

## 目 次

巻頭言 「時間生物学はどこに行くの」	柴田 重信	69
総説		
「ショウジョウバエを用いた概日測時機構解析の40年：第2部 ショウジョウバエ再び」	伊藤 太一・松本 顕	70
研究室だより		
「理学的研究室」	小山 時隆	79
「XIII Congress of the European Biological Rhythms Societyに参加して」	梅谷 実樹	83
事務局報告		85
賛助会員リスト		88
第20回日本時間生物学会学術大会抄録集		89
編集後記		

# 日本時間生物学会

理事長 近藤 孝男

事務局 長	海老原史樹文	編集委員 長	岩崎 秀雄
国際交流委員 長	本間 さと	広報委員 長	桑 和彦
将来計画委員 長	岡村 均	学術委員 長	岡村 均
奨励賞選考委員 長	柴田 重信		
優秀ポスター賞選考委員 長	海老原史樹文		
評議員推薦委員 長	海老原史樹文		

## 理事

岩崎 秀雄	上田 泰己	内山 真	海老原史樹文	大川 匡子	大塚 邦明
岡村 均	桑 和彦	近藤 孝男	柴田 重信	沼田 英治	深田 吉孝
本間 研一	本間 さと	三島 和夫			

監査委員 重吉 康史

## 編集委員会

明石 真	飯郷 雅之	岩崎 秀雄	太田 英伸	小山 時隆	桑 和彦
栗山 健一	小柳 悟	重吉 康史	富岡 憲治	中尾 光之	原田 哲夫
福田 弘和	藤村 昭夫	前村 浩二	八木田和弘	吉村 崇	

(50音順)



# ショウジョウバエを用いた概日測時機構解析の40年 — 第2部 ショウジョウバエ再び —

伊藤太一<sup>1)</sup>、松本 顕<sup>2)</sup>✉

1) 九州大学大学院システム生命科学府  
(現在の所属: Department of Neurobiology, Northwestern University)

2) 順天堂大学 医学部 一般教育生物学

概日測時機構の分子レベルでの解析に関して、これまでキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) が果たしてきた役割はきわめて大きい。前巻掲載の第1部では1970年代から21世紀初頭までの30年間の研究成果を振り返った。今回の第2部では、比較的最近になって新規に開拓された、あるいは、新たに注目を浴びるようになった研究分野や研究の方向性に関して概説する。まずは、我々が最近注目して解析してきた膜タンパク質による概日リズムの制御に関してやや詳しく紹介したい。次いで、最近10年ほどの間に開発された解析技術を用いた新しい研究の流れを概観することで、ショウジョウバエを用いた研究が今後どのように概日測時機構の解明に貢献していけるかについて考察する。

## 1. 膜タンパク質と概日リズム

第1部で記した通り、これまでのショウジョウバエの概日リズムの研究は、転写翻訳に関わる遺伝子群の同定と解析を中心に発展してきた。実際に、第1部5.2で記した我々のRNAiスクリーニングから得られた時計遺伝子候補の大半も転写関連因子であった[1]。しかし、ショウジョウバエのような多細胞生物では、時計中枢を構成する細胞同士、また中枢から末梢への時刻情報の伝達があってこそ、個体内での時間的な秩序を保つことが可能になる。よって、転写翻訳関連因子と同様に、細胞膜に存在するタンパク質も概日リズムの形成に重要と考えられる。

### 1.1 Gタンパク質共役7回膜貫通型受容体

現時点では、膜タンパク質は主に時刻情報の出力系との関連で解析される傾向が強い。例えば、第1部4.3で紹介した出力系因子であるpigment dispersing factor (PDF) の受容体は2005年に3グループによって同時に同定された[2, 3, 4]。PDF受容体は構造的にはGタンパク質共役7回膜貫通型受容体に分類される。PDFの発現が時計関連細胞の中ではlateral neuron ventrals (LN<sub>v</sub>s; 詳細

は第1部4.3および第1部図2参照) に特異的であるのに対し、PDF受容体の発現はLN<sub>v</sub>sだけにとどまらず、それらのニューロンの投射先のひとつであるdorsal neurons (DNs) にも観察される[5, 6, 7]。PDFが出力系因子であることを考慮すれば、PDF受容体も時刻情報を中枢時計から末梢に伝えるために重要な機能を担っているといえる[2, 3, 4, 8, 9]。

### 1.2 イオンチャネル

Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> チャネルをコードしている*narrow abdomen* (*na*) は、時計関連の機能を果たすことが2005年に報告された[10]。*na*はLN<sub>v</sub>sやDNsなどの時計ニューロンで発現しているが、突然変異体であってもそれらの時計ニューロンでの既知の時計遺伝子の発現量には変化がない。また、*na*突然変異体の表現型は主に予知活動の変化としてのみ表れる。このことから、この因子は出力系に関与すると推測されている[10]。これとは別に、2007年にはCa<sup>2+</sup>依存性K<sup>+</sup>チャネルをコードする*slowpoke* (*slo*) が出力系遺伝子として同定されている[11]。*slo*の突然変異体は無周期になるが、LN<sub>v</sub>sやDNsなどの時計ニューロンでの時計遺伝子の発現量

✉akirarc@sakura.juntendo.ac.jp (〒270-1695 千葉県印西市平賀学園台1-1)

に影響しないため、出力系に関与すると推測されている。実際に、*slo*の発現領域はLN<sub>s</sub>やDNsといった時計の中核となる細胞ではなく、脳内にまばらに発現しており、*na*とは発現パターンに大きな違いがある [11]。つまり、同じ出力系の遺伝子であっても、概日測時機構の階層性から見ると、*na*は中枢からの直接的な出力に、*slo*はもっと末梢での制御に関与している可能性が高いのかもしれない。いずれにせよ、このように膜タンパク質は、もっぱら時刻情報の伝達に重要な因子として解析されてきた。

### 1.3 膜輸送体ABCトランスポーター

多くの生物においてその種類が最も多い膜タンパク質のひとつがABCトランスポーター (ATP binding cassette transporter) である。ABCトランスポーターは、ATPを加水分解して得たエネルギーを用いて物質の輸送を行う膜タンパク質で、キショウジョウバエには56個の遺伝子が存在すると、ゲノム解析から推測されている [12]。

我々は、これらを対象に、RNAiを用いた時計細胞特異的なスクリーニングを網羅的に行い、無周期を誘発するものを3つ、周期に影響を与えるものを5つ発見した [13]。その中のひとつ*Early gene at 23 (E23)*のノックダウン系統はきわめて明瞭な長周期を示した。*E23*は第1部5.2で紹介したマイクロアレイ解析後のRNAiスクリーニングでも時計遺伝子候補として記載されていたが、概日リズムへの関与メカニズムの詳細は不明であった [1]。

#### 1.3.1 *E23*とエクダイソン：第4のループ

*E23*は、もともとショウジョウバエの唾腺染色体の縞模様の中の23という領域に生じるパフの原因遺伝子として同定された [14]。昆虫のステロイドホルモンであるエクダイソンに応答して転写がすばやく活性化することからこの名前が付けられている。エクダイソンは脱皮ホルモンともよばれる。

我々は、*E23*が時計遺伝子の転写翻訳フィードバックループの制御に不可欠であることを突き止めた [15]。その概要は以下のように要約できる (第2部図1)。まず、*E23*はエクダイソンによって転写が活性化される一方で、その産物である*E23*タンパク質は細胞内のエクダイソンを細胞外に排出するABCトランスポーターとして機能する。つまり、細胞内エクダイソン量と*E23*発現量の間には、独自のネガティブフィードバックループ (第4のループ)

が形成されている。一方、既知の時計遺伝子の多くと同様に、*E23*の発現はCLK/CYCの周期的な制御を受ける。さらに、時計遺伝子*vri*の発現も*E23*と同じくCLK/CYCとエクダイソンの両方によって制御されており、エクダイソンが細胞内に豊富に存在すると*vri*の発現レベルが上昇する。VRIタンパク質が過剰に発現すると、*Clk*に対するシビアな発現抑制が生じる。エクダイソンと*E23*による第4のループは、こうして*Clk*ループと密接に連動して機能しており、*E23*を強力にノックダウンすると無周期の表現型が、弱いノックダウンでは長周期の表現型が誘導される。逆に、*E23*の構成的な強制発現では無周期の表現型が誘導される。よって、第4ループは概日振動の発振に不可欠であると考えられる。

#### 1.3.2 第4ループの発見意義

膜タンパク質であるABCトランスポーターを対象とした我々の研究は、思いがけず第4のループの発見に結び付いた。我々はこの発見に対して、新たな時計遺伝子の発見ということ以外に2つの意義を見出している。

まず、第4のループはエクダイソンという細胞間情報伝達因子を介すため、時計関連細胞間での時刻情報の伝達に直接的に関与する可能性を秘めている。これは、転写翻訳という細胞内過程のみで成り立つ既知の3ループとは対照的な性質である。第4ループが本当に時刻情報の細胞間伝達に関与しているならば、自律振動の形成メカニズム自体が、時刻情報の入力系および出力系を包含して成立していることになる。自律振動体を入力系や出力系とは分離

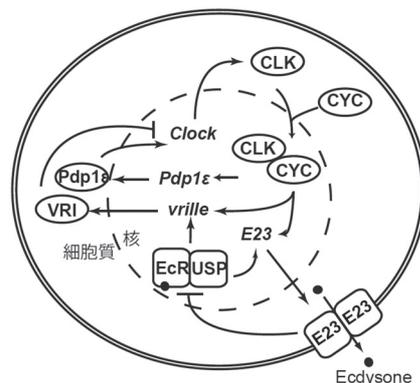


図1 *E23*-エクダイソンのループ (第4ループ)

細胞内に入ったエクダイソンは、核内受容体EcR/USPの二量体に結合し、*E23*や*vri*の転写を活性化する。一方で、*E23*タンパク質は細胞内のエクダイソンを細胞外に輸送する。*E23*と*vri*の転写はCLK/CYCによっても調節されており、第4ループは*Clk*ループと密接に連動して働く。

して考えていた旧来の単純な図式は変更を迫られ、新規のモデルによって概日測時機構を捉え直すことが今後必要になるかもしれない。この可能性を認識する契機となった点が、我々の考える1つ目の意義である。

次に、膜タンパク質は出力系との関連で解析されることが多かったが、*E23*の発見により、振動形成に不可欠な膜タンパク質も存在することを示せた。今後、いったん転写翻訳ループから離れ、別の視点からアプローチすることで、転写翻訳関連因子以外の重要因子が見つかる可能性がある。その先例を示した点が2つ目の意義であると考えている。

### 1.3.3 エクダイソンと概日測時機構の関連性— 今後の課題

これまでも、キイロショウジョウバエ以外の昆虫では、エクダイソン量が概日リズムを示すことは指摘されていた [16, 17]。ショウジョウバエでもエクダイソンと概日測時機構との関連性を考える上で興味深い報告がいくつかある。幼虫や蛹の前胸腺では時計遺伝子が強く発現していると報告されているが [18]、前胸腺はエクダイソンの合成や放出に関わる器官で、羽化リズムの成立にも重要なことがわかっている [18, 19]。羽化リズムという出力系に、どのようにエクダイソンが関与しているのか、大いに興味の湧くところである。また最近、単離培養した前胸腺を用いたPER/TIMの染色やカルシウムイメージングが行われ、光による応答がPERとTIMで異なることが示された [20]。エクダイソンが概日リズムの入力系や自律発振系に何らかの作用を及ぼしている可能性があればおもしろい。

以上は、幼虫や蛹における報告例であるが、成虫のリズムに対するエクダイソンの機能に関しての研究例はほとんどなく、未開拓の研究分野であった。しかし、最近になって、成虫の睡眠にエクダイソンが関与している可能性が指摘された [21]。睡眠という新規の研究領域にエクダイソンが関係していたことは大変に興味深く、今後の進展に注目したい。

## 2. 転写翻訳フィードバックループを超えて

ショウジョウバエを用いた概日リズム研究では、第1部2.3の5大テーマの筆頭「発振メカニズムの解明」に関しては、ほぼ一段落したという意見が大勢を占めているとみて間違いはない。もちろん、今後も時計遺伝子の転写翻訳フィードバックループ制御に関する研究はさらに精緻に進められていくこと

であろう。実際、大物因子はほぼ同定しつくされたと思われていた中、最近になって、転写翻訳ループに必須な因子として核内受容体 *unfulfilled* が新たに同定された [22]。脳内の時計細胞の中でも、M振動体を構成する *s-LN<sub>v</sub>s* という数個の細胞群（詳細は第1部4.3および図2参照）で特異的に機能しており、後ほど2.2で詳述するが、新規技術を用いることで初めて達成された成果と言える。

これまででは、時計遺伝子の転写調節や、時計タンパク質に対するリン酸化や脱リン酸化、ユビキチン化などの修飾因子の研究に注目が集まっていたが、2011年にはLimらによって翻訳調節因子 *twenty-four (tyf)* が発表され、2013年にはTYFのパートナーとしてATAXIN-2がLimとAllada、およびZhangらの2つのグループによって同定された [23, 24, 25]。転写翻訳フィードバックループの制御という大枠の中には留まっているが、今後の発展が期待できる領域のひとつである。

### 2.1 非転写翻訳振動

最近、植物や哺乳類を使った実験系で話題になっている、転写翻訳を介さない振動メカニズムの追求は非常に魅力的な新規テーマである [26]。

実は、かなり以前から *per<sup>0</sup>* にも同調可能な光サイクルの周期に限界があることを根拠として、*per* の関与しない発振メカニズムの存在が予測されていた [27]。さらに、*per<sup>0</sup>* に限らず、無周期とされるさまざまな系統でも、しばしばサーカディアンレンジ (24±4 hr) に明瞭な周期成分が検出される事例が、ショウジョウバエ研究者の間では密かに噂されていた。しかし、それが概日リズムの諸性質を満たすものかを厳密に検証した者はいなかったし、何より、表立ってこれを（特にショウジョウバエ研究者以外の前で）話題にするのは、一種のタブーのような雰囲気すらあった。そのような理由からか、転写翻訳フィードバックループ仮説から逸脱するかに見える実験結果を記載したショウジョウバエ論文は、我々が知る限り、わずかに次の2報のみである。まず、YangとSehgalは、*per<sup>01</sup>*; *tim<sup>01</sup>* 二重突然変異をバックグラウンドとして、それらの時計遺伝子のいずれか一方でも構成的に強制発現するだけで（転写レベルの振動が無くてもタンパク質レベルの振動が *s-LN<sub>v</sub>* で生じれば）、ある程度の割合で活動リズムが回復することを示している [28]。また、Collinsらは、*cry<sup>b</sup>* 突然変異のバックグラウンドでは *per<sup>0</sup>* でもLDで予知活動を示すことを報告している（ただ

し、DDでは無周期だったためか、この予知活動をTIMの未知の機能に帰結する方向で議論を行っており、iconoclastic observationなどの単語を並べている割には歯切れが悪い) [29]。日本でも、低温条件では、比較的再現性良く一定の割合で $per^0$ 個体が明瞭な周期性を示す報告例はあるが、現象論に終始するだけで明瞭な結論は得られていない [30]。

これとは別に、ショウジョウバエをはじめとする昆虫のクチクラ形成における $per$ -less振動に関する研究が進展している [31、32]。しかし、その分子メカニズムは依然として謎のままである。こうした未完のテーマも、転写翻訳を介さない振動メカニズムの解明によって、一挙に解決されるのではないかと期待される。

## 2.2 温度補償性

発振メカニズムの解明自体は、ほぼ一段落したとはいえ、周期の温度補償性の成立原理の解明は、今後に残された大きな研究テーマのひとつといえよう。近年、シアノバクテリアや哺乳類の実験系で、リン酸化過程がこの性質を生み出すために重要な役割を担っているという報告がなされている [33、34、35]。ショウジョウバエでは温度補償性に関するいくつかの突然変異体や自然集団での変異の報告があるのみで [36、37、38]、分子レベルでの解析は全く手付かずの状態にあるといっても過言ではない。これは、新しモノ好きで、どの分野にでも首を突っ込みたがるショウジョウバエ研究者にしては珍しい状況といえる。大きな要因のひとつは、ショウジョウバエでは、自律的な概日振動を示す細胞培養株が確立されていないことだと考えられる。そもそもショウジョウバエの利点はin vivoでの解析系が突出して発展しており、例えば、哺乳類と比べて、比較的短時間でin vivoでの実験結果が得られることである。しかし、温度補償性の解明には、in vivoの実験だけでなく、むしろ培養細胞を用いたin vitroに近い実験系の方が好ましい場合がある。自律的な概日振動を示す細胞培養株の確立は、多くのショウジョウバエの概日リズム研究者に待ち望まれているが、我々を含めた複数の研究室での長年の努力にも関わらず、満足できる培養細胞株の樹立には至っていない。こうした実験系の確立は、大きなブレークスルーにつながることを期待できる。

温度補償性の成立原理の解明の先には、概日時計の頑強性と安定性の成立原理の解明という、もう一段ハードルの高い課題がひかえている。これらの、

積み残された難しい課題の完全解決には、ショウジョウバエの実験系といえども、まだ多くの時間を必要とするかもしれない。しかし、これは逆に考えれば、今が新規参入の絶好のチャンスであるともいえる。

## 2.3 時計情報の出力系の解明

発振メカニズムの解明がおおすじでは一段落した近年、ショウジョウバエの概日リズム研究のトレンドが出力系因子の解明になっていることは、当然といえるかもしれない。我々が膜タンパク質に着目したのも、そもそもは、まさにこの流れの中に位置づけられる。さらに、第1部で紹介したようなショウジョウバエの遺伝学的解析技術の向上により、出力系に関わる因子を、巧妙に解析可能になってきたことが、この傾向に拍車をかけている。

例えば、Konopkaの時代には、突然変異のスクリーニングには個体レベルでの周期異常を観察する以外になく、また、同定された時計遺伝子の働きを、時計の中核と末梢で区別することは非常に難しかった。ところが現在では、時計の中核は正常なままで、ある遺伝子機能を末梢組織だけで阻害する、あるいはその逆などの操作を施し、何が起こるかを容易に観察することができるようになってきている。第1部3.4で記したMARCM法 [37] などの活用により、以前は微小手術でしかできなかった解析と遺伝学的な解析を、一挙に細胞・組織レベルで実行可能な環境が整って来たわけである。さらに、時計遺伝子の転写翻訳フィードバックループ制御に関する莫大な知見も蓄積されてきた。それだけでなく、ショウジョウバエの発生学や神経生物学で培われた、ニューロン1つ1つの投射パターンの詳細なマップや、脳の特定の領域でどのような神経伝達物質が働いているかといった知見も利用可能となってきた。

概日リズムの出力系の解析の進展は、とりもなおさず概日測時機構の階層性の解明にもつながる。将来的には、ショウジョウバエ1個体の中での時刻情報の処理が、さまざまな組織・細胞の連携によってどのように統御されているか、その全体像が明らかにされるであろう。

## 2.4 micro-RNA関連機構

この流れの中での典型的な解析例は、最近発表された2つの論文にみることができる。また、この2つの論文はともにmicro-RNA (miR) の機能に着目し

ているという意味でも新しい研究コンセプトから生み出されたものといえる。

2012年のLuoとSehgalの論文は、時計細胞特異的な遺伝子の過剰発現誘導によるスクリーニングを発端とした順遺伝学的な研究である [40]。miR-279の過剰発現により無周期の表現型が誘導されたが、これが中枢時計に効いているのか出力系に効いているのかを選別する必要があった。そこで、組織特異的に遺伝子発現を調節できる系統を駆使し、さらに抗PER抗体を用いた免疫組織染色による細胞レベルでのリズム観察が行われた。その結果、中枢時計でのPERの発現に変化がないことが突き止められ、miR-279の作用は出力系であると推測された。miR-279の標的遺伝子を同定し、その発現領域を絞り込むことで、最終的にはmiR-279の標的遺伝子のターゲットはフィードバックループの構成因子ではなく、JAK/STATの系であることも突き止められた。つまり、同定されたmicro-RNAは、時計の中核そのもので機能するのではなく、概日時計の階層性からすると、中核から一段下位の役割を果たす組織において、中核からの時刻情報を修飾して末梢へと流す役割を果たしていると結論付けられた。

大御所Rosbashのグループも、最新の解析技術を駆使した研究を発表している [41]。彼らは、次世代シーケンサーを用いたRNAシーケンスによって、発現に概日振動を示すmicro-RNA (miRNA959-964) を逆遺伝学的に同定した。その後、この領域からmiRNA959-962の領域のみを相同組換えで欠損させた系統を準備した。これをバックグラウンドとして、さらにGal4を挿入した突然変異体を用いた解析を加えている。miRNA959-962の発現部位を特定してみると、それらは中核ではなく脂肪体（機能的には哺乳類の肝臓とよく類比される）で発現していた。このことから、彼らは、miRNA959-962は出力系で機能していると推測し、最終的には代謝、免疫系との関連性を示唆する結果を得ている。

前者が順遺伝学、後者が逆遺伝学的な方法論を用いているという違いはあるにしても、どちらの研究も高度に発展した遺伝学的な手法、特に遺伝子発現の組織特異的な調節方法を駆使した研究である。さらに、ショウジョウバエでは中枢神経系での神経投射パターンの詳細が解明されているからこそ可能であった研究である点も見逃せない。くり返しになるが、micro-RNAという新しい因子に着目した点でも、新しいコンセプトに基づく研究であるが、さら

に、micro-RNAの標的となる因子まで同定し、その因子の機能解析を含めて1報の論文として発表していることは、今後の研究および論文発表のスタイルを考える上で非常に参考となる。ショウジョウバエの分野においては、単なる因子同定とその機能の簡単な解析でひと仕事まとめる、という時代はすでに終わったと見るべきかもしれない。

## 2.5 新規解析技術の活用

ショウジョウバエ独自の解析技術の向上とは別に、次世代シーケンサーの普及によって、micro-RNAやnon-coding RNAといった非翻訳RNAの研究が、以前よりも格段に行いやすくなっている。Rosbashのグループは、前述以外にもこの技術を用いたリズム関連論文を発表しているし [42]、Nitabachのグループも脳内で周期的に発現しているトランスクリプトの網羅的な同定をRNAシーケンスで行っている [43]。

これに加えて、ショウジョウバエの利点である遺伝学的手法を活かせば、きわめて限定的に特定の組織・細胞を狙ってRNAを精製し、上記の解析に供することも可能である。たとえば、脳内の時計ニューロンだけを選別するためにGAL4-UAS法を用いて特異的にGFPを発現させ、これを指標として時計ニューロンを解剖によって1本ずつ選り分けて採集し、遺伝子発現を比較した事例がある [6]。ショウジョウバエ研究者にとっても、これは驚くほどの職人技であるが、より簡便に大量のサンプルを扱う方法としてFACS (fluorescence activated cell sorting) を行う方法もすでに確立されている [44]。これを駆使すれば、特定のニューロンで発現するRNAシーケンスが原理的に可能である。前述の核内受容体unfulfilledの発見もこの技術を駆使した成果といえる [22]。類似の方法を使った研究成果はこれから続々と発表されてくるはずである。

## 2.6 概日リズムの生理・生態学的意義づけ

概日リズムの生理・生態学的な意義の解明という課題は、第1部2.3でショウジョウバエを用いた時間生物学の5大研究テーマの最後の項目として挙げたが、実は、これまでは、ややおろそかにされ気味であったと言わざるを得ない。ショウジョウバエが、ミツバチの時刻記憶や鳥の渡りのような行動を示せば、概日リズムの生理・生態学的意義を考える上で格好の研究対象と成りうるが、そのような行動はまだ発見されていない。よって、太陽コンパス定

位への概日測時機構の関与を探ること [45] など、現時点では諦めるほかない。休眠に関しても、残念なことにキイロショウジョウバエは明瞭な表現型を示さず [46]、先導的な役割は果たせていない。ただし、第1部4.3で示したように、eveningおよびmorning (E-M) 振動体の役割分担が、季節に依存した日長や温度の変化(光周期)に対する柔軟な同調能に重要なことが明らかにされつつあり [47、48]、この分野の進展具合によっては、状況が打開される可能性は高い。

そもそも概日リズムを生理・生態学的に意義づけることは、ある意味で、生きているとは何かを問うのに等しく、本質的に難しい問いである。よって、ショウジョウバエの利点を活かしてこの課題に分子レベルで取り組むには、概日振動の自律発振、同調、出力系に関する分子メカニズムや、個体内での概日測時機構の階層構造に関する知見の十分な蓄積が前提となる。ショウジョウバエの分野といえども、まだ機が熟していなかったという見方もできるかもしれない。その中で、概日測時機構による交尾時刻の制御に関する研究は、社会行動や適応という進化・生態学的な視点から概日リズムの重要性を考える端緒となるものであり、今後再び注目を集める可能性を有している [49、50]。また、最近になって、実験室内と自然界(を模した実験環境)で概日測時機構の振る舞いを比較した研究がヨーロッパのグループから立て続けに発表されている [51、52]。概日リズムの適応的意義を探ることを志向した研究は、今後さらに増えてくることと思われる。

さらに踏み込んで、概日測時機構が進化的にどのようなように生じ、どのような機能上の洗練(選択や淘汰)を受けてきたかについての研究は、個々の時計遺伝子に関する分子進化的な研究 [53、54] を除けば、我々が知る限り、ショウジョウバエを用いた本格的な解析は行われていない。しかし、ごく最近、キイロショウジョウバエの近縁種で時計遺伝子群の発現組織を比較した研究が発表された [55]。ドイツのHelfrich-Försterのグループの研究で、ヨーロッパにおける進化・生態学的な視点へのシフトの動きが読み解ける。概日測時機構のシステムレベルでの進化に関して、先鞭をつける研究が日本からも発表されることに期待したい。

概日リズムの生理・生態学的な意義の解明というテーマの追及は、また一方で、応用的な課題への発展の可能性も蔵している。概日測時機構は非常に多くの生理現象に関与するため、ショウジョウバエで

多くの知見が明らかになれば、ヒトの疾患の解明に役立つ情報を提供できるようになるであろう。ショウジョウバエの利点は、昆虫特異的な基礎研究だけにとどまらず、遺伝子という共通の素材を通して、ヒトの疾患研究のモデルとしても使えることにもある。ハンチントン病や脊髄小脳変性症などの神経変性症においては、ショウジョウバエがモデル動物として使用されてきた実績があり [56、57]、すでに、この方向性での概日リズム関連研究も開始されている。例えば、キイロショウジョウバエを用いた、加齢や神経変性疾患と概日リズムとの関連性に関する研究は、比較的に新しい研究領域に属するが、すでに興味深い成果をあげている [58、59、60]。また、厳密な意味では時間生物学とは若干分野が異なるかもしれないが、第2部1.3.3でも少しふれたショウジョウバエの睡眠に関する研究 [61、62、63] も、ヒトの健康維持や脳機能の解明と密接に関連しており、この流れの中に位置付けられるものであろう。

### 3. ショウジョウバエ研究の今後

以上、第2部では最近10年間のショウジョウバエでの研究成果を概観し、現在、拓かれつつある研究領域について紹介した。さらに、いまだ手つかずの研究方向に関して、我々の知識や理解の及ぶ限りでの考察を試みた。

今後、ショウジョウバエを用いた概日測時機構の研究はどのように進展していだろうか。おそらく、しばらくの間は、大きく次の2つの方向に向かう研究が主流になると予想される。ひとつはショウジョウバエにおけるさまざまな出力系の解明である。もうひとつは、温度補償性の成立原理や概日測時機構の適応的意義など、本質的に解決の難しい課題へのチャレンジである。ただし、前者は個別の生理現象に密着しているだけに、その遂行には、手間と時間、根気が必要であるが、研究結果の普遍性という観点からは、課題の重要性に比して、ショウジョウバエ以外の分野に与えるインパクトがやや弱くならざるをえない。後者は、至近要因にしろ、究極要因にしろ、ひとたび結果が得られれば、他分野にも大きな影響を与えることは必至であるが、クリアな結論を得ること自体が難しい。これが一種の閉塞感として、しばらくはショウジョウバエのリズム研究分野に重苦しくのしかかり続けるかもしれない。

この状況は、ある意味で、ショウジョウバエで *per* 突然変異体が分離される直前、約40年前の時間

生物学分野と重ね合わせることができるとも思えない。いろいろな生物の示す、さまざまな概日リズムやその特徴に関して、多くの知見が精力的に集められつつあり、現在の我々から見ても高度でエレガントな解析も行われていたが、しかし、決定的な「何か」あるいは「コアとなる概念」が欠けていた時代である。もちろん著者達はその時代には居合わせていないので、諸先生方のお話を聞いての想像である。例えば、リズム分野にも詳しいあるショウジョウバエ分野の先生は、学生時代にKonopkaとBenzerの論文 [64] を目にした瞬間「やられた！本当に突然変異が取れたんだ！」と衝撃が走ったという。別の先生によると、当時は「概日リズムは多因子形質であり、強力な表現型の突然変異を分離することは不可能、ショウジョウバエ遺伝学には出番がない」という、いま考えてみると根拠のない常識があったらしい。生態学の分野から参入された時間生物学の大家の先生は「これからは生態学すら遺伝子の時代か…と思いましたね」と感慨深げに話されていた。

時計遺伝子の発見は、当時の常識や既成概念、一部の研究者が感じていた閉塞感を吹き飛ばす強烈なインパクトを持っていた。その後の研究パラダイムのシフトを促したといってもよい。現在のショウジョウバエ分野で渴望されているのは、まさにこういったパラダイムシフトを誘発するような、これまでとは全く違った新しい視点・新しい研究コンセプトの導入ではないだろうか。ひょっとすると、その核となる発想は、すでに思いがけないところにいくつか転がっているかもしれないし、いま現在、芽吹きつつあるのかもしれない。

第1部2.3でもふれたが、時間生物学における大きな研究テーマは不変である。古くから提唱されてはいるが、未解決のまま残された課題はいまだに多い。今後も、ショウジョウバエの分野で次々に開発される新規の遺伝子操作技術や関連知見を背景に、これらの課題は徐々に解明されていくことと思われる。しかし、分子レベルでの解析技術が大幅に進歩して来た今だからこそ、古典的な知見や課題に対して、現在の知見と技術を踏まえた上で、新しい視点から解析し、その結果を新しい視点から解釈しなおすことによって、新たな飛躍につながる可能性が大いにある。再び、研究にワクワク感が戻ってくることを期待したい。

#### 4. おわりに 一究極の理解にむかって一

最後に、はるか将来のことになるかもしれないが、概日測時機構の究極の理解に向けて、どのようにショウジョウバエの実験系が貢献可能かを考察して、この総説を終わりたい。

ヒトが自然現象を理解するとき、人為的にその現象を再構成できるようになって、はじめて本当の意味で理解したことになるという考え方がある。概日測時機構の解析に関してはどうであろうか。ヒトが本当に概日測時機構を理解したかの最終証明のためには、人工的に設計した因子群を使って、生体が元来持っている概日測時機構を完全に補償できる人工の分子ネットワークを、*in vivo*で再構成することが必須となるであろう。このようなことを議論するのは、非常に空想的でこの場にはふさわしくないという誹りは免れえないと思うし、百歩譲って空想をお許しいただいても、時間生物学の研究課題というよりも、最近勃興してきた合成生物学の守備範囲 [65] であると強く感じられる方々が大半だとは思いますが、あと少しなのでお付き合いいただきたい。

もしも実際にこのプロジェクトが実行される場合は、まず、生体外で人工因子群が設計・作製されるだろう。設計には、概日測時機構の発振原理のみならず、さまざまな入力系、多くの生理現象に対する出力系に対応するため、それらに関する広範で精緻な莫大な量の知見が必要とされるに違いない。因子の作製のために使われる素材は、我々の知るDNAやタンパク質だけとは限らないかもしれない。因子が作製できれば、概日測時機構をいったん破壊した個体にこれらの因子群を導入し、機能させる段階に入る。個体の示すリズム現象や個体内の時間的秩序がどのように回復されるかが試金石となる。数多くの因子を扱うために、遺伝子導入作業を幾度となく繰り返す必要があるに違いない。もちろん、1回の試行だけで成功することは考え難い。因子設計からの練り直しが何度となく必要になるだろうし、失敗を糧として新たな知見が得られることも多いと思われる。

こうしたプロジェクトのプラットフォームとなる実験系は、どのような条件を満たしている必要があるだろうか。まずは、遺伝子導入技術や遺伝子操作技術が発達していることが必須である。さらに、多くの生理学的知見が蓄積されていること、実験に供されるのが動物ならば、神経回路のマップが完備されていることなども必須条件となる。さまざまな生理現象や行動における概日リズムの回復を指標にするため、それらのリズムの計測技術が発達している

ことも重要である。因子群を組込む際のバックグラウンドとなる無周期系統など、突然変異体も豊富に準備できると申し分ない。

プロジェクトの初期段階では、酵母などの単細胞生物や培養細胞を使用するのが定石と考えられるが、究極の証明には、身近な多細胞生物を使った研究が必須となるに違いない。一方、このような野心的な取り組みでは、初期の段階からあまりにヒトに近い生物を使うと、倫理的な問題が不必要に大きくなる懸念がある。ここまで考えを進めてみると、このプロジェクトの実験プラットフォームとして採用されるべき候補の筆頭は、いまのところキイロショウジョウバエをおいて他にない、と我々は思う。

おそらく、時間生物学分野におけるショウジョウバエは、ヒトが本当に概日測時機構を理解したかを最終的に証明する日まで重要なモデル生物であり続け、そのプロジェクトの成功をもって、使命を終了すると考えられる。ショウジョウバエの時代は終わったと言う声を最近よく耳にするが、その日まで、まだまだ活躍の場は残っている、あるいは、その日にむかってさらに広がりつつあると信じたい。

#### 補遺

前巻冊子体に掲載された第1部図2に誤りがありました。時間生物学会ホームページに掲載されたPDF版では正しい図に差し替えられておりますので、ご参照ください。

#### 引用文献

- [1] Matsumoto A, et al: Genes Dev21: 1687-1700 (2007)
- [2] Mertens I, et al: Neuron48: 213-219 (2005)
- [3] Lear BC, et al: Neuron48: 221-227 (2005)
- [4] Hyun S, et al: Neuron48: 267-278 (2005)
- [5] Im SH, Taghert PH: J CompNeurol518: 1925-1945 (2010)
- [6] Kula-Eversole E, et al: ProcNatlAcadSci USA 107: 13497-13502 (2010)
- [7] Shafer OT, et al: Neuron58: 223-237 (2008)
- [8] Grima B, et al: Nature431: 869-873 (2004)
- [9] Shafer OT, Taghert PH: PLoS One4: e8298 (2009)
- [10] Lear BC, et al: Neuron48 965-976 (2005)
- [11] FernándezMP, et al: ProcNatlAcadSci USA104: 5650-5655 (2007)
- [12] Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R: Genome

- Res11: 1156-1166 (2001)
- [13] Itoh TQ, Matsumoto A: Appl Entomol Zool47: 79-86 (2012)
- [14] Hock T, et al: ProcNatlAcadSci USA97: 9519-9524 (2000)
- [15] Itoh TQ, Tanimura T, Matsumoto A: Genes Cells16: 1159-1167 (2011)
- [16] Steel CG, Vafopoulou X: Comp BiochemPhysiol A144: 351-364 (2006)
- [17] Polanska M, et al: J Insect Physiol55: 426-434 (2009)
- [18] Plautz JD, et al: Science278: 1632-1635 (1997)
- [19] Myers EM, Yu J, Sehgal A: CurrBiol13 526-533 (2003)
- [20] Morioka E, Matsumoto A, Ikeda M: NatComm3: 909 (2012)
- [21] Ishimoto H, Kitamoto T: Genetics 185: 269-281 (2010)
- [22] Beuchle D, Jaumouille E, Nagoshi E: CurrBiol22: 1221-1227 (2012)
- [23] Lim C, et al: Nature470: 399-403 (2011)
- [24] Lim C and Allada R: Science 340: 875-879 (2013)
- [25] Zhang Y, et al: Science 340: 879-882 (2013)
- [26] O'Neill JS, et al: Nature 469: 554-558 (2011)
- [27] Helfrich C, Engelmann W: Z Naturforsch42C: 1335-1338 (1987)
- [28] Yang Z, Sehgal A: Neuron 29: 453-467 (2001)
- [29] Collins BH, et al: ProcNatlAcadSci USA 102: 19021-19026 (2005)
- [30] 松本顕 : 時間生物学 8 : 11-15 (2002)
- [31] Ito C, et al: ProcNatlAcadSci USA105: 8446-8451 (2008)
- [32] Ito C, et al: J Biol Rhythms26: 14-23 (2011)
- [33] Tomita J, et al: Science307: 251-254 (2005)
- [34] Nakajima M, et al: Science308: 414-415 (2005)
- [35] Isojima Y, et al: ProcNatlAcadSci USA106: 15744-15749 (2009)
- [36] Rutila JE, et al: Neuron17: 921-929 (1996)
- [37] Sawyer LA, et al: Science278: 2117-2120 (1997)
- [38] Matsumoto A, et al: Mol Cell Biol19: 4343-4354 (1999)
- [39] Lee T, et al: Neuron25: 307-316 (2000)
- [40] Luo W, Sehgal A Cell148: 765-779 (2012)
- [41] Vodala S, et al: Cell Metabol16: 601-612 (2012)
- [42] Rodriguez J, et al: ProcNatlAcadSci USA110:

- E275-284(2013)
- [43] Hughes ME, et al: *Genome Res*22: 1266-1281 (2012)
- [44] Nagoshi E, et al: *NatNeurosci*13: 60-68(2010)
- [45] Reppert SM, Gegeer RJ, Merlin C: *Trends Neurosci*33: 399-406(2010)
- [46] Saunders DS Henrich VC Gilbert LI: *ProcNatlAcadSci USA*86: 3748-3752(1989)
- [47] Stoleru D, et al:*Cell*129: 207-219(2007)
- [48] Yoshii T, Rieger D, Helfrich-Förster C: *Prog Brain Res*199: 59-82(2012)
- [49] Sakai T, Ishida N: *ProcNatlAcadSci USA*98: 9221-9225(2001)
- [50] Lone SR, Sharma VK: *PLoSOne*6: e28336 (2011)
- [51] Menegazzi P, Yoshii T, Helfrich-Förster C:*J Biol Rhythms*27: 433-442(2012)
- [52] Menegazzi P, et al: *JBiolRhythms*28: 3-14 (2013)
- [53] Ousley A, et al: *Genetics*. 148: 815-825(1998)
- [54] Nishinokubi I, et al: *Gene* 307: 183-190(2003)
- [55] Hermann C, et al: *J Comp Neurol* 521: 367-388(2013)
- [56] Sipione S, Cattaneo E: *MolNeurobiol*23: 21-51 (2001)
- [57] Hirth F: *CNS NeurolDisord Drug Targets* 9: 504-523(2010)
- [58] Rakshit K et al: *ChronobiolInt*29: 5-14(2012)
- [59] Krishnan N, et al: *Neurobiol Dis*45: 1129-1135 (2012)
- [60] Umezaki Y, et al: *JBiol Rhythms*27: 423-432 (2012)
- [61] Kume K et al: *J Neurosci* 25: 7377-7384(2005)
- [62] Sehgal A, Mignot E: *Cell* 146: 194-207(2011)
- [63] Ueno T, et al: *Nat Neurosci*15: 1516-1523 (2012)
- [64] Konopka RJ, Benzer S: *ProcNatlAcadSci USA*68: 2112-2116(1971)
- [65] Sprinzak D, Elowitz MB: *Nature*438: 443-448 (2005)

## 理学的研究室

小山時隆

京都大学大学院理学研究科植物学教室

このコラムは研究室の紹介、とくに新たに立ち上げた研究室の紹介を趣旨としていると聞いている。私の場合はラボを立ち上げて既に5年以上が経っているが、ゼロからスタートしたということもあり、私自身が未だに新鮮さを感じ続けているということで、お許しいただきたい。また、格調のある時間生物学会誌の中で、このコラムだけは、比較的自由的な文面が許されていると理解（誤解？）しており、本音で語ってみたい。

### 現所属部局の概略

私の研究室の所属名称は、『京都大学大学院理学研究科生物科学専攻分子植物学講座形態統御学分科』でおそらく正しいと思われる。いろいろな経緯を経て、寿限無のような名称になったと想像される。大学では一つの研究室に対して複数の呼称がある場合が多く、私の研究室もご多分にもれずいくつかある。その中で絶滅せずに生き残っているものとして『植物学第二講座』があり、その派生型として、『第二講座』や『B (otany) 2』がある。現在は『生物科学』と広い範囲の専攻名となっているが、歴史的に植物学教室というまとまりがある。植物学教室は5個の講座からなる小さな組織であるが、この教室は1920年（大正九年）に創設され、そろそろ百年目を迎えようとしている。教室からは、集団遺伝学の木村資生博士をはじめ多くの生物学者を輩出している。歴史的な経緯もあり、学内活動は教室単位で行うことが多い。私の研究室は別称のとおり、教室で二番目にできた研究室で、ほぼ教室の創設時にできている。それから3度ほど建物の建て替えがあったが、歴史的なモノがいくつか研究室の中にも眠っており、創設後間もない1926年アメリカ製の電流計や<植物学>など旧字体で表記された物品などが見つかる。

京都大学には同じ理学研究科の動物学教室に沼田英治先生や薬学研究科の岡村均先生、さらに生命科

学研究科や農学研究科などにも時間生物学が関わる分野の研究が進められている先生方・研究者がおられる。また、京都大とは鴨川をはさんだ向かいにある京都府立医科大学には八木田和弘先生もおられ、時々お世話になっている。分野や材料がほどよく異なっている人々が、物理的に近いところに集まっているこの状況は、アカデミック環境としては理想的なものに感じられる。

### 私の簡単な紹介

私は京都大赴任の前に名古屋大理学研究科の近藤孝男先生（現特任教授）の研究室で助教をさせていただいていた。そこは通称『植1』だったので、呼称的には植1から植2に移ったことになる。私が京大大学院理学部の学部学生時に所属した研究室は、岡山県生物科学総合研究所の所長を一昨年退任された岩淵雅樹先生がやっておられ、当時そこは植物学教室の第四講座だった。修士課程の所属は生物物理学教室の志村令郎先生（当時）の研究室だったが、博士課程では京都大の植物学教室の第五講座に所属した。当時の第五講座は岡田清孝先生（基礎生物学研究所前所長）がちょうど当講座に着任した時期にあたる。こじつけになるが、現在までに教室の第三講座以外は1から5までを渡り歩いたことになる。私自身の学生時代は植物の環境応答や形態形成を対象に時間生物学とは直接関係のない分野の研究をしていた。学生時代は自分の好きなことを好きなようにやって楽しく過ごしていた（過ごさせていただいた）のだが、いざ学位をとる段階になって、次にいくところがないことが判明した。学位審査が一段落した1月下旬に慌てて探し始め、当時、志村先生が所長をされていた（株）生体分子生物学研究所に泣きついてポストドクとして入れていただけたことになった。そこには一年間しかいなかったが、構造生物学やバイオインフォマティクスの先生・研究者の方々、また企業から出向されているの方々など私が

それまで経験したことのない分野・社会と接することができた。今でもコンタクトを持っている方も多くおり、私にとって非常に収穫の多い一年であった。当時の研究所の皆様には大きな恩義を感じているのだが、その恩義とは裏腹に、研究所に入ったその4月には、次の行き先を探し始めた。進路に関する準備は早くに始めるにこしたことはないことを学んだからだ。1998年のことだ。その当時、私自身は概日リズムについて何も知らなかったが、ポツポツと植物の時計関連遺伝子の実体が見えつつあった時期にあたる。植物を対象とした時間生物学の分野では当時からSteve Kay博士 [The Scripps Research Institute (当時); South California University (現)] は有名で、1999年にはHonma Prize (現Aschoff and Honma Prize) を受賞している。私は概日時計というよりは生物発光測定技術や光応答機構の面から彼の研究に興味を持った。そこで、ここは一つ概日時計の分野に首を突っ込んでみるかと思いつき、Steve Kay博士への突然メールで売り込んだ。翌年、首尾よくポストドクとして受け入れてもらえた。概日時計のことを研究し始めたが、すべて英語の上、概念的に理解できないところが多々有り、かなり苦しんだ。ただし、理解していなくても進められる仕事は結構あるもので、シロイヌナズナを材料に植物の時計遺伝子のクローニングなどを行った。クローニングや遺伝子の解析は学生のころからやっていたので得意な作業であったが、何となく物足りない気がしていた。実験の本当の意味を理解せずに進めているので当然といえば当然である。そのような時期に、名古屋大の近藤孝男先生のところで助手を公募しているというので、応募したところ採用していただいた。近藤先生とは縁もゆかりも何もなくあったのだが、なぜかあっていただき、感謝している。アメリカに留学して一年あまりの出来事であった。近藤研に移ってからは、シアノバクテリアの時計とともに、ウキクサを材料に植物の時計や光周性についての研究を始めることにした。近藤先生がシアノバクテリアの時計研究の第一人者であることは、この雑誌の読者ならご存知の方も多と思うが、シアノバクテリアを扱う以前は、ウキクサを使って概日リズムの研究を行っていたことを知っている人は少ないかもしれない。ウキクサは池や水田で浮かんでいるのを見かけることがあると思うが、現在の植物科学分野のなかではかなりマイナーな部類に入り、私自身もこのような植物が基礎研究に使われていることを当時は知らなかった。採用後に近藤先生は自

由に植物の時計研究をやっていたと私におっしゃってくれた。一方で、『小山君、僕は土(つち)が嫌いなんだ』という言葉も付け加えられた。使用可能植物材料として、ウキクサ類しか残らないのは植物学を学んだ私でなくても理解できるだろう。そんなこんなで私はウキクサを使って基礎的な生物学をやっている世界で数少ない研究者となってしまった。また、当時の近藤研究室はシアノバクテリアを扱う環境しかなく、シアノバクテリアを出発材料とする概日時計の研究もこの時代からスタートさせた。近藤研究室では時間生物学の基礎を身につけただけでなく、“超”先端研究にも身をおくことができ、この分野でやっていく自信をつけさせてくれた。近藤研究室での研究生活は充実していたが、6年ほど前に現在のポジションが公募にでいたので、応募したところ採用していただいた。今回は出身教室であり、縁もゆかりもあるのだが、採用された理由は不明である。研究内容、材料がほかの研究室と全くかぶらなかつたことは有利に働いたかもしれない。当たり前だが、既存の研究室と研究内容がかぶる研究者を講座担当教員として採用するメリットは教室としてほとんどない。また、京都大の植物教室所属メンバー構成の特徴として、同教室出身者が少ない点が上げられる。私が採用されたときは、教室出身どころか京都大出身のラボヘッドは私一人であった。しがらみが何もないという点で、きわめて理学的な植物学教室である。

#### 研究室運営や大学教員としての仕事について

2013年度の私の研究室には、学部4回生(関西風の学年の呼び方)から博士課程の2年まで、それぞれ一人ずつ所属している。ほかに、技術補佐と学生バイトの人がおり、植物やシアノバクテリアの維持などを行っている。また、2014年からは助教の人が加わり、一緒に研究を進めていく予定である。バランスという意味では悪くないようにも見えるが、もう少しメンバーを増やさなければと感じている。大学の研究室に限らず、人材集めは組織運営の要となる。正直に書くと生命科学の分野を志望する学生が減ってきている印象がある。全国的な推移についてはわからないが、私の周辺の『理学』のくくりの中だとそのような感想をもってしまふ。京都大学理学部の入試では、生物系も数学や物理学などほかの系とあわせて学生を選抜し、3回生進学時に学部生はそれぞれの系へと分かれる。ここ数年、生物系志望者が減る傾向がみられる。他人事ではないのだが、

学生の研究室配属の点で、分子生物学や生化学的手法を含むミクロ系は全体的に盛り上がり欠けているような印象をもっている。概日時計研究分野でもいえることだが、現実の生体システムは数多くのコンポーネントが複雑に相互作用しており、生命科学研究にとって『何が（本当に）重要なのか』がよくわからない混沌とした雰囲気が漂っているようにも感じられる。出口の見えない複雑さに何となく尻込みをしている学生が多いのではないかと、勝手に想像している。ただし、そのような状況に対して明るく立ち向かう学生もいるし、何も考えずに生物系に明るく入ってくる学生も多いので研究分野の未来はそれほど暗くはないようにも思える。さて、京都大学理学部の研究室配属は先生が認めれば自由に入ることができ、配属人数などは特に固定していない。学生からすると希望する研究室にいける可能性が非常に高いということになる。研究室の立場からすると、何人の学生がくるかは全く想像がつかず、毎年落ち着かない感じを受け続けることになる。『何人』というのはもちろん0人も含んでおり、研究室を運営する上では結構なストレスになる。そのような状況であるが、今のところ、なんとか学生を中心とした研究室を運営することができている。

学生集めには自分の担当講義（植物分子遺伝学 I）が重要なアピールの場であるので、力を入れている。遺伝子・タンパク質の固有名詞を多用せず、光合成生物のもつ時計や計時機構についての動作原理をシステム制御理論なども紹介しながら解説している。学生の中には、教養時代の数学や物理についていけなくて生物学系に流れてくるものが結構いる。私自身もそのようなタイプだった。理学部学生向けの数学・物理の授業内容は、『何の役に立つの？』への回答が『次の証明（発展的内容）のため』と対象分野内で自己完結している場合が多く、当時の私には応用分野への利用価値などの意義を感じることができなかった。理学的アプローチとってしまえばそれまでだが、やはり学生のもっている広い興味と結びつける努力は必要であり、自分の講義ではその点を心がけている。また、大学教養レベルの数学・物理が生命システムの理解にも活用できることを丁寧に紹介し、生物系の数学アレルギーの解消につとめている。一方で、私の講義には物理系や数学系など生物系以外の受講者もかなりおり、これらの数字に強い学生が将来的に生命科学の分野に興味をもってくれればと期待している。時間生物学は、『時間』という普遍的な軸を持っている

ので、様々な学生や人々の広い興味に答えることのできる分野であることを、自分の講義を持つことで気づくことができた。

人材確保に加えて研究費確保も研究室運営の要となる。私の場合、研究室を立ち上げる年がちょうど科研費の区切りになったうえ、その年に申請していた科研費が不採用になったため、貧困のなかでの研究室スタートとなった。ただし、気楽だったのは、研究室に学生が一人もおらず私だけだったこと、一般財団からの寄付金がある程度得られたこと、哀れに感じていただいた近藤先生からご好意を受けられたこと、私の所属する植物学教室内の周囲の研究室が非常に裕福で教室内の様々な研究資材を活用（借用？）できたこと、などがあつた。自分の研究室にお金が必要なのは確かだが、所属教室や前任地など自分の関係している研究室が裕福なことも円滑な研究遂行には非常に重要である点に気づかされた年であり、『一人で生きている訳ではない』ことを再認識することができた。ただし、研究資財の工面はついても、お金はどこからも降ってこないのが、研究費申請書などをいろいろ出した。所属学生もお金もなかった着任当時の状況は、研究そのものと純粋に向き合う時間を十分に与えてくれた。その課程で、植物では未開発であった細胞の概日リズムを安定的に測定する手法の開発と、個体内での細胞リズムの観測・操作による細胞時計特性や細胞間相互作用の解明を目指す研究スキームを作成した。研究はまだ道半ばだが、この提案は日本科学研究機構（JST）の『さきがけ』に採用された。これは、研究費的にも研究キャリア的にも非常に大きな飛躍の機会であった。『生命システムの動作原理と基盤技術（領域代表、中西重忠先生）』の関係者には非常に感謝している。植物個体を対象に細胞リズムをみるプロジェクトであり、高精度の生物発光イメージング系を用いた観測が最近ようやく安定的にできるようになってきた。研究室の最初の学生の村中、久保田両名が学部生時代から研究手法開発を強力に推進してくれたおかげであり、学生との巡り合わせの重要性を感じている。一方で、学生が少ない上に研究資財ゼロからのスタートだったので、研究スペースにかなりの余裕があつた。そのため、研究費のほぼすべてを測定系の開発・設置につぎ込むことができた。また、名古屋大の近藤研究室で学んだことだが、時間生物学研究の推進は測定機器の自動化と並列化にかかっている。この点については、生物発光自動測定装置の超高感度カメラシステムを4セッ

ト、光電子倍增管を用いた多検体自動発光測定装置各種あわせて6セットを構築しており、大学の研究室としてはかなり充実したものになってきたと思う。カメラシステムは完全オリジナルで、様々なオプションを設定できるようになっており、研究室独自の手法を開発していきたいと思っている。

教員採用に関して、近年はテニユアトラックなどが増えているが、植物学教室にはまだその制度はなく、パーマナントポジションとして研究科に所属することになる。当然ながら大学の職員として、研究室運営や担当講義に関わる用務以外にも、教室、研究科、大学まで、様々なレベルの雑用が採用後すぐにまわってくる。このような雑用は教室単位で人数を割り当てられる場合が多く、教室内では当番制で割り振る。新任の教員はかなり高率でヘビーな用務の担当になる。割り振りの際に発せられる台詞として、『この役をまだ一度もやったことのない人は?』とミエミエだがロジカルな質問がある。使う側にまわるか、使われる側にまわるかで、印象がかなり異なるが、このフレーズが効果的な場面は多々あるので、新たなポジションを得たときには頭の片隅に置いておくといいかも知れない。

#### おわりに

生命科学の分野で最先端の科学を目指すにはある程度の研究費が必要であり、お金をいただくからには、研究費に見合った社会や産業への貢献が求められる。最初から匙を投げたくはないが、基礎研究から産業的な意味で本当に役に立つ成果をあげることは困難な場合が多い。一方で、『人に夢を与える』ことは、直接的な利益には結びつかないが、脳や心を刺激することで人々に貢献することにつながる。理学の研究者はこちらを目指す場合が多い。どのような研究成果が人に夢を与えられるかについては、これもまた難しい問題であり、個々人で思い浮かべるものが異なると思う。個人的には、身近な現象や興味に新たなストーリー性を与えることができる科学的成果は悪くないと思っている。研究者が完璧なストーリーを語り尽くすのではなく、人々が自然と語りたくなるような成果だ。体内時計は既に市民権を得ており、この分野の研究成果は、人々が規則正しい生活・食事などを心がけるモチベーションになっているだろう。自身の体内時計の時間に興味をもっている人は多いが、食卓に上がったトマトサラダやオレンジジュースの時計?が何時をさした状態

で胃袋に飲み込まれていくのかに興味を持っている人は残念ながら皆無だ。このような小さな気付きや疑問を人々に感じてもらうような研究成果を出していきたいと思っている。少なくとも、私自身に夢を感じさせる研究を行い、学生たちと夢を共有していきたいと思っている。

最後に研究室便りの趣旨から離れてしまうが、ウキクサの宣伝をさせていただきたい。ウキクサは研究の分野ではマイナーな植物と述べてきたが、近年、この植物種を材料に、新たな研究の機運が高まりつつある。1970年代までは、場所もとらず実験室内での栽培も容易なため、有用な生理学の材料であった。時間生物学の関係する分野では、特に光周性(花成)研究の発展に貢献しており、海外ではWilliam S. Hillman博士、国内では太田行人先生、尾田義治先生、瀧本敦先生のグループなどで様々な解析がなされた。厳密な骨格周期実験などで大きな進展がみられている。しかし、80年代以降、分子生物学や遺伝学を用いた現代風生物学の材料からは脱落してしまった。植物科学の分野に限らないことだが、2000年代に入り、社会的な要請としても生物学の対象が基礎から応用に変化しつつある。この点で近年ウキクサの価値が見直されつつある。ウキクサは実験室内での生理学的な実験材料として適しているのに加えて、排水・汚染水処理などに対するバイオレメディエーション材料として、また、無菌大量培養可能な有用タンパク質生産の場として、さらに高栄養価食料・飼料や高収率のバイオ燃料材料としての可能性が取り上げられるようになってきた。私自身もJSTの先端的低炭素化技術開発(ALCA)から研究費をいただき、ウキクサの応用可能性について研究をスタートさせている。また、既に複数種のウキクサのゲノム配列が決定されており、現代的なバイオテクノロジーが適用できる素地が整いつつある。国際的なコミュニティもできており、2009年からほぼ二年おきにウキクサの国際会議をやっている。2013年の会議においては、私のような基礎研究から応用研究、社会実験、市場開拓、工学的アプローチなど様々な視点に基づく成果や問題点が紹介され、研究者の枠を超えた生産性の高い会議となっている。次回は日本(候補地は京都)で2015年に行う予定であり、オーガナイザーとして時間生物学的成果も含めて、日本から新たな研究展開を発信していきたい。

# XIII Congress of the European Biological Rhythms Societyに 参加して

梅谷実樹

早稲田大学大学院 先進理工学研究所 細胞分子ネットワーク研究室 博士後期課程3年

今夏、私はドイツのルートヴィヒ・マクシミリアン大学ミュンヘン（通称LMU）・医療心理学研究所にて開催されたヨーロッパ時間生物学会の第13回学術大会（2013年8月18日-22日）に参加しました。私にとってミュンヘンへの旅は初めて海外に一人で行き、国際学会で発表する機会に緊張の連続でしたが、見るもの全てが新鮮で貴重な体験をすることができました。

大会が開催された8月下旬のミュンヘンは、昼は25℃、夜は20℃に満たない程で連日真夏日の日本とは異なり少し肌寒い位でとても過ごしやすい気候でした。ミュンヘンの街の中心は駅の東側にあるマリエン広場です。この広場は駅から電車で二つ目ですが、歩いても10分程の近い距離にあります。大会が開催されたLMUがある駅の南側は少し雑多な雰囲気ですが、マリエン広場は新市庁舎など趣がある建物に囲まれたとても美しい風景でした。また、Conference Dinnerはマリエン広場から歩いて5分程の距離にある世界的に有名なビアホール「ホフブロイハウス」で行われ、研究だけでなくミュンヘンの名所も楽しむことができました。中心部から少し離れたピナコテークもおすすめです。モダン・ピナコテークは残念ながら改装工事のため閉館していましたが、午前中のアルテ・ピナコテークとノイエ・ピナコテークはほぼ貸し切り状態で、ゆっくりと壁一面の絵画を鑑賞することができます。

大会初日である8月18日（日）は夕方16時半からの予定だったので、その日は中央駅の周りを散策し、駅北側の植物園の一角にあるPark caféでランチを食べました。このレストランでは日差しが降り注ぐ公園でライブ音楽を聞きながらゆっくりと過ごすことができ、学会前の緊張を少しだけ和らげることが出来ました。

大会長であるTill Roenneberg教授のジョークの効いたテンポの良いオープニングセレモニーで幕を開けた今大会は350人近くの研究者が参加し、5日

間で5つのPlenary Talk、3つのNamed Lecture、15のSymposium、そして150以上のポスターから構成された非常に大規模な会でした。Till Roenneberg教授らしく社会的時差ぼけなどが原因となる社会的、医学的問題が中心に据えられ、ほ乳類の概日時計や睡眠に関する基礎研究、臨床研究がメインではありましたが、それ以外にも概日時計の進化やサーカディアン以外の生物リズムの研究もあり、時間生物学全体を広く扱った非常に充実した構成でした。

オープニングセレモニーに続くJoseph Takahashi教授のPlenary Lectureではほ乳類の概日時計におけるゲノムワイドな転写リズムを生み出す構造と一細胞レベルでのリズムの周期の不均一性についての最近の研究成果が報告されました。ゲノムワイドに転写リズムを生み出す構造についてはChIP-seqやRNA-seqを利用した大規模な解析が実施され、様々な転写因子やポリメラーゼがゲノムにアクセスする様子を概日時刻に沿って俯瞰した迫力ある内容でした。個人的には概日周期の不均一性が遺伝的要因なのか、エピジェネティックな要因なのか、そしてその適応的意義について議論していた発表の後半が非常に興味深かったです。

翌日から本格的に大会がスタートし、朝から晩まで様々な研究成果が報告され、活発な議論が交わされました。午前中はCarl Johnson教授のPlenary Lectureがあり、シアノバクテリアの概日時計研究のパイオニアの一人として、初期の研究から未発表の成果まで豊富な内容が報告されました。当初から自分の英語力に不安があったのですが、彼が報告した最近の研究に携わったこともあり、ゆとりをもって聞くことができました。しかし質疑応答になった途端に、想像以上に活発なディスカッションに尻込みしてしまいました。

私は大会最後のポスターセッションにて、シアノバクテリアの時計タンパク質KaiCのリン酸化振動

が停止した際の転写リズムの性質に関する研究成果を報告する予定でしたので、果たして私の拙い英語で内容を正確に伝えられるのだろうかかと心配になりました。とはいえ、いざポスターセッションがスタートすると朝、昼、夜と各々の時間帯に適した軽食と飲み物が豪勢に振る舞われ発表者もオーディエンスも食事を取りながら、という形式で進行しており、発表者との距離が近く、意思疎通を図ることができました。こうした形式は日本でも時々見かけるようになりましたが、まだまだ主流ではないと感じます。食事をする場所を探す手間も省け、じっくりとポスターを見ることができたので、是非今後、日本でも積極的に採用して欲しいと思います。

ポスターセッションの中で特に興味深かったのは Céline Feillet 博士のは乳類の細胞分裂と概日時計のカップリングの仕方についての発表です。まず彼女は時計タンパク質の発現と細胞周期の進行を同時にモニタリングできる蛍光レポーター株を含めた一細胞レベルの観察系と理論的な枠組みを構築し、その観察結果とモデルを通じて、シアノバクテリアのように概日時計が細胞分裂を一方向的に制御している構造ではなく、2つの振動子がゆるく互いにカップリングしている関係にあると結論づけていました。彼女は大会最終日にポスター賞を授与されていましたが、1つの研究テーマについて理論と実験が上手く協調しておりポスター賞に相応しい研究だったと思います。これまで細胞分裂と概日時計の関係はシアノバクテリアを用いてよく研究されてきたので、彼女はシアノバクテリアの概日時計についても見識が深く、私のポスター発表にも足を運んでくれて有意義な意見の交換をすることが出来ました。また彼女は素晴らしい研究を行っているだけでなく、大会で



ホブプロイハウスで行われたConference Dinnerにて。左から山形大学の岡野先生、東京大学・深田研の寺嶋さん、筆者、深田研の平野さん、深田先生、東邦大学の田丸先生。

会話した程度ではありますが親しげで快活な雰囲気であり、少しでも年上の彼女に女性研究者のロールモデルとして憧れを抱きました。

私のポスター発表は他にもDavid Somers教授に聞いて頂きました。こちらは大会中何回か説明する機会がありましたが、私の勉強不足もあり中々上手く説明することができませんでした。一方でDavid Somers教授はシロイヌナズナの概日時計に関わるZTLタンパク質の成熟を促すためのGIタンパク質のシャペロンとしての機能についてin vivoとin vitroの両面から解析した結果を非常に分かりやすく背景から説明されており、研究内容だけでなく発表のスタイルも今後の参考にさせて頂こうと思いました。

その他のSymposiumでもキンギョや線虫の概日リズムに関する研究や女性の月齢リズムを15年以上観察し続けた研究など、日本では中々見かけない類いの研究が多く報告されており、全ての日程を通じて、非常に刺激的な内容でした。それと同時に海外の博士課程の学生が積極的に口頭発表の場面でも質問し、著明な研究者と議論する様子を見て、自分の知識と度胸の不足を痛感する場面でもありました。ただ、こうした苦い経験も含めて、ミュンヘンの街で感じたこと全てが自分を成長させる糧になると信じて、今後も研究に励みたいと思います。

最後になりましたが、大会参加に必要な全ての経費をご支援頂いた公益財団法人 吉田育英会、ミュンヘンで戸惑う私を助けて下さった名古屋大学の近藤先生、近畿大学の重吉先生、名古屋市立大学の久米先生、山口大学の明石先生、山形大学の岡野先生、東京大学の深田先生と研究室の皆さん、高知大学の原田先生と研究室の皆さん、京都大学若村研究室の皆さん、九州大学の安尾先生と研究室の皆さん、神経研の北村さん、ヘブライ大学の測側さん、そして国際学会で発表する機会を与えて下さった指導教員の岩崎先生に感謝申し上げます。

## 賛助会員リスト

以下の団体（代表者、敬称略）から賛助会員として学会運営にご協力いただいております。お名前を掲載し感謝致します。

三協ラボサービス 株式会社	(椎橋明広)
株式会社 薬研社	(鈴木泰志)
有限会社 メルクエスト	(山本敏幸)
株式会社 白日社	(鳴瀬久夫)
ブライトライト専門店	(向井嘉一)
一般財団法人 アショフ・ホンマ記念財団	(本間研一)

時間生物学会事務局

## 編集後記

■次第に秋が深まっていく中、会員の皆様にはご活躍のことと拝察いたします。19巻2号をお届けいたします。例年通り、学術大会抄録集を兼ねております。

■今号は、前号に引き続く、伊藤先生・松本先生によるショウジョウバエの時計解析の総説の完結編をお寄せいただきました。また、気鋭の若手中堅PIの研究室を紹介していただくコーナーでは、小山時隆先生にご執筆いただきました。編集子の不手際もありまして、今号は総説なども少ないのですが、そのぶん抱腹絶倒の重吉大会長の案内文を筆頭に、学会抄録が充実しておりますので、どうぞ要旨をしっかりと読みいただき、大会での実りある交通を祈念しております。

■今号の表紙は、気鋭のメディアアーティスト、三原聡一郎さんの不思議な作品。テクノロジーと人間の関係を、さまざまな手法で表現・探究し続ける作家さんで、今回ご提供いただいたのは、シャボン玉でできた巨大かつ繊細で不安定なオブジェです。その泡は生成と増殖と消滅を繰り返し、あたかも生命体のように存立し、その姿を変えていきます。そこにも、時間とともに生々流転する生命を見いだす視座を感じるだけでなく、シャボン玉という、慣れ親しんだはずの素材の思わぬ変容に対する素朴な驚きも抱かせます。その繊細で静謐な泡の生成と消滅を凝視しながら、作家は3.11後のテクノロジーと人間とのあるべき関係性に想いをはせているようです。

時間生物学 Vol. 19, No. 2 (2013)

平成25年10月30日発行

発行：日本時間生物学会 (<http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsc/index.html>)

(事務局) 〒464-8601 名古屋市千種区不老町

名古屋大学大学院 生命農学研究科

応用分子生命科学専攻 海老原史樹文研究室内

Tel : 052-789-4066

(編集局) 〒162-8480 東京都新宿区若松町2-2

早稲田大学先端生命医科学研究センター

(TWIns) 1F 岩崎秀雄研究室内

Tel : 03-5369-7317 Email : [hideo-iwasaki@waseda.jp](mailto:hideo-iwasaki@waseda.jp)

(印刷所) 名古屋大学消費生活協同組合 印刷・情報サービス部