



先端酵素学研究所特別セミナー

Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University

睡眠・覚醒リズムのリン酸化仮説

上田 泰己 先生

東京大学大学院医学系研究科システムズ薬理学教室
理化学研究所生命機能科学研究センター合成生物学研究チーム
東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構
徳島大学先端酵素学研究所（客員教授）

2019年8月16日（金）11時～12時30分
先端酵素学研究所 B 棟 交流ホール

上田泰己博士はシステム生物学、時間生物学研究の第一人者であり、その御活躍ぶりは「情熱大陸」「プロフェッショナル 仕事の流儀」等のテレビ番組でも度々取り上げられております。本学の客員教授を2005年より兼任していただいております。今回、特別セミナーをしていただくことになりました。

本特別セミナーは、別紙の通り、当日の午前9時から開催されるシンポジウムの一部として開催されます。他の研究者の講演も自由にご聴講いただけます。多数の方のご来聴をお待ちしております。

なお、本セミナーは大学院医科学・栄養生命科学・口腔科学・薬科学教育部の特別講義を兼ねています。

参考文献等：Nature 418:534 (2002), Nat Genet 37:187 (2005), Nat Cell Biol 9:1327 (2007), Nat Cell Biol 10:1154 (2008), PNAS 106:15744 (2009), Cell 144:268 (2011), Cell 157:726, (2014), Cell 159:911 (2014), Nat Protoc 10:1709 (2015), Cell Rep 14:662 (2016), Cell Chem Biol 23:137 (2016), Neuron 90: 70 (2016), Annu Rev Cell Dev Biol 32:713 (2016), Mol Cell 65:176 (2017), Mol Cell 67:783 (2017), Nat Protoc 12:2513 (2017), Cell Rep 24:2231 (2018)情熱大陸（毎日放送、2009年）、プロフェッショナル 仕事の流儀（NHK、2010年）、サイエンスゼロ（NHK、2015年）、又吉直樹のへウレーカ！（NHK、2018年）等

問い合わせ先：先端酵素学研究所 プロテオゲノム研究領域 免疫制御学分野（633-9158）

リン酸化修飾は細胞内のタンパク質機能調整において中心的な役割を果たすことが知られている。しかし、リン酸化修飾によって生じるタンパク質 1 分子の「質的な活性変化」が個体全体の表現型に直結して表出する例は稀である。概日時計研究はその稀有な例であり、当初はタンパク質の活性修飾を行う一要素と捉えられていたリン酸化修飾が、実際は個体全体の表現型を支配する。我々は哺乳類においてリン酸化制御が遺伝子の発現やタンパク質分解の量的変動とは独立して個体全体の行動リズムを支配し (Ode et al, 2017)、精製基質と酵素から再構成されるリン酸化活性に、概日時計の 24 時間制御の中核となる性質(温度補償性)が保たれることを明らかにしてきた (Shinohara et al, 2017)。

それではリン酸化による分子の質的な変動は、個体全体の時間情報の担い手として、どこまで一般化可能なのであろうか。高次脳機能の基盤ともなる睡眠・覚醒リズムは、一見して概日時計発振よりも複雑な生理機能である。我々は、分子活性の変動そのものが睡眠覚醒リズムの時間情報、特に睡眠時間長を支配する可能性を考え、哺乳類の睡眠(特にノンレム睡眠)について、神経細胞の活動パターンを直接担うイオンチャネル・ポンプについて、ノンレム睡眠時の神経活動の数理モデリングと、マウス睡眠表現型のスクリーニングシステム (SSS 法)、独自に改良した CRISPR を用いたノックアウトマウス作製技術 (Triple-CRISPR 法) を用いて、細胞内 Ca^{2+} 動態に直接関与する一連のイオンチャネル・ポンプが睡眠時間制御に重要であることを見出してきた (Sunagawa Cell Rep. 2016; Tatsuki Neuron 2016)。さらに、細胞内 Ca^{2+} が制御するリン酸化酵素に着目し、Camk2a/b ノックアウトマウスが著明な睡眠時間の短縮を示すことを明らかにした (Tatsuki Neuron 2016)。このことは CaMKII α/β が睡眠を誘導するリン酸化酵素であることを意味し、睡眠研究における史上初の睡眠誘導性リン酸化酵素の発見となった。発表以後、2016 年および翌年の 2017 年には他グループによって睡眠制御因子として異なるリン酸化酵素 (いずれも睡眠誘導性) が報告された。我々は睡眠誘導性リン酸化酵素 CaMKII α/β の発見を元に、神経細胞の興奮持続やエネルギーの枯渇、外的環境変化によるストレスなどの細胞状態・個体状態の履歴をリン酸化を中心とした分子修飾として統合・記録し、神経細胞の興奮性の低下、代謝活動の制御、ストレスによる細胞障害の修復を誘導する睡眠のリン酸化仮説を提唱するに至った。概日時計研究からも示されるように、リン酸化制御が数分から数時間の広いスケールの時間情報の本体となりうる。総じて、タンパク質のリン酸化修飾が睡眠時間制御に中心的な役割を果たす全体像を明らかにするべき時がまさに訪れている。本講演では、概日時計や睡眠・覚醒リズムを具体例に生物学的時間の表現機構について議論したい。

References: 1. Isojima et al, *PNAS*, 106(37):15744-9 (2009), 2. Susaki et al. *Cell*, 157(3): 726–39, (2014), 3. Tainaka et al. *Cell*, 159(6):911-24(2014), 4. Sunagawa et al, *Cell Reports*, 14(3):662-77 (2016), 5. Ode et al, *Molecular Cell*, 65, 176–190 (2017), 6. Shinohara et al, *Molecular Cell*. 67, 783-798 (2017), 7. Ukai et al, *Nat. Protoc.* 12, 2513-2530 (2017), 8. Niwa et al, *Cell report*, 24, 2231–2247 (2018).

第8回生命科学 阿波おどりシンポジウム

小迫 英尊 (徳島大学)

先端プロテオーム解析法を用いた細胞内シグナル伝達機構の解明

田中 敦 (山形大学)

細胞内鉄代謝の変化に応答するミトコンドリアのダイナミクスと機能

木戸屋 浩康 (大阪大学)

癌微小環境遷移への適応を導く腫瘍血管ダイナミクス

上田 泰己 (東京大学・理化学研究所)

(徳島大学先端酵素学研究所・客員教授)

睡眠・覚醒リズムのリン酸化仮説

澤 新一郎 (九州大学)

リンパ節ストローマ細胞の起源に迫る

Jianshi Jin (理化学研究所BDR)

Bacterial coordinative network in intestinal microbiota

園下 将大 (北海道大学)

動物個体を用いた新規創薬基盤

喜井 勲 (信州大学)

リン酸化酵素フォールディング中間体を標的とした創薬研究

青木 俊介 (九州工業大学)

薬のin silicoデザインに基づく有機合成展開の事例

徳島県観光協会・とくしまフォトギャラリーより改変

2019年 8月16日(金) 9:00~17:00

徳島大学先端酵素学研究所B棟 交流ホール

なお、上田泰己先生のご講演は、大学院医科学教育部・口腔科学教育部・栄養生命科学教育部・薬科学教育部の特別講義を兼ねています。

連絡先：岡崎(徳島大学 先端酵素学研究所 免疫制御学分野 088-633-9158/tokazaki@genome.tokushima-u.ac.jp)