

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－スイス研究交流）

1. 研究課題名：「概日時計と気分障害-動物モデルからヒト疾患まで」
2. 研究期間：平成22年4月～平成25年3月
3. 支援額：総額14,500,000円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	内匠透	広島大学	教授
研究者	畠中史幸	広島大学	助教
研究者	Jihwan Myung	広島大学	特任助教
研究者	山脇洋輔	広島大学	研究員
研究者	郷力昭宏	広島大学	大学院生
研究者	築澤良亮	広島大学	学生
参加研究者 のべ			8名

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Urs Albrecht	Univ of Fribourg	Prof
研究者	J. Ripperger	Univ of Fribourg	Gr leader
研究者	C. Feillet	Univ of Fribourg	Post-doc
研究者	I. Schmutz	Univ of Fribourg	Post-doc
研究者	S. Chappuis	Univ of Fribourg	Grad student
研究者	A. Schnell	Univ of Fribourg	Grad student
参加研究者 のべ			11名

5. 研究・交流の目的

睡眠・覚醒リズムに代表される24時間周期の概日時計と最近増加しているうつやうつ及びそう状態を繰り返す双極性障害といった気分障害は従来から何らかの関係があるといわれています。時計遺伝子の発見以来、その分子機構の解明が急速に進歩し、分子から個体レベルに至るまでリズムのアッセイ系が確立した時間生物学の知識、技術を駆使することにより、分子生物学的には未だ未開拓といえる気分障害の分子病態を明らかにすることを研究目的としました。時計遺伝子の様々な生理機能の解析に実績を有するスイスグループと精神疾患の動物モデル研究に実績を有する日本グループとの交流を行うことにより、上記研究の目的を相乗的に達成することを目標としました。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

うつ動物モデルの時間生物学的解析から、うつ状態とリズム周期には相関があり、気分安定薬であるリチウムによりいずれも回復することがわかりました。また、リチウムはリン酸化酵素であるGSK3βの阻害作用がありますが、うつ状態においては、このリン酸化GSK3β

の量の変化が見られました。さらにリチウムによる周期変動の標的として、時計遺伝子である Per2 を同定しました。またリチウムによる周期変動に必須の PER2 タンパク質の GSK3 $\beta$  によるリン酸化部位を決定し、このリン酸化部位特異的な抗体を作製することに成功しました。本特異抗体は、概日リズムの分子機構の解明に有用であるだけでなく、将来気分障害の診断及び治療判定に有効なマテリアルの候補として期待されます。

## 6-2 人的交流の成果

日本とスイスの研究室の間で、学生、大学院を含む若い研究者が相互に訪問、実際に研究活動を行いました。若い研究者が文化の異なる研究室を経験することは、両国の信頼が高まっただけでなく、彼（女）らの将来のキャリア形成の重要な経験となりました。

またこの交流を機会に、スイス全体の研究者が集まる研究会議を設立し、それには日本側からも研究者が参加しました。この会議は今後も毎年継続される予定で、日本とスイスのさらなる研究交流が促進され、両国の研究レベルの向上に寄与することが期待されます。

## 7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	Hatanaka F et al. Genome-wide profiling of the core clock protein BMAL1 targets reveals strict relationship with metabolism. <i>Mol Cell Biol</i> 30 (24): 5636-5648, 2010.	
論文	Miyung J et al. Period coding of Bmal1 oscillators in the suprachiasmatic nucleus. <i>J Neurosci</i> , 32 (26): 8900-8918, 2012.	
特許	国内特許、抗-S977リン酸化PER2特異抗体、日本、2012.7.13、特願2012-157812、国立大学法人広島大学、内匠透	