

概日時計の機能と構造 (シアノバクテリアの解析から) *)

名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 近藤孝男

(2004 年 10 月 12 日受理)

1. 概日時計とは

ヒトも含め、多くの生物が昼夜の無い光や温度が一定の条件でも約 24 時間周期の活動リズムを示すことは古くから良く知られている生命現象である。最初の学術的記載は 18 世紀前半に遡るが、この現象が生命に普遍的なものであり、進化適応上の意味をもつことが確立したのは 1960 年に Cold Spring Harbor で行われたシンポジウム(1)である。そこで認識されたことは、概日リズムが「時計」として機能するための特性を備えており、生物は、地球上で最も重要な環境変動である昼夜の変化に単に従属して生活するのではなく、体内に時計機能を備え積極的に環境の変動を予測しより効率的な生命活動の時間的統合を実現しているということであった。即ち、概日時計は進化適応の所産として、理解、位置づけされるという認識である。この認識が生物学者をこの現象に向かわせる根拠なのだが、もっと直接的に、「時計」の有り難みは我々がいつも腕時計を放さないことを考えてみれば容易に想像できるだろう。概日時計の詳細については最近出版された教科書「Chronobiology」(2)を薦めておきたい。

24 時間の生物のリズムは以下の3つの共通した性質を持つことが知られている。

- 1) ほとんどすべての生物は内生の(生命体以外の要因によらない)約 24 時間の自律的振動 (circadian rhythm、概日リズム)を発生させている。即ち、昼夜の無い条件下でもこの振動は持続する。
- 2) この振動の周期は大変安定で、代謝条件や温度が変化してもあまり変化しない。酵素の性質に基づいた熱力学的予測に従えば、生化学反応は温度が 10 度上昇すれば 2・3 倍となり、周期は約 12 時間以下になることが期待されるが、実際には 1 時間ぐらしか変化しない。
- 3) 振動の位相は逆に、容易に変化し、自然環境下、すなわち、24 時間の昼夜交替のある状態では、この振動は速やかにきっかり 24 時間に同調する。即ち、概日時計は地球の自転に entrain される。

*) 本稿は、編集部の方から特にお願いして執筆していただいた記事である。

メカニズムにふれるまえに概日時計のいくつか重要な特徴を指摘しておきたい。

2. 細胞機能としての概日時計

多くの単細胞生物が顕著な概日リズムをしめす。従って概日リズムが一つの細胞で発生することは明らかである。多細胞生物では多くの細胞が共同して概日リズムを形成していることも検討されたが、振動を発生させる組織の神経細胞の単離培養から概日リズムが示されている。また植物でも個々の細胞が時計機能をもっていることが示されており、概日振動は基本的には単一の細胞内で発生することが確認されている。逆に、多くの試みにもかかわらず、これまで細胞を破碎した状態で概日リズムが確認された例は無く、これは活きた細胞の生理が概日振動発生に、不可欠では無いにしても、重要であることを示している。

つぎに指摘すべきことは、観察される様々な概日リズムはそれ自体が振動を起こしているのではなく、細胞内の振動発生機構に制御されていることである。例えば、植物の葉の開閉リズムは、これを一時強制的に止めても、もとに戻せば以前のリズムの延長上で持続する。すなわち、この振動発生機構とリズムの関係は時計の「振り子」と「針」になぞらえることができる。これは時計が安定性を確保するために好都合な特性であろう。

3. 概日時計は自励振動である

実際の概日リズムは長期の恒常条件下で減衰するが、多くの場合、これは長期間測定のための培養を維持することが困難であることや、個々の細胞間の周期のばらつきが蓄積することが原因のようだ。実際、条件がそろえば、動物でも、植物でも恒常条件下で長期間持続し、これまでに一年近くリズムが持続する例も示されている。従って概日振動は基本的には減衰しない安定な自励振動の性格を持つと考えられている。物理学の教科書によれば、自励振動はバイオリンの弦の振動をはじめとする様々な物理現象、BZ 反応や酵素と基質の混合液などの化学的振動などに見られる。ここでは振動の原因となる負のフィードバックに、外部からの定常的なエネルギー供給による振動を維持させる正のフィードバックが加わり、安定な振動が維持される。この振動は定常的なエネルギー供給があれば自発的に発生し、外乱が与えられても安定した振動(リミットサイクル)を回復する。概日時計でも基礎的な代謝エネルギーが自励振動を発生させていると考えることができよう。

こうした概日時計の解析は Winfree などによって詳細に行われ、光刺激による概日リズムの位相変位の解析から、概日振動が自励振動の性質を持っていることが示されている。その顕著な例は特異点現象と呼ばれるもので、多くの概日リズムは特定の時刻(通常光刺激の場合は、真夜中の位相)に与えられた特定の強度の外乱で一挙に振動を失う。この現象は外乱に

より状態変数がリミットサイクルの中心部に遷移し、振幅が極端に低下し、振動を回復したときには位相が散乱するものと説明されている(3)。

4. 個体での概日時計

では、個々の細胞のもつ概日振動は、個体レベルではどのように統合されているのか？この問題は特に動物で問題とされてきた。これまでに神経/液性調節系の上流、即ち脳神経系にある時計細胞が、末梢の細胞のリズムを制御していることが明らかになっている。しかし、動物の末梢組織でも自律した概日振動が可能であることが見出されており、概日時計は基本的にすべての細胞のもつ機能であることが確認されている。植物でも概日時計は主に葉の各細胞で独立して機能しており、同じ光環境に置かれることで同調して動作していると考えられている。

5. 二重の制御機構

先にも述べたように、生物は地球上での昼夜変動に対応して生活する必要がある。このため、光、温度、湿度などの物理的要因、さらにはより複雑な化学的要因などを認知し、対応しなければならない。このような環境変化に対応する機構は環境応答とよばれるが、近年の生物学で大きく理解が進んだ。この反応は生命活動の基礎であり、この機能によりより安定した代謝を可能としており、反応的ホメオスタシス(恒常性)と呼ばれる。しかしこうした応答機構は概日時計の制御も受けることが多く、概日時計により環境変化を先取りすることでより効率的な環境適応を実現していると考えられている。概日時計を利用した機構を予測的ホメオスタシスと呼ぶことも出来よう。多くの遺伝子発現はこの2つの制御を受けることが一般的である。前者は一般に不可欠な制御であり、後者は概日時計による補助的なものであろう。概日時計による制御は、したがって、それ自体が生存に不可欠なものではない。多くの生物で概日時計の欠損突然変異が知られているが、実験室で育てた場合、顕著な生育速度の違いは見られないことが多い。しかし、自然環境下では、後者の制御の有無はその生存に少なからぬ影響を持つと考えられている。

その効果の定量的解析は困難であったが、シアノバクテリアの周期突然変異体を使った成育競争実験により、概日時計の環境適応機能が示されている。これは二つの概日時計の異なった細胞を、同一試験管内で培養し、世代を繰り返す方法である。外部環境は厳密に同じであり、個別の成育測定では得られない精度をもっている。さらに光や栄養塩類を競合することにより、わずかな生育の差を増幅することが可能である。実験の結果、環境サイクルの周期と概日時計のそれが一致するものの生存率が向上し、概日時計による効率改善は、たとえ、

わずかなものであっても、自然選択の過程には重要な要因であったことが示唆された(4)。

6. 細胞分裂と概日時計

成育した葉や神経細胞などの全く分裂しない組織も活発な概日リズムを示す。従って、概日時計に細胞分裂に起因するものではない。一方、概日リズムが細胞分裂中も持続するかどうかは議論の対象になってきた。真核生物の振動モデルでは細胞核を介した輸送が重要なプロセスとして考えられており、細胞分裂は概日時計を中断させてしまう可能性が考えられている。しかし、原核生物シアノバクテリアでは10時間で分裂する細胞も分裂をほとんど停止した細胞と全く同じ周期の概日性リズムを示す。これは、少なくとも、原核生物では概日時計が細胞分裂から全く独立しており、娘細胞にも位相(時間)は伝達されることを示している(5)。

以上の概日振動に関する生理学的観察は、示唆に富むものであるが、その機構を理解するためには、これらの機能を裏付けている細胞内分子を特定しなければならない。複雑な細胞の中からこのような分子を明らかにするため、生物学者はその遺伝現象と近年可能となった遺伝子操作を頼りに解明を進める。以下、このような分子遺伝学的解析の成果を紹介したい。

7. 時計遺伝子の発現制御が時刻を刻む

概日振動発生の分子機構は永らく謎であったが、分子遺伝学的戦略によりいくつかのモデル生物で解析が進み、振動発生に深く関わる時計遺伝子および関連遺伝子が見いだされ、概日時計も遺伝子発現のフィードバック制御という生命の基本的反応の組み合わせで成立していることが明らかになった(6)。まず1970年代にショウジョウバエとアカパンカビで時計突然変異体(周期の変化したものやリズムを消失したもの)が得られ、1980年代にはこれらの変異体からショウジョウバエの *per* 遺伝子とアカパンカビの *frq* 遺伝子がクローニングされた。*per* 遺伝子や *frq* 遺伝子のコードするアミノ酸配列はそれまで知られていた遺伝子と相同性を持たず、直接振動発生を予見するものでもなかったが、1990年ごろからこれらの遺伝子の発現が精力的に解析され、その発現の自己抑制が概日振動を発生 of 基礎であることが検討され始めた。さらに哺乳類でも *per* 遺伝子の相同遺伝子が見出され、*per* 遺伝子と同様な働きをしていることが判明した。一方マウスで見出されていた CLOCK と BMAL1 遺伝子が、ショウジョウバエの *jrj*, *cyc* 遺伝子の相同遺伝子であることが確認され、その産物蛋白質が PAS ドメインと呼ばれる部分で相互作用し、*per* 遺伝子や *tim* 遺伝子(これはショウジョウバエのみ)の発現を活性化させることが見出された。また *per* 遺伝子や *tim* 遺伝子のコードする蛋白質も

複合体を形成し、CLOCK::BMAL 複合体の機能を抑制することが確認され、真核生物の概日振動発生をになう時計遺伝子の発現制御ループが明らかになった。なおアカパンカビでは *frq* 遺伝子の産物 FRQ が負の発現制御が中心となり、活性化因子 WC1 と WC2 が同定されている。

8. シアノバクテリアの概日時計

シアノバクテリアは概日時計をもつ最も単純な生物であり、概日時計の分子機構解明のよいモデルシステムである。いくつかの系統は遺伝子組換えがきわめて容易で全ゲノムサイズも大腸菌より小さい。こうした系統の一つ *Synechococcus elongatus* PCC 7942(以下単にシアノバクテリア)で概日時計に制御されているプロモーターに生物発光遺伝子を接続し、ルシフェラーゼ遺伝子を「人工の時計の針」として機能させ、他のモデル生物では得られない高精度で能率の良い解析が可能となった。発光リズムは2週間以上持続し、暗パルスにより位相特異的な位相変位や、25-36°Cの温度条件下で周期の温度補償性も備えている(7)。

kai 時計遺伝子群のクローニング

「発光」シアノバクテリアでは寒天培地上の1万個以上のコロニーの概日時計の同時測定が可能である。これを利用し、変異源 EMS で処理したシアノバクテリアから、14 時間から 60 時間におよぶ様々な周期の変異型、無周期型、低振幅型などあらゆるタイプの時計異常を含んだ 100 種以上の突然変異体が分離された。つぎに野生型ゲノムライブラリーによる遺伝的相補を利用して、これらの変異の原因遺伝子がクローニングされ、3つの連続し遺伝子(*kaiA*, *kaiB* および *kaiC*)が同定された。*kai* 遺伝子群のコードするアミノ酸配列には既知の蛋白質と相同性は見出されなかったが、顕著なリズム異常を示す 50 個以上の突然変異が *kai* 遺伝子群内に確認された。また *kai* 遺伝子群全体を破壊しても、いずれの遺伝子を個別に不活性化しても、リズムは完全に消失し、破壊体に *kai* 遺伝子群を再導入すれば完全なリズムが回復することも確認されたので、*kai* 遺伝子群のコードする蛋白質がシアノバクテリアの概日時計機構の中心的な分子であることは明らかである(8)。

kai 遺伝子群の発現制御に基づく振動発生

3つの *kai* 遺伝子それぞれを大腸菌の誘導性プロモーターを使い過剰発現させると、いずれもリズムは消失してしまうのでこれらの遺伝子の発現制御が振動発生に重要であることが示された。ルシフェラーゼ遺伝子を利用した調査から、*kai* 遺伝子群は *kaiA* と *kaiBC* の 2 つに別れて転写されており、2 つのプロモーター活性(それぞれ *PkaiA*, *PkaiBC*)は周期や位相は同じだが波形の異なった概日リズムを示すことが明らかになった。*PkaiBC*の活性は *kaiC*の過

剰発現で完全に抑制され、*kaiC*の発現がその産物KaiC 蛋白質により強い負のフィードバックを受けており、この制御がシアノバクテリアの概日振動を発生させていると考えられた。逆に、*kaiA* の過剰発現は *PkaiBC* の活性を増加させ、*kaiA* 遺伝子の不活性は *PkaiBC* の活性を低下させてしまう。すなわち KaiA は *PkaiBC* の促進因子である。*kaiA* の発現はゼロになることはないので、*kaiBC*の転写は常時活性化され、KaiC レベルが上昇する。このKaiC は何らかの機作により *kaiBC* の転写を抑制し、*kaiBC* の転写が低下すれば KaiC のレベルも低下する。すると転写抑制が弱まり、*kaiBC* の転写は KaiA によって再び上昇に転ずるだろう。このモデル(図1)に従えば KaiC 量もしくは *kaiBC* 転写活性が振動の進行を直接規定しており、もしこれらを外部から一時的に攪乱すれば、処理を行なった時間により異なった位相変位が予測される。事実、*kaiC* 遺伝子の発現を *Ptrc*により一時的に上昇させると、処理位相に応じた位相変位が誘導され、モデルを支持している(8)。

9 概日特性の理解をめざして

このようにシアノバクテリアの概日時計は *ka*遺伝子発現の自己制御が基本であることが明らかとなった。真核生物においても原核生物においても、「時計」という生命には特異に見えた現象が生命活動の基本原理、すなわち遺伝子の発現制御で実現されており、さらに時間を刻む遺伝子が、生物群ごとに進化の過程で選ばれていることは興味深いことである。

言い換えれば、これまでの成果は、概日振動の自励振動と見た場合、その状態変数を解明することに成功したといえよう。しかし、この振動の周期や安定性を実現しているパラメーターについてはまだ全く説明できない状態である。細胞内での遺伝子の発現がフィードバック制御を受け、自励振動することはそれほど特殊なことではなく、むしろありふれたことといえよう。従って、肝心な点はこうした自励振動が約 24 時間という周期となること、その周期が温度補償され安定していること、さらには昼夜の光シグナルをうけて 24 時間に同調できること、を説明することであろう。この概日時計の特性こそがその環境適応機能の前提であり、その機構こそが進化を通して開発された概日時計の本質ともいえよう。これまで多くの生物で研究が続けられているが、現在までこの概日特性を実現している物質的基礎は全く不明である。時計蛋白質の合成、分解、化学修飾(リン酸化)、細胞内移動、時計蛋白質間の相互作用などのこれらの問題の解答には重要であると考えられている。幸いシアノバクテリアでは KaiC 蛋白質の単一のアミノ酸変異が大幅に周期の変化をもたらす事実は KaiC 蛋白質の生化学的機能が周期決定の重要な要因であることを示唆している。以下、これまでに得られている知見を紹介する。

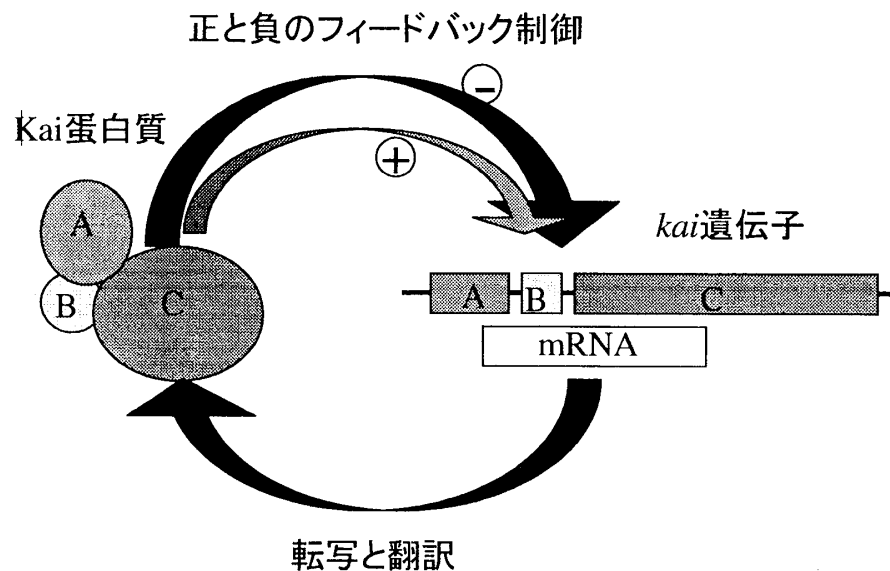
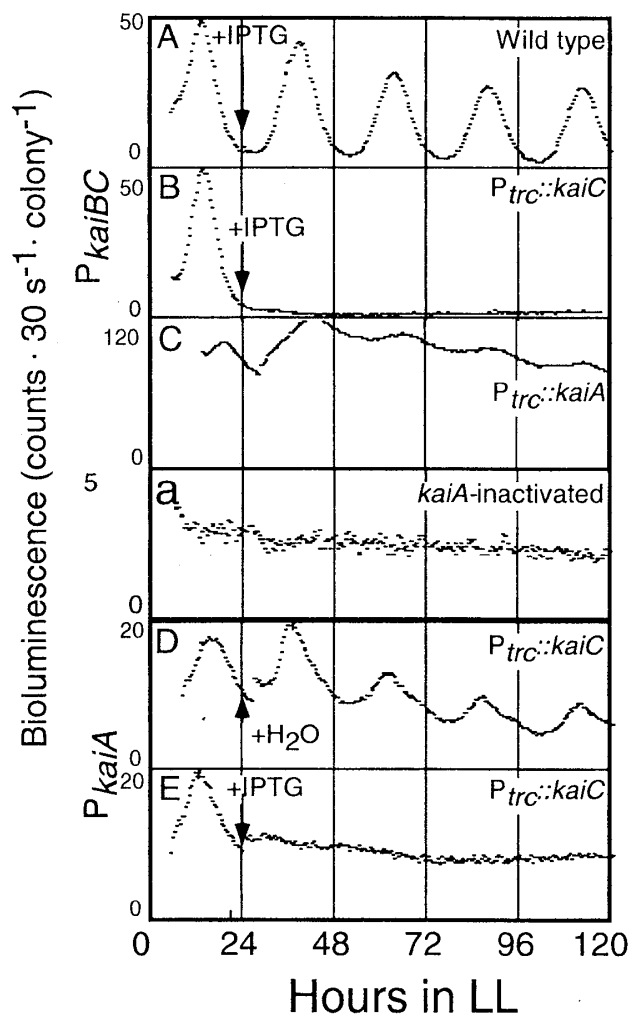


図1 *kai* 遺伝子の発現制御による概日時計。Kai 遺伝子は転写翻訳され、作られたKai蛋白質は、相互に組み合わさり、協同して、自分自身の発現を促進したり(+)、抑制したり(-)する。この過程が上手く調整され、24時間の概日時計として機能している。左は *kaiC* の過剰発現による *kaiBC* の発現抑制と KaiAによる発現促進を示す。

Kai 蛋白質の細胞内動態

遺伝子発現から予測されるように3つの Kai 蛋白質量はいずれも mRNA のリズムに比べ 8 時間ほど遅れた位相で振動するが、この Kai 蛋白質は酵母の細胞内や *in vitro* で様々な組み合わせで相互作用することが確認された。さらに細胞抽出液で抗 KaiC 抗体による免疫沈降反応を行うと、KaiA, KaiB, SasA(後述)共に KaiC と夜間に強く相互作用していることが明らかになった。また、ゲルろ過法により Kai 蛋白質, SasA は夜間に 400-600 kDa の大きな高次複合体を形成し、昼間に分離することが示された。さらに欠失株の解析から、KaiC がこの複合体の中心的な分子になっていることや、KaiA と KaiB が共役して KaiC を含む複合体と相互作用することなど、400-600kDa 複合体の動態が明らかになった(9)。

KaiA 蛋白質による KaiC 蛋白質のリン酸化

Western 解析では KaiC 蛋白質は 2 つのバンドになるが、フォスファターゼの処理により高分子量のバンドが消失するので KaiC 蛋白質は細胞内でリン酸化されていることが判る。このリン酸化のレベルは概日振動を示し、いくつかのリズム突然変異体ではこのリン酸化が異常となるので、概日振動の過程に KaiC 蛋白質のリン酸化が重要なステップであることが示された。

一方、KaiC 上には KaiA と結合する2つの領域が特定された。この領域には多くの時計突然変異がマップされ、結合の強さが突然変異により変化する。また、*kaiA* 遺伝子のリズム変異の抑制変異が *kaiC* 遺伝子中のこの領域にみいだされている。これらのデータは KaiA, KaiC 蛋白質間の相互作用が概日振動の性質に大きな影響を持つことを示している。さらに KaiA による *kai* 遺伝子の発現促進に KaiC が必要であることも示され、この2つの蛋白質が協同して *kaiBC* の発現を促進しており、振動持続のための正のフィードバックを担っていることが示された。最近、細胞内においても、試験管内でも KaiC 蛋白質のリン酸化が KaiA 蛋白質により大きく促進されることが示され、これらの KaiA と KaiC の協同作用が KaiC 蛋白質のリン酸化により制御され则认为られている(10)。

KaiB の機能

KaiA は KaiC のリン酸化を促進するが、KaiB は逆にこれを抑制する。また KaiB の細胞内分布を解析すると主観的昼には膜画分に多く、夜の後半に KaiA, KaiC に遅れて細胞質に蓄積する。これらの結果から、シアノバクテリア細胞内での Kai タンパク質の動きが KaiC の活性をリン酸化を調節することで概日振動が生まれるというシナリオ(図 2)が考えられる。すなわち、朝の早い時間には KaiC のレベルは低い、昼になるにつれて KaiC が細胞質に蓄積してくる。この KaiC の蓄積とともに KaiC のリン酸化レベルも上昇する。主観的夜になると安定した

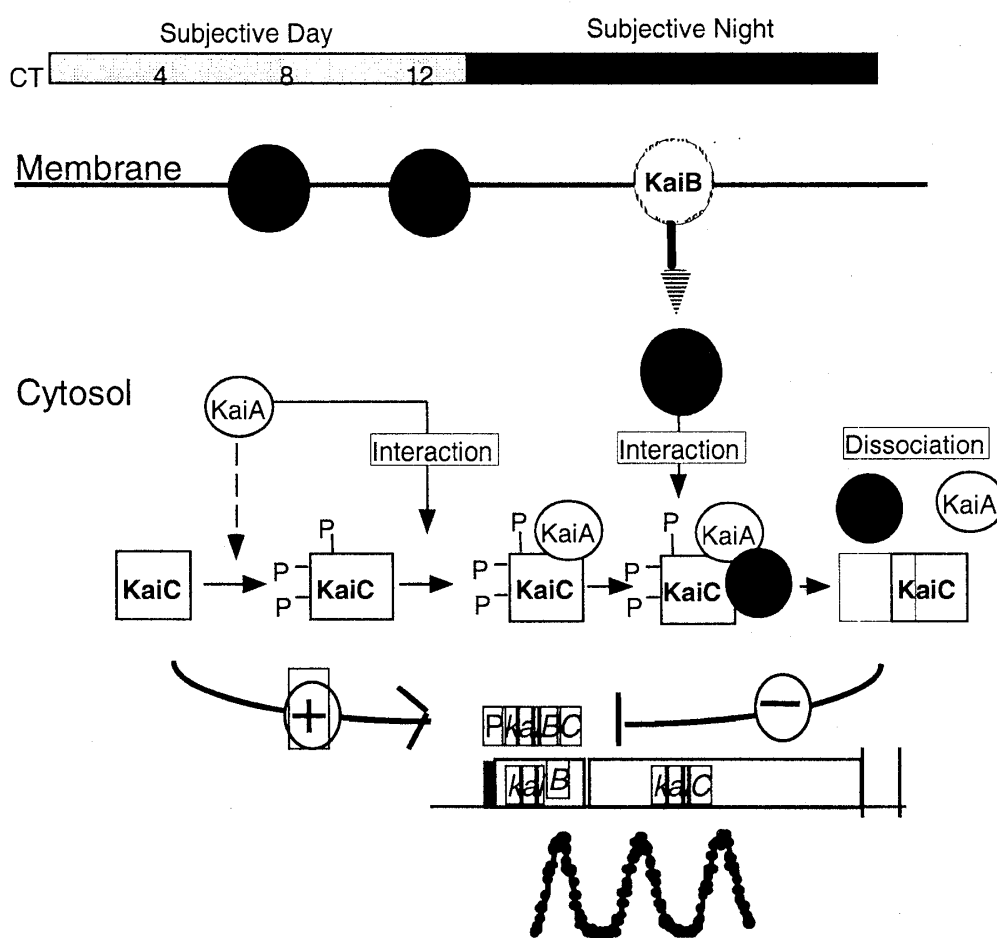


図2 3つのKai蛋白質によるKaiCのリン酸化制御

KaiA-KaiC 複合体が形成され、KaiC のリン酸化は KaiA によってさらに増加し、夜の半ば(CT 16)に最大となる。KaiB は夜の遅い時間(CT 20)になると膜から細胞質へ移動し、KaiC と複合体を形成できるようになる。KaiB は KaiA の結合した KaiC に結合し、KaiC のリン酸化を減少させ、Kai タンパク質複合体を解離すると考えられる。このように KaiC のリン酸化と Kai タンパク質複合体の生成が *kaiBC* の発現を制御し、概日振動を発生させていると考えられる(11)。

Kai 蛋白質の生化学的機能

KaiC の配列は重複構造をとっており、夫々対応する位置に ATP/GTP 結合モチーフ (Walker's p-loop)が見出されている。KaiC の P-loop によって、KaiC 蛋白質は ATP と結合することも確認されている。またこのモチーフへ変異を導入するとこの ATP 結合能も概日リズムも消失してしまう。さらに先に述べたように *in vitro*で KaiC がそのセリン/スレオニン残基を自己リン酸化することも見出されて、そのリン酸化部位も決定されている(12)。この活性が細胞

内での KaiC およびその複合体の活性としてどのような意味を持つのかについてはさらに調査が必要である。

一方、Kai 蛋白質の構造についても解析が進んでおり、示唆に富む情報が得られている。すでに3つの Kai 蛋白質の立体構造が X 線回折により決定され、上記の生化学的解析を裏付けている(13-16)。前述のように、これらの時計タンパク質は多様な複合体として機能していると予測されるので、構造解析からその機能の説明にいたるためには、個々のタンパク質の構造情報のみでなく、時間共に変動する Kai タンパク質は様々な複合体の解析が不可欠であろう。

10 概日時計とシアノバクテリアの生活

KaiC 蛋白質による包括的遺伝子発現制御

概日時計は遺伝子発現制御を介して様々な生理活性を調節していると考えられているが、従来この制御を受ける遺伝子はごく限られたものであると予想されていた。しかし、DNAチップによる解析により概日時計の制御が予想以上に広範に及んでいることが多くの生物で確認されている。シアノバクテリアでは発光レポーターを利用したプロモータートラップ法でほとんどすべての遺伝子が24時間周期の発光リズムを示すことが以前から報告されていた(17)。さらに最近の調査では、シアノバクテリアの遺伝子発現が高振幅型と低振幅型にわけられ、*kaiC* 遺伝子の過剰発現は全てのプロモーター活性のリズム成分を完全に抑制することが明らかになった。この結果は KaiC の作用は従来の *kaiBC* 特異的な転写調節ではなく、より包括的な転写機構であることを強く示唆している。なお、高振幅型はすべてが概日時計に制御される遺伝子で約 5-10%を占め、他の遺伝子は低振幅型で概日振動する成分にくわえ、変動しない活性を含む(18)。したがって *kaiC* 遺伝子の過剰発現下では低振幅型の変動しない活性のみが残るが、先に述べたように、概日成分は無くてもシアノバクテリアは成育することに注意されたい。

シアノバクテリアの概日フィードバックの動的解析

フィードバック系の解析はシステム工学の分野の重要な課題であるが、特定のループがどのような振る舞いを示すかは構成要因とその配置だけでは決まらない。したがって、これまで解明されてきた時計遺伝子の発現制御ループがどのように概日周期の振動を発生するかを予測し検証することが今後必要となつてこよう。興味深いことに大腸菌のなかに遺伝子の発現制御ループを人工的に構成し、それが長周期の振動やトグルスイッチとして機能することが示されている(19)。

シアノバクテリアでは *kai* 遺伝子の発現制御ループを人工的に制御し、フィードバックル

プの振る舞いの解析が試みられている(18)。 *kaiBC* 遺伝子欠失株(無周期株)に対し、大腸菌由来の誘導性プロモーター *P_{trc}* を用いて *kaiBC* 遺伝子を誘導したところ、ちょうど野生型の細胞と同程度の Kai 蛋白質が生成されるような誘導の場合のみ、ほぼ完全な概日リズムを回復させることが出来た(図 3)。さらにこのとき、KaiC 蛋白質は誘導に応じてそのレベルが上昇するが、*kaiBC* 遺伝子を制御する *P_{trc}* の活性は、逆に、強い誘導のときほど低下し、KaiC 蛋白質による負のフィードバックが確認された。これはシアノバクテリア内に構成した人工のループが概日時計として機能していることを示している。なお、これらの結果は Kai 蛋白質が基本的な転写機構(RNA ポリメラーゼや染色体高次構造などの調節)を介してゲノムワイドな概日発現制御を行い、その一環として *kai* 遺伝子の自己制御ループを形成することも示唆している(図 4)。

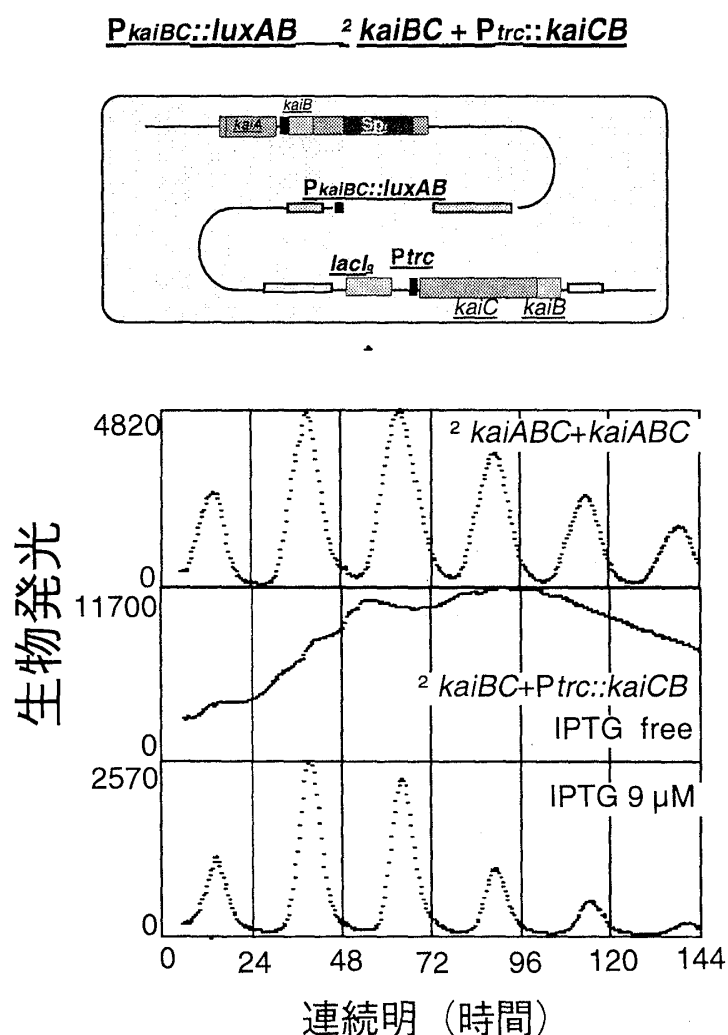


図3 *kaiBC*欠損株での概日振動の再構成。*kaiBC*欠損株に大腸菌の誘導プロモーター *P_{trc}*により制御された *kaiBC*を発現させる。誘導物質IPTGを適当な濃度にとすると振動が生起する。

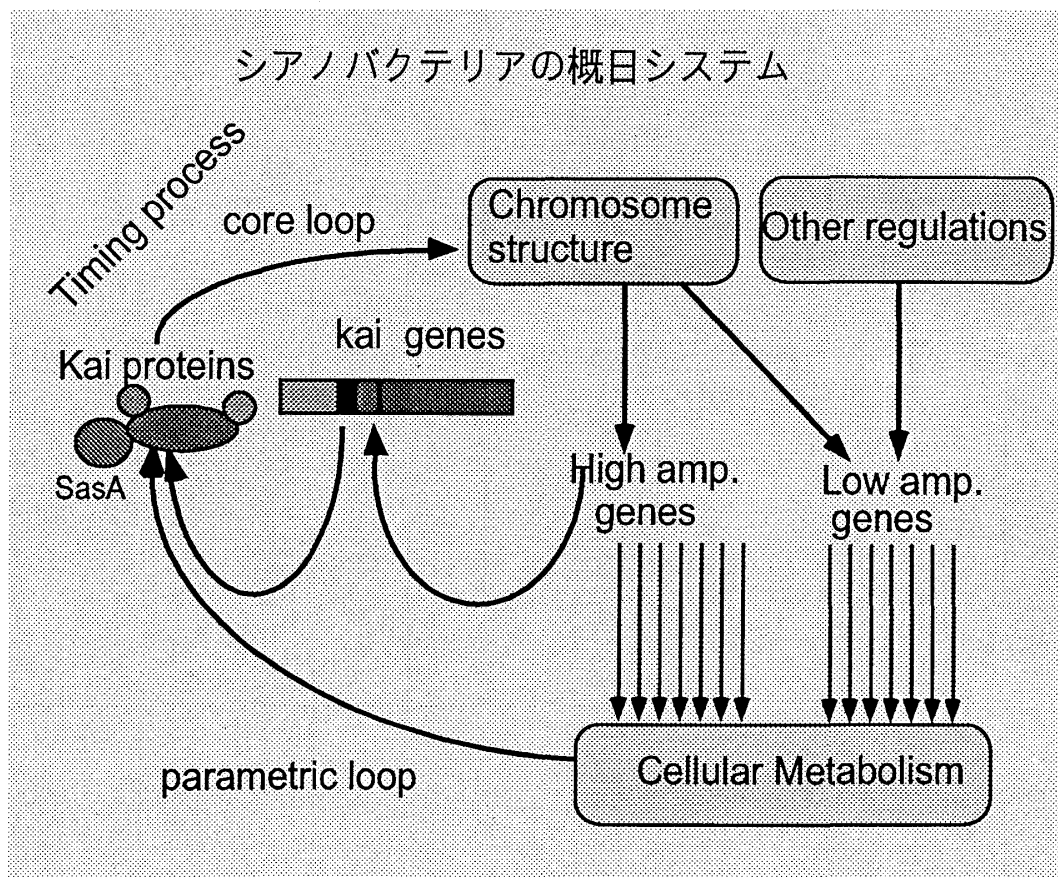


図4 ゲノムワイドなシアノバクテリアの概日時計モデル 図2, 3の結果から Kai蛋白質はゲノムの構造を調節しすべての遺伝子発現を制御している。この制御は*kai*遺伝子の発現にも影響を及ぼす。

11 システム生物学としての概日時計

分子生物学的方法は生命現象を要素に還元して理解しようとするものであるが、こうして得られた知見を統合し、細胞あるいは生物個体をシステムとして理解しようとする研究方法が注目されている。生命活動が複雑なシステムであることは自明のことなので、細胞全体、あるいは個体全体、さらには地球全体をシステムとして解析しようとする試みは古い伝統がある。しかし、以前は細胞内の仕組みについて十分な情報が得られず、研究は具体性に欠けるくらいであった。しかし、分子生物学の進歩やナノテクノロジーに代表される細胞構造の情報の蓄積、さらにはゲノム科学の進展は、細胞内の素過程を明らかにしたうえで、システムとしての細胞や生物個体の動きを理解する可能性を秘めており、こうしたシステム生物学のアプローチは、新たな生命の原理を見出すことが出来るかもしれない。

概日時計は生命活動を昼夜交替する環境に最適化するため機能していると考えられているが、その影響は当初考えられていたような局所的なものではなく、細胞の活動の多くの局

面に関係していることが明らかになってきた。したがって、生物時計はシステム生物学にとって大変重要な制御原理の一つとして理解されるべきものであろう。逆に概日時計が安定した時計としての機能を果たしている秘密を理解するためには、生命活動全体をシステムとして考慮することも不可欠であろう。生物時計研究の今後の目標は、単なる時計探しではなく、生命活動をシステムとして理解することであると言えよう。このような立場から概日システムの包括的理解を目指したとき、単細胞の原核生物で、概日システムに深く依存していると思われるシアノバクテリアは大変優れたモデルとなるであろう。

参考文献

- 1) Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Volume 25, (1960) Biological Clocks. Cold Spring Harbor
- 2) Dunlap JC, Loros JJ, DeCoursey P (2003) Chronobiology Biological timekeeping. Sinauer, Sunderland, MA, USA
- 3) Winfree, A. T., J. Theor. Biol. **28**, 327–374 (1970)
- 4) Johnson, CH. et al., Trends Microbiol **10**, 407–410 (1998)
- 5) Kondo, T. et al., Science **275**, 224–227 (1997)
- 6) Young, M.W. & Kay, S.A., Nat. Rev. Genet. **2**, 702–715 (2001)
- 7) Kondo, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **90**, 5672–5676 (1993)
- 8) Ishiura, M. et al., Science **281**, 1519–1523 (1998)
- 9) Kageyama, H., Kondo, T. & Iwasaki, H., J. Biol. Chem. **278**, 2388–2395 (2003)
- 10) Iwasaki, H., Nishiwaki, T., Kitayama, Y., Nakajima, M. & Kondo, T., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **99**, 15788–15793 (2002)
- 11) Kitayama, Y., Iwasaki, H., Nishiwaki, T. & Kondo, T., EMBO J. **22**, 2127–2134 (2003)
- 12) Nishiwaki, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **101**, 13927–13932 (2004)
- 13) Ye, S. et al., J. Biol. Chem. **279**, 20511–20518 (2004)
- 14) Uzumaki, T. et al., Nature Struct. Mol. Biol. **11**, 623–631 (2004)
- 15) Pattanayek, R. et al., Molecular Cell **15**, 375–388 (2004)
- 16) Xu, Y. et al., EMBO J. **22**, 2117–2126 (2003)
- 17) Liu, Y. et al., Genes Dev. **9**, 1469–1478 (1995)
- 18) Nakahira, Y. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **101**, 881–885 (2002);
Xu, Y. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **101**, 13933–13938 (2004)