

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H04651

研究課題名(和文) ミトコンドリアを介した体内時計ニューロンの制御メカニズム

研究課題名(英文) Regulatory mechanisms of cellular circadian clock via mitochondria

研究代表者

池田 真行 (IKEDA, MASAYUKI)

富山大学・大学本部・理事・副学長

研究者番号：10288053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：体内時計は時計遺伝子産物の間相互作用や、転写制御により説明されてきた。この研究では、ミトコンドリアに存在する陽イオン交換体(LETM1)が、ハエのペースメーカーニューロンでは細胞質H⁺リズムを形成し、ラットのペースメーカーニューロンでは細胞質Ca²⁺濃度リズムを形成することを明らかにした。これらの概日イオン濃度変動は、神経生理学的な出力リズムを形成する上で重要である。さらに本研究では、LETM1ノックダウンにより、時計遺伝子の転写翻訳リズムが遅延したり、抑制されることを明らかにした。これらの結果は、代謝に並行するLETM1を介したイオン輸送が、時計コア振動を安定化させていることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体内時計発振は、時計遺伝子産物の相互作用や転写制御により説明されてきた。また近年では、代謝振動が組み合わせられてリズムを形成することが明らかにされている。本研究ではミトコンドリア内膜に存在するLETM1を介したCa⁺/H⁺の交換に概日リズムが存在することや、これらのイオン濃度リズムが時計遺伝子転写翻訳リズムや行動リズム形成に重要であること(イオンによるフィードバック)を明らかにした。これまで、哺乳類のペースメーカーニューロンでは概日Ca²⁺濃度リズムが存在することは知られていたが、ハエでは、Ca²⁺濃度に代わりH⁺濃度がリズムを刻んでいることを、初めて明らかにした点も大きな学術的な成果といえる。

研究成果の概要(英文)：To anticipate daily energy demands, cellular metabolic pathways are closely associated with circadian clock mechanisms. Molecule to molecule interactions and enzymatic phosphorylation intermediate molecular clock movements and metabolisms whereas related ionic movements were not well characterized. Here we find that mitochondrial cation antiporter (LETM1) drives circadian cytosolic H⁺ rhythms in Drosophila lateral neurons and cytosolic Ca²⁺ rhythms in rat suprachiasmatic nucleus neurons. These ionic oscillations may drive neurophysiological output rhythms in circadian pacemaker neurons. Moreover, knockdown of LETM1 prolonged or damped clock gene transcriptional and translational rhythms in circadian pacemaker neurons. Therefore, circadian ionic rhythms caused in parallel with metabolic activities via LETM1 could be a feedback signal to stabilize core clock oscillations, which strengthen neural pacemaker functions.

研究分野：分子神経生理学

キーワード：体内時計 細胞内カルシウム 細胞内プロトン 視交叉上核 外側ニューロン 概日ペースメーカー行動リズム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

地球の自転周期で変動する数多くの生命現象は、体内に存在する自律的な振動機構(体内時計)により調節されている。これまでの研究により、真核生物では、ほぼ例外なく細胞内に何らかの体内時計機構が組み込まれていることがわかっている。また、約1日の周期で転写・翻訳が繰り返される「時計遺伝子」が、細胞レベルの体内時計制御機構の中核を担うことが示唆されている。一方、近年、細胞核の無いヒト赤血球においても、ペルオキシレドキシンの酸化還元レベルに、明瞭な概日リズムが存在することが報告されるなど、これまでに説明されてきた「時計遺伝子産物間の相互作用(Protein-Protein インターアクション)や、遺伝子産物による転写・翻訳フィードバック制御」のみで細胞時計の振動メカニズムを説明し難いこともわかってきている。

動物の体内時計システムを考えた場合、ほぼ全身に発現する時計遺伝子の存在を根拠に、末梢時計というコンセプトが形成された。しかし、脳に存在する中枢ペースメーカーニューロンを破壊すれば、全身の統合的なリズムは消失するため、最も重要な時計の仕組みはこれらのニューロンに内在されているか、あるいは、その出力経路にあると考えるのが妥当であろう。これまでの膨大な生理学実験結果に基づき、哺乳動物では、視床下部視交叉上核(SCN)ニューロンが、キイロショウジョウバエの場合、側方ニューロン(LNs)が体内時計の中枢ペースメーカーであることがわかっている。では、これら時計ニューロンに固有の細胞内振動機構とは何であろうか？

われわれのグループは2003年に、SCNのスライス培養にCa²⁺感受性蛍光タンパク質(Yellow Cameleon;YC2.1)遺伝子を導入し、このシグナルを顕微鏡上で長期安定測定する手法を開発し、個々のSCNニューロンの細胞内Ca²⁺濃度に、概日リズムが見られることを世界に先駆けて報告している。また、この概日Ca²⁺濃度リズムは、活動電位や電位依存性Ca²⁺チャネルを遮蔽した後も持続する内在性の(恐らくはcADPリボース感受性小胞体Ca²⁺放出)振動であることを報告している。時計遺伝子*Bmal1*のドミナントネガティブ体強制発現やRNA干渉により、SCNニューロンの概日Ca²⁺濃度リズムが消失すること(Ikeda & Ikeda, *J Neurosci* 2014)から、*Bmal1*の影響下(核支配)にある細胞内Ca²⁺濃度調節機構が、このリズム発振に不可欠であると考えられる。

SCNニューロンにおける概日Ca²⁺濃度リズムを*Neuron*誌(Ikeda, et al, 2003)に報告した当初は、植物細胞においても同様の概日Ca²⁺濃度リズムが報告されていたため、このリズムが種間や細胞種を超えて普遍的な現象であると考えられた。しかし、この10年間のわれわれの研究により、少なくとも動物細胞においては、成熟SCN細胞の他に同様の概日Ca²⁺濃度リズムは存在しないことが明らかになってきた。つまり、SCNプロジェニター細胞にYellow Cameleonを発現させた細胞株(SCN2.2YC)では、時計遺伝子*Per1*の転写リズムが確認されるが、概日Ca²⁺濃度リズムは存在しなかった(Takeuchi et al. *Sci Rep* 2014)。また、ショウジョウバエの前胸腺細胞においても、SCNニューロンと同じレベルの概日Ca²⁺濃度リズムは存在せず、時計遺伝子発現リズムのみが観察された(Morioka, Matsumoto & Ikeda, *Nature Communications* 2012)。さらに、時計遺伝子*Bmal1*のレポーターが組み込まれたヒト網膜色素上皮由来の細胞株(hRPE)に、Yellow Cameleonを加えて安定発現させた細胞株を作成し、細胞リズムを解析したところ、*Bmal1*発現リズムは観察されたものの、大きな概日Ca²⁺濃度リズムは観察されなかった。現在のところ、概日ペースメーカーニューロンに固有の振動メカニズムはわかっておらず、この概日Ca²⁺濃度リズムはそのメカニズムの解明にとって糸口となる可能性が高いと考えられた。

2. 研究の目的

こうしたことから、本研究ではまずキイロショウジョウバエLNsのイオン濃度リズム解析を試みた。YC2.1発現システムを用いた予備実験で、キイロショウジョウバエLNsでは、細胞質Ca²⁺濃

度の概日変動が小さく、少なくとも SCN ニューロンと同じレベルの概日 Ca^{2+} 濃度変動は検出されないことが明らかとなった。一方で、蛍光タンパク質の輝度変化により、細胞質 H^+ 濃度に概日リズム(周期的な酸性化)が推定された。そこで、本研究ではレシオメトリックな H^+ センサー(deGFP4)を発現するキイロショウジョウバエの作出を行い、これを用いて概日リズムを解析することを目指した。また、予備実験により、 H^+ リズムの発生源を推定するために、さまざまな H^+ トランスポーターのノックダウンシステムを作成し、これらの行動リズム解析を行い、ミトコンドリア LETM1 (leucine zipper-EF-hand containing transmembrane protein 1) RNAi システムにおいて、自由継続リズムが長周期化することを突き止めていた。さらに、上記の研究背景に加えて、パーゼル大学の研究グループを中心に、線維芽細胞のミトコンドリア形状が、約 24 時間の周期性をもって、顆粒状からチューブ状へと変化することや、このミトコンドリアの形状に見られる概日リズムと ATP 産生の概日リズムが、共に DRP1 (Dynamin-related protein 1) に依存して形成されていることが報告されるなど (Schmitt et al, *Cell Metab* 2018)、細胞レベルの概日リズム形成にミトコンドリアが強く関与する可能性が考えられた。こうした経緯から、本研究では、時計ニューロンのイオンリズム形成におけるミトコンドリアの機能解明を目指した。また、LNs における核内 PERIOD/TIMLESS 発現を解析し、LETM1 ノックダウンが核内時計タンパク質の発現に及ぼす影響を解析することとした。さらに、hRPE 細胞やラット SCN ニューロンにおける LETM1 ノックダウン解析を行い、哺乳動物の時計細胞におけるミトコンドリアの機能解析も試みることにした。

3 . 研究の方法

本研究では、下記の実験 1 - 5 を行うことで、体内時計におけるミトコンドリアの役割を、特に LETM1 の役割に注目して解析を進めた。

(1) レシオメトリック蛍光 pH センサー-deGFP4 を LNs 特異的に発現するトランスジェニックバエを作出し、前蛹の中樞神経系の組織培養を作成し、LNs における細胞質 pH イメージングを行った。実験には、deGFP4 発現系統 (*Pdf-gal4; UAS-deGFP4*) と、LNs 特異的に LETM1 をノックダウンすると同時に deGFP4 を発現させた系統 (*Pdf-gal4; UAS-deGFP4; UAS-Letm1^{RNAi}*) を用いた。プロトン特異的イオノフォアであるカルボニルシアニド-m-クロロフェニルヒドラゾン(CCCP)による人為的な酸性化の大きさを指標に、定常状態における細胞質 pH の概日リズムを解析した。

(2) LNs 特異的 GFP 発現系統 (*Pdf-GAL4-pl2c*) と、追加的に LNs 特異的に LETM1 をノックダウンした系統 (*Pdf-GAL4-pl2c; UAS-Letm1^{RNAi}*) の成虫脳を、恒暗条件での飼育 4 日目の異なる時刻 (4 時間毎) に解剖し、抗 PERIOD 抗体および抗 TIMELESS 抗体を用いて二重免疫染色を施した。共焦点レーザー顕微鏡を用いて各染色画像を取得し、LNs の核領域における平均蛍光輝度を、画像解析ソフトを用いて解析した。

(3) スライス培養したラット SCN に対して、遺伝子銃を用いて YC3.6、Letm1 shRNA および Bmal1-luciferase 遺伝子を導入し、細胞質 Ca^{2+} 濃度や Bmal1 転写活性にみられる概日リズムを解析した。なおルシフェラーゼ発光を画像解析するため、暗箱内に顕微鏡および超高感度冷却 EM-CCD を設置し解析に用いた。

(4) ミトコンドリアへの Ca^{2+} 取り込みを正確に評価するために、本研究ではケージド Ca^{2+} (NP-EGTA-AM) を細胞にロードし、細胞質においてこれを光分解 (フォトリシス) させることで人為

的に細胞質 Ca^{2+} 濃度を上昇させ、その結果として生ずるミトコンドリア内の Ca^{2+} 応答を評価した。なお、実験には hRPE 細胞と、ラット SCN スライスを用いた。ミトコンドリア内の Ca^{2+} 濃度は Rhod-2 蛍光 Ca^{2+} インジケーターの染色により評価した。

(5) 磁気ビーズを用いたミトコンドリア単離キットを用いて、hRPE 細胞からミトコンドリアを単離し、これを滴定型マイクロカロリメーター (VP-ITC) チャンバーにセットした。単離後 12 h - 84 h の範囲で、ピルビン酸の滴定を行い、それによって生ずる熱産生に概日リズムが存在するのかを評価した。

4 . 研究成果

本研究では、上記の 1 - 5 を通して数多くの研究成果を得た。

実験 1 においては、CCCP 投与により誘発される細胞内酸性化の大きさを指標に、LNs の細胞質における明瞭な概日 H^+ 濃度リズムの存在を明らかにした。また、Letm1 のノックダウンにより、このリズムが消失することも明らかになった (図 1)

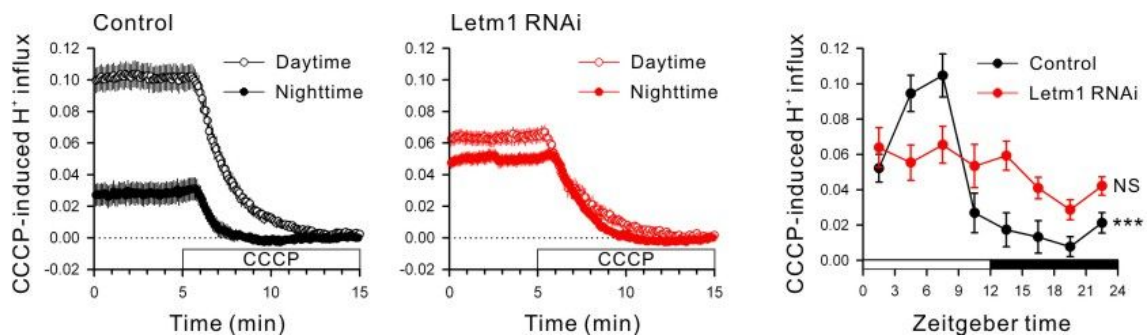


図 1 . deGFP 蛍光比測定による LNs 細胞質 H^+ 濃度解析 . コントロール (左) では、昼間の CCCP 投与で大きな酸性化が引き起こされることがわかる。これは定常状態の LNs 細胞質 H^+ 濃度が夜間に比べてアルカリに傾いていることを示している。同様の実験を LNs 特異的 LETM1 ノックダウンシステムで行った結果 (中央)、昼夜差がほとんど検出できないことが明らかになった。右の図には、LNs における CCCP 誘発性プロトン流入 (細胞内酸性化) の振幅を 3 時間毎に解析した結果を示した。

実験 2 においては、ショウジョウバエ LNs の核内 PERIOD タンパク質発現リズムや TIMLESS タンパク質の発現リズムが Letm1 ノックダウンにより長周期化することが明らかになった。この変化は Letm1 ノックダウンによる概日行動リズムの長周期化と矛盾しない結果である。

実験 3 においては、ラット SCN ニューロン細胞質において観察される概日 Ca^{2+} 濃度リズムが、Letm1 ノックダウンにより徐々に減衰することが観察された (図 2)。さらに、Bmal1 転写活性リズムは、Letm1 ノックダウンにより振幅が半分以下に抑制されることも明らかとなった (図 2)。

実験 4 においては、hRPE 細胞とラット SCN ニューロンのそれぞれにおいて、ミトコンドリア Ca^{2+} 取り込みの大きさに概日リズムが観察された。取り込みのピークは明期後半 (ZT8 時) であり、これは細胞質 Ca^{2+} リズムにおいて Ca^{2+} 濃度の減少期と一致していた。hRPE 細胞の Letm1 shRNA 安定発現株において同様の評価を行ったところ、ミトコンドリア Ca^{2+} 取り込みの減少と、細胞質 Ca^{2+} 濃度上昇の増大が観察された。

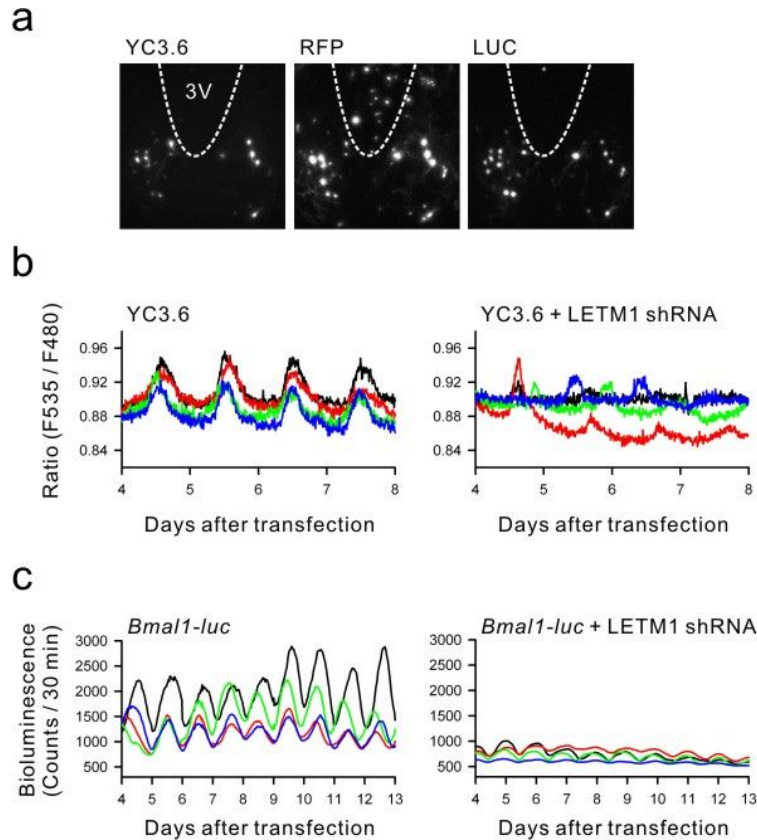


図2 . ラット SCN スライス培養における細胞質 Ca^{2+} 濃度リズムと時計遺伝子 (*Bmal1*) 転写リズムの解析 . (a)カルシウムセンサー (YC3.6) の蛍光、*Letm1* shRNA の発現マーカーとしての赤色蛍光タンパク質 (RFP) 蛍光、および *Bmal1* ルシフェラーゼ発光像を示した . (b) SCN ニューロンにおける細胞質 Ca^{2+} 濃度にみられる概日リズムは *Letm1* ノックダウンにより徐々に減衰した . (c)*Letm1* ノックダウンにより *Bmal1* 転写リズムは強く抑制された .

実験5においては、ピルビン酸滴下時のミトコンドリアの熱量産生を、単離条件で82時間におよび測定を行ったが、概日リズムは検出されなかった。

以上の結果は、キイロショウジョウバエ LNs においては、(i)概日 Ca^{2+} 濃度リズムの代わりに H^+ 濃度リズムが観察されること、(ii)そのリズムは *Letm1* を介して引き起こされることを示唆している。さらに、本研究により(iii)LNs における *Letm1* ノックダウンは、時計遺伝子産物 PERIOD/TIMLESS の核内発現リズムを遅延させることも明らかとなった。また、ラット SCN ニューロンにおいては、(i)細胞質 Ca^{2+} 濃度に見られる概日リズムは *Letm1* に依存していることや、(ii)*Letm1* はミトコンドリアへの Ca^{2+} 取り込みを制御していることが明らかとなった。さらに、(iii)時計遺伝子 *Bmal1* の転写リズムは、*Letm1* の発現に大きく依存していることも明らかになった。LETM1 は、キイロショウジョウバエでは H^+/K^+ 交換輸送体として働き、哺乳動物では $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ 交換輸送体として働くことが知られているので、LETM1 を介して概日振動するイオンの種類は、生物種によって異なる可能性が高い。いずれにせよ、これらのミトコンドリア代謝と連動する細胞質イオン濃度リズムは、活動電位発火頻度調節などを通して、神経生理学的なリズム出力に直結するものと思われる。また、細胞質における概日イオン濃度リズムは、フィードバックして時計遺伝子の振動を制御し、体内時計ペースメーカーの振動を安定化させている可能性が高い。これらの結果は、LNs や SCN ニューロンにおいては、時計遺伝子転写翻訳フィードバックリズムや代謝リズムの他に、イオン濃度リズムが複合的に組み合わせることで、体内時計中枢ペースメーカーに固有の強い振動体を形成していることを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Koizumi H, Mohammad S, Ozaki T, Muto K, Matsuba N, Kim J, Pan W, Morioka E, Mochizuki T, & Ikeda M	4. 巻 -
2. 論文標題 Intracellular interplay between cholecystokinin and leptin signalling for satiety control in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 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 望月貴年、池田真行	4. 巻 14
2. 論文標題 時計遺伝子と睡眠覚醒	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 睡眠医療	6. 最初と最後の頁 73-78
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 Oshima T, Niwa Y, Kuwata K, Srivastava A, Hyoda T, Tsuchiya Y, Kumagai M, Tsuyuguchi M, Tamaru T, Sugiyama A, Ono N, Zolboot N, Aikawa Y, Oishi S, Nonami A, Arai F, Hagihara S, Yamaguchi J, Tama F, Kunisaki Y, Yagita K, Ikeda M, Kinoshita T, Kay SA, Itami K, Hirota T	4. 巻 -
2. 論文標題 Cell-based screen identifies a new potent and highly selective CK2 inhibitor for modulation of circadian rhythms and cancer cell growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1126/sciadv.aau9060	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 Higashi M, Yoneda M, Nakagawa T, Ikeda M, & Ito T	4. 巻 511
2. 論文標題 miR-222 regulates proliferation of primary mouse hepatocytes in vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 644 649
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.02.093	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 Zhao QL, Ito H, Kondo T, Uehara T, Ikeda M, Abe H, Saitoh JI, Noguchi K, Suzuki M, & Kurachi M	4. 巻 -
2. 論文標題 Antipsychotic drugs scavenge radiation-induced hydroxyl radicals and intracellular ROS formation, and protect apoptosis in human lymphoma U937 cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1080/10715762.2019.1572889	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 Morioka E, Oida M, Tsuchida T, & Ikeda M	4. 巻 8
2. 論文標題 Nighttime activities and peripheral clock oscillations depend on Wolbachia endosymbionts in flies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-018-33522-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morioka E, Kanda Y, Koizumi H, Miyamoto T, & Ikeda M	4. 巻 9
2. 論文標題 Histamine receptor regulates molecular clock oscillations in human retinal pigment epithelial cells via H1 receptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00108	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 Miura N, Yoshida H, Ashimori A, Ohtani K, Hasegawa T, Hwang GW, Ikeda M & Nonogaki T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Multidirectional analyses of hepatic chronotoxicity induced by cadmium in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Toxicological Science	6. 最初と最後の頁 597-604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.2131/jts.42.597	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 Kanda Y, Okada M, Ikarashi R, Morioka E, Kondo T, & Ikeda M	4. 巻 635
2. 論文標題 Bimodal modulation of store-operated Ca ²⁺ channels by clozapine in astrocytes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 56-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.027	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 Ikarashi R, Akechi H, Kanda Y, Ahmad A, Takeuchi K, Morioka E, Sugiyama T, Ebisawa T, Ikeda M & Ikeda M	4. 巻 7
2. 論文標題 Regulation of molecular clock oscillations and phagocytic activity via muscarinic Ca ²⁺ -signaling in human retinal pigment epithelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 44175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1038/srep44175	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 -

[学会発表] 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 森岡絵里, Todd C. Holmes, 池田真行
2. 発表標題 Mitochondrial LETM1 drives intracellular proton rhythm in <i>Drosophila</i> pacemaker neurons
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 小泉隼人, 森玉早貴, 宮嶋梨沙, 村山望, 森岡絵里, 池田真行
2. 発表標題 Effects of mitochondrial LETM1 knockdown on cytosolic calcium dynamics
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 51. 宮本翼、小泉隼人、瀧岡貴大、橋野昇敬、森岡絵里、池田真行
2. 発表標題 Histamine H1 receptors regulate sleep and circadian clock oscillations: Implication from model studies using rats and human cell lines
3. 学会等名 The 9th congress of Asian Sleep Research Society (ASRS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田真行
2. 発表標題 Remaining issues for the circadian control of animal behavior
3. 学会等名 Oriental International Sleep Medicine Summit Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神田柚紀, 森玉早貴, 森岡絵里, 池田真行
2. 発表標題 体内時計ニューロンのリズム発振におけるミトコンドリアLETM1の役割
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 森岡絵里, 土田努, 池田真行
2. 発表標題 細胞内共生微生物が宿主の行動リズムに及ぼす影響
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 アハマドアルサワフ、橋野昇敬、神田柚紀、森岡絵里、池田真行
2. 発表標題 Sleep-induced circadian phase-shifts revealed by daily ketotifen injections in rats
3. 学会等名 第23回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 森岡絵里、神田柚紀、岡田美穂、五十嵐梨菜、池田真行
2. 発表標題 Clozapine induced cytosolic Ca ²⁺ mobilizations via store-operated Ca ²⁺ channels in astrocytes
3. 学会等名 第94回日本生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池田真行、武藤清和、松葉名奈美、モハマドシャヒド、森岡絵里
2. 発表標題 Leptin enhanced cholecystokinin signaling but not vice versa; A model study for satiety signal interactions
3. 学会等名 第94回日本生理学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	池田 正明 (IKEDA MASA AKI) (80232198)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	

6. 研究組織（つづき）

	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	森岡 絵里 (MORIOKA ERI) (80756122)	富山大学・大学院理工学研究部（理学）・助教 (13201)	