

2022年4月18日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点
2021年度共同研究報告書

京都大学ウイルス・再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）
所属：京都府立医科大学
職名：教授
氏名：八木田和弘

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題：細胞分化と共役する概日時計の組織形成における意義
2. ウイルス・再生医科学研究所共同研究者： 近藤 玄
3. 研究期間：2021年4月1日～2022年3月31日

4. 研究経過及び研究成果：

申請者はこれまで、哺乳類の概日時計が中枢組織である視交叉上核のみならず、線維芽細胞などの細胞レベルにも存在することを明らかにし、細胞時計の概念確立に貢献した (Yagita et al, Science, 2001)。その後、全身の細胞に広く概日時計が備わっている意味について検討を重ね、細胞レベルの概日時計が細胞分化と共役することを世界で初めて明らかにした (Yagita et al, PNAS, 2010; PNAS, 2014)。さらに、細胞分化と共役した概日時計の成立メカニズムがマウスの個体発生においても重要な役割を果たしていることを明らかにし、細胞の普遍的生理機能としての概日時計に新たな視点をもたらした (PNAS, 2017)。また、ある種の腫瘍組織では、概日時計が障害されることを見出し、そのメカニズムが細胞分化と共役する概日時計形成機構と共通することを示唆した (Genes Cells, 2018)。これらの成果を受け、本共同研究では細胞分化と共役する概日時計の組織形成における意義について、特に、発生プロセスに焦点を当て概日時計の形成と発生制御との関連について解析した。

その結果、概日時計振動が抑制されている発生初期において、その概日時計抑制機構の生物学的意義について検討を進めた結果、概日時計の鍵転写因子である CLOCK/BMAL1 複合体の機能抑制が正常な体節形成制御に必須であることが示唆された (PNAS 2022)。これらのことから、従来、概日時計は、個体機能及び細胞機能の恒常性を維持することがその存在意義であると考えられてきたが、個体発生プロセスにおいては正常な形態形成制御との関連で、概日時計の抑制が必須である可能性が見えてきた。

5. 研究成果の公表

- ・ 発表論文リスト

Umemura Y, Koike N, Tsuchiya Y, Watanabe H, Kondoh G, Kageyama R, Yagita K, Circadian key components CLOCK/BMAL1 interferes with segmentation clock in mouse embryonic organoids., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 119, e2114083119, 2022

- ・ 学会発表

1: Yagita K., Circadian Rhythm Disorders: Chronic circadian misalignment-induced pathophysiology., 5th Asian Forum on Chronobiology, Kaifeng (Online), July 18, 2021 (シンポジスト招待講演)

2: Umemura Y, Koike N, Tsuchiya Y, Watanabe H, Kondoh G, Kageyama R, Yagita K. Circadian key component CLOCK/BMAL1 interferes with segmentation clock in mouse embryonic organoids. 85th Cold Spring Harbor Laboratory Symposium on Quantitative Biology, Biological Time Keeping, Online, June 1 - 5, 2021. (ポスター)

- ・ 特許取得

該当なし