

体内リズムの 24 時間周期を決めるタンパク質を発見

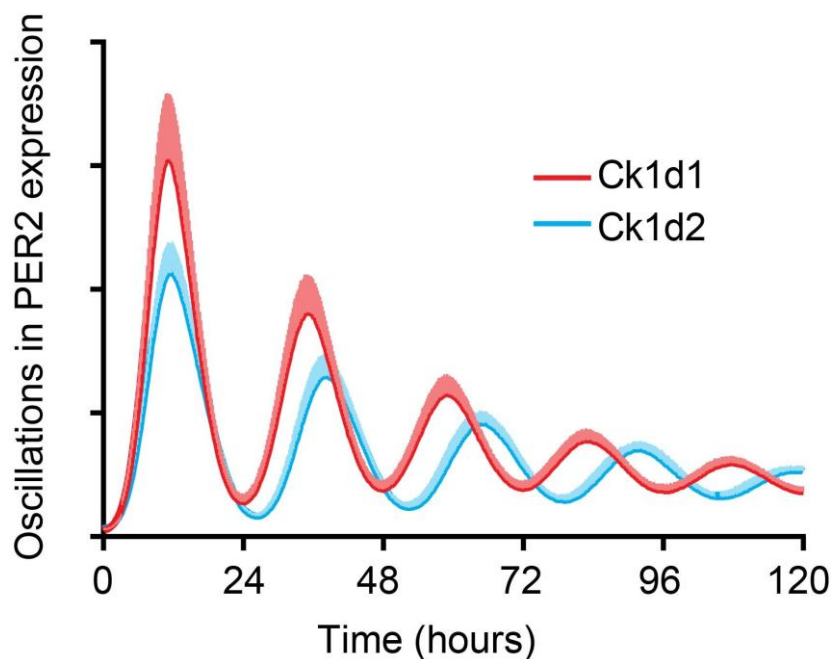
—家族性睡眠相前進症候群 (FASPS) の分子機構の解明—

概要

2017 年のノーベル賞受賞対象にもなった時計遺伝子の発見は、ヒトを含む生物では、身体の時間を刻む機構が、遺伝子に書き込まれていることを明らかにしました。しかも、時計遺伝子からできる時計タンパク質 PER が、時計遺伝子自身を抑制するフィードバックループが体内リズムを形成することを解明したのです。ただ、現在でも、なぜ「24 時間」という周期が決まっているのかは分かっていません。

京都大学大学院薬学研究科 Jean-Michel Fustin 特定講師 と 岡村均 名誉教授 (薬学研究科特任教授) らの研究グループは、理化学研究所・大阪大学・千葉大学・デューク NUS 医学大学院 (シンガポール) と共同で、時計タンパク質 PER を安定させる酵素が、一つの遺伝子 Ck1d からまるでジキルとハイドのように生み出される、正反対の機能を持つ新旧 2 つの酵素 Ck1d1 と Ck1d2 が、時計タンパク質 PER を安定させることを明らかにしました。今回の発見は、遺伝性の家族性睡眠相前進症候群 (Familial Advanced Sleep Phase Syndrome : FASPS) の病態を世界で初めて解明したもので、睡眠リズムの研究に突破口を開いたものと期待されます。

本研究は、2018 年 5 月 22 日 (日本時間) に国際学術誌「米国科学アカデミー紀要 (PNAS)」にオンライン掲載されました。



図の説明：概日リズム (サーカディアンリズム : 体内リズム) の周期は Ck1d1 過剰で短縮、Ck1d2 過剰で延長する。

1. 背景

2017年のノーベル賞受賞対象にもなりました時計遺伝子の発見は、ヒトを含む生物では、身体の時間を刻む機構が、遺伝子に書き込まれていることを明らかにしました。ただ、なぜ24時間の周期が決まっているのかは分かっていません。

我々は、家族性睡眠相前進症候群（Familial Advanced Sleep Phase Syndrome: FASPS）の患者さんが、夜になると猛烈な睡魔のために間もなく（午後7時頃）眠りにつき、朝早く（午前3時頃）起きてしまうように、睡眠リズムの周期が短いことに注目しました。この病気は、Period2（PER2）という時計遺伝子の突然変異によって起こります。この遺伝子変異によって、PER2タンパク質の安定性の鍵となるアミノ酸の1つであるセリンがグリシンに置換されます。そのため、PER2タンパク質が不安定となり、体内時計（概日時計）の周期が短縮してしまうのです。

2. 研究手法・成果

なぜセリンがグリシンに置換されるとPER2タンパク質が不安定になるのでしょうか？それは、タンパク質の機能と安定性を調節する非常に一般的な方法であるリン酸化が、もはや不可能になるからです。セリンのリン酸化はPER2タンパク質の安定をもたらしますが、セリンがグリシンに変異した場合リン酸化ができなくなり、PER2タンパク質は安定化することができないのです。

今回、我々は、この体内時計のリズムの安定化に重要なセリンをリン酸化する酵素であるタンパク質キナーゼ（プロテインキナーゼ）を発見しました。この酵素は、カゼインキナーゼ1デルタ（Ck1d）というよく知られた遺伝子にコードされていました。驚くべきことに、我々は、この遺伝子Ckd1が、ただ1つのキナーゼでなく、PER2を不安定にする既知のCk1d1と、PER2を安定化させるCk1d2という新旧2つのキナーゼを生み出すことを見出しました。あたかもジキルとハイドのように、正反対の機能を持つ新旧2つのキナーゼが、1つの遺伝子の読み取り方の違いから生まれることを明らかにしたのです。

我々はさらに、①このCk1d1はリン酸化活性が低く、PER2を不安定にして体内時計の周期を速めてしまうこと、②Ck1d2は逆にリン酸化活性が高く、PER2を安定化させて体内時計のペースを抑えること、③体内時計の「24時間」という周期が、これら2つのキナーゼのバランスによって決まっていることを発見しました。すなわち、このバランスが崩れることが、FASPS発症の原因となっていたのです。

3. 波及効果、今後の予定

遺伝子は暗号です。今回、同じ遺伝子から、違った読み取り方をする選択的スプライシング機構が、全く機能の異なる転写産物（タンパク質）を生み出すことがわかりました。今回解明したCk1d1とCk1d2は、ジキルとハイドのように、非常によく似ているのですが、全く機能の異なる蛋タンパク質です。どのような機構でジキルになったりハイドになったりするのかは、全く分かっていませんので、非常にやりがいのある研究です。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科研費新学術研究、科研費開拓研究、科学技術振興機構CRESTの援助を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Two Ck1 δ transcripts regulated by m6A methylation code for two antagonistic kinases in the control of the circadian clock

(概日時計の制御において、m6A のメチル化によって 2 通りに Ck1 δ が転写され、正反対の機能を持つふたつのキナーゼが生み出される)

著者：Jean-Michel Fustin, Rika Kojima, Kakeru Itoh, Hsin-Yi Chang, Ye Shiqi, Bowen Zhuang, Asami Oji, Shingo Gibo, Rajesh Narasimamurthy, David Virshup, Gen Kurosawa, Masao Doi, Ichiro Manabe, Yasushi Ishihama, Masahito Ikawa, and Hitoshi Okamura

掲載誌：米国科学アカデミー紀要 (PNAS : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)

DOI : 10.1073/pnas.1721371115