

科学研究費助成事業（特別推進研究）研究進捗評価

課題番号	17H06096	研究期間	平成29(2017)年度 ～令和3(2021)年度
研究課題名	フレキシブルな概日ロバスト振動体の分子解剖と個体制御		
研究代表者名 (所属・職)	深田 吉孝 (東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任研究員)		

【令和2(2020)年度 研究進捗評価結果】

該当欄		評価基準
	A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(評価意見)

本研究は、細胞機能に基づく振動体の普遍的原理を新規に同定することにより、生物リズムを刻む概日時計の新しい概念を確立することを目的としている。

細胞レベルおよび個体レベルで同定された時計タンパク質の複合体形成リズムとリン酸化リズムは、新たな時計振動のメカニズムの解明に結びつく重要な発見である。また、新しい時計振動として発見されたカルシウムクロックは、進化的に保存された上流の制御機構である可能性が高く、当該領域の画期的な成果の一つとなるであろう。さらに、この2つの発見が、機能的につながることも説明されており、概日時計の全体像の解明に着実に近づいている。老化と体内時計の双方向性の制御機構の同定もインパクトのある成果である。研究分担者との連携が良くとれている点も高く評価できる。総じて順調に優れた成果が得られているので、世界に先駆けた論文発表を期待する。

【令和5(2023)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待どおりの成果があった。
A	本研究は、概日時計における振動体の頑強な振動と柔軟な位相制御機構の分子メカニズム及び分子実体の同定を目的として、新たな時計振動モデルの構築を推進し、着実に成果を上げた。 振動体の頑強な振動には、既知の時計タンパク質の転写フィードバックループに加えて、その翻訳後制御の組み合わせ(クロノコード)が重要であるという新し

い概念を提唱し、リン酸化制御がその一端を担っていることを示した。さらに、時計振動体の実体としてカルシウムクロックという振動モデルを示し、その同期分子が $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体 (NCX) であり、真核・原核生物に共通する時計因子であることを見いだすとともに、時計振動体の柔軟な位相制御に関与する光シグナル経路因子及び非光シグナル経路因子を複数同定した。また、海馬における記憶制御に老化と時計の相互制御が関わっていることを明らかにすることで、時計老化という新しい概念を見いだした。

以上のように、振動体の分子メカニズムについて「クロノコード」、「カルシウムクロック」及び「時計老化」という概念を導き出し、新たな概日時計研究の分野を開拓しつつある点が高く評価できる。