いくつか感じていた疑問点を直接質問することができ非常に勉強になりました。

最後の講演者は深田吉孝先生です。深田先生は、自身の研究内容に加え科研費等の申請書の書き方を説明されました。さらにこれからの時間生物学会をどうしていくべきかについて、参加者とのディスカッションも行われました。私は以前から、時間生物学会にシンポジウム以外の口頭発表がないことについて疑問に思っており、この期にその理由を質問させていただきました。時間生物学会の日程上の制限から口頭発表の時間を確保することが難しいという理由を伺い納得しました。その他にも様々な意見が出ましたが、どれも今後の時間生物学会を考える上で重要なものであり、深く考えさせられました。

合間に行われたフラッシュトークでは、参加者が事前に用意してきた自己紹介用スライドを使って、持ち時間1分で自己紹介を行いました。参加者がどのようなことを研究していてどういう趣味をもっているのかなどが一度にわかるため、交流を深める上でも非常に有益でした。

そしてグループディスカッションでは、参加者が少人数でグループを組み、現在行っている研究内容を紹介し合い議論しました。私が参加したグループでは、植物から昆虫、哺乳類、そして数理レベルから分子レベル、行動レベルまで様々な観点から「生物リズム」という共通のキーワードを基軸として盛んに議論が行われました。時間生物学の学際性を思う存分感じることができました。

私にとって生物リズム若手研究者の会への参加は、今回が初めてでした。本集会に参加して最も良かったことは、これまでオンラインでしか話したことがなかった方と現地で話すことができたことでした。また本集会は1日限りでしたが過去の集会は2日間にわたって行われていたようです。コロナが終息し、従来のように長期間での開催が行われることを祈っております。

✉ kazuki@nibb.ac.jp

## 生物リズム若手研究者の集い 2021 参加記

陳 佳旭<sup>✉</sup>

明治大学 農学部 動物生理学研究室

この度、私は生物リズム若手研究者の集いに参加させていただきました。現在私は、大学院博士前期課程1年生で、学部4年生の時もこの集いに参加しました。4年生の時ではオンラインで行われていたため、対面での参加は今回が初めてでした。対面ではどのように行われるかは分からないため、正直、最初は参加しようかどうか迷いましたが、今となっては参加してとても良かったとしみじみ感じています。

今回の講演では色々な話を聞くことができました。その中で私は、榎木先生の「研究者として生きる術」と題したお話がとても印象に残りました。研究費を申請するために、どのような文章を書けばより審査が通りやすくなるのかのお話をされました。最初は自分とは縁遠い話かなと感じ、博士後期課程以上の先輩たちに必要な話だと思っていました。しかし、話を聞いているうちに、自分の研究生活においても非常に大事な話だと感じました。榎木先生は、いかに研究を分かりやすくまとめ、そしてその研究が人にどのように役に立つかということをより簡潔に伝えられるような文章の書き方を教えてくれました。研究費の申請は今の私にとってあまり関係のない話ですが、文章の書き方については普段の研究生活でも活かすことができ、また、自分の研究は人々の生活に繋がっていることを改めて気づくこともできました。私が今後就職しても博士後期課程に進んでも、非常に役に立つお話であると思いました。また、榎木先生は研究というのは何をやっているかが大事なのではなく、どこで誰と一緒にやるのが大事であるということもおっしゃっていました。研究内容はもちろん、研究メンバーも大事ということを教えてくれました。共に勉強し、共に進む仲間の大切さを改めて感じました。また、私は恵まれている環境にいることも改めて実感できました。

今回は、初めて対面でのグループディスカッションも経験しました。オンラインの時と比べ、より詳しく他の人の研究を聞くことができました。皆さんはそれぞれ違う大学や研究室に所属しているため、研究対象も異なります。私と同じくマウスを扱っている人もい

れば、魚や植物、またはショウジョウバエを扱っている人もいました。他の生き物や分野についての知識が乏しいため、基礎的な質問しかできませんでした。しかし、皆さんが噛み砕いて説明してくださったため、とても分かりやすく、プレゼンの仕方も勉強になりました。また、カブトムシの研究をされている柴田先生と小島先生が私たちのグループディスカッションに参加していました。柴田先生はまだ小学生で、私たちの研究内容に触れたこともあまりないことにもかかわらず、凄まじい集中力で話を聞いてくれました。改めて、研究者の姿勢を持っていることは年齢や分野に関係ないことを感じました。私たちは学歴や年齢に関係なく、一研究者という立場、かつ同じ目線で交流することができました。

この集いに参加させていただき、私は多くの話を聞くことができました。この素敵な経験は今後の研究や生活に良い影響をもたらしてくれると思います。



海の前で見かけた沖縄県民の黒猫

✉ cf210423@meiji.ac.jp



休み時間に海を見に行きました



第28回日本時間生物学会学術大会の会場での研究室メンバーの集合写真

# 2021 年度日本時間生物学会学術奨励賞 選考結果

## 選考経緯

基礎科学部門には4名、臨床・社会部門には2名の応募がありました。いずれの応募者も時間生物学に貢献のある立派な業績を有しておられ、非常にレベルの高いコンペになりました。業績の査読は委員長を含めて5名の選考委員が独立して行い、研究業績、将来性、学会活動歴等を勘案して総合的に評価しました。

審査の結果、以下の2名の方々に2021年度日本時間生物学会学術奨励賞を授与することが決定しました。

### 基礎科学部門

池上 啓介 氏

(愛知医科大学 医学部生理学講座)

基礎科学部門の受賞者である池上啓介氏は、魚類血管囊の季節センサー機能、光周反応における甲状腺刺激ホルモン TSH の糖鎖修飾の役割をはじめ時間生物学分野の発展に貢献する独創的で質の高い多くの業績があり、所属した4つの研究室で精力的に研究活動を継続している点が高く評価されました。国内外での学会発表、学術大会の運営や若手研究者の集い世話人、学会編集委員など学会活動への貢献度も高く、本学会の将来を担う有為な人材として学術奨励賞を授与するにふさわしいと評価されました。

### 臨床・社会部門

田原 優 氏

(早稲田大学 理工学術院)

臨床・社会部門の受賞者である田原 優氏については、時間栄養学を主たる研究領域とし、食事の頻度や栄養素、絶食時間の長さがリズム同調及ぼす影響に関する良質な基盤的研究を数多く行われました。加えて時間制限給餌による神経変性疾患の予防効果など臨床への橋渡し研究も積極的に進めている点が高く評価されました。また、田原氏も学術大会の運営や若手研究者の集い世話人など学会活動への貢献が大きいことは皆さんよくご存じの通りです。本学会の将来を担う有為な人材として学術奨励賞を授与するにふさわしいと評価されました。

2021 年度日本時間生物学会学術奨励賞 選考委員会 (五十音順)

小島志保子

駒田陽子

中村渉

沼田英治

三島和夫 (選考委員長)

## 『第 29 回（2022 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 2022 年 12 月 3 日（土）、4 日（日）に宇都宮大学で開催される第 29 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：2022 年 9 月 2 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 糸 和彦  
E-mail: kume@phar.nagoya-cu.ac.jp

応募書類：書類には下記の内容を記載して下さい。

1. 希望審査部門（基礎科学部門、臨床・社会部門のいずれかを明記）
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 2022 アショフ・ホンマ記念財団設立 10 周年記念シンポジウム

期日：2022 年 8 月 12 日（金）～ 14 日（日）  
場所：京王プラザホテル札幌、北海道大学学術交流会館

## 【プログラム】

### 8 月 12 日（金）京王プラザホテル札幌

午後 1 時 授賞式

午後 1 時 10 分 受賞講演 Amita Sehgal 博士

午後 2 時 10 分 選考委員長祝辞 Johanna Meijer 博士

午後 2 時 30 分 受賞記念シンポジウム：概日リズムと睡眠

1. Kazuhiko Kume 博士
2. Arisa Hirano 博士
3. Hiroki R. Ueda 博士
4. Johanna Meijer 博士

午後 5 時 30 分 受賞記念講演：Carl Johnson 博士

### 8 月 13 日（土）北海道大学学術交流会館

午前 9 時～12 時 シンポジウム（1）：概日時計と環境周期

1. Ralph Mistlberger 博士
2. Megumi Hatori 博士
3. Yujiro Yamanaka 博士
4. Wataru Nakamura 博士

午後 12 時～1 時 30 分：ランチョン・ポスター

午後 1 時 30 分～2 時 30 分 特別講演（1）：Martha Merrow 博士

午後 2 時 30 分～5 時 30 分 シンポジウム（2）：概日時計の機能

1. Henrik Oster 博士
2. Naohiro Kon 博士
3. Tsuyoshi Hirota 博士
4. Kazuhiro Yagita 博士

午後 6 時 30 分～9 時 懇親会：京王プラザホテル

### 8 月 14 日（日）北海道大学学術交流会館

午前 9 時～12 時 シンポジウム（3）：概日時計の振動機構

1. Michael Hastings 博士
2. Hikari Yoshitane 博士
3. Sinobu Yasuo 博士
4. Masao Doi 博士

午後12時～1時30分 ランチョン・ポスター

午後1時30分から2時30分 特別講演(2) Ken-ichi Honma 博士

午後2時30分～5時30分 シンポジウム(4): 視交叉上核の構造と機能

1. Rae Silver 博士
2. Yasufumi Shigeyoshi 博士
3. Michihiro Mieda 博士
4. Sato Honma 博士

### 【シンポジウム参加希望者】

参加登録: 7月31日締切

登録料: 8,000円 (抄録集、ランチョン・ポスター、懇親会代金を含む)

授賞式、シンポジウムはオンラインでも視聴できます。希望の方は申し込んで下さい。

参加登録5月以後、アショフ・ホンマ記念財団 Website よりお願いします。

### 【シンポジウム事務局】

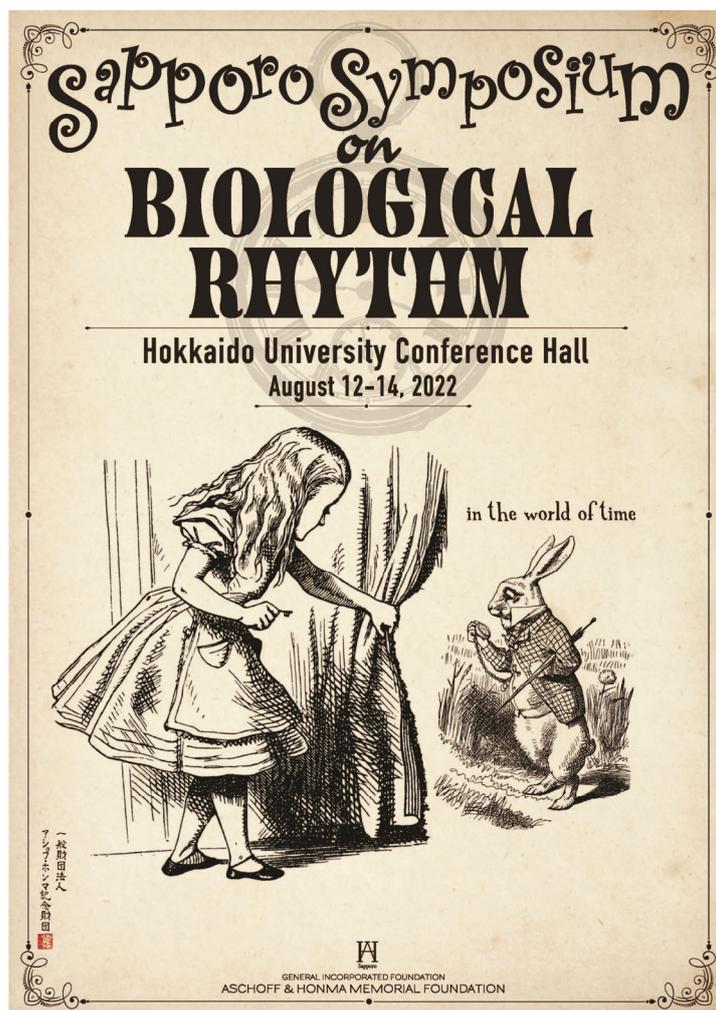
アショフ・ホンマ記念財団事務

担当 斉藤直子

Website: <https://aschoff-honma.wixsite.com/ahmf>

電話: 011-520-2345

Email: [nasa.ahmf@gmail.com](mailto:nasa.ahmf@gmail.com)



# 時間生物学講座

アショフ・ホンマ記念財団では、2022年4月より、本間研一北海道大学名誉教授による時間生物学講座をZoom形式で開催中です。時間生物学の初学者向けに、この分野の研究者必読の古典論文をやさしく解説するものです。詳細は、以下リンクをご参照ください。<https://aschoff-honma.wixsite.com/kouza>

## 【第一部 ピットンドリックを読む】

2022年4月4日～7月25日、月曜日 朝7時30分～8時30分

時間生物学の基礎を築いた C. Pittendrigh と S. Daan の名著

「A functional Analysis of Circadian Pacemakers in nocturnal rodents」

(J. Comp. Physiol. A, 106:223-355, 1976) を中心に、15回にわたって Pittendrigh の学問を解説します。

- 第1回 4月4日 フリーラン周期の安定性
- 第2回 4月11日 フリーラン周期の履歴現象
- 第3回 4月18日 位相反応曲線の多様性
- 第4回 4月25日 位相反応曲線とフリーラン周期
- 第5回 5月9日 フリーラン周期の恒常性：重水
- 第6回 5月16日 フリーラン周期の恒常性：連続明
- 第7回 5月23日 アショフの法則と速度反応曲線
- 第8回 5月30日 リズム同調（1）
- 第9回 6月6日 リズム同調（2）
- 第10回 6月13日 スケルトン光周期
- 第11回 6月20日 概日ペースメーカーの時計特性
- 第12回 6月27日 スプリット現象
- 第13回 7月4日 ペースメーカーの機構：多数の結合した振動体
- 第14回 7月11日 ペースメーカーの機能：地方時刻と季節
- 第15回 7月25日 ピットンドリックのその後の理論展開と今日的意義

※ 受講申し込みは、講座開始も可能です。

## 【第二部 アショフ・ウェーファーを読む】

2022年9月5日～12月26日（予定）

ヒトの体内時計を発見した J. Aschoff/R. Wever の時間隔離実験室を用いた研究を、「The Circadian System of Man – Results of Experiments Under Temporal Isolation」(Springer-Verlag, 1979) をテキストとして、15回にわたり解説します。

## 賛助会員リスト

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

ブライトライト専門店	(向井嘉一)
一般財団法人 アショフ・ホノマ記念財団	(本間研一)
<b>Crimson Interactive Pvt. Ltd.</b>	(三上しのぶ)
三協ラボサービス 株式会社	(椎橋明広)
有限会社 ムクエスト	(山本敏幸)
株式会社 電制	(田上 寛)

日本時間生物学会事務局

# 執筆要領

2019年12月改訂

## 原稿について

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

原稿は、ワードプロセッサまたはコンピュータソフトを用いて作成してください。原稿のファイルを図表のファイルとともに、編集局へメールの添付書類にてお送りください（送り先：shigey@med.kindai.ac.jp）。メールで送信できない場合には、プリントアウトした原稿1部（図表を含む）とそれらのファイルを保存したCDROMなどを編集局へ送付して下さい（氏名を記載のこと）。ワープロソフトは一般に使われているものなら何でも結構ですが、使用したOSとソフトをお知らせください。図版等は、tif、jpg、pdf形式での投稿を推奨しますが、それ以外につきましては、編集担当者までご相談ください。図や写真をカラーで投稿頂いた場合も、印刷は白黒を基本とします。カラー印刷が必要な場合は、投稿時にお問い合わせ下さい。なお、非会員で総説または技術ノートを執筆いただいた場合、会費免除で1年間本学会会員になることができます。

2011年第1号より、発刊時に日本時間生物学会のホームページ上の学会誌コーナーに原則としてすべての記事をpdfファイルで閲覧することになりました。予めご了承ください。また、別刷は配布いたしません。公開に伴うメールアドレスの公開を見合わせたい方はご連絡ください。総説については医中誌Webに抄録が掲載されます。抄録掲載を許可いただけない場合はご連絡ください。総説は原則として発表済みの内容をもとに記載してください。本誌掲載後、著作権は日本時間生物学会に帰属するものとし、本学会の承諾なしに他誌に掲載することを禁じます。

## 1. 総説と技術ノート

- 1) 原稿の長さは、図、表、文献を含め刷り上がりで4～5ページ程度（1頁は約2100字と考えて下さい：横1行23文字で1頁46×2=92行）とする。
- 2) 第1頁に表題、著者名、所属及びその所在地、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス及び脚注（必要がある場合）を記す。
- 3) 第2頁に400字程度のアブストラクトを記入する。
- 4) 本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・とする。
- 5) 参考文献の数は特に制限しないが、50編以内が望ましい。参考文献は、引用順に通し番号を付けて文末にまとめて掲げる。本文中の引用箇所には、通し番号を上付きで示す。

（例）～による<sup>1</sup>、...である<sup>2,4</sup>。

- 6) 文末の参考文献の記載は、次のようにする（Nature誌と同形式）。著者が6名以上の場合は、筆頭著者名のみを記載し、以下は「*et al.*」と省略する。

〔雑誌〕 通し番号. 著者名 題名. 誌名, 巻数, ページ (発行年)

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

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

- 7) 表は原則として3～5程度とするが、必要に応じて増やすことができる。簡潔な標題と必要な説明をつけて、本文とは別の用紙に作成する。
- 8) 図は原則として3～5程度とするが必要に応じて増やすことができる。図には簡単な標題を付ける。図の標題と説明は別紙にまとめる。
- 9) 図及び表は、図1、図2、・・・、表1、表2、・・・の通し番号で表示する。
- 10) 図及び表を文献から引用した場合、引用を明記するとともに、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可をとっておく。

## 2. 研究室便り

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

## 3. リレーエッセイ

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

## 4. 留学体験記

留学などで滞在した研究室、訪問した研究施設、あるいは海外調査や見聞の紹介記事。写真があれば添付する。刷り上がりで2～4頁程度とする。

## 5. 関連集会報告

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

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

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

■「初めて自由継続リズムを見た人、ド・メランとその時代」と題して、沼田英治先生に寄稿いただきました。オジギソウの話、多くの方が講義や講演で触れられてきたのではないかと思います。かく言う私も、原著を読まないままに引用してきた不届き者のひとりです。時代背景も含めて解説していただき、たいへん勉強になりました。ありがとうございます。

■昨秋の沖縄大会からは、シンポジウム内容をまとめた総説、開催報告、参加報告と盛りだくさんです。遠隔参加した身としては、いいなあ、行きたかったなあ…と改めて思った次第です。次回大会では、みなさまとお目にかかれるでしょうか。マスクを外して、のびのびとお話できる日が待ち遠しいです。過日、小学生の子供に、マスク生活はもうたくさんという旨のことを言ったところ、もう慣れて気にならないから、どうでもいいと返されました。前はよかったと現状を不満に思っている限り、マスクが不要になっても普通に返るだけです。一方、今が普通だと思っていれば、マスクが不要になった時には、普通よりもずっといいと思えるはずです。たかが気の持ちようですが、幸せの見つけ方を考えさせられる会話でした。

(吉川)

■久ひぎのオンサイトで開催された沖縄学会からはや半年経とうとしていますが、第6波が直後からはじまり沖縄開催は非常に幸運だったかもしれません。大会中の深田先生の挨拶でお話された「この大会は波の間で開催された奇跡的な大会かもしれない」というお言葉が「フラグ」になってしまったのではないかとすら思えました。

■そんな中、参加記などの執筆を快くお引き受けいただいた先生方、本当にありがとうございました。参加記は現地参加の方だけでなく、Zoom参加の方の参加記も掲載できましたので、よろしければご一読ください。

■最近仙台に出張した際に大きな地震に偶然遭遇しましたが、大変揺れてホテルの部屋の中はひっくり返りました。東北地方の先生方、ご無事でしょうか？エレベーターやガスが止まる中で、現地の方の冷静な対応には驚嘆いたしました。翌日には問題なく朝食が出され、夕食で入った飲食店でも通常営業している印象でした。私は辛うじて帰宅難民になることは避けられましたが、予定していた新幹線は脱線し、空路に変更した空港でも一部壁などがはがれていました。現地のいち早い復興をお祈り申し上げます。

(池上)

■最終のPDF読んでいて幸せな気分になりました。美しいものができたと自信をもってお勧めできます。例によって私なんにもしていません。執筆者、編集委員の皆様頑張っていた。私、この方々に足を向けて寝られない。本日から地球の真ん中に足を向けて寝ることといたします。

■ド・メランの体内時計発見の本邦初の訳出とその解説を時間生物学会誌に投稿いただいたことは光栄なことでした。科学とは素晴らしいものですね。わくわくする。大河の源流を教えてください。”太陽の光がなくてもその動きを知ることができる”という推測、正鵠を射た見解です。科学の基本が冷静な目と情熱的なマインドによる観察にあることを教えてください。また南の学会ならではの”南の生き物シンポジウム”を誌上で再現していただきました。心浮き立つ沖縄での学術大会を思い出します。感染者数がちょうど谷間となっていて多くのヒトが現地参加できた。奇跡でした。今号、他にも総説、教室紹介など読み応えのある作品が満載です

■先日、生理学会で夜、仙台に到着し、ホテルでのんびりと風呂にはいっているときにぐらぐらとききました。入浴剤を入れた緑色透明なお湯がバスタブから飛び出しました。避難せねばと考え机の下にもぐりこもうと思ったのですが風呂場には机がない。そこで思いついたのがお湯の中にもぐることでした。しかし深さ40cmでは無理。裸では逃げろ、となったときに恥ずかしいので慌てて服を着てその日はそのカッコウのままほとんど朝まで寝ずにすごしました。さて、翌日の学会なのですが交通機関がほとんど止まったことも有り学会場にはほとんどヒトがおらず主にオンラインで行われました。正午より時間生物学関連のシンポジウムがありました。シンポジスト、座長、全員がオンラインで映像の中です。一方で会場のwifiがつながりにくいので、会場にやっとこさたどり着いた参加者は、映像を見ているだけで議論に参加できなかった。どちらが現実かわからない映画マトリックスのようなバーチャル世界が成立していたようです。一方、その翌日のシンポジウムでは、私を含む発表者全員現地に揃いました。スタッフ以外の聴衆は2人のみでしたが、それでも仲間うちで活発に議論してやっぱり対面は良いねと盛り上がったわけです。私、阪神大震災では震度7、東日本大震災ではなぜか東京出張で、震度5、帰宅難民となりました。そして今回は震度6に遭遇しました。また帰宅が困難になりました。妙な縁があります。憑かれているかもしれません。本年12月、宇都宮に向かう際には、体を清めお祓いを受けてからまいろうかと思えます。

(重吉)

時間生物学 Vol.28, No. 1 (2022) 令和4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

(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

(印刷所) Email : shigey@med.kindai.ac.jp  
名古屋大学消費生活協同組合 印刷・情報サービス部