

目 次

巻頭言 「モデルを独り立ちさせるために」	中尾 光之	39
お悔やみ		
「北山陽子さんを偲んで」	寺内 一姫・大川（西脇） 妙子	40
リレーエッセイ（第2回）		
「これからの時間生物学者とは」	伊藤 照悟	43
第13回（2015年度）時間生物学会学術奨励賞受賞論文		
「植物の概日リズム研究に関して」	中道 範人	45
「ヒトと環境と心配り」	牛島健太郎	51
総説		
「植物の光周性花成反応における制御機構」	早間 良輔	55
「レム・ノンレム睡眠と覚醒の制御機構」	柏木光昭、高木眞莉奈、安垣進之助、林悠	61
留学体験記		
「アメリカNorthwestern大学でのポスドク生活」	伊藤 太一	65
関連学会参加記		
「2016 SRBR meetingに参加して」	青山 晋也	69
「The 2016 Society for Research on Biological Rhythms meeting に参加して」	太田 航	71
事務局報告		74
日本時間生物学会会則		79
賛助会員リスト		84
第23回日本時間生物学会学術大会 抄録集		85
編集後記		

日本時間生物学会

理事長 近藤 孝男

事務局 長	糸 和彦	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	糸 和彦
将来計画 委員 長	三島 和夫	学術 委員 長	岡村 均
奨励賞選考 委員 長	内山 真	連携 委員 長	深田 吉孝
優秀ポスター賞選考 委員 長	糸 和彦	研究倫理 委員 長	前村 浩二
評議員推薦 委員 長	糸 和彦		

理事

岩崎 秀雄	上田 泰己	内山 真	海老原史樹文	岡村 均	糸 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
前村 浩二	三島 和夫	吉村 崇			

監査 委員 八木田和弘

編集委員会

明石 真	飯郷 雅之	岩崎 秀雄	太田 英伸	小山 時隆	糸 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)

北山陽子さんを偲んで

寺内一姫^{☒ 1)}・大川（西脇）妙子^{☒ 2)}

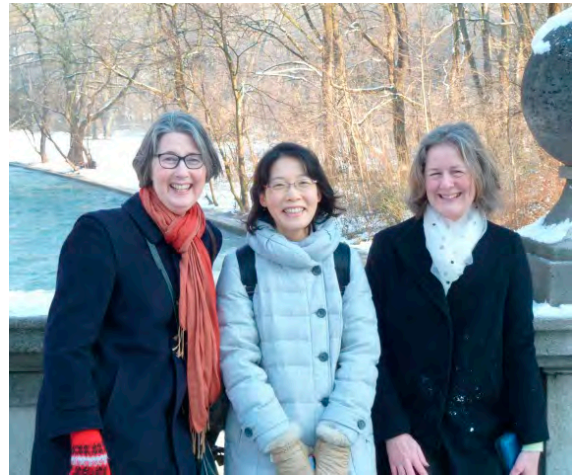
1) 立命館大学 生命科学部 2) 名古屋大学 大学院生命農学研究科

平成28年8月8日の朝、北山陽子さんが胃がんのためお亡くなりになりました。名古屋の夏らしいよく晴れた暑い日でした。40歳のお誕生日を2週間後に控え、たくさんのひまわりに囲まれて北山さんは旅立たれました。ここに謹んで哀悼の意を表します。



北山さんは名古屋大学理学部4年生の時に近藤孝男先生の研究室に配属されて以来、シアノバクテリア概日時計の発振機構に関する研究にひたむきに取り組み、概日時計の本質に迫る数々の重要な発見に至りました。平成16年に名古屋大学 大学院理学研究科にて博士（理学）の学位を取得された後は、日本学術振興会特別研究員を経て平成18年に理学研究科の助手に着任され、平成19年には助教に、平成27年には講師に昇任されました。

北山さんの先駆的な研究がなければ、2005年にScience誌に掲載された「KaiCリン酸化リズムの試験管内再構成¹⁾」という常識を覆す大発見にはあるいは至らなかったのかもしれませんが。北山さんが学



2015年2月 留学先のドイツにて。Martha Merrow博士（左）、Susan Crosthwaite博士（右）とともに。

位取得を目指して研究に励んでいた当時は、KaiAがKaiCの自己リン酸化を促進することは明らかになっていましたが²⁾、KaiBの機能は未知のままでした。ある日北山さんは不思議な現象を研究室で報告しました。KaiA、KaiCとATPを混合しそこにKaiBを加えると、反応開始後しばらくはKaiBの効果は現れずKaiCのリン酸化はコントロールと全く同様に上昇し続けるのですが、約3時間が経過するとKaiB存在下ではKaiCのリン酸化が突如として減少に転じていました³⁾。あるタンパク質の活性を阻害剤存在下で経時的に追跡した場合、常識的にはグラフの直線の傾きがコントロールと比較して小さくなるという結果が予想されます。しかしながらKaiB

☒ 1) terauchi@fc.ritsumeai.ac.jp 2) tohkawa@agr.nagoya-u.ac.jp

によりもたらされる非線形なパターンはどの生化学の教科書にも載っていないため、最初は研究室でもにわかには信じがたい結果として捉えられていました。北山さんはここで諦めることなく、地道な研究を確実に積み重ねることで研究室のメンバーの信頼を勝ち取り、このKaiBの性質をEMBO Journal誌に発表しました。その後近藤研では、北山さんの結果を踏まえてKaiA、KaiB、KaiCの絶妙な混合比を探し当てることにより、KaiCリン酸化リズムの再構成が成し遂げられました。

北山さんは、KaiCリン酸化リズムの発振機構についてさらに多くの研究を積み重ね、2013年にはその区切りとなる論文を*Nature Communications*誌に発表しました。KaiCはATP存在下でホモ6量体として存在するのですが、この論文は6つのサブユニット間の相互作用がKaiCの自己リン酸化・脱リン酸化を制御しているということ、細部まで詰められた計画に基づく緻密な実験によって証明したもので、まさに北山さんの真骨頂ともいえる論文でした⁴。

試験管内再構成が達成された後は、*in vitro*系のみならずシアノバクテリア細胞内で実際に機能している概日時計システムにも大きな関心を寄せ、細胞内におけるKaiCリン酸化リズムと*kaiBC*遺伝子の転写・翻訳リズムとの関係を解明すべく研究を続けました。*kaiBC*遺伝子の転写・翻訳リズムは、光合成が起こらない暗所や転写阻害剤存在下においては消失するのですが、KaiCリン酸化リズムはこれらの条件下でも変わらず継続することは既に明らかになっていました⁵。北山さんは逆にKaiCリン酸化リズムが消失した場合、転写・翻訳リズムはどうなるのかという視点で研究を行いました。北山さんの注意深く丁寧な実験により、大方の予想に反してKaiCリン酸化リズムが消失しても転写・翻訳リズムは継続することが判明し、成果を*Genes and Development*誌に発表しました⁶。この論文は、国内はもとより海外の時間生物学研究者からも高い評価を受けています。この結果はシアノバクテリア細胞内に複数の振動体が存在するということを示しているのでしょうか？ 時間生物学の本質とも言える重要な問題を提起し、今後の研究の進展が期待されていました。

北山さんは今年の4月に、顕著な業績を挙げ今後が囑望される若手研究者に対して贈られる、平成28年度文部科学大臣表彰 若手科学者賞を受賞されました。これまでの北山さんの地道な努力が認められ、まさにこれからという時でした。

今年5月にご病気が発覚、入院し抗がん剤による治療を始められました。治療は厳しいものであったはずですが、彼女は決して弱音をはかず、前向きに病気に立ち向かわれました。日頃から大変気丈で精神力の強い方でしたので、医師からの治療方針を確かめ納得して頑張られました。しかし、病状は厳しく、残酷でした。つらく不安な日々をご家族と乗り越えようとされていました。私たち研究仲間もみんながご快復を祈っておりました。

しかし、わずか3ヶ月後の8月、静かに旅立たれてしまいました。39歳、あまりにも早く、人生まさにこれからという時でした。ご逝去の一報を耳にした時、大きな衝撃に涙さえ出さず、時間が止まったようでした。半年前、だれがこのようなことを想像できたでしょうか。つらく悲しい夏でした。

北山さんは、研究室で常に中心的な役割を担い、シアノバクテリアの概日時計の研究においていくつもの重要な発見をされました。彼女の努力の賜であることは言うまでもありません。だれよりも朝早くに研究室に来て実験を開始し、常に黙々と実験をされていました。お亡くなりになった後、研究室に残された多くの実験ノートには、その実験の詳細が記され、驚くほどたくさんの実験をされていたことに、私たちはあらためて感服しました。

名古屋大学で助教、講師として、授業や実習、またその他の業務にも常に真面目に前向きに取り組まれていました。師にあたる近藤孝男先生の信頼は厚く、また、指導にあたった学生にはやさしく、しかし厳しく丁寧に指導し、学生から大変慕われていました。

研究に対する真摯な態度をもちつつ、北山さんはいつもにこやかな表情で穏やかにお話しされ、そのお人柄からだれからも深く信頼されていました。北山さんと私たちは3人で一緒にKaiタンパク質の研究を進めた時期がありました。いくつもの場面で、北山さんがいつもそっと手助けをしてくださったおかげで、研究が前進しました。心から感謝しています。

北山さんが旅立たれて2ヶ月余りたちました。しかし、お亡くなりになったことはいまだに実感できず、近藤研究室に行けば、北山さんがいつものように、にこにこ笑顔で迎えてくれるのではと思ったりします。

以前、大津で開かれた時間生物学会の折り、紅葉

の美しい頃、宿泊したホテルの計らいで、ライトアップされた夜の紅葉をみるバスツアーに北山さんと参加しました。光輝く古刹の紅葉の美しさは目を見張るばかりでした。北山さんは、その美しさを静かに共有できるかけがえのない友人でした。晩秋にその時のお寺をもう一度訪問し、彼女を偲びたいと思います。

ありがとうございました。ゆっくりとお休みください。私たちは、もう少しこちらで頑張ります。感謝をこめて。

(平成28年10月)

文献

1. Nakajima et al. (2005) *Science* 308, 414-415
2. Iwasaki et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 15788-15793
3. Kitayama et al. (2003) *EMBO J.* 22, 2127-2134
4. Kitayama et al. (2013) *Nat. Commun.* 4:2897, doi:10.1038/ncomms 3897
5. Tomita et al. (2005) *Science* 307, 251-254
6. Kitayama et al. (2008) *Genes Dev.* 22, 1513-1521

これからの時間生物学者とは

伊藤照悟[✉]

京都大学 理学研究科生物科学専攻

以前、植物の発達・形態形成を研究している先生から、重要な転写因子の変異体でマイクロアレイをしたら、多くの時計遺伝子の発現が変動しているので解析してみないかと言われ、手を出したことがある。ポストドクにとっての貴重な数ヶ月間を費やして、その結果わかったことは、マイクロアレイ用のRNA抽出のために植物をサンプリングした時間が、コントロールと違っていたために起こった残念な現象だということだった。時間生物学の分野の研究者なら当然気をつけることだが、植物の発達の研究は恒明条件行われていることも多く、概日時計(周期的変動)を排除あるいは、今回の場合のように、学生が内因性リズムを気にもとめず、研究を行っていたために遭遇した苦い体験である。

今回、執筆するにあたって、私の会員歴をしらべてみると、学生時代に学会に入会し既に13年も経過しているのではないかと。それにも関わらず、「あなたの専門分野は？」と聞かれば、「時間生物学」と書くことにとためらいがある。結局「植物生理学」と答える。これまで、植物を研究対象とし、時計遺伝子や光周性の分子メカニズムの解析をしてきた。確かに研究対象は時間生物学の分野だが、これまでの解析は生理学であり、生化学、分子遺伝学をしてきたに過ぎない。FFT-NLLSで周期を求める、PRCを描くくらいしか、時間生物学的な解析をしたこともない。いまだに時間生物学者になった気がしないのである。

それでは典型的な時間生物学を専門分野とする研究者とは、一体どのようなスキルを持ち、どのような視点・思考法で研究を遂行しているものなのだろうか？

最初に述べた、苦いエピソードの研究室も、概日リズムを無視したくてしているわけではなく、重要性も理解している。しかし、多くの研究者は、概日

リズムがあまりにも複雑すぎて手に負えず、よりシンプルに生物の発達、情報伝達を研究したいと考えている。学会員にしてみれば当然意識していることだが、大部分の生理現象は概リズム性の影響下にあるといっても良い。そして、研究者があるとき実験環境に周期的な時間的要素を本気で気にし始めたら、もう時間生物学の分野に足を突っ込んだことになり、時間生物学者の予備軍だと思われる。時間生物学者になるきっかけは、まず生理現象を解析するときの視点の変化が漠然と重要そうなのは感覚的にわかる。この点は私自身も既にクリアしていそう。今後はこれまで以上にこの予備軍の研究者が時間生物学研究(学会)になだれ込んでくるのではないだろうか。周期的な生理現象を研究しているが、「時計遺伝子を解析していない」とか、「概日リズムではない」ので学会には入会しないという研究者も増えているようだ。この学会は「生物リズム研究会」と「臨床時間生物学会」が融合した学会で、決して概日リズム以外の研究者を排除しているわけではないはずだが、非会員の研究者からみると、残念ながらそのように映るのだろう。今後、時間生物学がより発展していくためには、より出力側(あるいは応用側)に焦点を置いて研究を進めている研究者を生物種問わずに、いかに取り込んで行けるかが重要だ。

時間生物学の理論的なアプローチには必須と考えられる数理解析に苦手意識を持っている研究者も少なからず存在するだろう。私もその一人である。幸いこんな私でも、少しずつ真の時間生物学者へと変わってく機会を与えてくれる若手の勉強会がある。「生物リズム若手研究者の集い」だ。この会は時間生物学会からの直接的な後援を受けてはいない。個人的にはかならずしも独立性を維持する必要はないと思っているが、非会員の若手研究者・学生も参加

✉shogoi@cosmos.bot.kyoto-u.ac.jp

しやすいようにするためだ。名前にも「時間生物」は用いず、幅広い概リズム現象に興味を持つ研究者が集まりやすいように配慮している。最先端で活躍される先生方を講師にお招きして勉強し、夜通しディスカッションを繰り広げる、活気に満ちた勉強会だと感じている。

2016年度の若手の会では学会名である「時間生物学 chronobiology」の由来についても話が出た。実はこの単語は、当時は斬新で、アメリカで研究資金が取りやすい宣伝文句として多用されたそう。近年多くの研究者が飛びついて使った「システムズ生物学」と同じような言葉だったのかとわかってみると、時間生物学もより気軽に、身近に、感じられるようになったのではないだろうか？このような裏話を大御所の講師の先生から聞けるのも、この会の面白いところであろう。私のように学会員ではあるものの、時間生物学者に今ひとつなりきれていない研究者は、精神的な若手として是非この会に参加してみることをおすすめする。

結局、私自身も、これからの時間生物学者像のはっきりとした答えは持ち合わせていないが、概リズム現象を愛し、恒常的に見える生物の生理現象の中にも、様々な周期成分が含まれていることを常に意識した視点から研究している研究者が、これに近いのではないかと思う。最後は若手の会の宣伝のようになってしまったが、私もこの若手の会と時間生物学会を最大限に利用させてもらい、植物概リズム研究を楽しんでいきたい。

*編集者注：

前回（第1回）は、伊藤浩史さん（九大）の「時間生物学の理論曼荼羅」（時間生物学（2014）Vol.20 No.2, p.20）でした。だいぶ間が空いてしまいましたが復活します！ このコーナーでは執筆者が次の「若手」研究者を指名し、リレーしていく予定です。

植物の概日リズム研究に関して

中道範人[✉]

名古屋大 トランスフォーマティブ生命分子研究所

概日時計は様々な生理現象のあらわれる時間帯を制御することで、24時間の環境変化に生物を適応させている。植物においては、ガス交換のための気孔の開閉運動、細胞の伸長、葉の上下運動などが概日リズムを示す。また植物は概日時計の時間情報と、昼夜の光環境変化を参照させ、日長を測定する。その結果、繁殖にもっとも適切な季節に一斉に花芽を発生させ、交雑をする(光周性花成)。このように概日時計の関わる現象は、個体の生長から集団レベルの繁殖まで幅広い。リズムの根源となる概日時計の分子機構と時計による出力系の現象の制御様式の一部について、また私たち人間の生活にも関わっていた植物の時計の側面について紹介したい。

はじめに

筆者が時間生物学会に入り、最初の年会で学んだことの1つに、「昼夜変化や季節変化に生命は実に良く適応してきた」ということだ。この適応をもたらした体内時計の働きは普段は気にも留めないが、海外旅行時の時差ぼけで体験できる。植物など光合成産物にエネルギーを依存する生命は、特に昼夜環境変動に应答する必要であろう。向日葵はその名のとおり、太陽に向く性質があり、日没時には西を向いているが、翌朝には東を向いている。これはやってくる時間と太陽の方向を予期した反応ともいえる。この「向日性」を、色々な方法で阻害すると生育が悪くなる。つまり時計による向日性は、向日葵では重要な生理現象といえる [1]。また野外で栽培されているイネでは、全体の約3割にあたる遺伝子の発現に概日時計が主要な制限要因となっている [2]。時計が植物にとって重要であることの証拠であろう。本稿では、植物の時計分野での研究の概説を筆者がこれまで取組んできた研究と織り交ぜながら紹介していきたい。

植物の時計分子遺伝学の黎明期

筆者がリズム研究と出会ったのは、卒業研究で在籍していた名古屋大学農学部の水野猛先生の研究室だった。その当時、水野先生は、1つのテーマとし

て大腸菌で発見した情報伝達系(His-Aspリン酸リレー系)の普遍性と多様性をシアノバクテリア、酵母、そして植物などで研究されようとしていた。His-Aspリン酸リレー系は、環境シグナルやリガンドを認識するセンサータンパク質と、活性化したセンサータンパク質からリン酸基を転移されるレスポンスレギュレータータンパク質(RR)からなり、原核生物の環境応答において重要な役割を担うことが分かっていた。そして当時少しずつ公開されてきたデータベースの検索で、このセンサーやRRがどうやら動物を除く真核生物にも保存されていることが明らかとなってきた。植物でもセンサーやRRが発見され、植物ホルモンであるエチレンの受容、サイトカイニンの受容と情報伝達系として機能することがその当時明らかになりつつあった [3]。

水野先生はシロイヌナズナのデータベースの検索で、RRにそっくりだが、センサーからリン酸基転移される可能性のないタンパク質(PSEUDO-RR, PRR)があることを見いだした。ナズナのRRの中には、遺伝子発現そのものがサイトカイニン添加に应答するものもあった。そこで先生や先輩方の最初の実験として、PRR遺伝子群もサイトカイニン添加に应答するか否かを検討した。植物は明暗チャンバーで育てられており、朝8時にサイトカイニン処理あるいは対照実験として溶媒処理がされていたが、ど

✉nnakamichi@itbm.nagoya-u.ac.jp

これらの処理でも夕方にかけてPRR1遺伝子の発現が上昇した。この現象についてももう少し踏み込むと、PRR1遺伝子の発現は日周リズム、そして概日リズムを刻むことが分かった [4]。さらにPRR1以外の奇数番号のPRR遺伝子群も、特定の時刻に発現ピークを持つリズムを持つことが分かった [5]。ほぼ同時期にこのPRR1が、Steve Kayラボの追いかけていた自由継続リズム周期の変異体TIMING OF CAB EXPRESSION 1 (TOCI)と同一であることがScience誌に報告された [6]。また同じ年にシアノバクテリアにおいてHis-Aspリン酸リレー因子が、Kai遺伝子群の発現調節に関わることが、当時近藤孝男ラボにおられた岩崎さんがCell誌に報告している [7]。

その当時私自身は、酵母のリン酸リレー系の解析をしていたのだが、とてもエキサイティングな研究が、「植物」、「時計」、「リン酸リレー系」をキーワードとして展開しているのだなあと感じたものだった。

時計の研究を始めて

筆者は修士課程まで酵母のHis-Aspリン酸リレー系の解析をしていたが、酵母の解析は修士までと決めて、博士課程も水野先生にお世話になることとした。酵母の研究はツールも揃っていたし、結果も早く出て、それはそれで良かったのだが、すでになんかの知識が集積されていて、研究成果の発表が難しい分野になっていた。酵母研究者と思われるレビューアーからは、「この実験もしろ、あの実験も出来るはず、あと締切りは守ってね」、と突っ込まれ、水野先生からは、「そういった最先端の実験を短期間で修士の学生が立ち上げるのは無理だから」と言われて、モデル生物の研究は難しいなあ、と思ったことを覚えている。

その頃「あまり研究されていないことをしたら？」を先生からアドバイスをうけて、ようやく責任遺伝子が報告されてきた植物の時計を博士課程のテーマとさせて頂いた。植物の時計の研究も、古くからされてきたが、「分子遺伝学」という観点で研究されている人口はそれほど多くないと勝手に思っていた。赴任されたばかりだった山篠貴史先生や他の学生さん達と協力して、PRRのクローニングや変異体の取得を始めた。当時はリズム解析というと木曜日夜から月曜日朝まで3時間おきの植物サンプリングを、だいたい月に1回のペースで行っていたが、なぜか関係ないテーマの学生も徹夜に付き合っ

てくれて、楽しい夜を過ごさせてもらった。博士論文までには、PRR遺伝子群が時計機能に必要という結論を得た [8など]。

それと並行して、植物の時計は細胞レベルでも見られるのか？という問いをたて、それを検証することも行った [9]。始めのうちは、培養細胞系をいつものように経時的にサンプリングしたのちに遺伝子発現を解析していた。そのうちに、この方法では4日間続くサンプリング作業が大変で、さらに時間解像度も良くないということに気付いた。同じ学内の近藤ラボでは、発光レポーターを自動測定器で検出することで概日リズムを出していたため、そこにもぐりこんで、自動測定器の組み立てをさせてくれなにかとお願ひした。ご快諾頂いて、毎週土曜日のお昼から近藤先生自ら測定機の設計の授業をして頂いたこと、近藤研のメンバーと機械工作や回路設計を行ったことを懐かしく思う。この際に作製した測定器は、今でも問題なく使えると伺っている。この測定器によって、植物の培養細胞系でも自動的に時間解像度のよいリズムデータが取ることができるようになり、この細胞系にも概日時計があると結論づけることができた [10]。細胞のリズムが概日時計に由来するかどうかの判断は、当時近藤研におられた小山時隆先生と夜のディスカッションで到達できた。

時間生物学会との出会い

博士課程のころ、時間生物学会に入会した。まずこの学会の特徴「生物の時間をキーワードにして、幅広い生物種、生命現象、また基礎から臨床や応用まで網羅している」に驚いた。またアプローチも様々であり、リズム研究初心者の筆者としてはとても得るものが多かった。特に理論系の研究者の考えや研究スタイルは、実験科学の研究文化とは異なっており、大変変わった。その当時知り合った理論学者の1人に福田弘和先生がおられた。共に大学院生だったが、福田さんはすでに1人で論文を書くような研究をされており、感銘をうけた。当然のことだが、テーマ設定、実験の組み立て、考察、論文作製、投稿や受理までやっておられたと記憶しており、自分のやっていることは本当に研究なのかと愕然としたことを思い出す。幸いにもその後、福田さんと共同研究もでき、理論学者の考え方を学ぶ良い機会となった [11]。生物系の研究は、ともすると本当に研究室に閉じこもり、ひたすら実験するだけにもなるケースもあるが、時間生物学会と若手研究者の会（生物リズム若手研究者の集い）は視野を広げ

る機会をいつも提供し続けてくれている。当初は学位を取るためだけに植物の時計研究を始めたのだが、時間生物の学問としての懐の深さや、関連領域の広さに気付かされた。学会学会員の先生方や皆様には本当に感謝している。

それでも実験生物学

植物の時計の分野では、時計に関わる遺伝子は見つかるが、その分子機能が不明である場合が多かった。この点を明らかにすることが、魅力的に思えたので、生化学的な手法を得意とされる近藤研で学振PDを過ごした。もちろん生化学だけでなく、時間生物学を学べたことは大きかった。その辺りから研究の1つのテーマをPRRの分子機能の解明と絞って、色々な手探りを始めた。始めは、リコンビナントタンパク質を用いたアプローチを主にとっていたのだが、雲をつかむような感じで全く結果が出なかった。その頃、植物の分野で機能不明だったタンパク質が新たなホルモンの合成経路を担うという発見を、理化学研究所におられた榊原均先生が発表された [12]。榊原先生は、たまたまその当時私と共同研究を始めていた [13, 14]。そこで、植物を材料とした生化学が上手い榊原ラボに移ってPRRの分子機能の解明へ向けた実験を始めた。移動してすぐに、リコンビナントタンパク質が実際に機能的かどうかは、ポジティブな最終結果が出るまで全く分からなく、自分の精神衛生上良くないと判断した。これは3年という(書面上の)自分の研究任期も考えた上でもあった。

考えを変えて、細胞の中で機能的な働きを持つことが示されるPRRを使った実験を行い始めた。細胞内のPRRは機能的であることが補償されているので、これは大きな心の拠り所になった。方針を変えてから、半年くらいでPRRの分子機能が転写抑制因子であることを暗示する結果が出始めた。例えば、PRR5と動物のステロイドホルモン受容体の融合タンパク質を植物細胞内で発現させたところ、ホルモン添加依存的にPRR5の生理機能(茎が短くなるという時計出力系)を発揮できることが確認されたが、重要なこととしてホルモン依存的にこのPRR5-ホルモン受容体融合タンパク質は、時計関連遺伝子の *CIRCADIAN CLOCK-ASSOCIATED 1 (CCA1)* と *LATE ELONGATED HYPOCOTYL (LHY)* の発現を抑制したことを見いだした。この抑制は、十分な量のタンパク質翻訳阻害剤の存在下でも観察された。以上をはじめとしたいくつかの実験結果を総合

的に解釈すると、PRRは時計機構で働く転写抑制因子であることが示唆された [15]。ポスドクとして、文字通り「24時間365日」研究のことに集中できたこの期間は、研究者としてやっていくためにこの上ない財産になったと感謝している。

時計の転写制御ネットワーク

古くから植物の多くの生理現象は、概日リズムを示すことが報告されてきた。たとえば、葉の上下運動、ガス交換の場である気孔の開閉運動、花卉の開閉運動、茎の伸長などである。また季節に応答した花芽形成。これらの現象の時間情報の根源は、概日時計と示唆されていた。これらの説をサポートするように、マイクロアレイなどの網羅的な遺伝子発現解析から、ある生理現象を協調して動かす遺伝子群は特定の時刻に発現することが示されていた [16, 17]。しかし、時計に関わるタンパク質の分子機能が不明であったため、時計から出力系への経路の分子機構は分かっていなかった。

PRRが転写調節因子として働くことをうけて、PRRの直接的な標的遺伝子の探索を行った。この研究の核となったのは、クロマチン免疫沈降(ChIP)と高速DNAシーケンス(ChIPseq)であった。当時は植物の領域では、この解析法はほぼ報告されてなく、手探りで研究を進めていたが、1つ1つ条件を詰めていった。最初は通常のChIPを行い、そこからライブラリーを作製したが、あまりにも多くのオルガネラ由来のゲノムが混入して、全くゲノムが読めず、その当時はかなり高価だった高速DNAシーケンス解析費を無駄にしてしまった。そこで次はきちんと核を単離した後にChIPを行った。PRRの標的遺伝子はいくつか分かったものの、この回はヒトゲノムの混入があって、論文のデータとして提出できるレベルではなかった。予算的にもこれが最終回だと宣告されたChIPでは、ライブラリーの評価をマニュアルで行い、オルガネラDNAもヒトゲノムも(念のために大腸菌や酵母など実験室にありふれた生物のゲノムも)ほぼ混入していないことを確認の上、高速DNAシーケンス解析をした結果、ようやく成功した。今でも実験の際には心猿定まらなく、ついつい先走ってしまうが、精密な実験に対する感覚と予算残高に対する本心からの恐れ(?)は、ChIPseqでやっと身に付いた。この解析により、PRR5は開花時期、組織の伸長、低温ストレス応答の鍵となる複数の転写因子群の発現時刻を直接的に制御する仕組みが具体的に明らかとなった [18]。同

様に高速DNAシーケンサーを用いた解析から、朝の時計転写因子CCA1は、乾燥ストレス応答、ワックスの合成などの鍵転写因子群の発現時刻を制御することが分かった [19]。この解析にあたって、パーソナル型高速DNAシーケンサーも導入でき、外注することなく1ラボで全てのChIPseqができるようになった。生物ウェット系ラボでもオミックスの教育が実地にできる基盤が少しでも整ったことは感謝したい。

時計転写因子が鍵となる転写因子達を標的とし、さらにこれら転写因子群が各々特定の生理現象に関わる遺伝子を一括して調節することにより、特定の時刻での生理現象が活性化することを可能にしていると考えられる。このような転写因子群の発現を介した調節機構は、植物だけでなくシアノバクテリア、カビ、昆虫、そして動物の時計の出力系制御でも見られている [20, 21, 22, 23]。この調節様式は、少ないリンクで、より多くの遺伝子群の発現制御が出来る構造だ。時計転写因子は、仲介する転写因子の発現そのものを制御するだけで、この転写因子は無数の標的遺伝子を制御でき、時計転写因子が直接的に多数の標的遺伝子群を持つよりも、時計としてのコストは少ないと考えられる。ナズナの場合、時計転写因子の存在量が多すぎると時計そのものが攪乱される [24, 25, 26]。したがって、時計転写因子は自身の数にリミットがあり、それを超えない範囲で多数の遺伝子発現を制御しなくてはならない。そのような制約が、直下に鍵転写因子を持つようになった理由かもしれない。またリンクの少ないメリットはもう1つある。それは、出力現象間での時間的な混線を小さくすることだ。正反対の生理応答（例えば熱応答と低温応答、エネルギー吸収とエネルギー消費など）を同じ時刻で活性化するのは極力さげたい。相反する応答同士が、互いに負に制御しあうという経路がなくても、時計による時間的な区分けを成立させると、これらの応答は同時間におこらない。このように時計による時間分業は、生命サブネットワークの不必要な混線を防ぐために役立っていると推測される。

植物の時計と人間の生活

研究室の中で行われた分子機能やネットワークの解析はどれほどインパクトを持つのであろうか？ 基礎的な理解が将来的な応用のタネとなることは疑いようがないが、植物の時計の研究はそもそも応用研究が発端となった分野でもある。この辺りのこと

は、田澤先生の著書で詳しく書かれているが、かいつまんで紹介させて頂きたい [27]。植物は花芽を作る前と後で劇的に生活環が変わり、花芽を作るタイミングは農業上重要なことが知られている。1920年にアメリカ農水省のガーナーとアラードが、いくつかの農作物の花芽形成を制限する環境要因を探索し、日長が最も強く影響を与える環境変化であることを報告した[28]。1930年代にビュニングは、植物が日長を測る仕組みとして、体内の計時機構、すなわち概日時計を提唱した[29]。なおガーナーとアラードの論文では、興味深い現象が報告されている。ダイズの一般的な品種は光周性を示し、日長が短くならないと花芽を作らないが、ある品種は日長に依存せず、花芽をつくるため、高緯度のような夏の日長が長い条件下でも早く花が出て、早く収穫ができる[28]。この品種の存在は、光周性反応の人為的な微調整が育種過程で行われてきたことを意味している。さらにダイズ以外にも、イネ、コムギ、オオムギ、ソルガム(アフリカなどでは実を食べるし、少し前のアメリカでは砂糖の原料となっていた)、トウモロコシ等々の作物で花芽形成時期の変更を達成する育種がされている。近著でまとめているが、その中から少し事例を紹介したい [30]。

例えばイネ(ジャポニカ米)は、中国南部が原産の植物で、短日植物として知られる。したがって、原種に近い品種は強い日長応答性を残しており、高緯度（夏はかなり日長が長い）では花芽形成ができず、栽培ができない。一方、現在北海道や中国東北部で栽培されている品種は、日長応答性が低下しており、このような地域でも花芽をつくり、栽培可能である。このような品種の原因遺伝子の1つこそが、ナズナのPRR遺伝子の相同遺伝子であった [31]。コムギはメソポタミア文明が発祥であり、長日植物として知られる。日本でも古くから栽培されてきたが、収穫期が梅雨の時期にあたり、最悪のケースでは雨水によって穂の中で種子が発芽しまう(穂発芽)。そのため、梅雨に入る前の早い時期に収穫できる早咲き品種が作られてきた。この早咲き品種は明治期にヨーロッパに持込まれ、現在の早咲き品種の親株となった[32]。コムギはゲノムを3セット持つ倍数体であり、劣勢変異は他のゲノム由来の相同遺伝子の働きにより補完されるため、良い品種を生み出すことは難しい。だが前述した早咲きの遺伝的な原因は、ある遺伝子の転写調節領域にトランスポゾンが挿入され、この遺伝子の発現が恒常

的活性化していたことによる。この遺伝子もナズナのPRR遺伝子の相同遺伝子であった [32]。またビールの原料の1つであるオオムギの有用晩生品種でもナズナのPRR相同遺伝子の変異が晩生の原因とされている[33]。

PRR遺伝子以外にも、続々とナズナの時計関連遺伝子の相同遺伝子の変異が、穀物の花成時期の変更に寄与したことが明らかとなっている（私たちが日ごろ食している穀物のほとんどは、何かしらの時計関連遺伝子の変異体である） [30]。主要穀物の花成時期は育種の主要ターゲットの1つであり、この人為的調整が人類の歴史に貢献した度合いは計り知れない。

現在の取組み

植物の時計の分子機構の理解は、主に分子遺伝学の方法で得られてきている。しかしほとんどの高等植物は全ゲノム重複をさせた経緯があるため、多くの遺伝子で重複性を持つ。遺伝子機能の重複性を前提とし、時計の分子機構の理解を求める方法として、新たに合成化合物を用いた解析を始めた。機能重複するタンパク質は、同一の化合物により活性が阻害されるという考えだ。スクリーニングを始めたころ、名古屋大のトランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM) に参加させて頂くことになった。この研究所では、動物の時計研究者、植物生理研究者、合成化学研究者、数理理論研究者などが、文字通り壁のない居室で生活しており、生物種も現象も超えたディスカッションが日常的に出来る。今までに数万の化合物スクリーニングにより、リズムパラメーターを変える化合物が数種類得られている。このうちの2つの化合物は、互いに構造が似ているにもかかわらず、1つは長周期化、もう1つは短周期化という真逆の活性をもつ。またこれらの化合物は、既知の周期変異体にも効果があることから、未知の標的を持つことが示唆されている。この化合物群の作用機序の研究は、隠された時計の分子基盤を明らかにするであろう。また時計関連遺伝子の変異の有用性が確かになった今、時計を標的とした化合物・調整剤は、農業上非常に有効なものとなると期待される。

植物の概日時計やリズムの研究分野は、学問としての懐の深さや、その関連領域の広さが魅力である。時計の遺伝的、物質的基盤の基礎的な理解は重要であることはもちろんだが、自然の植物たちに見られるリズムの多様性は、多くの洞察を与えてくれ

る。また時計関連現象の調整を標的とした農作物の育種は、今後のさらなる分子育種や植物調整剤の開発のヒントとなっている。このような植物のリズムに関連した興味深い課題に、より精力的に取り組んでいきたい。

謝辞

この度、時間生物学会奨励賞を受賞できたことを大変光栄だと受け止めております。研究も研究以外のことでも色々とお助言、ご指導下されました、名古屋大学水野猛、近藤孝男両先生に感謝いたします。時間生物学、分子生物学、数理生物学の手ほどきをしてくださりました、小山時隆先生、山篠貴史先生、福田弘和先生に感謝いたします。今までの一緒に研究した、伊藤照悟さん、佐藤江梨子さん、北雅規さん、神岡真理さん、高尾早織さんを始めとした方々に感謝いたします。共同研究者として、少し違う分野からの意見を下さった、理研の榊原均先生、木羽隆敏先生、名古屋大の東山哲也先生、中部大の鈴木孝征先生に感謝いたします。また現在進めている共同研究に携わって下さっている先生方、特に名古屋大の廣田毅先生、上原貴大さん、木下俊則先生、伊丹健一郎先生、Steve Kay先生、吉村崇先生、大川妙子先生、早稲田大の山口潤一郎先生に感謝いたします。それ以外の方々にもお世話になり、多くの縁に恵まれて研究を進めてきたと感じています。

引用文献

- 1) Atamian HS, Creux NM, Brown EA, Garner AG, Blackman BK, Harmer SL. *Science* 353: 587-590 (2016)
- 2) Nagano AJ, Sato Y, Mihara M, Antonio BA, Motoyama R, Itoh H, Nagamura Y, Izawa T. *Cell* 151: 1358-1369 (2012)
- 3) Mizuno T. *J. Biochem* 123: 555-563 (1998)
- 4) Makino S, Kiba T, Imamura A, Hanaki N, Nakamura A, Suzuki T, Taniguchi M, Ueguchi C, Sugiyama T, Mizuno T. *Plant Cell Physiol* 41: 791-803 (2000)
- 5) Matsushika A, Makino S, Kojima M, Mizuno T. *Plant Cell Physiol* 41: 1002-1012 (2000)
- 6) Strayer C, Oyama T, Schultz TF, Raman R, Somers DE, Mas P, Panda S, Kreps JA, Kay SA. *Science* 289: 768-771 (2000)
- 7) Iwasaki H, Williams SB, Kitayama Y, Ishiura

- M, Golden SS, Kondo T. *Cell* 101: 223-233 (2000)
- 8) Nakamichi N, Kita M, Ito S, Yamashino T, Mizuno T. *Plant Cell Physiol* 46: 686-698 (2005)
 - 9) Nakamichi N, Matsushika A, Yamashino T, Mizuno T. *Plant Cell Physiol* 44: 360-365 (2003)
 - 10) Nakamichi N, Ito S, Oyama T, Yamashino T, Kondo T, Mizuno T. *Plant Cell Physiol* 45: 57-67 (2004)
 - 11) Fukuda H, Nakamichi N, Hisatsune M, Murase H, Mizuno T. *Phys Rev Lett* 99: 098102 (2007)
 - 12) Kurakawa T, Ueda N, Maekawa M, Kobayashi K, Kojima M, Nagato Y, Sakakibara H, Kyoizuka J. *Nature* 445: 652-655 (2007)
 - 13) Nakamichi N, Kusano M, Fukushima A, Kita M, Ito S, Yamashino T, Saito K, Sakakibara H, Mizuno T. *Plant Cell Physiol* 50: 447-462 (2009)
 - 14) Fukushima A, Kusano M, Nakamichi N, Kobayashi M, Hayashi N, Sakakibara H, Mizuno T, Saito K. *Proc Natl Acad Sci* 106: 7251-7256 (2009)
 - 15) Nakamichi N, Kiba T, Henriques R, Mizuno T, Chua NH, Sakakibara H. *Plant Cell* 22: 594-605 (2010)
 - 16) Harmer SL, Hogenesch JB, Straume M, Chang HS, Han B, Zhu T, Wang X, Kreps JA, Kay SA. *Science* 290: 2110-2113 (2000)
 - 17) Michael TP, Mockler TC, Breton G, McEntee C, Byer A, Trout JD, Hazen SP, Shen R, Priest HD, Sullivan CM, Givan SA, Yanovsky M, Hong F, Kay SA, Chory J. *PLoS Genet* 4: e14 (2008)
 - 18) Nakamichi N, Kiba T, Kamioka M, Suzuki T, Yamashino T, Higashiyama T, Sakakibara H, Mizuno T. *Proc Natl Acad Sci* 109: 17123-17128 (2012)
 - 19) Kamioka M, Takao S, Suzuki T, Taki K, Higashiyama T, Kinoshita T, Nakamichi N. *Plant Cell* 28: 696-711 (2016)
 - 20) Markson JS, Piechura JR, Puszynska AM, O'Shea EK. *Cell* 155: 1396-1408 (2013)
 - 21) Smith KM, Sancar G, Dekhang R, Sullivan CM, Li S, Tag AG, Sancar C, Bredeweg EL, Priest HD, McCormick RF, Thomas TL, Carrington JC, Stajich JE, Bell-Pedersen D, Brunner M, Freitag M. *Eukary Cell* 9: 1549-1556 (2010)
 - 22) Abruzzi KC, Rodriguez J, Menet JS, Desrochers J, Zadina A, Luo W, Tkachev S, Rosbash M. *Gene Dev* 25: 2374-2386 (2011)
 - 23) Koike N, Yoo SH, Huang HC, Kumar V, Lee C, Kim TK, Takahashi JS. *Science* 338: 349-354 (2012)
 - 24) Schaffer R, Ramsay N, Samach A, Corden S, Putterill J, Carre IA, Coupland G. *Cell* 93: 1219-1229 (1998)
 - 25) Wang ZY, Tobin EM. *Cell* 93: 1207-1217 (1998)
 - 26) Makino S, Matsushika A, Kojima M, Yamashino T, Mizuno T. *Plant Cell Physiol* 43: 58-69 (2002)
 - 27) 田澤仁 マメから生まれた生物時計 学会出版センター (2009)
 - 28) Garner WW, Allard HA. *J Agr Res* 18: 553-606 (1920)
 - 29) Bunning E. *Ber Deut Bot Ges* 54: 590-601 (1936)
 - 30) Nakamichi N. *Plant Cell Physiol* 56: 594-604 (2015)
 - 31) Yan W, Liu H, Zhou X, Li Q, Zhang J, Lu L, Liu T, Zhang C, Zhang Z, Shen G, Yao W, Chen H, Yu S, Xie W, Xing X. *Cell Res* 23: 969-971 (2013)
 - 32) Beales J, Turner A, Griffiths S, Snape JW, Laurie DA. *Theor Appl Genet* 115: 721-733 (2007)
 - 33) Turner A, Beales J, Faure S, Dunford RP, Laurie DA. *Science* 310: 1031-1034 (2005)

ヒトと環境と心配り

牛島健太郎[✉]

自治医科大学医学部 薬理学講座臨床薬理学部門

はじめに

学術奨励賞募集案内を見て、まず応募年齢制限を確認した。2015年8月末時点で37歳、学位取得後10年目(私の学部生時代は、薬学部はまだ4年制であった)、そろそろ制限に引っ掛かる。所属長の藤村先生に背中を押していただき、同門の先輩方を追いかける気持ちで挑戦することにした。

九州大学大学院の博士3年生の時、学位論文をまとめつつ修了後の進路に悩んでいた。その翌年度には薬学部が6年制に移行することが決まっており、基礎研究のスキル習得と薬剤師のキャリアアップのどちらに重点を置くか決心できなかった。わがままを貫いているうちに、就職先が決まらぬまま無事に学位を取得した。その後、九州大学に(無給の)研究員として在籍だけさせてもらい、非常勤講師や薬剤師アルバイトをしながら就職先を模索していた。その最中、大戸先生から呼び出しの電話が鳴った。教授室に入り、最初に聞いた言葉は「自治医大の藤村先生」であった。教員として採用いただけるだけでも嬉しい事であるが、薬剤師のキャリアも捨てきれなかった私は、先のがまを伝えてみた。すると、自治医科大学附属病院には臨床薬理センターが設置されており、大学職員との兼務が可能であるとのことのお返事を頂き、決心した。西から東へ移動したのが2006年9月であり、あれから早10年が経過した。

生体リズム研究の開始

九州大学の学部生時代は、細胞生物学を研究する教室に在籍していた。当初より、まずは基礎研究の実験技術を学び、薬剤師免許を取得した後の大学院では医療薬科学の研究に携わりたいと考えていた。私が薬学部4年生であった2001年、大戸先生らによりインターフェロン- α がSCN内の時計遺伝子発現を投薬時刻依存的に破綻させることがNature

Medicineに発表された[1]。このことは新聞でも紹介されたために大学内でも高い関心を集め、私をはじめ読んで読んだ時間薬理学の学術論文でもある。当時、大戸先生は薬物動態学分野(樋口駿教授)で助手をされており、1つの教室で医療薬科学の基本となる薬理学と薬物動態学を修学できる環境は、私にとって理想的であった。

時間薬理学研究に出会った私は、大学院より薬物動態学分野に移籍した。先輩や後輩達とともに行う終夜実験は、ちょっとした合宿気分であった。肝心の研究テーマであるが、当時ほとんどの教室員が抗がん薬に関連した時間薬理研究を行っていた中、私は個人的に興味を持っていた抗うつ薬の研究を行いたいと直訴し、そのチャンスを頂いた。修士1年目の大学院生が研究をゼロからスタートすることは、今考えれば非常に稀であり、決して楽なことではなかった。しかし、自分自身で選択した研究テーマであるからこそ粘り強く実験を行うことができ、情報収集のノウハウを身につけることができた実感している。この経験は教員となってから大変役に立っている。

大学院時代の初期は、実験時間の多くを強制水泳法に費やした。行動解析センサー等を使用すれば自動的にマウスの無動時間を計測することも可能であるが、私たちは地道にストップウォッチを片手に動物舎へ1日6回入室していた。抗うつ薬を投与されたマウスでは無動時間が短縮するが、活動期の前半(ZT14)に抗うつ薬を投与するとその効果が最も増強された。このような時間薬理学的特徴が出現する要因について、薬物動態や薬物作用分子の発現リズムなどから考察し、私の時間薬理研究の第1報を発表することができた[2]。

私の抗うつ薬の時間薬理学研究は、10年余り足踏み状態である。学位論文審査の際、副査の先生から

✉k-ushijima@jichi.ac.jp

「臨床では抗うつ薬の効果を認めるまでに最低でも2週間を要する。一方、強制水泳試験は単回投与で速やかに薬効が出現する。この隙間をいかに説明するかが今後の課題である。」とご指摘いただいた。つまり、強制水泳法は薬物スクリーニングでは大変有効な方法であるが、無動時間短縮効果≠抗うつ効果であることを認識しておく必要があり、抗うつ薬の時間治療の有用性を証明するためには、より適切な疾患モデルが必要であった。後述するように、自治医科大学に着任後は主に循環器系薬、内分泌系薬および抗がん薬を用いた研究を展開した。その際にも疾患モデル動物を使用するが、これらの疾患モデル動物における病態生理や薬効発現機構は、臨床像を良好に反映している。適切なモデル動物が存在するか否かで、薬理学実験の結果を解釈する際や普遍性を論じる際の説得力が異なることを実感するのである。

200日間連日投薬した時間薬理研究

自治医科大学では大学の近辺に教職員住宅が設置されていたので、研究室から自宅の往復は自転車ですら約5分である。この地理的便利さが新入教員の私にとって、終夜実験の合間の休息に、休日の急用発生時に(決して急ぎでない要件もあったが)、深夜に数匹の動物に薬を投与するために、とてもよい環境であった。

自治医科大学臨床薬理学部門には学内外から多くの医師・研究者が集まっており、研究の専門領域には多様性があった。このような環境も手伝って、着任後に取り組んだ時間薬理学研究はステロイド誘発性骨粗鬆症[3]、男性型脱毛症に使用されるDHT阻害薬の有害作用[4]、抗がん薬による消化管障害[5]、骨粗鬆症治療薬による凝固・線溶系活性の変化[6]などであり、多方面にわたった。成果をまとめるために最も時間を要した実験は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)を用いた研究であり、これについて少し詳しく紹介したい[7]。

このプロジェクトは私が着任前から開始していたものであり、中国からの留学生らと一緒に取り組んだ。ARBは多くの高血圧患者の治療に用いられる薬物である。この研究で私たちは、脳卒中易発性高血圧自然発症ラットを用いて、バルサルタンは暗期に投与するよりも明期に投与した方が降圧効果の持続時間は長く、生存日数は有意に長いことを明らかにした。一方、他のARBであるオルメサルタンでは、降圧効果の持続時間および生存日数に投与時刻

による差は見られなかった。したがって、ARBには投与時刻により治療効果が変化する薬と変化しない薬があり、ARBの時間治療を行う場合には薬の時間薬理学的/時間薬物動態学的特徴を把握する必要があることが明らかとなった。簡潔にまとめると味気ないが、薬を与えたラットの生存日数予想以上に伸びてしまい、半数以上が200日を超えた。その期間中、毎日決められた時刻に投薬するため、チーム全体で取り組まなければ達成できない研究プロジェクトであった。実験補助員の方や留学生のLiuさんが辛抱強く日々動物者に入舎して投薬してくれたお陰である。このLiuさん、予定していたプロトコルを勘違いするなどのドタバタ騒動はあったが(お互い不慣れな言語でコミュニケーションをとっていたので恐らく誤解から生じたものと思うが)、帰国する数日前までラットの総頸動脈にカテーテルを挿入して実験に取り組んでくれた。Liuさんと一緒に仕事が出来たことは私の貴重な財産であり、大変感謝している。(Liuさんは帰国後、しばらくして製薬企業に就職された。この話は本人から聞いたのではなく、九州大学で同時期に学位を取得した社会人の方から突然、「Liuさんって知っている？」と電話が鳴った。グローバル化した時代では、日本ではなく世界も狭い)

そして臨床研究へ

前述の基礎研究で得られたARBの時間薬理学的特徴を検証するために、高血圧患者を対象とした臨床研究を実施することにした。附属病院臨床薬理センターの日常業務を通じて、治験の事前ヒアリングや学内臨床研究の予備審査を担当しているので、臨床研究の申請時に整備すべき情報は理解していたつもりでいた。しかし、初めて臨床研究を立案して計画書を作成するとなると筆が進まない(現在ではキータッチが進まない、というべきか)。今回の臨床研究の準備では全面的に安藤先生にお力添えいただき、無事に実施することができた[8]。

高血圧の分野では、24時間自由行動下血圧測定法(ABPM)の普及に伴って血圧日内リズムの特徴および病態学的意義が明らかになった。昼間に比べて夜間の血圧降下が十分ではないnon-dipper型の血圧日内リズムを有する患者では、高血圧性臓器障害がより進展することが示されている。今回の臨床研究においても、高血圧患者の血圧日内リズムを測定するために全被験者にABPMを実施する。このABPMでは、血圧測定用のマンシットを巻いた状態で

1-2日間生活する必要がある。そこでABPMがどの程度の負担であるのか、予め自分自身で体験してみた。当日の日勤帯はデスクワークに専念したので支障はなし。入浴できないのがやや不快であったが、時期が初春であったので許容できる(真夏に実施した方は大変不快であったらと思う)。夜間、いつも通り入眠できたが中途何度も覚醒する。30分おきに枕元から空気を送り込むモーター音とその振動が伝わり、さらに左腕が締めつけられるわけだから当然である。

今回の臨床研究では、バルサルタンを朝に服用中で血圧日内リズムがnon-dipper型である高血圧患者を、①バルサルタン-夜投与、②オルメサルタン-朝投与、③オルメサルタン-夜投与の3群に無作為に割付け、血圧日内リズムパターンおよび腎機能の推移を評価した。その結果、予想された通り、オルメサルタンは朝-夜いずれに投与しても血圧日内リズムを是正し、腎機能を改善させた。一方、バルサルタンを夜投与に切り替えた場合、血圧日内リズムは改善したが腎機能の改善は認めなかった。これは、血圧日内リズムはDipper型になったが夜間の降圧が十分ではなかったためと考えられた。したがって、バルサルタンを用いて時間治療を行う場合は血圧日内リズムを改善させるだけではなく、昼間-夜間の血圧値を適切に是正することが重要であることが明らかとなった。

この臨床研究は4つの医療機関で実施し、自治医科大学附属病院では藤村先生の外来に通院中の患者さんにもご参加いただいた。診察室で研究参加の同意が得られれば研究室の私に連絡があり、ABPMの手配や検査スケジュールの説明を行っていく。この臨床研究の期間中、藤村先生に厳しく注意された事が一度ある。その日はいつも通り、患者さんから同意が得られた連絡を受けたのだが、午後から行う実験の準備を行っていた最中であったので(もちろん途中で切り上げたが)、診察室の到着がいつもより1-2分遅くなった。この遅れはその後の診察に影響するだけでなく、臨床研究に協力していただける被験者に(診察前の待ち時間に加えて)余計な時間を消費させてしまうのである。この日以降、被験者の診察が終わる前に診察室のバックヤードで待機するように心がけた。研究者として、そして医療者として大切な心配りを、教えていただいた臨床研究であった。

おわりに

時間薬理学研究では、一般的な薬理学研究よりも実験動物の使用数は多くなる。このことは研究の性質上やむを得ないことであるが、動物実験の適切な施行の原則である3Rs (Replacement, Reduction and Refinement) の推進と普及が唱えられている。このことは時間薬理学研究を行っている我々も例外ではなく、非侵襲的生体イメージングを利用するアプローチや、modeling & simulationの活用を検討する必要がある。最近の私の実験状況をみると、20代の頃と比較して最近では終夜実験を行う頻度が少なくなっている。これは決して体力が低下したためではなく、このようなステップアップの過程であるためだ(と自身に言い聞かせている)。病院内で、還暦を過ぎた外科系の教授が長時間の手術を行い、頻繁に当直もこなしている姿を目にすると、体力の変化を理由にはいけないと痛感する。

現在も、自治医科大学附属病院の移植外科および歯科口腔外科と時間治療の臨床研究を行っており、その成果は近年中に本学会で紹介したいと思う。今後も、本学術奨励賞の受賞者として時間生物学ならびに時間薬物療法の発展に貢献できるよう尽力していきたい。

謝辞

この度、第13回日本時間生物学会学術奨励賞を受賞することができましたのは、自治医科大学 藤村昭夫先生、安藤仁先生(現、金沢大学医薬保健研究域医学系)、九州大学大学院 大戸茂弘先生、小柳悟先生、富山大学大学院 藤秀人先生をはじめ、多くの先生方や先輩方、にご指導頂いたおかげであり、心より御礼申し上げます。また、昼夜を問わず実験に取り組んでくれた研究室の大学院生、これまでの研究を通して出会えた研究者の方々、そして常に精神的な支えとなってくれた家族に感謝いたします。

引用文献

1. Ohdo S, Koyanagi S, Suyama H, Higuchi S, Aramaki H. *Nat Med* 7(3): 356-360, 2001
2. Ushijima K, Sakaguchi H, Sato Y, To H, Koyanagi S, Higuchi S, Ohdo S. *J Pharmacol Exp Ther* 315(2): 764-70, 2005
3. Takahashi M, Ushijima K, Hayashi H, Maekawa T, Ando H, Tsuruoka S, Fujimura A. *Life Sci* 86(1-2): 24-9, 2010
4. Kumazaki M, Ando H, Ushijima K, Maekawa T, Motosugi Y, Takada M, Tateishi M, Fujimura A. *J Pharmacol Exp Ther* 338(2): 718-23, 2011
5. Obi-Ioka Y, Ushijima K, Kusama M, Ishikawa-Kobayashi E, Fujimura A. *J Pharmacol Exp Ther* 347(1): 242-248, 2013
6. Ando H, Otsuda T, Ookami H, Nagai Y, Inano A, Takamura T, Ushijima K, Hosohata K, Matsushita E, Saito T, Kaneko S, Fujimura A. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 40(3): 227-232, 2013
7. Liu Y, Ushijima K, Ohmori M, Takada M, Tateishi T, Ando H, Fujimura A. *J Pharmacol Sci* 115(2): 196-204, 2011
8. Ushijima K, Nakashima H, Shiga T, Harada K, Ioka T, Ishikawa S, Ando H, Fujimura A. *J Pharmacol Sci* 127(1): 62-68, 2015

植物の光周性花成反応における制御機構

早間良輔[✉]

国際基督教大学・自然科学デパートメント

多くの植物は日長を感受し適切な季節に花成を促進する。このような反応は光周性花成反応と呼ばれ、季節認識の際に植物が如何に日長を識別するかといった点を明らかにするための研究が古くから活発に行われてきた。光周性花成における古典的な生理学的研究は光環境の情報と概日リズムとの相互作用が日長の識別に関わることを示唆したが、シロイヌナズナを用いた近年の分子遺伝学的研究はこの考えを立証するとともに、光受容体および概日リズムの分子の実態とこれらのあいだの相互作用の分子の基盤を解明しつつある。本総説では、光シグナルと概日リズムとの間の相互作用を日長識別機構の基盤と位置づけた生理学的実験を紹介し、さらに近年シロイヌナズナにおいて明らかになりつつある相互作用の分子の実態を紹介する。

はじめに

植物の多くは1年の間の季節推移を認識し、気温が上昇する春から秋にかけて花芽形成を促進する。このような反応は、気温が低下し種子形成が困難になる冬の時期を避けての開花・結実を可能にし、動くことのない植物が生育場所における環境変動を随時認識しながら効率的に子孫を獲得する際のしたたかな環境適応能力の一つとして数えられる。季節変化に伴い変動する環境因子は複数あげられる。とりわけ、日長は温度などとは異なり一年の間で規則正しく推移する環境因子であり、実際に多種の植物が日長の変化を知覚することで季節変動を認識することがよく知られている。花芽形成の有無が日長の人為の変更により違いが生じることは古典的によく知られており、このような現象は光周性花成と呼ばれる。

日長の識別に必要な内的機構には光環境を受容する光受容体が少なくとも必須であると想定される。その一方で、光周性花成の古典的な生理学的研究は、恒常条件下で約24時間の内的リズムを発生させる概日時計が光受容体と共に日長識別機構に積極的に関与することを強く示唆しており、このことは20世紀末から始まった突然変異株解析を伴う遺伝学的研究により立証されている [1-3]。本総説では概日

時計の光周性花成制御への関与を示唆した生理学的知見と光受容体における生理学的知見をまず簡単に説明する。光周性研究は他の研究分野と同様、遺伝学と生化学とを組み合わせた分子遺伝学的手法による研究が現在主流となっており、こういった手法により近年においては光周性花成に関する分子的知見の飛躍的な増加が見られる。本総説ではさらに分子生物学的知見が豊富なシロイヌナズナを例に取り、光周性花成の分子機構における現在までの知見を紹介する。

1. 日長識別機構として想定されるメカニズム

多くの植物は昼夜サイクルに伴う環境変動に適応するため、これら環境情報に応じた遺伝子発現の調節機構を保持する。この機構に伴い、光合成などの代謝、生長など非常に様々な生理的経路上の遺伝子発現が昼夜サイクルの間で変動する。このような発現サイクルの中には生物が昼や夜といった環境変動の一切存在しない条件下にそのまま移行されても約24時間周期を伴ったまま保持されるものがあり、このようなリズムを概日リズムと呼ぶ。24時間周期をもつ自然環境下において自律的なリズム自体に特別な生物学的意義が存在するかは定かではないが、このような機構は、朝あるいは夜に移行した直後か

✉Email : hryosuke@icu.ac.jp

ら活性化が必要な生理機能をあらかじめある程度活性化しておくことが出来ることから、概日リズムやリズムを制御する概日時計は様々な生理反応に対して昼や夜への移行のための準備をさせておくことが自然界での意義であろう [4]。

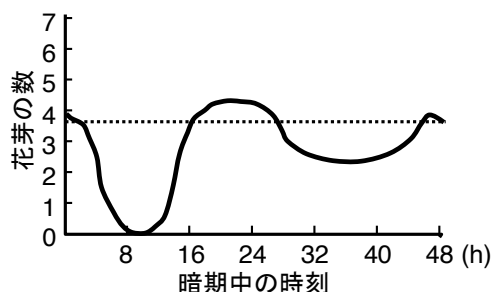


図1：概日リズムの花成制御への関与
連続光において育成したアサガオに48時間の暗期を与え、暗期の様々な時間に与えた光パルスの花成に対する影響を調べた。点線は光パルスを与えない場合の花成を示す。Takimoto et al, 1965より図を改編し抜粋。

光周性花成は明暗周期中の昼の長さ、あるいは夜の長さの違いで現れる現象であることから、この現象を制御する内的機構は明暗周期の性質に従って応答すると予測される。ただし、このことは光周性花成に概日リズムが関与することを直接示しているわけではない。明期あるいは暗期中で単に徐々に増加する花成物質を想定し、この物質の日長に依存した蓄積量が花成の有無を決定するとも考えられるからである。しかしながら、多くの植物を用いた研究では砂時計よりはむしろ概日時計式の機構が光周性花成に関与することが示唆されている [1-3]。概日リズムの花成制御への関与を示唆した生理学的実験の一つに光中断実験があげられる。植物を短日条件下に置き、暗期の間に1回の光パルスを照射すると、この植物の花成反応は長日条件下において育成された場合のように変化させることができる [1]。これは光パルスを伴う暗期中断により植物の短日認識が阻害されたためだと考えられる。興味深いことに、このような1回の光パルスを暗期の間の様々な時間に照射すると光パルスが最も効果的な時間が存在し、暗期を延長して同様の実験を行うと光パルスの最も効果的な時間帯が約24時間周期で現れる [5]。このような結果はアサガオなど様々な植物種において認められている [1] (図1)。20世紀後半以降は正常な光周性花成を示さないシロイヌナズナ突然変異株が多数単離され、これらの中には概日リズ

ムに変化を示す変異体が含まれる。また、概日リズム異常として単離された突然変異体の全てに光周性花成異常が見られている。このことは概日リズムを司る時計機構に変化が生じると光周性花成も同時に変化することを示しており、こういった一連の遺伝学的研究から概日時計の光周性花成への関与が直接証明されている [2, 3]。

2. 光周性に関わる光受容体

植物の光受容体は赤色光、遠赤色光受容体フィトクロムや青色光受容体クリプトクロムなどいくつかの構造の異なる種類が存在する [6, 7]。上述の生理学的実験では主に白色光の光パルスが用いられたが、これを赤色光に置き換えても同様の効果がアサガオにおいて示されている [8]。従って、アサガオでは赤色光照射により活性化されるフィトクロムが花成を制御する光受容体であると考えられる。一方、様々な植物の花成研究を見ると光受容体の光周性花成への機能は決して一義的ではないことがわかる。花成反応に光周性が認められる植物は主に長日植物および短日植物に分類されている。前者は日の長さが長い（あるいは夜の長さが短い）ことで花成が促進される植物であり、後者はこの逆である。従って、前者の光受容体としての機能は一般的な考えに従うと花成の促進であり、後者の機能は花成の抑制であると想定される。しかしながら、長日植物であるシロイヌナズナの突然変異体解析により明らかになったのは、フィトクロム分子種のなかでも phyA は花成の促進に働く一方 phyB、phyD および phyE は抑制に働き、クリプトクロム分子種の cry1 および cry2 が促進に働くといったものだった [9-11]。後述するが、phyA、cry1 および cry2 はシロイヌナズナの光周性花成機構のなかで明期の認識に関わることが分子的に明らかになっている [11]。一方、長日植物の光周性花成における光の機能が花成の促進と定義できることを考えた場合、花成を抑制する phyB、phyD および phyE の当反応に対する機能は明確ではないと言えよう。多くの植物の花成は他の植物などの影により促進される [12, 13]。他の植物の影の下では赤色光が減少しており、フィトクロムの活性が著しく減少する [12]。従って、phyB、phyD および phyE の花成に対する機能は光周性というよりはむしろ、影にさらされない場合の光環境条件下での花成抑制と考えるのが良いのかもしれない [14-16]。高効率な光合成が可能で光環境で自生することができた植物は、花成を遅延させ長

期間の栄養成長を選択する方が自身にとって都合が良いのであろう。

一方、光が花成を抑制する短日植物の場合、このような花成抑制型の機能を持つ光受容体は光周性に直接かかわると想定され、イネでは実際にphyBが光周性花成機構のなかで明期の認識に関わると考えられている [17, 18]。この光受容体遺伝子が欠損したイネは長日条件下での花成抑制が減少する [17, 19]。すなわち、この突然変異株では明期の認識異常により長日条件を暗期の長い短日条件と認識するのであろう。興味深いことに、シロイヌナズナphyAの花成促進機能とは対照的に、イネphyAはphyBおよびphyCと共に花成抑制に機能することが知られており、植物間におけるフィトクロム分子種の機能は一樣ではないことがうかがえる [19-21]。

短日植物におけるクリプトクロムの機能はシロイヌナズナと比べ明確ではない。キクに青色光による光中断をおこなうと花成遅延が示されるとの報告があることから、この光は短日植物ではシロイヌナズナとは異なり花成遅延を引き起こすのかもしれない [22]。しかしながら、光は一般的に前述の概日時計の位相に対しても影響し、これは花成に対して個別に影響を与えることから、キクが明暗識別の際に青色光を利用するかについてははっきりしない部分もある。また、イネクリプトクロムをコードするOsCRY2の発現が減少した形質転換イネの花成がわずかに遅延するといった報告があり、クリプトクロムはイネの花成促進に機能するのかもしれない [23]。

3. シロイヌナズナの分子遺伝学的研究から明らかになったこと

日長の変化に伴い明期あるいは暗期が明暗周期の中で延長される。光パルス実験の結果から想定されたのは、概日リズムの位相が明暗周期の中で光感受相（暗感受相）を規定しており、こういった時間に光（暗黒）が到達するか否かにより花成の有無が決定されるといった事である。この仮説に従えば、光

周性花成を制御する分子機構には光受容体を頂点とした光シグナル経路と概日時計下流のシグナル経路との間の相互作用が存在すると類推される。光周性花成における分子遺伝学的解析から得られた知見はこの仮説とよく一致しており、これら二つの経路と相互作用の分子機構が明らかになりつつある。

これら経路の統合はCONSTANS (CO) 遺伝子とこの遺伝子がコードするタンパク質上で起こる [2, 3]。CO遺伝子は長日条件下での花成遅延を示すシロイヌナズナ突然変異株の原因遺伝子として同定され、その後の解析から概日時計由来の時間情報と光環境情報とを統合し長日シグナルを発生させる遺伝子として着目された [24, 25]。CO mRNAの蓄積には実際に日周リズムが認められる。この発現は午後にあたる時間帯から上昇を開始し、夜の終わりの時間にピークを迎える形の日周リズムを示す。この時間帯が過ぎると、CO mRNAの蓄積は朝にかけて低下していく [25]。CO mRNAの長日、短日条件下での蓄積様式は類似しているが、蓄積開始時における増加率は長日条件下において顕著であり、CO mRNAの長日条件下での午後から夜にかけての蓄積は想定される日周リズムを上回る [25, 26]。他方、COタンパク質は光シグナルの標的であり、この蓄積は明期の間のみ起こる [11]。従って、COタンパク質の1日の間での発現は明期にどれだけのCO mRNAが存在するか大きく依存する。長日の午後から夜にかけて急上昇するCO mRNAの蓄積様式は絶妙であり、このパターンがCOタンパク質の光蓄積と組み合わせることにより、最終的にCOタンパク質の長日条件下に特異的な蓄積をもたらす [11, 26]。COタンパク質はフロリゲン遺伝子であるFLOWERING LOCUS T (FT) のプロモーター領域に結合し、FTの転写を直接活性化することで長日花成を促進する [27, 28]。一方、短日条件下でのCO mRNAの蓄積は主に夜に入ってから起こり、明期での量は非常に低い。従って、短日条件下でのCOタンパク質量も低く抑えられる [11] (図2)。この様に、COタンパク質の長日特異的な蓄積はCO

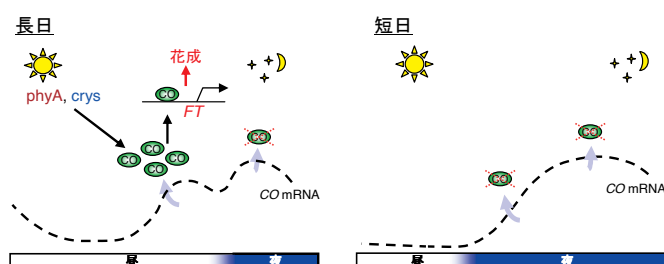


図2：シロイヌナズナ光周性花成における光情報とリズム情報の統合機構
CO mRNAの発現は概日時計により制御され、長日、短日両条件下の夜に極大を迎える。COタンパク質は光シグナルの標的因子であり、光照射により蓄積する。長日条件下ではCO mRNAの蓄積が午後から急激に増加するのに対して、短日条件下ではこの蓄積が暗期においてのみ起こる。このため、COタンパク質はCO mRNAの蓄積と光照射とが同時に起きる長日条件下においてのみ蓄積する。COタンパク質はFTプロモーターに直接結合しこの遺伝子の転写誘導を行う。

mRNAの日周リズムに大きく依存しており、COの転写制御機構の分子遺伝学的研究はこのような観点を伴って精力的に進められた。

概日時計リズムをCO遺伝子に伝達する主要タンパク質としてGIGANTEA (GI)、FLAVIN-BINDING, KELCH REPEAT, F-BOX1 (FKF1) およびCYCLING DOF FACTORS (CDFs) があげられる。GIは生化学的な機能が未知の植物特異的タンパク質であるが、*gi*突然変異株では長日条件下での花成が遅延するとともにCO mRNAの蓄積量が顕著に減少する [29]。FKF1は青色光受容体タンパク質であるとともにE3ユビキチンリガーゼとして働くことで知られ、野生株でみられるCO mRNA量の長日の午後から夜にかけての急上昇が*fkf1*変異株では鈍くなっている [26, 30]。一方、DOF型転写因子である一連のCDFタンパク質はCO mRNAの発現を抑制することで知られる [31, 32]。これらタンパク質の発現は全て概日リズムを示し、概日時計由来のリズム情報を伴いCO mRNAの転写制御をおこなう [26, 33]。一連のCDFタンパク質群の中で解析が比較的進んでいるのはCDF1である。このタンパク質の発現は朝に高く、長日条件下では午後から低下するのだが、この時間帯はCO mRNAがちょうど上昇する時間帯と一致している [31, 32]。また、*cdf*突然変異体ではCO mRNA量が上昇することや、CDF1タンパク質がCOプロモーター上に結合することから、このタンパク質が朝から昼にかけてCOの転写を直接抑制すると考えられている [31, 32] (図3)。

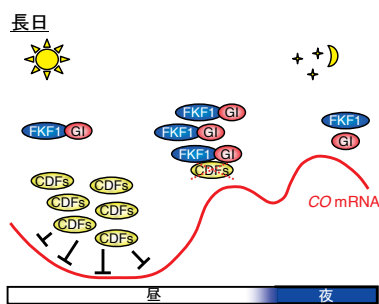


図3: CO mRNAの発現リズム制御機構

夕方に蓄積のピークを迎えたFKF1およびGIタンパク質は光依存的に複合体を形成し、COの転写抑制に働くCDFタンパク質を分解する。これによりCO mRNAは長日での夕方から夜にかけて急激に上昇し、COタンパク質の光安定化作用と相まってFTの転写および花成を促進する。

長日条件下でCO mRNA発現誘導を引き起こすCDFタンパク質量の午後以降の低下が如何にして制御されているかを理解することが光周性花成機構

の理解を深めるのに重要である。この機構にGIおよびFKF1が深く関与する。これらタンパク質の長日条件下での蓄積はCDF1タンパク質が減少する夕方にピークを迎える [33]。*gi*および*fkf1*突然変異株では共にCDF1タンパク質の蓄積が上昇することやこれら二重変異体の遺伝解析から、CDF1タンパク質量の抑制にはGIおよびFKF1の両方が必要であるとされる [33]。同時に、これらのタンパク質はCDF1タンパク質と結合する [33]。また、GIタンパク質はFKF1タンパク質と複合体を形成しており、さらにこの形成は光照射、特に青色光の照射で顕著に促進される [33]。FKF1が青色光受容体であると共にE3ユビキチンリガーゼ様タンパク質であることを合わせて、長日の夕方に蓄積したGI-FKF1複合体がCDF1タンパク質を分解することにより、この時間帯でのCO mRNAの転写を加速させると考えられている [33] (図3)。一方、GI-FKF1複合体形成は暗所では起こらず、さらにそれぞれの因子の発現レベルはこの時間帯に低下する。従ってCDF1タンパク質の蓄積は暗所で起こると想像できるが、この発現は実際には低レベルに抑えられており、CO mRNAの発現もこれに伴い高く維持される [32]。CDF1 mRNAの暗所での発現上昇は特に短日条件下において顕著である。 [32]。従って、暗所でのCDF1タンパク質量を減少させる未知の機構が存在する可能性がある。

CO mRNAの発現量には長日、短日条件下の間ではさほど大きな違いがなく、この転写産物の蓄積量に基づいてCO遺伝子の長日条件下での活性化を説明するのは困難である。一方、前述の通り、COは光周性花成制御のなかで光環境情報を受容し、COの転写に伴う日周リズムと協調して長日シグナルを発生させる重要なタンパク質である。COタンパク質は明期の際に蓄積するが、この制御にはCOタンパク質に対するプロテアソーム分解系の光制御が関与する。ここに関わるE3ユビキチンリガーゼは光形態形成における負の因子として古くから知られているCONSTITUTIVE PHOTOMORPHOGENIC 1 (COP1) であり、*cop1*突然変異株でのCOタンパク質量は顕著に増加する [34]。COP1はCOと結合、ユビキチン化を促進することが分かっている [34-36]。また、COP1タンパク質は明期において核外に蓄積する一方、暗期では核内に蓄積することで転写因子などの核タンパク質を積極的に分解するとされ、この蓄積変化にはシロイヌナズナの長日花成に関わるphyA、cry1およびcry2も関与する [37]。

COP1のこういった光応答はCOタンパク質の長日夕方から夜にかけての蓄積を保証する一方、短日条件下での蓄積を低下させると考えられる [34] (図4)。

COの転写制御に関与するFKF1はCOP1による制御とは違った形でCOタンパク質を制御する。FKF1はE3ユビキチンリガーゼとしてCDF1の分解に関わるとされるが、COタンパク質に対しては安定化因子として働く [27]。 *fkf1*突然変異体でのCOタンパク質量は減少しており、FKF1タンパク質はCOタンパク質と結合するとされる [27]。前述の通り、FKF1は長日の夕方に特異的にCO mRNAの転写活性化を促す [26]。これに加え、FKF1はこの時間帯に発現するCOタンパク質をさらに安定化させることから、FKF1は長日条件下でのCO活性を相乗的に増加させ、この日長条件下における花成促進を単独でブーストすると考えられている [27] (図4)。

4. おわりに

本総説では概日リズムと光シグナルとの相互作用を介した光周性・日長測定機構を示唆した生理学的研究と、こういった機構の存在を実際に証明した分子遺伝学的研究を紹介した。シロイヌナズナを用いた

分子遺伝学的解析は光周性花成に関わる遺伝子を多数同定し、転写因子群による遺伝子間ネットワークや、転写因子とその分解系に関わるタンパク質の間の相互作用を明らかにした。今後、このような分子機構が他の植物においてどの程度適応できるのかを明らかにすることは重要な課題であると考えられる。シロイヌナズナは長日植物に属することから、このような分子機構が日長に全く逆の花成を示す短日植物に対して完全に適応されることはないであろう。また、イネは *GI-CO-FT* 経路を光周性花成に利用している点でシロイヌナズナと類似しているが、イネにはシロイヌナズナには存在しない花成経路も認められている [38-43]。興味深いことに、この経路は他の単子葉植物においても発見されることから [44]、光周性花成経路はある程度において種間独自の進化をたどっていると予測出来る。また、光周性制御において中心的な機能を保持することが明らかになったCOであるが、生理学的解析に頻繁に用いられたアサガオやその他の植物の光周性花成に関与するのか、といったことも今後の研究が待たれる。次世代シーケンサーの実用化により非モデル植物の研究利用の幅が近年大幅に拡大しており、多様な植物を用いた研究は光周性花成経路の植物種間における普遍性と多様性を明らかにすると期待される。

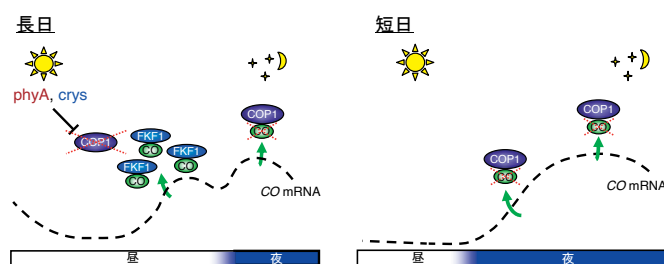


図4：COタンパク質の光安定化機構

COP1タンパク質は暗期においてCO分解を促進する。短日条件下におけるCO mRNAの発現は暗期においてのみ起こるが、この時間帯に翻訳されたCOタンパク質はCOP1により分解される。従って、短日条件下におけるCOタンパク質の蓄積は顕著に抑制される。一方、長日条件下におけるCO mRNAの発現は午後から起こり、この時間帯に翻訳されたCOタンパク質がCOP1の影響を受けずに蓄積し、花成促進を引き起こす。また、同じ時間帯に蓄積したFKF1タンパク質はCOタンパク質と結合しこれを安定化させる。

参考文献

- 1) Thomas B , Vince-Prue D: Photoperiodism in Plants Academic Press: San Diego, CA, (1997)
- 2) Song YH, Ito S , Imaizumi T: Trends Plant Sci 18:575-583 (2013)
- 3) Song YH, Shim JS, Kinmonth-Schultz HA and Imaizumi T: Annu Rev Plant Biol 66:441-464 (2014)
- 4) Hsu PY , Harmer SL: Trends Plant Sci 19:240-249 (2013)
- 5) Takimoto A , Hamner KC: Plant Physiol 40:852-854 (1965)
- 6) Fankhauser C , Chory J: Annu Rev Cell Dev Biol 13:203-229 (1997)
- 7) Wit de M, Galvao VC, Fankhauser C: Annu Rev Plant Biol 67:513-537 (2016)
- 8) Lumsden PJ, Furuya M: Plant Cell Physiol 27:1541-1551 (1986)
- 9) Halliday KJ, Whitelam GC: Plant Physiol 131:1913-1920 (2003)

- 10) Guo H, Yang H, Mockler TC, Lin C: *Science* 279:1360-1363 (1998)
- 11) Valverde F, Mouradov A, Soppe W, Ravenscroft D, Samach A, Coupland G: *Science* 303:1003-1006 (2004)
- 12) Franklin KA: *New Phytol* 179:930-944 (2008)
- 13) Wollenberg AC, Strasser B, Cerdan PD, Amasino RM: *Plant Physiol* 148:1681-1694 (2008)
- 14) Devlin PF, Patel SR, Whitelam GC: *Plant Cell* 10:1479-1487 (1998)
- 15) Devlin PF, Robson PR, Patel SR, Goosey L, Sharrock RA, Whitelam GC: *Plant Physiol* 119:909-915 (1999)
- 16) Franklin KA, Praekelt U, Stoddart WM, Billingham OE, Halliday KJ, Whitelam GC: *Plant Physiol* 131:1340-1346 (2003)
- 17) Ishikawa R, Aoki M, Kurotani K-i, Yokoi S, Shinomura T, Takano M, Shimamoto K: *Mol Genet Genomics* 285:461-470 (2011)
- 18) Izawa T, Oikawa T, Sugiyama N, Tanisaka T, Yano M, Shimamoto K: *Genes Dev* 16:2006-2020 (2002)
- 19) Takano M, Inagaki N, Xie X, Yuzurihara N, Hihara F, Ishizuka T, Yano M, Nishimura M, Miyao A, Hirochika H, Shinomura T: *Plant Cell* 17:3311-3325 (2005)
- 20) Lee Y-S, Yi J, An G: *Plant Mol Biol* 91:413-427 (2016)
- 21) Osugi A, Itoh H, Ikeda-Kawakatsu K, Takano M, Izawa T: *Plant Physiol* 157:1128-1137 (2011)
- 22) Higuchi Y, Sumitomo K, Oda A, Shimizu H, Hisamatsu T: *J Plant Physiol* 169:1789-1796 (2012)
- 23) Hirose F, Shinomura T, Tanabata T, Shimada H, Takano M: *Plant Cell Physiol* 47:915-925 (2006)
- 24) Putterill J, Robson F, Lee K, Simon R, Coupland G: *Cell* 80, 847-857 (1995)
- 25) Suarez-Lopez P, Wheatley K, Robson F, Onouchi H, Valverde F, Coupland G: *Nature* 410:1116-1120 (2001)
- 26) Imaizumi T, Tran HG, Swartz TE, Briggs WR, Kay SA: *Nature* 426:302-306 (2003)
- 27) Song YH, Smith RW, To BJ, Millar AJ, Imaizumi T: *Science* 336:1045-1049 (2012)
- 28) Tiwari SB, Shen Y, Chang HC, Hou Y, Harris A, Ma SF, McPartland M, Hymus GJ, Adam L, Marion C, Belachew A, Repetti PP, Reuber TL, Ratcliffe OJ: *New Phytol* 187:57-66 (2010)
- 29) Fowler S, Lee K, Onouchi H, Samach A, Richardson K, Morris B, Coupland G, Putterill J: *EMBO J* 18:4679-4688 (1999)
- 30) Cheng P, He Q, Yang Y, Wang L, Liu Y: *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:5938-5943 (2003)
- 31) Fornara F, Panigrahi KC, Gissot L, Sauerbrunn N, Ruhl M, Jarillo JA, Coupland G: *Dev Cell* 17:75-86 (2009).
- 32) Imaizumi T, Schultz TF, Harmon FG, Ho LA, Kay SA: *Science* 309:293-297 (2005)
- 33) Sawa M, Nusinow DA, Kay SA, Imaizumi T: *Science* 318:261-265 (2007)
- 34) Jang S, Marchal V, Panigrahi KC, Wenkel S, Soppe W, Deng XW, Valverde F, Coupland G: *EMBO J* 27:1277-1288 (2008)
- 35) Sarid-Krebs L, Panigrahi KC, Fornara F, Takahashi Y, Hayama R, Jang S, Tilmes V, Valverde F, Coupland G: *Plant J* 84:451-463 (2015)
- 36) Liu LJ, Zhang YC, Li QH, Sang Y, Mao J, Lian HL, Wang L, Yang HQ: *Plant Cell* 20:292-306 (2008)
- 37) Osterlund MT, Deng XW: *Plant J* 16:201-208 (1998)
- 38) Hayama R, Yokoi S, Tamaki S, Yano M, Shimamoto K: *Nature* 422:719-722 (2003)
- 39) Izawa T, Takahashi Y, Yano M: *Curr Opin Plant Biol* 6:113-120 (2003)
- 40) Doi K, Izawa T, Fuse T, Yamanouchi U, Kubo T, Shimatani Z, Yano M, Yoshimura A: *Genes Dev* 18:926-936 (2004)
- 41) Xue W, Xing Y, Weng X, Zhao Y, Tang W, Wang L, Zhou H, Yu S, Xu C, Li X, Zhang Q: *Nat Genet* 40:761-767 (2008)
- 42) Itoh H, Nonoue Y, Yano M, Izawa T: *Nat Genet* 42:635-638 (2010)
- 43) Nemoto Y, Nonoue Y, Yano M, Izawa T: *Plant J* 86:221-233 (2016)
- 44) Yang S, Murphy RL, Morishige DT, Klein PE, Rooney WL, Mullet JE: *PLOS ONE* 9:e105352 (2014)

レム・ノンレム睡眠と覚醒の制御機構

柏木光昭、高木眞莉奈、安垣進之助、林悠[✉]

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

ヒトはどのようにして睡眠と覚醒をくりかえすのか。睡眠や覚醒の制御に重要な役割を担う脳部位が徐々に明らかとなってきたが、脳の複雑さや技術的な制約により、詳細なメカニズムは不明であった。近年、光遺伝学や化学遺伝学を初めとした斬新な遺伝学ツールの台頭により、特定のサブタイプのニューロンのみを対象とした解析が可能となり、少しずつだがその複雑なメカニズムが明らかとなってきた。本総説では、睡眠と覚醒の制御に深く関与していると考えられている視床下部・脳幹に大別して、最新の研究に触れる。

1. はじめに

私たちは一晩の間に、レム（急速眼球運動）睡眠とノンレム睡眠と短い覚醒を行き来する。睡眠・覚醒の制御機構は、近年、その一端が明らかにされつつあるも、その複雑さゆえ、未だ全容の解明には至っていない。100年近くも前に、睡眠と覚醒の制御機構について重要な言及したのは、von Economoである。von Economoは1930年に、脳炎患者の死後脳において、不眠を訴える患者では視床下部前部に、嗜眠症状を示す患者では視床下部後部に、それぞれ神経脱落があることを発見した。これにより、視床下部の前部は「睡眠中枢」、後部は「覚醒中枢」であると提唱した[1]。また、少し遅れてJouvetらは、ネコの大脳と脳幹の橋の間の切断実験や、大規模な前脳の破壊実験などから、脳幹のみでも睡眠や覚醒に似た状態が生まれることを発見した[2]。さらに、橋の一部を破壊すると、レム睡眠の特徴が消失することから、レム睡眠の中核としても脳幹が重要であることが示唆された。こうした発見から半世紀以上経った今でも、視床下部と脳幹が睡眠覚醒制御において重要な領域であると考えられている。本総説では、視床下部・脳幹による制御機構の最新の研究成果に触れる。

2. 視床下部が睡眠-覚醒制御に果たす役割

2.1 視床下部の睡眠促進領域-腹外側視索前野 (ventrolateral preoptic area: VLPO) (図1)

ラットを断眠させると、その後、本来失われた睡眠を取り戻そうと、睡眠のリバウンドが起こる。Clifford Saperらのグループは、この断眠後のリバウンドに着目し、リバウンド後に選択的に活性化される脳部位を探索した。その結果、VLPOに存在するニューロンがリバウンド後に選択的に活性化することを発見し、視床下部VLPOのニューロンが、ノンレム睡眠の中核であると提唱した[3]。その後の研究により、VLPOのニューロンが睡眠中に頻繁に発火することや[4]、抑制性神経伝達物質であるGABAを持つものが重要であることが示唆された[5]。そのため、VLPOの抑制性ニューロンが睡眠中枢であるということは、教科書でも頻繁に登場し、広く受け入れられている。しかしながら、本当にこれらのニューロンが睡眠制御に関わるか、因果関係の有無は、実のところよくわかっていなかった。

Nicholas Franksらのグループは、遺伝学ツールを用い、断眠後の睡眠リバウンドの際に活動が上昇したVLPOのニューロンを遺伝学的手法により標識しておき、その後、標識されたニューロンの活動を人為的操作した。その結果、断眠後に活動が上昇するニューロンを平常時に活性化させると、睡眠が強く誘導された[5]。この報告により、古典的な手法により提唱されてきた、VLPOが睡眠の誘導に重要である、という仮説が支持された。興味深いことに、同グループは、これらVLPOのニューロンが麻酔による鎮静作用にも重要であることを示した。

✉Email : hayashi.yu.fp@u.tsukuba.ac.jp

VLPOによる睡眠の促進作用は、後述の視床下部覚醒系、すなわち外側視床下部のオレキシン作動性ニューロンや、結節乳頭核のヒスタミン作動性ニューロン等を抑制することで起こると考えられている(図1)。

2.2 視床下部の覚醒促進領域-結節乳頭核 (tuberomammillary nucleus: TMN) (図1)

覚醒において中心的な役割を果たす視床下部のニューロン集団の代表的なものとして、TMNのヒスタミン作動性ニューロンがある。TMNはVLPOからの投射が最も密であり、後述する外側視床下部(LH: Lateral hypothalamus)のオレキシン作動性ニューロンと並び、視床下部の主要な覚醒促進部位と位置付けられる。覚醒時、TMNのヒスタミン作動性ニューロンは活動を強め、睡眠中枢であるVLPOの活動を抑制する。ただし、ヒスタミン作動性ニューロンの発火活動は、睡眠から覚醒への切り替えの際ではなく、完全に覚醒状態になってから見られることから、これらのヒスタミン作動性ニューロンは、覚醒の誘導というよりは維持に貢献していると考えられる[4]。

2.3 視床下部メラニン凝集ホルモン (Melanin-Concentrating Hormone: MCH) 作動性ニューロンは、レム睡眠の制御に関与する

MCH作動性ニューロンは、レム睡眠調節に関わるニューロンとして、近年注目されている。MCH作動性ニューロンの細胞体はLHに存在し、これらMCH作動性ニューロンを光遺伝学により活性化させると、レム睡眠が増加する[6,7]。また、傍細胞記録法という、細胞種特異的な活動の記録を行うと、MCH作動性ニューロンはレム睡眠中に多く発火することが明らかとなった[4]。以上により、MCH作動性ニューロンがレム睡眠の制御に重要な役割を担うと考えられる。

2.4 覚醒のメンテナンスを司るオレキシンと、オレキシン欠乏によっておこるナルコレプシー

オレキシン作動性ニューロンは、LHに限局して存在する[8]。前述したMCH作動性ニューロンも同領域に存在するが、これらは別々のニューロン集団である。細胞体はLHに限局しているのに対し、軸索は小脳を除いた中枢神経系の全域へ投射している。オレキシン作動性ニューロンが活性化すると、投射先である視床下部と脳幹の覚醒神経系を興奮さ

せる(図1)。

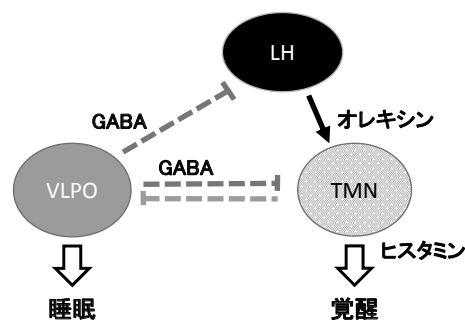


図1 視床下部における睡眠と覚醒の制御機構
視床下部の前部に位置する腹外側視索前野(ventrolateral preoptic area: VLPO)は、GABA作動性ニューロンが多く存在し、その活性化により覚醒系のニューロンを抑制し、睡眠を誘導する。一方、視床下部後部に位置する結節乳頭核(tuberomammillary nucleus: TMN)のヒスタミン作動性ニューロンや外側視床下部(lateral hypothalamus; LH)に位置するオレキシン作動性ニューロンは、視床下部内や脳幹の覚醒神経系、さらには大脳皮質へ直接作用して興奮させることで覚醒の誘導に重要な役割を担うと考えられている。

このように睡眠/覚醒の制御機構において、中心的な役割を担うオレキシンの欠乏に深く関与しているのが、重度の睡眠障害であるナルコレプシーである[9]。ナルコレプシーは睡眠/覚醒の断片化、および、覚醒から直接レム睡眠へと移行する入眠時レム睡眠期(sleep onset REM period: SOREMP)の出現を特徴とする。オレキシン欠乏マウスにおいてもSOREMPが観察されるが、オレキシンの脳内投与により、SOREMPは劇的に改善される。そのため、ナルコレプシーの原因として、オレキシン欠乏が主要因として強く支持されている。この説は、ヒトのナルコレプシー患者においても、約90%以上の患者の脳髄液中のオレキシン濃度が低値であることや、死後脳においてオレキシン作動性ニューロンが脱落していることから支持される。

3. 脳幹によるレム睡眠-ノンレム睡眠の制御機構

3.1 レム睡眠からノンレム睡眠への切り替えのメカニズム

脳幹は明確な神経核構造を欠き、機能的にも性質的にも多種多様なニューロンの集まりである。そのため、破壊実験などの厳密な領域特異性の低い実験では、直接的証拠に欠け、正確なメカニズムを明らかにすることは困難であった。

このような問題点を解決するため、筆者らは、ニューロンの発生学的起源に着目し、睡眠制御へ関

与するニューロンの抽出を試みた。筆者らが注目した小脳菱脳唇は、胎生期に一過的に現れる神経上皮で、従来、小脳の発生学的起源としてよく知られていた。一方近年、その中の一部の細胞が大きく移動し、脳幹の橋被蓋野の興奮性ニューロンへと分化することが報告された[10]。筆者らは、これらの橋被蓋野の小脳菱脳唇由来のニューロンが、どのように睡眠制御に関与しているか検討した。これらのニューロンのうち、グルタミン酸作動性ニューロンを遺伝学的手法により活性化させ、その後の睡眠覚醒サイクルを観察したところ、レム睡眠が強く抑制され、代わりにノンレム睡眠が増加した。一方、覚醒量に影響は見られなかった。従って、橋被蓋野の、小脳菱脳唇由来のグルタミン酸作動性の興奮性ニューロンは、レム睡眠からノンレム睡眠の切り替えを司るニューロンであることが判明した(図2)。また、これらのニューロンは中脳深部核背側部/中脳水道灰白質腹外側部(dDpMe: deep mesencephalic nucleus/vIPAG: ventrolateral periaqueductal gray)という、かねてよりレム睡眠からノンレム睡眠への切り替えへの関与が示唆されていた領域に投射していた。そこで、中脳深部核背側部のGABA作動性ニューロンを遺伝学的手法により活性化させたところ、レム睡眠が強く抑制された。以上を踏まえ、小脳菱脳唇由来のグルタミン酸作動性の興奮性ニューロンは、中脳深部核背側部の抑制性ニューロンを通じてレム睡眠を制御していることが強く示唆された(図3)[11]。

橋被蓋野の中の青斑下核 α (peri-LC α 、齧歯類のSLD: Sublaterodorsal nucleusと相同の領域であるとされる[4]) と呼ばれる領域に、アセチルコリン受容体作動薬を局所投与すると、レム睡眠が強く誘導されることから、橋被蓋野は、かねてよりノンレム睡眠からレム睡眠への切り替えを司る領域であると考えられてきた[12]。筆者らの研究により、この橋被蓋野において、それとは逆の、レム睡眠からノンレム睡眠への切り替えを司るニューロンもまた存在することが明らかとなった。

一方、橋被蓋野でレム睡眠を誘導するニューロンについては、最近のグルタミン酸神経伝達を特異的に阻害する遺伝学的研究により、グルタミン酸作動性の興奮性のニューロンであるということが示唆されているが[13]、実態や詳細なメカニズムはよくわかっていない。今後このニューロン、及びその下流メカニズムの解明は重要な課題の一つである。

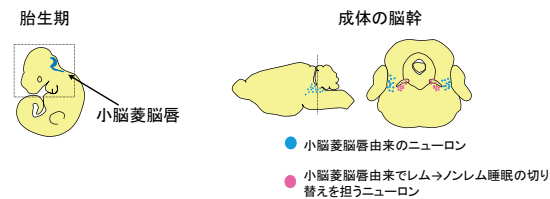


図2 レム睡眠からノンレム睡眠への切り替えを担うニューロンの同定[11]

筆者らはニューロンの発生学的起源に着目し、睡眠覚醒制御に関わるニューロンの抽出を試みた。その結果、橋被蓋野において、小脳菱脳唇という神経上皮由来のニューロンが、レム睡眠からノンレム睡眠への切り替えを担うことを発見した。筆者らの報告以前は、レム睡眠からノンレム睡眠への切り替えのメカニズムはよく解っていなかったが、この発見によりその一端が明らかとなった。

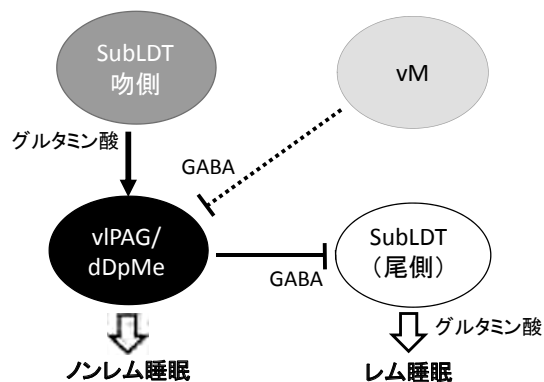


図3 脳幹によるレム睡眠とノンレム睡眠の制御機構
古典的な破壊実験と薬理実験からレム睡眠の形成中枢とされる、青斑下核 α (peri-LC α 、齧歯類のSLD: Sublaterodorsal nucleusと相同であるとされる[13])領域のグルタミン酸作動性ニューロンと、それらに密に投射する中脳深部核背側部/中脳水道灰白質腹外側部(ventrolateral periaqueductal gray(vIPAG)/deep mesencephalic nucleus(dDpMe))のGABA作動性ニューロンが、レム睡眠の制御に中枢的な役割を果たすと考えられている。最新の遺伝学的研究からは、これら中脳深部核背側部/中脳水道灰白質腹外側部のGABA作動性ニューロンは、SLD領域の小脳菱脳唇由来のグルタミン酸作動性ニューロンからは正の入力を、延髄腹側領域(vM:ventral medulla)領域のGABA作動性ニューロンからは負の入力を受け、レム睡眠を制御することが示唆されている。

3.2 延髄によるノンレム睡眠とレム睡眠の制御メカニズム

レム睡眠中は運動ニューロンが強く抑制され、その結果筋肉への入力が遮断されるため、健常者では、夢の最中に、その内容にそって体が動いてしまうことはない。このレム睡眠中の運動抑制は、古くから延髄腹側領域(vM: ventral medulla)のGABA作動性の抑制性ニューロンによると考えられ

てきた。一方、最新の報告では、これらのニューロンの一部を光遺伝学により活性化させると、レム睡眠そのものが誘導された[14]。従って、延髄腹側領域には、レム睡眠中の筋弛緩を司るニューロンだけでなく、レム睡眠自体を誘導するニューロンも存在することが明らかとなった。なお、この延髄腹側領域のレム睡眠を誘導するGABA作動性ニューロンも、前述した中脳水道灰白質腹外側部のGABA作動性ニューロンを介して、レム睡眠を制御していることが遺伝学的手法により強く示唆された[14]。そのため、中脳深部核背側部/中脳水道灰白質腹外側部のGABA作動性ニューロンは、レム睡眠とノンレム睡眠の切り替えに重要な役割を果たすものと推測される(図3)。

また、延髄背側のParafacial Zone (PZ) のGABA作動性ニューロンは、最近新たに、ノンレム睡眠の誘導に重要な役割を果たすことが報告された[15]。PZのGABA作動性ニューロンは、脳幹の結合腕傍核という領域に投射する。結合腕傍核は、前脳基底核を介して、大脳皮質の広範な領域に出力を送る、覚醒中枢の一つとして知られる。そのため、このPZのGABA作動性ニューロンもまた、睡眠覚醒制御において中枢的な働きを担っているものと推測される。

3.3 レム睡眠制御機構の破綻とレム睡眠行動障害 (RBD: REM Sleep Behavior Disorder)

脳幹のレム睡眠制御機構の異常は、レム睡眠行動障害という神経疾患の原因となると考えられている。上述のように健常者では、レム睡眠中は、脊髓の運動ニューロンがレム睡眠実行系からの強い抑制性の入力を受けるため、筋は弛緩状態にあり、夢の通りに動き出してしまうことはない。ところが、このメカニズムがうまく機能しないのがレム睡眠行動障害である。レム睡眠行動障害の患者は、レム睡眠中に、夢の内容に沿って体が動いてしまい、しかもしばしば暴力的な行動をとることが知られている。現在のところ、レム睡眠行動障害の原因は特定されていない。しかしながら、ネコの青斑下核 a を部分的に破壊すると、レム睡眠中のネコが突然動き出し、獲物を追いかけたり、突然何かにおびえ出したりといった、ヒトのレム睡眠行動障害様症状を示すことが知られている[4]。そのため、青斑下核 a によるレム睡眠の制御メカニズムの解明により、レム睡眠行動障害の原因の理解が進むことが期待される。

4. まとめ

以上の様に、視床下部と脳幹はともに睡眠/覚醒制御において重要な役割を担っている。また、両者は複雑な入出力系を有し、その綿密な連携により、睡眠/覚醒状態は制御されていると考えられる。今後は、視床下部と脳幹の関係性や相互作用について、さらなる研究の進展が期待される。

引用

1. Von Economo: J. Nerv. Ment. Dis. 71, 249-259 (1930)
2. Jouvet: Arch. Ital. Biol. 100, 125-206 (1962)
3. Sherin, et al: Science 271, 216-219 (1996)
4. Saper, et al: Neuron 68, 1023-1042 (2010)
5. Zhang, et al: Nat. Neurosci. 18, 553-561 (2015)
6. Jego, et al: Nat. Neurosci. 16, 1637-1674 (2013)
7. Tsunematsu et al: J. Neurosci. 34, 6896-6909 (2014)
8. Sakurai et al: Cell 92, 573-585 (1998)
9. Chemelli et al: Cell 98, 437-451 (1999)
10. Machold & Fishell: Neuron 48, 17-24 (2005)
11. Hayashi et al: Science 350, 957-961 (2015)
12. Vanni-Mercier et al: Arch. Ital. Biol. 127, 133-164 (1989)
13. Krenzer et al: Plos One 6, e24998 (2011)
14. Weber et al: Nature 526, 435-438 (2015)
15. Anaclet et al: Nat. Neurosci. 71, 1217-1226 (2014)

アメリカNorthwestern大学でのポストドク生活

伊藤太一[✉]

九州大学大学院 理学研究院 生物科学

はじめに

私はポストドクとしてNorthwestern大学のRavi Allada研究室に約3年半留学し帰国した。Northwestern大学の所在地、大学情報、大学のあるシカゴについては、いまやインターネットで調べれば簡単に検索でき、実際に私がここで書けるものよりも詳しく記載されている (<http://www.northwestern.edu/>)。ここでは研究内容よりも、私がポストドクとして採用された経緯を含めて、むこうの研究室での体験を振り返りたい。サクセスストーリーでも、楽しさにあふれた記事でもないが、今後アメリカでポストドクをおこなうことを考えている方の参考になれば幸いである。

“Professor Ravi Allada”

私は2012年3月に九州大学で学位取得後、Northwestern大学のRavi Allada研究室でポストドクとして研究を始めた。RaviはBrandeis大学のMichael RosbashのもとでショウジョウバエのClock (dClk) 遺伝子を発見した。Raviはその後もCK2 α 、PDF receptor、twenty-four など、いずれも概日リズム形成に必須の因子をショウジョウバエを用いて発見し続けてきた。さらに、中枢における概日振動の発振メカニズムの解明のみならず、中枢から末梢への時刻情報の伝達メカニズム、ショウジョウバエの睡眠制御メカニズム等、概日リズムに関連する研究を幅広くおこなっている人物である。

“Your first project is to study English.”

これは私がRaviの研究室でのポストドク生活初日に彼のオフィスで言われたことである。私がRaviの研究室でポストドク生活を開始するきっかけとなったのは、2011年の11月末に名古屋で開催されたGCOE International Symposium “Designing the

Circadian Clock”である。Raviはワークショップの講演者として参加していた。当時、私はポストドク先を海外に絞ってさまざまな研究室にメールを送る一方で、国際学会に参加しては多くのPIに自分を売り込んでいた。しかし、色よい返事の一つも得ることはできていなかった。2012年の3月には学位を取得できる見込みであった私は、2011年の11月末になってもポストドクの当てがないことに少し不安を感じていた。私にとっては最後の国際学会／シンポジウムということもあり、できたらここで何とか自分を売り込みたい気持ちもあったが、それまでの連敗により多少心が折れつつもあった。しかし幸運なことに、シンポジウム中にRaviが私のポスターを見に来てくれた。自分の研究を話してポストドク先を探していることを伝えたところ、『まさか』の後日面接となった。メールでのやりとりとSkype面接のうちに『まさか』の採用となり、2012年の4月から晴れてRaviの研究室でポストドク生活をスタートさせた。『まさか』と2度も書いたのは、彼との会話の手応えである。実は当時、ネイティブスピーカー相手の英会話の経験がほとんどなかった私は、彼の言っていることが全くもって聞き取れず、勘に頼って返答をしていたからである。質疑応答集を自分で準備をして練習をしていたので、断片的に聞こえる単語から自分なりに質問を推測し、勝手な返答をしていた。発音などに気を付けて、必死で流暢そうに見せかけてみたが、言いたいことは全然通じていないように感じた。当然会話はかみ合わず、最後には悲惨な状態になった。数年後にこの時のことをRaviと話したところ、やはり私が何を言いたいかさっぱりわからなかったらしい。採用の理由はハエを扱った経験があったからとのことだった。ちなみに研究に関する私の最初のプロジェクトは、まさにハエをひたすら飼育することであった…

[✉]taichi.itoh@kyudai.jp

“Did you ask for the key?”

Raviの研究室で仕事を始めて1週間以内の出来事だと記憶している。あるポストドクが私に尋ねてきた。全く聞き取れず、2-3回聞き返した後に、最大限までゆっくり発音してもらって初めて単語は聞き取れた。問題は”ask for”の意味が分からなかったことである。動揺して固まってしまう何も答えずにいると、そのポストドクは無言で立ち去ってしまった。その後、半年以上そのポストドクが私に声をかけることはなかった。彼は私が研究室の鍵の申請が終わっていないことに気づいて、親切にも教えようとしてくれたのだが、無表情、無反応で立ち尽くす私に心証を悪くしたらしい。また、あまりにも簡単な英語すら聞き取れない私に再度話しかけるのに気が引けたようだ。この出来事以降、私はラボのメンバーと話すのが怖くなってしまい、メンバーの多くが昼食や休憩をしている場に出むけなくなった。それまでも、全然会話が聞き取れず、いつも私で会話が途切れてしまっていた。Raviの研究室には日本人は誰もいなかったため、わからないことをわからないと言う英会話力すらなかった私にとって、大勢で会話をしないとイケない空間に出むくことは苦痛以外のなにものでもなかった。そのため私は初めの3ヶ月ほどは誰もいない外のベンチに座り、一人でコンビニのサンドイッチで昼食をすませている。というのも、カフェに行くと注文の際にいろいろ尋ねられるが、聞き取れないので注文が上手くできなかったからである。コンビニはものを手にとれば終わり、レジもスーパーやカフェとは異なり会話をする必要が少ないので、私が唯一買い物ができる場所であった。しかしこれは完全に逆効果で、人とコミュニケーションをとらないためにいこうに英会話力は向上しなかった。

そんなある日、研究室の一人の中国人留学生が、一人で昼食をとっている私に気づき、みんながいるところへ引っ張って行ってくれた。彼女はネイティブスピーカーではなかったが流暢な英語を話しており、ラボのほぼ全員が彼女と会話するのが好きだった。彼女は上手く私をリードして会話に参加できるようにしてくれ、だんだんと昼食時に自分から話せるようになった。私の失敗は、上手く話そうとしすぎて考え込んでしまうことだった。その結果、何も話さず会話の流れを止めてしまっていた。下手でもいいのでなんでも適当に言っておけばいいことに気づかせてもらい、それ以降は誰よりもおしゃべりになってしまった。これは私が研究室で一番始めに学

んだことであり、研究室生活を円滑に進める上でメンバーとのコミュニケーションは最重要事項である。私がRaviの研究室を去ってから研究室が静かになったと何人かのメンバーからメールが届き、自分がやはりおしゃべりであったことを帰国後、再認識させられた。

“Do you like molecular work?”

これは私がひたすらハエを飼育する生活を始めた3ヶ月後のある日のRaviの発言である。当時ポストドクが8名いたRaviの研究室では個別のポストドクがそれぞれのテーマを動かしていた。当時はどのポストドクも多忙すぎて、ポストドク同士の会話は昼食時に顔をあわせなければ、ほぼなかったと記憶している。また、Raviは学部長等の役職を抱えており、オフィスにこもったままで、あまり会話をする機会はなかった。Raviを目にするのは週に1回あるラボミーティングのみといっても過言ではなかった。ラボミーティングの他にプロジェクトミーティングなるものが存在しており、そこでは関連のあるポストドクのみがRaviとのミーティングを個別に行っていた。私にはそのときプロジェクトミーティングがなかったので、極端にRaviと会話するきっかけが少なかった。

私は渡米前、当時発表されたばかりのPERの翻訳因子である*twenty-four (tyf)*に関して、分子生物学的な実験を行ってみたいと思っていた。そこで、分子生物学を主に行っていたポストドクの中でもひと際目立っていた一人に、どんなことをしているのかを少しずつ聞きにいった。それが*twenty-four (tyf)*を見つけたChunghun Limである。初めは明らかに鬱陶しそうな感じであったが、怯まずに隙をみては下手な英語で彼に研究の話をしに行った。

ある日私は突然Raviのオフィスに呼ばれ、私の研究テーマが指示された。私は一体何が起こったのか訳がわからないまま、与えられたテーマに関する研究を開始することとなった。それは私がそのポストドクとよく話していた内容だった。ちなみに、私はハエをひたすら飼育する仕事自体には、さほどうんざりも苛立ちもしていなかった。

のちに教えてもらった話では、どうやらChunghun がRaviに働きかけてくれたらしかった。この一件もあり、彼とは今でも深く交流している。彼は2007年にショウジョウバエの時計遺伝子*clockwork orange (cwo)*を*Current Biology*に発表し、2011年に*tyf*の発見で*Nature*、2013年にATX2

によるPERの翻訳制御でScienceに論文を発表した。後で書くように彼は志の非常に高いポストドクだった。2013年の3月からは韓国のUNISTでPIをしている。UNISTのある蔚山は私のいる福岡から3時間ほどで行ける。これも何かの縁だと思い、私が帰国後に彼のラボを訪問した。ポストドク中にこれからもお互いに切磋琢磨できる友人を見つけられたのは幸運だと思っている。また、ひたすらハエを飼育し続けた3ヶ月間は、Raviが私に、英語を勉強し、本当にやりたいことを具体化して自分で動き始めるための猶予を与えてくれていたのだと解釈している。

“What are you doing this weekend?”

研究室のメンバー同士での会話では必ずこの質問がでる。メンバーの多くは”Western”, “Fly work”, “Dissection” “Need to make slides” など仕事の返事をするが多かった気がする。たまに誰かがどこかに買い物に行くとかサイクリングとかというような返事をするとう話が盛り上がっていた。私も基本的には土日でも研究室で働いていた。といっても、Raviの研究室では研究を強制することは一切なく、勤務時間なるものも存在しなかった。むしろRaviを含めて研究室の誰一人として、誰がいつ研究室にきて、いつ帰ったのかすら把握していないし、気にも留めていなかった。それでも誰一人として研究室でダラダラと過ごす人はいなかった。研究室にすれば全員が黙々と研究をし、終わったらさっと帰ってしまう。研究室で会話が聞こえてきた時は、大抵、実験手法の教え合いや実験結果の見せ合い、結果に関する議論、たまに、装置を使用する際の順番で発生する口論くらいだった。わりとフレンドリーに雑談をしているのはハエの部屋で “Fly work” をしているときぐらいだった。

“Do you know NIH guidelines?”

ポストドクをすると必ずつきまとうのが、契約期間の問題である。私の初めの契約は2年間だったので、1年目終了時には契約更新に関して話す必要がなかった。2年目の契約終了の3ヶ月前くらいに契約に関してのメールが事務からくるので、それに基づいて契約に関してボスと話すこととなる。初めての契約更新の場はかなり緊張した。というのも、そのときにある程度のパフォーマンスの評価をされ、給与を提示されるからである。パフォーマンスによってはクビを切られる可能性もある。NIHが毎年ポストドクの給与に関して指針を発表しているた

め、研究室によってはそれに完全に沿った給与体制がしかれているところもあるが、Raviの研究室ではそれをベースとしてパフォーマンスによって給与を上下させていた。オフィスに呼ばれ、私のパフォーマンスに関して良い点と悪い点を述べられた。良い点で何を言われたのかを覚えていないが、悪い点として、仕事が遅いと言われた記憶がある。同じときに採用されたメンバーで契約が延長されなかったメンバーもいたが、私は幸いもう1年の採用をしてもらえることとなり安堵した。しかしそれを古株のポストドクに話したところ、給与の交渉をしなかったことを驚かれ、契約を延長してもらえる場合はなるべく給与の交渉をすべきだったと言われた。私は当時行っていた研究を継続するために契約を延長してもらうことを優先していたので、給与は正直にいつでもよかったのだが、正当な評価を受けているのかどうかを判断するためにも交渉すべきだったと諭された。これが一般的な契約交渉のやり方なのかどうかは分からない。研究室やボスのスタイルにもよると思うので、まずはこれまでに契約更新を行ったことのあるラボのメンバーにどうすべきなのかを聞くのが正解なのだろう。私の場合は、1年後の2回目の契約更新時に言われた通りに交渉を行って見た。すると意外なことに、わりと簡単に上積みを与えることができた。お金の話はなかなか切り出しにくいですが、可能ならば言ってみるべきである。

“That's life”

研究はChunghunの影の助力もあり、やりたいことができるようになった。また1年、2年と経つうちに英会話力もあがって来たため、ラボミーティングやプロジェクトミーティング、ポストドク同士の議論で自分の意見を堂々と主張できるようになってきた。そうになると、どんどん好きなことをやらせてもらえるようになるし、実験が楽しくなる。そんなある日、論文検索をしていると、私が行っていた実験と全く同じものが出版されているのに出くわした。競合相手がいることはある程度予想はできていたが、正直いって、まさかこんなに早く、誰にも知られないうちに出し抜いて来るとは予想すらしていなかった。Raviと話し合いの場をもったが、そのときの発言が “That's life” である。研究は競争なので仕方がないのであるが、やはり完全に出し抜かれるとかなり痛い。

結局、そのネタはスッパリあきらめることになった。Northwestern大学では、他の研究室も含めて、

Nature, Cell, Scienceを目指してそれ以外の雑誌はほとんど興味が無いというアグレッシブなポストドクやPIが多かった気がする。乗るか反るかで中間がない。私は当初はあまり投稿雑誌のランクや業績評価（質か量か）に関しては強い意見がある方ではなかったが、アグレッシブな環境に浸されているうちに、今考えればどこかでその流れに流されてしまっていたような気がする。私の留学中のそれまでの成果が陽の目を見ないことに決まった瞬間だった。

“Have confidence”

私は結局Raviの研究室にいる間に論文を一報も出すことができなかった。Raviに対して申し訳ない気持ちでいっぱいである。というのも、Raviは私と私のプロジェクトに期待して、業績が出てないにも関わらず、優先的に契約の延長をしてくれていたことを知っていたからである。望むならもう少し契約延長をしても良いとも言ってくれた。実験に関してもかなり好き勝手をさせてもらい、資金面でもかなり優遇してもらっていた。それにもかかわらず、結果として滞在中には業績をあげることができなかった。ポストドクは自分で給与と研究費を獲得していない場合、ボスに論文で『恩返し』する必要があると私は考えている。この点において私はラボを去る際にボスに謝罪した。Raviは、まだ研究は終わっていないのだから謝る必要はないし、続けたいならプロジェクトを持ち出して研究を続行しろと提案もしてくれた。さらに、これまでRaviのところで学んだものを生かしていけば、絶対にうまくやっていける、“Have confidence”と送りだしてくれた。Raviには感謝しかない。

おわりに

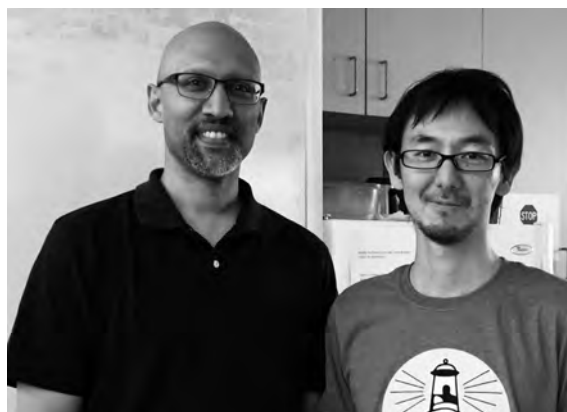
ここまで書いて気づいたが、この留学体験記は私がRaviの研究室から学んだことが主体と なってしまい、どの程度一般論として通用するかは不明である。海外に留学すると、ここには書ききれないほどの楽しい経験や辛い経験をすることになるが、そこから得られるものはきっと今後の研究生活や人生において重要なものとなるはずである。ここまで読んで頂いた方々には本留学体験記を通じて何かしらのメッセージが伝われば幸いである。このような執筆機会を与えてくださった編集委員の富岡憲治先生には心より御礼申し上げます。



Northwestern 大学キャンパス内 昼食時の風景



ラボで制作したクリスマスツリー
クリスマスパーティーにて



Raviと著者 送別会にて

2016 SRBR meetingに参加して

青山晋也[✉]

早稲田大学重点領域研究機構

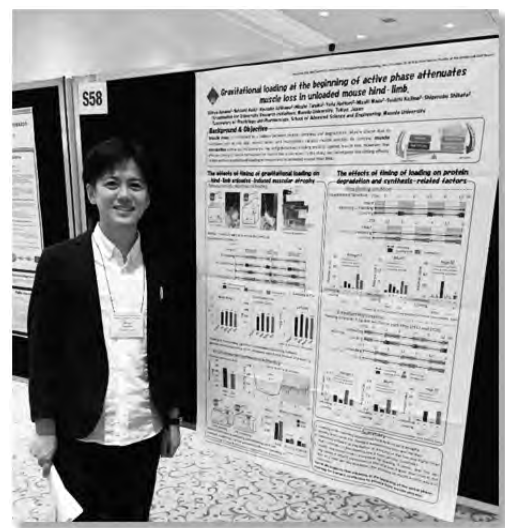
2016年5月21日から25日まで、米国フロリダ州のタンパにて開催された2016年 Society for Research on Biological Rhythms (SRBR) meetingに参加してきました。今回の学会には、多くのレクチャーやシンポジウム、スライドまたはポスターセッションがあり、内容も基礎研究から応用研究まで多岐にわたった内容で構成されていました。私にとってはSRBRへの参加は今回が初めてで、最新の研究成果や海外の著名な先生方のレクチャーを聞くことができ非常に有意義な時間を過ごすことが出来ました。

タンパまではヒューストン経由で約18時間かかりました。開催地であるInnisbrook Golf Resortはアメリカのゴルフツアートーナメントも開催される有名なゴルフ場で、ゴルフ場以外にも、会議室やプール、テニスコート等といった複合リゾート施設でもとても広大な敷地でありました。

出発前に調べてみると、いくつものゴルフコースがある広大な敷地の中に点々と学会会場があり、宿泊施設も一か所にかたまっておらず、点在していたので、学会会場にできるだけ近くの部屋がとれていることを願っていました。実際に到着した際もInnisbrook Golf Resortの入り口から受付の場所までもかなりの距離があり、徒歩でリゾート内を移動するのは到底困難だとすぐに感じるほどの広さでした。到着後に学会の受付を行い、部屋を確認してみると、幸いにも部屋は会場に近く徒歩圏内であり一安心したのを覚えています。

私が所属している早稲田大学の柴田研究室では4題のポスターを発表しました。私は、もともと栄養学が専門で、これまでは栄養成分の生理機能に関する研究を実験動物を用いて研究を行ってまいりました。昨年度から柴田先生の研究室にポスドクとして働きはじめ、食事や運動と体内時計との関係（時間栄養学、時間運動学）について研究を行ってきてお

ります。今回はその中で筋萎縮の予防に向けた運動、リハビリのタイミング効果についてマウスを用いて行った研究成果をポスター発表する機会をいただきました。ポスター発表では幸いにも何人かの研究者の方に聞いていただき、貴重な意見やアドバイスをいただきました。今回の発表テーマを始める際に、これまでの過去の筋機能と体内時計に関する研究成果から、多く勉強させてもらい、それら論文をもとに骨格筋量をコントロールするにはどのようなタイミングで筋肉で刺激を与えることが有効か仮説を立て実験を行ってまいりました。Karyn Esser教授をはじめ、骨格筋機能と体内時計に関する研究を精力的に行われている多くの研究者に質問、コメント等をいただけたことは非常に貴重な機会でした。また、自身の研究テーマに近い骨格筋機能と体内時計の関係性に関する研究を行っているグループのポスターもいくつか出ており、とても興味深い内容を聞いただけでなく、お互いの研究について意見交換できたことは非常にいい出会いでした。



ポスター発表での一枚

✉saoyama@aoni.waseda.jp

シンポジウムやスライドセッションでも、栄養素による体内時計の同調効果や食事の摂取タイミングによる代謝変動に関する発表を、最新の研究データだけでなく、これまでの時間栄養に関する研究の変遷を体系的に聞けたのは、私にとっては非常にいい機会で、とても興味深く聞き入っていました。恥ずかしながら、学会に参加する前は私の頭の中で情報ばかりが入っていて体系的にまとめきれていなかったため、その点を整理できたとてもいいチャンスでした。

最終日のBanquetでは今回の参加人数やAwardの発表が行われ、今回の学会には参加者683名、432演題、参加者、演題数ともに前回のSRBRよりも多かったそうです。私自身もオーラルセッション、シンポジウム、ポスター発表等を見て、非常に大盛況の学会であったように感じました。

ここからは、学会の休憩時間や空き時間を利用して出かけた場所等についてレポートしたいと思います。タンパ周辺には学会会場のゴルフリゾートだけでなく、多くのリゾート施設や観光地があり、休憩時間を利用してレンタカーで出かけていました。特に印象的だったのは真っ白な砂浜で有名なクリアウォータービーチでした(写真)。天気も快晴で、見た瞬間にテンションが上がって、そのまま走って海に入っていました。前日の雨のせいか海は思ったほどきれいでなかったのが残念でした。しかし、砂浜の綺麗さとビーチの雰囲気を含め、全体的にはとても素敵な場所でした。



クリアウォータービーチ

また、初日の空き時間を利用して朝からレンタカーでフロリダ半島を横断し、ケネディ宇宙センターに行き、スペースシャトルや発射台の見学をしてきました(写真)。かなり大きな施設で、ロケットやスペースシャトル(レプリカ)が数多く展示されており、実際の発射台等をバスで見学するツアー等がありました。



ケネディ宇宙センターでの一枚

最後に、食事のことについて書かせていただきます。今回のSRBRが早稲田大学の柴田先生のところに来てから最初の国際学会だったのですが、朝食・夕食すべて自分たちで調理することに最初は驚きを隠せませんでした。(これまで私の所属していた研究室では学会中はほとんど外食でしたので)。スーパーでの買い出しから、メニュー、段取りまで、すべてにおいて柴田先生が率先して指揮をとられており、調理が始まると柴田先生の指揮のもと研究室の田原先生たちの連携プレーには初体験の私には驚きでした。最終日には何とか私もその一部として役に立てていたような気がします(写真)。普段の研究室生活とは違った一面の柴田先生を見れたのも今回の学会に参加したおかげだと感じています。

最後になりましたが、学会に参加させていただきました早稲田大学の柴田先生並びに、今回このような参加記への投稿機会をいただきました名古屋大学の吉村先生、また日本時間生物学会の関係者の方々にもお礼申し上げます。



夕食準備における一枚

The 2016 Society for Research on Biological Rhythms meeting に参加して

太田 航[✉]

名古屋大学大学院生命農学研究科 動物機能制御学研究分野

2016年5月21日から25日まで The 2016 Society for Research on Biological Rhythms meeting (SRBR 2016) に参加してまいりました。本学会は2年ごとに開かれており、今回はアメリカ・フロリダ州のパームハーバーに位置するイニスブルック・ゴルフリゾートにて開催されました。

私の住む名古屋から会場までは、中部国際空港、成田空港、ジョン・F・ケネディ国際空港、タンパ国際空港を経由して片道28時間の長旅となり、空腹の中、宿の部屋で落ち着いたのは現地時間20日の22時頃でした。備え付けのガイドブックによると、この時間でもまだ開いているレストランがありそうだったので、最初の食事で一体何が食べられるだろうかとワクワクしながら外へ出かけました。ところが、先程まであれほど晴れていた空からは、いつの間にか強い雨が降り注いでいるではありませんか…。到着早々フロリダの天気は翻弄されながら、その日の夜は仕方なくルームサービス（タンパ名物のキューバ料理）で夕飯を済ませることとなりました（写真1左上）。

本大会の幕開け（Opening Reception）は、一夜明けた21日の19時からでしたが、この日には朝の9時から大学院生やポスドクを対象としたトレーニングコース（Trainee Professional Development Day）が企画されていました。日本人の参加者は意外にも少なく、私の他には1人しか見つけることができませんでしたが、全体としては約200名ものTrainee（研究者の卵）が集い、各々が事前に申し込んだ4つのセッションに参加しました。セッションの内容としては、時間生物学に関する基礎的な知識や実験手法に関するものをはじめ、「実験データをどのように取扱うべきか」、「研究者として独立したポジションを得るには」、「時間生物学をどのように教えるか」などと多岐に渡っており、幅広

い参加者のニーズを満たすものとなっていました。33名の講師陣による合計22個もの選択肢の中から選ばなくてはならなかったため、申し込みの際にはかなり迷いましたが、その分満足度の高い時間を過ごすことができました。東京大学で行われた昨年の日本時間生物学会でも若手研究者向けのトレーニングコースが開催されていましたが、このような企画は本大会とは違った方向から得られるものが多いため、今後もぜひ続けていただきたいと思います。ところで、このトレーニングコースの中で一番印象的だったのは、大広間での昼食後に全員参加で行われた“Positive Feedback Looping”と題された企画です（写真1左下）。約60分間のこの企画では、7分経過するごとにまるでイス取りゲームのように次々と席を移動し、他の参加者と1対1でフリートークを交わしていきました。若手ばかりの集まりですので、基本的に周りは全員初対面です。趣味や研究など、共通の話題で盛り上がるのができれば7分では短いかもしれませんが、日本語でも理解が難しそうな異分野を専門とする人とペアになってし



<写真1> 左上：注文した料理 "Taste of Tampa"、左下：トレーニングコースメイン会場、右上：会場内の植物、右下：フロリダの空と海

✉ota.wataru@b.mbox.nagoya-u.ac.jp

まったときには、どのようにして会話を途絶えないようにするかと、頭をフル回転させたことが懐かしく感じられます。本大会開始前に他の参加者と打ち解けるための企画として抜群に楽しただけでなく、即興で話題を考え、コミュニケーションを図る良い訓練となりました。

さて、夜には会場備え付けの大きなプールとゴルフコースの美しい芝生を傍らに Opening Reception を満喫し、翌日からはいよいよ本編の始まりです。今回、私はポスター発表応募演題の中から口頭発表として選出され、22 日の Temperature and Cellular Stress というセッションでお話しする機会をいただきました。同じセッションには論文等で名前をよくお見かけするような方々もいらっしやっただので、多少の緊張もありましたが、事前の練習の成果もあり無事発表を終えることができました。また、こうして幸運にも口頭発表を行えたことにより、その後の学会期間中、嬉しい出来事がありました。それは、私の発表を聴いてくださっていたと思わしき見ず知らずの方々から、休憩時間やパーティ会場などで「あなたの研究好きよ」といったお褒めの言葉をかけていただけたことです。口頭発表による宣伝効果の高さを実感するとともに、自らの研究内容が多少なりとも胸に響き、好意的な反応してくれる方々がいるという事実を非常に幸せに感じました。この感情は、今回の学会参加で得られた貴重な財産であり、今後研究者として生きていくうえで大切にしていきたいものだと思います。

海外で開かれる学会に参加する醍醐味のひとつは、日本では特別な用がない限りなかなか一緒できないような日本人の先生方と、比較的近い距離でお話できる、ということです。今回の学会期間中、とある先生のお部屋では頻繁に日本人研究者の集いが催されていたようですが、ご厚意で私もそのうちの何度かお呼ばれすることができました。そして偶然にも大会 3 日目の 23 日は私の誕生日であり、その日の集まりで東京大学の深田吉孝先生、上田泰己先生らに乾杯で祝っていただけたことは、とても素敵な思い出として残っております。

今回の SRBR 2016 は、過去最多 (702 名) の学会員数のもと開催されたと発表されています。数えてみると、特別講演などを含め口頭発表はおおよそ 180 件、ポスター発表は 350 件近くに上っていました。とりわけ、毎日 110 件以上もの演題が日替わりで発表されるポスター会場では、じっくり見て回ろうと思うと一周するのも一苦労です。その中で、

ひときわ目を引いたのは Johns Hopkins University の Samer Hattar 先生のポスターでした (演題名は How Outer Retinal Photoreception and Melanopsin Phototransduction Control Non-Image Forming Visual Functions)。私自身、概日光受容器の研究にも携わっておりますので、プログラムが発表された時点から興味をもっていたのですが、Hattar 先生のポスターの前はいつ見ても黒山の人だかり…ピーク時には推定 30 ~ 40 名ほど居たのではないかと思われる賑わいぶりであり、予定終了時間をとりに過ぎた 23 時過ぎまで待つてようやくお話ができたのでした。

連日、注目の発表・講演が目白押しの SRBR 2016 でしたが、大会 4 日目 (24 日) にもなると理事会などの裏にまとまった空き時間を得ることができました。会場からは、近くのショッピングモールや観光地 (海綿の名産地として知られるギリシャ移民の街、ターボン・スプリングス) へと公式のシャトルバスが運行されていたため、今年の European Biological Rhythms Society (EBRS) で出会った気の合う友人たちと一緒に、フロリダの気候や豊かな自然を満喫することもできました (写真 1 右上)。

大会最終日 (25 日)、この日のメインイベントのひとつである Pittendrigh / Aschoff Lecture では、University of California, San Diego (UCSD) の Susan Golden 先生による The Time of Our (Cyanobacterial) Lives: elucidating the Kai oscillator というお話を聴くことができました (写真 2 左上)。Kai タンパク質による振動現象が名古屋大学の近藤孝男先生らによって発見されたことから当然かも知れませんが、講演中には数多くの日本人研究者のお名前も挙げられていたため、勝手な親近感を抱きながら耳を傾けておりました。また、これまでの Kai 研究の歴史において、各時代にどのような方々がどのようにして共同研究をされていたのかといった逸話も盛り沢山であったため、まるで洗練されたドキュメンタリー番組を見ているかのような、あっという間の 90 分間でした。

5 日間に渡った SRBR 2016 の最終イベントである Closing Banquet and Awards Ceremony では、その締めくくりにあたって様々なスピーチや授賞式が行われました (写真 2 左下)。大きな会場、豪華なコース料理、DJ による音楽、そしてそれに乗って踊る陽気な参加者達 (もちろん皆研究者) などなど、とにかくこれまで参加した日本の学会では見た

こともないような雰囲気には驚かされましたが、中でも印象に残っているのは、人材育成に関する賞である Directors' Award for Mentoring を Michael Menaker 先生が受賞されたことです（写真 2 右上）。残念ながらこれまでに直接ご指導いただいた経験こそありませんが、私の指導教官である吉村崇先生、そしてその吉村先生の学生時代の指導教官でいらっしやり、名古屋大学に在籍されていた頃には私も合同セミナーで毎週のようにお世話になった海老原史樹文先生（現 関西学院大学）は、いずれも過去に Menaker 先生にご指導いただいていたと伺っています。したがって、私から辿ってみると Menaker 先生は師匠の師匠の師匠（！）に相当するお方であるといえます（強引ですみません）。ともかく、私のように多少なりともその「血」を受け継ぐ存在が、世界中に広がっているであろうことは想像に難くありません。この分野において Menaker 先生がいかに偉大な貢献者であるか、思い巡らされます。

充実した時が過ぎるのは本当に早いもので、刺激と学びに満ち溢れたこの場からは、間もなくお別れです。最後は「研究」という広くも狭い世界で出会ったかけがえのない友人たちと、会場内にあるバーの閉店時間が過ぎるまで語り明かし（飲み明かし）、より成長した姿での再会を約束して、それぞれが帰国の途に就くのでした（写真 2 右下）。

今回の学会参加は、私にとって初めてのアメリカ渡航でもありました。もちろん、知識としては理解していたつもりでしたが、空港に降り立ってからは辺り一面、多種多様な人々でいっぱいです。人種のサラダボウルという表現は有名ですが、初めて直面する国際色豊かな世界に、身の引き締まる気持ちと心躍る気持ちが同時に湧き上がってきた不思議な感覚をいまだによく覚えています。余談になりますが、私の名前である「航（わたる）」には、世界を股にかけて活躍する人材に育ててほしい、という両親の願いが込められています。その名に恥じぬよう、今後も精一杯研究に励んでまいりたいと思います。

最後に、今回参加記の執筆機会を与えて下さった日本時間生物学会編集委員会の皆様、そして、このような素晴らしい学会に参加する機会を与えて下さった、吉村崇先生に心より感謝申し上げます。



<写真 2> 左上：Susan Golden 先生（中央の女性）、左下：閉会セレモニー会場、右上：Michael Menaker 先生（右）とプレゼンターの Carl Johnson 先生（左）、右下：友人たちと（左が筆者）

日本時間生物学会会則

制定2001年1月1日
改正2015年11月21日

1章 名称

本会は日本時間生物学会（Japanese Society for Chronobiology）と称する。

2章 目的と事業

1. 本会は、生物の周期現象に関する科学的研究を推進し、時間生物学の進歩発展を図ること、およびその成果を広め 人類の健康と福祉に寄与することを目的とする。
2. 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行なう。
 - 1) 学術大会及び総会の開催
 - 2) 会誌等の発行
 - 3) その他本会の目的を達成するために必要とされる事業

3章 組織と運営

(会員)

1. 本会の会員は正会員、名誉会員、賛助会員、臨時会員よりなる。
2. 正会員は、本会の目的に賛同し、所定の手続きを経て、年度会費を納めた者とする。正会員の入会及び退会は別に定める規則による。
3. 名誉会員は本会に功労のあった70歳以上の会員または元会員で、理事会が推薦し総会の承認を得た者とする。
4. 賛助会員は本会の目的に賛同し、本会の事業に財政的援助を行なう者で、理事会の承認を得た者とする。
5. 臨時会員は、正会員の紹介により、学術集会の参加費を納めた者とする。

(評議員)

1. 評議員は推薦基準に従って正会員を評議員として推薦し、これを理事会が決定する。任期は6年で再任を妨げない。
2. 評議員は学会の活動を積極的に行ない、理事を選出する。

(役員)

1. 本会には次の役員を置く。

理事長1名、副理事長3名、事務局長1名（副理事長が兼務）、理事若干名、監査委員1名
役員は正会員でなければならない。役員の任期は3年とする。
2. 評議員の選挙で評議員の中から理事10名を選出し、総会において決定する。

理事の任期は連続2期までとする。ただし、理事長推薦による理事としての任期は含めない。
3. 理事は理事会を組織し、本会の事業を行う。
4. 理事長は理事の互選で選ばれ、本会を代表し、会務を司り、総会および理事会を召集する。
5. 理事長を除く理事選挙上位2名と、理事の中から理事長の推薦する1名を副理事長とし、副理事長の中から理事長が事務局長を選任し、会の総務、財務を担当させる。
6. 理事会は本会の事業を行うために、必要に応じて専門委員会を設置することができる。専門委員会は評議員から構成され、委員長は理事をあてる。これらの委員の任期は理事の改選までとする。
7. 理事会は評議員の中から監査委員を選出する。理事がこれを兼務することはできない。
8. 理事会は学術大会会長を選出し、総会でこれを決定する。学術大会会長は理事でない場合はオブザーバーとして理事会に参加するように努める。
9. 理事長は理事会の承認を得て、学会の運営に対する助言を行う顧問をおくことができる。顧問は65

歳以上の正会員とし、任期は理事会の任期終了までとする。

(総会)

1. 本会の事業および組織・運営に関する最終の決定は、総会の議決による。
2. 総会は、正会員より構成される。定期総会は原則として毎年1回開催され、理事長がこれを招集する。
3. 定期総会の議長は、大会会長がこれにあたる。
4. 理事長が必要と認めた場合、あるいは正会員の4分の1以上 または理事の2分の1以上の要請があった場合には、理事長は臨時総会を招集する。
5. 総会の議決は、出席者の過半数の賛成を必要とする。

(学術大会)

学術大会は、原則として毎年1回開催し、その企画・運営は学術大会会長がこれにあたる。

(設立年月日・所在地)

1. 本会の設立年月日は、平成7年(1995年)1月1日とする。
2. 本会の所在地は事務局長を兼任する副理事長の所属施設の住所とする。

4章 会計

1. 本会の年会費は、別に定める細則により納入するものとする。
2. 本会の会計年度は、毎年1月1日に始まり、12月31日に終わる。
3. 本会の会計責任者は事務局長を兼任する副理事長とする。

5章 会則の変更

本会の会則の改正は、理事会の審議を経て、総会における出席者の3分の2以上の同意を経なければならない。

付則

1. 本改正会則は、2016年1月1日から施行する。
2. 本改正にともなう副理事長の選任は、次回(2016年)の理事選挙から開始する
3. 本改正にともなう理事の連続三選制限は、次々回(2019年)の理事選挙から導入する。ただし、移行措置として次回(2016年)の理事選挙の上位5名は、次々回(2019年)の理事選挙で三選制限の例外とする。

会則施行内規

1. 入会、退会及び休会手続き

正会員の入会及び休会は、所定の様式により、事務局長まで届け出、理事会の承認を得なければならない。また退会しようとする者は、事務局長まで書面をもって届け出なければならない。

2. 会費納入

- 1) 正会員の年会費は、5,000円とする。ただし大学院学生等は3,000円とする。
- 2) 名誉会員は会費及び学術大会参加費を免除する。
- 3) 賛助会員の年会費は、1口、20,000円とする。
- 4) 年会費の改訂は総会の議決を必要とする。
- 5) 会費未納2年以上経過した会員には、学会誌の発送を停止し、会費納入の督促を行う。
- 6) 長期にわたり年会費を滞納した者は、理事会の承認を得て、除名することができる。

3. 評議員の推薦基準

- 1) 評議員の推薦基準は、原則として本会に所属し3年以上の活発な活動を行い、本会の目的とする研究分野および関連分野での十分な研究歴と業績をもつ(筆頭著者としての原著論文2報以上)ものとする。
- 2) 会員歴が3年未満でも、以下の条件を満たす会員は、理事の推薦と理事会の承認があれば、評議員として推薦できる。

- 本会の目的とする研究分野と関連する分野で5年以上の研究歴を持っていること。
- 本会の目的とする研究分野に関連する学会に3年以上所属し活発な活動を行っていること。

- 上記の研究分野および関連分野で筆頭著者としての原著論文が2報以上あること。
 - 年齢が35歳以上であること。
- 3) 学会の活動を積極的に行うため、大会に直近の3年間に少なくとも1回は学術大会に参加することを再任の基準とする。
4. 理事の選出
- 1) 投票は無記名で5名以内の連記とする。
 - 2) 理事長は分野を勘案し、5名の理事を評議員の中から追加して任命することが出来る。
5. 専門委員会
- 以下の専門委員会をおく。
- 編集委員会
 - 国際交流委員会
 - 評議委員推薦委員会
 - 広報委員会
 - 将来計画委員会
 - 選挙管理委員会
 - 奨励賞選考委員会
 - 学術委員会
 - その他、理事会が必要と認めたもの。
6. 日本時間生物学会学術奨励賞の選考基準
- 1) 日本時間生物学会会員として、時間生物学領域で顕著な業績をあげ、今後の活躍が期待される若手研究者を表彰する。
 - 2) 本賞受賞者の年齢制限は、応募締め切り時点で、博士学位の取得後11年以内、または、修士学位・6年制課程学士学位（医学部、歯学部、獣医学部、薬学部など）の取得後13年以内であること、かつ、41歳以下とする。
 - 3) 上記の目的で理事の中から委員長1名、委員4名より成る選考委員会を設け、公募により募集した候補者の中から本章受賞者を原則として毎年基礎科学部門1、臨床・社会部門1の計2名選定し、賞金を贈呈する。
 - 4) 委員会は毎年設置し、委員長及び委員を理事会が理事の中から選出し、選考委員の任期は理事の期間とする。
7. 賛助会員に関する取り決め
- 1) 賛助会員の定義
 - 賛助会員は本会の目的に賛同し、本会の事業に財政的援助を行う者で、理事会の承認を得た者とする。
 - 2) 会費
 - 賛助会員の年会費は、一口（20,000円）以上とする。
 - 3) 賛助会員の特典
 - 一口につき1名の大会参加費を事務局が負担する。
 - 日本時間生物学会会誌に賛助会員リストを掲載し、謝意を表す。
 - 日本時間生物学会会誌、又は日本時間生物学会ホームページに広告記事を掲載できるものとする。学会誌、又はホームページへの広告記事の掲載は1年間（会費の有効期間）とする。学会誌への掲載ページの場所と大きさは口数に応じて事務局で判断する。
 - 日本時間生物学会の大会での展示などをする場合は優遇する。
 - 4) 賛助会員の会費の取り扱い
 - 賛助会員の会費を学術大会の運営費に充当する場合は、6割を超えてはならない。
8. 学術大会の発表に関する取り決め
- 学術大会の「一般演題」発表の発表者（登壇者）は会員とする。

9. 時間生物学会優秀ポスター賞の制定

- 1) 賞の名称および目的：賞の名称は日本時間生物学会学術大会優秀ポスター賞とし、若手研究者の育成を目的とする。
- 2) 対象者：受賞対象者は日本時間生物学会学術大会において優秀なポスター発表をした者とする。
- 3) 人数：受賞者の人数はおおむね発表者の5～10%とし、柔軟に対応する。
- 4) 選考：選考は選考委員会によって下記のように行う。
 - 理事会において、理事1名および若手研究者3～4名からなる選考委員会のメンバーを選出する。選考委員の任期は理事の任期に準ずる。
 - 選考委員会の委員長は理事が務める。
 - 審査員は学術大会に参加した評議員が務める。
 - 審査員は優秀なポスター発表を選び投票する。投票の方法は別に定める。(附則1)
 - 投票結果に基づき、選考委員会で受賞者を決定する。(附則2)
- 5) 発表：学術大会期間中に受賞者を発表して表彰する。
- 6) 賞品：賞状に加え、学会参加費及び懇親会参加費に相当する金額の賞金を贈呈する。これに学術大会会長の選定した賞品を追加することは妨げない。
 - ※付則1 審査員は、優秀ポスターを3題選び記名投票する。
 - ※付則2 原則として得票数に基づいて選考するが、受賞歴、基礎科学部門及び臨床・社会部門、ならびに研究分野の発表演題数に応じた受賞者数なども考慮する。

10. この内規の改定は理事会の議決を必要とする。

2005年12月02日一部変更	内規16. 学会事務局設置に関する取り決めに追加
2005年14月23日一部変更	内規15. 学術委員会を追加 内規17. 学術奨励賞選考基準を追加
2005年17月08日一部変更	内規18. 賛助会員に関する取り決めに追加
2006年14月22日一部変更	内規12. 5) 学会誌発送停止基準を追加
2006年18月04日一部変更	内規19. 一般演題登壇者の取り決めに追加
2009年11月20日一部変更	内規10. 優秀ポスター賞制定を追加
2011年4月16日一部変更	内規7. 2) 学術奨励賞年齢制限を変更
2011年4月28日一部変更	内規10. 4) ポスター賞審査員を変更
2011年10月31日一部変更	内規10. 3) ポスター賞人数の内容変更 内規10. 4) ポスター賞選考方法の変更 付則1 内容変更 付則2 内容変更
2012年4月16日一部変更	内規10. 3) ポスター賞人数の文言一部削除 付則2 文言追加 内規7. 1) 学術奨励賞の選考基準に文言を追加 内規8. 3) 賛助会員の特典に文言を追加
2014年11月7日一部変更	会則3章(会員)3 名誉会員推薦年齢の変更 内規1. 休会事項を追加
2015年5月23日一部変更	内規6. を改定して学会所在地を明記 内規11. 学会設立年月日を追加 内規12. 11の追加に伴い11を12に変更
2015年6月17日一部変更	内規7. 2) 奨励賞の年齢制限改定。両部門共通化。 学位取得後年数に統一。

2015 年11月21日一部変更

会則 3 章 組織と運営

(役員) 1. 副理事長を追加。再任を妨げないを削除。

2. 理事の任期（連続2期）を制定。

5. 副理事長、事務局長の選任規定を追加

(設立年月日・所在地)の項目を追加

会則 4 章 会計 3. 会計責任者の項目を追加

付則：今回改正前の付則を削除し、以下を追加

1. 本改正の施行日

2. 副理事長の選任時期

3. 理事再選制限についての移行措置

内規 6. 11. は会則に移動するため削除

それに伴い 7. 以後の番号の変更

改正履歴の書式を統一。

賛助会員リスト（50音順）

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。

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）
三協ラボサービス株式会社	（椎橋明広）
有限会社メルクエスト	（山本敏幸）
ロート製薬株式会社	（力石正子）
Crimson Interactive Pvt. Ltd.	（松本悠香）

時間生物学会事務局

■あつという間に夏から秋に変わってきました。お変わりありませんでしょうか。大会間際になってしまいましたが、22巻2号をお届けいたします。今号は名古屋大会の情報だけでなく、内容がとても濃いものになっております。

■シアノバクテリアの概日リズム研究の若手のホープとして、非常に重要な成果をあげてこられた名古屋大学の北山陽子さんが、僅か30代の若さでお亡くなりになりました。KaiCの機能を長年一緒に研究してこられた寺内一姫さんと大川（西脇）妙子さんに、心の籠った哀悼の言葉を寄せていただきました。北山さんは近藤孝男先生の愛弟子で、編集子にとっては彼女の卒論の指導を担当した間柄でもあり、また、その後は共同研究者として、尊敬すべき後輩でありました。独特の空気感をまとい、厳しさややさしさを兼ね備えた彼女のことは決して忘れません。心よりご冥福をお祈りいたします。

■前号に掲載すべきだった昨年度時間生物学会奨励賞の中道先生と牛島先生の受賞記念エッセイ、こちらの不手際で遅くなってしまいましたが、素晴らしい概説をお寄せいただきました。ともに硬派な、真摯な体験談となっており、先生方のお人柄とともに得るところが多く、また、若手の方々には励みになる文章だと思います。ますますのご活躍を期待しております。

■今回は植物の光周性の分子機構に関わる総説をもう一篇、早間先生にご寄稿いただきました。広範なこの分野の進捗状況を要領よく纏めてくださっており、中道先生の受賞論文と併せてお読みいただくことで、進展著しい植物の概日リズム研究の興行と面白さを存分に味わっていただけることと思います。また、柏木先生、林先生ほかには、レム・ノンレム睡眠と覚醒の制御機構に関して、最近の知見をご紹介いただきました。睡眠研究の進展の現状と課題を手際よくまとめていただいております。専門外の方にもとても勉強になる内容かと存じます。

■さらに今号は、(若手による)リレーエッセイを掲載しています。若手の先生の間で次号の執筆者を指名して繋いでもらう、というコーナーです。元々は一昨年、伊藤浩史先生に書いていただいたエッセイから企画されていたものですが、その後続かずにおりました。伊藤浩史さんの御指名により、伊藤照悟さん自らの時間生物学体験をユーモアを交えつつ、軽妙かつ味わいのあるエッセイを寄せていただきました。ぜひお楽しみください。

■海外の留学体験記として、伊藤太一さんにRavi Allada研に留学していた際のエピソードをご紹介いただきました。これまた期待を裏切らないユーモアたっぷりの体験記で、ワクワクしながら拝読しました。さらなるご活躍を期待いたします。

■今号の表紙は、メディアアートの世界で数々の重要な仕事をされてきた重鎮、安齋利洋さんに、まさに「時間」に関するダイナミックな写真作品をご提供いただきました。安齋さんは、自己組織化や質感、形態形成、進化と言った、生命論にも大きく関連するテーマを追究しておられるアーティストです。生物学者から見ても、共感や驚きに満ちた展開を多く手掛けておられますので、ホームページや文章を併せてご覧いただければと存じます。

■さて、今号を持ちまして、6年に亘りました編集委員長長の任を退きます。とても貴重な体験で、編集を通じて様々な先生方やアーティストの方々とは作業を共にできたことは誠にありがたく、関係者の皆様、そして読者の皆様に感謝申し上げます。とはいえ、毎号発行が遅れたり、多々不手際があったりして、執筆者の先生方、読者の皆様には大変ご迷惑をおかけしました。改めてお詫び申し上げます。バランス感覚に秀で、雑誌のレベルを高められた全編集長の富岡先生の偉大さを改めて思い知らされる毎号の編纂でした。後任は、誰もが認める有能なる重吉康史先生にお任せします。さらなる学会誌の飛躍を祈念するとともに、皆様にはますますのご指導ご鞭撻、ご愛顧のほど、よろしくお願い申し上げます(岩崎秀雄)。

時間生物学 Vol. 22, No. 2 (2016) 平成28年11月10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 名古屋市瑞穂区田辺通3-1
名古屋市立大学大学院薬学研究科・薬学部
神経薬理学分野 桑和彦研究室内
Tel/Fax : 052-836-3676

(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

(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