

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

H27 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、望月理論生物学的研究室、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

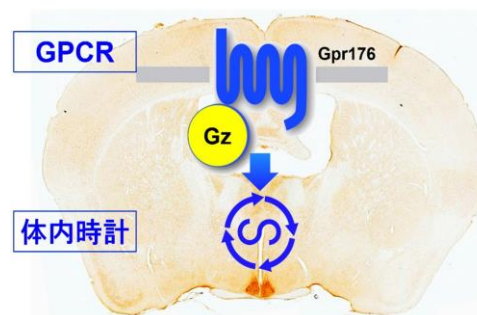
体内時計の時刻を自在に操りたい。それによって不眠症や生活習慣の乱れから来る悩みを解消したい。このような願いのもと、我々は一日周期を司る哺乳類のサーカディアンリズムシステムの解明に取り組んでいる。以前我々は、時計遺伝子による転写時計が哺乳類の細胞リズムの基本である事を示したが、その後間もなく、脳の時計中枢である視交叉上核 (SCN) では、時計遺伝子が

あっても、神経毒であるテトロドトキシンの投与下で、細胞リズムが消失する現象を見だした。テトロドトキシンは、膜電位依存性ナトリウムイオンチャンネルに結合し、チャンネル内へのナトリウムイオンの流入を阻害して神経伝達を遮断するので、時計遺伝子の転写以外の細胞間メッセージが、細胞リズム形成には必須である事が明らかとなったのである。

本研究においては、この転写以外の生体リズム制御機構を解明する。具体的には、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。さらに、この検索から、体内時計を自在に制御する新規化学物質や、DNA や RNA 配列特異的な機能性人工蛋白質を開発する。

今年度、m⁶A 免疫沈降 RNA-Seq 解析全トランスクリプトーム (Me-RIP) の 24 時間プロファイリングを行い、高度に RNA メチル化された遺伝子産物を同定した。それらを基にして、m⁶A メチル化阻害時の時計遺伝子の周期延長の具体的な分子機構解明するとともに、体内時計のこれまでの知見をもとに、シンプルな遺伝子発現制御の数理モデルを新たに構築し、周期の長さや振幅の関係や、周期の長さや反応プロセスの関係を明らかにすることに成功した。さらに、人工蛋白質の RNA 結合ユニットの連結方法に関する新たな知見を得た。

リズム周期を調節する因子としては、新たに、G 蛋白質共役受容体 (GPCR) ファミリーに属するオーファン受容体分子 Gpr176 を同定した。Gpr176 の大きな特徴は 3 つある。1 つは創薬をする上で、もっとも重要かつ効率の良い標的分子である GPCR という遺伝子ファミリーに属していることである。2 つめは、生体リズムの中核である SCN のみに発現し、時刻調整を行う能力を持つこと。そして最



後に、我々が見つけた Gpr176 は、Gz という特殊な G 蛋白質を介して下流にシグナルを伝えることがわかった。Gpr176 の同定は、クロノメタボリズムの具体的な標的物質として、今後の生体リズム分子機構の解明のみならず、リズム調整薬の開発の大きな助けとなると考えられる。

代表的な論文

Doi M, Murai I, Kunisue S, Setsu G, Uchio N, Tanaka R, Kobayashi S, Shimatani H, Hayashi H, Chao H-W, Nakagawa Y, Takahashi Y, Hotta Y, Yasunaga J, Matsuoka M, Hastings MH, Kiyonari H, Okamura H. Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled Q1 receptor that sets the pace of circadian behavior. **Nat Commun.** 7:10583, 2016. doi: 10.1038/ncomms10583.