

日周性シグナルによる生理機能制御

田丸 輝也

東邦大学医学部生理学講座細胞生理学分野

要約：現代人の生活は、眠らない「24時間社会」により攪乱され、地球環境に適応して進化した体内時計—概日リズムの機能不全を引き起こしている。体内時計の障害は、睡眠障害、癌、生活習慣病等さまざまな疾患に関わっている。体内時計の本態は、時計遺伝子がコアとなる転写—翻訳—翻訳後プロセスによるフィードバックループによって振動する細胞分子時計と考えられている。われわれは、分子時計の翻訳後プロセス、蛋白質の発現・修飾・分解・細胞内移動等に関連する日周性シグナルの解明に挑戦してきた。本稿では、日周性シグナルが制御する生理機能の一端について述べ、日周性シグナルを標的とした医療（時計分子医療）の可能性を示唆したい。

東邦医学会誌 60(5)：289-291, 2013

KEYWORDS : circadian rhythm, phosphorylation, stress, signal transduction

物理学的時間、「時間の矢」(熱力学第二法則)に従うと、系は、時間経過とともに秩序状態から無秩序状態に至る。生命も例外でなく、秩序(健康、生)から無秩序(未病、傷害、疾病、死)へと向かう。この流れは、環境、ストレス、加齢等のさまざまな因子によって促進される。これらに抵抗し、生物学的無秩序を回避するため、生命は、さまざまな適応・防御システムを進化させてきた。中でも概日リズムを駆動する概日(体内時計)システムは、地球の自転に伴う予知可能な環境の日内変動に対して、全身のさまざまな生理機能を最適なタイミングで働くように進化した適応系であり、生命に内的日周性という生物学的時間を付与している。一方、現代は、テクノロジーの進歩、グローバル化などによって、人工的な「24時間社会」が形成され、シフトワークや夜型生活などが、生得的な内的日周性を攪乱し、睡眠障害、癌、生活習慣病等さまざまな疾患のリスクファクターとなっている。

概日システムとサーカディアンシグナロソーム

概日システム(図1)は、体内時計を中核とする生理機能の統合制御系であり、環境・ストレスの時間変化への適応応答として同調(リセット・同期)性を有する。時計遺伝子 *Clock*, *Bmal1*, *Cry*, *Per* 等が中核として関与する転写—翻訳—翻訳後プロセスによるフィードバック系が概日

システムの基盤=細胞単位の分子時計を構成する。日周性シグナルパスウェイの集合体；サーカディアンシグナロソームは、概日システムを蛋白質修飾等により時間的に統括制御すると考えられる。われわれは、時計を制御する転写因子・修飾酵素に焦点をあてて研究を進めてきた。早くから「日周性に活性変動するプロテインキナーゼが、さまざまな細胞内機能蛋白質を時刻依存的にリン酸化することによって概日システムを統合制御する」という独自の仮説を立て、探索を行い、日周活性変動キナーゼ(periodically fluctuating protein kinase: PFK)を発見した¹⁾。最近、そのうちの1つである $p45^{PFK}$ がCK2であることを同定した。CK2は、時計制御転写促進因子BMAL1のSer90を日周性にリン酸化し、それがBMAL1:CLOCKヘテロ二量体の核移行²⁾のために必要であり、BMAL1:CLOCKが駆動する核内での時計制御遺伝子群の発現に必須なプロセスであることを解明し³⁾、CK2がサーカディアンシグナロソームの中核分子である可能性を示した。

概日システムの機能不全とエネルギー代謝制御

地球上の明暗周期に従った規則正しい生活では、脳の中核時計、視交叉上核(suprachiasmatic nucleus: SCN)が全身の組織の末梢時計の多振動体を階層的に制御し、おのおの組織が適切なタイミング(内的同調)で機能してい

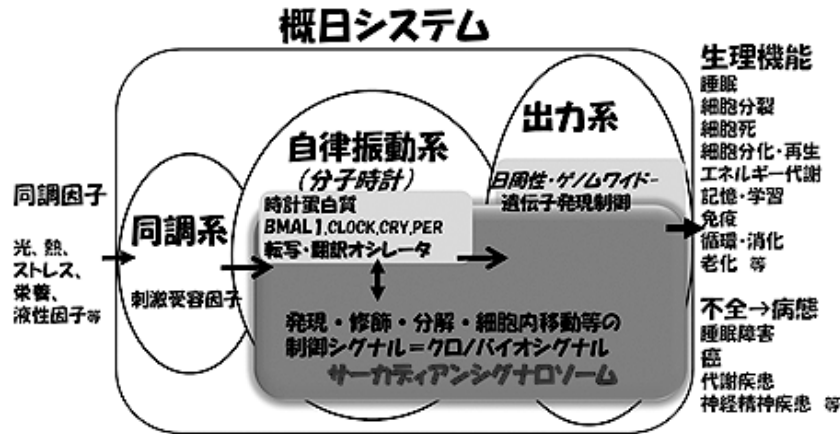


図1 概日システムとサーカディアンシグナロソーム

概日リズムは概日システムによって駆動される。その中核は、自律振動する分子時計である。サーカディアンシグナロソームは概日システムをコントロールしていると考えられる。

ると考えられる。しかし、不規則な睡眠・食事、シフトワーク等によりおのおのの末梢時計がさまざまな因子に同調して生理機能のタイミングがずれ、内的脱同調の状態に至り、それがさまざまな生活習慣病・疾患の要因の1つになると考えられている。その分子基盤として、時計遺伝子 (*Bmal1*, *Cry1/2*, *Per2* 等) の機能を破壊したマウスでは、細胞分子時計自体の周期性の消失が起こったり、内的脱同調が起こったりして、概日システムの機能不全を招く結果、生理機能の乱れをもたらすことが分かっている。加えて、代謝疾患・癌・老化が起きやすく短命であるという概日システムの機能不全と疾患の関連を示唆する報告があり、なお研究が盛んに行われている。また、概日システムがエネルギー代謝を制御していることを示唆する報告も増えてきている。例えば、時計制御遺伝子の中には多くの代謝関連遺伝子が含まれ、代謝サイクルによる細胞内酸化還元サイクル [nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) 産生と NAD 依存性の酵素活性] や活性酸素 (reactive oxygen species: ROS) 産生・除去サイクルは概日システムとクロストークし、互いを制御している可能性が示唆されている。

生体防御系としての概日システム

進化論的視点から見ると、オゾン層が形成される以前の太古の地球上の生物には、日中、現代よりはるかに強い電離放射線等を含む太陽放射が降り注ぎ、それがさまざまな疾患の要因となるストレスになったと想像できる。このような致命的なストレスが淘汰圧となり、日内変動生体防御システムの進化を促したと想像できる。Ultraviolet ray (UV)、電離放射線等は細胞内 ROS の増加をもたらす。ROS や高熱は、細胞内の普遍的な秩序攪乱因子となり、これらによるストレスが生物学的無秩序 (疾病、死など)

のリスクファクターになると考えられる。生命はこれらに抵抗するさまざまな防御 (ストレス応答) システムを持っている。概日システムがいかにしてこれらのストレスに应答し、多様なストレス応答システムと協同して生体防御機能を担っているかを解明すれば、新たな医療の戦略に繋がることが期待できる。

このような視点を基盤にわれわれは、「時計の同期トリガーとなる適度なストレス (臨界ストレス) は、適応応答として生体の防御系を賦活する」[「臨界ストレスにおいてはたらくシグナルは、ストレスやそれによって引き起こされる疾患に対する抵抗性を担っている」という独自の仮説を立てた。これに基づき、ヒートショックパルスによって時計のリセットが起きること、ヒートショック応答 (heat shock response: HSR) に関わる転写因子 heat shock factor 1 (HSF1) と時計制御転写因子 BMAL1 が、時計同調時に結合し、概日システムと HSR システムのクロストークが起きることを示した⁴⁾。また、同期ストレスとして、特に代謝活動と密接に関わるが故の普遍性と疾患プロセスとの強い関連性から ROS に着目した。過剰な ROS は細胞内分子 (特に DNA) に損傷を与え、癌などのさまざまな疾患の要因となる。われわれは、ROS による細胞の生死の境界となるようなストレス (臨界酸化ストレス) によって時計のリセットが起き、その際の概日システムと HSR システムのクロストークが、細胞生存のための防御機能系のネットワークを活性化していること (投稿中) を発見した。

おわりに

体内時計は、全身の細胞に発現し、ゲノムワイドな蛋白質の日周発現 (全ゲノムの ~10%) を駆動する。概日シス

テムの機能不全は癌等のさまざまな疾患プロセスに関わる。故に日周性シグナル関連分子をピンポイント標的とした時計分子医療 (chrono-molecular medicine) の可能性が期待される。

文 献

- 1) Tamaru T, Okada M, Nagai K, et al: Periodically fluctuating protein kinases phosphorylate CLOCK, the putative target in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurochem* **72**: 2191-2197, 1999
- 2) Tamaru T, Isojima Y, van der Horst GTJ, et al: Nucleocytoplasmic shuttling and phosphorylation of BMAL1 are regulated by circadian clock in cultured fibroblasts. *Genes Cells* **8**: 973-983, 2003
- 3) Tamaru T, Hirayama J, Isojima Y, et al: CK2 α phosphorylates BMAL1 to regulate the mammalian clock. *Nat Struct Mol Biol* **16**: 446-448, 2009
- 4) Tamaru T, Hattori M, Honda K, et al: Synchronization of circadian Per2 rhythms and HSF1-BMAL1: CLOCK interaction in mouse fibroblasts after short-term heat shock pulse. *PLoS One* **6**: e24521, 2011