

<特集「サーカディアンリズム～Human Physiology への展開～」>

## 哺乳類の生体リズムの分子機構を求めて： 時計遺伝子の拓く新しい地平

岡 村 均\*

京都大学

### Searching the Molecular Mechanisms of Biological Clocks: Clock Genes Open New Dimensions of Biological Rhythms

Hitoshi Okamura

*Kyoto University*

生体リズム（生物リズム biological rhythms ともいう）の現象は、長らく神秘のヴェールにつつまれていました。どうして夜になると眠くなるのでしょうか？喘息はどうして明け方がひどくなるのでしょうか？毎日夜遅くまで働いて、土日にまとめて眠るような生活を続けて、高血圧やがんにならないのでしょうか？これらすべての疑問に答を与えてくれるかも知れないのが、時計遺伝子 *Period* の発見です。1984年にショウジョウバエで発見された時計遺伝子 *period* が、13年も経ってようやく1997年マウスとヒトで発見されました。筆者は、1981年に哺乳類の生体リズム中枢である視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus: SCN) の研究を開始しましたが、この時計遺伝子の発見から、その研究の発展までを身をもって経験いたしました。本稿では、京都府立医大で始まった研究が、生体リズムの分子機構の解明にどのように貢献したかを振り返りたいと思います。今回、執筆する機会をいただいた、八木田和弘教授には心

より感謝します。

### 時計遺伝子の拓く新しい地平

2017年のノーベル医学生理学賞は、約24時間周期の変動をつかさどる時計遺伝子を発見した、ジェフリー・ホール (Jeffrey C Hall) 博士、マイケル・ロスバッシュ (Michael Rosbash) 博士、マイケル・ヤング (Michael W Young) 博士の3氏のショウジョウバエの時計遺伝子 *period* の同定と、この遺伝子が周期的な時間を生み出す仕組みの解明に与えられました<sup>1)</sup>。この *Period* はハエでもマウスでも、昼と夜の発現量が数倍の違いをもって刻々と変動し、まさに時刻の司令塔でした。実際、この時計遺伝子の欠失は、行動リズムの消失や、リズム周期の延長、短縮などさまざまな病態を引き起こします。ヒトにおいても、*Period* 遺伝子の一塩基多型によりリズム周期が短縮する家系 (familial advanced sleep phase syndrome: FASPS) が見つかっています。この一連の生体リズムの研究の成果は、

令和3年7月13日受付 令和3年7月13日受理

\*連絡先 岡村 均 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町  
okamura.hitoshi.4u@kyoto-u.ac.jp  
doi:10.32206/jkpum.130.08.539

「ショウジョウバエから行動を規定する遺伝子を探す」というセイモア・ベンザー博士 (Seymour Benzer) が 1971 年に始めた変異原を与えて作出したミュータントから遺伝子を同定するというフォワード・ジェネティックスの夢が実現したと言えます<sup>2)</sup>。

実はこれだけでなく、時計遺伝子の発見は、従来の生体リズムの思考法のパラダイムを根底から変えるほどの大きな発見でした。それまで、ヒトを含む哺乳類では、SCN という脳の一部分だけが時計を持ち、それがほかの脳部位や身体の 24 時間リズムを引き起こすと考えられてきました。ところが、時計遺伝子はその脳部位にとどまらず、全脳・全身の細胞にリズムに発現していました。すなわち、時計遺伝子による時間装置は全身の細胞にあり (細胞時計)、生体リズムは全身の細胞で発現していたのです。

さらに DNA マイクロアレイ検索の結果、全身の細胞で、時を司るわずか数個の時計遺伝子が、全遺伝子の 5~10% にあたる数千もの遺伝子を周期的に発現させていることがわかりました。全身の 60 兆個もの細胞にあり、細胞の活動時刻を決定するこの時間装置は、細胞周期、糖質・脂質・核酸などのエネルギー代謝を時間オーダーで管理しています。そして、はるか古代に確立された単細胞生物での刻時機能が、多細胞生物のほとんどすべての細胞にも細胞時計として受け継がれていると考えられます。現在では、諸臓器を含む遺伝子発現から物質代謝まで全臓器の細胞時計が巨大な時間シンフォニーを奏でていると考えられています。

### 視交叉上核： リズムが湧き出す脳の装置

上に述べた現在のヒトの生体リズムの理解は、1997 年の哺乳類の時計遺伝子発見以降に示された実験事実に基づいています。実は、それまでは、ハエの研究とヒトの研究はほとんど繋がってはいませんでした。ハエの *period* 変異体検出と同じころ (1972 年)、哺乳類においても、大きな発見がありました。それは、直径 1 mm にも満たない視床下部の神経核である

SCN を破壊すると、哺乳類の行動リズムもホルモンリズムも全て消失したという報告です。以降、哺乳類の生体リズムの研究は、この神経核に集中して進みました。

私が生体リズムに出会ったのは、1981 年、京都府立医科大学第二解剖学教室 (井端泰彦教授) に助手として採用されたときです。当時は、「ペプチドの時代」といわれ、毎月のようにペプチドが次々と発見され、その都度新規ペプチド抗体を用いて、固定した組織切片上で免疫組織化学を行い、脳内分布を調べていました。当時の井端研には臨床各科から多くの大学院生が研究に来ており、精神科の川上富美郎先生とともに注目したのが脳腸ペプチド vasoactive intestinal peptide (VIP) です。VIP は SCN に密集して大量に存在しており、その周囲にはほとんど存在しません。VIP の形態学的な SCN への偏在は、この物質の生体リズムへの関与の可能性を示唆していました (この予測が正しいと証明されるのは、はるか先の、約 20 年後の 2002 年、VIP 受容体である VPAC2 のノックアウトマウスの概日リズムが消失しているという報告によってです<sup>3)</sup>)。

井端教授は SCN の VIP 細胞が、網膜から直接神経投射 (網膜視床下部路) を受けることを、電子顕微鏡レベルで明確に示されました。その研究を受け、私が、当時眼科の大学院生であった高橋幸男先生と取り組んだのは、眼からの光シグナルと VIP の関係を明らかにすることでした。その結果、眼からの光シグナルが無いと、免疫組織化学による VIP 染色性は増大すること、また、夜に採取した SCN の方が昼に採取した SCN よりも、VIP 染色性が増すことに気が付きました。要するに、SCN の VIP の日内リズムの可能性です。

しかし、この研究の遂行は大変困難なものになりました。なぜなら、通常の免疫組織化学は定性法であり、定量法ではないので、いくら染色性に差があると言っても、それだけでは変動を納得してもらえなかったからです。ペプチドの定量法としては既に radioimmunoassay (RIA) などが確立されてはいましたが、SCN は米粒

より小さい神経核です。しかも、SCN だけがリズムを示すので、この神経核だけを採取する必要があります。従って、既存の定量法を単純に適用することは非常に難しく、暗礁に乗り上げました。この微小な神経核の物質を定量するには、組織切片を利用した化学反応である組織化学を適用する以外はありませんでした。

私はこの限界を克服するため、逆に視交叉上核が小さいことを利用して、30 ミクロン厚の連続全切片の数十枚を同一チャンバーで反応させ、その染色値を画像解析し、総和し、1 SCN あたりの VIP 総和値を見れば、リズムが検出できると考えました。そのため、当時はまだ珍しかった画像解析用のプログラムを病理学教室（藤田哲也教授）の浜田新七先生にお願いして書いていただき、SCN あたりのポジティブピクセル数の総和を定量しました。その結果、明暗周期下での 4 時間ごとのサンプリングで、昼低く夜高い 24 時間リズムを検出しました。さらに、このリズムは、いつも暗い恒常暗条件で飼育した動物では、消失しました。光が SCN の VIP 染色性を下げます。

我々はこの手法で何度も再現性のある結果を得ましたので、自信をもって、日本の基礎・臨床の神経の研究者が広く集う、1984 年の日本神経科学会で発表しました。ところがその場で、高名な先生から次のような批評をいただきました。「神経伝達に関与する物質が、昼夜変動するなんてにわかには信じられません。物質の変動は、薬剤投与や脳障害を与えた時なら理解可能ですが、そういう操作はしていないのでしょうか。昼夜変動と言う生理学的な現象でしょう。そんなものが免疫組織化学の手法で解析可能なのですか。薬理などの先生と相談されてもっと定量的な手法で解析されたらどうでしょうか。」その通りである。この言葉は、トラウマのように私のその後の 20 年を縛るようになりました。この言葉で、すっかり意気消沈して、論文も書く気がせずそのままにしていますが、1986 年の 4 月号の *Science* 誌を見て驚きました。そこには、スティーブン・レパート (Steven Reppert) 博士が、同じ SCN にある

もう一つの主要ペプチドである *vasopressin* の mRNA が日内変動することを報告していたのです<sup>4)</sup>。この時、我々の結果が間違っていなかったと確信しました。遅ればせながら論文を出したのは、さらに数年後の 1989 年のことです<sup>5)</sup>。当時、私はフランスのリヨンに留学していましたが、留学先のミッシェル・ジュヴェ (Michel Jouvét) 教授の興味を引くことになり、彼らが後日得た RIA データが我々の *quantitative immunohistochemistry* と見事に一致していたことを嬉しく思いました。帰国後は、眼科の大学院生であった岡本庄之助先生とともに放射性同位元素を用いた *in situ hybridization* の連続切片を用いた、より定量性を増した画像解析法を確立し、VIP mRNA がペプチドより 2~4 時間先行して動くことを報告しました<sup>6)</sup>。この時、苦勞して確立した組織化学での単一 SCN での定量法が、後に大いに威力を発揮するとは、当時は想像もしていませんでした。

以上の VIP の解析を通し、生体にリズムがあることを強く実感し、さらに深く研究するために、生体リズム専門の研究室で学びたいと思うようになりました。ちょうどその時、SCN の離断実験で SCN だけがリズムを発振するという世界初の論文が出された、三菱化成生命科学研究所の井上慎一先生（後の山口大学教授）との共同研究の話が出てきたので、井端教授に出張を許可していただき、2 週間に一度、東京へ通いました。この共同研究は 1991 年から約一年続きましたが、私は、三菱化成で当時開発中のスライスカルチャー法の確立を補助し、*in situ hybridization* を教え、その間に、研究所の学生さんに、実際のマウスやラットの行動リズム研究の手ほどきを受けました。そのとき初めて、マウスやラットに明瞭な行動リズムがあることを観察しました。さらに、SCN を脳の外に取り出し、ガラススライド上で何カ月も培養でき、その培養液中に *vasopressin* が 24 時間周期で分泌されることを観察し、驚嘆しました<sup>7)</sup>。佐野豊教授と井端泰彦教授が導入され発展された、視床下部ニューロンが神経分泌を行うことを、しかもそれを 24 時間単位で行うことを実

感したのです。通常の脳機能の発現には、広い脳部位相互のシナプス結合が必須ですが、どうやら生体リズムは全く異なり、SCN という微小な神経核だけで生み出されるようです。このSCN の特殊性と独自性は、強く印象に残りました。

### 視交叉上核で 10 倍昼夜変動する Period との出会い：哺乳類と ショウジョウバエのリズム研究の結合

私が神戸大学に赴任したのは、阪神・淡路大震災直後の 1995 年春でした。ハーバーランドの高層階のレストランから目に入る、阪神高速が絶妙なカーブを描き走る風景は、これまで京都でしか暮らしていない私には初めて見るもので、始まりを意識させました。震災復興の工事は連日で、ダンプカーが走りまわる街が埃っぽかったことを覚えています。43 歳で教授に赴任し、定年までの 20 年間、何を研究テーマとして追いかけてゆこうかと、1 年間ほど、毎日教室の修復と雑巾がけをしながら自問していました。

研究はオリジナルでなければならぬというのは、フランス留学で得た最も根源的な教えです。でも、何処にオリジナルと言う金塊が眠っているのか、それは誰にも全く分かりません。そこで、これまでに自分が手掛けていて、当時はまだ注目されていなかった、生体リズムの中核である SCN だけを研究対象にすることにしました。そして、なぜ朝めざめ、夜眠くなるのか、その答えとなる物質を探し出すことを研究目標にしました。そのために、スタッフが自分の教室だけで哺乳類のリズム研究ができる設備、独自の器具の開発を目指しました。まず最初に、リズム研究で徹夜しなくて済むように、神戸大学医学部内に、「昼に明るい部屋」と「夜に明るい部屋」という昼夜逆転の飼育室を作り、昼でも夜の実験を行える実験室を設置しました。このような体制を整え、SCN での時間差の Subtraction-hybridization 法など独自の分子生物学的研究を開始しました。

その頃、Human Genome Project でゲノム解析をされていた、東京大学医科学研究所の榊佳

之教授、程肇先生（現 金沢大学教授）が、今では時計遺伝子であると判明している哺乳類 *Period* を探索されていました。ある日突然、程先生から、「ハエ *period* のホモログと思われるものが見つかった」と相談が来ました。それは面白い、仮に生体リズムと関係があるならば、SCN に有るか無いかを鍵になると考え、既に確立していた SCN の定量的 in situ hybridization の手法を用いて *period* ホモログ（後の *Per1* 遺伝子）の発現を検討しました<sup>8)</sup>。発現は、アイソトープで標識したプローブを用い、フィルムに感光させ検出するので反応は黒変します。はじめはただのゴミだと思ったのですが、昼に採取した個体だけ、確かに常にペアのドット（点）が見えました。このドットは、まさに第三脳室周辺にペアで存在する SCN が、大きさ 0.5 mm の小さい 2 つのドットとして見えていたのです。このようなことは、それまで全く経験がありませんでした。追試して再現性を見ても、毎回昼にあり、しかも夜は全くないので、これは間違いないと確信しました。その足で程先生に、「画期的な論文ができます。全長をクロニングしてください」と連絡したことを記憶しています。

この *period* ホモログは、まさにホール博士とロスバッシュ博士が観察した、ショウジョウバエの *period* と同じように、数倍も昼夜変動する遺伝子だったので。今回のノーベル賞受賞の要因の一つは、*period* 遺伝子の単離だけでなく、その昼夜の著明な発現の差から考え出された、時計遺伝子がネガティブ因子として自身の発現を抑制するという生物に共通するフィードバックモデル（Transcription Translation Feedback Loop: TTFL）の提唱にあります。何と、そのきっかけとなる、彼らが *period* の時間特異的な発現に気づいたのも、1988 年のハエ頭部の免疫組織化学の組織切片でした<sup>9)</sup>。

TTFL が記載された、1990 年の *Nature* の論文の前半は、RNase プロテクションアッセイによるショウジョウバエの 10 倍もの差で昼夜変動する遺伝子発現の定量的検出でした<sup>10)</sup>。つまり、ショウジョウバエの転写翻訳フィードバック

グループ TTFL の理論の基となる現象は、*period* の強いリズムだったので。我々が SCN で観察し定量した数倍にも及ぶ振幅を持つ哺乳類 *Period* 遺伝子の変動は (図 1)、まさに TTFL の哺乳類での存在を予感させました。我々が示した SCN の哺乳類 *Period* の定量的リズムは、ショウジョウバエとマウスの時計機構を、遺伝子だけでなくその発現原理についても結びつけるという貢献をしたのです。

SCN は、24 時間のリズムをつくるという機能だけではなく、そのリズムを外界の明暗周期に同調させるという機能もあります。重吉康史先生 (現近畿大学教授) は、放射性物質の内部標準を用いて定量性を増した SCN の組織化学法を使って、内的な振動だけでなく、外部環境に対するリズムの同調 (リセット) にも、*Per* がインダクションと言う急速な遺伝子発現で対応しているということを解明しました<sup>11)</sup>。夜には *Per1* がほとんど発現していませんが、夜に光を照射すると瞬時に *Per1* が昼の時間帯と同じレベルに発現することが分かったので。夜の時間でも光が当たると昼の状態に近づくのです。すなわち、夜間に光をあてると、夜

から昼に向かって時計の針が戻るとも言えます。これはハエでは全く報告されていない哺乳類独自の現象で、ここでも、定量的解析がポイントとなりました。

我々がこの研究を展開した 1997 年には、同時にいろいろなことが起こり、*Science* 誌が *Molecule of the year* に「時計遺伝子の発見」を選びました。*Per1* の発見の 4 カ月前、ジョセフ・タカハシ博士 (Joseph Takahashi) はベンザー博士がショウジョウバエで行った *forward genetics* をマウスに適用し行動リズムの障害された *Clock* 変異マウスを作出し、*Clock* 遺伝子のクローニングに成功しています。これが、マウスでの時計遺伝子第一号です。また、チェン・チ・リー博士 (Cheng Chi Lee) は、ヒト 17 番染色体の遺伝子解析から、我々とは別に独自に *Per1* 遺伝子を同定しています。これらの成果を見て、世界が動き出しました。何だ、哺乳類もハエも基本は同じ原理で駆動するのではないかと。この後 2~3 年で、他の哺乳類時計遺伝子についても、全てクローニングが終了しました。この時期には、アカパンカビ、シアノバクテリアでも時計遺伝子が解明され、全生物で

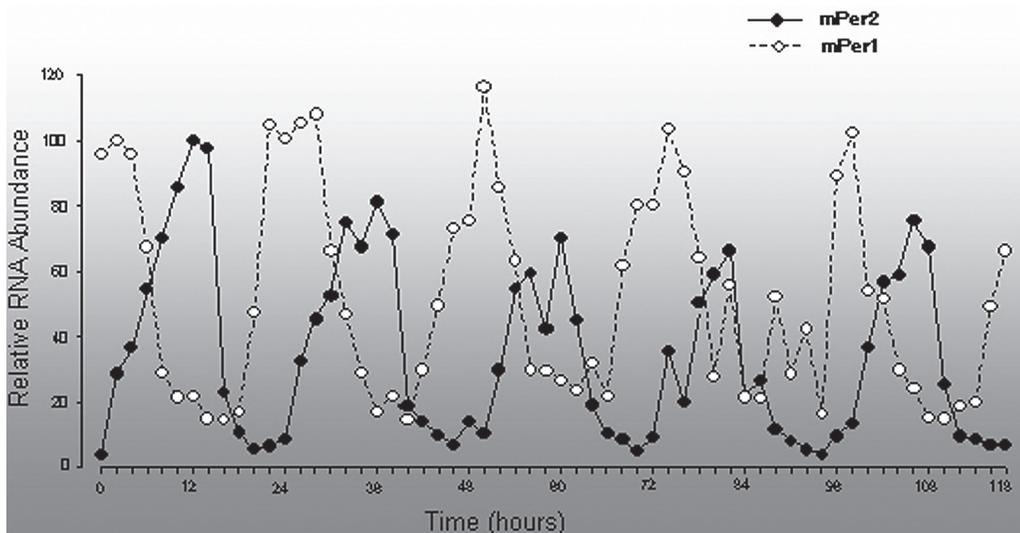


図 1 *Per1* mRNA, *Per2* mRNA のマウス視交叉上核での定量的 *in situ* hybridization 法による 24 時間リズムの検出。哺乳類 *Period* 遺伝子群は *Per1*, *Per2*, *Per3* の 3 種からなり、生体リズムに強く関与するのは *Per1*, *Per2* の 2 つである。

時計遺伝子がリズムを刻んでいることが確定しました。

遺伝子の発見をきっかけに、生物時計の研究は、全くそれまで予測もされなかった方向に発展することになります。スイスのウーリー・シブラー博士 (Ueli Schibler) らは、血清刺激で、線維芽細胞系の *Per1* 遺伝子がリズムを刻み始めることを明らかにしました<sup>12)</sup>。この画期的な発見は、リズムは SCN という一部の細胞に限局した特殊な現象ではなく、全身の細胞でも、その活動を制御する普遍的な現象であることを示しています。最近、シブラー博士が当時の研究を振り返った論説を出されていますが、我々の光による *Per1* 遺伝子の SCN での急速なインダクションの報告が発見のヒントになったとの記載があり<sup>13)</sup>、その意外な影響に驚いています。八木田和弘先生 (現京都府立医科大学教授) は、この線維芽細胞系を用いて、時計遺伝子が SCN でも線維芽細胞でも同じ TTFL 機構を用いてリズムを発振していることを明らかにしました<sup>14)</sup>。この研究で、時計遺伝子の形成する TTFL が、脳の SCN だけでなく約 60 兆個の細胞全てに発現しているということが分かったのです。

そこで次の課題が出てきます。本当に時計遺伝子が細胞内でリズムを刻むのなら、その様子をこの目で見てみたいと思いました。内匠透先生 (現神戸大学教授) が残りの哺乳類 *Per* 遺伝子群 (*Per2*, *Per3*) をクローニングした後、私は、世界で初めて単細胞レベルで 24 時間リズムをモニターできる方法の開発をいたしました。山口瞬先生 (現岐阜大学教授) を中心として、時計遺伝子のリズムを作るプロモーターに蛍光の元であるルシフェラーゼをつなぎ、時計の振動を発光リズムで見ることができずマウスを作りました。以前手掛けた SCN スライスカルチャーを応用し、極微弱光測定を行って顕微鏡の上で SCN のリズムを観察する装置を開発し、細胞レベルでの 24 時間リズムの可視化に初めて成功しました<sup>15)</sup>。また、実際、生きて動いているマウスの *Per1* 遺伝子のリズムも、マウスの SCN の直上に光ファイバーを入れて、その発光リズムを観察いたしました<sup>16)</sup>。不思議なこ

とに、時計はマウスもヒトも全て昼にピークを迎えるのです。昼行性と夜行性の差は中心となる時計の時刻の差では無く、例えば朝 6 時なら、その時刻を見て、昼行性動物は起きる時間だと知り、夜行性動物は寝る時間だと知る、もっと上位の脳内機構にあったのです。

## 生体リズムは 病気に関与しているのか？

生体リズムが存在と、そのメカニズムが分かったので、ようやくリズムが何をしているのが研究の対象となりました。すなわち、時計遺伝子に制御されて動く実行系の遺伝子の探索です。ただ、全遺伝子の約 1 割もの多数の遺伝子がリズムミックに変動しますので、医学的に重要な現象のみに絞ることをしました。2007 年神戸を離れ、京都大学に赴任した後、私が手掛け、生体リズムとの関係を物質レベルで明らかにしたのは、細胞分裂、高血圧、時差、排尿リズムと FASPS です。そのうち、疾病と関連の深い細胞分裂と高血圧について簡単に紹介します。

古くより、生体の細胞の増殖サイクルが約 1 日周期であることは、良く知られている有名な事実です。細胞の分裂・再生は、言うまでもなく生命の根幹ですが、生体リズムというこれも生命の原初からある現象が、全く関わりなく進行しているのか、それとも何らかの関連を持ち進行するのかは、非常に興味深いテーマと言えます。我々は、この関連を調べる実験系として、肝臓の再生系を用いることにしました。哺乳類の肝臓は部分切除後、再生増殖を行うことが知られている珍しい臓器です。切除後の、肝が再生する時期は、細胞周期と時計周期の両方が観察可能で、我々はこの時期を研究対象に選びました。その結果、肝細胞はほぼ一日中 *Wee1* という抑制性キナーゼで分裂が抑制されていますが、朝が来た時だけその抑制が解除され、細胞核の分裂が始まることを見出しました<sup>17)</sup>。さらに生体時計は、分裂の開始だけでなく、細胞核後の細胞質の分裂にも作用すること、細胞質の分裂では、親細胞と娘細胞の分岐点で *Erk1/2* キナーゼが活性化され細胞をブチンと切るの

すが、時計遺伝子 *Per* がこの活性化を促進することを明らかにしました。その結果、*Per* 遺伝子群がないマウスでは、細胞は切断されず分裂が失敗し、この失敗した核は後に癒合して大きくなり多倍体化細胞 *polypliodized cells* ができるのです<sup>18)</sup>。このように、生物にとって根源的に重要な M 期の初めから終わりまで時計遺伝子が強い影響力を持っていることがわかりました。この分裂が起こるタイミングは、夜行性動物の朝にあたり、昼行性のヒトでは深夜に相当します。正常細胞の細胞周期のタイミングの解明は、癌細胞に効果的で、正常細胞に副作用の少ない化学療法の間治療法の重要な論拠になっています。癌と言えば、生体リズムの異常により発癌頻度が上がるとする疫学的データが注目されています。時計遺伝子ノックアウトマウスでは、肝細胞癌の比率が上がるとも言われています。ただ、生体リズムは増殖のみでなく、アポトーシスや免疫などのレベルで発癌やその進展に関与するとも言われており、さらなる解明が期待されます。

最後に、高血圧とリズムとの関係を紹介しておきましょう。私が受けた昔の医学部の授業でも、ヒトに見られる日周変動がある代表的な生理現象と言えは血圧です。確かに、高血圧と *non-dipper* と呼ばれる昼夜の血圧変動が無いタイプは、循環器障害が伴いやすいのです。そこで、時計遺伝子の働きを知るには、血圧の変動が鍵になるに違いないと考え、リズムが消失した時計遺伝子 *Cry* の欠損マウスを用いて血圧の測定を行いました<sup>19)</sup>。確かに日周変動は消失しましたが、一日の平均値に違いはなく血圧も正常範囲内でした。しかし、このマウスに食塩負荷 (3% 食塩水) を与えて数日観察すると、一日中血圧の高い *non-dipper* タイプの高血圧を呈しました。ヒトの *non-dipper* のモデルになるのでしょうか。さらにこのマウスの解析を進めると、副腎から分泌される血圧制御ホルモン、アルドステロンの量が増加していました。数十あるアルドステロン産生に関わる酵素を副腎のマイクロアレイで検索した結果、*Cry* 遺伝子欠損マウスでは *Hsd3b6* (ヒト *HSD3B1* に相当)

が遺伝子発現だけでなく、タンパク質量、さらに酵素活性も過剰であることが判明しました。そこでこの酵素の阻害剤を投与すると、血中アルドステロンが下がり血圧が下がりました。また、血圧上昇は血中アルドステロン量が増加したためと考え、アルドステロンの拮抗剤投与を行うと、血圧も下がりました。以上の病態は、ヒトの *IHA* (特発性アルドステロン症) に類似していると考えており、現在、ヒトの病態との関連の解析を進めています。

## おわりに

こうして振り返りますと、私の研究の原点は京都府立医大の解剖学教室で開始した *VIP* の免疫組織化学でのリズムの観察であり、これをさらに発展・応用し時計遺伝子の発現振動を解析し、生理・病態へ展開したことで、体内時計研究に貢献できたのだとあらためて感じます。お世話になった皆様、ありがとうございました。

生体リズムはメタファーとして我々の精神世界に深く根付いています。神話や伝説では、夕べに沈んだ日は朝に再び上り、新しい生命となって現れます。ヒトが生まれ死に、流転するように、今活動している昼の後は、眠りや死の夜・闇・暗黒・魔の世界が訪れます。光と太陽は救いのメタファーです。時計遺伝子研究は、この神秘である生体リズムの実態とその作動原理を分子の言葉で説明する試みです。私は、現在、京都大学でサルが生体リズムを研究していますが、どうやら、この大脳皮質の発達した霊長類は、マウスやラットと違い、こころが *SCN* のリズムを強烈に動かすことができるようです。リズムの乱れは、癌や生活習慣病となって、我々に回ってくるのでしょうか。将来、人類が環境をほぼ完全にコントロールすることができれば、ヒトのリズムも無用の長物である時代が来るのでしょうか。私には、そんな時代は悪夢の始まりのように思えます。どのような未来になっても、生体リズムは地球がヒトに与えた最後の自然と考え、大切にしたいと思います。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) 岡村 均: 体内時計の分子メカニズム—2017年ノーベル生理学・医学賞によせて, 医学のあゆみ, 263: 968-971, 2017.
- 2) Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. Proc Natl Acad Sci USA. 8: 2112-2116, 1971.
- 3) Harmar AJ, Marston HM, Shen S, Spratt C, West KM, Sheward WJ, Morrison CF, Dorin JR, Piggins HD, Reubi JC, Kelly JS, Maywood ES, Hastings MH. The VPAC<sub>2</sub> receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei. Cell, 109: 497-508, 2002.
- 4) Uhl GR, Reppert SM. Suprachiasmatic nucleus vasopressin messenger RNA: circadian variation in normal and Brattleboro rats. Science, 232: 390-393, 1986.
- 5) Takahashi Y, Okamura H, Yanaihara N, Hamada S, Fujita S, Ibata Y. Vasoactive intestinal peptide immunoreactive neurons in the rat suprachiasmatic nucleus demonstrate diurnal variation. Brain Res, 497: 374-377, 1989.
- 6) Okamoto S, Okamura H, Miyake M, Takahashi Y, Takagi S, Akagi Y, Fukui K, Okamoto H, Ibata Y, A diurnal variation of vasoactive intestinal peptide (VIP) mRNA under a daily light-dark cycle in the rat suprachiasmatic nucleus. Histochemistry, 95: 525-528, 1991.
- 7) Tominaga K, Inouye SI, Okamura H. Organotypic slice culture of the rat suprachiasmatic nucleus: sustenance of cellular architecture and circadian rhythm. Neuroscience, 59: 1025-1042, 1994.
- 8) Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Fukuhara C, Ozawa R, Hirose M, Sakaki Y: Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila* period gene. Nature, 389: 512-516, 1997.
- 9) Siwicki KK, Eastman C, Petersen G, Rosbash M, Hall JC. Antibodies to the period gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. Neuron, 1: 141-150, 1988.
- 10) Hardin PE, Hall JC, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. Nature, 343: 536-540, 1990.
- 11) Shigeyoshi Y, Taguchi K, Yamamoto S, Takekida S, Yan L, Tei H, Moriya T, Shibata S, Loros JJ, Dunlap JC, Okamura H: Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. Cell, 91: 1043-1053, 1997.
- 12) Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. Cell, 93: 929-937, 1998.
- 13) Schibler U. Getting surprising answers to unasked questions. Cell, 169: 1162-1167, 2017.
- 14) Yagita K, Tamanini F, van Der Horst GT, Okamura H: Molecular mechanisms of the biological clock in cultured fibroblasts. Science, 292: 278-281, 2001.
- 15) Yamaguchi S, Isejima H, Matsuo T, Okura R, Yagita K, Kobayashi M, Okamura H: Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. Science, 302: 1408-1412, 2003.
- 16) Yamaguchi S, Kobayashi M, Mitsui S, Ishida Y, van der Horst GT, Suzuki M, Shibata S, Okamura H. View of a mouse clock gene ticking. Nature, 409: 684, 2001.
- 17) Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H: Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. Science, 302: 255-259, 2003.
- 18) Chao HW, Doi M, Fustin JM, Chen H, Murase K, Maeda Y, Hayashi H, Tanaka R, Sugawa M, Mizukuchi N, Yamaguchi Y, Yasunaga JI, Matsuoka M, Sakai M, Matsumoto M, Hamada S, Okamura H. Circadian clock regulates hepatic polyploidy by modulating Mkp1-Erk1/2 signaling pathway. Nat Commun, 8: 2238, 2017.
- 19) Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, Emoto N, Okuno Y, Tsujimoto G, Kanematsu A, Ogawa O, Todo T, Tsutsui K, van der Horst GTJ, Okamura H: Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. Nature Medicine, 16: 67-74, 2010.

## 著者プロフィール



岡村 均 Hitoshi Okamura

所属・職：京都大学・名誉教授

略 歴：1979年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1979年4月～19681年3月

国立岡山病院小児医療センター・研修医

1981年4月～1995年5月

京都府立医科大学第二解剖学教室 助手・講師・助教授

(1987年6月～1989年3月 フランス INSERM-U171&CNRS  
へ留学)

1995年6月～2008年3月

神戸大学医学部解剖学第二講座 (分子脳科学分野)・教授

2007年5月～2018年3月

京都大学大学院薬学研究科システムバイオロジー分野・教授

2020年4月～京都大学・名誉教授

専門分野：時間生物学

主な業績：1. Doi M, Shimatani H, Atobe Y, Murai I, Hayashi H, Takahashi Y, Fustin JM, Yamaguchi Y, Kiyonari

H, Koike N, Yagita K, Lee C, Abe M, Sakimura K, Okamura H, Non-coding cis-regulatory element E-box of Period2 is essential for daily maintenance of organismal locomotor activity and body temperature rhythmicity. *Nature Commun*, **10**: 2563, 2019.2. Fustin JM, Kojima R, Itoh K, Chang H-Y, Shiqi Y, Zhuang B, Oji A, Gibo S, Narasimamurthy R, Virshup D, Kurosawa G, Doi M, Manabe I, Ishihama Y, Ikawa M, Okamura H, Two Ck1 $\delta$  transcripts regulated by m6A methylation code for two antagonistic kinases in the control of the circadian clock. *PNAS*, **115**: 5980-5985, 2018.3. Chao HW, Doi M, Fustin JM, Chen H, Murase K, Maeda Y, Hayashi H, Tanaka R, Sugawa M, Mizukuchi N, Yamaguchi Y, Yasunaga J, Matsuoka M, Sakai M, Matsumoto M, Hamada S, Okamura H: Circadian clock regulates hepatic polyploidy by modulating Mkp1-Erk1/2 signalling pathway. *Nature Commun*, **8**: 2238, 2017.4. Yamaguchi Y, Suzuki T, Mizoro Y, Kori H, Okada K, Chen Y, Fustin JM, Yamazaki F, Mizuguchi N, Zhang J, Dong X, Tsujimoto G, Okuno Y, Doi M, Okamura H. Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag. *Science*, **342**: 85-90, 2013.5. Fustin JM, Doi M, Yamaguchi Y, Hayashi H, Nishimura S, Yoshida M, Isagawa T, Suimye-Morioka M, Kakeya H, Manabe I, Okamura H. RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock. *Cell*, **155**: 793-806, 2013.6. Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, Emoto N, Okuno Y, Tsujimoto G, Kanematsu A, Ogawa O, Todo T, Tsutsui K, van der Horst GTJ, Okamura H: Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nature Medicine*, **16**: 67-74, 2010.7. Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, Tsujimoto G, Okamura H: Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab*, **2**: 297-307, 2005.8. Yamaguchi S, Isejima H, Matsuo T, Okura R, Yagita K, Kobayashi M, Okamura H: Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science*, **302**: 1408-1412, 2003.9. Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H: Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science*, **302**: 255-259, 2003.10. Yamaguchi S, Kobayashi M, Mitsui S, Ishida Y, van der Horst GT, Suzuki M, Shibata S, Okamura H: View of a mouse clock gene ticking. *Nature*, **409**: 684, 2001.11. Yagita K, Tamanini F, van Der Horst GT, Okamura H: Molecular mechanisms of the biological clock in cultured fibroblasts. *Science*, **292**: 278-281, 2001.12. Okamura H, Miyake S, Sumi Y, Yamaguchi S, Yasui A, Muijtjens M, Hoeijmakers JH, van der Horst GT: Photic induction of mPer1 and mPer2 in cry-deficient mice lacking a biological clock. *Science*, **286**: 2531-2534, 1999.13. Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Fukuhara C, Ozawa R, Hirose M, Sakaki Y: Circadian oscillation of a mammalian homologue of the Drosophila period gene. *Nature*, **389**: 512-516, 1997.14. Shigeyoshi Y, Taguchi K, Yamamoto S, Takekida S, Yan L, Tei H, Moriya T, Shibata S, Loros JJ, Dunlap JC, Okamura H: Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell*, **91**: 1043-1053, 1997.

受賞歴：1999年7月塚原伸晃記念賞 2001年2月井上學術賞 2003年11月日本医師会医学賞

2004年10月井植記念賞 2007年4月紫綬褒章 2009年5月Aschoff-Ruler Prize

2016年2月東レ科学技術賞