

「哺乳類体内時計の脳内制御機構に関する研究」

平成13年度予算額： 億円(1.7億円)

研究管理統括者：岡村 均(神戸大学医学部) 他8機関

研究の概要・目標

1 何をを目指しているのか
哺乳類の生体リズムを解明するために、体内時計の発振から同調・出力機構を解明する。

第I期の目標：

●発振に関連すると考えられる時計遺伝子をすべて発見する。

第II期の目標：

●各脳部位への同調・出力機構を解明する。

2 何を研究しているのか
時計の振りに当たる細胞内での発振、時刻合わせ機構に当たる同調機構、表示板に当たる出力機構を分子レベルから解析する研究。

3 何が新しいのか
突然変異を起こさせてリズム異常をスクリーニングし時計遺伝子を見つける従来の方法より効率よく哺乳類の遺伝子を見つけるために、遺伝子発現の時間的経過を解析することにより、時計遺伝子を見つけていこうとすることが新しい。

時計遺伝子：体内時計を構成する遺伝子で、変異するとリズムが狂うもしくはなくなる。

諸外国等の現状

1 現状及び我が国の水準

体内時計の発振の機構については、ショウジョウバエの時計遺伝子を6個発見し、かつ、振動遺伝子の自己フィードバック制御についても証明した米国がリードしているが、哺乳類については、現在までに時計遺伝子が8個発見され、日本では、そのうち3個を発見し、また、残り5個のうち3個の論文投稿も同時期の状況であり、日本と米国で競っている。

振動遺伝子：体内時計の振動を作る中心の時計遺伝子。この遺伝子の自己フィードバック制御により周期を作る。ショウジョウバエでは1個、哺乳類では3個発見されている。
自己フィードバック制御：時計遺伝子自身の産物であるタンパク質等がその遺伝子の発現を自己制御する。

研究進展・成果がもたらす利点

1 世界との水準の関係

より早く遺伝子の機能を解明することにより、生体リズムの解明に関して、世界に競り勝つことが期待できる。

2 波及効果

生体リズムの仕組みが解明されることにより、リズム異常によるうつ病や睡眠障害に対する予防や治療の研究、及び時間薬理学的な治療への応用等の波及効果が期待される。

哺乳類体内時計の脳内制御機構に関する研究

研究管理統括者:岡村 均(神戸大学医学部)

細胞内の時計の解明

時計の発振についての解明

時計遺伝子の発振に関する研究

神戸大学

矢内原研究所

時計発振のモデル動物での検証

山口大学

リズムモニター系の開発

神戸大学

時計の同調機構についての解明

光情報から時計に至る伝達機構の研究

早稲田大学

新規光情報伝達因子の研究

東北工業大学

時計出力機構の解明

時計から他の脳部位に至る伝達機構の研究

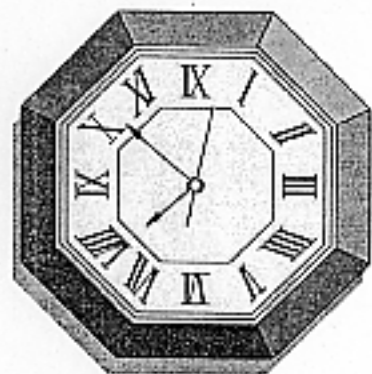
早稲田大学

生体での時計出力機構の研究

浜松医科大学

培養系での時計出力機構の研究

聖マリアンナ医科大学



哺乳類の生体リズム(概日リズム)の解明

人工生物時計の作成

神戸大学

時間薬理学的な治療への応用

第 I 期研究における所用経費

「哺乳類体内時計の脳内制御機構に関する研究」

研究項目	担当機関等	研究担当者	西川経費 [単位: 千円]
1. 時計遺伝子の発現制御に関する研究			340,889
(1) 哺乳類時計遺伝子の転写制御に関する研究	神戸大学医学部	山口 綱	95,784
(2) 時計遺伝子の核移行と時計フィードバックループに関する研究	神戸大学医学部	山口 綱	33,784
(3) 時計遺伝子間の分子結合に関する研究	(株) 矢内原研究所	矢内原 昇	18,274
(4) 時計遺伝子のノックアウトマウス・トランスジェニックマウスの行動解析に関する研究	山口大学理学部	井上 徹一	28,914
(5) 高感度フォトニクス・デバイスを利用した細胞レベルでのリズムモニター系の開発に関する研究	神戸大学医学部	山口 綱・ 小林 正樹	152,058
(6) 時間軸での遺伝子マッピングによる時計シグナル伝達機構の解析	大阪大学制御工学センター	大久保 公策	12,075
2. 時計発達の環境同期への同調機構に関する研究			81,783
(1) 光情報受容から時計遺伝子に至る経路に関する研究	早稲田大学人間科学部	柴田 重信	59,323
(2) 新規光情報伝達因子に関する研究	東北工業大学工学部	安井 明	22,460
3. 時計出力機構の研究			58,908
(1) 視交叉上核細胞内での時計出力機構に関する研究	早稲田大学人間科学部	柴田 重信	10,120
(2) 生体内埋込みマイクロダイアリスプローブによる生体での時計出力機構に関する研究	浜松医科大学	中原 大一郎	29,306
(3) 網膜培養系の時計機構に関する研究	聖マリアンナ医科大学	飯塚 雅之	19,572
4. 生体時間とバイオクロック(人工生物時計)に関する研究	神戸大学医学部	山口 綱	2,721
5. 研究管理	神戸大学医学部		35,949
合 計			521,340

研究成果公表等の状況<課題全体>

課題名 (研究代表者) : 哺乳類体内時計の脳内発振機構に関する研究 (岡村均)

[研究成果発表等]

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	7 (0) 件	59 (3) 件	161 (23) 件	227 (26) 件
国外	118 (20) 件	6 (3) 件	39 (16) 件	163 (39) 件
合計	125 (20) 件	65 (6) 件	200 (39) 件	390 (65) 件

() 内は投稿中のもので内数

[特許出願等] 2件 (国内 2件)

1) 特許出願番号 : 特願 2000-213334

発明の名称 : ピリオド1 遺伝子のプロモーターを含む DNA、及び該 DNA
が導入された非ヒト哺乳動物、並びに遺伝子発現量の観測システム、
及び遺伝子発現法の観察方法

発明完成の日時 : 平成12年7月13日

2) 特許出願番号 : 特願 2000-137784

発明の名称 : 概日リズム調整剤

提出日 : 平成12年5月10日

[受賞等] 3件 (国内 3件、国外 0件)

平成11年7月 第13回塚原仲晃記念賞

受賞者 : 岡村均

平成13年1月 第17回井上學術賞

受賞者 : 岡村均

平成13年3月 (財) トーキン科学技術振興財団第11回研究奨励賞

受賞者 : 小林正樹

[主要雑誌への研究成果発表]

Impact Factor 15 以上の雑誌

Journal	Impact Factor	(1) 時計遺伝子の発現制御	(2) 時計発振の同調機構	(3) 時計発振の出力機構	論文数 合計	Impact Factor 合計
Nature	28.83	1	1		2	57.66
Science	24.39	2			2	48.78
Genes & Develop.	19.07	2			2	38.14
小合計		5	1	0	6	144.58

Impact Factor 7-15 の雑誌

Journal	Impact Factor	(1) 時計遺伝子の発現制御	(2) 時計発振の同調機構	(3) 時計発振の出力機構	論文数 合計	Impact Factor 合計
Mol Cell Biol	9.57	1			1	9.57
Circulation	9.17	1			1	9.17
J. Neurosci.	8.40	1	2	1	4	33.60
Cancer Res.	8.37		1		1	8.37
Current Biology	7.86	2			2	15.72
Genome Res.	7.71	2			2	15.42
Front. Neuroendocri.	7.25	1			1	7.25
小合計		8	3	1	12	99.10

Impact Factor 3-7 の雑誌

Journal	Impact Factor	(1) 時計遺伝子の発現制御	(2) 時計発振の同調機構	(3) 時計発振の出力機構	論文数合計	Impact Factor 合計
J. Mol. Biol.	5.80		1		1	5.80
Mol. Pharmacol.	5.43		2		2	10.86
Nucleic Acids Res.	4.88	3			3	14.64
J. Neurochem.	4.65		2		2	9.30
Endocrinology	4.63		1		1	4.63
Genes Cells	4.28	1	1		2	8.56
Eur. J. Neurosci.	3.82	1	3	2	6	22.92
Kidney Int.	3.78	1			1	3.78
British J. Pharmacol.	3.70		2		2	7.40
Neuroscience	3.59	1		2	3	10.77
FEBS Lett.	3.58	1			1	3.58
J. Comp. Neurol.	3.48	1			1	3.48
小合計		9	12	4	25	105.72

雑誌の Impact Factor の総計

Journal	(1) 時計遺伝子の発現制御	(2) 時計発振の同調機構	(3) 時計発振の出力機構	論文数合計	Impact Factor 合計
Impact Factor 15 以上	5	1	0	6	144.58
Impact Factor 7-15	8	3	1	12	99.10
Impact Factor 3-7	9	12	4	25	105.72
Impact Factor 3 以下	19	15	10	44	74.86
合計	41	31	15	87	424.26