

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：12102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05942

研究課題名（和文）超ストレス環境・宇宙を見据えた新規睡眠覚醒制御手法の開発

研究課題名（英文）Development of a new sleep-wake control method for super stress environment, Space

研究代表者

長瀬 博（Nagase, Hiroshi）

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授

研究者番号：70383651

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 73,100,000円

研究成果の概要（和文）：AI脳波解析ソフトウェアとウェアラブル脳波測定デバイスの開発に取り組み、深層学習によるマウスの脳波解析において、精度96.6%で睡眠ステージ判定が可能なソフトウェアの開発に成功した。GABAA受容体作動薬と最近開発されたオレキシン受容体拮抗薬を比較して、後者が身体・認知機能に与える影響が小さいことを証明した。睡眠制御遺伝子Sleepyの研究において、Sleepy変異マウスのリン酸化プロテオーム解析によって、覚醒状態が継続するとシナプスタンパク質のリン酸化が亢進することを見出した。オレキシン1受容体拮抗薬の研究により、オレキシン1受容体は恐怖記憶の固定化や薬物依存に重要である事を見出した

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代はグローバル化による24時間型社会であり、多くの人々が厳しい環境とストレスにさらされて恒常性に異常をきたし、睡眠障害やリズム障害に苦しんでいる。国際宇宙ステーション（ISS）に居住する宇宙飛行士も、極端に短い日周期や閉鎖環境、過密スケジュール等の厳しい条件にさらされており、ISS環境は現代ストレス社会の究極と捉えることができる。本研究の成果睡眠診断法および新規睡眠覚醒制御手法を開発してISS環境における睡眠問題の解決が期待できる。さらに研究成果を地上で応用・展開することにより、現代ストレス社会・高齢化社会の睡眠問題の解決も期待する。

研究成果の概要（英文）：We worked on the development of AI EEG analysis software and a wearable EEG measurement device, and succeeded in the development of software that enables sleep stage determination with 96.6% accuracy in EEG analysis of mice by deep learning. By comparing the GABAA receptor agonist with the recently developed orexin receptor antagonist, it was proved that the latter has less effect on the physical and cognitive functions. In a study of sleep-regulating gene Sleepy, we found that phosphorylation of sleepy mutant mice increased phosphorylation of synaptic proteins with continued wakefulness. Research on orexin 1 receptor antagonists found that orexin 1 receptor is important for fear memory fixation and drug dependence.

研究分野：創薬化学

キーワード：睡眠

1. 研究開始当初の背景

現代はストレス社会であり、多くの人々が厳しい環境にさらされて恒常性に異常をきたし、睡眠障害やリズム障害に苦しんでいる。不眠症の潜在的な罹患者は1,200万人、特に高齢者の不眠症の有病率は20%と言われ、高齢化社会の大きな問題になっている。また、現在の労働人口の約10%が夜勤や交代制勤務に従事しており、その20~30%が不適応を訴えていると言われている。

一方、国際宇宙ステーション(ISS)に居住する宇宙飛行士は、極端に短い日周期や閉鎖環境、過密スケジュール等の厳しい条件に曝されており、ISS環境は現代ストレス社会の究極と捉えることができる。Barger等(Barger LK, et al. Lancet Neurol. 2014, 13, 904-912)は、ISSやスペースシャトルに搭乗した85名の宇宙飛行士のactigraphyを用いた睡眠解析から、ミッションの直前やミッション中に思うように眠れなかった(睡眠時間の10~15%短縮)ことを報告している。また、約75%の宇宙飛行士が不眠症治療薬を使用したことを明らかにしており、ISS滞在や長期宇宙滞在が必要となる将来の惑星間飛行等において、睡眠問題の解決が急務であることを示している。睡眠問題の解決のために大きな障害になっているのは、容易かつ正確に多数の被験者の睡眠を評価・診断できる方法がないことである。現在、最も信頼できる睡眠診断法はポリソムノグラフィーという検査法で、医療機関に泊まり込んで、頭や顔、身体の複数部位に電極を貼り付けて、睡眠中の脳波や呼吸、眼球、筋肉の動きを一晩記録し、睡眠の状態を解析するものである。この方法の問題点は、被験者の心理的負担が大きく睡眠に影響が出かねない点や検査の処理能力が小さいため多数の被験者の検査ができないことである。そのため、少数の被験者の検査で済む臨床研究や治験第Ⅰ相試験等にはこの方法で対応できるが、多数の被験者の検査が必要な試験に用いることができない。多数の被験者の睡眠評価が必要な場合は、アンケート形式の主観的な評価や、身体の動き等から睡眠状態を推定する方法を使用せざるを得ない。共に、信頼性や精度が低く、特に前者はプラセボ効果が大きくなるという大きな問題がある。

2. 研究の目的

現代はグローバル化による24時間型社会であり、多くの人々が厳しい環境とストレスにさらされて恒常性に異常をきたし、睡眠障害やリズム障害に苦しんでいる。国際宇宙ステーション(ISS)に居住する宇宙飛行士も、極端に短い日周期や閉鎖環境、過密スケジュール等の厳しい条件にさらされており、ISS環境は現代ストレス社会の究極と捉えることができる。本研究では新規睡眠覚醒制御手法を開発してISS環境における睡眠問題の解決を図る。さらに、この研究成果を地上で応用・展開することにより、現代ストレス社会・高齢化社会の睡眠問題の解決を目指す。

3. 研究の方法

以下に示す其々のサブテーマごとに研究を実施した。

(1)ISSでも使える睡眠診断法の研究：睡眠計測のための脳波解析を自動化するためのアルゴリズム・ソフトウェアの開発および誰でも簡単に使用できるウェアブル脳波測定デバイスの開発
睡眠自動解析システムの構築を目指して、1)ノイズを低減するための脳波検出ポータブルデバイスの改善、および2)多少のノイズがあっても脳波から睡眠状態を自動的に解析できるアルゴリズムやソフトの開発を実施した。

(2)宇宙飛行士が安心して使える不眠症治療薬の提供：オレキシン受容体拮抗薬スボレキサントの服用が健常成人男性の身体・認知機能に及ぼす影響の検討
オレキシン作動薬服用時の1)平衡感覚への効果・影響、および2)覚醒刺激への応答性を、GABA_A受容体作動薬と比較することによって、臨床的に評価した。

(3)睡眠制御への薬理的介入の基礎研究：睡眠覚醒制御遺伝子Sleepyを含むパスイー制御の検討

安定同位体タンデムMSタグ法を用いたLC-MS/MSによるリン酸化タンパク質の網羅的かつ定量的解析により、睡眠制御遺伝子Sleepyを中心とするキナーゼカスケード/細胞内シグナル伝達系の解明を実施した。

(3)睡眠制御への薬理的介入の基礎研究：オレキシン受容体作動薬の選択性の違いによる薬理作用の基礎検討

オレキシンには2型受容体(OX2R)選択的なオレキシンBと、1型受容体(OX1R)とOX2Rの両者に非選択的なオレキシンAの2種が存在する。これらが同じ前駆体ペプチドから切り出されていることから、OX1Rも睡眠覚醒サイクル制御に重要な役割を果たしていると考えられるが、OX1Rの役割の詳細は不明である。そこで我々は、OX1R選択的な作動薬および拮抗薬を創製し、睡眠覚醒サイクル制御におけるOX1Rの機能解明を実施した。

4. 研究成果

其々のサブテーマごとに研究成果を記載する。

(1) ISS でも使える睡眠診断法の研究：睡眠計測のための脳波解析を自動化するためのアルゴリズム・ソフトウェアの開発および誰でも簡単に使用できるウェアブル脳波測定デバイスの開発
技師の労力が少ない、マウス・ヒト生体信号からの睡眠ステージ自動判定を目標とし、各アルゴリズム・システムの開発に取り組んできた。これまでの主な研究成果は以下の3点である。

生体信号の時系列性を考慮したマウス睡眠ステージ手法を開発した。特に精度・ノイズ頑健性の高いモデル MC-SleepNet を開発、判定精度 96.6%を達成した。また、実際に睡眠研究の現場で使用し、ステージ判定の手間を大きく削減できることを確認した。本成果は Scientific Reports にて公表済みである。

深層学習手法を用いたヒト睡眠ステージ判定手法を開発した。本手法は、技師と同様にステージ固有の生体信号波形に基づくもので、85%超の精度を達成した。また、技師・医師への説明能力向上を目指し、ステージ判定の理由説明機能を開発中である。

敵対的生成ネットワークを用いたマウス脳波のノイズ除去手法を開発した。実験を通じ、本手法はノイズに関する事前知識が不要、信号部分をあまりゆがめないといった特徴を有していることを確認した。既存の周波数フィルタ等に比べ実用上の利点が多い手法と言える。

また、誰でも簡単に家庭で使用できるウェアブル脳波測定デバイスを開発した。睡眠を妨げない優しい使い心地とノイズや測定中断が少ない頑強性とを共に満足することは容易ではないが、電極とデバイス本体が一体となったヘッドバンド型から電極をリード線でデバイスと接続する分離型へデザインを変更することにより、問題を解決した。

(2) 宇宙飛行士が安心して使える不眠症治療薬の提供：オレキシン受容体拮抗薬スボレキサントの服用が健康成人男性の身体・認知機能に及ぼす影響の検討

健康成人男性 30 名を対象に、夜間就寝前のオレキシン受容体拮抗薬の服用が 90 分後の強制覚醒時の身体・認知機能に及ぼす影響についての測定を実施した。身体機能の評価には開眼/閉眼立位時の重心動揺（静的バランス能力）、Agility and dynamic balance test（動的バランス能力）、4 方向全身選択反応時間（判断力・反応性）、パーデューペグボードテスト（巧緻性）を用い、認知機能の評価には Stroop color-word test（実行機能）を用いた。GABA 系の従来薬とオレキシン受容体拮抗薬は同程度に睡眠潜時を短縮し、睡眠効率を改善したが、服用 90 分後の強制覚醒時の身体・認知機能に及ぼす影響はオレキシン受容体拮抗薬の方が小さく、非常事態への対応が必要とされる可能性のある ISS 環境でも安心して使えると思われる。

(3) 睡眠制御への薬理的介入の基礎研究：睡眠覚醒制御遺伝子 Sleepy を含むパスイエー制御の検討

新規睡眠覚醒制御分子であるリン酸化酵素 Sleepy (SIK3) を中心としたパスイエー制御の検討を行ってきた。その成果として、SIK3 変異マウス脳を用いて、睡眠必要量を規定するリン酸蛋白質群を同定することに成功した (Wang, Funato, Yanagisawa, Liu et al. Nature 2018)。睡眠制御の薬理的介入の基盤となる睡眠のフォワード・ジェネティクスに関する論文を公表し、新しい過眠マウス家系 *Drowsy* がカルシウムチャンネル *Cacna1a* に変異を持つことを報告した (Miyoshi, Funato, Yanagisawa et al. PNAS 2019)。さらに、SIK3 の基質となる分子を同定した。

(3) 睡眠制御への薬理的介入の基礎研究：オレキシン受容体作動薬の選択性の違いによる薬理作用の基礎検討

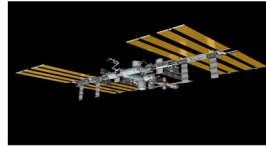
オレキシン受容体作動薬ならびに拮抗薬の創製研究の過程で、オレキシン受容体拮抗薬から作動薬へと活性を転換する構造因子の特定に成功し、1 型 / 2 型受容体非選択的作動薬 ($EC_{50} = 21 \text{ nM}$ (OX_1R), 130 nM (OX_2R)) を見出した。また最近、この構造を基盤とした分子変換を行うことで、完全な OX_1R 選択的作動薬 ($EC_{50} = 1.86 \text{ }\mu\text{M}$)、高活性な OX_2R 選択的作動薬 ($EC_{50} = 74.1 \text{ nM}$ (OX_1R), 0.69 nM (OX_2R), $OX_1R/OX_2R = 107$)、より強力な 1 型 / 2 型受容体非選択的作動薬 ($EC_{50} = 3.73 \text{ nM}$ (OX_1R), 0.92 nM (OX_2R), $OX_1R/OX_2R = 4$) をそれぞれ見出した。この非選択的作動薬を野生型のマウスに経口投与 (5 mg) すると、覚醒時間の延長と自発行動の増加が確認された一方で、オレキシン受容体欠損マウスではこのような効果は見られなかった。

超ストレス環境・宇宙を見据えた新規睡眠覚醒制御手法の開発

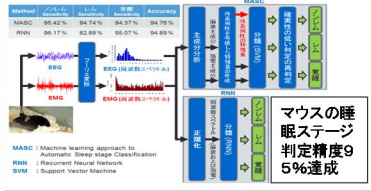
研究内容

新規睡眠診断法および新規睡眠覚醒制御手法を開発してISS環境における睡眠問題の解決を図る。さらに、この研究成果を地上で応用・展開することにより、現代ストレス社会・高齢化社会の睡眠問題の解決を目指す。

研究成果



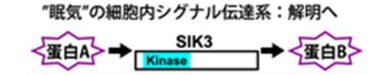
ISSでも容易に使用できる正確な睡眠診断法の提供：睡眠計測のための脳波解析を自動化するためのアルゴリズム・ソフトウェアの開発



宇宙飛行士が安心して使える不眠症治療薬の提供：オレキシン受容体拮抗薬スボレキサントの服用が健康成人男性の身体・認知機能に及ぼす影響の検討



睡眠制御への薬理的介入の基礎研究：睡眠覚醒制御遺伝子 Sleepyを含むバスターゲル制御の検討



気分障害、肥満、認知症の病態解明にも貢献

Nature誌にArticleとして発表

睡眠制御への薬理的介入の基礎研究：オレキシン受容体作用薬の選択性の違いによる薬理作用の基礎検討



閉鎖環境における睡眠の診断法・治療法の検証

ISSおよび現代ストレス社会での睡眠問題の解決へ

長期閉鎖環境適応訓練設備を利用し、開発した診断法と新しい治療法を検証 (A02-3, A02-5との共同研究)

ISS環境でも容易に使用できる正確な睡眠診断法の提供
 ISS環境でも安心して使用できる不眠症治療薬の提供



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計38件（うち査読付論文 37件／うち国際共著 18件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Yamabe, M., *Horie, K., Shiokawa, H., Funato, H., Yanagisawa, M., and Kitagawa, H.	4. 巻 9
2. 論文標題 MC-SleepNet: Large-scale Sleep Stage Scoring in Mice by Deep Neural Networks.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51269-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miyo Kakizaki, Yousuke Tsuneoka, Kenkichi Takase, Staci J. Kim, Jinhwan Choi, Aya Ikkyu, Manabu Abe, Kenji Sakimura, *Masashi Yanagisawa, *Hiromasa Funato	4. 巻 20
2. 論文標題 Differential roles of each orexin receptor signaling in obesity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.09.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 J. Seol, Y. Fujii, I. Park, Y. Suzuki, F. Kawana, K. Yajima, S. Fukusumi, T. Okura, M. Satoh, K. Tokuyama, T. Kokubo, *M. Yanagisawa	4. 巻 116
2. 論文標題 Distinct effects of orexin receptor antagonist and GABAA agonist on sleep and physical/cognitive functions after forced awakening.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PNAS	6. 最初と最後の頁 24353-24358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1907354116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Wang Zhiqiang, Ma Jing, Miyoshi Chika, Li Yuxin, Lee Chiyu, Fujiyama Tomoyuki, Yang Xiaojie, Zhou Shuang, Hotta-Hirashima Noriko, Klewe-Nebenius Daniela, Ikkyu Aya, Kakizaki Miyo, Kanno Satomi, Cao Liqin, Takahashi Satoru, Peng Junmin, Yu Yonghao, Funato Hiromasa, Yanagisawa Masashi, Liu Qinghua	4. 巻 558
2. 論文標題 Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 435-439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-018-0218-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Lee Chia-Ying, Klewe-Nebenius Daniela, Wang Tao, Zhan Xiaowei, Miyoshi Chika, Irukayama Yoko, Cao Jie, Meeks Julian P., Gautron Laurent, Wang Zhiqiang, Sakurai Katsuyasu, Funato Hiromasa, Sakurai Takeshi, Yanagisawa Masashi, Nagase Hiroshi, Kobayakawa Reiko, Kobayakawa Ko, Beutler Bruce, Liu Qinghua	4. 巻 9
2. 論文標題 Large-scale forward genetics screening identifies Trpa1 as a chemosensor for predator odor-evoked innate fear behaviors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-04324-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohshita R, Kutsumura N, Nagumo Y, Yamamoto N, Saitoh T, Hirayama S, Fujii H, and Nagase H*	4. 巻 97
2. 論文標題 Synthesis of novel 1,3-dioxo-5-thiazatriquinane and 1-oxa-3,5-dithiazatriquinane derivatives and their pharmacologies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 687-695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)40	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohruji S, Yamamoto N, Saitoh T, Kutsumura N, Nagumo Y, Irukayama-Tomobe Y, Ogawa Y, Ishikawa Y, Watanabe Y, Hayakawa D, Gouda H, Yanagisawa M, and Nagase, H*	4. 巻 28
2. 論文標題 Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, Part II: Drastic effect of the 14-hydroxy group on the orexin 1 receptor antagonistic activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett	6. 最初と最後の頁 774-777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.12.069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kutsumura N, Okada T, Imaide S, Fujii H, and Nagase H*	4. 巻 50
2. 論文標題 Acetic anhydride mediated retro-ene reaction via a [4.4.3]propellane skeleton intermediate containing a quaternary ammonium linkage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 4263-4269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1589138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohruï S, Yanagisawa M, and Nagase H, et al.	4. 巻 28
2. 論文標題 Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, Part II: Drastic effect of the 14-hydroxy group on the orexin 1 receptor antagonistic activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 774-777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.12.069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kutsumura N and Nagase H, et al.	4. 巻 20
2. 論文標題 Acetic Anhydride Mediated Retro-Ene Reaction via a [4.4.3]Propellane Skeleton Intermediate Containing a Quaternary Ammonium Linkage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1559-1562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1589138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Haruna Komiya, Chika Miyoshi, Kanako Iwasaki, Noriko Hotta-Hirashima, Aya Ikkyu, Satomi Kanno, Takato Honda, Masahiko Goshō, Hiromi Hamada, Toyomi Satoh, Akiyoshi Fukamizu, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa	4. 巻 41
2. 論文標題 Sleep/wake behaviors in mice during pregnancy and pregnancy-associated hypertensive mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SLEEP	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/sleep/zsx209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yousuke Tsuneoka, Sachine Yoshida, Kenkichi Takase, Satoko Oda, Masaru Kuroda, Hiromasa Funato	4. 巻 7
2. 論文標題 Neurotransmitters and neuropeptides in gonadal steroid receptor-expressing cells in medial preoptic area subregions of the male mouse	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-10213-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto N, Yanagisawa M, Nagase H, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, Part I: Role of the 4,5-epoxy ring for binding with orexin 1 receptor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett	6. 最初と最後の頁 4176-4179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.07.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Funato H. and M. Yanagisawa et al.	4. 巻 539
2. 論文標題 Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 378-383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hossain MS., H. Funato, and M. Yanagisawa et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Identification of mutations through dominant screening for obesity using C57BL/6 substrains.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 32453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagase H., N. Yamamoto, and M. Yanagisawa et al.	4. 巻 60
2. 論文標題 24.Nagase H., N. Yamamoto, and M. Yanagisawa et al. Design and Synthesis of Potent and Highly Selective Orexin 1 Receptor Antagonists with a Morphinan Skeleton and Their Pharmacologies	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 1018-1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuneoka Y. and H. Funato et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Moxd1 Is a Marker for Sexual Dimorphism in the Medial Preoptic Area, Bed Nucleus of the Stria Terminalis and Medial Amygdala.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front. Neuroanat.	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3389/fnana.2017.00026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 鈴木 悠太, 佐藤 牧人, 塩川 浩昭, 柳沢 正史, 北川 博之	4. 巻 G4-3
2. 論文標題 脳波 / 筋電図を利用したマウスの睡眠ステージ判定	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 第8回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム(DEIM Forum 2016)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kenkichi Takase, Yousuke Tsuneoka, Satoko Oda, Masaru Kuroda, Hiromasa Funato.	4. 巻 24
2. 論文標題 High-fat diet feeding alters olfactory-, social- and reward-related behaviors of mice independent of obesity.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Obesity	6. 最初と最後の頁 886-894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/oby.21441	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Kanda, Natsuko Tsujino, Eriko Kuramoto, Yoshimasa Koyama, Etsuo A. Susaki, Sachiko Chikahisa, Hiromasa Funato	4. 巻 66
2. 論文標題 Sleep as a biological problem: an overview of frontiers in sleep research	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-015-0414-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagahara T, Saitoh T, Kutsumura N, Irukayama-Tomobe Y, Ogawa Y, Kuroda D, Gouda H, Kumagai H, Fujii H, Yanagisawa M, Nagase H.	4. 巻 58
2. 論文標題 Design and Synthesis of Non-Peptide, Selective Orexin Receptor 2 Agonists	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Med Chem.	6. 最初と最後の頁 7931-7937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.5b00988	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Speed JS, Heimlich JB, Hyndman KA, Fox BM, Patel V, Yanagisawa M, Pollock JS, Titze JM, Pollock DM	4. 巻 29
2. 論文標題 Endothelin-1 as a master regulator of whole-body Na ⁺ homeostasis	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 4937-4944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.15-276584	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsuneki H, Nagata T, Fujita M, Kon K, Wu N, Takatsuki M, Yamaguchi K, Wada T, Nishijo H, Yanagisawa M, Sakurai T, Sasaoka T	4. 巻 157
2. 論文標題 Nighttime Administration of Nicotine Improves Hepatic Glucose Metabolism via the Hypothalamic Orexin System in Mice	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 195-206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2015-1488	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoon S, Garipey CE, Yanagisawa M, Zuccarello M, Rapoport RM	4. 巻 67
2. 論文標題 Functional ETA-ETB receptor cross-talk in basilar artery in situ from ETB receptor deficient rats.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Pharmacol	6. 最初と最後の頁 212-217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FJC.0000000000000335.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 K. Konoura, H. Fujii, S. Imaide, H. Gouda, S. Hirayama, S. Hirono, H. Nagase	4. 巻 23
2. 論文標題 Transformation of naltrexone into mesembrane and investigation of the binding properties of its intermediate derivatives to opioid receptors	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 439-448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2014.12.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 M. Suzuki, F. Chiwaki, Y. Sawada, M. Ashikawa, K. Aoyagi, T. Fujita, K. Yanagihara, M. Komatsu, M. Narita, T. Suzuki, H. Nagase, R. Kushima, H. Sakamoto, T. Fukagawa, H. Katai, H. Nakagama, T. Yoshida, Y. Uezono, H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Peripheral Opioid Antagonist Enhances the Effect of Anti-Tumor Drug by Blocking a Cell Growth-Suppressive Pathway In Vivo	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0123407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0123407	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 T. Nemoto, Y. Iihara, S. Hirayama, T. Iwai, E. Higashi, H. Fujii, H. Nagase	4. 巻 25
2. 論文標題 Naltrindole derivatives with fluorinated ethyl substituents on 17-nitrogen as opioid receptor inverse agonist	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett	6. 最初と最後の頁 2927-2930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2015.06.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 N. Kutsumura, R. Nakajima, Y. Koyama, Y. Miyata, T. Saitoh, N. Yamamoto, S. Iwata, H. Fujii, H. Nagase	4. 巻 25
2. 論文標題 Investigation of 7-benzylidenenaltrexone derivatives as a novel structural antitrichomonal lead compound	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 4890-4892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2015.06.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 H. Ikeda, N. Yonemochi, L. Yang, T. Ohashi, M. Ikegami, H. Nagase, J. Kamei	4. 巻 311
2. 論文標題 Inhibition of opioid systems in the hypothalamus as well as the mesolimbic area suppresses feeding behavior of mice	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 9-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2015.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 R. Nakajima, N. Yamamoto, S. Hirayama, T. Iwai, A. Saitoh, Y. Nagumo, H. Fujii, H. Nagase	4. 巻 23
2. 論文標題 Synthesis of new opioid derivatives with a propellane skeleton and their pharmacologies: Part 5, novel pentacyclic propellane derivatives with a 6-amide side chain	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 6271-6279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2015.08.036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 T. Komatsu, S. Katsuyama, H. Nagase, H. Mizoguchi, C. Sakurada, M. Tsuzuki, S. Sakurada, T. Sakurada	4. 巻 140
2. 論文標題 Intrathecal morphine-3-glucuronide-induced nociceptive behavior via Delta-2 opioid receptors in the spinal cord	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Pharmacol. Biochem. Be.	6. 最初と最後の頁 68-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2015.10.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 C. Ardianto, N. Yonemochi, S. Yamamoto, L. Yang, F. Takenoya, S. Shioda, H. Nagase, H. Ikeda, J. Kamei	4. 巻 320
2. 論文標題 Opioid System in the Lateral Hypothalamus Regulate Feeding Behavior Through Orexin and GABA Neurons	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 183-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2016.02.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 斉藤毅, 長瀬博	4. 巻 26(2)
2. 論文標題 低分子オレキシン受容体アゴニストの創製	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 MedChem News	6. 最初と最後の頁 90-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 H. Nagase, N. Kutsumura	4. 巻 348
2. 論文標題 Synthesis of Novel Triplets with a 1,3,5-Trioxazatriquinane Skeleton and their Pharmacologies for Opioid Receptors	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Arch. Pharm. Chem. Life Sci.	6. 最初と最後の頁 375-389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ardp.201500031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 長瀬 博	4. 巻 54
2. 論文標題 難治性そう痒症治療薬レミッチ®カプセルの創出	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 医薬の門	6. 最初と最後の頁 20-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 長瀬 博	4. 巻 7
2. 論文標題 ナルフラフィン塩酸塩	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 メディカル朝日[特集]混合ワクチン最前線 サムライたちのクスリPart II 「ニッポン発の創薬」を目指して(12)	6. 最初と最後の頁 66-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 長瀬 博, 沓村 憲樹	4. 巻 32
2. 論文標題 内因性オピオイドの痒みへの関与と痒み調節機構の解明	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 564-567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 長瀬 博, 沓村 憲樹	4. 巻 30
2. 論文標題 難治性掻痒症治療薬 ナルフラフィンの研究開発	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 SAR News	6. 最初と最後の頁 2 - 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 H. Nagase
2. 発表標題 Design and synthesis of orexin receptor selective ligands and their pharmacology
3. 学会等名 Roman Pharmacists Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sumiya, Y., Horie, K., Shiokawa, H., and Kitagawa, H.
2. 発表標題 NR-GAN: Noise Reduction GAN for Mice Electroencephalogram Signals
3. 学会等名 4th International Conference on Biomedical Imaging (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuyoshi Saitoh, Shuji Ioka, Mustafa Korkutata, Yohei Chitose, Manabu Abe, Michael Lazarus, and Hiroshi Nagase
2. 発表標題 Development of photocaged adenosine2A receptor activator,
3. 学会等名 The 13th International Symposium on Organic Reactions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa
2. 発表標題 Forward genetic analysis of sleep in mice
3. 学会等名 Keystone symposia "State of the Brain (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoyuki Fujiyama, Satoshi Miyashita, Yousuke Tsuneoka, Mai Nagaoka, Miyo Kakizaki, Satomi Kanno, Yukiko Ishikawa, Yoshiya Kawaguchi, Yuchio Yanagawa, Mark A. Magnuson, Yo-ichi Nabeshima, Masashi Yanagisawa, Hiromasa Funato, Mikio Hoshino.
2. 発表標題 Hypothalamic Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain and behavior
3. 学会等名 Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nagase H
2. 発表標題 Design and synthesis of orexin receptor selective ligands
3. 学会等名 26th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 住谷 雄樹、堀江 和正、塩川 浩昭、北川 博之
2. 発表標題 生体データ解析におけるGANを用いたデータ処理
3. 学会等名 情報処理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山部 剛士、堀江 和正、塩川 浩昭、柳沢 正史、北川 博之
2. 発表標題 ディープラーニングによる脳波/筋電データを用いたマウスの睡眠ステージ判定
3. 学会等名 DEIM2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 悠太、佐藤 牧人、塩川 浩昭、柳沢 正史、北川 博之
2. 発表標題 深層学習を用いたマウスの睡眠ステージ分析
3. 学会等名 情報処理学会 第79回全国大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiromasa Funato, Kenkichi Takase, Satoko Oda, Yousuke Tsuneoka, Masaru Kuroda
2. 発表標題 High-fat diet feeding alters social behaviors and sensorimotor system of mice independent of obesity
3. 学会等名 Keystone Symposia Conference "Diabetes: New Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies" (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 恒岡洋右, 吉田さちね, 小田哲子, 黒田優, 船戸弘正
2. 発表標題 生得的社會行動を制御する内側視索前野の機能解剖学的解析
3. 学会等名 第121回日本解剖学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hiroshi. Nagase
2. 発表標題 DESIGN AND SYNTHESIS OF NOVEL OPIOID AGONISTS AND THEIR PHARMACOLOGIES
3. 学会等名 Drug Discovery & Therapy World Congress 2015 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Hiroshi. Nagase
2. 発表標題 Design and synthesis of novel ligands of opioid receptors
3. 学会等名 Pacifichem 2015 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 長瀬 博, 沓村 憲樹	4. 発行年 2016年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 546
3. 書名 アルカロイドの科学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	北川 博之 (Kitagawa Hiroyuki) (00204876)	筑波大学・計算科学研究センター・教授 (12102)	
研究分担者	徳山 薫平 (Tokuyama Kumpei) (00207565)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授 (12102)	
研究分担者	小久保 利雄 (Kokubo Toshio) (30750004)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授 (12102)	
研究分担者	浅田 知栄 (松田知栄) (Asada Chie) (50344099)	国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・主任研究開発員 (82645)	
研究分担者	船戸 弘正 (Funato Hiromasa) (90363118)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授 (WPI-1111S) (12102)	
研究分担者	柳沢 正史 (Yanagisawa Masashi) (20202369)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授 (12102)	削除：平成29年7月18日