

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

H26 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
  - ・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、助教)
- 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

生物は時間という位相の中で生きている。細胞には、一日という外的時間に対応して内的リズムを刻む機構があり、これが組織、個体に張り巡らされ、全ての階層で時が刻まれる。長らく生物の時間は、時計遺伝子の形成する転写クロックに支配されていると考えられていたが、新たにメタボリッククロック(レドックス、アセチル化、メチル化、cAMP、カルシウムイオンなどのリズム)が発見され、生物時計研究はパラダイムシフトを迎えている。この古典的転写クロックと新規メタボリッククロックのインターロックしたクロノメタボリックシステムは、基本代謝を動的に管理し、生命機構に根源的な時間秩序を与えていると考えられるが、その実体や全体像は未だ不明である。この中で、最近、RNA レベルの制御が生体リズムの **robustness** の中心機構を担うという考えが生れてきており、我々は、自律的な mRNA メチル化が生体リズムを調節することを見出し、RNA レベルでの代謝(メチルサイクル)と転写クロックを接合する分子機構を解明し、クロノメタボリックシステムの一端を初めて明らかにした(Cell 2013)。

本研究においては、不可分に絡み合った、時間と代謝を結ぶクロノメタボリズムという観点を、RNA のメチル化・メチルサイクルを足掛かりに、生体リズム機構の階層間に展開し、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。また、この系に、DNA や RNA 配列特異的な機能性人工蛋白質による人為的に揺さぶりを加え、その数理的解析結果の実証を行なう。具体的には、1) mRNA のメチル化修飾、2) 時計と細胞周期、3) 局所ニューロンネットワークを介した細胞間コミュニケーション、4) 全身システムネットワーク形成、について、数理的解析と分子レベルでの解析を統合し、生物階層間でのインターロック機構を解明する。

この研究は、実験生物学、計算科学、蛋白質化学という全く異なったアプローチをする研究グループの共同研究により行なう(図 1 参照)。

### (1) 細胞・システムレベルの時間代謝学(岡村)

各階層でのクロノメタボリックシステムの分子機構を解き明かす。具体的には、細胞内での古典的転写クロックと新奇メタボリッククロックの連結を、RNA メチル化を中心として、転写、翻訳後修飾、代謝物質レベルで解明するとともに、クロノメタボリズムの細胞機能との関連、細胞間同調における役割を解明する。

### (2) 時間相の計算生物学(黒澤)

クロノメタボリズムのモデル化・理論化とシミュレーションにより、生体リズムの動的恒常性と疾患の理論的・定量的理解を進めるとともに、生体リズムと細胞周期の相互作用の数理構築に挑む。

### (3) 人工機能性核酸結合蛋白質による時計・代謝同調の解析(今西):

m6A など RNA 特異的結合する人工機能性核酸結合蛋白質を用いてクロノメタボリスティックシステムへの人為的摂動を行ない、分子モデルや数理モデルの検証を行う。

以上、研究グループは、連携して、生体リズムという長時間相の生物学を支える生理機構を、分子のみならず数理的にも明らかにする研究プロジェクトを進行している。

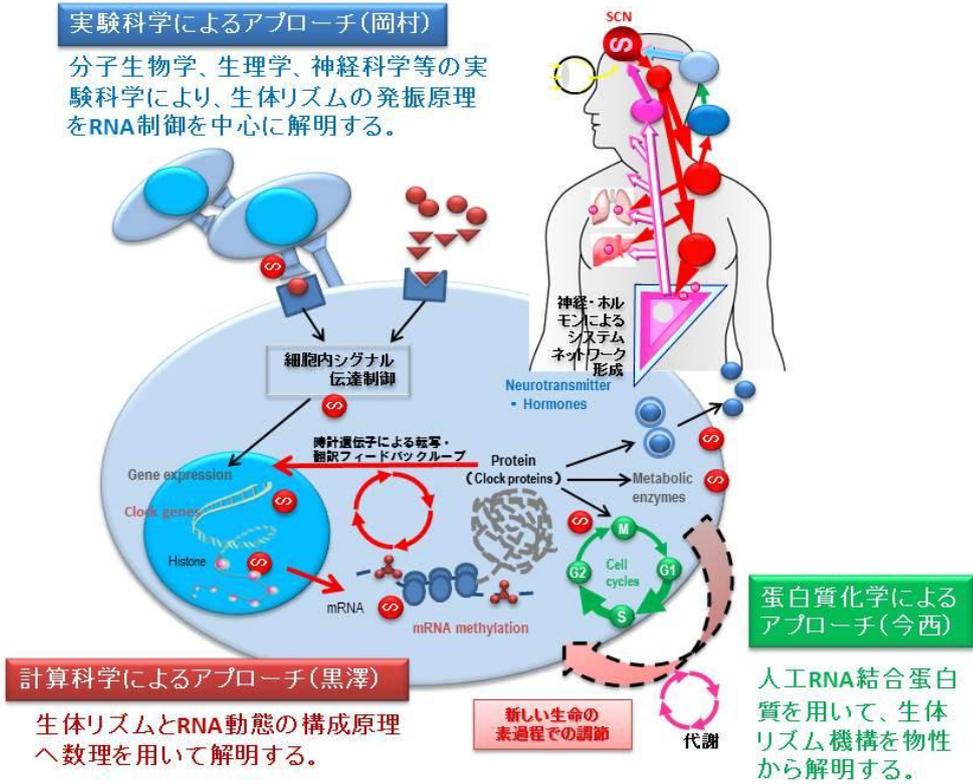


図 1 生体リズムの階層的制御機構の模式図と研究グループの課題