

## 生物時計が温度によらずに24時間周期を刻む謎を理論的に解明

### 1. 発表者：

畠山哲央（東京大学大学院総合文化研究科博士課程学生）

金子邦彦（同研究科 広域科学専攻 教授／

複雑系生命システム研究センター教授 センター長）

### 2. 発表の概要：

生物がその体内に24時間程度の周期の時計を持っていることはよく知られています。これは概日リズム [注1] といわれています。生体内ではこのリズムは化学反応で作られています。化学反応は一般に温度が高くなると急激にスピードが増すので、その場合、周期は

どんどん速くなるはずですが、にもかかわらず生物時計の周期は温度を変えてもあまり変わりません。では生物は何か特別な仕組みを使っているのでしょうか。最近、生体内の複雑な過程を使わずに試験管内に数種のタンパク質を入ただけでも、こうした一定の周期が出るが見出され、謎はますます深まりました。東京大学大学院総合文化研

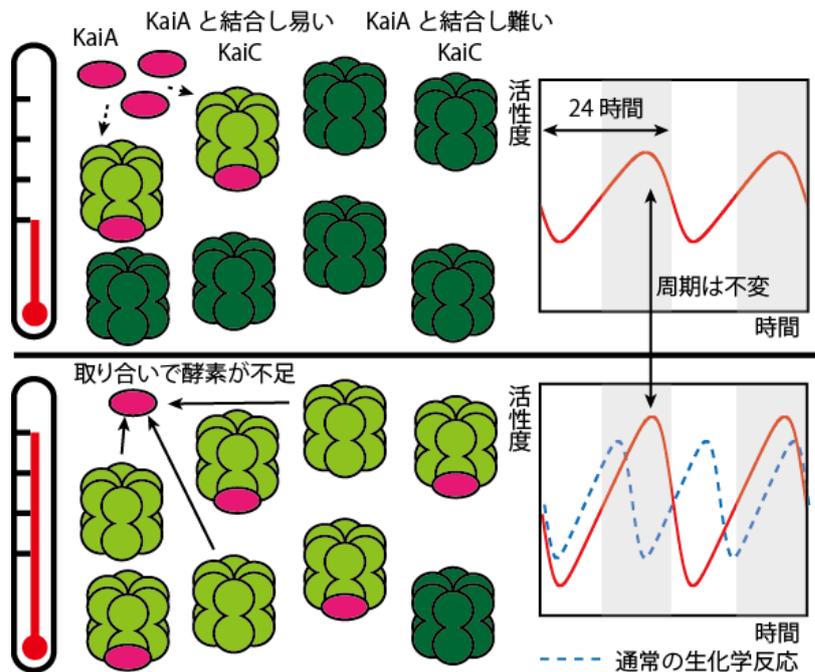


図1

究科の畠山哲央 博士課程学生

と金子邦彦 教授は、数十年来のこの謎を、計算機シミュレーションと理論物理によって解決しました。温度の上昇により反応が速く進むとすると、それに必要な酵素 [注2] が不足して反応を抑え、結果的に時計の刻みが一定に保たれるという仕組みを発見したのです。こうした酵素量の自律的変化は、生命システムが安定して働くための一般的原理につながると考えられ、今後の発展と応用が期待されます。

### 3. 発表内容：

生物時計は多くの生物で共通に見られるもので、ヒトからシアノバクテリアなどの微生物でも見られます。このシアノバクテリアから抽出した、Kai タンパク質 [注3] を試験管に入れると、約 24 時間の周期で振動することが名古屋大学の近藤孝男教授らにより 2005 年に見いだされました。驚くべきことに、この振動の周期は温度を変えても変動しないのです。化学反応のスピードは温度が上がれば増加するはずなので、これは不思議なことです。実際、このように概日時計の周期が温度によらない、というのはあらゆる生物で一般的にみられます。しかし、その仕組みはいまだに解明されていませんでした。

そこで、畠山と金子は、このタンパク質の反応過程をモデル化して計算機でシミュレーションしました。モデルでは、タンパク質の状態が酵素によって順々に変化して行って 1 周することで時間振動が生じています (図 2)。ここで起こるタンパク質の状態変化は、リン酸基がタンパク質に一つずつ付加されていき、あるレベルまでリン酸化 [注4] されると非活性型となり、今度は逆にリン酸基が外れていくというものです。このリン酸化された度合いの時間変化をみると、約 1 日の周期で振動しています。

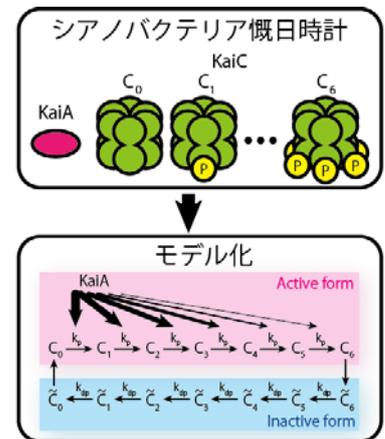


図 2

さて、このモデルで温度を高くします。するとそれぞれのステップの反応速度は上がります。ところが、図 1 のグラフで示されたように、周期は変わらないのです。これは普通の化学反応とは異なる振る舞いです。

この仕組みを理解するために、使用できる酵素量に着目しました。リン酸化を進めていくそれぞれの反応は皆同じ酵素を使っています。温度が高くなると、酵素と結合しやすい (リン酸化の度合いの低い) タンパク質の量が増します。すると、その分、タンパク質に結合した酵素の量が増えます。そこで遊離した、自由に使える酵素の量が減ってしまうのです (図 1)。計算をすると、この減少がちょうど反応速度の増加を打ち消してしまうことがわかります (図 3)。こうして温度によらない、周期的な振動が実現するのです。

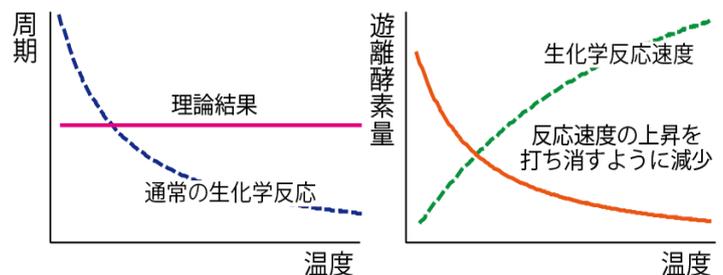


図 3

この仕組みは、酵素を取り合う反応では広く成り立つと考えられ、生物機能の安定性の一般的な原理につながると期待されます。

この仕組みは、酵素を取り合う反応では広く成り立つと考えられ、生物機能の安定性の一般的な原理につながると期待されます。

### 4. 発表雑誌：

雑誌名：Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA  
(米国科学アカデミー紀要)

DOI：10.1073/pnas.1120711109

<http://www.pnas.org/content/early/2012/05/02/1120711109.full.pdf+html>

論文タイトル：

Generic temperature compensation of biological clocks by autonomous regulation of catalyst concentration

著者：畠山哲央、金子邦彦

5. 問い合わせ先：

東京大学大学院総合文化研究科 複雑系生命システム研究センター  
金子邦彦 教授

6. 用語解説：

[注1] 概日リズム：生物では約 24 時間周期で変動する生理現象がしばしばみられる。これを概日リズムと呼ぶ。これは、以下の 3 つの特徴を持つ。1) 恒常的な環境下でも約 24 時間周期のリズムを刻み続ける。2) 光や温度変化などの外部刺激によって、振動の位相がリセットされる。3) 温度が変化してもその周期はほとんど変化しない（温度補償性）。

[注2] 酵素：生化学反応に必要な活性化エネルギーを下げる触媒機能を持つタンパク質。酵素の助けにより、生体内の反応は十分速く進むことができる。実際、生体内では非常に多くの反応がさまざまな酵素によって触媒されている。

[注3] Kai タンパク質：シアノバクテリアの概日時計の中心を担う 3 つのタンパク質である KaiA、KaiB、KaiC の総称。2005 年に近藤孝男博士のグループが 3 種の Kai タンパク質と、エネルギー源である ATP を試験管内で混和することにより、概日時計を試験管内で再構成することに、世界で初めて成功した。

[注4] リン酸化：生体内で最もよく起こるタンパク質の翻訳後修飾の一つ。リン酸基が付加されることで、タンパク質の状態が変化する。