

8.3 生物時計の分子制御

岡村 均 okamura@icluna.kobe-u.ac.jp 神戸大学医学部解剖学第二講座

8.3.1 時計遺伝子とオートネガティブフィードバックループによる自己発振

進化のごく初期から認められている長周期のリズム発振現象であるサーカディアンリズムは当然、遺伝子レベルで規定されている事が想定される。その事が最初に突きとめられたのは行動遺伝学が最も進んでいるショウジョウバエであり、リズム異常を示すミュータントより、約15年前に第一番目の時計遺伝子period がクローニングされた。period遺伝子の研究で判った最も重要なことは、このperiod遺伝子からできたPER蛋白によって、period遺伝子自身の発現が抑制されるという、オートネガティブフィードバックループが解明されたことである。即ち、period 遺伝子は24時間の「自己発振」をする時計振動体遺伝子であったのである。

最近の各種生物の時計遺伝子の検索の結果、時計振動体遺伝子は各種にあり、種によってその分子は異なるものの、オートネガティブフィードバックループは共通の振動原理として成立していることがわかった。すなわち、時計振動体遺伝子は、ポジティブ因子により転写が促進され、振動体遺伝子産物はネガティブ因子となってポジティブ因子に抑制をかけることで振動する。振動周期はネガティブ因子の産生から抑制までの過程の時間のずれの大きさによって決定される。

8.3.2 哺乳類の時計発振の分子機構

哺乳類においては、行動リズムや内分泌ホルモンを司る生物時計の発振センターが視床下部の小さい神経核である視交叉上核にある事はすでに1972年に判っていたが、長らく振動体である時計遺伝子は発見されなかった。しかし、1997年に我々を含むグループが哺乳類のperiod ホモログmPer遺伝子を視交叉上核に同定し、哺乳類においてもリズム発現が遺伝子レベルで発振されることが、ほぼ確実となった[1,2]。

哺乳類においては、時計機構の本体をなす時計振動体遺伝子としては、ショウジョウバエperiod の3種のホモログmPer1, mPer2, mPer3からなる。この中でも、発現量と発現振幅の大きさ、制御機構などから、我々はmPer1, mPer2が発振子と考えている。ショウジョウバエperiod と同様、これらは全て蛋白質間の結合に重要なPASドメインを持っており、しかもDNA結合領域を持たない。これらは全て、生体時計があるとされる視交叉上核に、時間特異的に別々のパターンで発現している。mPer1 mRNAは午前中にピークを持ち、mPer2 mRNAは午後にはピークを持つ。これらに比し、mPer3 mRNAは午前から午後にかけてなだらかな発現を示す。

では、哺乳類においては、どのようにオートフィードバックループが成立するのであろうか？mPer遺伝子に限らず、ショウジョウバエと哺乳類は構造的に良く似たポジティブ因子とネガティブ因子を持っている。ポジティブ因子としては、DNA結合領域であるbHLHとともに、PASドメインを持つ二つの蛋白であるCLOCKとBMAL1のヘテロダイマーが考えられている。CLOCK/BMAL1ヘテロダイマーはmPer1遺伝子のE-boxに結合し、転写を促進する。哺乳類においてもオートフィードバックループは成立しており、mPER1, mPER2はPASドメインを介してCLOCK/BMAL1のE-boxへの結合を抑制する機序が考えられている。しかし、前に述べた定義からすれば、オートフィードバックループを構成するには、mPer1産物であるmPER1蛋白, mPer2産物であるmPER2蛋白のみがネガティブ因子と考えられるであろうが、事実もっと複雑で、これらの蛋白にかかわり合ういくつかの蛋白質があり、ネガティブ複合体が振動体遺伝子の転写を抑制していると考えた

方がよい。これらには、mTim, mCry1, mCry2などがあり、ネガティブ複合体は複雑な機序で、CLOCK/BMAL1 の転写を制御する。

8.3.3 リズムの同調の制御機構

この生物時計の重要な性質に環境サイクルとの同調 (entrainment) の機構がある。明暗周期、食餌、社会的因子などが同調因子としてあげられているが、これらも時計遺伝子の遺伝子発現を変化させることで、リズム位相を変位させることが明らかになりつつある。この中で、最も強力なものは外界の明暗周期で、即ち、我々人間も、マウスも、カビも、この24時間と少し違う周期を持った時計を、毎日の外界の光で24時間ちょうどにリセットしていると考えられている。

生体時計の光によるリズムの制御機構は、哺乳類では直接振動体の転写を増す事で、ネガティブ因子を変化させて時間を変えることで行われる。事実、光照射はmPer1およびmPer2を急速に誘導する[3]。時差ぼけなどで体内リズムと環境リズムが異なっているとき、高照度光を浴びると、体内リズムが現地時間にシフトし、体調が戻ることが知られているが、mPer遺伝子群の急速な発現は、こういった現象に関与していることが示唆される。即ち、mPer遺伝子発現の下降フェーズである夜の前半に光が当たると、急速にmPer1, mPer2が発現し、mPER1, mPER2蛋白が誘導されることによって体内時間が変化し、リズム位相は後退する。しかし、mPer遺伝子発現の上昇フェーズにあたる夜明け前に光があたると、mPer1遺伝子が発現し、位相は前進する。

文献

- [1] Tei H et al. Circadian oscillation of a mammalian homologue of the drosophila period gene. *Nature* 389, 512-516, 1997.
- [2] 岡村 均、重吉康史、内匠透、山口瞬、八木田和弘：哺乳類時計遺伝子 mPer. *Molecular Medicine*, 36, 臨時増刊号, 315-324, 1999.
- [3] Shigeyoshi Y. et al. Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell* 91: 1043-1053, 1997.