

体内時計の駆動に不可欠な酵素の発見！ ～睡眠・代謝など健康維持のカギとなる因子～

名古屋大学環境医学研究所の早坂 直人特任准教授らの研究グループは、東京大学の深田 吉孝教授、立命館大学の徳田 功教授らとの共同研究で、SIK3^{注1}というリン酸化酵素が哺乳類の体内時計（概日時計）に重要な役割を果たすことを新たに発見しました。

SIK3は哺乳類の体中に広く発現し、代謝や睡眠といった生命活動を維持するために必要な生理機能を制御すると考えられています。これまでマウスを用いた解析から、SIK3欠損によって生体恒常性（身体の内部環境を一定に保つ仕組み）が破綻し、代謝疾患や睡眠障害といった数々の異常に見舞われることが報告されています。生物は決まった時間に代謝を上げたり、睡眠をとったりする体内時計を備えていますが、今回、我々はSIK3が体内時計の駆動自体にも必須であることを突き止めました。

本研究では、*Sik3* 遺伝子欠損マウスを用いて解析を行ったところ、生体恒常性、ひいては、健康（な生命活動）の維持に重要な概日時計に異常を来していることが明らかになりました。更に詳細な研究を行った結果、SIK3は脳内で概日時計を動かしている領域（概日時計中枢）において、概日時計に必須の時計タンパク質であるPER2^{注2}をリン酸化して、その分解スピードを調節していることが明らかになりました。そして、SIK3を欠損するとPER2が分解せずに蓄積し、安定した約24時間の周期が崩れるという仕組みが示されました。先行研究の結果も考慮すると、本研究から、SIK3は代謝、睡眠に加えて概日時計の制御にも関与しており、生体恒常性の維持に不可欠な因子であることが強く示唆されました。近い将来、ヒトの疾患との関連研究の進展と医療への応用が期待されます。

この研究成果は、平成29年12月11日付英国科学雑誌「eLIFE」に掲載されました。

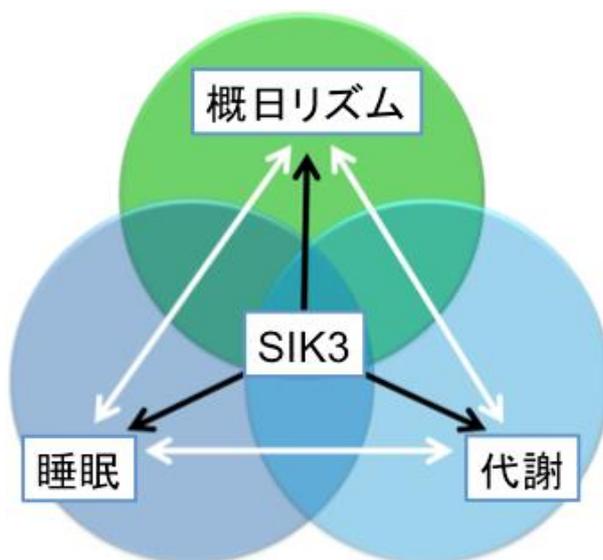
【ポイント】

- ✓ 哺乳類のSIK3は、生体内で体内時計（概日時計）を正常に機能させるために重要な役割を果たしていることが明らかになった。
- ✓ SIK3による概日時計の制御のメカニズムとして、概日時計に不可欠な時計タンパク質PER2をリン酸化し、PER2の分解を促進することが明らかになった。
- ✓ SIK3はエネルギー代謝や睡眠の調節など、生体恒常性の維持に不可欠な酵素であり、本研究で概日時計にも関与することが明らかになった。

以上の結果から、SIK3 が正常な生理機能の発現（健康な生命活動の維持）に果たす役割は大きいと考えられる。

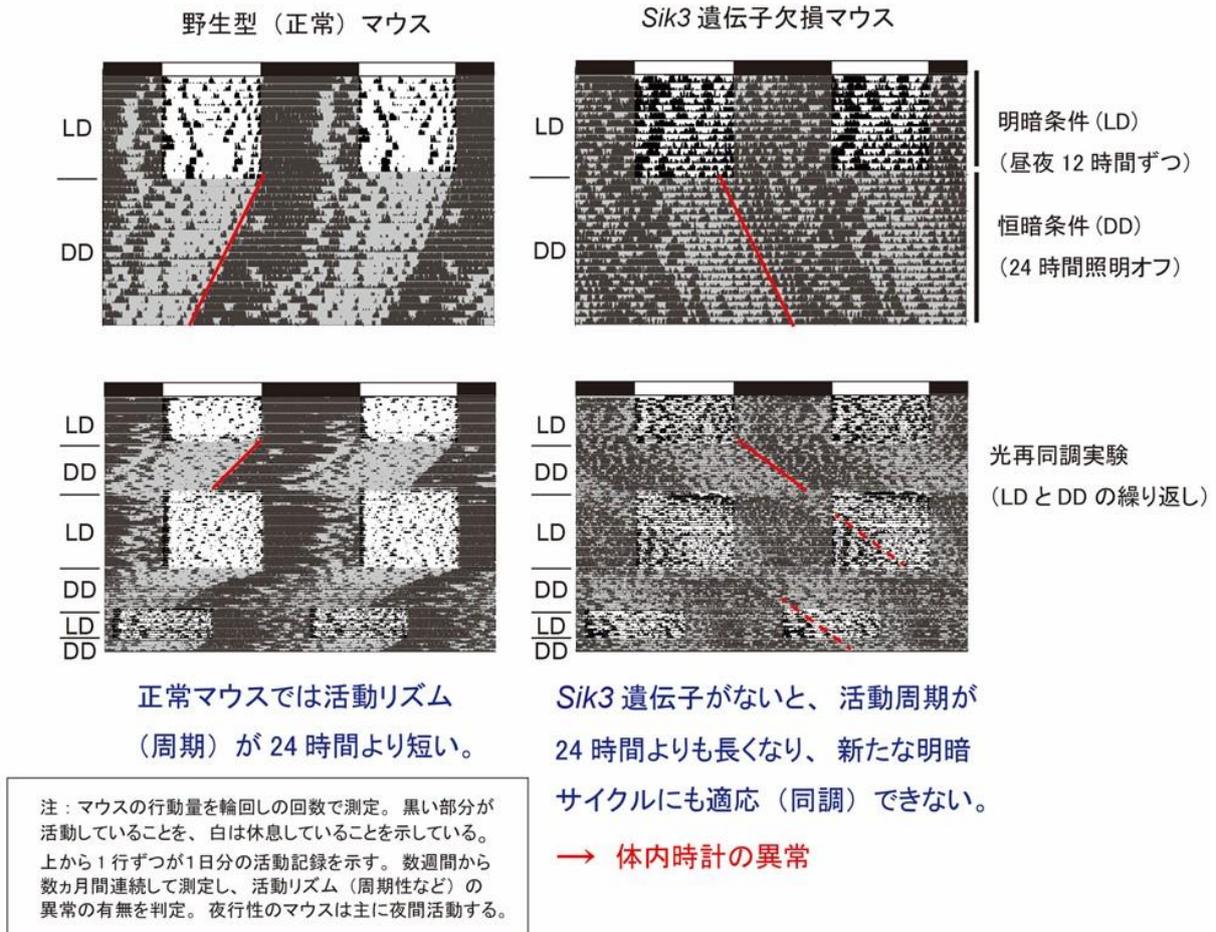
【研究背景と内容】

近年、規則正しい生活習慣（食事や睡眠）と健康維持といった話題が度々取り上げられるようになりました。これは、「生体の恒常性における概日リズム^{注3}の重要性」への意識や理解の向上とも言い換えることができます。これまで、今年のノーベル生理学・医学賞が概日時計を支配する最初の「時計遺伝子」の発見者に授与されたことも、概日時計の重要性が社会に浸透してきたことを示す象徴的な出来事といえます。我々人間の長年にわたる経験則ならびに基礎・臨床医学研究などからも、この概日リズム恒常性の意義については論を待ちません。一方、摂食や睡眠リズムの規則性が正常な生理活動の維持・継続



になぜ必要なのか、あるいは、概日リズムの乱れ（異常）が代謝、睡眠その他の生体恒常性の破綻（疾患）にどう繋がるのか、といった、非常にシンプルかつ重要な疑問に対する答えは、意外なほど明らかになっていないのが現状です。我々は、これまで主として代謝の分野で注目されてきたリン酸化酵素である SIK3（Salt-inducible kinase 3）が、実は概日リズム制御にも重要な役割を担っており、この分子欠損によるシグナル伝達経路の機能不全が、代謝、睡眠に劇的な異常を引き起こすことを見出しました。Sik3 遺伝子ノックアウトマウス^{注4}では、糖代謝、脂質代謝、ビタミン代謝等に異常が認められ、SIK3 が代謝恒常性の維持に不可欠な分子であることが示唆されています。我々は、このマウスにおいて、SIK3 欠損が活動や体温、代謝リズムといった概日リズムの変容を誘導することを明らかにしました。たとえば、Sik3 ノックアウトマウスでは、活動のリズム周期が正常マウスと比較して有意に長く、その周期性はより不安定でした。また、細胞間のリズム同期や光同調といった概日時計の重要な性質の一部に異常が観察されました。さらには、SIK3 がリン酸化を介して機能を調節する標的タンパク質（基質）候補のひとつが、概日時計を動かすのに必要な時計タンパク質の PER2 であり、SIK3 が PER2 のリン酸化と分解促進によって約 24 時間周期の安定したリズムを制御していることが示唆されました。

図1 Sik3 遺伝子ノックアウトマウスで見られた体内時計の異常



【成果の意義】

本研究及び先行研究の結果から、代謝・睡眠・概日リズムなど、生体の重要な生理機能調節のカギとなる新たな因子 (SIK3) が見出され、時計タンパク質 (PER2) の安定性制御を通じて概日時計の安定的な駆動をコントロールしていることが示唆されました。以上の結果はまた、SIK3 がこれまで不明であった「代謝・睡眠・概日リズムの相互連関」を説明しうる共通の分子候補であることを示唆するものでもありました。現在、「規則正しい生活」の重要性を同一分子で解き明かすべく、代謝・睡眠・概日リズムの相互作用の分子基盤解明に取り組んでいます。本研究の成果は、生活習慣病と言われるメタボリックシンドロームや糖尿病に代表される代謝疾患や精神神経疾患との相関も指摘される睡眠障害と概日リズムの関連性の理解、そして、将来的には医療応用に繋がることを期待されます。

【用語説明】

- 1) SIK3 : Salt-inducible kinase 3 (塩誘導性キナーゼ)。セリン・スレオニンキナーゼ (リン酸化酵素) のひとつ。遺伝子欠損マウスその他の解析からエネルギー代謝や骨形成、睡眠の調節に関与することが示唆されている。
- 2) PER2 : 哺乳類の概日時計を制御する遺伝子 (時計遺伝子) のひとつで、生体で観察される活動リズム、体温リズム、摂食リズムといった多様な概日リズムの発現に不可欠なタンパク質である。

- 3) 概日リズム：サーカディアンリズム（circadian rhythm）とも呼ばれる多くの生物に見られる約 24 時間周期のリズム。概日時計（circadian clock）の支配を受けており、その哺乳類の制御中枢は大脳視床下部の視交叉上核（suprachiasmatic nucleus, SCN）という領域に局在する。また、ほとんどの器官、組織、細胞に概日時計が存在することもわかっており、各々の生理的な意義（役割）の研究が進められている。2017 年のノーベル生理学・医学賞は、ショウジョウバエで最初の時計遺伝子（概日時計に必須の遺伝子）を同定し、概日時計の分子メカニズムの一端を明らかにした米国の 3 人の研究者に授与された。
- 4) ノックアウトマウス：特定の遺伝子を人為的に欠損させたマウスで、正常マウスと比較解析した結果、観察された異常から、本来その遺伝子が生体に果たす役割やその重要性が示唆される。

【論文名】

“Salt-inducible kinase 3 regulates the mammalian circadian clock by destabilizing PER2 protein”
eLife 2017;6:e24779.

Naoto Hayasaka^{1,2,3*}, Arisa Hirano⁴, Yuka Miyoshi³, Isao T. Tokuda⁵, Hikari Yoshitane⁴, Junichiro Matsuda⁶, Yoshitaka Fukada⁴

- 1) Department of Neuroscience II, Research Institute of Environmental Medicine (RIEM), Nagoya University,
Furo-Cho, Chikusa-Ku, Nagoya 464-8601, Japan
- 2) PRESTO, Japan Science and Technology Agency (JST),
4-1-8 Honcho, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan
- 3) Department of Anatomy and Neurobiology, Kindai University Faculty of Medicine,
377-1 Ohno-dai, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511, Japan
- 4) Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, The University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-Ku, Tokyo 113-0033, Japan
- 5) Department of Mechanical Engineering, Ritsumeikan University,
1-1-1 Nojihigashi, Kusatsu, Shiga 525-8577, Japan
- 6) Laboratory of Animal Models for Human Diseases, National Institutes of Biomedical Innovation,
Health and Nutrition,
7-6-8 Saito-Asagi, Ibaraki, Osaka 567-0085, Japan

DOI: 10.7554/eLife.24779