

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04022

研究課題名(和文) 時計遺伝子発現の自動定量化技術を用いた体内時計関連疾患発症機構解析システムの開発

研究課題名(英文) Development of in vivo recording system for analyzing disturbance of these clock gene expression rhythms in freely moving mouse

研究代表者

浜田 俊幸 (hamada, toshiyuki)

国際医療福祉大学・薬学部・准教授

研究者番号：20360208

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：地球上の生物のほとんどは約24時間リズムで発現する時計遺伝子を持つ。脳内体内時計中枢により全身の各組織の時計遺伝子発現リズムは統一制御され行動リズムが発現する。この時計遺伝子発現リズムの乱れは糖尿病などのさまざまな疾患の危険因子として作用する。今回、我々は時計遺伝子であるPer1遺伝子発現を計測し、生体リズムの乱れを検出するシステムを開発した。本システムをもちいて急激なPer1遺伝子発現が糖尿病の初期段階で惹起されることを発見した。最終的に体毛においても同様なPer1の変化を検出することにも成功した。本結果は急激なPer1遺伝子発現上昇が糖尿病の重篤化に重要な役割を示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

昼夜を問わない高度情報化社会では、食生活や睡眠サイクルの乱れを誘発し生体リズムの乱れを無意識のまま過すことが多い。生体リズムの乱れは睡眠障害、糖尿病、乳癌など様々な疾患を発症する。リズムの乱れは、長期間、体の各組織の活動リズムを各々計測することで可能となる。本研究では生体各組織の時計遺伝子発現リズムを長期間リアルタイムで解析するシステムを開発し、時計遺伝子発現の一過性の上昇が糖尿病の重篤化に重要な役割をもつことを示し、糖尿病の極めて初期段階をとらえることに成功した。疾患の初期段階をとらえることは、疾患発症の予防法確立に大きく貢献できるだけでなく疾患の重篤化も防ぐことができる。

研究成果の概要(英文)：Clock genes express circadian rhythms in most organs. These rhythms are organized throughout the whole body, regulated by the suprachiasmatic nucleus in the brain. Disturbance of these clock gene expression rhythms is a risk factor for diseases such as obesity. We developed a multiple recording system of clock gene expression rhythm for the central nervous system and peripheral tissues in freely moving condition. Using this system, we found clock gene: Period1 response to subtle blood glucose changes with high sensitivity and elevated Period1 expression was occurred in early stage of diabetes. Present results show the elevated Period1 expression plays an important role in the aggravation of diabetes. Finally, we established a method to measure abnormal Period1 gene expression (risk factor) before the onset of severe diabetes using whole hair root tissues. These our experimental procedure is extremely simple and makes it easy to detect risk factors for severe diabetes.

研究分野：体内時計

キーワード：生体リズム 生体リズムの乱れ 時計遺伝子 freely moving 発光計測 ルシフェリン

## 1. 研究開始当初の背景

高度情報化社会による 24 時間体制社会は人の生活サイクルを乱し、それに伴う生体体内時計の乱れが誘発する疾患は睡眠障害から乳癌まで幅広い。現代病であるこれらの複合疾患の問題解決に向けて早急に取り組むべきである。これらの複合疾患の引き金となる生体リズムの乱れは、体の各組織の活動リズムを各々計測することで可能となる。しかしながらこれまで、それらを計測する方法が無く渴望されていた。我々は、光イメージング技術を新規に開発し、自由行動マウスの体の体表各組織（脳嗅球、脳大脳皮質、耳、背中皮膚）の活動リズムをリアルタイムで計測し、生体リズムの乱れる過程を長期間可視化することに世界で初めて成功した。今回、生体リズムの乱れから疾患発症の極めて初期段階を検出し、疾患発症機構の解明の研究を行うため、生体体表だけでなく深部組織の時計遺伝子発現リズムも同時に計測でき、さらに長期間計測するシステムを構築することを試みた。

## 2. 研究の目的

情報処理や通信技術の発達は我々の生活を格段に便利にしてくれた一方で、時間の概念がゆるい「いつでもどこでも」の感覚が浸透し、今や 24 時間体制社会となっている。それは、深夜勤務や昼と夜を問わない交代勤務などの生活環境の変化を生み、人々の生活サイクルは多岐多様になった。本来、ヒトは昼行性動物で、日中活動し夜間休息するという生活サイクルを持つ。ある程度長い期間、夜間休息の時間帯に睡眠を取らない（あるいは取れない）生活習慣を持つヒトの多くは、規則正しい昼行性の生活習慣を持つヒトに比べ、睡眠障害のみならず様々な疾患発症リスクが高いことが知られている。生体リズムが乱れることによって誘起される様々な疾患を理解するためには、長期にわたって生理的条件下で、一個体で広範囲にかつ詳細に観察することが理想的である。そこで我々は長期自動連続計測が可能となる非侵襲性遺伝子発現追跡定量システムを開発した。本システムは生体体表部位の遺伝子発現を定量するものである。今回、哺乳類の遺伝子発現から行動解析まで様々な生理現象を継時・統括的に解することを目的に研究を行う。継時変化を伴った統括的な生理現象を捕らえ解析することは、まだ解明されていない生命現象の理解に役立ち、長期的生理現象の継時変化が引き起こすと考えられる疾患発症機構解明や疾患発症の予防への寄与が期待できる。そこで、遺伝子発現から行動解析まで様々な生理現象を一個体において統括的に捉え解析するためには、生体深部についても測定する必要があると考え、体内時計の中核組織を含む脳組織（脳深部組織）と末梢組織の時計遺伝子発現リズムを長期間、同時計測するシステムの開発を試みた。

## 3. 研究の方法

生命現象の経時変化を捕らえるにあたり、体内時計遺伝子に注目した。体内時計遺伝子は、1 日の中で発現量が変わることが知られているので、各組織の生体リズムの乱れを捕らえるのに最適なスタンダードになると考えた。計測には、時計遺伝子 *Period1* (*Per1*) プロモーターに firefly luciferase 遺伝子 (*Luc*) を連結した *Per1-Luc* マウスを用いた。このマウスは、*Per1* 遺伝子の発現組織で *Per1* 遺伝子発現量変化と連動した発光をする。

EM-CCD カメラをもちいた生体体表の複数組織の時計遺伝子発現リズムを、自由行動条件下で行うにあたり、既に作成した計測プログラム MouseTracker を改良し、計測ターゲット組織の 3 次元空間での位置同定率を上げ、計測装置での遺伝子発現の定量の精度を上げることを行った。

遺伝子発現から行動解析まで様々な生理現象を一個体において統括的に捉え解析するためには、生体深部についても測定する必要があると考え、体内時計の中核組織を含む脳組織と末梢組織にセンサーを留置するシステム開発を行った。脳深部は光ファイバー先端を特殊加工し、脳深部の時計遺伝子発現の微量な日内変化を検出するシステムを構築し、末梢組織は組織を傷つけず密着して時計遺伝子発現の変化量を検出する 2 つのセンサーシステムを開発した。

生体リズムの乱れを検出し、疾患を発症するまでには生理学的条件下、長期間の遺伝子発現をリアルタイムに計測する必要がある。しかしながら、luciferin と luciferase による発光システムをもちいた長期間の遺伝子発現計測の条件は確立していない。長期間の発光計測における発光基質 D-luciferin の特性を明らかにすることをに行った。

以上、確立したシステムをもちいて、生体リズムの乱れから疾患発症誘発の過程を、行動リズム計測、遺伝子発現計測を同時にリアルタイムに行うことで、疾患発症の極めて初期段階を検出することをに行った。

#### 4. 研究成果

主な研究成果は以下の通りである。

(1) 自由行動しているマウスの生体各組織の時計遺伝子 *Period1*(*Per1*) 発現を自動認識し、その部位の *Per1* 遺伝子発現を追跡定量する 4D 遺伝子発現解析装置を改良し、飼育計測ボックスを木製から ABS 製にすることで EM-CCD カメラの固定のずれ (湿度の変化やカメラの重さによる影響など) が最小化され、3 次元空間内でのターゲット組織の位置同定率が 0.5mm 以内に抑えることができ、追跡定量プログラムを改良することで遺伝子発現定量の精度が向上した

(Sutherland et al., J.M.B.E., 2019)。

(2) 脳深部の *Per1* 遺伝子発現を自由行動条件下、リアルタイムで長期間計測するため光ファイバー先端を特殊加工した光センサーを作製した。光ファイバーの断面の光特性を明らかにし、長期間、自由行動マウスにセンサーを装着したときの光ファイバーのねじれなどの影響も明らかにした。このことにより計測に最適な計測システムが完成し、例として脳内嗅球および大脳皮質に挿入したセンサーから *Per1* 遺伝子発現リズムを計測することができた。同時に赤外線センサーにより行動リズムを計測することにより、長期間遺伝子発現リズムと行動リズムを連結して解析することが可能になった(Ito et al., Luminecence, 2019)。

(3) 脳以外の末梢組織 (皮膚や肝臓など) の *Per1* 遺伝子発現を長期間、自由行動条件下、リアルタイムで計測するため、組織密着型センサーを開発した。組織に密着することで、計測組織を傷つけることなく *Per1* 遺伝子発現リズムの計測が可能である。密着型センサーの表面を 9 分割して光量を計測し、部位ごとに光感受性が異なり、1 ミリ単位で組織の遺伝子発現が可能であることを明らかにした。さらに測定可能な光波長が可視光領域である紫から赤色までであることを示した。このことは現在、遺伝子発現計測に用いられる光プローブ波長を広くカバーし、ほとんどの光プローブを介した遺伝子発現計測が可能であることを示す。組織の計測例として、脳中枢と末梢組織の遺伝子発現の同時計測ができることを示し、脳嗅球と肝臓の *Per1* 遺伝子発現リズムの同時計測と、赤外線センサーによる行動リズム解析が長期間、同時計測ができることを示し、脳中枢から末梢器官の遺伝子発現と行動解析を連動して解析できるシステムを確立した(Hamada et al., BBRC, 2019)。

(4) 上記確立した中枢と末梢組織の *Per1* 遺伝子発現リズム解析を利用して疾患発症機構を明らかにするには、生体リズムが乱れる過程から疾患発症が生じるまでの長期間、遺伝子発現を自由行動条件下、リアルタイムで生体各組織の *Per1* 遺伝子発現リズムを計測する必要がある。しかしながら現在用いている D-luciferin と luciferase による発光システムでは数週間以上の連続計測を行った場合、遺伝子発現計測にどのような影響があるのか不明である。長期間の発光計測での計測において基質である D-luciferin が投与後 1 週間あたりからラセミ体である L-luciferin に徐々に変化し 3 週間では約半分が L-luciferin に変化することを発見した。さらに L-luciferin は D-luciferin と luciferase による発光を阻害し、*Per1* 遺伝子発現計測に影響を及ぼすことを明らかにした。以上のことから D-luciferin と luciferase による発光システムを用いて長期間リアルタイムに遺伝子発現を計測するには 1 週間毎にフレッシュな調整した D-luciferin を投与することで数カ月の連続計測が可能になることを明らかにした (Nakajima et al., Luminecence, 2021)。

(5) 上記(1)~(4)で確立したシステムをもちいて生体リズムの乱れから疾患が発症する過程をリアルタイムに計測し、*Per1* 遺伝子発現リズムが乱れるまでの過程とその後の疾患発症との関連を調べた。糖尿病誘発薬である STZ を投与し、糖尿病が誘発される過程においてリアルタイムに脳内嗅球、大脳皮質と末梢組織である皮膚と肝臓における *Per1* 遺伝子発現リズムと行動リズムを計測した。同時に経時的に血中グルコース濃度、飲水量、体重を計測した。その結果各組織の *Per1* 遺伝子発現は血糖値が糖尿病を示す基準値になる前 (正常値) から急激に上昇し、その後リズムが消失した。続いて血糖値が糖尿病値を越し、行動リズムが正常なリズムを示さなくなり糖尿病が悪化 (高血糖値) した。さらに、この現象はマウスの体毛から計測することにも成功した。

以上のことは生体リズムの乱れが疾患発症のトリガーである可能性を示すものである。さらに *Per1* 遺伝子発現の一過性の上昇が糖尿病の重篤化に重要な役割をもつことを示唆するものであり、糖尿病の極めて初期段階をとらえることに成功したものと考えられる (Kanou et al., BBRC, 2021)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kenneth Sutherland, Toshiyuki Hamada, Masayori Ishikawa, Naoki Miyamoto, Masahiro Mizuta, Hiroyuki Date, Hiroki Shirato	4. 巻 39
2. 論文標題 3D Transformation Matrix Calculation and Pixel Intensity Normalization for the Dual Focus Tracking System	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical and Biological Engineering (JMBE)	6. 最初と最後の頁 952-959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40846-019-00474-x	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 Takeshi Yamaguchi, Toshiyuki Hamada, Toshiyuki Matsuzaki, Norio Iijima	4. 巻 524
2. 論文標題 Characterization of the circadian oscillator in the choroid plexus of rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 497 - 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.125	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 Sanae Haga, Yimin, Hikari Yamaki, Shigeki Jin, Tetsuya Sogon, Naoki Morita, Michitaka Ozaki	4. 巻 83(11)
2. 論文標題 Sanae Haga, Yimin, Hikari Yamaki, Shigeki Jin, Tetsuya Sogon, Naoki Morita, Michitaka Ozaki	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2110-2120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.26635	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 Junji Matsuo, Sanae Haga, Kent Hashimoto, Torahiko Okubo, Takeaki Ozawa, Michitaka Ozaki, Hiroyuki Yamaguchi.	4. 巻 65
2. 論文標題 Activation of caspase-3 during Chlamydia trachomatis-induced apoptosis at a late stage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Can. J. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 135-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/cjm-2018-0408	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 Michitaka Ozaki	4. 巻 100
2. 論文標題 Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration: proliferation, growth, death and protection of hepatocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Seminars in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 62-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcd.2019.10.007	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 該当する

1. 著者名 Mizuki Sugiyama, Ichiko Nishijima, Shota Miyazaki, Takahiro J. Nakamura	4. 巻 772
2. 論文標題 Secretin receptor-deficient mice exhibit altered circadian rhythm in wheel-running activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134814 ~ 134814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020	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 Norihiko Nagai, Masahiko Ayaki, Tatsuo Yanagawa, Atsuhiko Hattori, Kazuno Negishi, Takuro Mori, Takahiro J. Nakamura, Kazuo Tsubota	4. 巻 60
2. 論文標題 Suppression of Blue Light at Night Ameliorates Metabolic Abnormalities by Controlling Circadian Rhythms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 3786 ~ 3786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-27195	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 Atsuyoshi Hashimoto, Shingo Fujiki, Wataru Nakamura & Takahiro J. Nakamura	4. 巻 69
2. 論文標題 Effects of testosterone on circadian rhythmicity in old mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 791 ~ 798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00695-4	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 -

1. 著者名 尾崎倫孝、芳賀早苗、小澤岳昌、森田直樹、浜田俊幸	4. 巻 24
2. 論文標題 光技術を用いた臓器・細胞機能評価と制御	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organ Biology	6. 最初と最後の頁 87-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11378/organbio.24.207	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 Shota Ichikawa, Tamotsu Kamishima, Kenneth Sutherland, Hideki Kasahara, Yuka Shimizu, Motoshi Fujimori, Nobutoshi Yasojima, Yohei Ono, Takahiko Kaneda, Takao Koike	4. 巻 3
2. 論文標題 Semi-Automated Quantification of Finger Joint Space Narrowing Using Tomosynthesis in Patients with Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Digit Imaging	6. 最初と最後の頁 369-375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10278-017-9949-6.	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 Yuki Wada, Tamotsu Kamishima, Tsuyoshi Shimamura, Norio Kawamura, Kenichiro Yamashita, Kenneth Sutherland, Hiroshi Takeda	4. 巻 1072
2. 論文標題 Pre-operative volume rather than area of skeletal muscle is a better predictor for post-operative risks for respiratory complications in living-donor liver transplantation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Radiol	6. 最初と最後の頁 20160938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20160938	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 Shota Ichikawa, Tamotsu Kamishima, Kenneth Sutherland, Jun Fukae, Kou Katayama, Yuko Aoki, Takanobu Okubo, Taichi Okino, Takahiko Kaneda, Satoshi Takagi, Kazuhide Tanimura	4. 巻 30(5)
2. 論文標題 Computer-Based Radiographic Quantification of Joint Space Narrowing Progression Using Sequential Hand Radiographs: Validation Study in Rheumatoid Arthritis Patients from Multiple Institutions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Digit Imaging	6. 最初と最後の頁 648-656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10278-017-9970-9	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 Motoshi Fujimori, Satoko Nakamura, Kiminori Hasegawa, Kunihiro Ikeno, Shota Ichikawa, Kenneth Sutherland, Tamotsu Kamishima	4. 巻 90(1077)
2. 論文標題 Cartilage quantification using contrast-enhanced MRI in the wrist of rheumatoid arthritis: cartilage loss is associated with bone marrow edema	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Radiol	6. 最初と最後の頁 20170167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20170167	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 Yusuke Noumura, Tamotsu Kamishima, Kenneth Sutherland, Hideho Nishimura	4. 巻 90(1077)
2. 論文標題 Visceral adipose tissue area measurement at a single level: can it represent visceral adipose tissue volume?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Radiol	6. 最初と最後の頁 20170253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20170253	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 Sanae Haga, Ozawa, Takeaki Ozawa, Naoki Morita, Mami Asano, Shigeki Jin, Yimin, Michitaka Ozaki.	4. 巻 26(3)
2. 論文標題 Photo-Activatable Akt Probe: A New Tool to Study the Akt-Dependent Physiopathology of Cancer Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 467-472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11378/organbio.24.207	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 Sanae Haga, Kanno, Akira Kanno, Takeaki Ozawa, Naoki Morita, Asano, Asano, Michitaka Ozaki.	4. 巻 26
2. 論文標題 Detection of Necroptosis in Ligand-Mediated and Hypoxia-Induced Injury of Hepatocytes Using a Novel Optic Probe-Detecting Receptor-Interacting Protein (RIP)1/RIP3 Binding	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 503-513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504017X15005102445191	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 Mika Watanabe, Ken Natsuga, Wataru Nishie, Yasuaki Kobayashi, Giacomo Donati, Shotaro Suzuki, Yu Fujimura, Tadasuke Tsukiyama, Hideyuki Ujiie, Satoru Shinkuma, Hideki Nakamura, Masamoto Murakami, Michitaka Ozaki, Masaharu Nagayama, Fiona M Watt, and Hiroshi Shimizu	4. 巻 6
2. 論文標題 Type XVII collagen coordinates proliferation in the interfollicular epidermis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e26635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.26635	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 Sanae Haga, Yimin, and Michitaka Ozaki	4. 巻 17(1)
2. 論文標題 Relevance of FXR-p62/SQSTM1 pathway for survival and protection of mouse hepatocytes and liver, especially with steatosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-016-0568-3	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 Yu Tahara, Yuta Takatsu, Takuya Shiraishi, Yosuke Kikuchi, Mayu Yamazaki, Hiroaki Motohashi, Aya Muto, Hiroyuki Sasaki, Atsushi Haraguchi, Daisuke Kuriki, Takahiro J Nakamura, Shigenobu Shibata	4. 巻 3
2. 論文標題 Age-related circadian disorganization caused by sympathetic dysfunction in peripheral clock regulation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Npj Aging and Mechanisms of Disease	6. 最初と最後の頁 16030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/npjamd.2016.30	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 Hitoshi Uchida, Takahiro J Nakamura, Nana N Takasu, Aya Obana-Koshino, Hitomi Ono, Takeshi Todo, Takayoshi Sakai, Wataru Nakamura	4. 巻 68
2. 論文標題 The central clock controls the daily rhythm of Aqp5 expression in salivary glands	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 377-385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-017-0540-1	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 浜田俊幸	4. 巻 26
2. 論文標題 自由行動マウスの複数組織における時計遺伝子発現のin vivo追跡定量化	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 未病と抗老化	6. 最初と最後の頁 82
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 -

〔学会発表〕 計46件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 千島綾、狩野晴美、太田あかり、中島かな子、菊池祥裕、伊藤遼河、石川正純、尾崎倫孝、浜田和子、浜田俊幸
2. 発表標題 「自由行動マウスの長期間遺伝子発現を検出するための機器製作」
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島かな子、伊藤遼河、菊池祥裕、狩野晴美、千島綾、太田あかり、石川正純、尾崎倫孝、浜田和子、浜田俊幸
2. 発表標題 「In vivo 長期間遺伝子発現定量解析におけるL-ルシフェリンのルシフェリン-ルシフェラーゼ反応阻害効果」
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊池祥裕、中島かな子、狩野晴美、千島綾、太田あかり、伊藤遼河、石川正純、尾崎倫孝、浜田和子、浜田俊幸
2. 発表標題 「PMT埋め込みマウスの長期間遺伝子発現解析」
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤遼河、菊池祥裕、中島かな子、狩野晴美、太田あかり、千島綾、石川正純、尾崎倫孝、浜田和子、浜田俊幸
2. 発表標題 「自由行動マウスの中枢と末梢組織の遺伝子発現を長期間同時計測するシステム開発」
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 狩野晴美、伊藤遼河、浜田和子、菊池祥裕、中島かな子、石川正純、尾崎倫孝、浜田俊幸
2. 発表標題 「生体リズムの乱れを超高感度で検出する組織密着型センサーの開発 ~疾患発症解明への応用を目指して~」
3. 学会等名 第26回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浜田俊幸
2. 発表標題 「生体リズムの乱れを超高感度で検出する組織密着型センサーシステムの開発」
3. 学会等名 第11回トランスポーター研究会九州部会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浜田俊幸
2. 発表標題 生物時計の発振と同調機構にみられる共通性と多様性 シンポジウム 「新規遺伝子発現定量イメージング技術をもちいた自由行動マウスの時計遺伝子発現リズム」
3. 学会等名 第26回 日本時間生物学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浜田俊幸
2. 発表標題 「自由行動マウス生体深部の遺伝子発現を長期間定量解析する」
3. 学会等名 文部科学省科研費新学術Resonance Bio全体会議2019 Buy Me! Discover Resonance in the CHAOS
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浜田俊幸
2. 発表標題 「リアルタイムに乳癌を検出する組織密着型センサーシステムの開発と応用」
3. 学会等名 晝馬輝夫 光科学賞の授与及び平成30年度研究助成金贈呈の式典（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiyuki Hamada
2. 発表標題 Panelist, MathWorkMathWorks
3. 学会等名 MathWorks Research Summit 2019 Asia（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuko Hamada, Ryoga Ito, Yoshihiro Kikuchi, Kanako Nakagjima, Masayori Ishikawa, Michitaka Ozaki, Toshiyuki Hamada.
2. 発表標題 「Real time recording of clock gene expression in multiple tissues of freely moving mice」
3. 学会等名 Resonance Bio International Symposium（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuko Hamada, Ryoga Ito, Yoshihiro Kikuchi, Kanako Nakagjima, Toshiyuki Hamada.
2. 発表標題 「Real time recording of clock gene expression in peripheral tissues of freely moving mice」
3. 学会等名 XVI European Biological Rhythms socitety Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuko Hamada, Kenneth Sutherland, Masayori Ishikawa, Toshiyuki Hamada.
2. 発表標題 「Real time recording of clock gene expression in multiple tissues of freely moving mice」
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎倫孝
2. 発表標題 「肝傷害および進展におけるPoly(ADP-ribose) polymerase-1(PARP1) の役割」
3. 学会等名 第31回日本肝臓医生物学研究会LBSG-J (プロメテウスの会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎倫孝、芳賀早苗、森田直樹、小澤岳昌
2. 発表標題 「肝虚血・再灌流、酸化ストレスと細胞死(臓器傷害)とその制御 -マウス肝における虚血再灌流傷害進展の分子機構-」シンポジウム 1「酸素が糾う病態と疾患 -細胞死・傷害、炎症、再生、代謝-」
3. 学会等名 第72回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芳賀早苗、森田直樹、尾崎倫孝
2. 発表標題 「Fasリガンド/酸化ストレスによって引き起こされるプログラム細胞死の機序解析 Analysis of programmed cell death in hepatocytes induced by Fas ligand and oxidative stress」
3. 学会等名 第92回日本生化学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芳賀早苗、浅野真未、森田直樹、尾崎倫孝
2. 発表標題 「脂肪肝における易傷害性メカニズム解析の基礎的研究」
3. 学会等名 第26回肝細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎翔太、田原優、Colwell Christopher S、Block Gene D、中村渉、中村孝博
2. 発表標題 「脳内メトアンフェタミン概日振動体の観察」
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro J. Nakamura, Nana N. Takasu, Wataru Nakamura
2. 発表標題 The circadian clock in mammals
3. 学会等名 ICMMA2019 International Conference on "Spatio-temporal patterns on various levels of the hierarchy of life" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shota Miyazaki, Yu Tahara, Christopher S. Colwell, Gene D. Block, Wataru Nakamura, Takahiro J. Nakamura
2. 発表標題 In vivo monitoring reveals two different oscillators in methamphetamine treated mice
3. 学会等名 ICMMA2019 International Conference on "Spatio-temporal patterns on various levels of the hierarchy of life" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuki Sugiyama, Michihiro Mieda, Takahiro J. Nakamura
2. 発表標題 Roles of GABA in Suprachiasmatic AVP Neurons on Female Reproductive Functions
3. 学会等名 ICMMA2019 International Conference on "Spatio-temporal patterns on various levels of the hierarchy of life" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sayuri Sakazume, Wataru Nakamura, Takahiro J. Nakamura
2. 発表標題 Circadian Strategy for Female Reproduction
3. 学会等名 ICMMA2019 International Conference on "Spatio-temporal patterns on various levels of the hierarchy of life" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daichi Maejima, Shota Miyazaki, Shuto Mizuta, Wataru Nakamura, Takahiro J. Nakamura
2. 発表標題 Effects of the isolation of suprachiasmatic nucleus on rhythms of body temperature and peripheral clocks
3. 学会等名 ICMMA2019 International Conference on "Spatio-temporal patterns on various levels of the hierarchy of life" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 渉、中村孝博、織田善晃、高須奈々
2. 発表標題 「サーカディアンリズム同調と性周期」
3. 学会等名 第26回日本時間生物学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shota Miyazaki, Daichi Maejima, Shuto Mizuta, Wataru Nakamura, Takahiro J. Nakamura,
2. 発表標題 Effects of the isolation of suprachiasmatic nucleus on circadian rhythmicity
3. 学会等名 16th Congress of the European Biological Rhythms Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuki Sugiyama, Michihiro Mieda, Takahiro J. Nakamura,
2. 発表標題 Roles of GABA in Suprachiasmatic AVP Neurons on Female Reproductive Functions
3. 学会等名 16th Congress of the European Biological Rhythms Society, Lyon
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yu Tahara, Daniel S. Whittaker, Dawn H. Loh, Huei-Bin Wang, Christopher S.H. Luk, Dika Kuljis, Takahiro J. Nakamura, Shigenobu Shibata, Gene D. Block, Christopher S. Colwell
2. 発表標題 Time-restricted feeding is effective in the BACHD mouse model of Huntington's disease
3. 学会等名 16th Congress of the European Biological Rhythms Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shota Miyazaki, Daichi Maejima, Shuto Mizuta, Wataru Nakamura, Takahiro J. Nakamura
2. 発表標題 Effects of the isolation of suprachiasmatic nucleus on circadian rhythmicity
3. 学会等名 V World Congress of Chronobiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 渉、中村孝博、高須奈々
2. 発表標題 「体内時計が制御する睡眠覚醒リズムと加齢に伴う機能低下」
3. 学会等名 日本睡眠学会第44回定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浜田俊幸
2. 発表標題 In vivo imaging of clock gene expression in multiple tissues of freely moving mice
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浜田俊幸
2. 発表標題 iPREC10をもちいた自由行動マウスの全身遺伝子発現の可視化と定量化
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会 ランチョンセミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浜田俊幸
2. 発表標題 生体複数部位の遺伝子発現を長期間追跡定量する新規光計測システム
3. 学会等名 第3回可視化マウス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mika Watanabe, Ken Natsuga, Wataru Nishie, Giacomo Donati, Yu Fujimura, Tadasuke Tsukiyama, Hideyuki Ujiie, Michitaka Ozaki, Fiona M Watt, and Hiroshi Shimizu
2. 発表標題 Type XVII collagen suppresses interfollicular epidermal proliferation in neonatal and aged skin, and helps rejuvenate epidermis.
3. 学会等名 47th Annual ESDR Meeting Salzburg (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mika Watanabe, Ken Natsuga, Yasuaki Kobayashi, Wataru Nishie, Giacomo Donati, Shotaro Suzuki, Yu Fujimura, Tadasuke Tsukiyama, Hideyuki Ujiie, Satoru Shinkuma, Masamoto Murakami, Michitaka Ozaki, Masaharu Nagayama, Fiona. M Watt, Hiroshi Shimizu
2. 発表標題 Type XVII collagen regulates proliferation in the interfollicular epidermis
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会 第42回年次学術大会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松尾淳司、芳賀早苗、大久保寅彦、中村真二、小澤岳昌、尾崎倫孝、山口博之
2. 発表標題 カスパーゼ3プロローブ発現細胞を用いたクラミジア感染宿主細胞内のアポトーシス制御機構の探索
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅野真未、芳賀早苗、柴崎彩、黒澤和也、荘巖哲哉、尾崎倫孝
2. 発表標題 ビルベリー抽出物の糖尿病性網膜症発症・進行予防効果に関する基礎的研究
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芳賀早苗、菅野憲、小澤岳昌、森田直樹、浅野真未、伊敏、尾崎倫孝
2. 発表標題 肝細胞におけるレドックス依存性ネクロトーシスの動態解析
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芳賀早苗、荘巖哲哉、伊敏、森田直樹、浅野真未、尾崎倫孝
2. 発表標題 マウス脂肪化肝細胞・脂肪肝に対するビルベリーの抑制効果の検討
3. 学会等名 第38回日本肥満学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾崎倫孝、芳賀早苗、伊敏
2. 発表標題 肝核内受容体FXRはp62/SQSTM1およびSHPを經由して、それぞれ抗酸化・細胞保護効果、脂肪化抑制効果を示す
3. 学会等名 第24回肝細胞研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芳賀早苗、荘蔵哲哉、伊敏、森田直樹、浅野真未、尾崎倫孝
2. 発表標題 脂肪肝化肝細胞・脂肪肝に対するビルベリーの効果とその機序の検討
3. 学会等名 第24回肝細胞研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村孝博
2. 発表標題 Circadian Disruption on the Female Reproductive System
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村孝博
2. 発表標題 Effects of the isolation of suprachiasmatic nucleus on circadian system
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shuto Mizuta, Wataru Nakamura, Takahiro J. Nakamura
2. 発表標題 Effects of the isolation of suprachiasmatic nucleus on circadian wheel running activity
3. 学会等名 15th Congress of the European Biological Rhythms Society
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 織田はるか、横山葉子、立川直之、中村孝博、渡辺光博
2. 発表標題 加齢による生体リズムと皮膚機能への影響
3. 学会等名 第17回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村渉、高須奈々、中村孝博
2. 発表標題 Aging in Circadian Rhythms and Reproductive Functions
3. 学会等名 第24回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森田里美、後藤芳邦、吉種光、浅野吉政、深田吉孝、八木田和弘、中村孝博
2. 発表標題 Molecular basis of lipid metabolism control by circadian clock
3. 学会等名 第24回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 芳賀早苗、尾崎倫孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 123-133
3. 書名 マウス肝におけるアポトーシス・イメージングの実際「発光イメージング実験ガイド 機能イメージングから細胞・組織・個体まで蛍光で観えないものを観る！」（永井健治、小澤岳昌編）	

1. 著者名 中村 渉、中村孝博	4. 発行年 2019年
2. 出版社 実験医学	5. 総ページ数 386～391
3. 書名 環境時刻と概日リズムとの調和による不妊解消戦略	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Hamada Lab. 国際医療福祉大学 薬学部 年齢軸生命機能解析学分野 <a href="https://hamada-lab.amebaownd.com/">https://hamada-lab.amebaownd.com/</a>
--

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	中村 孝博  (nakamura takahiro)  (00581985)	明治大学・農学部・専任准教授    (32682)	
研究分担者	サザランド ケネス・リー  (Sutherland Kennth)  (70643914)	北海道大学・医学研究院・特任助教    (10101)	
研究分担者	尾崎 倫孝  (Ozaki Michitaka)  (80256510)	北海道大学・保健科学研究院・教授    (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------