

## カルシウムクロック：全生命共通時計の追求

量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所 生物時計チーム 金 尚宏

生命の起源はいかにして知ることができるだろうか？現在の地球上の生物はたった一種の祖先的な生物種 LUCA (Last Universal Common Ancestor)から誕生したという事実は、多様な現生生物の遺伝子の保存性を解析することで明らかとなった。私たちの研究テーマは、睡眠・覚醒を制御する約 24 時間の生物時計・概日時計 (サーカディアンクロック)である。概日時計が生み出す約 24 時間のリズムは、動物では脳機能や代謝、植物では光合成の活性などを制御している。この時計は地球の自転による周期的な環境変化を予測するための適応機能であり、40 億年前に生命が誕生した瞬間から繰り返された光サイクルによって生命に刻みこまれたものである。私たちの研究チームでは、世界で初めて発見された全生命に共通する時計遺伝子を手がかりとして、LUCA、そして生命の起源の理解に挑戦している。

概日時計の発振機構に関して、現行の教科書では、転写因子による転写ループモデルで説明されている。しかし近年、転写ループが存在しない細胞においても概日リズムが続々と報告され (1,2)、2017 年のノーベル賞の対象ともなった転写ループ中心説に再考が求められている。私たちはこれまでの研究により、転写ループは細胞内シグナル伝達によって強く制御されていることを見出してきた (3-5)。そして、時計の振動中心を理解するためには、時計の持つ特殊な温度特性 “温度補償性”を解く必要があると考えた。温度補償性とは、概日リズムの周期が様々な温度下で 24 時間に保たれる性質である。転写や翻訳などの生化学反応は、温度変化に対して著しく反応速度が変化するため、転写ループモデルでは温度補償性を説明することはできなかった。私たちは、哺乳類培養細胞の概日リズムの温度補償性に影響する低分子化合物をスクリーニングした。その結果、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体 (NCX)と  $\text{Ca}^{2+}$ /カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ II (CaMKII)という  $\text{Ca}^{2+}$ シグナルを媒介する分子が重要であることが分かった (6)。詳細に細胞応答を解析した結果、温度低下に伴って NCX は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 流入を促し、それにより CaMKII を活性化し、時計遺伝子の転写ループを加速することを見出した。すなわち温度補償性とは、低温で活性化する  $\text{Ca}^{2+}$ シグナリングによって、転写・翻訳反応の速度低下が相殺されることであった (7-9)。さらに、NCX や CaMKII 阻害剤の高濃度存在下では時計遺伝子による転写ループが停止することが分かり、 $\text{Ca}^{2+}$ は温度補償性だけでなく、時計の自律振動にも重要であることが分かった (6,7)。驚いたことに、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ の概日振動は、時計遺伝子が欠損した細胞でも観察されることが分かってきた (10, Iizuka et al., under review)。これらの結果より、転写ループの上流には、24 時間で振動する細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 振動 “カルシウムクロック”が、存在することが分かってきた (図 1)。

転写因子をコードする時計遺伝子は、動物界、植物界、真菌界、細菌界で配列相同性が低いことから、独立進化と

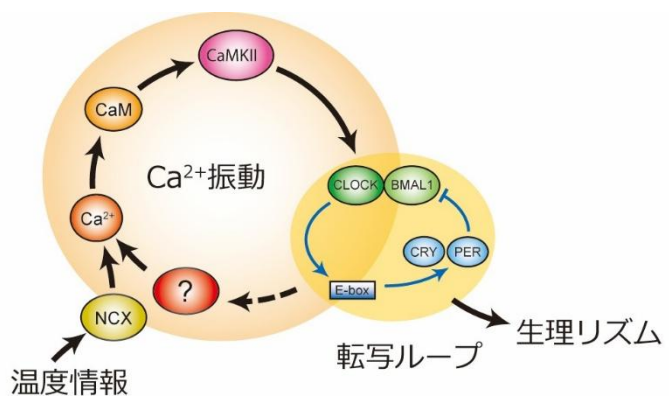


図 1 哺乳類の概日リズム生成の分子メカニズム

考えられている。一方で、NCX は現生の全生命に保存された遺伝子であることから、LUCA から受け継がれた遺伝子である (11)。NCX や  $\text{Ca}^{2+}$  の役割を様々な生物種で解析すると、マウス、ショウジョウバエ、シロイヌナズナ、クラミドモナス、シアノバクテリアにおいて、時計機能に保存されていることが分かった (6, Wang et al., in preparation)。さらに、NCX の機能は時計だけでなく、動物の光応答や温度応答に深く関与することが分かってきている (Iizuka et al., in preparation)。そのため、カルシウムクロックは、祖先的な生物種において、元々は照度や温度などの光シグナルを媒介していた  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルが自律振動体と共役して誕生したのではないかと考えている。

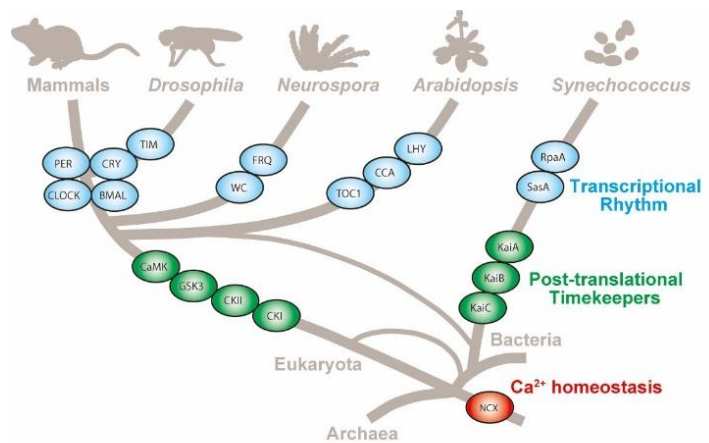


図 2 生物の進化系統樹と同定された時計遺伝子

#### 参考論文

- 1) O'Neill et al., Circadian clocks in human red blood cells. *Nature* 469, 498–503 (2011).
- 2) Ono et al., Cryptochromes are critical for the development of coherent circadian rhythms in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Nature Communications* 4, 1666 (2013).
- 3) Kon et al., Activation of TGF- $\beta$ /activin signalling resets the circadian clock through rapid induction of *Dec1* transcripts. *Nature Cell Biology* 10, 1463–1469 (2008).
- 4) Masuda et al., Singularity response reveals entrainment properties in mammalian circadian clock. *Nature Communications* 14, 2819 (2023).
- 5) Ono et al., Network-driven intracellular cAMP coordinates circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Science Advances* 9, eabq7032 (2023).
- 6) Kon et al.,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger mediates cold  $\text{Ca}^{2+}$  signaling conserved for temperature-compensated circadian rhythms. *Science Advances* 7, 8132 (2021).
- 7) Kon et al., CaMKII is essential for the cellular clock and coupling between morning and evening behavioral rhythms. *Genes and Development* 28, 1101–1110 (2014).
- 8) Wang et al., Real time monitoring of cold  $\text{Ca}^{2+}$  dependent transcription and its modulation by NCX inhibitors. *Scientific Reports* 12, 17325 (2022).
- 9) Enoki et al., Cold-induced Suspension and Resetting of  $\text{Ca}^{2+}$  and Transcriptional Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus Neurons. *iScience* 26, 108390 (2023).
- 10) Enoki et al., Dual origins of the intracellular circadian calcium rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Scientific Reports* 7, 41733 (2017).
- 11) Weiss et al. The physiology and habitat of the last universal common ancestor. *Nature Microbiology* 1, 16116. (2016).