

概日リズムに関連する精神障害における生体リズム関連遺伝子のクローニングとその解析

(10670896)

平成10年度～平成12年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））研究成果報告書

平成13年3月8日

研究代表者 山田 尚登
(滋賀医科大学医学部助教授)

滋賀医科大学附属図書館



2000018470

研究組織

研究代表者	山田, 尚登	滋賀医科大学医学部助教授
研究分担者	柏, 淳	東京医科歯科大学医学部助手 (滋賀医科大学医学部助手)
研究分担者	尾関, 祐二	滋賀医科大学医学部助手
研究分担者	野口, 俊文	滋賀医科大学医学部非常勤講師

研究経費

平成10年度	1, 800千円
平成11年度	1, 100千円
平成12年度	800千円
計	3, 700千円

研究発表

(1) 学術誌等

- 1)Harusuke Aoki, Naoto Yamada, Yuji Ozeki, Hideo Yamane, Nobumasa Kato :
Minimum light intensity required to suppress nocturnal melatonin concentration
in human saliva , Neuroscience Letters , 252, 91-94, 1998
- 2)Yuji Ozeki, Naoto Yamada, Harusuke Aoki, Tetsuo Yokoyama, Hiroyuki Shirono,
Jyunichi Koga, Nobumasa Kato : A newly developed assay for melatonin using
cells expressing human mel-1a receptor , Psychiatry and Clinical Neurosciences,
53, 247-248, 1999
- 3)Takashi Ebisawa, Naofumi Kajimura, Makoto Uchiyama, Masaaki Katoh,
Masanori Sekimoto, Tsuyoshi Watanabe, Yuji Ozeki, Masaaki Ikeda, Takako
Jodoi, Mariko Sugishita, Toshio Iwase, Yuichi Kamei, Keiko Kim, Kayo Shibui,
Yoshinao Kudo, Naoto Yamada, Ryoichi Toyoshima, Masako Okawa, Kiyohisa
Takahashi, Toshio Yamauchi : Allelic variants of human melatonin 1a receptor :
function and prevalence in subjects with circadian rhythm sleep disorders ,
Biochemical and Biophysical Research Communications 262, 832-837, 1999
- 4)Takahi Ebisawa, Makoto Uchiyama, Naofumi Kajimura, Yuichi Kamei, Kayo
Shibui, Keiko Kim, Yoshinao Kudo, Toshio Iwase, Mriko Sugishita, Takako Jodoi,

Masaaki Ikeda, Yuji Ozeki, Tsuyoshi Watanabe, Masanori Sekimoto, Masaaki Katoh, Naoto Yamada, Ryoichi Toyoshima, Masako Okawa, Kiyohisa Takahashi, Toshio Yamauchi : Genetic polymorphisms of human melatonin 1b receptor gene in circadian rhythm sleep disorders and controls , Neuroscience Letters 280, 29-32, 2000

5)Yuji Ozeki, Harusuke Aoki, Satoru Nakajima, Yayoi Shiino, Takahiro Isono, Naoto Yamada : A hper1 gene polymorphism may affect sleep habituation but not circadian rhythm sleep disorders , Molecular Psychiatry, in submission

6)山田尚登 躁うつ病とサーカディアンリズム : CLINICAL NEUROSCIENCE 月刊臨床精神医学 Vol.18 No.10, 82-84, 2000

7)Harusuke Aoki, Yuji Ozeki, Naoto Yamada Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome , Chronobiology International, 18(2), in press, 2001

(2) 口頭発表

1)Yuji Ozeki, Harusuke Aoki, Satoru Nakajima, Yayoi Shiino, Takahiro Isono, Naoto Yamada : Hper/rigui gene and circadian rhuthm sleep disorders , Worls Federation of Sleep Research Societies, Third international congress, Dresden, Germany, 1999

2)Yamada Naoto, Ozeki,Y, Aoki H, Aoki N, Nakajima S, Shiino Y : A hper1 gene polymorphism with sleep habituation but not with circadian rhythm sleep disorders , European sleep research society , Istanbul, Turkey, 2000

3)山田尚登 睡眠と生体リズムの仕組み 厚生労働省厚生科学研究脳科学研究事業 研究成果発表会 市民公開講座 睡眠・生体リズムとわたしたちの健康 東京 2001

(3) 出版物

1)山田尚登、大門一司 生体リズムと躁うつ病、健康の科学シリーズ 10「生体リズムと健康」(川崎晃一 編) , 財団法人日本学会事務センター, PP195-216, 1999

研究成果

カビなどの下等生物から哺乳類に至るまで、すべての生き物は体の中に時計機構を持ち一定のリズムで活動している。人を含む哺乳類では、視床下部の視交差上核に生体時計が存在することが明らかになっている。近年、この生体時計の異常に起因していると考えられる疾患がいくつか同定されている（出版物 1、学術雑誌 6 参照）。睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非 24 時間睡眠・覚醒症候群などの概日リズム睡眠障害は生体時計と実際の環境時間とが脱同調を起し、社会機能の低下をもたらす疾患である。また、季節性感情障害を含む気分障害は、気分の日内変動、発症の周期性や季節性などの臨床症状、高照度光療法や睡眠時間を前進させる時間療法によって改善することから、病因に生体時計の異常が推定されている。しかしながら、その原因は未だ不明なままである。一方、ここ数年の分子生物学の進歩により生体リズムの同調作用や位相変位作用を持つメラトニンの律速酵素 N-acetyltransferase の遺伝子、視交差上核に存在する生体時計の調節などを行うメラトニンの受容体 MEL1a、MEL1b 遺伝子、生体時計の周期調節に関連すると考えられる hPER 遺伝子など生体リズムに関連する様々な遺伝子が同定されている。これら新たに発見された生体時計関連の遺伝子は、前述の生体時計異常が推定される疾患で何らかの問題を生じている可能性が考えられるが、未だ明らかにはなっていない。これら疾患において推測されてはいたが、これまで実際に証明されていない生体時計の異常を遺伝子レベルで検索することが本研究の目的である。

我々は、概日リズム睡眠障害及び躁うつ病において、生体時計機構をメラトニンを指標とする生理学的指標を用いて検討し（学術雑誌 2）、生体リズム関連遺伝子の遺伝子解析を行った。

概日リズム睡眠障害において、メラトニン抑制率を指標として光感受性の検討を行うため、照度とメラトニン抑制の関連性を検討した（学術雑誌 1）。その結果、メラトニンの抑制は時間の因子と共に照度の因子があることが明らかとなった。この結果を利用して、概日リズム睡眠障害において光に対する感受性の検討を行い、概日リズム睡眠障害では高感受性があることを明らかにした（学術雑誌 7）。メラトニン受容体遺伝子と概日リズム睡眠障害の関連を検討し、メラトニン受容体 MEL1a 遺伝子のポリモルフィズム並びにメラトニン受容体 MEL1b のポリモルフィズムの関連を明らかにした（学術雑誌 3, 4）。更に、時計遺伝子の一つである h p e r の変位が、一般人における朝方夜型の指向性と関連していることを明らかにした（学術雑誌 5）。