

2.1.13 生体時計・睡眠

(1) 研究開発領域の定義

生体時計は、「時間生物学」とも呼ばれ、秩序だった生命活動に不可欠な「時間・タイミング」の制御機構の理解を目指す領域である。最も基本的な時間制御は1日周期の概日リズム（サーカディアン・リズム）であり、体内時計（概日時計）によって制御される。全身の細胞に備わる普遍的細胞機能の一つである体内時計は、分子から行動まで多階層にわたる生命活動の時間的統合を司り、地球の自転に伴う環境サイクルに生体を適応させるとともに、睡眠、自律神経、内分泌、代謝、免疫など多岐にわたる生理機能の動的恒常性を担う。安定した24時間周期を生み出す物質的基盤（24時間の原理）の理解、および、シフトワーカーの疫学研究で示唆されている恒常性破綻の病態生理（生活習慣病、老化、ストレス、慢性炎症などとの関連）に加え、異なる周期や時間軸を包含した広い意味での「生命と時間の統合的理解」へと展開する新たな研究開発領域として概念的広がりを見せている。生体を構成する数多くの機能を「時間」で統合し、個体としての恒常性を保つ生体時計は、生命科学の中でも特徴ある学際的領域といえる。

(2) キーワード

時間生物学、生体リズム、体内時計（概日時計）、時計遺伝子、時間タンパク質、時間医学、時間栄養学、生活習慣病、老化、ソーシャル・ジェットラグ

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

生体時計、あるいは時間生物学、と呼ばれる本領域は、個々の機能に焦点を当てた他の生命科学領域とは趣が異なり、生命活動における「時間」の意義に焦点を当てている点で特徴的である。時間は目に見えず実体がない（＝物質ではない）にも関わらず、生物はそれを定量的な情報としてあらゆる生命活動に利用している。物質を対象としていないため、学問領域としての確立はそれほど古くはなく、1950年代にAschoffとPittendrighによって体系化された。しかし、その後、本領域の学際性を象徴するように次々と他領域に広く影響を与える研究を生み出してきた。

その嚆矢となったのが、1971年にBenzerによって成された「時計遺伝子」の発見である。Benzerらはショウジョウバエの羽化リズムという概日リズムに着目することで「行動遺伝学」の確立に成功した。また、1983年に川村らが視交叉上核組織移植による行動リズム回復という、現在の細胞移植による脳機能回復に繋がる成果をあげ、視交叉上核が概日リズムの中核であることを証明した。さらに、1994年にTakahashiらがマウスを用いた行動遺伝学を確立し哺乳類時計遺伝子Clockを発見した。2005年には、近藤らがシアノバクテリアにおいてKaiタンパク質とATPのみで24時間周期を創出できることを示し、生物界のみならず物質科学の分野にも大きなインパクトを与えた。このように、「時間」という独特の視点から生物の理解を大きく進展させ、ノーベル賞級と評価される貢献を積み重ねてきた分野である。

現代社会の現実を目を向けると、わが国の夜勤を含むシフトワークに従事する労働者は、2012年の統計で全労働者のうち21.8%、約1,200万人に達し、近年の都市機能の24時間化に伴い、その数はさらに増え続けている。交替制勤務は様々な疾患リスクの上昇と相関することが疫学研究から明らかになっているが、有効な対策の実現には至っていない。さらに、急速に進む24時間社会やIT化社会は、その多大な恩恵の陰で、子どもや妊婦も含む様々な世代における概日リズム障害の影響が懸念されている。21世紀の医療は個別予防が中心になると考えられるなか、概日リズム・体内時計の不全による健康問題は喫緊の社会的課題である。

時計遺伝子群による転写-翻訳フィードバックループ（転写時計）の発見は、時間の情報化システムの理解に大きく貢献した。一方で、医学的にも社会的にもインパクトが大きい「健康・疾病」との関連については、「自分の体内時計に従わない生活が続けることの影響」の理解が進んでおらず、上述の通り喫緊の課題となってい

る。この背景には、シアノバクテリアのみで発見されている24時間の原理ともいえるべき「周期制御」のメカニズムが哺乳類では未解明であることも一因である。

今一度、「時間」による恒常性制御という原点に軸足を置き、24時間周期以外の時間制御も含めたさらなる高次概念へと体系化する機運も高まっている。人々の日常生活とも密接に関係する本領域は、「生命活動の時間による統合システム」の全容解明に向け、生命の根源的原理から健康医学まで「時間」で貫かれた新たな学際領域としてさらに重要性が高まっている。

【研究開発の動向】

【24時間リズムの創出原理】

- ・哺乳類の体内時計は概日リズム中枢である視交叉上核のみならず、全身の細胞に広く備わる普遍的な細胞機能の一つである¹⁻⁴⁾。体内時計は、時計遺伝子群が構成する転写・翻訳のフィードバックループを基本骨格とし、細胞の生理機能に基本的な時間秩序を与える。具体的には、鍵となる転写因子CLOCK/BMAL1がネガティブ因子と呼ばれる時計遺伝子 *Per1*、*Per2*、*Per3* 及び *Cry1*、*Cry2* の転写を活性化し、発現したPER及びCRYタンパク質がCLOCK/BMAL1に作用し自分自身の転写を抑制する、というネガティブ・フィードバックループが基本となり、これを転写・翻訳フィードバックループ（転写時計）と呼ぶ。このフィードバックループが生み出す遺伝子発現の増減が、時計の発振機構として、メトロノームのリズムのように生体のあらゆる機能の進行の基本単位として機能しているのが概日リズムである。時計遺伝子の転写・翻訳フィードバックループは、実体のない「時間」を生物が利用可能な物質情報（遺伝子産物の増減・修飾の変化など）に変換する極めて巧妙なメカニズムであり、この転写時計がなければ生物は時間を情報として活用することができず、生命機能に秩序だったリズムを成立させることができない。2017年のノーベル医学・生理学賞は、概日リズムを制御する体内時計の分子機構の発見に対して贈られたが^{5,6)}、その受賞理由がこの転写・翻訳フィードバックループの発見である。
 - ・2000年代前半までに多くのモデル生物で時計遺伝子が発見され、いずれもが転写・翻訳フィードバックループによって多くの遺伝子に発現リズムを生み出していることが確認され、この転写時計が体内時計の普遍的メカニズムとして定説となった。しかし、概日リズム障害と総称されるさまざまな疾患や健康問題に対し、未だ解決に道筋がついていない現状は、体内時計あるいは生体リズムの理解、特に動的恒常性の制御システムとしてのメカニズム理解が不十分であることを示している。未解明の問題の中で最も重要な課題の一つが「24時間周期の原理」つまり「周期・周波数の創出機構」である。
- 転写・翻訳フィードバックループは、リズムを生み出す仕組みは説明できるものの、極めて安定な24時間周期、体内時計の特性である温度補償性（温度が変化しても周期長は24時間で一定である性質）、など体内時計を特徴づける性質については説明できない。生体の内部環境を地球の自転周期に同期させることで動的恒常性が維持されることから、内部環境のリズムを生み出す体内時計において、24時間周期という周期特性は最も本質的な原理と言える。この点が欠落していたのである。
- 「24時間周期の原理」の解明は不可能であるとも思われたが、2005年、近藤らによりシアノバクテリアの時計タンパク質KaiCは、転写時計に依存せずにタンパク質だけで約24時間周期の自己リン酸化リズムを刻み出すことが明らかになった⁷⁾。このメカニズムとして、KaiCのATPase活性が緩徐に進む様子が原子レベルで提示された⁸⁾。最近、より原始的な *Rhodobacter sphaeroides* について、KaiAを欠落しKaiBCのみからなる原始的な概日時計のメカニズムを発見し、概日リズムの進化に関する新たな示唆を与えた⁹⁾。
- ・現在のところ、シアノバクテリア以外の生物では24時間周期の周波数特性を持った時間タンパク質は発見されていない。しかし、哺乳類においても、転写時計だけでは生理的に有効なリズム発現には不十分で、やはり安定した24時間周期を創出する未知のメカニズムの存在が示唆されてきている。例えば、トランスクリプトーム解析の結果、明瞭なRNA発現リズムがある遺伝子も全てが転写レベルに依存した発

2.1

俯瞰区分と研究開発領域 健康・医療

現リズムではなく、非転写レベルでのリズム創出機構が存在することが示唆された^{10,11)}。また、RNAのアデニンのN部位にメチル化が付加されるm6Aメチル化によるリズム周期の変動現象は、従来DNAの遺伝情報の運び屋に過ぎないと考えられてきたmRNAが、化学的修飾により生物学的に役割を担うことを示す初の事例となった¹²⁾。最近、RNAメチル化が、時計タンパク質PER2をリン酸化するキナーゼであるカゼインキナーゼ1Dのalternative splicingを制御し、拮抗的に作用する2種のキナーゼを生み出し、生体リズムの周期を調整するメカニズムが分子レベルで明らかとなった¹³⁾。この発見は、家族性睡眠相前進症候群 (FASPS) の病態を初めて解明したもので、睡眠リズムの研究に突破口を開いたものと期待される。その他にも、RNA編集酵素ADAR2が時計の制御を受け、多くの遺伝子発現を制御することが明らかとなった¹⁴⁾。

さらに、近年、転写時計には必須の時計遺伝子を欠損した細胞やマウス組織において、不安定ながらも概日リズムが生じ得るという報告が相次いでいる^{15,16)}。また、周期制御の観点から、CK1 ϵ /dおよびCaMKIIなどのキナーゼの重要性も示唆されており^{17,18)}、タンパク質のリン酸化状態の制御が周期制御あるいは24時間周期の原理にもつながっていく可能性が検討されている。さらに、視交叉上核における細胞内Ca²⁺濃度の自律振動やミトコンドリアのH⁺輸送にみられる概日振動など、転写時計に依らない安定した24時間周期の創出機構につながる発見は代謝時計とも言える新たな視点を提供している^{19,20)}。生理機能リズム表現型の基盤となる周期制御機構の研究は、今後の展開が期待されている重要テーマの一つである。

【生体時間と健康・疾病】

- ・ 乱れた環境シグナルのインプットによって、生体リズムが破綻し、疾患へとつながる機構も分子レベルで次々と明らかにされている。生体リズムにより生み出される時間は、明暗、温度、食餌等の環境シグナルの周期的変動にも同調する。転写クロックとメタボリッククロックによって生み出される時間は、糖/脂質/核酸などの基本代謝を動的に管理し^{21,22)}、時間とともに動く動的細胞内ネットワークを形成し、細胞の増殖、分化、老化、ストレス応答などの基本的な生体機構に時間秩序を与えている。例えば、細胞は侵襲を受けたとき解糖系を主体とする代謝に切り替わるが、メタボリッククロックは同時に脂質やタンパク質の代謝も調節し、細胞の肥大や形質変化への切り替えを担う。また、ステロイド代謝の障害は食塩感受性高血圧の原因ともなる²³⁾。
- ・ ヒトの日常生活における時間の意義を解明しようとする研究も進展している。食事、睡眠などの日常行動は、健康な生活の基盤である。しかし、シフトワーク勤務の広がりや生活様式の変化に伴う夜型化によって、ソーシャル・ジェットラグ²⁴⁾とも言われる生体リズムの破綻が起こりやすい状況となり、最近ではヒトの生体リズムを根本的に調査する動きが見られる。ヒトの活動リズムには個人差があり、活動ピークが朝にある「朝型」と、夜にある「夜型」というクロノタイプに分かれる。ごく最近、クロノタイプに関する10万人規模のGWAS研究が相次いで発表され^{25,26)}、いずれも、Gタンパク質制御物質として知られるRGS16の遺伝子多型が朝型と非常に強い相関があると報告されている。RGS16は、マウスの時計中枢である視床下部の視交叉上核 (SCN) におけるcAMPのリズムを司る主要制御物質として既に単離されている²⁷⁾。このことから、cAMPというメタボリック制御機構が、ヒトでも時計発振機構を担っていることが明らかとなった。また、共通の分子が明らかになったことで、今後の、ヒト・マウスの双方向研究の加速が期待されている。
- ・ ノーベル委員会のHöög委員は、2017年のノーベル賞発表と同時に社会的課題の解決に至っていない現状について、ロイター通信記者に「継続的に体内時計に従わない生活を続ければ一体何が起ころうか? 医学研究はいまもその答えを探し続けている。」と述べている。さらに、2017年11月2日号のNature誌に掲載されたコラムにも、「30年間にわたる体内時計の分子メカニズム研究に進展にもかかわらず、我々は未だに人々の健康のためにどのようにすれば良いかを知らない」²⁸⁾と、これまでの分子メカ

ニズム研究が社会的課題の解決につながっていないことが指摘されている。これは、時計遺伝子を中心とする分子機構の研究と、社会的課題となっている「概日リズム障害」の病態理解の研究が、必ずしも一貫性を持ったゴールを共有できていなかったことを示唆している。この両者をつなぐことは簡単ではないが、近年、この概日リズム障害の病態成立につながる恒常性破綻機序解明に向けた挑戦が始まっている。例えば、「マウスコホート研究」と名付けられた、交替制勤務者のように慢性的に体内時計が乱れる状況を再現した動物モデル実験系を用い、約20ヶ月にわたって体内時計の適応限界を超えた明暗シフト条件下でマウスを飼育した場合、寿命が有意に短縮することが示された²⁹⁾。その背景に免疫老化の亢進や慢性炎症といった免疫恒常性の破綻が存在することが明らかになった²⁹⁾。この研究は、体内時計の乱れが少ない「適応可能なシフト条件」ではマウスの寿命の短縮が見られなかったことも同時に報告している²⁹⁾。社会実装可能なソリューションを考える上では、このような科学的エビデンスは重要である。他にも、約2年間の適応不能な明暗シフト環境で飼育されたマウスにおいて、肝細胞がんの発生が有意に増加することが報告されている³⁰⁾。このような、長期にわたる観察を伴う研究はこれまでほとんどなかったものだが、「ヒトの病態再現系」としての価値は高まる一方である。例えば、WHOの国際がん研究機関（IARC）が公表する発がんリスク因子リストの2019年の改訂に際し、「Night Shift work」が引き続きGroup2Aに掲載されることとなった。その判断基準となるエビデンスとして「よくデザインされた動物実験による病態再現」を重要視し、上記の肝細胞がん発症を確認した研究などを引用していることは象徴的である³¹⁾。長期にわたる体内時計の不全状態が様々な生命機能の恒常性破綻につながる仕組みを具体的に検討する挑戦が始まっている。

- ・睡眠は、ストレスや加齢とともに変化し、精神・神経の状態を表す重要な指標である。時計遺伝子は、神経細胞や神経膠細胞に広く発現しているが、生体リズムの中核である視交叉上核以外の脳部位での機能は長らく不明のままであった。最近、短期記憶の中核である海馬でのPer1発現が、老化とともに減少し、これが海馬記憶の低下に結びつくことが明らかとなった³²⁾。さらに、今までほとんど解明されていなかったニューロンを支える星状膠細胞（アストログリア）にも独自の生物時計があって、脳機能に影響することが明らかとなった³³⁾。これら時間科学研究の成果を人々の健康・疾患と結びつけようとする動きも始まっている。
- ・運動や睡眠などの行動パターンや、血圧や心拍数などの生理機能には概日リズムが存在し体内に内在する体内時計により調節されている。生理機能に概日リズムがあることに起因して、様々な疾患には好発時間帯があることが知られている。体内時計は本来環境により良く適応するために獲得されたものである。しかし、現代社会は概日リズムを攪乱する環境に満ちているために体内時計は乱れ、それに伴う睡眠障害が生活習慣病の発症、進展の要因となることが懸念されている。実際、疫学研究において、夜間シフトワーカーで虚血性心疾患や一部のがんのリスクが増加することが多数報告されている。また心不全や高血圧などの動物モデルで、24時間周期の明暗の環境を攪乱すると疾患が増悪することも明らかにされている。このような明暗が攪乱された環境では、8-12ヶ月齢のマウスにおいて性周期が乱れ不妊になることも示されている³⁴⁾。さらに、時計遺伝子を変異させたマウスの解析により、時計遺伝子が糖代謝、脂質代謝、血圧や血管機能、腸管吸収、免疫機能など多彩な生体機能に関与していることが明らかになっている。このようにして生活習慣病の発症、進展における体内時計の意義が臨床面からも注目されている。例えば、副腎皮質ホルモンにより生じるATP放出の概日リズムと神経障害性疼痛の関係を明らかにした事例³⁵⁾、アルデヒド脱水素酵素（ALDH）活性の概日リズムを指標とする難治性乳がんの新規治療法を示唆する事例³⁶⁾、実験的な慢性腎疾患モデルにおいて肝-腎連関と時計遺伝子が関与していることを明らかにした事例³⁷⁾など、様々な萌芽的研究が進められている。時計遺伝子の多型と疾患との関連では、GWAS解析でCry2の一塩基多型（SNP）が空腹時高血糖と2型糖尿病と関連する遺伝子の1つとして抽出された³⁸⁾。また別のGWAS解析では、メラトニン2型受容体をコードするMTNR1B遺伝子のSNPがインスリン分泌不全、妊娠糖尿病、2型糖尿病と関連していた³⁹⁾。

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

- ・最も強い体内時計の同調刺激は光であるが、食事のタイミングも体内時計の同調にとって重要である。最近、食事の量だけでなくタイミングが重要であるとする時間栄養学が発展している。動物実験では、摂食する時間を活動期のみに制限すると1日を通じて摂食できる場合と比較し、代謝性疾患のリスクが下がり、このことに体内時計の発現パターンが関与していることが示されている⁴⁰⁻⁴³⁾。また、絶食は筋萎縮を誘発するが、マウスの実験において活動期の絶食は休息期の絶食に比較して、同化を促進する機能を持つインスリン様成長因子IGF-1濃度の低下がより著明であり筋萎縮を誘発することが示された⁴⁴⁾。高齢者のフレイルの原因として重要である筋肉量低下（サルコペニア）の対策となる可能性がある。さらにヒトの疫学研究でも、朝食事を摂らないことと、夜遅く食事をする摂食パターンが心血管イベントの発症に関連することが示されている⁴⁵⁾。疫学研究の結果のみでなく、健康な人で前向きに摂食時間のパターンを変化させた研究でも、数日間程度の摂食リズムの乱れで心血管系のリスクが上昇することが示されている⁴⁶⁾。また、代謝状態と深く関係する冬眠に近い日内休眠という状態が知られており、視床下部の人為的な神経回路操作によってマウスを冬眠様状態に誘導できることが示された⁴⁷⁾。
- ・時間科学研究を通じて発見された分子を創薬へとつなげる研究開発も進められている。2015年、生体内覚醒物質として同定されたオレキシンに対する拮抗薬スボレキサントが、新規睡眠剤として上市された。さらに、新たなタイプの睡眠リズム調整薬として、時計の分子機構を元にした創薬も進展している。ヒト培養細胞が示す概日リズムを、ルシフェラーゼレポーターを用いてハイスループットで測定する系から、時計遺伝子であるカゼインキナーゼIタンパク質やCRYタンパク質に結合する低分子化合物が同定された⁴⁸⁾。体内時計を修飾する既存薬のスクリーニングも行われている。その結果、1,000個の既存薬のうち46個が体内時計の周期を長くし、13個が周期を短くし、約5%が体内時計に影響することが明らかになった。その中でdihidroepiandrosteroneは周期を短くし、マウスの実験では6時間前倒しの時差を早く戻すことができた⁴⁹⁾。今後これらの既存薬の中から副作用が少なく、体内時計の修飾ができる薬が発見されることにもつながると期待される。また、生体リズムの中核であるSCNでの特異的な神経伝達に着目した創薬が期待され、バソプレッシン阻害薬についてリズム調節作用が報告されている⁵⁰⁾。今後、SCNに存在する未だリガンドの同定されていないオフアン受容体についても⁵¹⁾、睡眠リズムの重要な創薬ターゲットになると期待される。
- ・体内時計の観点から疾患をとらえて治療に生かすことは時間治療と呼ばれる。薬物の吸収や代謝に日内変動があることや、疾患の発症に好発時刻があることを考慮して投薬時刻を工夫することは既に広く行われている。さらにがん細胞の増殖と、抗がん剤の代謝に概日リズムが認められることを利用して、最大限の効果と最小限の副作用をめざした時間治療も行われている。最近、大動脈弁置換術を午前中に施行した群は、午後に施行した群より予後が悪いということが示された⁵²⁾。この事実自体はまだ一施設での報告なのでさらなる検証が必要であるが、その機序として手術時の心臓の虚血再灌流への感受性の日内変動が、時計遺伝子によって調節されている転写因子REV-ERBaによって制御されているためであることが示された。さらにREV-ERBaを修飾する薬剤で手術時刻による差が認められなくなることが動物実験で示され、体内時計を修飾する薬剤の治療への応用の今後の方向性を示している。その他DBP/E4BP4は体内時計の標的遺伝子群の発現を調節する転写因子であるが、DBP/E4BP4の活性を修飾する化合物が体内時計を修飾することにより、代謝に対して影響することも示されている⁵³⁾。また、腫瘍浸潤T細胞の機能と数が時間帯に依存し、概日リズムにタイミングを合わせた抗PD-1療法の有効性が示された⁵⁴⁾。さらに、ライブイメージングとデータ分析技術を統合したハイスループットアプローチをがん細胞モデルのdeep phenotypingに導入し、抗がん剤の時間帯による影響を評価する⁵⁵⁾など、抗がん剤治療の最適化に貢献する研究が活発に進行中である。

【多様な生体時間の統合】

- ・生体を制御する「時間」の創出ということでは、「体内時計の発生・成立」という観点は、発生プロセス

という「流れる時間」とリズムという「周期的時間」が高度に秩序だった特筆すべき生命現象と言える。

体内時計は全身の細胞に備わる普遍的な細胞機能であるが¹⁻⁴⁾、受精卵や初期胚には時計遺伝子のリズムは見られず、発生初期には体内時計は未形成である⁵⁶⁻⁵⁸⁾。哺乳類において、体内時計の発生や概日リズム発現は胎児期の後半になって初めて見られることが示されている^{59,60)}。ただ、生物の発生過程における体内時計成立の機序については長らく重要性を認識されていなかった。それは、母体の体内時計に依存したリズムが胎児に伝わるため胎児の体内時計は必要ないのだろうと考えられていたからである。しかし、ES/iPS細胞の*in vitro* 分化誘導系を応用した研究により、体内時計の発生が細胞分化と共役した機構によって厳密に制御されたものであることが明らかになった^{57,58)}。発生過程を通し細胞・組織・個体レベルと階層を超えて自律的に成立していく概日リズム制御系の成立機構についても、胎児医学及び新生児医学の観点から注目が高まりつつある。地球の自転周期に伴う環境変化への適応機構として進化してきた体内時計は、外部環境とのインターフェースとして生体恒常性維持を担うが、胎児期を含め体内時計への外部環境の影響の解明は重要な課題である。

最近、「多様な生体時間の統合」という観点で初めての成果が発表された。それは、発生初期の制御された体内時計抑制機序に着目し、もう一つの生物時計として知られる分節時計（体節時計）との関係の解明に至った研究である⁶¹⁾。分節時計は体節形成に必須の生物時計であり、マウスで約2時間周期、ヒトで約4.5時間周期のリズム制御によって、規則正しく正確に体節形成が進んでいく⁶²⁻⁶⁴⁾。発生プロセスが進み器官形成期が終わると、分節時計のリズムは消失し、代わって体内時計の24時間リズムが次第に形成されていく⁶¹⁾。この異なる周期の二つの時計が相互排他的関係にあることの意義を明らかにするために、マウスES細胞を用いた体節形成の*in vitro* 再現系であるガストロイド（gastruloids）モデル系⁶⁵⁾を活用し、抑制されている体内時計の鍵因子CLOCK/BMAL1を体節形成期に強制的に機能させることで、分節時計リズムが消失し体節形成が阻害されることが明らかとなった⁶¹⁾。これまで、長らく「必要ないから体内時計の発生が遅い」と考えられていた通説を覆し、「厳密に制御された体内時計の抑制」が正常な体節形成や発生プロセスの進行に必須であることが示され、発生学に「時間制御」の概念を導入し「4次元発生学」とも言える新領域を開いた⁶¹⁾。

通常は地球の自転と同期した生命活動を基本とするが、発生初期の一時期のみ、分節時計による異なる周波数の時間秩序に支配されることで正常な発生制御が可能となる。発生過程を通した時間制御の重要性の発見は、「多様な生体時間の統合」による生命原理の理解に向けた嚆矢となった。

- ・「多様な生体時間」という観点では、季節性変化という、さらに長い周期で変化する生体機能の制御も恒常性維持に寄与する重要なテーマである。季節性変化は、概年リズムとも呼ばれ、これまではもっぱら季節性繁殖や植物分野など農学分野を中心に発展してきた⁶⁶⁾。メダカにおいて世界で初めて概年リズムを刻む概年遺伝子の存在が明らかとなった⁶⁷⁾。しかし、ヒトの疾患には季節性があるものも多い。季節性うつ病はもちろん、喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患、さらには心血管疾患など様々な疾患発症や増悪に季節性があることが知られている。季節性変化は日照時間の変化への適応が深く関与することから、概日リズムを制御する体内時計と密接な関連がある。多様な生体時間の統合という観点では、生体の恒常性制御における季節性変化の機序についても研究が活発化しつつある。

【論文・特許動向】

領域全体の論文数および特許ファミリー件数は増加傾向にある。論文数および論文執筆者数は、英国、ドイツを中心とした欧州、米国が牽引する中、近年は中国の増加が目立つ。論文数上位機関には米国の大学やフランスの研究機関が並ぶ。

特許ファミリー件数およびPatent Asset Index双方のシェアにおいて米国が首位である。日本はファミリー件数において2位に位置していたものの、2019年末時点で中国に逆転された。Patent Asset Indexに着目すると、大手製薬メーカーや照明機器メーカーなどが上位に位置する

2.1

俯瞰区分と研究開発領域 健康・医療

（4）注目動向

〔新展開・技術トピックス〕

ヒトの健康改善および疾患予防などを、日常生活のリズムを最適化することで実現しようとする動きとして、大規模な時間データベースの構築が進んでいる。時計遺伝子の発見と時計の分子機構の解明により、生体の時間は客観的に把握可能になったものの、時計遺伝子を活用した実装可能な技術開発には至っていない。一方で、ウェアラブル生体センサーの開発が急速に進み、ヒトの日常生活における生体データの定量的な計測とデータベースへの自動収集が可能となった。また、収集したデータから新たな知を産み出すデータ処理・解析技術も急速に高度化している。このような時系列データの収集・解析は、睡眠・覚醒のような周期的な変動を繰り返す現象を解き明かすには極めて強力な方法論となる。ヒトの生体データとフィールドの環境情報（位置・光・光波長・温度）の大規模な収集・ビッグデータ解析は、将来のヒトを対象とした環境・健康・医療技術の開発を大きく加速すると考えられる。

さらに、ヒトの生体情報を、疾患発症リスク評価および行動変容につなげ、個人レベルの健康管理に活用するため、パーソナル・ヘルスデータの重要性が高まっている。近年、様々なウェアラブル端末によって取得された個人の生理機能データが自分のスマホに蓄積され、そのデータをもとに健康管理を行うという「セルフマネジメント」という考え方が急速に広がっている。しかし、現在のところ、これらのパーソナル・ヘルスデータを正しく有効に解釈する「基準」や「予後予測」が未確立である。人工知能などの解析ツールを駆使した時系列ビッグデータ解析技術と社会実装に向けたアプリケーションの開発が急務であり、わが国でも具体的な取り組みが始まっているところである。

時間科学のテーマとしては、24時間の体内時計のみならず、異なる周期の生物時計についても目を向ける必要がある。季節性変動を制御する概年リズムは、概日リズムとの関連も深く、ヒトにおける季節性気分障害などの疾患や代謝の変化、様々な動物に見られる冬眠や季節性繁殖、多くの植物に見られる花芽の形成制御など、波及効果も大きい分野である⁶⁸⁾。さらに、脊椎動物の発生制御に必須の生物時計である分節時計（体節時計）は、2時間周期（マウス）～4時間周期（ヒト）のウルトラディアン・リズムを生み出す。分節時計を制御するHes7遺伝子などがフィードバックループを形成し、それぞれの種に特有の周期でリズムを刻んでいる⁶²⁻⁶⁴⁾。最近、マウスES細胞を用いた胚オルガノイドによる体節形成の*in vitro*再現系（ガストロイド）が開発され⁶⁵⁾、このガストロイドを用いて、24時間の体内時計に必須の転写因子CLOCK/BMAL1の作用によって分節時計のリズムが消失し体節形成が阻害されるという、干渉作用が明らかになった⁶¹⁾。また、ゼブラフィッシュを用いて、分子時計の振動を体節の繰り返し構造に変換する分子機構の同定に成功した⁶⁹⁾。分節時計の研究は、影山龍一郎らが世界をリードしてきた分野でもある。「多様な生体時間の統合」という新たな高次概念による研究開発領域の構築の機運が高まっており、我が国が世界に先駆けて切り開いている分野である。

〔注目すべき国内外のプロジェクト〕

米国では、NIHの複数の大型研究グループなどで概日リズム研究が強力に推進され、基礎研究から臨床応用に至るまで、幅広い研究が進められている。わが国では、世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）の採択拠点の1つとして、筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（IIS）が2012年度より支援対象となり、睡眠に力点を置いた研究が強力に推進されている。また、戦略的創造研究推進事業ERATO「上田生体時間プロジェクト」が2020年より開始され、時間科学研究に対するファンディングが拡大しているところである。

一方で、わが国の大型プロジェクトは、いずれも睡眠に軸足を置いたプロジェクトであり、裾野が広いとは言えない。「多様な生体時間の統合」という新領域など、睡眠を中心とした時間科学では踏み込めない研究開発課題をカバーするファンディングが期待される。

2.1

俯瞰区分と研究開発領域 健康・医療

（5）科学技術的課題

体内時計の分子機構の発見により、生体の時間データを客観的に記載可能となった。これに、最先端の安価なウェアラブルセンサーにより時間データを経時的に収集し、得られたビッグデータを解析することで多くの知見の創出が期待され、戦略的な推進が課題である。特に、非侵襲生理機能測定データのようなマクロな指標と、体内時計を中心とする生体内・細胞内の分子ネットワークによる恒常性維持機構を紐付けた、科学的エビデンスに基づくバイオマーカーの同定が、疾患発症リスクの評価と予防的介入を進める上で鍵となる。

さらに、24時間周期以外の「多様な生体時間の統合」は、これまでになかった生命科学領域となる可能性があり、研究推進が望まれる。

（6）その他の課題

時間科学研究は、分子レベルの研究と、社会実装に直結する健康維持が近い関係にあり、また創薬研究とも関係が深まりつつある。基礎～応用に至る一連の研究全体を包括的に推進する仕組みが特に重要な分野であると言える。ヒト社会行動の根源を表す霊長類研究を合わせて実施する環境整備も重要である。また、実社会でのヒトの生体リズム計測や生体時間のビッグデータ解析など、日常生活（＝ヒトのフィールド研究）における生体時計による動的恒常性制御の解明に向けた研究の進展が期待されるが、その基盤として、様々な計測データや臨床情報を効率的に収集する仕組みと、収集したデータをセキュリティの担保をしながら解析・共有する技術・プラットフォームの構築が望まれる。

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	- 哺乳類のリズムセンサーであるSCNの発見と分子機構、哺乳類時計遺伝子Perの発見、時計タンパク質レベルでの24時間生成機構など、基礎研究では世界の最先端を走ってきた。 - 時計蛋白kaiのタンパク質レベルの発振機構で原子レベルでの周期性研究は世界のトップである。 - 睡眠研究において、睡眠・覚醒物質の探索・同定は世界トップレベルである。オレキシンの発見と神経機構の解明では、世界をリードする成果をあげている。 - 霊長類を用いた昼行性動物の概日リズム観察施設が整いつつあり、世界をリードする可能性がある。 - 体内時計と分節時計の相互作用や発生過程における生物学的意義の発見など、世界初の成果も出始めている。
	応用研究・開発	○	↗	- 光制御機器（照明）、生体情報センシング技術（脳波、血流など）は世界トップレベルで先行している。 - 健康診断の仕組みが整備され、都道府県や企業の健康保険組合などは膨大なDBを有し、世界屈指である。さらに、ゲノムDBも既に多く存在している。 - 睡眠の臨床研究の歴史は長く、国際的にもレベルは高い。 - 睡眠導入薬として脳内時計中枢に作用するメラトニン受容体作動薬が武田薬品により上市された。 「Circadian Medicine」という基礎臨床融合研究の重要性がまだ十分に浸透しておらず、科学的な応用研究や開発が立ち遅れてしまう危険がある。社会実装に向けた研究開発において、基礎臨床融合研究は極めて重要であり、積極的に推進する必要がある。
米国	基礎研究	◎	↗	- 時計遺伝子の発見、哺乳類だけでなくショウジョウバエ、植物の生体リズムの分子機構レベルでの解明で世界をリードしている。代謝リズムの研究で一歩リードする。 - 光だけでなく、温度による時計のリセット機構の解明が始まっている。睡眠に関しても、分子レベルでの解明が、世界を先導している。人材も豊富で有り、あらゆる領域で最先端をけん引する。

米国	応用研究・開発	◎	↗	・ヒトを対象にした、睡眠研究は、世界で並ぶものは無く、極めてアクティブである。 ・不眠症治療薬としてオレキシン受容体拮抗薬がMerck社により上市するなど、大手製薬企業が新規製剤の開発を積極的に進めている。 ・疾患との関連分野において、臨床医学の研究者と基礎研究者の連携が活発であり、臨床医学研究者の新規参入も多くなっている。「Circadian Medicine」と呼ばれる基礎臨床融合研究が極めて活発であり、その重要性が浸透している。
欧州	基礎研究	◎	↗	・時計遺伝子の初期研究は米国・日本に遅れを取ったが、その展開において、独創的かつレベルの高い成果をあげている。伝統ある睡眠研究も強く、独創的な研究が行なわれている。 ・伝統あるメラトニン研究を元にしたリズム生理学を基盤として、EUのリズム研究を推進する組織が統合され、米国に次ぐ規模となり、世界のリズム研究を先導する一角となった。 ・昼行性の齧歯類に特化した動物繁殖施設がある点はユニークだが、遺伝子操作は困難である。 ・ヒトの行動リズムのフィールド研究の重要性をいち早く提唱し研究を進めている。
	応用研究・開発	○	↗	・疾患への応用研究に対し、欧州各国のみならず様々な大手製薬企業が研究費をサポートし、開発研究が進められている。世界的に強い影響力をもつ大手製薬企業が、睡眠リズムの治療法開発を積極的に進めている。 ・抗がん剤投与における時間治療など、大規模臨床研究が組織的に行われており、体系的な治験の蓄積がある。 ・「Circadian Medicine」を掲げた研究センターの設置がベルリン大学など、欧州の主要大学で相次いでいる。基礎臨床融合研究が積極的に推進され、今後の成果が期待できる状況が整いつつある。
中国	基礎研究	○	↗	・主要大学内に睡眠やリズムに関するKey Laboratoryを設置し、国家規模で積極的に基礎研究への投資が行われている。 ・睡眠やリズムに関する中国の研究を統合する学会が発足・展開されるようになっている。また、欧米で研鑽を積んだ優秀な研究者を、国家的な強力サポートのもと中国内に招へいし、彼らが帰国して、精力的に基礎研究が行われており、急速に研究レベルは上がっている。欧米の国際的組織のアジアのハブ組織を、国家戦略によって、積極的に獲得している。
	応用研究・開発	×	↗	・欧米と比して応用研究は進んでいないが、国家戦略で応用研究に対しても大型支援が行われており、今後加速していくものと考えられる。
韓国	基礎研究	△	→	・時間科学に関する基礎研究者の層はまだ日欧米に比べると薄いものの、欧米からの帰国研究者の中には、一流の研究成果を発表している研究者も見られる。
	応用研究・開発	△	↗	・欧米と比して応用研究は進んでいないが、主要大学に大型予算が投じられており、今後加速するものと考えられる。

参考文献

- 1) Shun Yamaguchi, et al., “Synchronization of Cellular Clocks in the Suprachiasmatic Nucleus,” *Science* 302, no. 5649 (2003): 1408-1412., <https://doi.org/10.1126/science.1089287>.
- 2) Aurélio Balsalobre, Francesca Damiola and Ueli Schibler, “A Serum Shock Induces Circadian Gene Expression in Mammalian Tissue Culture Cells,” *Cell* 93, no. 6 (1998): 929-937., [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81199-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81199-X).
- 3) Shin Yamazaki, et al., “Resetting Central and Peripheral Circadian Oscillators in Transgenic Rats,” *Science* 288, no. 5466 (2000): 682-685., <https://doi.org/10.1126/science.288.5466.682>.
- 4) Kazuhiro Yagita, et al., “Molecular Mechanisms of the Biological Clock in Cultured

Fibroblasts,” *Science* 292, no. 5515 (2001): 278-281., <https://doi.org/10.1126/science.1059542>.

- 5) 岡村均「体内時計の分子メカニズム：2017年ノーベル生理学・医学賞によせて」『医学のあゆみ』263巻11号(2017): 968-971.
- 6) Niklas Pollard and Ben Hirschler, “How we tick: U.S. 'body clock' scientists win Nobel medicine prize,” *REUTERS*, October 2, 2017, <https://www.reuters.com/article/us-nobel-prize-medicine-idUSKCN1C70Y7>, (2024年12月23日)
- 7) Masato Nakajima, et al., “Reconstitution of Circadian Oscillation of Cyanobacterial KaiC Phosphorylation in Vitro,” *Science* 308, no. 5720 (2005): 414-415., <https://doi.org/10.1126/science.1108451>.
- 8) Jun Abe, et al., “Atomic-scale origins of slowness in the cyanobacterial circadian clock,” *Science* 349, no. 6245 (2015): 312-316., <https://doi.org/10.1126/science.1261040>.
- 9) Warintra Pitsawong, et al., “From primordial clocks to circadian oscillators,” *Nature* 616, no. 7955 (2023): 183-189., <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05836-9>.
- 10) Nobuya Koike, et al., “Transcriptional Architecture and Chromatin Landscape of the Core Circadian Clock in Mammals,” *Science* 338, no. 6105 (2012): 349-354., <https://doi.org/10.1126/science.1226339>.
- 11) Kristin L. Eckel-Mahan, et al., “Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock,” *PNAS* 109, no. 14 (2012): 5541-5546., <https://doi.org/10.1073/pnas.1118726109>.
- 12) Jean-Michel Fustin, et al., “RNA-Methylation-Dependent RNA Processing Controls the Speed of the Circadian Clock,” *Cell* 155, no. 4 (2013): 793-806., <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.026>.
- 13) Jean-Michel Fustin, et al., “Two Ck1 δ transcripts regulated by m6A methylation code for two antagonistic kinases in the control of the circadian clock,” *PNAS* 115, no. 23 (2018): 5980-5985., <https://doi.org/10.1073/pnas.1721371115>.
- 14) Hideki Terajima, et al., “ADARB1 catalyzes circadian A-to-I editing and regulates RNA rhythm,” *Nature Genetics* 49, no. 1 (2017): 146-151., <https://doi.org/10.1038/ng.3731>.
- 15) Daisuke Ono, Sato Honma and Ken-ichi Honma, “Cryptochromes are critical for the development of coherent circadian rhythms in the mouse suprachiasmatic nucleus,” *Nature Communications* 4, (2013): 1666., <https://doi.org/10.1038/ncomms2670>.
- 16) Caroline H. Ko, et al., “Emergence of Noise-Induced Oscillations in the Central Circadian Pacemaker,” *PLOS Biology* 8, no. 10 (2010): e1000513., <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000513>.
- 17) Yuta Shinohara, et al., “Temperature-Sensitive Substrate and Product Binding Underlie Temperature-Compensated Phosphorylation in the Clock,” *Molecular Cell* 67, no. 5 (2017): 783-798.e20., <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.08.009>.
- 18) Naohiro Kon, et al., “CaMKII is essential for the cellular clock and coupling between morning and evening behavioral rhythms,” *Genes & Development* 28, no. 10 (2014): 1101-1110., <https://doi.org/10.1101/gad.237511.114>.
- 19) Naohiro Kon, et al., “Na⁺/Ca²⁺ exchanger mediates cold Ca²⁺ signaling conserved for temperature-compensated circadian rhythms,” *Science Advances* 7, no. 18 (2021): eabe8132., <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe8132>.

2.1

俯瞰区分と研究開発領域 健康・医療

- 20) Eri Morioka, et al., “Mitochondrial LETM1 drives ionic and molecular clock rhythms in circadian pacemaker neurons,” *Cell Reports* 39, no. 6 (2022): 110787., <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110787>.
- 21) Miriam Toledo, et al., “Autophagy Regulates the Liver Clock and Glucose Metabolism by Degrading CRY1,” *Cell Metabolism* 28, no. 2 (2018): 268-281.e4., <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.023>.
- 22) Dongyin Guan, et al., “Diet-Induced Circadian Enhancer Remodeling Synchronizes Opposing Hepatic Lipid Metabolic Processes,” *Cell* 174, no. 4 (2018): 831-842.e12., <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.031>.
- 23) Masao Doi, et al., “Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6,” *Nature Medicine* 16, no. 1 (2010): 67-74., <https://doi.org/10.1038/nm.2061>.
- 24) Till Roenneberg, “Chronobiology: the human sleep project,” *Nature* 498, no. 7455 (2013): 427-428., <https://doi.org/10.1038/498427a>.
- 25) Youna Hu, et al., “GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person,” *Nature Communications* 7 (2016): 10448., <https://doi.org/10.1038/ncomms10448>.
- 26) Jacqueline M. Lane, et al., “Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank,” *Nature Communications* 7 (2016): 10889., <https://doi.org/10.1038/ncomms10889>.
- 27) Masao Doi, et al., “Circadian regulation of intracellular G-protein signaling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus,” *Nature Communications* 2 (2011): 327., <https://doi.org/10.1038/ncomms1316>.
- 28) Charleen Adams, Erika Blacker and Wylie Burke, “Night Shifts: Circadian biology for public health,” *Nature* 551, no. 7678 (2017): 33., <https://doi.org/10.1038/551033b>.
- 29) Hitoshi Inokawa, et al., “Chronic circadian misalignment accelerates immune senescence and abbreviates lifespan in mice,” *Scientific Reports* 10 (2020): 2569., <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59541-y>.
- 30) Nicole M. Kettner, et al., “Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis,” *Cancer Cell* 30, no. 6 (2016): 909-924., <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.007>.
- 31) IARC Monographs Vol 124 Group, “Carcinogenesis of night shift work,” *Lancet Oncology* 20, no. 8 (2019): 1058-1059., [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30455-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30455-3).
- 32) Janine L. Kwapis, et al., “Epigenetic regulation of the circadian gene Per1 contributes to age-related changes in hippocampal memory,” *Nature Communications* 9, (2018): 3323., <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05868-0>.
- 33) Marco Brancaccio, et al., “Astrocytes Control Circadian Timekeeping in the Suprachiasmatic Nucleus via Glutamatergic Signaling,” *Neuron* 93, no. 6 (2017): 1420-1435.e5., <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.030>.
- 34) Nana N. Takasu, et al., “Recovery from Age-Related Infertility under Environmental Light-Dark Cycles Adjusted to the Intrinsic Circadian Period,” *Cell Reports* 12, no. 9 (2015): 1407-1413., <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.07.049>.
- 35) Satoru Koyanagi, et al., “Glucocorticoid regulation of ATP release from spinal

astrocytes underlies diurnal exacerbation of neuropathic mechanical allodynia,” *Nature Communications*, 7 (2016): 13102., <https://doi.org/10.1038/ncomms13102>.

- 36) Naoya Matsunaga, et al., “Optimized Dosing Schedule Based on Circadian Dynamics of Mouse Breast Cancer Stem Cells Improves the Antitumor Effects of Aldehyde Dehydrogenase Inhibitor,” *Cancer Research* 78, no. 13 (2018): 3698-3708., <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-4034>.
- 37) Naoya Matsunaga, et al., “Inhibition of G0/G1 Switch 2 Ameliorates Renal Inflammation in Chronic Kidney Disease,” *EBioMedicine*, 13 (2016): 262-273., <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.008>.
- 38) Josée Dupuis, et al., “New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk,” *Nature Genetics* 42, no. 2 (2010): 105-116., <https://doi.org/10.1038/ng.520>.
- 39) Nabila Bouatia-Naji, et al., “A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk,” *Nature Genetics* 41, no. 1 (2009): 89-94., <https://doi.org/10.1038/ng.277>.
- 40) Girish C. Melkani and Satchidananda Panda, “Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders,” *Journal of Physiology* 595, no. 12 (2017): 3691-3700., <https://doi.org/10.1113/JP273094>.
- 41) Shubhroz Gill, et al., “Time-restricted feeding attenuates age-related cardiac decline in *Drosophila*,” *Science* 347, no. 6227 (2015): 1265-1269., <https://doi.org/10.1126/science.1256682>.
- 42) Megumi Hatori, et al., “Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet,” *Cell Metabolism* 15, no. 6 (2012): 848-860., <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.019>.
- 43) Leah E. Cahill, et al., “Prospective Study of Breakfast Eating and Incident Coronary Heart Disease in a Cohort of Male US Health Professionals,” *Circulation* 128, no. 4 (2013): 337-343., <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001474>.
- 44) Tomoki Abe, et al., “Food deprivation during active phase induces skeletal muscle atrophy via IGF-1 reduction in mice,” *Archives of Biochemistry and Biophysics* 677, (2019): 108160., <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108160>.
- 45) Christopher J. Morris, et al., “Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans,” *PNAS* 113, no. 10 (2016): E1402-E1411., <https://doi.org/10.1073/pnas.1516953113>.
- 46) Shubhroz Gill and Satchidananda Panda, “A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits,” *Cell Metabolism* 22, no. 5 (2015): 789-798., <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.005>.
- 47) Tohru M. Takahashi, et al., “A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents,” *Nature* 583, no. 7814 (2020): 109-114., <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2163-6>.
- 48) Tsuyoshi Hirota, et al., “Identification of Small Molecule Activators of Cryptochrome,” *Science* 337, no. 6098 (2012): 1094-1097., <https://doi.org/10.1126/science.1223710>.
- 49) T. Katherine Tamai, et al., “Identification of circadian clock modulators from existing drugs,” *EMBO Molecular Medicine* 10, no. 5 (2018): e8724., <https://doi.org/10.15252/>

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

emmm.201708724.

- 50) Yoshiaki Yamaguchi, et al., “Mice Genetically Deficient in Vasopressin V1a and V1b Receptors Are Resistant to Jet Lag,” *Science* 342, no. 6154 (2013): 85-90., <https://doi.org/10.1126/science.1238599>.
- 51) Masao Doi, et al., “Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour,” *Nature Communications* 7, (2016): 10583., <https://doi.org/10.1038/ncomms10583>.
- 52) David Montaigne, et al., “Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erb α antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study,” *Lancet* 391, no. 10115 (2018): 59-69., [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32132-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32132-3).
- 53) Baokun He, et al., “The Small Molecule Nobiletin Targets the Molecular Oscillator to Enhance Circadian Rhythms and Protect against Metabolic Syndrome,” *Cell Metabolism* 23, no. 4 (2016): 610-621., <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.03.007>.
- 54) Chen Wang, et al., “Circadian tumor infiltration and function of CD8+ T cells dictate immunotherapy efficacy,” *Cell* 187, no. 11 (2024): 2690-2702.e17., <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.04.015>.
- 55) Carolin Ector, et al., “Time-of-day effects of cancer drugs revealed by high-throughput deep phenotyping,” *Nature Communications* 15, (2024): 7205., <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51611-3>.
- 56) Tomoko Amano, et al., “Expression and Functional Analyses of Circadian Genes in Mouse Oocytes and Preimplantation Embryos: Cry1 Is Involved in the Meiotic Process Independently of Circadian Clock Regulation,” *Biology of Reproduction* 80, no. 3 (2009): 473-483., <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.069542>.
- 57) Kazuhiro Yagita, et al., “Development of the circadian oscillator during differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro,” *PNAS* 107, no. 8 (2019): 3846-3851., <https://doi.org/10.1073/pnas.0913256107>.
- 58) Yasuhiro Umemura, et al., “Involvement of posttranscriptional regulation of Clock in the emergence of circadian clock oscillation during mouse development,” *PNAS* 114, no. 36 (2017): E7479-E7488., <https://doi.org/10.1073/pnas.1703170114>.
- 59) Steven M. Reppert and William J. Schwartz, “Maternal suprachiasmatic nuclei are necessary for maternal coordination of the developing circadian system,” *Journal of Neuroscience* 6, no. 9 (1986): 2724-2729., <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-09-02724.1986>.
- 60) Fred C. Davis and Roger A. Gorski, “Development of hamster circadian rhythms: Role of the maternal suprachiasmatic nucleus,” *Journal of Comparative Physiology A* 162, no. 5 (1988): 601-610., <https://doi.org/10.1007/BF01342635>.
- 61) Yasuhiro Umemura, et al., “Circadian key component CLOCK/BMAL1 interferes with segmentation clock in mouse embryonic organoids,” *PNAS* 119, no. 1 (2021): e2114083119., <https://doi.org/10.1073/pnas.2114083119>.
- 62) Kumiko Yoshioka-Kobayashi, et al., “Coupling delay controls synchronized oscillation in the segmentation clock,” *Nature* 580, no. 7801 (2020): 119-123., <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1882-z>.
- 63) Yasumasa Bessho, et al., “Periodic repression by the bHLH factor Hes7 is an essential

2.1

俯瞰
区分と
健康・医療
研究開発領域

mechanism for the somite segmentation clock,” *Genes & Development* 17, no.12 (2003): 1451-1456., <https://doi.org/10.1101/gad.1092303>.

- 64) Mitsuhiro Matsuda, et al., “Species-specific segmentation clock periods are due to differential biochemical reaction speeds,” *Science* 369, no. 6510 (2020): 1450-1455., <https://doi.org/10.1126/science.aba7668>.
- 65) Susanne C. van den Brink, et al., “Single-cell and spatial transcriptomics reveal somitogenesis in gastruloids,” *Nature* 582, no. 7812 (2020): 405-409., <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2024-3>.
- 66) Junfeng Chen, Kousuke Okimura and Takashi Yoshimura, “Light and Hormones in Seasonal Regulation of Reproduction and Mood,” *Endocrinology* 161, no. 9 (2020): bqaa130., <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa130>.
- 67) Tomoya Nakayama, et al., “A transcriptional program underlying the circannual rhythms of gonadal development in medaka,” *PNAS* 120, no. 52 (2023): e2313514120., <https://doi.org/10.1073/pnas.2313514120>.
- 68) Nobuhiro Nakao, et al., “Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response,” *Nature* 452, no. 7185 (2008): 317-322., <https://doi.org/10.1038/nature06738>.
- 69) Taijiro Yabe, et al., “Ripply suppresses Tbx6 to induce dynamic-to-static conversion in somite segmentation,” *Nature Communications* 14, (2023): 2115., <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37745-w>.

2.1