

図・本館

マウスの日周リズムに関する  
行動遺伝学的研究

名古屋大学図書
和 782737

## 目 次

page

1	緒論	1
2	明暗条件下におけるマウス 日周リズムの系統差	
2.1	序	20
2.2	材料および方法	23
2.3	結果	
A	日周リズムの系統差	29
B	環境要因の検討	31
C	遺伝要因の検討	36
2.4	考察	41
2.5	要約	45
3	恒暗条件下におけるマウス サーカディアン・リズムの 系統差	
3.1	序	47
3.2	材料および方法	52

3.3	結果	55
(付記)	恒明条件下におけるマウスのサーカデアン・リズム	58
3.4	考察	59
3.5	要約	62
4	日周リズムにおよぼる視覚系突然変異遺伝子の影響	
4.1	緒言	64
4.2	Zeitgeber として有効な照度閾値の推定— <u>rd</u> 遺伝子の影響—	
4.2.1	序	68
4.2.2	材料および方法	74
4.2.3	結果	77
4.2.4	考察	79
4.2.5	要約	82
4.3	日周リズムにおよぼる小眼症遺伝子 <u>mic</u> , <u>Elo</u> , <u>Cts</u> の影響	
4.3.1	序	84

4.3.2	材料および方法	86
4.3.3	結果	88
4.3.4	考察	89
4.3.5	要約	91
5	総合考察	92
6	総括	105
	謝辞	108
	文献	109



## 緒 論

動物の行動が遺伝的に支配されているという論拠は、その意味を内包する本能概念にまでさかのぼれば、人間と動物とを峻別する好都合な概念として用いられた古代哲学の理論に、あてにその思想をみることが出来る。

しかし、Darwin, C. (1809~1882) の進化論以降は、人間と動物との連続性が強調され、人間も理性のほかにも本能を、また動物にも理性のあることを認めようとしたため、19世紀から20世紀初頭の心理学にはこの影響が強くあらわれた。たとえば、McDougall (1908, 1923) は、さまざまな人間の本能目録をつくり、それに基づいて人間の行動を説明しようと試みた。こうして、一時は心理学のなかに本能論全盛時代が出現するが、その後 Watson, J. B. (1878~1958) に始まる行動主義の影響を受けたア×

リカ心理学では、本能概念が敬遠されるようになつた。Kuo (1924) がネコのネズミ捕り行動について実験的検討を加え、その非生得性を実証したのはそのあらわれである。このように本能概念が否定されたアメリカでは、実験室での実験に頼り、もっぱら動物の学習行動に興味が集中した。

一方、ヨーロッパでは本能概念が批判されることなく生き残り、Lorenz, K. や Tinbergen, N. を中心とするエソロジー (ethology) という学問分野として結実した。彼等が行つた実証的行動研究は、動物行動の遺伝的、生得的概念をはじめて体系化したものとして注目すべきものである。エソロジーでは、基本的な適応行動パターンは、その種に生得的に決められた特定の刺激によつて解発された結果と説明する。これは生得的解発機構 (innate releasing mechanism) と呼ばれ、エソロジーの最も重要な概念であるが、その基礎は、動物の行動は種固有にプログラムされたものだという認識で

ある。このような考えは、自然環境のとの徹底した行動観察とその記載から導き出されたものであつたが、最近ではその概念の生理学的メカニズムの解明を目ざす方向へ研究の進展がみられる。こうした研究動向を反映して、行動の遺伝学的メカニズムを実験的に分析しようとする試みが始まつた。

他方、アメリカでと、一時は本能に代えて学習の概念を導入したが、最終的には非学習性反応の存在を認めざるをえなかつたこと、形質の遺伝を認める以上、遺伝子による行動の規定を扱わざるをえなかつたことから、再び生得的行動への関心がたかまり、記述概念としての本能が復活した。近年、比較心理学の分野で、近交系マウスなどを用いて行動の遺伝学的分析が行われるようになつたのもそのあらわれであらう。このような歴史的変遷を経て、行動遺伝学と呼ばれる新しい学問分野が誕生したのである (Fuller, 1960; Fuller & Thompson, 1960; McClearn & Meredith, 1966; Hirsch, 1967

; Parsons, 1967; Manosevitz et al., 1969; Lindzey & Thiessen, 1970b; McClearn, 1970; Lindzey et al., 1971; McClearn & DeFries, 1973; Abeelen, 1974; Broadhurst et al., 1974; Ehrman & Parsons, 1976; DeFries & Plomin, 1978)。

一般に、動物の行動を表現型としてとらえた場合、身長や体重のように集団内において連続変異を示す量的形質として把握されることが多い。連続的に変異する形質では、メンデルの法則のように対立した概念で形質を整理することが困難なために、簡単なメンデルの分析法はそのまゝの形では適用できず、計測値をもとにした統計的分析法と理論を作る必要があった。Mather (1949) は、このような遺伝現象をポリジーンの概念を導入することにより説明した。すなわち、個々の遺伝子の効果は非常に小さいが、これらが同じような働きをする遺伝子であるため、多数が集まって累積的に働き、しかもこれら1個1個の遺伝子はメンデル式に遺伝するため連続変異と

してあらわれるという考え方であった。この概念に基づけば、ホリジーンによって生じた変異は選択交配により一定の方向へ変化させることができる。

行動遺伝学的研究の初期には、このような選択交配法を用いた研究が行われた。これを最初に行ったのは Tolman (1924) で、彼はラットの迷路学習において、“bright” と “dull” の2方向への学習能力の選択交配を試みた。しかし、選択は思うように進まず、途中でこの研究は打ち切られた。その後、Tryon (1929, 1940) が、同じようにラットを使って迷路学習の選択交配を試みたが、彼は測定装置に改良を加えるなどして、交配第8代においてほぼ2方向への分離に成功した。さらに、ラットを用いた選択交配の研究には、Heron (1935)、Thompson (1954) の迷路学習、Rundquist (1933) の活動性、Hall (1938)、Broadhurst & Bignami (1965)、Fujita et al. (1976) の情動性、Bignami (1965) の回避学習行動、Nichols & Hsiao (1967) のモルヒネ摂取 (morphine

drinking) などがある。

一方、マウスを用いた選択交配の研究が行われるようになったのは比較的最近のことである。Lagerspetz (1964, 1968, 1971a, 1971b) は、スイスマウスのヘテロ集団から攻撃的・非攻撃的の二つの集団に選択交配を行い、これらのマウスを利用して攻撃行動の内部機構を生化学的、生理学的に分析した。Wimer et al. (1966, 1969) は、脳重量について選択交配したマウスを用いて、いくつかの行動上の違いを見出した。また、オープンフィールド行動 (Abeelen, 1970; DeFries et al., 1970, 1974; Streng, 1974)、T型迷路学習 (Hurnik et al., 1973)、聴原発作感受性 (Chen & Fuller, 1976) などの行動特性についてと選択交配の結果が報告されている。

哺乳類以外では、ショウジョウバエを用いた選択交配研究が多い。Hirsch (1959) が考案したY字管を組み合わせた迷路装置を用いて、Hadler (1964) はキイロショウジョウバエの走光性を、Dobzhansky et al. (1969) はウスグロショ

ウジヨウバエの走光性、走地性の選択交配を試みた。また、Connolly (1966, 1968) は活動性について、Manning (1961) は性行動の速さについて選択交配を行った。我が国では、大島ら (1972)、Choo & Oshima (1974)、Choo (1975a, 1975b) の走光性、Choo (1975c) の歩行行動の選択交配研究がある。

マウスで行動の遺伝学的分析が盛んに行われるようになった原因の一つは、遺伝子組成の均一な近交系動物が数多く育成され、行動遺伝学的研究にと、て有用な実験動物として、それらが次第に利用されるようになったからである。近交系とは、兄妹交配を20代以上繰り返して作られるもので、同一の近交系に属する動物はいずれも同じ遺伝子組成をもち、殆どの遺伝子座がホモになるとされている。したがって、同一近交系の個体間には行動の差がみられた場合、その差は遺伝子組成による差ではなく、その個体が発生、生育時に与えられた環境条件の差によるものと判断でき

る。また、異なる近交系に属する動物を同一環境（母体内環境も含む）で育て、行動に差がみられた場合には、その差は遺伝子組成による差と判断することが出来る。近交系を用いた哺乳類の行動研究は、その殆どがマウスについて調べられたもので、Sprott & Staats (1975)によれば、1922年から1973年までに刊行された報告は、およそ1200編にあよぶという。その内容は多岐にわたって、活動性 (Thompson, 1953, 1956; McClearn, 1959, 1960, 1961)、攻撃性 (Thiessen, 1976)、聴原発作感受性 (Fuller & Wimer, 1966)、アルコール選択行動 (McClearn & Rodgers, 1959, 1961; Rodgers & McClearn, 1962)、学習行動 (Bovet et al., 1969; 関口, 1976)、交尾行動 (McGill, 1970)、貯蔵行動 (Manosevitz & Lindzey, 1970)、EEG (脳波) パターン (Valatx et al., 1972) などが報告されている。このように遺伝的に均一な近交系動物を用いることは、動物の行動を遺伝子組成の差によって比較することにとまらぬ、さまざまな遺伝学的分析法を用い



ることによって、さらに詳しく遺伝要因を分析あることを可能とする。

その一つは古典的分析法と呼ばれるもので、これは二つの近交系とその  $F_1$  および  $F_2$ 、さらに両親への戻し交雑 (back cross) から生まれた2種類の  $BF_1$  を用いて、表現型にみられる分散を遺伝分散と環境分散に分離するものである (藤田, 1974)。この方法を用いることによって、遺伝分散の表現型分散に対する割合、すなわち、遺伝率を求めることが出来る。この分析法を用いた例として、McClearn (1961)、Bruell (1962)、DeFries & Hegmann (1970)、Newell (1970)、関口、小河原 (1970)、牧野 (1976) らの報告がある。

また、数系統の近交系の雌雄を可能なかぎり、の組み合わせで交配し、生まれた近交系と  $F_1$  とを用いて遺伝分析する総当たり交雑法 (diallel cross method) と呼ばれる方法が最近盛んに用いられるようになった。この方法によつて、一般結合能力 (general combining ability)、特殊

結合能力 (specific combining ability)、母性効果、  
エピスタシスの状況を知ることができる (藤  
田, 1975, 1976)。これを用いて分析された遺  
伝形質には、学習行動 (Collins, 1964; Henderson  
, 1968; Stasik, 1970; Royce et al., 1971; Connor &  
Winston, 1972; Carran, 1972; Messeri et al., 1972; Ol-  
iverio et al., 1972; Festing, 1974)、造巢行動 (Lee,  
1973)、雄の性行動 (Vale & Ray, 1972)、活動性 (Newell, 1970)、  
アルコール選択行動 (Fuller, 1964)  
などがある。

これまで述べてきた遺伝学的分析法は、連  
続変異を示す量的形質に適用されるものである。  
ところが、行動といっても、すべての行  
動が量的形質として把握されるのではなく、  
プラスかマイナスか、あるいは正常か異常か  
というような不連続変異を示す質的な形質と  
して把握されることもある。このうち最も典  
型的な例が行動異常を示す突然変異であろう。  
これら行動異常を示す突然変異の多くは、  
神経系の異常の発見されているものが多い。

このような神経系異常の突然変異だけでも、マウスでは92におよぶ遺伝子が報告されている (Sidman et al., 1965a)。また、神経系の異常とみなすよりも、筋肉の代謝異常による歩行異常の dy (*dystrophia muscularis*) や著しい肥満の ob (*obese*) と行動は著しく活発性を欠き、これらと行動異常を示す突然変異に含めることができる。このような行動異常を示す突然変異は、明確に正常個体と区別することができるため、メンデルの法則をそのまま適用することができる。

しかし、正常個体と明らかに区別できないような行動形質でなく、一見して連続変異のように見える形質であって、比較される集団間でその形質の量的差が大きい場合には、それを質的形質としてとらえメンデルの法則を適用することも可能である。このようにして分析し、その形質に関与する主遺伝子を同定した報告として、Collins & Fuller (1968) の聴原発作感受性、Whitney (1969) の鳴き声反応、Sp-

rott (1974) の受動的回避学習行動、Fuller (1974) のサツカリン選択行動、Symons & Sprott (1975) のスケジュールによつて惹起した多飲症 (polydipsia) などの研究がある。

また、同じ主遺伝子であっても、その遺伝子が発現する際の遺伝的背景の違いによつて、表現型における程度の差、すなわち表現度の差が生じることがある。このような場合、遺伝的背景を同一にして、目的とする主遺伝子のみ異なっている系統を相互に比較することとで、その主遺伝子の働きをより正しく分析することができる。このような目的のために育成された系統には、*coisogenic strain* と呼ばれるものと、*congenic strain* と呼ばれるものがある。前者は既存の系統の中に生じた突然変異をととに作られるが、後者は目的とする遺伝子を既存の近交系に導入することによつて得られる。これらの系統を用いて行動を比較した研究は多いが、行動研究を目標として育成された系統は少なく、むしろ、他の研究目

的のために育成された系統を比較することによって、新たに特定の遺伝子が行動への効果をもつことの判明した場合が多い。特に毛色の突然変異に関する *coisogenic*, *congenic strain* の数は多く、行動との関係にについても比較的よく調べられている (Fuller, 1967; Henry & Schlesinger, 1967; Wilcock, 1969; Lindzey & Thiessen, 1970a; Hawkins, 1970; Thiessen et al., 1970; Oliverio & Messeri, 1973; Goodrick, 1973; Hegmann et al., 1974; Lane & Deol, 1974; Yamazaki et al., 1976)。

以上述べてきた遺伝学的分析法のほかに、最近、行動などの複雑な遺伝形質の分析法として、みぐれた方法が新しく開発された (Bailey, 1971)。これは、*Recombinant inbred strain* (RI系) と呼ばれる系統を用いるもので、この系統は、起源の異なる二つの近交系間の  $F_2$  から数種類の家系を作り、それぞれ別々に近交を続けてゆき作られるものである。この系統を用いて遺伝子分析することによって、特定の行動パターンに関係する主遺伝子の同定と、

そのリンクー ジテストが容易に行えるようになった。 Oliverio et al. (1973a, 1973b, 1976) は、この RI 系を用いてマウスの探索行動や回避学習行動などに働く主遺伝子を同定し、また、 Eleftheriou et al. (1974, 1976) はマウスの攻撃行動、迴転カゴ活動について、さらに Messeri et al. (1975) は、 tube-dominant test にあるマウス間での優位性の行動について遺伝分析を行った。その他にも、活動性 (Simmel & Eleftheriou, 1977)、placentaphagia (Kristal & Eleftheriou, 1975) などを扱った報告がある。

これをでは主としてマウスについて述べてきたが、昆虫、ことにショウジョウバエを対象とした行動遺伝学的研究の最近の進歩は著しい。これは、マウスやラットのように高度に進化した中枢神経系とは違い、比較的解析しやすい系であることや、従来からの遺伝学的分析が進んでいたことなどの理由によると考えられる。

大島 (1976) によると、ショウジョウバエを

用いた行動遺伝学的研究の方向性には、配偶行動、行動遺伝子型、生理学的研究の三つが認められるという。なかでと生理学的研究は、行動突然変異を利用し、中枢神経系の構造と機能の解析を、ひいては遺伝子から行動にいたるすべての過程を理解しようとする立場として極めて注目される研究といえよう。これは、アルキル化剤などを用いてDNA分子上に点突然変異を誘発し、生じた行動突然変異の作用部位を、同一個体内に異なった遺伝子型の組織が共存する遺伝的モザイクを利用して同定する方法を用いる(堀田, 1975)。Hotta & Benzer (1972)は、この方法を用いて、活動性、走光性、求婚誇示行動などのさまざまな行動パターンの遺伝的異常の解析を行った。

また、生物には種々のリズムがみられ、行動をこのリズムの面からみようとみる研究も多い。

生物リズムに関しては、植物から動物、また単細胞(真核)生物からヒトを含む哺乳類

にいたる多種多様の研究が行われてきた。研究の対象とな、たリズムと、1日を単位とするサーカディアン・リズム (circadian rhythm)、潮の満ちに伴うサーカタイダル・リズム (circatidal rhythm)、太陰月のサイクルに伴うサーカルナ・リズム (circalunar rhythm)、1年を周期とするサーカアニュアル・リズム (circannual rhythm) などさまざまな周期性が問題にされてきた。なかでも、サーカディアン・リズムは最も広範に研究が行われている。サーカディアン・リズムは恒常環境下で約24時間の周期を示す内因性リズムを意味する。このリズムは、原核生物を除くすべての生物に普遍的にみられ、単細胞生物の走光性、細胞分裂、光合成、また、植物の葉の上下運動、昆虫の羽化リズム、哺乳類の睡眠-覚醒リズム、さらに生体からとり出された組織、器官にもサーカディアン・リズムをみるこことができる。

このように広く生物界にみられるサーカディアン・リズムには、一般に生物に共通したい



くつかの基本的性質がある。その一つは、周期の安定性である。恒常環境におかれた生物は、外界サイクルの影響を逃れてフリーランニング・リズムを示すが、この時の周期は生物現象としては驚くほど正確である。この周期の長さは照度と密接な関係があり、一般に、サーカディアン・リズムの周期は、夜行性動物では恒暗(DD)条件より恒明(LL)条件で長く、昼行性動物ではこれが逆の関係になる。また、LLのもとで照度が増加するにつれ、夜行性動物では周期が長くなり、昼行性動物では短くなるとされている。これは「Aschoffの法則」と呼ばれ、生物の種を問わなくあてはまることが知られている(Aschoff, 1959, 1960)。また、周期が温度によって左右されない温度補償性をとっていることは、サーカディアン・リズムの最も重要な性質の一つである。生物現象の多くは、 $Q_{10}$ (温度が $10^{\circ}\text{C}$ 上ったときの反応速度の増加率)が2から3の値を示すが、サーカディアン・リズムの周期は、殆ど

の場合、非常に近い値をとる。この事実は、体内時計が「時計」として使われるためには温度に影響されないことが機能上重要な意味をもつことを示すが、その具体的機構は明らかでない。

このように、サーカディアン・リズムは、一般に種をこえて共通した性質をもつものと考えられるが、その発現機序に関する分子機構はまったく不明である。しかし、多細胞生物の場合、生体の特殊な場所にリズムの振動体が局在していると考え、その部位をもとめる試みはいくつか行われている (Kawamura & Ibuka, 1978; Menaker et al., 1978)。

筆者は、動物の行動をマウスにみられる日周リズムの面からとらえ、日周リズム支配にかかわる遺伝要因を検討した。

実験は以下の三項目について行った。

まず最初に、明暗条件下の日周リズムをいくつかの近交系マウス、さらにそれらの交雑種などを用いて比較し、日周リズムにみられ

る系統差について考察した。フッフ恒常環境下にフッフの日周リズムを調べ、内因性リズムにも系統差のあることを認めた。最初の項で調べた日周リズムは、明暗サイクルに同調したリズムを示したが、これは、内因性リズムが明暗という外界からの誘導因子によって、リッば強制的に同調させられた結果にすぎない。そこで、恒常環境下の観察は、外界から一切の時間的手がかりを遮断し、そこにあらわれる個体に本来内在するリズムをとりあげ系統間での比較を試みたものである。以上の2項目の実験にみられた系統差は、一部を除いて遺伝子の裏付けが困難であった。そこで第3項の研究として、特定の遺伝子に依存して生じる系統差を扱った。すなわち、明暗という刺激を受けるのは視覚系とみなされるから、視覚系に異常を伴う突然変異遺伝子を利用して、サーカディアン・リズムにおよぼす主遺伝子の効果を明らかにしようと考えたのである。

2.

## 明暗条件下におけるマウス 日周リズムの系統差

2. 1

### 序

動物の行動は遺伝と環境の相互作用によって規定されるものだが、従来の行動研究のなかで、行動と遺伝要因との関連を扱ったものは少ない。これには色々な原因が考えられるが、なかでとあげうるのは、複雑な行動の客観的測定法と遺伝学的分析法の障害である。しかし、1950年代に入ると次第に行動と遺伝との関係を扱った報告があらわれ始め、1960年の Fuller & Thompson の "Behavior Genetics" をかめきりに、近年急速にその数は増加し、今やこの領域は、行動遺伝学と呼ばれる新し

1. 学問分野として確立しつつある。

筆者は廻転カゴ活動にみられる日周リズムを、近交系マウス数種を用いて比較した (Ebihara & Tsuji, 1976)。日周リズムを対象とした理由は、それが学習により獲得されたものでなく、遺伝要因のあらわれやるといふ、いわば本能的行動の一種と考えたからである。さらに、廻転カゴ活動によつて得られた活動の日周リズムのパターンは、摂食、摂水行動、性行動、造巢行動など、動物の示すさまざまな行動パターンの基礎としての要素を含み、これらの行動を研究する際の基本的認識として重要と考えたからである。現在までに廻転カゴ活動を指標として行われた行動遺伝学的研究には、Bruell (1964)、Fuller (1967)、Messeri et al. (1972)、Oliverio et al. (1972)、Oliverio & Messeri (1973)、Eleftheriou et al. (1976) などがあるが、これらはなおほとんど活動量を問題にしたものであり、活動量の周期的変化を問題にした例は、なおかき Malorni et al. (1975) の報告があるに

がない。しかし、それが日周リズムに顕著な系統差がみられることを示し、次にこれら $\alpha$ 系統差がさまざまな外部環境要因によつて影響するかどうかをみたのち、交配実験やcongenic strainを用いて、日周リズムを支配する遺伝要因について検討した。

## 2・2

## 材料および方法

動物

名古屋大学農学部家畜育種学教室で維持されている近交系マウスのうち、出来るだけ起源が異なるよう配慮して12系統(A/HeMs, CBA/Ms, C3Hf/He, C57BL/6J, DBA/2, DDK, KR, KSB, NC, CS, BS, Mom)を選び実験に使用した。このうち、A/HeMs, CBA/Ms, C3Hf/He, C57BL/6J および DBA/2 は、アメリカ合衆国で育成されて日本へ輸入された近交系である。これらの近交系は比較的よく行動実験に用いられているが、そのうち特にC3Hは、網膜の桿体が生後4週間目頃までに消失する劣性突然変異遺伝子(rd)を持つことと、またDBAおよびAは、聴覚発作をみることがよく知られている。上記の近交系以外は、名古屋大学において近交系化したものであるが、DDKはその起源

をドイツに由来し、いわゆる dd/group と称されるグループに属する。また、KR、KSB、NCは、これらと近藤らにより近交系化されたマウスであるが、このうちKR、KSB は埼玉県春日部地方の動物業者から入手したマウスにその起源をもち、NCは、日本で古くから愛玩動物として飼われていたマウスから育成されたものである。前二つは kasukabe group、NCは Nishiki-Nezumi group と呼ばれるグループに属する。さらにCS、BSは、二つあるいはそれ以上の系統の交雑種からそれぞれ近交系化されたものである。これらの系統(BSは除く)についての詳細は、Staats(1976)に掲げられている。上に述べた系統は、すべて分類学上 Mus musculus domesticus に属するが、これとは異なる亜種に属する日本の野生ハツカネズミ Mus musculus molossinus を起源とする Mom も用いた。これは、名古屋市内で捕獲され、それ以後兄妹交配により維持されているもので、実験に使用した個体はすべて兄妹交配6世代以降であった。



野生ハツカネズミは、家畜化されたマウスとさまざまな点で違いがあると考えられるが、特に、野生動物特有な敏捷な動きと新奇忌避(neophobia)の傾向とが、行動上での大きな違いである。野生ハツカネズミの系統化については、Nishimura et al. (1971)を参照された。また、2・3・Cの項では、C57BL/6J-C/c(N8+M5)、C57BL/6J-A<sup>y</sup>/a(N21)、KR-C/c(N>32)、およびこれより作成したKR-C/cの3種類のcongenic strainを使用した。なお、実験に使用したマウスは、すべて輪廻し行動未経験であった。

### 装置および手続

実験に使用した迴転カゴは、直径約11.0 cm、幅約5.0 cmの塩ビ管の中心に迴転軸を取付けたもので、その迴転を軸と連動したカムによるマイクロスイッチの作動を通してオペレーション・レコーダーに記録した。この迴転カゴを、マウス飼育に用いられている市販のプラスチック製のケージ(24.0×17.5×12.0 cm)の上には

置き、ケージの中にはワラを満たした巣箱（ $12.0 \times 12.0 \times 60$  cm）を入れ、出来るだけ正常な飼育環境で測定できるように配慮した（図1）。また、エサと水は自由摂取とした。マウスを一個体ずつ測定装置に入れ、14個体同時に一週間連続して測定したが、測定場所は通常系統育成が行われている飼育室で、温度、湿度は、冬期にヒーターを用いて室温を $10^{\circ}\text{C}$ 以上に保つこと以外特別にコントロールは行われなかった。また、光も全期間を通じて自然採光を用い、人工的なコントロールは施さなかった。なお、それぞれの迴転カゴは、実験開始前に熱湯で消毒洗浄して用いた。

## データ処理

オペレーション・レコーダーに記録したデータも、以下の方法により、分析した（表1）。

### [ Analysis-A ]

オペレーション・レコーダーに記録した

データは、装置の都合上一日当たり144cmとな、たが、この記録から単位時間当たりの回転数を数えることは不可能であ、た。このため、1時間当たりの記録を回転の割合に応じて5段階に類別し、それらのから4までの数値に換算した。このようにして得た各時間帯の値を、1週間平均あ、ることにより各個体の日周リズムを得ることができた。

### [ Analysis-B ]

この分析は、主として明期における活動の出現頻度を各系統で比較したものである。表1に示した判別基準により、1週間を通した1日の各時間帯で活動の有無を判定した。すなわち、各時間帯で、少なくとも1回活動がみられた場合の個体頻度を、全個体数に対するパーセントとしてあらわしたのである。

### [ Analysis-C ]

オペレーション・レコーダーによ、て記

録されたデータの観察から、系統により1日の活動持続時間に著しい差のあることが推測できた。このため、1日の最大活動持続時間を求め、1週間の平均を求めることによって系統比較を行った。

2. 3

## 結 果

## A. 日周リズムの系統差

Analysis-A, B, Cの結果をそれぞれ図2, 3, 4に示した(CS, C57BL/6J, KR, Mom は雌雄を用いたが、図2, 3には雄マウスのみ表示した。実験開始時の日齢は40日から360日まで)。図2で明らかなように、CS以外の系統では、18時頃から翌朝6時頃にかけて活動する夜行性リズムがみられた。一方、CSでは明期でも比較的高い活動がみられ、明確な日周リズムを認めることができなかった。この特徴は、Analysis-Bを用いることにより一層明確に示ることができた(図3)。この図は、各時間帯でどの程度活動抑制が生じるかを示しているが、これによるとCSのリズムには昼間の活動抑制が殆どみられなかったが、KR, A,

DBA、DDK、Momでは明らかに活動抑制が生じていることがわかる。また、C57BL、KSB、BS、NC、C3H、CBAに比べてと同様に活動抑制がみられるが、この場合には十分な抑制がまいているとはいい難い。この結果は、図2に示した結果とも一致した。さらに、Momは以下2点に特異性を示した。一つは、図4に示した1日当たりの最大活動持続時間である。図にみられるように、Momの活動持続時間は他と比べかなり長い。また、廻転カゴを与えられたマウスは、その新奇な刺激対象に対し、指向、接近、検索という一連の探索行動を示し、その後しばらくして輪廻し行動を始めるが、殆どの系統で比較的短時間の *habituation* の後にこの行動をみることができたが、Momの場合には長時間の *habituation* が必要であった。ちなみに、実験初日（廻転カゴが入けられた日）から廻転カゴ活動のみられた割合を各系統で比較してみると、Mom 52.0%、KR 88.0%、C57BL/6J 84.8%、CS 90.3%となり、Momの *neophobic* な傾向

の一面がうかがえる。これが第2の特徴である。

以上の結果から、これらの系統をリズムのタイプによつて分類し、図4に示したように大きく三つのグループに整理した。すなわち、日周リズムが明確でほぼ完全に昼間の活動が抑制されたもの(A type)、日周リズムは認められたが、昼間の活動抑制が不十分であったもの(B type)、明確な日周リズムが認められなかつたもの(C type)に分類した。なお、Momは上述した2点で特異的であつたため、A type とは別のグループとして扱い A' type とした。

このような系統による日周リズムの違いは、遺伝要因の差によつて生じるものと思われようが、その結論の前に、さまざまな環境要因の分析が必要である。

## B. 環境要因の検討

上で明らかにた、た各系統の日周リズムは、さまざまな条件下で記録したデータを、その条件を無視して比較したものであ、た。そこで、ここでは上で得られたデータを、それぞれの要因(日齢、性、妊娠経験の有無、発情周期、季節)ごとにまとめ直し、各要因によるリズムへの影響を検討した。なお用いた系統は、上で分類した4グループの代表として選んだKR、C57BL/6J、CS、Momの4系統である。

## 日齢

各日齢の比較は、雄で20日から360日齢、雌で40日から360日齢まで、それぞれ9および7の各段階について行、た。以下にその日齢を示す。20 $\pm$ 0、30 $\pm$ 1、40 $\pm$ 2、50 $\pm$ 3、60 $\pm$ 4、90 $\pm$ 10、120 $\pm$ 10、180 $\pm$ 20、360 $\pm$ 30日齢。

Analysis-A による結果のうち、ここではKRとCSの結果を図6、7に示した。KRでは、各日齢を通して、明期休止、暗期活動という基



本的リズムに変化はなく、20日、30日齢で活動量が少ないことを除いて、日齢による差は認められない。またCSでは、すでに20日齢からリズムに乱れの兆しがみられ、30日、40日齢になるにしたがって一層その傾向は強くなるようである。特に、雄では30日から120日齢にかけて二つのピークがあらわれた。一つは22:00頃を中心とし、いま一つは6:00—8:00を中心とするピークである。しかし、このうち前者は各日齢を通じて比較的安定してみられるが、後者は日齢とともに衰えてゆくようである。

## 性

Analysis-A, C を用いて雌雄差を検討した。Analysis-Aの結果を図6、7に示したが、どの系統にも特筆すべき差はみられない。また図4にみられるように、Analysis-Cを用いた4系統の雌雄比較では、すべての雌について雄より値が大きく、特にC57BL/6Jではその差が

最と顯著である。

### 妊娠経験の有無

Analysis-Aを用い、Momを除く3系統(KR, CS, C57BL/6J)について妊娠経験の有無による差を検討したが、どの系統にも差はみられなかった(図8)。なお、ここでは90日から180日齢の雌を用いた。

### 発情周期

古くから、雌ラットの迴転カゴ活動の活動量に影響を与える重要な因子として発情周期が知られている(Wang, 1923; Slonaker, 1924)。そこで、スミアーの観察により発情をチェックし、発情周期とリズムとの関連について検討した。なおMomは取扱いが困難なため対象から除外した。用いたデータは、スミアーの観察で角化細胞の出現した日(estrus)とその日から2日後(post-estrus)のリズムで、Analysis-Aにより比較した。図9にその結果を示した

が、発情に伴うリズムの変化を認めることができなかった。

### (付記)

上述した分析法では活動量の正確な把握ができなかったため、回転数をもとにして発情に伴う活動量の変化を調べた。図10がその結果である。この図から発情期に幾分活動量が増加する傾向がうかがえるが、Richter (1965) が報告したラットの場合ほどの著しい変動をみることはできなかった。

### 季節

既に述べたように、本実験は、光、温度、湿度などの統制を施さない自然な成育環境でマウスの日周リズムを観察した。したがって、測定した季節によりさまざまな環境要因の違いがあるわけが、このことはリズム形成における重要な要因であるばかりでなく、決定的な要因になるとも考えられる。そこで、年

間を通して集めたデータを、春(2月-4月)、夏(5月-7月)、秋(8月-10月)、冬(11月-1月)の四季に分けて整理し、季節による影響を検討した。なお、ここでは40日から360日齢の雄のデータを対象とした。図11にその結果を示したが、さきに分類した系統のリズムの特徴は季節にかかわらずおほぼ一定で、年間を通して殆ど変化するとはなかった。もと、活動開始と活動終了の時刻は季節により違いがみられ、特に夏と冬の差が顕著であった。すなわち、明期の長い夏では活動開始時刻がおそくなり終了時刻が早まるが、明期の短い冬では活動開始が早まり終了が遅れる傾向がみられた。

### C、遺伝要因の検討

上述のA、Bから、系統間で日周リズムに差がみられ、その差は日齢、性、発情周期、季節などの要因に基づくものではないことが

明らかとなつた。この結果は、日周リズムが遺伝要因により決定されてゐることを示唆したものである。

ところで、遺伝要因には二つの事象が含まれることを考慮しておく必要がある。すなわち、遺伝子(DNA)に基づく要因と、核外の要因、つまり母親から受けつがれる核外物質の問題や、あるいは母親による心理的影響等の問題である。哺乳類では、受精に始まって胎児期を経て出産、さらに哺乳期から離乳にいたるまで、子は母親とともに生活するわけであるから、ことにリズムのような現象を問題にする場合には母親の影響を考えないわけにはいかなない。そこで、まず第一に母親の影響を検討するため、特徴的なリズムを示したKRとCSとを正逆交配し、得られたF<sub>1</sub>のリズムを比較した。次にF<sub>2</sub>、back crossの結果をもとに、遺伝子要因の検討を行つた。

また、毛色と行動形質との関連について多くの研究者によつて調べられており、とり

わけ albinism と行動との関連を扱った報告は多い (Wilcock, 1969)。さらに、さきに類別したリズムのうち、A type としたマウスは 1 例を除いてすべてアルビノマウスであつたことから、アルビノ遺伝子と A type との関連性が考えられた。そこで、遺伝子型  $C/C$ ,  $C/c$ ,  $c/c$  および  $A^y/a$ ,  $a/a$  のマウスを用い、毛色とリズムとの関連について上述の目的と合わせ検討した。

CS と KR の正逆交配により得られた 2 種類の  $F_1$  のリズムを、Analysis-A および B でまとめたのが図 12 にある。図に示されてゐるように、 $(KR \times CS)F_1$  略して  $RSF_1$ ,  $(CS \times KR)F_1$  同様に  $SRF_1$ 、どちらのリズムも基本的に夜行性で、CS のように、リズムの“くずれ”はみられない。すなわち、両  $F_1$  とともに KR と同様ほぼ A type に分類できるリズムを示した。したがって、母親の違いによる差、すなわち母性効果は認められぬが、CS と KR のリズムの違いは遺伝子組成の違いに基づくものと結論することができる。さらに、両  $F_1$  が KR と類似したリズムを示し、

KRタイプが優性、CSタイプが劣性と考えられたため、次に、 $F_2$ およびback crossのリズムを調べた。しかし、こうした交配から生じたマウスのリズムをCSやKRタイプに分類することは、分類基準の設定が困難であること、また実際に得られた $F_2$ 、back crossのデータのうち、どちらのグループへ分類すべきか判定に困るデータが生じたなどの理由から十分な結論を得るにはいたらなかった。

また、congenic strainを用いて毛色の効果を調べた結果を図13に示したが、アルビノマウスの方が明期の活動が抑制される傾向は、KR、C57BL/6Jに共通して認められた。すなわち、図2、3に示したKR(遺伝子型 $c/c$ )およびC57BL/6J(遺伝子型 $C/C$ )のリズムと図13のKR- $C$ およびC57BL/6J- $c/c$ とを相互に比較してわかるように、遺伝子型が $c/c$ であるマウスの方が、明期の活動レベルが低いことが認められる。特に、Analysis-Bで分析した結果によくこの事実が示されている。このことから、C遺伝子

は A type のリズムを B type へ、また 遺伝子 は B type を A type へ変化させる効果を有する  
と  $\alpha$  と推測できる。また、C57BL/6J-A<sup>y</sup>/ $\alpha$  は明期  
にも若干の活動を示し、C57BL/6J が示したリズム  
と大きく違うことはなかった。



## 2. 4

## 考 察

近交系マウス12系統を用い、日周リズム支配にかかわる遺伝要因を調べ、系統によりリズムのパターンに著しい違いのあることを見出した。これらの違いは、日齢、性、発情周期、季節などによつて殆ど影響をうけず、また母性効果とみられないことから、リズムの系統差は遺伝子組成の違いに基づくものと結論あることができる。また、CSとKRの $F_1$ のリズムがKRタイプとなり、KRタイプが優性、CSタイプが劣性を示したが、 $F_2$ 、back cross のリズムに判別困難な例が生じたため、単一遺伝子モデルに基づく分離比を得ることが出来なかった。したがって、KRに優性な遺伝子は一つではなく、複数存在するものと推測できる。

DeFries et al. (1966)は、アルビノマウスと着

色マウスのオープンフィールド行動を比較し、明るい光の下ではアルビノマウスの方が着色マウスより顕著に活動が抑制されることを報告し、Fuller (1967)、Henry & Schlesinger (1967) も同様の結果を報告した。本実験においても、A type として分類したマウスは DBA を除きすべてアルビノマウスであり、DBA も dilute 遺伝子 ( $d/d$ ) を有し、毛色が淡くなる特徴がみられるのに対して、他方 B type として分類したマウスはすべて着色系マウスであった。このことから、A type と B type の違いは色素に関与する遺伝子、とりわけ C locus に位置する遺伝子によって決定されている可能性が示唆される。それは、congenic strain を用いて C および c 遺伝子の効果を比較した結果からも支持できる。すなわち、C57BL/6J、KR に共通して c/c の遺伝子型の方が、C/c あるいは C/C に比べ、明期の活動抑制が顕著となつたからである。これはアルビノが網膜に色素を欠き、その結果光感受性増加がもたらされるからであろう。

また、 $A^y$ 遺伝子に関しては、特別に影響がみられなかった。この遺伝子は代謝異常を引き起こし、一般に肥満をもたらしていることが知られている。Oliverio & Messeri (1973) は、 $A^y$ 遺伝子に迴転カゴ活動の活動量を減少させる効果があると報告しており、この遺伝子はリズムの基本的パターンには影響しないものの、活動量には影響を与えているのかもしれない。

C3H マウスは、網膜の桿体が生後間もなくして退化消失する突然変異遺伝子 (rd) を持つことで古くから有名である (Dunn, 1954; Fuller & Wimer, 1966)。ここで用いたC3Hと、この遺伝子を保有することが既に確認されており、実験時には、もはや桿体は存在しないものと予想された。それにもかかわらず、図2に示したように、明暗サイクルに同調したリズムは認められ、桿体が存在しなくても明暗サイクルの認識が可能なことが示された。しかし、このC3Hマウスが、はたして正常な網膜を持つマウスと光感受性の点で同じであるか否か、明暗

サイクルを検出する光受容器の問題とも合わせ、今後の検討にまたねばならない。

## 2. 5

## 要 約

近交系マウスを用いて、活動性の日周リズムにおよぼす遺伝要因を明らかにした。

12系統の近交系マウスについて廻転カゴ活動を指標とした日周リズムを調べ、得られた結果をもとに次のような分類を試みた。

## I. 日周リズムが明確なものの。

A. 明期の活動はほとんどみられ、暗期に集中して活動 (A/HeMs, DBA/2, DDK, KR)。

A'. リズムの様相は A とほぼ同じであるが、活動量において A グループをはるかにしのぐ (Hom)。

B. 明期にも若干の活動をみる (BS, CBA/Ms, C3Hf/He, KSB, NC, C57BL/6J)。

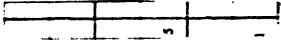
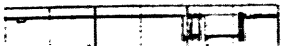
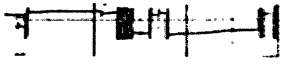


## II. 日周リズムが不明確なものの。

C. 昼夜の活動の差が不鮮明 (CS)。

次に、上で分類したタイプから1系統ずつを選び、日齢、性、発情周期、季節などによるリズムへの影響について検討した。しかし、どの要因も本質的な影響を与えることはなく、上で得られた系統差は遺伝要因によるものと考えられた。

また、このことは、CSとKRの交配実験や、アルビノ遺伝子の効果を調べるための congenic strainを用いた実験から一層明らかになった。

表 1  
廻転カゴ活動の数量化における分析規準

Raw record		Activity Grade	Score (Analysis-A)	All or None (Analysis-B)
	0-2 revolutions/hour	-	0	-
	3-10 revolutions/hour	±	1	-
	11-30 minutes' running in total/hour	+	2	+
	31-60 minutes' running in total/hour	++	3	+
	61-120 minutes' running in total/hour	+++	4	+

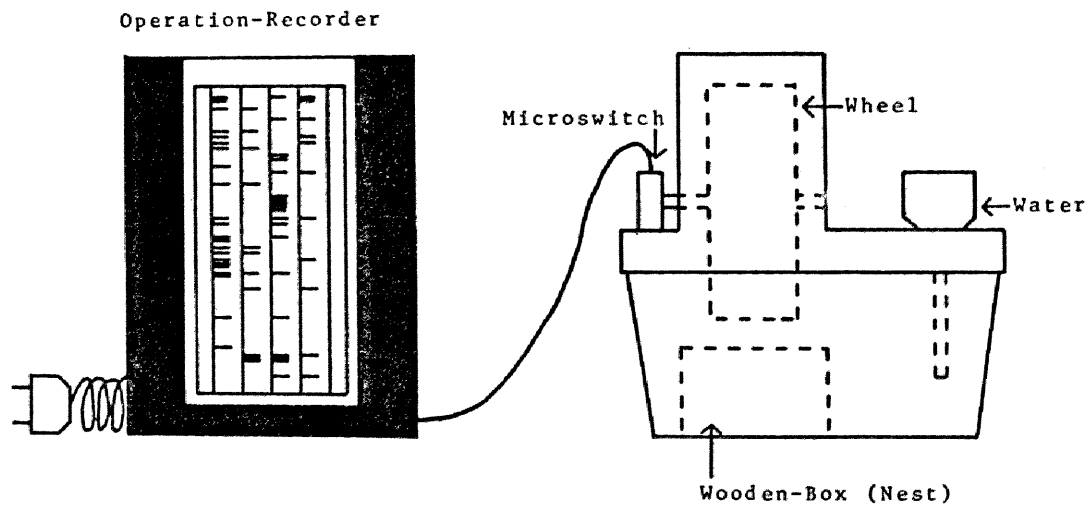


図 1 測定装置の概観

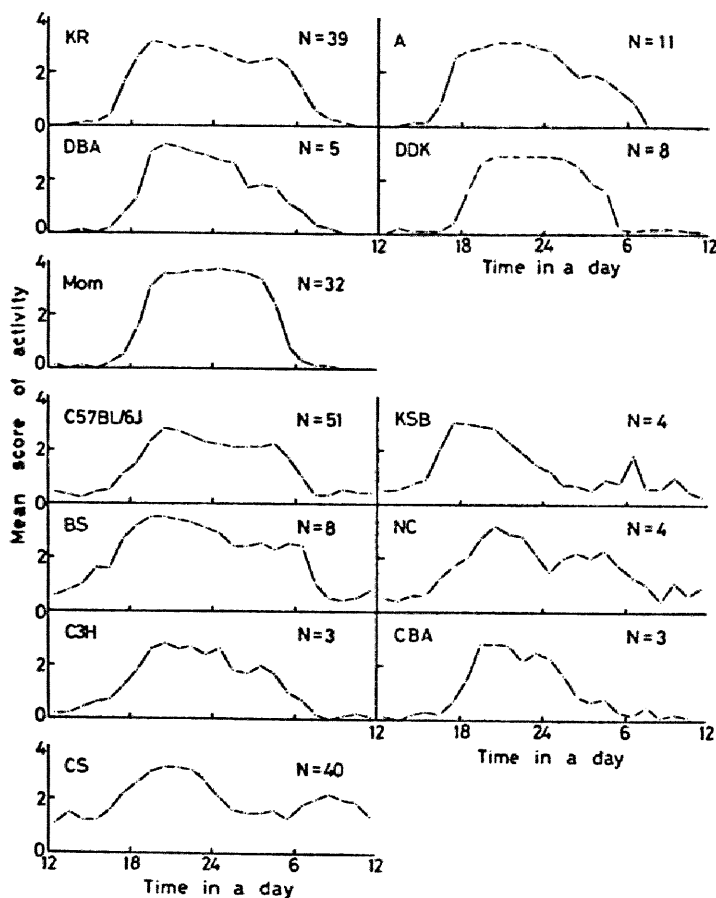


図2 Analysis-Aにもとづいて描いた各系統の日周リズム. 各時間帯における平均値をプロットした. 雄マウスのみ表示.

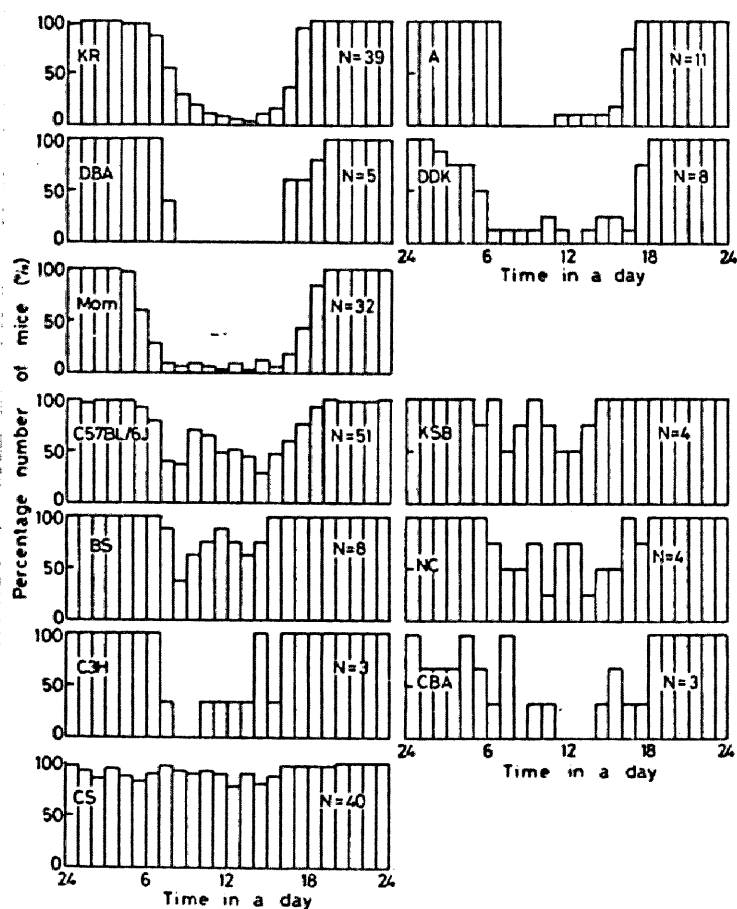


図3 Analysis-Bにもとづいて描いた各系統の日周リズム. 雄マウスのみ表示.



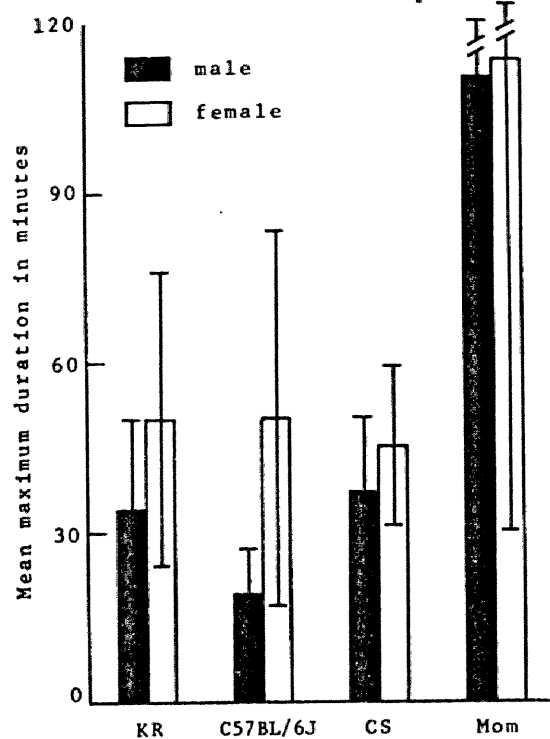


図4 Analysis-Cにもとづいて  
得た1日当たりの最大活動  
持続時間。—, 標準偏差。

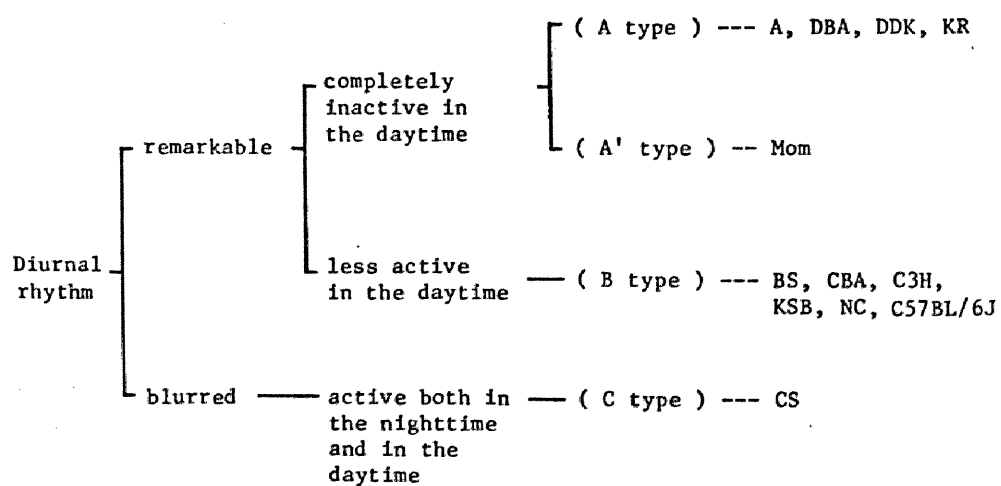


図5 日周リズムの分類

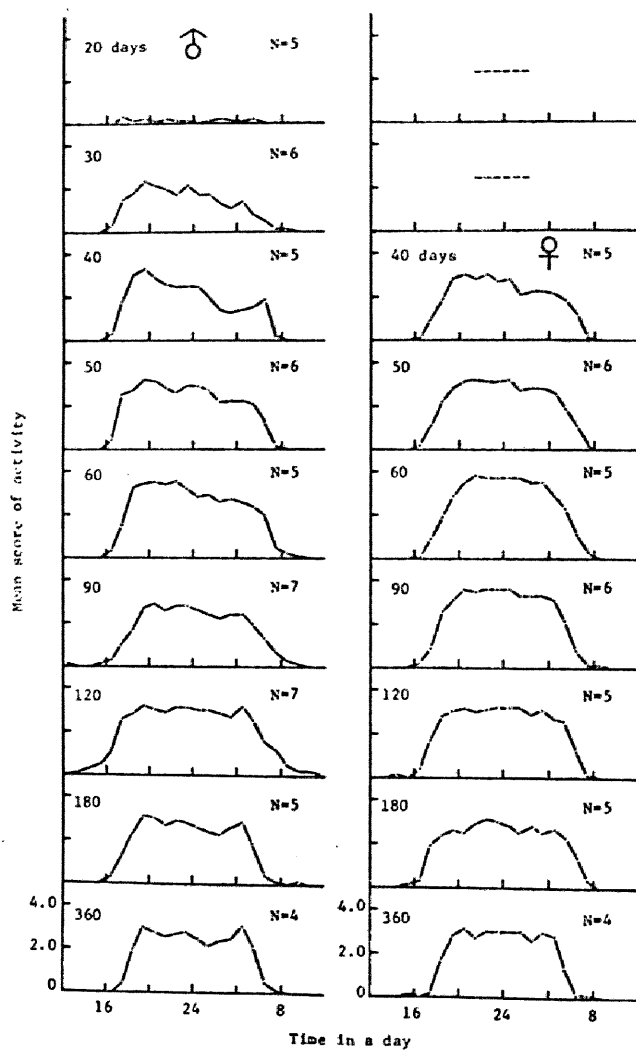


図6 KRにおけるリズムの日齢および雌雄比較

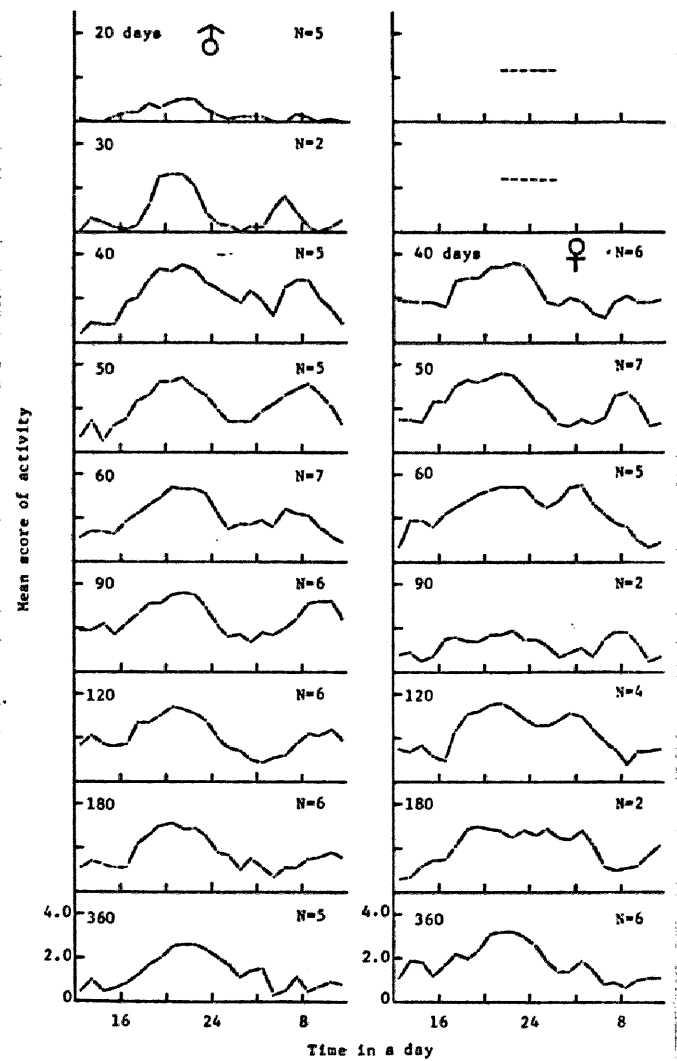


図7 CSにおけるリズムの日齢および雌雄比較

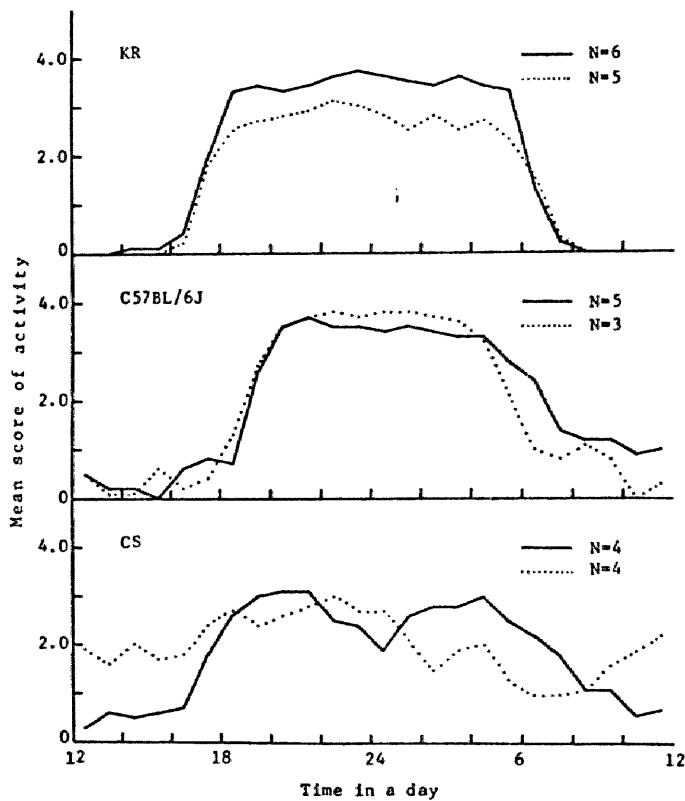


図8 経産、未経産マウスの比較  
——, 未経産、 ..... 経産、

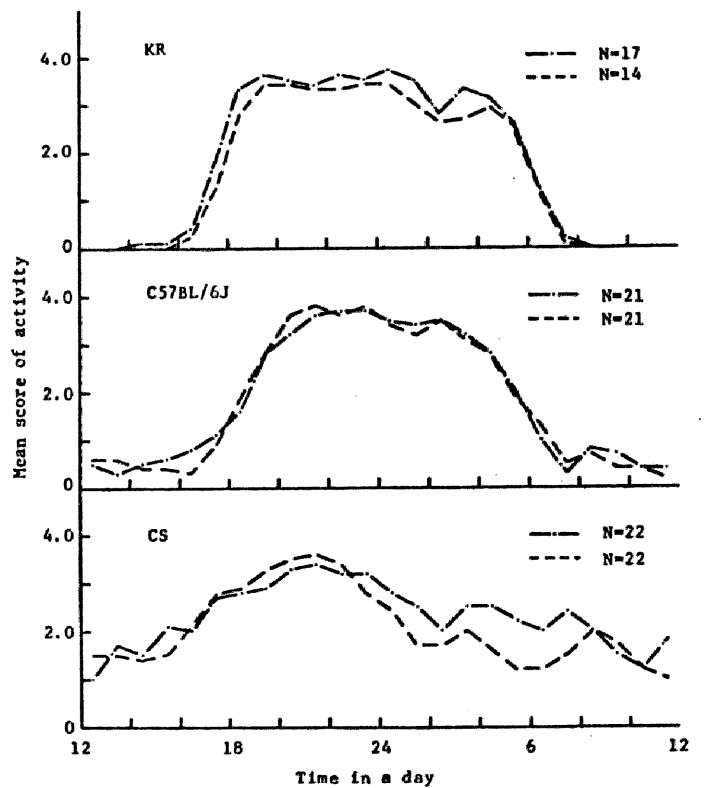


図9 発情期、非発情期の比較  
——, 発情期、 ---- 非発情期、

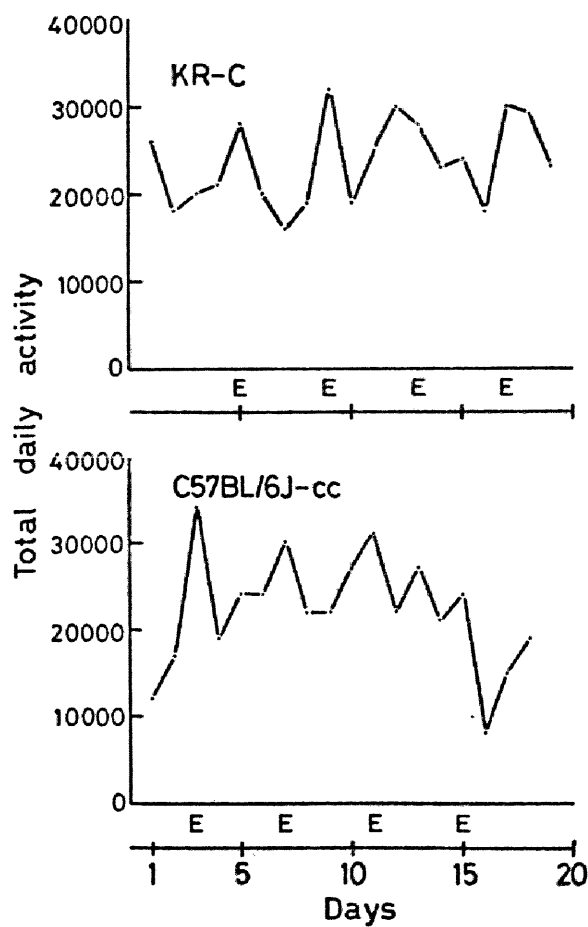


図10 発情周期に伴う活動量の変化、Eは発情期を示す。

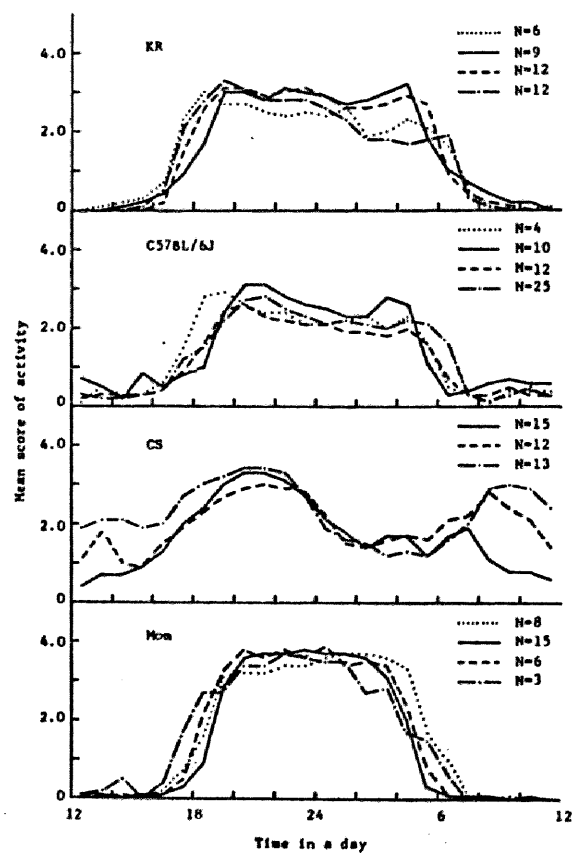


図11 各季節における日周リズムの比較。雄のみ表示。  
....., 春. —, 夏. ----, 秋. ---, 冬.

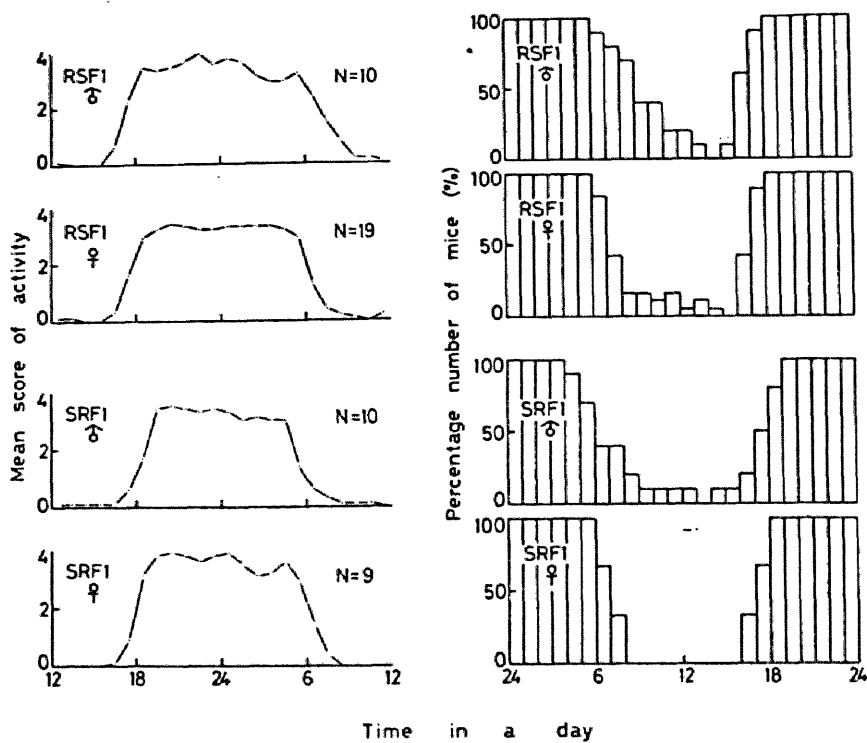


図12 Analysis-AおよびBにもとづく交配第一代の  
日周リズム. RSF<sub>1</sub>; (KR×CS)<sub>1</sub>F<sub>1</sub>はKRの雄にCS  
の雄を交配して得たF<sub>1</sub>を示し、SRF<sub>1</sub>; (CS×KR)<sub>1</sub>F<sub>1</sub>  
はCSの雄にKRの雄を交配して得たF<sub>1</sub>を示す。

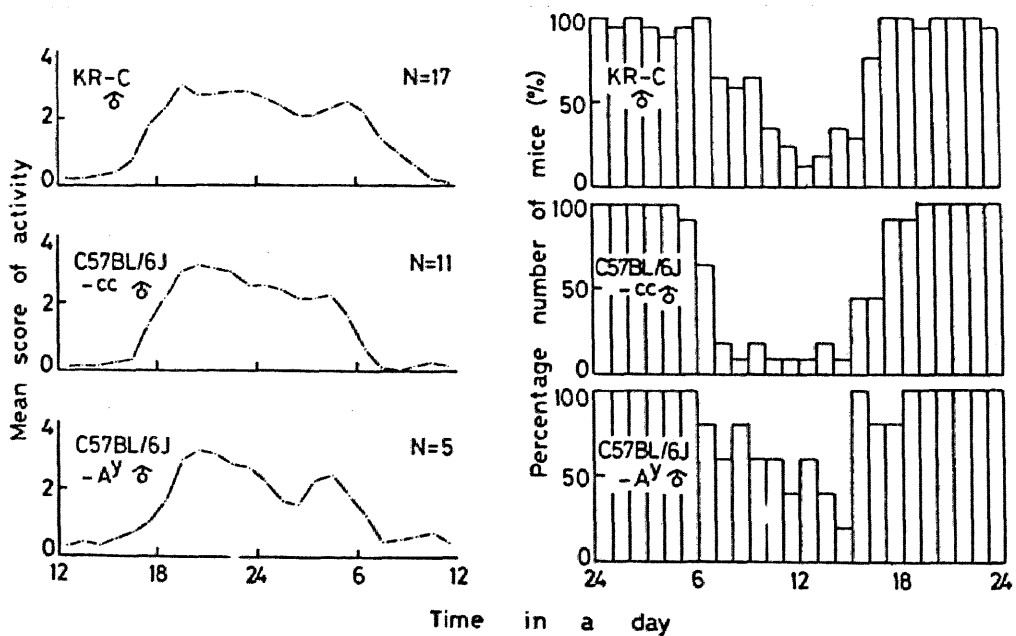


図13 日周リズムにおよぼる毛色遺伝  
子の影響

## 3.

恒暗条件下におけるマウス  
サーカディアン・リズムの系統差

## 3. 1

## 序

自然界の生物現象の中には、一定の時間ごとに規則正しく繰り返る周期変動が数多くみられる。なかでも、夜になると活動を始め、明るくなると活動を停止する夜行性動物の活動リズムのように、1日を1サイクルとして変動を繰り返る現象は、最も一般的に観察されるものである。1日を1周期とするこのような周期変動については、多くは24時間の明暗サイクルに同調してあらわれるが、それがはたして内因的なものか、あるいは明暗という外因的な手がかりによって形作られた周期

変動なのかを明確に区別することが必要である。そのために通常用いられるのは、外界の干渉を取り除いた恒常環境でリズムを観察する方法である。このような恒常条件下で観察されるリズムの中には、もし24時間から幾分でもおれた周期が検出されれば、そのリズムは内因的な生理機構に基づく現象とみてよいことになる。このように、ほぼ24時間の周期を示すリズムのことをサーカディアン・リズムと呼ぶ(Halberg et al., 1959)。

サーカディアン・リズムは、遺伝的に与えられているものであり、発生の初期過程で環境サイクルによって形作られたものではない。このことは、恒常環境で卵から育てられたニトリヤトカゲの活動周期の中に約24時間の周期が認められたという報告(Aschoff & Meyer-Lohmann, 1954; Hoffmann, 1957)や、数世代にわたって連続照明下で育てたマウスの活動リズムにサーカディアン・リズムがみられたというAschoff(1955)の報告、さらに、Richter(1971)の遺

伝的小眼症ラットの活動に約24時間の周期が認められたという報告などによつて明らかである。また、Konopka & Benzer (1971) は、エタル×タンスルフォン酸でキイロショウジョウバエに突然変異を誘発し、羽化リズムに異常を呈する匹のハエを見出したが、このうちの一つはリズムが認められず arrhythmic と呼ばれ、他の二つは、19時間の周期を示す short-period と28時間の周期を示す long-period と呼ばれるものであった。さらに、これらのハエは活動リズムにも羽化リズムと同様な特徴をあらわした。この報告は、サーカディアン・リズムが環境サイクルによつて形作られたものであることとを示すばかりでなく、サーカディアン・リズムの周期そのものも遺伝的にコントロールされていることを示すものである。

一方、Pittendrigh & Daan (1976) は、恒暗条件で4種のゲツ歯類 (golden hamster, whitefooted mouse, deermouse, house-mouse) の活動リズムを調べ、リズムの周期に影響を与える要因につ



いて検討したが、特に恒暗条件に移行する前の照明条件がその後のリズムの周期に影響するとし、この効果は恒暗条件移行初期に強くみられ、次第に衰退してゆくと報告した。

筆者は近交系マウスを用いて、恒常条件下でみられるサーカディアン・リズムの比較を試みた (Ebihara et al., 1978)。恒常条件は、すべての環境要因が一定で変動しない条件のことであるが、現実にはこのような条件を設定することが困難であり、また実際には光の条件が最も重要であることから、ここでは光と温度を一定とした。また光の条件を一定にする場合、明るさの程度によってさまざまな状態が考えられるが、最も容易に設定でき、しかも比較的長期間にわたって安定したリズムが記録できる恒暗条件 (DD) を主として扱った。一方、恒明条件 (LL) の場合には、たとえば照度を一定に保ったとしても、巣箱や迴転カゴの物陰に隠れるなどの行動によって個体により実際に受容する明るさが恒常でないことが

観察された。また、長期間恒明条件に晒されると網膜の光受容細胞が変性をおこすこともあり (Bennett et al., 1972; Anderson & O'Steen, 1972)、得られた系統差の解釈が困難になると思われた。このため、恒暗条件下の実験を中心として恒明条件での記録は参考までにとどめた。

## 3. 2

## 材料および方法

動物

予備実験に使用したマウスは、DDK、C57BL/6J、C57BL/10Sn および Mol-A の 4 系統であるが、このうちの DDK と C57BL/10Sn を本実験に使用した。これらの系統についての詳細は、Staats (1976)、Wakasugi et al. (1967, 1973, 1974, 1977) を参照されたい。Mol-A は、前章で用いた Mom と同様に野生ハツカネズミ (Mus musculus molossinus) を起源とし、近交系化が進められつつある系統で、実験に用いた時点の世代数は 17 代以上であった。

使用したマウスは、実験に供する以前はすべて系統育成室で飼育されたが、この部屋の温度、湿度などの条件については、前章で述べたと同様、冬期にヒーターを用いて室温を 10°C 以上に保つ以外特別な統制はなされてな

い。また、光も自然採光を用い、人工的な光コントロールは行われなかった。実験には雄のみを使用し、日齢は恒暗条件開始時で60日から120日齢であった。なお、恒暗条件が終了した時点では、マウスの体調に異常は認められなかった。

### 装置および手続

記録装置および測定法は、前章で述べた事項とほぼ同じであったが、活動記録計は1日当たりのデータの長さを短縮できるように新しく改良されたものを用いた。マウスを1匹おづ測定ケージに入れ、環境制御箱（コイトロン）の中に取り付けた3段の棚に並べて置いた。コイトロンの中は常時25℃に保ったが、湿度はコントロールできなかった。予備実験では、4系統のマウス（DDK, C57BL/10Sn, C57BL/6J, Mo1-A）についてLD12:12（6:00-18:00 明、18:00-6:00 暗）の照明条件で7日から16日間のエントレインメントを行った。光は、タイマ

ーによ、マコントロールされた蛍光灯を用い、ケージ上面での照度は平均約700 luxであった。このような処理を施した後、恒暗条件(0 lux)へ移し、そこで得られた10日間のフリーランニング、リズムから周期を求めた。

以上の予備実験の結果からDDKとC57BL/10Sn(それぞれも個体数5匹)を選び本実験に使用した。両系統とも上述の光条件(LD12:12、照度700 lux)で16日間エントレインし、その後80日間恒暗条件でフリーランさせた。エサ、水の補給は淡い赤色光下で行い、およそ10日間隔でチェックした。このようにして記録した1日当たり24cmのデータをコピーし、1個体おつ短冊様に1日単位で切断し、各個体ごとにグラフ用紙に糊づけして全期間の活動リズムを連続して眺めうるようにした。また、周期は、10サイクルごとのリズムをもとに、1日の活動開始時を指標とする回帰直線を求め、その勾配から求めた。

## 3. 3

## 結 果

表 2 に 予 備 実 験 の 結 果 を 示 し た が、 どの 系 統 の 周 期 も 24 時 間 より 短 く、 こ の う ち 特 に DDK の 周 期 が 最 も 短 く、 と 検 定 [Aspin-Welch 法 (Snedecor & Cochran, 1967)] の 結 果 に も 有 意 な 差 が 見 出 さ れ た ( $P < 0.001$ )。 ま た DDK 以 外 の 3 系 統 間 で は、 い づ れ の 場 合 に も 有 意 な 差 は み ら れ な か っ た ( $P > 0.05$ )。

以 上 の 予 備 実 験 の 結 果 に 基 づ き、 本 実 験 で は DDK と C57BL/10Sn と を 選 び、 長 期 間 の 恒 暗 条 件 で リズム を 記 録 し た。 図 14 と 15 に そ れ ぞ れ DDK お よ び C57BL/10Sn の 活 動 リズム を 示 し た。

図 から 明 ら か な よ う に、 DDK の リズム に は 安 定 性 が み ら れ ず、 特 徴 の 異 な る 2 種 類 の リズム が 認 め ら れ た。 一 つ は 活 動 量 が 多 く、 活 動 開 始 が 明 確 で、 活 動 期 と 休 止 期 と が 明 ら か に 区 別 で き る 点 が 特 徴 的 で、 図 14 に 示 し た 個 体

では、恒暗条件移行後15日頃までと、恒暗期36日頃から56日頃までにかけてこのリズムが観察された。いま一つは、活動量が少なく、活動開始および終るが不鮮明で、活動時間帯が1日の時間帯に拡散して活動期と休止期の差が不明確であった。また、周期の長さに関しては、前者のリズムの方が後者より短いことが推測できた。

これに対して、C57BL/10Snのリズムほとんど変化せず、活動開始が明確で、活動量が多く、活動期と休止期の明確な分離が認められた。

図16、17は各個体の活動開始点を結んだものである。DDKは全個体ともリズムが安定せぬ、点線と実線で示したように2種類のリズムがみられ、実線であらわしたリズムの周期が点線で示した方より短いことがうかがえる。他方、C57BL/10Snでは安定したリズムがみられ、活動開始点がほぼ直線上にプロットされる。

図18、19に10日ごとに周期を求めた結果を示したが、DDKの実線部と点線部の周期を同一個体で比較すると以下のような値となった。個体b, 23.13hr, 23.68hr; 個体c, 22.71hr, 23.48hr; 個体d, 22.72hr, 23.52hr。なお個体aおよびdは恒暗条件移行後数サイクルでリズムが変化し、比較すべき周期が得られなかつたため省略した。また、DDKの周期が時間の経過とともに次第に長くなり、遅く傾向を示したのに対し、C57BL/10Snではほとんど変化がみられなかつた。両系統の周期をと検定に基づいて比較すると、恒暗期移行最初の10日間 ( $P < 0.01$ ) と61日から70日にかけて ( $P < 0.05$ ) 有意な差が見出された。



# (付記) 恒明条件下におけるマウスのサーカ デアン・リズム

DDKとC57BL/10Snの雄マウス(日齢約120日、個体数それぞれ4および2匹)を用いて、恒明条件でフリーランニング・リズムを記録した。記録装置および測定方法は前項と同様である。

図20にDDKおよびC57BL/10Snの記録を示した。ここに示した例は明暗サイクルの下で数日エントレインした後、17日間恒明条件(DDK, 15 lux; C57BL/10Sn, 150 lux)でフリーランさせた個体の記録である。恒暗条件の場合と違い、両系統とも位相が後方におれる、あるいは24時間より長い周期を示した。DDKの場合約24.85hr、C57BL/10Snで24.82hrである。これは恒暗条件で得られた値よりも長く、Aschoff (1959, 1960)が見出した経験則に合致した。

## 3・4

## 考 察

本研究は、恒暗条件でみられるDDKとC57BL/10S<sub>n</sub>のフリーランニング・リズムに著しい差のあることを示したものである。

DDKでみられた二つのリズムのうち、活動量が少なく、活動開始が不鮮明な点を特徴とするリズムは観察したすべての個体に出現したが、その時期は個体間で一定せず、エサや水の点検の時期とは無関係に出現した(図16、17)。また、この実験はすべての個体を同時に測定したため、外部因子にこの現象を帰因させることはむづかしく、むしろ個体内部の生理的变化に基づくと考え方がよいように思われる。最近、Daan et al. (1975) は、雄のマウスを去勢することにより、恒暗条件下のリズムの周期が長くなること、1サイクル当たりの活動量が減少すること、および活動ピー

クの活動時間帯後期への移行の三つの影響がみられたとし、またそれはテストステロン投与で回復することを報告したが、恒暗条件におかれたDDKにもこのようなホルモンのアンバランスが生じたのかもしれない。

また、Pittendrigh & Daan (1976) は、恒暗条件移行前の照明条件がその後の周期に影響することを報告し、LD12:12の自然なサイクルでもその効果はみられ、恒暗条件移行初期の周期は24時間に近く、その後次第に24時間の周期から離れてゆくことを示した。しかし、本研究でも、彼らの報告と同じようにLD12:12の照明条件で、ほぼ同様の期間エントレインしたが、恒暗条件移行初期の周期とそれ以降の周期とに大きな差を見出すことはできなかった。この結果の不一致の理由は明らかでないが、エントレインの期間を増やすことで、本研究においてもPittendrighらの示したと同様の効果があるのかもしれない可能性を否定することはできない。また、DDKでは、むしろ時間の経過とと

もに周期が24時間に近づく傾向が認められたが、これは上述したような効果が発現しにくいDDKに特有な現象であるとも考えられる。

なお、恒明条件下の周期は両系統とも恒暗条件の周期より長くなり Aschoff の法則にしたがったが、これは参考として行った実験の結果であるため、十分に議論することはできない。

## 3. 5

## 要 約

DDKとC57BL/10Snとを用いて、恒暗条件下でみられるフリーランニングリズムを調べたところ、両者のリズムに著しい差が見出された。

DDKではすべての個体に二つの異質なリズムがみられ、周期が不安定に変動したが、C57BL/10Snは安定したリズムを維持し、周期変動もほとんど示さなかった。DDKにみられた二つのリズムのうち、一つは活動量が多く、活動開始が明確で、活動期と休止期が明確に区別できた。いま一つは、活動量が少なく、活動開始、終了が不鮮明で、活動期と休止期の差が不明瞭であった。また、同一個体で二つのリズムの周期を比較みると、前者の方が後者より短い値を示した。

なお、恒明条件下の周期は、両系統とも恒暗条件の場合より長く、いわゆる Aschoff の法

則にしたがったことが明らかであつたが、サンプルも限られるために、結果について十分議論することはできなかった。

表 2  
各系統における周期の長さ  
(平均値±標準誤差)

Strain	N	Free-running period (hr)
DDK	25	22.94 ± 0.05*
C57BL/6J	21	23.59 ± 0.03
C57BL/10Sn	10	23.47 ± 0.04
Mol-A	6	23.66 ± 0.09

\* significantly (  $p < 0.001$  ) different from the other three strains, based on t-test of Aspin-Welch method.  
These data were obtained in the preliminary experiment.

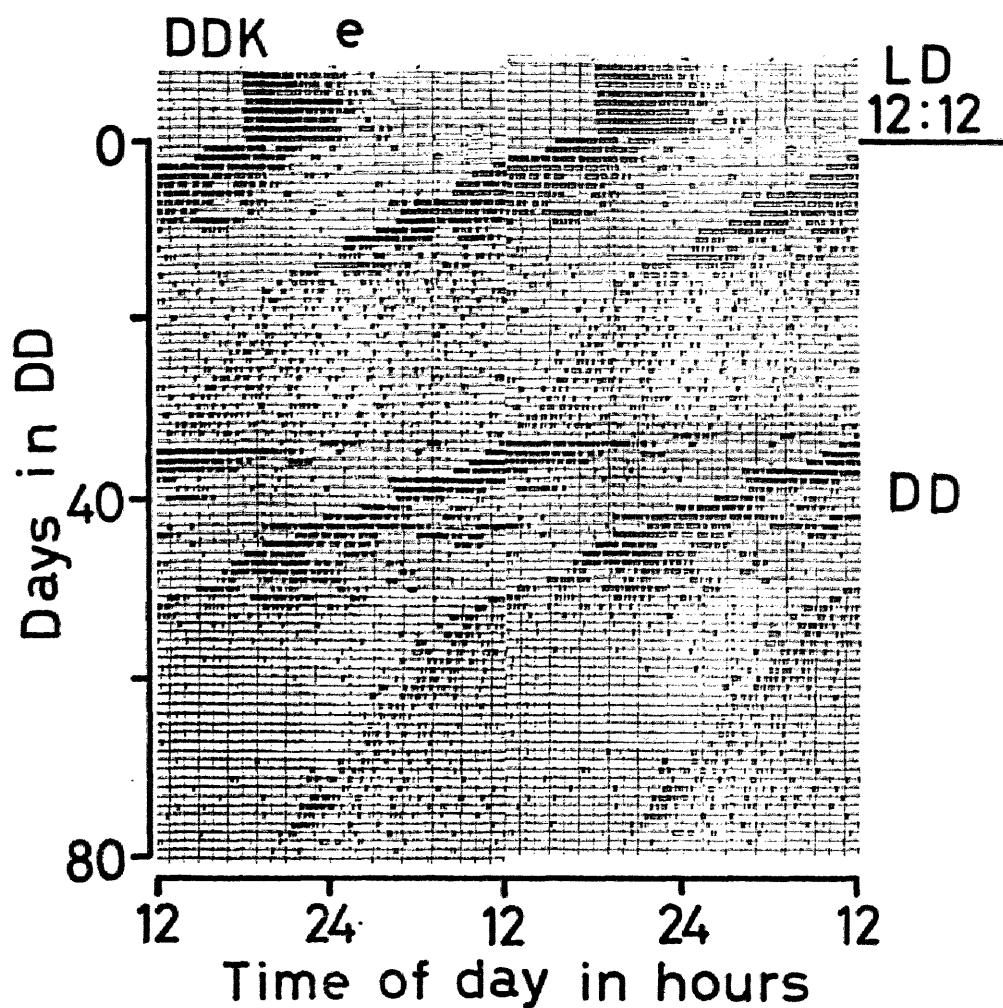


図 14 DDKマウス(e)のサーカデアン・リズム。  
見やすくするため、同じ記録も二つ左右に並べた。



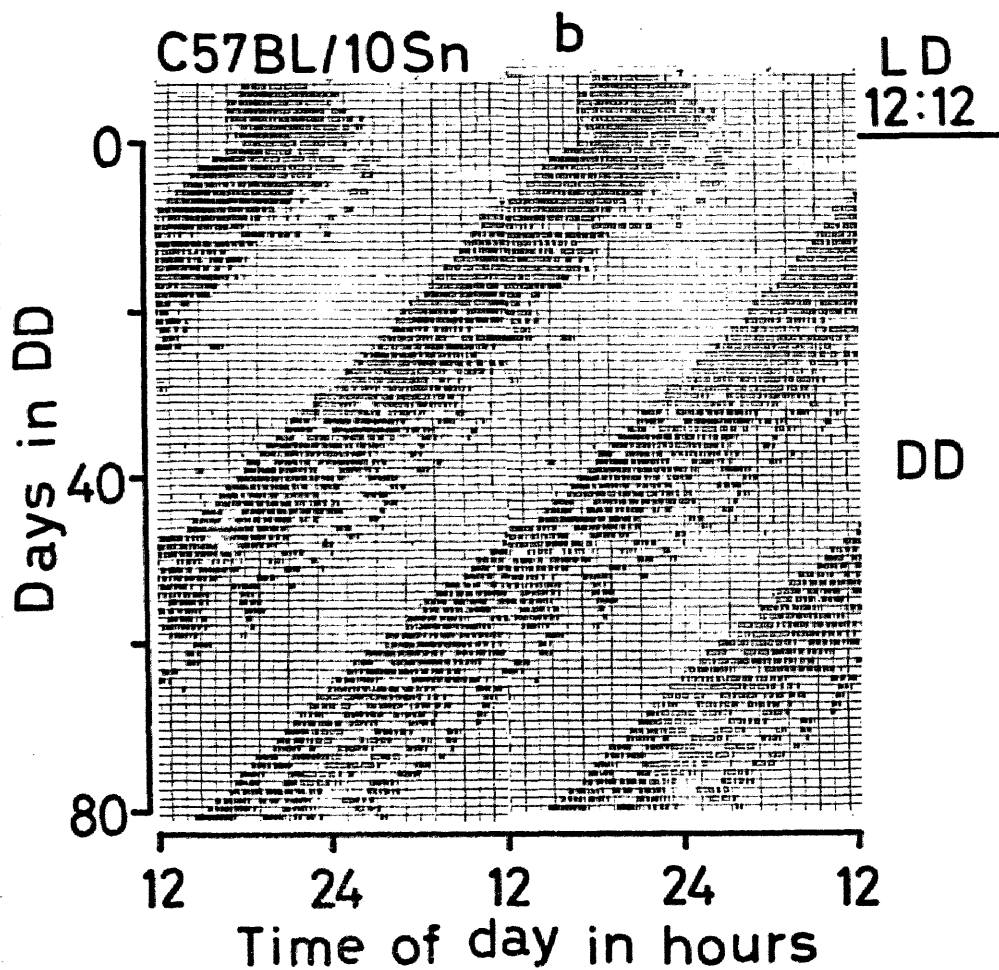


図 15 C57BL/10Sn マウス (b) のサーカ  
ディアン・リズム、見やすくするため、同じ記録を  
左右に並べた。

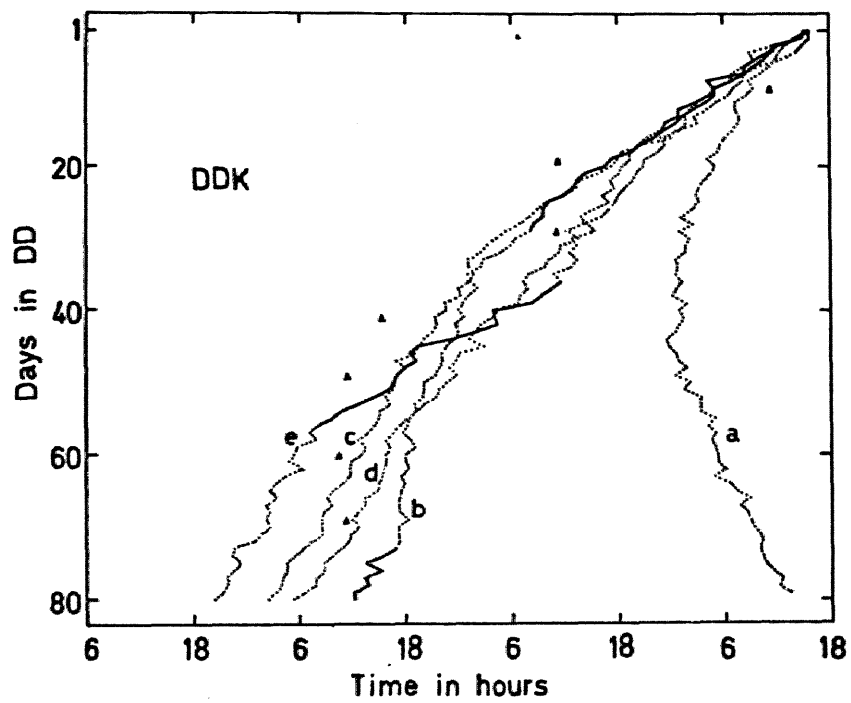


図 16 DDK の各個体の活動開始点を結んだもの。点線および実線はそれぞれ活動開始が鮮明な時および不鮮明な時を示す。▲はエサ、水の補給時を示す。アルファベットは各個体を表示する。

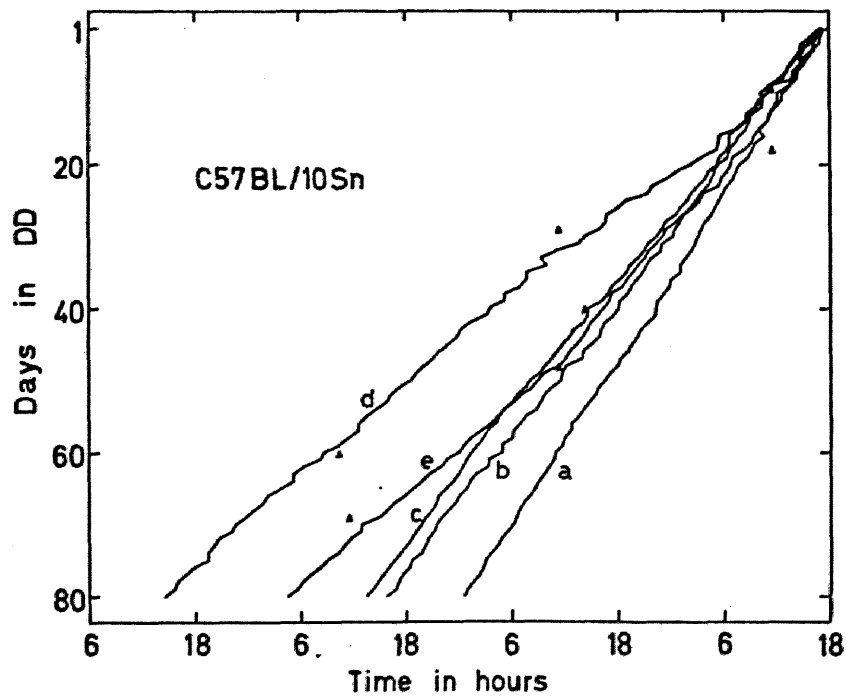


図 17 C57BL/10Sn の各個体の活動開始点を結んだもの。▲はエサ、水の補給時を示す。アルファベットは各個体を表示する。

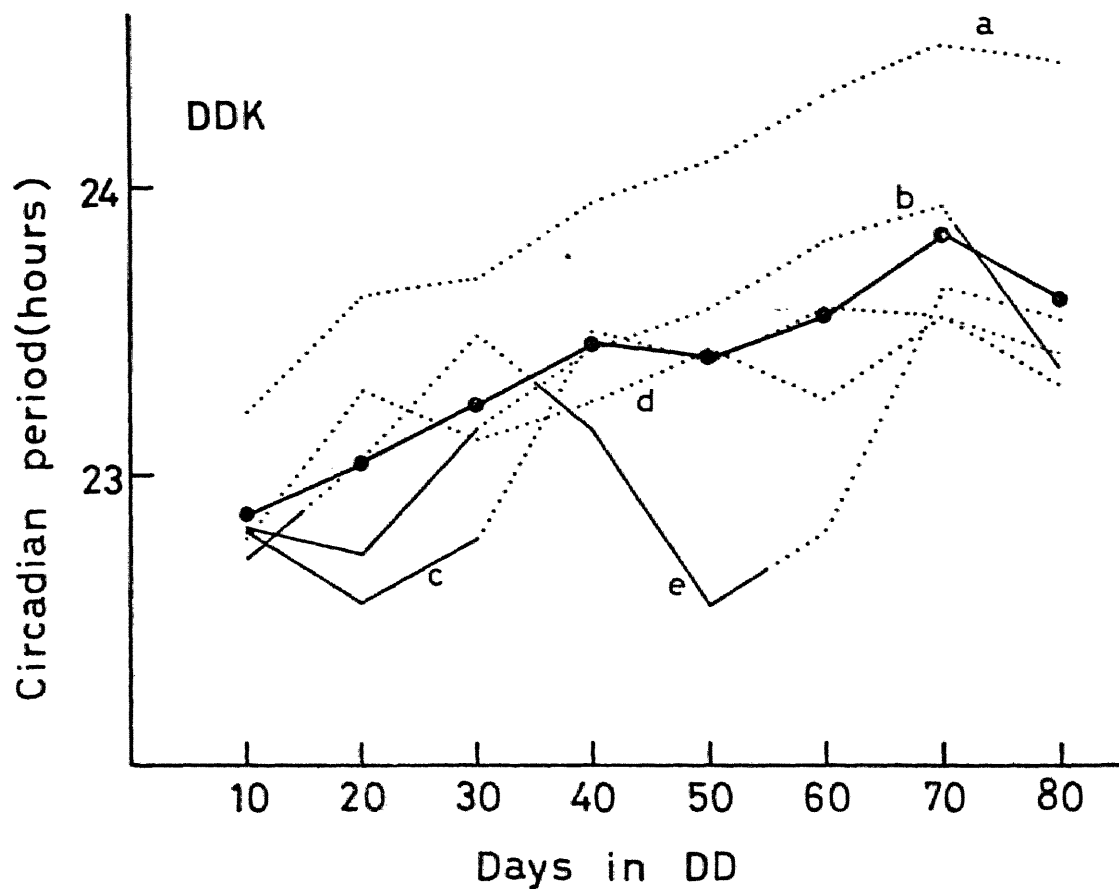


図 18 DDKマウスの周期変化. 周期は10日単位で求めた. 実線および点線はそれぞれ活動開始の鮮明な時および不鮮明な時を示す. アルファベットは各個体を表示する. 太線は平均値.

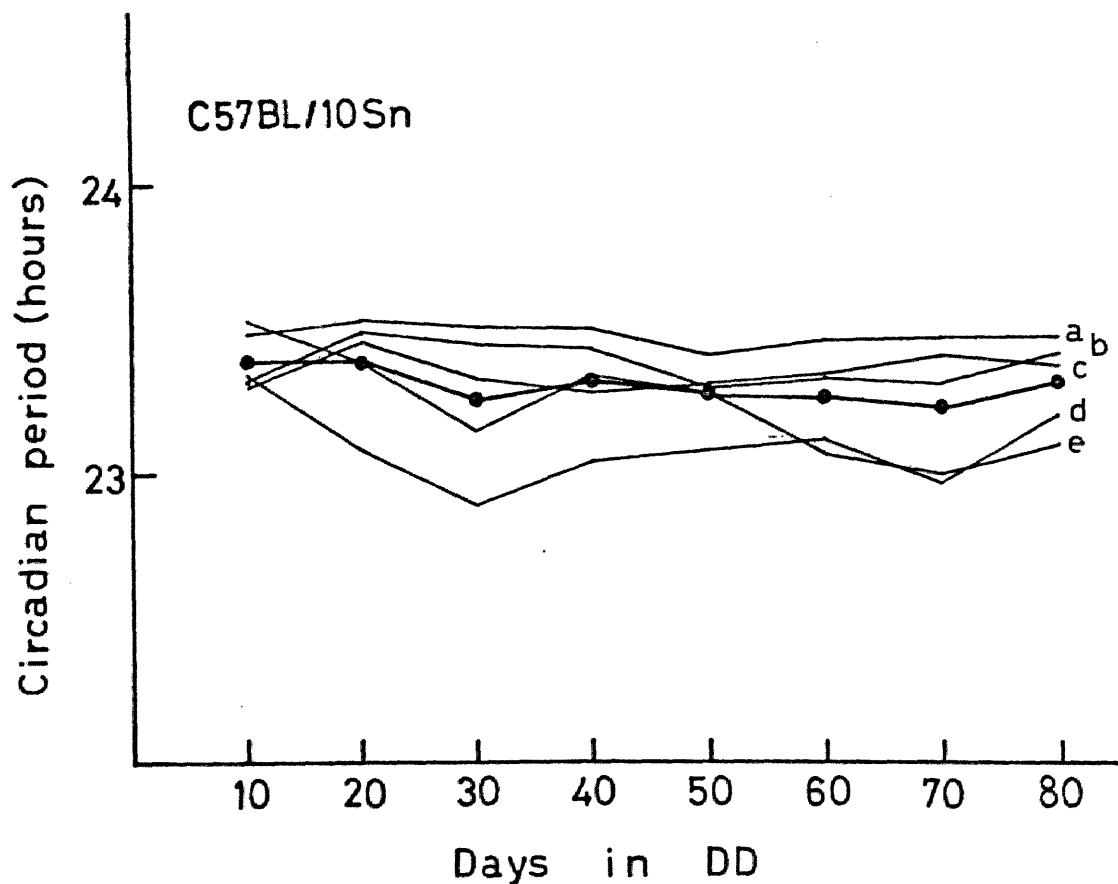
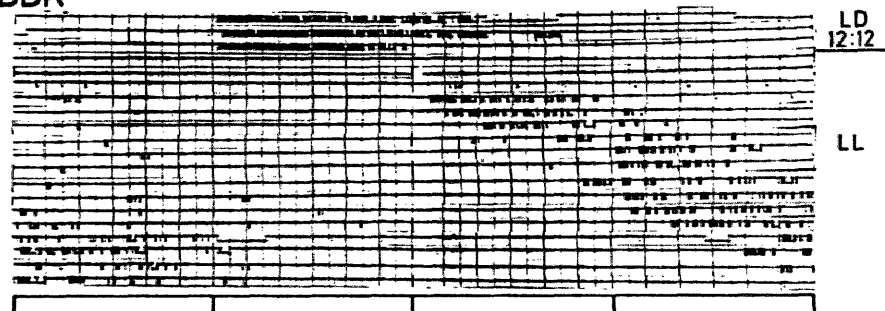


図 19 C57BL/10Snマウスの周期変化. アルファベットは各個体を示す. 太線は平均値.

DDK



C57BL

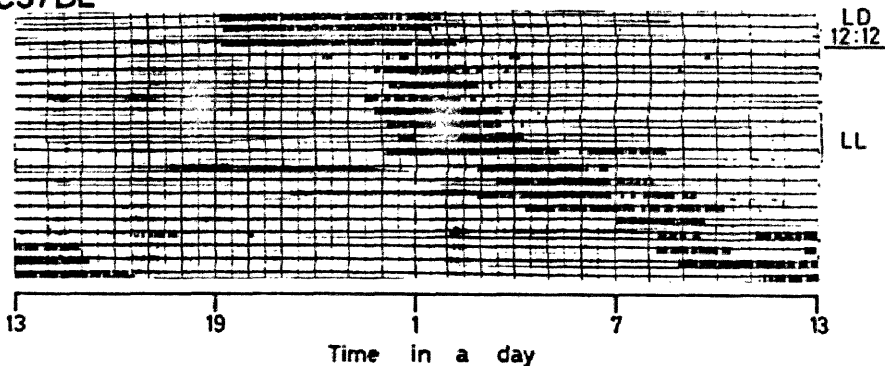


図 20 DDK および C57BL/10Sn マウスの恒明  
条件下におけるサーカディアンリズム。DDKは  
15 lux LL、C57BLは150 lux LL。

## 4.

日周リズムにおよぼす視覚系突然  
変異遺伝子の影響

## 4. 1

## 緒 言

先に述べたように、外界の手がかりのない恒常環境におかれた生物が約24時間の周期を保ち、リズムをえがく場合、これをサーカディアン・リズムと呼ぶ(Halberg, 1959)。サーカディアン・リズムは生物の自律的振動を反映したものであるが、24時間の明暗周期が与えられると、正確にそれに同調してリズムを刻むようになる。哺乳類以外の脊椎動物では、明暗サイクルを眼以外の光受容器によっても検知できることが知られているが(Adler, 1969, 1971; Underwood & Menaker, 1970; Menaker, 1968; Me-

maker & Underwood, 1976) 、哺乳類ではその可能性を示唆した1, 2の報告(Wetterberg et al., 1970a, 1970b; Lisk & Kannwischer, 1964)を除き、一般に光の受容器は眼に限られる。

眼による光刺激の受容の最初の過程は、視細胞に含まれる視物質の光吸収である。光を吸収した視物質は光化学変化を起し、それに伴う一連の物理的・化学的变化の後、視細胞から受容器電位が発生する。この電位は網膜の神経細胞群によつて変形され、最終的に神経節細胞でインパルスとなつて視神経を経て中枢へ伝えられる(吉沢, 1975)。ラットで調べられた視神経から中枢へ向かう視覚路には、第一次視覚路、上副視覚路、下副視覚路のほか、網膜から直接視床下部の視交叉上核に達する網膜視床下部視覚路があることが知られている(Moore, 1974; 井深・川村, 1976)。

なかでも明暗リズムの同調に必要な経路は網膜視床下部視覚路で、この線維の終える視交叉上核を両側性に破壊すると、明暗サイクル

ルの同調のみならず、サーカディアン・リズムそのものも消失してしまうことが最近続々と明らかにされてきた (Moore & Eichler, 1972; Moore, 1974; Stephan & Zucker, 1972; Ibuka & Kawamura, 1975; Ibuka et al., 1977; Stetson & Watson-Whitmyre, 1976)。さらに、外側膝状体のレベルを両側性に大きく破壊し、第一次視覚路、上副視覚路を遮断すると、明暗弁別などの学習行動が損われ、行動的にはめくらとたそ (Chase et al., 1969) が、明暗サイクルへの同調は依然として可能であることも知られてゐる (Moore & Klein, 1974; Ibuka et al., 1977)。

このように、視覚系の一部に生物時計の座が存在するとすれば、視覚系異常を伴う突然変異マウスを用いることにより、サーカディアン・リズムにも異常を示す突然変異遺伝子を発見できるかもしれない。

そこで、4種の視覚系異常突然変異遺伝子を用いて実験を行った。まず最初は、網膜の視細胞が消失する rd 遺伝子を用いて、迴転力

ゴ活動を指標とした日周リズムの明暗サイクルへの同調について調べ、Zeitgeberとして必要な明るさの閾値を推定した。次に、遺伝的小眼症を伴う3種のミュータント系マウスのリズムを検討した。



## 4・2

Zeitgeber として有効な照度閾値の推定  
— rd 遺伝子の影響 —

## 4・2・1

## 序

既に述べたように、網膜から脳内に進入する形態的に分離した視覚路は、それぞれ機能的にも異なった役割を担っていると考えられるが、それでは網膜においても、明暗サイクルの検知あるいは形態知覚に特異的に関与する光受容器が存在するのであろうか。McGuire et al. (1973) は、ラットの体温リズムの明暗サイクルへの同調をさまざまな波長の光を使って調べ、最も効果的な波長は530nm 近くの緑色光で、赤色光と紫外線は最も効果が弱いとした。さらに、この関係はロドプシンの吸収

スペクトルとよく一致していることから、リズムの同調に使われている光受容器は、ロドプシンの含まれている桿体であろうと推測した。また、ラットの松果体の *hydroxyindole-O-methyltransferase* (*H1OMT*) の活性は、網膜から下副視覚路、内側前脳束を経て交感神経上頸節から松果体に入る線維によってコントロールされているといわれる (Moore et al., 1967, 1968) が、Cardinali et al. (1972) は、*H1OMT* の活性を抑制する作用スペクトルもロドプシン吸収スペクトルとよく一致することから、桿体が光受容器として働いていると報告した。一方、連続照明処理によって桿体が退化したラットを用い、Dunn et al. (1972) は血中コルチコステロンレベルの日周変動を調べ、桿体が完全に消失した場合でも明暗サイクルに同調したリズムがみられたとし、桿体以外の細胞にも光受容機能があると報告した。また、このように桿体の消失したラットは、明暗サイクルの検知のみならず、明暗の弁別学習も可能なこと

が知られている (Bennett et al., 1972; Anderson & O'Steen, 1972)。

以上のように、明暗の弁別や明暗サイクルの検知にたずさぬ光受容器の機能を調べたり、あるいはそれぞれの機能に特異的に関与する光受容器があると考えれば、それを同定したりするためにも視覚系突然変異の利用は有効である。ことに rd (retinal degeneration) 遺伝子は、網膜の桿体を生後間もなくして退化消失させる効果をもち、その利用価値は高い。

この遺伝子 (rd) は、Brückner (1951) により発見され、その後 Tansley (1951, 1954)、Sorsby et al. (1954)、Karli (1952)、Noell (1958)、Caravaggio & Bonting (1963) などにより、また最近では Blanks et al. (1974)、Dräger & Hubel (1978)、Carter-Dawson et al. (1978) らにより、組織学的、生理学的あるいは行動学的に詳しく調べられた。この遺伝子は多くの近交系マウスにみられるが (Fuller & Wimer, 1966)、なかでも 3H は古くから有名である (Dunn, 1954)。Tansley (1951, 1954)

によると、rd遺伝子を有するマウスの網膜は生後13日目までは正常と変わりなく発達するが、その後視細胞層に変性が始まり、28日目までにrod layer および outer nuclear layer を含め視細胞層全域が消失するとされている。また、Sidman & Green (1965b) は遺伝子分析の結果、rd遺伝子は第XVII連鎖群 (No.5 染色体) に属すると報告した。このように桿体の消失した網膜でも、水平細胞や神経節細胞は依然として正常のまま残るが、Karli (1952) は、Yerkes の弁別装置を用いて、桿体が消失した後でも明暗弁別の可能なことを示した。また、Nagy & Misanin (1970) は3Hについて、Visual-cliff test での成績 (奥行視) およびオープンフィールドでの照度による活動量の違いを各日齢ごとに比較した。その結果、奥行視は40日目までは可能であるが、その後不可能になること、オープンフィールドの明暗による活動量の差異は40日以降も明らかで、100日齢でもみられることを報告した。さらに、Bovet et al. (1969)

は、CHについて、シャトル箱で光を条件刺激とした回避学習を調べ、成績は劣るものの学習は成立すると報告した。CHについての同様の研究は、Lindzey & Winston (1962)、Winston (1963)、McLearn (1958, 1965)、Wimer & Weller (1965)、Fox (1965)、Frank & Kenton (1966) など試みているが、それらの結果でも、一般に桿体が消失しても何らかの光受容が行われていることを示している。また、明暗サイクルへの同調も桿体の消失で不可能となるわけではなく、明暗サイクルに同期した活動リズムは、CHを用いた牧野・関口 (1975) や筆者の実験 (本論文2) などで認められており、桿体以外の光受容器の存在が示唆されている。そして、現時点ではそのような光受容細胞は同定されていないし、果たしてそれがどの程度の光感受性を有しているかも明らかでない。

そこで筆者は、rd遺伝子をもつ個体について、明期の照度を操作することにより、得られる活動リズムの変化から、光感受性を調べ

た。

## 4・2・2

## 材料および方法

動物

C3Hf/He ( $N=20$ ) および C57BL/6J ( $N=9$ ) の雄を用い、実験開始時の日齢は、C3Hで約120日から300日、C57BLで約90日から180日であった。実験開始前は、すべて通常の飼育室で繁殖飼育した。

装置および手続

測定装置は前章で述べたものと同じである。測定は、実験室内に設置したシールドボックスで行った。ボックス内の温度はほぼ $25^{\circ}\text{C}$ であったが、湿度はコントロールできなかった。どのマウスもLD 12:12 (6:00点灯、18:00消灯) の明暗サイクル下で測定したが、暗期は常に一定に保ち(照度  $0\text{ lux}$ )、明期の照度水準を、C3Hでは  $100\text{ lux}$ 、 $10\text{ lux}$ 、 $5\text{ lux}$ 、 $1\text{ lux}$ 、 $0.1\text{ lux}$ 、

CS7BL7では100 lux、10 lux、1 lux、0.1 lux、0.01 luxの各段階に変化させた。光源は測定ケージ上方に取付けた10 Wの蛍光灯を用い、白紙で光源をふおうとして明るさの調節を行った。また、照度は測定ケージ内部の回転カゴ上部で求めたが、低照度の場合には光源近くの明るさを照度計（東芝光電池照度計、SPI-71形）により求め、計算により回転カゴの位置での明るさを推定した。全個体について、必ずしもすべての明るさで測定したわけではないが、どの個体も照度の高い方の測定から始め、後に低い照度へ移して測定した。記録したリズムは、前章と同様な方法によりまとめ、各々の照度でのマウスの活動開始と消灯との時間差、すなわち位相角差（phase-angle difference）を求めた（+は消灯の前から活動開始したことを意味し、-はその逆を意味する）。また、一つの明るさで平均して約14日間のリズムを記録したが、phase-angle differenceは少なくとも7日間と比較的に安定したリズムをもとに



求めた。さらに、明暗サイクルへの活動リズムの同調を指標として、Zeitgeber として必要な明るさの閾値を推定したが、これは各々の照度で明暗サイクルへ同調した個体の観察個体に対する百分率を求め、50%の同調がみられた照度をもって閾値と定めたものである。

## 4・2:3

## 結 果

図21にC3HおよびC57BLの活動リズムを示した。C3Hは5 luxまでは完全に明暗サイクルに同調したが、その後、1 luxに照度が低下すると同調できなくなり、フリーランの状態となり、た。一方、C57BLは、0.01 luxでも同調することができた。しかし、どちらの系統も照度の低下に伴って活動開始時刻が早まる傾向がみられ、暗期に先立って活動を開始するようになり、た。このことは、消灯と活動開始との *phase-angle difference* を各照度で比較した図22によく示されている。両系統とも照度の低下に比例して値が増加してゆくが、C3Hでは、100 lux から 1 lux にかけてほぼ直線的にその値が上昇し、C57BLでは、100 lux を除いて 10 lux から 0.01 lux にかけて照度には比例した増加がみられた。また、同一照度でC3HとC57BLの *phase-angle difference* の平均値

を比べると、すべての照度に関してC3Hの方がC57BLをうねまね、たが、この検定の結果は、10 luxで有意差 ( $P < 0.05$ ) が見出された以外、その他の照度では統計的に有意な差を認めることはできなかつた ( $P > 0.05$ )。

図23は、各照度における明暗周期同調個体の割合を示したものである。100 luxと10 luxでは両系統とも100%の同調がみられたが、その後C3Hは5 luxで92.3%、1 luxで31.5%と急激な減少を示し、0.1 luxでは17個体中1個体の同調も観察することができなかつた。一方、C57BLでは、1 lux以後フリーランした個体は1個体のみで、0.1 luxで85.7%、0.01 luxで83.3%の同調率を示した。そこで、50%の同調がみられた照度をZeitgeberの閾値と定めると、C3Hで1 luxと5 lux間には、C57BLでは0.01 luxより下にはそれぞれの閾値を推定することができた。

## 4・2:4

## 考 察

C3Hマウスのリズムは、桿体の消失にもかかわらず明暗サイクルに同調した。哺乳類では光の受容は眼に限られるといわれ、眼球を摘出された動物は、明暗サイクルの下でもフリーランニング・リズムを示す(Richter, 1965)。したがって、C3Hの明暗サイクルの検知は、眼を介して行われているとは疑う余地がない。また、C3Hの桿体は、生後28日頃までに消失すると言われているため、本実験では網膜の変性が十分進行していると思われる120日から300日齢のマウスを使用した。このため、眼を介して行われる光の受容が桿体の働きによるものとは考えにくく、事実、1 luxの明暗サイクルに同調したC3Hマウスの網膜を、光学顕微鏡および電子顕微鏡で観察した結果(名古屋大学医学部、鬼頭純三博士からの私信)から

も、桿体の完全消失が確認されている。したがって、C3Hマウスについて得られた結果は、網膜内に存在する桿体以外の光受容器によるものと考えられる。

最近、Carter-Dawson et al. (1978) は、rdマウスの網膜を光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いて詳細に調べ、新しい知見を発表した。彼らによると、マウスの網膜には視細胞として桿体と錐体が存在し、rd遺伝子による細胞変性現象は両視細胞におよぶが、変性の進行速度は両者でかなり異なるという。すなわち、桿体の変性は若い時期から始まり、生後49日頃までに完全に消失するが、錐体の変性は徐々に進行し、生後18ヶ月を経ても完全に消失することはないという。このことから、C3Hの光受容が錐体によって行われている可能性を否定することはできないが、あるいは双極細胞、神経節細胞など、視細胞以外の細胞そのものが直接光に応答する可能性も考えられる。その他、鳥類では、古くから脳内に直接

光を感じるニューロンが存在することが知られており (Benoit, 1935, 1964)、またラットでも、視床下部に同様なニューロンが存在することが示唆されている (Lisk & Kannwischer, 1964)。これにしろ、Zeitgeber の閾値の比較で、桿体を消滅した CH が c57BL より 100 倍以上高い値を示した事実は、明暗サイクル検知にたずさわる光受容器には、少なくとも桿体が含まれていることを物語るものである。

また、明るさの減少に比例して phase-angle difference が増加する現象がみられたが、この結果は、内因性リズムが照度変化に比例した反応を示すことをあらわしたものとみることが出来る。この現象は、既に、Aschoff & Wever (1962)、Pohl (1976) により報告されており、本実験の結果も彼らの結果とよく一致した。

## 4・2・5

## 要 約

遺伝的網膜変性症として知られ、生後間もなくして桿体が退化消失する C3Hf/He マウスと正常網膜の C57BL/6J とを用いて、迴転カゴ活動を指標とした日周リズムの明暗サイクル(LD 12:12、D は常に 0 lux、L は 5 段階の照度を用いた)への同調を調べ、Zeitgeber として必要な明るさの閾値を推定した。

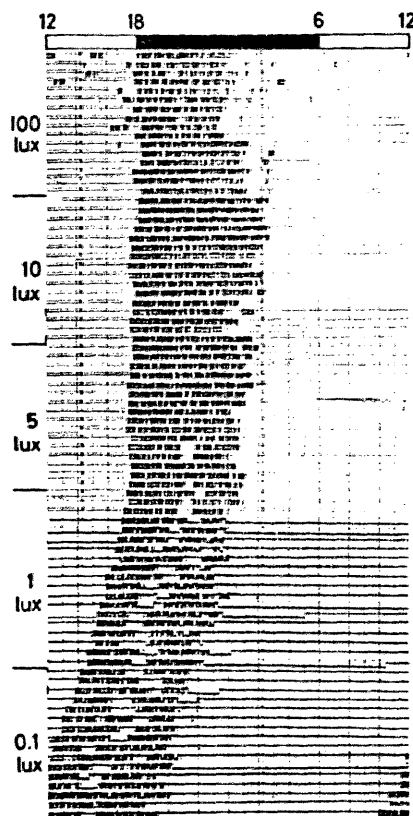
その結果、C3H は 1 lux と 5 lux の間に、C57BL は 0.01 lux より下にそれぞれ閾値を推定でき、少なくとも 100 倍の違いがみられた。この結果は、明暗サイクル検知にたおされる光受容器には桿体が含まれることを示すが、C3H が桿体の完全消失にもかかわらず明暗サイクルに同調したことから、桿体以外にも明暗変化に応答する細胞が存在することが明らかとなった。

また、両系統に共通して、照度の減少に伴

、活動開始と消灯との位相角差 (phase-angle difference) が増加する傾向、すなわち、活動開始時刻が早まる傾向が認められた。



C3H



C57BL

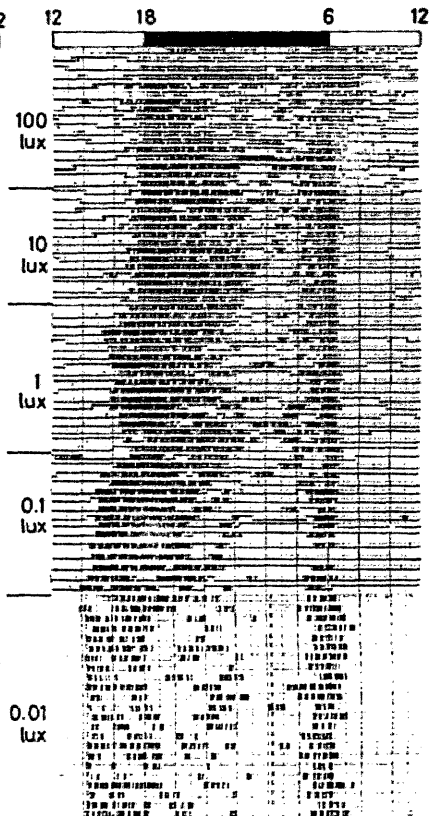


図2/ 明期の照度変化に伴う活動リズムの変化

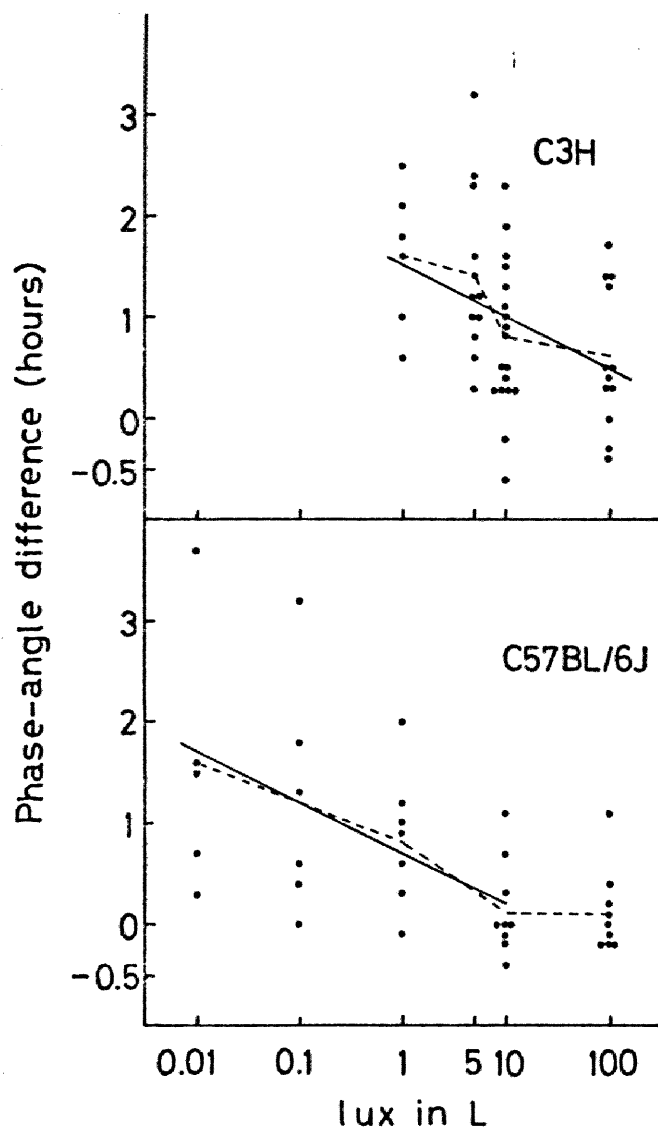


図 22 明期の照度変化に伴う  
 phase-angle difference の変化。実線  
 は回归直線。破線は各照度におけ  
 る平均値を結んだもの。  
 phase-angle difference + は light-  
 off に先行して活動を開始したこ  
 とを示し、- は light-off 後に活  
 動を開始したことを示す。

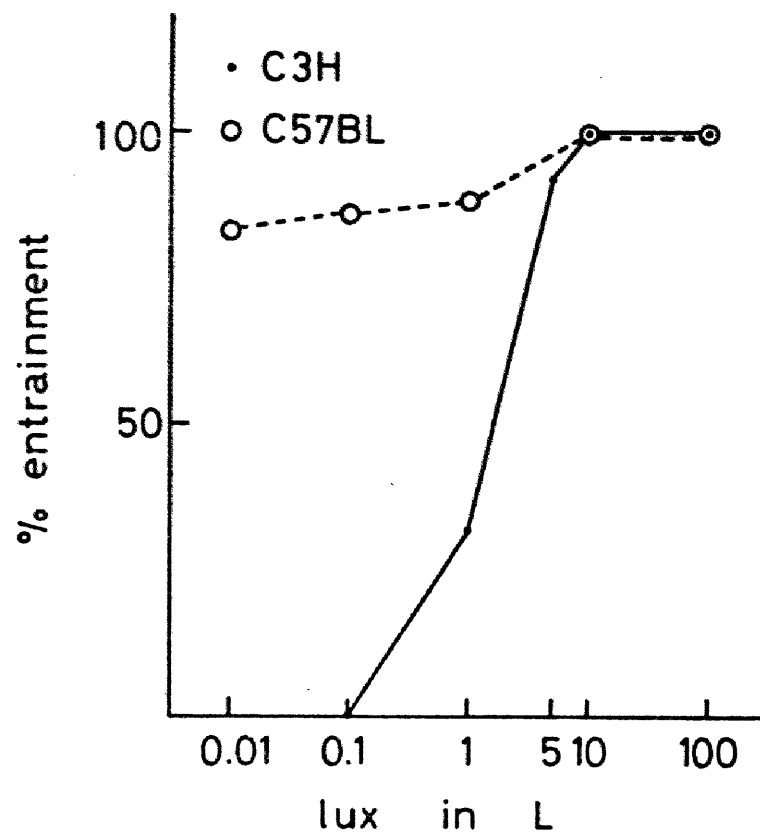


図 23 明期の照度変化に伴う明暗サイクル同調率の変化

## 4・3

## 日周リズムにおよぼす小眼症遺伝子

mic, Elo, Ctsの影響

## 4・3・1

## 序

前項で調べた rd 遺伝子は、サーカディアン・リズム発現に直接影響を与えるのではなく、むしろ光の感受性を左右する効果を示すものであった。これは、rd 遺伝子による効果が網膜の視細胞に限局されたためで、サーカディアン・リズム発現に不可欠な部位は正常に保たれたためと考えることができる。そこで、本項では、視覚系のなかでも視細胞以外の部位に異常のみられる3種類のミュータント系マウス (mic, Elo, Cts) を用いてリズムを調べた。

mic遺伝子は、DDKマウスにX線照射して得られた常染色体上の劣性単一遺伝子で (kashiwaba & kondo, 1958)、kimura (1969) によると、この遺伝子により無眼症や小眼症が発症し、白内障、網膜、視神経の萎縮などの異常が認められるという。

Elo および Cts は、ともに水晶体の形態形成を阻害し、小眼症を発症する常染色体上の優性単一遺伝子であるが、前者はヘテロで小眼となるが、後者はヘテロで白内障、ホモで小眼および白内障を併発する (織田ら, 1975; 大島ら, 1968)。また、Elo による作用は水晶体に局限されるようで、視神経および網膜など、水晶体以外の眼組織の組織学的異常は認められない (織田、亀山, 1975)。

## 4・3・2

## 材料および方法

動物

実験に用いたミュータント系の遺伝子型および個体数を以下に示す。mic/mic ( $N=3$ )、Elo/+ ( $N=2$ )、Cts/+ ( $N=1$ )、Cts/Cts ( $N=1$ )。日齢は60日以上、雄を中心として用いたが、micに関しては、1例だけ雌を用いた。また、micは異常の程度に広範な変異がみられるので、外見から判断して殆ど無眼に近い個体を選んで用いた。

装置および手続

記録装置、測定法およびデータのまとめ方は、前章の事項とほぼ同じである。

各々のマウスを最初LD12:12 (6:00-18:00 L, 18:00-6:00 D) の照明条件で、次いで恒暗条件 (0 lux) に移しリズムを記録した。光源は蛍光灯

を用い、明るさは約700 luxであった。温度は約25°C一定であったが、湿度は制御していない。また、エサ、水は自由摂取とした。

## 4. 3 : 3

## 結 果

得られたリズムを検討したとニ3、micホモの1個体(無眼)にのみ異常を認めた(図24)。この個体は、明暗サイクルにもかかわらず、恒暗条件の時と同様にフリーランニング・リズムを示した。また、別のmicマウスでは正常マウスと変わりなく、明暗サイクルに同調した後、恒暗条件でフリーランニング・リズムを示した(図25)。

El<sub>6</sub>/+、Cts/Cts、Cts/+の各遺伝子型のマウスも同様に明暗サイクルで同調、恒暗条件でフリーランシ、サーカデアン・リズムに異常は認められなかった(図26、27、28)。



## 4・3:4

## 考 察

mic遺伝子によって発症する眼の異常は一樣でなく、広範な変異の認められることは、Kimura (1969)により報告されているが、本実験でも、3個体の micマウス中1個体にのみ異常が認められた。この個体は、外見からは完全な無眼症で、この場合おそらく明暗サイクルの検知に関与する網膜視床下部視覚路が完全に遮断されたものと考えられる。しかし、この例ではサーカデアン・リズムが消失したり、乱れたりするなどの異常はみられず、そのリズムは眼球を摘出された動物が示すリズムと変わりがない (Richter, 1965)。したがって、網膜視床下部視覚路終末の視交叉上核へは異常がおよばなかったものと考えられる。

最近、Silver (1977) は、無眼症マウスの視交叉上核の形態形成異常について報告したが、

彼はその報告の中で、一部無眼症マウスに24時間の活動リズムが完全に消失した例がみられたと述べている。したがって、micマウスをさらに検討すれば、サーカデアン・リズムそのものに異常のみられる例を得ることができるかもしれない。

また、EloやCtsマウスのリズムには異常が見出されなかったが、これは、これらの遺伝子により、発症する小眼症の第一次的原因が水晶体の形成異常にあるからで、網膜や視神経は正常のまま保たれるからと考えられる。

## 4・3:5

## 要 約

小眼症を発症する3種類の突然変異遺伝子 mic、Elo、Cts を用いて、リズムへの影響について調べた。その結果、mic ホモの1個体（無眼）に明暗サイクルの下でフリーランする例が見出された。しかし、サーカディアン・リズムそのものが消失したり乱れたりするなどの異常はみられず、これは、明暗サイクルの検知に関与する網膜視床下部視覚路が遮断された結果と考えられた。

また、Elo、Cts に関しては、異常を認めることはできなかった。

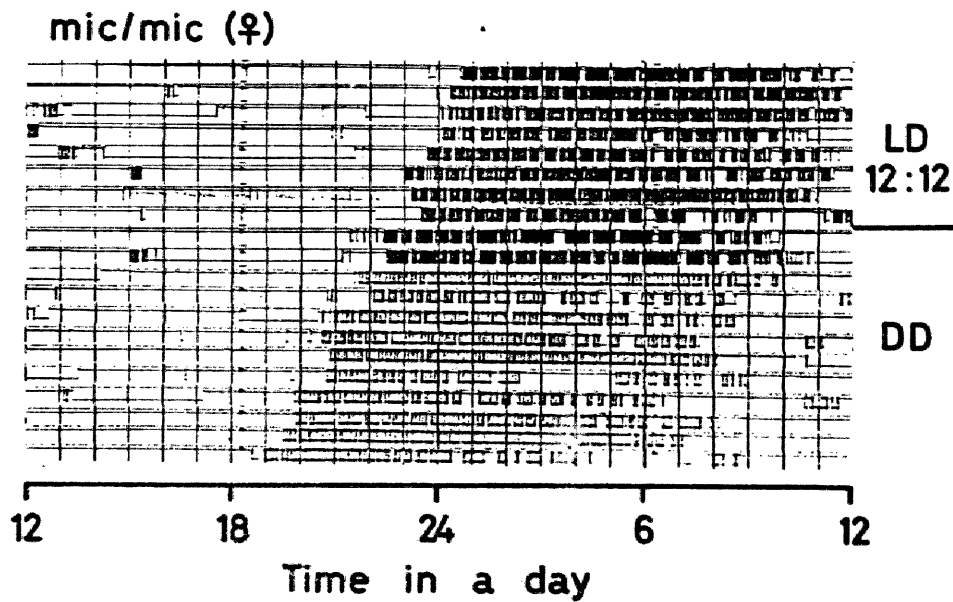


図 24 mic/mic マウスの活動リズム  
明暗サイクル下でもフリーランニク・リズムを示す  
ことに注意。

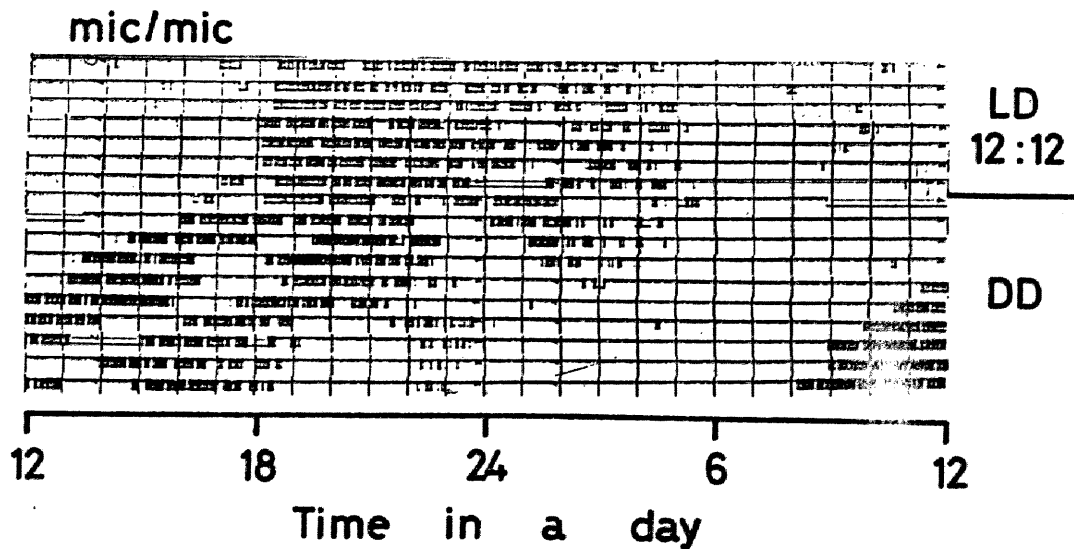


図 25 mic/mic マウスの活動リズム  
この個体は 明暗サイクルに同調したリズム  
を示している。

Elo/+

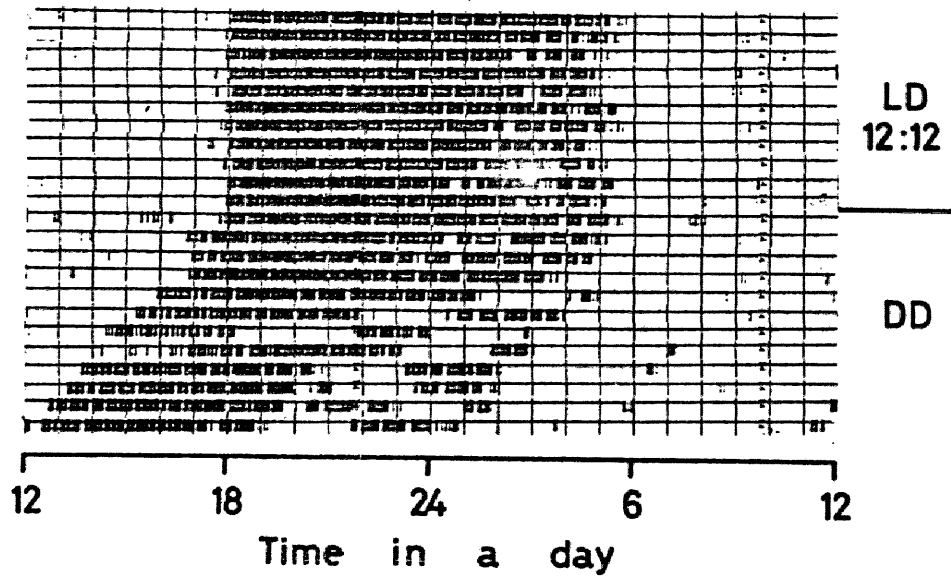


図 Z6 Elo/+ マウスの活動リズム

Cts/Cts

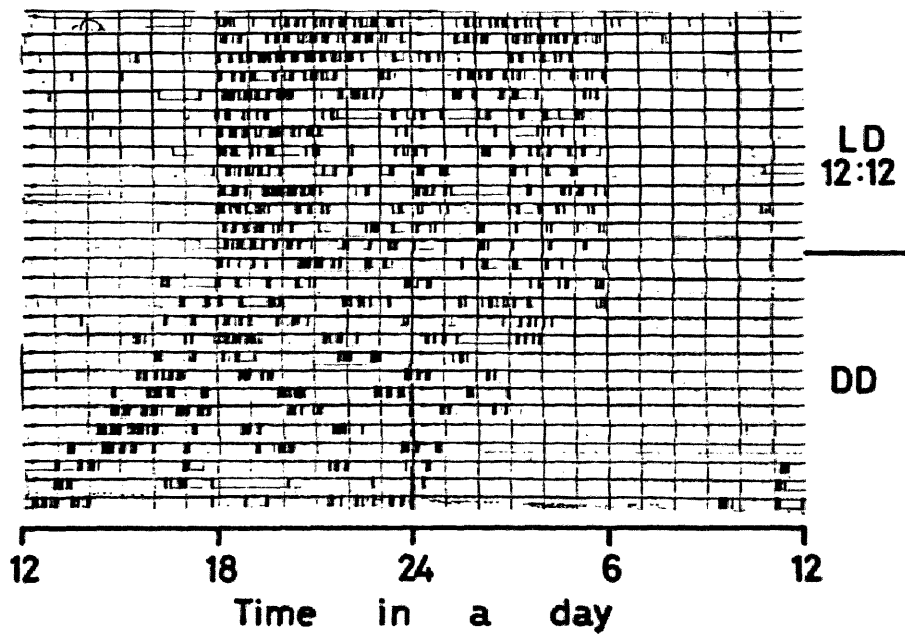


図 27 Cts/Cts (小眼および白内障を発症)  
マウス の 活動リズム

Cts/+

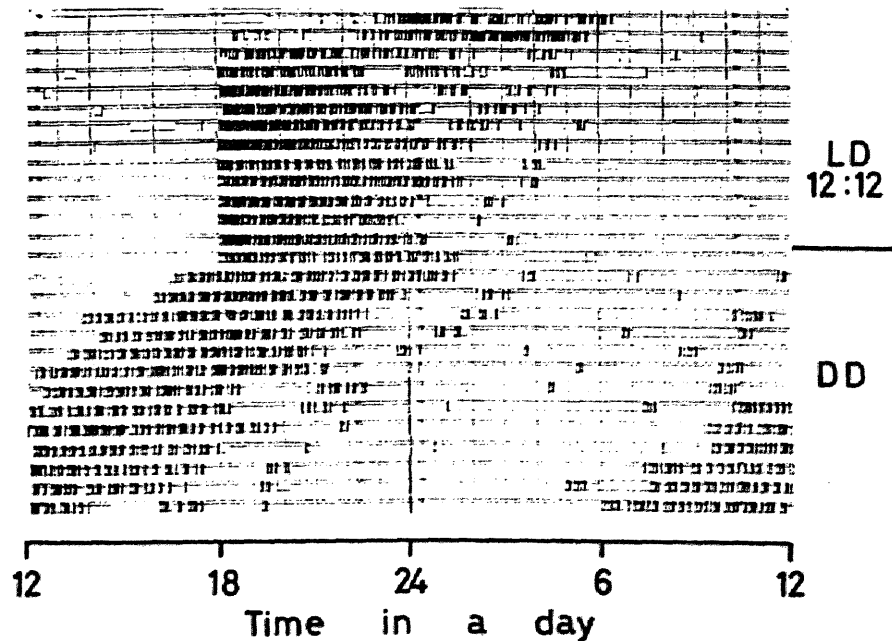


図 28 Cts/+ (白内障を発症) マウス  
の 活動リズム

## 総合考察

サーカディアン・リズムは、遺伝的にそなわっているもので、発生発育の段階で学習によって獲得されたものではない事實は、既に、Aschoff & Meyer-Lohmann (1954)、Aschoff (1955)、Hoffmann (1957)らの示した研究から明らかである。筆者は、種々の近交系マウスおよびミュータント系マウスを用いて、日周リズムのパターンに影響をおよぼす要因の一つとして、遺伝要因が重要であることを明らかにした。

生物時計の構造は、いまだその実体が明らかにされていないが、基本的な構造は、以下に示す三つの系に分類できるものと思われる。

まず、外界の明暗サイクルの検知にたおされる光受容系である。哺乳類の場合、一般に眼とそれに続く網膜視床下部視覚路がこれに

該当すると考えられる。次に、外界の明暗サイクルに同調する性質をもち、恒常環境の下では自律的に振動する、いわゆる振動系と称されるものである。ごく最近、視床下部に存在する視交叉上核がこれに該当するという確証が得られた (Inouye et al., 1978)。またさらに、そこで発生したサーカディアン・リズムの情報を、最終的には行動にまで発現させる複雑な伝達系を考えなければならない。

行動を指標として日周リズムにおよぼす遺伝要因を考える時、その要因が上に示した過程のどこに作用したかを考えることが重要である。そこで、それぞれの系ごとに、本研究で得た実験結果を考察した。

まず最初に光受容系について考えてみたい。ここに含まれるものとして、本論文の最初の項に示したアルビノ遺伝子の効果、また最後に示した視覚系突然変異遺伝子による効果をあげることができる。

一般に、アルビノマウスは明期の活動抑制



が顕著であつたが、これはアルビノがメラニン色素形成能を失っているため、網膜の色素上皮細胞や虹彩に色素を欠き、そのために光感受性が高まり行動の抑制がもたらされたと解釈することができる。

また、網膜の神経節細胞から出た視神経は、脳内の外側膝状体へ両側性に投射するが、その際、同側へ投射する線維と反対側へ投射する線維の割合が網膜色素と密接な関連があることが知られている (Lavail et al., 1978)。ことにアルビノ動物の視覚路異常は有名で、一般にアルビノ動物に共通して、同側へ入る線維が正常動物に比べ少ないと言われている (Guillery, 1974)。このようなアルビノ遺伝子による異常が、明暗サイクルの情報伝達に必要な網膜視床下部視覚路、さらにその視覚路終末の視交叉上核にまでおよぶことも考えられるが、本論文に示したアルビノマウスの羞明 (photophobia) の傾向とこのような視覚路異常との関連については明らかでない。

アルビノ遺伝子は光感受性の上昇をもたらしたが、逆に低下させる効果のある遺伝子としては、rdをあげることができ。本論文では、正常マウスに比べてCHマウスのZeitgeber閾値が著しく高いことを明らかにしたが、これは、視細胞の消失により網膜視床下部視覚路を通して視交叉上核に達する光情報が減少した結果とみることができであろう。また、ラジオ・オートグラフ法により、rdマウスの視覚路を調べた Dräger & Hubel (1978) は、rdマウスの視覚路は正常と変わりないと報告しているため、rd遺伝子の効果は視細胞に限局したものと考えられる。

光感受性の増加および減少に関与する遺伝子として、それぞれアルビノ遺伝子、rd遺伝子をあげたが、光受容機能喪失の例としては、mic遺伝子をあげることができ。 mic遺伝子による視覚異常は一樣でなく、広く変異がみられることは既に述べたが、異常の程度がひどく無眼症となる個体には、明暗サイクルを

検知できなくなるとのがみられた。このような個体は、明暗サイクルの情報が網膜視床下部視覚路を通して視交叉上核に伝わらないため、恒暗条件でみられるようなフリーランニング・リズムを示すものと思われる。

また、CtsやEloは水晶体の異常をもたらすが、明暗サイクルの検知を防ぐことはなかった。しかし、水晶体の変性もしくは崩壊に伴い光感受性が幾分低下することは予想できる。

このように、生物時計の一部を構成する光受容系は、遺伝要因の影響を強くうけているとみることができるとであろう。

次に、振動系について考察してみたい。

Richter (1967) は、多くのラットを用いて生物時計の基本的性質を明らかにしたが、そのなかで、サーカディアン・リズム発現機構にはフィードバック機構が関与していないことをあげた。彼は、眼球の摘出をうけてフリーランニング・リズムを示しているラットを、数

日間飢え、渴きあるいは断眠状態にさらし、リズムがどのように変化するか調べた。その結果、処置をうけた期間は一時的にリズムの抑制がみられるものの、再びととの状態にとどると、リズムの位相は以前の位相の延長線上にあられ、時計そのものの動きには影響がおよばないことを明らかにした。このことは、振動系である時計からは、常に一方的にリズムが生体各所に送られていくことを示しており、他からのフィードバックを受けてサーカディアン・リズムが制御されているものではないことを意味している。また、彼は種々の薬物を与えたり、電気ショックなどにより、時計の働きを止めることも試みたが、いづれも失敗に終わった。このように、サーカディアン・リズム発現の機構は極めて強固なフックリであると考えられている。この性質を反映したと考えられるのが C57BL/10Sn のリズムであるが、これとは逆に、DDK のリズムには自発的な乱れがみられた。この実験事実も、サーカ

ディアン・リズムの強固さが遺伝要因により左右されることを物語すが、その強固さの違いが振動系そのものにのみよるんだ遺伝的差異に基づくものであるのか、あるいは振動系から行動発現にいたる過程に差異があるのか、明確に結論することは難しい。しかし、DDKの示した二つのリズムの周期が、同一個体で異なっていたという実験結果からは、振動系そのものへの直接的な影響を考えた方がよいように思われる。もし振動系が直接影響を受けていないとすると、図14に示した現象を説明することが困難になると思えるからである。すなわち、この例では、恒暗条件移行後活動開始の明確なリズムがみられるが、その後リズムに乱れが生じ、しばらくして再び回復する現象が認められたが、この場合、回復したリズムの位相は前のリズムの位相の延長線上にあたりわけていない。もし振動系そのものが影響を受けていないとすると、一時的にリズムが乱れたとしても、その状態が去った時には前

のリズムの位相の延長線上にリズムがあらわれなければならぬからである。

以上みてきたように、光受容系から振動系にいたるまで遺伝要因の影響を強く受けると考えられるが、次に、振動系から行動発現までの過程、すなわち伝達系におよんだ遺伝的效果について考えてみよう。

Momは、図2にみられるように明暗サイクルに同調することができ、また、Momと同様野生ハツカネズミを起源とするMol-Aが安定したリズムを示したことから（本論文3）、Momの光受容系および振動系は異常なものと推察できる。本論文では、MomをA type と区別し A' type として分類したが、その根拠は、活動量が著しく高いという点と、活動開始にいたる *habitation* を長期間必要とした点にあった。活動量が高いという前者の特徴は、リズムの振幅が高いことを意味するが、この場合、振動系の振幅自体が高いとは考えにくく、振動系の動きから行動発現までのプロセスに Mom の遺伝

的特殊性があると考えた方がよいと思われる。  
また、リズムを記録できるようなるまでの  
a *habituation* に長期間を要したということは、  
その間、マウスにリズムが存在しなかったと  
いうことではなく、マウス自身が行動を抑制  
していた結果に他ならない。このように、行  
動を指標としてリズムをみるかぎり、実際には  
リズムがあっても、Momのように *neophobic* な  
性質をもつことにより、リズムがあらわれて  
こないことがある。つまり、こうした現象は、  
振動系の情報を行動に発現するまでのプロ  
セスの遺伝的差異に基づくものとみることが  
できる。

最後に、CSにみられたリズム異常について、  
それだけの系ごとにその可能性をさぐった。  
。

CSは明期にも活動し明確な夜行性リズムを  
示さなかったが、そのリズムは、恒暗条件や  
眼球摘出をうけた時にみられるフリーランニ  
ング、リズムとは異なる。また、外見からの

形態的観察や行動観察からも "blind" とは考えられぬ。リズムの乱れの原因は視覚系遮断によるものとは思われぬ。次に、光感受性の低下が考えられるが、この場合には4.2の項で示した実験のように、活動開始時刻が早まり明期にも活動がみられることは予想できる。しかし、CSにみられたように明期を通して活動する現象を説明することはできない。

以上は光受容系異常の可能性を述べたものであるが、この系の異常からCSのリズムを説明することは困難である。そこで次に振動系の異常が考えられるが、もしそうであれば、CSの振動系は明暗サイクルに同調する機構とリズム発生機構とが異常であると考えるべきでない。

さらに、次に示す伝達系の異常にもその可能性を推定することができる。最近の Richter (1978) の報告によると、ラットでは、人が実験室へ出入りする時の音などの刺激が明期の一定時刻に提示された場合、本来の夜行性リ



リズムに加えて明期にも刺激提示に伴う活動が一定時刻にあらわれることがあるという。この場合には、刺激によって引き起こされた活動リズムは内因性ではないため、眼球を摘出させてもフリーランしない。また、マウスでも光以外の *Zeitgeber* として音が有効であるという示唆もある (Allera et al.)。このように、音などの刺激が誘因となって活動が生じ、内因性リズムに基づく行動に外因性の行動が混入するおそれも考えられる。本実験では、音の統制を施さなかったが、CSは、こうした実験条件下でリズムが乱れる遺伝的特性をそなえたマウスとみることもできよう。

以上述べたような可能性が考えられるが、その原因が一つではなく、いくつか複雑にからみ合っていることも考えられる。いおれにして、これを明らかにするには、電気生理学的、生化学的あるいは内分泌学的手法を用いた詳細な検索が必要であろう。

また、CSのリズム異常に関与する遺伝子は

単一ではなく複数であることを示唆したが、これは、 $F_2$ 、back cross のリズムに判別困難となる例が生じ、対立形質として整理しきれなかったことによるものであるが、本来主遺伝子としてリズム決定に働く遺伝子は存在するものと思われる。

このように、生物時計のあらゆる部分が遺伝的支配をうけているわけであるが、ことに振動系に直接作用する単一遺伝子を見出さずとは、サーカディアン、リズム発現機構を解明する上で重要な課題である。既に、ショウジョウバエやアカパンカビでは、周期が異なり、周期性を欠いたりする突然変異が見つかり、サーカディアン、リズムの機構解明に貢献する実験素材として注目されている (Konopka & Benzer, 1971; Feldman & Wasser, 1971; Feldman & Hoyle, 1973)。

行動遺伝学の究極の目的が、遺伝子から行動発現にいたるすべての過程を解明することにあるとすれば、系統比較によって行動に差

を見出した時、最終的にはそれを支配する遺伝子を同定し、さらにその作用部位を決定することにより行動の制御機構を解明する方向へ進まねばならない。しかし、こうした研究の進展を可能にするには、その差を担う遺伝子の効果が極めて大きいことが必要で、そのためには、行動突然変異の発見あるいは人為的作成技術の開発は重要な課題である。また、行動を測定する方法にも問題がある。特にマウスのように、比較的高等な動物ほどその行動が複雑で、学習によって左右される部分が多い。したがって、下きるだけ遺伝的影響があらわれやすい行動単位を対象とすると同時に、測定精度を高めることが重要である。

このように、行動遺伝学の発展には、遺伝的にコントロールされた動物の育成、生育環境あるいは測定環境の斉一化、さらに行動測定法の開発などの条件が必要で、これらの進歩とともに次第に行動の遺伝学的解明が進んでゆくに違いない。

## 総 括

日周リズムを支配する遺伝要因を、近交系およびミュータント系マウスを用いて調べた。

まず最初に、明暗サイクル下でみられる活動リズムに著しい系統差があることを示した。すなわち、基本的には夜行性リズムを示すが、明期の活動が抑制されるものとされないものがあること、また明確な日周リズムを示さず、活動の昼夜差が不鮮明な系統(CS)があること、さらに行動発現までに十分な habituation を要するが、ひとたび活動を開始すると、きわだ、て活動性の高いリズムを示す系統(Mom)のがあることを明らかにした。これらの系統差は環境要因に基づいた差ではなく、遺伝子組成による差であることを、交配実験や congenic strain を用いた実験結果から明ら

かにした。

次に、恒暗条件下でフリーランニング、リズムを調べ、この場合にも著しい系統差のあることを見出した。すなわち、リズムの周期が一定でほとんど変化しないもの (*C57BL/10Sn*) と、自発的なリズムの乱れが生じ、それに伴って周期変化を示す系統 (*DDK*) のあることを明らかにした。

最後に、視覚系突然変異遺伝子を用いて、リズム発現への影響について調べた。遺伝子は、網膜視細胞の消失をもたらす *rd*、水晶体形成を阻害する *Elo*、*Cys*、また小眼や無眼症を併発する *mic* の4種を用いた。これらは、いずれもサーカデアン・リズムの時計機構へ直接作用することではなく、むしろ光感受性の閾値を左右する効果をもつものであった。

以上の結果は、遺伝要因が日周リズム発現における主要な要因の一つであることを示したが、その作用部位について、生物時計を三つの系に分けて考察した。一つは明暗サイクル

ル認識にたのみさぬ。光受容系で、アルビノ遺伝子の例も含め、視覚系突然変異の例をここにあげて考察した。次に、サーカディアン・リズム発現の座、みなれち振動系に作用したもののとして、周期変化をみせたDDKの例について考察した。また、振動系から行動発現にいたる、いれち伝達系に遺伝的差をもとめて、野生ハツカネズミ(Mom)を考えた。さらに、視覚系を除く他の二つの系のいれちか、ないしは両方に遺伝的異常を推定してCSを考察した。

## 謝 辞

終りに臨み懇篤なる指導と校閲の勞をとられた名古屋大学農学部近藤恭司教授ならびに名古屋大学文学部辻敬一郎助教授に心から拜謝する。さらに、論文の完成に際し、有益な助言を賜ひ、た名古屋大学農学部田村保教授および実験に際し多大の便宜を与えられ、また終始有益な助言を賜ひ、た名古屋大学農学部富田武助教授ならびに若杉昇博士に対し、ここにつつしんで感謝の意を表する。なお、組織標本の作成、鑑定には名古屋大学医学部鬼頭純三博士および名古屋大学環境医学研究所織田鉄一助士の援助を、また動物の管理飼育には早川つゆ技官の好意を賜ひ、た、記して感謝の意を表する。

## 文 献

1. Abeelen, J.H.F.v. (1970) Genetics of rearing behavior in mice. Behav. Genet. 1: 71-76.
2. Abeelen, J.H.F.v. (ed.) (1974) the genetics of behaviour. North-Holland.
3. Adler, K. (1969) Extraoptic phase shifting of circadian locomotor rhythm in salamanders. Science 164: 1290-1291.
4. Adler, K. (1971) Pineal end organ: role in extraoptic entrainment of circadian locomotor rhythm in frogs. In Biochronometry, Menaker, M. (ed.) 342-350. Washington, D.C. Nat. Acad. Sci.
5. Alleva, E., Renzi, P. and Oliverio, A. Rearing in presence of acoustic rhythms affects circadian locomotor rhythmicity of adult mice. (personal communication)
6. Anderson, K.V. and O'Steen W.K. (1972) Black-White and pattern discrimination in rats without photoreceptors. Exp. Neurol. 34: 446-454.
7. Aschoff, J. and Meyer-Lohmann, J. (1954) Angeborene 24-Stunden-Periodik beim Kücken. Pflügers Arch. ges. Physiol. 260: 170-176.
8. Aschoff, J. (1955) Tagesperiodik von Maeusestaemmen unter konstanten Umgebungsbedingungen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 262: 51-59.
9. Aschoff, J. (1959) Zeitliche Strukturen biologischer Vorgänge, Nova Acta Leopoldina 21: 147-177.
10. Aschoff, J. (1960) Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 25: 11-28.
11. Aschoff, J. and Wever, R. (1962) Über Phasenbeziehungen zwischen biologischer Tagesperiodik und Zeitgeberperiodik. Z. vergl. Physiol. 46: 115-128.



12. Bailey, D.W. (1971) Recombinant inbred strains. *Transplantation* 11: 325-327.
13. Bennett, M.H., Dyer, R.F. and Dunn, J.D. (1972) Light induced retinal degeneration: Effect upon light-dark discrimination. *Exp. Neurol.* 34: 434-445.
14. Benoit, J. (1935) Rôle des yeux dans l'action stimulante de la lumière sur le développement testiculaire chez le canard. *Copt. Rend. Soc. Biol.* 118: 669-671.
15. Benoit, J. (1964) The role of the eye and of the hypothalamus in the photostimulation of gonads in the duck. *Annals of the New York Acad. of Sci.* 117: 204-216.
16. Bignami, G. (1965) Selection for high rates and low rates of avoidance conditioning in the rat. *Anim. Behav.* 13: 2-3.
17. Blanks, J.C., Adinolfi, A.M. and Lolley, R.N. (1974) Photoreceptor degeneration and synaptogenesis in retinal-degenerative (rd) mice. *J. Comp. Neurol.* 156: 95-106.
18. Bovet, D., Bovet-Nitti, F. and Oliverio, A. (1969) Genetic aspects of learning and memory in mice. *Science* 163: 139-149.
19. Broadhurst, P.L. and Bignami, G. (1965) Correlative effects of psychogenetic selection: a study of the roman high and low avoidance strains of rats. *Behav. Res. Ther.* 2: 273-280.
20. Broadhurst, P.L., Fulker, D.W. and Wilcock, J. (1974) Behavioral genetics. *Ann. Rev. Psychol.* 25: 389-415.
21. Brückner, R. (1951) Spaltlampenmikroskopie und Ophthalmoskopie am Auge von Ratte und Maus. *Document. Ophthalm.* 5-6: 452-554.
22. Bruell, J.H. (1962) Dominance and segregation in the inheritance of quantitative behavior in mice. In Roots of behavior, Bliss, E.L. (ed.) 48-67. Hoeber-Harper, New York.

///

23. Bruell, J.H. (1964) Heterotic inheritance of wheelrunning in mice. J. Comp. Physiol. Psychol. 58: 159-163.
24. Caravaggio, L.L. and Bonting, S.L. (1963) The rhodopsin cycle in the developing vertebrate retina II. Correlative study in normal mice and in mice with hereditary retinal degeneration. Exp. Eye Res. 2: 12-19.
25. Cardinali, D.P., Larin, F. and Wartman, R.J. (1972) Control of the rat pineal gland by light spectra. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 69: 2003-2005.
26. Carran, A.B. (1972) Biometrics of reversal learning in mice: II. diallel cross. J. Comp. Physiol. Psychol. 78: 466-470.
27. Carter-Dawson, L.D., LaVail, M.M. and Sidman, R.L. (1978) Differential effect of the rd mutation on rods and cones in the mouse retina. Invest. Ophthalm. Visual Sci. 17: 489-498.
28. Chase, P.A., Seiden, L.S. and Moore, R.Y. (1969) Behavioral and neuroendocrine responses to light mediated by separate visual pathways in the rat. Physiol. Behav. 4: 949-952.
29. Chen, C.-S. and Fuller, J.L. (1976) Selection for spontaneous or priming-induced audiogenic seizure susceptibility in mice. J. Comp. Physiol. Psychol. 90: 765-772.
30. Choo, J.K. and Oshima, C. (1974) Phototactic selection and its effects on some quantitative characters of Drosophila virilis. Environ. Control in Biol. 12: 41-51.
31. Choo, J.K. (1975a) Genetic studies on the phototactic behavior in Drosophila melanogaster. I. Selection and genetic analysis. Jap. J. Genetics 50: 205-215.
32. Choo, J.K. (1975b) Genetic studies on the phototactic behavior in Drosophila melanogaster. II. Correlated response: lethal frequency and eclosion rhythm. Jap. J. Genetics 50: 361-372.

33. Choo, J.K. (1975c) Genetic studies on walking behavior in Drosophila melanogaster. I. Selection and hybridization analysis. Can. J. Genet. Cytol. 17: 535-542.
34. Collins, R.L. (1964) Inheritance of avoidance conditioning in mice: a diallel study. Science 143: 1188-1190.
35. Collins, R.L. and Fuller, J.L. (1968) Audiogenic seizure prone (asp): a gene affecting behavior in linkage group VIII of the mouse. Science 162: 1137-1139.
36. Connolly, K. (1966) Locomotor activity in Drosophila. II. Selection for active and inactive strains. Anim. Behav. 14: 444-449.
37. Connolly, K. (1968) Report on a behavioural selection experiment. Psychol. Rep. 23: 625-626.
38. Connor, J.L. and Winston, H. (1972) Genetic analysis of conditioned emotional responses in the mouse (Mus musculus L.). J. Comp. Physiol. Psychol. 81: 37-44.
39. Daan, S., Damassa, D., Pittendrigh, C.S. and Smith, E.R. (1975) An effect of castration and testosterone replacement on a circadian pacemaker in mice (Mus musculus). Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72: 3744-3747.
40. DeFries, J.C., Hegmann, J.P. and Weir, M.W. (1966) Open-field behavior in mice: evidence for a major gene effect mediated by the visual system. Science 154: 1577-1579.
41. DeFries, J.C. and Hegmann, J.P. (1970) Genetic analysis of open-field behavior. In Contribution to behavior-genetic analysis: the mouse as a prototype, Lindzey, G. & Thiessen, D.D. (ed.) 23-56. Appleton-Century-Crofts.
42. DeFries, J.C., Wilson, J.R., and McClearn, G.E. (1970) Open-field behavior in mice: selection response and situational generality. Behav. Genet. 1: 195-211.

43. DeFries, J.C., Hegmann, J.P. and Halcomb, R.A. (1974) Response to 20 generations of selection for open-field activity in mice. *Behav. Biol.* 11: 481-495.
44. DeFries, J.C. and Plomin, R. (1978) Behavioral genetics. *Ann. Rev. Psychol.* 29: 473-515.
45. Dobzhansky, T., Spassky, B. and Sved, J. (1969) Effects of selection and migration on geotactic and phototactic behaviour of Drosophila. II. *Proc. Roy. Soc.* 173: 191-207.
46. Dräger, U.C. and Hubel, D.H. (1978) Studies of visual function and its decay in mice with hereditary retinal degeneration. *J. Comp. Neurol.* 180: 85-114.
47. Dunn, J., Dyer, R. and Bennett, M. (1972) Diurnal variation in plasma corticosterone following long-term exposure to continuous illumination *Endocrinology* 90: 1660-1663.
48. Dunn, T.B. (1954) The importance of differences in morphology in inbred strains. *J. Nat. Cancer Inst.* 15: 573-589.
49. Ebihara, S. and Tsuji, K. (1976) Strain differences in the mouse's wheel-running behavior. *Jap. Psychol. Res.* 18: 20-29.
50. Ebihara, S., Tsuji, K. and Kondo, K. (1978) Strain differences of the mouse's free-running circadian rhythm in continuous darkness. *Physiol. Behav.* 20: 795-799.
51. Ehrman, L. and Parsons, P.A. (1976) The Genetics of Behavior. Sinaver Associates, Inc.
52. Eleftheriou, B.E., Bailey, D.W. and Denenberg, V.H. (1974) Genetic analysis of fighting behavior in mice. *Physiol. Behav.* 13: 773-777.
53. Eleftheriou, B.E., Elias, M.F., Cherry, C., and Lucas, L.A. (1976) Relationship of wheel-running activity to post-wheel running plasma testosterone and corticosterone levels: a behavior-genetic analysis. *Physiol. Behav.* 16: 431-438.

54. Feldman, J.F. and Wasser, N.M. (1971) New mutations affecting circadian rhythmicity in Neurospora. In Biochronometry, Menaker, M. (ed.) 652-656. Washington, D.C. Nat. Acad. Sci.
55. Feldman, J.F. and Hoyle, M.N. (1973) Isolation of circadian clock mutants of Neurospora crassa. Genetics 75: 605-613.
56. Festing, M.F.W. (1974) Water escape learning in mice. III. a diallel study. Behav. Genet. 4: 111-124.
57. Fox, M.W. (1965) The visual cliff test for the study of visual depth perception in the mouse. Anim. Behav. 13: 232-233.
58. Frank, R. and Kenton, J. (1966) Visual cliff behavior of mice as a function of genetic differences in eye characteristics. Psychon. Sci. 4: 35-36.
59. 藤田 統 (1975) 行動遺伝学の分析法. 心理学研究法  
第6巻 動物実験Ⅱ. 八木晃 (編) 177-204. 東京大学出版会
60. Fujita, O., Abe, I. and Nakamura, N. (1976) Selection for high and low emotional reactivity based on the runway test in the rat: the first seven generations of selection. Hiroshima Forum for Psychology 3: 57-62.
61. 藤田 統 (1976) 学習行動の計量遺伝学的分析.  
遺伝 30: 18-24.
62. Fuller, J.L. (1960) Behavior genetics. Ann. Rev. Psychol. 11: 41-70.
63. Fuller, J.L. and Thompson, W.R. (1960) Behavior genetics. New York: Wiley.
64. Fuller, J.L. (1964) Measurement of alcohol preference in genetic experiments. J. Comp. Physiol. Psychol. 57: 85-88.
65. Fuller, J.L. and Wimer, R.E. (1966) Neural, Sensory, and Motor Functions. In Biology of the laboratory mouse, 2nd ed., Green, E.L. (ed.) 609-628. New York: McGraw-Hill.

66. Fuller, J.L. (1967) Effects of the albino gene upon behaviour of mice. Anim. Behav. 15: 467-470.
67. Fuller, J.L. (1974) Single-locus control of saccharin preference in mice. J. Hered. 65: 33-36.
68. Goodrick, C.L. (1973) Exploration activity and emotionality of albino and pigmented mice: inheritance and effects of test illumination. J. Comp. Physiol. Psychol. 84: 73-81.
69. Guillery, R.W. (1974) Visual pathways in albinos. Scientific American 230(5): 44-54.
70. Hadler, N.M. (1964) Heritability and phototaxis in Drosophila melanogaster. Genetics 50: 1269-1277.
71. Halberg, F., Halberg, E., Barnum, C.G. and Bittner, J.J. (1959) Physiologic 24hr periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. In Phytoperiodism and related phenomena in plants and animals, Withrow, A.R. (ed.) 803-873. Washington, D.C. AAAS.
72. Hall, C.S. (1938) The inheritance of emotionality. Sigma Xi Quart. 26: 17-27.
73. Hawkins, J.D. (1970) Single gene substitutions and behavior. In Contribution to behavior-genetic analysis: the mouse as a prototype, Lindzey, G. and Thiessen, D.D. (ed.) 139-159. Appleton-Century-Crofts.
74. Hegmann, J.P., Kieso, R.A. and Hartman, H.B. (1974) Gene differences influencing visual system function and behavior. Behav. Genet. 4: 165-170.
75. Henderson, N.D. (1968) Genetic analysis of acquisition and retention of a conditioned fear in mice. J. Comp. Physiol. Psychol. 65: 325-330.
76. Henry, K.R. and Schlesinger, K. (1967) Effects of the albino and dilute loci on mouse behavior. J. Comp. Physiol. Psychol. 63: 320-323.

77. Heron, W.T. (1935) The inheritance of maze learning ability in rats. J. Comp. Psychol. 19: 77-89.
78. Hirsch, J. (1959) Studies in experimental behavior genetics. II. Individual differences in geotaxis as a function of chromosome variation in synthesized Drosophila population. J. Comp. Physiol. Psychol. 52: 304-308.
79. Hirsch, J. (ed.) (1967) Behavior-Genetic Analysis. New York: McGraw-Hill.
80. Hoffmann, K. (1957) Angeborene Tagesperiodik bei Eidechsen. Naturwiss. 44: 359-360.
81. Hotta, Y. and Benzer, S. (1972) Mapping of behavior in Drosophila mosaics. Nature 240: 527-535.
82. 堀田凱樹 (1975) 神経行動学への遺伝学的アプローチ.  
科学 45: 212-219.
83. Hurnik, J.F., Bailey, E.D. and Jerome, F.N. (1973) Selection for divergent lines of mice based on their performance in a T-maze. Behav. Genet. 3: 45-55.
84. Ibuka, N. and Kawamura, H. (1975) Loss of circadian rhythm in sleep-wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions. Brain Res. 96: 76-81.
85. 井深信男, 川村浩 (1976) サーカディアンリズムの中枢機序  
生体の科学 27: 445-455.
86. Ibuka, N., Inouye, T.S. and Kawamura, H. (1977) Analysis of sleep-wakefulness rhythms in male rats after suprachiasmatic nucleus lesions and ocular enucleation. Brain Res. 122: 33-47.
87. Inouye, T.S., Noguchi, S. and Kawamura, H. (1978) Circadian rhythm of multiple unit activity in the rat hypothalamic island. IBRO News 6: 27.
88. Karli, P. (1952) Rétines sans cellules visuelles. Recherches morphologiques, physiologiques et physio-pathologiques chez les Rongeurs. Arch. Anat. Histol. Embryol. 35: 1-76.

89. Kashiwabara, T. and Kondo, K. (1958) Genetical studies on the effect of X-ray irradiation on the germ cells of the mouse. Scientific reports of the Faculty of Agriculture Ibaraki University 6: 129-137.
90. Kawamura, H. and Ibuka, N. (1978) The search for circadian rhythm pacemakers in the light of lesion experiments. Chronobiologia 5: 69-88.
91. Kimura, I. (1969) Morphogenetic studies on a microphthalmic strain (mc) in the mouse. Cong. Anom. 9: 75-86.
92. Konopka, R.J. and Benzer, S. (1971) Clock mutants of Drosophila melanogaster. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68: 2112-2116.
93. Kristal, M.B. and Eleftheriou, B.E. (1975) Placentaphagia in nonpregnant nulliparous mice: a genetic investigation. Behav. Biol. 13: 113-119.
94. Kuo, Z.Y. (1924) A psychology without heredity. Psychol. Rev. 31.
95. Lagerspetz, K.M.J. (1964) Studies on the aggressive behaviour of mice. Ann. Acad. Sci. Fenn., Ser. B, 131: 1-131.
96. Lagerspetz, K.M.J. (1968) Aggression and aggressiveness in laboratory mice: In Aggressive behavior, proceedings of the symposium on the biology of aggressive behaviour, Garattini, S. and Sigg, E.B. (ed.) Excerpta Medica, Amsterdam.
97. Lagerspetz, K.M.J., and Lagerspetz, K.Y.H. (1971a) Changes in the aggressiveness of mice resulting from selective breeding, learning, and social isolation. Scand. J. Psychol. 12: 241-248.
98. Legerspetz, K.M.J. and Lagerspetz, K.Y.H. (1971b) Amphetamine toxicity in genetically aggressive and non-aggressive mice. J. Pharm. Pharmacol. 23: 542-543.
99. Lane, P.W. and Deol, M.S. (1974) Mocha, a new coat color and behavior mutation on chromosome 10 of the mouse. J. Hered. 65: 362-364.



100. Lavail, J.H., Nixon, R.A. and Sidman, R.L. (1978) Genetic control of retinal ganglion cell projections. *J. Comp. Neurol.* 182: 399-422.
101. Lee, C.T. (1973) Genetic analyses of nest-building behavior in laboratory mice (Mus musculus). *Behav. Genet.* 3: 247-256.
102. Lindzey, G. and Winston, H. (1962) Maze learning and effects of pretraining in inbred strains of mice. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 55: 748-752.
103. Lindzey, G. and Thiessen, D.D. (1970a) Genetic aspects of negative geotaxis in mice. *Behav. Genet.* 1: 21-34.
104. Lindzey, G. and Thiessen, D.D. (ed.) (1970b) Contributions to behavior-genetic analysis: the mouse as a prototype, Appleton-Century-Crofts.
105. Lindzey, G., Loehlin, J., Manosevitz, M. and Thieesen, D. (1971) Behavioral genetics. *Ann. Rev. Psychol.* 22: 39-94.
106. Lisk, R.D. and Kannwischer, L.R. (1964) Light: evidence for its direct effect on hypothalamic neurons. *Science* 146: 272-273.
107. 牧野順四郎・関口茂久 (1975) 近交系マウスを用いた行動実験法Ⅱ. 滋賀大学教育学部紀要 25: 80-97.
108. 牧野順四郎 (1976) マウスのオープンフィールド行動に関する遺伝分析. 心理学研究 47: 19-29.
109. Malorni, W., Oliverio, A. and Bovet, D. (1975) Analyse genetique du rythme d'activité circadien chez la souris. *C. R. Acad. Sci., (Paris)* 281: 1479-1484.
110. Manning, A. (1961) The effects of artificial selection for mating speed in Drosophila melanogaster. *Anim. Behav.* 9: 82-92.
111. Manosevitz, M., Lindzey, G. and Thiessen, D.D. (1969) Behavioral genetics: method and research. New York: Appleton.

112. Manosevitz, M. and Lindzey, G. (1970) Genetic variation and hoarding. In Contributions to behavior-genetic analysis: the mouse as a prototype, Lindzey, G. and Thiessen, D.D. (ed.) 91-113. Appleton-Century-Crofts.
113. Mather, K. (1949) Biometrical Genetics. London: Methuen.
114. McClearn, G.E. (1958) Performance differences among mouse strains in a learning situation. *Amer. Psychol.* 13: 405. (Abstr)
115. McClearn, G.E. (1959) The genetics of mouse behavior in novel situations. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 52: 62-67.
116. McClearn, G.E. and Rodgers, D.A. (1959) Differences in alcohol preference among inbred strains of mice. *Quart. J. Stud. Alcohol.* 20: 691-695.
117. McClearn, G.E. (1960) Strain differences in activity of mice: influence of illumination. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 53: 142-143.
118. McClearn, G.E. (1961) Genotype and mouse activity. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 54: 674-676.
119. McClearn, G.E. and Rodgers, D.A. (1961) Genetic factors in alcohol preference of laboratory mice. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 54: 116-119.
120. McClearn, G.E. (1965) Genotype and mouse behaviour. In Proc. XI int. Congr. genet. (the hague, 1963) Vol. 3. Geerts, S.J. (ed.) 795-805. Pergamon Press, New York.
121. McClearn, G.E. and Meredith, W. (1966) Behavioral genetics. *Ann. Rev. Psychol.* 17: 515-550.
122. McClearn, G.E. (1970) Behavioral genetics. *Ann. Rev. Genet.* 4: 437-468.
123. McClearn, G.E. and DeFries, J.C. (1973) Introduction to Behavior Genetics San Francisco: Freeman.
124. McDougall, W. (1908) An introduction to social psychology. London: Methuen.

125. McDougall, W. (1923) An outline of psychology. London: Methuen.
126. McGill, T.E. (1970) Genetic analysis of male sexual behavior. In Contributions to behavior-genetic analysis: the mouse as a prototype, Lindzey, G. and Thiessen, D.D. (ed.) 57-88. Appleton-Century-Crofts.
127. McGuire, R.A., Rand, W.M. and Wurtman, R.J. (1973) Entrainment of the body temperature rhythm in rats: effect of color and intensity of environmental light. *Science* 181: 956-957.
128. Menaker, M. (1968) Extraretinal light perception in the sparrow. I. entrainment of the biological clock. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 59: 414-421.
129. Menaker, M. and Underwood, H. (1976) Extraretinal photoreception in birds. *Photochemistry and Photobiology* 23: 299-306.
130. Menaker, M., Takahashi, J.S. and Eskin, A. (1978) The physiology of circadian pacemakers. *Ann. Rev. Physiol.* 40: 501-526.
131. Messeri, P., Oliverio, A. and Bovet, D. (1972) Relations between avoidance and activity: a diallel study in mice. *Behav. Biol.* 7: 733-742.
132. Messeri, P., Eleftheriou, B.E. and Oliverio, A. (1975) Dominance behavior: a Phylogenetic analysis in the mouse. *Physiol. Behav.* 14: 53-58.
133. Moore, R.Y., Heller, A., Wurtman, R.J. and Axelrod, J. (1967) Visual pathway mediating pineal response to environmental light. *Science* 155: 220-223.
134. Moore, R.Y., Heller, A., Bhatnager, R.K., Wurtman, R.J. and Axelrod, J. (1968) Central control of the pineal gland: visual pathways. *Arch. Neurol.* 18: 208-218.
135. Moore, R.Y. and Eichler, V.B. (1972) Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 42: 201-206.

136. Moore, R.Y. (1974) Visual pathways and the central neural control of diurnal rhythms. In The neurosciences, third study program, Schmitt, F.O. and Worden, F.G. (ed.) 537-542. MIT press, Cambridge.
137. Moore, R.Y. and Klein, D.C. (1974) Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Brain Res.* 71: 17-33.
138. Nagy, Z.M. and Misanin, J.R. (1970) Visual perception in the retinal degenerate C3H mouse. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 72: 306-310.
139. Newell, T.G. (1970) Three biometrical genetic analyses of activity in the mouse. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 70: 37-47.
140. Nichols, J.R. and Hsiao, S. (1967) Addiction liability of albino rats: breeding for quantitative differences in morphine drinking. *Science* 157: 561-563.
141. Nishimura, M., Kondo, K., Nakamura, H. and Watanabe, T. (1971) Strains originated from the wild Japanese mouse (Mus musculus molossinus). In *Proceedings ICLA asian pacific meeting on laboratory animals*. 187-193.
142. Noell, W.K. (1958) Differentiation, metabolic organization, and viability of the visual cell. *A.M.A. Arch. Ophthalmol.* 60: 702-733.
143. 織田銑一・疫辺智正・近藤恭司 (1975) 自然突然変異により生じたマウスの優性小眼症 (Eye Lens Obsolescence, E/o) について. *環研年報* 26: 165-167.
144. 織田銑一・亀山義郎 (1975) 優性小眼症マウス (E/o) における水晶体の形態形成異常について. *環研年報* 26: 168-169.
145. 大島長造・井上晃一・秋鐘吉 (1972) クロショウシヨウバエの走光性の行動遺伝学的研究. *生物環境調節* 10: 54-59.

146. 大島長造 (1976) 行動遺伝学 遺伝 30: 154-163.
147. 大島寛, 吉田豊彦, 狗田忠義 (1968) マウスの小眼症をともなう遺伝的白内障について. 実験動物 17: 91-96.
148. Oliverio, A., Castellano, C. and Messeri, P. (1972) Genetic analysis of avoidance, maze, and wheel-running behaviors in the mouse. J. Comp. Physiol. Psychol. 79: 459-473.
149. Oliverio, A. and Messeri, P. (1973) An analysis of single-gene effects on avoidance, maze, wheel running, and exploratory behavior in the mouse. Behav. Biol. 8: 771-783.
150. Oliverio, A., Eleftheriou, B.E. and Bailey, D.W. (1973a) Exploratory activity: genetic analysis of its modification by scopolamine and amphetamine. Physiol. Behav. 10: 893-899.
151. Oliverio, A., Eleftheriou, B.E. and Bailey, D.W. (1973b) A gene influencing active avoidance performance in mice. Physiol. Behav. 11: 497-501.
152. Oliverio, A. and Eleftheriou, B.E. (1976) Motor activity and alcohol: genetic analysis in the mouse. Physiol. Behav. 16: 577-581.
153. Parsons, P.A. (1967) The Genetic analysis of behaviour. London: Methuen.
154. Pittendrigh, C.S. and Daan, S. (1976) A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. I. the stability and lability of spontaneous frequency. J. Comp. Physiol. 106: 223-252.
155. Pohl, H. (1976) Proportional effect of light on entrained circadian rhythms of birds and mammals. J. Comp. Physiol. 112: 103-108.
156. Richter, C.P. (1965) Biological clocks in medicine and psychiatry. Charles C Thomas.

157. Richter, C.P. (1967) Sleep and activity: their relation to the 24-hour clock. In sleep and altered states consciousness, Proc. R.A.N.M.D., Kety, S.S. et al. (ed.) 8-29. William and Wilkins, Baltimore.
158. Richter, C.P. (1971) Inborn nature of the rat's 24-hour clock. J. Comp. Physiol. Psychol. 75: 1-4.
159. Richter, C.P. (1978) "Dark-active" rat transformed into "light-active" rat by destruction of 24-hr clock: function of 24-hr clock and synchronizers. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 75: 6276-6280.
160. Rodgers, D.A. and McClearn, G.E. (1962) Alcohol preference of mice. In Roots of behavior, Bliss, E.L. (ed.) 68-95. Hoeber-Harper, New York.
161. Royce, J.R., Yeudall, L.T. and Poley, W. (1971) Diallel analysis of avoidance conditioning in inbred strains of mice. J. Comp. Physiol. Psychol. 76: 353-358.
162. Rundquist, E.A. (1933) The inheritance of spontaneous activity in rats. J. Comp. Psychol. 16: 415-438.
163. 関口茂久・小河原啓造 (1970) 近交系マウスの活動性に関与する遺伝的差異. 滋賀大学教育学部紀要 20: 92-105.
164. 関口茂久 (1976) 近交系マウスの学習行動にみられる系統差. 遺伝 30: 31-36.
165. Sidman, R.L., Appel, S.H. and Fuller, J.L. (1965a) Neurological mutants of the mouse. Science 150: 513-516.
166. Sidman, R.L. and Green, M.C. (1965b) Retinal degeneration in the mouse: location of the rd locus in linkage group XVII. J. Hered. 56: 23-29.
167. Silver, J. (1977) Abnormal development of the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus in a strain of genetically anophthalmic mice. J. Comp. Neurol. 176: 589-606.

168. Simmel, E.C., Eleftheriou, B.E. (1977) Multivariate and behavior-genetic analysis of avoidance of complex visual stimuli and activity in recombinant inbred strains of mice. Behav. Genet. 7: 239-250.
169. Slonaker, J.R. (1924) The effect of pubescence, oestruation and menopause on the voluntary activity in the albino rat. Amer. J. Physiol. 68: 294-315.
170. Snedecor, G.W. and Cochran, W.G. (1967) Statistical Methods, 6th edition. Ames: Iowa University Press.
171. Sorsby, A., Koller, P.C., Attfield, M., Davey, J.B. and Lucas, D.R. (1954) Retinal dystrophy in the mouse: histological and genetic aspects. J. Exp. Zool. 125: 171-198.
172. Sprott, R.L. (1974) Passive-avoidance performance in mice: evidence for single-locus inheritance. Behav. Biol. 11: 231-237.
173. Sprott, R.L. and Staats, J. (1975) Behavioral studies using genetically defined mice-a bibliography. Behav. Genet. 5: 27-82.
174. Staats, J. (1976) Standardized nomenclature for inbred strains of mice: sixth listing. Cancer Res. 36: 4333-4377.
175. Stasik, J.H. (1970) Inheritance of T-maze learning in mice. J. Comp. Physiol. Psychol. 71: 251-257.
176. Stephan, F.K. and Zucker, I. (1972) Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 69: 1583-1586.
177. Stetson, M.H. and Watson-Whitmyre, M. (1976) Nucleus suprachiasmaticus: the biological clock in the hamster? Science 191: 197-199.
178. Streng, J. (1974) Exploration and learning behavior in mice selectively bred for high and low levels of activity. Behav. Genet. 4: 191-204.

179. Symons, J.P. and Sprott, R.L. (1975) Genetic analysis of schedule induced polydipsia. *Physiol. Behav.* 17: 837-839.
180. Tansley, K. (1951) Hereditary degeneration of the mouse retina. *Brit. J. Ophthalm.* 35: 573-582.
181. Tansley, K. (1954) An inherited retinal degeneration in the mouse. *J. Hered.* 45: 123-127.
182. Thiessen, D.D., Owen, K. and Whitsett, M. (1970) Chromosome mapping of behavioral activities. In Contribution to behavior-genetic analysis: the mouse as a prototype, Lindzey, G. and Thiessen, D.D. (ed.) 161-204. Appleton-Century-Crofts.
183. Thiessen, D.D. (1976) The evolution and chemistry of aggression. Charles C Thomas Publisher.
184. Thompson, W.R. (1953) The inheritance of behaviour: behavioral differences in fifteen mouse strains. *Can. J. Psychol.* 7: 145-155.
185. Thompson, W.R. (1954) The inheritance and development of intelligence. *Proc. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 33: 209-231.
186. Thompson, W.R. (1956) The inheritance of behavior: activity differences in five inbred mouse strains. *J. Hered.* 47: 147-148.
187. Tolman, E.C. (1924) The inheritance of maze-learning ability in rats. *J. Comp. Psychol.* 4: 1-18.
188. Tryon, R.C. (1929) The genetics of learning ability in rats. *Univ. Calif. Publ. Psychol.* 4: 71-89.
189. Tryon, R.C. (1940) Genetic differences in maze-learning ability in rats. *Yearbook Nat. Soc. Stud. Educ.* 39: 111-119.



190. Underwood, H. and Menaker, M. (1970) Extraretinal light perception: entrainment of the biological clock controlling lizard locomotor activity. Science 170: 190-193.
191. Valatx, J.L., Bugat, R. and Jouvet, M. (1972) Genetic studies of sleep in mice. Nature 238: 226-227.
192. Vale, J.R. and Ray, D. (1972) A diallel analysis of male mouse sex behavior. Behav. Genet. 2: 199-209.
193. Wakasugi, N., Tomita, T. and Kondo, K. (1967) Differences of fertility in reciprocal crosses between inbred strains of mice: DDK, KK and NC. J. Reprod. Fert. 13: 41-50.
194. Wakasugi, N. (1973) Studies on fertility of DDK mice: reciprocal crosses between DDK and C57BL/6J strains and experimental transplantation of ovary. J. Reprod. Fert. 33: 283-291.
195. Wakasugi, N. (1974) A genetically determined incompatibility system between spermatozoa and eggs leading to embryonic death in mice. J. Reprod. Fert. 41: 85-96.
196. Wakasugi, N. and Morita, M. (1977) Studies on the development of F<sub>1</sub> embryos from inter-strain crosses involving DDK mice. J. Embryol. Exp. Morph. 38: 211-216.
197. Wang, G. (1923) The relation between 'spontaneous' activity and oestrus cycle in the white rat. Comp. Psychol. Monograph 2: 1-27.
198. Wetterberg, L., Geller, E. and Yuwiler, A. (1970a) Harderian gland: an extra retinal photoreceptor influencing the pineal gland in neonatal rats? Science 167: 884-885.
199. Wetterberg, L., Yuwiler, A., Ulrich, R., Geller, E. and Wallace, R. (1970b) Harderian gland: influence on pineal hydroxyindole-o-methyltransferase activity in neonatal rats. Science 170: 194-196.

200. Whitney, G.D. (1969) Vocalization of mice: a single genetic unit effect. J. Hered. 60: 337-340.
201. Wilcock, J. (1969) Gene action and behavior: an evaluation of major gene pleiotropism. Psychol. Bull. 72: 1-29.
202. Wimer, C. and Prater, L. (1966) Some behavioral differences in mice genetically selected for high and low brain weight. Psychol. Rep. 19: 675-681.
203. Wimer, C., Roderick, T.H. and Wimer, R.E. (1969) Supplementary report: behavioral differences in mice genetically selected for brain weight. Psychol. Rep. 25: 363-368.
204. Wimer, R. and Weller, S. (1965) Evaluation of a visual discrimination task for the analysis of the genetics of a mouse behavior. Perceptual and Motor Skills 20: 203-208.
205. Winston, H.D. (1963) Influence of genotype and infantile trauma on adult learning in the mouse. J. Comp. Physiol. Psychol. 56: 630-635.
206. Yamazaki, K., Boyse, E.A., Mike, V., Thaler, H.T., Mathieson, B.J., Abbott, J., Boyse, J., Zayas, Z.A., and Thomas, L. (1976) Control of mating preferences in mice by genes in the major histocompatibility complex. J. Expt. Medicine 144: 1324-1335.
207. 吉沢透 (1975) 光感覚の初期過程の分子の機構.  
光感覚. 日本動物学会 (編) 15-52. 東京大学出版会.

## 報文目録

1. Shizufumi Ebihara and Keiichiro Tsuji  
Strain differences in the mouse's wheel-running behavior.  
Japanese Psychological Research  
vol. 18, No. 1, 20-29, 1976.
2. Shizufumi Ebihara, Keiichiro Tsuji and Kyoji Kondo  
Strain differences of the mouse's free-running circadian  
rhythm in continuous darkness.  
Physiology & Behavior  
vol. 20, 795-799, 1978.