

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		時計蛋白質の翻訳後修飾を介した概日リズムによる生体の恒常性維持機構			
研究テーマ (欧文) AZ		Role of clock proteins' posttranslational modifications in homeostasis regulated by circadian clock			
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓) ヒラヤマ	名) ジュン	研究期間 B	2011 ~ 2012 年
	漢字 CB	平 山	順	報告年度 YR	2013 年
	ローマ字 CZ	Hirayama	Jun	研究機関名	東京医科歯科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京医科歯科大学難治疾患研究所 発生再生生物学分野 ・ 准教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) 概日リズムは多様な生理現象の周期を外環境に適応させ維持する生命現象であり、この異常は精神(不眠、うつ)、循環器(高血圧)、呼吸器疾患を含む多くの疾患の病態に関与する。この機構は、分子時計と呼ばれる細胞自律的な機構により制御される。特に、哺乳乳動物の分子時計は CLOCK, BMAL1, CRY, PER の 4 種類の時計蛋白質により構成される約 24 時間の周期性を有するフィードバックループである。CLOCK と BMAL1 は二量体を形成し Cry, Per の転写を活性化し、誘導された CRY と PER は CLOCK:BMAL1 二量体に結合しその転写を抑制する。分子時計は、行動、代謝、細胞周期等の制御を担う多様な遺伝子の発現を調節し、その標的遺伝子の発現に日周性を与える。興味深いことに、時計蛋白質をコードする遺伝子の変異マウスは行動リズムの周期性の異常に加え、癲癇、躁鬱病、代謝異常、発癌等の表現型を示すことが報告されている。これらの知見は、概日リズムの異常に起因する疾患の病態の一部に分子時計が関係することを強く支持している。 本研究ではストレス応答性リン酸化酵素の 1 つである MKK7 に注目した。MKK7 は下流の別のリン酸化酵素である JNK をリン酸化を介して活性化し、細胞分裂、分化、細胞死等の様々な細胞機能を制御する JNK シグナル経路の主要な構成因子である。本研究は、生化学的な解析により、(1) MKK7-JNK シグナル経路が哺乳動物培養細胞の分子時計の周期調節に関与すること、(2) MKK7-JNK シグナル経路がリン酸化を介して時計蛋白質 PER2 の機能調節をすることを見出した。本研究の成果は、生体のストレス応答に関与する MKK7 の概日リズム制御因子としての新規機能の同定および概日リズムを制御する分子時計の調節メカニズムの理解に貢献することが期待される。					
キーワード FA	概日リズム	翻訳後修飾	時計蛋白質	分子時計	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Involvement of the stress kinase Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 7 in the regulation of mammalian circadian clock.							
	著者名 ^{GA}	Uchida Y, Hirayama J et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>J. Biol. Chem.</i>					
	ページ ^{GF}	22089～22098	発行年 ^{GE}	2	0	1	2	巻号 ^{GD}	287
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

The stress kinase mitogen-activated protein kinase kinase 7 (MKK7) is a specific activator of c-Jun N-terminal kinase (JNK), which controls various physiological processes, such as cell proliferation, apoptosis, differentiation, and migration. Here we show that genetic inactivation of MKK7 resulted in an extended period of oscillation in circadian gene expression in mouse embryonic fibroblasts. Exogenous expression in cultured mammalian cells of an MKK7-JNK fusion protein that functions as a constitutively active form of JNK induced phosphorylation of PER2, an essential circadian component. Furthermore, JNK interacted with PER2 at both the exogenous and endogenous levels, and MKK7-mediated JNK activation increased the half-life of PER2 protein by inhibiting its ubiquitination. Notably, the PER2 protein stabilization induced by MKK7-JNK fusion protein reduced the degradation of PER2 induced by casein kinase 1 ϵ . Taken together, our results support a novel function for the stress kinase MKK7 as a regulator of the circadian clock in mammalian cells at steady state.