

リン酸化酵素による生物時計の周期制御

倉林 伸博 (生物化学専攻修了^(注)),
深田 吉孝 (生物化学専攻 教授)

微生物からヒトに至るまで、ほとんどすべての生物には、約24時間の生体リズムをコントロールする時計機能が備わっている。この生物時計の周期の調節に、DYRK1Aというリン酸化酵素が重要な役割を果たすことを私たちは見出した。DYRK1Aは、時計機構を直接制御するCRY2をリン酸化し、CRY2タンパク質の量を調整することによって時計の周期を正確に24時間に合わせることがわかった。

ヒトは朝に目覚めて日中に行動し、夜に睡眠をとる。このように生物は一日周期の活動リズムを示すが、体内に備えられた生物時計が活動リズムをコントロールすることが知られている。この時計は、概ね一日で一周することから概日時計ともよばれる(理学部ニュース2007年7月号「理学のキーワード」参照)。概日時計は、地球上のほぼすべての生物が有する重要な生理機能であり、その周期の乱れは、私たちの日常生活や健康に大きな影響を及ぼす。分子のレベルでみると概日時計は、時計遺伝子の発現量とその翻訳産物であるタンパク質の量が、一日の中で規則的に増減を繰り返すことで維持されている。マウスなど哺乳類においては、時計遺伝子の発現を強力に抑えるクリプトクロム(CRY1とCRY2の2種類)の遺伝子発現量とタンパク質レベルが半日をかけてゆっくりと増加し、半日をか

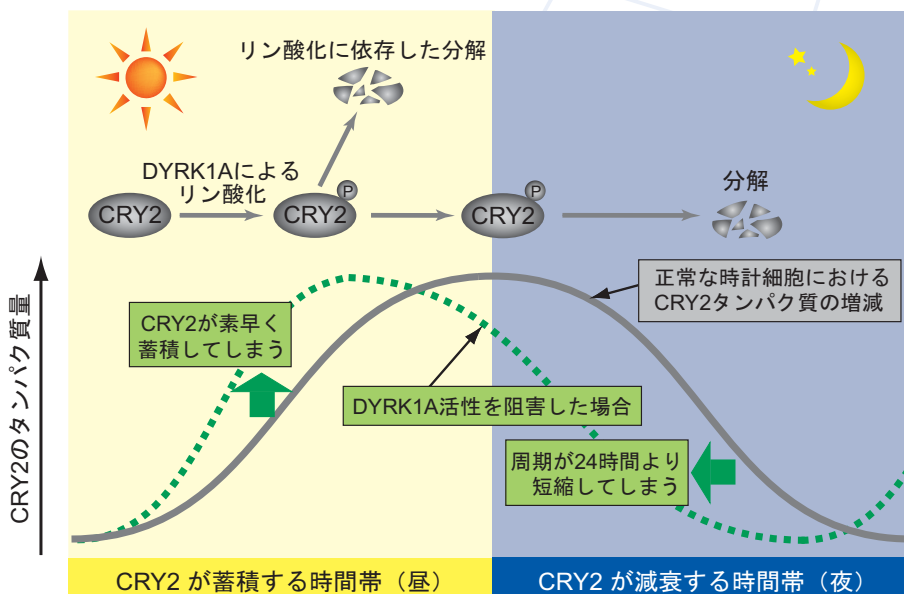
けてゆっくりと減少することによって時計遺伝子の概日リズムが生みだされる。しかしこれまで、このCRYタンパク質を時間的に制御する分子メカニズムは謎に包まれていた。

この謎に迫るため、CRYのひとつであるCRY2タンパク質の分解制御に着目した。私たちは、CRY2がリズムミックスにリン酸化されること、そして、リン酸化に依存してCRY2が分解されることを見出し、一日の中の適切なタイミングでCRY2が分解されることによってCRY2タンパク質の量的変動が生まれ、概日時計のリズムが維持されると考えた。そこで、CRY2の分解を促進するリン酸化酵素を追跡した結果、DYRK1Aという分子を突き止めた。DYRK1Aは、ダウン症の発症に関わる因子として知られているが、概日時計における働きは解析されていなかった。CRY2をリン酸化するDYRK1A活性はマウス肝臓(時計組織)において日周変動しており、CRY2タンパク質が増加してゆく時間帯に上昇する。このことからDYRK1Aは、CRY2タンパク質の蓄積速度を抑えるという新しいメカニズムによって、CRY2タンパク質が約半日をかけてゆっくりと蓄積するように制御していると予想された。実際に細胞内のDYRK1A活性を抑制すると、CRY2が正常よりも早いタイミングで蓄積してしまい、それと共に概日時計の周期が24時間より短くなることがわかった。以上のことからDYRK1Aは、概日時計の周期を正確に24時間周期に合わせる重要な制御因子であると考えられた。

この研究によって、「概日時計がいかんして24時間という長い周期を正確に維持しているか」という大きな課題に一步近づくことができた。この研究の成果はN. Kurabayashi *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 30, 1757 (2010)に掲載された。

(2010年3月24日プレスリリース)

(注) 現所属：遺伝子実験施設(助教)



CRY2のタンパク質量制御におけるDYRK1Aの役割

CRY2が細胞質で合成され蓄積してゆく時間帯(昼:左半分)において、DYRK1AはCRY2をリン酸化して分解へと導く。これによりCRY2は約半日をかけてゆっくりと蓄積することができる。このように、合成と分解が同時に進行するというタンパク質量の制御メカニズムによって概日時計の周期が24時間に保たれている。

遺伝子の進化の道も一歩から

中山 北斗 (生物科学専攻 博士課程3年),
塚谷 裕一 (生物科学専攻 教授)

生物の形の多様性を生み出す要因のひとつに、形を司る遺伝子の進化がある。したがって生物の多様性を理解するためには、形を司る遺伝子の進化の過程の理解が重要である。今回、私たちは、基礎生物学研究所の山口貴大助教と共に、YABBY 遺伝子群とよばれる互いに近縁な遺伝子群の中で、植物種によって異なる働きをもち、それぞれに異なる形づくりをもたらすと考えられている *CRC/DL* 遺伝子の働きを、単子葉類のクサナギカズラ (*Asparagus asparagoides*) を使って調べた。その結果、この遺伝子が、植物の進化の過程で、発現場所を段階的に増やしながらかつて新規の機能を獲得したことを明らかにした。これは生物の多様性と遺伝子の進化との関連を理解する上で、ひじょうに興味深い例である。

生物の形が多様である背景には、形を司る遺伝子の進化がある。今回注目した YABBY 遺伝子群は種子植物に固有の遺伝子群で、その互いの類似性によって5つのグループに分けられる。その中で *CRC/DL* 遺伝子は、さまざまな植物種に共通して心

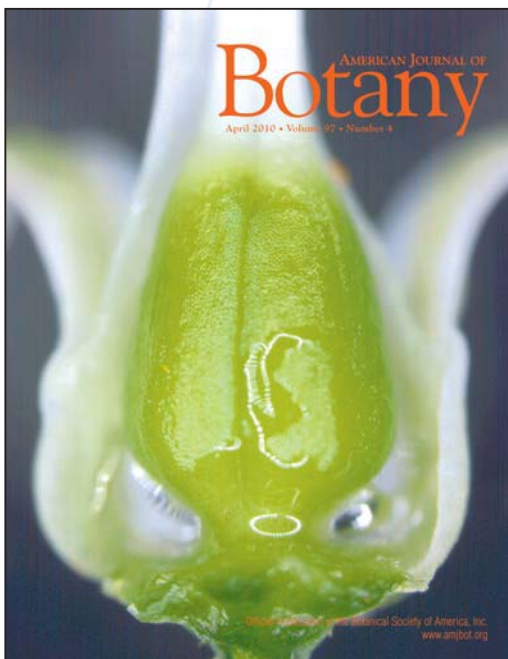
皮(雌蕊を構成する形態上の単位で、1枚の心皮は1枚の葉に相当する)に発現してその形づくりに関わるいっぽう、単子葉類のイネでは葉の中央に発現して、葉を貫く中肋の形づくりに、またシロイヌナズナのような真正双子葉類の植物群では、昆虫を誘引するための蜜を出す蜜腺の形づくりに関わるというように、祖先を同一にする遺伝子でありながら、進化の系統ごとにずいぶん異なる機能を有することが、知られている。しかしこうした機能や発現部位の多様化が、どのような過程を経て実現したのかは、不明だった。

今回私たちは、*CRC/DL* 遺伝子の進化の過程を明らかにするために、イネと真正双子葉植物との間に系統が位置するアスパラガスの仲間、クサナギカズラ (*Asparagus asparagoides*) について、*CRC/DL* 遺伝子を単離し、その発現を調べた。その結果クサナギカズラの *CRC/DL* 遺伝子は、心皮および葉での発現は確認されたが、蜜腺での発現は確認されなかった。したがってクサナギカズラの蜜腺の形成には、*CRC/DL* 遺伝子以外の遺伝子が働いていると考えられる。また心皮および葉での発現に関しても、イネとくらべると、その発現場所が異なることがわかった。すなわちクサナギカズラの *CRC/DL* 遺伝子は、イネに似て葉で発現はするものの、その発現は葉脈の維管束の細胞で見られ、しかもクサナギカズラでは葉に中肋ができない。

今回のデータと従来の知見を総合すると、この遺伝子の蜜腺をつくる働きは、真正双子葉類においてのみ獲得されたという仮説を強く支持する結果となった。さらにイネで見られるような葉における中肋形成という *CRC/DL* 遺伝子の新機能の獲得は、遺伝子の一度の変化でもたらされたのではなく、複数回の変化により、「段階的に」もたらされた結果であることが示唆された。まさに千里の道も一歩から、*CRC/DL* 遺伝子の新しい機能の進化も一歩ずつ進んでいったのかもしれない。

またこの成果は、H. Nakayama *et al.*, *American Journal of Botany* 97, 591 (2010) に掲載され、論文中の図が掲載号の表紙を飾った(図)。

(2010年4月2日プレスリリース)



掲載号の表紙。米国植物学会の許可を得て転載。クサナギカズラ (*Asparagus asparagoides*) の雌蕊と心皮を示す。雌蕊の下部で濡れているように見えるのが蜜腺から分泌された蜜。写真を撮るのに余計な花被(単子葉類のがく片と花弁が区別できない花において、その両方をこうよぶ)と、雄蕊は取り除いてある。

21世紀の赤外線天体カタログ、日本から発信

尾中 敬 (天文学専攻 教授),
藤原 英明 (天文学専攻修了, JAXA 研究員)

今年3月30日に赤外線天文衛星「あかり」が検出した全天の赤外線天体のカタログが全世界に公開された。「あかり」カタログは20年以上利用されてきたIRAS衛星による赤外線天体カタログを、感度、波長域、解像度の面で大幅に凌駕しており、さまざまな分野の天文学の研究に貢献することが期待される。公開に先立ち行われているチーム内の研究から、大量に星をつくっている銀河の多くは固体微粒子(塵)に取り囲まれて可視光では見えていないことや、惑星系の存在が示唆される天体候補が見つかるなど、すでにいくつかの面白い成果が得られている。

「あかり」は2006年2月にJAXAのM5ロケットで打ち上げられた日本初の本格的な赤外線天文衛星で、東京大学も搭載望遠鏡および観測装置の開発に参加している。約180リットルの液体ヘリウムを搭載し、機械式冷凍機の助けを借りて約1年半にかけて近赤外線から遠赤外線までの観測を行った。現在も冷凍機による冷却で近赤外線の観測を継続している。今回の「あかり」のカタログは1983年に米英蘭の共同で打ち上げられたIRAS衛星のカタログを25年ぶりに更新するもので、公開前から世界中の天文関係者から注目されていた。最新の技術をもった観測装置を搭載し、解像度、感度を大幅に向上したことにより、「あかり」でカタログされている総天体数はIRASの5倍の規模の130万にのぼる。たとえば一番短い波長の9マイクロメートルでは銀河系内の星を中心に80万以上の天体が観測されている。これは普通肉眼で見ることのできる星の100倍以上の数で、数等暗い星まで含まれる。また長い方の波長の90マイクロメートルでは、肉眼で全く見ることのでき

ない遠くの銀河が多数検出されている。

分子雲など星が作られている現場では、固体微粒子が星からの光を吸収し、赤外線を放射している。赤外線は透過力が高いためこのような星生成の現場の研究にひじょうに有効であり、「あかり」カタログは、われわれの銀河の中の星形成の現場の研究だけではなく、系外銀河での星形成についても重要なデータベースになる。「あかり」チームで行った研究から、激しく星をつくっている時期の銀河は可視光では見ることは難しく、赤外線でしか見えないことがわかってきた。

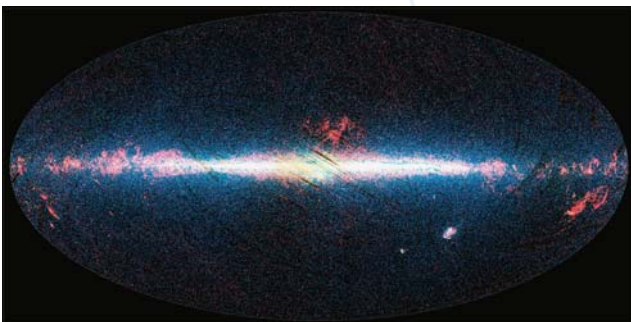
惑星系の形成の研究にも「あかり」カタログは強力なデータである。われわれは「あかり」の9, 18マイクロメートルのカタログから、普通の恒星の周りに惑星の材料となる固体微粒子の円盤をもつ天体を多数発見した。このような天体はIRASの60, 100マイクロメートルのカタログで発見されていたが、「あかり」は、より短い波長の赤外線で光っている温度の高い円盤天体を見つけることに成功した。これらの恒星は地球のような惑星がある領域近くに円盤をもっていると考えられる。地上望遠鏡や他の赤外線衛星などを使ってさらに詳しく調べたところ、恒星の周りに存在している惑星などの衝突により、固体微粒子の円盤が生まれてきた可能性があることがわかってきた。

「あかり」カタログは公開から1ヶ月の間に16,000を越えるアクセスがあり、カタログのダウンロードも100件を越えており、これから急速に増加すると思われる。今後全世界の天文研究者により、多くの分野で有効に活用されることが期待される。

「あかり」赤外線カタログの作成は、宇宙航空研究開発機構(JAXA)・宇宙科学研究所が中心となり、東京大学、名古屋大学、欧州宇宙機構宇宙天文センター(ESAC)、英国Imperial College London, University of Sussex, The Open University, オランダUniversity of Groningen/SRON, 韓国ソウル国立大学などが協力して行われた。

中間赤外線カタログについては、D. Ishihara, T. Onaka *et al.*, *Astronomy & Astrophysics* 514, A1 (2010), 円盤天体の成果の一部についてはH. Fujiwara, T. Onaka *et al.*, *Astrophysical Journal* 714, L152 (2010) に発表されている。

(2010年3月31日プレスリリース)



「あかり」が検出した赤外線天体の天球面上の分布。青:9マイクロメートル, 緑:18マイクロメートル, 赤:90マイクロメートルで表されている (JAXA 提供)。

ゲノム解読が初めて明かすメスとオスへの進化

野崎 久義 (生物科学専攻 准教授)

卵と精子をつくるメスとオスが原始の未分化な性（同型配偶）からどのように進化したかはこれまで明らかではなかった。今回、ボルボックスのゲノム解読から、メスまたはオスだけがもつ複数の遺伝子を明らかにした。とくにメス特異的“HIBOTAN”遺伝子群の発見は、性の原型からメスに進化するためには、メスらしさをもたらす新たな遺伝子の獲得が必要であったことを示唆した。

2006年にわれわれは雌雄の性をもつボルボックスの仲間（プレオドリナ）で、オス特異的遺伝子“OTOKOGI”を発見し、メスが同型配偶の性の原型（プラス交配型）から、オスは性の派生型（マイナス交配型）からそれぞれ進化したことを明らかにした。しかし、メスとオスがどのような遺伝子を獲得して進化したかは明らかではなかった。また、メスは性の原型から進化したものであり、高等動植物ではメス特異的な遺伝子が認められない、または稀であることから、メスを進化させたメス特異的遺伝子は存在しない可能性も考えられた。したがって、同型配偶に近縁で雌雄の性をもつボルボックスなどの性染色体領域の遺伝子群がどのようにになっているかは進化生物学的に興味深い問題であった。

ボルボックス (*Volvox carteri*) ではメスとオスの性が遺伝的に決定されており、今回のアメリカ側の研究グループがメ

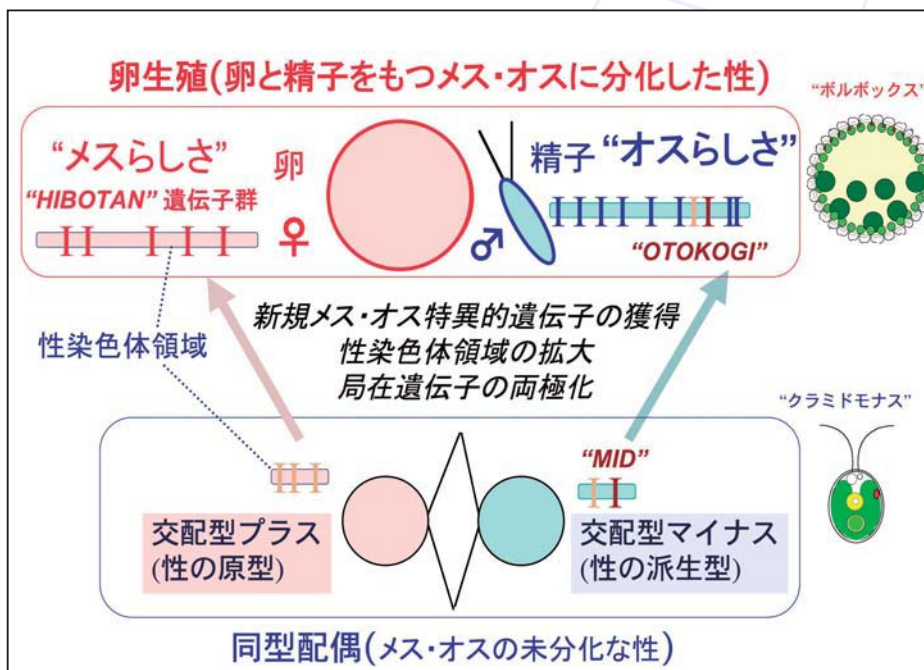
スのゲノム解読を進行していた結果、メスの性染色体領域のおおまかな構造が明らかになっていた。しかし、オスではゲノム解読が着手されておらず、オス特異的遺伝子も同定されていなかった。そのため、日本側の研究チームは独自に開発した縮重プライマーを用いてボルボックスのオス特異的遺伝子“OTOKOGI”を単離した。このボルボックスの“OTOKOGI”をマーカーとしたゲノム解析を端にしてオスの性染色体領域の全貌が明らかになった。また、ボルボックスの性染色体領域にはくりかえし配列が多く、遺伝子の同定が困難であったが、次世代シーケンサーを駆使した発現解析で多くのメスまたはオス特異的遺伝子の存在を今回明らかにした。

解読されたボルボックスのメス・オスの性染色体領域は1.0Mb（百万塩基対）を超え、同型配偶のクラミドモナスの領域の約5倍であった。オスの性染色体領域には“OTOKOGI”などのオス特異的遺伝子が10個、メスの領域にはメス特異的“HIBOTAN”遺伝子群が5個解読された。とくに5個のメス特異的遺伝子がクラミドモナスには認められないもので、これらの遺伝子の獲得がプラス交配型からメスに進化する直接的な原因となったと推測された。したがって、メスは単なる性の原型ではなく、メスへの進化には、メスらしさをもたらす遺伝子群の新たな獲得が必要であったことが示唆された。いっぽう、

オス特異的遺伝子10個中の8個がクラミドモナスでは認められず、オスに進化するために獲得されることが推測された。

本研究は2005年にP. フェリス (Patrick Ferris) 博士が本研究科の外国人客員共同研究員となって、西井一郎博士 (現 奈良女子大学)、浜地貴志君 (現 生物科学専攻 博士課程3年) と共同研究を開始したことに始まり、P. Ferris *et al.* *Science* 328, 351 (2010) に掲載された。

(2010年4月16日プレスリリース)



同型配偶から卵生殖への進化の模式図。Nozaki *et al.* (2006, *Curr. Biol.* 16, R1018) および今回の研究成果に基づく。