

平成 30 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04679

研究課題名(和文)概日時計システムの階層的自己組織化：振動細胞同期と振動体カップリング

研究課題名(英文) Hierarchical self-organization of circadian system: synchronization of cellular oscillators and pacemaker coupling

研究代表者

本間 さと (HONMA, Sato)

北海道大学・脳科学研究教育センター・招へい教員

研究者番号：20142713

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 16,710,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳類の概日時計中枢である視交叉上核(SCN)細胞が、安定した概日リズムを発振し、全身の末梢時計を統合して高精度の中核時計を形成するに至る階層的自己組織化メカニズムを、時計遺伝子や伝達物質のノックアウトマウス、発光レポーターや蛍光センサー導入を用い検討した。その結果、中枢時計がCryの作用により発達過程で細胞間同期因子を変化させること、VIPとバソプレッシンがリズム同期による自己組織化に関わること、GABAは、神経活動を介したリズム出力のノイズを抑制すること、Per1リズムが部位特異的振動体の位相関係を変化させ広範囲な光周期への同調を可能としていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We aimed to clarify the self-organizing mechanisms for the hierarchical multi-oscillator structure of the mammalian circadian clock in the suprachiasmatic nucleus (SCN) using knockout mice for clock genes and neuropeptides functions, luciferase reporter mice for continuous monitoring clock gene expression, and fluorescence sensors for monitoring intracellular calcium and membrane potentials. We demonstrated that both VIP and vasopressin act as synchronizers for cellular rhythms. We also found that their roles change depending on postnatal development, in which clock gene Cry is involved. We also found that GABA in the SCN acts not in cellular rhythm generation but in coherent neural rhythm output from the SCN to make the central circadian clock free of bursts. We further found that Per1 rhythms in the discrete areas in the SCN are involved in transferring photoperiodic signals to behavior rhythm output by changing the phase relations.

研究分野：環境生理学

キーワード：生体リズム 時計遺伝子 視交叉上核 イメージング 結合振動子

1. 研究開始当初の背景

哺乳動物の概日時計中枢である視床下部視交叉上核(SCN)は、固有の概日周期をもつ約20,000の神経細胞からなる。約24時間の周期を自律的に発振する分子メカニズムについては、1997年の哺乳類時計遺伝子のクローニング以降、大きく発展した。特に、遺伝子発現やタンパクレベルのリズムを発光や蛍光レポーターを用い、数10日以上、細胞、組織、そして個体レベルで、連続的にリアルタイムで計測する技術が確立され、リズム発振の分子メカニズム研究が大きく発展した。各細胞は時計遺伝子の転写調節により概日周期のリズムを発振する細胞時計をもつが、発光レポーターやマルチ電極アレイ法によるSCN細胞の分散培養の結果、個々の細胞周期は、株化細胞や末梢臓器の細胞と比較しても比較的安定で、周期も広く分散することが分かった。SCNがロバストなリズム発振を可能としているのは、神経核内の部位特異的な振動体の形成と、これらがカップルし安定的な中枢時計を形成する多振動体階層構造にあると考えられる。細胞内の振動発振や周期決定に関する分子レベルの研究と比較して、SCNの中核時計として機能を発揮するメカニズムの解明は大きく後れを取っている。我々は、概日振動が停止した無周期変異であると考えられてきた時計遺伝子 *Cryptochrom1,2* ダブルノックアウトマウスの視交叉上核細胞が、概日周期を発振すること、新生児期には細胞振動が同期してロバストな組織リズムを発振し、時計遺伝子発現や電気活動に安定したリズムがみられることを明らかにした。しかし、離乳期には、細胞間カップリングが消失して組織リズムが出力できなくなる。従来の時計遺伝子転写翻訳ループからは説明不可能であり、細胞レベルの研究に加えて、組織レベル、個体レベルの研究が必須であることを示している。

2. 研究の目的

SCNは発達の過程で、振動細胞のクラスタリング、ネットワーク形成、振動体間カップリングなどを自己組織化して中枢時計を形成する。安定した概日振動と環境因子による広範でダイナミックな位相調節、ノイズ耐性、昼間の光を遮断するゲート機構などを可能とし、中枢時計としての機能を発揮できるのは、この階層的多振動体構造にあると考えられる。本研究では、哺乳類生物時計研究に残されている大きな課題である、ヘテロな振動細胞の自己組織化メカニズムに挑み、哺乳類のSCNが中枢時計として機能する仕組みを明らかにする。特に、以下の項目について研究を行う。

(1)発達期で変化するSCN内ネットワークのメディエーター解明:

離乳期までの発達過程にSCN内のネットワークに大きな変化が生じていることから、発達によって変化する細胞間同期のメディエーターを明らかにする。

(2)SCN内GABAの役割:

SCN神経細胞はそのほとんどがGABAergic細胞であるが、その機能については、様々な対立する報告がある。そこで、GABAノックアウトマウスを用いて、その機能を明らかにする。

(3)SCNの電気活動、膜電位、カルシウムレベルと時計遺伝子リズムとの関係:

時計遺伝子クローニング以降、時計遺伝子リズムを計測すればそれですべてが明らかになるという誤解が生じている。時計遺伝子がリズム発振していても、生理機能に出力されない場合や、生理機能にリズムがあっても時計遺伝子にリズムがない場合もある。組織リズム出力に関わる細胞内カルシウムレベル、膜電位、自発発火と分子時計機能との関係を明らかにする。

(4)光周性を司るSCNの多振動体構造:

季節によって行動の時間帯や様々な生理現象を変化させる光周性は、入力情報のダイナミックな変化を処理し、各リズム出力につなげるSCNの多振動体構造が関与していると考えられる。光周性に関わるSCNの多振動体構造を明らかにする。

3. 研究の方法

(1)実験材料:

実験には、*Per1-luc*, *PER2::LUC*, *Per2-SLR2*, *Bmal1-ELuc*の3の時計遺伝子レポーターマウスと*AVP-ELuc*マウスの4種の発光レポーターマウス、およびこれらを交配して得たダブルレポーターマウスを用いた。また、いずれも*PER2::LUC*レポーターをもつ*Cry1/2*欠損マウス(*Cry1/2 KO*)、*Vesicular GABA transporter*欠損マウス(*VGATKO*)、*Glutamate decarboxylase(GAD)65/GAD67*欠損マウス(*GAD65/GAD67 KO*)、*VIP*受容体2欠損マウス(*VIPr2 KO*)を用いた。

(2)SCNスライス培養:

胎児(胎生20日)、出生後1, 7, 14, 21日、および成獣のマウスSCNの冠状スライスを作成し、培養メンブレン(Millicell culture insert)上でDMEM培地にて培養した。

(3)行動リズム計測:

行動リズムは、温度湿度一定、照明条件を個別にセットできる測定ボックス内で、赤外線感熱センサーを用いた自發行動量、および回転輪走行量を測定した。

(4)発光リズム計測:

発光レポーターによる遺伝子発現やタンパク量の経時的測定は、培養組織全体からの測定にはLumicycle(Actimetrics社)あるいはKronos(アトー社)を、細胞レベルの測定には、 -80°C あるいは -60°C に冷却したCCDカメラ(浜松ホトニクス社、Andor社)による発光イメージングにて行った。解析には自作の解析ソフトにてコサインフィッティング後リズム検

定を行い、有意のリズムがあるピクセルについて位相マップ、振幅マップ、基礎レベルマップを作製した。

(5) 蛍光イメージング :

細胞内カルシウムリズムの経時的計測は、アデノ随伴ウイルスを用いて GCaMP6s、GCaMP6f あるいは RGECO を human synapsin プロモータ支配下に発現させた培養組織の蛍光イメージングにて、また、膜電位レベルは同様に human synapsin 支配下に ArchLight を発現させた培養組織で測定した。

(6) 電気活動計測 :

マルチ電極アレイディッシュ (MED64, アルファメッドサイエンティフィック) プローブ上に SCN スライス、あるいは SCN 分散細胞を培養し、細胞外電気活動を計測した。自発発火 (S/N>2) を 1 分毎に連続計測し、自発測頻度リズムを解析した。

(7) 共培養と複合イメージング :

発光レポーターマウスと野生型マウスの組織の共培養、異なる発光レポーターマウス組織の共培養を行った。

発光レポーターマウスと野生型との共培養では、SCN を別々に培養し、培養の経過中で野生型マウス SCN 組織をレポーターマウスの SCN の上に載せ、共培養の効果のみをみた。

Per1-luc と *Bmal1-Eluc*、*Per2-SLR2* と *Bmal1-Eluc*、*PER2::LUC* と *AVP-Eluc* の共培養を行った。ELuc は緑色領域、SLR2 は赤色領域で発光し、波長は pH や温度の影響を受けない。一方、luc は生細胞内では、赤色領域で発光し、その波長はほとんど変化しない。このため、ロングパスフィルターを用い、各レポーターの発光量を算出した。

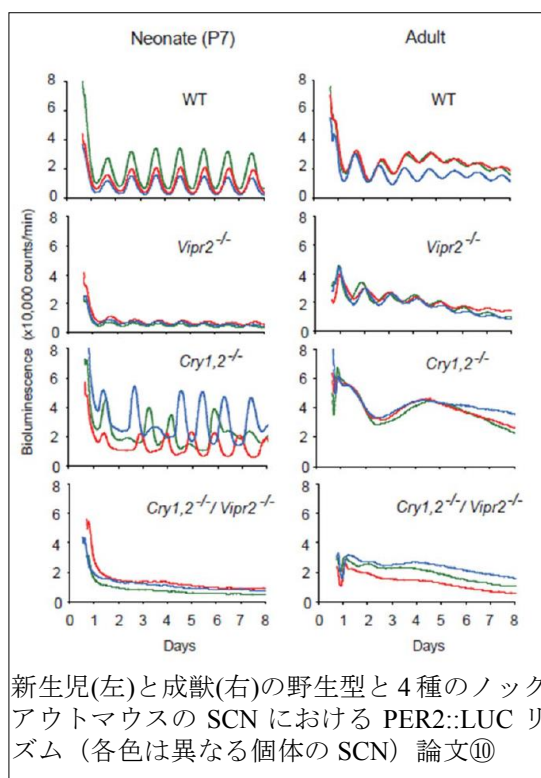
複数の蛍光プローブによるイメージング、蛍光と発光の同時イメージングは、同一組織から交互の計測を行った。イメージングと電気活動の同時計測には、マルチ電極アレイディッシュを用い、トップあるいはボトムポートに取り付けた CCD カメラにて計測した。蛍光イメージングについても、発光リズムと同様に、ピクセルレベルでのリズム解析を行った。

4. 研究成果

(1) 発達期で変化する SCN 内ネットワークのメディエーター解明 :

発達過程で変化する細胞振動同期のためのメディエーターとして、SCN 内のバズプレッシン (AVP) と VIP が機能していること、CRY 欠損マウスでは、生涯を通じて SCN における AVP の発現が極端に低下していること、このため新生児期には VIP がリズム同期シグナルであることを明らかにした。しかし VIP は生理的発達過程で離乳期以降リズム同期機能を消失するため、成獣の CRY 欠損マウスはリズム同期が生じないことが分かった。

2つのペプチドがどちらも分泌され、カップリングの情報となっている場合は、SCN 内の細胞リズムに部位による位相差が生じるが、1種のペプチドのみで同期している場合は位



新生児(左)と成獣(右)の野生型と4種のノックアウトマウスの SCN における PER2::LUC リズム (各色は異なる個体の SCN) 論文⑩

相差が消失し強い同期が得られることも明らかとなった。位相差をつくることの生理的意義は、(4)の光周性の場合にも当てはまるが、適応の幅を広げる結果となる。

(2) SCN 内 GABA の役割 :

GABA を欠損マウスは生後直ちに死亡する。そこで、胎生末期に SCN を採取してスライス培養することで、SCN における GABA の機能を検討した。このため、2種の GABA KO マウス、すなわち GABA 放が欠損した VGATKO マウスと GABA 産生が消失した GAD65/GAD67KO マウスを使用することで、SCN 内の GABA の作用を検討した。その結果、SCN 全域に渡り短周期のバーストが生じ、電気出力に大きなノイズが生じていることが分かった。しかし、PER2::LUC リズムは野生型と有意差が全くなく、バーストが生じても分子振動には影響しないことが明らかとなった。SCN の GABA がノイズフリーの時計を形成するために機能していることが分かった。

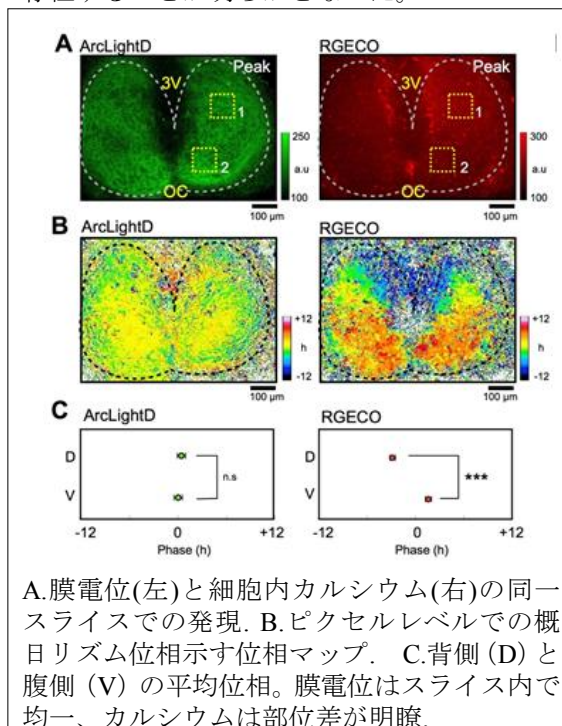
(3) SCN の電気活動、膜電位、カルシウムレベルと時計遺伝子リズムとの関係 :

膜電位蛍光センサー ArchLightD と赤色波長の蛍光センサー RGECO を同時に SCN 培養スライスに感染させ、膜電位と細胞内カルシウムレベルを同時計測したところ、カルシウムリズムは、すでに報告した (Enoki et al, PNAS2013) と同様に、SCN の背側・腹側で異なる位相を示したが(次ページ図右)、膜電位はスライス全体の位相が一致していた(次ページ図左)。

さらに、マルチ電極アレイディッシュで、自発発火活動も同時計測したところ、膜電

位、自発発火のピーク位相は一致していた。

また、AVP 細胞のみ、あるいは VIP 細胞のみに蛍光センサーを発現させることで、細胞種別に検討し、電位活動とカルシウムリズムの細胞種による位相差も確認した。このため、細胞レベルで位相差のある時計遺伝子発現、カルシウムリズムが、電気活動として出力される際には、位相を一致させるメカニズムが存在することが明らかとなった。



一方、*In vivo* での遺伝子発現計測から、*Per1* 発現リズムと *Bmal1* 発現リズムが乖離する現象を発見した。そこで、SCN の培養系を用い、組織、細胞レベルで検討した。その結果、長期間の培養で、*Per1-luc* と *Bmal1-eLuc* リズムが徐々に乖離していくこと、カルシウムと電気活動リズムは、そのどちらとも一致せず、中間の周期を示すことが明らかとなった。

(4) 光周性を司る SCN の多振動体構造：

長日(明期:暗期 18:6 時間)あるいは短日(明期:暗期 6:18 時間)に3週間以上曝露した後、SCN の水平断スライスを作成し、同一スライス内で、吻側から尾側までの *Per1-luc* と *PER2::LUC* のリズムを連続イメージング画像のピクセルレベル解析にて検討した。その際、ピクセルレベルでの統計解析を可能とするため、テンプレートの画像に合わせ、同一ピクセル間でのリズム比較を可能とした。その結果、*Per1-luc* 長日のリズムは、スライス内で大きな位相変化があり、ほぼ同一の位相を示す短日に比較して特徴ある4つの部位に分類されることを見出した。その結果、Evening、Morning の2振動体の SCN 内での部位を定量的に特定することができた。さらに、これらに光情報を入力する部位を特定することができた。*Per1* 発現リズムは、点灯から消灯までの光入力位相に一致した変化を示す部位が

SCN に特定できるのに対し、*PER2* はわずかな位相変化しか示さない。細胞内で、これらの遺伝子機能の使い分けがどのようになされているかを、*Per1*, *Per2* の double *in situ* hybridization にて検討した。その結果、*Per1* 有意タイプと *Per2* 優位タイプの細胞種があることも明らかとなった。

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 18 件)

- ① Honma S. Mammalian circadian clock and development. *Eur.J.Neurosci.* 2018 (in press) 査読有
- ② Ono D., Honma KI., Yanagawa Y, Yamanaka A, Honma S. Role of GABA in the regulation of the central circadian clock of the suprachiasmatic nucleus. *J Physiol Sci.* 2018 (in press) doi: 10.1007/s12576-018-0604-x. 査読有
- ③ Honma S. The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm. *J Physiol Sci.* 68:207-219,2018. doi: 10.1007/s12576-018-0597-5. 査読有
- ④ Enoki R., Ono D., Kuroda S, Honma S., Honma K. Dual origins of the intracellular circadian calcium rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Sci Rep* 7:41733, 2017. doi: 10.1038/srep41733. 査読有
- ⑤ Enoki R., Oda Y, Mieda M, Ono D, Honma S. and Honma K. Synchronous circadian voltage rhythms with asynchronous calcium rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Proc.Natl Acad.Sci.USA*, 114:E2476-E2485.2017. doi: 10.1073/pnas.1616815114. 査読有
- ⑥ Ono D., Honma S., Nakajima Y, Kuroda S, Enoki R. and Honma K. Dissociation of *Per1* and *Bmal1* circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus in parallel with behavioral outputs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 114:E3699-E3708, 2017. doi: 10.1073/pnas.1613374114. 査読有
- ⑦ Yoshikawa T, Inagaki N, Takagi S, Kuroda S, Yamasaki M, Watanabe M, Honma S. and Honma K. Localization of photoperiod responsive circadian oscillators in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Sci Rep.* 7:820, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-08186-5. 査読有
- ⑧ Yamanaka Y, Honma S. and Honma K. Mistimed wheel-running interferes with re-entrainment of circadian *Per1* rhythms in the mouse skeletal muscle and lung. *Genes Cells* 21:264-274. 2016. doi:10.1111/gtc.12336. 査読有
- ⑨ Hamada T, Sutherland K, Ishikawa M, Miyamoto N, Honma S., Shirato H and Honma K. *In vivo* imaging of clock gene expression in multiple tissues of freely moving mice. *Nat.*

Comm. 7:11705, 2016. doi:

10.1038/ncomms11705. 査読有

- ⑩ Pauls SD, Honma KI, Honma S, Silver R. Deconstructing Circadian Rhythmicity with Models and Manipulations. *Trends Neurosci.* 39:405-19, 2016. doi: 10.1016/j.tins.2016.03.006. 査読有
 - ⑪ Yoshikawa T, Honma S. Lithium lengthens circadian period of cultured brain slices in area specific manner. *Behav. Brain Res.* 314:30-37., 2016. doi: 10.1016/j.bbr.2016.07.045. 査読有
 - ⑫ Ono D, Honma S and Honma K. Differential roles of AVP and VIP signaling in the postnatal changes of neural networks for coherent circadian rhythms in the SCN. *Sci Adv.* 2: e1600960, 2016. doi: 10.1126/sciadv.1600960. 査読有
 - ⑬ 小野大輔、本間研一、本間さと. 概日時計と生後発達. 生体の科学67(10):550-554, 2016. 査読無
 - ⑭ Tokuda I, Ono D, Ananthasubramaniam B, Honma S, Honma K and Herzog H. Coupling controls synchrony of clock cells in development and knockouts. *Biophysical J.* 109: 2159-70, 2015. doi: 10.1016/j.bpj.2015.09.024. 査読有
 - ⑮ Ono D, Honma S and Honma K. Circadian PER2::LUC rhythms in the olfactory bulb of freely moving mice depend on the SCN but not on behavior rhythms. *Eur J Neurosci.* 42: 3128 -3137, 2015. doi: 10.1111/ejn.13111. 査読有
 - ⑯ Ono D, Honma K and Honma S. Circadian and ultradian rhythms of clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus of freely moving mice. *Scientific Rep* 5:12310, 2015. doi: 10.1038/srep12310. 査読有
 - ⑰ Yoshikawa T, Nakajima Y, Yamada Y, Enoki R, Watanabe K, Yamazaki M, Sakimura K, Honma S, and Honma K Spatiotemporal profiles of arginine vasopressin transcription in cultured suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci.* 42:2678-2689, 2015. doi:10.1111/ejn.13061. 査読有
 - ⑱ Honma A, Yamada Y, Nakamaru Y, Fukuda S, Honma K. and Honma S. Glucocorticoids reset the nasal circadian clock in mice. *Endocrinology* 156:4302-4311, 2015. doi: 10.1210/en.2015-1490 査読有
- [学会発表] (計 22 件)
- ① Honma S, Ono D, Hamada T and Honma K. In vivo monitoring of circadian rhythms revealed tissue specific regulation of peripheral clocks by the master circadian pacemaker. Asian Forum on Chronobiology, Bin Yue Hotel, Hohhot, China, June 25-27, 2017.
 - ② Honma S. Animal model for human sleep-wake disorders: pharmacological and genetic strategies. Special Lecture at Faculty of Health and Medical Sciences, University Surrey. Aug. 9, 2017.
 - ③ Honma S. In vivo monitoring of clock gene expression rhythms from freely moving mice. Special Lecture in Chronobiology, Hyderabad University, Sep 18, 2017.
 - ④ Honma S, Yamanaka Y and Honma K. Sleep-wake rhythms in health and bipolar disorders. Indian Society for Sleep Research (ISSR) 2017, International Center Goa, Goa, India, Sep-20-24, 2017.
 - ⑤ Honma S, Yoshikawa T, Honma K. Oscillator in the suprachiasmatic nucleus regulating seasonality in sleep-wake cycles. World Sleep 2017, Prague Congress Center, Prague, Czech Republic, Oct.8-10, 2017.
 - ⑥ Ono D, Honma S. and Honma K. Circadian *Bmal1* and *Per2* rhythms driven by different oscillators in the suprachiasmatic nucleus. Sapporo Symposium on Biological Rhythms 2016, Keio Plaza Hotel Sapporo & Furate Hall, Sapporo, Japan Nov. 9-10,2016.
 - ⑦ Enoki R, Oda Y, Mieda M, Ono D, Honma S and Honma K. Asynchronous Ca²⁺ rhythms produce synchronous voltage rhythms in the suprachiasmatic nucleus Sapporo Symposium on Biological Rhythms 2016, Furate Hall, Sapporo, Japan Nov. 9-10,2016.
 - ⑧ Honma S. Oscillator networks in the suprachiasmatic nucleus. Keynote Lecture, th 29th Chronobiologia International Congress, Four points by Sheraton Suzhou, Suzhou, China, Oct.24-28, 2016.
 - ⑨ Honma S. Suprachiasmatic nucleus, a master circadian pacemaker of mammals. The 4th International Chronobiology Summer School, Beijing University, Beijing, China, Aug. 1-5, 2016.
 - ⑩ Honma S. Dissecting the suprachiasmatic nucleus for culturing. The 4th International Chronobiology Summer School, Beijing University, Beijing, China, Aug. 1-5, 2016.
 - ⑪ Honma S, Ono D and Honma K, Mediators of cellular oscillators in the suprachiasmatic nucleus. 9th Conference of Chinese Sleep Research Society, Eberbright Exhibition and Convention Center, Shanghai, China, May 27-29, 2016.
 - ⑫ Honma S. Multiple clocks in the SCN code seasonal changes in photoperiods. Lecture at Fudan University Medical School, Shanghai, May 30, 2016.
 - ⑬ 本間さと. 概日リズム発振の中核機構：複数機能の長期・連続・同時記録への挑戦 生理学会北海道地方会総会, 札幌医科大学, 12.4, 2016.
 - ⑭ 本間さと. 「時刻」のイメージングで哺乳類中枢時計の謎に挑む. 第 93 回日本生理学会大会 札幌, 3.22-24, 2016

- ⑮ 本間さと、吉川朋子、夏堀晃世、本間研一. 睡眠・覚醒リズムを制御する概日振動機構：時計遺伝子レポーターを用いた解析. 第93回日本生理学会大会、札幌コンベンションセンター、札幌、3.22-24, 2016.
- ⑯ 榎木亮介、小野大輔、本間さと、本間研一. 多機能同時計測による視交叉上核の細胞内機能カップリング機構の解明, 第93回日本生理学会大会、札幌コンベンションセンター、札幌、3.22-24, 2016
- ⑰ 小野大輔、本間さと、本間研一. VIP と AVP は生後発達における視交叉上核概日リズムの細胞間カップリングを制御する. 第93回日本生理学会大会、札幌コンベンションセンター、札幌、3.22-24, 2016.
- ⑱ 本間さと. 光を用いた経時的分子バイオイメージング. 未来創薬医療イノベーション拠点国際シンポジウム、北海道大学、札幌、1.21, 2016.
- ⑲ Honma S, Honma A, Yamada Y, Nakamaru Y, Fukuda S and Honma K. Circadian clock in the nasal mucosa: the mechanisms underlying rhinitis-related sleep disorders. Shanghai International Symposium on Respiratory Diseases 2015, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, Nov.14-15, 2015
- ⑳ Honma S. Roles of Cryptochromes in mammalian circadian clock. Special seminar at Sun Yat-sen University, Guangzhou, May 4, 2015.
- ㉑ Honma S. Multiple oscillators and networks in the mammalian circadian clock. Seminar at Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai, April.30, 2015
- ㉒ 本間さと、夏堀晃世、吉川朋子、本間研一. 眠覚醒リズムの多振動体モデルとその分子機構：時計遺伝子レポーターによる解析. 日本睡眠学会第40回定期学術集会シンポジウム、7.1-2, 宇都宮, 2015

〔図書〕(計 6 件)

- ① 本間さと. 睡眠覚醒リズムの分子生物学. 「睡眠学 第二版」日本睡眠学会編、2018 (印刷中)
- ② 本間さと. サーカディアンリズム睡眠覚醒障害の中樞神経機構. 千葉茂、本間研一(編)「サーカディアンリズムと睡眠」新興医学出版、2018 (印刷中)
- ③ Ono D, Honma S, Honma K. Differential roles of AVP and VIP signaling in the postnatal development of the neural networks for circadian clock in the suprachiasmatic nucleus. Biological Clocks with reference to suprachiasmatic nucleus. Ed by K.Honma and S.Honma. Hokkaido Univ. Press, pp.21-36, 2017.
- ④ Yoshikara T, Inagaki NF, Takagi S, Kuroda S, Honma S and Honma K. Localization of photoperiodic responsive circadian oscillators in the murine suprachiasmatic nucleus.

Biological Clocks with reference to suprachiasmatic nucleus. Ed by K.Honma and S.Honma. Hokkaido Univ. Press, pp37-52, 2017.

- ⑤ Enoki R, Oda Y, Honma S and Honma K. Imaging circadian voltage rhythms in the suprachiasmatic nucleus. Biological Clocks with reference to suprachiasmatic nucleus. Ed by K.Honma and S.Honma. Hokkaido Univ. Press, pp177-185, 2017.
- ⑥ Honma S, Ono D, Enoki R, Yoshikawa T, Kuroda S and Honma K. Oscillator networks in the suprachiasmatic nucleus: analysis of circadian parameters using time-laps images. Biological Clocks - 30th Anniversary of Sapporo Symposium on Biological Rhythm, (eds) Honma K and Honma S, Hokkaido University Press, Sapporo. 33-41, 2015.

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本間 さと (HONMA, Sato)
北海道大学・脳科学研究教育センター・客員教授
研究者番号：20142713

(2) 研究分担者

榎木 亮介 (ENOKI, Ryosuke)
北海道大学・電子科学研究所・准教授
研究者番号：00528341

小野 大輔 (ONO, Daisuke)
名古屋大学・環境医学研究所・助教
研究者番号：30634224

(3) 連携研究者

徳田 功 (TOKUDA, Isao)
立命館大学・理工学部・教授
研究者番号：30634224

(4) 研究協力者

三枝 理博 (MIEDA, Michihiro)
近江谷 克裕 (OHMIYA, Yoshihiro)
中島 芳浩 (NAKAJIMA, Yoshihiro)
黒田 茂 (KURODA, Shigeru)
高木 清二 (TAKAGI, Seiji)
吉川 朋子 (YOSHIKAWA, Tomoko)
織田 善晃 (ODA, Yoshiaki)