

体内時計を調節する二つのユビキチンリガーゼの拮抗的な役割

東京大学 大学院理学系研究科 教授
深田 吉孝



研究の背景

睡眠と覚醒など、約1日周期で変動する生理現象は、体内時計によって生まれます。体内時計は、複数種のタンパク質が周期的に増減を繰り返すことに基づきます。中心的な役割を果たすCryptochrome (CRY)タンパク質は、半日かけて細胞質内で増加し、少しずつ核内へ移行した後、プロテアソーム(タンパク質分解酵素複合体)によって分解され、半日かけて減少します。1日という長い時間をかけたCRYの増減を制御するしくみが大きな謎でした。

研究の成果

CRYがプロテアソームで分解されるには、ユビキチンタンパク質がCRYに結合すること(ユビキチン化)が必要であり、このユビキチン化はFBXL3とよばれるF-boxタンパク質(ユビキチンリガーゼ)が行うことが報告されていました。FBXL3によるユビキチン化だけではCRYの増減を説明できないため、FBXL3とよく似たFBXL21に着目しました。FBXL21もFBXL3同様、CRYをユビキチン化しましたが、FBXL3とは逆にCRYを安定化しました。これはとても珍しいユビキチン化の作用です。このFBXL21の役割をマウスの行動実験で調べました。野生型マウスを暗い一定環境におくと、体内時計の働きによって固有の周期で行動リズムを刻み続けますが、FBXL3とFBXL21を共に欠損したマウスでは行動リズムが失われ、体内時計が脆くなっていました。FBXL3と

FBXL21はそれぞれ細胞の核と細胞質という別の場所に存在するので、昼には細胞質でFBXL21がCRYを安定化し、夜には核内でFBXL3がCRYの分解を促す、という作用原理を提唱しました(図1)。FBXL21が時計の針を遅らせ、FBXL3が針を進める、という「2つのFBXLタンパク質の拮抗作用が体内時計を安定に刻ませる」という新しい概念は、Cell誌の表紙を飾りました(図2)。なお本研究は、我々と九州大学生体防御医学研究所の中山敬一教授と東京大学医科学研究所の尾山大明准教授との共同研究による成果です。

今後の展望

FBXL21によってユビキチン化されたCRYがプロテアソーム分解から免れるしくみは謎です。体内時計の奥に潜む複雑な分子ネットワークの解明が進むことで、体内時計の狂いが生み出す多くの現代病の克服につながるかと期待しています。

関連する科研費

平成24-28年度 基盤研究(S)「生存戦略としての体内時計システムの分子解剖」

平成23-24年度 新学術領域研究「体内時計因子の翻訳後修飾シグナルに基づく行動リズム制御とその異常」

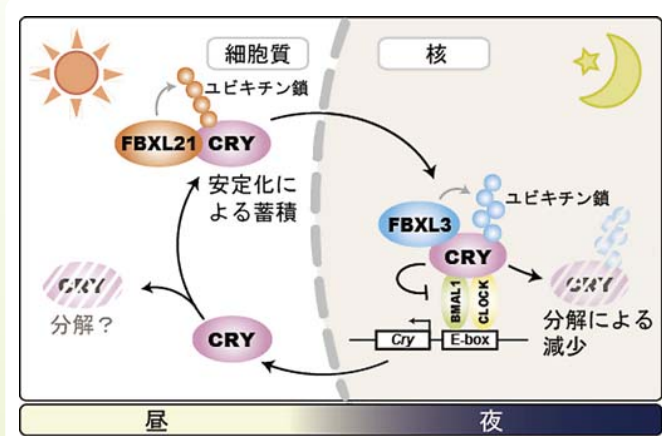


図1 CRYに対するFBXL21とFBXL3の安定化と分解という拮抗作用が体内時計を支える。



図2 FBXL3によるCRYの分解(時計の針を進める左側の女性)とFBXL21によるCRYの安定化(針をおくらせる右側の女性)の競合による体内時計の仕組み(掲載Cell誌の表紙)。

(記事制作協力:日本科学未来館 科学コミュニケーター 松山 桃世)