

科学研究費助成事業（特別推進研究）研究進捗評価

課題番号	18002016	研究期間	平成18年度～平成22年度
研究課題名	分子時計による体内リズムの統合機構の解明		
研究代表者名 (所属・職)	岡村 均（京都大学・大学院薬学研究科・教授）		

【平成21年度 研究進捗評価結果】

該当欄		評価基準
	A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
○	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

（評価意見）

本研究課題は、時計遺伝子のクローニングで世界をリードしてきた研究代表者が、さらに進んで、分子時計シグナルを細胞レベルから個体レベルまで統合して調べるものである。

時計遺伝子が多くクローニングされた中であって、本研究課題では時計遺伝子の本質に迫る研究と、視交叉上核（SCN）の時計シグナルが末梢臓器の時間シグナルへ変換される機構、さらには疾患との関連に迫る研究が行われている。

時計遺伝子の本質については、PER2 結合蛋白の検討や、in situ hybridization で網羅的解析が行われており、Flightless-I やRGSの同定などの成果があがっているが、個発的で全体的な理解にまで到達したとは言い難い。

リズム中枢からの末梢臓器機能のリズム制御については、呼吸器の制御（迷走神経を介する）や副腎や皮膚のリズムに影響を与えていることを明らかにした。特に副腎と関連して高血圧の病態への時計遺伝子の関与の示唆を得たことには大きな意義がある。

研究は進展しているが、対象が広がりすぎて焦点がぼやけている印象がある。SCNのリズム形成、そしてSCN からどのようにしてリズムが全身臓器へ伝わるかの本質に迫ることに集中することが望まれる。病気・病態との関連はその延長線上と考えられる。

【平成24年度 検証結果】

検証結果	研究代表者は、時計遺伝子のクローニングで世界をリードしてきたが、本研究では、時計遺伝子の本質に迫る研究として、視交叉上核（SCN）の時計シグナルが各臓器の時間シグナルへ変換される機構及び分子時計シグナルを細胞レベルから個体レベルまで統合して調べ、更には疾患との関連について研究を行った。その結果、SCNでの強い安定したリズム形成が体内時計を24時間に調律していることを発見し、そのメカニズムをSCN-Project解析で得たRGS16を中心に解明することに成功した。また、各種病態での末梢臓器におけるccg（時計被制御遺伝子）に関しても多くの発見を為し得た。なお、十数個の時計遺伝子に対してccgは各種臓器に数千個あると言われ、本研究は突き詰めればccgの機能解明であるため、やや総花的な面も見受けられるが、研究進捗評価意見で指摘された問題点については一定の成果で応えることができたと考える。
A	