

解禁時間 (テレビ、ラジオ、インターネット) : 平成23年7月28日 (木) 午後1時 午後3時  
(新聞) : 平成23年7月28日(木)付夕刊 29日(金)付朝刊

平成23年 7月25日

報道関係者各位

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

## 生物時計の調節メカニズムを解明 せきつい骨の数を決める巧妙な微調整の仕組み！ ～生物の環境適応戦略の解明に期待～

### 【概要】

魚やマウス、ヒトなどのせきつい動物の背骨は、曲がりやすいように、多くの骨(せきつい骨)が積み重なった分節構造を形づくっている。その構造ができる仕組みについては、発生の過程で体内の“生物時計”が刻む約2時間の周期に応じて、せきつい骨のもとになる細胞群が順々に区切られることはわかっていたが、この生物時計の正確な周期を調節する仕組みは謎だった。

奈良先端科学技術大学院大学(学長:磯貝 彰) バイオサイエンス研究科の別所康全教授の研究グループと作村諭一特任准教授の研究グループは、実験生物学的手法と数理生物学的手法を組み合わせて、生物時計の周期を調節する巧妙な仕組みを明らかにすることに成功した。

この生物時計は特定の遺伝子群がONになったりOFFになったりすることを繰り返す(振動する)ことで約2時間の周期を刻んでいる。せきつい骨のもとになる細胞は、細胞外からの刺激をノッチシグナルという情報伝達系を介して感知しているが、マウスを使った実験で、約2時間の周期はノッチシグナルの強弱を利用して、数分の単位で微調整されていることが解明された。別所教授らは、これまでの研究成果である生物時計の分子メカニズムをもとに数式モデルをつくりシミュレーションを行ったところ、実験結果と一致する結果が得られた。こうしたことから生物時計の周期調節はノッチシグナルが担っていることが証明された。

また、せきつい骨の数は動物種によって決まっている。この生物時計は発生の過程の決められた時期にのみ働くので、生物時計の周期がせきつい骨の数を規定する要因の一つと考えられている。この発見により動物種特異的なせきつい骨の数を説明できる可能性があると同時に、胎児環境の変化に適応してせきつい骨の数を一定に保つメカニズムの解明が期待できる。

この成果はモレキュラーバイオロジー・オブ・ザ・セル誌に平成23年7月27日付け速報版に発表された。

つきましては、関係資料を配布するとともに、下記のとおり記者発表を行いますので、是非ともご出席くださいますよう、お願い申し上げます。

### 記

<日時> 平成23年7月28日(木) 14時00分～(1時間程度)

<場所> 奈良先端科学技術大学院大学 附属図書館3階 マルチメディアホール  
奈良県生駒市高山町8916-5 (けいはんな学研都市)  
※アクセスについては、<http://www.naist.jp/>をご覧ください。

<説明者>

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 植物成長制御研究室 別所康全教授  
午後3時

<ご連絡事項>

(1)本件については、掲載誌のプレス解禁日時が平成23年7月28日(木)午後1時(日本時間)  
~~(米国東海岸時間 平成23年7月28日(木)午前0時)~~となっておりますので、取り扱いにはご注意ください。

(2)本件につきましては、奈良先端科学技術大学院大学から、奈良県文化教育記者クラブをメインとし、学研都市記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会及び科学記者会に同時にご連絡しております。

(3)取材希望がございましたら、恐れ入りますが下記までご連絡願います。

(4)記者発表に関する問合せ先

奈良先端科学技術大学院大学 企画総務課 広報渉外係 瀬戸 克昭(せと かつあき)

TEL: 0743-72-5026 FAX: 0743-72-5011 E-mail: [s-kikaku@ad.naist.jp](mailto:s-kikaku@ad.naist.jp)

# 生物時計の調節メカニズムを解明 せきつい骨の数を決める巧妙な微調整の仕組み！ ～生物の環境適応戦略の解明に期待～

## 【概要】

魚やマウス、ヒトなどのせきつい動物の背骨は、曲がりやすいように、多くの骨（せきつい骨）が積み重なった分節構造を形づくっている。その構造ができる仕組みについては、発生の過程で体内の“生物時計”が刻む約2時間の周期に応じて、せきつい骨のもとになる細胞群が順々に区切られることはわかっていたが、この生物時計の正確な周期を調節する仕組みは謎だった。

奈良先端科学技術大学院大学（学長：磯貝 彰） バイオサイエンス研究科の別所康全教授の研究グループと作村諭一特任准教授の研究グループは、実験生物学的手法と数理生物学的手法を組み合わせて、生物時計の周期を調節する巧妙な仕組みを明らかにすることに成功した。

この生物時計は特定の遺伝子群が ON になったり OFF になったりすることを繰り返す（振動する）ことで約2時間の周期を刻んでいる。せきつい骨のもとになる細胞は、細胞外からの刺激をノッチシグナルという情報伝達系を介して感知しているが、マウスを使った実験で、約2時間の周期はノッチシグナルの強弱を利用して、数分の単位で微調整されていることが解明された。別所教授らは、これまでの研究成果である生物時計の分子メカニズムをもとに数式モデルをつくりシミュレーションを行ったところ、実験結果と一致する結果が得られた。こうしたことから生物時計の周期調節はノッチシグナルが担っていることが証明された。

また、せきつい骨の数は動物種によって決まっている。この生物時計は発生の過程の決められた時期にのみ働くので、生物時計の周期がせきつい骨の数を規定する要因の一つと考えられている。この発見により動物種特異的なせきつい骨の数を説明できる可能性があると同時に、胎児環境の変化に適応してせきつい骨の数を一定に保つメカニズムの解明が期待できる。

この成果はモレキュラーバイオロジー・オブ・ザ・セル誌に平成23年7月27日付け速報版に発表された。

## 【解説】

24時間を計る概日時計はこれまでに詳しく研究されているが、生物はそれ以外にも様々なリズムを持っている。その一つが生物の形づくりを制御する2時間周期の生物時計である。マウス胚の最尾部で特定の遺伝子群が ON になったり OFF になったりすることを繰り返し、約2時間のリズムで振動している。そのリズムに合わせてせきつい骨のもとになる細胞の塊である体節が一つずつ形成され、結果としてマウスでは64個前後の体節が作られる。その一つ一つの体節からせきつい骨が作り出され、60個のせきつい骨が均整のとれた骨格を形づくられる(最初の4個の体節はせきつい骨にならないことが知られている)。せきつい骨の数は動物種によって決まっているが、その仕組みはつきとめられていない。

特定の遺伝子群が振動する仕組みについては、これまでに別所教授らのグループなどが、負のフィードバックループを利用した分子回路が中心になっていることを明らかにしている。すなわちマウス胚の最尾部の細胞群は、互いに刺激し合って、その細胞外環境の情報をノッチシグナルを介して細胞内に取り込む。ノッチシグナルは、一群の遺伝子を活性化して ON にするが、数十分後にそれらの遺伝子産物の一つである遺伝子抑制因子（Hes7）が蓄積し、ON になった遺伝子を一定時間 OFF にする。この繰り返しによって遺伝子発現の振動として2時間のリズムが刻まれる。

今回の研究で、別所教授らは2時間周期の遺伝子の振動のドライビングフォースとして働いているノッチシグナルに着目。マウスを使い、ノッチシグナルの抑制因子の遺伝子 *Nrarp* を破壊することにより、マウスの胚内のノッチシグナルを強める実験を行った。逆にノッチシグナルの阻害剤を投与して弱める実験も行い、それぞれ胚の体節の数や個体のせきつい骨の数に変化することを観察した。その結果、ノッチシグナルの強度に依存して生物時計の周期が数分のレベルで調節されていることが判明した。具体的にはノッチシグナルが強くなると周期が伸び、弱くなると周期が縮む仕組みだった。

さらに、これまで示してきた負のフィードバックループの分子回路に基づく数理モデルを作り、ノッチシグナルを変化させたシミュレーションを行ったところ、実験結果と一致する相関が得られ、見事に説明できた。こうしたことから、マウス胚の最尾部の細胞は、細胞外環境の情報をノッチシグナルを介して感知して生物時計の周期を調整することが証明された。

胚はさまざまな環境の影響を受けていると考えられるが、作られるせきつい骨の数はおおむね一定である。このため、胚の形づくりは環境変化に適応するメカニズムを備えていると考えられている。今回、形づくりを制御する生物時計は細胞外環境を感知して微調整されることが明らかになったが、これは胚が環境適応する仕組みに寄与している可能性が高く、今後の研究の進展が期待される。

また、生物の発生は極めて動的な現象であるために、従来の生化学や分子生物学の静的な現象を扱う手法だけでは解析が困難であった。今回、実験生物学的手法と数理生物学的手法を相補させる新たな手法を用い、解析の困難さを克服した。このような異種の手法の融合は、今後、動的な現象のメカニズムの解明に必須なものとなると予想される。

なお、この研究は、科学研究費補助金(特定領域研究 ゲノム、基盤研究 B など)、および、バイオインフォマティクス推進センター事業 (BIRD) 等の支援により行われた。

#### 【用語解説】

##### ・遺伝子の振動

遺伝子が ON の状態(タンパク質が作られている状態)と OFF の状態(タンパク質が作られない状態)が周期的に繰り返されること。生物の時間を計る手法の一つ。例えば概日時計では 24 時間の周期で概日周期関連遺伝子の ON と OFF が繰り返される。つまりある遺伝子は昼に ON になっているが夜には OFF になり、翌日の昼には再び ON になる。本件で扱った生物時計は約 2 時間の周期で特定の遺伝子の ON と OFF が繰り返されている。これ以外の周期の振動の存在も予想されているが現時点では発見されていない。

##### ・ノッチシグナル

細胞膜上に局在するノッチ分子は、隣り合う細胞膜上に局在するリガンドと結合すると活性化され、特定の遺伝子群の発現を促進する。この細胞接触に依存する情報伝達系をノッチシグナルという。細胞外環境の情報を取り込む仕組みの一つである。

#### 【本研究内容についてコメント出来る方】

近藤 滋 (こんどう しげる) 教授・大阪大学大学院生命機能研究科  
Tel: 06-6879-7975 Email: skondo@fbs.osaka-u.ac.jp

#### 【本プレスリリースに関するお問い合わせ先】

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 遺伝子発現制御研究室  
氏名 別所 康全 (べっしょ やすまさ) 教授  
TEL: 0743-72-5470 FAX: 0743-72-5479 E-mail: ybessho@bs.naist.jp

