

国際ワークショップ 『概日リズムの遺伝子タンパク質ダイナミクス』参加記

松本 顕

九州大学高等教育総合開発研究センター

この国際ワークショップは、ERATO合原複雑系数理プロジェクト（以下合原プロジェクトと略）の主催で、2005年9月13-14日の2日間にわたって、東大先端科学技術研究センターのコンベンションホールで開催された。私も発表者の1人として招かれたので、その様子をレポートしたい。

冒頭、主催者である東大の合原一幸先生より、合原プロジェクトに関する簡単な説明とこのシンポジウムの企画意図の説明があったので、御紹介したい。

合原プロジェクトは、自然界や人工物に存在するカオス、フラクタルあるいは複雑系といった現象の数理学的な解明とその工学などへの応用を目指して、3つの分野から成り立っている。その中に生命情報システムの数理モデル解析を1つの柱とする「複雑生命情報グループ」があり、概日リズムに関する理論的な研究も行われている。今回のワークショップは、数理および工学的な解析手法が比較的応用しやすい概日リズムの分野で分子レベルでの解析が詳細にゲノムワイドに行われはじめているのを受けて、実験分野と理論分野の研究者の議論の場をとり持つ意図で企画されたとのことであった。確かに、私自身、近年爆発的に増えて行くゲノムワイドな遺伝子情報、遺伝子やタンパク質間の相互作用に関する複雑な実験結果に無力に埋もれており、この辺りで、理論的でスッキリとした解析や予測の必要性を感じていた。この企画は、これからの概日リズム研究の1つの方向性を示しているように感じた。

続いて、合原プロジェクトの研究者である黒澤元さんから、分子レベルでの概日リズム研究史に関する概略説明があった。時間生物学会員の方々にはいまさら説明を受けるまでもない事ではあるが、参加者の多くが数理、工学系の方々であるので、短時間で効率的に研究の方向性や核となるphilosophyを知ってもらうには、大変に有効であったと思う。

これに続いて、いよいよ個々の発表が開始された。スピーカーは2日間で12人。1人の持ち時間が1時間と、発表者にとっても聴衆にとっても少々持久力

を要する長丁場の開始である。タイトルやアブストラクトなどは、合原プロジェクトのホームページで閲覧可能なので、割愛させて頂く。

最初のスピーカーは三菱生命研の程肇さんである。はじめて概日リズムの講演をきく聴衆もいることを考えて、かなり詳しく、概日リズムの諸特性や実験方法、また哺乳類のSCNの研究の歴史を説明されていた。その後、培養系と発光レポーターを用いた分子レベルでの解析、細胞培養株を使ったGeneChip解析結果を説明された。さすがに先端を走っている研究という風格を感じた。多くの質問が理論系、実験系双方の聴衆から途中で飛び出し、一挙に会場は盛り上がった。

2人目は私である。最初の講演で程さんが詳しく概日リズムの諸特性を説明してくれたおかげで、すんなりとショウジョウバエにおける分子レベルでの概日リズム研究の歴史から話を始められた。続いて、すでに旧聞に属するがハエにおけるGeneChip解析結果と、それを受けてのゲノムワイドな新規時計遺伝子スクリーニングの現状を説明した。実験系の参加者の方々から多く質問をして頂き助かったが、理論系の方々からの質問にはあまり上手く答えることが出来なかったのを反省している。

昼食をはさんで、3人目は九大の巖佐庸先生が、理論面からの温度補償性の成立条件に関する研究を発表された。まず、2変数あるいは3変数といった非常に単純な遺伝子ネットワークを想定され、リズムの成立条件を探られていた。その後、温度補償性が成立するためには、in loop反応（例えばper feedback loopを順に巡って行く道筋に関与している反応と私は理解した）は飽和せず、branch反応（per mRNAの崩壊やPERタンパクの崩壊などfeedback loopから出て行く反応と理解した）が飽和している方がよいことを示された。力任せのシミュレーションなどを主体とせず、重要な少数の素過程を取り出して単純な系で厳密に数学的な解を求めていく手法に奥深さと重要性を感じた。

4 人目は、ベルギーからのJean-Christophe Leloupさんである（ちなみに姓はルルと発音するようである）。Goldbeterと共著で概日リズムの数理解析に関する論文を多く発表されているので、御存知の方も多いかと思う。先の巖佐先生とは異なり、どちらかという現実と即したモデルを複雑な微分方程式群で表した解析手法をとっていた。哺乳類やハエの数理解析モデルを作製し、位相反応や突然変異体の振る舞いが再現可能かどうかで妥当性を論じていたように思う。また、これらの数理解析モデルをヒトにおける種々のリズム障害の解析に応用する意欲的な取り組みに関しても発表されていた。さらに概日リズムと細胞周期との関係性を数理解析モデルに表す取り組みを発表した。この講演の後の休み時間には、彼を中心に理論系、実験系、双方の研究者が集まり、熱い議論をかわしていたのが印象的であった。

休みの後は、合原プロジェクトの津元国親さんが先のLeloupさんによるショウジョウバエのリズムの数理解析モデルをもとに、種々の波形の明暗サイクルへの同調性に関する分岐解析を行った結果を発表された。実のところ、これまで私は分岐解析というものには名前しか聞いたことがなく、この講演だけでその真の内容が理解できたとは言い難い状況であるが、示されて行く結果を拝見しているうちに、実際の概日リズムの行動レベルでの解析、あるいは実験のデザインを行う際に、かなり強力な解析・予測手法となるのではないかという印象を受けた。

1 日目の最後の講演者は大阪産業大学のLuonan Chen先生であった。既存の概日リズムの遺伝子ネットワークの構造に限らず、様々なネットワーク構造を想定され、その挙動や波形、安定性や頑強性に関する、数理的な解析を加えられていた。また、しばらく前から様々なトップジャーナルで目にするのが多くなっている、人工的な遺伝子ネットワークデザインに関する総説も合わせて行って頂けたので、その分野に興味はあるが、背景にある理論的考察に対して敷居が高くてきちんと勉強できていない私には大変興味深かった。

6名の講演が終了した所で、すでに18時を大きく過ぎており、引き続き懇親会となった。懇親会の席上では、合原プロジェクトに所属する、現代美術家の大本圭子さんの動画作品の上映会も行われた。数理と美術の融合というのも合原プロジェクトの一環とのことで、大変な斬新さを感じた。大本さんの作品は今回のワークショップのポスターや要旨集の表紙にも描かれており、合原プロジェクトのホーム

ページからも鑑賞可能である。

2 日目。午前の2つの講演は、いずれも実験系のものであった。まず、名古屋大学から早稲田大学に今年移られた岩崎秀雄さんのシアノバクテリアに関する発表があった。御存知のようにシアノバクテリアではKaiA,B,Cタンパク質が転写翻訳の概日リズムを作り出しているが、最近になって、KaiCタンパク質のリン酸化-脱リン酸化リズムには、転写翻訳のリズムは必要がないこと、それどころか、これら3つのタンパク質とATPをある割合で混合すれば、試験管内でリン酸化-脱リン酸化の概日リズムが安定に再現されるという衝撃的な結果が示されている。岩崎さんの冷静な口調と衝撃的な実験結果が好対照をなして、事の重大性を一層引き立てていた。理論系の聴衆にとっては、Kaiタンパク質群の示す化学振動と転写翻訳レベルでの概日振動をどのようにモデル化して行くか、好奇心をかなりくすぐられたことと推測する。

続いて、理研（発生再生研）の上田泰己さんによる講演である。前半では概日時計機構を含めた生体機能をシステム論的観点から研究するための方法論に関しての詳しい説明があった。続いてGeneChipや培養細胞における発光レポーターによる解析を組み合わせた哺乳類の概日時計機構のゲノムワイドな詳細な解析結果の発表があった。これらの結果は、すでにヒトの医療への応用を目指した研究にも役立てられているようである。さらに、培養細胞を使った新たな実験系確立へのとりくみの現状などが講演された。先の岩崎さんも含めて、私よりももう少し若い世代の研究者の活躍を目の当たりにして、自分も元気づけられる思いがした。日本の時間生物学の分野もますます発展するだろうと期待させられる発表であった。

昼食をはさんで、京大の吉川研一先生の講演があった。化学振動、あるいは非線形振動に関して長年研究されて来た吉川先生による、それらの研究の総説は大変に聴き応えがあった。さらには、概日リズムに限らず生物の示す振動現象を支える要因として、いわゆる時計遺伝子の周期的発現とならんで、よりグローバルな内的な環境変化としての巨大DNA（ゲノム）のフォールディング現象やイオン環境の変化があるのではないかという仮説を示された。持参されたオレンジ色のロープをDNAに見立てて、演示実験よろしく壇上で熱く語られている姿が印象的であった。時計遺伝子発現のnegative feedback

制御が大きく取り上げられるにしたがって、かつての膜モデルやイオンチャネルの周期的開閉といった概日時計に関する分子モデルは鳴りを潜めてしまったが、もしかするとこういう形で大きく取り上げられ復活する日もあるのではないかと思って興味深く拝聴した。

2日目4人目の講演は、理研（発生再生研）の小林徹也さんによるもので、工学的立場から、振動と確率論的ノイズとのかかわりを論じたものであった。たしかに細胞内では概日リズムを形成するための反応とともに、多くの生化学的過程が進行しており、これらの多くは概日リズム形成にとってはノイズとなる場合があると思う。しかも、ある特定の時計遺伝子に着目すれば、多くの場合それはゲノム上に1遺伝子しかなく、転写因子の結合やその抑制といった素過程はノイズの影響を強く受けそうである。これまでは時計遺伝子の機能解析ばかりに目を奪われていた私には、この発表内容は大変に斬新に映った。小林さんは、これらの解析をおこなうためのソフトウェアパッケージも開発中だそうで、今後の進展が大変期待される。

5人日は、合原プロジェクトのRuiqi Wangさんの発表だった。振動体間のカップリング現象に関して数式群を40近くも使って解析するという、私には高度に数学的な内容であった。概日振動体間のカップリング現象は、これまでも生理学的な解析が数多く行われているが、分子レベルや時計遺伝子の働きに注目した実験はまだまだ少ないように思う。その意味で、こういった理論的な研究は実験を行う上で重要な方向性を与えてくれると確信しているが、残念なことに数式に不馴れな私は途中から内容を追うことが出来なくなってしまった。もう少し時間があれば、ゆっくり質問などしながら理解できたのにと、自分の不勉強を嘆いている。

最後の講演者は、このワークショップの開催にも大きく尽力された、合原プロジェクトの黒澤元さんであった。明暗サイクルへの同調性に関して、光による時計タンパク質崩壊が同調のきっかけとなるシヨウジョウバエ型の数理モデルと、光による時計遺伝子発現が同調に重要な役割を果たすアカパンカビ型の数理モデルを詳細に比較していた。さらに、自由継続周期の長短と24時間の明暗条件への同調性の関係に関しても数理解析を加えていた。1日目の巖佐先生と同じく、できるだけ変数を絞り込んだ数理モデルを丁寧に解いて行く手法が大変に興味深かった。

最後に黒澤さんからこのワークショップに関する総括があり、2日間の幕がおりたのは、すでに18時頃であった。

いまだ、我々実験を主にやっている者と、数理・工学的手法を主に解析手段に用いている人々とが、十分に意思疎通をはかって共に研究を進展させることは一般的ではない。しかし、今後はこのようなワークショップを皮切りとして、双方が刺激しあえる交流が多く持たれることを期待している。そのために重要なのは、まず、双方に通用する用語や概念の確立（できれば共通の教科書があるとなお良いだろう）、また、我々実験系の者に求められているのは、数理や工学系の人々の要求に答えられるだけの詳細な素過程の観測技術の確立や新たな実験系の確立ではないだろうかと強く感じた。

最後にこのワークショップを企画された合原先生、黒澤さん、そして様々な準備の手間をかけられたERATO技術参事、富川喜久さんはじめ合原研のみなさんにこの場を借りてお礼申し上げます。加えて本原稿に目を通して頂いた早大の岩崎さんにお礼申し上げます。