

## PRESS RELEASE

令和元年 6 月 3 日

文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育医療記者会、名古屋市政記者クラブ  
岡崎市政記者クラブと同時発表

名古屋市立大学事務局企画広報課広報係  
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1  
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0551  
MAIL: ncu\_public@sec.nagoya-cu.ac.jp  
HP URL : <http://www.nagoya-cu.ac.jp/>

## 時計タンパク質が概日リズムを生み出す巧妙な仕掛け

研究成果は生命科学系オープンアクセス学術誌「Life Science Alliance」電子版に 2019 年 6 月 3 日に掲載。

本学薬学研究科生命分子構造学分野の加藤晃一教授と矢木宏和講師らの研究グループと自然科学研究機構は、細胞の概日リズムを担う時計タンパク質に着目して共同研究を行い、分子のかたちの中に組み込まれた巧妙な仕掛けによってタンパク質の間の離合集散が制御されて 24 時間周期を生み出していることを世界で初めて明らかにしました。本研究成果は 6 月 3 日午前 8 時（米国東海岸時間）、（日本時間 6 月 3 日午後 9 時）に EMBO、Rockefeller University、Cold Spring Harbor Laboratory により創刊された生命科学系オープンアクセス学術誌「Life Science Alliance」に掲載されます。

### 【本研究成果のポイント】

シアノバクテリアの概日リズムは、3 つの時計タンパク質 KaiA、KaiB、KaiC で離合集散することを通じて生み出されています。本研究では、時計の心臓部にあたる KaiC タンパク質が時間の経過とともに釣り糸を垂らすように分子のかたちを変えて、KaiA タンパク質を捕まえていることを初めて見出しました。KaiC タンパク質のこうした変化は、生体のエネルギー通貨ともよばれる ATP 分子を消費することで制御されています。この結果は、Kai タンパク質が 24 時間のリズムを生み出す仕掛けに迫るものです。

### 【背景】

地球は 24 時間の周期で自転しているために日照時間や潮の満ち干は変動します。こうした周期性は生体内にみられ、例えばヒトの体温、心拍数、肝機能などは 24 時間周期の自立変動を示します。この自立変動は概日リズムと呼ばれます。概日リズムは、タンパク質が振り子の役割を果たす生物時計によって生み出されており、ヒトに留まらず、バクテリア、植物、動物の間で幅広く存在しています。

シアノバクテリアでは、時計タンパク質として KaiA、KaiB、KaiC が見出されており、試験管内でこれら 3 種のタンパク質とアデノシン三リン酸 (ATP) [注 1] を混ぜ合わせるだけで、KaiC を中核として 24 時間周期でタンパク質が離合集散するというユニークな性質を示します。この周期的な変化にもとづいて概日リズムが生み出されると考えられています。しかしながら、タンパク質分子の離合集散する仕組みは未だ解明されていません。こうした仕組みの本質は高等生物にも共通している可能性があり、関心が集まっています。

### 【研究成果】

本研究では、3 つの時計タンパク質のうちで KaiA と KaiC の間の相互作用に着目し、KaiC による ATP の消費量との関係を調べました。超分子質量分析[注 2]により、KaiC はもともと 12 個の ATP を持っているが、時間が経つにつれてそのうちの 5 個を消費 (分解) して ADP に変えることが明らかになりました。そして、こうした ATP の分解が進んだ KaiC に対して KaiA は高い親和性を持つことも明らかにしました。

これまでの先行研究により、KaiA は KaiC 分子の尻尾にあたる部位 (図 1B で黄と緑で示した部分) にくっつくことが報告されています。核磁気共鳴 (NMR) 法[注 3]を用いて KaiC の構造をつぶさに調べたところ、ATP の分解に伴って、この部分があたかも釣り糸を垂らすように分子の外に現れて、KaiA を捕まえるようになることがわかりました。

KaiA がくっつくことで KaiC 分子のかたちはさらに変化して、ADP を新たな ATP と交換したり、自身をリン酸化するなどして時計の針が進んでいくものと考えられます (図 1)。

### 【成果の意義および今後の展開】

本研究では、先端機器を駆使して時計タンパク質の分子構造の細やかな変化を捉えることに成功し、これにより生物時計が動作する精密なからくりを初めて明らかにしたものです。この成果はタンパク質により概日リズムが生み出される仕組みを理解する上で非常に重要な知見になると考えています。今後、さらにヒトを含む高等動物の生物時計の分子メカニズムをより理解することで、生体リズムの不調に由来する時差ボケや睡眠障害の治療にも貢献できる可能性があります。

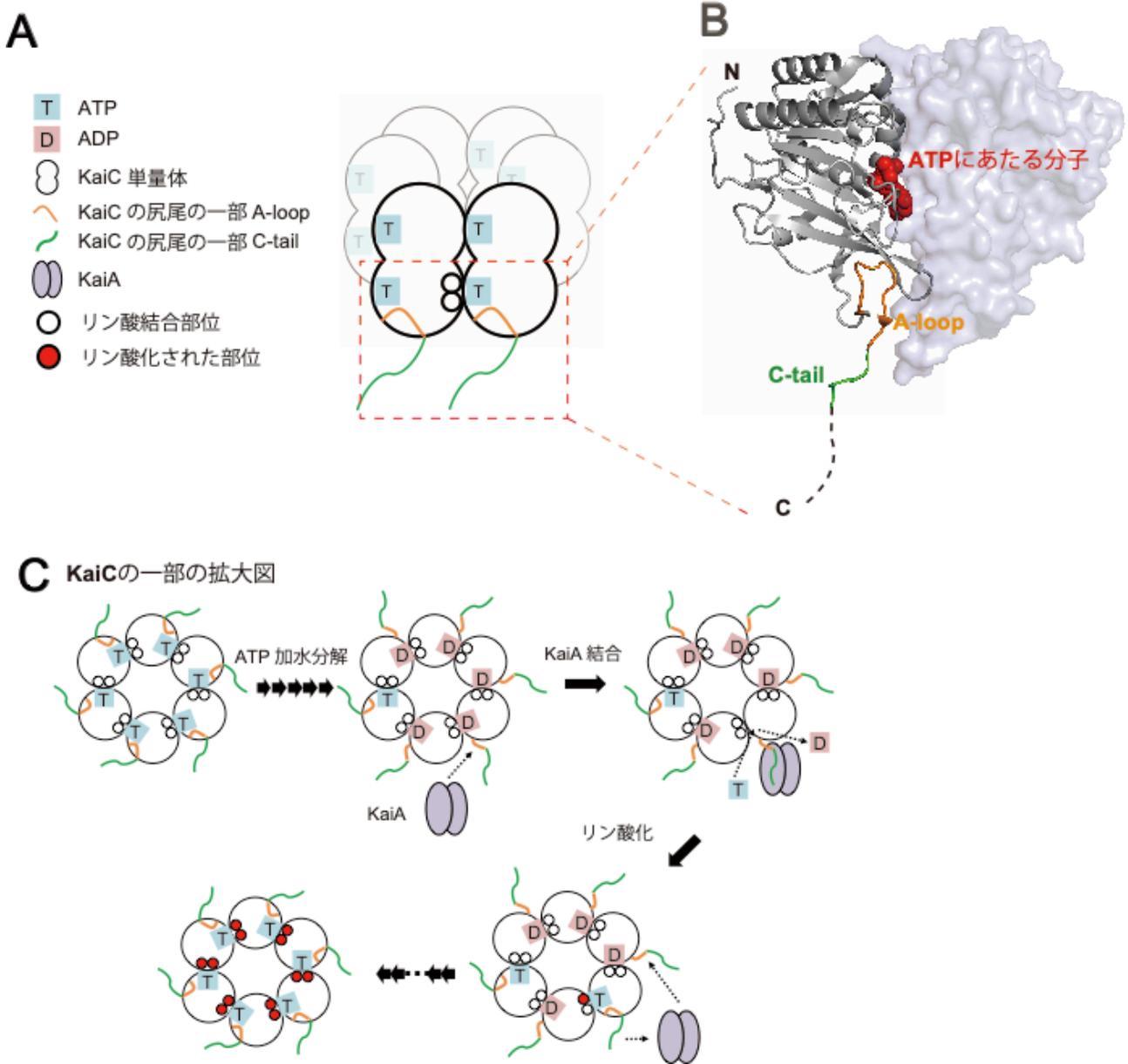


図1 (A) KaiCは6分子が集まって複合体を形成しており、その中に12個のATP(図中で“T”と表記)を含んでいる。(B) KaiCの尻尾の一部(図中の黄と緑で示した部分)はATPが消費される前は分子の内部に隠されている。(C) ATP(T)が消費されてADP(D)になるとその部分が分子の外に出てきてKaiAを捕まえるようになる。これによってKaiCの状態はさらに変化して時計の針が進んでいくものと考えられる。

### 【用語解説】

- ・アデノシン三リン酸 (ATP) [注1] : ヌクレオチドの1種であり、細胞内でのエネルギーのやりとりに使われている。ATP の分解によりアデノシン二リン酸 (ADP) とリン酸が生じる。
- ・超分子質量分析 [注2] : ゆるく結びついた分子の集合体まるごとの質量を測定することで、タンパク質複合体の構成やそこに含まれる分子の数と種類を明らかにすることができる。
- ・核磁気共鳴 (NMR) 法 [注3] : タンパク質などを磁場の中に入れてラジオ波を照射することで核スピンの共鳴現象を観測し、分子構造を原子レベルで解析することができる。

### 【研究グループ】

本研究は、本学の他、自然科学研究機構、大阪大学が参加した共同研究です。

### 【研究サポート】

本研究は、科学研究費補助金 特別研究員奨励費 (JP18J21063)、基盤研究 (JP15K18492, JP18K14671) および新学術領域研究「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」(JP25102001, JP25102008)、等のサポートを受けて実施されました。

### 【掲載される論文の詳細】

掲載誌 : Life Science Alliance 電子版

題目 : ATP Hydrolysis by KaiC Promotes Its KaiA Binding in the Cyanobacterial Circadian Clock System

著者 : 柚木康弘 (名古屋市立大学)、石井健太郎 (自然科学研究機構)、矢木-内海真穂 (自然科学研究機構)、村上玲子 (名古屋市立大学)、内山 進 (大阪大学)、矢木宏和 (名古屋市立大学)、加藤晃一 (名古屋市立大学、自然科学研究機構)

### 【お問い合わせ先】

《研究全般に関するお問い合わせ先》

名古屋市立大学大学院薬学研究科  
教授 加藤 晃一  
〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1  
E-mail : kkato@phar.nagoya-cu.ac.jp

名古屋市立大学大学院薬学研究科  
講師 矢木 宏和  
〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1  
E-mail : hyagi@phar.nagoya-cu.ac.jp