



哺乳類の概日リズムをモデルとした生体時間制御機構の解明

研究者所属・職名：大学院医学系研究科・教授

ふりがな うえだ ひろき

氏名：上田 泰己

主な採択課題：

- [基盤研究\(S\)「哺乳類生体リズム振動体の設計」\(2018-2022\)](#)
- [基盤研究\(S\)「哺乳類概日振動体の構成的な理解」\(2013-2017\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「生体リズムの少数性生物学－生命システムにおけるターンオーバー制御と分子少数性－」\(2011-2015\)](#)

分野：システムゲノム科学

キーワード：概日時計、睡眠覚醒、リン酸化、温度補償性、恒常性

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

時間は生命の中核をなす情報である。原子レベルや分子レベル・細胞レベルの相互作用を介して個体表現型へと至る多階層間の反応系から成る高等多細胞生物は、個体表現型に直結する現象に限っても数マイクロ秒（例：神経発火）から数十年（例：寿命）に至る時間情報を表現し制御するシステムといえる（図1）。しかしながら、生物学的な時間情報が、どのような分子機構のうえに成り立っているのかは、十分にわかっていない。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

生体リズムは、生物学的な時間情報を担う象徴的な現象である。なかでも概日時計は、細胞自律的な振動体によって駆動され、その周期長が環境の温度変化によらずほぼ一定に保たれる特性（温度補償性）を有する堅牢なシステムである。そこで、概日時計、さらには概日時計によって支配される個体レベルの睡眠覚醒リズムをモデル系として選択した。分子レベルの反応と、個体レベルの表現型を構成的に調べるため、鍵となる生化学反応を同定し、さらに、その機能を個体レベルで調べるための技術開発を行った。

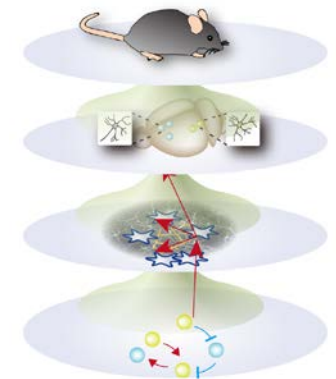


図1 生体時間情報は分子から細胞・組織・個体へと至る多階層の反応が担う

哺乳類の概日リズムをモデルとした生体時間制御機構の解明

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

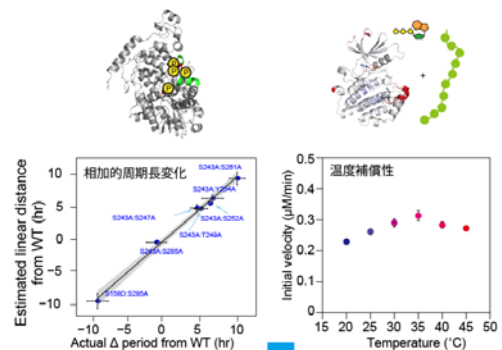
これまでに、哺乳類の概日時計は転写翻訳フィードバックループが本体であると提唱されている。しかし、特に、周期長の温度補償性に着目すると、タンパク質の転写翻訳や分解過程はそれぞれ一般的に温度に依存するため、転写フィードバックを本体とした概日振動体モデルだけでは、概日時計の頑強さを説明できない。

私たちは概日時計転写因子群の発現量は、転写翻訳量の細胞内でのばらつきが無視できない、一細胞あたり数千分子程度の低いレベルであること（PNAS 2016）、重要な転写因子の生成分解の速度変化は、周期長制御を完全には説明できず、むしろリン酸化反応が周期長に重要であることを発見した（Mol. Cell 2017a）（図2）。つまり、概日時計の時間情報が、タンパク質の量的な変動というよりも、個々のタンパク質の状態変化（質的な変動）によっている可能性が考えられた。

さらに、温度補償性のメカニズムとして、哺乳類の概日時計の時間長決定に重要なリン酸化酵素CKI δ/ϵ が温度に依存しないリン酸化反応を成立させる機構を原子レベルで解析し、温度が高い条件で、むしろ反応速度が低下する仕組みを内包していることを明らかにした（Mol. Cell 2017b）（図2）。

加えて、個体レベルの睡眠覚醒リズムを制御する遺伝子のスクリーニングを行い（Cell Rep. 2016, Neuron 2016）、CaMKIIリン酸化酵素が睡眠を誘導し、睡眠時間を制御することを発見した。

CRY1の多重リン酸化サイトによる概日時間制御
精製CKI δ とペプチド基質を用いた温度補償されたリン酸化反応の再構成



個体行動リズムへのタンパク質の質的制御の重要性検証

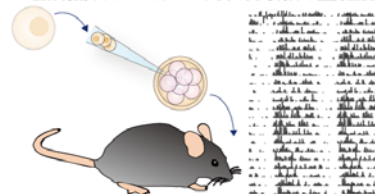


図2 時間制御の鍵となるタンパク質反応の発見と、個体行動での重要性の検証

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

概日時計から睡眠覚醒リズムまで、タンパク質のリン酸化が「時間の長さ」を制御する重要な役割を持っていることを明らかにした（図3）。リン酸化のもつどのような特性が、生物学的な時間を表すのに適しているのか、どの程度の長さの時間まで制御しうるのか、今後の展望が期待される。また、発見した各リン酸化酵素は低分子化合物で制御するターゲットとしても魅力的であり創薬への展開も期待できる。

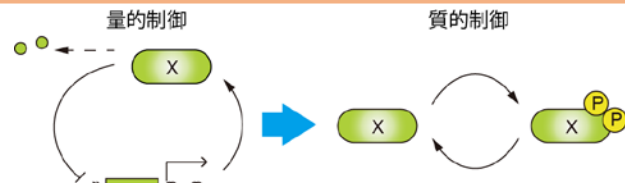


図3 タンパク質リン酸化による時間制御