

岡村 均

京都大学大学院薬学研究科
特任教授

クロノメタボリズム:時間相の生物学

§1. 研究成果の概要

生物時計は、地球の生物にとって最も根源的な「時間」の仕組みであり、現在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探求により、明らかになってきたのは、時計遺伝子による転写クロックとともに、メチル化修飾や cAMP 代謝が主体のメタボリッククロックの両者により、リズムを形成する機構である。本年度、我々は RNA メチル化修飾により、リズム周期を調節する機構を明らかにした。我々は、生物時計の周期調節酵素であるカゼインキナーゼ 1 デルタ (Ck1d) をコードする mRNA が、最も強くメチル化修飾されていることを明らかにした。この Ck1d のメチル化されている非翻訳部位を欠損させた変異動物では、脳および肝臓における CK1D 発現のレベルが上昇し、行動リズムの周期が伸長した。詳しく検索すると、mRNA メチル化は Ck1d の選択的スプライシングを引き起こし、2 種の酵素 CK1D1 と CK1D2 のレベルを変えた。この 2 種の酵素は PER タンパク質の安定化に対し、分解と安定という、正反対の機能を持っていた。また、数理モデルのシミュレーションを通じてリン酸化反応を予測したところ、CK1D2 が安定化の priming kinase であることがわかり、実際の生物学実験でも確かめられた。今回の発見は、特定の mRNA メチル化の生理学的機能を明らかにした最初の研究であり、遺伝性の家族性睡眠相前進症候群 (Familial Advanced Sleep Phase Syndrome: FASPS) の病態を世界で初めて解明したもので、睡眠リズムの研究に突破口を開くものと期待される。

生物時計には、環境の温度にかかわらず、約 24 時間周期を保つという重要な性質がある。これを数理科学の問題として定式化し、波形のひずみが周期決定に重要であることを予測した。また、波形のひずみは、生物時計にとどまらず、他の物理現象の振動モデルでも、周期を変動させることを発見した。

生体リズムに沿った規則的な食事や睡眠は、ヒトの健康生活の基盤であるが、近年の長時間労働やシフトワークによるライフスタイルの変化は、生物リズムシステムの障害による、こころや身体の疾病リスクを増大させている。さらに、先進国においては、勤労年齢が急速に高齢化しており、健康弱者である高齢者がシフトワークに携わる問題も現実のものとなっている。動物実験においても、

2006年デビッドソンらは、老齢マウスを慢性時差環境下におくと死亡率が増加し、2か月を待たずに死亡すると報告した。死亡率の増加は若年マウスでは見られないため、これは時差と加齢の両者がそろったとき、リスクファクターになると考えられた。今年度、我々は、バソプレッシン神経伝達を阻害すると、慢性時差環境下でも個体自身の生体リズムと環境リズムが乖離せず、健康障害を起こさず、老齢マウスの生存率を改善させることを明らかにした。このことは、全身の代謝やリズム同調能力が低下している老年者の健康の維持には、単にリズムの有無だけでなく、環境の時刻と体内リズムとのリズム形成ネットワーク全体の理解が欠かせないことを示唆している。

【代表的な原著論文】

1. Fustin JM, Kojima R, Itoh K, Chang H-Y, Shiqi Y, Zhuang B, Oji A, Gibo S, Narasimamurthy R, Virshup D, Kurosawa G, Doi M, Manabe I, Ishihama Y, Ikawa M, and Okamura H, “Two Ck1δ transcripts regulated by m6A methylation code for two antagonistic kinases in the control of the circadian clock”, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 115, pp.5980-5985, 2018
2. Gibo S and Kurosawa G, “Non-sinusoidal Waveform in Temperature-Compensated Circadian Oscillations”, *Biophys J*, vol, 116, pp.741-751, 2019.
3. Yamaguchi Y and Okamura H, “Vasopressin signal inhibition in aged mice decreases mortality under chronic jet lag”, *iScience*, vol. 5, pp.118–122, 2018

§2. 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 特任教授)
- 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 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

(3)「郡」グループ

① 主たる共同研究者:郡 宏 (東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授)

② 研究項目

- ・時差症候群の数理モデルの構築

(3)「富永」グループ

① 主たる共同研究者:富永 恵子 (大阪大学大学院生命機能研究科 准教授)

② 研究項目

- ・生理活性シグナルのクロノメタボリズム