

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月10日現在

機関番号：32519

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成22年度～平成24年度

課題番号：22590121

研究課題名（和文） ヘム代謝を鍵とする概日リズムの位相制御

研究課題名（英文） Phase Control of Circadian Rhythms by Heme as a Key Molecule

研究代表者

光本 篤史 (MITSUMOTO ATSUSHI)

城西国際大学・薬学部・教授

研究者番号：00276164

研究成果の概要（和文）： グリセオフルビン誘発ポルフィリン症モデル動物を用いて、行動と体温の概日リズムについて精査し、ヘム代謝異常におけるリズム位相の前進とヘム投与による可逆性について明らかにした。本結果は、Am.J.Physiol.誌に掲載された。また同動物モデルにおける薬物感受性の違いをもとに研究展開し、アルコール依存症モデル動物を確立し、依存症形成予防、若しくは治療効果を示す可能性を見出してきた。

研究成果の概要（英文）： We have investigated the role of heme as a key molecule to control the phase of circadian rhythms in mice, using griseofulvin-induced porphyria model. Our research product has recently been published in Am J Physiol. Moreover, we advanced the research project based on the difference of drug sensitivity of the mice, we have established the model mice of alcohol dependence, and found that some substances could work as therapeutic and preventive drug for the disease.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成22年度	2,800,350	840,000	3,640,350
平成23年度	500,049	150,000	650,049
平成24年度	500,051	150,000	650,051
年度			
年度			
総計	3,800,450	1,140,000	4,940,450

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学、環境系薬学

キーワード：中毒学

1. 研究開始当初の背景

主にグリセオフルビン誘発ポルフィリン症モデル動物を用いて、行動と体温の概日リズムについて精査し、ヘム代謝異常におけるリズム位相の前進とヘム投与による可逆性について明らかにしたことに基づき、学会発表及び投稿論文により発表することを目的とした。

他のヘム代謝異常モデル動物を用いて、ヘムによる概日リズムの位相変動について、一般性を確立することを考えた。この制御機構

の詳細については、細胞レベルの検討、遺伝子改変動物を用いた検討など、さらなる研究展開が必要である。

さらには、ヘム代謝異常動物における薬物感受性の違いから、ヘム代謝が及ぼす生理機能への影響と疾病モデル動物固有の薬物感受性の違いであるか明らかにするために、これまでに観察されている感受性変化（ジアゼパムなど）や病態変化（易けいれん性、睡眠困難など）をもたらすヘム代謝変化の影響について検討することとした。

2. 研究の目的

本研究は、マウス概日リズムの位相調節にヘムが関与していることを個体及び分子レベルで、その一般性を明らかにすることである。

またポルフィリン症モデル動物で観察された薬学部感受性の違いに基づき、アルコール依存症モデル動物において、いくつかの関連薬物の投与が、予防的治療的効果を示すことを明らかにすることである。

3. 研究の方法

マウス概日リズムの位相を観察するために、行動リズム、体温リズムの測定とリズム解析法を確立している。グリセオフルビン摂取マウスにおいては、ポルフィリン症発現に伴い、リズム位相の変化が見られること、またこの位相変化は、ヘムの静脈内投与によって、治療し得ることを明らかにできる。この一般性を明らかにする目的で、他の化学物質によるポルフィリン症モデルを構築し、概日リズム現象の定量評価と、ヘム代謝レベルの変動、並びに概日リズム以上に対するヘム投与による予防及び治療効果を明らかにする。

アルコール依存症モデル動物は、実験条件を精査して、確立するとともに、耐性現象、離脱症状など、アルコール依存に伴い発症する症状を定量評価できるシステムを構築する。加えて、薬物受容体作用物質を用いて、アルコール依存症の成立に及ぼす予防及び治療効果について、検討する。

4. 研究成果

グリセオフルビン投与ポルフィリン症マウスを用いたヘム代謝異常との関連、ヘム枯渇による位相前進作用とヘム添加による概日位相の正常化については、学会発表、並びに *Am.J.Physiol.* 誌に投稿することにより、け結果を公表した。実際には、度重なるリバイスにより、結局は受理掲載まで3年間かかることとなり、結果として他の研究の進展に大きなブレーキを与えることとなった。結果として、ようやく2012年になって掲載が認められた。

他のポルフィリン症様症状を示す動物モデルにおいても、明暗条件下で概日リズム位相の前進がみられることや、恒暗条件下で概日リズム周期の短縮が見られることなどの類似の現象を見出したものの、ヘム代謝異常とその可逆的予防若しくは治療効果を明確に示すには至らなかった。

アルコール依存症モデル動物における病態モデルの作製と薬物の影響を検討し、依存症成立条件の設定、アルコール耐性現象（アルコール体内動態、体温変動）、アルコール離脱症状の発現（不安様症状、胃けいれん性）

を定量評価する方法を確立した。さらには、いくつかの薬物が、これら依存症に関係する症状を予防若しくは治療することを見出しており、本研究から派生した取組の中に、今後の展開が大きく期待できるところとなった。

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）

〔雑誌論文〕（計11件）

○Karahashi M, Ishii F, Yamazaki T, Imai K, Mitsumoto A, Kawashima Y, Kudo N. Up-Regulation of Stearoyl-CoA Desaturase 1 Increases Liver MUFA Content in Obese Zucker but Not Goto-Kakizaki Rats. *Lipids*, 457-67 (2013)

○Shingaki T, Koyanagi J, Nakamura H, Hirata T, Ohta A, Akimoto M, Shirahata A, Mitsumoto A. An example of self-evaluation of a sense of achievement by students in 6-year pharmacy school with the model core curriculum of pharmaceutical education. *Yakugaku Zasshi*, 133, 141-8 (2013)

○Kawai H, Ishibashi T, Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A. Behavioral and biochemical characterization of rats treated chronically with thioacetamide: proposal of an animal model for hepatic encephalopathy associated with cirrhosis. *J Toxicol Sci.*, 37, 1165-75 (2012)

○Yamazaki T, Wakabayashi M, Ikeda E, Tanaka S, Sakamoto T, Mitsumoto A, Kudo N, Kawashima Y. Induction of 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase genes by fibrates in the liver of rats. *Biol Pharm Bull.*, 35, 1509-15 (2012)

○Iwadata R, Satoh Y, Watanabe Y, Kawai H, Kudo N, Kawashima Y, Mashino T, Mitsumoto A. Impairment of heme biosynthesis induces short circadian period in body temperature rhythms in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 303, R8-18 (2012)

○Tanaka S, Yagi Y, Yamazaki T, Mitsumoto A, Kobayashi D, Kudo N, Kawashima Y. Characterization of fatty acid profile in the liver of SHR/NDmcr-cp (cp/cp) rats, a model of the metabolic syndrome. *Biol Pharm Bull.*, 35, 184-191 (2012)

○Yamazaki T, Okada H, Sakamoto T, Sunaga K, Tsuda T, Mitsumoto A, Kudo N, Kawashima Y. Differential induction of stearoyl-CoA desaturase 1 and 2 genes by fibrates in the liver of rats. *Biol Pharm Bull.*, 35, 116-120 (2012)

○Hirose A, Yamazaki T, Sakamoto T, Sunaga K, Tsuda T, Mitsumoto A, Kudo N, Kawashima Y. Clofibric acid increases the formation of oleic acid in endoplasmic reticulum of the liver of

rats. J Pharmacol Sci., 116, 362-372 (2011)
○Kudo N, Yamazaki T, Sakamoto T, Sunaga K, Tsuda T, Mitsumoto A, Kawashima Y. Effects of perfluorinated fatty acids with different carbon chain length on fatty acid profiles of hepatic lipids in mice. Biol Pharm Bull., 34, 856-864 (2011)
○佐仲雅樹, 光本篤史, 徳田安春 「薬剤師による臨床診断ーレッドフラッグシステムによるトリアージー」 Clinical Pharmacist, 3, 492-496 (2011)
○渡邊ゆきの, 佐藤陽子, 河合洋, 光本篤史 「就寝前の牛乳摂取が睡眠の質に及ぼす影響」 Food Function, 6, 21-29 (2010)

〔学会発表〕(計 15 件)

○Hiroshi Kawai, Megumi Machida, Ayano Igarai, Takuya Ishibashi, Atsushi Mitsumoto Chronopharmacological analysis of antidepressant activity of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI), milnacipran. 日本薬理学会 (平成25年3月 博多)
○長島航平, 土屋勇太, 久保田祥, 高橋翔平, 植田久美子, 石橋拓也, 河合洋, 光本篤史 アルコール依存症離脱時における不安発症メカニズムの解析 日本薬学会第133年会 (平成25年3月 横浜)
○猪狩文乃, 鈴木文子, 河合洋, 石橋拓也, 光本篤史 うつ病態モデルマウスの概日リズムの解析 日本薬学会第133年会 (平成25年3月 横浜)
○富樫優太郎, 河合洋, 石橋拓也, 光本篤史 尿中物質を用いたヒト肝臓リズムの新規評価法 日本薬学会第133年会 (平成25年3月 横浜)
○小柳順一, 中村洋, 亀井美子, 新垣知輝, 秋元雅之, 光本篤史 6年制薬学生のヒューマニズム教育による意識変容 日本薬学会第133年会 (平成25年3月 横浜)
○石橋拓也, 奥原千尋, 久保田祥, 藤原寛太, 長島航平, 土屋勇太, 金森穂高, 田口徹, 河合洋, 光本篤史 アルコール依存症の離脱症状発現に関わる因子の解析 日本薬学会第 132 年会 (平成 24 年 3 月 札幌)
○河合洋, 富樫優太郎, 石橋拓也, 光本篤史 健康成人の睡眠測定におけるマット型睡眠計の有用性の検討 日本薬学会第 132 年会(平成 24 年 3 月 札幌)
○二村典行, 奥山恵美, 高橋たみ子, 小柳順一, 長谷川哲也, 小嶋文良, 光本篤史 薬局訪問にエイジ・ミキシング法を取り入れた試み 2 日本薬学会第132年会 (平成24年3月 札幌)
○中村洋, 渡辺大輔, 扶川武志, 新垣知輝, 高橋たみ子, 光本篤史 城西国際大学における実務実習後のアドバンス教育(その1)・薬学特別演習の開講 - 日本薬学会第132年会 (平成24年3月 札幌)
○中村洋, 渡辺大輔, 扶川武志, 新垣知輝, 高橋たみ子, 光本篤史 城西国際大学における実務実習後のアドバンス教育(その2)・薬学特別演習にお

るポータルサイトの活用- 日本薬学会第132年会 (平成24年3月 札幌)
○河合洋, 石橋拓也, 飯村可南子, 土井正人, 中村裕次, 西春香, 田中伸幸, 富樫優太郎, 光本篤史 アクチグラフィとマット型睡眠計による睡眠指標の相関解析 日本睡眠学会第36回定期学術集会 (平成23年11月 京都)
○岩館怜子, 佐藤陽子, 河合洋, 増野匡彦, 光本篤史 ヘム代謝異常マウスは短周期の概日リズムを示す 第 17 回日本時間生物学会 (平成 22 年 11 月 東京早稲田)
○森恒雄, 齊藤佳子, 光本篤史, 小嶋文良 大網病院における医薬品に関する情報提供の実態調査 第 59 回千葉県国民健康保険直営診療施設医療学会 (平成 22 年 11 月 千葉)
○長谷川哲也, 河合洋, 松本かおり, 石橋拓也, 松本健次郎, 田嶋公人, 光本篤史, 児玉庸夫, 堀江俊治, 秋元雅之 動物実験代替法を取入れた薬学部の学内実習 日本動物実験代替法学会第23回大会 (平成22年12月 東京北里)
○小柳順一, 高橋たみ子, 奥山恵美, 長谷川哲也, 小嶋文良, 光本篤史 薬局訪問にエイジ・ミキシング法を取り入れた試み 日本薬学会第131年会 (平成23年3月 静岡)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)
名称: 発明者: 権利者: 種類: 番号:
出願年月日: 国内外の別:
○取得状況 (計 0 件)
名称: 発明者: 権利者: 種類: 番号:
取得年月日: 国内外の別:

〔その他〕ホームページ等

<http://www.jiu.ac.jp/faculty/pc/eisei.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

光本 篤史 (MITSUMOTO ATSUSHI)
城西国際大学・薬学部・教授
研究者番号: 00276164

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

河合 洋 (KAWAI HIROSHI)
城西国際大学・薬学部・講師 (現准教授)
研究者番号: 20321854
石橋 拓也 (ISHIBASHI TAKUYA)
城西国際大学・薬学部・助手
研究者番号: 20555825