

課題E 「心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子（生涯健康脳）」
生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤、環境要因、その失調の解明

1) 研究課題名

「生物時計、睡眠覚醒、気分調節を結ぶ双方向的な機能ネットワークの分子基盤に関する研究」

2) 所属機関名 / 氏名

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神生理研究部 三島 和夫

3) 研究目的

ヒトの睡眠・生物時計のリズム同調には光同調と非光同調がある。前者は高照度光（環境光、明暗サイクル）を、後者は食事・運動・社会活動など非光因子を同調因子として達成される。さらに、高照度光は強力なリズム同調因子であると同時に、抗うつ作用、交感神経賦活、覚醒作用など多彩な非視覚性作用を発揮し、これらの諸作用は相互に機能的関連を有する。本研究では、睡眠・生物時計のリズム同調メカニズムに関する基礎及びヒト生理研究を通じて、生物時計、睡眠覚醒、気分調節に関わる神経機構の分子基盤を明らかにし、また光同調及び非光同調の生理メカニズムを解明する。

4) 研究概要

【光同調及び非光同調にかかわるシグナルパスウェイの同定】

光刺激及び非光刺激をモデル動物に負荷し、動物の中枢ならびに末梢組織における時計遺伝子発現リズムを測定し、概日リズム特性の変化を明らかにする。さらに、培養細胞系において分子薬理学実験を行い、同調時の時計遺伝子発現制御メカニズムならびに生物時計の光同調及び非光同調メカニズムに関わるシグナルパスウェイを明らかにする。

【生物時計、睡眠、気分調節を結ぶ双方向的な機能ネットワークの分子基盤の解明】

時計遺伝子の機能を損ねた変異体や時計遺伝子プロモーター変異体を利用して、生物時計、睡眠覚醒、気分調節における時計遺伝子機能の役割を明らかにする。また、生物時計、睡眠、気分調節機能ネットワークに関わるシグナルパスウェイ及び調節因子を同定する。さらに、モデル動物を用いた機能解析により、調節因子が機能ネットワークにおよぼす影響と機能ネットワークにおける役割を明らかにする。

【光同調及び非光同調の生理メカニズムの解明】

睡眠・覚醒リズム障害患者、気分障害患者、シフト・断眠シミュレート下の健常被験者を対象とした神経生理学、神経内分泌学、脳機能画像学的研究により、時間療法（高照度光、断眠、睡眠時間操作等）がヒトの光同調、非光同調及び睡眠恒常性に与える影響とその作用機序を明らかにする。高照度光の非視覚性作用（抗うつ作用、交感神経賦活、覚醒作用）の効果発現機序を明らかにする。睡眠・覚醒リズム障害と気分障害が高率に併発する病態メカニズムを明らかにし、効果的な治療対処法を開発するための基盤的研究を行う。

5) 実施体制

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所・精神生理研究室内の研究者が、動物実験、分子生物学、精神生理の各パートに分かれて研究を遂行する。5年間の研究内容のタイムラインの概要は下記の通りである。

平成22年度 (2010年)	平成23年度 (2011年)	平成24年度 (2012年)	平成25年度 (2013年)	平成26年度 (2014年)
【課題1:光同調及び非光同調にかかわるシグナルパスウェイの同定】				
同調及び非光同調にかかわるシグナルパスウェイの同定				
【課題2:生物時計、睡眠、気分調節を結ぶ双方向的な機能ネットワークの分子基盤の解明】				
生物時計、睡眠覚醒、気分調節における時計遺伝子機能の役割の解明				
生物時計、睡眠覚醒、気分調節に介在する調節因子の同定ならびにその役割の解明				
【光同調及び非光同調の生理メカニズムの解明】				
ヒトの睡眠・生物時計調節における光同調、非光同調の生理メカニズムの解明				
光の非視覚性作用(抗うつ作用、交感神経賦活、覚醒作用)の発現メカニズムの解明とその生理的意義の検討				