巻 頭 言

逆-時間生理学

土居 雅夫✉
京都大学大学院 薬学研究科

逆遺伝学や逆薬理学が表現する学問の体系になぞらえて「逆-時間生理学」という見方を表現してみたい。

順遺伝学では、得られた表現型の形成に至る未知の遺伝的背景に迫る一方、逆遺伝学では狙った既知の遺伝子を改変してその未知の表現型に迫る。*Tau* ハムスターなどに代表される特有の形質を示す生物ラインの取得を前提とする前者に比べ、ゲノム情報で開かれた2万個以上の遺伝子群が対象となる後者は、全世界の研究者に研究の新たなチャンスを一斉に与えた（与え続けている）という点で大きい。小生もその時代性に生きている。

薬理学は、薬の作用のことわり（理）を明らかにする学問である。古典的な薬理学では、作用メカニズムは分からないがなぜか生理活性をもつ物質（つまり人類の経験知から得られた薬）があり、その生体での作用点（未知の受容体）を明らかにしようとする。一方、逆薬理学では、ゲノム情報で明らかにされた有力な作用点候補（つまり受容体や酵素の形をした蛋白質）に作用する薬のたねを探す逆向きの方法がとられる。昔に比べ、作用点の分からない生理活性物質などもうほとんど残っていない中、逆薬理学は、全ての研究者に新薬創出の希望とチャンスを与える学理であり、小生も薬学にたずさわるものとして、その希望の中に生きている。

何が既知で何が未知なのか、表現型なのか遺伝子なのか、リガンドなのか受容体なのかを整理することで、分野が内包する順・逆の方向性が見えてくる。そして、現時点で、「表現型」のレパートリーよりも機能が unannotated の「遺伝子」の方が多いことや、known の「生理活性物質」よりもゲノムにコードされた「受容体」の方が多いことから、私たち世代に残された一般的な課題の向きも見えてくるのが面白い。

生体リズムは、全身の数十兆個もの細胞で生まれ、脳の中枢時計 SCN によって全身のリズムの調和がとられる。時計システムは組織、個体に張り巡らされ、全ての階層で時が刻まれる。生理機能の多くがこの体内時計に影響されるのは明白である。実際、この十余年の研究成果の堆積によって、生理学の教科書に載っているほぼ全ての重要な生理現象には体内時計からの制御が入力することが示されたといって過言ではない。

「既知」の生理機構に体内時計からの寄与をあてはめてゆく研究体系を、順-時間生理学と名付けるのであれば、この現在飽和しつつある方法の逆にあたる（あるいは補完する方法にあたる）逆-時間生理学がこれからの研究課題の１つになるのではなかろうか。

現在入手可能な生理機構の分子機序そのものが実はそもそも不完全だ。体内時計が支配する生理的素過程は広範で、mRNA の発現はもとより、転写後制御、翻訳後制御、メタボライト・イオン制御、オルガネラ機能制御、細胞形態変化制御、細胞内シグナル伝達、細胞間シグナル伝達、脳神経回路制御、臓器を跨ぐ液性神経性シグナル制御、エクソソーム、マイクロバイオーム制御に亘る。既存の GO や KEGG pathway の記載は不完全であり、本当の現実の生理機構は未知の pathway で満ちている。オーファン「遺伝子」が known の「生理機構」よりも圧倒的に数が多い。このような局面ではたとえ体内時計に制御される X を見出してもたちゆかない。X を起点に未知の生理機構の解明に進む逆-時間生理学的アプローチが必須となろう。

もちろん未知の機構の解明は一筋縄ではいかない。X を中心としたつぶさな解析が不可欠である。しかし X の活性の日内変動が他の P や Q よりも明らかに強靭で安定ならば X の活性には重要な意味があるに違いない。体内時計は細胞内・組織・臓器間のどの層においても重要な nodal point を制御しているはずだからだ。

こうした体内時計屋ならではの特異な視点が、他の分野にはない優れた「目利き」となり、新機構を切り拓く「ブッシュナイフ」になると私は信じている。体内時計を起点にしたからこそ例えば未知のドライアイ機構（私の最近の論文）が見えることもある ― 逆-時間生理学のネーミングの良否は別にして ― これから十年先、体内時計と未知の生理機構をつなぐ研究が大きな成果とともに発展していくことを期待したい。

✉ doimasao@pharm.kyoto-u.ac.jp