

「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

H29 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 (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、地球で生まれ進化した生命にとって最も根源的な「時間」の仕組みであり、現存する生命でも、細胞の基本代謝の昼夜の動的変動を引き起こしている。この時間の仕組みの大元は時計遺伝子であり、これが最初に見出されたショウジョウバエでの発見に対して2017年ノーベル医学生理学賞が与えられた。我々は、1997年の哺乳類時計遺伝子 *Per* の単離により、哺乳類でも時間を司る時計遺伝子により生物時計が駆動されることを明らかにし、さらに、2003年には時計遺伝子より上位のリズム形成システムの存在を明らかにした。すなわち哺乳類では、時計遺伝子に加え、脳の時計中枢である視交叉上核 (SCN) の細胞間のシグナル伝達が、生体リズム発振に必須であったのである。

本研究においては、これら時間シグナル発振システム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解明する。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、時間情報の基盤分子ネットワークの解明である。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。

今年度、この時間情報が細胞の分裂が正しく行われるのに必須であることを解明した。肝細胞の多倍体化 **polyploidy** に関与していることを解明した。肝細胞では多倍体化は、老化や肝炎、肝硬変などで加速することは、100年も前から知られていた有名な現象であるが、その分子機構は不明であった。今回の研究で、多倍体化に時計遺伝子の関与があることが明らかになった。生物時計制御により細胞を変えたり、将来の肝疾患への応用が期待される。

さらに、計算科学を利用して、海外旅行などで経験する、多くの人を悩ませる時差ボケの原因を数学とコンピュータによるシミュレーションによって解明した。出発当日の早起きだけで時差ボケを軽減する方法を提案し、実際、ネズミを使った実験で検証が成功した。時差ボケの症状の軽減だけでなく、シフト労働者の体の負担を軽減するようなスケジュール作りにも応用の可能性がある。

睡眠とリズムの関係も追及しており、本年は、昼寝の分子メカニズムを解明した。昼寝は従来から、生体リズムによると言う説と、体内時計とは関係なく、単に脳機能が朝から数時間経って疲れるだけで起こると言う説があった。今回我々は、昼寝がSCNの細胞によって惹起されること、また、無脊椎動物も脊椎動物も共通の受容体機構が担っていることを明らかにした。

代表的な論文

- ①Chao HW, Doi M, Fustin JM, Chen H, Murase K, Maeda Y, Hayashi H, Tanaka R, Sugawa M, Mizukuchi N, Yamaguchi Y, Yasunaga J, Matsuoka M, Sakai M, Matsumoto M, Hamada S, Okamura H: A molecular mechanism of hepatic polyploidy unmasked by circadian dysregulation of Mkp1. **Nature Communications**, 8:2238, 2017.
- ②Kori H, Yamaguchi Y, Okamura H: Accelerating recovery from jet lag: prediction from a multioscillator model and its experimental confirmation in model animals. **Sci. Rep.** 7: 46702, 2017.
- ③Goda T, Doi M, Umezaki Y, Murai I, Shimatani H, Chu ML, Nguyen VH, Okamura H,

Hamada FN. Calcitonin receptors are ancient modulators for rhythms of preferential temperature in insects and body temperature in mammals. *Genes Dev.* 32:140-155, 2018.