

機関番号：14301

研究種目：特別推進研究

研究期間：2006 ～ 2010

課題番号：18002016

研究課題名（和文）分子時計による体内リズムの統合機構の解明

研究課題名（英文）Molecular Clocks to Biological Rhythms

研究代表者

岡村 均 (OKAMURA HITOSHI)

京都大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：60158813

研究成果の概要（和文）： 1997 年哺乳類時計遺伝子のクローニングにより生体リズム研究は新しい時代に入り、最初の 10 年間で発振の分子機構が解明された。その次の世代である本研究では、時計遺伝子の生体における生理的・病理的役割解明に注力した。時計中枢の視交叉上核では、G 蛋白質シグナル伝達が細胞リズムの同期に関わる分子機構を解明した。また、時計遺伝子プロモーター結合の人工転写因子を創成し、概日リズムの位相変位に成功した。臓器の時計の研究では、肝臓代謝、膀胱排尿のリズム機構を分子レベル解明し、副腎ではアルドステロン合成を担う時計に制御される新酵素を同定し、この異常が高血圧に至る機構を解明した。

研究成果の概要（英文）： The discovery of clock genes at 1997 and the following study of the molecular machinery of clock genes, have enabled “biological time” as a research object. We begin the present study as a project of post-cloning age. We clarified the G-protein mediated novel cellular communications in the suprachiasmatic nucleus. We synthesized an artificial transcriptional factor regulating the clock gene transcriptions. We also clarified a timing mechanism of nucleic acid metabolism in the liver, mituration rhythm in the urinary bladder, and further, we identified a novel steroid synthetic enzyme, which links between circadian clock and hypertension, in the adrenal gland.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	137,100,000	41,130,000	178,230,000
2007年度	80,100,000	24,030,000	104,130,000
2008年度	78,300,000	23,490,000	101,790,000
2009年度	74,800,000	22,440,000	97,240,000
2010年度	76,300,000	22,890,000	99,190,000
総計	446,600,000	133,980,000	580,580,000

研究分野：時間医学

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：時計遺伝子・視交叉上核・G 蛋白質・臓器の時計・高血圧

1. 研究開始当初の背景

近年のライフサイエンスの進展で多くの生体の要素が解明されてきたが、それらがどのようにして有機的な結合をしてシステムを構成しているのかは、ほとんど解明されていない。我々が取り上げるのは、遺伝子から細胞、個体に至るまで実に様々な階層に驚くべき正確さで反映されている 24 時間周期の生体リズム系である。ここでは時は時計遺伝子、細胞時計、個体の体内時計と多段階で伝達され、遺伝子情報を元にして、ダイナミッ

クなシステムを構成している。生体リズム系は、長時間労働や交代制勤務が常態となり「24 時間社会」の到来した 21 世紀の現在、破綻の危機に直面している。我々はこの多層にわたる分子ネットワークシステムの作動原理の解明を通して、生体リズムの生理的役割とその破綻による病気の発症メカニズムを解明する。

2. 研究の目的

時計遺伝子の生理機能を解明するにあたって、我々はまず、各種時計遺伝子のノック

アウト(KO)マウス、コンディショナルノックアウトマウスを作成し、その病態を詳細に分子レベルで解明することを第一目標とした。

次に、我々が注目したのは、時計遺伝子の形成するフィードバックループ（分子時計）に制御される一群の時計被制御遺伝子 *clock controlled gene (ccg)* である。DNA マイクロアレイ検索の結果、時計遺伝子はせいぜい十数個であるが、*ccg* は数千個あり、しかもその多くは細胞毎に異なると言われているが、個々の *ccg* が有する生理的意義はほとんど解明されていない。我々はこの時計により直接制御される *ccg* の異常が疾患の病因ではないかと考え、各種細胞や組織で *ccg* を単離することに尽力した。

3. 研究の方法

物質、生理、病態の順に研究項目を並べると、時計蛋白質結合物質の同定、SCN 遺伝子の網羅的解析 (SCN-Gene Project)、時間シグナルの神経-内分泌変換系の解明、*ccg* 同定による臓器の時計機構の役割の解明、時計遺伝子改変マウス解析による疾患の分子機構の解明、生体リズム作動薬の開発を行った。

4. 研究成果

(1) 視交叉上核 SCN での G 蛋白質シグナルによる細胞間時計調節機構の発見 (*Nature Communications* 2:327, 2011)

抑制型 G 蛋白質を不活化する RGS16 が朝に SCN に発現し、24 時間より長い周期の体内時計を 24 時間に調律していることを発見した。

SCN は強い安定した生体リズムを示すが、これは、他の身体の時計には見られない特質である。興味深いことに、百日咳毒素を用いると SCN リズムは消失する。これは SCN リズム発振が抑制性 G 蛋白質と強く関連することを示している。そこで、抑制性 G 蛋白質に関連する物質を SCN-Gene Project (後項で説明) にて網羅的に解析したところ、RGS16 が夜明け前だけに SCN に強く発現することが明らかとなった。RGS16 は時計遺伝子によって直接転写をコントロールされる SCN 特異的な *ccg* であり、夜明け前に発現し、抑制性 G 蛋白質を抑制し、その結果、細胞内サイクリック AMP が上昇し、*Per1* プロモーター上の CRE を介して時計を進めることが分かった。RGS16-KO マウスでは、上記機構が障害され、朝起きられず「お寝坊」マウスとなることが分かった。

さらに、RGS16 遺伝子を介する上記機構が存在するのは、SCN 背側細胞だけで、この部位の時計が SCN を先導していると考えられる。すなわち、RGS16 という「目覚まし時計」を持つ「早起き細胞」が SCN 背内側部に存在するのである。シングルセルレベルの *Per1* 遺伝子発現を可視化させたトランスジェニックマウス (*Per1-luc*) の解析では SCN は朝か

ら夕方まで 10 時間以上もピーク位相の異なる時計細胞の集合体であるが、その中でも RGS16 による目覚まし機能は早起き細胞みが持つ特質であり、これが障害されるだけで SCN の全体の周期が狂ってしまうのである。

RGS16 のリズム機能発見のきっかけになったのは、SCN 発現遺伝子を *in situ hybridization* で網羅的に検索する SCN-Gene Project である (Okamura, *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 72: 551-556, 2007)。これは、SCN が直径 1 mm にも満たない小さな球形の核で、DNA マイクロアレイを含む生化学的検索が難しいことから、形態学的スクリーニングにより、機能遺伝子を単離する世界初の試みである。2006 年から開始しており、現在まで、53 の機能未知の SCN に特異的に遺伝子を検出し、各々の遺伝子のコンディショナル KO マウス作成中で、すでに行動解析で睡眠覚醒リズム異常が認められたものが 4 遺伝子あり、リズム異常の分子機構を検索中である。

(2) 生体リズムが消失した *Cry-null* マウスからの新規高血圧関連遺伝子 *Hsd3b6* (ヒト HSD3B1) の同定 (*Nature Medicine* 16: 67-74, 2010)

時計遺伝子は通常、昇圧物質アルドステロンの産生を調節して血圧を一定に保っているが、時計遺伝子 *Cry* が無くなると、調節が効かず、高血圧になることを発見した。

時計遺伝子をクローニングした後、その生体における機能を確認し、疾患における役割を見つけるため、完全にリズムの消失したマウスの作成を急いだ。その結果、発見したのが、中枢の時計も末梢の時計も消失した、哺乳類初のマウスである *Cry-null* である (Okamura et al., *Science* 1999; Yagita et al *Science* 2001)。血圧は、日内変動がある代表的な生理現象なので、この分子機構の解明を目指し 2002 年研究を開始した。マウスの血圧測定に難渋したが、テレメトリー法を導入し、ついに 2008 年、このマウスに食塩水付加をすると高血圧を呈すことを発見した。同時にこのマウスでは、血漿アルドステロン量が正常の 10 倍も高い高アルドステロン症を呈していた。そこで、*Cry-null* 副腎の時間特異的 DNA マイクロアレイによる網羅的解析を行い、新規ステロイド合成酵素である *Hsd3b6* 遺伝子が *Cry-null* マウスで異常に発現増加していることを明らかにした。この酵素は時計遺伝子にその転写をコントロールされる *ccg* で、副腎皮質球状層のアルドステロン産生細胞にのみ発現増加していた。*Cry-null* マウスではその結果、アルドステロンの過剰産生が起こり、この酵素の阻害剤投与で血圧が下がった。ヒト副腎の検索の結果、それに対応するヒト酵素 HSD3B1 も副腎で発見した。この酵素の SNPs が高血圧症で頻度が高いとの報告も有り、疾患との関係が注目される。

(3) 膀胱の時計は平滑筋細胞間のギャップ結合 Cx43 の転写を制御し、夜間の収縮を抑制し、夜間の排尿を抑える (*Nature Communications* 3:809, 2012)

膀胱の体内時計が、夜に尿を多く貯めることができ、良好な睡眠を確保するしくみを支えていることを発見した。これはおねしょや夜間頻尿といった排尿リズムが崩れている病気の背後にある分子機構と考えられる。

コネキシン 43 (Cx43) は膀胱平滑筋細胞で、細胞同士の連絡をしており、Cx43 の遺伝子を減らしたマウスは、通常のマウスよりも一回の排尿量が増えていた。さらに、Cx43 は活動時間帯に増え、睡眠時間帯に減るリズムをもっていた。膀胱平滑筋の培養系でも Cx43 のタンパク量と Lucifer yellow の dye-coupling がリズムに変化していた。分子レベルの検索の結果、Cx43 は時計遺伝子 RevErb α が SPI を介する新しい機構で転写制御されている ccg であることが明らかとなった。

(4) 核酸の産生は昼夜で大きく異なり、その時間は肝臓の時計遺伝子により決められている (*Cell Reports* 1:341-349, 2012)

肝臓は全臓器に核酸 (RNA, DNA) の原料となるヌクレオチドを供給しているが、それが肝臓の時計によりリズムで行われることを発見した。

AMP から ADP を作るミトコンドリアにある酵素である Ak2, Ak4 は共に ccg で、活動期である夜間に ADP の産生量を上げる。肝細胞特異的 *Bmall*-コンディショナル KO マウスではリズムが消失するだけでなく、酵素が減少し ATP が減少する。また、核の成分である遺伝情報を担う DNA の構成成分となるデオキシヌクレオチドを生成する酵素である Rm2 も ccg で、時計が無いと減少し、時計がないと再生が遅れる可能性が高い。このように、核酸代謝は時計に強くコントロールされており、時計遺伝子を標的とした新しい治療薬を、癌の化学療法と組み合わせることで、新しい癌の化学療法が開ける可能性がある。

(5) 人工転写因子を用いた生体リズムの位相操作の成功 (*Angew Chem Int.* 50:9396-9399, 2011)

概日リズムを自由に制御し、思い通りの時間位相で活動することができれば、時差は解消し、夜間労働が身体に与える影響も軽微にとどまる可能性がある。現在、薬剤スクリーニングは多くの製薬企業が進んでいるが、我々は全く異なる視点より検索した。それは、時計遺伝子に選択的に結合する Zinc-finger 型人工転写因子を考案し、リズム位相を変えることであり、今回、世界で初めて成功した。

我々はすでに、SCN で生成された時間は自律神経に出力され、副腎で糖質コルチコイド

に変換され (Ishida et al., *Cell Metab* 2005)、これが、時計遺伝子 *Per1* プロモーターの GRE (糖質コルチコイド受容体結合エレメント) に結合して、全身の細胞時計を調律することを証明していた。我々は、この *Per1* の GRE に特異的に作用し、生体リズムを自在に変化させることのできる新規の Zinc-finger 型人工転写因子を開発することに成功した。

(6) その他の成果

① 迷走神経による気管上皮の粘液・漿液腺のリズミックな制御の解明。喘息発作の早期発現の原因の可能性 (*J Neurosci* 27:4359-4365, 2007)。

② *Cry*-null マウスでは、LPS-抗コラーゲン抗体による関節炎症が増悪するが、これは *Cry* による TNF α の転写抑制不全が原因の可能性 (*J Immunol.* 184:1560-1560, 2010)。

③ 全暗黒でも検出可能なヒト用超高感度カメラを開発し、身体からの数フォトンレベルの極微弱発光の 24 時間リズムを検出した (*Plos ONE* 4(7):e6256, 2009)。

④ SCN の AMPA 型グルタミン酸受容体刺激応答性の時間差 (*Plos ONE*, 5:e10951, 2010)

⑤ SCN シングルセルの数理解析の結果、従来の永久振動モデルで無くとも減衰振動モデルでも、SCN の強力な永続的発振を説明できる事が判明した (*PLoS Computational Biol* 2009 5(11):e1000580, 2010)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)。責任著者は*。

[雑誌論文] (計 70 件)

① Negoro H, Kanmatsu A, Doi M, Suadican SO, Matsuo M, Imanura M, Okinami T, Nishikawa N, Oura T, Matsui S, Seo K, Tainaka M, Urabe S, Kiyokage E, Todo T, Okamura H*, Tabata H, Ogawa O*: Involvement of urinary bladder Connexin43 and the circadian clock in coordination of diurnal micturition rhythm. *Nature Commun.*, 査読有, 3:809, 2012.

※読売・朝日・日経・産経・毎日・京都・日刊工業など掲載。Nature Review Urology に紹介記事。

② Fustin J-M, Doi M, Yamada H, Komatsu R, Shimba S, Okamura H*: Rhythmic nucleotide synthesis in the liver: Temporal segregation of metabolites. *Cell Reports*, 査読有, 1:341-349, 2012.

※読売・京都、日刊工業等掲載

③ Doi M, Ishida A, Miyake A, Sato M, Komatsu R, Yamazaki F, Kimura I, Tsuchiya S, Kori H, Seo K, Yamaguchi Y, Matsuo M, Fustin JM, Tanaka R, Santo Y, Yamada H, Takahashi Y, Araki M, Nakao K,

- Aizawa S, Kobayashi M, Obrietan K, Tsujimoto G, Okamura H*: Temporal regulation of intracellular G protein signaling mediates intercellular synchrony and circadian rhythmicity in mammalian pacemaker neurons. *Nature Commun.*, 査読有, 2:327, 2011.
※読売・朝日・日経・産経・中日等掲載
- ④ Ota T, Fustin JM, Yamada H, Doi M, Okamura H*: Circadian clock signals in the adrenal cortex. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 査読有, 349:30-37, 2012.
- ⑤ Okamura H*, Doi M, Yamaguchi Y, Fustin JM: Hypertension due to loss of clock: novel insight from the molecular analysis of *Cry1/Cry2*-deleted mice. *Curr Hypertens Rep.*, 査読有, 13, 103-108, 2011.
- ⑥ Imanishi M*, Nakamura A, Doi M, Futaki S, Okamura H*: Control of circadian phase by an artificial zinc finger transcription regulator. *Angew Chem Int.* 査読有, 50(40):9396-9399, 2011.
- ⑦ Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, Emoto N, Okuno Y, Tsujimoto G, Kanematsu A, Ogawa O, Todo T, Tsutsui K, van der Horst GTJ, Okamura H*: Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient mice involves dysregulated adrenal *Hsd3b6*. *Nature Medicine*, 査読有, 16, 67-74, 2010. (published on line at 13 December 2009).
※読売・朝日・日経・産経・中日・京都・日刊工業等掲載。
※※BBC News, Times of India 等。
Cell Metab, Nature Med に紹介記事。
- ⑧ Hashiramoto A, Yamane T, Tsumiyama K, Yoshidam K, Komai K., Yamada H, Yamazaki F, Doi M, Okamura H*, Shiozawa S: Mammalian clock gene Cryptochrome regulates arthritis via proinflammatory cytokine TNF- α . *J Immunol.*, 査読有, 184:1560-1560, 2010.
- ⑨ Mizoro Y, Yamaguchi Y, Kitazawa R, Yamada H, Matsuo M, Fustin JM, Doi M, Okamura H*: Activation of AMPA receptors in the suprachiasmatic nucleus: Phase-shifts the mouse circadian clock in vivo and in vitro. *Plos ONE*, 査読有, 5(6):e10951., 2010.
- ⑩ Okamura H*, Doi M, Fustin JM, Yamaguchi Y, Matsuo M: Mammalian circadian clock system: Molecular mechanisms for pharmaceutical and medical sciences. *Adv Drug Deliv Rev.*, 査読有, 62:876-884, 2010.
- ⑪ Okamura H*, Doi M, Fustin JM, Yamaguchi Y: Hypertension due to loss of clock. *Current hypertension Reports*, 査読有, 13, 103-108, 2010.
- ⑫ Kobayashi M, Kikuchi D, Okamura H*: Imaging of ultraweak spontaneous photon emission from human body displaying diurnal rhythm. *Plos ONE*, 査読有, 4(7):e6256, 2009.
※Brazil-TV, Yahoo-News 等掲載多数
- ⑬ Westermark PO, Welsh DK, Okamura H, Herzel H*: Quantification of circadian rhythms in single cells. *PLoS Computational Biol.*, 査読有, 2009 5(11):e1000580. Epub 2009.
- ⑭ Tanioka M, Yamada H, Doi M, Bando H, Yamaguchi Y, Nishigori C, Okamura H*: Molecular clocks in mouse skin. *J. Invest. Dermatol.*, 査読有 129, 1225-1231, 2009.
- ⑮ Okamura H*: Brain comes to light. *Nature*, 査読有, 452, 294-295, 2008.
- ⑯ Cheng H-YM*, Papp JW, Verlamova O, Dziema H, Russell B, Curfman JP, Nakazawa T, Shimizu K, Okamura H, Impey S, Obrietan K: MicroRNA modulation of circadian clock period and entrainment. *Neuron*, 査読有, 54:813-829, 2007.
- ⑰ Bando H, Nishio T, van der Horst GTJ, Masubuchi S, Hisa Y, Okamura H*: Vagal regulation of airway clocks in mice. *J. Neurosci.*, 査読有, 27, 4359-4365, 2007.
- ⑱ Okamura H*: Suprachiasmatic nucleus clock time in mammalian circadian system. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.*, 査読有, 72:551-556, 2007.
- ⑲ Maywood ES, Reddy AB, Wong GK, O'Neil JS, O'Brien JA, McMahon DG, Harmar AJ, Okamura H, Hastings MH*: Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling. *Current Biol.*, 査読有, 16, 599-605, 2006.
- ⑳ Chaves I, Yagita K, Barnhoon S, Okamura H, van der Horst TJ*, Tamanini F: Functional evolution of the photolyase/cryptochrome protein family: importance of the C terminus of mammalian CRY1 for circadian core oscillator performance. *Mol. Cell. Biol.*, 査読有 26, 1743-1753, 2006.
- ㉑ 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.*, 査読有, 20, 573-583, 2006.
- ㉒ Inoue H, Ogawa W, Asakawa A, Okamoto Y,

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*, 査読有, 3, 267-275, 2006.

- ②③ Fujimoto Y, Yagita K, Okamura H*: Does mPER2 protein oscillate without its coding mRNA cycling? Post-transcriptional regulation by cell clock, *Genes Cells*, 査読有, 11, 525-530, 2006.
- ②④ 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, and Kasuga M*: Ablation of PDK1 in pancreatic β cells induces diabetes as a result of loss of β -cell mass. *Nature Genetics*, 査読有, 38, 589-593, 2006.
- ②⑤ 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.*, 査読有, 103:1313-1318, 2006.
- ②⑥ Koshimizu T, Nasa Y, Tanoue A, Oikawa R, Kawahara Y, Kiyono Y, Adachi T, Tanaka T, Kuwaki T, Mori T, Takeo S, Okamura H, and Tsujimoto G*, V1a vasopressin receptors maintain normal blood pressure by regulating circulating blood volume and baroreflex sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 査読有, 103, 7807-7812, 2006.

(他 44 件)

[学会発表] (計 85 件:下記は海外招待講演の内、主な 14 件示す)

- ① Okamura H: (Plenary Lecture) Clock and hypertension, 15th International Congress of Endocrinology 14th TH European Congress of Endocrinology, Florence (Italy), May 5-9, 2012.
- ② Okamura H: (Keynote Speaker) Circadian clock and diseases, UCLA symposium on Circadian Clocks and Metabolic Disease, Los Angeles (California), April 20-22, 2012.
- ③ Okamura H: (Plenary Lecture) Dysregulated circadian clock and diseases, Leopoldina Symposium Circadian System, Frankfurt (Germany), March 23-24, 2012.
- ④ Okamura H: Dysregulated, cell-specific cgc's lead to disease, Gordon Research Conference

Chronobiology 2011, Il Ciocco (Italy), June 12-17, 2011.

- ⑤ Okamura H: Novel molecular link between hypotension and clock, Annual Meeting of American Society of Nephrology: Renal Week 2010, Denver (Colorado), November 16-21, 2010.
- ⑥ Okamura H: (State-of-the-Art Presentation) Aldosterone and clock, The 36th International Aldosterone Conference, San Diego (California), June 17-18, 2010.
- ⑦ Okamura H: (Plenary lecture) Clock genes and diseases, XI Congress of the European Biological Rhythms Society (EBRS2009), Strasbourg (France), August 22-28, 2009.
- ⑧ Okamura H: (Plenary lecture) Circadian clock system in the skin, 15th International Congress of Photobiology (ICP 2009), Düsseldorf (Germany), June 18-23, 2009.
- ⑨ Okamura H: (Plenary Lecture) Chronobiology of the skin, 1st International Conference on Dermatotoxicology, Bilderberg Kasteel, Vaalsbroek (Netherlands), October 22-25, 2008.
- ⑩ Okamura H: Light, glucocorticoid signaling, and circadian clock genes, World Sleep 07 - 5th Congress of the World Fed. of Sleep Research and Sleep Medicine Societies, Cairns (Australia), Sept 2-6, 2007.
- ⑪ Okamura H: Mammalian circadian time transmission, IBRO World Congress of Neuroscience, Melbourne (Australia), July 12-17, 2007
- ⑫ Okamura H: (Plenary lecture) Cell clocks and the system clock, Symposium on "From Molecular Clocks to Human Health", Adelaide (Australia), July 7-10, 2007
- ⑬ Okamura H: Molecular clocks in mammalian circadian system, 72nd Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology, Cold Spring Harbor (New York), May 30-June 4, 2007.
- ⑭ Okamura H: Oscillators generate cell functions in mammals, 5th Forum of European Neuroscience Society (Vienna), July 8-12, 2006.

(他 71 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

名称: 体内リズム障害用医薬およびそのクリーニング法

発明者: 岡村 均 土居雅夫

権利者: 岡村 均 ファルマフロンティア(株)

種類: 特許

番号: 特許第 2009-183821 号

出願年月日: 平成 21 年 8 月 6 日

国内外の別：国際

名称：高血圧治療薬，高血圧治療方法，高血圧診断方法および高血圧治療薬のスクリーニング方法

発明者：岡村 均 土居雅夫

権利者：岡村 均 ファルマフロンティア(株)

種類：特許

番号：特許第 2008-317333 号

出願年月日：平成 20 年 12 月 12 日

国内外の別：国際

名称：化粧品素材のスクリーニング方法

発明者：岡村 均

権利者：同上

種類：特許

番号：特許第 2008-271455 号

出願年月日：平成 20 年 10 月 21 日

国内外の別：国内

〔その他〕

受賞

2008 年 5 月 Aschoff-Ruler Prize 受賞

2007 年 4 月 29 日 紫綬褒章 授与

学会開催

第 16 回日本時間生物学会学術大会会長（会期：2009 年 10 月 25-27 日：大阪国際会議場）（合同国際学会："The Joint Congress of the 6th ASRS, the 34th JSSR and the 16th JSC"）

海外報道

1. Times of India, 2010 年 1 月 30 日 Body clock disturbance linked to heart disease.
2. BBC News, 2009 年 12 月 13 日, Body clock link to heart disease

国内報道（計 28 件）

1. 産経新聞 2012 年 5 月 2 日（朝刊 18 面）：体内時計が尿量調整一週間頻尿治療も、他同記事、朝日新聞（5 月 2 日朝刊 26 面）、京都新聞（5 月 2 日朝刊 21 面）、日本経済新聞（5 月 2 日朝刊 34 面）、毎日新聞（5 月 2 日朝刊 2 面）、読売新聞（5 月 2 日朝刊 26 面）、日刊工業新聞（5 月 10 日朝刊 21 面）、および時事通信（5 月 2 日）
2. 京都新聞 2012 年 4 月 14 日（朝刊 25 面）：肝臓の働き 24 時間周期一抗がん剤応用も、他の同記事：読売新聞（4 月 15 日 33 面）、および日刊工業新聞（4 月 17 日 20 面）。
3. 読売新聞 2011 年 5 月 25 日（朝刊 33 面）：体内時計 調節たんぱく質、他の同記事：京都新聞（5 月 25 日朝刊 23 面）、産経新聞（5 月 25 日朝刊 24 面）、中日新聞（5 月 25 日夕刊 12 面）、日本経済新聞（5 月 25 日夕刊 14 面）、および朝日新聞（5 月 26 日朝刊 33 面）。
4. 産経新聞 2009 年 12 月 14 日（夕刊 1 面）：不規則生活+塩分=高血圧 塩分調整に

京大チーム解明、他同様の記事が、日本経済新聞（12 月 14 日夕刊 14 面）、朝日新聞（12 月 14 日夕刊 12 面）、京都新聞（12 月 14 日夕刊 10 面）、毎日新聞（12 月 14 日夕刊 12 面）：読売新聞（12 月 15 日朝刊 38 面）、日刊工業新聞（12 月 15 日朝刊 23 面）、および共同通信（12 月 14 日）

5. 日本経済新聞 2008 年 6 月 8 日（朝刊 11 面）：生体時計の働く仕組みは 光で調律、「分子機械」説も
6. 京都新聞 2007 年 9 月 20 日（朝刊 9 面）：体内時計の異常で疾患に

ホームページ

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/system-biology/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

岡村 均(OKAMURA HITOSHI)

京都大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：60158813

(2)研究分担者

江本 憲昭(EMOTO NORIAKI)

神戸薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30294218

(H20:連携研究者)

増渕 悟(MASUBUCHI SATORU)

北海道・医学研究科・特任准教授

研究者番号：80362771

(H20-22:連携研究者)

土居 雅夫(DOI MASAO)

京都大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：20432578

(H20,H22:連携研究者)

飯郷 雅之(IIGO MASAYUKI)

宇都宮大学・農学部・准教授

研究者番号：10232109

(H20-22:連携研究者)

中原 大一郎(NAKAHARA DAIICHIRO)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：80128389

(H20-22:連携研究者)

中尾 和貴(NAKAO KAZUKI)

独立行政法人理化学研究所・動物資源開

発室動物実験支援ユニット・研究員

研究者番号：20217657

(H20-22:連携研究者)

山口 賀章(YAMAGUCHI YOSHIKI)

京都大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：30467427

松尾 雅博(MATSUO MASAHIRO)

京都大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：70456838

(3)連携研究者

なし