

て、対象者の26%が、非24時間睡眠覚醒症候群発症前に睡眠相後退症候群に罹患していたことが明らかとなった。我々は以前、非24時間睡眠覚醒症候群において、睡眠と内因性の概日リズムとのずれが生じ、これにより光に対する位相反応曲線の後退部分が強く光に照らされる可能性が高くなると報告した。従って、全盲の非24時間睡眠覚醒症候群の概日周期と比較して、本研究における視覚障害のない非24時間睡眠覚醒症候群の概日周期が長いことは、光によって引き起こされた概日周期の延長の結果である可能性が高い。

本研究の対象者のうち28%において、非24時間睡眠覚醒症候群発症前に精神疾患を有していた。これは精神疾患による引きこもりが非24時間睡眠覚醒症候群の病因の一つであることを示唆している。本症候群発症前に精神疾患を認めなかった41例中14例(34%)に、本症候群発症後に精神疾患の発症を認め、すべて大うつ病であった。この内の5症例については、睡眠が昼夜逆転している時期にうつ状態が悪化し、夜間に睡眠がとれている時期に軽快していた。このことは、季節性感情障害に関して述べられているように、太陽光への暴露の減少がうつ病の原因である可能性を示唆するものである。うつ病では、睡眠の位相に比べて概日リズムの位相が前進しているとの報告や健常被験者における睡眠位相の急激な後退がうつ状態を引き起こすことを示唆する報告もある。我々の以前に行った研究においても概日リズムのペースメーカーに比べて睡眠の位相が後退している所見を得ている。

#### E. 結論 :

本研究において、ライフスタイルと時間特性について、メラトニンリズムや眠気のリズムの面からあきらかにでき、さらに行動の概日リズムを支配している眠気の変動について検討した。これらの基盤的検討をもとに、非24時間睡眠・覚醒症候群の臨床症状を時間生物学的に検討した。

#### F. 健康危険情報 特に無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shibui K, Uchiyama M, Kim K, Tagaya H, Kuriyama K, Suzuki H, Kamei Y, Hayakawa T, Okawa M, Takahashi K: Melatonin, cortisol and thyroid-stimulating hormone rhythms are delayed in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 1: 209-214, 2003.
2. Doi Y, Inoue Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M: Periodic Leg Movements during Sleep in Japanese Community-dwelling Adults Based on the Assessments of Their Bed Partners. *Journal of Epidemiology* 13: 259-265, 2003.
3. Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Kamei Y, Nishikawa T, Takahashi K: Circadian fluctuation of time perception in healthy human subjects. *Neurosci Res.* 46:23-31, 2003.
4. Tan X, Uchiyama M, Shibui K, Tagaya H, Suzuki H, Kamei Y, Kim K, Aritake S, Ozaki A, Takahashi K: Circadian rhythms in humans' delta sleep electroencephalogram. *Neuroscience Letters* 344: 205-208, 2003.
5. Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K: Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan (ed): *International Workshop on Recent Progress in Sleep Research.* pp.6-7, Osaka Bioscience Institute, Osaka, 2003.
6. Uchiyama M, Kamei Y, Suzuki H, Tan X,

- Shibui K, Kim K, Tagaya H, Hayakawa T, Kudo Y, Kuriyama K, Ozaki A, Aritake S: Circadian Features of Rapid Eye Movement and Non-rapid Eye Movement Sleep Propensities in Healthy Humans. Edit. By Honma K, Honma S: CIRCADIAN CLOCK as MULTI-OSCILLATION SYSTEM, pp. 193-202, Hokkaido University Press, Sapporo, 2003.
7. 尾崎章子、荻原隆二、内山真、太田壽城、前田清、柴田博、小坂谷典子、山見信夫、眞野喜洋、大井田隆、曾根啓一：百寿者の Quality of Life 維持とその関連要因. 日本公衆衛生雑誌 50: 697-712, 2003.
  8. 田ヶ谷浩邦、内山真：時間生物学からみたうつ病. CLINICAL NEUROSCIENCE 22: 158-160, 2004.
  9. 田ヶ谷浩邦、内山真：不眠症薬物療法の新しい展開. 臨床精神薬理 7: 173-181, 2004.
  10. 内山真：睡眠障害の診断・治療ガイドライン. 日本薬剤師会雑誌 11月号 55: 63-66, 2003.
  11. 田ヶ谷浩邦、内山真：高齢者の不眠への新しいアプローチ. Medicina 40: 1736-1738, 2003.
  12. 田ヶ谷浩邦、内山真：不眠症とその対策. 成人病と生活習慣病 33: 1184-1188, 東京医学社発行, 2003.
  13. 内山真、尾崎章子：眠りのメカニズムを知ろう! Nursing Today 10月号: 20-25, 日本看護協会出版会発行, 2003.
  14. 栗山健一、内山真：リズム障害. 内科 92: 630-633, 2003.
  15. 内山真：ヒトの生物時計研究の現状-リズム異常の研究を通して-. 現代医療 10月号 35: 49-55, 現代医療社, 2003.
  16. 亀井雄一、田ヶ谷浩邦、金圭子、栗山健一、尾崎章子、渋井佳代、有竹清夏、内山真：エビデンスの使い方：睡眠障害. 臨床精神薬理 6: 1035-1047, 2003.
  17. 内山真：現代社会における睡眠障害. 臨床と薬物治療 22: 708-712, 2003.
  18. 内山真：臨床医はどんな時に多剤を併用しているか?-臨床的経験から-睡眠障害. 精神科治療学 18: 930-933, 2003.
  19. 内山真：V. 睡眠障害概日リズム -時差症候群-. 領域別症候群シリーズ No. 39 精神医学症候群 II, 日本臨床別冊: 129-132, 2003.
  20. 内山真：V. 睡眠障害概日リズム -交代勤務症候群-. 領域別症候群シリーズ No. 39 精神医学症候群 II, 日本臨床別冊: 133-136, 2003.
  21. 田ヶ谷浩邦、内山真：V. 睡眠時随伴症 睡眠覚醒移行障害 -寝言-. 領域別症候群シリーズ No. 39 精神医学症候群 II, 日本臨床別冊: 169-172, 2003.
  22. 田ヶ谷浩邦、内山真：V. 睡眠時随伴症 睡眠覚醒移行障害 -夜間下肢こむらがえり (夜間下肢有痛性筋攣縮-. 領域別症候群シリーズ No. 39 精神医学症候群 II, 日本臨床別冊: 173-176, 2003.
  23. 栗山健一、内山真：精神疾患のリズムと時間体験. BRAIN MEDICAL 15(2): 24-31, メディカルレビュー社発行, 2003.
  24. 内山真：日本人の睡眠の特徴-国際睡眠疫学調査の結果を踏まえて. 医学のあゆみ 205: 529-532, 2003.
  25. 内山真、田ヶ谷浩邦：高齢者の睡眠・覚醒リズム障害. Geriatric Medicine (老年医学) 41: 449-456, 2003.
  26. 内山真：人はなぜ眠るのか-睡眠の必要性和そのメカニズム-. 財団法人長寿科学振興財団発行 Aging & Health 12(1): 10-13, 2003.
  27. 内山真：成人の睡眠覚醒リズム障害に対するメラトニンの効果. メラトニン研究会編：メラトニン研究の最近の進歩. Pp177-190, 星和書店, 東京, 2004.
  28. 内山真：生体リズム障害研究の進歩. 杉田秀夫、高橋清久編：脳科学研究の現状と課題. pp245-258, (株)じほう発行, 東京, 2003.
  29. 亀井雄一、内山真：光療法. 今西二郎編：医療従事者のための補完・代替医療, pp311-317, 金芳堂出版, 2003.
  30. 内山真：睡眠と健康. 健康栄養情報研究会監修：運動普及のための教育テキスト pp84-91, 新企画出版社, 東京, 2003.
  31. 内山真、亀井雄一：睡眠相後退症候群. 久保木富房、井上雄一 監修：睡眠障害診療マニュアル pp74-77, ライフサイエンス出版, 東京, 2003.
  32. 一瀬邦弘、内山真：せん妄の薬物療法. 樋口輝彦、小山司、神庭重信 編：臨床精神薬理ハンドブック pp292-305, 医学書院発行, 東京, 2003.
  33. 内山真：睡眠習慣と睡眠障害の疫学. 高橋清久編：睡眠学 pp125-133, じほう発行, 東京, 2003.
  34. 内山真、山田尚登、高橋清久：睡眠学研究の期待される効果. 高橋清久編：睡眠学 pp187-196, じほう発行, 東京, 2003.
  35. 内山真、高橋清久：睡眠に関する課題克服のためのあるべき対策. 高橋清久編：睡眠

- 学 pp197-203, じほう発行, 東京, 2003.
36. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Yagi Y, Kaneko A, Tsutsui T, Akashiba T: Excessive daytime sleepiness among Japanese General population. *Journal of Epidemiology* 15: 1-8, 2005.
  37. Suzuki H, Uchiyama M, Tagaya H, Ozaki A, Kuriyama K, Aritake S, Shibui K, Tan X, Kamei Y, Kuga R. Dreaming During Non-rapid Eye Movement Sleep in the Absence of Prior Rapid Eye Movement Sleep. *SLEEP* 27: 1486-1490, 2004.
  38. Hiroki M, Uema T, Kajimura N, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H. Cerebral White Matter Blood Flow Is Constant During Human Non-Rapid Eye Movement Sleep: A Positron Emission Tomographic Study. *J Appl Physiol.* 2004 Dec 23;
  39. Suzuki K, Ohida T, Kaneita Y, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Yagi Y, Ibuka E, Kaneko A, Tsutsui T, Uchiyama M: Mental health status, shift work, and occupational accidents among hospital nurses in Japan. *J Occup Health* 46: 448-454, 2004.
  40. Masudomi I, Isse K, Uchiyama M, Watanabe H. Self-help groups reduce mortality risk: a 5-year follow-up study of alcoholics in the Tokyo metropolitan area. *Psychiatry Clin Neurosci* 58: 551-7, 2004.
  41. Aritake S, Uchiyama M, Tagaya H, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki A, Tan X, Shibui K, Kamei Y, Okubo Y, Takahashi K: Time estimation during nocturnal sleep in human subjects. *Neurosci Res* 49: 387-93, 2004.
  42. Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Inoue Y, Kamei Y, Kitajima T, Shibui K, Katoh M, Watanabe T, Hashimoto-dani Y, Nakajima T, Ozeki Y, Hori T, Yamada N, Toyoshima R, Ozaki N, Okawa M, Nagai K, Takahashi K, Isojima Y, Yamauchi T, Ebisawa T. A Missense Variation in Human Casein Kinase I Epsilon Gene that Induces Functional Alteration and Shows an Inverse Association with Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Neuropsychopharmacology.* 29: 1901-09, 2004.
  43. Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K: Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students: A community study. *Sleep and Biological Rhythms* 2: 57-64, 2004.
  44. Kajimura N, Nishikawa M, Uchiyama M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Hori T, Nakabayashi T, Sekimoto M, Ogawa K, Takano H, Imabayashi E, Hiroki M, Onishi T, Uema T, Takayama Y, Matsuda H, Okawa M, Takahashi K. Deactivation by benzodiazepine of the basal forebrain and amygdala in normal humans during sleep: a placebo-controlled [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET study. *Am J Psychiatry.* 161: 748-51, 2004.
  45. Uchiyama M, Kamei Y, Tagaya H, Takahashi K: Poor compensatory function for sleep loss in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome. *SLEEP AND BIOLOGICAL RHYTHMS* vol.2 supplement 1: s 5-s 6, 2004.
  46. 内山真: 不眠に対する非薬物療法. *こころの科学* 116: 57-63, 2004.
  47. 内山真, 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子, 亀井雄一, 渋谷佳代, 譚新, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏: 概日リズム睡眠障害について. *精神保健研究* 49: 121-126, 2004.
  48. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 時間生物学からみたうつ病. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 22: 158-160, 2004.
  49. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 不眠症薬物療法の新しい展開. *臨床精神薬理* 7: 173-181, 2004.
  50. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 薬によらない不眠治療. *Clinical Neuroscience* 22: 80-82, 2004
  51. 内山真: 概日リズムの睡眠障害のうつ病について. *臨床精神薬理* 7: 1037-1047, 2004.
  52. 内山真: 不眠症につきあうために. *Prog. Med* 24: 1828-1837, 2004.
  53. 内山真: 知っておきたい睡眠の知識. *調剤と情報* 11月号: 1626-1631, じほう, 2004.
  54. 阿部又一郎, 栗山健一, 内山真: 不眠と睡眠の科学①睡眠を科学する 睡眠と記憶・学習. *こころの科学*: 48-52. 2004.

55. 内山真, 土井永史: (監修) 睡眠障害ハンドブック. 診療新社, 2004.
56. 内山真: 成人の睡眠覚醒リズム障害に対するメラトニンの効果. メラトニン研究会編: メラトニン研究の最近の進歩. 星和書店, 東京, pp177-190, 2004.
57. 内山真, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一: 睡眠薬. 山田信博編: 治療薬イラストレイテッド. pp179-182, (株)羊土社発行, 東京, 2004.
58. 内山真: 精神保健福祉用語辞典. 社団法人日本精神保健福祉士協会、日本精神保健福祉学会: 監修, 中央法規出版(株)発行, 東京, 2004.
59. 亀井雄一、内山真: 睡眠障害(不眠). 日本医師会雑誌特別号 vol.131, 上島国利、牛島定信、武田雅俊、丹羽真一、宮岡等監・編: 精神障害の臨床, pp154-157, 2004.
60. 亀井雄一、内山真: 高照度光療法. 久保木富房、中村純、山脇成人 編: NAVIGATOR, pp222-223, メディカルレビュー社発行, 東京, 2004.
61. 内山真: 不眠症. Medical Practice 編集委員会 編: 内科外来診療実践ガイド pp306-308, 文光堂, 東京, 2004.
62. 内山真: 睡眠時無呼吸症候群. Medical Practice 編集委員会 編: 内科外来診療実践ガイド pp309-310, 文光堂, 東京, 2004.
63. 尾崎章子、内山真: すこやかな眠りを導くための看護実践ハンドブック. (株)社会保険研究所, 東京都, 2004.
64. 内山真: 睡眠障害. 高久史麿、北村惣一郎、猿田享男、福井次矢 監修 家庭医学大全科 p835-837, (株)法研, 東京, 2004.
65. 内山真: ナルコレプシー. 高久史麿、北村惣一郎、猿田享男、福井次矢 監修 家庭医学大全科 p837-838, (株)法研, 東京, 2004.
66. 内山真: 睡眠時無呼吸症候群. 高久史麿、北村惣一郎、猿田享男、福井次矢 監修 家庭医学大全科 p838-839, (株)法研, 東京, 2004.
67. 内山真: 睡眠相後退症候群. 高久史麿、北村惣一郎、猿田享男、福井次矢 監修 家庭医学大全科 p839, (株)法研, 東京, 2004.
68. 内山真: 神経内科のトピック 6. 睡眠障害の最新治療. 金澤一郎、柴崎浩、東儀英夫、小林祥泰、祖父江元、佐古田三郎、西澤正豊、水澤英洋、梶籠兒 編: 神経内科の最新医療. Pp33-38, 先端医療技術研究所, 東京, 2004.
69. Hayakawa T, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Tagaya H, Asada T, Okawa M, Urata J, Takahashi K: Clinical Analyses of Sighted Patients with Non-24-Hour Sleep-Wake Syndrome, A Study of 57 Consecutively Diagnosed Cases. SLEEP vol.28 no.8, 945-952, 2005.
70. Suzuki K, Ohida T, Kaneita Y, Yokoyama E, Uchiyama M: Daytime sleepiness, sleep habits and occupational accidents among hospital nurses, Journal of Advanced Nursing. Vol.52 no.4, 445-453, 2005.
71. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M: Sleep-medication for symptomatic insomnia in the general population of Japan, Sleep and Biological Rhythms vol.3, 2005.
72. Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Shibui K, Tan X, Li L, Kamei Y, Takahashi K: Diurnal fluctuation of time perception under 30-h sustained wakefulness, Neuroscience Research vol.53 123-128, 2005.
73. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Yagi Y, Kaneko A, Tsutsui T, Akashiba T: Excessive daytime sleepiness among Japanese General population, J Epidemiol vol.15, 1-8, 2005.
74. Hiroki M, Uema T, Kajimura N, Ogawa K, Nishikawa M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Takano H, Imabayashi E, Ohnishi T, Takayama Y, Matsuda H, Uchiyama M, Okawa M, Takahashi K, Fukuyama H: Cerebral White Matter Blood Flow Is Constant During Human Non-Rapid Eye Movement Sleep: A Positron Emission Tomographic Study, J Appl Physiol vol.98 1846-1854, 2005.
75. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Fujita T: The Relationship Between Depression and Sleep Disturbances: A Japanese Nationwide General Population Survey, J Clin Psychiatry vol.67 No.2, 196-203, 2006.
76. Mochizuki-Kawai H, Mochizuki S, Midorikawa A, Yamanaka K, Tagaya H, Kawamura M.: Disappearance of memory fragments in patients with Alzheimer's

- disease: Evidence from a longitudinal study of visual priming. *Neuropsychologia*. 2005.
77. Asai T, Kaneita Y, Uchiyama M, S Takemura, Asai, S Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki, K Ibuka E, Kaneko A, Tsutsui, T Ohida T: Epidemiological study of the relationship between sleep disturbances and somatic and psychological complaints among the Japanese general population. *Sleep and Biological Rhythms* 4: 55-62, 2006.
78. 早川達郎, 田ヶ谷浩邦, 内山真, 朝田隆. 2005. レム睡眠行動障害および睡眠時無呼吸症候群を合併した痴呆症の1例. *Geriatric Medicine* 43(4):664-671.
79. 内山真:ナルコレプシー. 月刊臨牀と研究 182: 41-44, 2005.
80. 内山真:睡眠障害の診断・治療ガイドライン. 成人病と生活習慣病 35: 1284-1287, 2005.
81. 内山真:高齢期の睡眠. 高齢期をいかに生活するかー健康長寿をめざしてー: 43-51, 2005.
82. 内山真:睡眠薬に関する臨床治験の現状と課題. *臨床精神薬理* 9: 41-48, 2005.
83. 内山真:睡眠障害の臨床. *精神神経学雑誌* 107: 625-631, 2005.
84. 内山真:時間生物学(1). *臨床脳波* 47: 584-591, 2005.
85. 内山真:時間生物学(2). *臨床脳波* 47: 654-660, 2005.
86. 内山真:概日リズム睡眠障害. *週刊医学のあゆみ* 215: 163-167, 2005.
87. 内山真:睡眠時随伴症(パラソムニア). *精神科治療学* 第20巻増刊号: 224-225, 2005.
88. 内山真:不随意運動や異常感覚による睡眠障害. *精神科治療学* 第20巻増刊号: 226-227, 2005.
89. 内山真:睡眠障害の最新薬物治療. *MEDICAMENT NEWS*: 7-8, 2005.
90. 内山真:睡眠は追い求めると逃げていく～睡眠の多様性のメカニズムからみた不眠対策～. *Astellas Square* 2:18-19, 2006.
91. 内山真:睡眠薬, 鎮静薬, 抗不安薬. *新薬展望* 42: 280-285, 2006.
92. 内山真:睡眠障害の診断・治療ガイドライン. *精神科臨床ニューアプローチ* 8 睡眠障害・物質関連障害: 144-150, 2006.
93. 内山真:新しい睡眠障害診療ー生活習慣病とのかかわりを含めてー. *Medical Tribune* 4: 73-74, 2006.
94. 内山真:概日リズムと交代勤務者の睡眠と健康. *神経内科* 64: 255-261, 2006.
95. 内山真:ナルコレプシー研究の現状. *実験医学* 24: 415-419, 2006.
96. 亀井雄一, 内山真:五感の生理, 病理と臨床⑤光療法. *週刊医学のあゆみ* 214: 227-231, 2005.
97. 赤柴恒久, 井上雄一, 土井由利子, 内山真:睡眠障害の予防と治療. *HUMAN SCIENCE* 16: 4-13, 2005.
98. 三村將, 早川達郎, 田ヶ谷浩邦, 内山真:レム睡眠行動障害および睡眠時無呼吸症候群を合併した痴呆症の1(例第7回痴呆を語る会). *Geriatric Medicine* 43: 664-671, 2005.
99. 内山真:はじめに. ローテーターのための睡眠医学ー特に各種身体疾患に伴う睡眠障害についてー. アステラス製薬㈱, 大阪. 巻頭言, 2005.
100. 内山真:第1部 各診療科にまたがる睡眠に関する問題 1-1. 高齢者の睡眠障害. ローテーターのための睡眠医学ー特に各種身体疾患に伴う睡眠障害についてー. アステラス製薬㈱, 大阪. pp1-8, 2005.
101. 内山真:第3部 睡眠障害と治療の基本 A:睡眠障害. A-2. 睡眠障害の疫学的調査. ローテーターのための睡眠医学ー特に各種身体疾患に伴う睡眠障害についてー. アステラス製薬㈱, 大阪. pp190-194, 2005.
102. 田ヶ谷浩邦:第3部 睡眠障害と治療の基本 A:睡眠障害. A-3. 睡眠障害の分類(1):睡眠障害の主要分類法. ローテーターのための睡眠医学ー特に各種身体疾患に伴う睡眠障害についてー. アステラス製薬㈱, 大阪. pp195-203, 2005.
103. 内山真:第3部 睡眠障害と治療の基本 A:睡眠障害. A-4. 睡眠障害の分類(2):年齢別特徴. ローテーターのための睡眠医学ー特に各種身体疾患に伴う睡眠障害についてー. アステラス製薬㈱, 大阪. pp204-208, 2005.
104. 土井永史, 内山真:第3部 睡眠障害と治療の基本 A:睡眠障害. A-7. 睡眠障害の非薬物療法とその意義. ローテーターのための睡眠医学ー特に各種身体疾患に伴う睡眠障害についてー. アステラス製薬㈱, 大阪. pp220-227, 2005.
105. 内山真:不眠に関する医療面接ポイントと鑑別診断. *プライマリ・ケアに必要な不眠の臨床不眠診療ガイドブック*, 中外製薬㈱, 東京, pp10-15, 2005.
106. 金圭子, 内山真:第3章ストレス研究の現状 3.9. ストレスと睡眠. *ストレスの辞典*.

- 朝倉書店, 東京. pp55-59, 2005.
107. 田ヶ谷浩邦, 内山真: III. よくみる疾患の治療の実際 C. 不眠症. 健康管理室で役立つところの医学. 榊南江堂, 東京, pp45-50, 2005.
  108. 田ヶ谷浩邦, 内山真: 睡眠薬の半減期の違いは臨床に反映されるか?, EBM 精神疾患の治療 2006-2007. 中外医薬社, 東京. pp290-299, 2005.
2. 学会発表
1. Uchiyama M: Are there cultural differences in the alertness concept? 2nd International Sleep Disorders Forum. Paris, France, 2004. 9. 10-12.
  2. Uchiyama M: Abnormal circadian organization in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome. Presidential symposium: Circadian rhythm sleep disorders. 17th CONGRESS OF THE EUROPEAN SLEEP RESEARCH SOCIETY, 2004. 10. 6-10, Prague, Czech Republic.
  3. Tagaya H, Uchiyama M, Ohida T, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L, Takahashi K: Sleep habits and factors associated with short sleep duration among Japanese high-school students: A community study (proceeding). 17th Congress of The EUROPEAN SLEEP RESEARCH SOCIETY, Prague, Czech, 2004 Oct 5-9.
  4. Tagaya H, Uchiyama M, Kamei Y, Shibui K, Ozaki A, Tan X, Suzuki H, Aritake S, Li L: Subjective sleep duration under high and low sleep pressure conditions (proceeding). 17th Congress of The EUROPEAN SLEEP RESEARCH SOCIETY, Prague, Czech, 2004 Oct 5-9.
  5. 亀井雄一, 早川達郎, 渋井佳代, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 非 24 時間睡眠覚醒症候群に対するメラトニン治療の有効性. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
  6. 栗山健一, 内山真, 鈴木博之, 田ヶ谷浩邦, 尾崎章子, 有竹清夏, 渋井佳代, 亀井雄一. 2004. 時間知覚の概日変動. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
  7. 田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐. 2004. 異なる睡眠圧による主観的睡眠時間への影響. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
  8. 田ヶ谷浩邦, 内山真, 大井田隆, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐, 高橋清久. 2004. 高校生の短い睡眠時間に関する要因-千葉市、四街道市におけるコミュニティー研究-. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
  9. 藤井猛, 亀井雄一, 宇佐見政英, 齋藤万比古, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 家庭内暴力、集団不適応をおこした学童期発症のナルコレプシーの一例. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
  10. 尾崎章子, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 鈴木博之, 栗山健一, 有竹清夏, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 100 歳以上の高齢者における睡眠と心身の健康、生活習慣、生活環境. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
  11. 有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 譚新, 李嵐, 渋井佳代, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 松浦雅人, 内山真. 2004. 昼間睡眠中の時間認知. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
  12. 李嵐, 尾崎章子, 渋井佳代, 関口夏奈子, 譚新, 栗山健一, 鈴木博之, 有竹清夏, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 睡眠不足、日中の眠気と心身不調との関連-全国一般成人における疫学的検討-. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
  13. 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 睡眠後の手続き記憶向上と睡眠脳波の関係. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
  14. 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 尾崎章子, 李嵐, 渋井佳代, 栗山健一, 松浦雅人, 田ヶ谷浩邦, 内山真. 2004. 暗条件下のメラトニン分泌リズムと睡眠習慣の関係. 日本睡眠学会第 29 回学術集会, 東京, 2004. 7. 1-2.
  15. 内山真: (ワークショップ) 超短時間睡眠・覚醒スケジュールによる眠気の日内変動測定. 第 11 回日本時間生物学会, 滋賀県大津市, 2004. 11. 11-12.
  16. 高野敦子, 内山真, 梶村尚史、三島和夫、井上雄一、豊嶋良一、尾崎紀夫、大川匡子、高橋清久、磯島康史、海老澤尚: ヒト Case in Kinase1 epsilon 遺伝子の機能的多型と概日リズム睡眠障害との相関. 第 11 回日本時間生物学会, 滋賀県大津市, 2004. 11. 11-12.
  17. 譚新, 渋井佳代, 尾崎章子, 鈴木博之, 李嵐, 有竹清夏, 栗山健一, 亀井雄一, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 概日リズムと睡眠との位相関係. 第 11 回日本時間生物学会, 滋賀県大津市, 2004. 11. 11-12.
  18. 栗山健一, 内山真, 鈴木博之, 田ヶ谷浩邦,

- 尾崎章子、有竹清夏、渋井佳代、亀井雄一：時間知覚の概日変動。第11回日本時間生物学会，滋賀県大津市，2004.11.11-12.
19. 鈴木博之、有竹清夏、栗山健一、渋井佳代、李嵐、譚新、尾崎章子、田ヶ谷浩邦、内山真：睡眠前半後半の定量的脳波活動と手続き記憶の向上。第11回日本時間生物学会，滋賀県大津市，2004.11.11-12.
20. 有竹清夏、鈴木博之、栗山健一、尾崎章子、譚新、李嵐、渋井佳代、亀井雄一、田ヶ谷浩邦、内山真：昼夜逆転させた昼間睡眠中における時間認知。第11回日本時間生物学会，滋賀県大津市，2004.11.11-12.
21. 内山真：宵っ張り朝寝坊がなおせない若者達。第45回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム「健康な睡眠—あなたと社会のために」，千葉，2005.04.16.
22. 内山真：日中の眠気の鑑別診断。第78回日本産業衛生学会シンポジウム「昼間の眠気・居眠りと産業保健」，2005.04.23.
23. 内山真：体内時間の不思議。滋賀医科大学睡眠学講座、睡眠学公開講座「今なぜ睡眠が問題なのか」，滋賀，2005.04.28.
24. 内山真：心身の症状と睡眠障害。第46回日本心身医学会総会教育セミナー，奈良，2005.05.12.
25. 内山真：睡眠障害治療。教育セミナー東京心療内科研究会，東京，2005.06.11.
26. 内山真：睡眠障害の診断と治療。第5回パーキンソン病フォーラム教育講演，千葉，2005.07.07.
27. 内山真：日本における睡眠障害治療の発展と治療の歴史。台湾睡眠障害研究会，大阪，2005.07.09.
28. 内山真：産業保健分野における睡眠の問題。第64回日本産業衛生学会東北地方会，福島，2005.07.23.
29. 内山真：ぐっすり眠れる快適睡眠法について。平成17年度電気関係（安全・法規）実務講習会，福岡，2005.07.26.
30. 内山真：不眠症とメンタルヘルス。産業保健・地域保健に従事する看護職のためのフォーラム，東京，2005.08.20.
31. 内山真：すこやかな生活のために、よりよい睡眠を！すこやかな生活のために、よりよい睡眠を！朝日市民フォーラム，東京，2005.09.04.
32. 内山真：睡眠薬の開発における評価法について。睡眠薬の開発における評価法についての検討会，東京，2005.09.16-17.
33. 内山真：健康づくりのための睡眠指針～快適な睡眠のための7箇条～。平成17年度生活習慣病予防指導者等養成研修会，東京，2005.10.07.
34. 内山真：不眠患者への生活指導と服薬指導。第38回薬剤師会学術大会教育講演，広島，2005.10.09.
35. 内山真：睡眠と認知機能。第7回福岡睡眠研究会教育講演，福岡，2005.10.18.
36. 内山真：管理者としてのメンタルヘルスケアの役割。横浜地方法務局，神奈川，2005.10.19.
37. 内山真：すこやかな生活のために、よりよい睡眠を。中国新聞 市民フォーラム，広島，2005.11.06.
38. 内山真：不眠症の精神療法，行動療法と薬物療法。第18回日本総合病院精神医学会総会イブニングセミナー3，島根，2005.11.11.
39. 内山真：10代における概日リズム睡眠障害がその後の発達に及ぼす影響。第12回日本時間生物学会学術大会，茨城，2005.11.24-25.
40. 内山真：泌尿器系疾患患者の不眠。OABフォーラム教育講演，東京，2005.11.26.
41. 内山真：睡眠と健康について知ろう。第二回健康教育講演会，東京，2005.12.02.
42. 内山真：すこやかな生活のために、よりよい睡眠を！道新市民フォーラム，北海道，2005.12.04.
43. 内山真：睡眠障害。第3回医療フォーラム，東京，2005.12.17.
44. 内山真：すこやかな生活のために、よりよい睡眠を！河北新聞社市民フォーラム，仙台，2006.01.22.
45. 内山真：特別講演「精神科における睡眠障害の診断と治療」。第25回栃木県精神科学術研究会，栃木，2006.02.16.
46. 内山真：質のよい睡眠。健康松戸21・心の健康づくり，千葉，2006.03.01.
47. 内山真：概日リズム障害とPer2遺伝子多型。日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01.
48. 内山真：日本一般国民における睡眠障害、抑うつ症状および睡眠薬の使用に関する疫学研究。日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01.
49. 井上雄一、尾崎章子、中島亨、林田健一、本多真、本多裕、高橋清久：仮眠症患者の健康関連QOLの評価。日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01.
50. 榎本みのり、清水正子、山崎まどか、有竹清夏、松浦雅人：一般健康人における睡眠習慣と睡眠衛生に関する調査。日本睡眠学会第30回学術集会，栃木，2005.06.30-07.01.
51. 栗山健一、鈴木博之、有竹清夏、渋井佳代，

- 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 睡眠中の作動記憶容量の向上. 日本睡眠学会第 30 回学術集会, 栃木, 2005. 06. 30-07. 01
52. 田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐: 投与時刻によるトリアゾラムの催眠作用の違い. 日本睡眠学会第 30 回学術集会, 栃木, 2005. 06. 30-07. 01
53. 田ヶ谷浩邦: トリアゾラムの催眠作用・副作用の時間薬理的検討. 第 15 回日本臨床精神神経薬理学会学術集会, 東京, 2005. 10. 12-13
54. 有竹清夏, 鈴木博之, 栗山健一, 尾崎章子, 譚新, 李嵐, 渋井佳代, 松浦雅人, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 睡眠中における主観的経過時間の概日変動. 日本睡眠学会第 30 回学術集会, 栃木, 2005. 06. 30-07. 01
55. 李嵐, 粥川裕平, 李曉飛, 三浦義孝, 大磯ユタカ: 糖尿病における睡眠問題の実態調査 その 1. 日本睡眠学会第 30 回学術集会, 栃木, 2005. 06. 30-07. 01
56. 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 渋井佳代, 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 日本の一般人口における自覚的な休養不足感と睡眠の問題. 日本睡眠学会第 30 回学術集会, 栃木, 2005. 06. 30-07. 01
57. 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 40 分間睡眠 80 分間覚醒スケジュール下における連合記憶の概日変動. 日本睡眠学会第 30 回学術集会, 栃木, 2005. 06. 30-07. 01
58. 鈴木博之, 久我隆一, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 連合記憶の概日変動. 日本心理学会第 69 回大会, 東京, 2005. 09. 10. -12.
59. 亀井雄一, 早川達郎, 渋井佳代, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 非 24 時間睡眠覚醒症候群に対する時間生物学的治療法の検討. 第 12 回日本時間生物学会学術大会, 茨城, 2005. 11. 24-25
60. 早川達郎, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 田ヶ谷浩邦, 浦田重治郎, 高橋清久: 視覚障害のない非 24 時間睡眠覚醒症候群における睡眠覚醒周期について -57 連続例の検討-. 第 12 回日本時間生物学会学術大会, 茨城, 2005. 11. 24-25
61. 田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐: トリアゾラムの催眠作用・副作用に対する概日リズムの影響. 第 12 回日本時間生物学会学術大会, 茨城, 2005. 11. 24-25
62. 鈴木博之, 有竹清夏, 栗山健一, 渋井佳代, 李嵐, 譚新, 尾崎章子, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 連想活動の概日変動. 第 12 回日本時間生物学会学術大会, 茨城, 2005. 11. 24-25
63. 田ヶ谷浩邦, 内山真, 亀井雄一, 渋井佳代, 尾崎章子, 譚新, 鈴木博之, 有竹清夏, 李嵐: 健常者における主観的睡眠時間の認知メカニズム. 第 35 回日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡, 2005. 11. 30-12. 02.
64. 長瀬幸弘, 梶達彦, 阿部又一郎, 李嵐, 兼板佳孝, 大井田隆, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 日本の一般人口における抑うつ症状とストレス対処行動の関連について. 第 25 回日本社会精神医学会, 東京, 2006. 02. 23-24.
65. 長瀬幸弘, 梶達彦, 阿部又一郎, 李嵐, 兼板佳孝, 大井田隆, 田ヶ谷浩邦, 内山真: 日本の一般人口におけるストレス内容と抑うつ症状について. 第 25 回日本社会精神医学会, 東京, 2006. 02. 23-24.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)

分担研究報告書

ヒト睡眠・覚醒リズム障害の分子生物学的成因解明とテーラーメイド  
治療法開発に関する基盤的研究

研究分担者 岡村 均

神戸大学大学院医学系研究科 教授

〔研究要旨〕

サーカディアンリズムは遺伝子の転写変動が行動（睡眠覚醒など）や生体機能（ホルモン分泌など）にまで反映するきわめてユニークな系である。このリズムの細胞内とシステムレベルの伝達機構を分子生物学的に明らかにすることで、睡眠覚醒リズム障害の治療の新しい方向性を見つけるのが、この分担研究の目的である。まず、時計遺伝子発振の分子メカニズムに関しては、ユビキチン・プロテアソーム系が時計発振機構に深く関与していることを発見した。これは、今後、特異的なユビキチンリガーゼの同定がリズム治療にも応用できる重要な鍵になることを示唆している。また、細胞分裂のタイミングを決定する遺伝子が、体内時計に支配されていることを明らかにし、体内リズムが全身の種々の臓器の再生に深くかかわっていることを示した。体内での時間情報の伝達メカニズムに関しては、交感神経系—副腎皮質ステロイドホルモンという神経、内分泌という、両者が協調して行われていることを明らかにした。すなわち、ストレス時の生体防御反応の中心的な役割を果たす副腎皮質ステロイドホルモンは、視交叉上核の活動に強く支配され、光照射は、視交叉上核を活性化し、中枢・末梢の交感神経系を経て、副腎皮質の遺伝子転写を変化させ、副腎皮質ステロイドの分泌を増加させることが明らかとなった。この研究により、視交叉上核で生起されたサーカディアンリズムの神経活動が、交感神経系を介し副腎ホルモンリズムに変換され、全身臓器の時計を調律することが明らかとなった。臨床上では、従来不明であった、うつ病や睡眠障害時に適応される高照度光療法の治療機序を示したものとして注目される。生体リズムが副腎皮質ホルモン分泌の強い制御因子であるという事実は、従来想定もされなかった生体リズムの生理作用への広大な関与を明らかにしたと言え、今後のリズムを利用した諸種疾患の新しい治療法開発に発展する可能性がある。

A. 研究目的

睡眠覚醒などの行動上の現象のみでなく、多くの生理現象が24時間リズムを示すことは、従来より良く知られてきた。すなわち、

体温、ホルモン分泌、胃腸機能、骨髄での細胞増殖などさまざまなものがある。当然、薬物代謝、薬物効果にも日内リズムがあり、医療の面からも大きな注目を集めてきた。しか

し、その分子機構の解明が進んだのはごく最近である。

哺乳類の時を司る生物時計の分子は1997-1999年に相次いで同定された(Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, BMAL1, Clock)。哺乳類における生体リズムの発振の中心となる振動子はPer1とPer2の二つの遺伝子であり、この転写はCLOCKとBMAL1のヘテロダイマーにより促進され、できたmRNAからPER1、PER2蛋白質が産生される。抑制系のPER1、PER2、CRY1、CRY2の蛋白質が転写をフィードバック抑制する。

時計遺伝子の転写を制御するのが時計蛋白質であるが、その量はどのようにして調整されているのであろうか？それには、リン酸化とユビキチン化機構が重要である。蛋白質のリン酸化の重要性は、PER1およびPER2蛋白質をリン酸化するcasein kinase 1eの変異を示すtau mutantハムスターが極端な短周期の活動リズムを示すこと、ヒトで夜遅くまで起きていられないことを主訴とする「家族性睡眠相前進症候群familial advanced sleep phase syndrome (ASPS)」がPER2のリン酸化部位の遺伝子変異の結果リン酸化能の低下によりもたらされることにより明らかになってきた。

蛋白質の量を分解のレベルで調整する大きなシステムにユビキチン・プロテアソーム系であることが知られている。ユビキチン・プロテアソーム系とサーカディアン振動の関係に関しては、哺乳類では不明であるが、ショウジョウバエの時計蛋白PER、TIM、アカパンカビ時計蛋白のFRQでE3が同定されている。今回、哺乳類の分子時計の分解機構を解明するため、視交叉上核と細胞系におけ

るユビキチン・プロテアソーム系を検索する。

この蛋白レベルでできたリズムは、どのようにして、全身の時計で同調しているのだろうか？時計遺伝子は全身の大部分の細胞に発現し、その多くがリズムに発現しており、従来リズム発振機能が全く無いとされてきた肝臓や胃腸などの末梢臓器にも、食餌に同調する、基本的な時計発振機構が備わっていることが明らかとなっている。最近、リズム異常の線維芽細胞を正常の個体に移植してこの線維芽細胞の時計遺伝子発現を検索すると、正常のリズムを示すことがわかった。これは、末梢臓器の時計は自律振動能が弱く数周期で止まり、毎日中枢時計からの指令をもらってやっと動くような時計と考えられる。今回、視交叉上核からリズムが伝達される機構を検索し、副腎皮質ホルモンが最も重要なホルモンであることを明らかにした。

副腎皮質ホルモンである糖質コルチコイドホルモンの日内変動は代表的なサーカディアンリズムとして良く知られているが、そのリズムである機序はほとんど分かっていない。糖質コルチコイドホルモンは外界からのストレス反応の主軸をなすホルモンであり、その分泌は、視床下部 hypothalamus の corticotropin-releasing hormone (CRH)-下垂体前葉 anterior hypophysis の adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-副腎皮質 adrenal cortex 系(視床下部-下垂体-副腎軸; HPA-axis)により制御されるとされている。しかし、この神経内分泌機構がホルモンのリズム形成に関与しているのかどうかに関しては多くの不明な

点が残されている。

ストレスに反応する生体防御反応の主要をなす糖質コルチコイドの研究は主にストレス研究の方面から進み、ACTHを主体とする内分泌制御で決着したと長い間考えられていたが、この制御は当初考えられていたほど単純なものではないことが次第に明らかになってきた。例えば、糖質コルチコイドの分泌リズムは、ACTH分泌量の変動により制御を受けるだけでなく、副腎のACTHへの感受性の変動にも影響されることが明らかになっている。また、ケンブリッジの生理学のグループは子牛での副腎静脈のかん流系を用いた一連の詳細な実験で、下垂体-副腎皮質系以外にも、自律神経支配が分泌制御を司っているということを明らかにしている。

## B. 研究方法

- (1) ユビキチン関連酵素のマウスにての *in situ hybridization* 法による同定。
- (2) Tet-Off 系によるテトラサイクリン制御下の *Per2* 発現しうる線維芽細胞系の確立。
- (3) *mPer1* プロモーターにルシフェラーゼを結合したコンストラクトを発現するトランスジェニックマウスを用い、ウレタン麻醉下で 10mM ルシフェリンを大腿静脈から 15 mg/hr の速度で注入した。シグナルは、2次元フォトンカウンティングカメラで計測。
- (4) 光照射が副腎遺伝子にどのように影響を及ぼすかの、雄 C57BL6 マウスを用いた検索。マウスを明暗条件下から恒常暗条件に移して 2 日目に、400 ルクス (30 分) の光照射を行い、光照射 60 分後に断頭後、副腎を摘出し、アフィメトリックス社の DNA マイクロ

アレーを適用した。

(5) 視交叉上核は C57BL6 の両側の神経核内のプローブによる熱破壊。

(6) マウス血中コルチコステロンの日内リズムと光照射後の量的変動の EIA 法による検索。

(5) 片側および両側の副腎神経切除後の遺伝子発現とホルモン分泌。

## C. 研究成果

### 1) ユビキチン関連酵素の視交叉上核内発現検索

リズム中枢のある視交叉上核におけるユビキチン・プロテアソーム関連酵素の発現を *in situ hybridization* 法にて検索した。検索したのは視交叉上核でリズムがあるといわれている、E2 (Ubc5, UbcM4, Ube2v, Ube2d2)、脱ユビキチン化酵素

(de-ubiquitinating enzyme; DUB: UchL1, UchL3, Ubp41)、E3 ( $\beta$ -TrCP)、ユビキチン結合蛋白 (Ufd1L) である。このうち、UchL1 が最も発現が強く、次いで Ubc5 で、UbcM4、Ube2d、 $\beta$ -TrCP、Ufd1L は非常に発現が弱く、他は全く認められなかった。

さらに、このうち最も発現の強かった UchL1 の欠損マウスである GAD マウスを用いて、行動リズムを検索した。GAD マウスは末梢神経障害を起こすことで有名であるが、免疫組織染色で野生マウスより GAD マウスの場合にはユビキチン量が、神経細胞一般に著しく減っている事も明らかにした。行動リズム異常も検出し、これは視交叉上核における UCHL1 の欠損による時計蛋白質のユビキチン・プロテアソーム系による分解の障害が原因であろうと推測している。

## 2) Tet-Off 系による Per2 過剰発現細胞系の解析による転写後制御の重要性

時計蛋白によるリズム生成機構を検証するため、我々は哺乳類の主要時計遺伝子である Per2 をテトラサイクリンによって発現調節できる Per2-Tet-off 線維芽細胞系を作成した。持続的に Per2 遺伝子を極めて強く発現させると、時計遺伝子の発現振動が強く障害された。これに対し、Per2 遺伝子を、一定レベルで中等度ないし弱いレベルで発現させても、時計遺伝子の周期的発現は障害されなかった。この時、注目されるのは、Per2 mRNA が一定レベルで変動しないのに、mPER2 蛋白は周期的なリズムを示していたことである。このことは生体時計のフィードバックループ振動発生には、Per2 転写振動は必ずしも必要でないことを示唆している。しかし、Per2 遺伝子の転写振動を欠いた状態では、発現リズムが減衰したので、周期的な Per2 時計遺伝子転写変動がリズム維持には不可欠であると考えられた。また、プロテアソームを阻害する MG132 を加えると、時計蛋白の下降が抑制される。従って、ユビキチン・プロテアソーム系は時計発振機構に深く関与しており、今後、特異的なユビキチンリガーゼの同定がリズム治療にも応用できる重要な鍵になると想定される。

## 3) 光照射による副腎における時計遺伝子の誘導

最初に、光を照射した後、immediate early gene でもある時計遺伝子の誘導を腹部内臓で検証した。我々は、mPer1-luc マウスを用い、眼球に光を当てた後の mPer1 の転写の亢進状況を、二次元フォトンカメラを用いたマクロイメージングで

検索した。この手法では動物が生きのままリアルタイムで光照射後の時計遺伝子の転写誘導を観察できる。注目すべきことに、時計遺伝子は腹腔のほとんど全ての臓器に発現しているのに、光照射で反応するのは副腎のみであった。これは、副腎が他臓器よりも、光刺激または生体リズム機構との密接な関係を現していると言える。in situ hybridization による組織レベルの解析で、この mPer1 遺伝子の発現上昇は、副腎髄質の細胞ではなく、副腎皮質で起きていることが判明した。

## 4) DNA マイクロアレイによる副腎における時計遺伝子の誘導

時計遺伝子以外の遺伝子の転写レベルの変動を検証するため、アフィメトリックスの DNA チップを用いて網羅的解析を行い、156 個の上昇する遺伝子と 39 個の減少する遺伝子を見出した。この中には、多くの転写因子が含まれており、特に注目されるのは、Nr4a1, Nr4a2, Nr5a1 などステロイド生合成酵素の転写促進因子として知られたものが見つかったことである。これら結果は、光照射が副腎の遺伝子発現を広範に制御しており、特にステロイド合成に対する正の反応を示唆している。

## 5) 光照射による血中ステロイド濃度の上昇

副腎の大量の遺伝子の転写変動の機能に及ぼす影響を探るため、副腎皮質の最も重要なホルモンである糖質コルチコイドの光反応性に着目した。すると、驚くべきことに、蛍光灯と同程度の光量(400 lux)を照射した

だけで、血中コルチコステロン濃度の著明な上昇を一時間後に認めた。さらにこうした光誘導に対する副腎皮質からのコルチコステロン反応性が SCN 破壊後に消失することから、体内時計のある SCN がこの光誘導ステロイド反応に関与することが明らかとなった。この体内時計の関与は、同じ光量の照射でもコルチコステロンや各種遺伝子の mRNA レベルの反応は、夜は大きい昼は小さいこと、すなわち感受性に昼夜差があることから推察される。

SCN 破壊は、光によるコルチコステロンと時計遺伝子の反応を無くすが、どのような経路で、このことが起こるのであろうか？一番考えられるのは、SCN から視床下部室傍核の CRF ニューロンにシグナルが至り、HPA 軸を介し、ACTH に制御されるという系である。しかし、これは違った。なぜなら、光を照射しても、血中 ACTH 濃度はピクリとも動かなかったからである。これとは異なり、ストレスの代表的な例である遊泳ストレス時には、分単位で、ACTH が血中に分泌される。このことは、光 - ステロイド分泌は、通常の HPA 軸を介するストレスとは全く異なる現象であると言える。

#### 6) 副腎反応の神経ルートの重要性

そこで我々は、副腎に至る神経に着目した。副腎神経の片側を切断すると、光刺激を行っても、同側の副腎は時計遺伝子を発現しなかった。また、両側の副腎神経を切断しても、光刺激をしても、全くステロイドの増大は認められない。従って、SCN - 脊髄中間質外側核 - 副腎神経 - (副腎髄質) - 副腎皮質 のルートによって、副腎皮質ホルモンの分泌が

制御されていると考えられる。副腎髄質が副腎皮質ホルモン分泌に重大な影響を与えることは、その分子機構はまだ解明されていないが、様々な実験事実が *in vivo*, *in vitro* を問わず、報告されている。

#### D. 考察

時計遺伝子発振とユビキチン・プロテアソーム系の関連を追及した。そのために樹立したのは、NIH3T3 細胞で *Per2* の発現がドキシサイクリンによって調節される Tet-Off 細胞系である。これにより強発現した *PER2* は、機能的には *CLOCK/BMAL* を介した E-box の活性化を抑制し、生体内での代謝と同じく、リン酸化をうけ分解されるという経路をたどった。驚くべきことに、*mPer2* 弱～中程度に一定量発現する条件では、*mPER2* 蛋白は周期的なリズムが保たれていた。このことは *mPer2* は遺伝子発現に続いて、post-transcriptional レベルでの調節が働いていることを示唆しており、MG132 のデータはユビキチン・プロテアソームによる分解がこの調節に関与していると想定された。

視交叉上核での脱ユビキチン化酵素 *Uchl1* の欠損では、末梢神経障害である *GAD* マウスでは行動の周期性が変動することを、今回の検索で発見した。脱ユビキチン化酵素はユビキチン化された蛋白質が分解するとき、それを回収して、フリーのユビキチンを産生するシステムである。その一つである *Uchl1* は神経系に非常に高く発現しており、パーキンソン病のレビー小体において Ub と共に大量に蓄積している事も知られている。さらに、ドイツの家族性パーキンソン病の家系において *Uchl1* 遺伝子にミスセンス変異があるこ

とが発見された。今回、GAD マウスでユビキチン量の減少は、リズム異常の程度とよく相関していた。この結果は、時計蛋白質のユビキチン・プロテアソーム系による分解の障害は、リズム異常を来たすという、哺乳類で始めての事実である。

概日リズムの重要な特質に、遺伝子の転写リズムがほぼ完璧な形で行動リズムに反映している事がある。具体的に述べると、リズムセンターである視交叉上核の各細胞におけるごく少数の遺伝子で構成されるコア・ループによる遺伝子レベルの時計発振が、視交叉上核という神経核レベルで同期・増幅され、全脳に伝播し、ついには行動・ホルモン分泌など個体レベルの概日リズムを生み出す。発振は視交叉上核の各細胞であるが、振動の増幅・伝達機構は脳機能の効率性・特殊性が生かされていると言える。

この我々の仕事は、サーカディアンセンターと副腎をつなぐ神経ネットワークの重要性を始めて明らかにした。これは、従来良く知られた HPA 軸を介するストレスとは全く異なるルートにより副腎皮質機能が制御されると事を分子レベルで示した実験である。すなわち、SCN—脊髄中間質外側核—交感(副腎)神経—副腎髄質—副腎皮質 のルートによって、副腎皮質ホルモンの分泌が制御されていると考えられる。ニコチンはこのうち、交感神経の節後の副腎髄質細胞に働くと考えられる。

光により増大した糖質コルチコイドのターゲットは全身の細胞にあるこの哺乳類における意味を考えるのに、時間の観点から考えると、外界からの光照射は、SCN—交感神経という系を介して、副腎でホルモ

ン情報に変換され、全身の細胞に「光」情報を与えることではないか。副腎皮質ホルモンにより、全身の細胞は、外界の「時」を知る。最近、mPer1 プロモーターに糖質コルチコイド応答領域 (GRE) があり、このサイトを介して時計遺伝子 mPer1 の転写が制御されていることが明らかとなった。従って、副腎皮質ホルモンは、末梢細胞に時を与えるメッセンジャーであると言える。糖質コルチコイドの主たる作用は、肝臓の gluconeogenesis を促進し、血中 glucose 供給を増やし、脂質やタンパク質の分解を亢進させる。また、免疫抑制作用としては、Tリンパ球のアポトーシスを亢進させ、サイトカインの放出を抑える。これら生体にとってきわめて重要な作用が、時間ごとに起こるということは、生体リズムが数多くの疾患に関与しているという証左ではないだろうか。

## E. 結論

うつ病や睡眠障害時に有効な治療法として、広く高照度光療法が用いられている。今回の、光による副腎遺伝子の大量の誘導、また血中副腎皮質ホルモンの著明な上昇は、この治療効果の一端が副腎皮質ホルモンを介することを強く示唆している。

また、今回の研究は、長らく論じられてきた、末梢臓器の細胞時計がどのように調律されているのかの、回答を与えるものである。それは副腎皮質ホルモンである。その副腎は、内分泌および自律神経支配を受ける。その結果、「リズム情報を伝達するのは神経系か内分泌系か」という二者択一の命題は終焉を迎え、「リズム情報は SCN から神経情報として

発振され、副腎において内分泌情報に変換され、全身の細胞時計に伝達される」という方向が、ほぼ見えてきた。

また、副腎ステロイドのリズム伝達の主役への登場により、睡眠覚醒異常が、全身の代謝や免疫系の異常を引き起こし、生活習慣病や発癌などにも関連するという病態にも迫れるようになって来た。末梢における時間の司令塔としての副腎の機能の解明を軸としての、今後の「睡眠」研究の展開が注目される。長年にわたるこの研究を支えてくれた、多くの教室内の研究者、学生、技術員の方々に感謝したい。

F. 健康危険情報  
特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H: Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division. *Science*, 302, 255-259, 2003.
- 2 Yamaguchi S, Isejima H, Matsuo T, Okura R, Yagita K, Kobayashi M, Okamura H: Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science* 302, 1408-1412, 2003.
- 3 Terazono H, Mutoh T, Yamaguchi S, Kobayashi M, Akiyama M, Udo R, Ohdo S, Okamura H, Shibata S: Adrenergic regulation of clock gene expression in the mouse liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 6795-6800, 2003.
- 4 Nakahara D, Nakamura M, Iigo M, Okamura H: Bimodal circadian secretion of melatonin from the pineal gland in a living CBA mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 9584-9589, 2003.
- 5 Nishimura M, Yamagata K, Sugiura H, Okamura H: The activity-regulated cytoskeleton-associated (*arc*) gene is a new light-inducible early gene in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*, 116, 1141-1147, 2003.
- 6 Nomura K, Takeuchi Y, Yamaguchi S, Okamura H, Fukunaga K: Involvement of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the induction of *mPer1*. *J. Neurosci. Res.*, 72, 384-92, 2003.
- 7 Mutoh T, Shibata S, Korf HW, Okamura H: Melatonin modulates the light-induced sympathoexcitation and vagal suppression with participation of the suprachiasmatic nucleus in mice. *J. Physiol. (London)*, 547, 17-332, 2003.
- 8 Okamura H: Integration of mammalian circadian clock signals: from molecule to behavior. *J. Endocrinol.*, 177, 3-6, 2003.
- 9 Okamura H: Integration of molecular rhythms in the mammalian circadian system. In *Molecular Clocks and Light Signaling. Novartis Foundation Symposium 253*, Edited by D. J. Chadwick and J. A. Goode, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, pp161-170, 2003.
- 10 Kimura H, Dong X, Yagita K, Okamura H: Brain expression of apurinic/aprimidinic endonuclease (APE/Ref-1) multifunctional DNA repair enzyme gene in the mouse with special reference to the suprachiasmatic nucleus. *Neurosci. Res.*, 46, 443-452, 2003.
- 11 Sujino M, Matsumoto K, Yamaguchi S, van der Horst G, Okamura H, Inouye SIT: Suprachiasmatic nucleus grafts restore circadian behavioral rhythms of genetically arrhythmic mice. *Current Biology*, 13, 664-668, 2003.
- 12 Harasawa I, Honda K, Tanoue A, Shinoura H, Ishida Y, Okamura H, Murao N, Tsujimoto G, Higa K, Kamiya H, Takano Y: Responses to noxious stimuli in mice lacking  $\alpha$ <sup>1d</sup>-adrenergic receptors. *Neuroreport* 14, 1857-1860, 2003.
- 13 Kawamoto K, Nagano M, Kanda F, Chihara K, Shigeyoshi Y, Okamura H: Two types of VIP neuronal components in rat suprachiasmatic nucleus. *J. Neurosci. Res.* 74, 852-857, 2003.
- 14 Okamura H: Clock genes and cell clocks: Roles, actions and mysteries. *J. Biol. Rhythms*, 19, 388-399, 2004.
- 15 Okamura H: Integration mechanism of molecular rhythm in biological clock. *Sleep Biol. Rhythms*, 2, S40-S41, 2004.
- 16 Yamamoto Y, Yagita Y, Okamura H: Role of

- cyclic *mPer2* expression in mammalian cellular clock. *Mol. Cell Biol.*, 25, 1912-1921, 2005.
- 17 Saifur Rohman M, Emoto N, Nonaka H, Okura R, Nishimura M, Yagita K, van der Horst GT, Matsuo M, Okamura H, Yokoyama M: Circadian clock genes directly regulate expression of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE3 in the kidney. *Kidney Int.*, 67, 1410-1419, 2005.
  - 18 Yamamoto Y, Yagita Y, Okamura H: Role of cyclic *mPer2* expression in mammalian cellular clock. *Mol. Cell Biol.*, 25, 1912-1921, 2005.
  - 19 Iijima M, Yamaguchi S, van der Horst GT, Bonnefont X, Okamura H, Shibata S. Altered food-anticipatory activity rhythm in Cryptochrome- deficient mice. *Neurosci Res.*, 52, 166-173, 2005.
  - 20 Tamanini F, Yagita K, Okamura H, van der Horst GT. Nucleocytoplasmic shuttling of clock proteins. *Methods Enzymol.*, 393, 418-435, 2005.
  - 21 Dong X, Yagita Y, Zhang J, Okamura H: Expression of ubiquitin-related enzymes in the suprachiasmatic nucleus with special reference to ubiquitin carboxy-terminal hydrolase UchL1. *Biomed. Res.*, 26, 43-49, 2005.
  - 22 Okamura H: Biological clock in the liver. In *Signaling Pathways in Liver Diseases*, Edited by J.-F. Dufour and P.-A. Clavien, Springer-Verlag, Berlin, 2005, pp 391-403.
  - 23 Masubuchi S, Kataoka N, Sassone-Corsi P, Okamura H: Mouse *Period1* (*mPER1*) acts as a circadian adapter to entrain the oscillator to environmental light/dark cycles by regulating *mPER2* protein. *J. Neurosci.*, 25, 4719-4724, 2005.
  - 24 Kitahama K., Araneda S, Geffard M, Sei H, Okamura H: Tyramine-immunoreactive neuronal structures in the rat brain: abundance in the median eminence of the mediobasal hypothalamus. *Neurosci. Lett.*, 383, 215-219, 2005.
  - 25 Masuki S., Todo T, Nakano Y, Okamura H, Nose H: Reduced alpha-adrenoceptor responsiveness and enhanced baroreflex sensitivity in *Cry*-deficient mice lacking biological clock. *J. Physiology (London)*, 566, 213-224, 2005.
  - 26 Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, Tsujimoto G, Okamura H: Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metabolism*, 2, 297-307, 2005.
  - 27 Okamura H, Ueyama T, Masubuchi S, Kitahama K: Morphology of DOPAergic neurons in mammals: In *Neurobiology of DOPA as a Neurotransmitter*, Edited by Y. Misu and Y. Goshima, CRC Press in Taylor & Francis, Boca Raton, 2006, pp 47-62.
  - 28 Masamizu Y, Ohtsuka T, Takashima Y, Nagahara H, Takenaka Y, Yoshikawa K, Okamura H, Kageyama R: Real-time imaging of the somite segmentation clock: reversion of unstable oscillators in the individual presomitic mesoderm cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 103, 1313-1318, 2006.
  - 29 Maywood ES, Reddy AB, Wong GKY, O'Neil JS, O'Brien JA, McMahon DG, Hearn AJ, Okamura H, Hastings MH: Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling. *Current Biology* 16, 599-605, 2006.
  - 30 Chaves I, Yagita K, Barnhoon S, Okamura H, van der Horst TJ, Tamanini F: Functional evolution of the photolyase/chrysochrome protein family: importance of the C terminus of mammalian *CRY1* for circadian core oscillator performance, *Mol. Cell Biol.*, 26, 1743-1753, 2006.
  - 31 Koyanagi S, Okazawa S, Kuramoto Y, Ushijima K, Shimeno H, Soeda S, Okamura H, Ohdo S: Chronic treatment with prednisolone represses the circadian oscillation of clock gene expression in mouse peripheral tissues. *Mol. Endocrinol.* 20, 573-583, 2006.
  - 32 Inoue H, Wataru Ogawa W, Asakawa A, Okamoto Y, Akihiko Nishizawa A, Matsumoto M, Teshigawara K, Matsuki Y, Watanabe E, Hiramatsu R, Notohara K, Katayose K, Okamura H, Kahn CR, Noda T, Takeda K, Akira S, Inui A, Kasuga M: Role of hepatic STAT3 in brain insulin action on hepatic glucose production, *Cell Metabolism.*, 2006 in press.
  - 33 Fujimoto Y, Yagita K, Okamura H: Does *mPER2* protein oscillate without its coding mRNA cycling? Post-transcriptional regulation by cell clock, *Genes Cells*, 2006 in press.
  - 34 Hashimoto N, Kido Y, Uchida T, Asahara S, Shigeyama Y, Matsuda T, Takeda A, Tsuchihashi D, Nishizawa A, Ogawa W,

- Fujimoto Y, Okamura H, Karen C, Arden KC, Herrera P, Noda T, Kasuga M: Ablation of PDK1 in pancreatic  $\beta$  cells induces diabetes as a result of loss of  $\beta$ -cell mass. *Nature Genetics*, 2006 in press.
- 35 岡村均: 生体リズムを生み出す時計遺伝子機構、日本気管食道科学会「認定医通信」第26号、9-13、2003.
- 36 岡村均: 体内時計の分子機構: 分子リズムから個体リズムへ、脳と神経、55、5-11、2003.
- 37 岡村均: 生体リズム研究の進歩、杉田秀夫、高橋清久編「脳科学研究の現状と課題(脳とこころの病気の解明はここまで進んだ)」所収、じほう(株)、東京、pp231-244、2003.
- 38 増淵悟、岡村均: 動物にも時差ぼけはあるか? *Clinical Neuroscience*, 21、1341、2003.
- 39 岡村均: 体内時計の分子機構に関する研究、日本医師会雑誌、131、45-51、2004.
- 40 岡村均、上山友子: 体内時計による内分泌・自律神経の生体リズムの制御、*プレインメディカル*、16、149-155、2004.
- 41 岡村均、藤本義人、董新: ユビキチンと体内時計、*医学のあゆみ*、211、142-146、2004.
- 42 岡村均、深田吉孝編: 時計遺伝子の分子生物学、シュプリンガー・フェアラーク東京、B5版219頁、ISBN:4-431-71023-X、2004.
- 43 岡村均、増淵悟、上山友子: 体内時計を司る遺伝子ネットワーク、*ホルモンと臨床*、53(6)、603-610、2005.
- 44 岡村均: 身体の時間を刻む時計遺伝子、*関西実験動物研究会会報*、26、19-23、2005.
- 45 岡村均: はじめに — 生物にとって時計とはなにか、*医学のあゆみ*、216、199-204、2006。(第216巻3号、2006/1/21号、あゆみ「時計遺伝子」)
- 46 岡村均: ヒトはなぜ眠るのか? 「特集: 時計遺伝子から疾患: 睡眠障害」*メディカル・サイエンス・ダイジェスト* 32、57-58、2006.
- 47 増淵悟、岡村均: 時計遺伝子と体内リズム 「特集: 時計遺伝子から疾患—睡眠障害」*メディカル・サイエンス・ダイジェスト* 32、59-64、2006.
- 48 上山友子、岡村均: 視交叉上核から副腎皮質を介した全身への時刻シグナル伝達 *実験医学*、24、472-478、2006.
- 49 岡村均、藤本義人、董新: ユビキチンと体内時計、別冊医学のあゆみ「ユビキチン研究の最新展開—メカニズムから疾患研究へ—」pp142-146、2006、医歯薬出版株式会社、145頁。
- ## 2. 学会発表
- 1 Okamura H: Integration mechanism of molecular rhythm in biological clock. *Recent Progress in Sleep Research: International Symposium Osaka (Osaka)*, May 20-21, 2003
- 2 Okamura H: (Lecture) Molecular mechanism of biological clock, 1<sup>st</sup> World Congress of Chronobiology (Sapporo), September 8-12, 2003.
- 3 Okamura H: (Plenary lecture) Molecular clocks in mammalian circadian system. 46<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Endocrine Society of Australia (Melbourne), September 14-17, 2003.
- 4 Okamura H: (Plenary lecture) The 6<sup>th</sup> Brain Winter School, POSTECH Biotech Center (Pohang), December 23, 2003.
- 5 Okamura H: (Keynote lecture) Mammalian circadian clock: Gene, cell, tissue, organism. *Molecular Clock Tokyo 2004* (Tokyo), February 26, 2004.
- 6 Okamura H: Transmission of body time. *Molecular Clock Okinawa 2004 Okinawa*, March 1, 2004.
- 7 Okamura H, Masubuchi S, Ishida A, Ueyama T, Katayose K: Molecular machinery of clock oscillation in central and peripheral clocks. Symposium "Circadian clocks in the central nervous system". 16<sup>th</sup> International Congress of the International Federation of Association of Anatomists (IFAA), Kyoto, August 24, 2004.
- 8 Okamura H, Where the circadian cycle and cell cycle meet, *Computational Chronobiology, National Academies Keck Futures Initiative Workshop*, Irvine, CA, 2005. 1.6-1.8.
- 9 Okamura H, Light signals and circadian clock genes in mammals, *Research in Environmental Medicine: Common problems and similar solutions in Japan and Germany*, Nagoya, Nagoya, April 9-10, 2005 (keynote lecture)
- 10 Okamura H, Cell clock and cell functions, *Gordon Research Conference on Chronobiology 2005*, Newport, July 31-April 5, 2005
- 11 Okamura H, Clock genes in mammalian cell clocks, X Congress of the EPBRS (European Pineal and Biological Rhythms Society), Frankfurt, September 1-5, 2005
- 12 Okamura H, Flightless, circadian biology and the Smith-Magenis syndrome, *Gordon Research Conference 2006: Pineal Cell*

- Biology, Santa Ynez, California, January 15-20, 2006
- 13 岡村均：時計遺伝子によるサーカディアンリズムの発現、日本解剖学会総会（福岡）、2003年4月1日
  - 14 岡村均：生体リズムを生み出す時計遺伝子機構、第21回日本生理心理学大会（つくば）、特別講演、2003年5月26-27日（抄録：生理心理学と精神心理学、第21巻、第2号、p63-64所収、2003.
  - 15 岡村均：時計遺伝子と生体機能、特別講演、第16回顎関節学会総会学術大会（鹿児島）、2003年7月10-11日
  - 16 岡村均：時計遺伝子の転写を見る、シンポジウム「生物リズムの時空間ダイナミクス」、第41回日本生物物理学会合同年会（新潟）、2003年9月23-25日
  - 17 岡村均：時計遺伝子と生体機能（第10回小林浩記念講演）、日本皮膚科学会大阪地方会（奈良）、2003年7月19日
  - 18 岡村均：Circadian system of molecular clock in mammals、シンポジウム「概日リズムのシステム分子神経科学」、第26回日本神経科学大会（名古屋）2003年7月23-24日。
  - 19 岡村均：新しい手法を用いた時計遺伝子の解析、第26回日本分子生物学会（神戸）、バイオテクノロジーセミナー、2003年10月10日
  - 20 岡村均：時計遺伝子、第76回日本生化学大会（横浜）、バイオインダストリーセミナー、2003年10月16日
  - 21 岡村均：時計遺伝子の体内機構、平成15年度日本医師会医学賞受賞講演、日本医師会館（東京）、2003年11月1日
  - 22 岡村均：時計遺伝子、第26回日本分子生物学会（神戸）、シンポジウム、2003年10月13日
  - 23 岡村均：時計遺伝子、特別講演：神戸市歯科医師会学術講演（神戸）、シンポジウム、2004年3月27日
  - 24 岡村均：時計遺伝子による時間システムの構築、日本分子生物学会第4回春季シンポジウム（奈良）、2004年5月20日
  - 25 岡村均：体内の時間は遺伝子で決まる、公開講演会、京都府臨床衛生検査技師会（京都）、2004年5月22日
  - 26 岡村均：身体の時間を刻む時計遺伝子、シンポジウム、第29回日本睡眠学会定期学術集会（東京）、2004年7月1日
  - 27 岡村均：時計遺伝子と時間医学、京都府立医科大学学友会兵庫支部（明石）、2004年7月17日
  - 28 岡村均：時の伝達系としての光シグナルと時計システム、第26回日本光医学・光生物学学会（大阪）、特別講演、2004年7月23日
  - 29 岡村均：体内時計はリズム的な生命活動を生起する、第40回姫路市医師会夏季大学（姫路）、2004年7月25日
  - 30 岡村均：時計遺伝子から生体リズムへ、日本臨床薬理学会、静岡、2004年9月18日
  - 31 岡村均：生物時計-細胞はいかにして時を刻むか-、福山大学講演会、福山、2004年9月24日
  - 32 岡村均：時計遺伝子から生体リズムへ、第49回日本人類遺伝学会、招待講演、東京、2004年10月14日
  - 33 上山友子、岡村均：無麻酔無拘束マウスモデルを用いた血中コルチコステロン濃度の概日リズムの測定、第11回日本時間生物学会、大津、2004年11月12日
  - 34 岡村均：個体としての時計遺伝子：光・ホルモン・行動、第11回日本時間生物学会、教育講演、大津、2004年11月12日
  - 35 岡村均：脳の時計と体の時計、第9回KIBI-KIDSセミナー（岡山）、2004年11月16日
  - 36 董新、和田圭司、岡村均：Expression of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (Uch-L1) in the mice suprachiasmatic nucleus and circadian locomotor rhythm on the gracile axonal dystrophy (*gad*) mutant mice. 解剖学会近畿地方会、高槻、2004年11月27日
  - 37 張晶、董新、岡村均：Brain expression of valosin-containing protein (VCP) mRNA in the mouse with special reference to the suprachiasmatic nucleus. 解剖学会近畿地方会、高槻、2004年11月27日
  - 38 岡村均：脳の時計と体の時計、関西動物研究会、京都、2004年12月10日
  - 39 岡村均：脳の時計と体の時計、第132回和歌山県医師会内科医会講演会、和歌山、2004年12月11日
  - 40 岡村均：脳の時計と体の時計、芦屋市医師会学術講演会、芦屋、2005年2月18日
  - 41 岡村均：個体としての時計遺伝子、科学技術振興調整費 成果発表会、東京大学、2005年3月14日
  - 42 岡村均：生体リズムの基盤となる時計遺伝子の分子機構、千里ライフサイエンスセミナー「睡眠とリズム：遺伝子から行動まで」、千里ライフサイエンスセンター、豊中、2005年7月19日
  - 43 石田敦士、上山友子、岡村均：光・神経・ホルモンと時計遺伝子、シンポジウム「体内時

計の神経分子生物学」第28回日本神経科学大会、横浜、2005年7月26日

- 44 岡村均：遺伝子転写の可視化：時計遺伝子発現の時空間、シンポジウム「脳科学研究におけるイメージング」特定領域研究「統合脳」夏のワークショップ、松代（長野）、2005年8月19日
- 45 岡村均：脳時計と細胞時計の分子遺伝学、日本人類遺伝学会第50回大会、教育講演、川崎医療福祉大学（倉敷）、2005年9月22日
- 46 Hitoshi Okamura, Satoru Masubuchi, Tomoko Ueyama, Yoshito Fujimoto: Cellular and systemic architecture of the circadian rhythms in mammals、第78回日本生化学会、神戸、2005年10月21日
- 47 岡村均：生体リズムの分子機構、和歌山県立医大、大学院特別講演、和歌山、2005年10月21日
- 48 岡村均：光と哺乳類時計遺伝子：中枢時計と末梢時計、大阪大学蛋白質研究所セミナー「体内時計と体内恒常性維持機構」、豊中、2005年10月24日
- 49 岡村均：体内時計とヒトの身体、第44回兵庫県小児科医会、ラッセホール（神戸）、2005年11月12日
- 50 岡村均：体内時計の分子生物学、日本毒性病理学会・第6回毒性病理教育セミナー、名古屋、2005年11月19日
- 51 岡村均：体内時計と光とホルモン、八幡小児科医会特別講演、北九州、2005年12月8日
- 52 岡村均：生物時計の動きの分子機構：リズム研究に未来はあるか？はじめに、第28回日本分子生物学会年会：ワークショップ、福岡、2005年12月9日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

厚生労働省科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
 分担研究報告書

ヒト睡眠・覚醒リズム障害の分子生物学的成因解明と  
 テーラーメイド治療法開発に関する基盤的研究

分担研究者 尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

研究要旨：生体リズムの異常が双極性障害および大うつ病性障害の病態と関連するとの考えが示されている。*Fragile X mental retardation-1 (FMR1)*とAnterior pharynx defective 1 homolog B (APH-1B), Circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK), Glycogen synthase kinase 3- $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), 5-HT1A, 1B, 4, 7 (HTR1A, 1B, 4, 7)はともに生体リズムにおいて重要な役割を果たしていることが示唆されており、双極性障害、統合失調症や大うつ病性障害のゲノム解析の候補遺伝子として妥当と考えられる。そこで、a) FMR1、APH-1B、CLOCK、GSK3 $\beta$ 、HTR4と双極性障害との関連解析、HTR7と双極性障害と統合失調症との関連解析、b) HTR1A、1Bとうつ病の早朝覚醒ならびに日内気分変動との関連解析を行った。その結果、APH-1B上のSNPと双極性障害との関連、HTR4のbranch siteに位置するSNPと双極性障害との関連、HTR7プロモータ領域のSNPと統合失調症との関連、HTR1Bと早朝覚醒と大うつ病性障害の気分日内変動とのmarginally significantな関連が認められた。今後、SNPの機能的役割（例えばsplicingに影響を与える可能性の検証）ならびにサンプルサイズを拡大した確認を行いたい。

研究協力者

高橋長秀 1、青山渚 1、北島剛司 2、前野信久 1、池田匡志 1・2、芥藤真一 1、季暁飛 1、石原良子 1、吉田契造 1、飯高哲也 1、岩田仲生 2、鈴木竜世 2、山之内芳雄 2、岸太郎 2、木下葉子 2

1 名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学・精神生物学分野

2 藤田保健衛生大学医学部 精神医学教室

A. 研究目的

気分障害は頻度が高く、しかも自殺等の多大な損失をもたらすことから、その対策の重要性が再認識されている。しかし、気分障害には治療抵抗性の例も多く、病態生理解明による根本的予防・治療法が求められている。

気分障害の病態生理は不明であるが、遺伝疫学的研究により環境的因子とともに多数の遺伝子が関与する複雑疾患であることが明らかにされており、近年の分子遺伝学の進歩とともに、遺伝子レベルから病態生理に接近する研究が行われている。

一方、気分障害は、1) 症状に周期性がある、

2) 断眠が躁転を来す、3) 双極性障害患者には体温リズムやメラトニン系の異常が見られる、4) リチウムをはじめとする双極性障害治療薬が生体リズムに対する効果を有する、5) うつ病において早朝覚醒、REM睡眠潜時の短縮、日内気分変動がみられる、6) 季節性感情障害の存在、7) 光療法がリズム障害と気分障害の双方に奏功する、などの証左から、その病態に生体リズムが関与していることが推察されてきた。他方、睡眠・覚醒リズム障害では気分症状の合併が高率にみられる。これらより睡眠覚醒リズム障害と気分障害にはなんらかの共通する生物学的基盤が存在することが想定され、その解明が双方の病態の理解に重要な役割を果たすと考えられる。

*Fragile X mental retardation-1 (FMR1)*は脆弱 X 症候群の原因遺伝子として知られているが、FMR1はFMR1 Protein (FMRP)をコードしており、FMRPはRNA binding proteinとしてmRNAを結合し、mRNAを核内から核外