



研究領域名 時間タンパク質学：時を生み出すタンパク質特性

東京都医学総合研究所・体内時計プロジェクト・プロジェクトリーダー

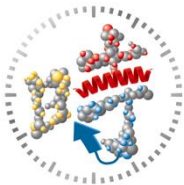
よしたね ひかり
吉種 光

領域番号：21B303 研究者番号：70569920

【本研究領域の目的】

寿命、季節応答、概日リズム、発生、細胞分裂、心拍など生体内には様々な時間スケールの生命現象が存在します。つまり、生物は何らかの仕組みで「時」を生み出しているのです。この「時」を測る実体は为什么呢。

様々な生理現象の中でも、時間情報を持つ、つまり「時」を生み出す生命現象に着目して、これを直接的に駆動する仕組みを理解したいと思っています。特に本研究領域が着目するのが分子間相互作用・翻訳後修飾・酵素活性・立体構造変化などのタンパク質ダイナミクスです。タンパク質が持つ物性やそのダイナミクスが自律振動子として様々な時間軸の「時」を生み出していると考えています。このような研究領域を「時間タンパク質学 (ChronoproteinoLOGY)」と名付けました。



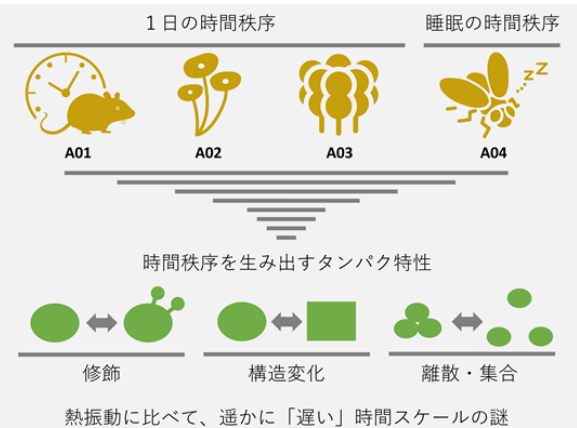
本研究領域を象徴する領域ロゴを作成しました。本領域のコンセプトでもある「時」という漢字をタンパク質の立体構造で表現し、その周囲を時計盤で囲いました。また「時」という漢字の中でも「日」は黄色、「土」は赤色、「寸」は青色で表現しており、タンパク質の三量体のようにも見えるデザインです。赤いアルファヘリクス構造に加えて、「寸」の点をベーターシート構造で表現しています。

【本研究領域の内容】

生物の1日の時間を規定するのが概日時計です。概日時計は時計遺伝子の転写翻訳を介した負のフィードバック制御が分子骨格であると考えられてきました。ハエの遺伝学から時計遺伝子 *period* をクローニングして、この転写フィードバック仮説を提唱した研究者達に、2017年のノーベル生理学・医学賞が授与されました。しかし転写フィードバック仮説では説明がつかない現象も報告されてきました。例えば、私たちの領域では「除核されて転写ができないはずのカサノリ」でも概日リズムが観察されることを確認しています。また、原核生物シアノバクテリアでは、時計タンパク質 KaiC を KaiA、KaiB、ATP と試験管で混合すると自律的なリン酸化リズムが観察されます。しかし真核生物では KaiC は保存されていません。私たちは、転写フィードバックは時計の針のように時計の振動を外に伝える役目を担っているのであり、それとは別に、真核生物においても KaiC のようなタンパク質が時計のクオーツの役割を担っていると考えています。つまり、時計の針を取り外すと時計は一見止まって見えますが、その中で分子間相互作用・翻訳後修飾・酵素活性・立体構造変化などのタンパク質ダイナミクスが時計振動子（時計のクオーツ）として機能し、「時」を測っているのではないのでしょうか。このようにタンパク質ダイナミ

クスが「時」を生み出していると考えれば、これは概日リズムに限った話ではありません。様々な生理現象の中でも、時間情報を担い、時を生み出すような生命現象に着目して、これを直接的に駆動するタンパク質の物性を理解したいと思っています。A01 班では概日時計のタンパク質リズムを解析します。A02 班では除核カサノリにおけるリズムの仕組みに迫ります。A03 班では真核生物における KaiC ホモログを探索します。A04 班では睡眠という「時」に「Nemuri」分子の特性からアプローチします。

【期待される成果と意義】



細胞の持つ概日時間情報を、タンパク質レベルで同定・抽出できれば、細胞の時間情報を扱う生化学・生物物理学など新興・融合領域の形成へと発展することが期待されます。さらに、核から転写翻訳を経て、タンパク質から細胞機能へと至るセントラルドグマの見方を逆転させることになるため、「形質を決定するのはタンパク質ではなく DNA である」というコンセプトに対するアンチテーゼにもなり得ます。

【キーワード】

時間タンパク質学：分子間相互作用・翻訳後修飾・酵素活性・立体構造変化などのタンパク質ダイナミクスが様々な時間軸の「時」を生み出しているという考え方

【領域設定期間と研究経費】

令和3年度－5年度 104,700千円

【ホームページ等】

<https://chronoproteinoLOGY.org>
chronoproteinoLOGY@gmail.com