

体内時計と時差ボケの数理モデル

郡 宏

1. 概日リズムと時差

ほとんどの生物は**概日リズム**と呼ばれる約 24 時間周期の内在性のリズムを持っており、明暗の変化などの手がかりがなくても睡眠・覚醒や代謝が約 24 時間のリズムを保つ。哺乳類では脳にある**視交叉上核**という組織が全身の概日リズムを統率している。視交叉上核は時計細胞と呼ばれる神経細胞の集団によって構成される。時計細胞では**時計遺伝子**と呼ばれる特定の遺伝子群が約 24 時間周期で発現する。視交叉上核において、時計細胞集団は神経ネットワークを介して相互作用し、それによって時計遺伝子の発現が**同期**し、1 つの概日リズムを作っている。概日リズムは光や食事などの影響によって調整を受ける。特に光の影響は強く、概日リズムは環境の 24 時間の明暗リズムに**同調**する。

出張やレジャーなどで東西方向に長距離移動をすると睡眠不足や食欲不振などの不調、いわゆる**時差ボケ**が起こる。また、定期的に昼勤から夜勤、夜勤から昼勤などに勤務時間を変化させる労働者、すなわち**シフトワーカー**は、先進国では全労働者の 20% 以上いると言われているが、気分障害、生活習慣病、悪性腫瘍などのリスクが高いことも知られている。これらの不調やリスクは、概日リズムが時差によって乱されることによって起こるという可能性が疑われている^{*1)}。

実際、特定の時差を経験すると時計遺伝子の発現が大きく乱れることがマウスを用いた実験で明らかになっている¹⁾ (図 1)。この実験ではマウスを、昼夜を模した**明暗サイクル**と呼ばれる照明条件下で飼育している。具体的には 12 時間照明をつけ、その後 12 時間照明を消す。明暗サイクルのあるタイミングで瞬時に進めたり戻したりすることで時差を経験させることができる。図 1 は時刻 0 で 8 時間分サイクルを前進させており、これは例えば、日本からアメリカ西海岸に移動するような時差に対応する。シフトワークの文脈では、17 時に開始する夜勤から、朝 9 時に開始する昼勤への移行である。このような時差を経験すると、その直後から遺伝子発現に大きな影響がある。特に、発現量の振動振幅が大幅に低下し、もとの振動振幅に戻るのに 1 週間程度の時間がかかる。つまり、視交叉上核の概日リズムは時差を経験した直後から長期にわたってほぼ失われる。この間、全身の概日リズムも、視交叉上核の統率が効かず、大きく乱れることが想定される。実際、肝臓などの臓器での遺伝子発現や体温のリズムも、振動振幅が低下し、振動タイミングも長期にわたり明暗リズムからずれる¹⁾。

この論文では他にも興味深い観察が報告されている¹⁾。図 1 と同様の時差において、時差を経験する前後での視交叉上核の各細胞の遺伝子発現を

本解説で引用されている論文の導入部やそこで引用されている参考文献を参照していただきたい。

*1) 本節の概日リズムやシフトワークに関する記述の出典は、

染色によって観察している．時差を経験する前は集団がほぼ同期して発現していたものが，経験後は一過的にばらついて発現している．図1を改めてみると，振動振幅が低下している間も，1日の間の総発現量には大きな変化は見られない．つまり，振動の減弱は遺伝子発現が抑制されたのではなく，集団の発現タイミングがバラバラになることによって起きていると考えられる．また，時差の方向に関する非対称性が観察されている．論文¹⁾では行動リズムの観察もあるが，図1のような明暗サイクルを8時間進めるような時差に対しては時差ボケの解消に1週間程度の時間を要するのに対し，逆に8時間遅らせるような時差に対しては2,3日程度要する．長距離旅行に置き換えると，マウスは，日本からヨーロッパに行く場合はあまり時差ボケにならず，日本に帰るときに長期に渡って時差ボケに苦しむタイプである．また，これがこの論文の主結果であるが，時計細胞間の相互作用に関係する遺伝子が失われたマウスでは，遺伝子発現の減弱はほとんど起こらず，また，時差ボケも極めて短い．

このように概日リズムは時差に対して複雑で興味深い現象を示す．その理解や予測には数理モデルを用いたアプローチが不可欠であろう．著者らは，単純な数理モデルを用いてこれらの現象を再現し，また，時差ボケから回復を早める方法を提案し，マウスを用いた実験でその効果を実証した²⁾．本稿ではモデルをさらに単純化して，そのエッセンスの解説を試みる．そして最後に，社会的問題であるシフトワークに対する数理モデルの貢献と課題について議論する．

2. 位相振動子モデルと平均化

概日リズムの明暗リズムに対する応答を記述する数理モデルとしては**位相振動子モデル**が単純であり，かつ，ある程度の現実味を持つ．このモデルは，振動子の状態を位相のみの一変数で表し，その一階の微分方程式で位相の時間発展を記述するものである．安定な周期軌道を持つシステム，い

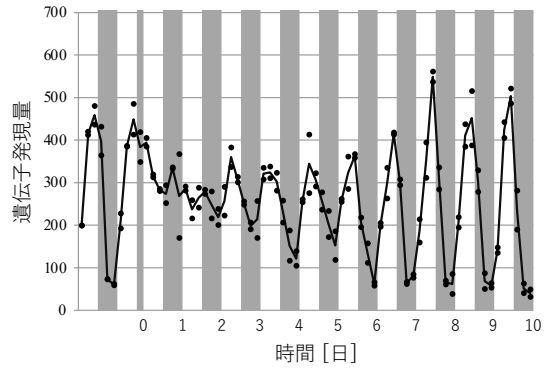


図1 明暗サイクル下のマウスの遺伝子発現量¹⁾．横軸は時刻 [日]．各点は qRT-PCR 法による視交叉上核の Dbp 遺伝子発現を定量したもの，黒の実線はフィッティング．白とグレーの領域は明暗サイクルの明期と暗期であり，明期 12 時間，暗期 12 時間の条件下でマウスを飼育している．ただし図中の 2 回目の暗期に関しては暗期開始後 4 時間で明期に移行させることにより，8 時間の前進の時差を生じさせている．この明期に移行させるタイミングを時刻 0 としている．

わゆる**リミットサイクル振動子**において摂動論的に導出される方程式である．一つの振動子が外部からなんらかの影響を受ける時，振動子の位相の発展方程式は次のようなものになる^{3, 4)}：

$$\dot{\phi} = \omega + Z(\phi)L(t). \quad (1)$$

ここで， $\phi(t)$ は振動子の位相， $\dot{\phi}(t) \equiv \frac{d\phi}{dt}$ は位相の速度， ω は自然振動数， $L(t)$ は振動子への入力， $Z(\phi)$ は入力に対する位相感受関数である． ϕ は周長 2π の円環上で定義されており， ϕ と $\phi + 2n\pi$ ($n = 0, \pm 1, \dots$) は同じ状態であるとみなす．入力がないとき，すなわち $L(t) = 0$ のときは $\phi(t) = \phi(0) + \omega t$ となり，一定の振動数で位相が増加する．このときの周期は自然周期と呼ばれ， $\tau = \frac{2\pi}{\omega}$ によって与えられる．位相感受関数 $Z(\phi)$ は 2π 周期関数である．時刻 t に受けた入力 $L(t)$ は位相速度を $Z(\phi(t))L(t)$ だけ変化させる．

摂動 $L(t)$ が周期関数の時は式 (1) に対して**平均化**という近似手法を適用すると解析が容易になる． $L(t)$ の周期を T とし，またその振動数を $\Omega = \frac{2\pi}{T}$ と記述する．便利のため， $p(\phi_0(t)) = L(t)$ を導入

する．ここで $\phi_0(t)$ は周期外力の位相で $\phi_0 = \Omega t$ とする．式 (1) の両辺を $(t, t+T)$ の範囲で積分すると

$$\phi(t+T) - \phi(t) = \omega T + \int_0^T Z(\phi(t+s))p(\phi_0(t+s))ds \quad (2)$$

を得る．ここで、 $Zp \ll \omega$ と $(\omega - \Omega)T \ll 1$ を仮定し、式 (2) の積分を近似的に評価する．前者の仮定より $\dot{\phi} \simeq \omega$ なので $\phi(t+s) \simeq \phi(t) + \omega s$ と近似でき、さらに後者より $\phi(t+s) \simeq \phi(t) + \Omega s$ もよい近似となる．この近似を式 (2) に代入して積分を行う． $\theta = \Omega(t+s)$ ($d\theta = \Omega ds$) の変数変換および Z と p の周期性に注意すると、

$$\phi(t+T) = \phi(t) + \omega T + Tf(\phi(t) - \phi_0(t)) \quad (3)$$

を得る．ここで

$$f(\psi) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} Z(\theta + \psi)p(\theta)d\theta \quad (4)$$

である．さらに、 $\frac{\phi(t+T) - \phi(t)}{T} \simeq \dot{\phi}(t)$ と近似すると式 (3) は

$$\dot{\phi} = \omega + f(\phi - \phi_0) \quad (5)$$

に帰着する．このようにして式 (1) は式 (5) に近似された．この近似は摂動論的に定式化でき、式 (5) は式 (1) の最低次近似であることが示される^{3,4)}．

3. 概日リズムモデルとしての解釈と時差境界

位相振動子モデル (1) を概日リズムの位相が従うモデルとして考える．具体的に、 t の単位を日とし、 $L(t)$ を個体が浴びる光の強度、 $Z(\phi)$ を光に対する概日リズムの位相の感受性として考える．また、位相の原点 $\phi = 2n\pi$ ($n = 0, \pm 1, \dots$) を主観的朝、すなわち昼行性の動物の場合は目覚めのタイミング、夜行性の動物では就寝のタイミングと解釈する． $Z(\phi)$ は次のように測定できる．暗闇にいる個体に、強度 L_0 の光を時刻 t から $t+h$ の間照射する．この状況を式 (1) に適用すると、 h が小さ

いときは $\phi(t+h) - \phi(t) \simeq \omega h + P(\phi(t))$ となる．ここで、 $P(\phi) = Z(\phi)L_0h$ である．すなわち位相が ϕ のときに光照射をうけると、位相が $P(\phi)$ だけ変化する．関数 $P(\phi)$ は位相応答曲線 (あるいは位相反応曲線) と呼ばれる．人間やマウスでは、主観的朝の前後に光を受けると位相が前進し、また、主観的夕方から夜にかけて光を浴びると位相が後退する．なお、位相応答曲線は一般には光の強度に依存して関数形が変わるが、ここではそれは考慮しない．ここでは位相感受関数が $Z(\phi) = A \cos \phi$ であると仮定する．ここで A は定数である．これはあくまで荒い近似だが、この解説の定性的な結果は $Z(\phi)$ の詳細には依らない． $L(t)$ は 12 時間の明期と 12 時間の暗期を繰り返す明暗サイクルとする．具体的には、 $0 \leq t \pmod{1} < \frac{12}{24}$ に対して $L(t) = L_0$ 、 $\frac{12}{24} \leq t \pmod{1} < 1$ に対して $L(t) = 0$ とする．また明暗サイクルの周期は 1 日なので、 $\Omega = 2\pi$ である．このような設定のもと式 (4) を計算すると $f(\psi) = -\frac{AL_0}{\pi} \sin \psi$ を得る．したがって新たに $K \equiv \frac{AL_0}{\pi}$ を導入すると (5) 式は

$$\dot{\phi} = \omega + K \sin(\phi_0 - \phi) \quad (6)$$

となる．以降、このモデルを考える．

次に、時差をモデル化する．外力の位相を

$$\phi_0 = \Omega(t + \Delta) \quad (7)$$

として、時差を表す量 $\Delta(t)$ を導入する．この Δ をある時刻において値を瞬時に変化させることによって時差を与える．本稿では時刻 $t = 0$ で δ [日] の時差を与えるものとする．すなわち、 $\Delta(t)$ を $t < 0$ では 0 とし、 $t \geq 0$ において δ とする．また、時差は便宜上 $[-\frac{12}{24}, \frac{12}{24}]$ の範囲にとり、特に、 $0 < \delta < \frac{12}{24}$ の時差を**前進の時差**、 $-\frac{12}{24} < \delta < 0$ の時差を**後退の時差**と呼ぶことにする．例として夏に日本からアメリカ西海岸に移動するときの時差について考える．日付変更線を考慮するとアメリカ西海岸は日本より 16 時間遅れているが、物理的には 8 時間進んでいることと同義であり $\delta = \frac{8}{24}$ とする．同様に、アメリカ西海岸から日本への移動時の時差を $\delta = -\frac{8}{24}$ とする．

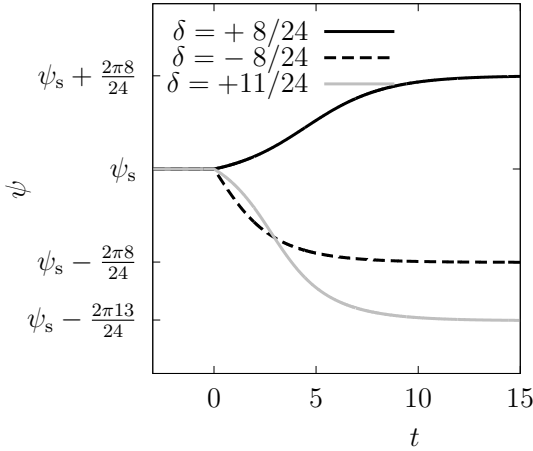


図2 相対位相 $\psi(t) = \phi(t) - \Omega t$ の時系列. 式(6)のシミュレーションによる. パラメータは $K = 0.5, \omega = 2\pi + \nu, \nu = -0.2$.

モデルが設定できたので, 次にシミュレーション結果を見てみよう. 式(6)のパラメータ ω と K を適当に設定し, 様々な時差 δ を与えたときの挙動を図2に示した. ここでは外力の位相からみた相対位相

$$\psi = \phi - \Omega t \quad (8)$$

の時系列を表示している. シミュレーションは適当な初期条件からはじめているが, $t = 0$ ではすでに十分な時間が立っており $t < 0$ において $\psi(t)$ はほぼ定数となっている. ψ が定数ということは ϕ の変化速度が Ω となっていることを意味し, すなわち振動子は明暗サイクルに同調した状態にある. 時差を与える $t = 0$ を境に ψ に変化が現れ, 新たな同期状態に収束していく様子がうかがえる. このような過程は**再同調過程**と呼ばれる. 例えば $\delta = \frac{8}{24}$ では, 概日リズムの進行を早めることによって新たな同調状態に接近していく. 一方, $\delta = -\frac{8}{24}$ では, 進行を遅らせて新たな同調状態に接近していく. 再同調過程には δ の正負に対する非対称性があり, このパラメータでは前進の時差に対して ψ の反応が遅く, 再同調により長い時間がかかる. また, $\delta = \frac{11}{24}$ も前進の時差にもかかわらず, 位相はその進行を遅らせて再同調することに注意する.

次にモデルの解析を行う. 式(6)に式(8)を代入すると

$$\dot{\psi} = \nu + K \sin(\Omega \Delta - \psi) \quad (9)$$

を得る. ここで $\nu = \omega - \Omega$ は自然振動数と外力の振動数の差である. Δ を定数とすると, $|K| \geq |\nu|$ のとき $\dot{\psi} = 0$ を満たす ψ が存在し, このとき振動子は外力に同調する. 以後, $|K| \geq |\nu|$ を仮定する. 図3(a)は, $\dot{\psi}$ を ψ に対して描いたものである. 状態 $\psi(t)$ は横軸 ψ 上を流れるものとみなせるが, その速度は $\dot{\psi}$ なので, $\dot{\psi} > 0$ では右方向に, $\dot{\psi} < 0$ では左方向に流れる. これより図3(a)の $\psi_s = \arcsin(\frac{\nu}{K})$ と $\psi_u = -\pi - \arcsin(\frac{\nu}{K})$ が, それぞれ, 安定と不安定な同調状態に対応する. ψ は $\psi \neq \psi_u$ の初期条件に対しては ψ_s に収束する. 時差を経験すると $\dot{\psi}$ が $\Omega \Delta$ だけ横方向にシフトする. すると $\psi(t)$ は, 元の安定な同調状態 $\psi = \psi_s$ を初期条件として新たな同調状態 $\hat{\psi}_s$ に向けて時間発展する.

まず, 後退の時差の例として -8 時間の時差に対応する $\Delta = -\frac{8}{24}$ を考えよう(図3(b)). 初期点 $\psi = \psi_s$ では $\dot{\psi} < 0$ なので $\psi(t)$ は時間とともに減少し, 安定な同期状態である $\hat{\psi}_s = \psi_s - 2\pi \frac{8}{24}$ に向かう. すなわち, 概日リズムはその進行を遅らせることによって再同調する. 次に, 前進の時差として $+8$ 時間の時差を考える(図3(c)). 初期点において $\dot{\psi} > 0$ なので $\psi(t)$ は時間とともに増加して $\hat{\psi}_s = \psi_s + 2\pi \frac{8}{24}$ に向かう. つまり, リズムの進行を早めることによって同調する. 一方, より大きな前進の時差である $+11$ 時間の時差を考える(図3(d)). この場合は $\dot{\psi} < 0$ であり, $\hat{\psi}_s = \psi_s + 2\pi \frac{11}{24}$ ではなく, $\hat{\psi}_s = \psi_s + 2\pi \frac{11}{24} - 2\pi = \psi_s - 2\pi \frac{13}{24}$ に向かう. つまり, 前進の時差にもかかわらず, リズムの進行を遅らせて再同調する.

前進の時差に対して質的に異なる2つの同調過程が現れたが, これは初期点に対応する時差前の安定状態 ψ_s が, 時差後の不安定状態 $\hat{\psi}_u$ の左右どちらかに位置するかによって決まる. このときの臨界条件を与えるのが, **時差境界** (jet-lag separatrix) である²⁾. 時差境界 δ^* は $\psi_s = \hat{\psi}_u$ を満たす

Δ であり

$$\delta^* = \frac{1}{\pi} \arcsin \frac{K}{\nu} \pm \frac{12}{24} \quad (10)$$

と表される．符号は $-\frac{12}{24} < \delta^* \leq \frac{12}{24}$ となるように選ぶとする．今用いているパラメータである $K = 0.5, \nu = -0.2$ では $\delta^* \simeq \frac{8.9}{24}$ であり，約9時間の前進の時差が時差境界となる． $K > 0$ では， $-K < \nu < 0$ のとき時差境界は正に（すなわち前進の時差側に）， $0 < \nu < K$ のとき時差境界は負になる．論文²⁾の条件においては，マウスの時差境界が前進の時差側に存在することが確かめられている．本稿では，これと整合する $\nu < 0$ の場合の結果を出している．

時差境界は再同調過程の方向を決定する他に，もう一つ重要な性質がある．それは，時差境界に近い時差を経験すると再同調が非常に遅くなることである．これは単に $\psi = \hat{\psi}_u$ 付近で $|\dot{\psi}|$ が小さいためである．実際，図2の $\delta = +\frac{8}{24}$ のケースで $\psi(t)$ の時差後の変化はしばらく鈍い．再同調にかかる時間 T_{re} を次の式を満たす量として定義する：

$$\psi(T_{re}) = \frac{\psi(\infty) - \psi(0)}{2}. \quad (11)$$

これは再同調で生じる位相シフトの半分を達成するのに必要な時間である．式(9)は変数分離形で積分できるので T_{re} の表式を得ることができるが，少し複雑なので割愛する．図4に様々な時差 δ に対する T_{re} を表示した．実線が現在考えているパラメータに対応する．時差境界付近で再同調時間は急激に大きくなり，時差境界直上で発散する．

4. 2 振動子モデル

1 振動子モデルの解析を通して時差境界付近で再同調時間が伸びることや，前進と後退の時差に対して一般に非対称になることがわかった．しかし図1に見られている時差後の振動振幅の低下が説明できていない．この振幅低下は時計細胞集団の遺伝子発現タイミングがばらついたために起きたと考えられる．この現象を再現しうるミニマルモデルとして，式(6)を単に2つにしただけの簡

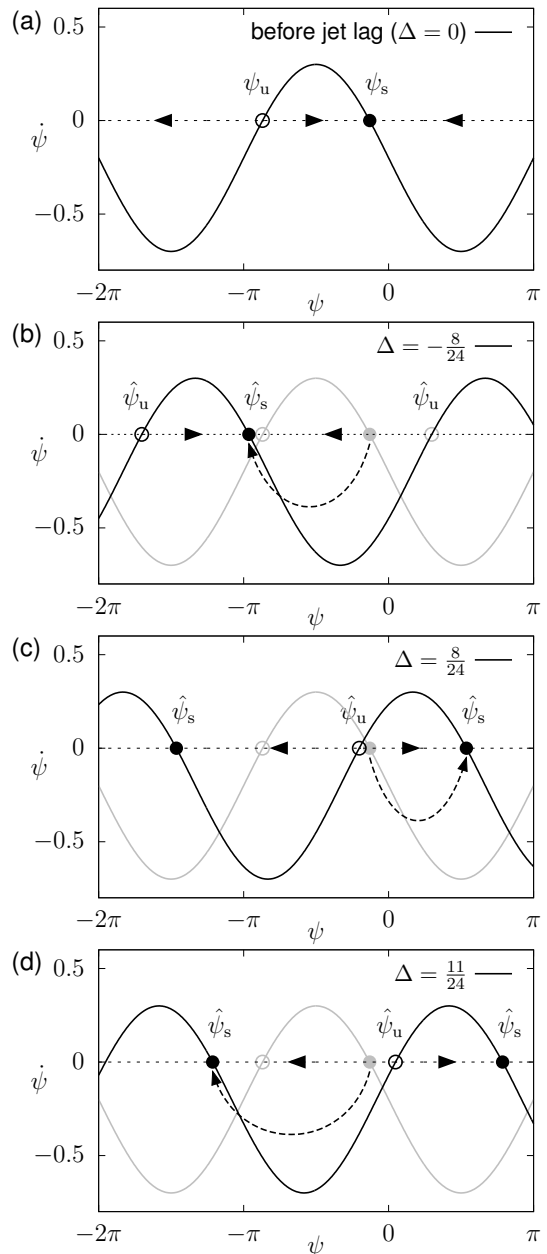


図3 1 振動子系における時差経験前 (a) と経験後 (b-d) の ψ の流れ．

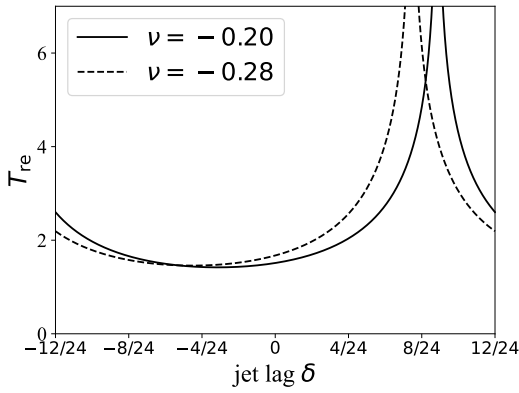


図 4 1 振動子系における再同調時間. 時差境界 δ^* は $\nu = -0.2$ と $\nu = -0.28$ に対して, それぞれおおよそ $\frac{8.9}{24}$ と $\frac{7.5}{24}$ である.

単な拡張を考える：

$$\dot{\phi}_1 = \omega_1 + K \sin(\Omega t - \phi_1), \quad (12)$$

$$\dot{\phi}_2 = \omega_2 + K \sin(\Omega t - \phi_2). \quad (13)$$

このモデルにおいては、振動子間には相互作用がないとしている．2つの振動子の不均一性を表現するため、 $\omega_1 \neq \omega_2$ とする．このとき2つの振動子は異なる時差境界を持つ．例として $\omega_1 = 2\pi - 0.2$, $\omega_2 = 2\pi - 0.28$ というケースを考えよう．振動子1は前節と同様の設定で、再同調時間は図4の実線のとおりでである．振動子2の再同調時間は図4の破線で示した．このパラメータにおける振動子1と振動子2の時差境界 δ^* はそれぞれおおよそ $\frac{8.9}{24}$ と $\frac{7.5}{24}$ である．この場合、8時間の時差は2つの時差境界に挟まれるため、2つの振動子の再同調の方向は逆となり、一過的に振動子間の位相が大きく開く．この系における遺伝子発現が、それぞれの振動子から位相の関数として表現されると仮定する．その単純な具体例として

$$y = \frac{2 + \sin \phi_1 + \sin \phi_2}{4} \quad (14)$$

を考えよう．8時間の時差に対する $y(t)$ を図5(a)に示した．振動振幅がほぼ失われるタイミングがあるが、これはこのとき2つの振動子の位相差がほぼ π になっているためである．非常に単純なモデルを考えたが、一般に、不均一な性質をもつ複

数の振動子集団があると、時差境界付近の時差に対して振動が一過的に減弱することが期待される．

現実には、恒常的に照明をつけた条件でも長期にわたり概日リズムは安定に保たれているので、振動子間に相互作用が存在すると考えるのが自然である．ただ、相互作用よりも明暗サイクルの影響のほうが十分に強いという仮定が成立するなら、この節のモデルもある程度の説得力を持つだろう．なお、論文²⁾では相互作用が考慮されており、その場合も時差境界付近でリズムの減弱が起こる．

5. 議論：時差からの回復の早め方、展望

我々の体内においては、肝臓などの末梢組織の概日リズムは視交叉上核のリズムに同調しているが、視交叉上核のリズムが減弱すると時差に対する再同調が遅くなると考えられる．逆に考えると、なんらかの方法でリズムの減弱を防げれば、時差ボケからの回復を早められると期待できる．著者らは、**2段階時差**という手法を提案した²⁾．これは時差の経験を2回に分け、段階的に再同調させることによって時差境界を超えることを防ぐというアイデアである．例えば、日本からアメリカ西海岸に行くときには、途中、ハワイに寄って1日から数日過ごす．これにより時差を5時間と2時間（夏時間であれば3時間）に分けて経験することができる．しかし、実際にハワイに寄ることは用務やスケジュールといった要因で難しいことが多いであろう．そこで、手軽に実践可能な方法として、長距離移動の出発の朝に普段と異なる時間に起きることを提案した．例えば、8時間の前進の時差を経験する場合であれば、その出発の朝に普段より4時間早起きする．このようにすると、8時間の時差を2日間の4時間ずつに分配することができる．図5(b)は図5(a)で経験させた時差を連続する2日間に分配させた場合のシミュレーション結果である．期待通り、リズムの減弱がほとんど起こらない．この理論的予測の有効性を実証するために、マウスに対して、8時間の前進の時差と4時間+4時間の2段階時差を適用し、そ

のときの行動リズムを観察した。すると、2段階時差では時差ボケからの回復が有意に早まった²⁾。

ただし、2段階時差はどのような時差に対してもよい効果が期待できるわけではない。論文²⁾では数理モデルを用いて、様々な時差に対して2段階時差の効果を確かめたが、そのモデルのパラメータでは8時間程度の前進時差に対しては確かに有効だが、10時間程度の前進時差に対しては逆効果であった。ひょっとすると、10時間の前進時差の場合でも、3段階時差にするなど工夫をすれば改善が有り得るかもしれないが、系統的な調査はできていない。また、実験で用いるような遺伝子的に同一な個体と異なり、人間の場合は個体差が大きいだろう。完全に憶測ではあるが、人によっては時差境界が後退側にあるかもしれない。そのような個人に対しては、後退の時差に対して2段階時差が有効かもしれない。

シフトワークは重要な社会的課題であり、アカデミアと現場が一体となってこの問題解決方法を模索する動きもある⁵⁾。シフトワークを模倣するものとして、マウスに対して、定期的に時差を経験させるという**慢性時差**と呼ばれる実験パラダイムがある。マウスにおいて4日に一度8時間的前進時差を経験させると、免疫系の老化が進み、死亡が早まることが報告されている^{6, 7)}。一方、時差ボケになりづらい遺伝子改変マウスでは、野生株に比べて慢性時差条件下でも死亡しづらくなることも報告されており⁸⁾、これは概日リズムの乱れを低減させることによって健康リスクを避けられる可能性を示唆する結果である。シフトのスケジュールや休日の睡眠のとり方などが概日リズムに与える影響を事前に予測できれば、シフトワークのウェルビーイングを高めることに貢献できるかもしれない。このような目的のために人間の概日リズムの挙動を数理モデルで予測するときには、モデルのパラメータを各個人にフィッティングすることが不可欠だろう。取得すべきデータの検討（例えば心拍や体温といったものでよいのか）、適切なモデルの検討（振動子の個数、相互作用の形態）、フィッティングの手法の構築など、取り組むべき

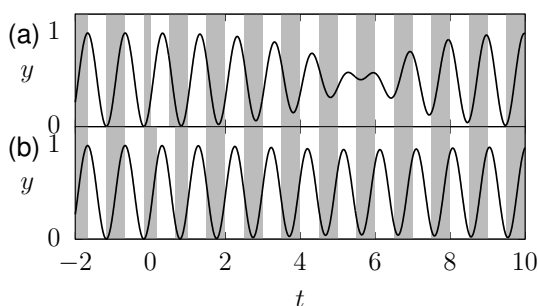


図5 2振動子系における遺伝子発現。(a)8時間的前進の時差。(b)4時間+4時間の2段階時差。参考に、対応する明暗サイクルを背景色で表している。

課題は多い。

参考文献

- 1) Yoshiaki Yamaguchi, Toru Suzuki, Yasutaka Mizoro, Hiroshi Kori, Kazuki Okada, Yulin Chen, Jean-Michel Fustin, Fumiyoshi Yamazaki, Naoki Mizuguchi, Jing Zhang, et al. Mice genetically deficient in vasopressin v1a and v1b receptors are resistant to jet lag. *Science*, Vol. 342, No. 6154, pp. 85–90, 2013.
- 2) Hiroshi Kori, Yoshiaki Yamaguchi, and Hitoshi Okamura. Accelerating recovery from jet lag: prediction from a multi-oscillator model and its experimental confirmation in model animals. *Scientific reports*, Vol. 7, p. 46702, 2017.
- 3) Yoshiki Kuramoto. *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1984.
- 4) 郡宏, 森田善久. 生物リズムと力学系. 共立出版, 2011.
- 5) Nob シフトワーク研究会. <https://nob-shiftwork.com/>.
- 6) Nicole M Kettner, Horatio Voicu, Milton J Finegold, Cristian Coarfa, Arun Sreekumar, Nagireddy Putluri, Chinenye A Katchy, Choogon Lee, David D Moore, and Loning Fu. Circadian homeostasis of liver metabolism suppresses hepatocarcinogenesis. *Cancer cell*, Vol. 30, No. 6, pp. 909–924, 2016.
- 7) Hitoshi Inokawa, Yasuhiro Umemura, Akihiro Shimba, Eiryo Kawakami, Nobuya Koike, Yoshiki Tsuchiya, Munehiro Ohashi, Yoichi Minami, Guangwei Cui, Takuma Asahi, et al. Chronic circadian misalignment accelerates immune senescence and abbreviates lifespan in mice. *Scientific reports*, Vol. 10, No. 1, p. 2569, 2020.
- 8) Yoshiaki Yamaguchi and Hitoshi Okamura. Vasopressin signal inhibition in aged mice decreases mortality under chronic jet lag. *Science*, Vol. 5, pp. 118–122, 2018.

(こおり ひろし, 東京大学大学院新領域創成科学研究科)