

令和 7 年 5 月 31 日現在

機関番号：15401

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2020～2024

課題番号：20KK0229

研究課題名（和文）In vivo Miniscopeを用いた加齢・疾患に伴う概日機能障害の解明

研究課題名（英文）Mechanisms underlying aging and disease related circadian dysfunctions by in vivo Miniscope

研究代表者

田原 優（Tahara, Yu）

広島大学・医系科学研究科（医）・准教授

研究者番号：80707399

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,500,000円

研究成果の概要（和文）：加齢や各疾患でいかに概日時計が乱れるのかは未解明な部分が多く、視床下部にある概日時計中枢に着目した作用機序の解明が本研究の目的であった。特に加齢や疾患における概日時計中枢の神経活動変化を捉えるべく、UCLAにて、UCLA Miniscopeをベースに、概日時計中枢のイメージング手法の確立を新規に目指すことをメインの渡航目的とし、国際共同研究を進めた。老化促進モデル、アデニン誘発性慢性腎臓病モデル、カフェイン投与による概日リズム位相後退モデル、概日機能障害を伴う双極症モデル、老齢マウスなどについて、病態の解明だけでなく、概日時計変調のメカニズム解明を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

規則正しい生活と共に、概日リズム、概日時計を健康に保つことは、疾患の発症や予防に役立つことがわかってきた。一方で、疾患に罹患することで概日時計が乱れ、それが疾患の進行を早めることも分かりつつある。しかし、疾患や加齢における概日時計の乱れのメカニズムは不明な点が多く、本研究では、概日時計の中枢である視交叉上核のイメージング手法を基に、様々なモデルマウスを駆使し、その謎に迫った。

研究成果の概要（英文）：The mechanisms by which the circadian clock becomes disrupted due to aging or various diseases remain largely unexplored. This study aimed to elucidate these mechanisms with a particular focus on the central circadian clock located in the hypothalamus. In order to capture changes in neural activity within the central clock, the primary objective of our research stay at UCLA was to establish a novel imaging technique for the central circadian clock, utilizing the UCLA Miniscope system. Through this international collaborative research, we sought not only to understand the pathophysiology of several models, including the senescence-accelerated mouse model, the adenine-induced chronic kidney disease model, the caffeine-induced circadian phase-delay model, the bipolar disorder model with circadian dysfunction, and the jet lag-induced reproductive cycle disruption model, but also to uncover the underlying mechanisms of circadian clock modulation in these contexts.

研究分野：時間生物学

キーワード：概日時計 老化 イメージング

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

概日時計の分子機構解明に対し、2017年にノーベル医学・生理学賞が授与されている。また、時計遺伝子を操作した動物モデルの解析から、様々な疾患において、概日時計の乱れが、疾患の発症や悪化に関与すること、逆に疾患が概日時計をさらに変調させること、が明らかになってきた。田原(研究代表者)は、Colwell教授(研究協力者、UCLA)と共同で、アデニン負荷による慢性腎臓病モデルマウスにおける視交叉上核、腎臓の時計減弱を示し、さらに時計遺伝子Clock変異マウスでさらに疾患が悪化することを示した(1)。中村(分担者、明治大学) Colwellらは、老齢マウスで活動量の低下や睡眠リズムの減弱が起きると共に、概日時計中枢(視交叉上核、SCN)の神経発火の日内変動がノイズ増加と共に振幅低下することを、in vivo 電気生理手法やin vitro 発光イメージングを用いて報告した(2,3)。Colwell、田原らは、神経変性疾患(ハンチントン病)モデルマウスを用いて、睡眠障害と共に、概日時計中枢の神経発火リズムが消失すること、その原因としてCa²⁺依存性のBKカレントが関わることを報告した(4)。したがって、疾患や加齢により概日時計(中枢や末梢臓器)に変調が起きることで、睡眠障害、ホルモンバランスの乱れなどが起こる。しかし、加齢や疾患がどのように概日時計(特に中枢時計等)に影響を与えるのかは未解明な部分も多い。研究開始当初、ミトコンドリア機能低下、神経炎症の2つの経路が、疾患・加齢による時計変調に関与していると考えた。そこで、本研究では、様々な疾患モデルを対象に、さらに概日時計変調のメカニズム解明を進めることとした。

2. 研究の目的

本研究では、UCLAのPeyman Golshani教授らが開発したUCLA-Miniscopeを、国際共同研究として、技術習得するだけでなく、Mini-scopeを用いた中枢時計(SCN)のin vivo カルシウムイメージング手法の確立を同時に進めることを研究目的とした。UCLAだけでなく、同じくMini-scopeを用いて中枢時計イメージングを目指していたライデン大学(オランダ)とも共同で研究を進めた。また、老化促進モデルマウス、アデニン誘発性慢性腎臓病モデルマウス、カフェイン投与による概日リズム位相後退モデル、概日機能障害を伴う双極症モデルマウス、老齢マウスの解析を進めることで、疾患、老化、概日時計の乱れの関連を解析することも同時に進めた。

3. 研究の方法

UCLA-Miniscope V4、DAQは、LABmakerより組み立て済みのものを購入した。レンズは線条体用には直径1.0mm、長さ8mm、中枢時計(SCN)用には直径0.5mm、長さ8mmのGRINレンズを使用した。実験手法の確立に時間を要することが予想されたため、Mini-scope実験と同時並行で、以下のモデルマウスについても解析を進めた。ミトコンドリアDNAの変異促進による早期加齢モデルマウス(Polg mutant)を用いて、概日時計や加齢の影響を評価すると共に、食事時刻制限による概日時計同調の影響を評価した。0.1%カフェイン+1%スクロース水の自由飲水投与による概日リズム変調モデルマウスの解析も進めた。また、ヒト臨床情報に基づき作製したシナプス変容新規双極症モデルマウスについて、概日リズム関連表現型を検討した。さらに、老齢C57BL/6Jマウスの概日輪回し活動リズムに対するエルゴチオネイン(EGT)の影響について、マウスに飲水に混ぜたEGTを投与し、概日活動リズムを解析した。

4. 研究成果

・国際共同研究交流成果

研究が開始した2020年度、2021年度は、コロナ禍で研究が思うように進まなかったが、オンラインミーティング等を通じて研究手法の習得を目指した。2022年度には、ライデン大学に1ヶ月間修士課程の学生を派遣し、Mini-scopeを用いたイメージング技術やAAVウイルスの新規注入方法について学ぶことができた。さらに、明治大学の博士学生は、UCLA、コロンビア大学に行き、実際にMini-scopeを開発したラボの見学、中枢時計イメージングへの改良方法のディスカッションなどを行うことができた。2022年度~2024年度は、各研究分担者が、UCLA、コロンビア大学、コーネル大学、米国神経科学会、米国時間生物学会、アジア時間生物フォーラム、中国・日本時間生物交流会、サッポロ時間生物国際シンポジウム、その他国内の国際シンポジウムなどに参加・発表し、博士学生も含め、国際研究交流を行うことができた。さらに、Frontiers in Neuroscience、Frontiers in Nutritionにて、中村、田原がそれぞれGuest Editorとなり、時間栄養学や時間生物学(特に視交叉上核)の特集を持つことができた。Editorは国際的なメンバーで構成されており、同分野の多くの研究者から論文を投稿してもらえたため、国際共同研究ネットワークの形成を促進する成果を得られた。成果はそれぞれ、Editorialとして総説投稿を持って完結することもできた(5-7)。

・Mini-scopeを用いたSCNのin vivo イメージング技術

2022年度になり、ようやくmini-scopeを用いた線条体シングルセルカルシウムイメージングの実験系を確立することができた。オペにおけるレンズの保持、挿入、固定、AAVの注入方法、

24 時間連続撮影システムなど、多くの調整を必要としたため、時間がかかってしまった。2022 年より、研究代表者である田原が、広島大学に移動したため、メインの研究場所を早稲田大学から明治大学（研究分担者：中村）に移した。中枢時計のある視交叉上核は、視床下部にあり、レンズの挿入位置の確立にさらに時間を要し、結果として 2024 年度にようやく撮影画像を得るまでに至った。その間に、中国、米国より、中枢時計の mini-scope 撮影に関する研究が報告されたが、疾患モデルマウスも用いた概日リズム解析を行った報告はまだなく、今後の研究継続により新規発見がもたらされると期待している。

・ Polg mutant マウスの概日リズム変調と、食事介入による効果

WT タイプ、Homo タイプの Polg mutant マウスを用いて、暗期 12 時間の制限給餌を、3 ヶ月齢から継続して行い、行動リズム、体重、運動機能（握力測定、ロータロッド試験、トレッドミル試験）を評価し、寿命の変化まで追った。体重は、Polg 群で食事条件に関係なく、WT に比べて低い体重を維持し、12 ヶ月付近から体重減少が見られた。WT 群では ad-lib 群よりも低体重ではあるが月齢と共に緩やかに上昇した。輪回しを用いた活動リズム計測では、Polg 群で食事条件に関係なく有意に活動量が低下していた。握力は自由給餌条件では、Polg 群が WT 群に比べ 10, 13 ヶ月で有意に低下したが、その低下は TRF により抑制できた。また、WT では TRF による握力の維持が 16, 19 ヶ月で見られた。ロータロッド試験は、体重が大きい WT 群で滞在時間の減少が見られ、むしろ Polg の方がよりロッド上に滞在していた。トレッドミルによる持久力試験は Polg で年齢による低下が見られ、給餌条件による差は見られなかった。WT では 13, 16, 19 ヶ月で TRF による持久力維持が見られた。Polg は約 13-15 ヶ月齢付近で全てのマウスが死亡し、Polg 群、WT 群それぞれで、食事条件による統計的な有意差は認められなかった。よって、Polg マウスの概日リズム変化の加齢による影響を評価する基盤が整った。今後、mini-scope を用いたイメージング解析に繋げていきたい。

・ 甘味カフェイン摂取による中枢時計非依存的な活動リズム変化

カフェインは、概日時計の周期延長効果、位相同調効果が既に知られていた。カフェインの苦みを考慮して、スクロースまたは人工甘味料であるサッカリンを混ぜたカフェイン水を飲水させた結果、偶然にも活動リズムの大きな変化を捉えることに成功した。甘味カフェイン水の自由飲水により、活動リズムの有意な後退が見られ、マウスによっては完全に昼夜逆転した行動を示した。さらに、マウスによっては、約 28-30 時間周期の活動リズムが明暗環境にも関わらず確認された。これらの活動リズム変化は、恒暗条件下でも継続した。一方で、この時の飲水量は、水に比べて半分程度であったため、カフェインの飲水量そのものが増加したわけではなかった。カフェイン水の投与を辞めると、暗期開始時に活動を始める通常の活動リズムがすぐに復活することも分かった。この結果は、中枢時計はカフェインには影響を受けていない可能性を示すものであった。同様の活動リズムの変化は、明期開始時期のカフェインの腹腔内投与でも見られた。つまり、カフェイン投与による急性な活動量増加が明期に起こり、昼行性化した行動を作り出すことができた。また、その行動は投与を辞めた日にすぐに消失した。カフェインによる長周期な活動リズムは、中枢時計の機能を障害した場合でも見られた。つまり、恒明条件下で飼育したマウス、または中枢時計を破壊したマウスでも、不安定ながら長周期リズムが出現することを確認した。これらは、甘味カフェインによる変化が中枢時計非依存的に新たな周期的リズムを作り出している結果であり、似たような現象としてメタンフェタミン誘導性のリズム現象が報告されている。本研究においても、メタンフェタミン誘導性のリズム現象に対して、in vivo MUA を用いた解析を行い、UCLA との共同研究で論文を報告することができた (8)。また、甘味カフェインに関する結果は、npj Science of Food 紙に掲載され (9)、プレスリリースにより、SNS で広く取り上げられた。疫学研究においても、夜型な人は朝型な人に比べ、エナジードリンクやコーヒーを多く摂取している結果もあることから、臨床的にも意義のある研究結果になったと考えている。

・ 概日機能障害を伴う双極症モデルマウスの確立

双極症（双極性障害）は躁状態とうつ状態を繰り返す、生命の危険や社会的損失の大きい気分障害である。ヒト患者では、睡眠覚醒リズムの乱れや躁状態における睡眠欲求の極端な低下などの概日機能障害も主症状として知られている。国内外の先行研究により、双極症を含む精神疾患は「シナプス病」である可能性が示唆されているものの、その生物学的基盤（患者さんの脳内でどのような変化が生じているか）は未解明であることから、対症療法以外の治療法に乏しいのが現状である。研究分担者である太田の所属教室では、興奮性の神経伝達を中核的に担っているシナプス機能分子（脳内情報処理の実行部隊）である AMPA 受容体を生きたヒトの脳で可視化可能な PET プローブを世界で初めて開発し（10）、この AMPA-PET 技術を用いて「双極症（うつ／躁それぞれ）の重症度と AMPA 受容体密度変化が相関する脳領域」を見出している（11）。本研究期間中、躁状態のヒト患者脳を模倣する形で小脳の AMPA 受容体を減少（ノックダウン）

させた新規双極症モデルマウスが、様々な躁様行動に加えてヒト患者（躁状態）と類似した概日リズム障害（活動時間帯の有意な増加、活動の断片化）を示すことを明らかにした。逆に抑うつ状態のヒト患者を模倣（小脳虫部を薬理遺伝学的に活性化）したマウスでは、強制水泳試験や尾懸垂試験における無動時間の増加等のうつ様行動を示した。これらモデルマウスの躁様行動／うつ様行動は、双極症の代表的な治療薬であるリチウムの経口投与により、いずれも改善した。すなわち、本モデルマウスは理想的な精神疾患モデル動物に求められている 3 つの妥当性（構成妥当性 [ヒト臨床情報に基づく AMPA 受容体密度の変化]、表面妥当性 [ヒト患者との行動・病態の類似性]、予測妥当性 [ヒトで効果が認められている治療法がモデル動物にも効果を示し、新規化合物等の臨床効果の予測が期待できること]）を高いレベルで満たしていることが確認された。さらに、活性化させることにより顕著な躁様行動を誘起する神経回路（深部小脳核 [DCN]-腹側被蓋野 [VTA] 経路）も同定した（未発表）。VTA では、時計遺伝子 *Clock* の変異をもつ別の躁モデルにおいてドーパミン細胞の発火頻度上昇が報告されている（12）。我々の躁モデルが示した概日リズム障害との関連は興味深く、将来的に mini-scope による解析対象となり得るものである。

・老齢 C57BL/6J マウスの概日輪回し活動リズムに対するエルゴチオネインの影響

エルゴチオネイン(ergothioneine, EGT)は、キノコ類に豊富に含まれる天然アミノ酸であり、強力な抗酸化作用を有することが知られている（13）。さらに、EGT は社会的ストレスによる睡眠障害に対して改善効果を示すことも報告されている（14）。しかし、これまで EGT が概日リズムに与える影響についての研究は存在せず、本研究ではこの点に着目して検討を行った。本研究では、7 週齢の雄性マウスに対し、18 カ月齢まで EGT を飲水中に添加して投与した。投与量は、低用量群で 5 mg/kg/day、高用量群で 20 mg/kg/day と設定した。18 カ月齢時において、明暗条件および恒常暗条件下での回転輪活動を記録し、概日活動リズムを解析した。先行研究により、老齢マウスでは活動量の低下や活動の断片化、さらには恒常暗条件下での概日リズム周期の延長が観察されることが報告されている（2）。本研究の結果、EGT 投与は概日リズムの周期や活動期の長さには明確な影響を及ぼさなかったが、明暗条件および恒常暗条件下において活動量を有意に増加させる効果が認められた。EGT は、 NAD^+ の産生を介して、時計遺伝子である *Per2* の発現を促進する可能性が示唆されている。 NAD^+ は加齢に伴い減少することが知られており、EGT が NAD^+ 濃度を回復させることで、老齢マウスの活動量増加に寄与している可能性が考えられる。今後は、培養細胞を用いた実験により、EGT の作用メカニズムの詳細な解明を進める予定である。

引用文献

1. Motohashi H*, Tahara Y*, ...(+16 人), and Shibata S, Circadian clock disruption in mice with adenine-induced tubulointerstitial nephropathy, *Kidney International*, 2020, 97:728-740 (*Equal contribution).
2. Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, Kudo T, Cutler T, Colwell CS, Block GD. Age-related decline in circadian output. *J Neurosci*. 2011 Jul 13;31(28):10201-5.
3. Nakamura TJ, Nakamura W, Tokuda IT, Ishikawa T, Kudo T, Colwell CS, Block GD. Age-Related Changes in the Circadian System Unmasked by Constant Conditions. *eNeuro*. 2015 Sep 22;2(4):ENEURO.0064-15.2015.
4. Kuljis D, Kudo T, Tahara Y, Ghiani CA, Colwell CS. Pathophysiology in the suprachiasmatic nucleus in mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci Res*. 2018 Dec;96(12):1862-1875.
5. Tahara Y, Qian J, Oike H, Escobar C. Editorial: The present and future of chrononutrition studies. *Front Nutr*. 2023 Apr 3;10:1183320.
6. Myung J, Nakamura TJ, Jones JR, Silver R, Ono D. Editorial: Development of Circadian Clock Functions. *Front Neurosci*. 2021 Aug 9;15:735007.
7. Myung J, Silver R, Jones JR, Nakamura TJ, Ono D. Editorial: Development of circadian clock functions, volume II. *Front Neurosci*. 2024 Jul 16;18:1453328.
8. Miyazaki S, Tahara Y, Colwell CS, Block GD, Nakamura W, Nakamura TJ. Chronic methamphetamine uncovers a circadian rhythm in multiple-unit neural activity in the dorsal striatum which is independent of the suprachiasmatic nucleus. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2021 Jun 25;11:100070.
9. Tahara Y, Ding J, Ito A, Shibata S. Sweetened caffeine drinking revealed behavioral rhythm independent of the central circadian clock in male mice. *NPJ Sci Food*. 2024 Aug 19;8(1):51.
10. Miyazaki T, Nakajima W, Hatano M, Shibata Y, Kuroki Y, Arisawa T, Serizawa A, Sano A, Kogami S, Yamanoue T, Kimura K, Hirata Y, Takada Y, Ishiwata Y, Sonoda M, Tokunaga M, Seki C, Nagai Y, Minamimoto T, Kawamura K, M.R. Zhang, Ikegaya N, Iwasaki M, Kunii N, Kimura Y, Yamashita F, Taguri M, Mimura M, Yuzaki M, Kato H,

- Higuchi M, Uchida H, Takahashi T. Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography. *Nature Medicine*. 26,281-288, 2020.
11. Hatano M, Nakajima W, Tani H, Uchida H, Miyazaki T, Arisawa T, Takada Y, Tsugawa S, Sano A, Nakano K, Eiro T, Abe H, Suda A, Asami T, Hishimoto A, Nagai N, Koizumi T, Nakajima S, Kurokawa S, Ohtani Y, Takahashi K, Kikuchi Y, Yatomi T, Honda S, Jinzaki M, Hirano Y, Mitoma R, Tamura S, Baba S, Togao O, Kosaka H, Okazawa H, Kimura Y, Mimura M & Takahashi T. Characterization of patients with major psychiatric disorders with AMPA receptor positron emission tomography. *Molecular Psychiatry*. OCT 15, 2024.
 12. Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, Chakravarty S, Peevey J, Oehrlein N, Birnbaum S, Vitaterna MH, Orsulak P, Takahashi JS, Nestler EJ, Carlezon WA Jr, McClung CA. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Apr 10;104(15):6406-11.
 13. Franzoni F, Colognato R, Galetta F, Laurenza I, Barsotti M, Di Stefano R, Bocchetti R, Regoli F, Carpi A, Balbarini A, Migliore L, Santoro G. An in vitro study on the free radical scavenging capacity of ergothioneine: comparison with reduced glutathione, uric acid and Trolox. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 60, 2006, pp. 453–457
 14. Matsuda Y, Ozawa N, Shinozaki T, Wakabayashi KI, Suzuki K, Kawano Y, Ohtsu I, Tatebayashi Y. Ergothioneine, a metabolite of the gut bacterium *Lactobacillus reuteri*, protects against stress-induced sleep disturbances. *Translational Psychiatry* 2020 May 28;10(1):170. doi: 10.1038/s41398-020-0855-1.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Namie Tomoko, Kotaka Tsugumi, Watanabe Kazuto, Takasu Nana N., Nakamura Wataru, Nakamura Takahiro J.	4. 巻 23
2. 論文標題 Menstrual variations of sleep/wake rhythms in healthy women	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Sleep and Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 5~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s41105-024-00543-y	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 Myung Jihwan, Silver Rae, Jones Jeff R., Nakamura Takahiro J., Ono Daisuke	4. 巻 18
2. 論文標題 Editorial: Development of circadian clock functions, volume II	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1453328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2024.1453328	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 Tominaga Takeichiro, Ikukawa Takatsugu, Furushima Daisuke, Nakamura Takahiro J., Yamada Hiroshi	4. 巻 47
2. 論文標題 An Exploratory Randomized Controlled Study to Investigate Concentration-Dependence of Green Tea Catechin Gargling on Acute Upper Respiratory Tract Infections	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1331~1337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b24-00113	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 Oka Satoshi, Ogawa Akitoshi, Osada Takahiro, Tanaka Masaki, Nakajima Koji, Kamagata Koji, Aoki Shigeki, Oshima Yasushi, Tanaka Sakae, Kirino Eiji, Nakamura Takahiro J., Konishi Seiki	4. 巻 44
2. 論文標題 Diurnal variation of brain activity in the human suprachiasmatic nucleus	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 e1730232024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1730-23.2024	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 Uramaru Koichi, Abe Hiroki, Nakajima Waki, Ota Wataru, Suzuki Michiaki, Yokoyama Osamu, Yamamoto Tetsuya, Nishimura Yukio, Takahashi Takuya	4. 巻 7
2. 論文標題 Edonepic maleate enhances functional recovery from spinal cord injury with cortical reorganization in non-human primates	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 fcf036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/braincomms/fcaf036	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 Katsuno Yuki, Jitsuki Susumu, Ota Wataru, Yamanoue Tomomi, Abe Hiroki, Takahashi Takuya	4. 巻 18
2. 論文標題 Edonepic maleate prevents epileptic seizure during recovery from brain damage by balancing excitatory and inhibitory inputs	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 1492043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2024.1492043	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 Nambo Masakazu, . . . Ota Wataru, Furukawa Yuko, Nakayama Tomoya, Kobayashi Misato, Horio Fumihiko, Sato Ayato, Crudden Cathleen M., Yoshimura Takashi	4. 巻 4
2. 論文標題 Synthesis and preclinical testing of a selective beta-subtype agonist of thyroid hormone receptor ZTA-261	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Communications Medicine	6. 最初と最後の頁 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43856-024-00574-z	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 Tahara Yu, Ding Jingwei, Ito Akito, Shibata Shigenobu	4. 巻 8
2. 論文標題 Sweetened caffeine drinking revealed behavioral rhythm independent of the central circadian clock in male mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 npj Science of Food	6. 最初と最後の頁 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41538-024-00295-6	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 Ryan Conn, Tahara Yu, Haraguchi Atsushi, Lu Yuanyuan, Shibata Shigenobu	4. 巻 16
2. 論文標題 Nobiletin Stimulates Adrenal Hormones and Modulates the Circadian Clock in Mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1491 ~ 1491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu16101491	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 SHIGA Kazuto, HARAGUCHI Atsushi, SASAKI Hiroyuki, TAHARA Yu, ORIHARA Kanami, SHIBATA Shigenobu	4. 巻 42
2. 論文標題 Effect of circadian clock and claudin regulations on inulin-induced calcium absorption in the mouse intestinal tract	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioscience of Microbiota, Food and Health	6. 最初と最後の頁 114 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12938/bmfh.2022-029	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 Nakamura TJ, Takasu NN, Cornelissen G, Otsuka K, Nakamura W	4. 巻 23
2. 論文標題 The Interplay Between Female Reproductive Function and the Circadian System, Chronobiology and Chronomedicine: From Molecular and Cellular Mechanisms to Whole Body Interdigitating Networks	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 397-427
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 該当する

1. 著者名 Tahara Y and Shibata S	4. 巻 23
2. 論文標題 Synchronizers of Circadian Rhythms, "Chronobiology and Chronomedicine: From molecular and cellular mechanisms to whole body: interdigitating networks"	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 40-70
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 Miyazaki Shota, Nakamura Wataru, Nakamura Takahiro J.	4. 巻 18
2. 論文標題 Age-Related Decline in the Central Circadian Clock	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Healthy Ageing and Longevity book series	6. 最初と最後の頁 95 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-031-22468-3_4	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 Oka Satoshi, Ogawa Akitoshi, Osada Takahiro, Tanaka Masaki, Nakajima Koji, Kamagata Koji, Aoki Shigeki, Oshima Yasushi, Tanaka Sakae, Kirino Eiji, Nakamura Takahiro J., Konishi Seiki	4. 巻 44
2. 論文標題 Diurnal variation of brain activity in the human suprachiasmatic nucleus	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 e1730232024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1730-23.2024	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 Tsunoo Yusuke, Peng Yubo, Horike Shin-ichi, Wang Mohan, Matsui Ayako, Yamagata Kanato, Sugiyama Mizuki, Nakamura Takahiro J., Daikoku Takiko, Maejima Takashi, Mieda Michihiro	4. 巻 21
2. 論文標題 In vivo recording of suprachiasmatic nucleus dynamics reveals a dominant role of arginine vasopressin neurons in circadian pacesetting	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 e3002281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3002281	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 Nakamura Takahiro J., Takasu Nana N., Sakazume Sayuri, Matsumoto Yu, Kawano Natsuko, Pendergast Julie S., Yamazaki Shin, Nakamura Wataru	4. 巻 9
2. 論文標題 Long days restore regular estrous cyclicity in mice lacking circadian rhythms	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e16970 ~ e16970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2023.e16970	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 Shirakawa Yukie, Ohno Sachi N., Yamagata Kanae A., Kuramoto Eriko, Oda Yoshiaki, Nakamura Takahiro J., Nakamura Wataru, Sugimura Mitsutaka	4. 巻 17
2. 論文標題 Circadian rhythm of PERIOD2::LUCIFERASE expression in the trigeminal ganglion of mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1142785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2023.1142785	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 SHIGA Kazuto, HARAGUCHI Atsushi, SASAKI Hiroyuki, TAHARA Yu, ORIHARA Kanami, SHIBATA Shigenobu	4. 巻 42
2. 論文標題 Effect of circadian clock and claudin regulations on inulin-induced calcium absorption in the mouse intestinal tract	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioscience of Microbiota, Food and Health	6. 最初と最後の頁 114 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12938/bmfh.2022-029	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 Haraguchi Atsushi, Saito Keisuke, Tahara Yu, Shibata Shigenobu	4. 巻 60
2. 論文標題 Polygalae Radix shortens the circadian period through activation of the CaMKII pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Biology	6. 最初と最後の頁 690 ~ 699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13880209.2022.2048863	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 Tahara Yu, Qian Jingyi, Oike Hideaki, Escobar Carolina	4. 巻 10
2. 論文標題 Editorial: The present and future of chrono-nutrition studies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 2165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2023.1183320	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 Sugiyama Mizuki、Nishijima Ichiko、Nakamura Wataru、Nakamura Takahiro J.	4. 巻 772
2. 論文標題 Secretin receptor-deficient mice exhibit robust food anticipatory activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136462 ~ 136462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2022.136462	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 Haraguchi Atsushi、Du Yao、Shiraishi Rena、Takahashi Yuki、Nakamura Takahiro J.、Shibata Shigenobu	4. 巻 20
2. 論文標題 Oak extracts modulate circadian rhythms of clock gene expression in vitro and wheel-running activity in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sleep and Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 255 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s41105-021-00365-2	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 Miyazaki S、Tahara Y、Colwell CS、Block GD、Nakamura W、Nakamura TJ	4. 巻 11
2. 論文標題 Chronic methamphetamine uncovers a circadian rhythm in multiple-unit neural activity in the dorsal striatum which is independent of the suprachiasmatic nucleus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms	6. 最初と最後の頁 100070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbscr.2021.100070	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 Niino A、Ohno SN、Yamagata KA、Yamagata K、Tomita K、Kuramoto E、Oda Y、Nakamura TJ、Nakamura W、Sugimura M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Diurnal Variation in Trigeminal Pain Sensitivity in Mice .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Neurosci.	6. 最初と最後の頁 703440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.703440	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 Vu CHV, Kawashima M, Nakamura W, Nakamura TJ, Tsubota K.	4. 巻 206
2. 論文標題 Circadian clock regulates tear secretion in the lacrimal gland .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exp Eye Res.	6. 最初と最後の頁 108524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2021.108524	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 Maejima T, Tsuno Y, Miyazaki S, Tsuneoka Y, Hasegawa E, Islam MT, Enoki R, Nakamura TJ, Mieda M.	4. 巻 118
2. 論文標題 GABA from vasopressin neurons regulates the time at which suprachiasmatic nucleus molecular clocks enable circadian behavior.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 e2010168118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2010168118	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 Myung J, Nakamura TJ, Jones JR, Silver R, Ono D.	4. 巻 15
2. 論文標題 Editorial: Development of Circadian Clock Functions .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Neurosci.	6. 最初と最後の頁 735007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.735007	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 Haraguchi Atsushi, Nishimura Yutaro, Fukuzawa Miyabi, Kikuchi Yosuke, Tahara Yu, Shibata Shigenobu	4. 巻 38
2. 論文標題 Use of a social jetlag-mimicking mouse model to determine the effects of a two-day delayed light- and/or feeding-shift on central and peripheral clock rhythms plus cognitive functioning	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chronobiology International	6. 最初と最後の頁 426 ~ 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07420528.2020.1858850	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 Michel Stephan, Nakamura Takahiro J., Meijer Johanna H., Colwell Christopher S.	4. 巻 2130
2. 論文標題 Electrophysiological Approaches to Studying the Suprachiasmatic Nucleus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 303 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0381-9_23	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 Maejima Takashi, Tsuno Yusuke, Miyazaki Shota, Tsuneoka Yousuke, Hasegawa Emi, Islam Md Tarikul, Enoki Ryosuke, Nakamura Takahiro J., Mieda Michihiro	4. 巻 118
2. 論文標題 GABA from vasopressin neurons regulates the time at which suprachiasmatic nucleus molecular clocks enable circadian behavior	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2010168118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2010168118	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19件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Takahiro J. Nakamura
2. 発表標題 The role of circadian outputs from the suprachiasmatic nucleus in female reproduction.
3. 学会等名 8th Asian Forum on Chronobiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2025年

1. 発表者名 Takahiro J. Nakamura
2. 発表標題 Identification of the diffusible output factor from the suprachiasmatic nucleus in mice.
3. 学会等名 Northwest A&F University China-Japan chronobiology symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Takahiro J. Nakamura, Shota Miyazaki, Kazuto Watanabe, Shuto Mizuta, Wataru Nakamura, Daisuke Ono
2. 発表標題 Identification of the diffusible output factor from the suprachiasmatic nucleus in mice.
3. 学会等名 SSBR2024 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Wataru Ota, Tomomi Yamanoue, Takuya Takahashi
2. 発表標題 Therapeutic effects of mood stabilizer (lithium) treatment in a mouse model of bipolar disorder with altered cerebellar synapses
3. 学会等名 NEURO2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Wataru Ota, Takuya Takahashi
2. 発表標題 Reduced AMPA receptors in the cerebellum induces bipolar mania via the ventral tegmental area
3. 学会等名 The 35th World Congress Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP 2024) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yu Tahara
2. 発表標題 Chrononutrition and Sleep
3. 学会等名 East Asia Sleep Forum in Kitakyushu (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yu Tahara
2. 発表標題 Chrononutrition by translational and reverse-translational approach
3. 学会等名 Asia Forum on Chronobiology 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Wataru Ota, Takuya Takahashi
2. 発表標題 Lithium treatment rescued mania-like behavior in a synaptically modified mouse model of bipolar disorder
3. 学会等名 第 101 回 日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 太田 航, 山ノ上 友美, 佐野 亜加根, 高橋 琢哉
2. 発表標題 概日リズム変容を伴う新規双極性障害(躁状態)モデルマウス
3. 学会等名 日本睡眠学会第45回定期学術集会・第30回日本時間生物学会学術大会 合同大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Wataru Ota, Takuya Takahashi
2. 発表標題 Downregulation of AMPA receptors in the cerebellum induces manic state in bipolar disorder via activation of the ventral tegmental area (VTA)
3. 学会等名 学術変革領域研究 (A) 臨界期生物学 (iPlasticity) 夏の領域班会議 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 太田 航, 山ノ上 友美, 高橋 琢哉
2. 発表標題 マウスの深部小脳核 (DCN) - 中脳腹側被蓋野 (VTA) 経路の活性化は躁様行動を引き起こす
3. 学会等名 第46回 日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakamura TJ, Sugiyama M, Chen J, Mieda M, Watanabe K, Nakamura W
2. 発表標題 The central circadian regulation of female reproductive functions
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yu Tahara
2. 発表標題 Food-log app-based chrono-nutritional survey and intervention reveal effective information on weight loss and sleep
3. 学会等名 Nutrition Society of Malaysia (NSM) conference 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田原優
2. 発表標題 体内金属と時間栄養
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田原優
2. 発表標題 時間栄養学
3. 学会等名 第42回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹松遼人、田原優、伊藤章人、柴田重信
2. 発表標題 不規則な生活下におけるマウスの睡眠脳波解析
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ライオン弧音、田原優、原口敦嗣、上原佑樹、對馬千沙都、二階堂隆人、柴田重信
2. 発表標題 ノビレチンの概日時計に及ぼす影響の摂取時刻依存性
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤章人、田原優、竹松遼人、高口信二、柴田重信
2. 発表標題 不規則な生活がマウスの概日時計と免疫機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎翔太、中村渉、中村孝博
2. 発表標題 概日リズムに駆動する液性出力候補因子BDNFの評価
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田原 優（編著）、柴田 重信（監修）、大池 秀明（著）、楠瀬 直喜（著）、駒田 陽子（著）、中村 孝博（著）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 杏林書院	5. 総ページ数 180
3. 書名 Q & Aですらすらわかる体内時計応用法 リズム研究をどう社会に応用するか	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>Yu Tahara HP https://www.yutahara.com/ Nakamura lab HP http://www.isc.meiji.ac.jp/~chrono/</p>
--

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・専任教授 (32682)	

6. 研究組織（つづき）

	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	原口 敦嗣 (Haraguchi Atsushi) (80834671)	早稲田大学・理工学術院・講師（任期待） (32689)	現在は、日清食品株式会社の研究員。
研究分担者	太田 航 (Ota Wataru) (80866541)	横浜市立大学・医学部・助教 (22701)	

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