



「生体リズムの分子機構と疾患」

(平成 18～22 年度 特別推進研究 (課題番号: 18002016))

「分子時計による体内リズムの統合機構の解明」

所属 (当時)・氏名: 京都大学・薬学研究科 (研究院)・教授
岡村 均

1. 研究期間中の研究成果

・背景 (事象の初歩的な説明)

20 世紀末発見された哺乳類時計遺伝子により生体リズム研究は新しい時代に入り、初めの 10 年間で発振の分子機構が確立された。次の時代の本研究では、時計遺伝子の生理的役割と、その異常による疾病機構を解明する。

・研究内容及び成果の概要

時計中枢の視交叉上核 (SCN) での、G 蛋白質シグナル伝達がリズム発振に及ぼす影響の分子機構を解明した (Nature Com 2011)。肝臓の代謝、膀胱の排尿・蓄尿リズム機構を明らかにした (Nature Com 2012)。副腎ではアルドステロン生合成を担う時計に制御される新酵素を同定し、この時計異常が食塩感受性高血圧に至る機構を明らかにした (Nature Med 2010) (図 1)。

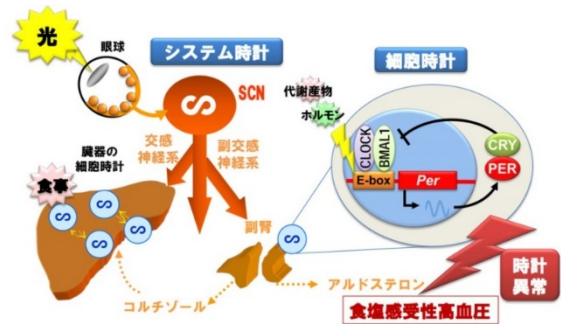


図 1 分子時計による体内リズムの統合機構と食塩感受性高血圧

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

細胞で生み出される時間は、組織、個体に張り巡らされた生体リズムネットワークで統合され、全ての階層で時が刻まれ、環境の外的時間に照応する (図 2)。リズム異常による疾病は、は多層のレベルでの異常で引き起こされる。

- ① メッセンジャーRNA の化学修飾により生理機能が生まれる事を発見した (Cell 2013)。アデノシンのメチル化 (m^6A) による生体リズムの周期の調節。
- ② 時差の分子機構をはじめて解明した (Science 2013)。バソプレッシン受容体 V1aV1b ダブルノックアウトマウスは、環境の明暗周期に即同期する世界で初めての時差の無いマウスで、SCN の神経機構が時差形成に決定的な重要性がある事を明らかにした。
- ③ 体内時計の中枢である SCN に発現する新規オーファン GPCR を発見した (Nature Com 2016)。Gpr176 は Gz と共役する初めての GPCR。GPR176 は SCN にて VIP-VIPR2 と競合的に作動する。

・波及効果

我々は 24 時間社会に生きており、シフトワークや長時間労働によるさまざまな健康障害が大きな問題となっている。生体リズムは細胞代謝と密接に関係しており、様々な生命機構に根源的な時間秩序を与えている。この分子機構の解明を通して疾病の新たな理解と治療法の開発を目指す。

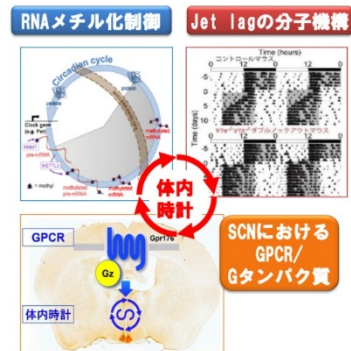


図 2 分子時計研究の展開