

「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」
平成 26 年度採択研究代表者

H28年度 実績報告書

岡村 均

京都大学大学院薬学研究科
教授

クロノメタボリズム:時間相の生物学

§ 1. 研究実施体制

(1)「岡村」グループ

- ① 研究代表者:岡村 均 (京都大学大学院薬学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・クロノメタボリズムの生物学

(2)「黒澤」グループ

- ① 主たる共同研究者:黒澤 元 (国立研究開発法人理化学研究所、望月理論生物学研究室、研究員)
- ② 研究項目
 - ・クロノメタボリズムの数理モデルの構築

(3)「今西」グループ

- ① 主たる共同研究者:今西 未来 (京都大学化学研究所、講師)
- ② 研究項目
 - ・人工機能性核酸結合蛋白質によるクロノメタボリズムの動的制御

§ 2. 研究実施の概要

生物時計は、地球の自転に対応した、生命にとって最も根源的な「時間」の仕組みであり、細胞の基本代謝の昼夜の動的平衡状態を引き起こしている。我々ヒトにおいても、この約 24 時間周期の生体リズム(サーカディアンリズム)は強く保存されており、この異常により、さまざまな生活習慣病のリスクが高まることが知られている。特に、現在は、時差勤務や長時間労働が一般化しており、それを疾病にまで至ることを防止することが、要請されている。我々は、体内時計のリズムが体内時計の時刻を自在に操り、それによって生活習慣の乱れから来る疾病を解消したいと考え、哺乳類のサーカディアンリズムシステムの解明に懸命に取り組んでいる。

我々は時計遺伝子研究のパイオニアグループとして、時間を司る時計遺伝子により駆動される生体時計が哺乳類のサーカディアンリズムの基本である事を示した。その後の脳の時計中枢である視交叉上核(SCN)の研究により、時計遺伝子の駆動だけでは不十分で、細胞同士のリズム伝達が、哺乳類のリズム形成には必須である事を明らかにした。

本研究においては、生物時計を、さらに大きく捉え、時間は代謝と不可分に絡み合っており、時間代謝をクロノメタボリズムとして一体として扱い、解析することにより、時計現象の本質を解明する。要するに、時計遺伝子以外の生命機構解明するのである。具体的には、DNA 情報の読み取り、RNA 修飾、翻訳、タンパク質修飾、細胞間伝達から神経・ホルモンによる個体に至る基盤分子ネットワークを定量的・経時的データに基づく数理モデルをもとにして解析する。さらに、DNA や RNA の配列特異的な機能性人工蛋白質を開発し、体内時計に作用する新規化学物質の探求と併せて、体内時刻を自在に制御する手段を獲得する。

特に注目しているのは、RNA レベルの制御である。RNA の新しい機能は、新技法により次々と解明されているが、我々が注目しているのは、アデニンの 6 位のメチル化(m6A 化)である。既に RNA の m6A 化を阻害するとリズム周期は延長することが知られているが、今回、メチル化が遺伝子の選択的スプライシングを引き起こし、違う活性を持った遺伝子産物が生じ、周期が延長することを明らかにした。この分子機構解明には、シンプルな遺伝子発現制御の数理解析を新たに構築し、周期の長さや反応プロセスの関係をシミュレートした数理解析が威力を発揮した。このような多様なリズム生成機構の検索により、高血圧の新しい制御機構として、ステロイド代謝酵素の異状による食塩感受性高血圧の新たな経路を同定することができた。

代表的な論文

Okamura H, Doi M, Goto K, Kojima R.

Clock genes and salt-sensitive hypertension: a new type of aldosterone-synthesizing enzyme controlled by the circadian clock and angiotensin II.

Hypertens Res. 39:681-687, 2016. doi: 10.1038/hr.2016.91.