

## タンパク質が刻む概日リズム

向山 厚

生物の活動には心拍や呼吸のような周期の短いものから、高等生物の繁殖サイクルに見られる周期の長いものまで多くの振動現象が見られる。このような周期的な振動現象を生体リズムと呼ぶ。とりわけ、約24時間周期の生体リズムは概日リズムと呼ばれ、広く研究が行われている。概日リズムはヒトを始めとする哺乳類から一部のバクテリアにいたるまで多種多様な生物に備わっており、地球の自転周期に伴う環境変動に適応する役割を果たしていると考えられている。

一般に、概日リズムは次の3つの特徴を示す。まず、温度や光といった環境条件が一定であっても約24時間周期で発振する生体リズムである(自由継続性)。次に、リズムの発振周期が外界の温度を変えてもほとんど影響を受けない(温度補償性)。最後に、光や温度の周期的変動に対して、リズムの位相を同調させることができる(位相同調性)。

では、生物はどのようにして概日リズムを刻むのだろうか？ 概日リズムを構成する部品となる時計遺伝子が1971年にショウジョウバエにおいてはじめて発見された。この発見からしばらく時間が経過した1994年に、Vitatemaらはマウスを用いた実験により哺乳類の時計遺伝子をはじめて発見し<sup>2)</sup>、現在では多くの生物から主なものとして約20種類の時計遺伝子が同定されている。これらの時計遺伝子は哺乳類と昆虫との間には保存性が見られるものの、基本的には生物間の保存性は低い。一方、それらが奏でる概日リズムには共通した分子機構の存在が示唆され、遺伝子の転写・翻訳ネガティブフィードバックモデルと呼ばれるメカニズムに基づいていると提唱された。その仕組みを簡単に説明すると、ある遺伝子から転写・翻訳により発現したタンパク質が、ある時間経過した後に自身の発現を負に制御するモデルである。これにより概日リズムの基本的な発振機構は理解できたかに見えた。

しかしながら、2005年に名古屋大学の近藤孝男教授らのグループはそれまでの概念を覆すまったく新しい概日リズムの存在を明らかにした。彼らが研究対象としているシアノバクテリアは概日リズムを刻むもっとも単純な生物として知られている。*kaiA*、*kaiB*、*kaiC*と呼ばれる3つの遺伝子がシアノバクテリアの概日リズムの中心的な役割を果たしている。*kaiA*は単独で、*kaiB*と*kaiC*はオペロンとして転写される。翻訳産物であるKaiAは*kaiBC*の転写を促進する。KaiCは*kaiBC*の転写を抑制することから、シアノバクテリアにおいても遺伝

子の転写・翻訳ネガティブフィードバックが概日リズムの発振機構と考えられていた。ところが、転写がほとんど起こらない条件下でも、KaiCのリン酸化状態が約24時間周期で変動し、さらにKaiA、KaiB、KaiCの3つのタンパク質とATPを試験管の中で混合すると、KaiCのリン酸化リズムが再構成されることが示された<sup>3)</sup>。この試験管内に再現された概日リズムは温度を変えてもその周期がほとんど変わらず、また外界温度を周期的に変動させると、その位相に対して自己の位相を同調させる。つまり、冒頭に述べた概日リズムの3つの特徴をいずれも満たす。この発見は転写・翻訳ネガティブフィードバックとは異なる、タンパク質が刻む新規の概日リズムを実証しただけでなく、概日リズムを試験管内で“つくる”ことに成功したという点で、世界中の研究者に大きな衝撃を与えた。

3つのKaiタンパク質に相当するタンパク質は哺乳類や植物などには存在しないため、タンパク質自身が周期的に変化する概日リズムはシアノバクテリアに特化したものだと考えられていた。ところが近年、英国のグループが真核生物においても転写・翻訳ネガティブフィードバック機構によらない概日リズムが存在することを報告し、抗酸化タンパク質であるペルオキシレドキシシン( Peroxiredoxin) の酸化状態が約24時間周期で変動することがわかった。Peroxiredoxinは多くの生物種に保存されており、その後の研究によりシアノバクテリアを含む細菌から、植物、動物においても同様のリズムが確認された<sup>4)</sup>。この発見はPeroxiredoxinが生物界に共通した概日リズムのマーカーであることを示唆している。

このように、概日リズムを刻む多くの生物において、転写に依存したリズムと、転写によらないタンパク質の修飾に基づくリズムが存在することが明らかとなった。生物が時を計る上でのそれぞれの役割、および相互の関係は非常に興味深い。加えて、シアノバクテリア概日リズムが再構成されたことは、タンパク質の中に概日リズムを奏でるからくりが組み込まれていることを意味している。今後の研究により、概日リズム発振メカニズムの“分子レベル”での解明が見込まれる。

- 1) 千葉：時間生物学事典, p. 6, 朝倉書店 (2008).
- 2) Vitatema, M. H. *et al.*: *Science*, **264**, 719 (1994).
- 3) Nakajima, M. *et al.*: *Science*, **308**, 414 (2005).
- 4) Edger, R. S. *et al.*: *Nature*, **485**, 459 (2012).