



低い温度で体内時計が止まるメカニズムを解明 ～ブランコの物理学が明らかにする止まった体内時計の直し方～

九州大学大学院芸術工学研究院の村山依子日本学術振興会特別研究員、伊藤浩史助教、お茶の水女子大学基幹研究院の郡宏准教授、早稲田大学理工学術院の岩崎秀雄教授らの研究グループは、低温で体内時計が止まってしまう原理を明らかにしました。

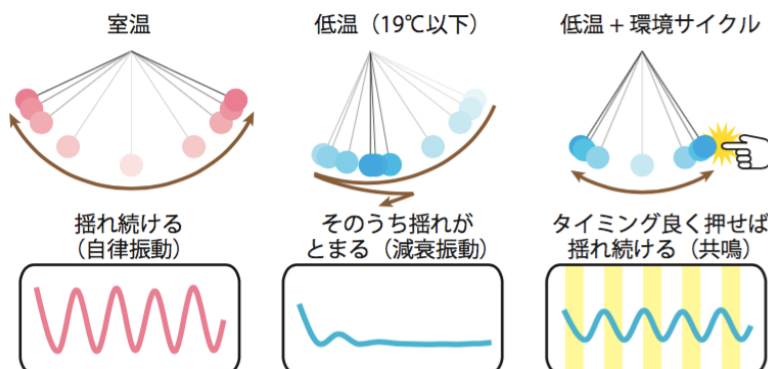
私たちの寝起きのリズムは体内時計によって生み出されています。体内時計が生み出すリズムは低温下で停止することが、20世紀の中頃から昆虫や植物で報告されてきました。また同じ頃、数学や物理学の分野では、リズムの生まれ方や止まり方にどのような特徴があるのかについて考察を行い、いくつかの典型的なタイプに分類できることが明らかになりました。

21世紀になって、バクテリアの体内時計を試験管の中に再現する実験手法が開発され、体内時計を高精度で調べることが可能になりました。研究グループはこの先進的な実験手法を用い、体内時計が低温時にどのように停止するのかを詳しく計測、解析しました。その結果、室温では強いリズムが存在しますが、温度を下げていくとリズムの振れ幅が小さくなり、そして、19℃以下ではリズムが止まってしまうことがわかりました。このようなリズムの停止の特徴は、数学上の分類であるホップ分岐と呼ばれるものと同じでした。これはブランコのリズムに例えることができます。つまり、室温では人がこいでいるブランコのように揺れ続けることができますが、温度を下げていくとブランコをこぐ力が弱くなり、19℃以下ではこぐのをやめた状況に対応します。

研究グループは、このような体内時計とブランコの類似性から、次の実験を着想しました。ブランコは、たとえ乗り手がこぐのをやめていても、上手いタイミングで繰り返し押しやれば小さな力でも大きく揺らすことができます。そこで実際に、低い温度で止まってしまった体内時計にほぼ24時間のリズムで2℃の温度変化を与えました。すると、低温では決して現れないような強いリズムが観察されました。この現象は物理学でよく知られている共鳴現象とよばれているものと同じで、体内時計でも共鳴が起こることが初めて発見されました。

また共鳴によって体内時計の振れ幅を大きくするという試みはコンピュータシミュレーションによっても再現できました。これはバクテリアのみならず、ヒトを含む他の生き物に共鳴現象を応用できる可能性を示唆しています。将来共鳴現象を使って私たちの体内時計をメリハリのあるものへと変えることができるかもしれません。

本研究成果は、2017年5月17日（米国時間）に米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」電子版に掲載されました。



研究者からひとこと：

実験生物学者と理論物理学者が計画段階から協力した独自性の高い研究です。スルメのように噛むほど味のある論文になったと思っています。

(参考図) 室温では体内時計は自律して振動する。低温ではこぐのをやめたブランコのように揺れがだんだんと弱まっていく。そこに周期的に刺激を与えればまた揺らすことができる。

研究の背景

体内時計によって私たちは時計を見なくとも寝起きをすることができ、植物は決まった時間に花を咲かせることができてたりします。このように体内時計に駆動されておこる約24時間周期のリズミックな生命現象は、概日リズムとよばれています。実験室で低温環境条件にすると変温動物や植物の概日リズムが観察できなくなることが古くから報告されてきました。しかし「なぜリズムがなくなるか？」という問いは、なかなか答えにくい問題です。というのも温度は細胞内で起こる多くの生化学反応に影響を与えるので、どの生体物質がリズム消失と関係があるのか、明確に特定することが困難だったためです。

成果

私たちのグループは、原因物質を明らかにするのではなく、数学・物理の知識を使ってこの問題に取り組みました。生物を冷やした時「概日リズムがある」状態から「リズムがない」状態へ移り変わることは、数学の分野で「分岐」*1と呼ばれています。分岐理論によるとリズムがなくなる原因はおおむね「リズムの振れ幅が0になる（ホップ分岐）」あるいは「リズムの周期が無限大に発散する（SNIC分岐*2）」の2つに分類できます（図1）。

このアイデアを、世界で最もシンプルな概日リズム実験系であるシアノバクテリア*3概日リズム試験管内再構成系*4の低温停止現象に適用しました。試験管内リズムを冷やしていくと徐々にリズムの振れ幅（振幅）が小さくなっていき、19°C付近で振幅がゼロになってリズムが消失することがわかりました。また、19°C以下では「リズムがない」のではなく、刺激するとしばらくの間揺れるけれどもそのうち止まってしまうブランコのような「減衰振動である」ことを発見しました（図2A）。これらの結果はホップ分岐の方のシナリオによって概日リズムが消失したことを示唆しています。ブランコを適切なタイミングで押すとだんだん揺れが大きくなるように、減衰振動子に適切な外力を与えるとリズムが回復すると考えられます。実際に適切な周期の16°C/18°C温度サイクルを与えると共鳴現象*5がおこり、振幅の大きなリズムが回復することがわかりました（図2BC）。すなわちこれまで時計が「ない」と考えられてきた低温でもわずかな温度変化があれば、減衰振動子の共鳴現象を利用して生物は時計を持てることを初めて明らかにしました。さらに私たちは計算機シミュレーションを行い、ホップ分岐であれば低温下で共鳴がおこるが、SNIC分岐では起こらないことを確認しています。ホップ分岐と共鳴が結びついているという数理的な結果は、今回の発見がバクテリアの体内時計にとどまらないことを示唆します。多くの生物は共鳴を利用して体内時計の振幅をメリハリのあるものに保っているのかもしれない。

今後の展開

体内時計の振幅は正確に計測することが難しいこともあってこれまであまり議論されてきませんでした。今回発見した共鳴現象を応用して、私たちの体内時計の振れ幅を増加させることが可能になるかもしれません。例えば生活リズム障害の方に対して、メリハリのついたリズムをとりもどす知見を与える可能性があります。またサイエンスの観点では「体内時計が減衰振動子に容易に変わりうる」という生物学的に新規な知見をもたらしました（図3）。減衰振動は、体内時計研究において開拓されるべき新天地となるでしょう。

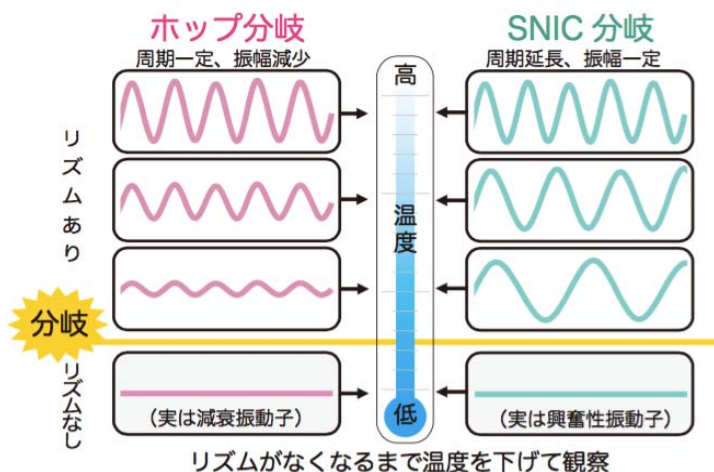


図1：リズム消失の二つのタイプ

概日リズムがなくなる現象は、分岐理論により二つのタイプに分けられます。ホップ分岐の場合、温度を下げていくと振幅が減少していき、振幅がゼロになってリズムが消失します。SNIC分岐の場合、温度を下げていくと周期が伸びていき、周期が無限大になってリズムが停止します。周期と振幅を調べると、どちらの分岐に当てはまるか見分けることができます。

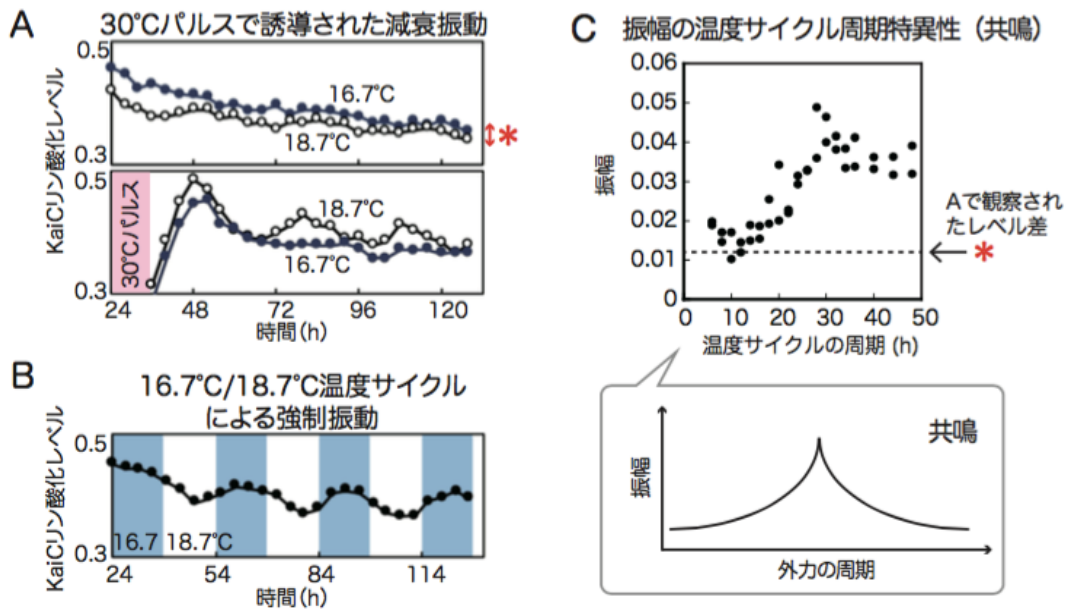


図2：体内時計の共鳴現象

試験管内再構成系のリズムは、時計タンパク質 KaiC のリン酸化状態の変化として観察します。

(A) 減衰振動の発見。試験管を 16.7°C あるいは 18.7°C 一定に保った場合、リズムは観察できません。30°C の高温パルスを与えるとリズムが誘導できますが、しばらくするとリズムがなくなりました。(B) リズムの回復。16.7°C 15 時間/18.7°C 15 時間の温度サイクルをかけ続けるとリズムが持続しました。(C) 共鳴現象の発見。16.7°C/18.7°C の温度サイクルの周期を様々に変える実験を行いました。回復したリズムの振幅は、30 時間周期の温度サイクルがある時に最も高くなりました。

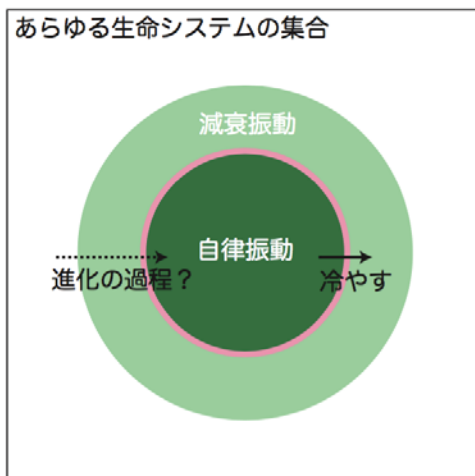


図3：減衰振動と自律振動

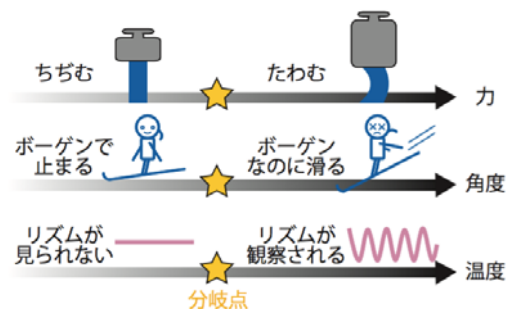
今回の発見では冷やすことによって自律振動をしていた体内時計が減衰振動になることを発見しました。両者の境界面(図中ピンクの線)は数学ではホップ分岐と呼ばれています。体内時計研究では自律振動に着目していたが減衰振動も考える必要があることを今回の発見は示唆します。進化の過程でどのように自律振動を獲得していったのかは今後解かれるべき課題です。

用語解説

*1 分岐: システムのパラメータを変えた時に振る舞いが質的に変わることを示す数学用語です。例として棒に力を加えたときにちぢみからたわみに変化する座屈現象や角度を変えるとスキーのボーゲンで止まらなくなる現象があげられます。(右図参照)

*2 シアノバクテリア: 藍藻とも呼ばれる、植物のように光合成のできる緑色の細菌のことを言います。体内時計を持つ最も単純な生物として知られています。

*3 SNIC 分岐: Saddle-node on an invariant circle 分岐の略称です。



*⁴ **概日リズム試験管内再構成系**：シアノバクテリアの体内時計は KaiA、KaiB、KaiC という 3 つの時計タンパク質でできています。この 3 つの時計タンパク質を細胞から取り出し試験管内で混ぜても体内時計として機能することを 2005 年に名古屋大学近藤孝男教授のグループが発見しました。この試験管内で組み立てた（再構成した）体内時計のことを概日リズム試験管内再構成系と言い、時計本体の仕組みを詳細に研究できる稀有な実験系として使われています。

*⁵ **共鳴**：減衰振動子に特定の周期でリズムミックに力を与えると大きく揺れることを共鳴とよびます。最も揺れる周期のことを固有周期とよびます。

研究グループ

本研究は、伊藤浩史助教（九州大学芸術工学研究院）、郡宏准教授（お茶の水女子大学基幹研究院）、岩崎秀雄教授（早稲田大学理工学術院）を始めとした共同研究グループによって行われました。本研究の一部は、科学技術振興機構（JST）さきがけ「振動子理論の生物・化学・光学・医療分野への応用」（代表：郡宏）に助成されたものです。

掲載論文

タイトル：Low temperature nullifies the circadian clock in cyanobacteria through Hopf bifurcation

著者：Yoriko Murayama, Hiroshi Kori, Chiaki Oshima, Takao Kondo, Hideo Iwasaki, Hiroshi Ito

掲載雑誌：*Proceedings of National Academy of Sciences USA*, published ahead of print May 15, 2017

【報道に関するお問い合わせ】

九州大学広報室

電話：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimmu.kyushu-u.ac.jp

お茶の水女子大学企画戦略課（広報担当）

電話：03-5978-5105 FAX：03-5978-5545

Mail：info@cc.ocha.ac.jp

早稲田大学広報室広報課

電話：03-3202-5454 FAX：03-3202-9435

Mail：koho@list.waseda.jp