

## プレスリリース

自然科学研究機構分子科学研究所  
量子科学技術研究開発機構  
総合科学研究機構  
日本原子力研究開発機構  
J-PARC センター  
2022 年 4 月 13 日資料配布

# どうして生物の 24 時間リズムは安定なのか？

—水素原子の運動から迫る時計タンパク質の温度補償制御—

### 【概要】

自然科学研究機構分子科学研究所の古池美彦 助教、向山厚 助教、秋山修志 教授、欧陽東彦 研究員、量子科学技術研究開発機構の松尾龍人 主幹研究員、藤原悟 専門業務員、総合科学研究機構の富永大輝 副主任研究員、日本原子力研究開発機構の川北至信 主任研究員らの研究グループは、シアノバクテリアの時計タンパク質 KaiC の運動を中性子を用いて観察し、温度に依らず 24 時間周期が一定に保たれる仕組みを調べました。その結果、「時計タンパク質が原子や分子全体の運動それぞれの特性を活かして精密な計時システムを実現していること」を解明しました。本成果は、英国 Springer Nature が発行する国際学術誌「Communications Physics」に、2022 年 4 月 4 日に掲載されました。

### 1. 研究の背景

生命は、地球の自転が生み出す約 24 時間（概日）周期の環境変化に適応しています。このリズムを支えているのが「概日時計（一般的には体内時計と呼ばれる）」と呼ばれるシステムで、バクテリア・植物・昆虫・哺乳類などの広い生物種に共通して見られる生命現象です。なかでもシアノバクテリアの概日時計は、細胞はもとより試験管内でも研究できる利点があり、生物学のみならず幅広い分野で研究対象となっています。これまでの研究をとおして、シアノバクテリアの概日時計が季節や昼夜の寒暖に伴う温度変化に依らず、24 時間周期のリズムを刻みつづけることが分かっています。この「温度補償性」とよばれる概日時計の性質は、古くから知られていますが、その仕組みは未だ解明されていません。

シアノバクテリアの概日時計は、3 種類の時計タンパク質（※1）KaiA, KaiB, KaiC とアデノシン三リン酸 (ATP)（※2）を試験管内で混ぜ合わせることで再構成できます（図1）。この試験管内のタンパク質時計は、25°C から 45°C の範囲で、ほぼ一定の周期を保つことができます（周期の温度補償性）。KaiC は ATP を分解することで、この時計のリズムを生み出しており、その ATP 分解速度も温度に依らず一定です（反応の温度補償性）。一般的な生化学反応は、温度が 10°C 上昇すると 2-3 倍速く進行することが知られています。したがって、KaiC には温度の変化を察知し、反応が速くなりすぎたり遅くなりすぎたりしないように自

身で制御するシステムが組み込まれていることが予期されます。

温度は原子や分子の運動に大きな影響を与えます。原子の運動は、温度が高くなると高頻度(速く)になりますし、温度が下がると低頻度(遅く)になる、というのが物理法則です。もしも、KaiCを構成する原子の運動速度を一定に保つ何らかの仕組みが存在するのであれば、概日時計は温度補償された原子レベルの運動を積み重ねて24時間というリズムを生み出している可能性が生じます。逆に、原子レベルの熱揺らぎが温度によって加速されれば、より大きな時空間スケールの運動(分子の全体運動)などを組み合わせて時間を計っていることになります。概日時計のシステムとしての温度補償性と、時を刻むタンパク質における原子レベルの揺らぎの関係は、長年の謎でした(図1)。

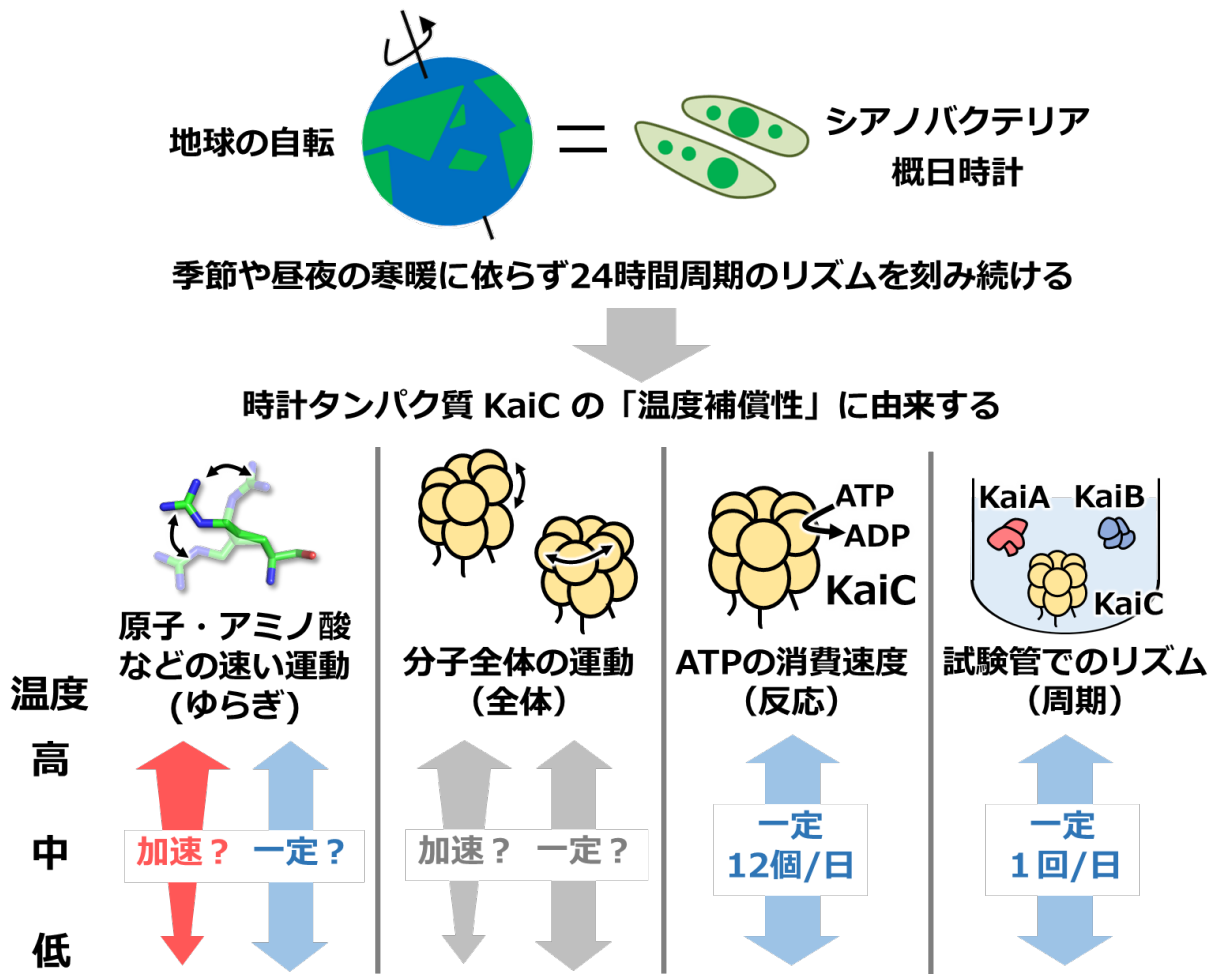


図1：概日時計システムを構成する時計タンパク質 KaiC の機能と運動

## 2. 研究の成果

研究グループは、温度補償された野生型 KaiC との比較に有用な、温度補償性が損なわれた KaiC のアミノ酸変異体(KaiC 変異体)を設計しました。これらの KaiC 変異体は、温度上昇に伴ってリズムが加速するもの(加速型、図2)、逆に温度上昇によってリズムが減速するものが含まれます(減速型、図2)。

温度感受性の高いこれらの KaiC 変異体を、大強度陽子加速器施設 J-PARC 物質・生命科学

実験施設（※3）のBL02 ダイナミクス解析装置に持ち込み、中性子準弾性散乱実験（※4）を行いました（図2右上）。中性子準弾性散乱はタンパク質分子全体に散在する水素原子の運動を観察する手法です。得られたデータを分析した結果、KaiC 内部の原子の運動は、一般的なタンパク質と同様に温度上昇に伴って加速される（信号幅が広がる）ことが判明しました。この観察は、温度補償された野生型 KaiC だけでなく、加速型や減速型の KaiC 変異体でも同様でした（図2下）。一方で、温度感受性が高まった全ての KaiC 変異体においては、分子の全体運動が野生型 KaiC よりも顕著に遅くなっていることが共通して確認されました。これらの結果は、KaiC の分子全体にわたる運動が、温度による加速・減速を防いで反応を一定に保つ自律制御に深く関わっていることを示唆します。

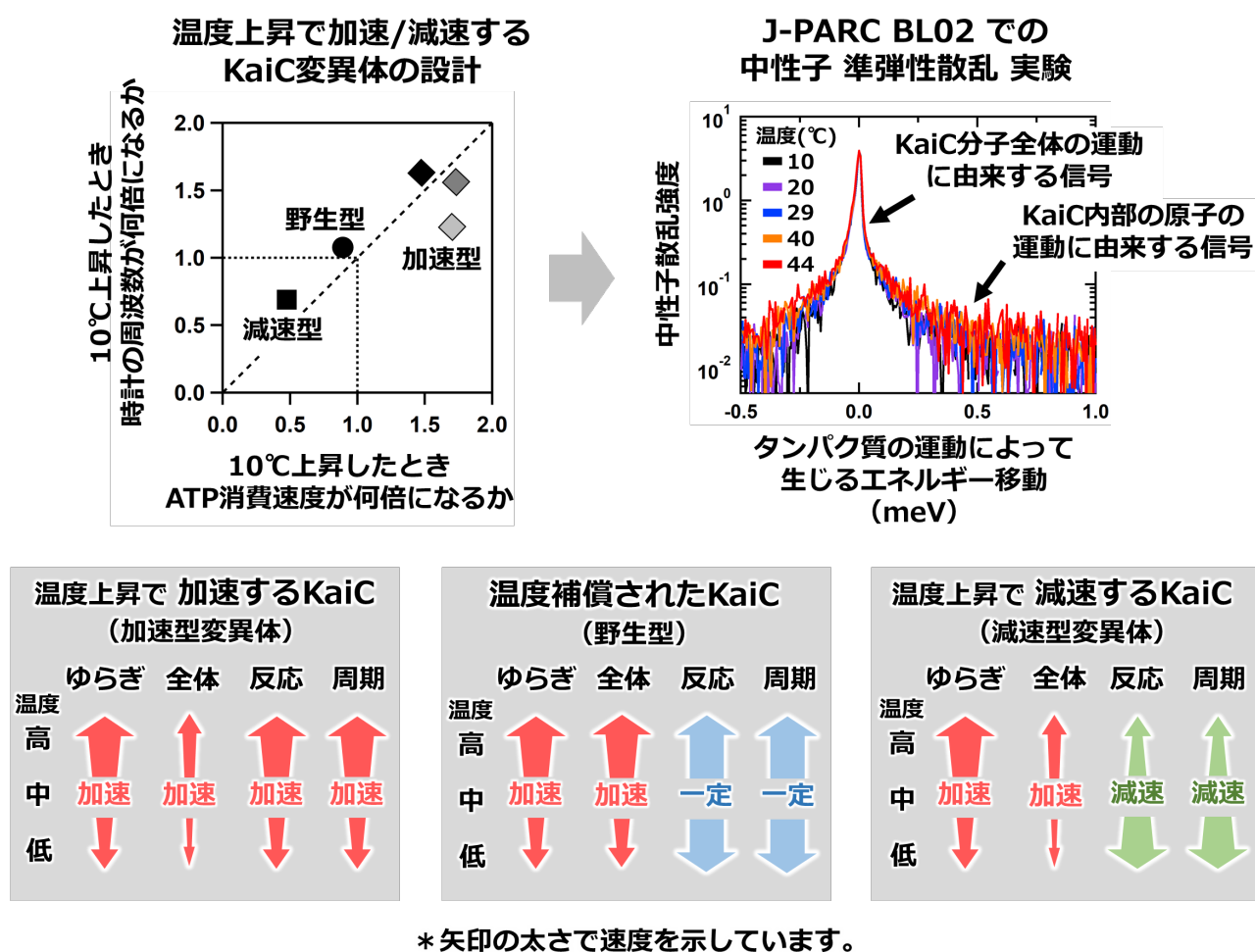


図2：時計タンパク質 KaiC の揺らぎ運動と時計機能の温度依存性

### 3. 今後の展開・この研究の社会的意義

概日時計の温度補償性は、シアノバクテリアに限ったものではなく、他の生物種にもみられる普遍的な性質です。生物種が異なると、時計タンパク質の種類も異なります。それにも関わらず温度に対して頑健な性質があらわれるという事実は、時計タンパク質が一般的なタ

ンパク質とは異なる何かしらの特徴を共有しているはずですが。観察対象を他の生物種の時計タンパク質にも広げることで、概日時計の温度補償性を裏打ちしている自律的な制御機構の秘密に迫ることができます。

#### 4. 用語解説

##### (※1) 時計タンパク質

生物時計の機能を維持するために必須となるタンパク質の総称。時計タンパク質を変異させたり欠損させたりすると、生物の行動のリズム特性に様々な影響が現れる。

##### (※2) ATP

アデノシン三リン酸 (Adenosine Triphosphate) の略称。筋肉収縮など細胞における様々な運動のエネルギー源として利用される物質のことを指す。生物のエネルギーの利用・貯蓄に用いられ、その重要性から「生体におけるエネルギーの通貨」とも呼ばれる。アデノシンという物質に3つのリン酸基が結合した形をしている。ATP加水分解は、水分子との反応によってリン酸基が外されて分解される反応で、アデノシン二リン酸 (ADP) が生成される。

##### (※3) 大強度陽子加速器施設 J-PARC 物質・生命科学実験施設

J-PARC (ジェイパーク) は日本原子力研究開発機構と高エネルギー加速器研究機構が茨城県東海村で共同運営している先端大型研究施設で、素粒子・原子核物理、物質科学、生命科学などの幅広い分野の世界最先端の研究が行われている。物質・生命科学実験施設では、世界最高クラスのパルス中性子およびミュオンビーム、最先端実験装置を用いた物質科学、生命科学の学術研究および産業応用研究が行われている。

##### (※4) 中性子準弾性散乱

中性子を測定対象の試料に照射し、散乱される中性子を分析することで、原子や分子の運動の速さやその運動の空間的な広がりをつえる手法。ピコ～ナノ秒の比較的速い運動をつえることができる。

#### 5. 論文情報

掲載誌: Communications Physics 等

論文タイトル: “Cross-scale analysis of temperature compensation in the cyanobacterial circadian clock system” (「シアノバクテリア概日時計システムの温度補償性に対するクロススケール分析」)

著者: Yoshihiko Furuike, Dongyan Ouyang, Taiki Tominaga, Tatsuhito Matsuo, Atsushi Mukaiyama, Yukinobu Kawakita, Satoru Fujiwara, Shuji Akiyama

掲載日: 2022年4月4日 (オンライン公開)

DOI: 10.1038/s42005-022-00852-z

#### 6. 研究グループ

#### 分子科学研究所

古池美彦	研究の発案と統括、試料調製、生化学実験、中性子準弾性散乱実験 データ解析
欧陽東彦	試料調製、生化学実験
向山厚	試料調製
秋山修志	研究の発案と統括、中性子準弾性散乱実験、データ解析

#### 量子科学技術研究開発機構

松尾龍人	試料調製、中性子準弾性散乱実験、データ解析
藤原悟	中性子準弾性散乱実験、データ解析

#### 総合科学研究機構

富永大輝	中性子準弾性散乱実験、データ解析
------	------------------

#### 日本原子力研究開発機構、J-PARC センター

川北至信	中性子準弾性散乱実験、データ解析
------	------------------

### 7. 研究サポート

本研究は、科学研究費補助金 No. 17H06165 等の助成を受けて実施されました。