

名古屋大学レクチャー2021

24時間を計るシアノバクテリアの時計タンパク質

概日時計を 巡って50年



P-KaiC
NP-KaiC



名古屋大学 特別教授
近藤 孝男 博士

2022
1 / 9 日

13:40
~
16:30

共 催：名古屋大学、中日新聞社

開催方法：オンラインウェビナー

※新型コロナウイルス感染拡大予防のためオンラインでの開催となります。
ご理解の程よろしく申し上げます。

プログラム

*進行状況により終了時刻が多少前後する場合があります。

13:00~	開場
13:40~	開会の挨拶 (名古屋大学総長 松尾 清一)
13:50~	解説講演 (トランスフォーマティブ生命分子研究所教授 吉村 崇)
14:30~	名古屋大学レクチャー楯 贈呈式
14:50~	休憩
15:00~	名古屋大学レクチャー 概日時計を巡って50年 名古屋大学 特別教授 近藤 孝男
16:20~	閉会の挨拶 (高等研究院長 周藤 芳幸)
16:30~	閉会





名古屋大学 特別教授
近藤孝男博士

1948年愛知県生まれ。1979年名古屋大学理学研究科にて博士号を取得。自然科学研究機構助教を経て1995年より名古屋大学理学研究科教授。2007年より2013年まで同大学高等研究院院長。2013年より名誉教授。2020年より特別教授。

シアノバクテリアの研究により時計機能を司る遺伝子とそのタンパク質を同定。タンパク質だけで概日時計を再現することに成功した。研究成果は、学術雑誌のみならず、一般雑誌や科学TV番組等に広く取り上げられ、社会的にも注目されている。

主な受賞歴は、中日文化賞(2005年)、文部科学大臣表彰科学技術賞(2006年)、朝日賞(2007年)、紫綬褒章(2011年)、日本学士院賞(2014年)、Gilbert Morgan Smith Medal(2015年)、文化功労者(2019年)がある。

名古屋大学レクチャー 2020

24時間を計るシアノバクテリアの時計タンパク質

「概日時計を巡って50年」

地球に生息する生命は、24時間周期の昼夜の環境変化に合わせて生活するため、細胞内に生物時計(概日時計または体内時計とも言う)(用語1)と呼ばれる腕時計のような仕組みを持っています。生物時計は約24時間周期のリズム(概日リズム)を生み出す仕組みで、1日の誤差はわずか5~10分、温度が変わってもほとんど周期が狂わない大変正確な時計です。ヒトでも生物時計は睡眠・覚醒、血圧、免疫力など様々な生理現象を調節するため、健康や生活と密接に関わります。

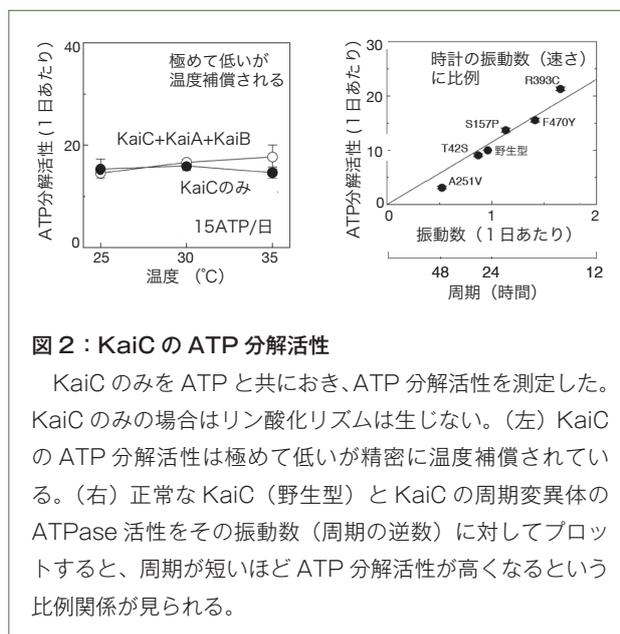
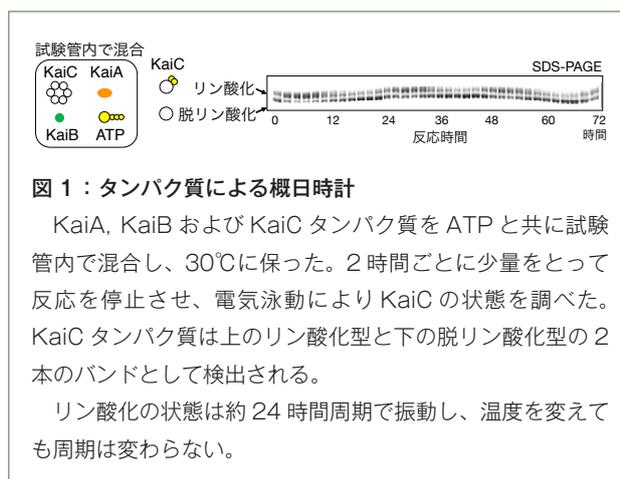
生命がどのようにして地球の自転周期を細胞内に記憶し、温度で狂わない24時間周期の振動を発生するかという謎は、多くの研究者を魅了してきました。近藤孝男博士もその一人で、光合成で生活する植物やシアノバクテリアの生物時計の研究を50年にわたって続けられています。生物時計の研究は、まず生物時計の部品である「時計遺伝子」を見出し、それがどのようににはたらいて約24時間周期のリズムを生み出すかを調べるという方法がとられます。近藤博士の研究グループは、1998年に生物発光を利用してシアノバクテリアの3つの時計遺伝子 *kaiA*、*kaiB*、*kaiC* (*kai* は回転から命名されました)を発見しました。当時は、様々な生物の時計遺伝子が次々と発見された時代で、それらの研究成果を基に、概日リズムは時計遺伝子と時計タンパク質との相互作用によって生み出されるというモデル(用語2)が提案されました。このモデルは現在でも生物の一般的な時計モデルとして信じられており、2017年にはこの分野のパイオニアにノーベル賞が贈られました。*kai* 遺伝子の発見は、生物時計の仕組みが高等生物だけではなく、単純な構造を持つ原核生物にも存在することを示す大きな発見でした。

kai 遺伝子が発見された当初は近藤博士の研究グループも、シアノバクテリアの生物時計も高等生物の時計モデルと同様だろうと考えていました。しかし、次第にこのモデルでは安定した 24 時間周期の仕組みを説明することは難しいと考えるようになり、この謎に迫るため、主役であると思われる KaiC タンパク質の機能解明を目指しました。その結果、2005 年に 3 つの Kai タンパク質、KaiC、KaiA、KaiB を試験管の中で混ぜるだけで、KaiC のリン酸化と呼ばれる活性が約 24 時間周期のリズムを示すことを発見し、生物時計を試験管の中で再現することに成功しました (図 1)。この KaiC タンパク質のリズムは大変安定で、周期は温度で変化せず、生きた細胞の生物時計を凌ぐ性能を示しました。これは生きた細胞だけが持つ機能だと思われていた生物時計の研究にとって驚くべき発見で、高等生物の時計研究にも大きなインパクトを与えました。また、この成果は「時を刻む」というタンパク質の全く新しい機能を発見したもので、物理や化学分野の研究者にも注目されています。

では、Kai タンパク質は試験管内でどのようにして 24 時間をきざむのでしょうか？近藤博士の研究グループは主役の KaiC が二つの

ATP 分解酵素 (ATPase、用語 3) から構成されることに注目しました。ATP は「細胞内のエネルギー通貨」といわれ、ほとんどの生命活動のエネルギー源になる分子です。生命は様々な ATPase を使い、多くの ATP を分解して生命活動のエネルギーを得ています。そこで、KaiC の ATP 分解活性を丁寧に測定したところ、その活性は驚くほど低く 1 日に 10 ~ 15 個の ATP しか分解しないことが分かりました。一般に酵素の活性は温度の影響を大きく受けるのですが、ATPase の活性は生物時計の周期と同じように温度の影響を受けません。一方で、周期が変化した突然変異体の KaiC で調べると ATP 分解活性は概日時計の速さに比例することも分かりました (図 2)。明らかに KaiC の ATPase は概日時計の周期を決めているようですが、この僅かなエネルギーで 24 時間を正確なリズムを発生させるのはほとんど不可能なようです。近藤博士らは試験管内で発生する図 1 のリズムは決して不安定なものではなく生きた生物の示すリズムと同じ性能をもっていることも確認しました。さらに大切なことはこの ATPase 活性は KaiC のみでリズムが発生していない状態でも変わらないことです。この事実は KaiC は KaiA や KaiB との相互作用によりリズムをおこして時間を計っているのではなく、KaiC タンパク質の中に温度に影響されずに 24 時間を記憶する仕組みが組み込まれていることを示しています。

それでは KaiC の ATPase はどのようにし



て24時間を記憶することができるのでしょうか？現在、近藤博士の研究グループはこの謎に取り組んでおり、片方のATPase (CI) からのATP分解エネルギーがKaiCタンパク質の内部に24時間周期で振動するバネのような仕組み(歪み)を形成する、という可能性を検討しています(図3右)。バネの振動は単振動(用語4)と呼ばれ、その周期は温度などの環境で変化しない性質を示します。従ってCIがバネのような仕組みを形成すれば、CIは周期が環境で変化しないペースメーカーとして機能することができます。一方で、もう片方のATPase (CII) ではリン酸化リズムがおこります。CIはCIIのリン酸化リズムの進行を調節することで、CIIも環境の影響を受けない一定の周期とすることができます。ひとたび、CIIの周期をCIの周期とすれば、CIは自身が安定に振動し続けるために、CIIから決まったタイミングでエネルギーを得ることができます(図3右)。

興味深いことに、この仕組みは機械式の振り子時計の仕組みと同じです。振り子時計は、ガリレオが発見した「振り子の等時性」を持つ振り子と、動力源のゼンマイによる回転機構が、脱進機と呼ばれる仕組みによって組み合わせられて一定の速度で時を刻むことができます(図3左)。脱進機によって、ペースメーカー(振り子)はゼンマイに駆動された回転機構を制御しながら、ゼンマイの駆動力から僅かなエネルギー(インパルス)を獲得して、自由な単振動を続けるように工夫されています。

現在、ほとんどの研究者は、生物時計は複数の分子の複雑な働きによって生じると考えています。一方で近藤博士が想定するKaiCの時計機構は、1つの分子(KaiCタンパク質)の内部に機械的な単振動を想定することで生物時計の特徴(周期やその安定性)を説明することができる、シンプルなモデルです。KaiC内部の動きは原子レベルのわずかな動きでしょうから、具体的に解明するのは時間がかかるとは思いますが、最近ではCIとCIIの協働が外れたことを連想させる変異体も見つかっています。

近藤博士は常識や流行にとらわれないアイデアによって、生物時計についての数多くの画期的な発見をされており、世界的に最も有名な時計研究者の一人です。これらの業績により、近藤博士は上述した数々の賞を受賞されています。近藤博士の生物時計についての研究は、今後も生物時計研究のみならず、様々な研究分野の注目を集めるでしょう。

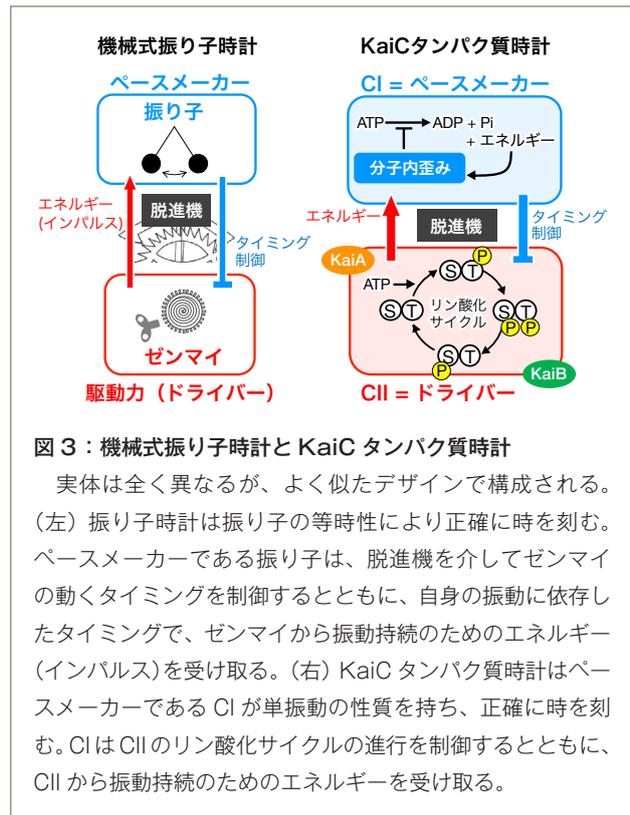


図3：機械式振り子時計とKaiCタンパク質時計

実体は全く異なるが、よく似たデザインで構成される。(左) 振り子時計は振り子の等時性により正確に時を刻む。ペースメーカーである振り子は、脱進機を介してゼンマイの動くタイミングを制御するとともに、自身の振動に依存したタイミングで、ゼンマイから振動持続のためのエネルギー(インパルス)を受け取る。(右) KaiCタンパク質時計はペースメーカーであるCIが単振動の性質を持ち、正確に時を刻む。CIはCIIのリン酸化サイクルの進行を制御するとともに、CIIから振動持続のためのエネルギーを受け取る。

(解説文：大学院理学研究科 特任助教 伊藤(三輪)久美子)

解説者

伊藤(三輪)久美子博士

2006年名古屋大学大学院理学研究科にて博士号(理学)取得。日本学術振興会特別研究員、名古屋大学理学研究科研究員、理学研究科招へい教員を経て、現在同研究科特任助教。

2000年より、シアノバクテリア、ウキクサの概日時計のメカニズムについて研究を進める。本講演での鍵となるタンパク質 KaiC の ATPase 活性の機能解明のための研究を牽引している。子育てと研究の両立を目指す名古屋大学女性研究者のひとり。



解説講演者

吉村 崇博士

1999年名古屋大学農学研究科にて博士号(農学)取得。1996年名古屋大学大学院農学研究科畜産学博士後期課程中退、日本学術振興会特別研究員、名古屋大学農学部助手を経て、2005年より同大学大学院生命農学研究科助教授、2008年より同研究科教授、現在に至る。2008年より2011年まで鳥類バイオサイエンス研究センターセンター長、2013年より2019年まで自然科学研究機構基礎生物学研究所客員教授を兼任。2013年よりトランスフォーメティブ生命分子研究所教授を兼任。

脊椎動物の体内時計の制御機構と季節感知機構の研究に取り組み、ウズラやハムスターなど、顕著な表現型を示す動物種にシステムバイオロジーのアプローチを適用して生物がもつ巧みな生存戦略の謎を解明。動物が春を感知する「春ホルモン」の同定と、そのシグナル伝達経路の解明に成功している。さらに鳥類の脳内で季節を感知する新規な脳深部光受容器を同定することにも成功している。

主な受賞歴は、日本畜産学会賞(2009年)、日本学術振興会賞(2009年)、Hoffenberg International Medal from the Society for Endocrinology, UK(2010年)、Van Meter Award(2015年)、日本比較内分泌学会奨励賞(2015年)がある。

用語解説

用語1 **生物時計（概日時計、体内時計）**：地球の自転に伴う昼夜の環境変動に適応するため、多くの生命が持っている約24時間周期のリズム（概日リズム）を生み出す仕組み。生物時計は3つの特徴的な性質 ① 温度や光が一定の条件で約24時間周期のリズムが続く、② 温度を変えても周期は変わらない（周期の温度補償性）、③ 温度・光などの外環境サイクルに振動が同調する、を示す。

用語2 **時計遺伝子と時計タンパク質との相互作用**：概日リズムの分子メカニズムを説明するモデルで、転写・翻訳フィードバックモデルと呼ばれる。生物は生物時計を構成する時計遺伝子の情報を基に、発現と呼ばれる仕組みによって時計タンパク質を合成する。時計タンパク質はしばらくすると、自身の時計遺伝子の発現を抑制する。そのうち時計タンパク質は分解して徐々に量が減る。するとまた時計遺伝子の発現が開始されてもとの状態に戻る。このような仕組みにより、振動がおこる。

用語3 **ATP 分解酵素**：ATP を加水分解し ADP とリン酸とする化学反応を触媒する酵素。英語では ATPase(ATP エース) と呼ばれる。極めて多数の ATPase が細胞内で働き、生命活動を支えている。反応に伴いエネルギーが発生し、様々な生命活動を行うことができる。

用語4 **単振動（調和振動）**：振り子やバネの振動などに代表される、フックの法則（バネの伸び縮が弾性力に比例する）に従う物理的な振動。振動の持続にエネルギーを必要としない。周期はフックの法則の物理的定数（振り子の長さやバネの強さ）によって決まり、振動の振幅に依存しない（振り子の等時性）。



KaiC 研究のモデルとなる機械式振り子時計

