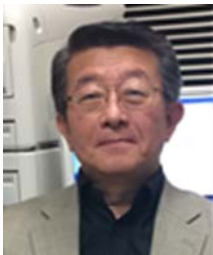


【特別推進研究】

生物系



研究課題名 フレキシブルな概日ロバスト振動体の分子解剖と個体制御

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

研究課題番号： 17H06096 研究者番号：80165258

研究分野： 生物学：基礎生物学、生物科学

キーワード： 動物生理化学、転写調節、翻訳後修飾、サーカディアンリズム、概日振動機構

【研究の背景・目的】

約 24 時間周期の生物リズムを刻む概日時計は、自律振動して生理現象を安定に制御する頑強性と、環境変化に応答して位相制御する柔軟性を兼ね備えている。本研究では、頑強な振動体が時計遺伝子の転写リズムにより生み出されるとする従来の転写時計の概念から踏み出し、遺伝子の転写後制御や翻訳後制御、さらに根源的な振動子となり得る細胞内レドックス変動などの細胞機能に基づく新しい振動原理を追究する。一方、頑強な振動と対比される柔軟な位相制御に着目し、細胞外環境から多彩なシグナルを自動傍受する電波時計のような巧妙な位相制御の分子機構に迫る。

また本研究課題の前半で得られる知見をもとに、不可逆な時間軸に沿って進行する老化と概日時計の相互作用に挑戦する。24 時間周期で繰り返す概日時計の振動が老化と共に減衰するという従来の考えに加え、不可逆に進行する老化も概日時計の出力の一つと捉え、概日時計と老化時計が双方向性に相互制御する分子機構を探る。

【研究の方法】

本研究課題では、体内時計の新しい振動原理を求め、特にタンパク質分子レベルとマウス個体レベルでの解析を統合的に推し進める。また、体内時計の基本的な 3 要素である入力系・発振系・出力系のそれぞれの観点から、時計システムがもつ頑強性（ロバストネス）と柔軟性（フレキシビリティ）という、見かけ上、対照的な特徴が両立する仕組みの理解を目指す。さらに、老化と共に変化する時計振動体において、時計タンパク質が時刻依存的に翻訳後修飾されるアミノ酸残基レベルの変化を明らかにし、その役割をマウス個体レベルで探る。

【期待される成果と意義】

多くの組織で発現 RNA の約 1 割に量的な概日変動が見られるが、最近、米国の 2 グループが行った nascent RNA-Seq の結果、このリズム的な RNA の約 7 割の *de novo* 転写はほぼ一定であることが判明した (Koike *et al.*, 2012; Menet *et al.*, 2012)。つまり、転写活性化と抑制の日周リズムを基礎的な概念として発展してきた本研究分野は大きな転換期を迎えた。このような背景の中で応募者らは、RNA

の A-to-I 編集酵素 ADAR2 の活性リズムを見出し、これが多数の RNA の日周変動を導くという、新しい転写後リズム生成機構を発見した (Terajima *et al.*, 2017)。本研究では、このようなパラダイムシフトの中で、哺乳類 (マウス) の概日時計のフレキシブルな位相制御とロバストな振動機構が同時に可能となる新しい作動原理の解明を目指す。また応募者らが最近見出した、海馬に依存する長期記憶や扁桃体に依存する不安様行動の日周リズムを引き起こす分子機構 (Shimizu *et al.*, 2016; Nakano *et al.*, 2016) を着想の起点として、生理機能が頑強な概日振動体により巧妙に制御される分子機構を解き明かす本研究課題を計画した。時間生物学は、時間の関数として変化する生物現象の中でも、特に一定の周期性で繰り返すリズム的な生命現象を扱う研究分野である。一方、睡眠をはじめ概日時計が制御する様々な生理的リズムが老化と共に変貌することは経験的に良く知られているが、「老化」と「時計」が相互制御する分子リンクは未だ謎に包まれている。本研究ではこのように 24 時間周期とは異なる時間軸に沿って変化する「概日振動体の老化」を立体的な時間生物学の新テーマと捉え、老化は頑強で柔軟な概日振動体のどの構成分子をいかに変化させるのか、その逆に、振動体の頑強性や柔軟性を操ることにより老化を操ることができるのか、という双方向性の制御の観点から未解明の研究課題に挑戦する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hirano *et al.* (2013) FBXL21 regulates oscillation of the circadian clock through ubiquitination and stabilization of cryptochromes. *Cell*, 152, 1106-1118
- Terajima, Yoshitane *et al.* (2017) ADAR1 catalyzes circadian A-to-I editing and regulates RNA rhythm. *Nature Genet.* 49, 146-151

【研究期間と研究経費】

平成 29 年度 - 33 年度 435,800 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