

## 研究室紹介

浜田 俊幸<sup>✉</sup>

国際医療福祉大学 薬学部 年齢軸生命機能解析学分野

国際医療福祉大学で研究室を立ち上げてから約 3 年が経ち、体内時計を中心とした研究がようやく軌道にのり始めました。現在の研究室の状況等につきまして紹介させていただこうと思います。

国際医療福祉大学は医療福祉の専門家を育成する総合大学です。薬学部は栃木県の大田原キャンパスと昨年開校した福岡の大川キャンパスがあります。当研究室は大田原キャンパスにあります。大田原は栃木県の県北に位置し、那須野が原の扇状地であり多くの湧水地があります。水がキレイなことからキャンパス近くには大手製薬会社もあります。市の中央を流れる那珂川や八溝山系の里山など大変自然豊かで、環境省が行っていた全国星空継続観察では4度も全国1位に選ばれたこともあり都会にはない昼夜の明暗がはっきりした環境です。

当研究室は、基礎医学研究センターにあります。研究室立ち上げには同センターの飯島典夫教授、山口剛士助教に随分とご尽力いただき感謝しております(写真 1)。飯島教授、山口助教はラットをもちいて麻酔と体内時計機構の研究をなさっていて当研究室と共同研究をしています。これから、国際医療福祉大学内だけで歯類体内時計研究をもりあげていこうとして

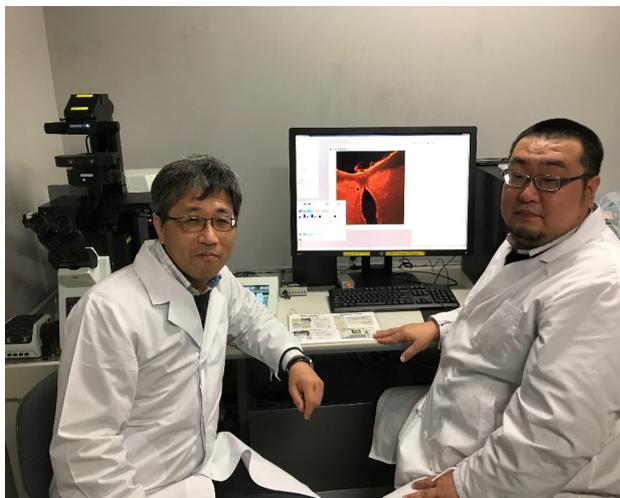


写真 1 医学総合研究センター 飯島典夫教授 (左) と山口剛士助教 (右)

いるところです。現在の研究室メンバーは学術研究員 1 名、6 年生 6 名、5 年生 6 名です (写真 2)。前職の北海道大学で立ち上げた行動解析・遺伝子発現解析システムをセットアップし、現在解析を進めています。

当研究室は、哺乳類の遺伝子発現から行動解析まで様々な生理現象を継時・統括的に解することを目指しています。継時変化を伴った統括的な生理現象を捕らえ解析することは、まだ解明されていない生命現象の理解に役立つと思われます。ひいては、長期的生理現象の継時変化が引き起こすと考えられる疾患発症機構解明や疾患発症の予防への寄与が期待できます。

様々な生理現象を具に捉えるためには、一個体を継続的に観察・解析できることが理想的と考え、これまでに一個体の活動量と遺伝子発現の両方を月単位で計測できる機器を開発して来ました。体内時計遺伝子発現は昼夜によって発現量が変化することがよく知られていますので、生命現象の継時変化を捕らえるスタンダードとして最適で、我々の開発した機器はその微弱な変化量を長期的に計測することが出来ます。できるだけストレスを取り除いた状況で生理現象を測定したいと考え、実験には全て自由行動下のマウスを用いています。

具体的には、時計遺伝子発光マウスを EM-CCD カメラでステレオ撮影し、イメージング技術を駆使した画像解析して、一個体の自由行動活動量と遺伝子発現の両方を月単位で計測しました。その結果、体内時計の内的脱同調現象を定量的に遺伝子レベルで可視化することが出来ました<sup>1</sup>。この計測器は、前職の北海道大学在籍中に本間研一教授、本間さと教授、白土博樹教授、石川正純教授にご教示いただきながら作製したものです。この発光イメージング計測器は、蛍光イメージングとは異なり超微弱な発光の増減を捕えるため測定器の遮光性が非常に重要です。測定に使用した暗ボックスは(株)中村サービス(札幌市)と共同研究で開発し、現在は(株)中村サービスがこの遮光飼育計測ボックスを販売しています。サーカディアンリズム

✉ newyorktoshi@gmail.com

ムのような微弱な増減発光計測にはこの遮光飼育計測ボックスは最適です。現在はこの測定結果を踏まえ、さらに発展させるべく継時的遺伝子発現変化と関連付けたマウスの3次元行動解析のアルゴリズムを構築中です。この解析により生理現象をより統括的に捉えることができると期待しています。

遺伝子発現から行動解析まで様々な生理現象を統括的に捉えるには、生体深部についても測定する必要があると考え、体内時計の中核組織と複数の末梢組織にセンサーを留置する実験も行なっています。センサーは独自に作製したものと超高感度な光電子増倍管センサーの2種類を使用しています。これらのセンサーを用いて現在、一個体の複数部位の遺伝子発現量変化とその自由行動活動量を同時に長期間計測することに成功しています<sup>2,3</sup>。これまでに、体内時計遺伝子の周期的発現は、体内時計中核部位の視交叉上核、大脳皮質、嗅球、肝臓、皮膚で安定して継続的にリアルタイム計測できています。この測定のセットアップ時には早稲田大学柴田重信教授に支援いただきまして感謝しております。薬学部に所属していることもあり、代謝疾患や精神・行動障害を誘発する薬物投与などの薬理学的アプローチも取り入れ薬物投与とその作用がもたらす体内時計の乱れの継時変化を捉えるべく解析も行っています。

私はこれまで時間を軸にした生命現象研究に携わって来ました。高等生物は、一生涯のうちで単なる24時間の周期的な生命活動変化を繰り返しているわけではなく、不可逆的かつ進行性の変化を伴っています。私は、年齢依存的に翻訳レベルで不可逆的に血液恒常性維持機構が長い期間を経て変化していることを見出しました<sup>4</sup>。すなわち、生命は個体の中で時間・年齢軸に沿って極めてダイナミックで精巧な制御のもとに生起する反応ネットワークの総体であると言

えます<sup>5</sup>。当研究室では、体内時計研究をベースとした長期的計測可能なシステムを構築してきました。これからは、24時間周期の積み重ねと年齢依存的な進行性の変化には相関関係が存在するのか、年齢という長い時間を軸とした生命現象の解明、ひいては加齢により増加する疾患機構解明に尽力したいと考え、研究室名を年齢軸生命機能解析学分野としました。興味のある方は研究室ホームページ (<https://hamada-lab.amebaownd.com/>) をみて頂ければ幸いです。

## 参考文献

1. Hamada, T. *et al.* *In vivo* imaging of clock gene expression in multiple tissues of freely moving mice. *Nat. Commun.* **7**, 11705 (2016).
2. Ito, R. *et al.* Mouse *period1* gene expression recording from olfactory bulb under free moving conditions with a portable optic fibre device. *Luminescence* **35**, 1248-1253 (2020).
3. Hamada, K. *et al.* Double recording system of *Period1* gene expression rhythm in the olfactory bulb and liver in freely moving mouse. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **529**, 898-903 (2020).
4. Hamada, T., Kurachi, S., Kurachi, K. Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A3 is the Liver Nuclear Protein Binding to Age Related Increase Element RNA of the Factor IX Gene. *PLoS ONE* **5**, e12971 (2010).
5. Kurachi, S., Deyashiki, Y., Takeshita, J., Kurachi, K. Genetic mechanisms of age regulation of human blood coagulation factor IX. *Science* **285**, 739-743 (1999).



写真2 研究室メンバー