

2018年度 第2回 創発セミナー 報告

九州大学 藤木 幸夫

大隅基礎科学創成財団の第二期 第2回創発セミナーは、SMBC コンサルティング株式会社に特別協賛をいただき、同社のセミナー会場にて、企業の方々とは財団の関係者とは“スクール形式”でしたが、できるだけ入り交じって話しやすい雰囲気で行われました。テーマは、生物の「体内時計：生物の“体内時計”を探り、操作する」でした。2017年のノーベル生理学・医学賞は体内時計の仕組みを明らかにした研究（「概日時計（体内時計、サーカディアンリズム）を制御する分子メカニズムの発見」）が受賞しました。体内時計は多くの生物が共通して持つ生命現象で、私たちの健康や幸福に関する研究分野です。今後の臨床医療への応用が期待されています。



今回のセミナーでは、タンパク質に備わった時計の仕組みと、動物やヒトが季節を感じる仕組みについて以下の2人の方に話をさせていただきました。

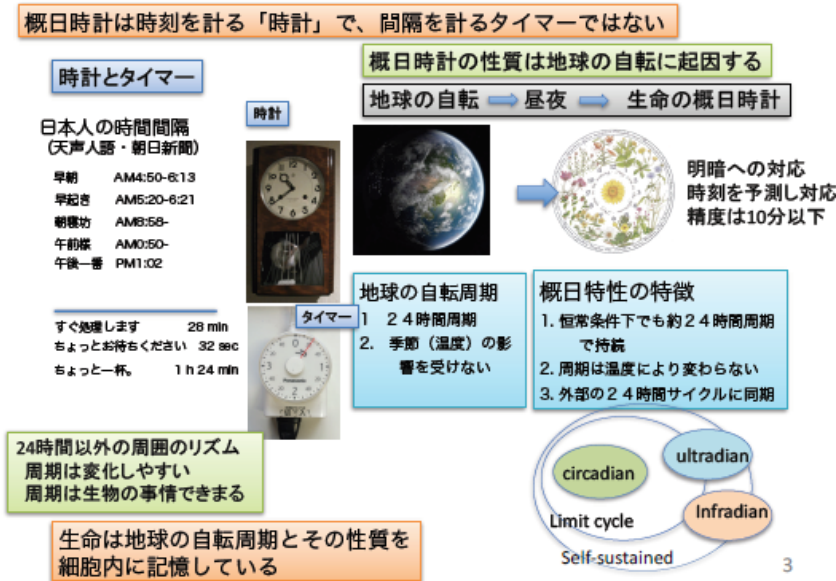
今回のセミナーでは、タンパク質に備わった時計の仕組みと、動物やヒトが季節を感じる仕組みについて以下の2人の方に話をさせていただきました。

「24時間を計るタンパク質の仕組み — 概日時計の基本デザイン」

近藤孝男 氏 名古屋大学・大学院理学研究科 客員教授

1. 概日時計とはなにか？ 生命にとってどういう意味をもつか。

腕時計をもたない動物や植物も、個々の細胞に概日時計と呼ばれる生物時計を持っており、一日の生活をプログラムしている。生命がいかにして地球の自転周期を細胞内に記憶し、温度に依存しない24時間の振動を発生するかという問題は、多くの研究者を魅了してきた。



2. 時計遺伝子の発見とそのはたらき

私たちはシアノバクテリアから3つの時計遺伝子を発見し *kaiA*, *kaiB*, *kaiC* と名付けた。*kaiC* 遺伝子の発現変動が、高等生物で提唱されていた時計遺伝子の発現変動を基にした時計モデルと同様なものであると考えた。

(<https://www.ofsf.or.jp/community/pdf/kondo.pdf> より)

3. 試験管内で Kai タンパク質が時を刻む

その後、2005年に3つの Kai タンパク質と ATP (アデノシン三リン酸) を混ぜるだけで温度に影響されない24時間リズムが発生することを発見し、上記考え方の修正を余儀なくされた。このリズムは生きた細胞の示す時計より優れた性能を示す。一体、Kai タンパク質はどのようにして24時間を刻むのか？

4. KaiC の ATP 活性が周期や安定性を決定する

主役の KaiC は二つの ATP 分解酵素 (ATPase) から構成されている。ATP は「細胞内の通貨」といわれ、ほとんどの生命活動の直接のエネルギー源になる分子である。私たちは KaiC の活性を測定してみたところ、その活性は驚くほど低いながらも温度の影響を受けず極めて安定していた。さらに周期の変化した突然変異体の KaiC で調べると、その活性は概日時計の速さに比例していた。これは ATPase の活性が概日時計の周期とその安定性を決めていることを意味する。さらに、この性質はリズムを発生していない KaiC でも見られるが、これは、KaiC 内部にその固有の性質として24時間を記憶していることを示している。

5. 生物時計のデザイン—機械式時計との酷似

最近の研究では KaiC の片方 (CI) の ATP 分解エネルギーがその分子構造に複雑な歪みを生じ、自身の ATP 分解活性をメカニカルに抑制することで、安定した負のフィードバックが成立している可能性が検討されている。これが実現すれば温度や振幅に依存しない単振動のペースメーカーとして機能することが可能になる。それを外に伝えるためにもう一つの ATPase (CII) を使ってリン酸化サイクルを駆動し、これをペースメーカーとカップルさせることで安定した振動を発生、持続させていることが考えられる。このようにすれば2つのサイクルは同じ周期で安定した振動を続けることができ、CII も安定した周期を得て、様々な代謝活性を24時間周期で制御できる。実は、こうした構成は機械式時計のデザインと同じである。

6. 今後の課題や展望

このような仕組みが KaiC のなかに実際にあるのだろうか。その動きは原子レベルのわずかな動きであると予想されるので、具体的に解明するのはまだまだ時間がかかると考えられるが、KaiC の数多くの変異体のなかにはこの機能に異常が持つと考えられるものが見つかっている。この変異体は周期が温度の影響を受けるのだが、周期は8-10時間となり、あたかもリン酸化サイクルがペースメーカーの制御を失い、暴走しているようである。こうした変異体の存在は機械式時計と同じような時計機構がタンパク質内に仕込まれていることを期待させるものであり、追究の意欲を一層かき立てられる。

「動物が季節を感じる仕組みの解明：ヒトの冬季うつ病の理解と克服にむけて」

吉村 崇氏 名古屋大学・大学院生命農学研究科 教授
基礎生物学研究所・季節生物学研究部門 客員教授

1. 動物の行動や生理機能の季節変化

繁殖活動、冬眠、渡りなど、動物の様々な行動や生理機能は季節の移ろいによって変化する。アリストテレスの著書「動物誌」にも記述があるように、人類は有史以来、動物の持つこの巧みな適応戦略に魅了されてきたが、その仕組みは謎に包まれていた。我々は洗練された季節適応能力を持つウズラに着目することで、動物が春に繁殖を開始する仕組みを明らかにするとともに、マウスやヤマメを用いて普遍性を示してきた。現在は異なる緯度由来するメダカを用いた遺伝解析によって、季節により光応答性が変化することが分かり、動物が季節を測る仕組みの解明に取り組んでいる。



2. ヒトの色覚にも季節変化がある

ヒトの様々な生理機能も季節変化を示すが、特に高緯度地域では冬に気分が落ち込む「冬季うつ病」が社会問題となっている。最近、冬のメダカが冬季うつ病と類似した表現型を示すことを見出したため、化合物スクリーニングを行ったところ、冬に社会性を向上する化合物を見出すことに成功した。

3. 体内時計を早回しする化合物の発見

既存の薬を使ったドラッグリポジショニング（既存薬再開発）のアプローチから、ヒトの細胞に存在する体内時計を早く動かしたり、ゆっくり動かしたりする薬を発見することに成功した。体内時計の周期を短くする13種の薬の中から、米国で若返りの薬、あるいは代謝を促すサプリメントとして販売されているDHEA（Dehydroepiandrosterone）に着目しマウスのエサに混ぜて食べさせたところ、マウスの活動リズムを早回しただけでなく、時差ぼけも軽減することを発見した。



(<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/research/2018/04/Jetlag-Yoshimura.php> より)

4. 今後の課題や展望

脊椎動物の季節感知機構については理解が進んできたものの、光周性の根源をなす概日時計を使って日長を測定する「臨界日長」の設計原理や、動物が環境温度の変化を感知して季節の変化に適応する仕組みは解明されていない。今後これらの謎を解明していきたい。

ディスカッションや交流会で交わされた意見

講演終了後の“フリーディスカッション”時にも自由な意見交換がなされ、さらには交流会でもいろいろな意見の交流がありました。

その一部ですが、

- ・ いつから生命系は“時計を回し始めたのだろうか？
- ・ “夏時間”の導入は、夏の明るいときを有効に使えて便利という概念はあるものの、体内時計にとって良くないことのようなので、東京オリンピックのときは果たして？
- ・ 体内時計の低下や異常は、癌、糖尿病、うつ病などの原因の一つになることが謳われている。いかにしてそうならないようにするか、具体的な取組みは？
- ・ 時差ボケと如何に戦うか？

など。



まとめ

本日のテーマ分野について非専門家が多い集まりとはいえ、皆さんの好奇心と向学心も旺盛であり、学術集会などよりも多様、多面的な議論と意見交換がなされたように思われます。また、二人の講師の先生の自然現象解明に取り組む真摯な姿勢も魅力的でした。ご参加の皆様のお陰で、終始和やかな雰囲気、他の創発セミナーと同様に、視野が広がるかつ楽しめるセミナーでした。