

出遅れ世代

明石 真[✉]

山口大学時間学研究所

1. はじめに

このたびは日本時間生物学会学術奨励賞を授与いただき、大変光栄なことだと思っております。この受賞論文の執筆を機会として、私自身のこれまでの研究生活を振り返って、受賞者として相応しい研究者に少しでも近づくために、今後の研究の豊富を述べさせていただきます。

2. 何も知らなかった

1997年に哺乳類の時計遺伝子が発見され、世界中の時間生物学研究者が興奮で湧いていた頃、残念なことに私はそのことを全く知らなかった。そのころ私は京都大学の修士課程の1年生で、「研究とはいかなるものなのか」ということもわかっておらず、助手の先生に迷惑をかけながら、ひたすら実験テクニックを学んでいた頃だった。MAPキナーゼスーパーファミリーに属する新規キナーゼの探索というとても挑戦的な仕事であったが、自分で考えたテーマではないこともあってか、その意義も良くわからずに言われた実験を遂行するだけでせいっぱいだった。ただ、今思えばあの頃ほど純粋に実験を楽しめた時期はないように思う。スクリーニング、クローニング、発現コンストラクトの作成などの全ての操作が真新しく、それまで教科書でしか学んでなかった分子生物学のイロハを実践することはまさに新鮮な毎日の連続であった。自分が長い目で見て何を研究していくのか、さらに言えば研究者になる意思があるのか、まだ何も決めていなかった。研究者を職業としてしまうと、純粋に楽しむだけでは難しくなってくる。アマチュアからプロに立場が変わると、研究成果を論文にまとめることが大きな目的となり、高インパクトジャーナルを意識し、サイエンスの本質とは必ずしも関係性が高くない「レフェリーとの闘い」などが常について回る。自分自身が

興味のあることを、伸び伸びと後先考えずにチャレンジできるのは、実際のところ大学院生までかもしれない。ポストクや任期付の教員では業績主義に偏らざるをえないし、ボスになっても研究費を稼ぐことを常に意識しなければならない。しかしながら、このような研究環境では、長期展望を見据えた研究を展開するのが非常に難しいように思う。

3. 強烈なインパクト

1998年の秋に、私はようやく概日時計の論文に接することになる。そのころ、助手の先生の仕事も一段落し、新しいテーマ探しを始めていた。私のモチベーションを動かしてくれる研究領域を見つけるために、3ヶ月ほど実験ベンチに向かうことなく、実験医学や細胞工学のようなレビューを読みあさり、またNature等のトップジャーナルを眺めては刺激を与えてくれる論文を探していた。しかし、私が目にした数々の論文からは、私を博士課程に進学させて研究の道に誘うほどの強力な魅力を感じることはなかった。それでも、なんとかいろいろなテーマを考えては、当時の指導教員の西田教授に何度も提案していたのだが、ことごとくコテンパンにされていた。にわか研究者の修士課程の学生が、研究のプロである教授を納得させるテーマを考えだすのは至難の業である。私は自身の研究者としての才覚を疑い、就職活動を意識し始めたときだった。ジュネーブ大学のSchiblerらによる論文を見つけた[1]。今まで感じたことのない強い衝撃を受けた。あの有名なRat-1線維芽細胞の論文である。「この実験だけはどうしてもやってみたいから、教授に止められないようにこっそりでも進めてみよう」という思いで、たまたま実験室にあったNIH3T3線維芽細胞を使って同じプロトコールで再現を試みた。すると、見事に時計遺伝子*Period1*の発現リズムを、慣れな

✉akashima@yamaguchi-u.ac.jp

いRNase protection assay法で検出することが出来たのである。近くにいた先輩たちにデータを見せると、「いつも実験で使っているような細胞にも、時計があることを意識しなきゃいけないね」などと言いながら、驚いて画面を覗き込んでいたのが印象的であった。そして、おそるおそる西田教授に現状を報告すると、「すごく面白そうじゃないか。是非続けて」という続行の許可を得ることができた。しかし、再現するだけでは当然論文にならない。そこで私は、シグナル伝達の研究室に所属していることもあり、時計遺伝子の発現をコントロールする細胞内情報伝達経路を調べるために応用できるのではないかと考え、様々な試薬をかけて*Period1*の発現変化を調べることにした。とはいえ、私自身が全くの素人であるにも関わらず、周囲に概日時計について知っている人間は皆無であり、若干修士2年生だった私はワクワクしつつも極めて心細い環境で研究を進めていた。見かねた研究室の先輩が、「概日時計に詳しい友人がいるから紹介してあげるよ」と声をかけてくれたことで、初めて時間生物学の関係者と接触することができた。当時名古屋大学に在学中だった岩崎秀雄氏（現・早稲田大学）だ。岩崎氏は、私の低レベルな質問に対して、長文メールで様々な情報を送ってくれただけでなく、研究会等にも何度も誘ってくれた。そのおかげで、時間生物学のコミュニティーに比較的にスムーズに入り込んで行くことができた。

4. よその研究者

独学で時間生物学の研究に参入したと言うと聞こえは良いが、実際はいろいろな問題があっただけでなく、今でもその一部を引きずっている。もちろん、研究者として自立するための近道であるし、実際得ることができた物は多かったことは否定しない。しかしながら、長い目で見た時に、自分にとって本当に良かったのかは自信が無い。一番の問題は、伝統ある時間生物学の研究室で経験を積んできた研究者と私自身を比べると、前者からは伝統という後光がさして見えるのか、もしくは私の自信の無さから来る妄想なのかは不明だが、何か言葉にできない奥深さの違いを感じずにはいられない。私のバックボーンは分子生物学であり、時間生物学に関しては直接指導を受けたことはない。本や論文で学んだ知識というのはどこか薄っぺらいと言わざるを得ない。伝統ある研究室で時間生物学を長年専門としてきた指導者より直接学ぶことによって、まさに

その伝統を背負うことができるように思える。私にはその部分が皆無であるために、いつもうらやましく思ってしまう。2009年10月に、幸いにも、山口大学にPIとして研究室を立ち上げることになった。初代の日本時間生物学会長である千葉喜彦教授から始まり、新研究領域である「時間学」の創設に関わった井上慎一教授に引き継がれた時間生物学研究室を、今度は私が受け継ぐようなかたちになっている。とても光栄なことであるのだが、伝統ある指導者から教えを受け継いでいない「よその研究者」である私が、日本でも最も伝統ある時間生物学研究室を受け継いで良いものだろうか、と申し訳ない気持ちになることがある。

5. 後出し論文

かくして私は博士課程一年時に、時計遺伝子発現に関するシグナル伝達経路としてMAP kinase経路を同定した [2]。様々な運も手伝って、インパクトのあるジャーナルに掲載することもできた。しかし、出遅れの影響だろうか、もしくは独学の弊害だろうか。いつの間にか、オリジナリティーの高い仕事を目指すよりも、先駆者たちの成果に便乗したような研究を無意識に続けることになった。次の仕事として、Casein Kinase Iが*Period*タンパク質の細胞内ダイナミクスに与える影響を調べたが [3]、このような仕事は*Drosophila*での*doubletime*の論文 [4] が発表された時点で、誰もがすぐに始める仕事である。私のように大学院生が独りで立ち向かって競争に勝てるはずがない。案の定、次々と私のデータは二番煎じのものへと様変わりしていった。ようやくこの辛い仕事から解放されたが、いつの間にか同じことを繰り返していた。*Bmall*発現リズムに対するRORの機能を調べた研究も、極めて運良く間に合うことができたが [5]、これもまた、REV-ERBの論文 [6] が出来た時点で多くの人が頭に浮かぶ仕事である。その次に進めた*Period2*プロモーター解析の仕事も、たまたま誰もやっていなかったに過ぎない [7]。結局これも、仕事をまとめている最中に、ビックラボにあって言う間に先を越されてしまった [8]。ここまでコテンパンにされると、さすがの私も疲れ果ててしまっていた。その当時、私は大阪バイオサイエンス研究所に日本学術振興会の特別研究員として所属していたが、思い切って研究環境も生活環境も変えることで、この悪循環を打破したいという気持ちが強まっていた。学振研究員の任期を半分のこして、北海道生まれの

私にとっては全くなじみの無い、九州の佐賀県に引っ越した。しかも、通常考えられないことだが、臨床医学教室で医師ではない私が基礎研究を展開するというチャレンジをスタートさせた。

6. 悪循環を断つ

実は、最初は私の研究に臨床医学的な視点を取り入れる目的はなかったし、それを求められるわけでもなかった。とにかく、生活環境も研究環境も一気に変えることで、悪い流れを断ち切る必要性を感じていた（実際には、九州に一度は住んでみたいという気持ちが、引っ越しをした一番大きな理由だったかもしれない）。この試みはうまく行ったように思う。まず、田舎育ちの私にとって、佐賀は、特に医学部のある鍋島はきわめて住みやすい環境であった。独身ならば、飲み友達も居ない地方に住むのはなんともしゃいさかも知れないが、家族で住むには地方都市は魅力的である。充実した公園がいくつかあり、週末は子供たちと一緒に遊具をよじ上って遊んでいた。私は同じ土地に長く住むとだんだん飽きてくる質なのだが、佐賀は5年住んでも飽きることがなかった。研究環境については、これまでの基礎系研究室とは全く違うところもあり、最初は戸惑うことも多かった。しかし、循環器内科の野出教授の寛大なサポートで伸び伸びと自由に研究を展開することができた。また、私より先に着任していた平瀬助教が医師でありながら基礎研究に精通した研究者であったことも、私にとってはとても幸いしたように思う。臨床教室に戸惑う私に、幾度と無く効果的なアドバイスをくれた。余談だが、臨床教室に行ってから私の言動が多少変化したようで、昔の同僚達からは「染まったね」と何度も言われたことがある。医学部以外の人間からすると、医学部というのは心理的に遠い存在であるように思う。かく言う私も、最初は必要以上にリスペクトしていたように思うが、医学部にしばらく所属するうちに、「お医者さんが我々と全く同じ人間である」と感じるようになってきたように思う。今では親近感すら感じる存在である。ところで、地方大学とは言っても、医学部というのは比較的恵まれた環境である。特殊な実験以外は問題なく実施可能である。特段の不自由を感じることも無く研究を展開させていった。当然ながら、自ずと医師との接触も頻繁になり、無意識に今までの概日時計のメカニズム研究から、医学的な展開性を目指した研究に興味を持つようになっていった。佐賀大学に赴任した当初は、これまでのバックグラウ

ンドである基礎研究から立ち上げた。出遅れ世代かつよその研究者である私にとって、最もハードルの高い研究対象である「視交叉上核」を材料にすることにした。これは、私にとっては勇気がいる挑戦だった。1998年に報告された論文の中で、MAP kinase活性が視交叉上核で日内リズムを示すことが知られていたが[9]、この意義は全く不明であった。私は、この活性が視交叉上核の自律的時計振動体にとって必須の役割をもつ可能性を示すことに成功した[10]。長年の研究成果が蓄積している視交叉上核に関する新しい研究成果を出すことによって、私が自分自身に抱く「よそのイメージ」はかなり薄らいだように思う。さらに、先ほど述べたが、臨床医学教室に居るうちに、ヒトを対象として医学領域に役立つ研究に興味を持つようになった。佐賀に来る前の私では到底考えられないことである。そして、ヒトの概日時計を測定する技術の開発に着手することにした。概日時計を測定するとは、すなわちその物質的本体である時計遺伝子の発現パターンを調べることと同義である。当時、このような論文はほとんど無く、報告されていたテクニックは再現性の高いデータを出すための克服すべきハードルがとても高かった。私がこの研究を始めてから論文として報告するまでに4年以上の時間がかかったが、体毛を利用することで比較的簡単にヒトの時計遺伝子発現リズムを測ることに成功した[11]。この論文が受理されたのは、山口大学に赴任した後である去年のことだが、初めて独自性の強い仕事が出来た充実感を感じている。余談になるが、私が自分自身の時計遺伝子の発現リズムを調べたとき、格別な感慨があった。それまで、10年近く時間生物学の研究をしてきていたが、概日時計に対して客観的な自然現象として向き合っていたのだと思う。しかしながら、自分の時計遺伝子発現リズムをはじめて見たとき、初めて心から「概日時計って自分にも本当にあるんだ」と実感したのである。とても奇妙な感覚であった。大学の講義や一般向けのセミナーで概日時計について紹介すると、「体内時計というものが本当にあって、科学として成り立っていると思わなかった」という感想が大部分である。最近ではテレビや雑誌の報道で体内時計という言葉が出回っているが、視聴者は半信半疑の他人事として聞いているのかもしれない。私自身も、時計遺伝子の発現リズムを見るまでは真の意味で実感がなかったのだから、研究者以外の人がそう感じることは無理も無いことである。それにしても、ようや

く、私は概日時計を自分自身にも関わる研究対象として向き合えるようになった。「毛から体内時計がわかる」というシンプルなメッセージは、一般人の心をとらえやすかったようで、たくさんのところで報道された。特に、Scienceでニュースとして扱われ、また、National GeographicやScientific Americanなどで取り上げられたことは、私自身が驚いたほどである。かくして私は、自分自身に対して抱いてきた「時間生物学における余所者イメージ」を和らげ、後出しの悪循環からも解放されようとしている。ここまで来るのにずいぶんと時間がかかったように思う。

7. おわりに

時間生物学分野の最盛期に居合わせた時間生物学者はとても幸福だと思う。私が考える哺乳類領域における時間生物学分野の最盛期のトピックとしては、「視交叉上核の発見」と「時計遺伝子の発見」などが含まれる。当然ながら、その仕事に深く関わった人はもっと素晴らしい。このようなことを言うと、まるで、「自分がその時代に研究者として成熟していれば居れば、きっと素晴らしい発見が出来たはずだ」という図々しいことを言っているように聞こえるかもしれない。しかし、さすがの私もそこまでおめでたい人間ではない。私が言いたいことは、視交叉上核の発見、時計遺伝子の発見のような祭りに居合わせなかっただけで、研究者というものは何か埋められない疎外感を抱えてしまうのではないかと、ということである。これらのような発見が哺乳類の時間生物学の最盛期だと考えると、最盛期の後から、しかも独学的にこの分野に参入した私は、未だに「よそ者感」や「出遅れ感」から脱却できていないように思う。例えとしては、パーティーがさんざん盛り上がり佳境を過ぎた頃に、遅れてパーティーに登場したような気分である。そこから盛り上げ役になるのは難しく、即座に空気を読む高い能力が必要になるだろう。

しかしながら、視交叉上核が発見されてから参入した研究者も、当時は同じような空虚感を味わったかもしれない。それでも、時計遺伝子のブレークス

ルーが訪れているのである。幸いにもまだ時間生物学分野には再びブレークスルーが訪れる余地が感じられる。私のような出遅れ世代が目指すところはそこにあり、自分が主役になることは難しくても、リアルタイムでこれに貢献するような仕事を目指したいと思う。そうすれば、出遅れ世代のはずが、さきがけ世代に様変わりすることだろう。今度は準備ができています。なんとか運を拾いたい。これができれば、出遅れ世代のよそもの研究者である私は、ようやく今回の奨励賞にふさわしい「真の時間生物学者」になれると信じている。

引用文献

- 1) Balsalobre A, Damiola F, Schibler U: Cell 93: 929-937 (1998)
- 2) Akashi M, Nishida E: Genes Dev 14: 645-649 (2000)
- 3) Akashi M, Tsuchiya Y, Yoshino T, Nishida E: Mol Cell Biol 22: 1693-1703 (2002)
- 4) Kloss B, Price JL, Saez L, Blau J, Rothenfluh A, Wesley CS, Young MW: Cell 94: 97-107 (1998)
- 5) Akashi M, Takumi T: Nat Struct Mol Biol 12: 441-448 (2005)
- 6) Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, Zakany J, Duboule D, Albrecht U, Schibler U: Cell 110: 251-260 (2002)
- 7) Akashi M, Ichise T, Mamme T, Takumi T: Mol Biol Cell 17: 555-565 (2006)
- 8) Yoo SH, Ko CH, Lowrey PL, Buhr ED, Song EJ, Chang S, Yoo OJ, Yamazaki S, Lee C, Takahashi JS: Proc Natl Acad Sci U S A 102: 2608-2613 (2005)
- 9) Obrietan K, Impey S, Storm DR: Nat Neurosci 1: 693-700 (1998)
- 10) Akashi M, Hayasaka N, Yamazaki S, Node K: J Neurosci 28: 4619-4623 (2008)
- 11) Akashi M, Soma H, Yamamoto T, Tsugitomi A, Yamashita S, Yamamoto T, Nishida E, Yasuda A, Liao JK, Node K: Proc Natl Acad Sci U S A 107: 15643-15648 (2010)