

座長のことば

周期性の生命科学：時計分子医療に向けて

三輪 尚史

東邦大学医学部生理学講座細胞生理学分野准教授

われわれの身体にはさまざまな周期性が備わっている。例えば、日単位ではホルモン量の日内変動があり、月単位では女性の性周期がある。年単位では、冬に鬱症状がみられる季節性の気分障害があてはまるであろう。周期性というのは、それがどのくらいの周期なのか、その長さにかかわらず、われわれの生体活動に生理的に認められる特性である。一方、その周期性の乱れは身体の不調のサインでもあり、慢性的な周期性の破綻が癌や代謝疾患の発症に関わることが知られる。現時点で、周期性に関わる分子が医療の直接的な対象となるのは一部ではあるものの、抗癌剤至適投与時刻の考慮などで代表されるように、周期性は基礎医学のみならず臨床医学においても注目を集めている。

今回のシンポジウム「周期性の生命科学：時計分子医療に向けて」では、周期性生命現象の中で、遺伝子および蛋白質レベルで解明が進んでいる研究領域として、「細胞周期」と、ほぼ24時間の周期性である「概日リズム」に焦点をあて、一般的な性質から最近の知見について、基礎および臨床医学に携わる先生方と勉強する機会として企画された。

生命の歴史を紐解くと、地球は46億年前にできたと言われ、生命の原型は40億年くらい前に誕生したと考えられている。生命の定義の1つは、「自己複製」ということになろうかと思うが、細胞はその頃、自己複製のために分裂増殖するいわゆる細胞周期システムを獲得したと考えられる。その後、5億年くらい前になると、地球環境がそれなりに落ち着き、生命は種類、数ともに爆発的に増加する。カンブリア紀と呼ばれるこの時期には、地球環境が自転に伴い大きく影響を受けるようになったと考えられる。このころの自転周期は21時間と今より短かったようであるが、この環境の日周変動に適応するため、細胞は代謝をはじめとするさまざまな生理機能リズムを司る体内時計システムの原型を獲得し、いわゆる概日リズムが進化したと考えられる。

次に、両システムの分子メカニズムに目を向けてみる。

細胞周期はG1 → S → G2 → Mからなるが、各周期特異的に発現するサイクリンが、サイクリン依存性キナーゼを活性化し、標的蛋白質のリン酸化を制御することにより次の周期への移行を調節すると考えられている。一方、概日リズムでは、BMAL1/CLOCKヘテロ二量体が転写因子として時計遺伝子 *Per* および *Cry* の転写を促進し、翻訳されたPERおよびCRYが、今度は、BMAL1/CLOCKの転写促進作用を阻害するというネガティブフィードバックループにより、時計制御遺伝子群の周期的発現が生じると考えられている。従来、細胞周期と概日リズムの研究が進展する過程で、両システムに共通して働く蛋白質は知られておらず、両システムは独立した情報伝達システムと捉えられていた。しかしながら、最近細胞周期を調節する因子の発現が概日性の調節を受けることが報告される等、両システムのクロストークの可能性が示唆されている。また、両システムは、アポトーシスシグナル等のさまざまな細胞情報伝達にも作用することが明らかとなり、周期制御に関わる蛋白質は、広汎で多様な役割を持つ可能性も考えられている。

こうした観点のもと、まず概日シグナルについて、田丸輝也講師（生理学講座細胞生理学分野）に「日周性シグナルによる生理機能制御」のタイトルでご講演いただいた。そこでは、酸化ストレスが概日リズムをリセットし、細胞の生存を調節することにより、抗アポトーシス作用に働くことを紹介していただいた。次に、細胞周期について、土屋勇一講師（生化学講座）から「細胞周期制御の分子メカニズム」のタイトルでご講演いただいた。ここでは、酵母からヒトに至る生物種における細胞周期のメカニズム、またサイクリン等の細胞周期を調節する因子の発見からその分子特性を紹介していただいた。両演題ともに、初歩的な話題から、これまでの歴史、最近の知見を包含した卓越した講演であり、非常に有意義なシンポジウムであった。ここに総説として寄稿いただいた両先生に深謝いたします。