

A-to-I RNA 編集酵素は光による体内時計の時刻合わせを調節する

生物がもつ体内時計の周期は 24 時間から少しずれているため、地球環境の明暗サイクルなどの情報を使って体内時計の時刻を進めたり遅らせたりする仕組みが備わっています。私達はこれまでに、体内時計の約 24 時間の振動（周期の調節）機構とその出力としての遺伝子発現リズム生成において A-to-I RNA 編集とよばれる転写後制御が重要な役割を担っていることを明らかにしてきました (Terajima *et al.*, *Nat. Genet.*, 2017)。今回、同じく寺嶋らは、位相調節（時計への入力）の中で最も重要な光入力系において、やはり A-to-I RNA 編集酵素 ADAR2 が重要な役割を果たすことを見出しました。

光入力系には多くの生物に共通の性質があり、日暮れ後（夜の前半）に光を浴びると体内時計の時刻が遅れ、夜明け前（夜の後半）に光を浴びると時計の時刻が進む。このような性質を使って、体内時計は共通の仕組みで時刻合わせを行っています。興味深いことに、A-to-I RNA 編集を行う酵素である ADAR2 を欠損した変異マウスでは、夜明け前の光による時計時刻の「進み幅」がコントロールマウスよりも大きいことを見出しました (図 1a, b)。一方、日暮れ後の光による時刻の「遅れ幅」は ADAR2 欠損マウスとコントロールマウスに違いは認められませんでした。光による時刻の前進に ADAR2 が関わっている可能性が考えられたので、次に、マウスを明期（12 時間）・暗期（12 時間）の環境サイクルで飼育したのち、この明暗サイクルを 8 時間前進させる実験を行いました。つまり、我々が日本からアメリカへ旅行するときと同じような時差（明暗サイクルの「前進」）をマウスに与え、何日かかってこの時差を解消できるかを測定しました。この実験は jetlag（時差ボケ）実験と呼ばれます。その結果、ADAR2 欠損マウスはコントロールマウスよりも時差ボケが早く解消することがわかりました (図 2)。この逆に、アメリカから日本へ帰国するときと同じような 8 時間の明暗サイクルの「後退」においては、時差ボケ解消にかかる日数に差はみられませんでした。これらの結果から、ADAR2 は光による時刻の前進だけを特異的に和らげる効果を持つこと、つまり体内時計の時刻を進めるタイミングでのみ ADAR2 が時刻調節の役割を果たしていることが明らかとなりました。

ここで私たちは、光受容組織である網膜から体内時計の中核組織である視交叉上核に投射する神経の伝達物質 PACAP に注目しました。PER2 タンパク質にホタルルシフェラーゼが融合した発光タンパク質 PER2-Luc を発現するように遺伝子改変したノックインマウスを用い、その脳から視交叉上核を含む切片を切り出しました。発光基質ルシフェリンを加えてこの視交叉上核切片を培養すると、視交叉上核の時計振動を発光リズムとして数日にわたって記録することができます。この可視化システムを利用し、ADAR2 欠損マウスから切り出した視交叉上核の切片に PACAP を投与すると、PACAP 投与に伴う発光リズムの時刻の進み幅に異常が観察されました。このような実験結果から、ADAR2 は PACAP を介した光シグナル伝達経路を調節することが示唆されました。本研究の成果は海外旅行における時差ボケの解消方法の手がかりになると期待されます。

なお本研究は、当研究室（寺嶋秀騎、吉種光、深田吉孝）と近畿大学医学部解剖学教室の重吉康史教授・吉川朋子助教との共同研究によるものです。

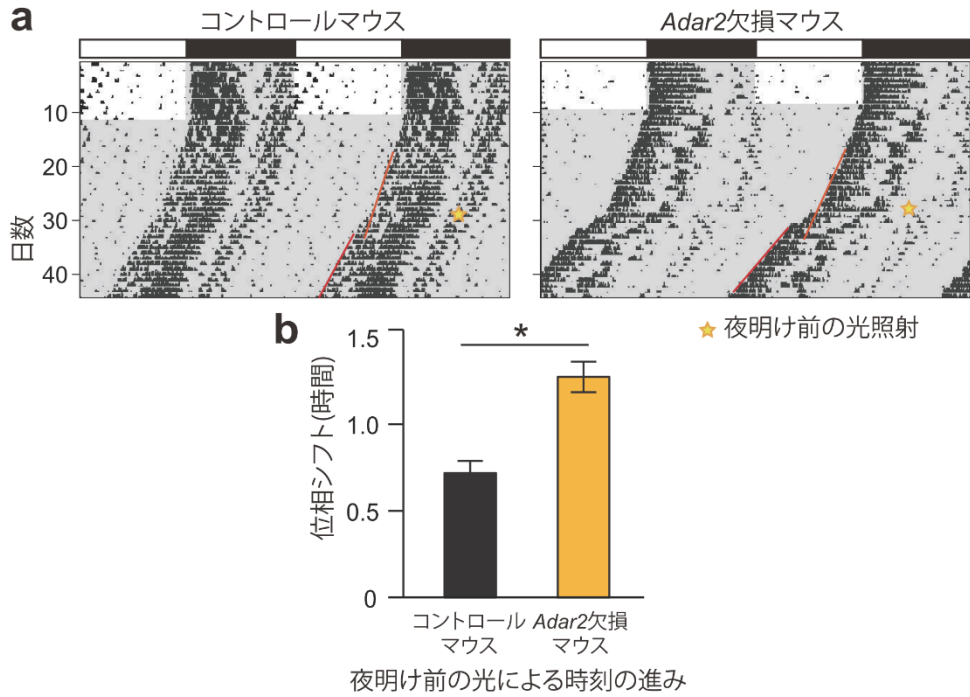


図1：光照射による体内時計の時刻調節

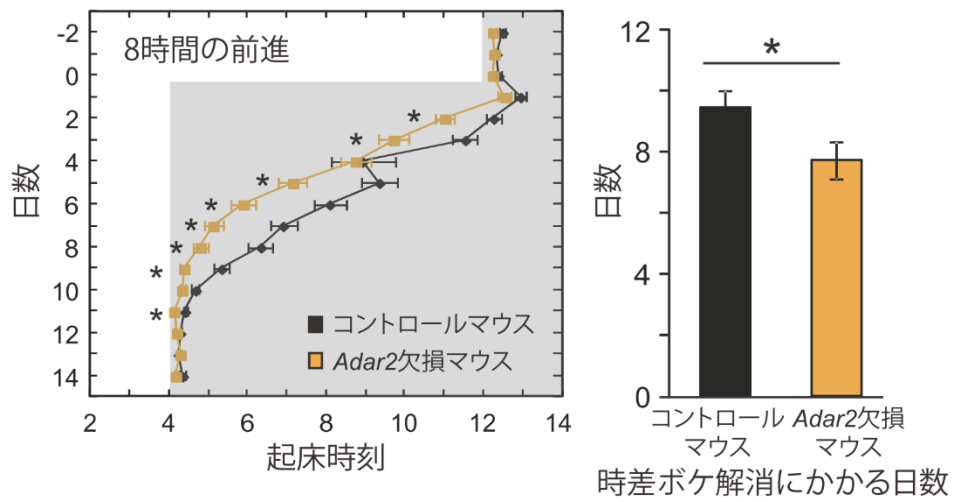


図2：時差ボケ実験