

表 1. 時計遺伝子の変異体

標的	遺伝子名	mRNA	アレル	変異	行動リズム (DD)	文献*
E-box (+)	<i>Clock</i>	NM_007715	<i>Clock</i> ^{$\Delta 19/\Delta 19$}	A→T 置換によるエクソン 19 の 51 アミノ酸欠損	周期延長 (4 時間)	Vitaterna et al., Science, 1994 King et al., Cell, 1997
			<i>Clock</i> ^{-/-}	Cre-LoxP システムで 5-6 番目のエクソンを除去	周期短縮 (0.5 時間)	Debruyne et al., Neuron, 2007
E-box (+)	<i>Npas2</i>	NM_008719	<i>Npas2</i> ^{-/-}	bHLH を含むエクソンを LacZ 遺伝子に置換	周期短縮 (0.2 時間)	Garcia et al., Science, 2000 Dudley et al., Science, 2003
	<i>Clock, Npas2</i>		<i>Clock</i> ^{-/-} , <i>Npas2</i> ^{-/-}	<i>Clock</i> ^{+/-} , <i>Npas2</i> ^{+/-} を交配	無周期	Debruyne et al., Nat Neurosci, 2007
E-box (+)	<i>Bmal1 (Mop3)</i>	NM_007489	<i>Bmal1</i> ^{-/-}	bHLH を含むエクソン 4-5 を Neo で置換	無周期	Bunger et al., Cell, 2000
E-box (-)	<i>Per1</i>	NM_001159367	<i>Per1</i> ^{<i>brdm1</i>}	PAS ドメインを含むエクソン 4-18 を <i>Hprt</i> ミニ遺伝子で置換	周期短縮 (1 時間)	Zheng et al., Cell, 2001
			<i>Per1</i> ^{<i>ldc</i>}	エクソン 2-12 を Neo で置換	周期短縮 (0.5 時間)	Bae et al., Neuron, 2001
			<i>Per1</i> ^{-/-}	エクソン 4-10 を Neo で置換	周期短縮 (0.5 時間)	Cermakian, EMBO J, 2001
E-box (-)	<i>Per2</i>	NM_011066	<i>Per2</i> ^{<i>brdm1</i>}	PAS B の一部と PAC を含む領域 Neo で置換	周期短縮 (1.5 時間)	Zheng et al., Nature, 1999
			<i>Per2</i> ^{<i>ldc</i>}	エクソン 5 と 6 の一部を Neo で置換	無周期	Bae et al., Neuron, 2001
	<i>Per2</i>		<i>PER2-S662G</i>	FASPS 変異 (S662G) を導入したヒト PER2 の全長を含む BAC クローンの Tg マウス	周期短縮 (2 時間)	Xu et al., Cell, 2007
	<i>Per2</i>		<i>PER2-S662D</i>	ヒト PER2 に S662D を導入した BAC クローンの Tg マウス	周期延長 (1 時間)	Xu et al., Cell, 2007
	<i>Per1, Per2</i>		<i>Per1</i> ^{<i>brdm1</i>} , <i>Per2</i> ^{<i>brdm1</i>}	<i>Per1</i> ^{<i>brdm1</i>} と <i>Per2</i> ^{<i>brdm1</i>} を交配	無周期	Zheng et al., Cell, 2001
	<i>Per1, Per2</i>		<i>Per1</i> ^{<i>ldc</i>} , <i>Per2</i> ^{<i>ldc</i>}	<i>Per1</i> ^{<i>ldc</i>} と <i>Per2</i> ^{<i>ldc</i>} を交配	無周期	Bae et al., Neuron, 2001

E-box (-)	<i>Per3</i>	NM_011067	<i>Per3</i> ^{-/-}	エクソン 3 と 4 の一部を Neo で置換	周期短縮 (0-0.5 時間)	Shearman et al., Mol Cell Biol, 2000
E-box (-)	<i>Cry1</i>	NM_007771	<i>Cry1</i> ^{-/-}	cDNA の 730-1479 に相当する配列を Neo で置換	周期短縮 (1 時間)	van der Horst et al., Nature, 1999
			<i>Cry1</i> ^{-/-}	FAD ドメインを含む領域をスプライスアクセプタ-Ires-LacZ-Neo で置換	周期延長 (1 時間)	Vitaterna et al., PNAS, 1999
E-box (-)	<i>Cry2</i>	NM_001113333	<i>Cry2</i> ^{-/-}	cDNA の 397-810 に相当する配列を Neo で置換	周期延長 (1 時間)	van der Horst et al., Nature, 1999
			<i>Cry2</i> ^{-/-}	FAD ドメインを含む領域を Neo で置換	周期延長 (1 時間)	Thresher et al., Science, 1998
	<i>Cry1, Cry2</i>		<i>Cry1</i> ^{-/-} , <i>Cry2</i> ^{-/-}	<i>Cry1</i> ^{+/-} , <i>Cry2</i> ^{+/-} を交配	無周期	van der Horst et al., Nature, 1999
			<i>Cry1</i> ^{-/-} , <i>Cry2</i> ^{-/-}	<i>Cry1</i> ^{-/-} , <i>Cry2</i> ^{-/-} を交配	無周期	Vitaterna et al., PNAS, 1999
PER 分解	<i>Csnkle</i>	NM_013767	<i>CK1e</i> ^{tau/tau}	点変異 (C→T) によるアミノ酸置換 (R178C)	周期短縮 (3.5 時間)	Meng et al., Neuron, 2008
			<i>CK1e</i> ^{-/-}	Cre-LoxP システムでエクソン 4 を除去	周期延長 (0.5 時間)	Meng et al., Neuron, 2008
			<i>CK1e</i> ^{-/-}	Cre-LoxP システムでエクソン 2-3 を除去	周期延長 (0.5 時間)	Etchegaray et al., Mol Cell Biol., 2009
PER リン酸化	<i>Csnk1d</i>	NM_027874 NM_139059	<i>CK1d</i> ^{A2/+}	Cre-LoxP システムでエクソン 2 を除去	周期延長 (0.5 時間)	Etchegaray et al., Mol Cell Biol., 2009
			<i>CK1d</i> ^{-/+}	エクソン 4 と 5 の間に β-ガラクトシダーゼと Neo の融合遺伝子を挿入	変化なし	Xu et al., Nature, 2005
			<i>hCK1d-T44A</i>	BAC を利用した C 末端に IRESE GFP を導入したヒト CK1d (T44A) の Tg マウス	周期短縮 (0.5 時間)	Xu et al., Nature, 2005
CRY ユビキチン化	<i>Fbx13</i>	NM_015822	<i>Fbx13</i> ^{Ovtn/Ovtn}	A→G 置換による I364T の誘導 (エクソン 5)	周期延長 (3 時間)	Siepkka et al., Cell, 2007
			<i>Fbx13</i> ^{Afh/Afh}	T→A 置換による S385C の誘導	周期延長 (3 時間)	Godinho et al., Science, 2007
E-box (-)	<i>Decl (Sharp2)</i>	NM_011498	<i>Stral3</i> ^{-/-} (<i>Sharp2</i> ^{-/-})	1 st ATG を含むエクソン 1 の一部 (6 アミノ酸)	変化なし	Sun et al., Nat Immunol, 2001

				を Neo で置換		Rossner et al., PLoS One, 2008
			<i>Dec1</i> ^{-/-}	エクソン 1-5 を Neo で置換	周期延長 (0.2 時間)	Nakashima et al., Mol Cell Biol., 2008
E-box (-)	<i>Dec2 (Sharp1)</i>	NM_024469	<i>Sharp1</i> ^{-/-}	エクソン 3 を Neo で置換	変化なし	Rossner et al., PLoS One, 2008
			<i>DEC2-P385R</i>	ヒト <i>DEC2</i> に P385R を導入した BAC クローンの Tg マウス	変化なし	He et al., Science, 2009
	<i>Dec1, Dec2</i>		<i>Sharp1</i> ^{-/-} , <i>Sharp2</i> ^{-/-}	<i>Shrp1</i> ^{+/-} と <i>Shrp2</i> ^{+/-} を交配	周期延長 (0.5 時間)	Rossner et al., PLoS One, 2008
D-box (+)	<i>Dbp</i>	NM_016974	<i>Dbp</i> ^{-/-}	<i>Dbp</i> 遺伝子を LacZ-Neo で置換	周期短縮 (0.5 時間)	Lopez-Molina et al., EMBO J, 1997
D-box (+)	<i>Hlf</i>	NM_172563	<i>Hlf</i> ^{-/-}	エクソン 2 を LacZ-Neo で置換	周期延長 (0.3 時間)	Gachon et al., Genes Dev, 2004
D-box (+)	Tef	NM_017376 NM_153484	<i>Tef</i> ^{-/-}	エクソン 2 を LacZ-Neo で置換	周期延長 (0.3 時間)	Gachon et al., Genes Dev, 2004
	<i>Dbp, Tef, Hlh</i>		<i>Dbp</i> ^{-/-} , <i>Tef</i> ^{-/-} , <i>Hlf</i> ^{-/-}	3 系統の交配	変化なし	Gachon et al., Genes Dev, 2004
RRE (-)	<i>Rev-erba</i>	NM_145434	<i>RevErba</i> ^{-/-}	DNA 結合ドメインを含むエクソン 2 の一部から 5 の一部までを LacZ-Neo で置換	周期短縮 (0.5 時間)	Preitner et al., Cell, 2002
RRE (+)	<i>Rora</i>	NM_013646	<i>Rora</i> ^{sg/sg}	変異によりフレームシフト欠失がおき、遺伝子産物がトランケートする	周期短縮 (0.5 時間)	Hamilton et al., Nature, 1996 Sato et al., Neuron, 2004
RRE (+)	<i>Rorb</i>	NM_001043354 NM_146095	<i>Rorb</i> ^{-/-}	2 番目の Zinc finger ドメインを分割するように LacZ-Neo を挿入	周期延長 (0.4 時間)	André et al., EMBO J, 1998
RRE (+)	<i>Rorc</i>	NM_011281	<i>Rorc</i> ^{-/-}	DNA 結合領域を含む 200b のフラグメントを Neo で置換	変化なし	Sun et al., Science, 2000 Liu et al., PLoS Genet, 2008

表 2. レポーター遺伝子導入動物

動物	遺伝子改変動物名	発光・蛍光遺伝子	基本骨格	レポーター遺伝子	文献
ラット	<i>Per1-Luc</i>	ホタルルシフェラーゼ	pGL3 basic	6.7kb マウス <i>Per1</i> フラグメント (E-box、転写開始点、エクソン 1-2 (エクソン 2 に翻訳開始点)) で FL を誘導	Hida et al., Genomics, 2000 Yamazaki et al., Science, 2000
	<i>Per2-dLuc</i>	ホタルルシフェラーゼ (不安定化)	pGL3 basic	3.5kb マウス <i>Per2</i> プロモータ領域 (E'-box、エクソン 1 を含む) で FL を誘導	Ueda et al., Nat Genet, 2005 He PJ, Mol Cell Biochem, 2007
マウス	<i>fos/luc</i>	ホタルルシフェラーゼ	pLucIAV	ヒト <i>cFos</i> プロモータ領域 (-405 ~ +42bp) で FL を誘導	Geusz et al., Curr Biol, 1997
	<i>CMV/luc</i>	ホタルルシフェラーゼ	pLucIAV	CMV プロモータで FL を誘導	Geusz et al., Curr Biol, 1997
	<i>mPer1-Luc</i>	ホタルルシフェラーゼ	pGL3 basic	6.75kb マウス <i>Per1</i> フラグメント (プロモータ領域と 5'-UTR) で FL を誘導	Wilsbacher et al., PNAS, 2002
	<i>mPer1-Luc</i>	ホタルルシフェラーゼ	pGL3-Basic	7.2kb マウス <i>Per1</i> プロモータ領域 (E-box を含む) で FL を誘導	Yamaguchi et al., Curr Biol, 2000
	<i>mPer2^{Luc/Luc}</i>	ホタルルシフェラーゼ (pGL3-Basic 由来)		エクソン 23 の 3'-UTR の前に <i>Luc</i> と <i>LoxP</i> サイトで挟まれた <i>Neo</i> を挿入して <i>PER2::Luc</i> 融合遺伝子に改変	Yoo et al., PNAS, 2004
	<i>mPer2-E2::Luc</i>	ホタルルシフェラーゼ	pGL3-Basic	マウス <i>Per2</i> 調節領域 (-112 ~ +98bp)	Yoo et al., PNAS, 2005
	PVBF	ホタルルシフェラーゼ (pGL3-Basic 由来) ウミホタルルシフェラーゼ (pcDNA-VL 由来)	<i>Per1-VL-Bmal1-FL</i> reporter vector	8.1kb マウス <i>Bmal1</i> プロモータ領域 (-7994 ~ +99) で FL を、6.8kb マウス <i>Per1</i> プロモータ領域 (-5053 ~ +1294) で VL (分泌型) を誘導	Hida et al., Genomics, 2000 Yu et al., Biochem. Biophys. Res. Commun, 2002 Nishide et al., Genes Cells, 2006
	<i>Per1::d2GFP</i>	オワンクラゲ GFP (不安定化)	pd2EGFP-1	3kb マウス <i>Per1</i> プロモータ領域で不安定化 GFP を誘導	Gekakis et al., Science, 1998 Kuhlman et al., Neuroreport, 2000

参考文献

Ko CH, Takahashi JS. Hum Mol Genet. 2006 R271-7. Molecular components of the mammalian circadian clock.
<http://staff.aist.go.jp/s-hanai/biologicalrhythm.html> (産総研 花井修次博士)