

第97回生命科学先端研究支援ユニット 学術セミナー

日時：2019年5月27日(月) 午後5時から

場所：杉谷キャンパス薬学部研究棟II 7階セミナー室8

講師：平山 順 先生 (公立小松大学保健医療学部・教授)

演題：「遺伝子改変ゼブラフィッシュを用いた体内時計の光制御に関する研究」

内容

体内時計は、睡眠や代謝といった多様な生理機能に観察される約24時間の周期変動を作り出す生体の恒常性維持機構です。「光を利用し、自然界の昼夜の変化に対し体内環境を最適化する」という重要な役割を担っています。この破綻は、睡眠障害や代謝異常といった様々な疾病を引き起こすことが明らかになっています。

体内時計は、生物個体の全身の各細胞に内在する日周性をもつ遺伝子発現のネガティブフィードバックループ(細胞時計)が基本単位です。複数の細胞時計が、外界の光刺激により組織内で同じ時刻に同調する(光同調)と体内時計が構築されます。従って、体内時計の形成機構を理解するためには、細胞時計の日周性形成と光同調の制御機構を解明することが必要です。

これまでの研究は、マウスおよびゼブラフィッシュを用いて、細胞時計の日周性形成における、細胞時計の標的遺伝子プロモーター上のクロマチンリモデリング調節¹⁾と翻訳後修飾を介した細胞時計構成因子の機能調節²⁾の機能を明らかにしています。また、細胞時計の日周性の形成機構は、ヒトを含む哺乳動物とゼブラフィッシュで共通であることを報告しています。

外環境に光同調するために、ヒトといった日中に活動する昼行性生物は細胞時計の時刻を前進させる一方で、マウスといった夜間に活動する夜行性生物は時刻を後退させます。すなわち、細胞時計の光同調の方向が昼行性生物と夜行性生物では逆です。この背景より、細胞時計の光同調の研究は、成果をヒト体内時計の理解につなげるために、昼行性かつヒトと共通の体内時計を有するゼブラフィッシュを用いて進めてきました。まず、ゼブラフィッシュ胚を用いた解析より、細胞時計の光同調の候補制御因子として、3つの光誘導型の細胞時計構成因子を見出しました。次に、ゲノム編集技術を用いて、これらの光誘導型分子をコードする遺伝子を全て破壊したTriple Knock Out(TKO)ゼブラフィッシュを作出し解析しました。その結果、光誘導型の細胞時計制御分子が、個体内の個々の細胞時計を光同調させ体内時計を形成させることが明らかになりました。さらに、TKO個体を用いた解析により、光誘導性の細胞時計制御分子が、エネルギー代謝を通じて行動量を制御することを示唆する結果を得ました³⁾。

本講演では、体内時計の生体の恒常性維持における重要性、ならびに体内時計の形成機構に関するこれまでの研究を紹介します。

<参考文献>

1)Hirayama J et al., *Nature* 405,1086-, 2007.

2)Uchida Y et al., *JBC* 287, 8318-, 2012.

3)Hirayama J et al., *Sci Rep* 9, 196, 2019.

◎問い合わせ先

田淵圭章 (遺伝子実験施設長)

メール：ytabu@cts.u-toyama.ac.jp



富山大学 研究推進機構 研究推進総合支援センター
生命科学先端研究支援ユニット