

## 分子脳科学

特任教授：岡村 均



## 研究概要

【研究目的】生物は時間という位相の中で生きている。生物時計が紡ぎだす生体リズムは、一日という外的時間に照応して自律した内的リズムを刻む機構である。細胞では、時計遺伝子としてDNAにコードされ、24時間周期で発現する（転写クロック）。この細胞の時間は、組織、個体に張り巡らされ、全ての生命階層で時が刻まれる。長らく生物の時間は、時計遺伝子による転写クロックに支配されていると考えられていたが、さらに上位の生命階層に存在する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。我々の研究室は、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機構の解明を通して、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分子機構を解明する。

【研究実績】我々は哺乳動物の時計遺伝子の単離・分子機構を先導し（Nature 1997, Cell 1997, Nature 2001, Science 2001）、転写振動がリズム形成の起点であることを明らかにした。その後の検索で、時計遺伝子の転写振動だけではリズムは減衰してしまうことを発見し、転写後制御のリズム発振における必要性をいち早く指摘した（Science 2003a）。近年、mRNAの内部メチル化修飾による生体リズムの周期の調節を明らかにし（Cell 2013）、この修飾が新たなリズム周期調節キナーゼを生み、周期を変動させることを明らかにした（PNAS 2018）。24時間社会のリズム異常と疾病に関しても、我々は、高血圧（Nature Med 2010）、ジェットラグ（Science 2013）、目覚めの分子機構（Nature Com 2011, 2016）、細胞分裂のタイミング制御（Science 2003b; Nature Com 2017）など、分子レベルでの解明に成功した。

【研究項目】以下の研究項目を実行する。

## 1. 昼行性霊長類の生物リズムを分子レベルで解明する

従来、哺乳類での生物リズム研究は、マウスやラットなど齧歯類で行なわれるのみであった。しかし、夜行性の齧歯類では、昼行性のヒトと、行動様式や代謝の状態が真反対であること、さらに、睡眠様式すら、多層性対単層性と大きく異なる。さらに、ヒトでは睡眠リズム異常は、ストレスや社会行動が密に絡むが、げっ歯類では再現が非常に困難である。従って、ヒト疾患の理解には、よりヒトに近い霊長類での分子機構の検索が緊急の課題である。我々は、最近、霊長類のリズム測定が可能で、恒常環境測定室を日本で初めて設置し、小型昼行性

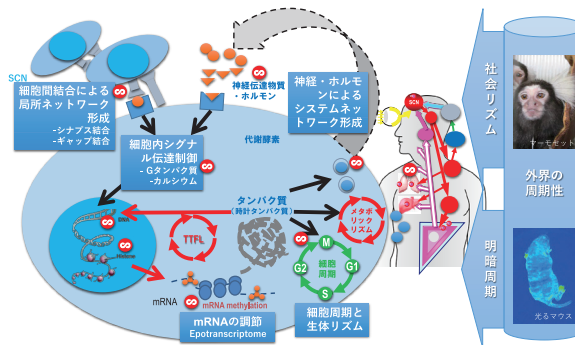
霊長類であるマーモセットが非常に強い内因性リズムを示すことを見出した。さらに、発達した新皮質が関与すると考えられる社会性シグナルによる行動リズムの同期現象を見出した。今後、この機構の分子レベルでの解明を目指す。

## 2. 時間研究を通して生物と環境とのインターフェースを探り、未来の住空間の創成を目指す

生物時計とは、自律的なリズム発振機構であるが、外的時間に照応して調律するという特質を持つ生物現象である。この外部と内部の動的な照応が、数ある生命現象の中で、ユニークなものであり、ヒトが人工的な環境で生活する未来には、ヒトにとって快適とは何かを分子レベルで知る、重要な脳機能と考えられる。

## 3. クロノメタボリズムによる生物の時間の解明

現在我々は、CREST生命動態研究の「クロノメタボリズム：時間相の生物学」の研究を主導している。この研究では、時計遺伝子とそれにリンクする細胞代謝サイクルに着目し、上述の時間ネットワーク機構が、細胞増殖や分化、老化、ストレスにどのように応答するかという長時間相の生理機構を、分子と数理によって明らかにするプロジェクトである。このプロジェクトは、黒澤元（理化学研究所数理創造プログラム・研究員：計算科学）、今西未来（京都大学化学研究所・講師：蛋白質化学）、郡宏（東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授：計算科学）、富永恵子（大阪大学大学院生命機能研究科・准教授：神経科学）という多彩な研究者と共同で進めており、地球に住む生物が進化の未獲得し、細胞ひいては身体の代謝を多層的に支配している生体リズムの分子機構を明らかにし、「なぜ朝めざめ、夜眠くなるのか？」という疑問に全力で取り組んでいる。



## 主要論文

- Yamaguchi Y & Okamura H, Vasopressin signal inhibition in aged mice decreases mortality under chronic jet lag. *iScience* 5: 118-122, 2018.
- Fustin, JM et al. Two Ck1δ transcripts regulated by m6A methylation code for two antagonistic kinases in the control of the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:5980-5985, 2018.
- Chao H-W et al. Circadian clock regulates hepatic polyploidy by modulating Mkp1-Erk1/2 signaling pathway. *Nature Commun* 8: 2238, 2017.
- Yamaguchi Y et al. Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag. *Science* 342: 85-90, 2013.
- Fustin JM et al. RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock. *Cell* 155: 793-806, 2013.
- Doi M et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nature Med* 16: 67-74, 2010.
- Yamaguchi S et al. Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science* 302: 1408-1412, 2003.
- Matsuo T et al. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science* 302: 255-259, 2003.
- Shigeyoshi Y et al. Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell* 91: 1043-1053, 1997.