

様式3

神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究報告書

平成 31 年 3 月 31 日

神戸大学バイオシグナル総合研究センター長 殿

所属機関・部局名 国立研究開発法人産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門
 職 名 研究グループ長
 研究代表者名 大石 勝隆

下記のとおり平成 30 年度の共同利用研究成果を報告します。

記

(課題番号:301006)

1. 共同利用研究 課題名	時計遺伝子変異マウスを用いた睡眠障害性精神疾患の発症メカニズムの解明			
2. 共同利用研究 目的	本研究では、申請者らが独自に開発したヒトの睡眠障害への外挿が可能なストレス性睡眠障害モデル系を用いて、睡眠障害性精神疾患の発症メカニズムを体内時計の観点から分子レベルで明らかにすることを目的とする。			
3. 共同利用研究 期間	平成 30 年 4 月 1 日 ～ 平成 31 年 3 月 31 日			
4. 共同利用研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 大石 勝隆			研究の統括及び実施	
(分担研究者)				
5. センター内受入研究者	研究部門・ 分野名	シグナル分子応答研究 部門・ストレス応答制御 研究分野	氏 名	坂本 克彦

※ 次の6～9の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6～9の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同利用研究計画

野生型マウスと時計遺伝子 *Clock* の変異マウスを対象として、ストレス性睡眠障害を負荷し、新奇物体認識テストによる学習記憶能の評価と、オープンフィールドテストによる不安情動の評価を行う。海馬や扁桃体、視床下部を採取し、申請者らがこれまでに見出している睡眠障害マーカー遺伝子の発現に対する影響を比較するとともに、CAGE (Cap analysis of gene expression) 解析によって、ゲノムワイドなプロモーター活性の比較定量解析を行う。リアルタイム PCR により CAGE 解析の結果を検証した後、学習記憶や不安情動と関連のありそうな遺伝子にターゲットを絞り、転写調節領域を探索し、*in vivo* でのメチル化などのエピジェネティックな転写制御を明らかにする。

CLOCK や BMAL1 などの時計分子は、bHLH-PAS 型の転写因子としてのみならず、ヒストンアセチル化等のエピジェネティックな転写制御にも関与していることが報告されており、将来的には、神経細胞の培養系において、直接的な作用を詳細に解析する。

7. 共同利用研究の成果

今年度は、申請者らが開発したストレス性睡眠障害モデルマウスを用いて、睡眠障害の負荷がうつ様行動を惹起する可能性についてオープンフィールドテストを実施した。その結果、1週間の睡眠障害の負荷により、明らかな不安情動の亢進が認められ、本モデルマウスが、ヒトにおいて疫学的に指摘されている睡眠障害性のうつ病モデルとなり得る可能性を示している。

また、1週間の睡眠障害負荷が、睡眠中枢を含む視床下部での遺伝子発現に与える影響について検討を行った。一過性の断眠実験によって発現が変化すると報告されている遺伝子の発現を調べたところ、唯一 *Hspa1a* の発現量のみが、本モデルマウスにおける慢性的な睡眠障害によって有意に増加していることが示され、慢性的な睡眠障害のマーカーとなる可能性が考えられた。

今後は、睡眠障害性のうつ病様行動によって影響を受けていると予想される海馬に焦点を当て、CAGE によるゲノムワイドなプロモーター活性の比較定量解析を行う。

8. 共同利用研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本センターの担当教員の氏名の記載、又はこの共同利用研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

1. 【予定確定】大石勝隆(2019.5.18) 体内時計と時間栄養学(第73回日本栄養・食糧学会、ランチョンセミナー) 静岡県立大学、静岡県静岡市
2. 【予定確定】大石勝隆(2019.5.24) 睡眠障害モデルマウスを用いた睡眠改善食品の開発 (ifiaHFE JAPAN2019:第24回国際食品素材/添加物展・会議、第17回ヘルスフードエキスポ、「体内時計とメンタルヘルス」) 東京ビックサイト、東京都江東区
3. 【予定確定】大石勝隆(2019.6.14) 時間栄養学の可能性、第123回食用加工油脂技術研究会、一般財団法人全日本マーガリン協会、一般財団法人油脂工業会館(東京都中央区)
4. 【予定確定】大石勝隆(2019.9.21) 生活習慣病の予防・改善を目指した時間栄養学の可能性(第24回日本糖尿病教育・看護学会、教育講演) 幕張メッセ国際会議場(千葉市美浜区)

9. 共同利用研究に関連した受賞、博士学位論文の取得、大型研究プロジェクトや競争的資金の獲得等がありましたらご記入ください。

該当なし