

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) 実績報告書

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	107,000,000	107,000,000	0	107,000,000	106,944,970	55,030	0
間接経費	32,100,000	32,100,000	0	32,100,000	32,100,000	0	0
合計	139,100,000	139,100,000	0	139,100,000	139,044,970	55,030	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	4,050,000	23,421,993	40,973,319	3,907,396	72,352,708
旅費	0	1,529,320	1,134,780	280,360	2,944,460
謝金・人件費等	0	8,061,141	10,990,706	10,121,794	29,173,641
その他	0	823,264	560,447	1,090,450	2,474,161
直接経費計	4,050,000	33,835,718	53,659,252	15,400,000	106,944,970
間接経費計	1,215,000	10,170,000	12,260,843	8,454,157	32,100,000
合計	5,265,000	44,005,718	65,920,095	23,854,157	139,044,970

4. 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
サーマルサイクラー	アステック社 GeneAtlas G02	2	619,500	1,239,000	2011/3/29	山口大学
超純水製造装置	PURELAB Flex3 ELGA	1	903,000	903,000	2011/7/21	山口大学
ダイレクトヒート型CO2インキュベーター 一式	アステック社 他	1	2,243,535	2,243,535	2011/7/26	山口大学
安全キャビネット	1355 Thermo Scientific社	1	1,182,300	1,182,300	2011/7/29	山口大学
小動物用イソフルラン麻酔類	Univentor	1	754,845	754,845	2011/7/29	山口大学
ニコン 実体顕微鏡	SMZ745T顕 微鏡本体部 (三眼タイプ)	1	687,645	687,645	2011/9/22	山口大学
倒立蛍光顕微鏡	EVOS fl AMG社	1	3,192,000	3,192,000	2011/10/19	山口大学
テレメトリーデータ取得分析コンピューターシステム	DSI社 ART/Gold	1	4,178,790	4,178,790	2011/10/31	山口大学
小動物用送信器	DSI社 型番: HD-X11 (カ テーテル長7 cm)	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 クラボウ(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

様式20

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

5. 研究成果の概要

本課題では、概日時計を攪乱する現代生活環境下において健康の向上を実現するために、概日時計の基礎研究と応用的技術開発を進めてきた。これまでの研究成果は以下の通りである。(1)概日時計を構成する体内因子の機能を明らかにすることで、概日時計の分子メカニズムの理解に貢献した。(2)概日時計の機能不全が動脈硬化のリスク上昇につながることを示した。また、概日時計の攪乱が及ぼす健康被害の理解と対策のために、夜勤等の現代生活環境を再現するための実験動物評系をセットアップした。(3)概日時計の個人差に対する個々人の体質や疾患との相関調査を可能にするために、時計遺伝子発現リズムに基づいた概日時計の簡易評価系を確立した。(4)概日時計に作用する要因(光、食事、その他の物質)の影響を動物で評価するために、時計遺伝子発現を自由行動下で観察するための新しい実験系を立ち上げた。

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)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Molecular analysis of the circadian clock and technical development of chronomedical methodology for improvement of temporal environment in round-the-clock society
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	山口大学・時間学研究所・教授
	Professor, the Research Institute for Time Studies, Yamaguchi University
氏名 (下段英語表記)	明石 真
	Makoto Akashi

研究成果の概要

(和文): 私たちは概日時計の構成因子の機能について新たな知見を得ることに成功し、概日時計の分子的理解を深めることに貢献することができた。また、概日時計の機能不全が動脈硬化や気分障害のリスクに関係することを示唆する成果が得られた。さらに、概日時計研究に関わる技術として、マウスの時計遺伝子活性をリアルタイムで計測する方法を新たに開発するとともに、ヒトの時計遺伝子活性をモニタリングする技術を発展させることに成功した。これらの技術は、概日時計調節物質の探索に応用可能であり、また臨床的な概日時計診断として利用可能である。

(英文): We have succeeded in revealing new functions for circadian components, which leads to further understanding of the molecular machinery. In addition, we have obtained evidence that dysfunction of the circadian clock carries a significant risk of arteriosclerosis and mood disorders. Furthermore, we have developed a method for real-time monitoring of expression levels of clock genes in free-moving mice, and improved a noninvasive method for assessing human clock gene expressions. These methods are applicable not only to evaluation of the effect of medicines and compounds on the circadian clock and but also to clinical diagnosis of human circadian disorders.

1. 執行金額 139,044,970 円
(うち、直接経費 106,944,970 円、 間接経費 32,100,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

概日時計の研究は、1997年の哺乳類の「時計遺伝子」の発見を機に分子メカニズムの解析が飛躍的に進んだ。そして、時計遺伝子がつくる転写フィードバック機構が概日時計の発生原理であることが1999年に提唱された。しかしながら、この概日時計分子モデルには重大な問題点が残されている。一方で、疾患リスクと概日時計との関係が次々と高インパクトの科学誌に報告されてきている。概日時計はヒトが健康に生きるために絶対不可欠な存在であるが、このことは一般社会に浸透しておらず、政策上も概日時計を考慮した時間環境を目指す動きはない。つまり、現代社会は24時間社会の利便性と合理性を優先している。そのため、工場などのシフトワークだけでなく、医療現場でさえ労働スケジュールにおいて十分な対策がとられていない。このように、現代人は進化の過程で獲得した概日時計を保持しながらも、後戻りできない24時間社会に生きている。この矛盾の解決は健康国家の実現のためには急務であろう。しかしながら、概日時計の正常機能を取り戻すための診断法や調整法の技術開発が未だ進んでいない現状がある。

このような背景のもと、本研究課題では4つの研究を目標にした。

(1) 概日時計分子モデルの再検討

上記のように概日時計モデルにはさまざまな問題点が残されている。特に、概日時計を構成する必須因子である *Period* 遺伝子産物(PER)の機能は未解明である。我々は従来のモデルとは全く異なるPERの機能に注目しており、本課題においてこの新機能の多角的証明を行う。

(2) 概日時計機能不全と疾患リスクの関係

Period 遺伝子欠損マウスにおいて、高脂肪食負荷による動脈硬化の増悪を示唆する予備データを得ている。本研究ではこの予備データの検証と、原因の概要を追求する。

(3) ヒトの概日時計の評価法の開発

これまでヒトの時計遺伝子発現を簡便に再現性良く調べる方法は存在しなかった。我々は、体毛を用いた手法が有用であることを報告した。この測定法の精度と多検体処理能力をあげることを目指す。また、同手法を用いた応用実験を実施する。

(4) 概日時計調節法に寄与するための研究

概日時計に作用する天然物質をスクリーニングし、この物質の利用による現代人の概日時計の健全化を目指す。そのための技術開発を行うとともに、スクリーニングを実施する。培養系による試験に始まり、最終的には動物への投与で確認する。さらに、ヒトでの検証を試みる。

4. 研究計画・方法

(1)概日時計分子モデルの再検討

我々の予備データによると、PER は転写抑制というよりむしろ転写活性保護のために機能する。主に PER と強力に結合する時計遺伝子 *Cryptochrome* の転写翻訳産物 (CRY) との相互作用に焦点を絞って機能解析する。すなわち、PER が CRY 機能を抑止することによって遺伝子転写活性を保護している可能性を追求する。さらに、PER による CRY 機能抑制の分子メカニズムを追求する。

(2)概日時計機能不全と疾患リスクの関係

高脂肪食負荷による動脈硬化プラークの面積を評価する。概日時計機能との関係を調べるために、*Period* 遺伝子機能欠損マウスを使用する。この際、血液学のおよび組織学的解析により、プラーク増悪の原因となったメカニズムの糸口を見つけ出す。

(3)ヒトの概日時計の評価法の開発

体毛による時計遺伝子発現測定法において、より少ない検体量および数で測定可能にするための技術改良を行う。また、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を検討する。さらに、改良した時計遺伝子発現測定技術によって、フィールド試験を行なう。

(4)概日時計調節に寄与するための研究

我々は既に培養線維芽細胞によるスクリーニングで有力な天然物質を得ている。この物質の効果を組織培養で確認するとともに、個体レベルの概日時計にも効果があるのか実験動物で検証する。さらに、実際にヒトに適用することも検討する。

5. 研究成果・波及効果

(1)概日時計分子モデルの再検討

本研究課題全体の大きな柱となっているのは、この概日時計分子メカニズムの解析である。概日時計分子モデルの骨格部分は 1999 年に提唱されているが、解決されていない問題点や矛盾点が数多く残されている。特に、時計遺伝子 *Period* は概日時計において不可欠な存在であるにもかかわらず、その真の機能については 1997 年の同遺伝子の発見以降明らかではなかった。今回の研究によって、私たちは *Period* タンパク質 (PER) の生化学的な機能解析によって新しい知見を得ることができた。すなわち、概日時計はこれまで、遺伝子の活性化因子 (BMAL1 と CLOCK) と遺伝子の抑制因子 (PER と CRY) によって生み出されていると考えられていたが、私たちは、PER は CRY と共に抑制因子として働くだけではなく、CRY を一時的に抑制する機能も持つことを明らかにした (Cell Rep, Akashi et al., 2014)。このメカニズムの存在によって CRY による遺伝子抑制には「時間的な遅れ」が生じることとなり、これが約 24 時間という長い周期の転写フィードバック機構を生み出すために必要な過程であると解釈できる。この私たちの研究成果は、私たちの論文が公表された直後に発表された PER の立体構造に関する報告 (Cell, 2014) によって支持されている。

また、概日時計の分子メカニズムに関する他の研究成果として、時計遺伝子 *Naps2* の発現振動のメカニズムを解明している (JBC, Matsumura et al., 2013)。加えて、概日時計の新しい補償性を

発見した。すなわち、細胞内環境の違いによって時計遺伝子の発現リズムは影響を受けないことを報告した (Sci Rep, Matsumura et al., 2014)。

以上の研究成果は、従来の概日時計分子モデルの改良につながるインパクトの大きな成果であり、同領域の進展に寄与するものである。このように、分子メカニズムの解析に関する研究においては、当初の計画目標を上回る成果を得ることができたと言える。

(2) 概日時計機能不全と疾患リスクの関係

概日時計と疾患リスクの関係についてはさまざまな論文が報告されてきたが、日本人の死因の約3割を占めると言われる動脈硬化症との関係については直接的な報告が存在しなかった。私たちは *Period2* 遺伝子の機能欠損マウスに高脂肪食を負荷したところ、コントロールマウスに比べて動脈硬化巣が拡大することを明らかにした (論文投稿準備中)。興味深いことに、組織学的あるいは血液化学的データにおいては、両群の違いを見出すことは出来なかった。しかし、概日時計機能の破壊がなぜ動脈硬化の増悪に発展するのか、そのメカニズムは明確にはならなかった。

ところで、これまで概日時計と疾患の関係調べた報告では、遺伝子改変マウスを使用したものが多く、私たちはこのようなマウスによる研究データを、そのままヒトの疾患リスクに適用して議論できるのか大きな疑問を感じた。したがって、遺伝子改変に依存しない独自の実験系をセットアップすることを決定した。ヒトの場合で問題になるのは、概日時計と生活リズムの脱同調 (社会的時差ぼけ: social jet lag) であり、その代表例が昼夜交替勤務である。私たちは、昼夜交替労働と同様の実験条件を動物で実現するために、光だけではなく、摂餌や労働 (運動) においても操作したモデルをセットアップすることにした。この新規の実験系は、現代の概日時計機能を攪乱する生活習慣および環境が、現代疾患にどの程度関与しているかより確かな情報を提供できる。現時点において、この実験系を用いることで、マウスの気分障害のリスクが増大する結果を得ている。

以上の研究成果は、現代の正常な概日時計機能を妨げる生活習慣や環境が疾患リスクに及ぼす影響を示したものであり、今後の疾患予防や先制医療に貢献できる成果である。ただし、当初の計画以上の成果をあげることができたものの、未だ論文の発表には至っておらず、今後も成果発表を目指して研究を継続する。

(3) ヒトの概日時計の評価法の開発

臨床的に使用可能なヒトの概日時計評価法は未だ存在していない。研究サイドでは、概日時計評価のマーカーとして、メラトニンや深部体温が利用されることが多かった。しかしながら、メラトニンは光によるマスクングが起こるために光環境のコントロールが必要であり、深部体温の場合は直腸に温度センサーを挿入し続けなくてはならない。しかもこれらの方法では、概日時計の本体である時計遺伝子の発現に関しては何の情報も得ることが出来ない。そこで、私たちは 2010 年に体毛を用いた時計遺伝子発現の評価法を発表した。今回の研究では、従来の方法を改良することで、より少ない採取本数での測定を可能とすることに成功するとともに、ハイスループットの測定法についても検討することができた。さらに、今回改良した方法を用いることによって、格闘家のト

レーニング時刻が概日時計に及ぼす影響を調べて発表した。すなわち、夜の激しいトレーニングは概日時計位相を夜型にずらすことが示され、これまで明らかにされてこなかった運動の概日時計に与える影響を明確に示すことができた(JCR. Okamoto et al., 2013)。

以上の成果は概日時計診断の臨床現場への導入に貢献するものであり、目標通りの成果をあげることが出来たと言える。ただし、未だ応用例が不十分であり、かつ質の高い論文の発表という点では成果は十分とは言えず、今後はこの測定手法を睡眠医療等へ適用することを目指す。

(4) 概日時計調節に寄与するための研究

概日時計機能の正常化(多くの場合は脱同調の修正を意味する)のために、位相調節を補助するための薬や食品開発は有効な手段である。しかしながら、現状では、個体レベルでの物質の評価に適した、高時間分解能かつ高スループットな概日時計実験系が存在していない。概日時計本体を理解するには時計遺伝子の発現リズムを評価しなければならないが、従来法はスループット性に乏しくまた精度の低いものであり、多数の環境因子や物質の評価に適用することは困難であった。私たちはこの問題を世界にさきがけて解決するために、概日時計の振動体そのものである時計遺伝子の発現リズムを、自由行動下の動物においてリアルタイムで計測するための技術開発を行った。その結果、未だ成功率は 50% 程度ではあるが、2週間以上にわたって時計遺伝子の発現リズムをモニタリングし続けることに成功した。

ところで、概日時計の調節には主に光と摂食が重要である。しかし、摂食による概日時計の調節の分子メカニズムに関してはほとんど明らかにされていない。私たちは概日時計の効果的な位相調節のために、食事の成分や天然物質を探索することを目指しており、その基盤情報として摂食による概日時計の分子メカニズムを探ることにした。その結果、摂食による概日時計の調節にはインスリンが作用することを、主にインビボイメージング法とインスリン阻害ペプチドを組み合わせることによって示すことができた。さらに、インスリンは組織特異的に概日時計の調節を行っていることが明らかになった(Cell Rep, Sato et al., 2014)。

次に私たちは、概日時計に作用する物質の探索を、主に肝臓や視交叉上核の組織培養系によって実施した。このスクリーニングによって、概日時計に作用する可能性がある物質を複数得ることに成功した。今後は上記の新規概日時計評価法を用いて、自由行動下のマウスの概日時計がこれらの物質によって位相変化を受けることを確認する。概日時計調整物質の発見は、必然的に海外時差ぼけの改善等への応用性が高く、実現すればその恩恵と社会的影響は極めて大きい。

以上の研究成果は、食による概日時計調節の基礎的メカニズムと応用に貢献するものである。ただ、最終目標である概日時計作用物質のヒトへの適用には至っておらず、目標を十分に達成したとは考えていない。しかしながら、研究の進展の過程で当初の計画を方向修正した結果、重要な成果を上げることができた。一つは摂食による概日時計調節のメカニズムの解明であり、高インパクトなジャーナルに論文を発表することができた。もう一つは、自由行動下のマウスにおける時計遺伝子発現リズムのモニタリング系のセットアップであり、同領域の研究の今後の発展に広く貢献できる可能性がある。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 19 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 7 件</p> <p><u>Akashi. M. (corresp. author)</u>, Okamoto. A., Tsuchiya. Y., Todo. T., Nishida. E., and Node. K. A positive role for PERIOD in mammalian circadian gene expression <i>Cell Reports</i> (ISSN: 2211-1247) 2014; 7(4): 1056–1064 http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124714002824 <u>補足 : <i>Cell Reports</i> は Cell PRESS からの新しい Cell 姉妹紙</u></p> <p>Matsumura. R., Okamoto. A., Node. K., and <u>Akashi. M. (corresp. author)</u> Compensation for intracellular environment in expression levels of mammalian circadian clock genes <i>Scientific Reports</i> (ISSN: 2045-2322) 2014; 4: Article number 4032 http://www.nature.com/srep/2014/140207/srep04032/full/srep04032.html</p> <p>Sato. M., Matsuo. T., Atmore. H., and <u>Akashi. M. (corresp. author)</u> Possible contribution of chronobiology to cardiovascular health <i>Frontiers in Physiology</i> (ISSN: 1664-042X) 2014; 4: Article number 409 http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fphys.2013.00409/abstract</p> <p>Matsumura. R., Matsubara. C., Node. K., Takumi. T., and <u>Akashi. M. (corresp. author)</u> Nuclear receptor-mediated cell-autonomous oscillatory expression of the circadian transcription factor, Neuronal PAS Domain Protein 2 <i>The Journal of Biological Chemistry</i> (ISSN 0021-9258) 2013; 288(51): 36548-36553</p> <p>Matsuno. H., and <u>Akashi. M.</u> Roles of RORα on transcriptional expressions in the mammalian circadian regulatory system <i>Lecture Notes in Bioinformatics</i> (ISSN: 0302-9743) 2013; 8213: 12-23</p> <p>Okamoto. A., Yamamoto. T., Matsumura. R., Node. K., and <u>Akashi. M. (corresp. author)</u> An out-of-lab trial: a case example for the effect of intensive exercise on rhythms of human clock gene expression</p>
---------------------------	---

<p><i>Journal of Circadian Rhythms</i> (ISSN: 1740-3391) 2013; 11(1): Article number 10 http://www.jcircadianrhythms.com/article/view/1740-3391-11-10/5</p> <p>Kadomatsu. T., Uragami. S., Akashi. M., Tsuchiya. Y., Nakajima. H., Nakashima. Y., Endo. M., Miyata. K., Terada. K., Todo. T., Node. K., and Oike. Y.</p> <p>A molecular clock regulates angiotensin-like protein 2 expression <i>PLoS One</i> (ISSN: 1932-6203) 2013; 8(2): Article number e57921 http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0057921</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 11 件</p> <p>2013年9月1日発行 カレントセラピー 第368号 (93頁) 「概日時計と生活習慣病」 明石 真</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 体内時計と現代生活環境」 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」 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」 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」 明石 真</p> <p>2011年12月20日発行 Diabetes Frontier 第22巻 第6号 (597 - 606頁) 「体内時計と生活習慣病」 明石 真</p> <p>2011年12月10日発行 医学のあゆみ 第239巻 第11号 (1129-1130頁) 「ヒト体内時刻の新測定法」 明石 真</p> <p>2011年11月26日発行 医学のあゆみ 第239巻 第9号 (897 - 903頁) 「ヒトの概日時計を評価するための新手法」 明石 真</p> <p>2011年8月1日発行 Cardiovascular Frontier 第2巻 第4号 (19 -27頁) 「動脈硬化と概日時計」 明石 真、野出孝一</p> <p>2011年7月1日発行 生物の科学：遺伝 第65巻 第4号 (68 - 76頁) 「ヒトの概日時計を評価するための新手法」 明石 真</p> <p>2011年2月10日発行 Anti-aging Science 第3巻 第1号 (53 - 58頁) 「日内リズムとアンチエイジング」 明石 真、野出孝一</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p>

	<p>Sato. M., Murakami. M., Node. K., Matsumura. R., and <u>Akashi. M. (corresp. author)</u> Physiological implications of the endocrine system in feeding-induced tissue-specific circadian entrainment <i>Cell Reports</i> (ISSN: 2211-1247) 2014; in press <u>補足 : <i>Cell Reports</i> は Cell PRESS からの新しい Cell 姉妹紙</u></p>
<p>会議発表 計 59 件</p>	<p>専門家向け 計 19 件</p> <p>【学会発表】 下記すべての発表者は明石 平成 26 年 1 月 12 日 日本病態栄養学会 (大阪) 「食と体内時計」(オーガナイザー担当) 平成 25 年 11 月 9 日 日本時間生物学会 (大阪) 「さまざまなヒトの概日時計評価法」(オーガナイザー担当) 平成 25 年 7 月 13 日 日本薬理学会 (東京) 新薬理学セミナー「創薬のためのヒトの体内時計測定法の開発」 平成 25 年 6 月 27 日 日本睡眠学会 (秋田) ランチョンセミナー「概日時計と疾患リスク」 平成 25 年 3 月 30 日 日本薬学会 (神奈川) 「毛包細胞を用いたヒト概日時計の評価」 平成 24 年 12 月 14 日 日本分子生物学会 (福岡) 「自律的転写振動の概日周期形成における Period の役割」 (オーガナイザー担当) 平成 24 年 9 月 7 日 日本照明学会 (山口) 特別講演「現代生活環境と体内時計」 平成 24 年 7 月 14 日 日本薬学会 (福岡) 医療薬学フォーラム 2012「概日時計診断の新展開」 平成 24 年 3 月 17 日 日本循環器学会 (福岡) 「A noninvasive method for assessing the human clock」 平成 23 年 12 月 14 日 日本分子生物学会 (神奈川) 「A possible new role of mammalian PER proteins」 平成 23 年 10 月 17 日 World Sleep 2011 (京都) 「Hair follicle cells as a non-invasive way to assess the human circadian clock and the effects of rotating shift work patterns.」</p> <p>【学術講演】 下記すべての発表者は明石 平成 25 年 6 月 28 日 文科省私大戦略的研究基盤形成支援事業シンポ (栃木) 「実験室外環境でのヒトの概日時計評価法の検討と実践」</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 17 日 九州山口リズム研究会（沖縄） 「哺乳類概日時計の基礎および応用研究」</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 12 日 浜松ホトニクス講演会（静岡） 「現代人の健康の鍵をにぎる概日時計」</p> <p>平成 24 年 7 月 6 日 第二回睡眠研究会（愛知） 「概日時計の基礎および応用研究」</p> <p>平成 24 年 3 月 2 日 九州山口リズム研究会（福岡） 「A possible new role of mammalian PER proteins」</p> <p>平成 23 年 2 月 15 日 バイオインダストリー協会・未来へのバイオ技術勉強会（東京） 「ヒト体内時刻測定法と投薬・治療への応用可能性」</p> <p>一般向け 計 40 件</p> <p>【医師向け講演】 <u>下記すべての発表者は明石</u></p> <p>平成 25 年 11 月 25 日 仙台市内科医会秋季総会（宮城） 「規則正しい生活が体に良いのはなぜか」</p> <p>平成 25 年 11 月 9 日 なごみ会糖尿病診療フォーラム 2013（大阪） 「糖尿病と体内時計について」</p> <p>平成 25 年 3 月 30 日 Biological Clock Seminar（愛知） 「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> <p>平成 25 年 3 月 12 日 New Science Research Seminar（福岡） 「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） 「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 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 10 月 30 日 循環器疾患と糖尿病フォーラム（山口） 「概日時計と生活習慣病」</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（宮城） 「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 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 23 年 12 月 23 日 Metabolism Scientific Forum（東京） 「概日時計と生活習慣病」</p> <p>【一般向け講演】<u>下記すべての発表者は明石</u></p> <p>平成 26 年 1 月 16 日 万倉小学校（山口） 「どうして規則正しく生活しなければいけないのか」</p> <p>平成 25 年 8 月 29 日 美祢市食育研修会（山口） 「食と体内時計」</p> <p>平成 25 年 8 月 12 日 萩東中学校（山口） 「望ましい生活習慣をつくる」</p> <p>平成 25 年 6 月 22 日 防府市消費生活講座（山口） 「体内時計のしくみと私たちの暮らし」</p> <p>平成 25 年 6 月 1 日 山口大学公開講座（山口） 「生物の時間 -健康と体内時計-」</p> <p>平成 25 年 2 月 21 日 高千帆中学校（山口） 「なぜ大人は規則正しい生活をすすめるのか」</p> <p>平成 24 年 12 月 2 日 時間学アフタヌーンセミナー（福岡） 「現代人の健康の鍵をにぎる概日時計」(<u>オーガナイザーを担当</u>)</p> <p>平成 24 年 9 月 21 日 宇部興産特別講演会（山口） 「なぜ規則正しい生活が体に良いのか」</p> <p>平成 24 年 6 月 23 日 山口大学公開講座（山口） 「生物の時間」</p> <p>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（北海道） 「現代人の健康の鍵をにぎる体内時計」</p>
--

	<p>平成24年1月22日 市民公開講座（山口） 「日常的な慢性時差ぼけと現代病」</p> <p>平成23年11月21日 商工会議所講演会（北海道） 「体内時計と現代社会」</p> <p>平成23年11月4日 イブニングセミナー（東京） 「最先端次世代研究開発支援プログラム進捗報告」</p> <p>平成23年7月14日 山口はってんクラブ（山口） 「慢性時差ぼけ：現代医学の死角」</p> <p>平成23年10月14日 イブニングセミナー（京都） 「最先端次世代研究開発支援プログラム進捗報告」</p> <p>平成23年7月2日 山口大学公開講座（山口） 「体内時計と24時間社会」</p> <p>【研修会講師】 下記すべての発表者は明石</p> <p>平成26年2月20日 健康フォーラム西日本（福岡） 「なぜ規則正しい生活が体に良いのか」</p> <p>平成25年9月7日 日本成人病予防協会（福岡） 「時間と健康」</p> <p>平成25年7月12日 獨協医科大学医療安全講習会（栃木） 「概日時計と健康」</p> <p>平成25年2月27日 タケダメディアフォーラム（東京） 「現代疾患と体内時計」</p> <p>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」</p> <p>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」</p> <p>平成23年11月10日 全国大学保健管理研究集会（山口） 「現代人と概日時計」</p> <p>平成23年10月29日 日本女性薬剤師会研修会（山口） 「現代人と体内時計」</p>
<p>図書 計4件</p>	<p>【単著】 2013年12月17日発行 「体内時計のふしぎ」（全210頁） 明石 真 光文社新書 ISBN: 9784334037765</p> <p>【分担】 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）</p>

	<p>医薬ジャーナル社 ISBN-13: 978-4753226047 「概日時計診断の意義と新しい方法」 明石 真 2012年1月25日発行 Annual Review 循環器 2012 (29 - 36頁) 中外医学社 ISBN-13: 978-4498134140 「循環器系における概日時計の分子機構」 明石 真 2011年5月2日発行 体内時計の科学と産業応用 (244 - 253頁) シーエムシー出版 ISBN-13: 978-4781303406 「体毛を用いたヒト概日時計の評価法」 明石 真</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>体内時計の周期長を決めるメカニズムを解明 サイト名: 山口大学トップページ(トピックス) http://www.yamaguchi-u.ac.jp/topics/_3436/_3571.html</p> <p>時間学公開学術シンポジウム 2014『体内時計の効果的な活用は可能か』 サイト名: 山口大学トップページ(イベントカレンダー) http://www.yamaguchi-u.ac.jp/event-cal.html?blockId=278753&calendarMode=article</p> <p>サイエンスアゴラ 2012 へ出展 サイト名: 山口大学トップページ(トピックス) http://www.yamaguchi-u.ac.jp/topics/2012/2766.html</p> <p>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 サイト名: 山口大学トップページ(YU information) http://www.yamaguchi-u.ac.jp/library/user_data/upload/File/YU/yu104.pdf</p> <p>「時間学アフタヌーンセミナー in 福岡」を開催 サイト名: 山口大学トップページ(大学紹介) http://www.yamaguchi-u.ac.jp/info/_3120/_3145/_3167/_3276.html</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>【講演による情報発信】 平成 26 年 2 月 20 日 健康フォーラム西日本 (福岡) タイトル: なぜ規則正しい生活が体に良いのか 参加者: 一般 30 名 内容: 体内時計と健康の関係、および先端研究の現状</p> <p>平成 25 年 9 月 7 日 日本成人病予防協会 (福岡) タイトル: 時間と健康 参加者: 一般 50 名 内容: 体内時計と健康の関係、および先端研究の現状</p> <p>平成 24 年 12 月 2 日 時間学アフタヌーンセミナー (福岡)</p>

	<p>タイトル：現代人の健康の鍵をにぎる概日時計 参加者：一般（約80名） 内容：体内時計と健康の関係、および先端研究の現状 平成23年11月4日 イブニングセミナー（東京） タイトル：最先端次世代研究開発支援プログラム進捗報告 参加者：一般（60名程度） 内容：体内時計と健康の関係、および先端研究の現状</p> <p>【ポスター等による出展】 2012年11月10日展示 サイエンスアゴラ（東京） タイトル：心と身体の健康を支える体内時計 参加者：一般（300名程度） 内容：体内時計と健康の関係、および先端研究の現状 2011年11月19日展示 サイエンスアゴラ（東京） タイトル：体内時計と生活リズムの不思議な関係 参加者：一般（300名程度） 内容：体内時計と健康の関係、および先端研究の現状</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計31件</p>	<p>【新聞掲載】 2014年2月4日発行 毎日新聞（山口）「体内時計のふしぎ」 2014年1月29日発行 読売新聞（山口）「体内時計と病気の関係紹介」 2014年1月7日発行 中国新聞（山口）「体内時計と病気の関係は」 2013年9月15日掲載 朝日新聞（全国）「時をはかる」（GLOBE） 2013年4月16日掲載 毎日新聞（全国）「体の中にも正しい「時」を」 2013年4月11日掲載 日経新聞（全国）「体内時計を医療に応用」 2012年10月5日発行 薬事日報（10面）「生活習慣病と体内時刻診断」 2012年3月12日掲載 中国新聞（教育面）「私の師」 2012年1月28日掲載 朝日新聞（中国地方）「生活リズム整えよう」 2011年12月22日掲載 産経新聞（九州・山口版）「時間学の10年」 2011年7月17日掲載 日経新聞（全国）「交代勤務で時差ぼけ」 2011年4月14日掲載 中国新聞（地域面）「山口大に文科大臣科学技術賞」 山口新聞（県内総合）「時間学で文科大臣表彰」 朝日新聞（31面）「山大が2部門で科学技術賞受賞 時間学の確立など評価」 2011年2月27日掲載 日経新聞（全国）「体内時計、がん予防・治療に」 2011年2月24日掲載 中国新聞（地域面）「体内時計、国が支援」 2011年1月4日掲載 中国新聞（地域面）「体内時計、健康の鍵」</p>

	<p>【雑誌・インターネット記事】</p> <p>2014年3月1日発行 潮3月号（通巻661号 274頁） 「24時間社会の現代人は、日々、時差ボケと隣り合わせ」</p> <p>2013年9月27日発行 コーチングクリニック 第27巻第11号（83 - 85頁） 「体内時計のメカニズム追求」（突撃！研究室訪問）</p> <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」</p> <p>2012年12月 m3.com（医師向け最新医学・医療情報サイト） 「クロストーク ―不眠症×時間生物学―」にて対談</p> <p>2012年9月20日発行 at home TIME 第370号（こだわりアカデミー面） 「体内時計をコントロールする時計遺伝子」</p> <p>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</p> <p>2011年9月1日発行 へるすあっぷ21 第323号（52 - 52頁） 「体内時計を毛髪で測定」</p> <p>2011年5月25日発行 ふでばこ 第23号（118 - 125頁） 「山口大学時間学研究所」</p> <p>【寄稿】</p> <p>2014年1月季刊発行 国保やまぐち 第351号 「体内時計と不眠」（タイム labo）</p> <p>2013年10月季刊発行 国保やまぐち 第350号 「現代人には邪魔かもしれない体内時計」（タイム labo）</p> <p>2013年7月季刊発行 国保やまぐち 第349号（14 - 15頁） 「日本にいるのに時差ぼけ」（タイム labo）</p> <p>2013年4月季刊発行 国保やまぐち 第348号（16 - 17頁） 「体の「備え」をつくる体内時計」（タイム labo）</p> <p>2011年6月30日発行 学会誌「時間生物学」 第17巻 第1号（6 - 9頁） 「出遅れ世代」（学術奨励賞受賞論文）</p>
<p>その他</p>	<p>【テレビ・ラジオ出演】</p> <p>2014年2月10日から14日まで放送 ラジオ NIKKEI 第2（全国） Groovin' x Groovin'にて体内時計について解説</p> <p>2013年12月24日から27日まで放送 JAM THE WORLD（FM ラジオ 関東） CASE FILE にて体内時計について解説</p>

<p>2013年11月10日出演 ガリレオX (BSフジ 全国) 「内なる時計の謎」(15分程度の研究室紹介)</p> <p>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」</p> <p>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)</p> <p>2012年5月9日出演 あさいち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」</p> <p>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」</p>

7. その他特記事項