

## 「時」が生み出される分子メカニズムに心を奪われて

吉種 光<sup>✉</sup>

東京都医学総合研究所

私は 2021 年 4 月より研究室を主宰することとなり、この研究室便りを書くチャンスをいただきました。私はこれまで日本時間生物学会の理事長でもある深田吉孝教授のもとで概日時計の分子メカニズムの研究に従事してきました。学部 4 年生で深田研の門をたたき、修士、博士、助教と一貫して 24 時間リズムの謎に心を奪われ、研究に没頭してきました。2021 年 3 月の深田教授の定年退職のタイミングに合わせて独立することができたため、多くの機器や試薬、またこれまで一緒に研究を進めてきたメンバーとともに引っ越しをすることができ、順調なスタートを切ることができました。東大深田研の良いところを引き継ぎ、さらに独自性も出して発展させられるように頑張りますので、皆様どうぞよろしくお願ひ申し上げます。なお、2022 年 4 月からは東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻の准教授を兼任いたします。大学院生も大募集中ですので、少しでも興味を持っていただけた方はご連絡いただけますと幸いです。

私が所属している東京都医学総合研究所（医学研、Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, TMIMS）は、2011 年 4 月に発足した比較的新しい研究所です。しかし歴史的には、東京都臨床医学総合研究所（臨床研）・東京都神経科学総合研究所（神経研）・東京都精神医学総合研究所（精神研）の 3 つが統合された研究所です。場所は世田谷区の都立松沢病院に隣接しております。図 1 に示すように、新宿から京王線で約 15 分、上北沢駅または八幡山駅から徒歩 10-15 分、もしくは新宿から小田急線で約 15 分、経堂駅からバスで来ることができます。築 60 年を超える（偉大な先輩方を輩出した歴史のある）東大の建物で育った私としては、とても美しく現代的に感じる建物の中で研究を行っております（図 2）。さらに所で共通の機器やサポートが非常に充実しており、若手研究者の立ち上げにはとても良い環境だと思います。深田研の解散と吉種研の発足が新型コロナウイルスの感染

拡大時期と重なってしまったため、いまだに追いコンも新歓もできずにおりますが、感染状況を見ながらにはなりますが、お近くまで来られた際にはぜひお声かけください。大歓迎でラボをご紹介させていただきます。一緒に引っ越してきました質量分析装置（Q Exactive plus、図 3）、明暗サイクル同調用のマウス飼育設備（図 4）、そして生物発光リズムの測定装置などをお見せできると思います。

恩師のおかげで順調なスタートになったとは言ってもやはり、引っ越しを含めて研究室のセットアップには莫大な費用がかかります。とても不安な中で独立を迎えましたが、ちょうど初年度にいくつかの研究費に採択していただきました。その中でも学術変革領域 B に領域代表として採択され、新しく「時間タンパク質学（*chrono-proteinology*）」という研究領域を発足いたしました。概日時計分野では、時計遺伝子がクローニングされて転写フィードバック制御が提唱され、2017 年にはノーベル賞が授与されました。しかし 24 時間振動を生み出しているのは本当に転写リズムなのでしょうか。例えば、シアノバクテリア KaiC の *in vitro* リズムは有名ですが、KaiC が保存されていない真核生物においても、除核しても（つまり転写リズムがないはずの条件においても）24 時間周期のリズム現象が観察されており、やはりタンパク質が「時」を測っている可能性に着目しております。つまり、転写フィードバックは時計の機能を出力するのに必要な、いわば時計の針の役割を担うのに対して、転写を必要としないようなメカニズムが「概日クォーツ（*circadian quartz*）」として 24 時間リズムを生み出していると考えています。概日時計に限らず、このようにタンパク質の物性そのものが「時」を生み出しているような生命現象に焦点を絞り、その分子メカニズムを追究する研究領域を時間タンパク質学（*chrono-proteinology*）と名付けました。領域メンバーを紹介いたします。A01 班は吉種が研究代表を務め、時計タンパ

✉ yoshitane-hk@igakuken.or.jp

ク質の相互作用リズムと翻訳後修飾コードという課題名で、マウスを用いた生化学解析を展開します。A02 班は元石浦ラボの松尾拓哉さん@名古屋大学が研究代表を務め、上述した除核条件でも光合成リズムが観察される巨大単細胞緑藻カサノリという極めてユニークな実験材料を用いて、24 時間リズムを生み出すタンパク質振動子を探索します。京都大学の小山ラボ出身の村中智明さんに分担者として加わっていただき、強力なバックアップをしてもらっています。A03 班は分子研の秋山ラボの向山厚さんが研究代表を務め、生命の時間を宿す機能的 KaiC ホモログの探索技術の開発という課題名で研究を推進します。分担者には本領域のメンター的な存在でもあり、当初からタンパク質の分子特性に着目してきた八木田先生@京都府立医大に参画してもらっています。ここまでは24 時間リズムの研究が中心ですが、本領域では circadian に狙いを定めず、広く「時」を生み出しているような生命現象に着目します。そこで A04 班では、Amita Segal ラボで睡眠を誘導する分子を同定し、Nemuri と命名した戸田浩史さん@筑波 IIIS が研究

代表を務め、Nemuri 複合体の同定とその物性の理解を目指します。東京大学の上田ラボの大出晃士さんに分担者として参画してもらい、睡眠という現象にタンパク質レベルで切り込みます。図 5 に示したのは領域ロゴです。本領域のコンセプトでもある「時」という漢字を、タンパク質の立体構造で表現し、その周囲を時計盤で囲いました。またよく見ていただくと、「時」という漢字の中でも「日」は黄色、「土」は赤色、「寸」は青色で表現しており、まるでタンパク質の三量体のようにも見えるデザインです。赤いアルファヘリクス構造や青いベータシート構造にもご注目ください。詳しくは領域 HP をご覧いただければ幸いです (<https://chronoproteinology.org>)。2022 年 2 月 18 日には、領域のキックオフシンポジウムも開催し、アンケートの結果からも多くの学会員の方にご参加いただけたようです。この場を借りて感謝申し上げます。今後も時間生物学分野を盛り上げていけるように微力ながら邁進したいと思いますので、どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

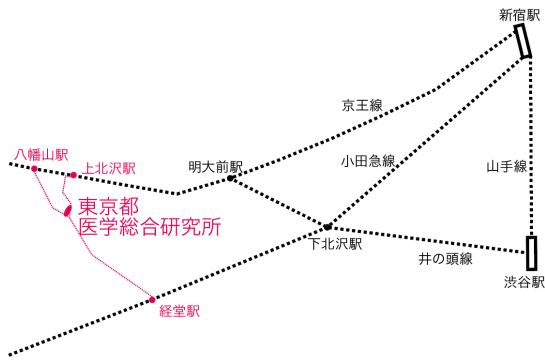


図1 医学研の立地  
 東京都医学総合研究所は新宿から京王線または小田急線でアクセス可能です。



図2 医学研の外観図  
 東京都医学総合研究所は比較的新しいキレイな研究所です。

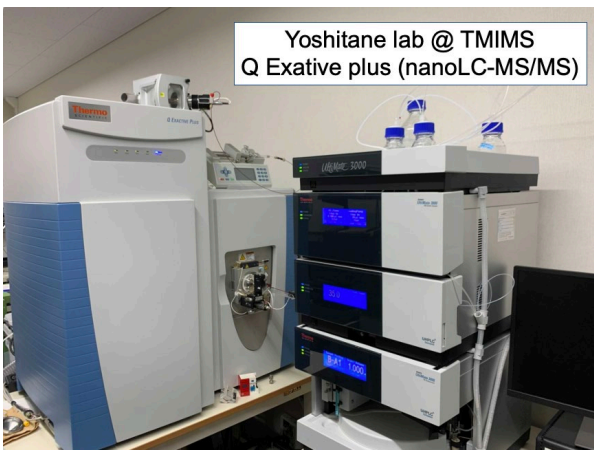


図3 質量分析装置  
 タンパク質生化学と質量分析を組み合わせた研究を推進しています。

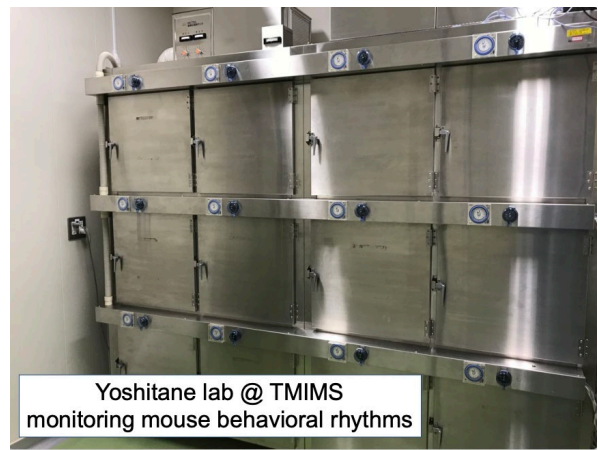


図4 マウス飼育設備  
 LD エントレインやマウス行動リズムを測定する飼育装置。

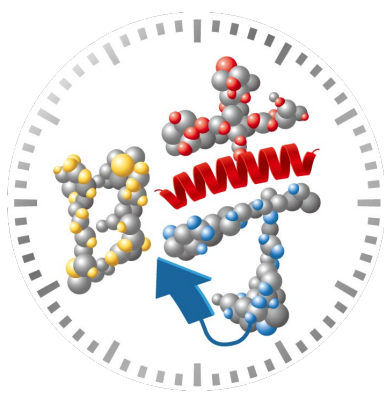


図5 時間タンパク質学の領域ロゴ  
 領域コンセプトを表現したこだわりの領域ロゴです。



図6 研究室のメンバー