

課題番号	LS089
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成24年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	現代時間環境の検証基盤となる概日時計機構解析と時間医学技術開発
研究機関・ 部局・職名	山口大学・時間学研究所 教授
氏名	明石 真

1. 当該年度の研究目的

(以下、実施状況との対応を明確にするために番号を付している)

①概日時計(約24時間周期の体内時計)において必須の因子であるPERの新機能を示唆するデータが蓄積されており、本年度は成果の発表準備を進める。②この研究を遂行する過程で分子メカニズムにおける新たな知見が得られており、本年度はこの新規知見についても検討を進める。③脳卒中や心臓病の原因となる動脈硬化と概日時計の関係について明らかにするために、本年度では単なる現象論にとどまらずにメカニズムの糸口を見つけることを目指す。④将来のヒトの概日時計診断のために、多献体処理を可能にする技術的改良を模索する。⑤動物個体において、薬や食品の開発につながる物質探索などにおいて有効な概日時計リアルタイム計測技術を確立する。

2. 研究の実施状況

①PERの新規機能のメカニズムとして、ターゲット分子であるCLOCKのリン酸化が重要であることを示唆するデータを得ていた。本年度はリン酸化サイトを同定し、個体レベルでの機能解析を行う予定であった。しかしながら、リン酸化に着目してさまざまな実験を進めて行くにしたがい、様々な矛盾が現れることが判明した。すなわち、CLOCKの転写活性とのリン酸化状態において辻褄が合わないケースが見つかった。このため研究の進行が大幅に妨げられてしまったが、ようやくより信頼性の高いメカニズムが明らかになってきた。現在、最終的な確認実験を行っており、完了次第成果発表を行う。

②PERのもう一つの機能に着目してメカニズムの解析を進めている。すなわち、概日時計の調節には摂食刺激が不可欠な役割を持つが、この際にPERの発現が活性化されることがわかっていた。私たちはこの際にインスリンが重要な役割を果たすことを生体レベルの実験で見出しており、現在成果を論文として投稿中である。

③当初の計画通り、動脈硬化と概日時計の関係を明らかにするために、血液成分の生化学的解析を行い、さらには病理標本の作成を行った。しかしながら、これらの実験では、概日時計に依存した動脈硬化のメカニズムの解明には近づくことができなかった。つまり、概日時計の機能不全が特異的なメカニズムによって動脈硬化のリスクを上昇しているというより、概日時計によって上昇したさまざまな動脈硬化リスク因子によって二次的に概日時計が進行していると考えるのが妥当と結論づけた。

④将来の概日時計診断のために、ハイスループットでの解析手法の確立を検討してきた。まず、従来の

様式19 別紙1

リアルタイム PCR 法よりも、ハイブリダイゼーションを利用した定量法によって、(1)細胞の付着が多い毛根が得られれば1本のみでも測定可能であること(必要サンプル量の軽減)、(2)プレートでの操作が可能であることからハイスループットが可能であることが判明しました。しかし、私たちはモノクローナル抗体によって定量するための別の実験系の立ち上げにも着手しています。

⑤概日時計に作用する物資の探索については、動物におけるより精度の高い概日時計測定系を確立する必要がある。動物から一定時間ごとに臓器を採取する従来の方法では、ハイスループット化は不可能である。したがって、技術的な改新が必要であった。私たちは、自由行動下の動物からリアルタイムで時計遺伝子の活動を測る方法の開発を進めており、現在ではプロトタイプが完成している。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計5件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計1件</p> <p>A molecular clock regulates angiopoietin-like protein 2 expression. Kadomatsu T, Uragami S, Akashi M, Tsuchiya Y, Nakajima H, Nakashima Y, Endo M, Miyata K, Terada K, Todo T, Node K, Oike Y. <i>PLoS One</i> 2013; 8(2) : e57921</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計4件</p> <p>2013年2月20日発行 多文化間精神医学会誌 第12巻 第1号(22 - 30頁) 「生物の時間学 一体内時計と現代生活環境」(著者 明石 真)</p> <p>2012年8月9日発行 Heart View 第16巻 第8号(39 - 46頁) 「概日時計の振動原理」(著者 明石 真、野出孝一)</p> <p>2012年7月1日発行 照明学会誌 第96巻 第7号(385 - 388頁) 「現代生活環境と概日時計」(著者 明石 真)</p> <p>2012年4月25日発行 肥満研究 第18巻 第1号(27 - 32頁) 「ヒト検体を用いた概日時計の測定」(著者 明石 真)</p> <p>(未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表</p> <p>計29件</p>	<p>下記の全ての発表は明石(研究代表者)が行っている。</p> <p>専門家向け 計21件</p> <p>平成25年3月30日 Biological Clock Seminar(名古屋) 「概日時計と生活習慣病」</p> <p>平成25年3月30日 日本薬学会(横浜) 「毛包細胞を用いたヒト概日時計の評価」</p> <p>平成25年3月29日 武田薬品工業湘南研究所(神奈川) 「概日時計と生活習慣病」</p> <p>平成25年3月13日 ロゼレム全国TV/Web講演会(東京) 「体内時計と生活習慣病」</p>

様式19 別紙1

<p>平成 25 年 3 月 12 日 New Science Research Seminar(久留米) 「概日時計と糖尿病」</p> <p>平成 25 年 3 月 9 日 周南認知症研究会(山口-徳山) 「概日時計と精神疾患」</p> <p>平成 25 年 1 月 25 日 糖尿病治療の新時代(大阪) 「概日時計と糖尿病」</p> <p>平成 24 年 12 月 15 日 Diabetes Scientific Update(京都) 「概日時計と現代疾患」</p> <p>平成 24 年 12 月 14 日 日本分子生物学会オーガナイザー(福岡) 「自律的転写振動の概日周期形成における Period の役割」</p> <p>平成 24 年 12 月 5 日 包括的遺伝子医療研究会(東京) 「現代食習慣と体内時計」</p> <p>平成 24 年 11 月 15 日 大田糖尿病研究会(島根) 「概日時計と生活習慣病」</p> <p>平成 24 年 11 月 12 日 浜松ホトニクス講演会(浜松) 「現代人の健康の鍵をにぎる概日時計」</p> <p>平成 24 年 10 月 30 日 循環器疾患と糖尿病フォーラム(山口-宇部) 「概日時計と生活習慣病」</p> <p>平成 24 年 9 月 7 日 日本照明学会(山口) 「現代生活環境と体内時計」</p> <p>平成 24 年 9 月 6 日 奈良心疾患セミナー(奈良) 「現代生活習慣と概日時計」</p> <p>平成 24 年 9 月 4 日 Basic Science Seminar(仙台) 「24 時間社会と生活習慣病」</p> <p>平成 24 年 8 月 25 日 現代型不眠エキスパートフォーラム(東京) 「概日時計と生活習慣病」</p> <p>平成 24 年 7 月 18 日 Clinical Science Club(東京) 「概日時計と生活習慣病」</p> <p>平成 24 年 7 月 14 日 医療薬学フォーラム 2012(福岡) 「概日時計診断の新展開」</p> <p>平成 24 年 7 月 14 日 現代型不眠エキスパートフォーラム(福岡) 「概日時計と生活習慣病」</p> <p>平成 24 年 7 月 6 日 第二回睡眠研究会(名古屋) 「概日時計の基礎および応用研究」</p> <p>一般向け 計8件</p> <p>2012 年 11 月 10 日展示 サイエンスアゴラ(東京) 「心と身体の健康を支える体内時計」</p> <p>平成 25 年 2 月 27 日 タケダメディアフォーラム(東京)</p>

様式19 別紙1

	<p>「現代疾患と体内時計」 平成 25 年 2 月 21 日 高千帆中学校(山口-山陽小野田) 「なぜ大人は規則正しい生活をすすめるのか」 平成 24 年 9 月 21 日 宇部興産特別講演会(山口-宇部) 「なぜ規則正しい生活が体に良いのか」 平成 24 年 8 月 11 日 養護教諭研修会(山口) 「児童・生徒の健康管理と体内時計」 平成 24 年 8 月 3 日 山口県学校給食研究協議大会(山口) 「なぜ規則正しい生活が体に良いのか」 平成 24 年 6 月 23 日 山口大学公開講座(山口) 「生物の時間」 平成 24 年 6 月 8 日 ライオンズクラブ国際協会複合地区年次大会(旭川) 「現代人の健康の鍵をにぎる体内時計」</p>
図書 計1件	<p>2013年3月30日発行 時間薬理学による最新の治療戦略 (125 - 140頁) 「概日時計診断の意義と新しい方法」(著者:明石 真) ISBN: 978-4-7532-2604-7</p>
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
Webページ (URL)	<p>山口大学時間学研究所ホームページ http://www.rits.yamaguchi-u.ac.jp/?page_id=38</p>
国民との科 学・技術対話 の実施状況	<p>平成 24 年 12 月 2 日 時間学アフタヌーンセミナー(福岡) 対象者:一般(約80名) 「現代人の健康の鍵をにぎる概日時計」(発表者:明石 真) 概日時計の基礎から進行中の研究内容についてまで、可能な限りわかりやすく紹介した。また、関連研究者にも発表してもらい、一般の方の理解をうながす形式とした。</p>
新聞・一般雑 誌等掲載 計5件	<p>2013年3月9日発行 文藝春秋 第91巻 第4号 「体内時計を整え自然な睡眠で体を守る」 2012年10月5日発行 薬事日報 第11190号(10面) 「生活習慣病と体内時刻診断」 2012年9月20日発行 at home TIME 第370号(こだわりアカデミー一面) 「体内時計をコントロールする時計遺伝子」 2012年9月10日発行 ヘルシスト 第215号(先端研究最前線面) 山口大学時間学研究所についてインタビュー 2012年7月19日発行 女性セブン 第50巻 第28号(73 - 80頁) 「食べる時間重視で無理なくやせられる！」</p>

様式19 別紙1

その他	2012年11月2日出演 「きん☆すた」にて研究紹介(NHK 総合・九州沖縄) 「ダイエットからがん予防まで！時計遺伝子で健康になる SP」 2012年10月14日出演 「医進！前進！」(山口ケーブルテレビ) インタビューおよび研究紹介(10月の毎週水、土、日曜日の朝と夜に放送) 2012年5月9日出演 あさイチで専門家ゲスト生出演(NHK・全国) 「ダイエットからがん治療まで！時計遺伝子活用術」 2012年4月23日出演 クローズアップ現代で研究紹介(NHK・全国) 「からだの時計が医療を変える」
-----	---

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	107,000,000	37,950,000	53,650,000	15,400,000	0
間接経費	32,100,000	11,385,000	16,095,000	4,620,000	0
合計	139,100,000	49,335,000	69,745,000	20,020,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	64,282	53,650,000	0	53,714,282	53,659,252	55,030	0
間接経費	0	16,095,000	0	16,095,000	12,260,843	3,834,157	0
合計	64,282	69,745,000	0	69,809,282	65,920,095	3,889,187	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	40,973,319	実験試薬・実験器具等
旅費	1,134,780	共同研究者との打合せ旅費等
謝金・人件費等	10,990,706	研究補助者人件費等
その他	560,447	学会参加費・施設使用料等
直接経費計	53,659,252	
間接経費計	12,260,843	
合計	65,920,095	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
小動物用送信器	DSI社 型番: HD-X11 (カテー テル長7cm)	4	519,750	2,079,000	2012/6/6	山口大学
InVivoイメージング 装置	一式 ローパー	1	10,998,750	10,998,750	2012/8/31	山口大学
DNA自動分離装置	Actiwatch Reader クニボウ(株)	1	950,414	950,414	2013/1/21	山口大学
超音波ホモジナイ ザー	BRANSON社 型 番:SONIFIER Model-450A	1	1,246,350	1,246,350	2013/2/28	山口大学
24サンプル遺伝子 発現リアルタイムモ ニタ	浜松ホトニクス C10749	1	2,992,500	2,992,500	2013/3/22	山口大学
活動度センサー	メルクエスト	1	718,200	718,200	2013/3/27	山口大学
摂餌制限装置	メルクエスト	1	2,097,900	2,097,900	2013/3/27	山口大学
小動物用慢性フォ トンカウンティング システム	特注型	1	3,548,160	3,548,160	2013/3/25	山口大学
小動物飼育暗箱	特注型	1	2,047,500	2,047,500	2013/3/28	山口大学