

日本学士院賞 受賞者

近藤 孝男



専攻学科学目 時間生物学・植物生理学

略歴	生年	月	専攻学科学目
	昭和二年	九月	時間生物学・植物生理学
	昭和四年	三月	名古屋大学理学部生物学科卒業
	昭和五年	三月	名古屋大学大学院理学研究科修士課程修了
	同	五三年	基礎生物学研究所制御機構研究系助手
	同	五四年	理学博士
	同	六〇年	米国ハーバード大学客員研究員（昭和六〇年一〇月まで）
	平成	二年	米国バンダービルド大学客員研究員（平成三年八月まで）
	同	七年	名古屋大学大学院理学研究科教授
	同	一一年	東京大学大学院理学系研究科客員教授（平成一八年三月まで）
	同	一八年	名古屋大学大学院理学研究科長（平成二二年三月まで）
	同	二〇年	名古屋大学高等研究院長（平成二五年三月まで）
	同	二五年	名古屋大学名誉教授
	同	二五年	名古屋大学大学院理学研究科特任教授（現在に至る）

理学博士近藤孝男氏の「シアノバクテリア 概日時計の再構成と計時機構の研究」に 対する授賞審査要旨

地球に生息する生物は、地球の自転に対応した約二四時間周期の体内時計（概日時計）を持ち、昼夜環境下で巧みに生活している。生物がいかにして二四時間の安定したリズムを発生するかという問題は、生命科学のみならず多くの自然科学分野の研究者を魅了してきた。近藤孝男氏は大学院時代から一貫して概日時計の研究を続けた。一九九〇年代初頭、シアノバクテリアを用いた新しい実験系を開発し、概日リズムに変異のある突然変異体を分離することによって、時計遺伝子群 *kaiA*, *kaiB*, *kaiC* を同定することに成功した。そして、これらの遺伝子の発現制御様式を研究した結果、高等生物の研究から提唱されていた概日時計モデルと同様、*kai* 遺伝子発現のネガティブフィードバックが計時機能を生み出す可能性を示した。

しかし、遺伝子発現のフィードバックだけでは、概日時計における安定した二四時間周期、および、時計が温度に依存せずに一定のリズムを刻むという温度補償性を説明することは困難であると考

え、近藤氏は、*KaiC* タンパク質の生化学的研究を進めた。その結果、二〇〇五年、*kai* 遺伝子発現が停止していても *KaiC* のリン酸化サイクルが持続することを発見し、従来の仮説に大きな疑問を投げかけた。次いで、三つの *Kai* タンパク質と *ATP* を試験管内で混ぜるだけでリン酸化の二四時間リズムが自律的に発生することを発見。この三つの *Kai* タンパク質が刻むリズムの周期は温度補償され、また、位相は外部からの刺激で調整可能であり、生体における概日リズムと同様な性質を呈した。これらの研究成果は、生体が生み出す概日リズムを、試験管内でタンパク質を組み合わせるだけで再現できることを初めて示したもので、独創的且つ画期的な発見であった。

最近の近藤氏の研究によれば、*KaiC* は二つのドメインからなり、それぞれが *ATPase* として機能し、また、C末端側ドメインのセリン、スレオニン残基が、*KaiA* と *KaiB* による制御の下、リン酸化サイクルを繰り返すことが明らかになっている。*KaiC* *ATPase* の *ATP* 分解活性は、温度によって左右されない特性を有し、また、*ATP* 分解によって生じる一日当たりのリン酸の量が安定に保たれていることから、近藤氏は、*KaiC* *ATPase* が温度補償された二四時間サイクルのペースメーカーとして働き、その支配下で自己のリン酸化サイクルを生み出すという分子モデルを提唱している。

少数のタンパク質の集合体だけで生体の概日リズムに相当する生

化学的リズムを生み出すという近藤氏の発見は、当然のことながら、体内時計の研究分野に大きなインパクトを与えた。タンパク質が「時を刻む」という、タンパク質の全く新しい機能を明らかにしたもので、概日時計研究領域にとって予想外の転回であり、本研究領域に新概念をもたらしたことは言うまでもない。また、化学・物理分野にも大きな衝撃を与え、同氏の発見により、タンパク質による時間測定や情報処理という概念が生まれ、我々の物質観にも影響を及ぼしている。近藤氏の研究成果の国内外における評価は極めて高く、多くの国際会議の基調講演に招待されている。今後も Kai・タンパク質について新たな機能解明が期待され、本研究分野の国際的牽引役を担うことは間違いない。概日時計の解明は、時差ボケや交代勤務の管理など、人類の生活と深く係るのみでなく、臨床治療や精神医学（不眠症、鬱病）にとっても重要な課題である。同氏の研究成果はその基本原理の一つを解明したものであり、この貢献は、将来、人類の概日時計を理解する上でも大きな意味を持つものとなるだろう。近藤氏の研究成果は、学術専門誌のみならず、一般雑誌や科学TV番組等でニューストピックスとして大きく取り上げられ、社会的にも注目されている。ちなみに二〇〇五年の概日時計の再構成を報告した論文は、生命科学の論文を評価する Faculty of 1000 において概日時計研究分野での最高の評価を発表以来継続している。また、

これまで、中日文化賞、朝日賞、文部科学大臣表彰、紫綬褒章などを受賞すると共に、概日時計分野の国際賞 Aschoff-Homma 賞、日本植物学会、日本植物生理学会、日本遺伝学会から学術賞を受賞している。

以上、近藤氏の卓越した業績は、学士院賞授賞に相応しい。

主要な論文の目録

近藤氏には九〇編以上の原著論文と約四〇編の総説があるが主要な論文を次に掲げる。

1. Kondo T, Strayer CA, Kulkarni RD, Taylor W, Ishiura M, Golden SS, Johnson CH (1993) Circadian rhythms in prokaryotes: Luciferase as a reporter of circadian gene expression in cyanobacteria. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5672-5676.
2. Kondo T, Tsinoremas NF, Golden SS, Johnson CH, Kutsuna S, Ishiura M (1994) Circadian clock mutants of cyanobacteria. Science 266: 1233-1236.
3. Kondo T, Mori T, Lebedeva NV, Aoki S, Ishiura M, Golden SS (1997) Circadian rhythms in rapidly dividing cyanobacteria. Science 275: 224-227.
4. Ishiura M, Kutsuna S, Aoki S, Iwasaki H, Andersson, CA, Tanabe A, Golden SS, Johnson CH, Kondo T (1998) Expression of a gene cluster kaiABC as a circadian feedback process in cyanobacteria. Science 281: 1519-1523.
5. Iwasaki H, Williams SB, Kiteyama Y, Ishiura M, Golden SS, Kondo T (2000) A KaiC-interacting sensory histidine kinase, SasA, necessary to sustain robust circadian oscillation in cyanobacteria. Cell 101: 223-233.
6. Nakahira Y, Katayama M, Miyashita H, Kutsuna S, Iwasaki H, Oyama T, Kon-do T (2004) Global gene repression by KaiC as a master process of prokaryotic

- circadian system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 881-885.
7. Tomita J, Nakajima M, Kondo T, Iwasaki H (2005) No transcription-translation feedback in circadian rhythm of KaiC phosphorylation. *Science* 307: 251-254.
 8. Nakajima M, Inai K, Ito H, Nishiwaki T, Murayama Y, Iwasaki H, Oyama T, Kondo T (2005) Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation in vitro. *Science* 308: 414-415.
 9. Nishiwaki T, Satomi Y, Kiteyama Y, Terauchi K, Kiyohara R, Takao T, Kondo T (2007) A sequential program of dual phosphorylation of KaiC as a basis for circadian rhythm in cyanobacteria. *EMBO J.* 26: 4029-4037.
 10. Terauchi K, Kiteyama Y, Nishiwaki T, Miwa K, Murayama Y, Oyama T, Kondo T (2007) ATPase activity of KaiC determines the basic timing for circadian clock of cyanobacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 16377-16381.
 11. Ito H, Kageyama H, Mutsuda M, Nakajima M, Oyama T, Kondo T (2007) Autonomous synchronization of the circadian KaiC phosphorylation rhythm. *Nature Struct. Mol. Biol.* 14: 1084-1088.
 12. Kondo T (2007) A cyanobacterial circadian clock based on the Kai oscillator. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 72: 47-55.
 13. Kiteyama Y, Nishiwaki T, Terauchi K, Kondo T (2008) Dual KaiC-based oscillations constitute the circadian system of cyanobacteria. *Genes & Development* 22: 1513-1521.
 14. Yoshida T, Murayama Y, Ito H, Kageyama H, Kondo T (2009) Nonparametric entrainment of the in vitro circadian phosphorylation rhythm of cyanobacterial KaiC by temperature cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 1648-1653.
 15. Murayama Y, Mukaiyama A, Inai K, Onoue Y, Tsunoda A, Nohara A, Ishida T, Maéda Y, Terauchi K, Kondo T, Akiyama S (2011) Visualizing the circadian ticking of cyanobacterial clock protein KaiC in solution. *EMBO J.* 30: 68-78.