

メチル化と体内時計が生命誕生以来の密な関係にあることを発見

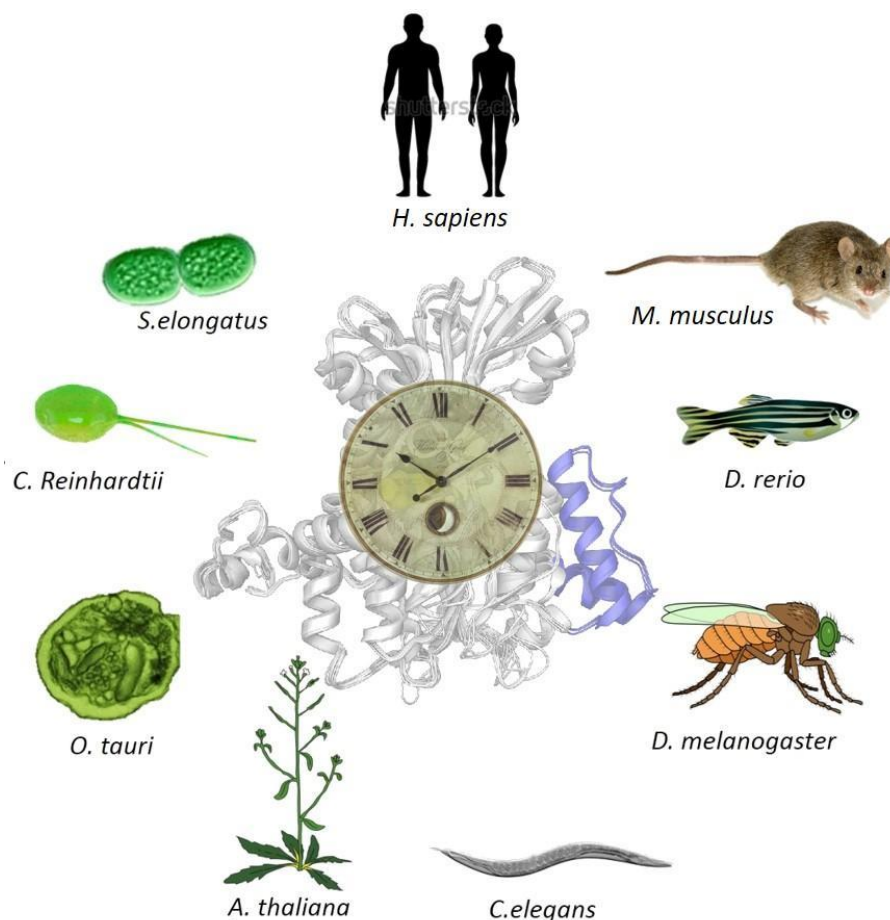
—生命の起源に学ぶヒト障害の新治療法—

概要

京都大学薬学研究科の Jean-Michel Fustin 准教授、岡村均名誉教授らの研究グループは、世界 10 施設の研究者とともに、メチル化反応と体内時計の生命誕生以来の密接な関係を発見しました。細菌からヒトまで、25 億年以上の進化を隔てても保存されていたのです。さらに、本研究成果をヒト疾病治療に応用したところ、細菌独自のメチル化関連酵素の導入にて、ヒト細胞の代謝異常を矯正することに成功しました。

私たちの体の中では、無数の生化学反応が起こっています。その複雑なシステムを調節するため、細胞はメチル化（標的分子へのメチル基の付加）という、重要な調節機構を進化させてきました。メチル化の欠乏は、食生活や先天異常だけでなく、癌、アテローム性動脈硬化症、先天異常、老化、糖尿病、肝疾患など多くの疾病で局所的に起こる可能性が示唆されています。今回、進化の初期からメチル化反応と生体リズムは密接な関係を保って進化することを利用し、ヒト細胞でのメチル化反応の低下を、細菌が独自に持つ酵素により再プログラミングすることで、メチル化の欠乏が防止できることが明らかとなりました。

本研究成果は、2020 年 5 月 6 日に国際学術誌「Communications Biology」オンライン版に掲載されました。



1. 背景

2013 年に、Fustin と岡村らは、マウスとヒトの細胞を用いて、メチル化反応の薬理学的障害が体内時計の周期を延長することを発見し、マウスでは個体レベルでもこの関係を証明しました。メチル代謝と体内時計は、両者ともバクテリアから人間までの多くの生物に見られる非常に古いメカニズムであるため、2つの間のリンクも進化の初めから存在した普遍的な現象ではないかと考えました。

2. 研究手法・成果

本進化生物学を用いた研究では、ヒト、動物、植物から細菌に至るまで、地上に存在する様々な種（人間、マウス、魚、ハエ、線虫、植物、藻類、シアノバクテリア）における、生体リズムを測定しました。これらから採取した細胞、組織の体内リズムの測定には、専門的な特殊な技術が必要です。そのため、各生物における数多くの世界各地の指導的研究者に、参加を呼び掛けたところ、幸い 10 施設もの研究グループが、今回のプロジェクトに参加していただくことになりました。この結果、非常に信頼性の高いデータを得ることができ、全生物に普遍的に認められるメチル化と体内時計の強い絆を発見することができました。

生物リズムは生物発光を用いて、時計遺伝子のリズムを定量的に測定しました。また、マウスとヒトの細胞での細菌のタンパク質の発現には、分子クローニング技術を用いました。

今回発見したのは、次の 2 点です。

- 1) 25 億年の進化を隔てても、メチル化反応と体内時計の密接な関係は保持されていることを発見しました。
- 2) 細菌の酵素を用いて、異常になった哺乳類のメチルサイクルを、再プログラミングすることに成功しました。これにより、ヒトの癌、糖尿病、肝疾患など多くの疾患で観察されるメチル化の欠乏が防止されます。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、細菌からヒトまでメチル化反応が生体リズムに強固にリンクしていることが分かりました。この進化生物学的研究考察から、多くの病気で観察されるメチル化欠乏を治療する、全く新しい治療法を提案するに至りました。すなわち、細菌の酵素を哺乳類の細胞に導入することでメチル化欠乏を防止するという手法です。

進化生物学は、きわめて魅力的な学問だと思います。ヒトは、何から、また、どのように進化したのでしょうか？ヒトの細胞はどの程度、細菌と似ているのでしょうか？身体の中で今進行中の実に多彩な生化学反応の起源は何でしょうか？進化について知ることは、私たちは何であり、またどこから来て何処に行こうとしているのかを探るのに役立つと思います。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、主として、下記の研究機関、助成金の支援を受けて行われました。

- 文部科学省 科研費（研究課題番号 26116713; 17H06401; 26870283; 15H01843; 18H04015）
- 文部科学省 科学技術振興機構（JST）CREST 研究課題番号 JPMJCR14W3

2019 年度から 2020 年度まで設置された分子代謝学分野にて、薬学研究科学生である Shiqi Ye, 福本和樹, 山野真由, 小島莉果が本研究に参加しました。活動の場を提供して下さった京都大学薬学研究科に深謝します。

また本研究は、京都大学薬学研究科 Christin Rakers 特定講師、同薬学研究科システムケモセラピー制御分子学分野 金子賢介博士、掛谷秀昭教授、京都大学ウイルス再生医学研究所 吉岡-小林久美子院生、影山龍一郎教授、名古屋大学遺伝子実験施設 松尾拓也講師、ミュンヘン大学 Ralf Stanewsky 教授、エジンバラ大学 Gerben van Ooijen 教授、ロンドン大学 David Whitmore 教授、バンデルビルト大学 Carl Hirschie Johnson

教授、キルメス大学 Diego A. Golombek 教授、トロント小児病院 Lynne Howell 教授の研究協力の下に行われました。内外諸施設の研究者の方々の卓越した研究協力に感謝いたします。

<研究者のコメント>

単一の細菌タンパク質が、ヒト細胞のメチル化欠乏を完全に防止できるという事実は、本当に驚くべきことでした。この細菌タンパク質は、メチル化欠乏による体内リズムの障害を防止するだけでなく、細胞の成長と生存も保護することができました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Methylation deficiency disrupts biological rhythms from bacteria to humans

(メチル化欠乏は生体リズムを細菌からヒトまで障害する)

著 者： Jean-Michel Fustin^{*}, Shiqi Ye^{*}, Christin Rakers, Kensuke Kaneko, Kazuki Fukumoto, Mayu Yamano, Marijke Versteven, Ellen Grünwald, Samantha J. Cargill, T. Katherine Tamai, Yao Xu, Maria Luísa Jabbur, Rika Kojima, Melisa L. Lamberti, Kumiko Yoshioka-Kobayashi, David Whitmore, Ryoichiro Kageyama, Takuya Matsuo, Ralf Stanewsky, Diego A. Golombek, Carl Hirschie Johnson, Hideaki Kakeya, Gerben van Ooijen, Hitoshi Okamura[#]

^{*}同等貢献著者, [#]責任著者

掲 載 誌： Communications Biology

掲載日： 2020 年 5 月 6 日 (英国時間)

DOI： <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0942-0>