

目次

巻頭言

「理事長就任にあたって ～時間生物学が目指すもの～」 …… 重吉 康史 …… 1

総説

「視交叉上核—あのころ」 …… 重吉 康史 …… 3

受賞論文

「概日リズム研究：分子から細胞、神経回路、個体まで」 …… 平野 有沙 …… 10

「最適な『生きる時間』をさぐる取り組み」 …… 志村 哲祥 …… 14

時間生物学メモリアルインタビュー

「日本時間生物学会初代理事長：高橋清久先生に聞く」 …… 聞き手：重吉 康史・駒田 陽子・桑 和彦 …… 19

研究室便り

「睡眠・生体リズム研究を行う精神医学教室として」 …… 鈴木 正泰 …… 31

「『リズム工学研究室』へようこそ」 …… 徳田 功 …… 33

「おとこ研究室放浪記」 …… 中村 孝博 …… 36

留学体験記

「Overseas Study Experience in America, Sweden and Japan」 …… Junfeng Chen …… 38

第 29 回日本時間生物学会学術大会関連

「第 29 回日本時間生物学会学術大会開催報告」 …… 飯郷 雅之 …… 41

「楽しくもあり学ぶことが多かった時間生物学会」 …… 由本 竜資 …… 43

「第 29 回日本時間生物学会学術大会 in 宇都宮」 …… 松本 昇子 …… 45

「生物リズム若手研究者の集い 2022 参加記」 …… 中里 真由子 …… 47

「生物リズム若手研究者の集いに参加して」 …… 阿部 潮音 …… 48

関連学会参加記

「第 12 回 都医学研シンポジウム時間タンパク質学とパラメトリク翻訳の融合 に参加して」 三宅 崇仁 …… 49

「The Michael Menaker Memorial Symposium」 …… 吉川 朋子 …… 51

関連学会参加記

「第 30 回日本時間生物学会学術大会のお知らせ」 …… 桑 和彦 …… 54

第 21 回（2022 年度）日本時間生物学会学術奨励賞の選考結果と経緯 …… 三島 和夫 …… 56

第 21 回（2023 年度）日本時間生物学会学術奨励賞公募のお知らせ …… 岩崎 秀雄 …… 57

事務局報告 …… 桑 和彦・小山 時隆 …… 58

日本時間生物学会会則 …… 61

賛助会員リスト …… 66

執筆要領 …… 67

編集後記

日本時間生物学会

理事長 重吉 康史

副理事長 岩崎 秀雄 小山 時隆 駒田 陽子

事務局長 小山 時隆 **監査委員** 中村 渉

理事

飯郷 雅之 岩崎 秀雄 遠藤 求 岡村 均 小山 時隆 小島 志保子
駒田 陽子 佐竹 暁子 志賀 向子 重吉 康史 柴田 重信 土居 雅夫
樋口 重和 本間 研一 三枝 理博 安尾 しのぶ 吉川 朋子 吉種 光

編集委員会：吉川 朋子 (委員長)

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 黒澤 元 駒田 陽子* 小柳 悟 高江洲 義和
富田 淳 中村 渉* 沼野 利佳 福田 弘和 山仲 勇二郎 吉村 崇

国際交流委員会：本間 研一 (委員長)

上田 泰己 小島 志保子* 平野 有紗 吉村 崇

広報委員会：吉種 光 (委員長)

伊藤 浩史 遠藤 求* 大出 晃士 平野 有紗 村中 智明

将来計画委員会：土居 雅夫 (委員長)

飯郷 雅之 小島 志保子 佐竹 暁子 志賀 向子* 樋口 重和 三枝 理博
安尾 しのぶ 吉種 光

評議員推薦委員会：遠藤 求 (委員長)

選挙管理委員会：飯郷 雅之 (委員長)、佐竹 暁子*

奨励賞選考委員会：岩崎 秀雄 (委員長)、三枝 理博*

学術委員会：柴田 重信 (委員長)、安尾 しのぶ*

連携委員会：岩崎 秀雄 (委員長)、飯郷 雅之*

研究倫理委員会：樋口 重和 (委員長)

ポスター賞選考委員会：駒田 陽子 (委員長)、土居 雅夫*

*副委員長、50音順、2023年4月現在

●●●●●●●●●● 卷 頭 言 ●●●●●●●●●●

理事長就任にあたって ～時間生物学が目指すもの～

重吉 康史[✉]

近畿大学 医学部解剖学

青天の霹靂でした（霹靂ってなんだ？と思った方は辞書を引いてください）。予備校の広告のように“どうして私が理事長に”との思いがいまだにぬぐえません。いまだに戸惑っています。しかしめぐり合わせとはいえ理事長に選んでいただいたことは名誉なことであり、研究者生活の最晩年にこのような機会を与えていただき心より感謝申し上げます。今後、身を粉にして（しかし体内時計には逆らわず）活動して恩返しをせねばと思っています。では何をすべきか？具体的な方策はなかなか浮かんできません。それでもありがたいことに当学会は有能な人物であふれております。皆様のお力をお借りして、会員諸氏が、十全にその能力を発揮し日本の科学を引っ張り、そして社会を変革することすらできる影響力のある学会を目指したいと思います。

日本時間生物学会会員には、時間生物学の領域において研究を行うことに誇りを持っていただきたいと思っています。時間生物学は生物が生まれると同時に現れた生物の生存に必須の現象の仕組みを解き明かし、生物の根源に迫る学問であるからです。そして生物の多様性を保持すること、人間が人間らしくその能力を発揮して自己実現に向かうことに貢献できる学問であるからです。ここ少し語らせてください。時間生物学の扱う分野は生物に起きる振動現象です。概日リズム、日周リズムが研究対象となることが多いのですが、それ以外にも24時間よりはるかに短いウルトラディアンリズムや、インフラディアンリズムとよばれる24時間よりずっと周期が長い、冬眠現象のように一年にもおよぶような振動現象も扱います。この多彩な振動現象は生物が誕生したときから今に至るまで生物に寄り添ってきました。

どうして生物の誕生したときに同時に生まれたと述べるのできるのか。生物の基本的な性質は（1）外界と膜で仕切られ隔離した内部をもつ、（2）自らの複製を作る、（3）代謝を行う、です。生物は膜で仕切られた空間で、代謝とよばれる化学反応が起こり生まれました。ウイルスは内部を隔離する膜構造を持ち、さらに複製はできるけれども代謝にて自らエネルギーを作ることにはできません。生物とウイルスの境は代謝の有無となり、代謝システムを持たないウイルスが生物ではないという根拠になっています。生物は環境から取り入れた炭素を主とする基質を用いて偶然あった酵素として働く物質（本当に偶然でしょうか？）を用いて化学反応を起こしエネルギー産生を始めます。その時点で熱平衡がこわれます。熱平衡が壊れると必ずそこに振動現象が現れます。そして、生物はリミットサイクルと呼ばれる極端に周期が正確な非線形開放系での振動現象を見出し、その内部に完璧に取り込みます。リミットサイクルは非線形開放系に生まれた美しい島です。それは規則正しい振動をもつことで、カオスの海から浮かび上がっています。シアノバクテリアが生まれた30億年前から生物はリミットサイクルの枠組みに適切な部品をパシパシと嵌め込んで概日リズムを造ってきました。リミットサイクルの枠組みは重力の存在と同じぐらいこの世界において普遍的であり、一旦、生物が内部に取り込むと、激しい環境変化のなかでの長い進化の過程にも、生物はその時計を手放すことはありませんでした。必要であったからです。

環境が厳しい時代にこそ生物時計は有用です。過酷な環境に生きる原始の生命を神の慈愛のようにつみこみ生きながらえさせてきました。降り注ぐ紫外線は遺伝子をいとも簡単に破壊します。しかし地球は幸いなことに自転します。昼と夜が存在します。危険な太陽が放射する電磁波が降り注がない時間帯である夜に活動することで生物はその命を次の世代につなぐことができるようになりました。そこには非線形世界における最適化問題を解いた生物のあざやかな姿が見えています。今、この地球に生存する生き物たちは、生物時計を利用して見事に生き残ったしぶとくてしなやかな生命体の末裔です。この強靱な生命を振動現象の視点で解析することによって、彼らが達成している生存戦略を明らかにすることができます。その姿を解きほぐし提示することが時間生物学の目的の一つであると考えます。

[✉] shigey@med.kindai.ac.jp

時間生物学は生物多様性を護る学問でもあります。生物は内部の時計を用いて生息環境を広げ、過酷な環境においても生き延びてきました。いま地球上にいる生物はそういった点で勝利者でもあり、すべての種が生物時計の恩恵を受けております。進化の初期に身体にとりこんだ好気性細菌がミトコンドリアとなったように、取り入れたリミットサイクルが生物時計として時を告げ、外部環境と内部からの栄養補給などの要求をすり合わせ、両者の言い分を聴きながらちょうどいいところで“かた”をつけてきました。この絶妙なバランスの中で最適解を求める仕組みに従えば種は絶えることはありません。生物が誕生したときから生命を優しく導いてきた生物時計について研究を進めることで、種を護り生物の多様性を保持することに貢献できるはずで

す。そして時間生物学には数学、物理学の強力な後ろ盾があることもお伝えしておきたい。概日リズムの基礎であるリミットサイクルは発展方程式（微分方程式）を用いて見事に再現できます。リミットサイクルは必ず位相反応曲線を伴い、実験家と数理家の相互理解を進める橋渡しとなっています。非線形現象であるリミットサイクルの同期を解析的に研究する道具として位相振動子、位相方程式は画期的なものでした。それを発案したのは蔵本由紀博士です。博士が初めて位相振動子モデルを用い同期現象の解析を発表した際の唯一の反応が「その研究はどんな現象に関係がありますか」との質問であり、「サーカディアンリズム」とポツツと答えられたとの逸話（非線形科学、蔵本由紀、集英社新書）は、時間生物学研究者に自信を与えてくれます。この非線形科学の泰斗がこの世の中に数多い同期現象の代表的な例として、概日リズムを頭に浮かべていたことに感銘を受けます。サーカディアンリズムを数学的、数理的に捉えることが大きな意味をもち、数理がリズム研究において大きな役割を果たすことで我々は、求めた解が数理研究と照らし合わせて正しいかどうか検証することができます。数学を用いて生物振動の探求を行うことは“間違いないこと”です。

最後にヒトにたどりつきました。ヒトもこの生物時計を正しく用いることによって個々人の能力が十全に発揮される生き方を目指すことができます。しかしヒトは幸福な生活を営んでいるでしょうか。現代社会はその生物時計、体内時計の運行を無視して発展を追い求めてきました。そのため多くの人々が内なるリズムと葛藤し、病に陥ると言う状況が生まれています。地球の歴史上、この生物時計に逆らって生活した生物はヒトが現れるまではいませんでした。よってヒトの身体が生物時計に逆らって生きるほどの進化を遂げるはずもなく、現代社会は体内時計を軽視したために多くの肉体にも精神にも過酷な状況が生み出されています。

時間生物学研究のゴールの一つは個々人が正しく生物時計を利用する方策を導き出し、保有する潜在的な能力を発揮し自己実現できる社会の達成であると考えます。そのためにわれわれ時間生物学会の会員は生物時計の機構を明らかにすることによって環境を自らの味方につけて生存を確保するしぶとい生物時計の本態を追い求め、それを社会に向かって示さなければなりません。ヒトは決して一様ではなく、現在の社会活動に適合できない方々もいらっしゃいます。そういった一見社会の要請からはじき出されたような方々にも、しなやかに生きられる道を探り、時には社会変革を求めるような提言を行うべきでしょう。「ヒトを社会に合わせよう」という要請と、「ヒトの特性に合わせるような社会を作ろう」という提言どちらが正しいのでしょうか。こういった問いかけが現代に至るまでほとんどなされてこなかった事は我々時間生物学研究者の大きな瑕疵です。我々は生物リズムの研究を通して最適化問題に真摯に取り組み、すべての生物に備わるリズム現象を研究し、それに基づいて社会に物申すことで人類に貢献すべきです。時間生物学研究者は振動現象を用いてヒトが生存するのに最適の状況をつくることを目指し、社会にとってなくてはならない研究領域になるべきです。

時間生物学はすべての生物を研究対象とし、数学、物理学、化学、生物学、人文学をも含むほぼすべての学問領域との交わりをもつ学際的な学問です。学会員諸氏には、その研究は必ず社会への貢献となることに確信をもち、自信をもって研究し、社会に提言を行っていただくように希望します。もうあまり先のない研究者から、ずっと先まで勇敢に進まれる方々へのお願いを伝えてこの稿を締めたいと思います。今後、3年間ご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

視交叉上核—あのことろ

重吉 康史[✉]

近畿大学 医学部解剖学

哺乳類の体内時計研究が燃え上がっていた時代を知っている。それは 1997 年の哺乳類時計遺伝子の発見から始まった。燎原の火となり猛烈な勢いで広がった時代に偶然そこに居合わせることができた。その時、私の周りで何が起こっていたかについて、個人的な経験を中心に記載する。mPer1 遺伝子が視交叉上核に強く発現していること、シウジョウバエと哺乳類の生物時計を 7 億年ぶりに邂逅させた。しかしシウジョウバエと哺乳類では、光により生じる位相変位の様式が異なっており、さらに Per 発現位相が異なることにも頭を悩ませることになる。その謎はリミットサイクルという生物に与えられた非線形開放系に現れる現象を理解することで解明された。

1. 視交叉上核で 30 年

視交叉上核が概日リズムの中核であることが明らかになって 50 年とのことで、2022 年は視交叉上核について語らせていただくことが多かった。2022 年の時間生物学会のシンポジウムでは、視交叉上核に“愛らしい”と形容詞をつけてお話をした(“I like to talk about the “lovely” suprachiasmatic nucleus full of limit cycles”)。生理学会でも発表の場を設けていただいたが、震度 6 の地震がついてきた。札幌シンポジウムでもお話をさせていただいた際に、どうしても自分が考えてきたモデルに合わない部分があって昼休憩に会場の座席で唸っていたところ、吉川朋子博士に「顔が険しい、疲れているのでは…？」と、声を掛けられた。考え込んでしまったのである。最近その懸案部分が解消したので、視交叉上核についてようやくその当時の個人的な話を交えて書けるかなと思っている。しかし、“上手に思い出す事は非常に難しい”(小林秀雄)。

視交叉上核の研究に携わったのが 1996 年であってそろそろ 30 年になろうとしている。残された時間でもう一仕事と思う一方、昔のことを懐かしく想うことも増えて確実に齢を重ねているのである。視交叉上核研究の歴史については、前号ですでに視交叉上核の歴史を体現しているような先生方が十分に語っている。私が二度塗りしても重厚は生まれえない。長年、時間生物学会の編集に携わって、個人的なことを書いてくださいとお願いしてきた身である。洗いざらいとはいわ

ないけれど、起こったことをできるだけ有り体に書いてみる。学術誌にこんな記事掲載していただけるのか、新しい編集委員長に採否をまかせたい。

実験なんてうまくいかないものであると思っていた時期があった。大学院で入った研究室はそれまでの 3 年間、英文の論文が一本も発行されていないというなかなかの教室、停滞がそこら中に蜘蛛の巣をはっていて、分子生物学実験への潮流に乗ろうと頭を付き合わせてはみるものの、経験者がいないのでうまくいくわけもない。メソッドを事細かに語る人はいても成果をあげるにはいたらない。データにもならない実験を繰り返していた。そういった教室ではうまくいかなかったことが当たり前になる。次回はどううまくいくのではないかと、工夫もなく実験を繰り返し、うまくいかない実験技術に熟達することになる。偶然の神様が微笑んでくれることを願って実験を繰り返すものの、得てして微笑んでくれることはない。Nature 誌やら Science 誌やらの有名なジャーナルが研究室のマガジンスタンドには並べてある。しかしそれに論文を出した人はいない。実験自体は楽しいのであるが、ただ毎日負け戦を繰り返していた。

大学院 1 年目が終わろうとする頃に岡村均先生(当時京都府立医科大学解剖学助教授)が神戸大の私達の研究室に実験指導にやってきた。上層部の依頼があったようである。浮遊法で行う *in situ* hybridization を指導いただいた。痩せて背が高く声が大きく威勢のよい方であるが、段差でよくつまずいていてこけかけて

✉ shigey@med.kindai.ac.jp

いた。浮遊法は画期的なもので、切片は切り取ったらすぐにスライドグラスに貼り付けるものと思っていた私はその効率の良さに驚いた。大量の切片をバッファに浮かしたまま反応させて最後にゼラチンでコーティングしたスライドグラスに切片を載せる。ただし、このときにはうまくいかなかった。指導を受けた大学院の上級生は「こんな無理」と言い捨てて馴染みの貼り付け法にもどっていった。

私のそれからの目標は浮遊法でcRNAプローブを用いた*in situ hybridization*を成功させることとなった。切片を切る・ハイブリする・スライドグラスに貼り付ける・フィルムをあてる・現像する、の繰り返し。うまく動き出したのは小さな工夫を加えたあとである。プラスミドテンプレートを精製した後にそれを用いて予備実験としてラベルしていないACGUの塩基でcRNAを合成し、それを電気泳動してきれいなバンドがでるかでないかを確かめた。これでテンプレートが問題ないことを確認できた。自信をもってアイソトープでのラベリングに臨むことができるようになった。浮遊法での*in situ hybridization*が走り出し、学位論文の目処がたった。

1995年に岡村先生が在籍していた京都府立医科大学の解剖学教室に助手として採用していただいた。そして翌年、神戸大学の教授に着任された岡村先生の教室に私は助手として異動した。岡村先生は気合十分で平日は教授室に泊まり込んでおり、カランコロンと下駄の乾いた音を響かせ、全身からだならぬ気を発していた。風呂は近所の銭湯を利用しているようで、夕食はいきつけの定食屋。そこの主人であるおばちゃんとなじみになっていて、なにもいわなくてもいつもの定食がでてくるらしい。

2. *mPer1* との邂逅

経緯の詳細はわからないが、ある日、岡村先生から共同研究を行うことを伝えられた。ある遺伝子について *in situ hybridization* を行って遺伝子発現の局在を明らかにしてほしいとのことである。岡村先生の口調は高揚しており、その時点ですでに本物であろうと確信していたのかもしれない。共同研究の相手は東大の医科学研究所に所属していた程肇先生(当時助教授)である。遺伝子が入っているプラスミドはブルースクリプト。まだ名前も決まっていない遺伝子。ショウジョウバエ *dper* 遺伝子と相同性の高い配列をゲノムから採取したとのこと。クローン化までの苦労はこのときは知る由もない。

通常通りにプラスミドを大腸菌に入れて増やすと

ころから初めて、cRNA プローブ用のテンプレートを作成し、アイソトープでラベルしてプローブを作成した。マウス脳を固定液で還流した後にシュークロース液につけて脱水して脳をある程度硬化させて、以後の処理に耐えられるようにする。視交叉上核を含む数ミリの厚さの脳の塊をカミソリで切り出す。採取した位相を区別できるようにするために脳の一部を切り取ってマーキングする。視交叉上核を含む部分の冠状断スライスをクライオスタットで切り出す。そしてプローブの入ったハイブリバッファの入ったチューブに、プロテネース K で処理した切片を丁寧に入れる。一晚 60°Cのお湯にチューブを沈めて、翌日は洗い。ハイブリしていないプローブを洗い流す。シャーレに生食をいれて洗い終わった切片を落としゼラチンでコートしたスライドグラスに固めの細筆を用いてのせていく。視交叉上核の周辺は、傷をつけないように特に丁寧に扱う。切片を乾かしたあとは、カセットのなかにテープでスライドグラスをきれいに並べて貼り付ける。そしてアイソトープ検出用のフィルムを暗室でのせてテープ止めしてカセットの蓋を閉じ、4、5日放置する。その後暗室でフィルムを取り出してシグナルを確認するステップになる。現像液、定着液、最後は水洗いである。暗室の安全灯の赤い光の下で現像を行う。現像液につけるとプローブが mRNA とハイブリした領域に一致してフィルムが黒く浮かび上がるはずである。しかし現像液につけても脳の形はフィルム上には現れない。なにも出てこない。ラベリングはアイソトープの取り込みもよくうまくいったはずである。しかし切片の輪郭はフィルムに写し取られていない。脳内には微量しか発現していないのかもしれない。

フィルムを定着し洗って乾燥させた。その後もう一度シグナルを探した。すると直径1ないし2ミリほどの黒点がフィルムにあることに気がついた。ポツポツと黒ごまがいくつかフィルムに張り付いている(図1)。ゴミと思った。くも膜や切片の小さなかけらはプローブを吸収しやすく丁寧に洗浄しても非特異的なシグナルがでることがある。いずれにしるこの黒点が脳のどこにあるのかを確認する必要がある。フィルムをもとの切片上に載せて黒点の脳切片上での位置を決めようとした。放射活性を定量するためトリチウムのグラデーションバーが同時に載せてあり、それがフィルムとスライドの位置合わせに使われる。フィルムは半透明で、その向こうにスライドグラスにはりつけられた切片が透けて見るので脳のどこから強い放射活性がでているのかを知ることができる。そうして黒点の

位置を切片上で同定した瞬間に、とんでもないことが起きていたことを理解した。フィルム上にまかれた黒ごまが、切片上の視交叉上核各々を完全に覆い隠していた。視交叉上核だけが強烈な放射活性を有していた。間違いなくショウジョウバエ *per* 遺伝子 (*dper*) のホモログである。

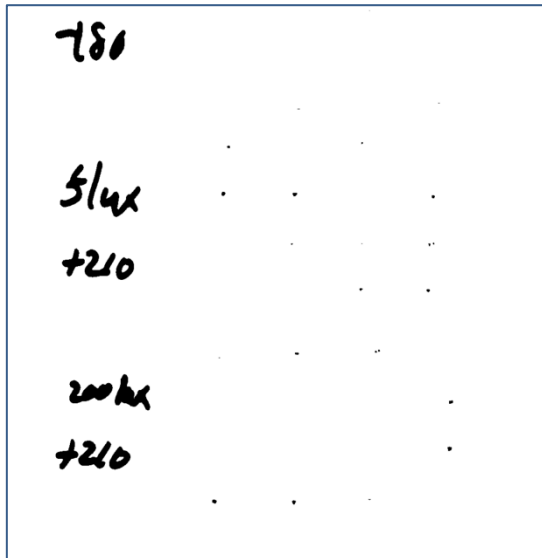


図1 アイソトープでラベルした *mPer1* プローブを用いた *in situ* hybridization の結果。黒点が視交叉上核に一致する。本文中で触れた初回フィルムではない。

哺乳類と昆虫が進化の系統樹で別れたのは7億年前。その分岐路の手前にいた古代生物の *Per* は時計遺伝子としての役割を果たしていた。そして分岐路を過ぎたあとも、その機能は失われることなく生命活動に必須のものとして7億年の間、保存されていた。わかれた兄弟は、進化の荒波をこえて親から受け継いだ性質を受け継いでいた。さらにこれは1972年に発見された体内時計中枢としての視交叉上核が、1984年にクローン化されたショウジョウバエ *per* 遺伝子とつながった瞬間でもあった。それにしても7億年前の別離以前の生物時計はどのようなものだったのであろうか。

Per1 と名付けられた遺伝子は視交叉上核では昼に強く発現し、夜にはほとんど発現が検出できない。その明瞭な概日リズムはこの遺伝子が哺乳類概日リズム中枢の基幹部で働いていることを示していた。このマウス *Per1* (*mPer1*) の研究は程先生が責任著者としてまとめて、大きな手直しもなく *Nature* 誌に掲載された¹。私も共著者として名前をのせていただいた。岡村先生が第二著者。私が第三著者。何番目であっても私が行った *in situ* hybridization の画像が *Nature* 誌にのっているのはうれしいことで、この号を手に入れるために梅田（大阪の中心部）の紀伊國屋書店まで行

って購入した。どこかにあるはずなのだが今は見当たらない。

1997年・1998年は *Clock* と *Per1* の哺乳類時計遺伝子発見の先陣争いに始まり、*Bmal1*, *Cry1*, *Cry2* と立て続けに哺乳類の時計遺伝子が報告された。“ゴールドラッシュの時代”とも呼ぶべき二年であった。

3. ショウジョウバエと哺乳類はちがう

この時点で新たな疑問が生まれていた。*Per* は共通であったとしても、ショウジョウバエと哺乳類は違うのである。何が？ 2つの大きな相違点があった。*mPer1* mRNA発現の位相がショウジョウバエ *Per* とは異なる（図2）。*mPer1* mRNAはピークが朝方にあるのに対してショウジョウバエ *Per* mRNAは明期と暗期の移行期にピークが有る。さらに主観的夜の光暴露によって、マウスでは *Per1* が視交叉上核に誘導される、一方ショウジョウバエでは誘導されず *TIMELESS* が壊れて、それで位相変位が生じる²。PERタンパクと複合体を作り安定化していた *TIMELESS* が消失するとPER蛋白も急激に減少する。*Amita* が (*Amita Sehgal* 博士； 後年、米国で研究させていただいた際の研究室のボスである。インド出身。米国らしくファーストネームで *Amita* と呼びかけていたのでこれでいく。) *TIM* 論文で説明しているの²、それと同じ考え方をういたら哺乳類の光による位相変位のメカニズムも判明するはずである。視交叉上核においては光照射によって *Per1* 遺伝子が視交叉上核のコア領域に多量に誘導される¹。それが光照射によるイニシャルイベントで最も派手なのでこれが位相変位をもたらすと直感でわかる。しかしうまく説明できない。どうして位相変位につながるのか。*Amita* の論文は何回読んでもわけがわからない。

ある日、時間生物学が特集されていたある商業学術誌に深田吉孝先生の総説が掲載されていた（現在、手元にない）。そこで *TIM* から位相変位に至る現象の解

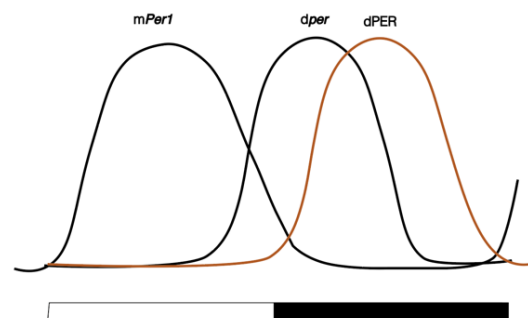


図2 *mPer1*, *dPer*, *dPER* の安定時における発現位相を示す。*mPer1* が昼間にピークが来るのに対して、*dper* は暗期の前半にピークを持つ。

説をされていたのである。見事に概日リズム位相変位の機構が説明されていて私にも理解できた。概日リズムは同じ軌道を一日一回ずつ回る、そして一度その軌道から飛び出しても、その軌道に必ず戻ってくるとすると、飛び出したあとの座標から近傍の軌道の一点にもどる。このような挙動をしめすとするとならショウジョウバエと哺乳類の相同遺伝子の発現位相の違いも説明できる。初めてリミットサイクルと呼ばれる非線形開放系の現象に出会った(図3)。

このあと私はリミットサイクルのオタクになる。非線形の世界にこんなにかっちりとした現象があることが不思議で、神様が生物のために非線形の世界に造ってくださったとしか思えない。なにしろこれがないと心臓が動かない。神さん(関西弁)が下々を眺めていたら、いろいろ苦しんでいるようなので、あらよっ、とくださったのだと思う。ごく初期の生物からそれを利用するすべを知っていた。なんか遺伝子が紫外線にさらされてぶち壊されては再構成されるということを知りかえしているうちにリミットサイクルがころりと転げ落ちてきた。これがあると日中降り注ぐ禍々しい紫外線を避けることができたので、生き残り勝負に勝てたのではないか。“系を何らかの方法で熱平衡から引き離して行く時、ある臨界点を境にして、系が自発的に振動するようになる”³とのことで、非線形非平衡系の代表的存在である生物のほとんどがそれを見つけてリズムを作るのに利用できるようなごくありふれたものなのかもしれない。なにしろ代謝の基本をなす解糖系ですでに振動が認められるらしい⁴。代謝は、生物特有の現象である。ウイルスが生命でないと主張する根拠でもある。よって生命のうまれた時から振動現象が現れ、もう少しエネルギーを追加すると分岐を経てリミットサイクルがでてくる。代謝が区切られた空間で始まり(生物の誕生)まもなくリミットサイクルが生まれたのであろう。なにしろそのころの地球はエネルギーに満ちている。リミットサイクルは生物のために用意された仕組みであるように思える。

哺乳類体内時計中枢における概日リズム位相シフトの分子機構解明の仕事は、岡村教授とDunlap教授の共同でまとめられることとなった。私は手先が器用な同僚や大学院生と共同して、毎日、切片を切ってはハイブリして貼り付けた。最終的に、*Cell*誌に論文が通り、私を第一著者としていただいた。望外のご褒美であった⁵。

どうしてショウジョウバエと哺乳類で*Per*遺伝子発現の位相が異なっていたのか。概日リズムの数理的理

解の基本となるところなので少し解説を加える。この部分、位相反応曲線が提出されたときにどのような位相で安定するか、固定点はどこになるのかという時間生物学を理解するのに重要な考え方が含まれる。**TIMELESS**が壊れると**PER**も壊れる。*Per*遺伝子と**PER**タンパクの量を時系列で二次元平面上にプロットするとその軌道が記述できる。第一象限に存在するリミットサイクルである(図3)。ここで、光照射=外乱によって状態点が軌道から飛び出すと想定する。ショウジョウバエでは**PER**タンパクの分解によってシフトが生じる。よってもっとも大きな効果を持つのは、**PER**発現のピーク付近である。一方、哺乳類では*Per*遺伝子が光(外乱)で発現誘導される。よって発現が低い位相、発現が最も低いトロフの近傍でシフト量が大きくなる。図4に、**dper**および**dPER**発現と位相反応曲線(PCR)、*mPer1*発現とPCRの関係を示した。

軌道から飛び出した状態点はその近くの軌道に戻ってくるように書いたが、実はアイソクロンに従って軌道上のどの位相に戻るかが決定されている。状態点が軌道を飛び出して位置が定まった時点ですでに軌道のどこに戻っていくかは決定していることが証明されている。二次元平面上で同じ軌道にもどる点の集合をならべると位相をもたない唯一の点である特異点から放射状に弧を描きながらひろがっていく曲線が想定できる。ある曲線上に飛んだ状態点は軌道上の同じ位相に戻ってくる(図5)。この曲線がアイソクロンである(このアイソクロンの描くらせんは対数らせんで巻き貝の巻き方と同じ仕組みを使っている。関係なさそうなのが深いところで繋がっている。宇宙のいたるところに安定した枠組み、インフラがある。場のようなもので、分子が安定を求めてジグソーパズルのピースのようにパシパシと用意されたフレームにはまりこんでいく。

閑話休題。**PCR**と時計タンパク、時計遺伝子の関係を理解した後に、これらのリミットサイクルが明暗周期とどのような位相関係になると安定するかを考える。このとき、**PCR**を想定して、その固定点(作用があっても位相が動かない点)を考えると概日リズムは図6のような位相で固定する。ここで**PCR**の形から、たとえば明期が延長されて後退幅がおおきくなると、次の朝の光で前進幅が大きくなる関係があることに注目する。朝の光での位相前進と、夕の光での位相後退が差し引き0になるような位相で固定される。

ここで**PER**タンパクと*Per*遺伝子発現の概日リズムに戻って考える。**dPER**タンパクのピークが暗期の

まんなかあたりにあれば朝の光で前進、夕の光で後退して安定する。一方、哺乳類では暗期の真ん中あたりに*Per*遺伝子のトロフ（最低値）がくるようにすればよい。光照射で動く状態変数が決まれば、それによってPRCが決まり、そして概日リズムの位相は固定点におさまる。このようにして*dper*, *mPer1*の発現位相が決まる（図6）。ショウジョウバエでも哺乳類でも、たしかにこの定式どおりになっている。光に対する中枢時計の反応様式が異なるので、*Per*mRNAの発現位相がショウジョウバエと哺乳類で異なることの説明ができる。2つの疑問が一気に氷解した。

4. 時差ボケ視交叉上核との出会い

Cell 論文がでた二年後の1999年に近畿大学医学部解剖学教室教授となることができた。さて近畿大学にしてみると、形態学の教室なのであるがクライオスタットすらない。また、動物を収容するコフィンも無いので、厳密な明暗環境を作ることもできない。しかし一室だけ概日リズムリズム実験に好適な部屋があった。暗室である。解剖学研究には必要な部屋で、フィルムや写真の現像を行う。まだ論文に使う写真を一枚一枚ネガから手焼きして台紙に切り貼りしていた時代である。暗室は光をシャットアウトできるように前室もそなわっていた。ここでなら概日リズム実験用の動物を飼育できる。ここにタイマーを介して蛍光灯を動物飼育の棚に設置して、なんとかサンプル取りができるようになった。

一方でこの時期には、一心不乱に切片を切るだけの大きなモチベーションが生まれていた。すなわち*Per1*, *Per2*を始めとする位相特異的に発現し明瞭な概日リズムを示す時計遺伝子のおかげで、形態学の技術で概日リズムの位相を突き止められるようになったわけである。視交叉上核内部の同期を形態学的技法で研究対象にできるようになった。光条件が変わると当然、視交叉上核内部の振動子の状態に変化が起きる。視交叉上核内部に存在する多振動子の振る舞いに光が当たる時期である。近畿大学の研究室には幸運だったのは形態学的技術に長けた長野護（当時助手）がいたことで、動物の還流から、脳の取り出し、*in situ* hybridizationのバッファーの作成、プローブのアイソトープでのラベリング、最後の貼り付けなどを1,2週間でマスターして、一片の欠失もなく切片をスライドグラスにきれいに並べていった。それは見事で私の技術をあつというまに凌駕した。

時差ボケの実験をはじめたのは、ラットが5匹いたことからである。予算がないので動物を無駄には

いけない。どのように揺さぶって、何を観察するのか。時差ボケが浮かんた。明暗周期の急速なシフトは視交叉上核内部で達成されているはずの視交叉上核内部の同期に何らかの影響があるかもしれない。明暗周期を10時間後退させた翌日に5つの位相で脳を取り出した。視交叉上核内部を見たいのでdigoxigeninでラベルした*Per1*のcRNAプローブで、視交叉上核内部の*Per1*発現を検討した。すぐさま何が起きているかわかった。コアに*Per1*が出ている位相と、シェルに*Per1*が出ている位相が異なっていたのである。そしてコアの*Per1*発現の位相は新しい明暗周期にすでに同期しているが、シェルはシフト前の位相から大きくシフトしていなかった。これはしっかりとサンプルをとってまとめるべきである。

概日リズムの研究におけるサンプルとりは24時間の採取が必要であって、部屋が一つしか無いということは、昼夜にわたってラットを還流するという仕事が必要になる。夜間の2時間おきの還流は私がやった。動物飼育室で、赤色光のもとでラットを麻酔して連れてくる。深麻酔下で腹部、胸部と開いて、右房を切開した後左室に針を挿入して必要量の固定液を流し込む。うまく還流されるとすぐにラットの体が固くなる。十分に固定されたら脳を視交叉を引っ張らないように慎重に取り出す。引っ張ると視交叉上核から視交叉がはがれてその際に傷ついてしまうからである。頭蓋骨の脳の天辺と周辺を頭蓋底のみのこして取り去った後、物側から少し脳を浮かせて視神経を確かめしっかりと眼科用ハサミで切り取ることが重要である。

実験の結果は明快なものであった。シェルとコアの位相変位の様式が明瞭に異なっていたのである。すなわち視交叉上核内でコアとシェルの脱同期が起きていた。自発行動で判定できる時差ボケは視交叉上核のシェルの概日リズムのシフトがなかなか完了しないことでおこる。10時間の後退の場合、1日2時間の様な速度で、1週間以内で再同期にいたる。それに対して、前進の場合は、シフトの速度は一樣ではなく、当初は1日1時間程度であるが、4日目あたりからシフトの速度が落ちる。6時間の前進であっても再同期には10日から14日間を要した。これは、網膜神経節細胞からの投射がコアにもつばら存在し、シェルにはほとんど直接の投射がないという解剖学的な所見と合致する。光情報はコアにまず到達し、コアの概日リズムのシフトを先行させる。その後コアのシフト情報がシェルに伝わる。シェルにおける概日リズムのシフトはゆっくりとしており、この遅延のために時差ボケが生じる（図7）。明暗周期のシフト後の行動リズムのシ

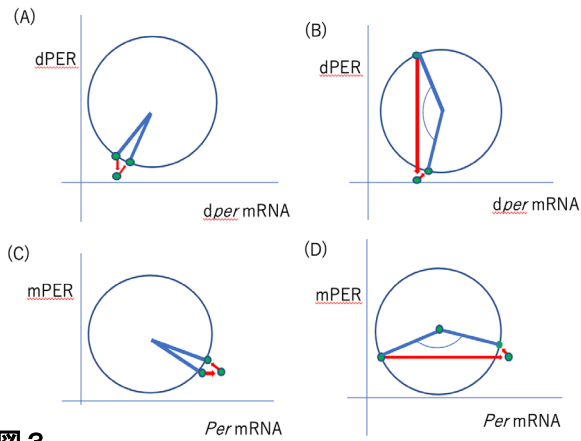


図 3

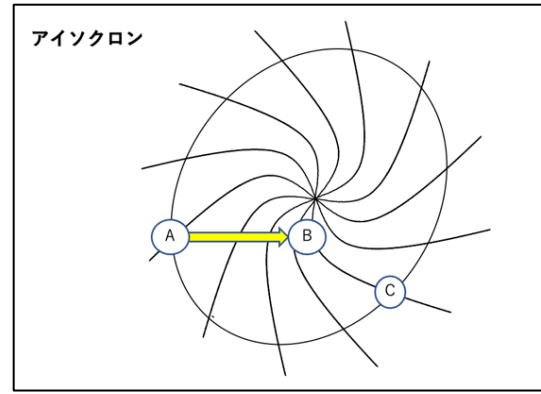


図 5

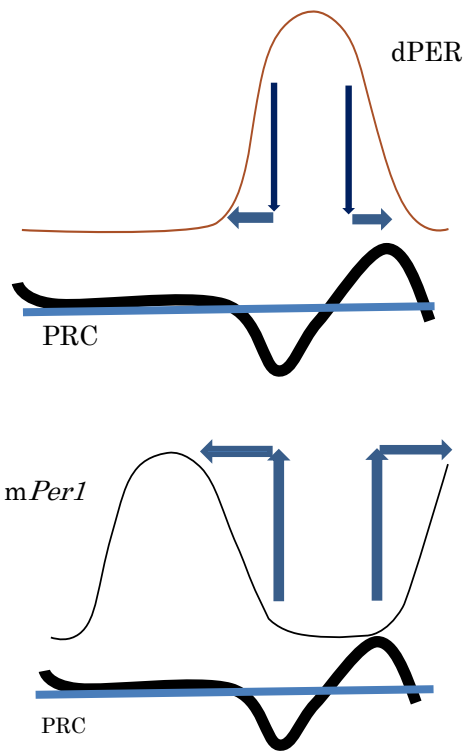


図 4

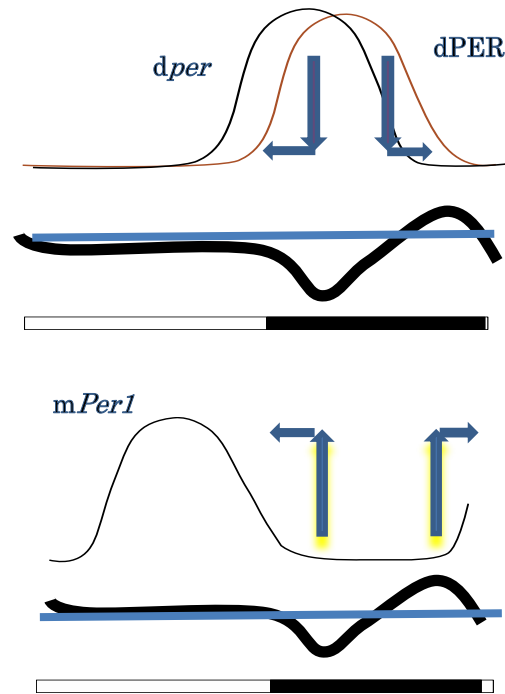


図 6

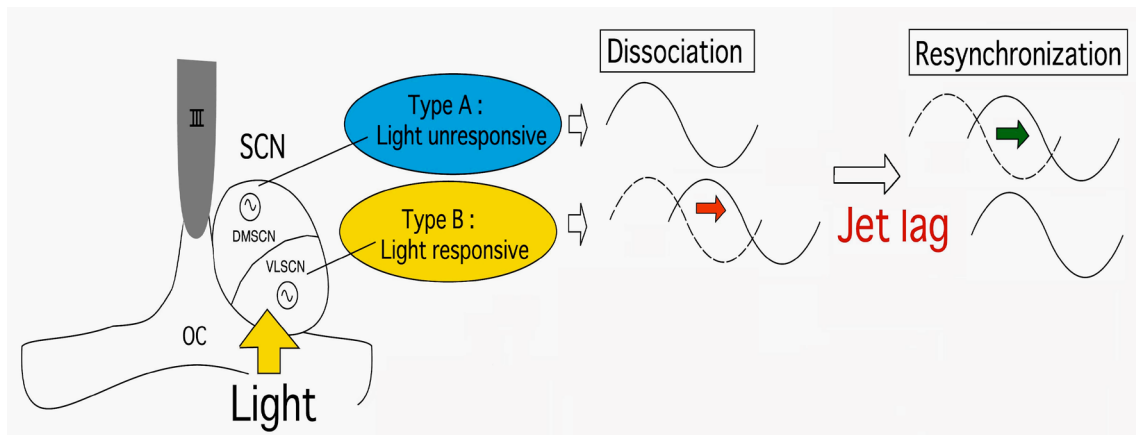


図 7

図3 光による位相変位とリミットサイクルの模式図

横軸にmRNA, 縦軸にPERタンパクをとっている。ショウジョウバエはdPERタンパクが壊れることで位相変位が生じる。発現ピークに近い位相で光照射があるとトロフ付近での光暴露と比較して位相変位は大きい。マウスでは光暴露でPer遺伝子が誘導される。ピーク付近では小さく (C) トロフ付近では大きい (D)。

図4 ショウジョウバエとマウスにおける光暴露でのdPER, mPer1の発現変化とシフトの方向 横軸を時間軸として位相変位と状態変数の変化を比較する。dPERの上昇部で分解するともう一度上昇する必要があるので後退する。下行部で分解されると、減少の先取りになるので前進する。mPer1の場合は、下行部で誘導されると下行部をもう一度繰り返す必要があるので後退、上行部で誘導されると上昇の先取りになって前進する。といった理解でよい。垂直の矢印はdPER, mPer1の変化の方向、水平方向の矢印はシフトの方向をしめす。

図5 アイソクロンの一例。状態点Aから飛び出してBに至るとアイソクロンに従ってCで軌道に戻る。その際にアイソクロン上をたどって軌道にたどり着くわけではないことに注意。

図6 光暴露とdPER・mPer1の発現変化、PRC、環境のLDサイクルを示した。光によって生じる発現変化。それによってPRCが決定し、それがLDサイクルに固定される。

図7 コアの概日リズムは迅速にシフトするがシェルの概日リズムのシフトが遅延するので視交叉上核内部に脱同期が生じる。シェルとコアの最同期までが時差ボケの期間になる。(Nagano *et al.* *J. Neurosci.* (2003))

フトは、Per1の発現で追跡できるシェルの概日リズムのシフトの変遷と一致していた。このことは、少なくとも時差ボケ期間において、自発行動リズムはシェルの概日リズムに支配されることを示している。最近、自発行動をシェルのAVPニューロン群の活動が支配することを示す報告があった。なるほど、そういうことか⁷。

さて、このあとも時差ボケ現象にずっとこだわることになる。どうして背内側部は速やかに同期できないのか。その過程でVIPとAVPがなす視交叉上核の同期の分担。そして短周期領域、長周期領域の発見。位相波出現の機序。朝時計、夕時計成立の成り立ち。そして時差ボケにおいてどうして体内時計の位相を前進させるほうがつらいのかななどの疑問が一元的に説明できるモデルができて、いまのところ実験事実との矛盾は生じていない。機会がいただけるなら続報でお伝えしたい。

参考文献

- 1 Tei, H. *et al.* Circadian oscillation of a mammalian homologue of the Drosophila period gene. *Nature* **389**, 512-516 (1997).
- 2 Sehgal, A., Price, J. L., Man, B. & Young, M. W. Loss of circadian behavioral rhythms and per RNA oscillations in the Drosophila mutant timeless. *Science* **263**, 1603-1606 (1994).
- 3 蔵本由紀. *リズム現象の世界*. (東京大学出版会, 2005).
- 4 三池秀敏., 森義仁. 山口智彦. *反応・拡散のダイナミクス*. Vol. III (講談社, 1997).
- 5 Shigeyoshi, Y. *et al.* Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell* **91**, 1043-1053 (1997).
- 6 Nagano, M. *et al.* An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center. *J. Neurosci.* **23**, 6141-6151 (2003).
- 7 Maejima, T. *et al.* GABA from vasopressin neurons regulates the time at which suprachiasmatic nucleus molecular clocks enable circadian behavior. *PNAS* **118**, e2010168118 (2021).

概日リズム研究：分子から細胞、神経回路、個体まで

平野 有沙[✉]

筑波大学 医学医療系・国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)

1. はじめに

この度は、第20回(2022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。時間生物学会の諸先生方、学生の皆様方の支えがあってこそこの受賞だと深く感じています。特に、東京大学大学院在籍時の指導教員である深田吉孝教授には、研究の進め方だけでなく、申請書・論文の書き方、研究発表の仕方のすべてを学ばせていただきました。博士研究員の時のメンターであるYing-Hui Fu博士、Louis Ptacek博士(カリフォルニア大学サンフランシスコ校, UCSF)にはのびのびと自由に研究させてもらいました。海外留学して本当によかったと思えたのはこの二人の先生のお陰だと考えております。最後に、現在のメンターでありco-PIでもある櫻井武教授(筑波大学)は新しい分野に踏み入れた私をいつも暖かく見守ってくださり、刺激的な環境の中で日々成長させてもらっています。この場を借りて心より感謝申し上げます。

2. 時間生物との出会い：行動リズムの美しさに魅せられて

私が時間生物学と出会ったのは2006年、学部3年の時で卒研生として研究室配属される前でした。ちょうど深田先生が大会長の時間生物学会があり、国際生物学賞を受賞されたSerge Daan博士のセミナーが理学部3号館で開催されました。詳細は覚えていませんが、教育講演のようなセミナーだったのだと思います。ハムスターの輪回し行動リズムの正確さ、たったひとつの塩基置換がもたらす大きな影響に衝撃を受けたことを覚えています。2007年に深田研に配属されたときに同じような研究がしたいと思い、当時博士課程2年生だった倉林伸博博士(現東京都医学総合研究所)に弟子入りしてCRY2のリン酸化部位Ser557のAla変異マウスの解析を卒研のテーマとしました。このプ

ロジェクトは最終的に論文にするまで7年もかかり、深田研を出るまでに出すこともできず心残りのまま留学しましたが、その後も変わらず深田先生をはじめ研究室のみなさまがサポートしてくださり、無事に論文にすることができました¹。

2007年は特に時計タンパク質の翻訳後修飾についてトップジャーナルに論文が複数掲載された年でした。のちに留学先となるLouis Ptacek研究室からは2001年に発見されたFamilial Advanced Sleep Phase (FASP)変異を導入したマウスの論文が発表されました^{2,3}。FASP変異型のヒト*PER2*遺伝子をマウスで発現させると行動周期の短縮、大幅な位相前進が観察されます。ヒトで発見されたリン酸化制御がマウスにおいても保存されていることを明確に示した論文として着目されました。一方、CRYのユビキチンE3リガーゼが順遺伝学により発見されました⁴。*Afterhour*マウスと*Overtime*マウスはいずれもF-box型E3リガーゼ*Fbx13*に点変異を持ち、FBXL3がCRYの分解制御を担うことが明らかになりました。2つの独立した順遺伝学と、生化学的にFBXL3を同定した3つの論文はほぼ同時期にCell誌とScience誌に掲載され、世界的にも、また私の研究にも大きなインパクトを与えました⁵。

3. FBXL21: *Pasttime*の思い出も今やpast time

東京大学大学院在籍時に、CRY2のリン酸化依存的な分解制御のE3リガーゼを探索する過程でFBXL3の相同タンパク質であるFBXL21がCRYの安定化に寄与することを発見しました⁶。CRY2-Ser557Ala変異マウスと交配させて周期への効果がどうか調べたかったためです。当初は*Fbx13*と*Fbx121*が相補的な役割を持つかどうか知られていなかったため、*Fbx13/21*ダブル変異体をまずは作成してみようというくらいのモチベーションでした。*Fbx13*欠損マウスは27.5時間周期、アクトグラムモニターの前で

✉ hirano.arisa.gt@u.tsukuba.ac.jp

感動するレベルに行動が異常でした。一方、*Fbxl21* の欠損では周期に何も変化がなく、正直かなりがっかりしました。でもそこで *Fbxl21* を放置しなかった自分を褒めたい、ダブル欠損マウスにしたところ 25 時間ほどの行動リズム周期となることが判明しました。最初はジェノタイピングを間違えたと思いましたが、やはりダブル欠損マウス、もう一個体も同じでした。同時期に培養細胞系で *FBXL21* を過剰発現すると *CRY* の量が上昇する（つまり *FBXL3* と反対）ことが判明し、もしかしたら *Fbxl21* 欠損はリプレッサー？面白いかもしれない、と *CRY2* リン酸化変異マウスの解析と同時に *FBXL21* の解析を本格的に開始しました。このときの研究報告のレジュメを見直してみると日付が 2011 年 11 月だったことに驚愕しました。データが出始めてから 1 年半ほどで論文にすることができたのだと思うと、もちろん自分の努力もありましたが運に恵まれていたと実感します。

2012 年に米国で開催された SRBR において Joe Takahashi 研究室 (UT Southwestern) のポストドクである Yoo 博士が変異マウス *Pasttime* の発表をしていました⁷。マウスは短周期のリズムを示し、責任遺伝子は *Fbxl21* でした。*CRY* に対する *Fbxl3* との拮抗作用も報告しており、すぐに論文になりそうな内容にショックを受けましたが、Yoo 博士はあと 1 ヶ月で投稿するよ！でも一緒に出してもいいよ、と。またとなないチャンスですが、こちらはまだ一文字も書いていないどころかデータも足りません。それからは深田先生と二人三脚で論文を作成する日々でした。今思えば、講義やさまざまな学内業務を抱えているはずなのに夜遅くまで論文作成の作業に取り組んでくださった深田先生には感謝しかありません。到底 1 ヶ月で終わるわけもなく、もう睡眠時間を削る日々にも限界を感じていた頃、Joe から「他の論文で忙しいのでもう少し時間がかかる」と連絡がありました。小池先生（現京都府立大）の *Science* 誌⁸だったのかな、と思いますがとにかくこれ幸いとデータをギリギリまで足して投稿しました。具体的な日付は覚えていませんが、お盆の時期だった記憶があります。お盆返上で私に付き合ってくださいと深田先生、本当にありがとうございます。この論文が最終的にアクセプトされたのは 2013 年の 1 月末で、本当に辛い日々が終わりを迎え、あまりに嬉しさにお酒を飲みすぎ、ぐでんぐでんの二日酔いのまま博士論文を審査員の先生方に配って回ったことを覚えています。

4. 三人のメンターとの出会い

ところで、博士課程に在籍中はのちに私のメンターとなる三人の先生との出会いがありました。2011 年秋にグローバル COE のプログラムで連携大学である UCSF の学生リトリートに参加させてもらいました。そのリトリートで講演していたのがポストドク時のメンターとなる Ying-Hui Fu 先生であり、リトリートの後に Fu・Ptacek 研を訪ねてセミナーやポストドクのインタビューをさせてもらいました。サンフランシスコに滞在した後はアーバイン校 (UCI) に行き、故 Paolo Sassone-Corsi 博士の研究室を訪ねてセミナーをしました。深田研の学生だと言うと快く迎えてくれ、一日かけてラボを案内してくださった Sassone-Corsi 先生が亡くなったことに今でも悲しい気持ちでいます。サンディエゴにも足を伸ばして Sachin Panda 研究室 (Salk 研究所) と Steve Kay 研究室 (UCSD) も見学させてもらいました。堅田明子先生 (UCI, 現九州大学)、廣田毅先生 (UCSD, 現名古屋大学) と羽鳥恵先生 (Salk 研究所, 現名古屋大学) には初対面にもかかわらず現地で大変お世話になりました。この時、先生方がアメリカ生活をエンジョイされている姿を見て海外留学への憧れが強くなりました、心より感謝申し上げます。

その後、何かのシンポジウム（記憶力が悪すぎて何だったのか全く覚えていません、、、）で当時金沢大学にいらっしゃった櫻井武先生の研究室のメンバーが東京に来る機会があり、深田研メンバーと喫茶店でケーキを食べました。普通は学会帰りに飲みに行く流れになると思いきやケーキ、というところが櫻井先生らしいのですが、当時、飲み会大好き深田研にいた私には非常に新鮮でした。そのときの縁で IHS に誘っていただき、今に至ります。

5. 3 年間みっちり研究漬けの海外留学

学位取得後は 3 年間 UCSF の Ying-Hui Fu 先生と Louis Ptacek 先生のもと博士研究員として研究をしました。当時、ヒト睡眠相前進症候群の家系において *CRY2* の Ala260Thr 変異が同定されていたものの解析がまったく進んでいない状況だったため、すぐに研究テーマが決まりました。留学中のことは学会誌に留学体験記として執筆しましたので、もし興味があればご覧ください。アメリカのラボは特にボスが若いと厳しいところも多く、プレッシャーで疲弊しているポストドクもよく見ましたが、とにかく私の二人のメンターは優しく、3 年間とても平和に過ごせました。結果的に、留学中かなり集中して研究に取り組めたことで複

数の筆頭著者論文を出すことができ、今回の受賞に繋がったのだと感じます⁹⁻¹²。特に最初のテーマであった *CRY2-Ala260Thr* 変異の解析では、アミノ酸変異による *FBXL3* との相互作用の変化を介してタンパク質安定性が変わること示しました⁹。分子レベルで概日リズム障害の発症機序を明らかにできたことは嬉しく、個人的には思い入れが強い仕事となりました。留学から何年経っても、推薦書やグラントの申請など、何かお願いごとがあるたびに快諾してくださる Ying-Hui と Louis には本当に頭があがりません。次サンフランシスコに行けるのはいつだろう、と思う日々です。

6. つくばへ、歳をとるということを実感

家庭の事情により留学はもともと2-3年間のつもりだったため、日本へどのように帰るか悩んでいたのですが、ちょうど筑波大学 IIIS で特任助教として研究をする機会をいただきました。帰国してから出産し、時間的にも体力的にもこれまで自由にできていたことが全くできなくなりました。土日、夜中の時間サンプリングなんてもう絶対無理です。2019年からは筑波大学医学医療系の教員、IIISのco-PIになり、研究室での立場、研究の進め方、学生への関わり合い方が大きく変わった(変わらざるをえない)時期でもありました。数年経った今でも模索中なのですが、徐々に自分のスタイルを確立していきたいと考えています。子育てしながらの研究は思い通りにいかない時もあり、辛いとき(ラボメンバーがエンジョイする中、沖縄日帰り出張など、)もありますが、本間さんと先生にかけていただいた”諦めずにコツコツやっください”、という言葉に助けられています。本間さんと先生といえば、2009年の大阪での時間生物学会で、「女性研究者としての生き方」の講演をされていました。そのときの質疑応答で時には周りの言うことを雑音と思って聞き流すことも大事、と答えていらっしまったのも印象深かったです。幸い、あまり心無い言葉をかけられることはありませんが、何かあってもその言葉を胸に図太く生きていこうと思います。

つくばに来て何をしようと考えたところ、せっかくなので神経科学をやってみようと考えました。櫻井先生が神経科学、特に神経ペプチドの専門家であるため、まだ未解明な部分が多い視交叉上核からの出力経路の解析を主要テーマとしました。トレーシングや神経操作など、これまでしたことなかった実験手法を学ぶのはとても楽しく、時間はかかりますが気長にやってみるつもりです。とはいえ、これまで研究対象としていたCRYの研究も一人で細々と続けています。つ

くばに帰ったときには、これまで散々CRYのユビキチン化をやったので新しいことを！と考えていましたが、結局やめられないようで、ライフワークとなりそうです。つくばでも自由に好きに研究させてもらえるだけでなく、研究者としてステップアップできたこと、また妊娠出産を経ても研究を停滞させることなく続けられた背景には常に櫻井先生のサポートがあります。本当にありがとうございます。

7. さいごに

現在、所属している筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIS)では、日本の大学にはない独特な雰囲気や研究室間の垣根がありません。研究テーマは同じでも良いバランスでアプローチ方法がバラバラであり、競争的ではなくむしろ仲が良いと感じます。概日時計を扱っているのが私一人だけなのもあり、協力し合って研究をしています。自分一人ではできないことにチャレンジしていける研究環境にあることを研究に活かしていきたいと考えています。

最後になりましたが、これまで研究を支えてくださった全ての関係者の皆様には感謝申し上げますとともに、これからもご指導いただきたくお願い申し上げます。また、3年間のアメリカ単身生活も快く送り出してくれた夫、日々成長し、いつも癒しをくれる娘にも心から感謝しています。

参考文献

1. Hirano, A. *et al.*, In Vivo Role of Phosphorylation of Cryptochrome 2 in the Mouse Circadian Clock. *Mol Cell Biol* 34, 4464–4473 (2014).
2. Toh, K.L. *et al.*, An hPer2 Phosphorylation Site Mutation in Familial Advanced Sleep Phase Syndrome. *Science* 291, 1040–1043 (2001).
3. Xu, Y. *et al.*, Modeling of a Human Circadian Mutation Yields Insights into Clock Regulation by PER2. *Cell* 128, 59–70 (2007).
4. Godinho, S.I.H. *et al.*, The After-Hours Mutant Reveals a Role for Fbx13 in Determining Mammalian Circadian Period. *Science* 316, 897–900 (2007).
5. Busino, L. *et al.*, SCFFbx13 Controls the Oscillation of the Circadian Clock by Directing the Degradation of Cryptochrome Proteins. *Science* 316, 900–904 (2007).

6. Hirano A. *et al.*, FBXL21 Regulates Oscillation of the Circadian Clock through Ubiquitination and Stabilization of Cryptochromes. *Cell* 152, 1106–1118 (2013).
7. Yoo, S.-H. *et al.*, Competing E3 Ubiquitin Ligases Govern Circadian Periodicity by Degradation of CRY in Nucleus and Cytoplasm. *Cell* 152, 1091–1105 (2013).
8. Koike, N. *et al.*, Transcriptional Architecture and Chromatin Landscape of the Core Circadian Clock in Mammals. *Science* 338, 349–354 (2012).
9. Hirano, A. *et al.*, A Cryptochrome 2 mutation yields advanced sleep phase in humans. *Elife* 5, e16695 (2016).
10. Zhang, L. *et al.*, A PERIOD3 variant causes a circadian phenotype and is associated with a seasonal mood trait. *Proc National Acad Sci* 113, E1536–E1544 (2016).
11. Hirano, A. *et al.*, DEC2 modulates orexin expression and regulates sleep. *Proc National Acad Sci* 115, 201801693 (2018).
12. Hirano, A., Braas, D., Fu, Y.-H. & Ptáček L.J. FAD Regulates CRYPTOCHROME Protein Stability and Circadian Clock in Mice. *Cell Reports* 19, 255–266 (2017).



最適な「生きる時間」をさぐる取り組み

志村 哲祥[✉]

東京医科大学 精神医学分野

1. はじめに

はじめに、感謝の言葉を述べさせていただきます。自分の原点となる日本時間生物学会で学術奨励賞を頂けたことを、本当に光栄に、そして嬉しく思います。また、研究や研究関連活動を支えてくださっている多くの方々へ感謝を申し上げます。

ここでは学術奨励賞を頂いた研究課題を中心に、背景と、進捗等をご報告致します。

2. 体内時計との格闘と時間生物学との出会い

筆者は概日リズム睡眠覚醒障害の、睡眠覚醒相後退障害 (DSWPD) の当事者です。自由行動環境下の睡眠リズムは図 1 に例示する通りで、比較的重度です。自分の MSFsc¹ (≒主観的真夜中) は 10:30 なので、日本の社会人世代の平均²の 3:30 に対して 7 時間の体内時計の時差があります。日本にいながら欧州時間で動いています。DSWPD は体内時計位相の強い後退により、夜の入眠困難と朝の強い覚醒困難・体調不良を生じ、遅刻や欠席を招きます。自分も例に漏れず、15 歳での発症後は毎年留年の危機に見舞われ、大学

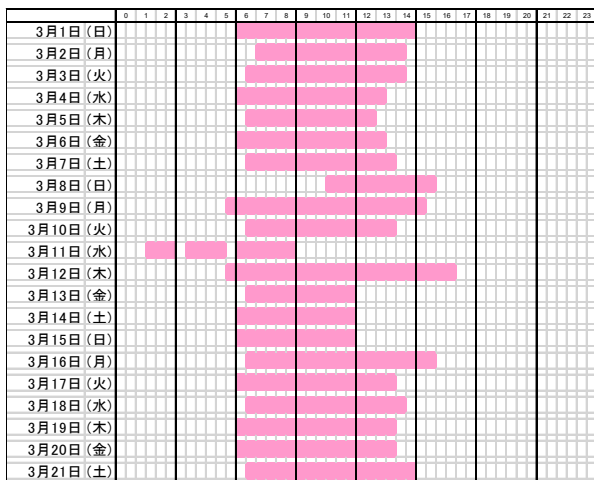


図 1 DSWPD 患者 (25 歳男性) の睡眠表
医師国家試験が終わった後の長期休暇中であり、睡眠相はおおむね 6:30~14:30 で安定して固定している。

受験も苦勞しました。DSWPD 患者にとって試験の類は、そもそも受験できるかどうか最大の関門です。午前 9 時開始の試験に遅刻しない確率は 3 割程度で、しかも医学部は受験が 2~3 回あります(共通、二次、面接・小論文)。受験を完遂できる確率が(0.3)²~(0.3)³=約 3~9%しかありません。過半の受験に失敗しつつ(朝に起こされても睡眠酩酊を起こして「試験は明日だよ」などと嘘をついたり、玄関で寝ていたりする。本人に記憶はない)、2 年目、受験することに成功した順天堂大学(センター試験利用の二次試験と面接が午後からだった)へ進学します。しかし、必修授業は午前中に集中し、入学後数ヶ月にして留年の危機を迎えます。

「強い睡眠薬を使っても夜早く眠れば、朝起きられるのではないか」。浅はかにもそう考え(13 年後、「夜型人間に睡眠薬は効きづらい」というテーマが自分の学位論文³になるというオチがつく)、大学の健康管理室に押しかけたところ、「睡眠の問題なら専門家へ」と、当時順天堂で講師をしていた井上雄一先生の外来を紹介されました。そこでさりと「典型的な DSPS (睡眠相後退症候群)。体内時計が遅れてる病気」と診断されます。目からウロコです。謎でしかなかった自分の「夜眠れない、朝起きられない」という状況の理由が明確に腑に落ち、睡眠リズム障害やメラトニン、そして体内時計という概念を初めて知ることになります。時間生物学と睡眠学に人生を投じることが運命づけられた瞬間でした。その後は在学中に代々木の神経研究所ラボに出入りさせて頂き、睡眠学会や時間生物学会へも入会し、駒田陽子先生や睡眠の諸先生方にお世話になることになります。

3. ドロップアウトしたのでコホートを作った

なんとか大学を卒業し、初期臨床研修も終え、睡眠学講座がある東京医科大学の大学院へ進学し、後期研修も始めました。医局では同期の普天間国博先生と、

✉ sim@tokyo-med.ac.jp

そして、睡眠の研究を開始していた高江洲義和先生との出会いがありました。勤務も研究も楽しかったのですが、次第に外的脱同調で心身に著しい不調をきたし、遅刻の多さに毎日のように叱責されていた医局長から退職勧告を受け、医局を去ります。体調は朝寝で昼起きる生活に戻ったら 1 ヶ月ほどで回復したのですが、困ったのは臨床と研究活動です。前者に関しては、初期臨床研究中に薫陶を得た諸治隆嗣先生の助けと、菅野隆先生のご厚意を受け、出勤は昼からで研究もしてよいという破格の条件で民間病院へ置いて頂けることになりました。問題は後者です。医局を実質的にクビになっており研究室に行けません。しかも主任教授が定年退職し、ボスが消失しました。明らかに詰んでいます。かくなる上は、野良研究者になっても在野で論文を出せる仕組みを作るしかありません。野良でウェットな研究は無理でも、臨床・社会医学的研究ならできそうです。そこで片っ端から種を蒔いてみることにしました。複数の学校や、パーソナルトレーニングの有名企業、生化学的データを有している健診会社等に営業をし続け、「体内時計に沿った勤務や就学や摂食をしたり、睡眠を改善したりすることで、どのような良い効果があるのか」を検証するための枠組みを模索していきました。2015 年の法制化を見越して、セルフケアでのストレスコーピングという名目で睡眠や睡眠リズム、生活習慣も組み込んだストレスチェックの WEB システムを 1 人でちまちま作っていたところ、健診会社とのコラボもあって毎年受注でき、これは当時数千人規模、現在は十万人弱の、実質的な職域コホート集団となりました。また、高校や企業とのコラボも進み始めました。

このようにデータを生み出し続ける仕組みが得られたタイミングで、大学院に井上猛先生が主任教授として着任されました。また、気にかけて頂いていた井上雄一先生、高江洲先生の指導と助けを得て、学位論文の執筆を再開し、博士課程 5 年目で学位を取得できました (かなりの回り道だったので、現在自分が指導している大学院生は、可能な限り早期修了できるよう努力しています)。PhD 取得後は兼任として大学に研究者ポストを頂くこともでき、自らのデータも持ち込んで研究を続けています。

4. CQ: 早寝早起きは本当に「良い」のか?

上記のように体内時計と格闘する人生を歩む中で、素朴な clinical question が生まれます。「早寝早起き」が礼賛されてきた日本社会ですが、本当にそれは正しいのでしょうか。全ての人が早寝早起きすることが、

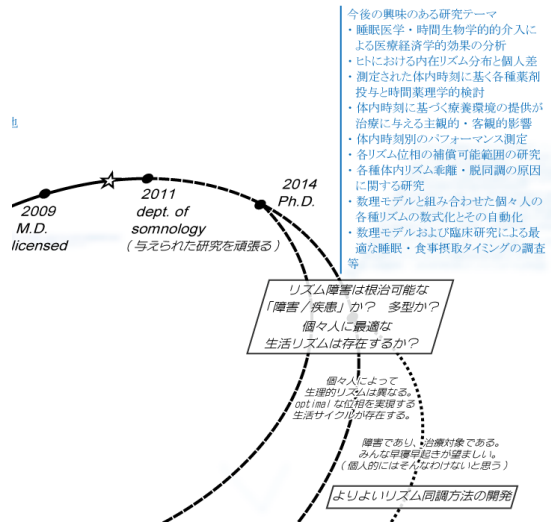


図2 2010年「生物リズム夏の学校(第1回)」でのプレゼン資料

健康や幸福の最大化につながるのでしょうか。遅刻や朝寝坊は非難されるべきで、そして、DSWPDは治療・矯正されるべき「障害」なのでしょうか。

人生を通じた体感として、おそらく違うだろうと、そして、人それぞれに適した「生きる時間」が存在するだろう、というのが自分の研究を進めている中で大きな仮説であり、それを検証し、かつ、具体的にその時刻を探るための取り組みを進めています。2010年に日本時間生物学会の「生物リズム夏の学校」に参加させて頂いた時⁴にまとめた問がありますが(図2)、今もこの時の研究計画に沿って動いています。

ヒトはそれぞれ固有の体内時計位相(クロノタイプ)を持っています。複数の既存研究⁵は、たしかに、朝型と健康上の望ましいアウトカムとの関連を、すなわち夜型と不良なアウトカムとの関連を示しています。しかし大きな問題が2つあります。1つは、仮に夜型が健康に悪いとして、それは自分の力でなかなか変えられるものではないということです。体内時計は内因的なものであり、クロノタイプは年齢、体内時計周期(circadian period:タウ)⁶、遺伝的要因によって規定され、誰かと長年連れ添っても変化しません。そして思春期と共にタウは延長し、20歳頃にヒトは夜型化のピークを迎えます⁷。さらには、この性成熟期での体内時計位相の後退は他の複数の霊長類・げっ歯類においても生じます⁸。生物学的にプログラムされている現象を、「早寝早起き朝ごはん」で矯正するのは無理があります。

もう1つは、クロノタイプがアウトカムに直接影響しているのが不明ということです。DSWPD患者はだいたい、午前中は調子が悪く、夜は元気であること

を実感として分かっています。既存研究には、アスリートのパフォーマンス測定で、朝型人間は朝～昼に、夜型人間は夜にパフォーマンスのピークが来ることを明らかにしたもの⁹や、学生の試験成績に関しても、朝型人間は朝に受験すると成績が良く、時間とともに成績が低下する一方、夜型人間は夜になるにつれ成績が上がっていくことを示したもの¹⁰などがあります。すなわち、仕事や試験、あるいは実験は大抵朝や昼に行われ、夜にはあまり実施されないため、「夜型人間はその調子の悪い時間にアウトカムを測定されたら結果が悪く出るのは当たり前」という問題です。さらに、夜型人間はまだ寝ているはずの時間から叩き起こされて就学・就労していることによる不調も生じるはずですが、これも十分に検討されてきませんでした。

5. 早起きは3文の「損」

人それぞれに「望ましい」生きる時間があるとして、それを社会で推進するには、何かしらの便益を示す必要があります。そこで直近では、クロノタイプと学業成績や労働生産性に焦点をあてて研究を行いました。生徒の成績が上がったり、企業の業績が上がったりするのであれば、社会実装につなげられるのではないかという思惑です。

はじめに、声かけに応じてもらえた自身の出身高校

(幸いにも教育研究を目的とする高校で、調査慣れしている)を母集団に調査を行い、夜型傾向自体は直接的には成績にプラスであるものの、睡眠の障害と日中の眠気が生じることで間接的にはマイナスに影響し、結果的に効果を打ち消し合うことを明らかにし¹¹、夜型人間は認知機能が高め¹²だが学業成績が低い¹³という一見矛盾した既存研究が複数観察されることの理由を説明しました。夜型人間は(過度の早起きを避けるなどして)睡眠の問題や昼間の眠気が生じないようにすれば成績は上がりやすいはず、という結果です。

職域でも同様に、クロノタイプ自体が心身の不調やそれによる生産性低下(プレゼンティーイズムと呼ばれます)に関係しているわけではなく、あくまで睡眠の問題を介していることを複数の異なるデータセットで明らかにし、大学院生を指導して発表しました¹⁴。¹⁵。そして、前述の職域コホートの1万人データを用いて、睡眠スケジュールと労働生産性との関連を調査しました。全体では「夜型・遅寝・早起き」がプレゼンティーイズムと関連していること、さらにクロノタイプによってこの傾向は異なり(係数の正負が反転する)、具体的には、朝型は夜更かしが、夜型は早起きが心身の不調とそれによる生産性低下と関連することが分かりました(図3)¹⁶。思い返してみれば、朝型人間を宴会等で深夜まで連れ回すと、途中でかなり

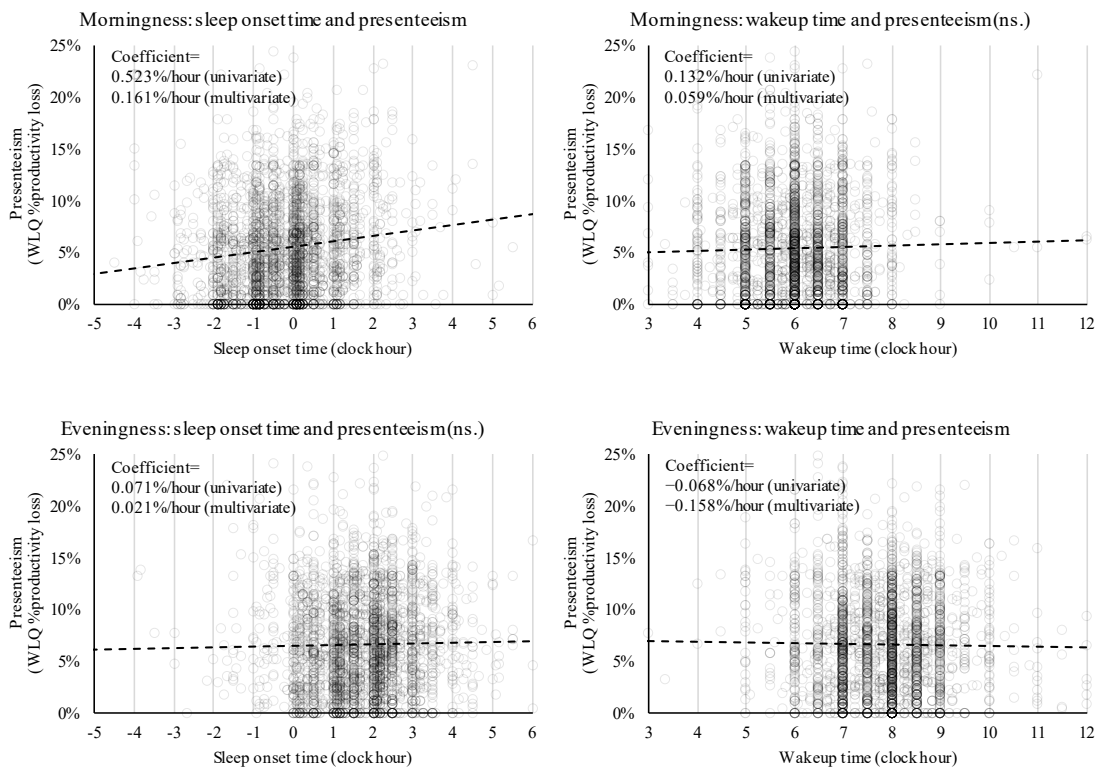


図3 入眠・起床時刻が不調による生産性低下(%プレゼンティーイズム)に与えるクロノタイプ別の影響

体調が悪そうになるか、眠ってしまうところ、夜型人間は元気です。逆に朝は朝で、夜型人間は学校やオフィスで死んでいます、朝型人間は元気です。納得のいく結果でした。最終的に、ヒトを早起きさせてもあまりご利益はないし(朝型・中間型人間では起床時刻とプレゼンティーズムとの関連は ns.)、逆に夜型人間では早起きすればするほど有意に生産性が低下するということがわかりました。金額で計算すると、他の睡眠スケジュールを変えずに(例えば早寝等をせずに)単に1時間の早起きをすると、およそ0.158~0.258%の生産性低下が生じます。金額にすると年間約8000~15000円、日額約40~80円相当です(GDP per capita ÷ 就労日数 × 生産性低下割合)。これはなんと江戸時代後期の貨幣価値換算で約3文に相当します(二八そば=16文=320円)。偶然にも既存の格言と一致した金額で、逆に「早起きは3文の損」であるという結果でした。

6. おわりに

そうは言っても社会はすぐには変わりません。社会と体内時計とが合致しないことで人生に支障をきたす例は後を絶ちませんが、若い方々に自分と同じ苦勞をさせたくはありません。社会への適合を、睡眠衛生の改善^{17,18}や、薬物療法^{3,19}によって図っていく研究は今後も継続・発展させたいと思っています。また、最適な「生きる時間」を探るため、「その個人はいつ寝起きをすることがメンタルヘルスリスクを最小化するのか」「その個人はいつ摂食を行うことが肥満リスクを最小化するのか」「そもそもどうやって簡便に中枢・末梢の体内時計位相を把握するか」などの、個人の体内時計位相に基づいて各種活動時刻をデザインしていくことの有用性を明らかにする研究や、睡眠リズム障害患者会²⁰や Start School Later での活動を通じた、人がそれぞれ自分の時間で生きられる社会を目指す取り組みを続け、また、学会の発展にも本当の微力ながら貢献させて頂ければ幸いです。

末尾になりますが、常に留年や失職、研究や事業の失敗と隣合わせで生きてきた中、こうして今も研究を続けられているのは、ただの幸運と、そして助けてくださった様々な方々の存在から成っています。全て挙げると100人を超えるためお名前を記せず、また、ほぼ何もご恩返しできていないのが痛恨の極みですが、社会への還元と共に、いつか直接御礼をさせていただきます。このたびは本当にありがとうございました。

参考文献

1. Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., Mellow, M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J. Biol Rhythms*. **18**, 80-90(2003).
2. Komada, Y., Okajima, I., Kitamura, S., Inoue, Y. A survey on social jetlag in Japan: A nationwide, cross-sectional internet survey. *Sleep Biol. Rhythms*. **17**, 417-22(2019).
3. Shimura, A., Takaesu, Y., Aritake, S., Futenma, K., Komada, Y., Inoue, Y. Later sleep schedule and depressive symptoms are associated with usage of multiple kinds of hypnotics. *Sleep Med*. **25**, 56-62(2016).
4. 志村哲祥. 生物リズム夏の学校参加記. *時間生物学*. **16**, 20-21(2010).
5. Lotti, S., Pagliai, G., Colombini, B., Sofi, F., Dinu, M. Chronotype differences in energy intake, cardiometabolic risk parameters, cancer, and depression: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Advances in Nutrition*. **13**, 269-81(2022).
6. Hida, A., Ohsawa, Y., Kitamura, S., et al. Evaluation of circadian phenotypes utilizing fibroblasts from patients with circadian rhythm sleep disorders. *Transl. Psychiatry*. **7**, e1106(2017).
7. Carskadon, M.A., Labyak, S.E., Acebo, C., Seifer R. Intrinsic circadian period of adolescent humans measured in conditions of forced desynchrony. *Neurosci Lett*. **260**, 129-32(1999).
8. Hagenauer, M.H., Perryman, J.I., Lee, T.M., Carskadon MA. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. *Dev. Neurosci*. **31**, 276-84(2009).
9. Facer-Childs, E., Brandstaetter, R. The impact of circadian phenotype and time since awakening on diurnal performance in athletes. *Curr. Biol*. **25**, 518-22(2015).
10. van der Vinne, V., Zerbini, G., Siersema, A., et al. Timing of examinations affects school performance differently in early and late chronotypes. *J. Biol. Rhythms*. **30**, 53-60(2015).
11. Shimura, A., Sakai, H., Inoue, T. Paradoxical

association between chronotype and academic achievement: eveningness reduces academic achievement through sleep disturbance and daytime sleepiness. *Sleep Biol. Rhythms*. **20**, 353-359 (2022).

12. Preckel, F., Lipnevich, A.A., Schneider, S., Roberts, R.D. Chronotype, cognitive abilities, and academic achievement: A meta-analytic investigation. *Learning and Individual Differences*. **21**, 483-492 (2011).
13. Russo, P.M., Biasi, V., Cipolli, C., Mallia, L., Caponera, E. Sleep habits, circadian preference, and school performance in early adolescents. *Sleep Med*. **29**, 20-22 (2017).
14. Ishibashi, Y., Shimura, A. Association between work productivity and sleep health: A cross-sectional study in Japan. *Sleep Health*. **6**, 270-276 (2020).
15. Miyama, H., Shimura, A., Furuichi, W., et al. Association of Chronotypes and Sleep Disturbance with Perceived Job Stressors and Stress Response: A Covariance Structure Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. **16**, 1997-2005 (2020).
16. Shimura, A., Yokoi, K., Sugiura, K., Higashi, S., Inoue, T. On workdays, earlier sleep for morningness and later wakeup for eveningness are associated with better work productivity. *Sleep Med*. **92**, 73-80 (2022).
17. Shimura, A., Sakai, H., Takaesu, Y., Nomura, R., Komada, Y., Inoue, T. Comprehensive assessment of the impact of life habits on sleep disturbance, chronotype, and daytime sleepiness among high-school students. *Sleep Med*. **44**, 12-18 (2018).
18. Shimura, A., Sugiura, K., Inoue, M., et al. Which sleep hygiene factors are important? comprehensive assessment of lifestyle habits and job environment on sleep among office workers. *Sleep Health*. **6**, 288-298 (2020).
19. Shimura, A., Kanno, T., Inoue, T. Ultra-low-dose early night ramelteon administration for the treatment of delayed sleep-wake phase disorder: case reports with a pharmacological review. *J. Clin. Sleep Med*. **18**, 2861-2865 (2022).
20. 志村哲祥, 竹前翔太郎. 睡眠リズム障害患者会. *時間生物学*. **24**, 55-58 (2018).



2010 年「生物リズム夏の学校(第 1 回)」

日本時間生物学会初代理事長：高橋清久先生に聞く

高橋 清久^{1, 2}

1: 国立精神・神経医療研究センター 名誉総長

2: 公益財団法人 神経研究所 精神神経科学センター センター長

聞き手：重吉 康史³, 駒田 陽子⁴, 桑 和彦⁵

司会：飯郷 雅之⁶; 記録：齋藤 祐希⁶

3: 近畿大学 医学部, 4: 東京工業大学 リベラルアーツ研究教育院

5: 名古屋市立大学 薬学研究科, 6: 宇都宮大学 農学部



高橋清久先生

日本時間生物学会初代理事長の高橋清久先生をお迎えして、第1回時間生物学メモリアルインタビューを行いました。はじめに高橋先生のご略歴をご紹介します。1963年に東京大学医学部をご卒業後、臨床の世界に入られました。1964年に博士課程に進学、修了後に米国ワシントン大学に留学、帰国後に東京都神経科学総合研究所の神経科学部門で出口武夫先生と一緒にお仕事され、滋賀医科大学を経て、国立精神神経センターに移られ部長を務められました。その後、武蔵病院院長・総長をご歴任され、2003年にご退職後、財団法人精神神経科学振興財団理事長に着任され、2020年から現職です。日本時間生物学会の設立にあたり、私（飯郷）の目から見ると高橋先生はなかなかお話しするチャンスがない雲の上の存在でした。高橋先生は臨床時間生物学会の中心的な役割を果たされました。私自身は、生物リズム研究会という基礎科学側の人間だったのですが、これらが発展的に統合されるために高橋先生や多くの先生方がご尽力され、1994年10月1日～2日に東京にある日本都市センターで第1回日本時間生物学会学術大会が開催されました。その時の学会長は先日ご逝去された山口大学の千葉喜彦先生でした。編集委員会で重吉先生と相談して千葉先生にもインタビューしたいと考え、連絡を差し上げていたがインタビューはかないませんでした。2001年から学会運営委員会は理事会に移行しましたが、高橋先生におかれましては初代理事長を平成14年から16年（2002年度から2004年度）まで務められました。本当でしたら第29回学術大会に来てお招きしてメモリアルレクチャーのご講演をいただきましたがご都合がつかず、オンラインでのインタビューをお願いした次第です。本企画は予めから編集委員会が温めていた学会誌のインタビューシリーズの嚆矢となるものです（2022年9月28日Zoomにてオンラインインタビュー実施）。

飯郷：はじめにインタビュアーの自己紹介をさせていただきます。

高橋：よろしくお願ひします。

飯郷：私、飯郷雅之は宇都宮大学農学部におりますが、以前は東大農学部水産学科で学生をしていました。聖マリアンナ医科大学解剖学教室で11年間の基礎医学の教育に携わっていました。本農学部にも異動しちょうど20年になりました。第29回日本時間生物学会学術大会大会長をこの度拝命いたしました。続きまして重吉先生よろしくお願ひします。

重吉：私（重吉康史）は現在学会誌「時間生物学会」の編集委員長をやっています。飯郷先生と以前からこういった対談企画を計画しておりました。今回、第1

回ということで高橋先生にインタビューできるということで非常に喜んでおります。私自身は神戸大学医学部の出身で内科医でもあります。途中から岡村均先生に引っ張られて京都府立医科大学の解剖学教室から神戸大学に移りました。1999年に独立して、近畿大学医学部で解剖学の教授をやっています。内科の方もずっと続けていたのですが、10年くらい前に学生さんたちの間でDSPS（睡眠相後退症候群）の患者さんが多く、留年を繰り返していたのを目の当たりにして可哀そうに思い、私が何とか治すことができないかと思っていたところ、ラメルテオン（武田薬品工業株式会社が開発したメラトニン受容体のアゴニスト）が出たんですね。あれが結構効果がある印象がありま

して。ただ DSPS そのものはなかなか治らないのですが、昼夜逆転くらいならラメルテオンで治ります。睡眠体内時計外来というものを呼吸器・アレルギー内科の方で立ち上げて、一般の患者さんも診ています。ですから今回、高橋先生から臨床面や基礎面の両面でいろいろな話を聴かせていただけるのではないかと期待しております。どうかよろしく願います。

駒田: 東京工業大学リベラルアーツ研究教育院の駒田陽子と申します。「時間生物学」では、重吉先生の下で編集委員をやらせていただいています。私は大学院生の時に当時市川市にあった国立精神・神経医療研究センターの精神保健研究所で研究をさせていただきまして、その時センターの総長でいらしたのが高橋清久先生です。院生からポストドク時代に私自身は白川修一郎先生や井上雄一先生、三島和夫先生たちの実験に参加して、温かく、かつ、厳しい指導をしていただいていたのですけれども、私にとっての指導者の先生方が高橋先生のことを指導者として仰いでおられたのがとても印象に残っています。高橋先生が 2011 年に瑞宝重光章を受章されたときにお祝いの会に参加させていただいて、すごく大きなルビーだったと思うのですけれど、宝石の付いた勲章を触らせていただいたことを覚えています。本日はよろしく願います。

飯郷: 後ほど日本時間生物学会の事務局長であり、第 27 回日本時間生物学会学術大会大会長を務められ、第 30 回大会長もご担当される糸和彦先生が参加されます。

それではインタビューに入らせていただきます。高橋先生にお話ししていただきたいことは、先生が子どもの頃どのようなお父さんでいらしたのか、どうして医者になろうと思われたのか、医学を志した理由（精神科を選ばれた理由）、時間生物学にどのような問題意識があって、先生は臨床医として何を解決しようと思って研究をされてきたのかなどについて、先生の育ちの面から研究に至る側面、学会側の立場からしては時間生物学会が設立された頃に、先生がどんな思いで学会を作られたのかというお話を伺えたらと思います。研究を進めていく上で例えば 1997 年にヒトの時計遺伝子が発見されるなどエポックメイキングなことがあったと思うのですが、我々がわからないような臨床関係など明記な出来事があれば教えていただきたいと思っています。また最後に、今後の展望や学会の若い会員のみなさんにどんなことを期待するか願います。

高橋先生、最初に、先生が子どもの頃どのようなお

子さんと、なぜ研究者を目指されたかをお話ください。

高橋: 子どもの頃から医者になろうと思っていました。それは小学校 5 年生の時、肺門リンパ腺炎という診断を下されましてね。当時、結核予防のため生徒全員がツベルクリン反応を受け、私は陽転したのです。陽転するとレントゲンを撮るなど精密検査をしなければならない。知識があれば当たり前のことだったのですが、当時まだ子どもでしたから、レントゲン撮るということは何か重大な病気に罹っちゃったんじゃないかと思って不安が募るばかりでした。それで医者の方に行き、レントゲン撮ってもらったところ「肺門リンパ腺炎です。結核の一手手前です。3ヶ月安静です」と言われちゃいましたね。今思うと私はもともと胸腺リンパ腺体質でリンパ腺が大きいんですよね。ですから誤診だったと思うのですが、私も親も本当に驚きました。私は不安にさいなまれながら三ヶ月じっと大人しく寝ていたわけですよ。私、野球ファンでね、大下(弘)という野球選手ご存じですか？大下が4試合連続ホームランという記録を立てた時で、その野球放送を聞きたくて仕方がない。でも母親にそんなに興奮しちゃいけないよと言われてじっと我慢の子でした。子ども心にそんな大病に罹って将来立ち直れるかなんてことも考えていました。当時の医者はよく往診してくれたんです。不安な気持ちを持っている時に、往診してくれた医者がトントントンって階段を上がってくる音が聞こえた時、スーッと気持ちが楽になれたんです。やはり、医者って患者さんから信頼されるものすごい存在なんだなあって子ども心に思ったわけですね。自分もそのような信頼される人になりたいなと思ったのが医者になろうとしたきっかけですね。それで中学高校と医学部を目指して勉強してきました。

飯郷: 高橋先生のご出身はどちらなのですか？

高橋: もともとは東京の大田区です。高校は小山台高校。卒業後、東京大学教養学部に進みました。当時は、教養学部から医学部に進むのにまた試験があったんです。今は理Ⅲがあるからそのまま医学部に進めるんですけれども、私たちは理Ⅱに入って、またそこからまた医学部を全く新しく受験するんです。落第したら、東大生じゃなくなるわけですよ。そういうシステムだったので、周りは皆優秀だし、私はダメだろうと思っていました。医学部では、子供の時の体験から心理的なものでかなり体に変化する、当時微熱も出ましたから。不安で微熱が出たんだと思うのですけれども、そういう自分の体験から精神身体医学的なことをやりたいと思ったんです。心理研というグループに入って、いろいろ勉強

しているうちに精神科の教室を覗く機会もできて、ある先生と親しくなって先生の仕事を手伝ったりして、精神科にもアフィニティが生まれて、入局するときには内科系に行くか精神科に行くか非常に迷ったんですけども、やはり心理的なものに興味が強かったものですから、精神科に行くことに決めました。当時、精神科は治らない病気ばかりでしたからね、なんとかそういう病気を少しでも解明できればという気持ちもあって精神科を選んだわけです。

重吉：高橋先生が精神科におられた頃、まだまだ統合失調症などの患者さんは閉鎖病棟に押し込められて荒廃しているような患者さんが多かったのではないかと推測します。

高橋：そうですね。当時はほとんどの病院が閉鎖病棟でしたし、東大の精神科も閉鎖的でした。東大だから長期入院している患者さんは少なかったのですが、アルバイトで行った病院はまさにそのような長期入院の患者さんが多かったですね。私が入局して最初に出会った患者さんがうつ病の患者さんだったんです。うつ病はご存じのように日内変動があります。朝は元気がなくて夕方から元気が出る。それを目の当たりにしましてね。朝は食事もしないし話もしないなど沈んだ顔でショボンとしているんですね。ところが夕方になると結構、部屋の人と話していたり、笑ってテレビを見ていたり、食事もしているんです。うつ状態の話は聞いていたけれど、こうも人間って変化するんだなあって。病気のせいもあるんだろうけれど、これはひょっとしたら身体の中のリズムが関係しているのではないかということを感じたんです。そこがリズムに対して興味を持ち始めたところなんです。それに加えて、私のオーベン（新人を指導する人）が本多裕先生だったんです。ナルコレプシーの研究で有名な先生です。ある時、「高橋君、生物リズム面白いよ。一緒にやらないか？」と言ってくれたんです。本多先生は、間脳症候群という視床下部の周辺で起きるいろいろな病気、例えば肥満だとか過食だとか自律神経系の異常だとか非常に多彩な症状を示す患者さんを診ていました。ナルコレプシーの患者さんも沢山おられたんですけども、そんな状況で「リズム」をやろうといわれて、私もうつ病の患者さんのことがあったから、一緒にやらせてくださいってお願いして本多先生のグループに入ったんです。そのグループには先輩として高橋三郎先生と高橋康郎先生がいらっしゃったので私が3人目の「高橋」だったわけです。後にその4人で論文を書いて、本多、高橋、高橋、高橋って。

一同：笑。

高橋：それで外国の人がね、「夫婦2人で連名使っているのはわかるけど、3人ってどういう関係なんだ？」って聞かれたりしましたよ(笑)。「高橋」が3人いて、本多先生入れて4人でリズムの研究やろうということになりました。さて、何をやるかという話になって、やはりリズムとなると、とっかかりは睡眠だろうと。睡眠覚醒リズムから入ることにしたのです。たまたま、その頃アメリカのWeitzmanが、コルチゾールがレム睡眠の時に分泌が盛んになるという論文を出したんです。それはレム睡眠とは直接的に関係ないわけなんですけれども、時期的にレム睡眠が多い時にコルチゾールが分泌されるのはそうなんです。しかし、レム睡眠がコルチゾール分泌を促進しているという可能性があるという論文が出ました。まずそれを確かめてみようということで、高橋三郎先生がコルチゾールの代謝物を測り、私が成長ホルモン担当になったのです。丁度その頃成長ホルモンが微量定量できるようになったのです。YalowとBersonがラジオイムノアッセイ法を開発してノーベル生理医学賞もらいましたよね。そのラジオイムノアッセイをアメリカで仕入れてきた内科の先生がいて、その先生に教わって成長ホルモンを測っていました。それまでは成長ホルモンはバイオアッセイで若いネズミに検体を注射して1週間後に脛骨の軟骨部分の伸びを比較するという方法で、1検体について10匹もラットが必要だったのですが、ラジオイムノアッセイのお陰で血清10 μ Lで測れました。学生を被験者として睡眠中に採血をしました。3、4人を測ってみると、寝つくとも成長ホルモン濃度が高くなるんですよ。「あれ？これはなんだらうと、睡眠と関係あるかもしれない！」ということで、今度は寝かさないで起こしておいて採血をしたら、成長ホルモンが出ないのです。明け方近くに寝ると今度は成長ホルモンが出てくる。そこでこれは睡眠と関係があると考えたのです。そういった被験例を20ほど集めてかなりきれいなデータが出ました。私はそれで博士号を取ったんですけども。ちょっと面白い話がありまして、東大で同じ研究グループの高橋康郎先生が、そのころ、アメリカに留学しまして、同じようなことをやっていたんです。結果はもちろん同じです。康郎先生のポジションを継ぐごとなった私がアメリカに行って、「こういう研究を日本でやったらこういう結果だった」と康郎先生に言ったら、先生も「実は私もそれやっていた」。全く同じ結果が出まして、それぞれ別の国際誌に発表しました。そんなふうにしてリズムや睡眠の研究にのめり込んでいった次第です。

飯郷：先日、「日本の睡眠学—先遣にきく—」の中の高橋先生の書かれた「私のささやかな睡眠学への貢献」の冒頭にクイズ「Takahashi が 3 人並ぶという珍しい現象」がありまして、この経緯を読ませていただいですごく感銘を受けました。「寝る子は育つ」ということに関してですが、普通の知見として僕らや子どもが寝ている間に成長ホルモンが分泌されて、それがエピソードに上がって、下がってを夜間に何回か繰り返してそれで僕らは大きくなっているという事実を教科書のこととして知っていたんですけども、それを発見したのは実は高橋清久先生だったということを知りませんでした。同じグループの先生がアメリカに留学して同じことをやって同じ結果に行くということがなんたる偶然なのかなあと。本当に運命というのがあるんですね。

高橋：そうですね。

重吉：ここで私からひとつ質問があるのですが、睡眠と関係するということはすごく新しいというか、コルチゾールの概日リズムは、寝ようが寝まいがある程度しっかりしているのですが、睡眠によって制御されているというのは驚き結果だったのではないのでしょうか。高橋先生はどのあたりでこれは間違いないと確信を得られたのでしょうか？睡眠と関係ない現象かもしれないということも考えられたのでしょうか？他のリズムに動くホルモンも睡眠の関係がないのも多いですから。成長ホルモンは非常に特異的だと思うんですね。

高橋：プロラクチンも睡眠と関係していますよね。それから、思春期ですと、ゴナドトロピンも睡眠の時だけ出ることが報告されています。だから私たちは「寝る子は育つ」ではなく、「寝る子はませる」と言っています（笑）。睡眠と関係しているかどうかについては、断眠をしたり早く寝たりといったことよって、寝ないと出ないということで、これは睡眠と関係しているのだと判断したのです。

重吉：本当に画期的な発見と言えますか、心躍るような体験だったと推察するのですが、その時のお気持ちはいかがでしたか？

高橋：ええ。たしかに興奮しましたね。その時の私の教授は臺弘先生でしたけれども、報告にいったら、「ああ、これは『寝る子は育つ』で面白いじゃないか。もっと研究やりなさいよ。」と激励されました。確かにエキサイティングな結果ではありました。

重吉：私も内分泌内科にいたので、成長ホルモンの 24 時間採血をやらされたことがあったのですが、アクロメガリー（末端肥大症）の患者さんは逆にリズムがな

くなっています。成長ホルモンが出っぱなしになってアリズミックになっているわけですけども。

高橋：それと同じような話で私たちもナルコレプシーでやってみたんですよ。やはりイレギュラーで睡眠と関係していない感じでしたね（図 1）。リズムがきちんと整った状態で深睡眠に入れば、確実に出てくるという感じがしたんですよ。

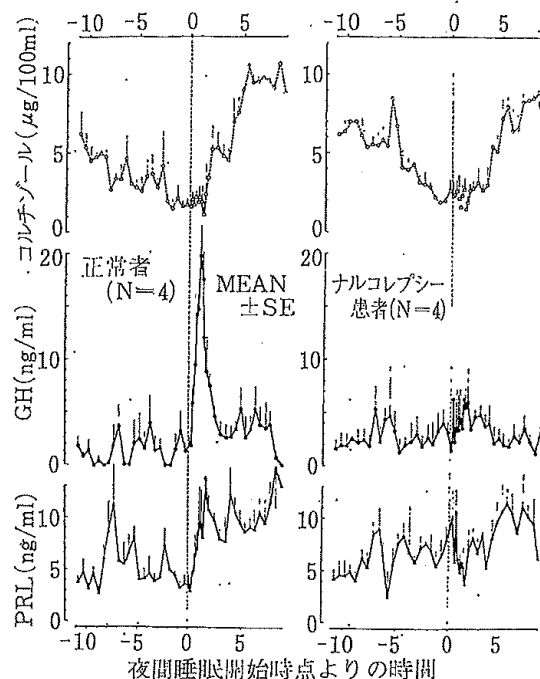


図 1 ナルコレプシー患者には入眠初期の成長ホルモン分泌が見られない

睡眠中のコルチゾール、成長ホルモン、プロラクチンの分泌パターンを示す。左側が正常成人、右側がナルコレプシー患者、各々 4 名の平均値¹。

重吉：ありがとうございます。歴史に立ち会っているような感じがして、私は感動しております。ありがとうございます。

駒田：私自身、高橋先生が雲の上の存在だったので先生の小さい頃からのお話がすごく印象的でした。特に小学生の時のご病気の体験から医師を目指されて、先生が患者さんと寄り添っていらっしゃる医療や、患者会の活動に繋がっていることを感じました。本多裕先生に「生体リズム面白いよ、一緒にやらないか」と言われて、その研究の方にも入っていかれて成長ホルモンの分泌の発見に繋がったというお話についても、わくわくしながらお話を伺うことができました。ありがとうございます。

高橋：本多先生はね、ナルコレプシーの患者さんをどんどん集めて、リタリン（ドーパミンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害剤）を使って治療していた

のですけれども、治らない人もいるし、それからどうしても生活のしづらさもあるのですね。私が入局した時に、本多先生は「患者会」というものを初めて作ったんですよ。第1回の会合は新宿御苑に患者さんとその家族が集まってお弁当食べながらやったんですけども、それがテレビにも放映されました。それまで私は「患者会」というものを知らなかったですけどね。患者さんが「会」を作ることは非常に意義があることだということを本多先生から教えていただきました。

重吉: 患者会があるということで患者さんが落ち着かれるというか、やはり治療に対して積極的になれるという意味合いが込められているのでしょうか？

高橋: それはありますね。患者会や家族会のメリットの一つには、新しい知識を患者さんあるいは家族同士で交換する。もう一つは、お互いに精神的な支えになると。自分だけじゃないんだと。同じようなことで悩んでいる人が世の中にいるとなると、それは非常に励みになりますよね。患者会や家族会の良さはそこにあると思われませんか。

重吉: 患者会を構成して人を集めていくのはなかなか難しいとは思われますけれども、どういった形で患者会を立ち上げるときに、広報されたのでしょうか。とにかく声をかけていかないといけないということでご苦労されているとは思いますが。

高橋: ひとつはね、マスコミですね。新聞が取り上げてくれると非常に人が集まりやすい。後に私たちが季節性感情障害 (seasonal affective disorder) という病気があって、それがアメリカで報告されて、じゃあ日本にもあるのか探してみようということで多施設の共同研究をやって、新聞社に売り込みクルートしました。本多先生もマスコミを通じて、PR してられましたね。

重吉: それは新聞社で取り上げてくれ、ここに連絡をいただきたいという旨を伝えたということですよ。

高橋: そうです。こういうところにいけば相談に乗ってくれますよってことですね。

重吉: その頃はホームページとかないですからね。今ならホームページを作ったり、YouTube に載っけて宣伝できますけどね。

高橋: 今は、そういう SNS が発達していますからね。当時は大変でした。

重吉: 当時は圧倒的に新聞が強かった時代でしたよね。

高橋: そうですね。

駒田: 日経新聞「患者の声を聞く」という、様々な病気を抱えていらっしゃる方の経験談や患者会の活動

紹介の特集が私は好きでよく読んでいるのですが、高橋先生が患者会の活動に力を入れてこられたことや、研究や診療だけでなく患者さんに寄り添っていらっしゃるところがすごいことだと感じます。研究所のときにコンボ (NPO 法人地域精神保健福祉機構) とコラボして先生が活動なされていたことなどよく拝見していました。患者さんの側からすると高橋先生は遠くの存在という感じがするので、その偉い先生が自分たちのために動いてくれているということだけでもすごく力になるだろうと思います。

高橋: 私が国立神経精神センター病院の院長でいた時に、患者会がなかったんですよ。実は昔は家族会があったのですが、家族会というのは医者に対して苦情を言うグループとみなされて、医者、看護婦と対立するとして解散させられちゃったんです。それはとんでもないということで私は家族会を復活させました。そういう風に時代も変わってきたんだと思います。昔は偏見というものが非常に強くて、例えば、精神科の患者さんには薬の名前を教えるとか、名札を付けるなどかね。僕が院長のときは皆さん名札を付けましようと言ったら、やっぱり怖いんですって。名前を知られるのが。そういう時代でしたね。

重吉: それはちょっと信じられないですね。

高橋: 私が総長になった頃かな、スポーツジムとかフィットネスクラブとかには「精神障害者はお断り！」という看板が出ていました。それで僕は事務局長に手紙を書いたところ、担当者が来て実は事務局でも何とかしてその看板を外したいと思っているんだけど、フィットネスクラブの経営者が応じてくれない。私の手紙を見せていいかと言いますから「どうぞどうぞ」と言ったことがありました。その話は 20 数年前です。

重吉: 20 数年前といってもほんのひと昔まえの話ですよ。

高橋: 今はフィットネスクラブなどで全くそんなことないですよ。でも、地方の方に出向くと、未だに旅館とかお風呂屋さんなどにはあるそうですよ。

重吉: ネットにそんな記事が書き込まれていたら、すぐに叩かれるのでもうなくなった印象がありました。が、まだまだ偏見が残っている可能性があるのです。飯郷: 臨床の方に話が随分飛んでしまいましたけれども、高橋先生が成長ホルモンの研究をされて、医学部に来られた頃に話に戻したいと思います。先生がアメリカに留学されて、成長ホルモン分泌関係の仕事をやられていたことについてお伺いしたいと思います。

高橋: それはね、大失敗なんです。僕はね、成長ホ

ルモン分泌促進因子を見つけたいとヒツジの脳から抽出しようと思って、ヒツジの脳を集めたんですけども、それをやっている間にあるグループが「成長ホルモン抑制因子」を発見したんですよ。

飯郷: Guillemin のグループのソマトスタチンですね。

高橋: そうです。視床下部には GIF (成長ホルモン放出抑制因子) と GRF (成長ホルモン放出促進因子) の両方があるわけですね。それを知らずに組織を取ってきて、ゲル濾過しても検定しても、どっちが作用しているかわからないですからね。だから、あまり意味がないことをやっていたんですよ。

飯郷: その時はバイオアッセイをされていたんですか？それともラジオイムノアッセイですか？

高橋: ラジオイムノアッセイでした。抽出物をヒツジに打ってヒツジの血中成長ホルモン濃度を測っていたんです。全然効果がなかったのだけれども。何がおかしかったのかなあって。当時は GRF しかないって思い込んでいましたからね。

飯郷: そうしますと、例えばクルードなものを打ったら、プラスなものもマイナスなものも両方混在した状況だったんだけど、ある程度精製を進めたものを使っていたら、もしかするとこちらは放出ホルモンの活性があったりとか抑制ホルモンの活性があって。今でいう GHRH、成長ホルモン放出ホルモンの発見に結びついてたかもしれないかもしれませんよね。最近だとグレリンがありますが、グレリンが成長ホルモンを出させるとか。寒川先生のグループは松尾先生の門下ですけども。

高橋: そうですね。そうすればよかったですね。でも当時はそこまでやりませんでした。この課題については Schally と Guillemin のグループが競っていたんですよ。このふたりのグループは、TRH (甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン) をほぼ同時に見つけましたよね。その次がゴナドトロピンの releasing factor、LHRH ですね。その発見は Schally グループが先だったんですよ。日本から来た馬場先生と松尾先生という研究者が LHRH を同定して 10 個のアミノ酸と発表しました。一方、それ以前に、Guillemin のグループは LHRH のアミノ酸は 9 個と発表していました

飯郷: LHRH はトリプトファンが入っていて、エドマン分解で出てこなくて 9 個だということですね。

高橋: そのとおりです。この発表を Schally はアメリカの内分泌学会で発表したのですが、その時に座長が Guillemin で講演の最後に彼は Schally に「Congratulation!」と言って握手を求めていました。いかにもフランス人紳士という感じでした。丁度私が

帰国寸前の学会でのことで印象深いものがありました。

帰国してから Guillemin グループがソマトスタチンの論文を Science に発表したのですが、皆驚きましたね。学会ではもっぱら GHRH のことしか話題に上らなかったものですから抑制因子があるとは誰も思っていなかったのでしょうか。これで Guillemin と Schally は 1 勝 1 敗 1 分けになり、1977 年に揃ってノーベル生理学賞を受賞しました。そんなわけで恥ずかしながら私はこれといった業績は上げられませんでした。

飯郷: 先生は日本に帰られてから、神経科学総合研究所に行かれて、出口武夫先生と同じラボにいらしたという話が先ほどあったのですけれども。

高橋: そこでもあまり大した仕事はできなかったんですけども、子どものリズムの発達を調べてみました。幼児期からリズムがどのように発達するかを血中コルチコステロンとか飲水量などのリズム、また松果体の *N*-アセチルトランスフェラーゼのリズムが光条件や親のリズムによってどのような影響を受けるかなど調べました。少し残酷な話ですが、ラットの子どもの眼球を摘出して光の影響がない状態でリズムの違う親や同じ親といろいろな組み合わせで育てて、そうすると産みの親でなく育ての親のリズムになるんですね。だから私は氏よりも育ちだという考えでいるんですけども、結果には多少のばらつきがありますので、両方のファクターが影響しているのでしょうか。しかし、もっと臨床的に意味ある仕事がしたいと考え、ちょうどかつて研究グループ仲間の高橋三郎先生が声をかけてくれたのを機会に滋賀医科大学に移った次第です。

飯郷: 厚生省の研究班で出された、臨床時間生物学(朝倉書店)は僕らの中ではバイブルになっていまして、駆け出しの頃に隅から隅まで読んでいました。臨床の方に戻られて研究を進めて何かエポックメイキングなことがございましたらお話ください。

高橋: 実は臨床に戻って、滋賀医大では少なくとも 5 年は頑張ろうと思って行ったんです。そしたら 1 年半経った頃かな。国立武蔵療養所の精神科の大先輩である島菌安雄所長から電話がかかってくる、近々武蔵病院はナショナルセンターに格上げになるから、その立上げに協力してくれないかという話がきたんです。だけど私は、5 年間は滋賀医大で臨床を勉強し直したかったので断ったんですね。ところが高橋三郎教授に報告したら、「是非、その話は受けなさい。」ということで。教授命令だから仕方ないなあって思い東京に戻

ることにしたんです。

東京に移った後、武蔵療養所に来て2年目にナショナルセンターに格上げされたのです。その前まで国立武蔵療養所の中に神経研究所があり、臨床系7部門、基礎系7部門で構成され、私は臨床系の第3部に部長として入職しました。第3部には精神分裂病（現在の統合失調症）研究室、そううつ病研究室の2研究室がありました。部長の仕事というのは、研究の推進の他、ナショナルセンターとして全国的に精神、神経、筋発達障害などという分野などの多施設共同研究をやる班会議のまとめ役をする、その研究費を取ってきて、それを配布して研究成果を上げるという、それも重要な仕事なのです。私が行ったときは、第3部には精神分裂病研究室に1000万円、そううつ病研究室に1000万円、合計2000万円の研究費がついていました。センターになったからもっと上げてほしいということで、厚生労働省に足繁く通って交渉して、3~4年くらいのうちに精神科関係の研究班が12になりまして、研究費も2億5000万円くらいに増えました。それまでは、各研究班は個々に研究班会議を開いていましたが、折角いろいろやっているのだから、情報交換をしたほうが良いだろうということで12月のある一週間を班会議週間と名付けて、全部の研究班がアルカディア市ヶ谷に籠って班会議を開きました。だからどの班の会議にも出ることができました。また班長に集まってもらって協議会を作って、来年どういう形でシンポジウムを組むか、研究班共通のテーマがあればそれでシンポジウム開こう。成果を市民に還元する必要もあるので公開講座を開く。そういうテーマを相談する会を作ったんですね。それでまた研究費がかなり増えました。ちょうどその頃アメリカで、Decade of the Brain がスタートしましてね。NIH から巨額の研究資金が脳科学研究に入った。それを聞いた我々も日本でもそういったことをやって欲しい。文科省、厚労省、通産省とかありますけど、我々は厚労省に掛け合ったんですね。それで脳科学研究という研究費を作ってくれて、それで8億円ぐらいですかね。その時の総長が杉田秀夫先生という筋ジスの専門家だったのです。研究費は8億円きたんですけども、大部分が神経系研究に行っちゃうんですね。神経学研究の方がデータ出ているし、分子生物学的な研究も盛んにしているから評価が高いわけですね。精神にはなかなか来ない。だから何とかしないとイケないなあって思い私が総長になったとき、厚労省の審議官に相談して、社会的問題である自殺、高齢化、認知症、薬物、不登校、そういう問題を解決するための研究をさせてほしいと

いうことで交渉したわけです。なんと、その審議官が13億つけてくれると言うのです。一気に8億が13億になって、研究費の名目も心の健康科学研究と改めてこの研究費を各研究班に配布したわけです。そのとき問題になったのが、それまで出ていた精神神経研究委託費と新たに出てきた脳科学研究がダブるんじゃないかと。そこをちゃんとすみ分けなさいということを言われました。そこで、委託費の方は臨床研究に特化して、臨床に直接役立つ診断、治療、薬物、究極的なガイドラインを作ることを目指す、心の健康科学研究は個人の自由な発想で好きなように研究できる。そういうすみ分けを行い、厚労省も認めてくれました。私が第3部の部長になってしばらくたったあるとき、本間研一先生から研究会を作らないかという話が来しました。それで作ったのが「臨床時間生物学研究会」だったわけです。本間先生に「本間財団から援助するから」と言っていたら、じゃあやりましょうということで、最初の年は八王子にある教育センターに泊まり込んで、30人ぐらいいましたかね。それで研究会開いて、終わったときこのまま終わるのはもったいないな、それじゃあ継続できるような工夫をしようということで本間財団の支援に加え高橋三郎先生が代表で文部科学省の大型科研費も獲得し、継続することができたのです。のちにこの研究会の集大成を「臨床時間生物学」という本にまとめました。

ですから、臨床時間学生物学研究会の産みの親は本間先生なのです。財団を作られた本間先生のお父様である本間敬藏先生の力も大きかったと思います。当時すでに札幌シンポジウムという世界の時間生物学者を日本に招く会も開いており、日本の若い研究者も大いに刺激されていました。後に本間先生が中心の一人で世界時間生物学会も誕生するのですが、本間先生の我が国の時間生物学研究への貢献度は筆舌に尽くせないものがあると思います。

臨床時間生物学研究会が形をなしてきたころに、睡眠に関しては、エキサイティングな発表がいくつかありました、NIMH の Lewy がメラトニンの測定をやって非常に重要な発見をしました。それまではヒトでは、メラトニンは光による分泌抑制をしないというのが定説だったんだけど、彼が GC-MS で微量定量法を開発して、ヒトでも光の影響を受けるのだということを発表しました。それと同時に興味ある症例報告があったのです。NIMH にいた技術員の人で、秋から冬になると落ち込み春になると回復するという症状が13年間続いていました。Lewy 達は朝と夕方に5000ルクスの光を当て、要するに日照時間を延ばし

た結果、ピタリとうつ状態が治ったんです。季節性うつ病の治療法の発見でした。同じグループの Rosenthal が、100 例近くの季節性うつ病の患者さんを集めてまとめた報告をしたのですけれど、特徴的なことは若い女性に多い。普通のうつ病は食事が摂れなくなるけれども、過食が多い。過眠もある、すなわち非定型的なうつなんですよ。じゃあ日本ではどうだろうということで、臨床時間生物学研究会で研究班をつくって季節性うつ病研究を行いました。各研究者が地元で患者さんをリクルートし 200 名近い症例を集めました。日照時間との関係も明らかにしました (図 2)。光療法も高率に効果が認められました。ただアメリカからの報告と異なり、男女比は 1 に近く、必ずしも若い女性に多いということは見られませんでした。また、過眠傾向は認められましたが、過食を示す率はそれほど高くなく、人種差があることが示唆されました。

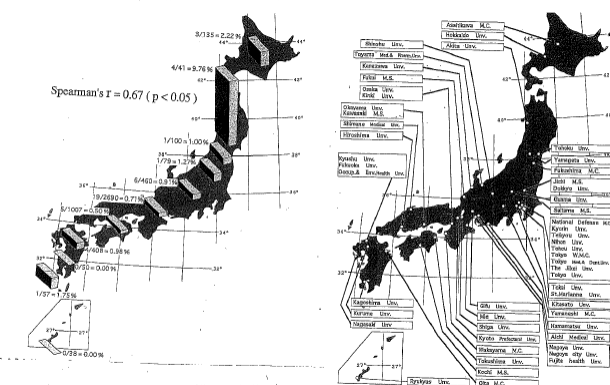


図 2 季節性うつ病患者 (SAD) の国内分布—53 施設の多施設共同研究
左は外来うつ病患者の中で SAD の占める割合、右は参加施設²。

それからしばらくしてから、NIMH の Weitzman のグループが、夜寝つきが悪く朝起きられないという症状が特徴的な delayed sleep phase syndrome (DSPS) という症例を初めて報告したんです。これも光で治療できるということで、日本でも確かめようと再び多施設共同研究班を作って患者をリクルートし、光療法をやってみようということで確かにそれは効くという結果を得ました。今では多くの施設で DSPS の治療に光療法がとりいれられています。そのうちビタミン B12 が効くという short report がアメリカから出て、それを大川匡子先生のグループが、精力的に研究しビタミン B12 の効果を人で実証しました。その症例は先天的に障がいのあるお子さんでしたが睡眠・覚醒リズムがきれいにフリーランしているのです。お母さんが丹念に日誌を付けていたんですね。

そのフリーランリズムがビタミン B12 を投与したらピタッと治っちゃったんです。それが本当に B12 の効果であるかどうかを調べるために、抜いてみるとまたフリーランするんですよ (図 3)。

そういう確実な効果が確かめられたので、ふたたび臨床時間生物学学会の研究グループでそれを二重盲検法で確かめようとなりました。またこれも新聞でリクルートして多施設で症例を集めたのです。エーザイがいろいろ援助してくれました。しかし、残念ながら有意差が出ませんでした。つまり、効かなかった。ただし、小項目を丹念に調べてみると、朝気持ちよく起きられる、熟眠感がある、爽快感があるという項目には差が出たんですよ。だから何らかの効果があるんだろうと思います。今でも施設によってはまだ B12 療法を行っているところもあります。症例数を増やして、もう少しきれいなデータが出ればね、DSPS とか、フリーランする症例にもっと B12 が使えたんだろうと思いますけれども残念です。

光療法の認知症患者への影響を見た研究は日本が先鞭をつけた誇るべき研究ですね。大川先生や三島先生を中心とした秋田大学グループの研究です。午前中の高照度光は認知症患者の行動を活発にする効果があることが証明され、睡眠覚醒のリズムが乱れている患者さんも照射によって睡眠リズムも整えられることが証明されました。秋田の病院では患者の広い居間に蛍光灯で明るくするという治療室も作られ評判を呼びました (図 4)。興味があることに昼間の高照度照射が夜間のメラトニン分泌を増加させるという重大な発見もされました。

その他、隔離実験室の成果や睡眠相後退症候群に対するメラトニンの効果など注目すべき成果も研究会で報告されました。

このようなことをやっているうちに、生物リズム研究会と交流ができて、両方の研究会に所属していた人が多いこともあり、話し合いをして「日本時間生物学会」を設立したということです。生物リズム研究会の方が発足が早く、時間生物学会に統合した時には、生物リズム研究会が 10 年、臨床時間生物学研究会が 8 年の歴史を持っていました (図 5)。

生物リズム研究会の産みの親はご存じですか？九州大学の川崎晃一先生です。川崎先生はね、内科のお医者さんで高血圧の研究をされていて、NIH に行くと、Halberg という「サーカディアンリズム」の名付け親がいたんです。コサイナー法という方法で、acrophase とか mesor とか。アメリカで川崎先生がその人と出会ったんです。川崎先生が日本に戻ってき

たら、Halberg から「日本で国際会議を開いてくれないか？」という手紙が来たんです。その Halberg っていう人は非常に精力的な人で、私もあまり面識がないんだけど、私にも手紙が来て「7月何日の午前中に羽田空港に着くから会えないか？」というくらいアクティブな人だったんですね。そういうお声がけを川崎先生にして。高木先生という生理学の大家にも手紙を送ったらしくて、それで川崎先生と高木先生が相談して検討した結果、国際会議は無理だろうと。でも、その研究会を作るのは良いんじゃないかということでそこでスタートした訳ですよ。それから 10 年後、臨床時間生物学研究会と合体して日本時間生物学会ができたというわけです。

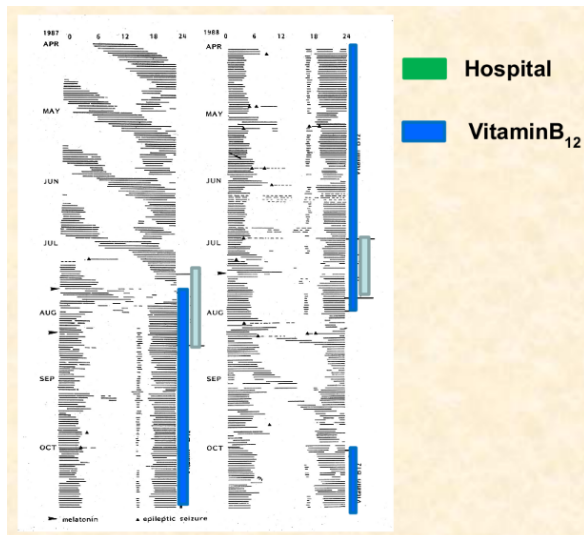


図3 ビタミン B12 がフリーラングリズムを同調させる 12 歳盲目児の睡眠リズム。第 1 回入院後ビタミン B12 の投与により睡眠リズムは同調した。第 2 回入院時にビタミン B12 の投与を中止したところリズムは再びフリーランし、再投与により同調した³。

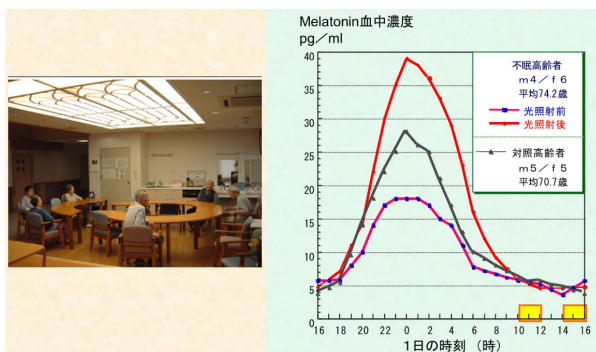


図4 高照度光は認知症患者の行動リズムを整える
左：患者を光療法室で過ごさせリズムを整える風景。
右：不眠高齢者のメラトニン濃度（紫）が光照射により正常者レベル（緑）を超えるレベルまで分泌が高まる（赤）⁴。

飯郷：これらの話は学会のホームページの方にも、今でも載っているのですが、学会誌の第 1 号に記事があったことも記憶しております。川崎先生が書かれた記事もホームページに残っているので、これを読んでみたら学会の歴史がわかるということをお会員の皆さんにアナウンスさせていただきます。

衆：先日、高橋先生から会員数の推移を聞かれました。実は近藤孝男先生が理事長の時代までは、何年も会費を支払っていない幽霊会員の人も全部入れて 700 人くらいでした。私が事務局長になった後は、2 年間会費を払っていない方を休会として、きちんと数えようになり、今は 700 人を少し切っています。しかし、会費収入を見る限り、毎年少しずつ増えているので、減っていません。この数年はほぼ安定していると、お知らせしました。

高橋：そうですね。会員数は生物リズム研究会が 130 ぐらいかな。臨床時間学が 180 ぐらいですね。最初第 1 回ときの会員が、200 人くらいいました。私が理事長になったときに 400 人くらいになったんですね。で、いまは 600 人を越えてるわけで、着実に増えているわけですね。それは嬉しいことです。演題数も、最初は 20 か 30 くらいで、第 10 回で合わせて 50 演題くらい。10 回を過ぎると、ぐーんと基礎系の演題が増えるのですよね。一方で臨床系の演題は、少しずつ減っています（図 6）。これにどう対応する

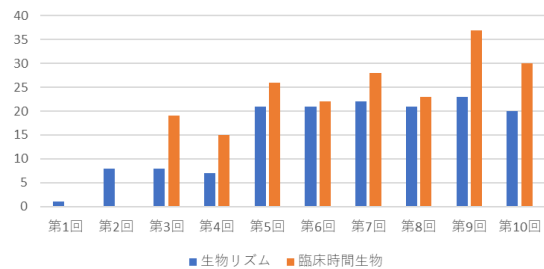


図5 生物リズム研究会（青）と臨床時間生物学研究会（赤）の年次集会上における演題数の推移

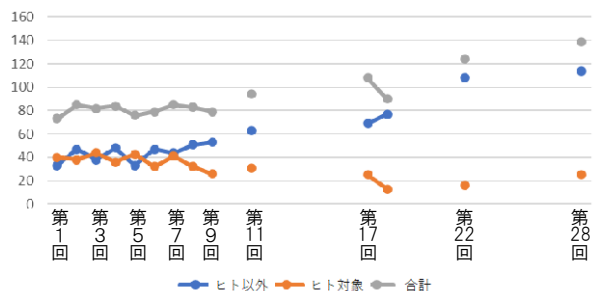


図6 日本時間生物学会学術大会におけるヒト（橙）とヒト以外の生物（青）を対象とした演題数の年次推移

かですが、私が理事長になった時は、会員数を増やすことが1つの目標でした。演題数120を越えていますが、この伸びは、基礎系の伸びです。それは非常に喜ばしい。臨床系は多少減りました。これは皆さんどう考えたら良いですかね？私はこの人たちがね、睡眠学会に行っていると思います。睡眠学会は、ずっと会員数が増えています。臨床系の人たちは睡眠学会に行っちゃ。臨床系の人たちを敢えて時間生物学会に留めておくかどうかですが、私はあまり無理しなくていいかなと思うのです。こちらはこれで発展してますから。どんどん基礎系の人が発展してね。ただ、両者は交流しないといけないと思います。こういう研究の目的の1つは、真理の探究で、もう1つは、人類への貢献です。これら2つの目標があると思います。どちらかに突き進んでも良いけれども、その間を取り持つ研究も必要です。所謂トランスレーショナルリサーチ。それが上手くできるようなやり方がないかなと思っています。例えば、何回か時間生物学会も睡眠学会と合同でやりましたよね？あれは私は良いと思います。将来的に、日本睡眠学会と日本時間生物学会は同じ場所でやる。相前後してやる。先に睡眠学会をやったら、時間生物学会は次の日にやると。その両方の会に必ず、睡眠学会も時間生物学会に共通したものをシンポジウムなり、特別講演なりをやる。そうすると両方の学会の会員たちは聞けるわけですからね。そういうことを是非やっていただけたらと思います。さらに言えば、「時間〇〇学会」みたいなのがこれから増えると思います。事実、「日本時間栄養学会」というのができましたよね、あれも1つだし。将来的に、「時間薬理学会」ができないかなと思っています。もう1つは「時間運動学会」。運動学会でかなり運動の時間生物学的研究はされています。アスリートの問題とか子どもの部活動の問題とかですね。だからそういうところが発展して、それぞれ時間生物学会、時間薬理学会、時間運動学会というのがあったらそれらの学会がそれぞれ同じ時期に同じ場所で開いて、共通の話題をシンポジウムなり特別講演で話をすると。そんなことになったらいいなと夢想しています。

飯郷：ありがとうございます。睡眠学会との合同大会に関しては、糸先生が第30回日本時間生物学会学術大会を睡眠学会で合同開催することになりますので、その先は大会長として糸先生がお考えくださると思います。

糸：来年(2023年)は、本当に久しぶりなんです。2009年以来で、3年前の新型コロナウイルスの年に延期になってしまったものですが、時間生物学会とし

ては第30回の記念大会となるのを睡眠学会と合同でできますので、僕としてもすごく嬉しいです。特に、睡眠学会は柳沢正史先生が大会長なので、かなり研究寄りの学会になると思います。勿論、睡眠学会は臨床の発表も沢山あるので、そういう意味で両学会に良い機会になる、今後、時々は合同でやるのが良いと思います。他の時間関係の学会と合同というのも今後考えていくと、やはり相互に面白い部分を知り合えるようになって良いと思います。高橋先生たちが今から30年前に臨床系と基礎系の2つの研究会をくっつけて下さったおかげで、この会がすごく幅広くてなりました。僕もいろいろな学会に入っていますが、時間生物学会が一番好きなんです。サイズ感も良いのですが、仲の良い学会だし今後も発展していければ良いと考えています。

高橋：考えてみると昔は、2つの学会を1つにしたけれども、今後ますます発展すると1つの学会が2つにわかれることが予想されますね。まあ、発展している限りは良しとしましょう。

飯郷：第29回学術大会の現状についてお話させていただきたいのですが、公募の演題でポスターが218件集まりました。昨年より少しだけ演題数が多い状況になっております。増えているのはとても良いことだと思われるのですが、先程先生が言われたように、伸びている部分というのが基礎研究の方が多くて、臨床系の方の参加が非常に少なくなっているのが気がかりです。シンポジウムにしても、これは私の責任なんですけれども、今回の学会の運営関係を自分の知り合いにしか頼めないところがあったので、臨床系の知り合いがあまりいません。昔だったら、様々な臨床系の先生がいらっしゃったんですけど、皆さん定年でご退職されたり、内山先生とかお願いできるような状況でなくなってしまったのが苦しいことになっておりまして。なかなか臨床系の方のコンタクトが僕自身は取りづらい状況になっています。まだちょっとやっていないんですけども、以前、高橋先生がまとめられたようにどのような生き物を対象にどのような技術を使ってどのような研究をやっているかについてのトレンドをまとめて学会誌の方に報告させていただこうと思います。そういったことを含めて、動向を理事会に伝えると良いと思っています。高橋先生の先程のお言葉で学会が1つになったけれども、基礎の方ばかりが伸びていてそれは良いのだけれどもとおっしゃられていましたが、細胞生物学に走っている方が多くて。もちろん、分子レベルも大事なんですけれども、まるごとの生き物、例えばヒトを見るというのを

大事にして欲しいなあという僕の中でそういった願いがあります。

高橋: まあ、多くの方はそのように考えているんでしょうね。やっぱり自分の興味ある方に突き進むのは事実だろうし。また結果も出さないといけないところもあるだろうし。なかなか難しいところですよ。

飯郷: 論文書かないと生き残れない部分もありますよね。生化学系の実験データはやればやるだけデータが出ますけれども、生態学の研究は何年かまとめてやって、ようやく1報まとまるかどうかというわけで、それはそれで厳しいかなと思います。また駒田先生のようにそこを繋いでくれる方が学会にいらっしやるのが良いことだなあと思います。

高橋: 臨床の参加者を増やす1つの方法は、理事に臨床系の人が増えれば良いのだと思いますけれども、それも難しいでしょうから、臨床系の人顧問グループとか相談役グループとかそのようなものを作って、その配下にいる人たちに積極的に参加してもらおうとかそのような手もあるかと思います。いろいろとご検討ください。

飯郷: ありがとうございます。ここまで学会設立の頃のお話を伺いました。次に、高橋先生がご定年になられる直前に、例えば、基礎研究の分野では、時計遺伝子というのが哺乳類でも見つかって研究が進んできた状況もあります。先生はこれについてどのように見つめられていましたか？

高橋: そうですね。私が一番アクティブというか、エネルギーがあった時代は視床下部の生理が盛んでした。その後、時計遺伝子とか時計タンパク質の話とかありましたけれども、ヒトへの応用はかなりできるんじゃないかなあと、きっとそれを突き詰めて行けば、いろいろ人に役立つような薬の開発だとかあるいは生活の仕方とかね。なんかないですかねこういう生活を送ると時計遺伝子がスタイブルに動くとかありそうな感じですよ。非常に良いことだと思いますよ。あれでノーベル賞ももらったわけだし。世間の関心も増えただろうし、さらに発展することを願っています。

飯郷: ありがとうございます。先生、この先の展望なのですが、若手にこんなことやってほしいとか、こんな方向性が考えられるんじゃないかとかアドバイスを頂けたらと思います。

高橋: そうですね。自分が偉そうなことは言えないんですけども、若い人に時々言うのが、ニーチェの言葉に「汝の立つ処 深く掘れ、そこに必ず泉あり」というのが私は好きなんですけれども。要するに、いろいろなことを勉強して情報を得て、ああ、これだという

ものを見つけたら、とことん追求するそういう姿勢が大事だと思いますね。それを飽きることなく、一生懸命やると何か必ず成果が得られると思います。私に関して言えることは近藤孝男先生の仕事ですね。シアノバクテリアに至るまでいろんな実験系を試してみて、そしてルシフェラーゼを使って、可視化して、データを集めて、データの集め方も自分で装置作って研究を進められたのです。その上、解析もご自分でやられたわけですよ。あれは1つの典型だと思うのです。とことん追求するという点において。そういう姿勢は大事だと思います。

飯郷: ありがとうございます。以上で私の方で用意した内容はここまでですけれども、皆さんから質問やコメント等がございましたらお願いします。

重吉: 日本の科学界における地位が現在どんどん下がってきています。研究力が落ちていることが懸念される時代になってきました。もう一度研究の分野で日本が世界のトップを争うような状況になるのか、あるいはトップになるにはどうしたらよいのか。逆にどうしてここまで落ちてしまったのかもわからない。アドバイスがあればお願いします。

高橋: むずかしいですね。それがわかれば、為政者もそのようにやっているだろうし。私なんぞが解決できる問題ではないと思うのですが。私が印象として持っているのは2つあるのですけれども、1つは研究費ですね。お金をかければだいぶ変わるのではないのでしょうか。今や日本は中国や韓国にも負けているわけだし。それともう一つは、やる気の問題があると思います。どうしても日本人はなんというか。平和生活に安住して、食いついていくようなハングリー精神がちょっと欠けているような感じがしますね。研究というのはハングリー精神が必要になりますからね。そういうものを先生方が掻き立てて行って欲しいと思います。

重吉: そこはどのようにしたら良いのでしょうかね。どうすれば掻き立つのでしょうか？

高橋: どうしたら良いのでしょうかね。まあ、多分野のシンポジウムとかはいかがでしょうかね。あと若い人の意見を聞くといいですよ。若い人もそれなりに良い考えを持っておられると思いますから。

飯郷: 昨年の大会の時に、現理事長の深田先生が若手の会で話をする機会がありまして、僕はオンライン参加だったんですけども、若手から「学会で口頭発表される人っていうのはみなさんある程度できあがったばかりの方たちなので、若手が口頭発表する機会を作って欲しい」という要望が出ました。そこでシンポジウムの枠の1つを全部若手にお任せして、若手コロ

キウムというのを1個作りまして、そういうことを試しにやっております。

高橋：それは良いですね！

飯郷：深田先生が理事長になって2期目に入られたときに「若手の育成」ということを挙げられました。

高橋：そうなんですよ！時間生物学の会誌を読ましていただいていますけれどもけれども、若手の勉強会とか若手のための学校とかやってらっしゃいますね。非常にいいなあと思いました。是非ともそれは大いに発展・浸透させてください。

飯郷：糸先生が来年（2023年）どのようにされるか楽しみにしていただけたいと思います。その他何か質問・コメント等ございますか？駒田先生いかがですか？

駒田：今日はどうもありがとうございました。高橋先生の真理の探求、人類への貢献などのお話しが心に残りました。自分のやっていることが忙しさや勉強不足などを言い訳にして散漫になってしまうことがあるので、何のために何を目指しているのかということをお忘れしないようにしないといけないと思いました。ありがとうございました。

高橋：先生は大いに貢献していますよ。ソーシャルジェットラグの問題だってそうだし。頑張ってください。

飯郷：糸先生からも何かあればお願いします。

糸：高橋先生が「睡眠の日」（3月18日が「春の睡眠の日」、9月3日が「秋の睡眠の日」）を作られて、啓発活動をされてきたと思うのですが、僕も基礎研究者ですが、時間生物学会も睡眠学会も身近な現象を取り扱っているので、社会に対する啓発的な活動も重要だと思います。学会が社会の中に受け入れられる中で、学会の価値として、重要だと思うので、先生にさせていただいたことを有り難いと思っています。

飯郷：はい、ありがとうございます。それでは、高橋先生長い間ありがとうございました！

高橋：いえいえ、あまり役に立つようなお話ができた

かどうか。

飯郷：高橋先生に学術大会に来ていただいてメモリアルレクチャーをしてお願いしたかったのですが、先生のご体調があまり優れないということで今回オンラインで時間生物学会誌の第1回対談企画ということで実施させていただきました。

高橋：第1回ということで光栄ですね。どうもありがとうございました。

飯郷：初代理事長にお願いしないわけには参りません。千葉先生が初代の学会長で、理事会が作られて高橋先生が初代理事長にもなられて。歴史があつての学会だと思います。研究はベースがあつてそれがどんどん上に積み上げられる歴史の上に乗っているものですので、若い方には歴史から見てもらいたいと常に思っています。本日はどうもありがとうございました。最後に編集委員長の重吉先生からご挨拶をいただきたいと思ひます。

重吉：高橋先生、本当にどうもありがとうございます。私自身もう60を過ぎていましてですけども学会の歴史を知らない。こういうお話を何としてでもお聞きしたいと思っていたので、今回企画させていただきました。ありがとうございました。

高橋：第29回大会も第30回大会もご成功されることをお祈り申し上げます。

一同：ありがとうございました！

参考文献

1. 樋口ら, 臨床脳波 **20**, 95-103 (1978)
2. Sakamoto et al., Acta Psychiatr Scand **87**, 258-265 (1993)
3. Okawa et al., Sleep **10**, 101-110 (1987)
4. Mishima et al., J Clin Endocrinol Metab **86**, 129-134 (2001)

睡眠・生体リズム研究を行う精神医学教室として

鈴木 正泰[✉]

日本大学 医学部 精神医学系 精神医学分野

この度は研究室紹介の機会を頂き有難うございます。2020年4月より内山真先生の後任として教室を主宰させて頂いております。引き継ぎと同時にコロナ禍に突入し、はじめの1、2年はコロナ対応に翻弄される日々でしたが、昨年あたりから少しずつ研究にも落ち着いて取り組める余裕が出てきました。今後の展望を含め教室の紹介をさせていただきます。

1. 沿革と概要

日本大学医学部精神医学教室は、昭和26(1951)年10月に創設されました。優れた精神科臨床医を育てるという伝統のもと多くの人材を輩出するとともに、幅広い精神医学研究に取り組んできました。睡眠や生体リズムに関する研究が本格的に行われるようになったのは、平成18年に内山真先生が5代目の主任教授として赴任されてからになります。先生が赴任された当時、私は統合失調症の認知機能障害に関する研究に取り組んでいましたが、先生から睡眠障害診療の手ほどきを受ける中でその面白さを知り、その後、睡眠や概日リズムにフォーカスを当てた研究にも取り組むようになりました。

日本大学医学部は、東京23区の西北部に位置する板橋区にあります。キャンパス内には1022床の附属

病院が併設されており、精神科病棟は最上階の8階に位置しています(写真1)。都内の大学病院精神科としては珍しい閉鎖病棟のため、活発な精神症状をもつ急性期患者の受け入れも積極的に行っています。当科では、一般的な精神科薬物療法や心理療法のほか、時間生物学的治療にも力を入れており、高照度光療法やメラトニン受容体作動薬による概日リズム治療のほか、全国でも数少ない難治性うつ病に対する覚醒療法(断眠療法)も実施可能な施設となっています(写真2)。

また、当院には呼吸器内科と精神科で運営する睡眠センターがあり、呼吸器内科医師が睡眠関連呼吸障害の診療を、それ以外の睡眠障害やナルコレプシーなどの過眠症の診療を精神科医師が担当しています。当教室の研究活動の中心は臨床研究であり、附属板橋病院はその主たるフィールドとなっています。



写真1 病院外観。精神科病棟は8階にあります。



写真2 高照度光療法を体験する若手教室員。

現在、当教室には 35 名の医師が所属しており、そのうちの約半数が附属板橋病院に勤務しています(写真 3)。心理士も数名勤務しており、研究面では症状評価等でサポートしてもらっています。

2. 研究・学会活動

研究活動は、睡眠障害のほか、全ての精神疾患を対象としています。いずれの疾患の研究においても睡眠や概日リズムに着目したものが多く、これが当教室の特徴かと思います。現在このような研究としては、気分障害に対する時間生物学的治療の有効性に関する研究、統合失調症の睡眠状況と精神症状との関連に関する研究、うつ病診療への睡眠脳波の応用に関する研究、若年者で好発する睡眠障害の診断アルゴリズム開発研究などが進められています。このような臨床研究と並行して、一般人口を対象とした疫学調査も公衆衛生学教室や他の研究機関との共同研究として進めてきました。また、睡眠関連の製品を扱う企業との産学連携研究も進行中です。

睡眠・概日リズム研究を行っている数少ない精神医学教室ということで、精神科関連の学会においてこの領域の重要性を発信することも我々の責務と考えています。この数年は、日本精神神経学会総会や日本総合病院精神医学会総会などで、精神疾患の睡眠や概日リズム関連のシンポジウムを毎年企画し、啓発に取り組んでいます。2021 年と 2022 年には、日本うつ病

学会総会で時間生物学的治療のワークショップを開催し、本学会でもご活躍されている先生方に講師としてご登壇頂きました。

3. 今後の展望

精神疾患の病態に睡眠や概日リズムの異常が関連していることは広く認識されているものの、この領域の研究を行っている精神医学教室はあまり多くありません。多くの精神科医にとって睡眠学や時間生物学は専門性の高い領域と捉えられている印象があり、このことが関連しているものと思います。幸いにも当教室は、この分野の権威であった内山真先生が前主任教授であり、私たちは先生から直接指導を受けることができました。この教室の歴史を生かした研究を推し進め、疾病の予防・予後の改善につながる知見が得られればと思っております。

一方で、医学部の臨床系教室に共通した悩みではありますが、診療のエフォートが大きいことから研究を敬遠する若手医師は少なくありません。これをどのように変えていくかということも課題として認識しています。日常診療の中で効率的にデータ収集する仕組みを作り、ワークライフバランスを重視する現代の若手医師でも研究の楽しさを実感できる教室にできればと思っています。今後ともよろしくご依頼申し上げます。

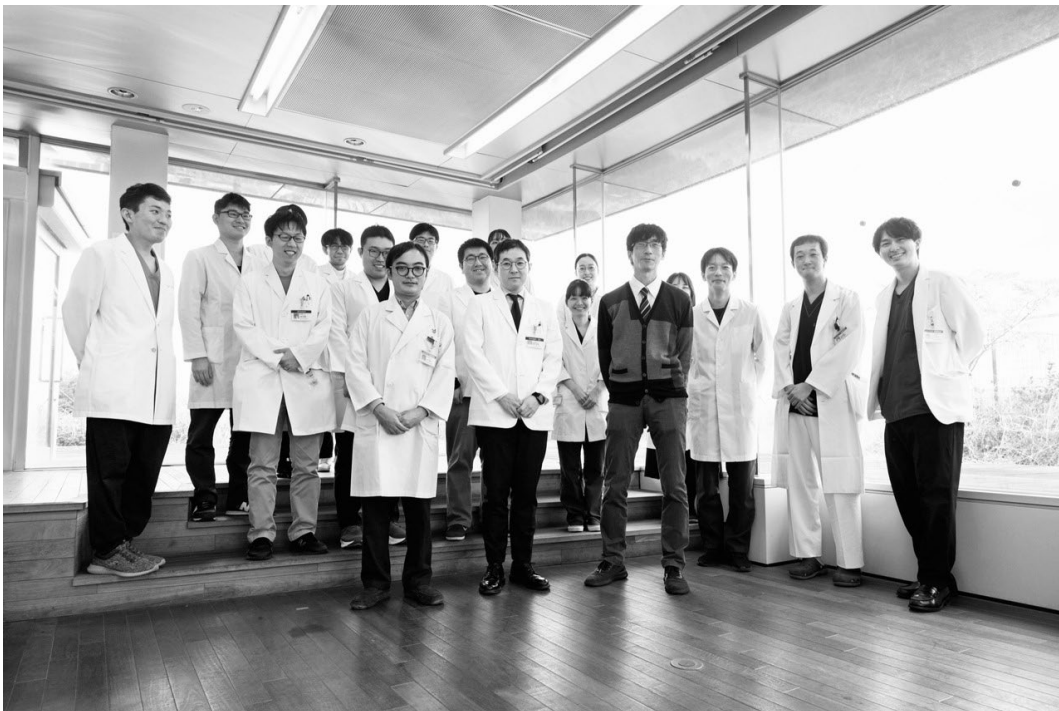


写真 3 板橋病院の精神科スタッフ（前列中央が筆者）

「リズム工学研究室」へようこそ

徳田 功[✉]

立命館大学 理工学部

私の研究室が立ち上がったのは、2011年4月に私が立命館大学理工学部機械工学科に異動して以来です。かれこれ12年になります。立命館大学というと、京都の大学というイメージがありますが、実際には、大阪や滋賀にもキャンパスがあり、理工学部は滋賀県の草津市にあります。最寄りの南草津駅は、京都からのアクセスもよく便利な立地にあります（異動前に比べて、外国から研究室を訪問してくれるゲストの数が増えました）。私立大学の特徴はなんと言っても、ST比（教員一人当たりの学生数）の高さです。少ない教員数で研究教育を行うため、私の所属学科では、それぞれの教員が、年間を通して10コマ程度の講義（前期後期それぞれの学期で、週5コマ程度の講義・演習・実験）を担当します。また、研究室に配属される学生数も多く、毎年、10名強の学部生が卒業研究で配属され、その内の約半数が修士課程に進学します（後期課程まで進学する数はごく僅かです）。10名も卒研配属生がいると、研究熱心な学生から、最小限の努力で研究を切り抜くようにと企む学生、卒業できるか自体が怪しい学生まで様々です。このようなバリエーションに富む学生たちを束ねてゆくのに毎年苦心します。元々の私が思い描いていた研究グループは、意思疎通のとり易い少人数のメンバーからなるものでしたので、ややギャップがあり、当初は戸惑いました。ですが、大人数のグループにもよい点はあります。例えば、試験的な内容も含めて、様々なプロジェクトを多角的に試みることができます。学生同士もお互いにサポートし合うようになります。多様なプロジェクトを走らせるために、多くの研究室が採用している方式は、大学院生を上層に添えたピラミッド構造を作り、上級生が下級生に教える仕組みです。このシステムが動き出せば、教員は最上級生（博士学生やM2学生）と主に議論すれば統制がとれるため、私もその恩恵に預かっています。

私の主宰するグループは、「リズム工学研究室」と

いう看板を掲げています。「リズム」という語はもちろん時間生物に由来するものですが、時間変動するシステム全般を研究対象に、工学応用も視野に入れた研究を行うという意味を含んでいます。私の専門は、非線形動力学ですが、そのような名前を付けなかったのは、堅苦しい名前にしたくなかったため、学生に、気楽に興味を持って欲しいという思いもありました。ネット検索をしても、「リズム工学」を標榜した研究室は他に見当たらず、ユニークな名前だと気に入っています。

概日リズムに関して、私自身は、数理の立場から研究を行っており、「視交差上核の数理モデルとその性周期制御」、「植物概日リズムの時空間モデルとその制御」、「SCN細胞の単離培養システム構築」など、本間研一先生、小野大輔先生、中村渉先生、福田弘和先生、中村隆博先生を始めとする時間生物学会の方々と幅広く共同研究を行っています¹。ただし、研究室の学生は、私の行っている様な理論研究よりも実験研究を好みます。一方、私の所属する機械工学科では、生物実験を行う環境やノウハウは限られており、概日リズムの実験研究を行うことはなかなか難しい状況です。このため、研究室の学生の多くは、概日リズム以外の研究内容に携わっています。そのような研究テーマの一つとして、今回は、研究室で力を入れている「生物音響」の話題を紹介します。あまり馴染みのないテーマかもしれませんが、生物音響は、魚類、鳥類から哺乳動物までの、あらゆる動物の鳴声を調べ、その発声のメカニズムを調査する研究分野です。発声に焦点を置いた動物の動態調査は、動物間コミュニケーションを理解するための重要な研究になります。また、ヒトとの類似性を調べることによって、進化の過程で、どのように、ヒトが現在のような発声器官を獲得し、それを用いて高度な言語を操ることができるようになったのかを知る、重要な手掛りを得ることができそうです。ヒト言語の起源と進化は、人類進化の一大イベ

[✉] isao@fc.ritsumeai.ac.jp

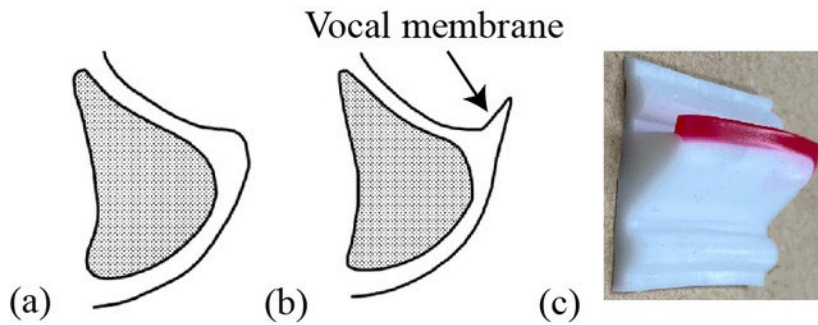


図1 a) ヒトの声帯の断面図。b)サル類の声帯の断面図。矢印に示されているのが、声帯膜 (Vocal Membrane)。c) 声帯膜を模擬した、シリコン製の物理モデル

ントですが、言語は化石にならないため、直立二足歩行などに比べて、その進化のプロセスについては、あまり理解が進んでいません。それゆえ、ヒトの言語関連形質をヒト以外の現生動物と比較して、系統進化のプロセスを追うのが有効なのです。

ヒトの発声については、MRIによる発声器官の計測や、内視鏡による声帯振動の観察（耳鼻科を受診される際に、喉の奥を観察するものです）など、様々な研究が行われ、深く理解されています。音声合成や音声認識などのIT技術への応用や、医療応用を考えれば当然のことです。一方で、動物の鳴き声については基本的なことでも、分かっていないことが山積しています。研究を難しくしているのは、生きた動物が、ヒトの被験者のように、リクエスト通りの鳴き声を出してくれず、非侵襲的な計測も不可能なことが多いからです。このため、フィールドワークによる発声計測が中心の研究分野でした。その分、未解明の面白いテーマも残されています。その一つが、声帯膜 (Vocal Membrane) です。これは、声帯の先端に付いた一対の膜で、ヒト以外の霊長類やコウモリなどにみられます (図 1a,b 参照)。声帯膜が動物の発声においてどのような役割を担うのか、また、なぜ、ヒトは進化の過程で声帯膜を失ったのかは長年の謎とされてきました。このような膜について、京都大学霊長類研究所（現、ヒト行動進化研究センター）の西村剛先生と共同研究を行い、チンパンジーやアカゲザルの *In Vivo* 実験を通して発声の様子を計測したところ、発声の主要な音源になっているのは、声帯ではなく、声帯膜だということが分かりました（ヒトでは、声帯が音源になります）。私たちの研究室で、これらの動物種の喉頭を摘出して吹鳴実験（死んだ動物個体の喉頭を取り出して、空気流を流して声帯を振動させる実験）を行ったところ、やはり、声帯膜が大きく振動し、さ

らには、声帯膜と声帯が相互作用を起こして、カオス的な不安定な発振が起こりやすくなっていることを確かめました。数理モデルを構築して、振動のメカニズムを調べたところ、カオス的な不安定な発振が実際に生じ易いことも分かっています。このプロジェクトを通して、「ヒトの言語が発達したのは、ヒトが声帯膜を失うことで、安定な音源を獲得し、これによって、複雑な音素を連ねる音声言語を操ることが可能となったため」という仮説を発表しました²。現在は、シリコンで様々な形状をした声帯膜の物理モデル（図 1c 参照）を構築して、その振動特性の詳細を調べています³。

以上がプロジェクトの一例ですが、このような研究が展開できているのは、研究室の学生が、動物の発声モデルを物理的に作り出し、面白いデータを計測してくれるからに他なりません。私自身は、理論研究やデータ解析を中心に行なってきており、立命館大学に移るまで、実験研究はあまり行ってきませんでしたので、彼ら彼女らのモノづくりへの情熱と粘り強い測定実験に大いに刺激を受けています。このようにして計測された複雑なデータを、数理的にどのように説明できるか、という問題を毎年突きつけられ、それを解くのが私の役割になっています。このような学生との面白い共同研究がまだ続きそうです。図 2 は、2022 年度の卒業論文、修士論文が終わった後に撮影された研究室の集合写真です。みなさまも、動物の発声に関わる研究や概要日リズムの理論研究にご興味があれば、是非、草津にいらしてください。

参考文献

1. 徳田功、「概日リズムデータの数理解析」 時間生物学 **26**, 100-108 (2020) .
2. Nishimura T. et al. “Evolutionary loss of complexity in human vocal anatomy as an adaptation for speech,” *Science* **377**, 760-763 (2022).
3. Kanaya M. et al. “Physical modeling of the vocal membranes and their influence on animal voice production,” *JASA Express Letters* **2**, 111201.1 (2022).



図2 2022年度の卒論修論発表会が終わった後の、学生との集合写真。

おとこ研究室放浪記

中村 孝博[✉]

明治大学 農学部 生命科学科 動物生理学研究室

現所属の明治大学農学部にて、2014年に着任してから9年が経過し、2023年度で10年目となります。この間、少しずつステップアップを果たし、職格は、2017年から専任准教授、2022年から専任教授となりました。思い返せば、学生時代に生体リズムの研究を始めてから、様々な場所（研究室）で研究を行ってきました。数えてみると、7つの場所を放浪してきたこととなります。独立研究者（PI）になるまでの紆余曲折は、過去の本誌^{1,2}に寄稿させていただきましたので、ご覧いただければ幸いです。本稿では、研究室を主宰する立場となってからの13年間を中心に参考文献¹と²の続きについて、綴りたいと思います。

アメリカでのポストドクを終えて日本へ

大学院を卒業して、すぐにポストドクトラルトレーニングの場として、米国バージニア大学のBlock先生の研究室を選び、渡米しました。バージニア大学で2年半過ごした後、Block先生の異動に伴い、私もカリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）に移りました（Block研究室での留学生活は参考文献1）をご参照ください。研究室の引っ越しもあり、計5年間、米国留学生活を送ることになりましたが、UCLAに居た時に、日本からサバティカルで来ていた某私立大学の教授が、「日本で大学の職を見つけるならば、5年以上留学しない方がいいよ。採用する側として、採用しにくくなるから。」という話を聞きました。それをきっかけに、米国で研究生活を全うするか、帰国するかを考えるようになりました。UCLAに残ることもできましたが、妻と相談し帰国を決断しました。その後ほぼ毎日、JREC-INを訪れて職を探しましたが、大学院重点化整備政策による院卒人口増加などにより、いわゆるパーマネントの教育・研究職には応募が殺到していて、ほんの一握りの人間にしかチャンスがないと悟りました。

はじめての自分の研究室

日本での大学教育に携わる意欲が高まっていった私は、縁あって、2010年から帝京平成大学薬学部（当時、千葉県市原市）でお世話になることになりました。帝京平成大学薬学部は、6年制の薬剤師養成課程に伴う規制緩和による新設薬学部であり、私が入職した時もまだ6年制が完了していない頃でした。薬学6年制教育においても、卒業研究に重きを置く方針で、教員個人が研究室という単位でPIとして研究し、毎年、5年生の学生4~5人程度を迎え入れることになりました。薬学部5年生は、臨床（病院・薬局）実習の合間に研究を行うため、研究らしいことをあまりさせることができませんでしたが、意欲のある学生には学会で発表させたりなどできる限りのことはしました。教員個人としては、これまでの実験結果をまとめたり、教員同士で共同研究をしたりなど、何とか工夫をしながら研究を進めていました。学生のメンターとしてというよりは教員個人の研究を学生に少しお手伝いしてもらい、卒業研究として発表させるというスタイルで教育・研究を進めていました。

東京の研究室

帝京平成大学に入職する時に3年後に千葉から東京の中野にキャンパスを移転することを聞いており、それも私が帝京平成大学を選んだ理由の一つでした。中野キャンパスは東京の大学らしく地下1階地上12階建ての建物です。3-4階に生化学実験ができる実験室や地下に動物実験施設、遺伝子組換え実験施設などがあり、ウェットな実験ができる環境が設けられていました。個人のスペースには、生体リズム研究で用いる輪回し活動記録をするコフィンや*In vivo* MUA記録、*In vivo* 発光記録（IVIS）、*Ex vivo* 発光イメージング記録などを行うための機器などを設置しました。十分な研究設備が揃い、あとは、新キャンパスで実験を数多くこなすだけとなりましたが、中野キャンパスの隣には、明治大学中野キャンパスの建物が並ん

✉ takahiro@meiji.ac.jp

<http://www.isc.meiji.ac.jp/~chrono/index.html>

でそびえており、毎日出勤するたびに「母校である明治大学に異動したい」と思うようになりました。

明治大学農学部

私の想いが通じたのか、中野キャンパスに移った年に明治大学農学部での教員公募があり、無事に採用に至りました。明治大学農学部は“中野”ではなく、神奈川県川崎市の“生田”キャンパスにあります。もともと、陸軍の登戸研究所があった場所で太平洋戦争の終戦まで風船爆弾や偽札を作っていたそうです。いまでもキャンパス構内には歴史的な建造物が残り、一部を登戸資料館に改装し、歴史的価値のあるものを展示しています。

明治大学農学部は、1946年に設置され、現在では、農学科、農芸化学科、生命科学科、食料環境政策学科の4学科あります。私が着任した生命科学科は、農学科から分岐し2000年に設立された比較的新しい学科です。しかし、私が着任した動物生理学研究室は、農学科時代から続く研究室で、私で4代目の担当教員となり、とても歴史のある研究室です。研究室名を自分の研究に合わせて、「時間生物学的研究室」という名称に変更しようとも考えましたが、この歴史・伝統を守るために変更しないことにしました³。

明治大学農学部における教育の最大の特徴は卒業研究が3年次より始まることです。2年生の終わりから研究室に配属され、春休みが始まると同時に卒業研究を始めることができます。卒業までに2年以上研究ができることになり、多くの経験を積んで進学・就職することができます。大学院生の助成にも力を入れていて、大学独自の奨学金や学会旅費助成、論文校正・投稿費助成、海外渡航助成などがあり、博士後期課程の学生は、助手として採用され、経済的な負担なく研究を進めることができます。

動物生理学研究室

現在、当研究室には、博士後期課程2名、前期課程6名、学部生が3年生と4年生を合わせて、15名在籍しています。また、渡辺和人先生が獨協医科大学を定年退職後、大学院兼任講師として参加していただき、教育・研究を行っていただいています。その他、研究支援員にもお手伝いいただき、計26名が時間生物学研究に勤んでいます。

学生数が多い分、研究テーマも多く多岐にわたります。学生を研究グループに分けて、基礎的な時間生物学を行う班、時間生物学を農業や医療応用を目指す班に分かれて研究を行っています。人数が多いため研究

にかかるコストはそれなりにかさみ、諸問題が発生するため、私の仕事はメンターというよりは、学生が実験を円滑に行えるためのラボマネージメントの部分が多くなっています。

学内の研究設備は、十分とは言えませんが、汎用性の高い高額な共焦点顕微鏡などは数台を学科で所有して学生が自由に利用できます。神経科学や時間生物学研究に特化した装置も使用する研究室を募って共同という形で購入していただいています。個人的にしか使用しない機器に関しては、科研費などを取得し購入しています。これまでに方々のご支援により、哺乳類の時間生物学研究を分子から個体（行動）レベルまで研究できる実験装置が揃ってきています。

共同研究ネットワークの活用

渡辺先生の手助けがあるにせよ、20名以上の学生を一人で教育するには限界があると感じています。そのため私の研究室では、共同研究を促進する形で学生の研究を進めている部分があります。いわゆる“外研”に出すというよりは、学内で研究を行うけれども、アドバイスを学内もしくは外部の先生に定期的にいただくようにしています。先に述べたように学生のテーマが多岐に渡る分、自分一人の知識や経験で教えきれないというのが本音です。私自身も、多くの研究室を放浪し、多くのメンターの薫陶を受けてきましたので、この方式は、学生にとっても良い経験になるものと思っております。



写真：教室にて研究室のメンバーと一緒に。

参考文献

1. 中村孝博、「アメリカ合衆国研究留学記」時間生物学 **15**, 43-47 (2009)
2. 中村孝博、「Little things make big things happen」時間生物学 **19**, 8-10 (2013)
3. 中村孝博、「動物生理学研究室」 明治大学農学部研究報 **70**, 29-33 (2021)

Overseas Study Experience in America, Sweden and Japan

Junfeng Chen✉

名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所 (WPI-ITbM)

It has been almost 12 years since my first flight to America on August 9, 2011. As I am currently preparing to move to the next chapter of my career, I feel now is the perfect time to summarize this life-changing period of overseas study, through which my life has been transformed both professionally and personally.

Why is the path of China – America – Sweden – Japan?

I did my undergraduate study in the College of Animal Sciences and Technology at Huazhong Agricultural University in China, where I became interested in animal genetics and decided to continue graduate school. At the end of my sophomore year, I learned that American universities provide scholarships to Ph.D. students to cover tuition and living costs. Although these scholarships are very competitive, especially for international students, I didn't want to give up without trying my best. To achieve my goal, I spent the whole junior year preparing for the application. The general documents required for the application

for graduate schools in America include the Graduate Record Examinations test (GRE), the Test of English as a Foreign Language (TOEFL), a curriculum vitae, and a personal statement. For students who apply for Ph.D. programs, contacting potential supervisors for availabilities of open positions before an application is advised. The application deadline for admission in the fall semester is usually around early that same year and a decision is made before mid of April. I applied to a total of nine universities before the Christmas of 2010 and received four offers with full scholarships in early 2011. I decided to join Prof. James Womack's laboratory at Texas A&M University to pursue my Ph.D. degree in genetics.

Prof. Womack encouraged me to think about what I would like to achieve during graduate school and



With my undergraduate supervisor Prof. Zhao



With Ph.D. supervisor Prof. Womack
on my graduation day

✉ junfeng.chen@itbm.nagoya-u.ac.jp



Graduation ceremony

form my Ph.D. committee accordingly. I believe receiving interdisciplinary training as a fresh Ph.D. student will expand my knowledge and also help me find my future research direction. Therefore, I designed my Ph.D. project with supervision by professors from molecular genetics, microbiology, and biochemistry. As a result of my Ph.D. project, I was not only able to characterize the complex genomic organization of the bovine *NK-lysin* gene family, but also demonstrate the functional significance of each gene copy. More importantly, I found my interest in studying adaptive evolution.

During the period of my graduate school, omics technologies were developing rapidly and advancing research in almost all scientific fields. I believe equipping myself with these high-throughput technologies will facilitate the identification of candidate genetic variants that contribute to the ecological adaptation of organisms to specific niches. Prof. Leif Andersson is one of the pioneers who has applied whole-genome sequencing technology to uncover the genetic basis for various adaptive traits in animals. Thus, I joined his laboratory as a postdoc at Uppsala University in Sweden to investigate the molecular mechanisms that determine the spawning season in Atlantic herring. Through this project, I found my interest specifically in an evolutionarily conserved adaptive strategy used by various species, that is the biological rhythm.

Prof. Takashi Yoshimura is an influential scientist

in the field of seasonal biology, and his easygoing personality also makes our interactions very enjoyable. Therefore, I joined his laboratory at Nagoya University in Japan as a JSPS postdoctoral fellow in Oct 2019 and later as an assistant professor. My research projects in his laboratory focus on the mechanistic basis of lunar-synchronized spawning behavior in grass puffers and annual rhythms in rhesus macaques.

Benefits of studying abroad

Personal development

As a fresh foreign Ph.D. student with little research experience and poor English skills, graduate life in America, which encourages independence, critical thinking, collaboration, and networking, was overwhelming, but I also considered it as a unique opportunity for self-growth and kept telling myself to be more patient. Now I am very grateful for all the challenges I have overcome, because they not only helped me develop valuable life skills, such as independence and adaptability, but also boosted my confidence to thrive in new circumstances in the future.

Future working style

Studying in different countries offered me the



On Prof. Womack's farm

privilege to experience different styles of education, which helped me find the type of supervision that I want to guide my future students. My undergraduate supervisor Prof. Zhao is a strict but very kind scientist who always encourages me to aim high and push my limits. As a young foreign student in America, encouragement and hospitality from Prof. Womack and his wife were so crucial for me to overcome the homesickness and frustrations during graduate school. Trust and support from Prof. Andersson and Prof. Yoshimura advanced the development of my professional independence. Moreover, they showed me how to create a comfortable atmosphere for fruitful discussions with my future students.

See the world

Studying on different continents allows me to see the world which would otherwise be very difficult due to long distances, the high cost of traveling, and limited vacation time. While studying abroad, I could see the natural wonders of my host nations and the incredible outlooks of neighboring countries as well. For example, besides many cities in Sweden, I also traveled through various parts of Europe, including Iceland, Norway, Finland, Germany, Switzerland, Czech, England, Italy, Spain, and Greece.

Take in new cultures

In addition to enjoying beautiful landscapes, I also experienced various customs, traditions, and social atmospheres. I have celebrated Easter, Halloween,



My family had dinner with Prof. Andersson and his wife in Xi'an, China



Business trip with Prof. Yoshimura

Thanksgiving, and Christmas with Americans, Midsummer and Fettisdagen with Swedes, and Cherry Blossom season with Japanese. More importantly, I was fascinated by distinct cultural perspectives and learned that what is considered appropriate in one culture could be inappropriate in another. Thanks to these cross-cultural experiences, I have gained a better understanding and appreciation of people from different backgrounds, which, I believe, is especially important in an increasingly interconnected and multicultural world.

Summary

Studying abroad is the most life-changing period for me. All the challenges, frustrations, failures, persistence, achievements, and cultural experiences are precious treasures that transformed me into a more independent, positive, and confident researcher, as well as a more understanding person. If I could choose again, I would certainly take the same path of China-America – Sweden - Japan.

第 29 回日本時間生物学会学術大会開催報告

飯郷 雅之[✉]

宇都宮大学 農学部 応用生命化学科

令和 4 年 (2022 年) 12 月 3 日 (土) ~4 日 (日) の 2 日間にわたり、宇都宮大学峰キャンパスにおいて第 29 回日本時間生物学会学術大会を開催いたしました。個人的な事情により準備が遅れ、関係者のみなさまにはご心配をおかけしましたが、無事開催を終えることができました。新型コロナウイルス感染症も感染者が増加傾向の中で厳戒態勢の下での開催で、懇親会を行なって栃木県産のおいしい日本酒を酌み交わしながらディスカッションできなかつたことは残念ですが、対面で開催することができたことをうれしく思います。総参加者数は 323 名となりました。

宇都宮は、古くから二荒山神社の門前町、宇都宮城の城下町として繁栄し、江戸時代には五街道のうち、日光街道と奥州街道の分岐する地点となった歴史を持つ街です。そこで本学術大会のテーマは、「宇都宮で考える時間生物学の過去、現在、未来」といたしました。集団レベルから個体レベル、器官レベル、細胞レベル、分子レベル、さらには原子レベルに至る、さまざまな階層の生物リズムと体内時計に関するこれまでの時間生物学の歴史を振り返り、現在の立ち位置を認識し、さらに行く末を見据えて進んでいくための礎となる学術大会たることを目指し、プログラムを組みました。

特別講演 1 では、カラスのご研究で著名な杉田昭榮教授 (東都大学教授、宇都宮大学名誉教授) をお願いして、「カラスなぜ遊ぶ・カラス属の知的行動」¹と第 1 として宇都宮大学で進められたカラスのご研究についてご紹介いただきました。特別講演 2 では、「時間生物学メモリアルレクチャー」を企画し、理事長を歴任された本間研一先生と近藤孝男先生をお迎えして、時間生物学を志されたきっかけ、時間生物学会設立の頃の経緯、研究の進展でエポックメイキングであったこと、今後の展望、次の世代に期待することなどを、それぞれの先生方に「時間生物学事始め」²、「概日時計をめぐる、調和振動と緩和振動」と題してお話いただきました。

多岐な内容に亘るシンポジウム 6 セッションのうち、シンポジウム 1 では「次世代若手コロキウム」と題して、ポスター発表に応募した若手研究者が口頭発表する機会を設けました。これは昨年の沖縄大会の若手の会で深田理事長に向けて出された若手からの要望を汲み取って若手研究者に運営を任せて企画したものです。24 名の応募があり、さまざまな分野から 9 演題を採択し口頭発表していただきました。今後の若手研究者の励みになり、時間生物学研究の未来の礎となるものと期待しています。「Oscillating Greens : 光合成生物の概日リズム研究の今日的展開」³、「時間生物学の多様性」⁴では主に基礎研究の立場から、「時間栄養学 ~未来の食スタイルに向けて~」⁵、「神経発達症と睡眠覚醒リズム」⁶では応用研究、臨床研究の立場からのシンポジウムをオーガナイザーの先生方に企画していただきました。「時間生物学の多様性」では、2022 年 2 月に亡くなられた日本時間生物学会初代会長、千葉喜彦先生の思い出と研究内容を松本顕先生に振り返っていただく機会も設けました。さらに、1972 年に視交叉上核が概日時計中枢として位置づけられてから 2022 年でちょうど 50 年を迎えることから、視交叉上核研究の現在過去未来を振り返る機会として「哺乳類概日時計中枢『視交叉上核』の発見から半世紀で見えてきたもの」⁷を企画していただきました。USA からオンラインで Rae Silver 先生にもご登壇いただき、国際色豊かなシンポジウムとなりました。会員外の招待講演者も交えて、それぞれのシンポジウムでは熱いご発表と活発なディスカッションが飛び交いました。

ポスター発表には 129 演題の応募がありました。ピタリ賞賞品として栃木県特産のイチゴ「スカイベリー」⁸をプレゼントしたデータブリッツで盛り上がった後、ポスター発表で活発なディスカッションが展開されました。評議員の投票により優秀ポスター賞が 15 名の発表者に授与されました。

ランチョンセミナースポンサーが確保できなかつ

[✉] iigo@cc.utsunomiya-u.ac.jp

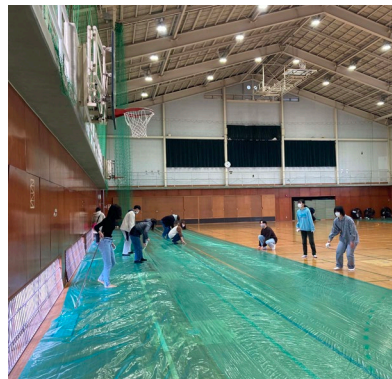
たため、急遽ランチタイムセッションを企画しました。1日目には吉村崇先生による「季節繁殖分子の同定～鍵分子同定までの道のりとその後の展開」と題したご講演を若手向きにお願いしました。第2日目には時間生物学最新号特集「視交叉上核発見から50年」連携企画として、中村渉先生の司会により、本間さと先生より「視交叉上核研究今昔」、柴田重信先生より「視交叉上核から時間栄養学」、オンライン参加となった岡村均先生より「視交叉上核の謎」と題してご講演いただき、原著論文、総説では書き残せない視交叉上核研究の歴史を振り返っていただきました。大会委員長のむちゃぶりにも関わらずランチタイムセッションのご講演を快くお引き受けいただいた4名の先生方に深く感謝いたします。ランチタイムに販売した餃子弁当のにおいに関して苦情もいただいたようですが、ご当地B級グルメを楽しむ機会を提供させていただいたということでご容赦いただければと思います。

2日目午前中には総会が開催され、学会運営に関する審議や報告が行われた後、次期理事長に内定した重吉康史先生から決意表明演説をいただきました。第20回（2022年度）日本時間生物学会奨励賞は、平野有沙先生（基礎科学部門）、志村哲祥先生（臨床・社会部門で）が受賞され、授賞式と受賞講演が厳かに

行われました。

自分が時間生物学に引き摺り込んでしまった(?) 深田理事長からのメールと盟友吉村理事からの電話で(断るわけにもいかず)引き受けた本学術大会の大会長でしたが、大会の運営は思っていた以上に大変でした。「If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants.」というNewtonの言葉の通り、研究という営みはこれまで繰り広げられた有名無名の多くの研究者の築き上げてきた礎の上に乗って成り立っています。「宇都宮で考える時間生物学の過去、現在、未来」という言葉に込めた思いの上に、これからの時間生物学の発展を願って大会長としての重責を解かせていただきたく思います。

最後になりますが、本学術大会開催に際し、ご講演、ご発表いただいた皆様、ご参加いただいた皆様、主催の日本時間生物学会、ご協賛いただいた企業および団体、宇都宮観光コンベンション協会に対し、大会長として心から感謝申し上げます。また、本学術大会の裏方を務めていただいた、大会準備委員、プログラム委員のみなさま、特に、事務局長を務めていただいた渡辺和人先生、プログラム委員長を務めていただいた中村孝博先生と研究室の学生のみなさま、浜田俊幸先生、宇都宮大学関係者に深謝申し上げます。



第29回日本時間生物学会学術大会の様子。左上から、学会ポスター、ポスター会場の設営、杉田昭栄先生の特別講演Ⅰ、日本時間生物学会奨励賞授賞式。左下から、本間研一先生のメモリアルレクチャー、近藤孝男先生のメモリアルレクチャー、ポスター賞受賞者、無事開催を終了してラボでくつろぐ宇都宮大学の運営スタッフ。

楽しくもあり学ぶことが多かった時間生物学会

由本 竜資 [✉]

筑波大学 生物学類

学会とはどのようなものかもわからずに、時間生物学会に参加をした由本竜資です。

指導していただいている、平野先生と李若詩さん（博士課程の先輩）に、学会に参加したいと話したところ、時間生物学会を勧めていただきました。

大会に参加するにあたってポスター発表をすることになったのですが、初めてのポスター発表ということで、何から始めて、どのように作成すれば良いのかわからずに手が付けられずにいました。（もちろんデータが出ていないという理由もありますが、、、）

時間はどんどん進み、気づいたら11月になってしまいました。焦って作成し、若詩さんにも確認してもらい、直してまたさらに確認してもらい、と繰り返しているうちに平野先生への提出が12月1日になってしまい、大変なご迷惑をおかけしてしまいました。

さすが平野先生、しっかりと印刷までに添削して返してくれたので本当にありがたい思いで、学会に参加することができました。

学会当日になって、データブリッツの発表についても、どのように発表するかいろいろ悩み、できるだけ興味をもってもらえるような発表にしようと考えて作成しました。30秒ピタリ賞はとることができませんでした。ありがたいことに多くの方が私のポスターに足を運んでくださり、様々な議論することができたので良かったです。そして、平野先生と若詩さんの添削もあり、本当にありがたいことに優秀ポスター賞をいただくことができました。

ポスター発表の際には多くの先生方も話を聞きに来てくださり、発表している内容の問題点や今後の課題など様々な点について議論することができ、自分の研究の改善点や今後の課題を発見する良い機会となりました。

ポスター発表をする時に、私はどのようにすれば「自分の研究の面白さ」を伝えることができるのかを考えて作成しました。このポスターを作成する時間は自分の研究について深く考える機会となり、作成中に

自分の理解が足りない部分や、さらに調べる必要がある領域を発見する良い機会となりました。発表しているときは話を聞きに来る方々が、どのようなところに興味を持ち、疑問を感じるのか、様々な感性や見方を知ることができ、幅広い視点で自分の研究を考える機会となりとても勉強になりました。

今回の時間生物学会は特別で、私の指導教員である平野先生が日本時間生物学会奨励賞を受賞し、自分の研究環境が恵まれていることを再認識する機会ともなりました。平野先生だけでなく、いつも輪読会でお世話になっている先生方にもお会いできたので良かったです。

シンポジウムでは、会場が二つあり当日までどちらの会場の公演を聞こうかとても悩みました。悩みに悩んで「自分が二人いれば良いのになあ」と思ったほどです。

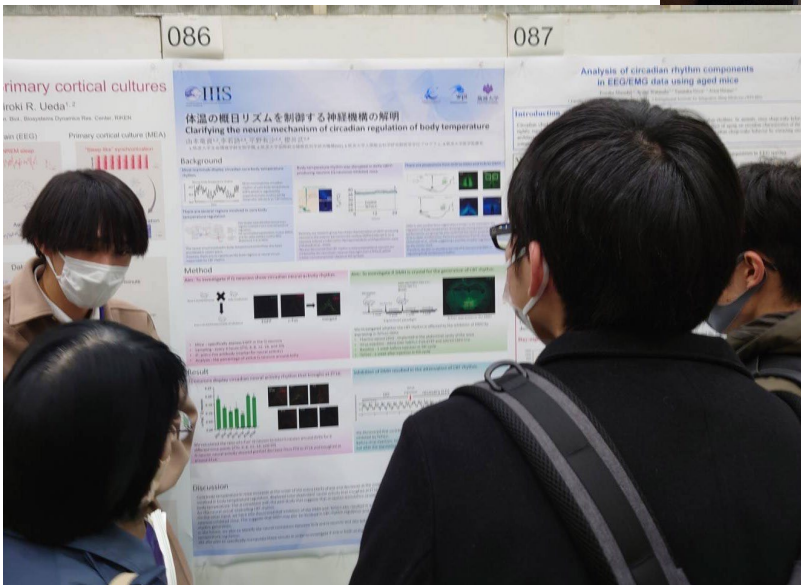
情けない話ですが、時間生物学については勉強を始めたばかりで、シンポジウムでもついていけない話がいくつかありました。ポスター発表でも、分からないところがいくつかありました。しかし、学会に参加することで、多くのことを学ぶことができ、さらなる見識を広げることができたので良かったです。そして、自分が想像していた以上に時間生物学という分野は謎が大きく研究する価値があると面白い分野でさらに興味が湧きました。

今回の時間生物学会におけるポスター発表で、自分の研究について様々な議論することができ、新しい考え方や視点に気づくことができたので、この経験を今後の研究に活かしていこうと思います。これからも時間生物学会に積極的に参加して、時間生物学の発展について行きたいと感じました。

最後になりましたが、今回の第29回日本時間生物学会学術大会を開催して下さった、大会長の飯郷さんをはじめとして、スタッフの皆様、私のポスター作製に協力して下さった方々、ポスターを見に来て議論して下さった方々に心から御礼申し上げます。



会場看板と著者



ポスター発表の様子



表彰式の様子

第 29 回日本時間生物学会学術大会 in 宇都宮

松本 昇子

名古屋大学大学院 生命農学研究科

第 29 回日本時間生物学会学術大会に参加してきました。大会会場は宇都宮大学峰キャンパスで、天候にも恵まれ、キャンパス内の紅葉を楽しむことができました。

宇都宮は、私にとって思い入れのある土地です。本大会の大会長である飯郷先生には、私が修士学生だった頃からお世話になっており、宇都宮大学で何度も実験をさせていただきました。その節は、大変ありがとうございました。

宇都宮には、沢山の魅力があります。まず、本大会のランチにも登場した“餃子”は、皮の厚みや食感、サイズ、具、タレなど・・・無限の組み合わせあり、店によって異なる餃子が楽しめます。私は今大会中に餃子の食べ比べを行い、用意していただいた餃子弁当をいただき、新幹線に乗る直前にも焼水餃子を楽しみました。1 年分餃子を食べたな～と思っていたのですが、3 日間ですっかり餃子舌になってしまったようで、名古屋に帰って気づいたらシソ餃子を拵えていました。巷では餃子ダイエットなるものも存在するようで、餃子は栄養バランスに優れたヘルシー料理らしいです。このまま餃子に染まってしまうのもありかもしれません。

宇都宮でのもう一つの楽しみに、日本酒があります。栃木の日本酒は旨口甘口が多く非常に飲みやすいので、全国の日本酒の中でもかなり気に入っています。大会中にはあまり色々飲むことはできませんでしたが、お土産に持って帰ることにしました。特に気に入っているのは鳳凰美田です。

さて、本題の大会参加記です。今年の大会では、ポスター発表に加え、1 日目午前に行われた時間栄養シンポジウムにて口頭発表をさせていただきました。お声掛けくださった大池先生、大石先生に感謝申し上げます。登録有形文化財に登録されている峰ヶ丘講堂で発表することができ、いい思い出になりました。同シ

ンポジウムの先生方の発表も非常に面白く、最近ファスティングを始めた私としては、興味深い情報が沢山ありました。

また、100 名を超えるポスター発表者の個性豊かなデータブリッツを聞くことができ、楽しかったです。私は研究に用いた実験動物 3 種の手書きイラストを貼っていたのですが、描いたことに満足してデータブリッツで何のアピールもしなかったことが小さな反省点です。折角描いたので、思い出として参加記にも貼らせていただきます！

午後のポスター発表にも多くの方々が足を運んでくださり、有意義なディスカッションを交わすことができました。そして有難いことに、優秀ポスター賞を受賞することができました。他の同研究室メンバーと互いに添削しあうなど協力して準備した甲斐があったと嬉しく思います。ご協力いただいた皆様、ありがとうございました。

大会に参加して一番良かったことは、自分の研究室メンバーに始まり、同じ分野に興味のある人と交流を深めることができたことだと思います。コロナウイルスの流行以降、研究室メンバーと県外へ行く機会はほとんどなかったので、旅程を組んだり、発表資料を準備したりする中で、より一層仲が深まったように思います。また、ディスカッションや合間の時間で他大学の研究者や学生の方々とお話しすることができ、刺激を受けさせていただきました。オンライン開催の学会もある中で、今大会が対面開催であったこと、無事に参加できたことをありがたく思いました。このような情勢の中、運営に取り組んでくださった皆様に感謝したいと思います。

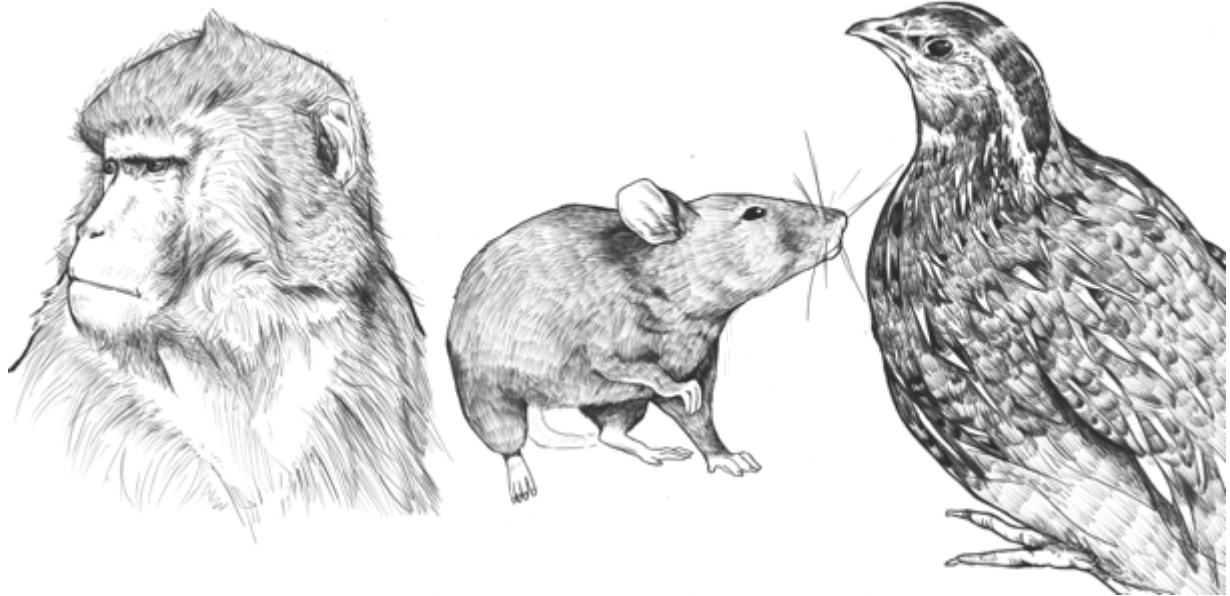
最後に、指導教員である名古屋大学 吉村崇教授には、学会参加にあたり多くの支援や指導を賜りました。心から感謝申し上げます。



餃子と日本酒！



ポスター発表の様子



データブリッツ用に描いたアカゲザル・マウス・ウズラ



餃子像とラボメンバー



時間栄養学シンポジウムの様子

生物リズム若手研究者の集い 2022 参加記

中里 真由子[✉]

琉球大学大学院 理工学研究科

私は 2022 年 12 月 5 日に宇都宮市の栃木総合文化センターにて開催された生物リズム若手研究者の集い 2022 に参加しました。本集会は時間生物学会学術大会の翌日に開かれ、私は初めての学術大会・若手研究者の集いへの参加となりました。この 2 年間でリモート開催での学会に慣れてしまい、オンサイトでの開催を嬉しく思う反面、リモートでは味わえない緊張を感じながら宇都宮での 4 日間を過ごしました。また、「若手研究者の集い」というタイトルから大学院生やポスドクといった参加者のみと予想していましたが、学術大会の際にお見かけした何十年と研究を行っている重鎮の方々の参加もあり、学会への参加だけでは交流することが出来ないリズム研究者とお話する貴重な機会となりました。

本集会では、3 つの講演と 2 回のグループディスカッションが行われました。1 つ目の講演は東京女子大学の山口幸先生による“生物の性の不思議を数理モデルで解き明かす：生命現象と理論の結びつけ方のこれまでとこれから”でした。ツマジロモンガラなどで見られる実際の繁殖現象を例に、数理生物学について分かり易く教えて頂きました。生物が獲得してきた複雑な戦略を理解するために、分かりやすい指標となる繁殖成功率や体サイズだけでなく、なわばりの質なども数値化して数理モデルを作成しており、非常に面白いなと思いました。特に山口先生がすごく楽しそうに話して下さる為、数理生物学の魅力がより伝わりました。

2 つ目の講演は、名古屋大学の中山友哉先生による“メダカから明らかとなった動物の季節適応戦略の分子基盤”についてでした。メダカの視覚に関わる遺伝子の季節での変化や冬のうつ様行動について、トランスクリプトーム解析やゲノム編集、ケミカルゲノミクスを用いて明らかとなった遺伝子レベルでの仕組みを紹介してくださいました。メダカを用いた研究結果はヒトの精神疾患の改善にも繋がるということで、医学の面にも応用可能な研究なのだなと思いました。個人的な事になりますが、多くの手法を用いて研究を

行っている中山先生に、技術面での相談をさせて頂きました。今後の研究に大変参考になるアドバイスを頂くことが出来ました。

3 つ目の講演は、宮内庁上皇職皇居内生物学研究所専門官である岸田宗範先生による“潮汐サイクルの中で生活するハゼ科魚類の多様性～生物リズム研究の可能性～”についてでした。私含め多くの参加者が、特に岸田先生の職業について気になっていました。環境省のレンジャーから偶然にも現職に就くことになり、上皇陛下のサポートをなさっているとのことでした。岸田先生は、大学院にて若狭湾のマアジ稚魚の生態形態学を専攻していたこともキッカケとなったと話していました。研究者の中でもこの様な職務に就く方は、ほとんど居ないと考えられ、今回お話を聞く機会を用意して頂いたことを嬉しく思いました。ハゼに関する講演の中で印象に残っていたのは、ハゼは魚類の中でも海域では 1 番種類が多く、様々な環境に生息しており、上皇さまがハゼ科魚類の研究を通じて日本各地の環境について把握していたということです。上皇さまの研究の中にも生き物と環境、そして人の暮らしとの密接なつながりが隠れていたと分かりました。

講演の合間に設けられたグループディスカッションでは、講演をなさった先生も含め 5-6 人で自分の研究についてラフに相談のような議論をさせて頂きました。私は、大まかには時計の階層性について相談させて頂きました。何とも未熟な相談(質問)でしたが、皆さんが研究対象とする様々な生物での知見や研究の技術面での新しいアイデアを沢山頂くことが出来ました。私自身は皆さんに有益なお話をする事は出来ませんでした。経歴といった立場などは関係なしに皆さんに親身なアドバイスをして頂きました。今回執筆の機会を下さった黒澤さんにも、グループディスカッションをきっかけにお声かけ頂きました。沖縄の研究室に居るだけでは得られない貴重な交流の場となりました。初めての若手研究者の集いは、私にとってとても充実した時間となりました。

✉ k218403@eve.u-ryukyu.ac.jp

生物リズム若手研究者の集いに参加して

阿部 潮音[✉]

宇都宮大学大学院 地域創生科学研究科 環境生理学研究室

この度、参加記を執筆します、宇都宮大学 環境生理学研究室 修士1年の阿部潮音です。

私は、日長に応じて幼生の雌雄を産み分け、繁殖様式を変更するミジンコ (*Daphnia pulex*) の日長認識機構を解明したいと考え、実験に取り組んでいます。

昨年の春に飯郷雅之先生から「今年は宇都宮で学会をやるから、阿部さんも来たら？」とお声がけいただき、発表するぞ！と意気込んでいたものの、動物学会が終わり一息ついた時には参加登録期間を過ぎており、残念ながら発表での参加は叶わず、せめて話だけでも聞きに行こうと時間生物学会への聴講での参加と、若手の会への参加を決意しました。

時間生物学会に参加し、私はまずそのレベルの高さに圧倒されました。ポスターが英語、シンポジウムもほとんどが英語だとは考えていなかったのです。「ああ、これはとんでもない所にきてしまったなあ」と、私はただただ圧倒されてしまいました。

もちろん、対面形式ならではの、ポスター発表を介したディスカッションや最先端の研究に取り組んでおられる皆様のお話を伺い、大変良い刺激を受けることができたのですが、いままで参加して来た動物学会とは全く異なる雰囲気圧倒されてしまった私は、どこか不安な気持ちを抱えたまま若手の会の会場へ向かいました。

しかし、いざ若手の会が始まると先生方の興味深い講演の内容に私の心は踊りました。

山口先生の、自身の研究人生や科研費を取得するうえでのテクニックを交えながらのご講演は大変興味深かく、数理モデルの出てくる論文に行き当たるとそっとファイルを閉じてしまうことがある私でも楽しみながら拝聴することができました。私自身ミジンコの性決定にかかわるテーマを扱っていることもあり、「こういった切り口の研究もあるのか！」と、生物の奥深さに大変驚かされました。また、山口先生には若手の会終了後にもディスカッションに応じて頂き、非常に勉強になりました。

中山先生の講演では、季節によって色覚までも変えてしまうメダカのダイナミックな戦略に驚かされました。大学にメダカを扱っている研究室があり、気分転換に屋外圃場で飼育されているメダカを眺めに行くことがあるのですが、最近は、「この子たちは今、どのような遺伝子を発現させ、季節に適応しようとしているのかしら」というようなことをぼんやりと考えたりしています。

岸田先生の講演では、汽水域で生活するハゼに関するお話を伺いました。私自身、動物形態学に興味があることもあり、魚の形態的な種内多型や、ハゼの環境に合わせた表現型の使い分けなどの話が大変興味深かったです。また、なかなか触れることの宮内庁での研究の話もうかがうことができ、勉強になりました。

グループディスカッションでは、皆さんの、昆虫、植物、哺乳類、行動や神経系、分子、数理モデルや細胞培養のためのツールの作成など、様々な切り口での研究に触れることができました。「生物リズムの研究」という共通言語を用いてディスカッションをする楽しさを存分に味わうことのできる、とても良い時間を過ごすことができたと感じています。

また、グループディスカッションで同じグループになった左倉さんと黒澤さんには昼食時にも今後の実験の進め方について相談に応じていただきました。ミジンコを使ってできること・やりたいことがたくさんあり、どこから手をつけたらいいのか分からなくなっていたところでしたので、お二人の話は大変励みになりました。

リズム研究の多様性を目の当たりにすることができ、とても良い経験になりました。来年こそは私自身もポスターを携え、時間生物学会に参加するとともに、再びこの会に参加し、今年よりも深いディスカッションが出来るよう、研究に励みたいと考えています。

最後となりましたが、このような素晴らしい機会を設けてくださった世話人の皆様に心からの感謝を申し上げます。

✉ mc226559@s.utsunomiya-u.ac.jp

第 12 回 都医学研シンポジウム 時間タンパク質学とパラメトリク翻訳の融合 に参加して

三宅 崇仁[✉]

京都大学大学院 薬学研究科

2023年3月8日に、東京都医学総合研究所の会場とオンラインとのハイブリッド形式で開催された、第12回 都医学研シンポジウム「時間タンパク質学とパラメトリク翻訳の融合」に参加させていただきました。昨今の COVID-19 の情勢により、オンラインでの学会参加が多くなっておりましたが、今回は現地オンラインにて参加し、さらには久しぶりの対面での懇親会にも参加することで、講演者や参加者の方々と直接にさまざまな議論を行うことができました。現地とオンラインをあわせて、179名の方が参加され、大変有意義な時間を過ごすことができました。本シンポジウムの開催に向けてご尽力くださいました吉種光先生・土居雅夫先生ならびに現地スタッフの皆様方には厚く御礼申し上げます。

本シンポジウムは、日本学術振興会学術変革領域 B 採択課題である「時間タンパク質学」（代表：吉種先生）と「パラメトリク翻訳」（代表：土居先生）各領域のメンバーが、それぞれ最新の知見を紹介し、2つの研究領域が相乗的に融合することで、ゆるやかでしなやかな生命が「時」を測る、その真なる実体の解明に迫ることを目的に開催されました。これまで、生物時計は、*Per*・*Cry*・*Bmal1*・*Clock*をはじめとした時計遺伝子とその翻訳産物が織りなす転写翻訳フィードバックループによって駆動すると考えられ、時計遺伝子の転写レベルでの発現制御機構について数多くの研究がなされてきました。しかしその一方で、核、すなわち mRNA 合成の場が無い細胞（脱核したカサノリ、赤血球など）においても概日性のリズム現象が報告されており、生物時計の動力や針の調律は、転写だけでは説明がつかないとされてきました。また、生物時計は、地球環境のゆるやかな光照度変化や体内の微細な生理的体温振動に、柔軟に同調しますが（パラメトリック同調）、この時計のしなやかさは、転写を主体とした生物時計のリセット（ノンパラメトリック同調）だけでは説明できず、新しい時計調律分子機序の発見が待たれていました。そのような背景の下、両領

域では、時間「タンパク質」学、パラメトリク「翻訳」という領域名が示すように、既存の mRNA 転写を主体とした研究の潮流から発展的に逸脱し、既存の知見と新しい技術を融合させることにより、時計振動の post-transcriptional な制御機構、すなわち翻訳速度レベルや翻訳後修飾レベルでの制御について研究が進められてきました。吉種先生の時計タンパク質翻訳後修飾の場所のリズム制御のお話、八木田先生の iPS 細胞を用いたリズムの起源に迫るお話、向山先生の KaiC 再構成系による“24 時間”の謎に迫るお話、松尾先生のカサノリと最新技術融合のお話、戸田先生のショウジョウバエ *Nemuri* に関するお話はどれも、時間生物学新参者の私にとって学ぶことが多く、大変勉強させていただきました。また、原田先生の細胞内温度測定技術、岩崎先生の微量リボソームプロファイリング法に関する報告を拝聴し、時間生物学とこれら新技術が融合することにより新しい生物学が創発する可能性を肌身をもって感じ、このシンポジウムがその幕開けなのではないかとすら感じました。

今回のシンポジウムでは、両領域代表のご厚意により、私自身の研究を発表する機会も与えていただき、生物時計コア振動子の *Per2* が、「ミニマル uORF」という *Per2* mRNA 上のエレメント配列を介したタンパク質合成速度調節を受けており、この調節機構が、数℃レベルの微細な生理的概日温度変化に生物時計がしなやかに合わせる仕組みの一部であることをお話させていただきました。発表直後の質疑討論やその後の懇親会におきまして、数多くの先生方より本研究についてたくさんの議論をいただき、その中で新しい研究の方向性を見出すこともできました。

COVID-19 の猛威もようやく落ち着き、マスクの着用についても緩和が進み、昔の日常が戻ってきつつあるように感じます。研究に関しましても、オンライン化などによる「マスク」で叶わなかった対面での活発な議論の場が、今回のように、研究の世界に戻ってくることを今後も楽しみにしています。

✉ tmiyake@pharm.kyoto-u.ac.jp



シンポジウム終了後の集合写真（著者は最前列左端）

The Michael Menaker Memorial Symposium

吉川 朋子[✉]

富山大学 国際機構 交流部門

Michael Menaker が亡くなってほぼ 2 年が経とうという、2023 年 1 月 5 日にバージニア大学にて、メモリアルシンポジウムが開かれました。このシンポジウム開催のお知らせを受け取ったとき、迷うことなく「行きたい」と思ったのは言うまでもありません。授業担当を何とかやりくりして、安くはない航空運賃を払い、現地滞在 3 日間という強行軍の旅に出ました。バージニア時代のポストドク仲間である長崎大の中村渉先生、明治大学の中村孝博先生、日本に一時帰国中だったバージニア工科大学の小島志保子先生と同じ便でワシントンのダレス空港に降り立ち、そこからレンタカーでバージニア大学のあるシャーロットビルに向かいました。

翌朝、かつて Menaker lab のあった懐かしの Gilmer Hall に向かうと、改装されて、記憶にあるのとは少し違う様子となっていました（写真 1）。今回のシンポジウムには、Menaker lab に大学院生やポストドクして在籍した研究者を中心に、近しい共同研究者が集まっており、“Long time no see!”、“How have you been?”、“You haven’t changed at all!” などと、近況を語り合う人たちで、会場前は朝から騒がしくなっていました。

シンポジウム開催には、Iggy Provencio (Univ Virginia) 中心的な役割を果たしてくれ、彼の Welcome からシンポジウムはスタートしました。続いて登壇したのは、Mike の 2 人の子供、Ellen Menaker Briones と Nick Menaker でした（写真 3）。“talk about bioluminescence at dinner table” という Ellen の言葉に象徴されるように、Mike は研究室のことは家でよく話すし、家のことは研究室でよく話すスタイルだったので、Menaker family は Menaker lab と深くつながっていました。それ故に、Ellen と Nick が出席し、思い出を語ってくれとことは、とてもうれしいことでした。Ellen の話の中で印象に残っているのは、Mike と話していると、“you are the most interesting person in the world” と思えた

ということです。確かに！と大きくうなずかずにはいられませんでした。

コロナ禍の影響で、メモリアルシンポジウムの開催がこの時期になったのですが、2 年という歳月のおかげで、湿っぽくならず、明るく思い出話ができただけはよかったです。

その後は、以下に挙げる面々が Menaker lab 在籍時や Mike と深くかかわった時代の思い出と、現在の研究について語りました。

Joe Takahashi (UT Southwestern Medical Center)
 Carla Green (UT Southwestern Medical Center)
 Alec Davidson (Morehouse School of Medicine)
 Fred Turek (Northwestern Univ)
 Gianluca Tosini, (Morehouse School of Medicine)
 Shin Yamazaki (UT Southwestern Medical Center)
 David Hudson (Univ Virginia)
 Chris Colwell (Univ California Las Angels)
 Vinnie Cassone (Univ Kentucky)
 Tomoko Yoshikawa (Univ Toyama)
 Susie Doyle (Univ Virginia)
 Fred Davis (Northeastern Univ)
 —以下オンライン講演—
 Gene Block (Univ California Las Angels)
 Russel Foster (University of Oxford)
 Rae Silver (Columbia University)
 Erik Herzog (Washington University)
 Carl Johnson (Vanderbilt University)

日本時間生物学会員の方々にも馴染みのある名前が、いくつも並んでいることと思います。Mike がいかに多くの研究者を育て、それを通して時間生物学分野に大きく貢献したかの一端をうかがい知ることができるのではないのでしょうか。その中に、私の名前があるのは、わざわざ遠くから来てご苦労様 + Menaker lab に在籍した多くの日本人研究者代表¹と

✉ tomokoyon@ctg.u-toyama.ac.jp

いう理由だと思っています。

Mike は、最初に研究室を持った Univ Texas から Univ Oregon、Univ Virginia と研究室を移しています。Joe Takahashi が初めて Mike に会ったときのこと、Carl Johnson に医学部への進学を考え直させたことなど、それぞれ場所での、それぞれの時代を反映した、また Mike の人柄を表すエピソードが数多く披露されました。

“Birds for love; Mammals for money” というマントラが長年 Mike と Vinnie Cassone の間で言われていたそうです。Mike が亡くなる少し前の Vinnie との電話も、ユーモアと皮肉が感じられるこのマントラで締めくくられたとか。数多くの動物種を使って研究をしてきた 2 人ならではの合言葉だったのでしょう。

繰り返し登場したことのひとつが、“how to write” を Mike から学んだというものでした。Mike の論文ドラフトを渡すと、赤ペンでぎっしり修正を書き込んで戻ってきます。これは、長年に渡って共通で、このスタイルを通して学んだ人が多かったようです。

私は本誌で Mike の追悼文¹を書いた際に紹介した「Your logic is clear, but your English is bad.」というエピソードを紹介し、会場からは笑いの声が聞こえてきました。それと同時に、うなずく人の姿も。同様のことを言われたことがあったと後で教えてくれました。この日 1 日、「Hello People!」と今にも Mike が会場に現れるのではないかという気がしてなりません。研究者、教育者としての偉大さは言うまでもありませんが、何にでも興味があって、ほがらかで、誰の話でも全力で聞いてくれる、そんな日常の Mike の姿こそ、直接深くかかわった私たちが覚えておかなければいけないことだという気持ちになりました。

Mike のオフィスはまだ残されており、この機会に蔵書でも何でも持って行って欲しいという Allen の厚意で、シンポジウムの後、オフィスに案内してもらいました。先述の赤ペン添削に使われていたであろう赤ペン、Mike が日常的に使っていたであろうマグカップ、クリップ入れなど、それぞれが好きなものももらいました。たくさんの本の中から、役立ちそうなものを手に取ったり、古い博士論文を「未発表データがたくさん入っている貴重な 1 冊(誰のものだったか記

憶がさだかではありません)」ともらっていく人、自分の博士論文を見つけて持って行くかどうか迷う人、ここでもちょっとした楽しい時間を過ごしました。

引き続き行われたディナーの席では、昼間のシンポジウムには登壇しなかった参加者からの話、披露しきれなかったエピソードなど、時間が経つのも忘れて話に花を咲かせました(写真 4)。

Menaker lab の論文集(1952~2010、全 5 冊)を特別に頂いております(写真 5)。最初の論文は: Endogenous rhythm of body temperature in hibernating bats. Menaker, M., 1959. *Nature* 184, 1251-1252.

最後の論文は:

Circadian Clock: 50 Years On. Menaker M., 2007. In: Stillman B, Stewart D and Grodzicker T (eds) *Clocks and Rhythms (Cold Spring Harbour Symposium on Quantitative Biology Vol LXXII)* pp. 655-659.

私の論文は、5 冊のうちの最後の 1 冊の中にしか入っていません。それ以前の 4 冊の厚みを考えると、私の知る Menaker lab は長い歴史のほんの一部分であることがわかります。それでも、関わることができたことを幸運に思います。数多くの論文が示す Menaker lab の歴史は、私のオフィスの本棚に並んでいます。ご覧になりたい方は、近くにお越しの際にお声がけください。

メモリアルシンポジウムという、決して喜ばしい機会ではありませんでしたが、本当に行ってよかったと思います。それぞれの最近の研究についても知ることができ、旧交を温めたり、近況を話したりという、いわゆる同窓会を超える意義のある会でした。Mike Menaker が結び付けてくれた縁を、今後の活動に色々な形で生かしていきたいと思います。最後に、慌ただしい日程ではありましたが、一緒に旅をくださった中村渉先生、中村孝博先生にもこの場を借りてお礼申し上げます。

参考文献

吉川朋子 Mike Menaker と Menaker Lab での思い出 時間生物学 27, 6-7 (2021)



写真1 Gilmer Hall



写真2 シンポジウム冒頭の Iggy のあいさつ



写真3 集合写真。最前列中央のサングラスの女性がEllen。左奥の長身の男性がNick。最前列左端がIggy、その隣が筆者。



写真4 Menaker & Block lab alumni
(奥左から) Wataru Nakamura, Mike Sellix, Takahiro Nakamura, Chris Colwell, (手前中央) 筆者。

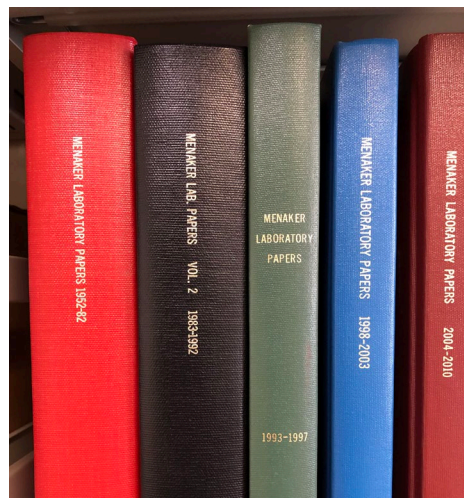


写真5 Menaker lab 論文集 (1952~2010、全5冊)

第 30 回日本時間生物学会学術大会のお知らせ

第 30 回日本時間生物学会学術大会は第 45 回日本睡眠学会定期学術集会と合同で、例年より早い 9 月 15 日(金)～9 月 17 日(日)の 3 日間、パシフィコ横浜ノースで開催します。2020 年に予定された合同大会は、新型コロナ禍で睡眠学会は中止、時間生物学会はオンライン開催となり、3 年延期される形で実現しました。合同大会は 2007 年と 2009 年の 2 回以後、久しぶりです。睡眠学会大会長の柳沢先生はオレキシンの発見以来、世界の睡眠研究を牽引してきました。私自身も 20 年以上前に柳沢先生に刺激されて睡眠の研究を始めたので、一緒に学会を企画できることを大変嬉しく思います。睡眠学会とは、会員数や予算面で大きな差がありますが、分野の幅広さや基礎科学研究レベルでは、決して引けをとりません。睡眠を制御する概日周期生物時計は時間生物学会の中心テーマの一つですし、睡眠学会にはない珍しい生物の研究や不思議なリズムの研究も多数あります。相互の研究者にとって、合同開催が良い刺激を得る機会となることを願います。

私は学生に対して、研究は楽しいから続けられると常に話しております。「睡眠と生物時計が面白くて眠れない」というテーマに込めたように、知的刺激にあふれる楽しい大会にしたいです。皆様に面白い研究発表をして頂けることを願います。横浜でお会いしましょう。

会期：2023 年 9 月 15 日(金)～9 月 17 日(日)

会場：パシフィコ横浜ノース(横浜市)

ホームページ：<https://www.c-linkage.co.jp/jssr45-30jsc/index.html>

第 30 回日本時間生物学会学術大会

大会長 条 和彦(名古屋市立大学大学院薬学研究科)

副会長 大出 晃士(東京大学大学院医学系研究科)

駒田 陽子(東京工業大学 リベラルアーツ研究教育院)

安尾 しのぶ(九州大学大学院農学研究院)

第 45 回日本睡眠学会定期学術集会

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

副会長 川名 ふさ江(順天堂大学大学院医学研究科)

木村 昌由美(筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 WPI-IIIIS)

神林 崇(筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 WPI-IIIIS)

日本睡眠学会第45回定期学術集会 第30回日本時間生物学会学術大会



合同大会

2023.9.15 FRI.-17 SUN.

パシフィコ横浜 ノース

〒220-0012 横浜市西区みなとみらい1-1-2

Joint Congress:

the 45th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research
the 30th Annual Meeting of Japanese Society for Chronobiology



JSSR45

会長

柳沢 正史

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構
WPI-IIS

副会長

神林 崇

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 WPI-IIS

木村 昌由美

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 WPI-IIS

川名 ふさ江

順天堂大学大学院医学研究科

30JSC

会長

桑 和彦

名古屋市立大学大学院薬学研究科

副会長

大出 晃士

東京大学大学院医学系研究科

駒田 陽子

東京工業大学 リベラルアーツ研究教育院

安尾 しのぶ

九州大学大学院農学研究院

Sleepless in Somnology and Chronobiology

睡眠と生物時計が面白くて眠れない

演題登録期間

2023年4月4日(火)~2023年6月15日(木)



<http://www.c-linkage.co.jp/jssr45-30jsc/>

日本睡眠学会第45回定期学術集会・第30回日本時間生物学会学術大会 合同大会 事務局

〒102-0075 東京都千代田区三番町2番地 三番町KSビル TEL: 03-3263-8688 FAX: 03-3263-8693 E-mail: jssr45jsc30@c-linkage.co.jp

『第 20 回（2022 年）度日本時間生物学会学術奨励賞』の選考結果と経緯

2022 年度 日本時間生物学会学術奨励賞
選考委員会 委員長 三島和夫

基礎科学部門には 4 名、臨床・社会部門には 3 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。7 名の選考委員が慎重に業績の査読と審議を行った結果、以下の 2 名の方々に 2022 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： 平野 有沙氏（筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構、37 歳）
臨床・社会部門： 志村 哲祥氏（東京医科大学精神医学分野、38 歳）

基礎科学部門の受賞候補者である平野有沙氏は、時計タンパク質の翻訳後修飾が概日リズム表現型に果たす役割について一貫して質の高い研究を行ってきました。特筆すべき業績として、東京大学・深田研究室在籍中に CRY タンパク質のユビキチン化修飾が概日時計の発振に必須であることを示し、Cell 誌に発表しています。この業績は 2013 年東京大学総長賞、令和 3 年度文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞しています。米国 UCSF・Fu 研究室在籍中には、家族性睡眠相前進症候群および短時間睡眠などヒトの概日リズム睡眠-覚醒障害や睡眠表現型の病態生理に関する研究を精力的に行っています。例えば、家族性睡眠相前進症候群の責任遺伝子として CRY2 バリエントを同定し、CRY2 の分解促進が概日リズム位相の前進の原因であることを示すなど、分子遺伝学研究から機能解析に至るまで中心的な役割を果たしました。現在は筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・櫻井研究室において、視交叉上核の概日振動が睡眠などの生理リズム表現型に至る神経回路に関する研究を進めています。時間生物学分野における貢献、学会活動、将来性のいずれも素晴らしく、審査員全員が最高得点を付け、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・社会部門の受賞候補者である志村哲祥氏は、一貫してクロノタイプや概日リズム特性と、健康や QOL の関係について人を対象とした臨床研究を行ってきました。志村氏の研究テーマは、照明条件、朝の遮光などの同調因子、学生・児童のクロノタイプ/睡眠リズムと学校不適応との関連、クロノタイプと労働生産性、概日リズム睡眠-覚醒障害の時間療法の向上など多岐にわたり、常にご自身で研究をリードしてきました。例えば、夜型傾向が睡眠問題を介して労働生産性やパフォーマンスを低下させること、逆に睡眠問題を惹起しない場合、クロノタイプそれ自体は健康問題と関連しないことを複数の異なる集団のデータセットで明らかにしています。現在は、Amy R Wolfson や Mary Carskadon が主導している思春期生徒のクロノタイプと学校時間を合致させることを目標としたグローバルプロジェクト（Start School Later）の日本におけるカウンターパートとして調査研究に着手するなど学際的研究にも活動範囲を拡げています。このように志村氏の研究成果は学術的なレベルは受賞に十分に値すること、さらには若手研究者の集い世話人など学会への貢献度も高いことなどから、臨床・社会部門の学術奨励賞を授与するにふさわしいと評価されました。

『第21回（2023年度）日本時間生物学会学術奨励賞』公募のお知らせ

2023年度 日本時間生物学会学術奨励賞

選考委員会 委員長 岩崎秀雄

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。奨励賞に関する会則内規の改訂を受け、年齢制限の廃止やライフイベントの考慮など、応募資格などについて大きな変更があります。また、例年に比べてメットが早いのでご注意ください。応募にあたっては、この要領およびオンライン申請フォームの記載事項をよく読んで下さい。なお受賞者は、2023年9月15日（金）～17日（日）にパシフィコ横浜で開催される第30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. 応募年度の4月1日時点で、博士学位の取得後11年以内、または、修士学位・6年制課程学士学位（医学部、歯学部、獣医学部、薬学部など）の取得後13年以内であること。ただし、産前・産後の休暇、3か月以上の育児休業を取得した場合は、男女を問わず1回の出産につき1年、学位取得後年数の延長を認めます。また、介護休業を取得した場合は、その期間、学位取得後年数の延長を認めます。その他、激甚な災害等不測の事態や、療養などによる研究活動の中断・遅延を考慮します。

応募締切日：2023年6月20日（火）必着

応募方法：オンライン申請フォーム

<https://forms.gle/VunwqH15GoQ6BLk99>

にアクセスし、必要な情報を記入の上、以下の応募書類をアップロードしてください。

応募書類：以下の情報を一つにまとめたpdfファイルをアップロードしてください（字数は制限しませんが、10Mb以内、およそ8ページ以内を目途としてください）。

1. 候補者氏名
2. 職歴（ライフイベントに関わる配慮事項がある場合、その旨記載してください）
3. 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）
4. 時間生物学会あるいは他学会等での表彰歴
5. 本件に関する連絡担当者名とメールアドレス（他薦の場合は推薦者、自薦の場合は本人）
6. 業績
 - (1) 研究課題名
 - (2) 研究の内容
 - (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（5編以内、各400字以内で記載してください）
 - (6) その他、参考になると思われる事項など（任意）
 - (7) 推薦状（自薦の場合は必要ありません）

以上です。

日本時間生物学会会則

制定 2001 年 1 月 1 日

改正 2023 年 4 月 5 日

1章 名称

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

2章 目的と事業

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

3章 組織と運営

（会員）

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

（評議員）

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

（役員）

1. 本会には次の役員を置く。
理事長 1 名、副理事長 3 名、事務局長 1 名（副理事長が兼務）、理事若干名、監査委員 1 名。
役員は正会員でなければならない。役員の任期は 3 年とする。
2. 評議員の選挙で評議員の中から理事 10 名を選出し、総会において決定する。さらに、理事長は、分野、ジェンダー、あるいは活動地域などを適宜勘案し、8 名を超えない人数の理事候補を評議員の中から推薦することができる。推薦された理事候補は、選挙で選出された理事の同意を以て理事に選出される。理事の任期は連続 2 期までとする。ただし、理事長推薦理事の任期は含めない。
3. 理事は理事会を組織し、本会の事業を行う。
4. 理事長は理事の互選で選ばれ、本会を代表し、会務を司り、総会および理事会を召集する。
5. 理事長を除く理事選挙上位 2 名と、理事の中から理事長の推薦する 1 名を副理事長とし、副理事長の中から理事長が事務局長を選任し、会の総務、財務を担当させる。
6. 理事会は本会の事業を行うために、必要に応じて専門委員会を設置することができる。専門委員会は評議員から構成され、委員長は理事をあてる。これらの委員の任期は理事の改選までとする。
7. 理事会は評議員の中から監査委員を選出する。理事がこれを兼務することはできない。

8. 理事会は学術大会会長を選出し、総会でこれを決定する。学術大会会長は理事でない場合はオブザーバーとして理事会に参加するように努める。
9. 理事長は理事会の承認を得て、学会の運営に対する助言を行う顧問をおくことができる。顧問は 65 歳以上の正会員とし、任期は理事会の任期終了までとする。

(総会)

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

(学術大会)

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

(設立年月日・所在地)

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

4章 会計

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

5章 会則の変更

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

付則

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

会則施行内規

1. 入会、退会及び休会手続き

正会員の入会は、学会ホームページより事務局長まで届け出、理事会の承認を得なければならない。また休会あるいは退会しようとする者も、学会ホームページから事務局長まで届け出なければならない。

2. 会費納入

- 1) 正会員の年会費は、一般 6,000 円、学生等 3,500 円とする。ただし、会費徴収システムで継続課金（自動支払い）登録をした場合の年会費は、一般 5,000 円、学生等 3,000 円とする。システム利用料（2020 年 9 月現在 消費税込 110 円）、または振込手数料は会員の負担とする。
- 2) 名誉会員は会費及び学術大会参加費を免除する。
- 3) 賛助会員の年会費は、1 口、20,000 円とする。
- 4) 年会費の改訂は総会の議決を必要とする。
- 5) 会費未納 2 年以上経過した会員は、会員資格と学会誌の発送を停止し、会費納入の督促を行う。会員資格停止中の会員は、当該年度の年会費に加え、1 年分の年会費を納入することで、会員資

格を回復できる。

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

3. 評議員の推薦基準

- 1) 評議員の推薦基準は、原則として本会に所属し3年以上の活発な活動を行い、本会の目的とする研究分野および関連分野での十分な研究歴と業績をもつ（筆頭著者としての原著論文2報以上）ものとする。
- 2) 会員歴が3年未満でも、以下の条件を満たす会員は、理事の推薦と理事会の承認があれば、評議員として推薦できる。
 - 本会の目的とする研究分野と関連する分野で5年以上の研究歴を持っていること。
 - 本会の目的とする研究分野に関連する学会に3年以上所属し活発な活動を行っていること。
 - 上記の研究分野および関連分野で筆頭著者としての原著論文が2報以上あること。
 - 年齢が35歳以上であること。
- 3) 学会の活動を積極的に行うため、大会に直近の3年間に少なくとも1回は学術大会に参加することを再任の基準とする。

4. 理事の選出

投票は無記名で5名以内の連記とする。

5. 専門委員会

以下の専門委員会をおく。

- 編集委員会
- 国際交流委員会
- 評議委員推薦委員会
- 広報委員会
- 将来計画委員会
- 選挙管理委員会
- 奨励賞選考委員会
- 学術委員会
- その他、理事会が必要と認めたもの。

6. 日本時間生物学会学術奨励賞の制定

- 1) 日本時間生物学会会員として、時間生物学領域で顕著な業績をあげ、今後の活躍が期待される若手研究者を表彰する。
- 2) 公募により募集した候補者の中から、毎年原則として基礎科学部門1名、臨床・社会部門1名の計2名を本賞受賞者として選定し、賞金を贈呈する。
- 3) 受賞者は、基礎科学部門および臨床・社会部門共通で、応募年度の4月1日時点で、博士学位の取得後11年以内、または、修士学位・6年制課程学士学位（医学部、歯学部、獣医学部、薬学部など）の取得後13年以内であることとする。ただし、産前・産後の休暇、3か月以上の育児休業を取得した場合は、男女を問わず1回の出産につき1年、学位取得後年数の延長を認める。介護休業を取得した場合は、その期間、学位取得後年数の延長を認める。その他、激甚な災害等不測の事態や、療養などによる研究活動の中断・遅延を考慮する。
- 4) 上記の目的で、理事会は理事の中から選考委員長1名を選ぶ。委員長は、委員長を含めて5名以上からなる選考委員会を組織する。選考委員には、委員長を含め理事を5名以上含むものとし、必要に応じて理事以外の委員を若干名招集することができる。

7. 賛助会員に関する取り決め

1) 賛助会員の定義

- 賛助会員は本会の目的に賛同し、本会の事業に財政的援助を行う者で、理事会の承認を得た者とする。

2) 会費

- 賛助会員の年会費は、一口（20,000円）以上とする。

- 3) 賛助会員の特典
- 一口につき1名の大会参加費を事務局が負担する。
 - 日本時間生物学会会誌に賛助会員リストを掲載し、謝意を表す。
 - 日本時間生物学会会誌、又は日本時間生物学会ホームページに広告記事を掲載できるものとする。学会誌、又はホームページへの広告記事の掲載は1年間（会費の有効期間）とする。学会誌への掲載ページの場所と大きさは口数に応じて事務局で判断する。
 - 日本時間生物学会の大会での展示などをする場合は優遇する。
- 4) 賛助会員の会費の取り扱い
- 賛助会員の会費を学術大会の運営費に充当する場合は、6割を超えてはならない。
8. 学術大会の発表に関する取り決め
- 学術大会の「一般演題」発表の発表者（登壇者）は会員とする。ただし、大会長もしくは理事会が認めた場合はこの限りではない。
9. 時間生物学会優秀ポスター賞の制定
- 賞の名称および目的：賞の名称は日本時間生物学会学術大会優秀ポスター賞とし、若手研究者の育成を目的とする。
 - 対象者：受賞対象者は日本時間生物学会学術大会において優秀なポスター発表をした者とする。
 - 人数：受賞者の人数はおおむね発表者の5～10%とし、柔軟に対応する。
 - 選考：選考は選考委員会によって下記のように行う。
 - 理事会において、理事1名および若手研究者3～4名からなる選考委員会のメンバーを選出する。選考委員の任期は理事の任期に準ずる。
 - 選考委員会の委員長は理事が務める。
 - 審査員は学術大会に参加した評議員が務める。
 - 審査員は優秀なポスター発表を選び投票する。投票の方法は別に定める。（附則1）
 - 投票結果に基づき、選考委員会で受賞者を決定する。（附則2）
 - 発表：学術大会期間中に受賞者を発表して表彰する。
 - 賞品：賞状に加え、学会参加費及び懇親会参加費に相当する金額の賞金を贈呈する。これに学術大会会長の選定した賞品を追加することは妨げない。
- ※付則1 審査員は、優秀ポスターを3題選び記名投票する。
- ※付則2 原則として得票数に基づいて選考するが、受賞歴、基礎科学部門及び臨床・社会部門、ならびに研究分野の発表演題数に応じた受賞者数なども考慮する。
10. この内規の改定は理事会の議決を必要とする。

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

	付則 2. 文言追加
	内規 7. 1) 学術奨励賞の選考基準に文言を追加
	内規 8. 3) 賛助会員の特典に文言を追加
2014年11月7日一部変更	<u>会則</u> 3章 (会員) 3 名誉会員推薦年齢の変更
	内規 1. 休会事項を追加
2015年5月23日一部変更	内規 6. を改定して学会所在地を明記
	内規 11. 学会設立年月日を追加
	内規 12. 11 の追加に伴い 11 を 12 に変更
2015年6月17日一部変更	内規 7. 2) 奨励賞の年齢制限改定。両部門共通化。 学位取得後年数に統一。
2015年11月21日一部変更	<u>会則</u> 3章 組織と運営
	(役員) 1. 副理事長を追加。再任を妨げないを削除。
	2. 理事の任期(連続2期)を制定。
	5. 副理事長、事務局長の選任規定を追加
	(設立年月日・所在地) の項目を追加
	<u>会則</u> 4章 会計 3. 会計責任者の項目を追加
	付則: 今回改正前の付則を削除し、以下を追加
	1. 本改正の施行日
	2. 副理事長の選任時期
	3. 理事再選制限についての移行措置
	内規 6. 11. は会則に移動するため削除 それに伴い 7.以後の番号の変更
	改正履歴の書式を統一。
2017年10月27日一部変更	内規 8. 学術大会の発表に関する取り決めに文言を追加
2018年6月10日一部変更	内規 1. 入会、退会及び休会手続きに文言を追加
2019年5月27日一部変更	内規 6. 3,4) 学術奨励賞選考委員会について変更
2020年9月27日一部変更	会則 3章 (評議員) 1. 名誉会員の追加と表現の修正
	内規 2. 1) 年会費の改訂と継続課金会員会費の導入
	内規 2. 5) 会費未納入時の会員資格停止と回復手順の明示
2021年11月21日一部変更	会則 3章 (役員) 2. 理事長推薦理事の会則への明文化と、 人数の増加(5人から8人へ)
	内規 4. 2) 会則へ移行し、削除
2023年4月7日一部変更	内規 6. 選定基準の明確化と文言改訂

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・ホンマ記念財団	(本間研一)
Crimson Interactive Pvt. Ltd.	(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 メルクエスト	(山本敏幸)
株式会社 電制	(田上 寛)
エダング Bld.	(橋口久美子)
(株)杏林書院	(佐藤直樹)

日本時間生物学会事務局

執筆要領

2023年4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 tomokoyan@ctg.u-toyama.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。カラー印刷をご希望の場合は、投稿時にお知らせ下さい。なお、非会員で総説または技術ノートを執筆いただいた場合、会費免除で1年間本学会会員になることができます。

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

1. 総説と技術ノート

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

（例）～による¹、…である^{2,4}。

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

〔雑誌〕 通し番号. 著者名 題名. 誌名, 巻数, ページ (発行年)

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

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

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

2. 研究室便り

研究室や研究グループの紹介記事。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、十分な配慮の上行った研究であることを前提とします。したがって、以上の指針・規定に沿っていない研究については掲載することが出来ませんので、ご注意ください。

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

編集後記

■新しい編集委員会での第一号を無事に刊行することができ、本当にほっとしております。前編集委員会のサポートを頂きながら、これから新編集委員会で「時間生物学会誌」をさらにより良いものにしていければと思っております。会員のみなさまのご協力どうぞよろしくお願い致します。

■重吉新理事長の巻頭言にありますように、時間生物学会に集う私たちひとりひとりが能力を発揮できる、それによって科学を推進していく、さらにはその成果を社会に還元できる、そのような組織を目指したいですね。体内時計には逆らわず、睡眠負債には気をつけて、楽しみながら研究しましょう！

■新しい企画「時間生物学メモリアルインタビュー」として、高橋清久先生のお話を伺うことができました。高橋先生の研究の原点や数多くの研究成果、時間生物学会誕生秘話など貴重なお話しをお聞きして、誌面にできたことをたいへんうれしく思っております。高橋先生との思い出をもうひとつ披露しますと、2018年12月に日本学術会議シンポジウム「健康科学からみたサマータイムの問題点」がありました。シンポジウムの後、高橋先生、大川匡子先生と一緒に、となりの国立新美術館ホール・ボキューズでお茶とケーキを頂きました。美術館ではピエール・ボナール展を開催しており、お茶をしながら、美術のこと、そしてシンポジウムでの深田吉孝先生、本間研一先生、三島和夫先生、上田泰己先生らの素晴らしい講演とパネルディスカッションのこと、さまざまなこととお話し、とても楽しいひとときでした。

■編集委員として、すべての原稿に目を通しましたが、実は表紙だけはまだ見ていません。毎号すばらしい表紙をご準備くださる岩崎さんに感謝！今号の表紙も楽しみです。
(駒田陽子)

■およそ20年ぶりに Charlottesville のバージニア大学を訪ねました。私は学会誌1998年春号に掲載された「NSF 時間生物学センター2 大教授の比較教授学」を読んで、Mike Menaker を知りました。それから四半世紀、丘陵を切り崩して新しいビルディングを建てる豪快な建設ラッシュにさらされても、世界遺産であるロタンダを中心としたカレッジタウンの町並みには、どこか既視感を覚えます。本号では、彼の地で開催されたメモリアルシンポジウムについて、新編集委員長にご寄稿いただいております。

■前号に引き続き、視交叉上核50周年特集として新理事長に総説をご寄稿いただきました。視交叉上核における Per1 発現を同定した瞬間のくだり、某ドキュメンタリー番組を連想させて臨場感あふれる文体は必読です。

■学会広報委員会の多大なる御尽力のおかげで、学会誌「時間生物学」は学会ホームページにおいて、創刊号から全ての記事をアーカイブ閲覧することができます。過去から現在を書き記し未来へ残す媒体として「時間生物学」雑誌の編集に貢献して参ります。
(中村渉)

■編集委員会に名を連ねてから早6年。重吉前編集委員長の下、池上啓介先生(今春より九大にご栄転。おめでとうございます!)と2人で本誌の編集作業の多くを担ってきました。どういう訳か、本年より編集委員長を仰せつかり、引き続き編集に携わっていくこととなりました。至らぬ点も多いかと思いますが、よろしくお願いたします。中村渉先生、駒田陽子先生という、2人の強力な副委員長、さらには編集委員をお引き受けくださった16名の先生方とともに、よりよい学会誌をお届けできるように頑張っていきたいと思っております。そうは言っても、やはり主役は、読者、そして執筆者のみなさまです。こんな総説が読みたい、あんな特集はどうだろうなど、ご意見やご要望がありましたら、ぜひお知らせください。

■学会役員の顔ぶれが入れ替わりました。重吉新理事長はじめ、各種委員会の体制は本号の目次の次のページでご確認いただけます。国際交流委員会、広報委員会、将来計画委員会は従前よりも人数が拡充されています。時間生物学会のさらなる発展に向けて、それぞれの委員会ですでに活動が始まっています。学会全員でそれらの活動を支え、盛り立てていけたらと思います。

■今号は、関連学会参加記を書かせていただきました。Mike Menaker を偲ぶシンポジウムでした。各講演者から語られた、エピソードは数十年前のことゆえ、記憶違いの部分もあったようです。「あの話は、〇〇じゃなくて△△だったよ」などと後で訂正し合う姿もあり、その会話もまた面白く聞かせてもらいました。日本への帰路、ワシントンダレス空港で、バージニア在住時のアパートの隣人(たまたま日本人だった)に遭遇。ものすごい偶然に驚くしかありませんでした。
(吉川朋子)

時間生物学 Vol.29, No. 1 (2023) 令和4年5月15日発行

発行：日本時間生物学会 (<http://chronobiology.jp/>)
(事務局) 〒606-8502 京都市左京区北白川追分町
京都大学理学研究科植物学教室
小山研究室内
TEL/FAX : 075-753-4135
Email : chronobiology.jp@gmail.com
(編集局) 〒930-8555 富山県富山市五福 3190
富山大学国際機構
吉川研究室内
TEL : 076-445-6972
Email : tomokoyn@ctg.u-toyama.ac.jp
(印刷所) 名古屋大学消費生活協同組合 印刷・情報サービス部