

レシオンといった神経化学作用の働き者が、人間にも通用するだろうか？ 親と幼児も、お互いに好きになるとき、成熟した幸薄き恋人たちと同じ回路を使っているのか？ 見合い結婚をしてから、「お互いに愛することを学ぶ」とき——この世がはじまって以来ほとんどの人がそうだったわけだが——それは神経学的にみて、ロマンチックな興奮状態の爆発から徐々に静かな愛の絆へと移行した場合と似ているのだろうか？

もっと現実的な疑問もある。米国の新しい大規模な研究結果は、質の悪いデイケアサービスが、幼児の愛着とコルチゾール・パターンを変えてしまう可能性を示している。この影響は、その幼児が形成する人格への悪い兆しなのか、それとも、成人期へ適応していく途中の異なる経路にすぎないのか？ その対極にあるのが、たとえばルーマニアの孤児のように、非常に恵まれない幼児たちが「反応性愛着障害」と呼ばれる症候群に罹ることがあることだ。この症状は、後々の人間関係での異常性へとつながる。脳撮像と神経薬理学によって、こうした障害の治療法が発見され、自閉症スペクトル障害にさえ役立つかもしれない。愛着は、物理学者にとっては統一感のない現象に見えるかもしれないが、実は、人間の幸福の最も重要な決定要因の一つであり、科学的な焦点を当てるべきなのである。 ■

筆者の Melvin Konner は、エモリー大学の人類学科に所属している。The Tangled Wing: Biological Constraints on the Human Spirit (改訂版)の著者。

FURTHER READING

- Bowlby, J. *Attachment and Loss* (3 vols) (Hogarth Press, London, 1969–1977).
- Cassidy, J. & Shaver, P. R. (eds) *Handbook of Attachment: Theory, Research, and Clinical Applications* (Guilford, New York, 1999).
- Konner, M. in *Hunter-Gatherer Childhood* (eds Hewlett, B. & Lamb, M.) (Aldine, New York, in the press).
- Insel, T. R. *Rev. Gen. Psych.* **4**, 176–185 (2000).
- Fisher, H. E., Aron, A., Mashek, D., Li, H. & Brown, L. L. *Arch. Sexual Behav.* **31**, 413–419 (2002).
- Bartels, A. & Zeki, S. *NeuroImage* **21**, 1155–1166 (2004).

細菌の概日時計

Carl Hirschie Johnson

細胞集団はきわめて正確かつ安定な概日振動を示すことができる。しかし細胞間の連絡がない単独の細胞でもこういう正確なリズムを発振できるのだろうか。藍色細菌では、どうやらそれが可能らしい。

原文: *As time glows by in bacteria* Nature Vol.430(23-24)/1 July 2004; www.naturejpn.com/digest

細菌にも時差ボケがあるのだろうか。そんな質問はばかげていると思われるかもしれない。20年前には専門家たちもそう思っていた。約24時間周期で見られる遺伝子発現や生理状態、行動のリズム(概日リズムという)を調節するのに必要な体内時計(生物時計ともいう)を装備するには、細菌はあまりにも「単純」すぎると考えられたからだ¹。しかし、この20年間の進歩は大きかった。今では、藍色細菌(シアノバクテリアまたは藍藻類ともいう)にもしっかりした概日時計が備わっていて、体内の全遺伝子の発現を制御していることがわかっている。実際、藍色細菌は体内時計研究における最先端領域の研究材料となっており、とりわけ、体内時計タンパク質の構造研究や進化における概日リズムの重要性を探るために役立っている。藍色細菌は今後も活躍しそうな勢いである。

Nature 7/1号 p. 81のMihalcescuたち²の報告で、単細胞の概日リズムを解析するための新しいモデル系として藍色細菌にスポットライトが当てられたからだ。

1個の細胞でも概日時計機構を持てることは、哺乳類の体内に散在する神経細胞はもちろんのこと、単細胞種である*Acetabularia*^{3,4}や*Paramecium*⁵などの細菌以外の生物(真核生物)の研究からわかっている。しかし、この種の細胞の1個1個は少々「いい加減」な1日単位の振動をしていて³⁻⁶、こうした細胞の集団の概日リズムは、定常環境下で時間が経つにつれて減衰する傾向が見られる。この減衰現象からみて、集団内の個々の細胞の振動周期にはノイズや変動性があるために細胞の時計が非同期化したと考えられる。

それでも長年の認識として、多細胞生体系では1個の細胞から別の細胞へ位相情報の連

絡があり、それが個々のノイズのある細胞の振動を連動させ、正確に振動する1つのネットワークを作りあげているのだと考えられてきた⁷。その例えとして聴衆の拍手があげられる。人々が集団で同時に拍手するほうが、ひとりひとりでたく拍手よりもリズムが正確に刻まれる⁸。別な例えとして、いっせいに足を振り上げるラインダンスを思い浮かべてみよう。拍子をとる音楽がない状態で足を上げる場合、大勢でやるラインダンスでは全員で足をそろえるというフィードバックが働くため、ダンサーが1人きりの場合よりもリズムが正確になると予想される。

実際、定常環境に置かれた藍色細菌集団の遺伝子発現に見られる概日リズムは、感嘆するほど安定していて正確である^{1,9}。藍色細菌の概日リズムを調べている筆者らは、この細菌は細胞どうしが互いに連絡し合っているで、こんなに正確にリズムを刻むのだと考えていた。そうだとすれば、単独の細菌細胞の振動は、集団の細胞の振動に比べて結構「いい加減」なはずである。

E Mihalcescuたち²は、我々の抱いたような先入観に惑わされなかった。彼らが使ったのは、概日時計が作動すると遺伝子調節領域(*psbAI* プロモーター領域)にスイッチが入って発光する、自己発光型の藍色細菌株¹⁰だ(図1)。そして超高感度の自動顕微鏡画像化装置で、これらの細胞の発光リズムを観察した。1個の細菌細胞が発する弱々しい光の点を検出する技術は、遠く離れた星のかすかな光を検出する技術に近く、それぞれの目的で使われるカメラもよく似ている。

こうして得られた結果は劇的なものだった。単独の細菌の発光リズムは、集団が刻むリズムに比べても遜色なく正確に刻まれたの

だ。しかも、細菌が分裂したとき、娘細胞の発光リズムは互いに驚くほど同期したままだった。発光リズムは、細胞分裂にもあまり乱されなかったのだ。つまり、この概日時計は独立した時間調節機構であって、細胞が分裂で被る大きな変化をも超越して安定に作動するのである。概日時計が細胞分裂に影響されないことは、藍色細菌の集団についてはすでにわかっている^{11,12}。

ところで娘細胞はどうやって、こんなに同期を保てるのだろうか。また、時計の周期をどうやってこれほど正確にできるのだろうか。個々の細菌に備わる特性なのか、それとも個々の「いい加減」な細胞の振動を連動させるおかげなのか。真核生物の藻類の研究からは、細胞どうしで周期の位相情報を連絡し合っていると説が支持されていた¹³。Mihalcescuたちは、藍色細菌にかかわるこの

問題についても技術面の腕前を發揮し、時計の周期が違う位相で開始した2つの微小コロニーが互いに合流したとき何が起るかを観察した。

Mihalcescuたちが特に追跡したのは、集団が合流する際の個々の細菌とその娘細胞の発光リズムである。もし、細菌が互いに位相情報を連絡し合っていたなら、合流した集団の細胞はリズムの「合意」に至るだろうと思われる。12時間の暗条件を1回経ると、集団内のすべての藍色細胞はすぐに同期するようになる。それゆえ、これらの細胞は実際には時計をすばやくリセットすることができる。では、位相の違うコロニーが合流するとどうなるだろうか。その結果は意外なもので、1個の細菌はたとえ位相の違う細胞と接触していても、少なくとも3日間は自分固有の位相を維持している。

Mihalcescuたちの研究結果は、1つの集団内で細胞どうしに弱い連動作用がある可能性をまったく消し去るものではない。もう1つの解決すべき問題は、発光画像法(2時間ごとに30分)に必要な暗条件の繰り返し処理が、振動数の減衰によって、細菌時計に本来備わる正確さを増大させてしまった可能性がないかどうか、という点である。とはいえ、細胞間に位相情報に関する強力な連絡機構がある見込みは、今回得られた結果から確実に消える。結果としていえるのは、これらの「単純」な細菌にも概日リズム機構が備わっていて、この機構は、コロニーが増殖する際に生じる細胞分裂や細胞内ノイズ、変化する代謝条件にも乱されず安定だということである。言ってみれば、藍色細菌の体内時計は「1人だけでも正確なリズムで踊れる」のだ。

概日時計を裏で支える生化学機構には感服せざるをえない。この機構は、温度補償性があって温度変化に乱されず、高度の正確さで常に24時間を刻むだけでなく、ノイズにもほとんど邪魔されず、また、1個の細胞レベルで発現し、細菌にさえも備わっていることが、今ではわかったのだ。細菌に時差ボケはあるのか。こうなるとは、そうばかげた質問ともいえまい。

著者の Carl Hirsch Johnson はバンダービルト大学生命科学学科 (the Department of Biological Sciences, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee 37235, USA) に所属している。
e-mail: carl.h.johnson@vanderbilt.edu

1. Johnson, C. H. *Curr. Issues Mol. Biol.* **6**, 103–110 (2004).
2. Mihalcescu, I., Hsing, W. & Leibler, S. *Nature* **430**, 81–85 (2004).
3. Karakashian, M. W. & Schweiger, H. G. *Exp. Cell Res.* **97**, 366–377 (1976).
4. Woolum, J. C. *J. Biol. Rhythms* **6**, 129–136 (1991).
5. Miwa, I., Nagatoshi, H. & Horie, T. *J. Biol. Rhythms* **2**, 57–64 (1987).
6. Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, N. & Reppert, S. M. *Neuron* **14**, 697–706 (1995).
7. Enright, J. T. *Science* **209**, 1542–1545 (1980).
8. Neda, Z., Ravasz, E., Brechet, Y., Vicsek, T. & Barabasi, A.-L. *Nature* **403**, 849–850 (2000).
9. Kondo, T. *et al. Science* **266**, 1233–1236 (1994).
10. Katayama, M., Tsinoemas, N. F., Kondo, T. & Golden, S. S. *J. Bacteriol.* **181**, 3516–3524 (1999).
11. Mori, T., Binder, B. & Johnson, C. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 10183–10188 (1996).
12. Kondo, T. *et al. Science* **275**, 224–227 (1997).
13. Broda, H., Brugge, D., Homma, K. & Hastings, J. W. *Cell Biophys.* **8**, 47–67 (1985).

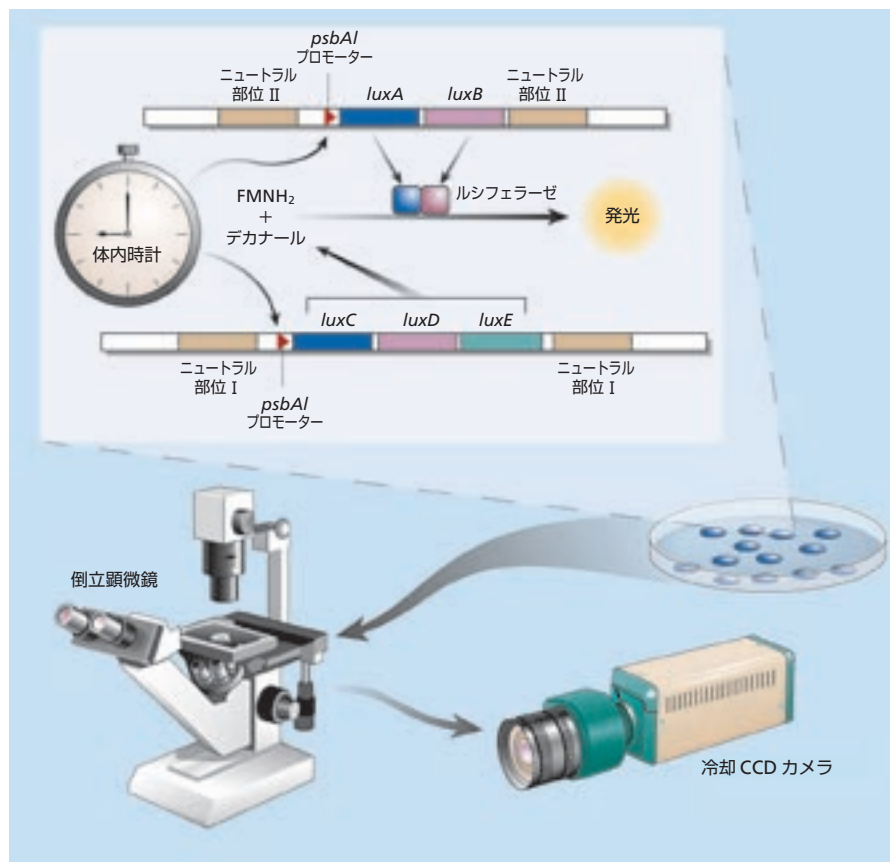


図1 自己発光型藍色細菌¹⁰の概日リズムの観察。遺伝子操作で、細菌自身の *psbAI* プロモーター領域の制御下におかれるよう、*luxA-luxE* 遺伝子を細菌に組み込む。このプロモーター領域は細胞の概日時計に支配されている。概日時計は周期的に *luxA* と *luxB* の発現を作用させ、両者が一緒になってルシフェラーゼを産生する。*luxC* や *luxD* や *luxE* 遺伝子も発現され、デカナルを作る酵素類を産生する。次にルシフェラーゼは、基質としてデカナルと細菌自身の FMNH₂ (還元型フラビンモノヌクレオチド) を使って、発光反応を触媒する。Mihalcescu たち²はこの機構に組み合わせて、超高感度の顕微鏡画像化装置を使い、1個の単離した細胞や微小コロニー内の細胞からの発光を解析した。