

時間生物学の実験と理論のはざま

伊藤 浩史[✉]

九州大学 芸術工学研究院

受賞者論文に何を書くべきだろうか。論文と言うからにはわたしがこれまでやってきたシアノバクテリア時計研究のレビューを書くべきだろう。しかし最近の時間生物学会誌にシアノの時計の本質にせまったレビューがある^{1,2}。私の行ったささやかな研究をこれらに追加することはあまり気が進まない。

今回「温度と概日リズムに関する理論的研究」というタイトルで賞をいただいた。理論と実験の双方に関心があるわたしがいかにしてできあがったのか、について書く方が昼夜サンプリングに忙しい時間生物学者の息抜きになり、間接的に時間生物学に貢献するかもしれない。以下時間生物学を学び始める少し前から今にいたるまで局所的なエピソードを思い当たるまま書くことにする。過去の研究の話は必要最小限に留めて、参考文献を見て頂くことにする。学会員のみならずの寛大なお許しを請いたい。

*

生まれは静岡で、高校までのんびりと育った。ベーシックマガジンのプログラムを親のおさぎりのPC98機に書き写して遊ぶことが趣味だった。大学受験に必要な無い生物学の勉強が一番好きだった。

*

東工大の電気情報系に入学した。インターネットというものが面白いらしいということにみなが気づき始めた頃である。これからは計算機の時代だ、と田舎の少年は思っていたし、子供の頃から計算機に触れてきた、という自負もあったからだ。でも入学して周りを見まわしたら、自分の知識の浅さを思い知らされた。そこには真のオタクたちがいた。彼らはインターネットに以前から親しんでおり、ソフトウェア・ハードウェア双方の知識をもっていて、ある人はアセンブラを書いてマイコンを自在にあやつり、ある人はプログラミングコンテストに出場して腕を磨いていた。今から思えば、他人と比較している時点でだめなのだが、入学直後に本物のオタクを見たショックで田舎の少年

は急速に自信を無くした。環八そばのアパートに向かってとぼとぼ歩きながら、生物系に鞍替えすることを考えた。幸い2年生から学科所属だったので、そういう方向転換もまだ可能だったのである。

*

1年生の生物学の授業は木曜1限で本川達夫先生だった。本川先生は生物学を歌で教えることでも有名である³。ある時「生き物は円柱形」という歌をいきなり歌われた。もちろん学生達はぼかんとしている。先生は手拍子がない、これだから東工大生はノリが悪い、と私たちを叱った。歌詞の内容は要するに、どんな生き物の形も円柱でできているということである。叱られたことに反発する気持ちに加えて、なんてナイーブな歌なんだ、と思った。そんなことは子供でもわかるし、大学で時間をかけて学ぶようなことではない、と。評判の本川先生の著書「ぞうの時間、ねずみの時間⁴」も読んでみたけれど、ピンと来なかった。

木曜2限は力学だった。ビリヤードでは手玉の上側をつくと前回転(押し玉)し、下側をつくと後ろ回転(引き玉)する。ではどの高さでつくと前回転も後ろ回転もせず床を滑るのか、という話題だった。面白いことに、これは玉がビー玉なのかバレーボールなのか、玉や床の材質が何でできているのか、そこが地球上なのか月面なのか、ということと全く無関係で、玉の直径の7割の高さの地点をつけば良い、と剛体の運動方程式からわかる⁵。これは直感ではとても答えにたどり着かない、鉛筆を走らせて初めてわかる普遍的な事実である。力学の美しさは、生物に行こうと思っていた私を思いのほか感動させた。一人暮らしの大学生にありがちな睡眠相後退症候群の気もあった私は、木曜は2限から行くことにした。

*

制御工学という分野を2年生から学ぶことにした。これは一言で言えばロボットを動かすための数学を学ぶ学問である。システムのモデル化、線形安定性解

✉ hito@design.kyushu-u.ac.jp

析、フィードバック、なんて単語を学んだ。

制御理論は面白かったが、ちょうどそのころホンダからASIMOというロボットが発表された⁶。ASIMOがきびきびと歩く映像をみて、大学のロボット研究は何をやっているのか、と思った。大学で学んだ倒立振り子とASIMOにはギャップがあるように思うし、その最先端のASIMOだって人のように走ったり跳ねたりできないではないか。驚くべきは(とても高度な数学を使っていると思えない)生物が自在に動いていることの方ではないか。理論は面白いけれど、いまいち金属のかたまりをどう動かすかということには興味を持ってない、などと友人と議論したりしていた。

あるとき制御工学から進学できる研究室リストの中に生物っぽいことをやっている山村雅幸先生(現：東工大情報理工学院)の名前を見つけた。当時山村研はDNAコンピュータを起点として、情報と生物学を組み合わせた研究をやっていた。ロボットから抜け出すチャンスだと思って、修士課程で山村研に入れて頂いた。山村先生の教育方針は「放牧」すなわちテーマを自分で見つけてくる必要があった。ある時神保町の本屋で北野宏明さんのシステムバイオロジーの本⁷を見つけた。そこには制御工学と分子生物学の話が書かれていて、びっくりした。あなたもこれから生物学はじめてもいいんだよ、と背中を押されている気がした。

その本を読む限りはリズムがおもしろそうだった。山村先生に相談したら、生物のリズムと言えば、体内時計と細胞周期がある、あなたはどちらにしますか？と私に聞かれた。生物時計と書かれている教科書⁸を買って読んでみると、フィードバックなどと書いてある。制御工学で親しんだ言葉が載っているこっちの方がよいか、と思った。これは人生最良の選択だった。

*

修論のテーマは概日リズムの分子ネットワークの推定にすることにした。結果をそろそろまとめようかという頃になると、物足りなさを感じるようになった。この研究は誰のためにやっているのか、ということである。まわり概日リズムの研究者の知り合いがないので、これが本当に役に立つのかはよくわからない。そもそも私は誰かの為に研究をするよりは、何か真理を探りたいのだ、と気づいた(こういう営みにサイエンスという名前がつけられていることは工学育ちの私には気づけなかった)。博士号をちゃんと取るためには、修論の結果をまず早めに論文としてまとめることだと思うが、気力がわかかなかった。修論提出が間近にせまった大みそかの夕方、ラボから理研の上田泰己先生(現：東大)にメールを送った。

上田さんはすぐインタビューをしてくださったが、数理系の研究者はその時必要とはされていないようだった。落ちこんで帰京した私を気にかけてくださった上田さんは、私の携帯に電話をかけて名大理学部近藤孝男先生という方がいるよ、と紹介してくださった。そこにいる岩崎秀雄(現：早稲田大)さんがマイクロアレイの解析を始めているし、計算機が使えるような人は必要とされるはず、と。

*

東京から転がりこんできた正体不明の学生をありがたく近藤先生は受け入れてくださり、博士課程学生として名大理学部に移った。正確には入試には間に合わなかったので身分は外研究生だった。近藤研ではあたりまえだが上から下までみな概日リズムの研究をしていた。それにスタッフ・ポスドク・博士課程学生がたくさんだった。尊敬できるプロの研究者に囲まれた生活は初めてでありがたく、本当の研究生活が始まった！と嬉しかった。しかし、ゼミはちんぷんかんぷんだった。「*trc*で弱く *kaiBC*を誘導した際の発光リズムと *KaiC* リン酸化リズムの関係を調べています」と聞いても、意図も意味も不明だった。あこがれの概日リズム研究者に囲まれた生活ではあるが、ただ席が近いだけで、遠い存在に思えた。時を同じくして近藤研に来た同級生の高井直樹君(現：横浜市大)は着々と実験を進めて、わずか数ヶ月で時計がなくなる変異体を見つけられたらしかった。私はといえば、岩崎さんらラボメンバーに習い続ける毎日だった。日付も変わろうかという時刻にクリーンベンチで当時修士課程の村山依子さんの指導を受けていた私は申し訳ない気持ちでいっぱいになった。正真正銘学部生以下の無力なD1だった。気軽に名古屋に来たが、闇夜へのジャンプだったのだと気づいた。

*

ある時背中合わせに座っていたポスドクの中嶋正人(現：近畿大)さんと話をした。研究内容を聞くと *KaiC* のリン酸化反応というものを調べているらしい。同時に中嶋さんに借りた生化学の速度反応論の教科書を読んでみると微分方程式のオンパレードで、実験とモデルの整合性が取れている進んだ分野であることを知った。練習問題として *KaiC* のリン酸化反応のモデルを考えはじめてみたり、中嶋さんから実験を教わったりした。

あるとき速度反応論の教科書で学んだ *BZ* 反応という振動する化学反応の話をしていた中嶋さんと私は *KaiA*, *KaiB*, *KaiC* の混合でリズムが出せないかという話になった。というのも、富田淳さん(現：名市大)

が転写翻訳のない暗条件でも KaiC のリン酸化リズムが見られる⁹と研究室内のプロGRESSで発表していたからである。北山陽子さんが少し前に発表した結果¹⁰をみるとリズムがおきそうな気配もある。しかしたかが3因子といえど濃度を n 種類振ったら組み合わせは n^3 のオーダーで爆発する。同時期にリン酸化リズムに興味を持っていた西脇妙子さん(現: 名大農学部)、今井圭子さん(現: 関西医大)と相談して覚悟して実験を始めたらあっさりリズムが見つかってしまった。

かくして私の publication list は Science¹¹ からスタートする。これが宝くじを1枚買ったそれが1等だったような幸運だということは、インパクトファクターも時間生物学もよく知らない当時の私にはわからなかった。

*

岩崎さんとのマイクロアレイの仕事は脇においやり、私はこの KaiC リン酸化リズムの虜になった(ちなみに岩崎さんとの仕事は、だいぶ後になって出版された¹²。研究そのものよりも科学のことも芸術のことも話すのに多くの時間を使った)。席が隣かつ同じ夜型の小山時隆さん(現: 京大)には、KaiC リン酸化リズムの同期現象の論文¹³を書き上げる過程で、論文の書き方から良い生物学のあり方まで大事なことを学んだ。近くでラボを構えていらした八木田和弘先生(現: 京都府立医大)からはのろのろと研究している私をみかねて大学そばの焼き鳥屋で論文書かなあかんと叱咤激励いただいた。近藤先生は、私が数理の話に夢中になると、ひとしきり静かに聞かれた後に、伊藤君まあそれはいいけど実験ですよ、とにこにこ私をたしなめた。先生が言われていた「機械は止めるな」というお叱りの言葉は私のお気に入り、無許可で自分で書いて居室に貼ってある。おりおり先生が発せられる時計研究の昔話を聞くのが何よりためになった。私は門前の小僧として時間生物学を学んでいった。

*

時間が今よりあったあのころ、お気に入りだった時間生物学の本。

○時間生物学ハンドブック¹⁴

昆虫・軟体動物・魚類・鳥類・哺乳類の時計の生理学的解析が平等のページ数を割かれて書かれている。数理解析、ヒトへの臨床応用、導入されはじめたばかりの分子生物学も盛り込まれており、時計研究の勃興期の興奮を伝えてくれる本。時計がなにものかはつきりとわからない時代にどのようにアプローチしていったのか、まるで物語を読んでいるような気分になった。

○生物時計 Arthur T. Winfree¹⁵

位相特異点現象を、数式なしで説明しようという挑戦的な本。リズムの数学的な構造に興味を持っている研究者がそれほど昔からいたことに驚いた。

*

博士号の元手になる論文¹³が出版されほっとしたころ、北海道で開かれたとあるリズムの理論の研究会に参加した。というのも、当時温度サイクルによる KaiC リン酸化リズムの同調現象に興味をもっていたためだ。位相応答を使って同調を説明するモデルを考え、そのモデルが定量的にも実験によくフィットすることがわかった¹⁶。しかし近藤先生は私の仕事を見るなり、位相応答を使った同調のモデルは半世紀前に Colin Pittendrigh の作ったモデルであってノンパラメトリックモデルと名前がついていますよ、と指摘された。私は車輪の再発明をしたようだった。さらに調べてみれば、Pittendrigh の学生だった Winfree が位相モデルという名前で数理の分野として花開かせ、その精神を受け継いで理論物理の分野で大量かつ精密な仕事をしたのが蔵本由紀先生(京大名誉教授)らしい。

その研究会はその蔵本研に近い関係者が集まってリズムや同期の研究の話をしていて、同じリズム研究なのに紙と鉛筆(コンピュータも使っていないようにみえた)で研究をしている人達がいること、どうやらやるべきことはまだたくさんあるらしいこと、に衝撃を受けた。それから時間生物学の実験研究者はサンプリングと解析で毎日よれよれでくたびれているのに、彼らは何てさわやかなのだろう、と思えた(これは隣の芝生を見たことによる誤りで、理論研究者もしばしばくたびれているのはすぐ後に知る)。

この研究会の中でずいぶんと概日リズムに詳しい方がいらした。当時北大でポスドクをされていた郡宏さんだった。

*

運良く採用された学振 PD はお茶大に開設された郡研で受け入れて頂いた。郡研や近隣のラボのメンバーは紙と鉛筆で仕事をしてきたプロの理論物理学者たちである。私は再度 B4 以下の状況に戻ってしまうことに気づいた。普通の概日リズム研究者よりは数理の知識はあると思っていたが、彼らの積み上げてきた知識と比較したら無視できる微小量である。ラボメンバーが何を言っているかがわからなかったので、議論を盗み聞いて、調べるということを続けた。例の門前の小僧方式である。位相モデルは奥深く美しい理論だった。何しろ時間生物学者が日夜格闘しているリズムを $\theta = \omega$ という1つの式であらわしてしまうのだから、

身も蓋もない。位相というバーチャルな量を使っているのに強い説得力があり、まるで抽象絵画のようだと思った。ただし、実験は調べれば何が得られるのか比較的すぐわかるのに対して(もちろんわかって実験ができるようにはならない)、物理の単語は勉強を始めると芋づる式に多数のことを学ぶ羽目になるということだった。数式飛び交うラボミーティングに青息吐息の時は近くの早稲田に駆け込み岩崎さんやそこに集うアーティストとのおしゃべりを楽しんだ。

*

ある時間生物学会の大会で同世代の研究者である北大本間研の西出真也さん(現：北海道医療大学)東大深田研の吉種光さんと立ち話をした。スター研究者の輝かしい話を学会で聞くのもよいが、もっとリズムの話若者同士でしたいですね、と。この雑談が今でも続く生物リズム若手研究者の集いとなった¹⁷。第一回に前述の蔵本先生をお呼びした。素晴らしい講演を終えて帰られる蔵本先生の背中越しに「概日リズムの実験研究者にリズムの理論は役に立つのでしょうか」と理論の大家に無遠慮なことを聞いた。蔵本先生はくるっと振り返るや「理論は実験のガイドになると思います。」とだけおっしゃり「では」と去られた。私のその後の経験と照らし合わせてもバランスの取れたまことに正しい指摘に思える。時間生物の実験家の理論に対する態度はしばしば過大評価もしくは過小評価のどちらかに偏りがちな気がする。

*

よくある時間生物学若手の悩み：リズム研究を続けたいけれどポストが無い。リズムをやりたいければ国外も含めて探すしかないのかなと思っていた頃に、縁もゆかりもない現職の九大の芸術工学というところで助教のポストを得た。ここには人生で出会ったことのない文系の先生方が多数おられた。また文系文化ではスタッフが複数いる研究室はなく、助教から教授まで大学スタッフは常に一人で研究をやるものらしい。この原則はサイエンス育ちの私にも適用された。つまり意図せずいきなりPIになってしまった。スペース、設備、資金、人材、あらゆる面で日本最弱の時間生物学研究室がこっそり福岡に誕生した。

ともあれリズム研究をあきらめずにすんだことは幸運だった。幸い人材の面では一緒にラボで研究して下さるプロの時間生物学者(村山依子さん、関元秀さん)や学生さんが少しずつ増えてきて心強い。論文も少しずつ始まって¹⁸ようやく理論と実験のはざまに自分の時間生物学を見いだしつつある。また九州山口沖縄リズム研究会というのをここ数年九大農学部の

安尾しのぶさんと企画している¹⁷。参加者の研究内容もモチベーションもバラバラなのに、刺激をいつも受けている。

*

最近フランス・Universite Grenoble AlpesのIrina Mihalcescuさんの研究室に断続的に8ヶ月ほど滞在した。彼女は2004年に世界で初めてシングルセルレベルで概日リズムを見た物理学者である¹⁹。期せずしてPIになってしまった私が青春を取り戻すための遅い留学だった。時間生物学の会議で見かけない彼女のところに行ったのは、時計+物理+ピアノというきわめて稀な組み合わせで研究をしていて馬が合ったこと、人生の中でヨーロッパに、それもごはんの美味しい地域に、住んでみたいという理由だった。実際研究生生活は苦手な英語で四苦八苦し、フランス語の単語も少しは覚えておかねば素敵なレストランであっても食べ物が選べない。でも、この気分は思い当たる節があった。近藤研・郡研にいったときと同じだった。あれは留学だったと考えれば、言葉で苦勞したこと耳学問を通してゆっくりその文化になじんでいったこともうなずける。フランス語を学ぶには私の能力も滞在時間も足りなかったが、少しの研究成果と物理と生物のはざままで私同様にもがいている何人かのフランス人研究者の知己を得たこと、紅茶派のわたしが仕事前のコーヒーのおいしさに目覚めたことが収穫だった。

*

いくつかのラボに”留学”し、そのたびに落ちこぼれ、九州に漂着した私は、学問的に無国籍になっていったようだ。その証拠に、しばしば理論研究者には実験の人ですね、実験研究者には理論の人ですね、なんて言われて寂しい思いをしている。しかし私の考えでは、時間生物学の巨人たちは、例外なく実験理論両方に関心があった。いま自分の向かう方向はサイエンスとして意味があるのか、と自問する時に、似た疑問を巨人たちの論文の一節に見いだして勇気づけられた経験はいくたびもある。そういう意味で時間生物学は寄り添ない私が頼りにする安息の場所である。

今回そんな難民である私に賞を与えて下さった事は大きな励みでした。今回の受賞に関して、選考委員会の先生方のご尽力に感謝申し上げます。私をここまで導いて下さった指導教員の先生方・山村雅幸先生、近藤孝男先生、郡宏さんに感謝申し上げます。本文中に名前を出せなかった方にも多数お世話になっている。特にこれまでのラボメンバーに感謝申し上げます。時間生物学という大変楽しい研究分野を作ってく下さった過去の時間生物学者たち、そして学会として今なお

支えてくださっている理事会ならびに会員の皆様に感謝申し上げます。

時計なんてもうほとんどわかっちゃったでしょう、なんて意地の悪く分野外の人に言われることもある。いいえ生物学—不思議なことがありますよ、と間髪入れず言い返すことにしているのは、私なりの分野への恩返しである。それにこれまでの時間生物学会での観察によれば、このような気分は決して私だけの特殊事情ではなさそう。時間生物学はヒトの情熱をかきたてる、と思う。

*

最近大阪への出張の際に博多駅の本屋で「ゾウの時間ネズミの時間」の新装版を見つけた。新幹線の中で読み始めたら、20年前とは違い染み入るように本川先生の気持ちがわかった。この本は要するに有象無象の生命現象の中にひそむ普遍的規則を見つけようという試みなのである。それはナイーブどころか、私の現在の研究方針そのものだった。胸を熱くして窓の外をみたら、新幹線はちょうど新大阪駅を出発し京都へ向って動きはじめたところだった。

参考文献

1. 伊藤 (三輪) 久美子. シアノバクテリアの概日時計タンパク質KaiCが1日を計る仕組み. *時間生物学会誌「時間生物学」* **24**, 23-29 (2018)
2. 秋山修二, 古池美彦, 向山淳. 変化し続ける概日時計研究のかたち. *時間生物学会誌「時間生物学」* **24**, 92-99 (2018).
3. 本川達夫. *歌う生物学 必修編 阪急コミュニケーションズ* (2002).
4. 本川達夫. *ゾウの時間 ネズミの時間* 中央公論社 (1992).
5. 戸田 盛和 *力学 (物理入門コース1)* 岩波書店 (1982).
6. Sakagami, Y., R. Watanabe, C., Aoyama, S., Matsunaga, N. Higaki, and Fujimura K., Proc. IEEE/RSJ Int. Conf. on Intelligent Robots and Systems (IROS'02), 2478–2483 (2002).
7. 北野宏明 *システムバイオロジー—生命をシステムとして理解する* 秀潤社 (2001).
8. 石田直理雄 *生物時計のはなし—サーカディアンリズムと時計遺伝子* 羊土社 (2000).
9. Tomita, J., Nakajima, M., Kondo, T., & Iwasaki, H. No transcription-translation feedback in circadian rhythm of KaiC phosphorylation. *Science* **307**, 251–254 (2005).
10. Kitayama, Y., Iwasaki, H., Nishiwaki, T., & Kondo, T. KaiB functions as an attenuator of KaiC phosphorylation in the cyanobacterial circadian clock system. *EMBO J.* **22**, 2127–2134 (2003).
11. Nakajima, M. et al. Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation in vitro. *Science* **308**, 414–415 (2005).
12. Ito, H. et al. Cyanobacterial daily life with Kai-based circadian and diurnal genome-wide transcriptional control in *Synechococcus elongatus*. *PNAS* **106**, 14168–14173 (2009).
13. Ito, H. et al. Autonomous synchronization of the circadian KaiC phosphorylation rhythm. Autonomous synchronization of the circadian KaiC phosphorylation rhythm. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **14**, 1084–1088 (2007).
14. *時間生物学ハンドブック* (千葉喜彦 & 高橋清久 編). 朝倉書店 (1991).
15. Winfree, AT. *生物時計 (SAライブラリー)* (鈴木善次, 鈴木良次訳) 東京化学同人 (1992).
16. Yoshida, T*, Murayama, Y*, Ito, H*.(共同第一著者), Kageyama, H., & Kondo, T. Nonparametric entrainment of the in vitro circadian phosphorylation rhythm of cyanobacterial KaiC by temperature cycle. *PNAS* **106**, 1648–1653 (2009).
17. 西出真也, 伊藤浩史, 小川雪乃, 小野ひろ子, 中道範人, 吉種 光. 生物リズム夏の学校世話人より お礼と報告. *時間生物学会誌「時間生物学」* **16**, 14-16 (2010).
18. 伊藤浩史, 安尾しのぶ. 九州山口リズム研究会 第二回開催報告. *時間生物学会誌「時間生物学」* **19**, 53-56 (2013).
19. Mihalcescu, I., Hsing, W. & Leibler, S. Resilient circadian oscillator revealed in individual cyanobacteria. *Nature* **430**, 81–85 (2004).