

私がブランダイス大学に在籍した頃は、Michael も Jeff も忙しく、残念ながらバスケットボールどころか普通の交流もほとんどなかったように覚えています。1980年代と比べて、近年では 独立したてのアシスタントプロフェッサーでも昼休みにバスケットボールをする時間を取れる人はあまりいないと思うので、いい時代でしたね、で片付けられる話かもしれません。でも、全国の研究者の皆さん、隣の研究室に誰

がいてどのような研究をしているのか、案外知らないことが多いのではないのでしょうか。自分の研究室のすぐ近くに、自分の知識やテクニックを補う素晴らしい共同研究者がいるかもしれません。朝から晩まで研究室に閉じこもっているより、外に出て、研究者に限らず様々な人々と交流を深めた方が、案外新しいアイデアや切り口につながるかもしれません。

Michael Young

2017年ノーベル医学生理学賞の激烈な競争 —MW Young 博士の粘りと成功

石田直理雄[✉]

独立行政法人産業技術総合研究所

ショウジョウバエの時計変異株 *period* は、1971 年に R Konopka と S Benzer により単離された¹。残念ながら、2007 年に Benzer 博士、2015 年に Konopka 博士も他界された。2017 年体内時計分野 (*Period* 遺伝子クローニングとその機能) でノーベル賞に輝いた Jeffrey Hall 博士は Konopka 博士の誠実なひととなりを追悼文で書いている。体内時計分野でノーベル賞が出る時には亡くなられた R Konopka と S Benzer 両博士は最有力候補であった。特に Benzer 博士は物理学から転身し Francis Crick, Sydney Brenner とともに第 1 期分子生物学の流れを作った人であり、この分野の真の創始者と言える。なぜなら、行動に関する形質は多因子で決まると考えられていた時代に「一遺伝子一行動説」を提唱した先見性は今でも輝いており、物理学から転身した第 1 期分子生物学者らしい大胆な仮説は見事に哺乳類まで花開いた。分子生物学黎明期の Benzer 博士は T4 フェージ系を用いて遺伝子の直線性やポイント変異の質的差異 (シストロン) を見出した。当然この時代にも Benzer 博士はノーベル賞候補に挙げられている。

その後 13 年の月日が流れ、1984 年に J Hall 博士と MW Young 博士のグループが別々に *Period* 遺伝子のクローニングを発表した時には医学生物学研究者の間には強烈な衝撃が走った^{2,3,4,5}。なぜならたった一個の遺伝子上の一塩基配列の違いで生物の時計が長くなったり短くなったり、時計が止まったりした

のである。短周期 (18 時間)、長周期 (28 時間) が一アミノ酸変異、無周期はストップコドンを持ち蛋白質が途中までしか作れない変異。それはまさしく Benzer 博士の提唱した「一遺伝子一行動説」を裏付ける結果であった。それではなぜこの遺伝子が生物の時計として機能するのが次の大問題となった。このころ 2017 年ノーベル賞に輝いた J Hall 博士 と MW Young 博士は、その後 *Period* 遺伝子の機能に関し全く異なる結果を発表する。二人ともまだ駆け出しの准教授クラスの研究者であった。初めて著者が二人に米国の FASEB ミーティングで会った時の印象は今でも鮮やかに蘇る。まるで性格が違っていたのが今でも強く印象に残る。MW Young 博士は長髪をなびかせ滔々と東部なまりの英語で立て板に水のような話し方、一方 J Hall 博士は牛乳瓶の底のような度の強い眼鏡をかければそばそと話す姿はまるで文学者か哲学者の風貌であった。当時 PERIOD 蛋白の配列から機能を予測された配列は Gly-Thr や Gly-Ser のリピート配列のみであった。この配列から MW Young 博士グループはプロテオグリカンではないかとの予想を立てる⁶。実際彼らは抗体を用いた染色実験から細胞の間隙が染まったという誤ったデータを Nature 誌 Article に報告する。この 1986 年に出された誤ったデータは 6 年後の 1992 年になりようやく MW Young 博士グループの准教授 L Saez 博士らにより否定され撤回される⁷。この間我々を含む哺乳類 *Period*

✉ n.ishida@aist.go.jp

遺伝子のクローニングを狙ったグループも大きな打撃を受ける。この論文撤回騒ぎとは対照的に、J Hall 博士らは 1990 年に Paul Hardin (現 Texas A&M) を筆頭著者に M Rosbash らと、*Period* 遺伝子の機能が転写因子としてのネガティブフィードバックである事を明確に示した実験を発表しこの時代の一つの決着が出された⁸。

しかしながら *Period* 遺伝子の機能に関して味噌をつけた MW Young 博士グループはこの失敗にめげず事なく粘り強く分子時計の研究を継続したのはさすがである。その後第 2 第 3 の時計遺伝子、*timeless* 遺伝子⁹、*double-time (dbt)* 遺伝子¹⁰で復活する。今回の受賞理由である。 *Period* 遺伝子の機能が転写因子であるならば核移行が重要となるはずである。Forward Genetics から見出された第 2 の時計遺伝子産物 TIMELESS は PERIOD 蛋白の PAS ドメインを介して時間特異的核移行を起こすことで体内時計の制御を行うことを彼らは見出した。さらに MW Young 博士の業績として特筆されるのは *dbt* 遺伝子が PERIOD 蛋白をリン酸化し、これを時間特異的分解に導く大変重要な因子である事をいち早くショウジョウバエの系で示した点にある。この発見が我々を含むいくつかのグループによる Casein Kinase I α や Casein Kinase I β が哺乳類の分子時計の黒幕である事の重要なヒントとなった¹¹。このように一度の失敗でめげずに粘り強く体内時計の分子機構に向き合ってきた事が 2017 年ノーベル医学生理学賞の MW Young 博士の業績である。この辺の経緯が日本のマスコミでは全く解説されていなかったのは、現在多くの理系記者がいるにもかかわらず非常に残念である。

哺乳類時計遺伝子クローニングの激しい競争

哺乳類 *Period* 遺伝子の発見はショウジョウバエ *Period* 遺伝子の発見からさらに約 13 年後 1997 年から 1998 年にかけて 3 つのグループから別々に論文発表される。最も早くこの遺伝子配列を発表したのはかずさ DNA 研究所 (千葉) の長瀬らのゲノムプロジェクトグループで 1997 年の 4 月の事である¹²。その後 7 月に東大ゲノムプロジェクトグループ (程、榊ら)¹³、8 月にベイラー医科大のゲノムプロジェクトグループ (Sun, Albrecht, Lee ら)¹⁴が *RIGUI* (中国語で日時計) という別の名前まで付けて発表する。このときかずさ DNA 研がヒト *period2* を、東大とベイラー医科大はマウスの *period1* をそれぞれ独立に報告した。しかしながらベイラー医科大のグループはこの Cell 誌のイントロダクションでかずさの KIAA0347 が哺

乳類最初の *Period* 相同遺伝子である事をきちんと指摘している。1998 年には産総研の生物時計グループ (坂本、石田ら) とかずさ DNA 研究所 (長瀬ら) の共同でラットの *period2* が報告される¹⁵。この辺りの遺伝子クローニング競争も大変激烈でピアレビューで競合相手に配列を知られないために、最初の投稿ではあえて誤った塩基配列を投稿したという懐かしい逸話も存在する。雑誌の方も遺伝子クローニング競争を良く熟知しており、論文受付から受理まで一週間以内がざらにあった。歴史的に見れば哺乳類時計遺伝子の研究では我が国の貢献も大変大きかったと言える。さらには名大グループの *Kai* 遺伝子の発見が今回の受賞に入らなかったのも誠に残念である¹⁶。

今思えばこれら哺乳類 *Period* 遺伝子のクローニングはすべて独立のゲノムプロジェクトによる成果であったのはまさに時代の流れであった。この辺りから分子生物学の世の中は Forward Genetics (順遺伝学) から Reversed Genetics (逆遺伝学) の時代に入ってくる。この受賞を契機に今後我が国の科学予算が、我々時間生物学会員に少しでもトリクルダウンする事を期待して筆を擱きたい。



SRBR (フロリダ) でのテニスのひと時。左から Jeff Elliot (UCSD)、霜田政美 (農生研)、Mike Young (Rockefeller)、石田直理雄 (当時産総研)。霜田氏提供。

参考文献

1. Konopka, R. J. & Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **68**, 2112–2116 (1971).
2. Reddy, P. *et al.* Molecular analysis of the *period* locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms. *Cell* **38**, 701–710 (1984).
3. Zehring, W. A. *et al.* P-element transformation with *period* locus DNA restores rhythmicity to

- mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. *Cell* **39**, 369–376 (1984).
4. Bargiello, T. A., Jackson, F. R. & Young, M. W. Restoration of circadian behavioral rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature* **312**, 752–754 (1984).
 5. Bargiello, T. A. & Young, M. W. Molecular genetics of a biological clock in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **81**, 2142–2146 (1984).
 6. Jackson, F. R., Bargiello, T. A., Yun, S. H. & Young, M. W. Product of *per* locus of *Drosophila* shares homology with proteoglycans. *Nature* **320**, 185–188 (1986).
 7. Bargiello, T. A. *et al.* The *Drosophila* clock gene *per* affects intercellular junctional communication. *Nature* **328**, 686–691 (1987).
 8. Hardin, P. E., Hall, J. C. & Rosbash, M. Feedback of the *Drosophila period* gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* **343**, 536–540 (1990).
 9. Sehgal, A., Price, J. L., Man, B. & Young, M. W. Loss of circadian behavioral rhythms and *per* RNA oscillations in the *Drosophila* mutant timeless. *Science* **263**, 1603–1606 (1994).
 10. Price, J. L. *et al.* *double-time* is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell* **94**, 83–95 (1998).
 11. Miyazaki, K., Mezaki, M. & Ishida, N. The role of phosphorylation and degradation of hPER protein oscillation in normal human fibroblasts. In *Molecular Clocks and Light Signalling* (eds Chadwick, D. J. & Goode, J. A.) **253**, 238–249 (2003) Novartis Found. Symp.
 12. Nagase, T. *et al.* Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. VII. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which can code for large proteins *in vitro*. *DNA Res.* **4**, 141–150 (1997).
 13. Tei, H. *et al.* Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila period* gene. *Nature* **389**, 512–516 (1997).
 14. Sun, Z. S. *et al.* *RIGUI*, a putative mammalian ortholog of the *Drosophila period* gene. *Cell* **90**, 1003–1011 (1997).
 15. Sakamoto, K. *et al.* Multitissue circadian expression of rat *period* homolog (*rPer2*) mRNA is governed by the mammalian circadian clock, the suprachiasmatic nucleus in the brain. *J. Biol. Chem.* **273**, 27039–27042 (1998).
 16. Kondo, T. A cyanobacterial circadian clock based on the Kai oscillator, In *Clocks and Rhythms* (eds Stillman, B., & Stewart, D.) 47–55 (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2008).

A speedy version of the *double-time* story

Justin Blau^{1✉}, Brian Kloss² and Adrian Rothenfluh³

1: Department of Biology, New York University, 2: New York Structural Biology Center

3: Departments of Psychiatry, Neurobiology & Anatomy, Human Genetics, University of Utah

With the recent Nobel prize awarded to Jeff Hall, Michael Rosbash and Mike Young, we were invited to retell the story of *double-time* (*dbt*), a key component of the circadian clock that was identified in the Young lab in the 1990s^{1,2}. Hopefully, it will become clear that Nobel-prize winning science is a mixture of bold vision, persistence and lucky breaks.

Circadian (~24hr) rhythms had been studied in the

1950s and '60s as a fascinating phenomenon. However, it was not until Seymour Benzer and his lab bravely attempted to identify clock mutants that the molecular analysis of circadian rhythms opened up, culminating in the 2017 Nobel prize. Ron Konopka, a PhD student in Benzer's lab, identified the first mutants that altered circadian behavior in a forward genetic screen³. All three mutations mapped to the same chromosomal

✉ justin.blau@nyu.edu