

明治大学現象数理学共同研究集会

生物学・化学・数理科学から 見抜くリズム現象



中村 孝博 (明治大学 農学部)、末松 J. 信彦 (明治大学 総合数理学部)

プログラム

3月1日(金)

13:00-13:05 開会あいさつ: 中村 孝博(明治大学)

「分子レベルのリズム現象と数理的基礎」

13:05-13:15 *Discussion Leader.* 末松 J. 信彦(明治大学)

13:15-13:45 小川 知之(明治大学)
「リズム現象が数学にもたらしたもの」

13:45-14:15 瀧ノ上 正浩(東京工業大学)
「化学振動反応の制御のためのドロップレットマイクロ流体デバイス」

14:15-14:45 吉種 光(東京大学)
「哺乳類における概日時計の分子研究」

14:45-15:15 望月 敦史(京都大学)
「化学反応システムの応答と分岐をネットワークの形だけから予測する」

「細胞レベルのリズム現象」

15:50-16:00 *Discussion Leader.* 中西 周次(大阪大学)

16:00-16:30 八木田 和弘(京都府立医科大学)
「哺乳類細胞の概日制御システムの成立プログラム」

16:30-17:00 三枝 理博(金沢大学)
「哺乳類中枢概日時計の神経メカニズム」

17:00-17:30 雨宮 隆(横浜国立大学)
「細胞の代謝振動と同期現象」

17:30-18:00 伴 貴彦(大阪大学)
「金属の種類を識別する界面振動現象」

3月2日(土)

「個体・環境レベルのリズム現象」

10:00-10:10 *Discussion Leader.* 徳田 功(立命館大学)

10:10-10:40 福田 弘和(大阪府立大学)
「植物工場における概日時計の科学と技術」

10:40-11:10 中村 渉(長崎大学)
「生体リズムを制御する体内時計神経回路機構」

11:10-11:40 吉村 崇(名古屋大学)
「脊椎動物の季節のリズム」

11:40-12:10 郡 宏(東京大学)
「体内時計と時差ボケを巡る数理と実験の協働研究」

12:10-12:15 閉会あいさつ: 山口 智彦(明治大学)

「分子レベルのリズム現象と数理的基礎」

Discussion Leader: 末松 J. 信彦(明治大学)

- 小川 知之(明治大学)
「リズム現象が数学にもたらしたもの」
- 瀧ノ上 正浩(東京工業大学)
「化学振動反応の制御のためのドロップレットマイクロ流体デバイス」
- 吉種 光(東京大学)
「哺乳類における概日時計の分子研究」
- 望月 敦史(京都大学)
「化学反応システムの応答と分岐をネットワークの形だけから予測する」

数理で繋がる化学リズムと生物リズム

末松 J. 信彦

明治大学総合数理学部現象数理学科

明治大学先端数理科学インスティテュート(MIMS)



リズム現象は生物によくみられる特徴的な現象の一つであると同時に、無生物系でもよく認められる現象である。身近な例を挙げると、振り子や鹿威しなど、簡単にリズム現象を刻む現象を思い浮かべることができる。では、これらの無生物系にみられるリズム現象と生物に現れるリズム現象の間に、何か共通点はあるのだろうか。本研究会では、様々なリズム現象の専門家を集めて、それぞれの現象の仕組みを理解することで、リズム現象の統一的な理解につなげたいと考えている。

最初のセッションでは、分子レベルの挙動にフォーカスを絞って、リズム現象の基礎となる知見を共有することを目指す。小川先生から、数理の立場で見たリズム現象について、歴史を振り返りつつ説明していただく。続く瀧ノ上先生からは、無生物系の化学反応に現れるリズム現象の仕組みについて紹介していただき、さらにその応用例についてもご説明いただく。吉種先生からは、生物リズムの代表例である概日リズムについて、分子的な立場から理解するアプローチについて紹介していただく。最後に、望月先生からは、生物に限らず、化学反応ネットワークから系全体の振る舞いを理解する新しい数理アプローチについて紹介していただく。これらの多方面からのアプローチをいかにして統合し、深い理解へとつなげていくべきかというのが今後の研究の課題である。

その一助とすることを目指して、ここでは、Belousov-Zhabotinsky (BZ)反応と呼ばれる代表的な化学振動反応を紹介する。BZ 反応は酸化還元反応の一種であるが、条件によっては溶液の酸化還元電位が時間周期的に振動する現象が現れる。まさにリズム現象である。無生物系で、ビーカーの中で起こる化学反応のリズムであるため、生物の体内の現象と比べれば単純であるが、それでも複雑である。この BZ 反応でどのような仕組みでリズムが生まれるのかを概観することで、このセッションで行われる専門的な内容の講演をつなげることができれば幸いである。

【参考文献】

[1] 「非平衡系の科学III 反応・拡散系のダイナミクス」、三池秀敏、森義仁、山口智彦(著)、講談社サイエンティフィク

リズム現象が数学にもたらしたもの

小川知之

明治大学総合数理学部



電気通信分野のパイオニアである Balthazar van der Pol は Phillips で働きながら 1920 年代に、三極管電子回路でリミットサイクル振動を作ること成功した。その数理モデルがよく知られる van der Pol 方程式(以下 VP)で、リミットサイクルの存在を理論的に示した。また、これを通して弛緩振動理論も発案した。すなわち、リミットサイクルの実験・モデリング・解析を、初めて、しかもほぼ並行して、行ったと言える。

もともと電子回路での心臓モデル構築することを目指して作られたということもあり、VP 方程式はその後他の非線形振動現象モデルの雛形ともなり、力学系理論の発展を促して来た。実際、電気回路だけでなく、化学反応・生理現象から社会科学や経済学に至るまでそこに現れる振動現象解明の礎となっている。そこで、本研究集会の冒頭に、1920 年代以前の力学系理論がどのようなものであったのか考慮しながら、van der Pol の仕事を振り返ってみたい。

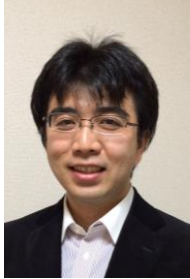
【参考文献】

- [1] Jean-Marc Ginoux, Christophe Letellier. Van der Pol and the history of relaxation oscillations: toward the emergence of a concept. *Chaos*, American Institute of Physics, 2012, 22, pp.023120.
- [2] D. Aubin & A. Dahan, Writing the history of dynamical systems and chaos: Longue durée and revolution, disciplines and cultures, *Historia Mathematica*, 29, 2002, 273-339.
- [3] Van der Pol B. Relaxation Oscillations I. *Phil. Mag.*, 1926, v. 2, 978– 992.
- [4] VanderPolB. The nonlinear theory of electric oscillations. *Proc.IRE*, 1934, v. 22, 1051–1086.

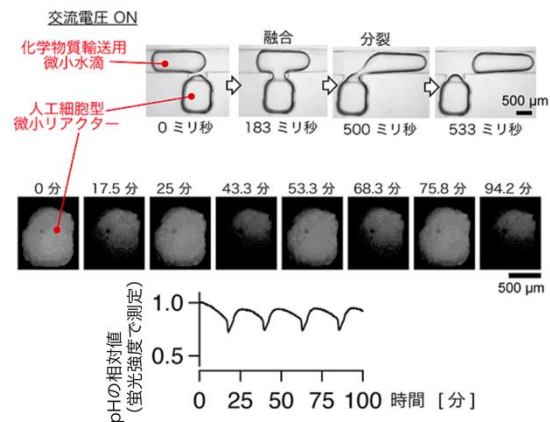
化学振動反応の制御のためのドロプレットマイクロ流体デバイス

瀧ノ上 正浩

東京工業大学 情報理工学院



生命システムには、心筋細胞の拍動や細胞の概日リズムなど、振動が関わる現象は数多く見受けられる。このような現象を人工的に再現し、高度な情報処理機構を備えた人工細胞[1]を構築するという研究は、生命現象の解明のためだけでなく、細胞を模倣したバイオチップの開発などの工学的な目的のためにも注目されている。本発表では、マイクロ流路を用いて、細胞を模倣したシステムを構築するための基礎となるような液滴内での化学振動反応の制御システムに関する研究を報告する[2][3]。液滴等の微小空間に振動反応を閉じ込めてしまうと、化学物質の供給も散逸も止まってしまうため、基本的には *damped oscillation* しか実現できない。そこで、化学物質の供給と散逸を実現するために、物質を流入出させる別の液滴を動的に融合分裂させるシステムをマイクロ流体デバイスを用いて構築し、*limit cycle oscillation* を可能にした。また、画像処理を用いて流路中での液滴の位置を判定しながら、パルス電圧による融合の頻度を精密にコントロールできるため、アルゴリズムで書ける関数系であれば、ほぼ任意の速度の化学物質の流入出を実現できるようになった。これをもとに、pH 振動反応を精密に制御したり、自動フィードバックシステムを構築したり、さらには応用して細菌の培養システムへ応用した。このような融合分裂による栄養供給は *protocell*[4]にも通ずるものがあると考えている。本発表では、本システムの原理と実例を報告する。



【参考文献】

- [1] M. Takinoue, S. Takeuchi, “Droplet microfluidics for the study of artificial cells”, *Anal. Bioanal. Chem.*, 400, 1705-1716 (2011).
- [2] H. Sugiura, M. Ito, T. Okuaki, Y. Mori, H. Kitahata, M. Takinoue, Pulse-density modulation control of chemical oscillation far from equilibrium in a droplet open-reactor system, *Nature Commun.*, 7, 10212 (2016).
- [3] M. Ito, H. Sugiura, S. Ayukawa, D. Kiga, M. Takinoue, A Bacterial Continuous Culture System Based on a Microfluidic Droplet Open Reactor, *Anal. Sci.*, 32(1), 61-66 (2016).
- [4] J. W. Szostak, D. P. Bartel, P. L. Luisi, Synthesizing life. *Nature* 409, 387-390 (2001).

哺乳類における概日時計の分子研究

吉種 光

東京大学 大学院理学系研究科



「眠らない街」という言葉が象徴するように光に溢れる現代社会の環境変化に伴い、睡眠障害や高血圧、メタボリック症候群を含む生活習慣病など現代人特有の疾病が急増し、我が国ではその原因究明と対策が急務である。現代病ともいえるこれら多くの疾病は、体内時計の攪乱に起因する可能性がマウスモデルなどで示され、外部環境と体内時計とのずれを正確に理解してコントロールする必要に迫られている。1 日周期で繰り返す生理機能リズムは、生物が地球環境の 24 時間サイクルに適応して獲得した生体システムであり、このリズムを生み出す機構は概日時計 (circadian clock) と呼ばれる。哺乳類では、さまざまな組織において特徴的な遺伝子にリズム性が見られ、約 43% もの遺伝子は全身のどこかの臓器においてリズム的に発現していることが報告されている。このような大規模な転写制御リズムにより、概日時計は代謝、発癌、肥満、免疫、高血圧、老化、記憶形成、など様々な生理現象や病態と密接に関連している。しかし、それぞれの機能出力について分子レベルでの理解を深め、応用するといった視点での基礎研究は立ち遅れている。

概日時計は、恒常条件でも安定に自律振動する頑強性と、環境の変化に応答して位相制御する柔軟性を兼ね備えている。分子レベルでは、一群の時計遺伝子を介した転写・翻訳のフィードバックループが概日時計の基本骨格となっている。転写因子 CLOCK と BMAL1 が DNA 上の時計シスエレメント E-box に結合すると、その近傍の遺伝子が転写活性化され、転写・翻訳された PER や CRY が核内に移行して CLOCK-BMAL1 複合体と相互作用することにより、自身の転写促進活性が抑制される。このシンプルなフィードバック制御が 24 時間という長い時間を安定に刻み続けるために、さらには時計が環境のサイクリックな時刻情報(明暗サイクルなど)を取り込んで同調するためにも、時計タンパク質の翻訳後制御は中心的な役割を果たすと考えられている。本研究会では、時計振動において中心的な役割を担う CLOCK と BMAL1 のリン酸化リズムに始まり、ゲノムワイドな転写リズムを生み出す分子的な仕組みについて概説したのちに、最近の我々の研究成果を紹介する。

【参考文献】

- [1] Terajima H, Yoshitane H* (* Co-correspondence), Ozaki H, Suzuki Y, Shimba S, Kuroda S, Iwasaki W, Fukada F.* (2017) ADAR1 catalyzes circadian A-to-I editing and regulates RNA rhythm. *Nat. Genet.*, 49: 146
- [2] Imamura K, Yoshitane H* (* Co-correspondence), Hattori K, Yamaguchi M, Yoshida K, Naguro I, Ichijo H and Fukada Y.* (2018) ASK family kinases mediate cellular stress and redox signaling to circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 115: 3646

化学反応システムの応答と分岐をネットワークの形から決定する

望月 敦史

京都大学 ウィルス・再生医科学研究所／理化学研究所 望月理論生物学研究室



生体内で働く無数の化学反応は連鎖的につながり、ネットワークを形成することが知られている。このシステム全体のダイナミクスから細胞の生理機能が生まれ、さらに反応を司る酵素の量や活性が変化することで生理機能の調節が行われるのだ、と考えられている。しかし、ネットワークに基づく化学反応系の合理的理解は、これまでほとんどなされてこなかった。

我々は、化学反応ネットワークの構造だけから、酵素の量や活性が変化したときのシステムの応答を予測する数理理論 (Structural sensitivity analysis) を構築した。その結果、(1-1) 酵素の変化に対する化学反応系の定性的応答 (増加 or 減少 or 変化なし) が、ネットワークの形だけから決められること、また (1-2) 酵素の変動に対する応答の範囲は、ネットワーク上の限られた部分にとどまることを発見した。そして、(1-3) これらの特徴的パターンを説明する、一般的な原理「限局則」を証明した。ネットワークの任意の部分構造に含まれる、分子種の数、反応の数、ループ構造の数が、ある簡単な算術条件を満たしているとき、その部分は「緩衝構造」となる。つまり、構造内の反応に与えられた変動の影響は、内部のみにとどまり、外部の濃度や反応には全く影響を与えない。

さらに、ネットワークの構造情報だけから、化学反応システムの定常解の分岐解析が可能であることを明らかにした (Structural bifurcation analysis)。(2-1) 反応ネットワークを緩衝構造に基づき部分構造に分解し、それぞれの構造が分岐を生じる条件の積として、ネットワーク全体の分岐条件を与えることができる、(2-2) それぞれの部分構造に対し、分岐を誘発するパラメータを含む反応を、ネットワーク上で決定できる、(2-3) それぞれの部分構造が分岐条件を満たしたとき、分岐挙動を示す物質をネットワーク上で決定できる。

これらの理論は、ネットワークの部分構造だけで化学反応系の振る舞いを決定できるため、複雑な生命システムを解明する上で強力な手段になりうる。中心代謝系などの複数の生命ネットワークに適用した例を紹介する。

【参考文献】

- [1] Mochizuki A., and Fiedler B. (2015) Sensitivity of chemical reaction networks: a structural approach. 1. Examples and the carbon metabolic network. *J. Theor. Biol.* **367**, 189-202.
- [2] Okada T. and Mochizuki A. (2016) Law of Localization in Chemical Reaction Networks. *Phys. Rev. Lett.* **117**, 048101.
- [3] Okada T. and Mochizuki A. (2017) Sensitivity and Network Topology in Chemical Reaction Systems. *Phys. Rev. E* **96**, 022322.
- [4] Okada T., Tsai J.-C. and Mochizuki A. (2018) Structural bifurcation analysis in chemical reaction networks. *Phys. Rev. E* **98**, 012417.

「細胞レベルのリズム現象」

Discussion Leader: 中西 周次(大阪大学)

- 八木田 和弘(京都府立医科大学)
「哺乳類細胞の概日制御システムの成立プログラム」
- 三枝 理博(金沢大学)
「哺乳類中枢概日時計の神経メカニズム」
- 雨宮 隆(横浜国立大学)
「細胞の代謝振動と同期現象」
- 伴 貴彦(大阪大学)
「金属の種類を識別する界面振動現象」

リズム現象研究への新たな期待

中西 周次

大阪大学・太陽エネルギー化学研究センター



私は、学位取得から数えて 20 年弱の研究者としてのキャリアを有します。キャリア前半は電気化学系におけるリズム現象の研究を、後半は環境・エネルギーの化学に関する研究を主として行ってきました。これらはその内容が互いに全く異なることもあり、私が進めてきた後半の環境・エネルギー研究の中に、リズム現象研究に関する前半のキャリアの痕跡は認められません。でも、その痕跡が表出していないだけで、ベースとなる思考過程には前半のキャリアが大きく影響していました。いや、むしろ、こうした“独特の”思考過程をベースにすることで、新しい環境・エネルギー研究を展開できるはずだと信じ、意図的にそうしていたのかもしれませんが。

ところが最近、このように環境・エネルギー研究を進める中で、思考過程の中だけでなく、現実の実験結果としてリズム現象に出会う機会が増えてきました。重要なことに、これらの例においては、「リズムを刻む」という現象そのものに環境・エネルギー観点から重要な本質が潜んでいます。例えば、究極の次世代二次電池として期待されているリチウム空気電池において、その放電電圧がリズムを刻むことを見出しました^[1]。放電電圧がリズムックであること自体に実用的意味はありませんが、そのリズム現象の機構解明を通して放電容量を向上させる要因を突き止めることが出来ました。また、シアノバクテリアを用いた光合成エネルギー変換の研究では、細胞内レドックスが恒常条件において概日リズムを刻むことを明らかにしました^[2,3]。最近では、このレドックスリズムが活性酸素除去、ひいては光合成生物の生育に影響することを示唆する結果も得られています。

こうした経験を通して、リズム現象研究を通して単に **Inspire** されるだけに留まらず、環境・エネルギー問題の解決に直接的に資するリズム現象研究があり得る、と今では確信するに至っています。学際的であることがリズム現象研究の一つの特徴でもあり、上と同じことは、環境・エネルギーだけでなく他の研究分野にも広く当てはまるものと思われます。リズム現象そのものには必ずしも関心がない研究者も積極的にリズム現象を研究する、そうした構図も十分に成立するのではないのでしょうか。従来型の異「分野」交流に留まらず、異「価値観」交流を促すところがリズム現象研究の最大の魅力であり、本シンポジウムをきっかけに新しい価値創造の機運が高まることを期待します。

【参考文献】

1. *Nature Communications*, **10**, 596 (2019). (Editor's Highlights)
2. *Plant and Cell Physiology*, **56**, 1053-1058 (2015). (Highlighted)
3. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 2208-2211 (2014). (Hot paper)

哺乳類細胞の概日制御システム成立プログラム

八木田 和弘

京都府立医科大学大学院医学研究科統合生理学



「概日時計」による概日リズム制御系は、地球の自転周期に伴う環境変化へ生体機能を適応させるチューニング・システムである。概日時計は、バクテリアから哺乳類および高等植物に至る、ほとんどの生物が普遍的に有している生命機能であり、朝や夜が来るのを予測することで先んじて生体機能を変化させる。来たるべき外界の自然環境変化に内部環境を能動的に適応させる概日時計は、際立った特性をもつ生命システムとして生物学的にも医学的にも想像以上の広がりを持つテーマとなってきた。事実、環境周期との不適合は様々な疾患リスクと

関連することは指摘されており、現代社会が抱える喫緊の課題となっている。

哺乳類の概日リズムの中核は視床下部にある視交叉上核(SCN)であるが、我々はこれまでに、線維芽細胞などの培養細胞でも視交叉上核と同様の概日時計が備わっていることを示し、個々の細胞レベルでの概日時計制御系が果たす役割について検討を進めてきた。その結果、多能性幹細胞であるES細胞などを用い「概日時計は細胞分化と密接に関連する」という新たな事象を発見した。さらに最近、ES細胞の系で見出した分子機構が、マウス個体発生においても共通して機能することを突き止め、これまであまり知られていなかった哺乳類における概日時計成立過程の理解を推し進めた。

本シンポジウムでは、これまで我々が進めてきた概日時計成立機構の解明に向けた研究を概説するとともに、環境周期との関係性から概日リズム制御系を改めて捉え直す新たな取り組みを紹介したい。

【参考文献】

- [1] Umemura Y, et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114, E7479-7488, 2017.
- [2] Umemura Y, et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111, E5039-48, 2014.
- [3] Inada Y, et al, *FEBS Lett.*, 588, 459-465, 2013.
- [4] Yagita K, et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 3846-3851, 2010.
- [5] Yagita K, et al, *Science.*, 292:278-81, 2001

哺乳類中枢概日時計の神経メカニズム

三枝 理博

金沢大学 医薬保健研究域 医学系 統合神経生理学



我々の行動や生理機能のほとんどが概日(サーカディアン)リズムにより調節されるため、その変調により不眠、肥満、気分障害、心筋梗塞、がん等、さまざまな健康障害・疾患リスクが増大する。哺乳類では、視床下部の視交叉上核(suprachiasmatic nucleus: SCN)が中枢体内時計として機能し、概日リズムを発振する。SCN は多様なニューロンで構成される神経ネットワークである。個々のニューロンは細胞内で概日リズムを刻む時計の分子機構(細胞時計)を持つが、そのみでは不安定であり、SCN 全体として堅固で安定した概日リズムを発振するためには、多種多数の SCN ニューロン間のコミュニケーションを介した機能的神経ネットワークの構築が必須である。

我々は、SCN にニューロンタイプ特異的な遺伝子操作や神経活動操作を加え、中枢概日時計の神経メカニズムを理解することを目指している。SCN の主要なニューロンタイプの一つ、アルギニンバソプレシン(AVP)産生ニューロンのみで細胞時計を欠損したマウスは、概日行動リズムが不安定で振幅は減少し、周期は長くなった。また、AVP ニューロンのみで細胞時計の周期を人為的に変化させると、それに応じて概日行動リズムの周期も変化した。AVP はSCN の出力分子として機能し、リズム発振自体には重要でないと考えられてきたが、我々の結果は、AVP ニューロンがペースメーカー細胞として機能し、ネットワークレベルでの概日リズムの発振、およびその周期の決定に重要であることを示している。このように、SCN 神経ネットワークが発振する概日リズムの周期、振幅、位相、各々がどのように制御されるのか、SCN 中枢概日時計の神経メカニズムを明らかにしていきたい。

【参考文献】

- [1] Mieda M, Ono D, Hasegawa E, Okamoto H, Honma K, Honma S, Sakurai T. Cellular Clocks in AVP Neurons of the SCN Are Critical for Interneuronal Coupling Regulating Circadian Behavior Rhythm. *Neuron* 85: 1103–1116, 2015.
- [2] Mieda M, Okamoto H, Sakurai T. Manipulating the Cellular Circadian Period of Arginine Vasopressin Neurons Alters the Behavioral Circadian Period. *Curr Biol* 26: 2535–2542, 2016.

細胞の代謝振動と同期現象

雨宮 隆

横浜国立大学 大学院環境情報研究院



飢餓状態におかれた酵母細胞はグルコースが与えられると、振動的にエネルギー代謝を行う。これは解糖系振動と呼ばれていて、細胞間で同期することもある[1]。発表者らは、酵母細胞とがん細胞は共に好氣的環境においても嫌氣的な解糖系を亢進させて糖代謝を行うという特性的類似性に着目し解糖系振動と同期の研究を進め[2-4]、がん細胞の1種であるヒト子宮頸がん(HeLa)細胞の解糖系振動を1細胞レベルで観測することに成功した[4]。個々のHeLa細胞は振動するもののその周期や振動開始時間、振動継続時間は不均一であった。その結果、時間依存的な細胞集団の同期率も極めて低かった。このエネルギー代謝レベルの不均一性は、一般にがん細胞の特徴として知られている腫瘍内の遺伝的・生理学的不均一性の現れとも考えられるが、今のところ詳細は不明である。HeLa細胞で観測された不均一な解糖系振動は、細胞内の酵素活性の不均一性とグルコースの取り込み速度の不均一性を取り入れた数理モデルによって再現することが可能であった[5]。

解糖系振動は、心筋細胞、膵臓の β 細胞、好中球(白血球の一種)などでも観測されていて、特に、 β 細胞が示す同期現象は効率的なインスリン分泌との関連が指摘されている。解糖系振動や同期は、どのような細胞がどのような条件で起こすのか、また、そこにはどのような生物学的機能があるのか、などについても議論を深めたい。

【参考文献】

- [1] Goldbeter, A., "Biochemical Oscillations and Cellular Rhythms" (Cambridge University Press, United Kingdom, 1996).
- [2] Amemiya, T., Obase, K., Hiramatsu, N., Itoh, K., Shibata, K., Takinoue, M., Yamamoto, T., and Yamaguchi, T., "Collective and individual glycolytic oscillations in yeast cells encapsulated in alginate microparticles," *Chaos* **25**, 064606 (2015).
- [3] Shibata, K., Amemiya, T., Kawakita, Y., Obase, K., Itoh, K., Takinoue, M., Nakata, S., and Yamaguchi, T., "Promotion and inhibition of synchronous glycolytic oscillations in yeast by chitosan," *FEBS J.* **285**, 2679-2690 (2018).
- [4] Amemiya, T., Shibata, K., Itoh, Y., Itoh, K., Watanabe, M., and Yamaguchi, T., "Primordial oscillations in life: Direct observation of glycolytic oscillations in individual HeLa cervical cancer cells," *Chaos* **27**, 104602 (2017).
- [5] Amemiya, T., Shibata, K., Du, Y., Nakata, S., and Yamaguchi, T., "Modeling studies of heterogeneities in glycolytic oscillations in HeLa cervical cancer cells," submitted.

金属の種類を識別する界面振動現象

伴 貴彦

大阪大学



平衡から遠く離れた条件で、油相中でも水相中でもそれとは異なる相で懸滴状に液滴を生成すると、環境中の化学種に応じて界面張力が振動する。その周期はおおよそ数十秒から百秒程度の比較的長い周期で規則的に振動し、環境中の化学種に応じて異なる固有周期を持っている(Fig.1) [1,2]。

その懸滴に流体力学的な効果を加えると、振動様式が劇的に変化する(Fig.2) [3]。液滴を一定流量で成長させると、周期が数秒程度の低速回転運動から約 0.1 秒周期で回転する高速回転運動に変化する。静置した懸滴では、液滴の形状が周期的に変化したが、成長液滴では、液滴の回転運動様式が変化する。後者の現象を流体力学的な観点から考察すると、渦対の長波短波共鳴相互作用によって、回転運動が生じていることが分かった [4]。一方、熱力学的な観点から両者の現象を考察すると、エントロピー生成がより高い状態になるように、物質移動様式や回転運動様式が変化していることが明らかになった。

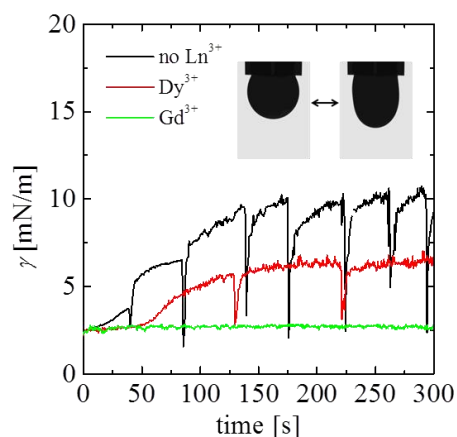


Fig.1 懸滴の界面張力振動。

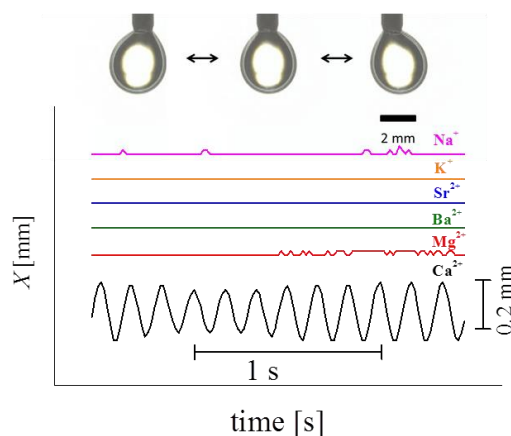


Fig.2 成長する懸滴の回転運動。

【参考文献】

- [1] T. Ban, T. Yamagami, H. Nakata, and Y. Okano, *Langmuir* **29**, 2554 (2013).
- [2] T. Ban, M. Sugiyama, Y. Nagatsu, and H. Tokuyama, *J. Phys. Chem. B* **122**, 10647 (2018).
- [3] T. Ban, T. Fujii, K. Kurisaka, and A. Shioi, *Chem. Lett.* **35**, 1134 (2006).
- [4] T. Ban, Y. Hatada, and K. Takahashi, *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.* **79**, 1 (2009).

「個体・環境レベルのリズム現象」

Discussion Leader: 徳田 功(立命館大学)

- 福田 弘和(大阪府立大学)
「植物工場における概日時計の科学と技術」
- 中村 渉(長崎大学)
「生体リズムを制御する体内時計神経回路機構」
- 吉村 崇(名古屋大学)
「脊椎動物の季節のリズム」
- 郡 宏(東京大学)
「体内時計と時差ボケを巡る数理と実験の協働研究」

概日リズム研究における数理と実験の協働にむけて

徳田 功

立命館大学理工学部



約 24 時間周期のリズムを発振する「概日時計」は、バクテリアからヒトまでの幅広い生物種に内在し、地球環境の明暗サイクルに同調し、生理機能に周期性と時間的秩序を与える。時計の刻む内因性リズムは高精度(誤差数%以内)で、かつ時差ボケや温度変化などの外的環境の変化に対しても速やかに適応可能である。個々の細胞における発振の分子機構は、時計遺伝子の転写翻訳フィードバックに因ることが知られ、分子生物学的手法とイメージング技術の進歩により、概日時計の動作を分子・細胞レベルで、生細胞で、さらには覚醒個体で追う研究が世界で展開されている。一方で概日リズム研究には、数理科学によるシステム論的アプローチも重要な役割を果たしてきた。黎明期には、Pittendrigh & Daan [1], Winfree [2] による振動体モデルによる細胞間同期および引込みの理論や Goodwin [3] による転写翻訳フィードバックループモデルによる遺伝子制御機能の予測など、数理研究による多大なる貢献がなされてきた。現在の生物時計研究において、実験技術が高度化する一方で、説明のつかない問題も蓄積しており、実験データの数理解析によるアプローチが、生物時計研究のさらなる進展には必要不可欠となっている。本セッションでは、最先端の概日リズム研究について、数理と実験の協働の重要性を概観する。

説明のつかない実験結果として、時計遺伝子発現の乖離の例を取り上げる。Per1 および Bmal1 は転写翻訳フィードバックループの核をなし、タイトに連動するものと考えられていたが、新生児期の SCN スライス培養データでは、光入力や時間シフト、培地交換などによって、Per1, Bmal1 遺伝子発現の位相が乖離することが近年報告されている。このような問題に対して、Per1 ループと Bmal1 ループの相互作用系の数理モデルを構築し、分子生物学的なメカニズムから、状況によって乖離が生じ得ることを紹介する[4]。

【参考文献】

- [1] Pittendrigh, C. S., & Daan, S. (1976). A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. *Journal of comparative physiology*, 106(3), 223-252.
- [2] Winfree, A. T. (1967). Biological rhythms and the behavior of populations of coupled oscillators. *Journal of theoretical biology*, 16(1), 15-42.
- [3] Goodwin, B. C. (1965). Oscillatory behavior in enzymatic control processes. *Advances in enzyme regulation*, 3, 425-437.
- [4] Schmal, C. *et al.* (2019). Weak coupling between intracellular feedback loops explains dissociation of close gene dynamics, *bioRxiv*.

植物工場における概日時計の科学と技術

福田 弘和

大阪府立大学大学院工学研究科機械系専攻・植物工場研究センター, JST さきがけ



植物工場は光・温湿度・二酸化炭素濃度・培養液組成などの栽培に必要な環境条件を全て施設内でコンピュータ制御でき、季節や場所、天候に左右されず一年を通して植物の安定生産を実現できる利点がある。この利点により、砂漠地帯や寒冷地など海外の耕作不適地での植物生産が可能となるため、植物工場は技術の輸出産業としても期待されている。また最近では、大手コンビニ業界での利用も始まりつつあり、大規模化と高精度化が進んでいる。特に、植物の生育状態と環境条件の緻密なデータ分析に基づいた最適環境設計と作業の自動化など、IoT、AI、ロボットをキーワードに急速に技術革新が進んでいる分野である。本研究室では、植物の生理代謝や成長のダイナミクスを捉え、精密に制御することを目指し、概日時計に着目した基礎研究と要素技術の開発を進めている。

概日時計の機能を農学として見ると、「環境情報を感知する機能」と「生理代謝を調節する機能」から成り立っている。前者の機能に対しては、主に数理的アプローチによって自律振動、細胞間同期、環境サイクルへの同期の視点で研究を行ってきた。植物を成長器官(根の生長など)と光合成器官(成熟した葉)に分けて概日リズムの時空間パターン形成機構の数理モデルを構築し、また細胞レベルでの概日時計の精密な制御法などを開発した。後者の機能に対しては、レタスやトマトについて栽培試験やオミクス解析によって研究を行ってきた。網羅的遺伝子発現解析(RNA-Seq 解析)を用いた概日時計の解析技術を開発し、また様々な条件の環境サイクルと同期させて生産性を評価した。このように、細胞から個体までの植物概日時計の全階層と環境を繋ぐためのシステム科学と、実際の野菜の収量や品質の向上を目指した農学研究を実施してきた。

本発表では、植物工場という先進農業技術の開発にリズム研究が必須の要素になりつつ状況を紹介したい。

【参考文献】

[1] 福田弘和, 植物工場における概日時計の科学技術, 植物環境工学, 30:1-8, 2018.

生理機能のタイミングを制御する体内時計神経回路

中村 渉

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科加齢口腔生理学分野



視床下部・視交叉上核はサーカディアンリズムを発振し、生体の行動リズム、生理機能リズムを制御する。視交叉上核はサーカディアンリズムを刻む神経細胞の集合体であり、単一振動体(神経細胞)は固有のリズム周期を示す。すなわち、各振動体間の固有リズム周期は微妙に異なっており¹、視交叉上核が集合体として安定した生体リズムを制御するには、神経細胞相互間で周期をシンクロナイズする同期機構が必須となる²。視交叉上核では細胞間同期機構のもとで、多様な生理機能をそれぞれ最適な時刻に効率よく発現するようにタイミング制御を行っている。それでは、このような細胞間同期機構が減弱する状況は、生体にどのような影響を及ぼすのであろうか？我々は「加齢」に着目した。加齢は一般的に様々な生理機能に影響する。自由行動下マウスの体内時計中枢・視交叉上核の神経活動を測定すると、夜行性のマウスは明期に高く、暗期に低い活動性を示す³。高齢マウスでは、この昼夜変動のメリハリが減弱していた⁴。加齢視交叉上核のサーカディアンリズム発振を細胞レベルで観察すると、細胞間相互に同期機構が減弱し、ズレが生じやすくなっていることがわかった⁵。生体における集合体としての視交叉上核リズムのメリハリの減弱はここに起因すると推測される。我々は加齢に伴う不妊症が、体内時計のサーカディアンリズムと環境周期との乖離が一因となることを報告している。中年期雌性マウスを「社会的時差ボケ」環境のもとに置くと、早期不妊症を呈する。逆に、環境昼夜サイクルをサーカディアンリズムに合わせて最適化することで、早期不妊症を呈する時計遺伝子欠損マウスは生殖機能を回復することができた⁶。細胞・組織・生体レベルを統合し、多振動体集合体・視交叉上核の生理機能タイミング制御メカニズムについて議論したい。

【参考文献】

- [1] Nakamura W *et al.* Clock mutation lengthens the circadian period without damping rhythms in individual SCN neurons. (2002) *Nat Neurosci*
- [2] Nakamura W *et al.* Differential response of Period 1 expression within the suprachiasmatic nucleus. (2005) *J Neurosci*
- [3] Nakamura W *et al.* In vivo monitoring of circadian timing in freely moving mice. (2008) *Curr Biol*
- [4] Nakamura TJ *et al.* Age-related decline in circadian output. (2011) *J Neurosci*
- [5] Nakamura TJ *et al.* Age-Related Changes in the Circadian System Unmasked by Constant Conditions (2015) *eNeuro*
- [6] Takasu NN *et al.* Recovery from Age-Related Infertility under Environmental Light-Dark Cycles Adjusted to the Intrinsic Circadian Period. (2015) *Cell Report*

脊椎動物の季節のリズム

吉村 崇^{1,3}

¹名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM)

²名古屋大学大学院生命農学研究科

³基礎生物学研究所季節生物学研究部門



繁殖活動、冬眠、渡りなど、動物の様々な行動や生理機能は季節の移ろいによって変化する。アリストテレスの著書「動物誌」にも記述があるように、人類は有史以来、動物の持つこの巧みな適応戦略に魅了されてきたが、その仕組みは謎に包まれていた。我々は洗練された季節適応能力を持つウズラに着目することで、動物が春に繁殖を開始する仕組みを明らかにするとともに、マウスやヤマメを用いて普遍性、多様性を示してきた(図1)。

現在は洗練された季節応答を示し、かつゲノム編集を容易に利用できるメダカをモデルとして動物の行動の季節変化の分子基盤の解明に取り組んでいる。例えば、メダカは夏には強い光をよける「負の走光性」を示すが、冬は示さない。また、夏は婚姻色のメダカを好むが冬は好まない。この違いを生み出す仕組みを明らかにするためにトランスクリプトーム解析を行ったところ、視覚を司る光受容器の遺伝子発現が季節によって変化することで光感受性や色覚が季節によってダイナミックに変化していることを明らかにした[1]。

ヒトの様々な生理機能も季節変化を示すが、特に高緯度地域では冬に気分が落ち込む「冬季うつ病」が社会問題になっている。動物も冬季にうつ様行動を示すことが知られているが、その仕組みは明らかになっていない。本講演では現在メダカで取り組んでいるケミカルゲノミクスのアプローチについても紹介したい。

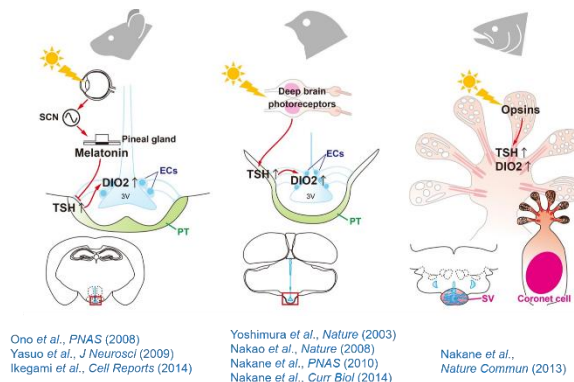


図1. 脊椎動物の季節繁殖の制御機構

【参考文献】

- [1] Shimmura T, Nakayama T, Shinomiya A, Fukamachi S, Yasugi M, Watanabe E, Shimo T, Senga T, Nishimura T, Tanaka M, Kamei Y, Naruse K, Yoshimura T. Dynamic plasticity in phototransduction regulates seasonal changes in color perception. *Nature Communications* 8, 412 (2017)

体内時計の数理モデルと時差ボケの回避方法

郡 宏

東京大学 大学院新領域創成科学研究科 複雑理工学専攻



東西に長距離移動をすると、我々は時差ボケに苦しむ。時差ボケは脳の視交叉上核という神経細胞集団が作り出す約 24 時間周期の遺伝子発現リズムと昼夜リズムのミスマッチが原因で起こる。このやっかいな時差ボケであるが、マウスでは視交叉上核の細胞間相互作用に関連する遺伝子をノックアウトすると消失することが報告されている[1]。本発表では、体内時計の数理モデルと、モデルによる時差ボケの理解[1]、さらに、時差ボケの回避方法の提案と検証実験[2]について報告する。

数理モデルは、少数の位相振動子の結合系という非常に簡潔なものを用いるが、時差ボケ時にみられる重要な性質を再現する。

【参考文献】

- [1] Y. Yamaguchi, T. Suzuki, Y. Mizoro, H. Kori, K. Okada, Y. Chen, J.M. Fustin, F. Yamazaki, N. Mizuguchi, J. Zhang, X. Dong, G. Tsujimoto, Y. Okuno, M. Doi, H. Okamura: "Mice Genetically Deficient in Vasopressin V1a and V1b Receptors Are Resistant to Jet Lag", *Science* 342, pp. 85-90 (2013)
- [2] H. Kori, Y. Yamaguchi, H. Okamura: "Accelerating recovery from jet lag: prediction from a multi-oscillator model and its experimental confirmation in model animals", *Scientific Reports* 7, 46702 (2017)