

【基盤研究(S)】

生物系(生物学)



研究課題名 生存戦略としての体内時計システムの分子解剖

東京大学・大学院理学系研究科・教授 ふかだ よしたか
深田 吉孝

研究分野：基礎生物学：動物生理・行動

キーワード：体内時計、サーカディアンリズム、シグナル伝達、脳・神経、光生物学

【研究の背景・目的】

体内時計は、環境のダイナミックな日内変化に同調して生体のさまざまな機能リズムを生み出し、さらには翌日のサイクルを予知できるという圧倒的な有利性から、ほぼ全ての生物の生存戦略として定着した。高等脊椎動物では、視床下部に中枢の時計機能が収斂し、この中枢時計の上に乗って高次脳機能が発達した。これを反映して、体内時計の異常は躁うつなどの精神疾患や記憶・情動の不安定化につながり、体内時計は予想以上に広範な脳機能の根底に横たわる。このような体内時計は、環境サイクルと同調するために光など環境因子の日内変化を感受し、その位相を制御するシグナリングは時計システムの「入力系」として定着した。哺乳類の光入力系として網膜神経節細胞に光受容タンパク質メラノプシンが同定されて以来、その光シグナリングは精力的に研究されてきたが、光の強度を時間積分して位相シフトの大きさに変換するシグナリングの分子実体は未だ謎に包まれている。一方、体内時計が生み出す時刻情報は「出力系」として多彩な生体機能を制御するが、単に機能リズムを生み出すだけでなく、神経機能の形成・維持そのものに未知の役割を果たすことが分かってきた。さらに、時を刻む「発振系」を構成する時計遺伝子を眺めてみると、普遍的な細胞機能を支える多彩な因子に時計制御活性が見出されている。このように体内時計の研究は、従来の時計遺伝子の転写・翻訳フィードバックループの概念を基礎に、新しい発展的概念ネオクロックの構築に向かう黎明期を迎えている。本研究では、起源の古い体内時計が動物の脳機能においてどのように発達・複雑化したか、機能分子の分子進化の観点を含めて動物の生存戦略に迫る。

【研究の方法】

個体の行動リズムと分子的振動という両側の視点から体内時計の成立機序を理解するため、入力-発振-出力という3要素の相互制御について次の3課題に焦点を絞り、独自の手法と着眼点で時計システムの分子解剖に挑む。《1》体内時計は24時間リズムを頑強に刻む一方、外来因子により位相が柔軟に制御される。頑強性と柔軟性という対照的な特徴が両立する仕組みの理解に向け、時計入力系の解析から位相制御の分子的基盤を明らかにする。《2》地球環境のダイナミックな日内変化の中で発達した動物の脳は、中枢時計の出力を受けながら高次機能を獲得した。脳機能の成立背景を踏まえ、謎の多い脳高次機能における体内時計

の生理的役割を探る。《3》時計発振系の基本素子である時計蛋白質は翻訳中・翻訳後に多彩な制御を受ける。24時間という長い周期のリズムが安定に維持される分子機構を理解するため、時計蛋白質の機能の時空間制御の仕組みを解き明かす。

【期待される成果と意義】

夜型の生活や夜食の摂取は体内時計の攪乱を引き起こし、肥満などの代謝異常を誘発する。またシフトワーカーに気分障害が頻発するという報告があり、概日リズムと種々の生体機能は密接に関連すると考えられるが、その多くの事象の分子機序は未解明である。本研究の成果は、現代社会が抱える課題である睡眠障害や肥満、気分障害の発症機構の理解を大きく前進させると期待できる。本研究により体内時計の入力・発振・出力を総合的に理解し、生理機能リズム統合による恒常性維持機構とその変容・破綻のメカニズムに迫る事により、睡眠障害や精神疾患の予防・改善・時間治療に繋がる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kon, N. *et al.* (2008) Activation of TGF- β /activin signalling resets the circadian clock through rapid induction of *Dec1* transcripts. *Nature Cell Biol.* 10, 1463-9.
- Hatori, M. *et al.* (2011) Light-dependent and circadian clock-regulated activation of sterol regulatory element-binding protein, X-box-binding protein 1 and heat shock factor pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 108, 4864-9.
- Yoshitane, H. *et al.* (2012) JNK regulates the photic response of the mammalian circadian clock. *EMBO Rep.* 13, 455-61.

【研究期間と研究経費】

平成24年度-28年度
167,200千円

【ホームページ等】

<http://www.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/fukada-lab/index-j.html>
sfukada@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp