

**2022 年度**  
**創発的研究支援事業 年次報告書**

研究担当者	吉種 光
研究機関名	東京都医学総合研究所
所属部署名	体内時計プロジェクト
役職名	プロジェクトリーダー
研究課題名	様々な時間軸の「時」を決定する分子メカニズムの解明
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

様々な時間スケールで「時」を測る生命現象が存在するが、「時」を測る実体はなんだろうか。例えば概日時計は、時計遺伝子のフィードバック制御がその実体であると考えられてきたが、これは本当だろうか。本創発的研究では、i) 概日時計、ii) 老化、iii) 寿命の3つの「時」に標的を絞り、これら時間情報を持った生命現象に着目して、「時」を生み出す分子メカニズムの理解を目指している。

#### 【研究計画1】概日時計の新しい振動原理「circadian quartz」

本研究計画では、分子間相互作用・翻訳後修飾・酵素活性・立体構造変化などのタンパク質ダイナミクスが時計振動子（時計のクオーツ）として機能し、約 24 時間周期のリズムを生み出している、という作業仮説に基づき研究を展開している。マウス時計タンパク質の複合体を生化学的に単離し、その状態変化を様々な時刻に解析している。その中で現在、時計タンパク質 CLOCK のリン酸化が昼と夜とでスイッチのように切り替わることを見出し、そのスイッチ切り替わりのメカニズムを調べている。また、CLOCK と BMAL1 の翻訳後修飾部位に着目した変異体解析を大規模に展開し、修飾部位のアミノ酸置換が時計振動に大きな影響を与えることを示した。以上の研究に利用するため、生物発光リズムの測定装置を新たに追加購入した。次年度から、より研究スピードを上げてその理解を深めたい。

#### 【研究計画2】老化現象のメカニズム：概日時計からのリズム出力異常「clock aging」

本研究計画では、加齢に伴う概日時計の異常を「時計老化」と定義し、時計老化の分子メカニズムの解明を目指している。

#### 【研究計画3】生物種により大きく異なる最大寿命の決定メカニズム「max lifespan」

本研究計画では、挑戦的な課題として生物種により大きく異なる寿命の決定メカニズムの理解に向け、まずはその実験系の構築を目指している。