



## 大隅基礎科学創成財団の支援者の皆様へ

新年明けましておめでとうございます。本年が皆様に良い年であることを願っています。

大隅基礎科学創成財団も早いもので、今年で8年目を迎えます。この間経験したことのない新たな挑戦の連続でしたが、確実に認知度も広がり、活動の幅も広がってまいりました。これもひとえに沢山の方々、企業からの激励とご支援の賜物です。



しかし残念なことに科学の振興についてはスローガンは叫ばれるものの、日本の大学等の基礎研究の現場をめぐる環境は、なんら改善されず、国際的に見てもさらに厳しい状況に立ち至っています。そのような中で、素晴らしい研究成果を挙げる人達に励まされますが、総体的に見れば、若い世代の基礎科学離れ、知的好奇心は細ってきています。

一方で、財団が進めてきた活動が、少なからずの人に励ましと勇気を与えていることを私たちは確信しています。コロナ禍が一段落したことを契機にさまざまな対話と交流が再開され、新しい活動が開始されてきました。異分野、異なる研究手法の融合が、今後ますます重要になるに違いありません。科学は巨大な資金だけで進むものではありません。一人でも多くの方が、真理の探究に向き合い、その成果を多くの人と共有できる環境をつくるのが人類の未来に欠かせないという思いを糧にして、この1年さらなる前進を期したいと思います。

最後に先の能登半島地震で被害に遭われた多くの方々が一日も早く苦難を乗り越え、日常生活を回復されますことをお祈りいたします。

2024年1月

公益財団法人 大隅基礎科学創成財団  
理事長 大隅 良典

1. 第6期（2022年度）活動報告・・・P.2  
(1) 寄付、費用の状況（2022年8月1日～2023年7月31日）  
(2) 新理事の紹介
2. 第7期研究助成贈呈式・・・P.3  
・第7期研究助成採択者及び研究課題  
・第7期研究助成採択者からのコメント  
大久保 奈弥 東京経済大学教授
3. 市民講座から・・・P.7  
『生物はなぜ死ぬのかーゲノム研究から考える生物の老いと死ー』  
小林 武彦 東京大学教授
4. 創発セミナーから・・・P.9  
・『生化学に魅せられた50年ー豚の肝臓から細胞の死ー』  
長田 重一 大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授  
・『柔らかい脳と硬い脳の不思議ー子供と人工の脳から疾患までー』  
榎本 和生 東京大学教授
5. 近藤孝男先生を偲んで・・・P.15  
『24時間を計るタンパク質の仕組みー概日時計の基本デザインー』  
2017年9月「基礎科学の話」より
6. 科学大国・中国の秘密を垣間見る ～中国講演旅行を通して～・・・P.17
7. 財団からのお知らせ・・・P.20

## 1. 第6期（2022年度）活動報告

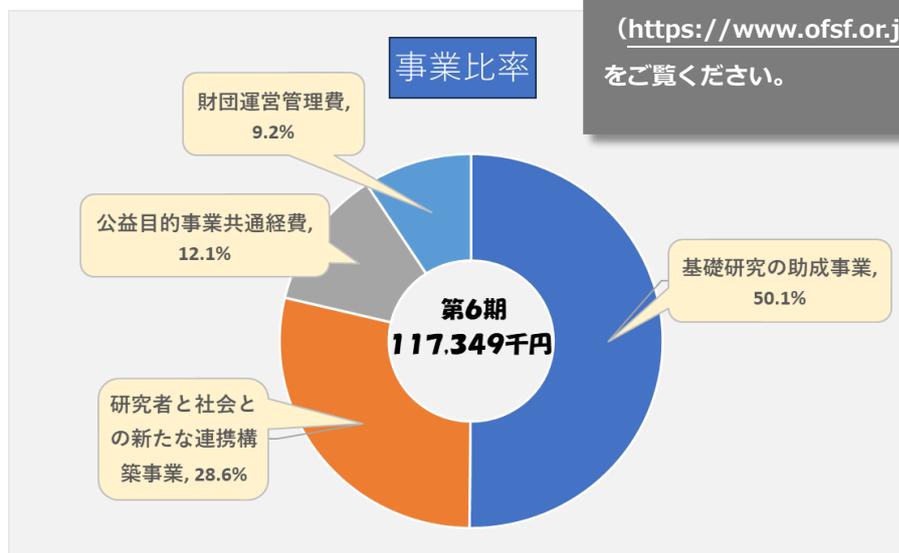
### （1）寄付、費用の状況（2022年8月1日～2023年7月末）

第6期は以下のご寄付をいただきました。

	個人寄付	法人・団体寄付	法人・団体会費
第6期	26,807千円 (370件)	28,260千円 (26件)	55,000千円 (32件)
計	110,067千円		

皆様のご支援、どうぞよろしくお願い致します。

### 費用の状況



### （2）新理事の紹介

この度財団・理事を拝命しました竹重一彦と申します。現在は、製薬業界で事業開発というビジネスに近い分野で仕事をしておりますが、元は基礎研究者です。大隅先生のオートファジー研究の最初の立上げをお手伝いさせていただいた縁で、この度財団の活動をサポートすることとなりました。

当時は注目度も低い研究分野でしたが、その現象の面白さに取り憑かれ、寝食忘れて研究に没頭する日々を過ごしておりました。苦勞も多かったのですが、基礎研究に純粋に向き合えたこの期間が自分にとっては宝となっております。

基礎研究は時間やゴールに縛られず、自分の興味で自由に深堀し、その中から思いもよらない新たな発見が生まれることが醍醐味です。基礎研究の基盤がこれまでの日本の科学技術力の高さを支えて参りました。

基礎研究に没頭する素晴らしさを若い方々に伝え、また基礎研究活動を多くの方に支持して頂けるよう、財団を通じてお手伝する所存でございます。



日本ファルマアライアンス協会  
設立メンバー(元会長) 理事  
竹重一彦

## 2. 第7期研究助成贈呈式

大隅基礎科学創成財団は2023年12月19日午後3時から東京工業大学すずかけ台キャンパスで第7期研究助成贈呈式を行いました。基礎科学（一般）分野8人、同（酵母）分野3人の計11人の研究者に大隅良典理事長から贈呈書が手渡されました。



大隅基礎科学創成財団 第7期 研究助成贈呈式

2023年12月19日(火) 東京工業大学すずかけ台キャンパス会場にて

式では冒頭、大隅理事長が「助成金は多くの個人、企業、団体の寄付という浄財で賄われている。このことを忘れないでそれぞれの研究をさらに発展させてほしい」と挨拶、

続いて選考委員会を代表して基礎科学（一般）の吉田賢右委員長が「一般基礎科学分野には134人の応募があり、その中から創造的だが目立たず、したがって失礼ながら研究費に困ってそうなプロジェクトを選んだ。新しい文化は辺境から生まれる、との言葉ある。みなさんには楽しく研究をし、小さくてもいいから面白い発見をして基礎科学者の励みになるような活躍をしてほしい。サイエンスを楽しみ、それを他人に伝えられるような研究を期待している」と激励、さらに酵母分野の阪井康能委員長も「酵母分野には23件の応募があり、その中から新しい生理現象につながるか、を基準に選んだ。大隅先生が液胞に注目してオートファジーの機構解明と遺伝子を同定されたように、みなさんには小さくてもいいから新しい生理現象を発見してほしい」との挨拶がありました。

このあと11人の研究者からそれぞれ助成への謝辞を交えた自己紹介と研究テーマの簡潔な説明がありました。その中で

- ・「ロシアのウクライナ侵攻と円安のせいで電気料金が跳ね上がり、研究費がインフラ代と人件費に消えてしまい、本来の研究に大きな支障が出ている」
- ・「研究費の若手向け配分が強まった陰で、その上司に当たる中堅の研究者が研究費に困窮するケースが増え、それを見た若手が基礎研究者への道を捨ててしまう例が出ている」
- ・「研究者の海外派遣支援が充実する一方で、留学から帰国する際の受け皿が少ないまま。留学の“出口”に支援が欲しい」

など、研究環境の悪化や研究支援改革を求める切実な訴えがあったことを報告しておきます。

研究助成贈呈式の後、榎本和生東京大学大学院教授（大隅基礎科学創成財団理事）を講師にした創発セミナー（本誌P.13）と懇親会があり、和気藹々のうちに午後8時に一連の行事を終えました。

公益財団法人 大隅基礎科学創成財団  
理事 大谷 清

## 第7期研究助成採択者及び研究課題

### 基礎科学（一般）

氏名	所属	研究課題
青木 考	大阪公立大学 大学院農学研究科 応用生物科学専攻 教授	茎寄生植物アメリカネナシカズラの吸器形成開始における接触刺激受容機構
大久保 奈弥	東京経済大学 全学共通教育センター 教授	サンゴの一種をサンゴのモデル実験動物にするための生活史の解明とゲノム解析
大瀧 丈二	琉球大学 理学部 海洋自然科学科 生物系 教授	力学的形成体（メカニカル・オーガナイザー）の解明：チョウの色模様形成のメカニズムを探る
小柳 光正	大阪公立大学 大学院理学研究科 教授	原始的な多細胞動物・板形動物に着目した動物の光受容システムの起源の解明
戸谷 美夏	早稲田大学 理工学術院 国際理工学 センター 准教授	卵母細胞と母体のコミュニケーションを橋渡しする微小管の機能
福田 七穂	新潟大学 脳研究所 准教授	mRNA の非翻訳領域が担う遺伝子制御の機構と生理的役割
水多 陽子	名古屋大学 高等研究院 トランスフ ォーマティブ生命分子研究所 YLC 特任助教	植物の一对一受精を制御する雌雄細胞間シグナル伝達機構の解明
山岡 尚平	京都大学 大学院生命科学研究所 分子代謝制御学分野 准教授	花粉の生殖細胞分化と孢子非対称分裂の分子機構の解析

### 基礎科学（酵母）

氏名	所属	研究課題
中村 太郎	大阪公立大学 大学院理学研究科 生物学専攻 教授	分裂酵母胞子の形作りの分子メカニズム
野田 健司	大阪大学大学院 歯学研究科 教授	生体分子監視機構の実相
福田 智行	新潟大学大学院 医歯学総合研究科 機能制御学分野 准教授	脂質膜リモデリング因子によるオルガネラの動態と機能の制御

（敬称略・50音順）

## 第7期研究助成採択者からのコメント

東京経済大学 全学共通教育センター  
教授 大久保 奈弥

この度は大隅財団の研究助成者に選んでいただき、誠にありがとうございます。私は東京経済大学の一般教養に所属し、生物学の基礎を文系の学生に教えながら、サンゴの研究をしています。東経大に入った際、実験機器を置くところはないと言われたので、これ幸いと研究費で購入した機器を大学の許可を得て全て自宅に設置し、家で飼育するサンゴを主に用いて観察や実験をおこなっています（写真1）。顕微鏡は蛍光3台を含め計7台あり、昨年はついに中古の凍結マイクロトーム（注）が手に入って嬉しかったです。遠心分離器やセルカウンター（注）など実験機器は結構揃っていて、家でのんびりサスペンスを見ながら切片の作成や飼育生物の水換えをしたり、飽きたら犬の散歩や掃除をしたりとマイペースに過ごしています。この年末年始には水槽でサンゴが毎日産卵したので、夜中に起きては水槽を観察し、家事の合間に赤ちゃんを採取し、と慌ただしく過ごしていました。

このような暮らし方は、研究者の中では珍しいようです。私は講演をすることが多いのです



「サンゴは語る」大久保奈弥 著  
岩波ジュニアスタートブックス

が、その度に必ず「なぜ東経大?」「理系なら研究室を持つのがデフォルトでは?」と訝しがられます。確かに、自宅なので毒劇物を用いた実験ができないコストはありますが、大好きな生き物と24時間過ごせますし、自分のライフスタイルを守りながら論文も出せるというベネフィットが優っているので幸せです。



(写真1)

思えば、子供の頃から「変わっている」と言われていました。小学校では一番前の特別席によく座られ、当時の横浜で一番荒れていた中学では、ここに書けない家業からパイロットの子供まで、多様な友達と遊ぶのが日常でした。高校は学区内の進学校に入ってしまう、小中の友達と会う度に社会の格差に憤っていたのですが、何より人生を考えるきっかけとなったのが、同級生から「早慶受けるの当たり前だよ〜」と言われたことです。なぜ大学名で進路を決めるのか疑問に思い始め、皆で同じ方向に突

き進むのが気持ち悪くなり、授業をサボるようになりました。当然、単位が足りないので補講で卒業し、色々考えた末、立教大学の文学部 B 試験（小論文を重視する特殊な試験、現在は廃止）を受け「皆で一斉に受験勉強をするのは反対」と書いてドイツ文学科に入りました。

立教では一般教養の生態学が非常に面白く、生物学を学びたいと考え、卒業と同時に理転して東京水産大学の修士課程に入りました。サクラエビの研究で有名な大森信先生から与えられたテーマは「サンゴの移植」で、慶良間諸島の阿嘉島に滞在し、水中でサンゴを植えて増やす方法を開発するのです。その頃、サンゴの種苗生産を手伝う機会がありました。丸い卵がとても可愛らしく形を変えて、お花のような小さなポリプになる。その発生に魅せられた私は、色々なサンゴを採ってきては一人で産卵と発生を観察するようになりました。

博士課程は東工大に入りました。周りからは「何の意味があるの?」と言われながらも発生の観察を続け、博士号は移植サンゴの繁殖生態で取り、修了後はサンゴで分子生物学をやりたくて、無給ですが弟子入りのつもりで、サンゴの某研究室の補佐員になりました。しかし、フィールド調査での事故をうやむやにされたり、朝日新聞で特集された「リケジョがなくなる日・相談室編」の第1回（2022年）で取材された通りの被害を受けたりと、それはもう苦労の連続でした。当時はハラスメント委員会もありませんし、研究を諦めてもおかしくはない状況でしたが、研究を止めようとは一度も思わなかったのですね。とにかく実験が楽しくて、趣味でも良いから観察は続けよう。

そう思えたのは、いまは亡き両親のおかげです。母は満州からの引揚者、父は長野県小川村の農家の次男で、二人とも家の事情で子供の頃に親元を離れ、本当の貧しさや孤独を経験しました。そのせいか両親はいつも「何かしら食べてはいける」「世間の目や社会の価値観なんてどうでもいいから、自分が好きなことをして後悔のないように生きなさい」「苦労すればするほど人間として成長できる」と教えてくれました。だから不安もなかったのです。

そのうち「拾う神あり」で、東工大の竹中章郎先生が結晶作りで雇っていただきました。なぜか私は結晶がよくできます（先生談）。タンパク質が送られてくるとまず洗うのですが、嫌いなバフファー（注）が入ると液体の質感が変わるのですね。そんな時には「あ、ごめん」と液体に謝っていました。やはり私は変な人かもしれません。竹中研時代も年に一度のサンゴ産卵期には沖縄や高知へ行き、発生観察を続けました。

その頃、国内学振 PD（日本学術振興会のポスドク）に応募したら運良く受かって、京大の白浜臨海実験所へ移りました。長年の観察から、サンゴの発生過程の形が2つに分けられることに気づいたので、受け入れ教員の先輩に話したところ、「すごく面白い。分子系統解析の結果、何百種類もいるサンゴ（イシサンゴ目）は2つのグループに分かれると発表された（Romano &

Palumbi 1996, Science)。現在も皆がその2つに合う分類形質を探しているんだよ」と言うのです。

サンゴは波によって骨格の形を簡単に変えます。見た目の形で2つに分けることなど出来ません。ところが、私の研究からその差異が発生胚に現れていることが示唆されました。サンゴは年に1度しか産卵しないので、発生データをとるのは難しく、皆が気づかないのは当たり前です。学振の残り半分の期間でオーストラリア国立大学へ留学し、原腸形成に関わる様々な遺伝子の発現を調べたところ、2つのグループでは発現する時期がずれていました。そこで、学生時代からコツコツと15年の歳月をかけて調べた形から遺伝子までの全ての結果を合わせ、イシサンゴ目の下に2つの亜目を提唱しました。この論文は期せずして賞を貰いましたが、分類学者でない私には当時もそのインパクトが分からず、ぽかんとしていたのが正直なところでした。最近ではWoRMSという世界のデータベースでも2つの亜目名が accepted になったよとお祝いの連絡を貰い、大きな仕事になったものだと思っています。



私は自分の研究する生き物を保全することも大切だと考えるので、海洋生態系を本当に守るための活動もしています。私のHP(注)に全てまとめてありますが、例えば、辺野古大浦湾の米軍新基地建設をめぐる国と沖縄県の間での裁判では、県側の専門家として、サンゴ移植に関する国の主張が間違いである旨の意見書を提出しましたが、防衛省の資料を100以上読みこまねばならず、実験や英語論文執筆の時間が本当にとれませんでした。でも、研究者として社会活動をしたのに業績が出せないのは非常に悔しいので、私の14年間の社会活動、政治や裁判の流れ、サンゴ移植にまつわるメディア報道など、1970年代から起きた全ての出来事を合わせて、海洋保全政策に関する長い英語論文を書きました。文系の論文は言葉でも説得せねばならず、非常に頭を使いましたが、その分野で著名な雑誌に受理された時には感涙でした。

以上、私は普通の研究者とは違う歩みをしてきたのですが、研究者だからこそスタイルも多様で良いのかなと思います。ラボを持って、流行りのテーマで沢山業績を出すのはもちろん素晴らしいのですが、私の特性には合っていません。仕事は大方独りでやってきたので論文数も少ないですが、百年後に残る研究、自分が大切だと思う社会活動ができたので満足しています。

そしてこれからは大隅財団で選んで頂いたテーマに邁進します。特許を取りたいので詳しく書けずに申し訳ないのですが、子供の頃からサンゴをはじめ多種多様な生き物を自宅で飼育し、朝昼晩と一緒に過ごしてきたからこそ発見した内容です。サンゴは世界中で絶滅の危機に瀕していると言われますが、実は古生代から生き続けてきた生き物なので、環境変動に強い種はいます。サンゴをモデル動物にしたら研究者が増えるので、サンゴ礁生態系を“本当に”保全したい研究者も増えるかもしれません。成果が出るまでに時間はかかると思いますが、前述の研究や社会活動のように、手がけた仕事は必ず形にする性格なので、長い目で見守って頂ければ幸いです。

今後も今までと同じく、流行りにとらわれず、周りの評価を気にせず、自分の得意なこと、手先の器用さや生物を観察する力を使って、私にしかできないユニークな研究を焦らず楽しく追求していきます。

注：(編集者)

凍結ミトトーム：顕微鏡での観察に用いる試料を凍結し、極薄の切片にするための器具

セルカウンター：細胞の数や特性を高速で計測、解析する装置

バッファー：水素イオン濃度(pH)の変化を和らげる作用(緩衝作用)を持つ溶液

筆者のHP：<https://namiokuboanuwixsite.com/namiokubo/about-5>

### 3. 市民講座から

## 『生物はなぜ死ぬのか －ゲノム研究から考える生物の老いと死－』

東京大学定量生命科学研究所 教授  
大隅基礎科学創成財団 理事 小林 武彦



「生物はなぜ死ぬのか」は生物学の最大疑問です。進化の結果としてでき上がった生物はこんなに精巧に作られているのに、なぜわざわざ壊さなければならないのか。「死なない生物」になぜ進化しなかったか。それには老化や死が絶対に避けられなかった理由があるはず。一体、死が必要だった理由はなにか。

私は酵母を使って老化のメカニズムを研究している。不思議なことに壊れると酵母が元気になる遺伝子が存在する。生物を死なせる遺伝子がいくつかあることもわかっています。今日は(1)生物はなぜ死ぬのか、(2)人の老いとは何か、(3)老年的超越を目指しての順にお話したい。

#### (1) 生物はなぜ死ぬのか

およそ生物の寿命は異なるものの必ず死ぬ。短いのであれば酵母は2-3日、長いものではニシオンデンザメの500年、ヒトは50.7歳から84.3歳までで社会によって寿命が違うが、平均は73.3歳。ちなみに83.4歳は日本人だ。

同じ種で言うと体が大きい方が寿命も長い傾向にある。では人の場合も小柄な人は寿命が短いかといえば、確かに中肉中背の人に長寿が多いが、人の場合は多くは病気で死ぬので「病気になること」が長寿の条件と言える。

死には「死に方のパターン」が3つある。

- ①プログラムの死。カゲロウは成虫になって数時間ないし数十時間で死ぬ。生殖するだけなので口すらない。カブトムシなどの昆虫もキツカリ死ぬ。
- ②食べられて死ぬ。ネズミや魚類は食物連鎖の上位のものに食べられて死ぬ。アクシデント型とも言うべき死に方だ。
- ③食べられなくなって死ぬ。ホッキョクグマはアザラシを捕獲し、食べられなくなると死ぬ。老化型だが、病死ではない。

生き物の死は不条理に見える。死に方が違って、そもそもなぜ死ぬのだろう。

生物学では「なぜ」という疑問にぶつかり「進化」を考える。生物は進化によって存在してきた。世代を遡ると究極的には一つの細胞に行き着く。死とは何かを考える場合も、生き物を遡っていくと、一番最初にいた生き物が死ぬことから始まっている。

生物の誕生とされる38億年前にタイムトラベルすると、地球の熱水噴火口近くの化学反応でRNAやアミノ酸といった有機物が合成され、生き物の材料となった。ここからが奇跡、つまり進化のプログラムが始まって「変化」と「選択」が繰り返し起きていく。

最初にできたのはRNAだと考える研究者が多い。RNAはG、A、U、Cの4つの塩基が紐状につながった分子で、自己編集機能と自己複製機能を持つ。その機能によって偶然できたいろんなRNAの中には、たとえば高い複製機能を持つもの（仮にAと呼ぶ）ができると他のRNAは分解されてその材料になり、Aは「変化」してA'になる。材料になったものは「死」んだとい

うことになる。A'はA''になりA'''と連鎖していった非常に増えやすい「生命のタネ」になっていく。

超ご先祖様とも言うべきAが持つ遺伝情報をゲノムという。生物になる前の「生き物」はRNAでありDNAで、そこに書かれているゲノムは壊され、作り替えられ、選択されて進化していく。さらに膜に包まれ、袋ごと増えて細胞となり、多細胞になり、ヒトにつながっていった。つまり「変化」と「選択」の進化のプログラムの過程で生き残ったのがヒトということになる。

今でもこのプログラムは機能している。RNAと違って2本鎖のDNAはメッセンジャーRNAを使ってリボソーム(注)でタンパク質に翻訳されて体を作っている。DNAはRNAに比べて多少は壊れにくくはなっているものの、何しろ2メートルもの長さの鎖が100分の1ミリの細胞核の中にたたまれ収められているので、複製するとき切れたり、間違えたりすることがある。これが病気であり、老化であり、細胞死だ。

ヒトの遺伝病の中に思春期以降、急速に老化スピードが早くなる病気がある。ウェルナー症候群などの早期老化症がそれで、原因はゲノムが壊れやすく、修復がうまくいかないためとされている。2022年に「生物の寿命とDNAの壊れやすさ(変異)は逆相関にある」という興味深い論文がNatureに掲載された。それによるとDNAが壊れにくい生物ほど寿命が長い。ヒトは1年に60-70ヶ所しか変化しないが、ハツカネズミはその10倍以上の800個も変化する。

以上をまとめると、生物はなぜ死ぬか、それはゲノムが壊れるからだ、なぜ壊れるのか、それは壊れるようにできているから。壊れないと変化と選択が起きず、進化しないことになる。死は人生の終わりだが、進化の始まりでもある。死は結果ではなく、生命が存在する原因である。死ぬものだけが存在している、生き物は最初から死ぬようにできている、ということになる。

## (2) ヒトの「老い」とは何か

次に、頑張れば長生きできる、という話に移ろう。

日本は世界一の長寿国だ。昨年、史上2位の長寿119歳で亡くなった田中カ子さん、現在116歳の巽フサさんなど、現在長寿トップ10人のうち3人が日本人だ。100歳以上の日本人は私が生まれた59年前は150人ぐらいだったのが、今は9万人いる。

しかし戦後の日本人の生存曲線を見ると平均寿命は伸びたが、超高齢者の割合はほとんど変わっていない。2016年のNature論文でも1990年台から人の超高齢者の割合は延びておらず、ヒトの最大寿命は120歳程度と予測している。

「老い」はヒト特有の生理現象だ。野性の哺乳動物には「老後」はない。2017年のある論文によると子供を産めなくなった閉経後の寿命を「老後」とすると、閉経以降も生きるのは調査対象哺乳動物の中ではヒト以外にはシャチ、ゴンドウクジラしかいなかった。動物園などで飼われている動物は例外として、ゴリラやチンパンジーも子供が産めなくなったらすぐに寿命を迎えて死んでしまう。

ヒトとチンパンジーのゲノムの違いはわずか1.5%なのに、なぜヒトにだけ「老後」があるのか。何がきっかけになったのか。チンパンジーからヒトが別れたのは600万-700万年前といわれる。きっかけは体毛だ。ヒトは毛の抜けた、裸のサルだ。

ヒトは3歳までは1人では生きられない。ヒトの祖先は集団で暮らした。ヒトに老後がなぜできたかを進化的に説明する仮説に「おばあちゃん仮説」がある。たまたま長寿になる遺伝子を持ったヒトが現れ、彼女たちが子育てに貢献したため、その遺伝子を持つヒトが「選択」され、多数になっていったとする説だ。

祖母が元気で長生きな家庭ほど栄えると言われるが、ヒトの集団でも団結の中心に年配者がいる集団ほど栄えた。年配者には経験、知識があり、私欲が少ない。年配者のいる方がヒトの生き残りには有利だった。文明が高度化すればするほど年配者が存在する意味は大きくなり、集

団やヒトの寿命も伸びていくスパイラルが生じる。つまり人の「古い」は利己から利他への意識変化を伴った社会貢献のためにある。

### (3) 老年的超越を目指して

以上のように「古い」とはお役目があって生かされている存在だが、では年長者の幸せとはなんだろうか。

スウェーデンの社会学者トルンスタムが 1989 年に調査、分析したところによると、年長者の心理的特徴は次の 4 つにまとめられる。

- ①物質的、合理的な世界観から宇宙的、非合理的な世界観への変化。
- ②感謝の認識。他者に支えられているという認識と感謝の念が強まる。
- ③利他性。自分中心から他者を大切にする姿勢。
- ④自己肯定感。肯定的な自己評価、ポジティブな感情。

つまり年長者は十分な満足感と幸福感に浸され、死に対する恐怖も薄れていく。老年的超越とは幸福感に満ち溢れた心境に達するまで頑張っている、ということではないだろうか。

#### Q&A セッションでの小林教授のコメント

哺乳類の「限界寿命」を決めるものに拍動数 20 億回説がある。機械的組織としての心臓が消耗、劣化、老化する拍動数は 20 億回程度。ヒトの場合は 50 歳前後で 20 億回に到達する。ヒトは心臓に負担のかからない生き方をしているといえる。

など、いくつかの質問に回答した。

#### ■小林武彦氏のプロフィール■

1963 年横浜生まれ。九州大学大学院博士課程修了（理学博士）。米国ロシュ分子生物学研究所（製薬企業）、米国国立衛生研究所、基礎生物学研究所助教授、国立遺伝学研究所教授、東京工業大学教授（兼任）を経て、現職に至る。生物科学学会連合代表、日本遺伝学会会長などを歴任。日本学術会議会員（基礎生物学委員会委員長）。著書にベストセラー「生物はなぜ死ぬのか」（講談社現代新書）、「DNA の 98% は謎」（講談社ブルーバックス）、「寿命はなぜ決まっているのか」（岩波ジュニア新書）、等。近著に「ヒトはなぜ老いるのか」（講談社現代新書）。趣味は演劇鑑賞、浜辺の観察、山歩き。伊豆の海と箱根、富士山をこよなく愛する。

注：（編集者）

リボソーム：全ての細胞に存在する生体タンパク質合成を行う分子機械

（2023 年 8 月 26 日 第 7 期 市民講座より）

## 4. 創発セミナーから

### 『生化学に魅せられた 50 年 －豚の肝臓から細胞の死－』

大阪大学免疫学フロンティア研究センター  
特任教授 長田 重一



生化学に触れたきっかけは昭和 43 年（1968 年）、東大で受けた丸山工作教授の「遺伝子の分子生物学」（ジェームズ・D.ワトソン著）を使った講義。生物を分子の言葉で語れることに強い印象を受け、この世界に飛び込もうと決心した。大学院に進むときに東大医科学研究所の上代淑

人（かじろよしと）教授の研究室を希望、「研究室は満杯だ」と言われたが、「流しの上に木板を乗せた実験台でいいなら来い」と、なんとか入れてもらった。

与えられた仕事は、リボソーム（注 1）上でペプチド鎖を延長する因子を豚の肝臓から精製すること。米国でのウサギ網状赤血球を用いた研究の追試で、品川の東京食肉市場で新鮮な豚の肝臓を手に入れ、米国と同じ手法で実験したが、1年やってもうまいかない。ある時、この因子が不安定なことに気づき、工夫して安定化させると米国からの報告とは分子量の全く異なる分子が見つかった。修士2年の時だった。「他人の論文は著名誌に掲載されたものでも追試不能のことがある。50%の論文はジャンク?」、自分で考え、仕事をする事で良い答えが出せた経験は貴重で、以来、やみつきになった。

1977年に博士号を取り留学を考え、世界では組換え DNA 技術が開発され、cDNA(相補的 DNA、注 2)クローニングが注目され、生物学のやり方が変わろうとしていた。ぜひこの技術を学びたいと考え、上代先生に相談。先生の紹介でチューリッヒ大学のチャールズ・ワイスマン教授の研究室に1977年11月から。ワイスマン教授は毎朝8時「What's new, Dr. Nagata?」。

ワイスマン研究室では1978年からインターフェロン (IFN) を研究することになった。組み替え DNA 技術を使ってインターフェロン cDNA がクローニングできればこれを用いてインターフェロンを大量に供給できる。その頃、インターフェロンは抗ウイルス作用ばかりでなく抗がん作用も報告されヒトへの投与が試みられていた。世界中の研究者がその cDNA を単離しようと競っていた。ワイスマン研では最初、谷口維紹（ただつぐ）先生が担当されていたが、78年末に癌研に戻られたので、その後を私がやることになった。

インターフェロン産生細胞の mRNA を用いて cDNA ライブラリーを作成、このライブラリーからインターフェロン遺伝子を探す作業だった。センダイウイルスをヒト白血球に感染させて mRNA を調製、その mRNA から cDNA を作成し、大腸菌へ導入、2万個のクローンからなる cDNA ライブラリーを作成した。ついでインターフェロン遺伝子を持つクローンの同定作業が始まった。それぞれの大腸菌クローンからプラスミド DNA を調製、センダイウイルスで感染させた白血球からの mRNA と反応させた。インターフェロン遺伝子を持つプラスミドであればインターフェロン mRNA を結合するはずである。その mRNA を回収してアフリカツメガエルの卵母細胞に注射し、その培養液のインターフェロン活性を調べる。ワイスマン教授のアドバイスだった。

この作業を8ヶ月続け、いくつかの陽性クローンを同定した。そこで、その大腸菌から抽出液を調製すると、インターフェロン活性を示すものが見つかった。大腸菌がヒトインターフェロンを産生していた。忘れもしない79年12月24日、クリスマスイブだった。ダボスでクリスマス休暇を楽しんでいたワイスマン教授に報告すると彼は休暇から研究室へ直帰。正月返上で、大腸菌で産生されたインターフェロンの性質を解析、ヒト細胞で産生された分子と同等であることを確認した。ワイスマン教授は1月15日、ハーバード大学でセミナー、記者会見、その内容が翌日の New York Times の1面で報道された。論文を2週間で書き上げ、ロンドンの Nature 編集部を持ち込み、3月27日号に掲載された。

当時、インターフェロンは癌の magic drug と言われていた（決して Magic Drug ではなかったが、C型肝炎の治療に広く使われた）せいもあって、反響は凄まじく、週刊誌 TIME、News Week、LIFE（教授と私の写真が掲載）などに取り上げられた。すると数千人のがん患者から問い合わせが殺到した。ワイスマン教授は「薬として使えるようになるには何年もかかる」と丁寧に答えていた。サイエンスが社会に如何に大きな影響を与えるかを知り、またそれにどう対応するかを彼から学んだ。

1年後、大腸菌を用いてインターフェロンの大量生産、精製に成功、猿を使った実験を経て臨床試験へ。組み替えインターフェロンを臨床試験用に搬送しようとした前の晩、ワイスマン教授は私に、「明日の朝、ここで倒れていたら、搬送を止めろ」とつげ後、自らに注射した。

その自信と責任感に圧倒された。

1981年暮れ、約4年間の留学を終えて医科研に助手として戻った。日本ではまだ動物を使ったDNA組み換えをやる人がいない。チューリッヒと違って研究に必要な器具もお金もない。京都の国際会議でそのことを京都大学の中西重忠先生に愚痴ると「甘えるな、インターフェロンは君の仕事じゃない、ワイスマン教授の仕事だ。忘れろ。日本は皆何もなくて頑張ってる」と叱責され、それから必死で仕事をした。

当時、医科研の講師だった浅野茂隆先生と、がん細胞が産生する白血球を増やす因子(G-CSF)の研究を始めた。2年半かけてその遺伝子を同定、86年1月のNatureに掲載された。

86年11月、京大名誉教授早石修先生からのお誘いで、大阪バイオサイエンス研究所に移籍した。十分な研究費と10人近いスタッフを抱える研究部の部長。早石先生「長田君、好きなことをすればいい。ホームランを打つことだけ考えなさい。ヒットはいらない」。大きな転機だった。

その少し前から東京都臨床医学研究所の米原伸さんとインターフェロン受容体の研究を始めていた。インターフェロン受容体に対するモノクローナル抗体を樹立しようとしている過程で、抗体だけで細胞が死ぬ、という予想もしないことを見出し、その抗原をFasと名付けた。

数年後、ヒトFasをコードするcDNAを単離、これをマウス細胞に導入した。樹立された細胞を抗ヒトFas抗体で刺激すると、細胞は速やかに死滅した。細胞死にはネクローシス(壊死)の他に、プログラムされた死があることが知られていて、アポトーシス(apoptosis)と命名されていた。この過程では細胞は凝縮し、破裂することなく食細胞にとりこまれる。抗Fas抗体で死につつある細胞はアポトーシスに特異的な形状を持ち、また特異的なDNA分解が起こることから、「Fasはアポトーシスのシグナルを細胞に伝達する細胞膜タンパク質」と結論づけてCell誌に投稿、1991年掲載された。

新しい遺伝子が発見されると染色体のどこに存在するかに関心が向かう。マウスFas遺伝子を単離し、染色体の場所を探したところ、lpr(lymphoproliferation)変異を起こす遺伝子の近くにあった。lpr変異を持つマウスではリンパ球が異常増殖してリンパ節や脾臓が肥大し、自己免疫疾患を発症する。アポトーシスを起こすFasが機能しなかったらリンパ節や脾臓が肥大するのではないかと考え、東大医科研からlprマウスをもらって確かめると、予想通りFas遺伝子に変異が見つかった。

Fasは細胞を殺すためのシグナルを媒介する細胞膜タンパク質、受容体様の構造を持っている。それではFasに結合するリガンド(受容体に結合する分子)(Death Factor)があるはず。しかしどんな細胞がリガンドを発現しているかがわからず、模索していたところ、面識のないマルセイユのピエール・ゴールドスタイン博士から「Fasリガンドを用いて細胞にアポトーシスを引き起こしているかもしれない細胞を見つけた。興味あれば送る」というFAXが届き、即答。細胞を送ってもらった。その細胞からcDNAライブラリーを作成、FasリガンドcDNAをクローニングしたところ、この分子はTNF $\alpha$ (tumor necrosis factor、腫瘍壊死因子)に類似した分子であることを見つけた。この論文を1993年Cell誌に投稿した。10日後、査読結果のFaxがCold Spring Harbor研究所での『Cell Death』の国際会議に出席していた私のところに転送された。その会議に出席していたゴールドスタイン博士とコメントを見ながら硬く握手した。

1996年に大阪大学医学部に移り、アポトーシス時に活性化されるDNase(DNAを分解する酵素)の研究を始めた。アポトーシス時にはDNAがヌクレオソームの単位(180塩基対)に切断される。このアポトーシス特異的な現象を引き起こす酵素を探そうとしたが、不安定でなかなか精製できない。別の観点からアポトーシスのシグナルを調べていた大学院生がDNAの分解を阻害する因子が存在することを見つけた。この阻害因子は非常に安定で短期間に精製でき、この阻害分子を用いてDNaseを捕まえることができた。逆の発想、逆から攻めた成果だった。

DNA分解酵素(CAD: caspase-activated DNase)は通常の細胞で働いては困る。この酵素

はリボソームでの合成途上で、阻害因子と結合、阻害因子との2量体としてリボソームから遊離される。アポトーシスが起きるとカスパーゼというタンパク質分解酵素が活性化されて阻害因子を切断、自由になったCADが2量体を形成、働き出す。実に巧妙な仕組みである。しかもこのCAD2量体はハサミのような形を作り、そのことがDNAをヌクレオソーム単位で切断することにつながっていた。この論文は1998年1月1日号のNatureに掲載され、その年に発表された世界の全ての論文の中で最もよく引用された。FasからCADに繋がるアポトーシスのシグナル伝達は「Immunobiology」という教科書の表紙に取り上げられた。

サイエンスは突き詰めるほどわからない問題が出てくる。次に出てきた問いは、このDNA分解酵素CADの生理作用。CADをノックアウトしたマウスを作成し、このマウスから調製した細胞に試験管内(in vitro)でアポトーシスを誘導すると、どの細胞でもDNAの分解は起きず、この酵素がアポトーシス時のDNA分解を担う唯一の酵素であることが確認できた。ところが生体内(in vivo)ではどの組織でもCADがなくてもDNA分解が起きていた。

生化学を志す人間にとって、VitroとVivoの結果が違っていることは納得できません。組織を丁寧に観察すると、生体内ではアポトーシス細胞はマクロファージに貪食され、死細胞のDNAはマクロファージのリソソーム(注3)に存在するDNA分解酵素(DNase II)に分解されていた。実際、DNase IIの遺伝子を欠損させると、アポトーシス細胞のDNAが未分解のままマクロファージに蓄積、マウスは強度の炎症反応を引き起こし、生まれるや否や死滅した。

次に出てきた疑問は、「マクロファージはアポトーシス細胞の何を認識して貪食しているのか」。マクロファージの表面タンパク質に対するモノクローナル抗体のライブラリーを作り、その中からアポトーシスの貪食を抑える抗体を探し、その抗原を同定した。その結果、アポトーシス細胞の表面に“eat me”シグナルとして露出されるフォスファチジルセリン(PtdSer)を認識する二つの分子(Tim4とMFG-E8)を見出した。これら因子を欠損させると、アポトーシスを起こした細胞が貪食されなくなるなり、死細胞はネクローシスを起こして破裂、細胞内因子が遊離される。これが免疫系を活性化し、自己免疫疾患を引き起こすことも見出した。

それでは、アポトーシス細胞はいかにしてPtdSerを細胞の表面に暴露するのだろうか？脂質二重層からなる真核細胞の細胞膜で、PtdSerは内膜にのみ分布している。私たちはATP11CとCDC50Aからなる複合体をフリッパーゼ、PtdSerの細胞膜内膜での局在を維持する酵素として同定した。アポトーシス時にはATP11Cはカスパーゼによって中央部で切断、失活する。同時にXkr8と呼ばれる分子が、カスパーゼにより活性化されリン脂質の通り道を提供、速やかにPtdSerを内膜から外膜に移層、細胞上面に暴露する。

毎日10の9乗から10乗もの細胞がアポトーシスを起こして死んでいく。何がその死を引き起こし、死滅する細胞で何が起こり、なぜ死細胞だけ貪食されるのか、30年前は何もわかっていなかった。これらが今、ほとんど解明された。細胞膜の非対称性はアポトーシス過程ばかりでなく、細胞融合などさまざまな生物学的過程で崩壊、PtdSerが暴露される。アポトーシスの研究から発展した細胞膜リン脂質の研究は細胞死の研究だけでなく細胞生物学全般に影響を与えるものと考えている。

最後に私の恩師の先生方の言葉で講演を締めくくりたい。

上代淑人先生(1929-2011)

「full devotion in science , friendly atmosphere , continue excitement」

チャールス・ワイスマン教授(1931-)

「Enjoy science」

早石修先生(1920-2015)

「研究者は運、鈍、根。既成概念に囚われぬ鈍才の方が向いている」

「バカになれ、納得いくまで実験を繰り返せ」

### ■長田重一氏のプロフィール■

1972年東京大学理学部卒業、77年東京大学理学系大学院博士（医科学研究所・上代淑人教授）、スイス・チューリッヒ大学(Charles Weissmann 教授)に留学、東京大学医科学研究所助手、(財)大阪バイオサイエンス研究所研究部長、大阪大学医学部教授、京都大学医学研究科教授を経て現職

1994年 Emil von Behring Prize(ドイツ)、1995年 Robert Koch Prize(ドイツ)、Prix Lacassagne(フランス)、Debrecen Award(ハンガリー)、2000年恩賜賞・学士院賞、2001年文化功労者顕彰、2013年慶應医学賞などを受賞。2006年日本生化学会会長、2007年日本分子生物学会理事長、日本学士院会員、チューリッヒ大学名誉博士、Foreign Associate, National Academy, USA

注：(編集者)

- 1 リボソーム：生体タンパク質合成（mRNAの翻訳）をする分子機械
- 2 cDNA：細胞内のmRNAの相補的な配列を持つDNAのことで、cDNAの配列を調べることで、細胞内で発現している遺伝子について知ることができる。その中から目的の遺伝子を単離することをcDNAクローニングと呼ぶ。
- 3 リソソーム：さまざまな分解酵素を含む細胞内小器官

(2023年10月3日第7期第1回創発セミナー)

## 『柔らかい脳と硬い脳の不思議 - 子供とハエの脳から疾患まで -』

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻脳機能分野教授  
東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構副機構長  
大隅基礎科学創成財団 理事 榎本 和生



神経科学を米国で5年間研究する中で研究テーマを「脳の発達」と決めて帰国、以来15年にわたってヒトの脳とその発達を研究している。

ヒトの脳の構造基盤は1000億個の神経細胞（ニューロン）がシナプスを介して構築したネットワークだ。重さは1.2-1.4kgで体重の2%だが、体全体の20%のエネルギーを消費する。このアンバランスが特徴で、かつグルコース（注）を好む臓器だ。ヒトの脳内の1000億個のニューロンの間を繋ぐシナプスの数は50兆個、その結合（オンオフ）を「0、1」で制御すると10の15兆乗個という膨大な数の組み合わせになる。

ヒトの脳の大きさ（神経細胞の数）は生後、急激に増加し、小学校高学年ごろには成人と同等の大きさになり、加齢とともに萎縮し始める。このことはシカゴ大学のハッテンロッカー教授（故人、注）が多くの死後脳を電子顕微鏡で観察して明らかにした。

では神経細胞のネットワークはどう形成されるのか。これまでの教科書では神経ネットワークの形成は「コンピューターチップの配線ごとく、最初から決定論的に一つ一つ神経接続が決まっている」とされてきたが、ゲノム研究の進展でこの考え方は否定され、今日では「最初は大まかな回路構造ができて、その後、出生後の環境や経験に応じて不要な神経接続（シナプス）が除去されることにより最終決定される」と説明されるようになった。

ハッテンロッカー教授が大脳皮質を観察・分析したデータによるとヒト脳内のシナプスの数は生後6-12ヶ月が最大で、単位（1ミリ立方）あたりのシナプスの密度は生後10ヶ月あた

りて極大になる。つまりヒトの脳の個性、神経ネットワークの働きは遺伝要素を別にすると、生後 10 ヶ月あたりまでにどんな環境で育ったか、どんな経験に晒されたかによって最終決定される。

1 歳までの脳は幹細胞 (iPS 細胞) と同様に高いポテンシャルを持つ「多様性」を持つがその神経ネットワークには混線や脱線が多く含まれ、機能的には未成熟な状態にある。その後と与えられる摂動 (経験、環境) によって感覚入力を受けて脳の個性化、テイラーメイド化が誘導される。

それから小学校高学年の 10 歳あたりまでは、外界からの刺激に対して脳神経回路の再編が起こりやすい発達期 (臨界期、感受性期) で、「やわらかい脳」とも言うべき期間だ。それを過ぎて青年期以降は脳神経回路の再編が終わり、構造が決定される「かたい脳」の期間となる。もっとも「かたい脳」にも局所的には再編がありうる。ピアノや英語を習うのは 10 歳まで、と言われたが、今ではモチベーションと継続性さえあれば年齢に関係なく上達することが示されている。

なぜ生まれてくる時の神経回路が未熟なのか、については、回路を完全に作って外界に出すよりは、ある程度柔軟なものとして出しておいて環境に合わせて再編していく方がヒトの生存と生殖に有利だから、と考えられている。

ここからサイエンスの少し深い話に入っていく。

「やわらかさ」の秘密とはなんだろうか。1981 年ノーベル生理学・医学賞を受賞したヒューベルとウィーゼル (注) がネコの目の神経回路を分析して大きな発見をした。生後 5-10 週の子猫の時に眼を遮蔽すると弱視になるが、15 週を過ぎた大人のネコの眼を遮蔽しても弱視はおきず、正常なままだった。

ネコでは特に生後 3-4 週ごろに眼を遮蔽すると弱視が起きやすく、15 週を過ぎると起きない。ヒトでは 1 歳半ごろが感受性期のピークで 8 歳近くまで感受性期は続く。ただし両眼立体視や運動視では感受性期は異なる。

では何が起きているのだろうか。混線、脱線が残る発達期の視神経回路に光を当ててやると回路が整理されていく。つまり外から情報が入力されると神経回路を組み替え、再編する能力が発達期の脳神経回路には備わっている。これは眼だけではなく筋肉、運動神経ネットワークでも見られる。

生後の脳発達において不要な神経回路は経験依存的に刈り込んでいかれる。神経回路は機能的にドメインを作って必要なものを残し、いらぬものを切り離す能力を持っている。ではそれには統一的なルールが存在するのだろうか。

この疑問に対して「ヘブ則」(注) を提唱したのがドナルド・ヘブ氏だ。彼はシナプスが持つ「回路可塑性」というシンプルなルールで仕組みを説明した。しかし「ヘブ則」だけでは説明のつかないことも起きている。

そこで我々は、不要な神経細胞コンパートメント (軸索、樹状突起、シナプス) を選択的に除去する分子細胞メカニズムについてショウジョウバエ神経回路をモデルに研究した。

ショウジョウバエは幼虫から蛹 (さなぎ) を経てわずか 5 日で成虫になる。その変態期における回路再編を調べていく中で、カルシウム振動 (注) によって樹状突起が刈り取られていくことを研究室の金森崇浩君 (在スイス) が発見した。またシナプスの刈り込みを制御する因子として UBE3A という遺伝子を研究室の古澤孝太郎君が同定した。

この UBE3A 遺伝子に機能喪失変異が起きると発達障害アンジェルマン症候群が引き起こされることも分かっている。この症候群は 1-2 万人に 1 人 (日本はもう少し高頻度) の割合で

発症し、運動障害、言語障害、てんかんなどの症状で知られる。我々はさらに研究を進めて痛覚ニューロンが時空間的にどう制御されているか、に取り組んでいる。

#### ■榎本和生氏のプロフィール■

平成 9 年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了(薬学博士)、東京都臨床医学総合研究所・研究員、カリフォルニア大学ハワードヒューズ医学研究所・客員研究員、国立遺伝学研究所 新分野創造センター・独立准教授、大阪バイオサイエンス研究所 第一研究部門・研究部長を経て現職

平成 29 年 9 月 – 現在 世界トップレベル研究拠点プログラム「東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構」・副機構長(兼任)

日本生化学会奨励賞、文部科学大臣表彰 若手科学者賞、塚原仲晃記念賞(ブレインサイエンス振興財団)、テルモ財団賞

注(編集者)

- ・グルコース：果物や穀類に含まれ、自然界に最も多く存在する単糖類。日本語ではぶどうから発見されたためブドウ糖と呼ばれる
- ・ハッテンロッカー教授：Peter R.Huttenlocher(1931-2013),シカゴ大名誉教授。子供の脳がどのように発達するかを発見した神経科学者。発達認知神経科学の父とも呼ばれる
- ・ヒューベル：David H.Hubel(1926-2013)カナダ出身の米国の神経生理学者。
- ・ウィーゼル：Torsten N.Wiesel(1924-)スウェーデンの神経生理学者。1958 年、ヒューベルとともにハーバード大学医学部生理学教室でネコの大脳皮質視覚野からニューロンの電気活動を記録する中で本文中の発見をするなど、第 1 次視覚野の研究を神経生理学の中で最も進んだ研究領域にした功績が認められ、ノーベル賞受賞につながった
- ・ヘブ則：1940 年代にカナダの心理学者 Donald O.Hebb (1904-1985) によって提案された「ヘブ(ヘップともいう)の学習則(Hebbian Learning Rule)」。脳のシナプス可塑性に関する法則のこと。発達段階の神経系が環境に応じて最適の処理システムを作るために、よく使われるニューロンの回路の処理効率は高まり、使われない回路の効率は下がる現象を指す。
- ・カルシウム振動：カルシウムイオン濃度の変化が周期的に繰り返し引き起こされる現象。

(2023 年 12 月 19 日第 7 期第 3 回創発セミナー)

## 5. 近藤孝男先生を偲んで

近藤孝男氏(弊財団評議員、名古屋大学特別教授)

弊財団発足以来、評議員を務めていただいた近藤孝男氏が 2023 年 11 月 16 日、逝去されました。享年 75 歳。氏は生き物の体内で時を刻む時間生物学の世界的な権威で、生物時計の仕組みがタンパク質の機能に基づいていることを明らかにしました。2006 年朝日賞、2014 年日本学士院賞、2019 年文化功労者。

氏は 2018 年の財団主催「創発セミナー」で講演、財団 HP の「基礎科学の話」にエッセーを寄稿されるなど長きにわたって財団活動に貢献されました。ここに謹んでご冥福をお祈りすると共に故人を偲び、「24 時間を計るタンパク質の仕組みー概日時計の基本デザイナー」(2017 年 9 月基礎科学の話)をここに再録させていただきます。



## 『24 時間を計るタンパク質の仕組み － 概日時計の基本デザイン－』

地球に生息する生命は24時間周期の昼夜環境に合わせ巧みに生活しています。私たちは腕時計を携帯し毎日の生活に利用していますが、腕時計をもたない動物、植物、あるいはバクテリアもその細胞内に時計を持っていて、一日の生活をプログラムしています。この時計は概日時計（生物時計）と呼ばれますが、大変正確で温度が変わってもほとんど狂いません。生命活動が温度に大きく影響されることを考えると、これはとても不思議なことです。もちろん我々も概日時計をもっており、体の様々なはたらきや睡眠を正確に調節しています。

生命がいかにして地球の自転周期を細胞内に記憶し、24時間の温度に依存しない振動を発生するかという問題は、幅広い分野の研究者を魅了してきました。私たちは1992年に生物発光を利用したシアノバクテリアの実験系を開発し、3つの時計遺伝子*kaiA*, *kaiB*, *kaiC* (*kai*は回転から命名)を見出し、*kaiC*の発現が高等生物で提唱されていた遺伝子発現を基にした時計モデルと同様なものであることを示しました。しかし、次第にこのモデルでは安定した24時間の周期を説明することは困難であると考えようになり、この謎に迫るため主役だと思われた*KaiC*タンパク質の生化学的機能の解明を目指しました。その結果、2005年に3つの*Kai*タンパク質とATPを試験管内で混ぜるだけで温度に影響されない24時間リズムが発生することを発見し、概日時計を試験管内で再構成することに成功しました。驚いたことに、このタンパク質のリズムは大変安定で周期も温度補償され、細胞や個体の概日時計と同様な性質を持つことが明らかになりました。生きた細胞の機能だと思われていた概日時計の研究にとって、この発見はコペルニクス的転回であり、高等生物の時計研究にも非常に大きなインパクトを与えました。また、この成果は「時を刻む」というタンパク質の全く新しい機能を発見したもので、化学・物理分野の研究者にも注目されています。

では、*Kai*タンパク質はどのようにして24時間をきざむのでしょうか？主役の*KaiC*は二つのATP分解酵素(ATPase)から構成されています。ATPは「細胞内の通貨」といわれ、ほとんどの生命活動の直接のエネルギー源になる分子です。生命は様々なATPaseを使い、ATPを分解して生命活動のエネルギーを得ています。そこで私たちは*KaiC*の活性を測定してみましたが、その結果にもう一度驚かされることになりました。まず活性は極めて低く、日に10-15個程度のATPを分解するだけなのです。この活性は驚くほど低く（ほとんどゼロレベル）、機能を失った酵素のようですが、よく調べるとこの活性は温度の影響を受けず極めて安定です。さらに周期の変化した突然変異体の*KaiC*で調べると、この活性は概日時計の速さに比例していました。これはATPaseの活性が概日時計の特性（周期とその安定性）を決めていることを意味します。さらに重要なことはこの性質はリズムを発生していない*KaiC*のみで見られることです。これは*KaiC*はリズムを起こして時間を計っているのではなく、*KaiC*内部にその固有の性質として24時間を記憶していることを示しています。

*KaiC*のATPaseはどのようにしてこれを実現しているのでしょうか？これは概日時計のもっとも基本的な問題ですが、まだ良く判っていません。しかし、使われているエネルギー量では、通常の化学反応の組み合わせで24時間の振動を説明することはほとんど不可能で、まったく異なったメカニズムが必要なようです。最近の研究では*KaiC*の片方(CI)のATP分解エネルギーがその分子構造に複雑な歪みを生じ、自身のATP分解活性をメカニカルに抑制することで、安定した負のフィードバックが成立している可能性が検討されています(図)。これが実現すればタンパク質内部の歪みにバネのような仕組みが維持されるので、機械式腕時計のテンプのように温度や振幅に依存しない単振動のペースメーカーとして機能することが可能になります。しかし、このペースメーカーだけでは振動は早晚停止してしまい、24時間を憶えていてもそれを外に伝えられません。

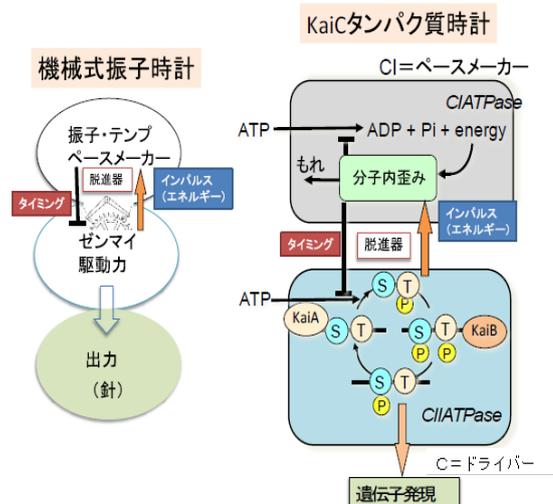


図 機械式振子時計とKaiCタンパク質時計のデザイン  
 実体は全く異なるがいずれもよく似たデザインで構成されている。詳細は本文参照のこと

そこでもう一つのATPase (CII) を使ってリン酸化サイクルを駆動し、これをペースメーカーとカップルさせることで安定した振動を発生、持続させていることが考えられます。KaiCのCII ATPaseはKaiAとKaiBが協働して、CIIの隣り合った2つのアミノ酸のリン酸化・脱リン酸化を順次繰り返しています。このサイクルの周期は当然温度や様々な環境の影響を受けるとは思われますが、その進行がCIのペースメーカーで制御されれば安定な周期となります。そして、このサイクルのどこかでCIがCIIからごくわずかな機械的エネルギーを受けることができれば、CIは自分の周期と同じ周期でエネルギーを獲得できますので振動を持続できます。

このようにすれば2つのサイクルは同じ周期で安定した振動を続けることができ、CIIも安定した周期を得て、様々な代謝活性を24時間周期で制御できます。つまり、二つの性質の異なる振動を組み合わせ、良いところ取りをしたこととなります。実は、こうした構成は機械式時計のデザインと同じで、カップリングのメカニズムは脱進器と呼ばれています。脱進器はガリレオが発見した等時性をもつ振子とそれより速い周期のゼンマイや錘による回転機構をつなぐわけですが、ホイヘンスやフック、さらにはその後の多くの時計技師が開発した仕組みにより、作用の方向を一方通行に限定し、作用時間もごく短時間とし、ペースメーカー（振子やテンプ）がゼンマイに駆動された回転機構を確実に制御しつつ、ごく僅かなエネルギーを確実に獲得して、自由な単振動を続けるように工夫されています。

このような仕組みがKaiCの中に可能でしょうか。その動きは原子レベルのわずかな動きでしょうから、具体的に解明するのはまだまだ時間がかかると思いますが、KaiCの数多くの変異体のなかにはこの機能に異常が持つと考えられるものが見つかっています。この変異体は周期が温度の影響を受けるのですが、周期は8-10時間となり、リン酸化サイクルも野生型のように停止期間は見られず、自由回転しているようです。こうした変異体の存在は機械式時計と同じような時計機構がタンパク質内に仕込まれていることを期待させるものです。

## 6. 科学大国・中国の秘密を垣間見る

～中国講演旅行を通して～

公益財団法人大隅基礎科学創成財団  
 理事 飯田秀利

「最近の中国における科学の発展は目覚ましい、反対に日本の科学の衰退は著しい」という主旨の報道をよく見聞きするようになった。この報道に接しても実感の湧かない人も多いかもしれない。しかし、表1はその現実を私たちに容赦なく突きつける。すなわち、Top 10% 補正論文数（引用頻度の高い順 [ほぼレベルの高い順に等しい] でトップ10%に入る論文の数）において、日本は1988-2000年で4位、2008-2010年で6位、2018-2020年で12位へと下がったのに対し、中国はそれぞれ圏外から2位へ、そして1位へと目覚ましい躍進を遂げた。このことは日本の論文の質が低下し、中国の論文の質が著しく向上し、遂には世界一になったことを示している。紙面の都合で表は示さないが、総論文数でも日本は減少の一途を辿っている。

表1 日本の科学の凋落と中国の科学の躍進を示すTop10%補正論文数の10年毎の推移

全分野	1998 - 2000年 (PY) (平均)			全分野	2008 - 2010年 (PY) (平均)			全分野	2018 - 2020年 (PY) (平均)		
	Top10%補正論文数				Top10%補正論文数				Top10%補正論文数		
	分数カウント				分数カウント				分数カウント		
国・地域名	論文数	シェア	順位	国・地域名	論文数	シェア	順位	国・地域名	論文数	シェア	順位
米国	30,710	42.1	1	米国	36,910	34.1	1	中国	46,352	26.6	1
英国	6,071	8.3	2	中国	9,011	8.3	2	米国	36,680	21.1	2
ドイツ	4,991	6.8	3	英国	7,420	6.9	3	英国	8,772	5.0	3
日本	4,369	6.0	4	ドイツ	6,477	6.0	4	ドイツ	7,246	4.2	4
フランス	3,609	4.9	5	フランス	4,568	4.2	5	イタリア	6,073	3.5	5
カナダ	2,842	3.9	6	日本	4,369	4.0	6	オーストラリア	5,099	2.9	6
イタリア	2,128	2.9	7	カナダ	4,078	3.8	7	インド	4,926	2.8	7
オランダ	1,814	2.5	8	イタリア	3,450	3.2	8	カナダ	4,509	2.6	8
オーストラリア	1,687	2.3	9	オーストラリア	2,941	2.7	9	...	...	...	...
スペイン	1,398	1.9	10	スペイン	2,903	2.7	10	日本	3,780	2.2	12

(文部科学省 科学技術・学術政策研究所ライブラリーより)

その原因はいろいろと考えられるが、本稿では、筆者が2023年6月に北京林業大学の教授から招待を受け、3つの大学で講演した時に、現地の大学教職員や大学院生との会話から垣間見られた中国科学の強さの根底の一端を紹介する。

**中国講演旅行について** 私は上記の教授から「植物に固有の機械受容チャネル」について、北京林業大学、河南大学（河南省開封市）、および西北大学（陝西省西安市）の3つの大学で講演するよう要請された。その理由は、私がこのチャネルの発見者だからである。ただ、ここでは紙面の都合で筆者の研究内容の説明は割愛するが、もし一言で言うのであれば、一般の人がほとんど想像もしたことのない植物の接触感覚とそのメカニズムの研究であり、その感覚センサーの発見は独創性が極めて高い基礎研究として、日本植物学会から学術賞を授与されている。

**北京林業大学で人材確保と研究支援体制を考える** 「林業大学」という名称から、林業に特化した単科大学と連想されがちであるが、林業学のみならず多くの理科系の学院（日本の学部に対応）、たとえば情報学、数理科学、工学など、および文系の人文社会科学、経済学などの学院のある総合大学である。この大学の規模は東京大学にほぼ匹敵する。私は生物科学・技術学院という部局で講演した（写真1）。この教授兼学院長が私を招聘したからである。



写真1 北京林業大学 生物科学・技術学院において、講演の直後に質問に答える筆者（2023.06.26）

この教授の研究費を具体的な金額まで私は知らないが、約10年にわたる高額の研究費を中国政府から獲得している。そのために数名のポスドクとほぼ同数の大学院生を安定的に雇っている。

「雇っている」と書いた理由は、中国も欧米諸国と同じように大学院生に給料を支払うからである。こうすることによって、優れた人材を大学が確保し教育している。その影響もあって、北京や上海にある大学では、学部卒よりも大学院卒の学生数が多い。また、教授ばかりではなく若手のポスドクたちも豊富な研究費を獲得している。余談ながら、今回の招聘における私への厚遇も、この豊かな研究費が可能にしたと思われる。

このような安定的な研究費の支給と大学院生への待遇の良さが、中国科学の発展の一因になっていることは間違いなからう。

同教授による本招聘以前の招聘の時、中国を素晴らしい思ったことがある。それは、研究支援体制の充実である。この教授は中国科学院・植物学研究所の教授も兼任していた。この研究所の機器はただ単に最新のものばかりであるだけでなく、専任のオペレーターが付いていた。

しかもこのオペレーターは博士号取得者（つまり研究経験者）である。したがって、特定の研究機器に精通していない研究者・大学院生も最高のテクニックで機器を活用できることになる。一方日本では、「選択と集中」という尤もらしい制度によってごくごく限られた研究者に配分されたお金で買われた最新鋭の高額機器は、その研究者の配下の人だけが使え、しかも精通している人はまずいないので、十分に活用されることなく数年も経てば誰も使わなくなる粗大ゴミと成り果てる。研究費配分の「選択と集中」の是非はもっと日本で真剣に議論されるべきである。

**河南大学で大学院生の成長を考える** この大学は古都開封市にある。同大学薬学部の准教授の一人は、私の研究室に客員研究員として在籍したことがあるので、講演日の前夜に彼女が指導する約10名の大学院生も含めて夕食会を開いてくれた。大学院生は英語を話せる人がほとんどであったが、とてもシャイであった。このシャイな様子は数十年前の日本の学生を想起させ、何となく自分のことのように懐かしさを感じた。私が日本や欧米の国際学会で会ったことのある中国人研究者は、シャイなところは全くなく、自信に満ちて堂々としている人ばかりなので、どのようにしてこのシャイな学生が自信に満ちた研究者に育つのだろうかと考えさせられた。その答えはまだないが、想像するに、大学院教育により変貌をと遂げるのか、または大学院学生が多いのでその中の一部の人だけが台頭してくるのかのどちらかであろう。私の講演後の質問は的を射ているものが多かった。

**西北大学で再び研究支援体制に感心する** この大学も同じく古都である西安市にあり、歴史のある大学である。この大学で驚いたのは、大学教員数：大学院生数の割合である。日本の場合、非常に恵まれている大学院でもその比はほぼ2:1である。西北大学の生命科学部の場合、大学院生160名と聞いた時、読者の皆様は教員数が何人だと思うであろうか。日本ならば多くても80名、普通ならば30名程度と答える人が多いのではないかと思われる。ところが実際には150名とのこと。ほぼ1:1である。この大学院生数に対する教員の多さは、この大学で大学院生は教員から手厚い指導を受けられることを示唆している。この大学での講演でも、大学院生は澆刺としていて、彼らの科学に対する熱意を感じることができた（写真2）。

教員の多さに加えてもう一つ驚いたことがある。この大学と同様に国家重点大学の一つで同市内にある長安大学には、私の親しい友人で中国科学院の大学院で博士号を取った人がいる。彼は現在若くして図書館の技術部門長として働いているが、その図書館には50名のスタッフのうち博士号取得者は16名いるとのことであった。つまり、同大学の研究者や大学院生は、専門的な著書やデータベースを探したい時に、より専門性の高いサポートを受けられることが保証される。今日の生物学科学分野では、これらから得られる情報は、研究者の思考に多大の影響を及ぼすので、高いレベルの研究の実施と論文の執筆に欠かせない。



写真2 西北大学での講演直後のホスト教授とその指導学生との集合写真（2023.06.30）

以上の2つのことから、中国科学の底力を見る思いがした。このことも私が感心したことではあるが、私がもっと感心したことは、私が会った研究者や大学院生はそれを誇るでもなく研究教育に精一杯取り組んでいる、という姿勢であった。この姿勢は中国が真に科学大国であることを表出している。

1,400年ほど前に遣隋使や遣唐使を送って日本が文化や政治制度を中国から学んだように、今は科学推進制度を中国から学ばなければならない時が来ているのかもしれない。

## 7. 財団からのお知らせ

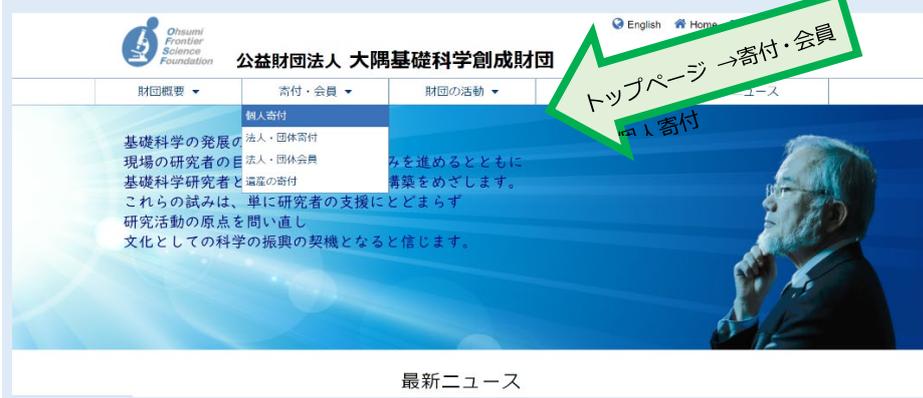
定期的にご寄付  
いただけます！

～いつも大隅基礎科学創成財団を支えてくださる皆様へ～  
個人の方は、1回の寄付に加えて、**クレジットカード決済による定期的なご寄付**  
**(毎月または年1回)**も受け付けております。毎月1,000円以上から、ぜひ継続的なご  
支援で財団の活動を支えてください。

1回のご寄付、定期的なご寄付のお申込みは、  
大隅基礎科学創成財団ホームページ <https://www.offs.or.jp> から  
簡単にお手続きできます。

大隅財団

検索



ご不明な点のある  
方、今後のニューズ  
レター送付不要の方  
は、**045-459-6975**  
にお電話、または  
[info@offs.or.jp](mailto:info@offs.or.jp) に  
メールにてお気軽に  
ご連絡ください。

### あとがき

今号は財団第6期の決算と活動の概要や第7期助成贈呈式、市民講座、創発セミナーの報告に加えて、第7期助成者の中から大久保奈弥さんがご自身のユニークな研究と研究スタイルを紹介したエッセー、飯田秀利財団理事が躍進著しい中国の大学を訪問、講演・交流したレポートをそれぞれ寄稿していただき、多彩な内容になりました。

基礎科学の大切さと基礎科学研究者の支援を広く訴えるため、昨年も大隅理事長以下、財団関係者が様々な場やメディアに登場しました。大隅理事長による日経感染症会議での基調講演、日経紙面での栗原権右衛門日本電子会長との対談(4回連載)、Yahoo『ビジネス+IT』コラムへのインタビュー連載(第1回は小林武彦理事)などがそれで、今年もさらに支援の輪を広げるためのさまざまな活動をしていきます。皆様の一層のご支援、ご協力をお願いいたします。

最後に能登半島地震と津波、液状化等で大きな被害を受けられた地域の1日も早い復興を祈念しています。

(大谷)



〒226-8503  
神奈川県横浜市緑区長津田町 4259 S2-16  
公益財団法人 大隅基礎科学創成財団  
TEL: 045-459-6975  
FAX: 045-459-6976  
E-mail: [info@offs.or.jp](mailto:info@offs.or.jp)  
URL: [www.offs.or.jp](http://www.offs.or.jp)

発行責任者 大隅良典

