

研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名: KaiCリン酸化サイクルによる生物時計の計時機構

2. 研究代表者: 近藤 孝男 (名古屋大学 大学院理学研究科 教授)

3. 研究内容および成果:

本研究は、生物時計のペースメーカーであるKaiCのリン酸化サイクルにおいて、いかにして3種類のKaiタンパク質(KaiA、KaiB、KaiC)が安定した24時間の振動を発生し、時間を刻むかを分子レベルで解明し、生命が時間を計るメカニズムを明らかにすることを目的とした。*in vitro*の再構成系を利用し、KaiCのリン酸化サイクルの解析を集中的に行った。主な研究成果を以下にまとめる。

- 1) KaiAとKaiBは、それぞれ独特のカニズムでKaiCと相互作用し、KaiCのリン酸化サイクルを進行させている。また、KaiCの6量体間でのモノマーの入れ替えが特定の位相で起こり、これがリズムの安定性に大きく貢献していることを明らかにした。
- 2) KaiCは2つの隣り合ったセリンとスレオニンがリン酸化される。部位毎にリン酸化の状態を解析し、片方のリン酸化が相互に他方のリン酸化を制御することで、リン酸化サイクルが進行することを明らかにした。これはKaiC分子内に弾み車的な性質が潜んでいることを意味する。
- 3) ATPの分解活性を詳細に解析し、1日に16個という極めて遅く、しかも温度の影響を受けない安定したATP分解活性を見出した。この活性はリン酸化サイクルが進行する条件ではリズムを示し、停止した状態でも保たれる。さらに、周期変異体の活性の解析から、この活性は周期の逆数(すなわち時計の速さ)と正比例関係を示し、このATP分解活性が概日時計の周期を決定する最も根源的なものであることを明らかにした。概日時計は24時間周期を持つことに生理的意義があるが、その周期がATPの分解により直接規定されているということは全く新しい知見であり、他の生物時計研究に大きな影響を与えられる。
- 4) *in vitro*のKaiCのリン酸化サイクルの安定性の解析から、位相(時刻)のずれているKaiC間で速やかに同調が起こることを発見した。この同調は細胞内でKaiCのリン酸化サイクルが機能するために不可欠であり、KaiC6量体間でモノマーの交換が行なわれることが基礎となっていることが示された。

さらに、KaiCは細胞内ではゲノムの状態もしくは基本転写装置を制御し、包括的な遺伝子発現のリズミックな制御を実現していることを示した。概日時計システムは細胞が環境に適応していくために不可欠な時間コーディネーターであり、細胞活動全般に広範な影響を持つ。細胞内でのKaiCの遺伝子発現制機能を仲介する因子を探索し、2つの重要な遺伝子(*rpaA*と*labA*)を明らかにした。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文) 0 件/(英文) 9 件

口頭発表:(国内) 53 件/(海外) 18 件

特許出願:(国内) 0 件/(海外) 0 件

本研究は、シアノバクテリアを実験系として用い、世界で初めて生体リズム系を *in vitro* で再現することに成功したものである。今回の研究では、*in vitro* の系の利点を最大限に活用した精密解析を行った。その結果、極めて遅いリン酸化サイクルや、リズム同調システムの発見等、*in vivo* の系では見落とされる可能性の高い、多くの独創的な知見を得ることに成功している。

これらの成果は、生物時計の最もシンプルなモデルとして、極めて高く評価出来るものであり、国際的に著名な学術誌に論文発表が行われ、また国内外の学会でも活発に発表が行われた。また、多くの新聞報道に見られるように、国民全体へも成果が広く公開され、注目を集めた点も特筆される。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

シアノバクテリアの概日時計が KaiA、B、C の 3 つのタンパク質と ATP によって規定されることを見出した。これは世界に先駆けて概日時計の分子機構を解明することに成功したもので、極めて高く評価される。さらに KaiC が持つ遺伝子発現制御機能を仲介する因子を同定し、生物時計と細胞機能の相関に新しい手がかりを拓いた。これらの成果は、今後他の生物時計の研究を刺激し、促進することは疑いが無い。生物学の基本テーマの 1 つを解明した成果として、また今後の研究の方向性を示したものとして科学的意義は極めて大きい。

4-3. その他の特記事項(受賞等)

1) 受賞

平成 18 年 4 月 18 日 文部科学大臣表彰 科学技術賞

平成 18 年 9 月 18 日 日本植物学会学術賞

平成 19 年 1 月 29 日 朝日賞

平成 19 年 3 月 29 日 日本植物生理学会賞

2) 新聞報道

平成 19 年 10 月 8 日 掲載 朝日新聞、「生物時計の周期 決める仕組み解明」

他、多数の新聞に報道された