

人体・生命の不思議



3rd SUPER LECTURE | INSTITUTE FOR ADVANCED RESEARCH, NAGOYA UNIVERSITY

第3回 高等研究院スーパーレクチャー

要旨集

2008年3月13日[木]13:00~17:30

KaiC 蛋白質が刻むシアノバクテリアの一日

A day in cyanobacteria timed by kaiC protein

近藤孝男 (高等研究院長 / 理学研究科・教授)

地球に生息するほとんどすべての生物にとって昼夜の変化は最も重要な環境変動であろう。生命はこの変動に単に従属して生活するのではなく、環境の変動を予測しより効率的な生命活動を実現するため、進化の過程で約 24 時間周期の時計機構 (概日時計または生物時計) を細胞内に備えるようになったと考えられている。概日時計の存在は、恒常条件下でも約 24 時間周期で生理活性が変動する概日 (サーカディアン) リズムとして、単細胞生物から高等動植物に至るまで普遍的に確認されている。

シアノバクテリアは最も単純な概日時計を備えた生物である。生物発光を利用した実験系を利用して、時計遺伝子群 kaiABC が発見された。当初、この遺伝子の作る KaiC 蛋白質がそれ自身の発現を制御してリズムを発生させると考えられたが、最近の研究から遺伝子発現がほとんど無くなる連続暗でも KaiC のリン酸化リズムが持続することが明らかとなり、さらに KaiA, KaiB, KaiC と ATP のみで、その周期が温度補償された概日リズムが試験管内で持続することも示された。変異 KaiC 蛋白質が試験管内で示すリン酸化リズムの周期は細胞の示す周期と一致しており、この生化学的反応がシアノバクテリアの概日時計のペースメーカーであることを示している。

この事実は 3 つの蛋白質が時を刻むという今まで全く知られていなかった機能を持っていることを示しているが、それはどのように実現されているのだろうか。この生化学振動のメカニズムを探るため、1) 3 つの Kai 蛋白質の相互作用、2) KaiC の 2 つのリン酸化サイトの働き、3) リズムを維持するエネルギーなどについて詳細に調べた結果、KaiC は極めて弱いが温度の影響を受けない正確な ATPase 活性をもつことが明らかになった。さらに周期突然変異 KaiC の活性は細胞の概日リズムの速さと正比例関係になることも判った。すなわち KaiC は何らかの仕組みで非常にゆっくりかつ正確に ATP を分解して時を刻んでいるようだ。ATP の分解は生命の最も根源的な反応なのだが、KaiC 蛋白質はそれを利用して自ら「振子」として機能するからくりを持っていると考えられる。さらに、KaiC はその 6 量体間で時間情報を交換する仕組みをもっており、KaiC リン酸化サイクルには巧妙な自己同調機能が備わっていることも明らかになった。

動物が季節を読み取る仕組みを探る

Understanding the mechanism for seasonal time measurement

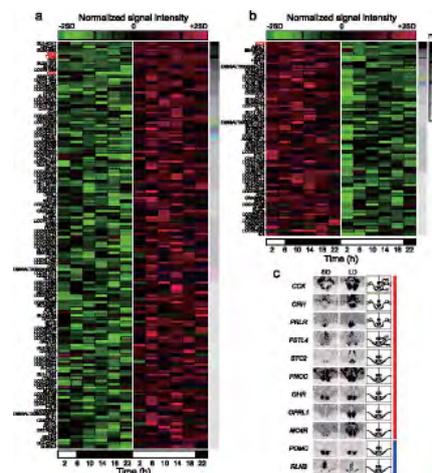
吉村 崇 (生命農学研究科・准教授)

私たちを取り巻く環境は四季折々の変化を示します。動物たちの世界においても、ウグイスのさえずり、渡り鳥の渡り、リスやクマの冬眠などの営みが毎年正確に繰り返されています。これらの行動については紀元前 300 年代のアリストテレスの著書「動物誌」(Historia Animalium)にも詳しく記述されていますが、2,000 年以上経った現在も、動物がいかに季節を読み取り、四季の変化に適応しているかは明らかにされていません。

1920 年代になって、多くの生物が日の長さ (光周期) をカレンダーとして利用していることが明らかにされました。気温や降水量も季節によって変動しますが、年によって暖冬、冷夏、空梅雨など、ばらつきがあるため、これらは信頼性が高い情報とはいえません。それに比べ、春分、夏至、秋分、冬至は毎年決まった時期に訪れるため、光周期は極めて精度の高い情報を提供しており、生物が日長の情報をカレンダーとして利用しているのは理に適っています。このように光周期の変化に応じて生物の生理機能が変化する性質は光周性 (photoperiodism) と呼ばれています。

様々な動物の中で、鳥類は空を飛ぶために可能な限り身体を軽くしており、生殖器も必要な時期だけ発達させます。特に雄では日長の変化により精巣重量が 2 週間で 100 倍以上も変化することが知られていました。私たちはこのように日長の変化に急速かつ劇的に反応するウズラを材料として光周性の制御機構を明らかにしてきました。また、ウズラで明らかになった仕組みが哺乳類や魚類にまで幅広く当てはまることも明らかにしています。

私たちは普段何気なく卵を食べていますが、ニワトリやウズラは本来秋から冬は卵を産まないため、人工照明によって卵の生産率をあげています。繁殖活動の季節性の制御は食糧生産の向上に直結しているため、動物たちが季節を読み取る仕組みの解明を通じて、家畜、家禽、魚介類などの食糧の増産に貢献したいと考えています。



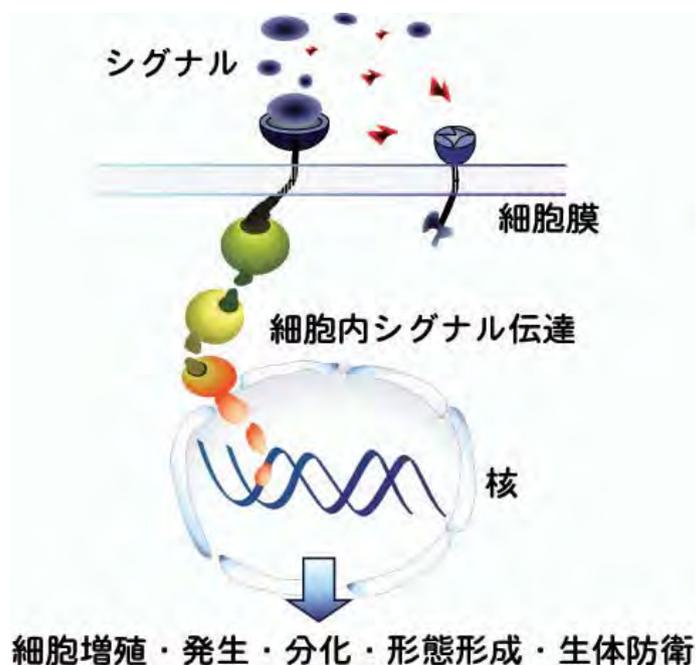
図：ウズラを用いたゲノムスケールの発現解析の結果、動物が季節を読み取り、四季の変化に適応するのに必要な遺伝子が明らかになってきた。

生命現象とシグナル伝達：モデル動物からのアプローチ

Molecular signaling networks regulating cellular events; Approaches from model animals

松本邦弘（理学研究科・教授）

発生・分化などのさまざまな生命現象は、シグナルを受容し、それに対して反応する過程の積み重ねから生じる。この過程は、シグナル伝達分子と呼ばれる多様な一連のタンパク質によって厳密に制御されている（図）。このシグナル伝達制御に異常が生じると、我々の体において癌、神経疾患、炎症などに繋がって行く。最近の研究から、シグナル伝達の制御は、線虫、ショウジョウバエから高等脊椎動物に至るまで、種を越えて共通なシグナル分子による統一的な機構が存在することが明らかになってきた。我々の研究グループは、線虫とマウスをモデル動物として、個体レベルにおける神経系や生体防衛を制御するシグナル伝達経路の解析を行っている。本レクチャーでは、ヒトの疾患との関連に焦点を合わせ、(1) 線虫をモデル動物としたヒトアルツハイマー病原因遺伝子 APP とシグナル伝達分子との関係；(2) マウスをモデル動物としたシグナル分子 TAK1 と炎症性腸疾患との関係；について紹介する。



動脈硬化のしくみをさぐる

Molecular mechanism underlying arteriosclerosis

貝淵弘三（医学系研究科・教授）

心筋梗塞や脳出血・脳梗塞などの動脈硬化性疾患は、我が国の死因の大きな部分を占め、その予防および治療法の開発は今なお重要な課題である。動脈硬化の初期には泡沫細胞の血管内皮下の局所的な集積が認められる。この泡沫細胞の起源は、血中のモノサイト（単球）が内皮細胞間から侵入してきたマクロファージや、血管の中膜から遊走してきた平滑筋細胞と考えられている。血管壁内に侵入してきたマクロファージはコレステロールを蓄積し、脂肪線条と呼ばれる動脈硬化の初期病変を形成する。脳血管の動脈硬化が進むと血管が脆くなり、破綻すると脳出血を起こす。一方、心臓を栄養する冠動脈で動脈硬化が進むと、血管攣縮（血管平滑筋の異常収縮）が起こり、狭心症が生じやすくなる。

私共は、血管平滑筋の攣縮に、従来から知られているカルシウムシグナル以外に、低分子量 GTP 結合蛋白質 Rho が中心的役割を果たすことを見出してきた。現在までに、Rho の標的蛋白質として、タンパク質リン酸化酵素 Rho-キナーゼを発見している。Rho-キナーゼは、ミオシンのリン酸化レベルを上昇させることによりミオシンを活性化し、血管平滑筋収縮を促進する。非筋細胞ではアクチンストレスファイバーと接着斑の形成を促進し、細胞形態と遊走を制御する。Rho/Rho-キナーゼ経路は、血管平滑筋の異常収縮を介して狭心症や高血圧、脳血管攣縮などの病態に、また、平滑筋細胞やマクロファージの遊走を介して動脈硬化形成に密接に関与している。Rho-キナーゼ阻害剤が冠動脈攣縮や脳血管攣縮、高血圧、肺高血圧症などの動脈硬化性疾患に著効を示すことが、世界的に注目されている。

本講演では、Rho/Rho-キナーゼ経路を中心に、動脈硬化の成り立ちや種々の循環器疾患の病態について紹介したい。