

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02523

研究課題名(和文) 睡眠時の記憶制御の分子・神経メカニズムの解明

研究課題名(英文) Molecular and neural mechanism of memory regulation during sleep

研究代表者

山中 章弘 (YAMANAKA, AKIHIRO)

名古屋大学・環境医学研究所・教授

研究者番号：60323292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：MCH神経特異的に光遺伝学や化学遺伝学を適用して、神経活動を操作し、記憶を評価したところ、MCH神経活動を活性化させると、記憶が悪くなり、MCH神経活動を抑制すると記憶が良くなることが分かった。光遺伝学を用いて脳状態依存的にMCH神経活動を抑制して記憶を評価した。その結果レム睡眠時に活動するMCH神経を抑制することで記憶が良くなることが明らかになった。このことは、レム睡眠時に活動するMCH神経が記憶を悪く(消去)していることを示している。レム睡眠に記憶消去の役割があることを提唱し、また、記憶消去に関わる神経回路の同定と動作原理について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠覚醒調節のメカニズムや、睡眠中の記憶の制御メカニズムについてはほとんど分かっていない。本研究結果によって、生理機能がほとんど分かっていないレム睡眠に記憶消去の役割があること、視床下部のメラニン凝集ホルモン産生神経が、海馬に投射して、レム睡眠時に記憶消去を行っていることを明らかにした。睡眠や記憶のメカニズムがほとんど分かっていないため、心的外傷後ストレス障害(PTSD)などの記憶に問題がある疾患の治療法は極めて限られている。本研究結果によって、これらの疾患に対して新しい治療法開発の可能性が出てきた。

研究成果の概要(英文)：MCH neural activity was manipulated and memory was evaluated by applying optogenetics and chemo genetics specifically to MCH neurons. We found that memory was deteriorated when MCH nerve activity was activated, and that memory was improved when MCH nerve activity was suppressed. The next, memory was evaluated by suppressing the MCH nerve activity using the optogenetics with brain state-dependent-manner. As the result, it was clarified that the memory was improved by suppressing REM-sleep active MCH neurons. This suggests that MCH neurons, which are active during REM sleep, are erasing memory. We proposed that REM sleep plays a role in memory erasure, and identified the neural circuits involved in memory erasure and clarified their working principles.

研究分野：神経生理学

キーワード：睡眠覚醒 記憶 海馬 光遺伝学 化学遺伝学 マウス 遺伝子改変動物

## 1. 研究開始当初の背景

メラニン凝集ホルモン(MCH)は、元々魚類において同定された19アミノ酸残基の環状ペプチドであり、皮膚にあるメラニン胞を凝集させることによって体色を白色に変化させることから命名された。ほ乳類では体色変化には関与していないが、MCHのペプチド配列は種を超えて大変良く保存されていることは、重要な生理機能に関与していることを示唆している。ほ乳類のMCH神経は、視床下部に少数の細胞体が疎らに存在するため同定が難しく、生理的役割が十分解明されていない。申請者らはMCH神経特異的にChR2を発現するマウスを独自の手法で作成し(KENGE-Tetマウス、Tanaka et al., Cell Rep 2012)、MCH神経を光遺伝学を用いて活性化させたところ、レム睡眠量が3倍に増えることを見いだした。さらに生理的役割を詳細に検討するために、MCH神経を時期特異的に脱落させたMCH神経脱落マウスを作成したが、レム睡眠の総量に変化は見られなかった(Tsunematsu et al., J Neurosci 2014)。これらのことからMCH神経はレム睡眠の開始や維持ではなく、レム睡眠中に何らか別の生理的役割を担っていることが推察された。

## 2. 研究の目的

睡眠中に記憶が固定・消去されていると考えられているが、どのように調節されているのか神経科学的に解明されていない。本研究提案では、申請者らが睡眠時の記憶消去に重要であることを独自に同定したメラニン凝集ホルモン(MCH)神経に対して、最新の光技術を駆使した神経活動の光操作と光記録を適用し、睡眠覚醒解析と記憶を評価する行動実験とを組み合わせることによって、睡眠時の記憶制御メカニズムについて神経回路レベル、細胞レベルにて詳細に明らかにすることを目的としている。

## 3. 研究の方法

近年レム睡眠と記憶消去に重要であることを独自に同定した視床下部のメラニン凝集ホルモン(MCH)神経を中心として、レム睡眠と記憶の制御メカニズムに迫る。光遺伝学をMCH神経に適用し、インビトロ電気生理学的解析や、インビボ神経活動イメージング、行動解析を用いた記憶の評価と組み合わせることで、レム睡眠時の記憶制御のメカニズムを神経回路レベル、細胞レベルにて明らかにすることを試みた。

### < 1. 睡眠覚醒状態変化とMCH神経活動 >

MCH神経は、少数の細胞体(マウスで約9,000個)が視床下部外側野領域に疎らに存在している。形態的・電気的特徴によって他の神経と区別出来ないことから、意識下に活動する個体においてMCH神経がいつ活動するのかについて知見が限られている。本研究では、ルシール(株)と共同で開発したファイバーフォトメトリーシステム(Inutsuka et al., Sci Rep 2016)を、脳波筋電図測定による睡眠覚醒解析と組み合わせ、MCH神経が睡眠覚醒のどの状態でどのように活性化されるのかについて明らかにした。MCH神経特異的にCreリコンビナーゼを発現するMCH-Creマウスの視床下部にCre依存的にカルシウムインジケータタンパク質(GCaMP6)を発現するアデノ随伴ウイルスベクター(AAV-CAG-FLEX-GCaMP6,  $1 \times 10^{13}$  particles/ml)を局所注入し、MCH神経だけで

GCaMP6 を発現させた。光ファイバー ( 600  $\mu\text{m}$  ) を視床下部に刺入し、GCaMP6 の励起光(470 nm)を照射し、蛍光(540 nm)を導出した。同時に脳波筋電図の電極を留置して睡眠覚醒を判定しながら、自由行動するマウスにおいて MCH 神経活動を光で記録する。また並行して、マウスの頭上に搭載可能な小型顕微鏡(nVista, Inscopix 社)を用いて 1 つ 1 つの MCH 神経の活動イメージングを行い、MCH 神経がどのようなタイミングでどのように活動するのか検討した。

#### < 2. 睡眠覚醒状態依存的な MCH 神経活動の光抑制 >

MCH-Cre マウスの視床下部に Cre 依存的に緑色光(540 nm)で長期間神経活動を抑制可能な分子である ArchT を発現する AAV ( AAV-CAG-FLEX-ArchT,  $1 \times 10^{13}$  particles/ml ) を局所感染させ、MCH 神経特異的に ArchT を発現させる。 < 1 > で明らかにした MCH 神経活動のタイミングである、レム睡眠時と覚醒時において MCH 神経活動を光で抑制し、記憶が向上するかどうかを検討した。そのために、脳波を 4 秒ごとに高速フーリエ変換 (FFT) をを行い、周波数解析からノンレム睡眠、レム睡眠をリアルタイムで判定した ( SleepSignRecorder, キッセイコムテック )。新奇物体認識試験を用いて認識記憶に与える影響を評価する。物体を記憶させた後に、覚醒時とレム睡眠時において、視床下部の両側に刺入した光ファイバー ( 500  $\mu\text{m}$  ) から光照射 ( 緑色光 540 nm, 2 mW ) し、睡眠覚醒状態依存的に MCH 神経活動を操作した。

### 4 . 研究成果

#### ・視床下部神経活動操作による、睡眠覚醒と記憶制御のメカニズム解明

視床下部の MCH 神経活動を操作し、記憶消去のメカニズムとその生理的意義について明らかにした。これまでの研究から、視床下部の MCH 神経は、レム睡眠調節に関わっていること (Tsunematsu et al., J Neurosci 2014) を報告している。本研究では、MCH 神経が海馬に密に投射していること、化学遺伝学を用いて活性化すると、記憶が抑制されること、特異的に脱落させると記憶が上昇することを明らかにした。さらにファイバーフォトメリーを用いた研究によって、MCH 神経活動が覚醒時とレム睡眠に高くなることを見いだした。そこで次に、単一細胞レベルにおいて、MCH 神経活動が睡眠覚醒状態変化に伴いどのように変化するのかについて明らかにするために、約 2g でマウスの頭上に搭載可能な超小型蛍光顕微鏡(nVista)を用いた活動記録を行った。MCH 神経だけに Cre リコンビナーゼを発現する MCH-Cre マウスと Cre リコンビナーゼ依存的にカルシウムインジケータである GCaMP6 を発現するアデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を用いて、MCH 神経特異的に GCaMP6 を発現するマウスを作成した。このマウスの脳に GRIN レンズを視床下部まで刺入し、nVista を用いて自由

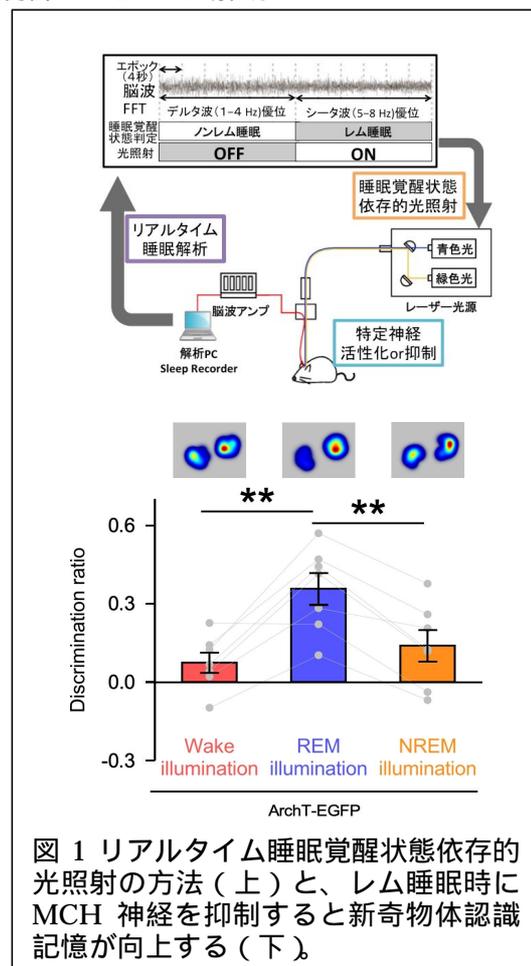


図 1 リアルタイム睡眠覚醒状態依存的な光照射の方法 (上) と、レム睡眠時に MCH 神経を抑制すると新奇物体認識記憶が向上する (下)。

行動下のマウスにおいてMCH神経活動のイメージングを行った。その結果、MCH神経には、覚醒時に活動するMCH神経、レム睡眠時に活動するMCH神経、覚醒時とレム睡眠時の両方で活動するMCH神経の3種類あることが明らかになった。

次に、覚醒時に活性化されるMCH神経と、レム睡眠時に活性化されるMCH神経の記憶における役割について明らかにするために睡眠覚醒状態依存的なMCH神経の活動操作を行った。MCH神経に緑色光で神経活動を抑制するArchTを発現させ、睡眠覚醒状態に応じて緑色光を視床下部に照射して活動を抑制した。脳波筋電図のシグナルをリアルタイムにて解析して睡眠覚醒状態を判定し、光照射を行った。記憶を評価する新奇物体認識試験と組み合わせ、物体を記憶させた後に、MCH神経活動を覚醒時のみ抑制した場合、レム睡眠時のみ抑制した場合、ノンレム睡眠時に抑制した場合において、記憶を評価した。その結果、レム睡眠時にMCH神経活動を抑制した場合においてのみ記憶の向上が認められた。以上の結果から、レム睡眠中のMCH神経活動が記憶を抑制することが明らかになった(図1)。以上の結果をまとめて、レム睡眠時にMCH神経が活動し、海馬において記憶を抑制・消去する役割があることを報告し、Science誌に掲載された(Izawa et al., Science 2019)。これまで、記憶が固定されるメカニズムは多くの研究があるものの、積極的に消去される神経メカニズムはほとんど知られていないため、睡眠と記憶の研究において新しい研究領域の開拓となった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 34件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 14件）

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Chowdhury S, Matsubara T, Miyazaki T, Ono D, Fukatsu N, Abe M, Sakimura K, Sudo Y, Yamanaka A*   | 4. 巻<br>8             |
| 2. 論文標題<br>GABA neurons in the ventral tegmental area regulate non-rapid eye movement sleep in mice.   | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>eLife  | 6. 最初と最後の頁<br>e44928  |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.7554/eLife.44928.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Chowdhury S, Hung CJ, Izawa S, Inutsuka A, Kawamura M, Kawashima T, BitoH, Imayoshi I, AbeM, Sakimura K, Yamanaka A*   | 4. 巻<br>8             |
| 2. 論文標題<br>Dissociating orexin-dependent and -independent functions of orexin neurons using novel Orexin-Flp knock-in mice.  | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>eLife  | 6. 最初と最後の頁<br>e44927  |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.7554/eLife.44927.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Moriya S, Yamashita A, Nishi R, Ikoma Y, Yamanaka A, Kuwaki T  | 4. 巻<br>7             |
| 2. 論文標題<br>Acute nociceptive stimuli rapidly induce the activity of serotonin and noradrenalin neurons in the brain stem of awake mice.                                    | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>IBRO Rep   | 6. 最初と最後の頁<br>1-9     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.ibror.2019.05.005.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Nishitani N, Ohmura Y, Nagayasu K, Shibui N, Kaneko S, Ohashi A, Yoshida T, Yamanaka A, Yoshioka M   | 4. 巻<br>1719          |
| 2. 論文標題<br>CRISPR/Cas9-mediated in vivo gene editing reveals that neuronal 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus contribute to body temperature regulation in mice. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Brain Res  | 6. 最初と最後の頁<br>243-252 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.brainres.2019.06.009.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Yamanashi T, Maki M, Kojima K, Shibukawa A, Tsukamoto T, Chowdhury S, Yamanaka A, Takagi S, Sudo Y   | 4. 巻<br>9(1)       |
| 2. 論文標題<br>Quantitation of the neural silencing activity of anion channelrhodopsins in <i>Caenorhabditis elegans</i> and their applicability for long-term illumination. | 5. 発行年<br>2019年    |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep  | 6. 最初と最後の頁<br>7863 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-019-44308-x.  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Ono D, Honma KI, Yanagawa Y, Yamanaka A, Honma S                               | 4. 巻<br>2(1)      |
| 2. 論文標題<br>GABA in the suprachiasmatic nucleus refines circadian output rhythms in mice. | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Commun Biol  | 6. 最初と最後の頁<br>232 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s42003-019-0483-6.                                   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Matsubara T, Hayashi K, Wakatsuki K, Abe M, Ozaki N, Yamanaka A, Mizumura K, Taguchi T   | 4. 巻<br>23(10)          |
| 2. 論文標題<br>Thin-fibre receptors expressing acid-sensing ion channel 3 contribute to muscular mechanical hypersensitivity after exercise. | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Eur J Pain   | 6. 最初と最後の頁<br>1801-1813 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ejp.1454.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Ohmura Y, Tsutsui-Kimura I, Sasamori H, Nebuka M, Nishitani N, Tanaka KF, Yamanaka A, Yoshioka M.                             | 4. 巻<br>9            |
| 2. 論文標題<br>Different roles of distinct serotonergic pathways in anxiety-like behavior, antidepressant-like, and anti-impulsive effects. | 5. 発行年<br>2019年      |
| 3. 雑誌名<br>Neuropharmacology   | 6. 最初と最後の頁<br>107703 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.neuropharm.2019.107703.   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Izawa S, Chowdhury S, Miyazaki T, Mukai Y, Ono D, Inoue R, Ohmura Y, Mizoguchi H, Kimura K, Yoshioka M, Terao A, Kilduff TS, Yamanaka A* | 4. 巻<br>365(6459)       |
| 2. 論文標題<br>REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories.   | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Science  | 6. 最初と最後の頁<br>1308-1313 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1126/science.aax9238.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Williams RH, Tsunematsu T, Thomas AM, Bogyo K, Yamanaka A*, Kilduff TS*.  | 4. 巻<br>39(47)          |
| 2. 論文標題<br>Transgenic Archaelhodopsin-3 Expression in Hypocretin/Orexin Neurons Engenders Cellular Dysfunction and Features of Type 2 Narcolepsy. | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>J Neurosci  | 6. 最初と最後の頁<br>9435-9452 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1523/JNEUROSCI.0311-19.2019.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Sugiyama E, Kondo T, Kuzumaki N, Honda K, Yamanaka A, Narita M, Suematsu M, Sugiura Y.   | 4. 巻<br>129          |
| 2. 論文標題<br>Mechanical allodynia induced by optogenetic sensory nerve excitation activates dopamine signaling and metabolism in medial nucleus accumbens. | 5. 発行年<br>2019年      |
| 3. 雑誌名<br>Neurochem Int  | 6. 最初と最後の頁<br>104494 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.neuint.2019.104494.  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Zhang T, Yanagida J, Kamii H, Wada S, Domoto M, Sasase H, Deyama S, Takarada T, Hinoi E, Sakimura K, Yamanaka A, Maejima T, Mieda M, Sakurai T, Nishitani N, Nagayasu K, Kaneko S, Minami M, Kaneda K | 4. 巻<br>25(1)        |
| 2. 論文標題<br>Glutamatergic neurons in the medial prefrontal cortex mediate the formation and retrieval of cocaine-associated memories in mice.  | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>Addict Biol   | 6. 最初と最後の頁<br>e12723 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/adb.12723.  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Wada S, Yanagida J, Sasase H, Zhang T, Li X, Kamii H, Domoto M, Deyama S, Hinoi E, Yamanaka A, Nishitani N, Nagayasu K, Kaneko S, Minami M, *Kaneda K. | 4. 巻<br>166          |
| 2. 論文標題<br>Acute restraint stress augments the rewarding memory of cocaine through activation of 5-HT1A adrenoceptors in the medial prefrontal cortex of mice.   | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>Neuropharmacology  | 6. 最初と最後の頁<br>107968 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.neuropharm.2020.107968.  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Moriya S, Yamashita A, Masukawa D, Kambe Y, Sakaguchi J, Setoyama H, Yamanaka A, Kuwaki T                              | 4. 巻<br>13(1)    |
| 2. 論文標題<br>Involvement of suprallemniscal nucleus (B9) 5-HT neuronal system in nociceptive processing: a fiber photometry study. | 5. 発行年<br>2020年  |
| 3. 雑誌名<br>Mol Brain  | 6. 最初と最後の頁<br>14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s13041-020-0553-1.   | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Imayoshi I, Tabuchi S, Matsumoto M, Kitano S, Miyachi H, Kageyama R, Yamanaka A   | 4. 巻<br>10(1)      |
| 2. 論文標題<br>Light-induced silencing of neural activity in Rosa26 knock-in and BAC transgenic mice conditionally expressing the microbial halorhodopsin eNpHR3. | 5. 発行年<br>2020年    |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep   | 6. 最初と最後の頁<br>3191 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-020-59984-3.   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Nebuka M, Ohmura Y, Izawa S, Bouchekioua Y, Nishitani N, Yoshida T, Yoshioka M.  | 4. 巻<br>379          |
| 2. 論文標題<br>Behavioral characteristics of 5-HT2C receptor knockout mice: Locomotor activity, anxiety-, and fear memory-related behaviors. | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>Behav Brain Res  | 6. 最初と最後の頁<br>112394 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbr.2019.112394.   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Nagai Y, Takayama K, Nishitani N, Andoh C, Koda M, Shirakawa H, Nakagawa T, Nagayasu K* ,<br>Yamanaka A, Kaneko S* | 4. 巻<br>21(6)       |
| 2. 論文標題<br>The Role of Dorsal Raphe Serotonin Neurons in the Balance between Reward and Aversion.                            | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>Int J Mol Sci  | 6. 最初と最後の頁<br>E2160 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms21062160   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Hung CJ, Ono D, Kilduff TS, Yamanaka A*  | 4. 巻<br>in press |
| 2. 論文標題<br>Dual orexin and MCH neuron-ablated mice display severe sleep attacks and cataplexy. | 5. 発行年<br>2020年  |
| 3. 雑誌名<br>eLife  | 6. 最初と最後の頁<br>-  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.7554/eLife.54275.   | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する     |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Moriya S, Yamashita A, Masukawa D, Setoyama H, Hwang Y, Yamanaka A, Kuwaki T   | 4. 巻<br>in press |
| 2. 論文標題<br>Involvement of A13 dopaminergic neurons located in the zona incerta in nociceptive processing:<br>a fiber photometry study. | 5. 発行年<br>2020年  |
| 3. 雑誌名<br>Mol Brain  | 6. 最初と最後の頁<br>-  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s13041-020-00600-w.  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|   |                  |
|---|------------------|
| 1. 著者名<br>Flanigan ME, Aleyasin H, Li L, Burnett CJ, Chan KL, LeClair KB, Lucas EK, Matikainen-Ankney B,<br>Durand-de Cuttoli R, Takahashi A, Menard C, Pfau ML, Golden SA, Bouchard S, Calipari ES,<br>Nestler EJ, DiLeone RJ, Yamanaka A, Huntley GW, Clem RL, Russo SJ | 4. 巻<br>in press |
| 2. 論文標題<br>Orexin signaling in GABAergic lateral habenula neurons modulates aggressive behavior in male<br>mice.  | 5. 発行年<br>2020年  |
| 3. 雑誌名<br>Nat Neurosci  | 6. 最初と最後の頁<br>-  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41593-020-0617-7.  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する     |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>*Miyazaki K, Miyazaki KW, Yamanaka A, Tokuda T, Tanaka KF, Doya K   | 4. 巻<br>9(1)       |
| 2. 論文標題<br>Reward probability and timing uncertainty alter the effect of dorsal raphe serotonin neurons on patience | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Nat Commun  | 6. 最初と最後の頁<br>2048 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41467-018-04496-y  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Black SW,* Sun JD, Santiago P, Laihsu A, Kimura N, Yamanaka A, Bersot R, Humphries PS  | 4. 巻<br>41(9)   |
| 2. 論文標題<br>Partial ablation of the orexin field induces a sub narcoleptic phenotype in a conditional mouse model of orexin neurodegeneration | 5. 発行年<br>2018年 |
| 3. 雑誌名<br>Sleep  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/sleep/zsy116   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する    |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Ikoma Y, Kusumoto-Yoshida I, Yamanaka A, Ootsuka Y, *Kuwaki T  | 4. 巻<br>9         |
| 2. 論文標題<br>Inactivation of Serotonergic Neurons in the Rostral Medullary Raphe attenuates Stress-induced Tachypnea and Tachycardia in Mice | 5. 発行年<br>2018年   |
| 3. 雑誌名<br>Front Physiol  | 6. 最初と最後の頁<br>832 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fphys.2018.00832   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する      |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>*Moriya S, Yamashita A, Kawashima S, Nishi R, Yamanaka A, Kuwaki T  | 4. 巻<br>386         |
| 2. 論文標題<br>Acute aversive stimuli rapidly increase the activity of ventral tegmental area dopamine neurons in awake mice. | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Neuroscience  | 6. 最初と最後の頁<br>16-23 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.neuroscience.2018.06.027  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Heiss JE, Yamanaka A, *Kilduff TS                      | 4. 巻<br>5(4)    |
| 2. 論文標題<br>Parallel arousal pathways in the lateral hypothalamus | 5. 発行年<br>2018年 |
| 3. 雑誌名<br>eNeuro   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1523/ENEURO.0228-18.2018.         | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する    |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kondo T, Saito R, Otaka M, Yoshino-Saito K, Yamanaka A, Yamamori T, Watakabe A, Mizukami H, Schnitzer MJ, Tanaka KF, *Ushiba J, *Okano H | 4. 巻<br>24(8)           |
| 2. 論文標題<br>Calcium Transient Dynamics of Neural Ensembles in the Primary Motor Cortex of Naturally Behaving Monkeys                                | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Cell Rep   | 6. 最初と最後の頁<br>2191-2195 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.celrep.2018.07.057.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Thannickal TC, John J, Shan L, Swaab DF, Wu MF, Ramanathan L, McGregor R, Chew KT, Cornford M, Yamanaka A, Inutsuka A, Fronczek R, Lammers GJ, Worley PF, *Siegel JM | 4. 巻<br>10(447) |
| 2. 論文標題<br>Opiates increase the number of hypocretin-producing cells in human and mouse brain and reverse cataplexy in a mouse model of narcolepsy.                            | 5. 発行年<br>2018年 |
| 3. 雑誌名<br>Sci Transl Med   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1126/scitranslmed.aao4953.  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する    |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Matsui S, Sasaki T, Kohno D, Yaku K, Inutsuka A, Yokota-Hashimoto H, Kikuchi O, Suga T, Kobayashi M, Yamanaka A, Harada A, Nakagawa T, Onaka T, Kitamura T. | 4. 巻<br>9(1)       |
| 2. 論文標題<br>Neuronal SIRT1 regulates macronutrient-based diet selection through FGF21 and oxytocin signalling in mice  | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Nat Commun  | 6. 最初と最後の頁<br>4604 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41467-018-07033-z.   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Koizumi K, Inoue M, Chowdhury S, Bito H, Yamanaka A, Ishizuka T, *Yawo H                             | 4. 巻<br>69(1)       |
| 2. 論文標題<br>Functional emergence of a column-like architecture in layer 5 of mouse somatosensory cortex in vivo | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>J Physiol Sci  | 6. 最初と最後の頁<br>65-77 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s12576-018-0618-4.   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Miyazaki T, Chowdhury S, Yamashita T, Matsubara T, Yawo H, Yuasa H, Yamanaka A*                                | 4. 巻<br>26(4)           |
| 2. 論文標題<br>Large Timescale Interrogation of Neuronal Function by Fiberless Optogenetics Using Lanthanide Micro-particles | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Cell Rep   | 6. 最初と最後の頁<br>1033-1043 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.celrep.2019.01.001.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Macpherson T, Mizoguchi H, Yamanaka A, Hikida T  | 4. 巻<br>126         |
| 2. 論文標題<br>Preproenkephalin-expressing ventral pallidal neurons control inhibitory avoidance learning. 2019 (in press) | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Neurochem Int  | 6. 最初と最後の頁<br>11-18 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.neuint.2019.02.011.  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Liang L, Teh DBL, Dinh ND, Chen W, Chen Q, Wu Y, Chowdhury S, Yamanaka A, Sum TC, Chen CH, Thakor NV, All AH, Liu X | 4. 巻<br>10(1)      |
| 2. 論文標題<br>Upconversion Amplification through Dielectric Superlensing Modulation  | 5. 発行年<br>2019年    |
| 3. 雑誌名<br>Nat Commun  | 6. 最初と最後の頁<br>1391 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41467-019-09345-0.   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する       |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Murata K, Kinoshita T, Fukazawa Y, Kobayashi K, Yamanaka A, Hikida T, Manabe H, Yamaguchi M  | 4. 巻<br>13       |
| 2. 論文標題<br>Opposing roles of dopamine receptor D1- and D2-expressing neurons in the anteromedial olfactory tubercle in acquisition of place preference in mice | 5. 発行年<br>2019年  |
| 3. 雑誌名<br>Front Behav Neurosci   | 6. 最初と最後の頁<br>50 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fnbeh.2019.00050.  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Zhang T, Yanagida J, Kamii H, Wada S, Domoto M, Sasase H, Deyama S, Takarada T, Hinoi E, Sakimura K, Yamanaka A, Maejima T, Mieda M, Sakurai T, Nishitani N, Nagayasu K, Kaneko S, Minami M, Kaneda K | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Glutamatergic neurons in the medial prefrontal cortex mediate the formation and retrieval of cocaine-associated memories in mice   | 5. 発行年<br>2019年 |
| 3. 雑誌名<br>Addict Biol   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/adb.12723.  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

[学会発表] 計27件(うち招待講演 26件/うち国際学会 11件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yamanaka A   |
| 2. 発表標題<br>Functional interaction between the hypothalamus, septum and hippocampus to regulate sleep and memory |
| 3. 学会等名<br>NUS Physiology Research Seminar (招待講演) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yamanaka A  |
| 2. 発表標題<br>Role of REM sleep on memory   |
| 3. 学会等名<br>Cold Spring Harbor Asia Neurobiology of Behavior & Neuropsychiatric Disorders (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yamanaka A, Izawa S  |
| 2. 発表標題<br>REM sleep active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories |
| 3. 学会等名<br>IBRO 2019 (招待講演) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yamanaka A  |
| 2. 発表標題<br>MCH neurons impaired memories during REM sleep                                      |
| 3. 学会等名<br>2019 Chinese Sleep Research Society (CSRS) Annual Academic Conference (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yamanaka A   |
| 2. 発表標題<br>REM sleep active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories |
| 3. 学会等名<br>6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)                        |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山中章弘                          |
| 2. 発表標題<br>視床下部神経による睡眠覚醒と記憶の制御           |
| 3. 学会等名<br>第218回精神科医会及び第174回学術講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2020年                          |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山中章弘                     |
| 2. 発表標題<br>オレキシンとは？睡眠覚醒調節における役割について |
| 3. 学会等名<br>東区医師会学術講演会（招待講演）         |
| 4. 発表年<br>2020年                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yamanaka A  |
| 2. 発表標題<br>Regulation of sleep and memory  |
| 3. 学会等名<br>第10回光操作研究会・第2回脳情報動態合同国際シンポジウムJoint symposium of 10th Optogenetics Research Conference and Second International Symposium on Brain Information Dynamics 2018（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yamanaka A  |
| 2. 発表標題<br>Dissociating orexin-dependent and -independent functions of orexin neurons using novel orexin-Flp knock-in mice |
| 3. 学会等名<br>7th International Symposium on Narcolepsy（招待講演）（国際学会）   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hung CJ, Ono D, Yamanaka A   |
| 2. 発表標題<br>Sleep/wakefulness analysis of orexin and MCH neurons double ablated mice |
| 3. 学会等名<br>7th International Symposium on Narcolepsy（招待講演）（国際学会）                    |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yamanaka A   |
| 2. 発表標題<br>Orexin and MCH neurons double ablation mice. Isolation of effect of orexin using orexin-Flippase mice. |
| 3. 学会等名<br>7th International Symposium on Narcolepsy (招待講演) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yamanaka A  |
| 2. 発表標題<br>Neural activity manipulation and behavior control by using fiber-less optogenetics        |
| 3. 学会等名<br>National University of Singapore, Department of Chemistry, Research Seminar (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山中章弘   |
| 2. 発表標題<br>Regulatory mechanism of sleep/wakefulness and memory by the hypothalamic neurons |
| 3. 学会等名<br>鳥根大学セミナー (招待講演)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山中章弘                    |
| 2. 発表標題<br>睡眠覚醒調節、痛み調節におけるオレキシンの役割 |
| 3. 学会等名<br>第12回日本緩和医療薬学会年会 (招待講演)  |
| 4. 発表年<br>2018年                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山中章弘                            |
| 2. 発表標題<br>睡眠覚醒調節におけるオレキシンの役割              |
| 3. 学会等名<br>第41回日本神経科学大会 ランチョンセミナー10 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山中章弘、宮崎杜夫   |
| 2. 発表標題<br>Role of cholinergic neurons in the septum on the regulation of sleep and memory |
| 3. 学会等名<br>第41回日本神経科学大会 シンポジウム： 神経修飾物質による脳状態制御： 先進的実験と計算論的アプローチを結ぶ (招待講演)                  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮崎杜夫、Chowdhury Srikanta、山下貴之、八尾 寛、湯浅英哉、山中章弘 |
| 2. 発表標題<br>アップコンバージョンを用いたファイバーレス光遺伝学の開発                |
| 3. 学会等名<br>第56回日本生物物理学会年会 (招待講演)                       |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山中章弘  |
| 2. 発表標題<br>Study of regulatory mechanism of sleep/wakefulness and memory by optogenetical neural activity manipulation |
| 3. 学会等名<br>第91回日本生化学会大会 (招待講演)   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山中章弘                                       |
| 2. 発表標題<br>内側中核アセチルコリン作動性神経による睡眠と記憶の制御                |
| 3. 学会等名<br>記憶研究会2018 記憶・学習の基盤機構と回路研究の新展開へのアプローチ（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2018年                                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山中章弘                                |
| 2. 発表標題<br>睡眠と記憶を制御する神経活動の操作と記録                |
| 3. 学会等名<br>第8回生理学研究所・名古屋大学医学系研究科合同シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2018年                                |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山中章弘                 |
| 2. 発表標題<br>睡眠と記憶を制御する神経活動の操作と記録 |
| 3. 学会等名<br>星薬科大学セミナー（招待講演）      |
| 4. 発表年<br>2018年                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山中章弘                             |
| 2. 発表標題<br>ファイバーレス光遺伝学を用いた睡眠覚醒と記憶制御のメカニズム解明 |
| 3. 学会等名<br>第三回ルミノジェネティクス研究会（招待講演）           |
| 4. 発表年<br>2018年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山中章弘                        |
| 2. 発表標題<br>生活習慣病と睡眠覚醒とのただならぬ関係         |
| 3. 学会等名<br>第3回Cortin Conference (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山中章弘                             |
| 2. 発表標題<br>腹側被蓋野(VTA)のGABA作動性神経はノンレム睡眠を調節する |
| 3. 学会等名<br>平成30年度脳研究所共同利用共同研究合同セミナー (招待講演)  |
| 4. 発表年<br>2018年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山中章弘  |
| 2. 発表標題<br>睡眠覚醒調節と記憶の制御に関わる神経の活動記録と操作                            |
| 3. 学会等名<br>平成30年度生命融合科学教育部シンポジウム 神経科学が解き明かす動物の行動：機能の変容と疾患 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山中章弘                |
| 2. 発表標題<br>睡眠覚醒調節神経の機能的同定      |
| 3. 学会等名<br>第92回日本薬理学会年会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2019年                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yamanaka A  |
| 2. 発表標題<br>Adeno-associated virus vector micro injection into mice brain to reveal function of neural circuitry involved in the regulation of sleep/wakefulness. |
| 3. 学会等名<br>FAOPS2019 (招待講演) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|  |
|--|
| 浅い眠りで記憶が消去される仕組みを解明<br><a href="http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/drof1/nr/files/Sci_190920.pdf">http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/drof1/nr/files/Sci_190920.pdf</a> |
|--|

| 6. 研究組織                   |                       |    |
|---------------------------|-----------------------|----|
| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|                           |                       |    |

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 |
|---------|---------|
|         |         |