

【学術変革領域研究（A）】

時間タンパク質学：多様な「時」を生み出すタンパク質マシーナリー

研究代表者	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	
	吉種 光（よしたね ひかり）	研究者番号：70569920
研究課題情報	課題番号：24A304	研究期間：2024年度～2028年度
	キーワード：概日リズム、季節応答、生物リズム、タイマー、タンパク質、翻訳、翻訳後修飾	

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

人は夜になると眠り、朝に目を覚ます。睡眠と覚醒のリズムに限らず、体温やホルモン分泌、臓器の機能や遺伝子発現など様々な生理機能には時刻依存性（日内リズム）が見られる。これは明暗などの環境サイクルを排除した条件でも規則的に約24時間周期で繰り返されることから概日リズム（circadian rhythm）と呼ばれ、この約24時間をカウントする仕組みは概日時計（circadian clock）と呼ばれる。この概日リズムを代表として、心拍、体節形成、季節応答、一斉開花など、生命には秒単位から年単位まで様々な時間スケールのリズムがみられる。本研究領域では、このように周期的な生命現象や、時をカウントするタイマーのような仕組みに着目し、多様な「時」を生み出す分子メカニズムを解明する。本研究領域では特に、タンパク質ダイナミクスに着目している。特定のタンパク質がもつ物性や酵素活性、タンパク質間相互作用、翻訳後修飾、立体構造変化、翻訳制御などが「時」をカウントしていると考え、このような研究領域を「時間タンパク質学（Chrono-Proteinology）」と名付けた。多様な生物種と時間スケールを扱う研究者が集結し、生命の時を生み出す「タンパク質マシーナリー」の理解を目指す。

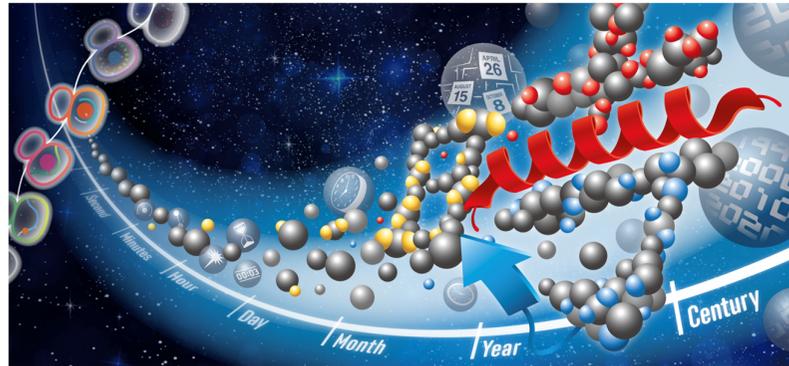


図1 時間タンパク質学のイメージ図

●2つの学変Bが融合して新たな学変Aへと発展

2つの学術変革領域研究B「時間タンパク質学」と「パラメトリック翻訳」が融合して新たな学術変革領域研究A「時間タンパク質学」へと発展した。

図1のイメージ図では、「時間タンパク質学」の領域ロゴとして「時」という漢字をタンパク質の立体構造で表現した。一方、「パラメトリック翻訳」の領域ロゴには翻訳装置「リボソーム」の中に4つのアイコンが描かれており、パラメトリック翻訳のリボソームから時間タンパク質学の時が生み出されている様子を表現した。これに秒から世紀までの横軸を付与することで、多様な「時」を研究対象としていることを明示している。

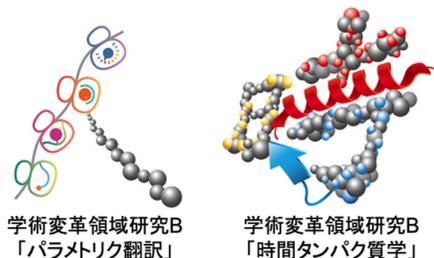


図2 2つの学術変革領域研究Bの領域ロゴ

●解析支援

- 時間タンパク質学の総括班では多彩な解析支援を実施する。
- 1、非モデル生物のゲノム配列やRNA配列、タンパク質配列の決定
  - 2、RNA-SeqやRibo-Seq、ATAC-Seq、DNAメチル化解析など
  - 3、次世代質量分析装置「アストラル」による全タンパク質定量

RT-PCRで限られた数の遺伝子発現を調べていた時代から、RNA-Seq解析の普及で大きくサイエンスが前進した。しかし一方で、タンパク質量がRNA量と相関しないケースも多く、RNA量の変化を伴わずに翻訳効率の制御によりタンパク質量が変化することが知られている。そのため、タンパク質レベルでの網羅オミクス解析が熱望されていた。「アストラル」の導入により、超高速で1万を超えるタンパク質を精度良く定量することが可能となり、木を見て森を見ず、とならずに、木の細部まで見る解像度で森全体を記述し、全貌を把握することができる時代がやってきた。



図3 次世代質量分析装置「アストラル」

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

学術変革領域研究A「時間タンパク質学」は、以下の3つの計画研究の連携により、生物時計が自律振動する原理、周期の決定メカニズム、環境リズムに同期する仕組みに迫る。特に、特定のタンパク質がもつ物性や酵素活性、タンパク質間相互作用、翻訳後修飾、立体構造変化、翻訳制御などのタンパク質ダイナミクスに着目している。



図4 研究組織図

●研究計画1「概日リズムの時間タンパク質学」

約24時間周期のリズムを生み出す概日時計において、真に「時」を計る分子実体とその周期決定メカニズムを解明する。除核カサノリにおいても（転写リズムがなくても）光合成リズムが継続するという知見に基づき、真核生物においてもシアバクテリアKaiCのようなタンパク質振動子が自律振動する可能性を検証する。生物物理学的な研究において大きくリードしているKaiC振動子の理解や研究戦略をカサノリやマウスなどの真核生物に適用することにより、振動原理の理解を目指す。

●研究計画2「非24時間リズムの時間タンパク質学」

約365日周期の概年時計による季節応答や、5-120年周期で開花する竹の一斉開花など、様々な時間スケールでリズムを刻む生命現象に着目し、概日時計での理解やその研究戦略を適用することにより、それぞれの時間軸の「時」を計る分子実体とその周期決定メカニズムの解明を目指す。

●研究計画3「時間タンパク質学を支えるパラメトリック翻訳」

翻訳速度の測定と制御というユニークな切り口で領域全体の研究課題を技術的にバックアップする。タンパク質の合成量を決定するのは転写因子やRNA量であるという考えが長い間、生命研究分野を支配してきた。しかし近年の研究から、1コピーのRNAから作られるタンパク質量は翻訳速度の制御によりダイナミックに調整されることがわかってきた。1日や1年を自律的にカウントする振動体が、ノイズを含み、緩やかに変化する環境サイクルから時刻や季節の情報を受け取ることからも、学術変革領域研究B「パラメトリック翻訳」で示してきたように、この翻訳制御が時計の環境応答を担っている可能性が高い。このように、多様な時間スケールのリズムにおいて翻訳速度の制御が担う役割を解明する。

