

1. 研究課題名：分子時計による体内リズムの統合機構の解明
2. 研究期間：平成 18 年度～平成 22 年度
3. 研究代表者：岡村 均（京都大学・大学院医学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

生体リズムは、35 億年前地球上に現れた生物が、地球の自転により起こる太陽エネルギーの昼夜変化に適応するため獲得した基本形質であり、ヒトにおいても生きるための時間の骨格をなす。言い換えれば、生体リズムを作り出す分子時計は、地球への太陽からの贈り物とも言え、快適な生活のための生命装置と言える。実際、分子時計の異常は従来から知られている睡眠異常、躁うつ病だけでなく、メタボリックシンドローム、骨粗鬆症、発癌との関連が注目されている。今回、分子時計のシグナルが、細胞内シグナル伝達から個体レベルまでどのように統合され、伝達されていくのか、その全貌を解明する。特に、体全体の時計を統括する視床下部にある視交叉上核、時間情報を神経シグナルからホルモンシグナルに変換する副腎、また各臓器における細胞時計の分子機構解明を、疾病の病態解明を見据え、遂行する。以下が具体的な研究項目である。1) 時計遺伝子 Per2 を中心とした転写機構の解明、2) 時計遺伝子が G 蛋白を介する細胞内シグナル伝達系を制御する分子機構の解明、3) 視交叉上核における新しい光テクノロジーによる細胞リズムの統合機構の解析、4) 視交叉上核から副腎を介する時間の伝達機構の解明、5) 末梢時計と生理機能・疾病との関連の追及。これらの生体リズムの分子レベルでの研究により、生命のリズムに沿った 21 世紀の近未来の生活や新しい医学を日本より発信する事を目指す。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

時計遺伝子の新しい転写抑制遺伝子 Flightless-I (FliI) を同定した。Per2 は直接 FliI に結合し、ヒストンを脱アセチル化することで時計遺伝子転写を抑制する。この FliI は、発達遅延、特徴的顔貌およびリズム異常を主徴とする染色体異常である Smith-Magenis 症候群の原因遺伝子としても注目される。また、視交叉上核の時計遺伝子発現の階層性を数理工学的、新規細胞活動測定法の考案、および遺伝子工学による細胞破壊法により追求した。視交叉上核は体内唯一の時計であり、また時計細胞の時間位相と空間位相の厳密な階層性はきわめてこの核に特徴的な性質であるという特異性を解明するため、視交叉上核に発現する遺伝子を *in situ hybridization* により網羅的に検討した。この検索により G \cdot の GTPase 活性を上げる RGS 蛋白質が同定され、このノックアウトマウス解析により当該 RGS がリズムの細胞間伝達に必須であることを明らかにした。さらに、視交叉上核からの時間シグナルにより支配される副腎における遺伝子類を全て同定し、現在、解析中である。また、視交叉上核からのアウトプットの一つとして消化管・呼吸器系に分布する迷走神経があることを明らかにした。迷走神経はアセチルコリン受容体を介し、局所の外分泌腺の分子時計を管理するが、喘息などの疾患メカニズムと分子時計の関連が注目される。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

当初の研究計画に沿って、各項目とも着実な研究の進展が見られる。すなわち、リズム中枢（視交叉上核）における mPer2 時計遺伝子の結合蛋白 flightless の同定とその制御の解明、リズム中枢に発現する GPCR 関連遺伝子の網羅的解析から RGS 蛋白の同定、およびリズム遺伝子発現の制御の解明などが順調に進んでいる。また、ルシフェラーゼ蛍光を利用した高感度ディテクターを利用して視交叉上核内におけるリズム発生部位の特定を完了している。一方、リズム中枢による抹消臓器機能リズム制御について、自律神経系、特に臓器に直接入力する迷走神経を介することを呼吸関連臓器をモデルに解析を進め、良好な結果が得られている。交感神経系を介する副腎・コルチールの日内リズム形成のメカニズムについても検討を行っている。加えて、リズム異常とさまざまな病態の関係などこの研究計画に関連する重要な新規課題が見いだされ、順調に成果が得られつつある。今後、研究代表者のプライオリティーの高い論文発表を期待する。