

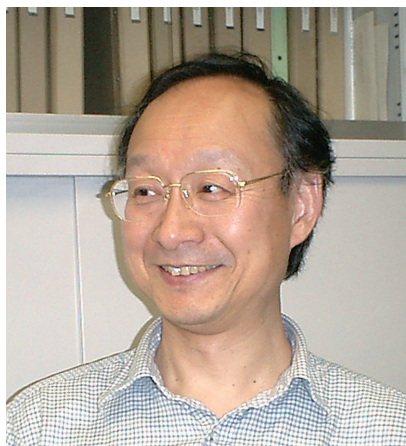
研究プロジェクト名

生物時計分子装置の原子レベルでの分子機構の解明

Elucidation of the Molecular Mechanism for the Biological Clock Molecular Machinery at the Atomic Level



遺伝子実験施設・教授

石浦 正寛
Masahiro Ishiura

いしうら まさひろ プロフィール

1971年 金沢大学理学部生物学科 卒業
1976年 大阪大学大学院理学研究科 博士課程 生理学専攻 単位修得 退学
1978年 理学博士(大阪大学)

研究経歴

1976年 大阪大学微生物病研究所 谷口奨学生
1977年 大阪大学微生物病研究所動物ウイルス部門 助手
1979年 岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所 細胞融合部門 助手
1995年 名古屋大学理学部生物学科 助教授
1996年 名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 助教授
1999年 名古屋大学遺伝子実験施設 教授
2004年～遺伝子実験施設長

研究分野

細胞生物学、分子遺伝学、生化学、生物物理学。生物時計装置の作動原理の原子レベルでの解明

受賞歴、レクチャーシップなど

1996年 木原記念財団学術賞(近藤孝男氏と共同受賞)

理は普遍的であると考えられており、時計の本質は、「遺伝子産物である時計タンパク質自身が生物時計遺伝子の発現を正と負に多重に制御して24時間周期で発現させるフィードバック制御」だとする時計モデルが提唱されている(図1)。

しかしながら、時計がどのようにして発振するのか、どのようにして周期が正確にほぼ24時間に制御されているのか、どのようにしてこの周期が外界の温度にほとんど影響されないようにされているのか、に関してはほとんど何も分かっていない。

本研究計画では、時計を精巧な分子装置(タンパク質複合体)と捉えて、時計の部品である時計タンパク質(主要部品)や時計関連タンパク質(副部品)の構造を原子レベルで解明し、その構造に基づいて各タンパク質の機能を原子レベルで解明したい。そのために、タンパク質の研究に適した耐熱性タンパク質が利用できる別府温泉産の好熱性藍色細菌 *Thermosynechococcus elongatus* において、先ず遺伝子移入・操作系と、生物時計の運行を生物発光として捉える「生物発光リズム系」を開発した。次に、時計の部品である時計タンパク質を大腸菌で大量生産し、高純度に精製してその生化学的・物理化学的性質を調べ、電子顕微鏡解析やX線結晶構造解析を行ってタンパク質の立体構造の解明を進めている。これまでに時計タンパク質 KaiA と KaiB の結晶構造(原子構造)と KaiC の立体構造を解明した。さらに、タンパク質の原子構造から機能上重要と思われるアミノ酸残基を全て推定し、それらを適当なアミノ酸残基に置換した変異タンパク質を作製して試験管内で生化学的に解析し、同時に変異タンパク質を細胞で発現させてその細胞のリズムを解析し、時計機能に重要なサブ構造やモチーフ、機能残基を同定することに成功した。この好熱性藍色細菌の実験系は、生理学、分子遺伝学、ゲノム学・生物情報学、生化学・生物物理学、構造生物学などの種々の研究手法が広く適用できる理想的な時計の実験系である。

今後はさらに時計装置であるタンパク質複合体とその各存在状態の原子構造を解明し、分子動力学シミュレーション解析を導入し、細胞内及び試験管内で時計装置の機能解析を行って、時計装置の作動原理を原子レベルで明らかにして行きたい。最終的には、試験管内での生物時計装置の再構成と発振とを目指している。我々は高等植物の真の時計遺伝子をクローニングしたので、高等植物の時計においても同様の解析を進めたい。高等研究院での異分野交流が時計研究の新たな展開に繋がることを期待している。

私たち人間を含む地球上の生き物は24時間周期の昼夜交代環境のもとで生活している。この昼夜交代環境に上手く適応し、事前に朝や夜の到来時刻を正確に予測してそれらに備えるしくみとして、生き物が進化させてきたのが細胞内の分子機構である生物時計である。この時計に制御さ

れて睡眠・覚醒や体温、ホルモン分泌などの様々な生理活性が24時間周期のリズム(概日リズムと呼ぶ)を刻んでいる。これまでに生物時計本体の遺伝子(時計遺伝子)が藍色細菌を含む種々の生物でクローニングされ詳細に解析されている。時計遺伝子は生物によって異なるが、時計の原

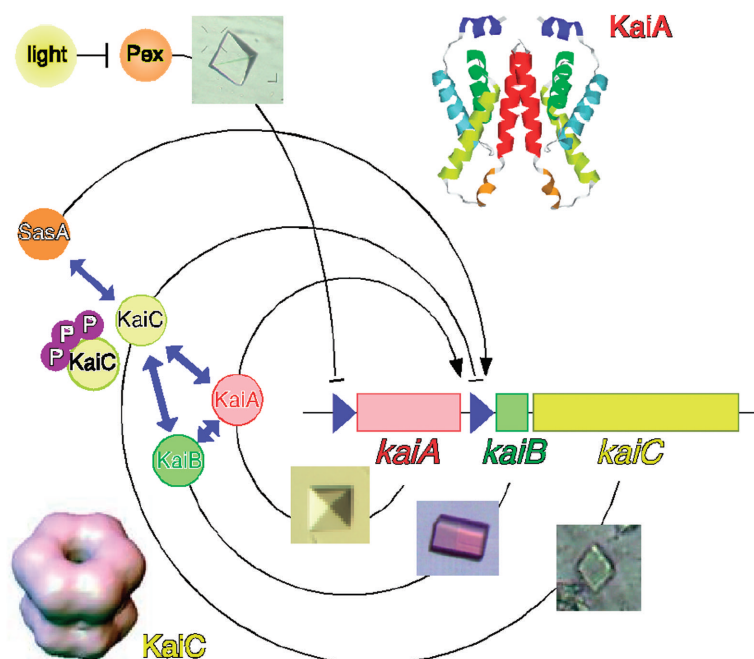


図 藍色細菌の生物時計のモデルと時計タンパク質の立体構造