

令和 3 年 5 月 31 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：18H02477

研究課題名(和文)概日リズムの時刻情報変換に関わる神経回路動作原理の理解

研究課題名(英文) Understanding of neuronal circuits that are related circadian clock regulated sleep/wakefulness

研究代表者

小野 大輔 (Ono, Daisuke)

名古屋大学・環境医学研究所・講師

研究者番号：30634224

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：概日時計中枢である視交叉上核からの出力経路を同定する為、順行性トレーシング、光遺伝学や薬理遺伝学を用いた細胞機能操作、ファイバーフォトメトリーを用いたin vivoカルシウム計測、シフテリアトキシンを用いた細胞脱落、生物発光を利用したイメージングと光操作等を総動員し実験を行った。その結果、視交叉上核の概日リズム情報は、室傍核CRF(コルチコステロン放出因子)神経を介し、視床下部外側のオレキシン神経を介し、覚醒の調節をしている事を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで視床下部に位置する視交叉上核は、概日リズムに重要な神経細胞として知られていたが、そこからどのような神経経路を介して、睡眠・覚醒のタイミングが調節されているかは、これまでほとんど理解が進んでいなかった。本研究では、概日時計が調節する神経回路の一端を世界で初めて明らかにした結果である。本研究結果は、概日時計機能の破綻による睡眠障害や、その他の生理機能の破綻を治療可能なあらたな治療法開発に大きな影響を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：To understand neuronal circuits that are related with the circadian clock regulated sleep/wakefulness, we performed anterograde tracing, optogenetics, pharmacogenetics, in vivo fiber photometry, neuronal ablation, bioluminescence imaging. Finally, we identified one specific neuronal pathway in the hypothalamus that regulates the circadian clock regulated wakefulness. GABAergic neurons in the central circadian clock, suprachiasmatic nucleus (SCN), innervate corticosterone releasing factor (CRF) neurons in the paraventricular nucleus (PVN) in the hypothalamus, and these neurons increase time in wakefulness via orexin neurons in the lateral hypothalamus.

研究分野：時間生物学

キーワード：概日リズム 睡眠 神経回路 光遺伝学 光イメージング

## 1. 研究開始当初の背景

動物にとって睡眠は必須な生理現象であり、一日のうち“いつ眠りいつ起きるか”の決定は、地球上で生きる為の重要な生存戦略である。つまり、生命は24時間の明暗サイクルの中で、時間的にすみ分け、その個体の生存に有利な時間帯に必要な活動を行う。哺乳類では、睡眠・覚醒は約24時間ごとに繰り返される。この24時間周期のリズムを「概日リズム」と呼び、脳内視床下部の「視交叉上核」が概日時計の中核として生体機能の時間的統合を行う。

概日時計の中核である、視交叉上核から睡眠・覚醒の行動への出力を考えた際、昼行性・夜行性動物では行動の時間帯が昼夜逆転しているにもかかわらず、視交叉上核の神経活動は、同じように昼間に高まる事が知られている。つまり視交叉上核は24時間のリズムを刻むペースメーカーとして機能し、脳内の神経経路を介して、視交叉上核からの時刻情報が昼夜反転され、睡眠・覚醒の時間的タイミングが調節されている事が示唆されている。しかし、どの神経経路が時刻情報を変換しているのか、またその情報変換メカニズムについては明らかにされていない。現代の日本の人口のおよそ20%は睡眠障害を抱え、その結果うつ病や排卵障害など二次的な疾患が生じていることから、睡眠・覚醒調節メカニズムの解明は人類にとって重要な課題の一つと言える。

## 2. 研究の目的

本研究提案では、光操作と光計測の同時使用が可能な、新規光イメージングツールと神経トレーシング法を組み合わせ、睡眠・覚醒の時間調節に関わる新しい神経回路の解明を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 視交叉上核からの順行性神経トレーシング

視交叉上核の神経細胞は、そのほとんどがGABAergicである事を利用し、Gad67-Cre マウスの視交叉上核に、アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いて蛍光タンパク質 hrGFP を発現させ、組織学的に視交叉上核の軸索の存在する脳領域を同定した。

### (2) 光遺伝学を用いた神経回路の操作

順行性神経トレーシングで得られた結果をもとに、室傍核 CRF 神経の神経活動を、光遺伝学を用いて操作した。AAV を用い室傍核 CRF 神経に ChR2 を発現させ、回復期間を置いた後、光ファイバーを視床下部外側領域に挿入した。脳波・筋電図計測のための電極及びワイヤーを装着させ、2週間以上の回復期間を経たのち、光照射を行い睡眠・覚醒の変化を検証した。

### (3) in vivo ファイバーフォトメトリーを用いた神経活動計測

室傍核 CRF 神経がいつ活性化しているかを検証するために、蛍光カルシウムプローブである GCaMP6s を室傍核 CRF 神経に発現させ、光ファイバーを室傍核の直上に挿入し、青色光照射で得られる蛍光輝度変化を、自由行動下マウスから計測した。

### (4) 薬理遺伝学を用いた神経活動抑制

人工受容体である DREADD を室傍核 CRF 神経に発現させた。この受容体はクロザピン N オキサイド(CNO)を投与する事で、神経活動を抑制する事ができる。そこで、マウスの活動が上昇する暗期開始時に CNO または生理食塩水を腹腔内投与し、室傍核 CRF 神経の活動を抑制し、睡眠覚醒への影響を検証した。また、ジフテリアトキシンを用いて、室傍核 CRF 神経の脱落を引き起こし、自発活動計測を行った。

### (5) 新規発光カルシウムプローブを用いた光計測による神経回路の動作原理の理解

概日時計である視交叉上核による室傍核 CRF 神経の活動調節メカニズムの同定を試みた。視交叉上核と室傍核を含む脳スライスを作成し、視交叉上核特異的に光受容陽イオンチャネルの改変型である SSFO を発現させた。これは青色光の単発照射により30分程度神経活動が活性化するツールである。さらに、室傍核と視交叉上核に、申請者が開発した発光カルシウムプローブ (Okiluc-CaM) を発現させた。発光イメージングは光照射が不要であり、光遺伝学との併用が可能なツールである。このツールを用い、青色光で視交叉上核を活性化させ、室傍核の神経活動の変化を検証した。

## 4. 研究成果

### (1) 視交叉上核からの出力経路候補領域の同定

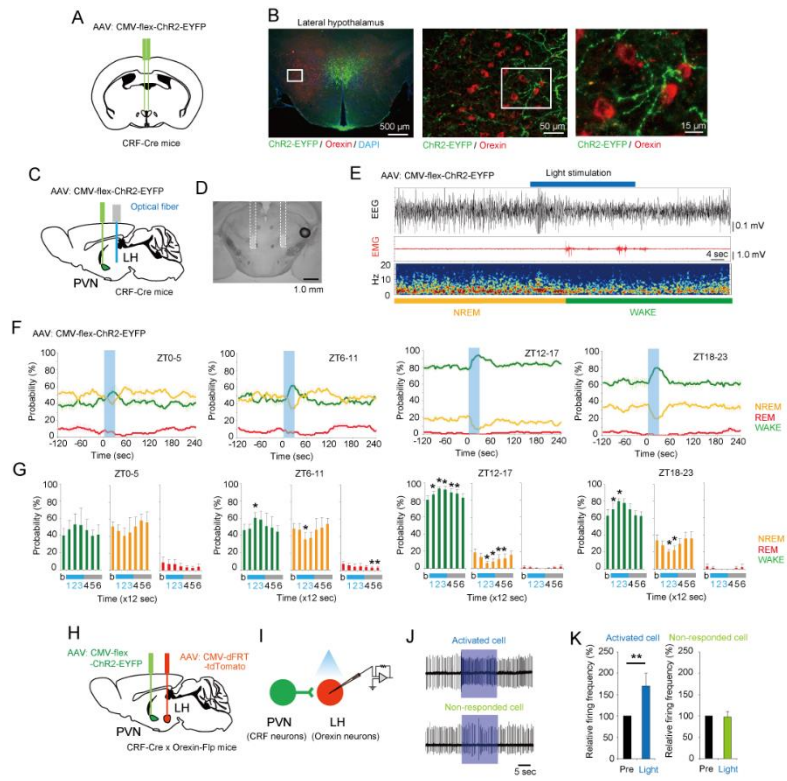
視交叉上核からの出力経路を、蛍光タンパク質を発現させることで確認したところ複数の脳領域に視交叉上核の軸索が確認された。その中でも室傍核領域に密な軸索が認められた。これらの結果から、視交叉上核→室傍核の神経経路に着目し研究を進めた。

## (2) 室傍核 CRF 神経の光操作により覚醒の誘導

室傍核は複数の神経細胞が密集する神経核である。その中でも、ストレス応答に関与する CRF 神経に着目した。CRF 神経の活性化により睡眠・覚醒が変化するかを検証する為、光遺伝学を用いて、室傍核 CRF 神経を活性化させたところ、覚醒時間の増加が認められた。この室傍核 CRF 神経の活性化による覚醒の増加は、オレキシン神経を介している事が明らかになった (図 1)。

図 1: 室傍核 CRF 神経の神経活動操作と覚醒上昇

(A) 実験の概略図。(B) 室傍核 CRF 神経 (緑) とオレキシン神経 (赤) の蛍光画像。(C, D) 光ファイバー挿入の概略図と、実際の画像。(E) 光照射により変化する脳波筋電図と脳波のスペクトル変化。(F, G) 光照射により変化する覚醒、睡眠量の変化。(H, I) 電気生理学的実験の概念図。(J, K) 室傍核 CRF 神経の活性化時におけるオレキシン神経の神経活動変化。



## (3) 室傍核 CRF 神経は覚醒時に活動が上昇する

次に室傍核 CRF 神経がいつ活性化しているかを検証するために、*in vivo* ファイバーフォトメトリー法を用い、自由行動下マウスから CRF 神経の活動を計測した。細胞内のカルシウム濃度は、神経活動に依存して変化する為、蛍光輝度変化を計測する事で、間接的に神経活動を計測する事が可能である。この方法を用い、室傍核 CRF 神経が、覚醒しているときに活動が上昇し、睡眠時に活動が低下する事が明らかになった (図 2)。

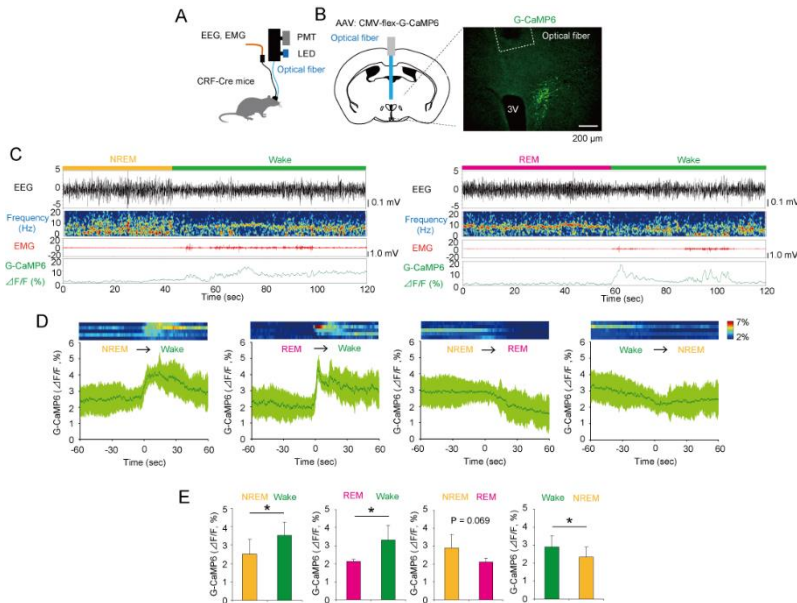


図 2: 室傍核 CRF 神経の神経活動変化

(A, B) の概略図および実際の蛍光画像。緑が G-CaMP6 を発現する細胞。(C, D) 睡眠覚醒時にみられる室傍核 CRF 神経の活動変化を示す。(E) 睡眠覚醒の移行期における室傍核 CRF 神経から得られる蛍光輝度変化の統計解析結果。

(4) 室傍核 CRF 神経の抑制により覚醒度が低下する

以上の実験から、室傍核 CRF 神経は覚醒時にその活動が上昇し、神経活動の上昇により覚醒度が上昇する事が分かった。もし室傍核 CRF 神経が覚醒に重要な神経細胞であれば、神経活動を抑制する事で覚醒度が低下する事が予想される。この仮説を検証する為、人工受容体である DREADD を室傍核 CRF 神経に発現させた。この受容体はクロザピン N オキサイド(CNO)を投与する事で、神経活動を抑制する事ができる。そこで、マウスの活動が上昇する暗期開始時に CNO または生理食塩水を腹腔内投与し、室傍核 CRF 神経の活動を抑制し、睡眠覚醒への影響を検証した。その結果、室傍核 CRF 神経の活動を抑制すると覚醒時間が減少し、睡眠時間の増加が確認された。さらに、ジフテリアトキシンを用いて、室傍核 CRF 神経の脱落を引き起こし、自発活動計測を行った所、特に暗期の前半に活動量の低下が確認された。これらの結果は、室傍核 CRF 神経を抑制あるいは脱落させることで、覚醒度が低下する事を示す (図 3)。

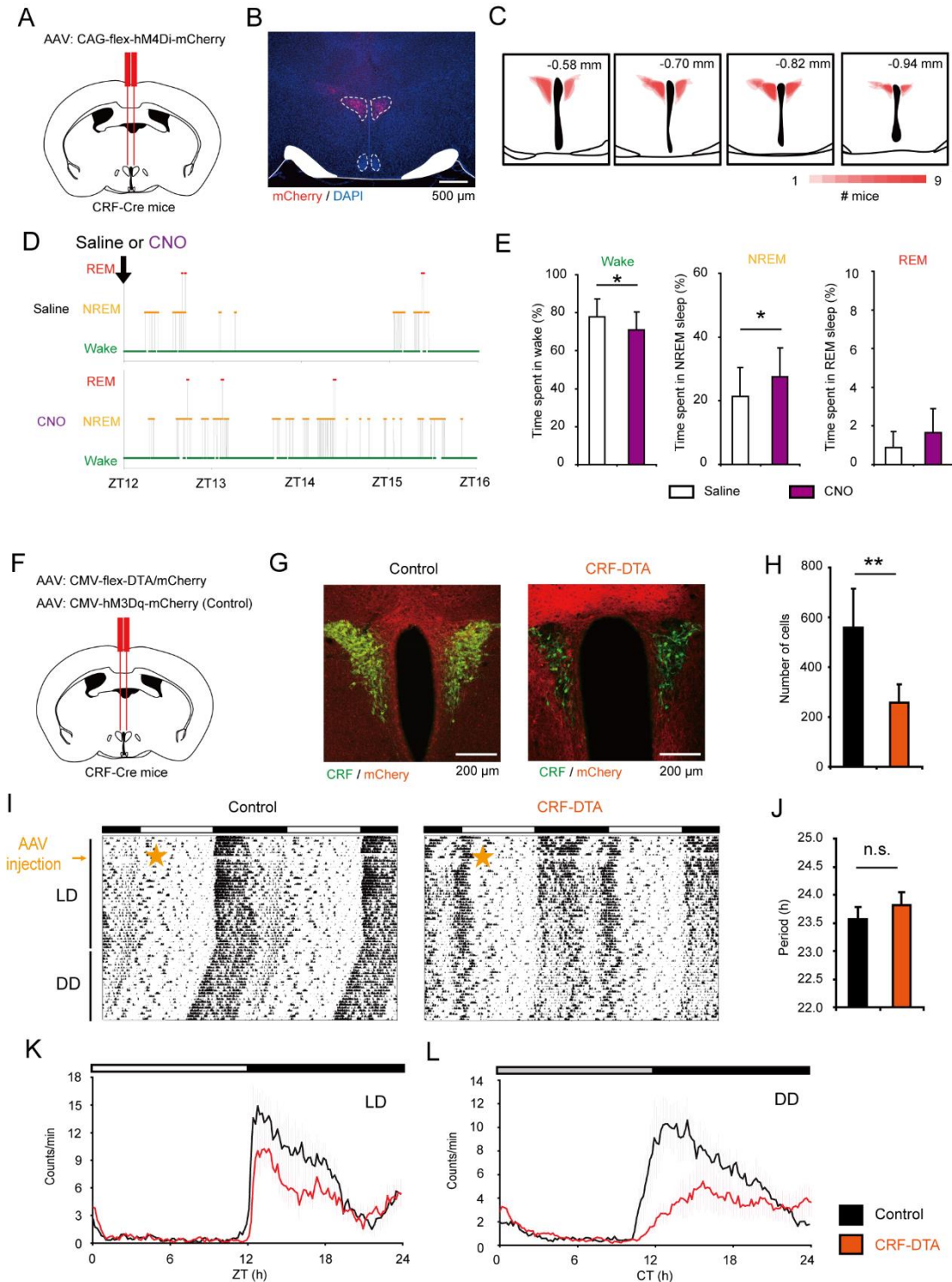


図 3 : 室傍核 CRF 神経の抑制と脱落

(A, B, C) 実験の概略図および実際の蛍光画像。赤が DREADD を発現する細胞。(D, E) 生理食塩水または CNO を投与した際にみられる睡眠覚醒の時間的変化と、投与後 2 時間における睡眠覚醒量の変化の統計解析結果。(F, G) 実験の概略図および実際の蛍光画像。緑が CRF 神経を示す。(H) ジフテリアトキシンにより脱落した CRF 神経細胞の割合。(I-L) 室傍核 CRF 神経を脱落させた際の自発行動のアクトグラムおよび周期変化を示す。

(5) 視交叉上核の GABA が CRF 神経の活動を調節する

最後に、概日時計である視交叉上核による室傍核 CRF 神経の活動調節メカニズムの同定を試みた。視交叉上核と室傍核を含む脳スライスを作成し、視交叉上核特異的に光受容陽イオンチャネルの改変型である SSFO を発現させた。これは青色光の単発照射により 30 分程度神経活動が活性化されるツールである。さらに、室傍核と視交叉上核に、申請者らが開発した発光カルシウムプローブ(Okiluc-CaM)を発現させた。発光イメージングは光照射が不要であり、光遺伝学との併用が可能ツールである。このツールを用い、青色光で視交叉上核を活性化させ、室傍核の神経活動の変化を検証した。その結果、視交叉上核の活性化により、室傍核の神経活動が抑制される事が明らかになった (図 4)。赤色光で活性化する ChrimsonR と青色光で神経活動を計測できる GCaMP6 の組み合わせでも同様の結果を得た。さらに、室傍核 CRF 神経が視交叉上核に発現するなどの神経伝達物質によりその調節を受けているかを検証する為、室傍核 CRF 神経の活動をカルシウムイメージング法により計測しながら、AVP, VIP, GRP, GABA を投与し、カルシウムの変化を検証した。その結果、GABA の投与により室傍核 CRF 神経の活動が抑制されることが明らかになった。これらの結果から、視交叉上核の概日リズム情報は、室傍核 CRF 神経を介しオレキシン神経を活性化させることで、覚醒度を調節している事が明らかになった。本研究成果は Science Advances に受理された。

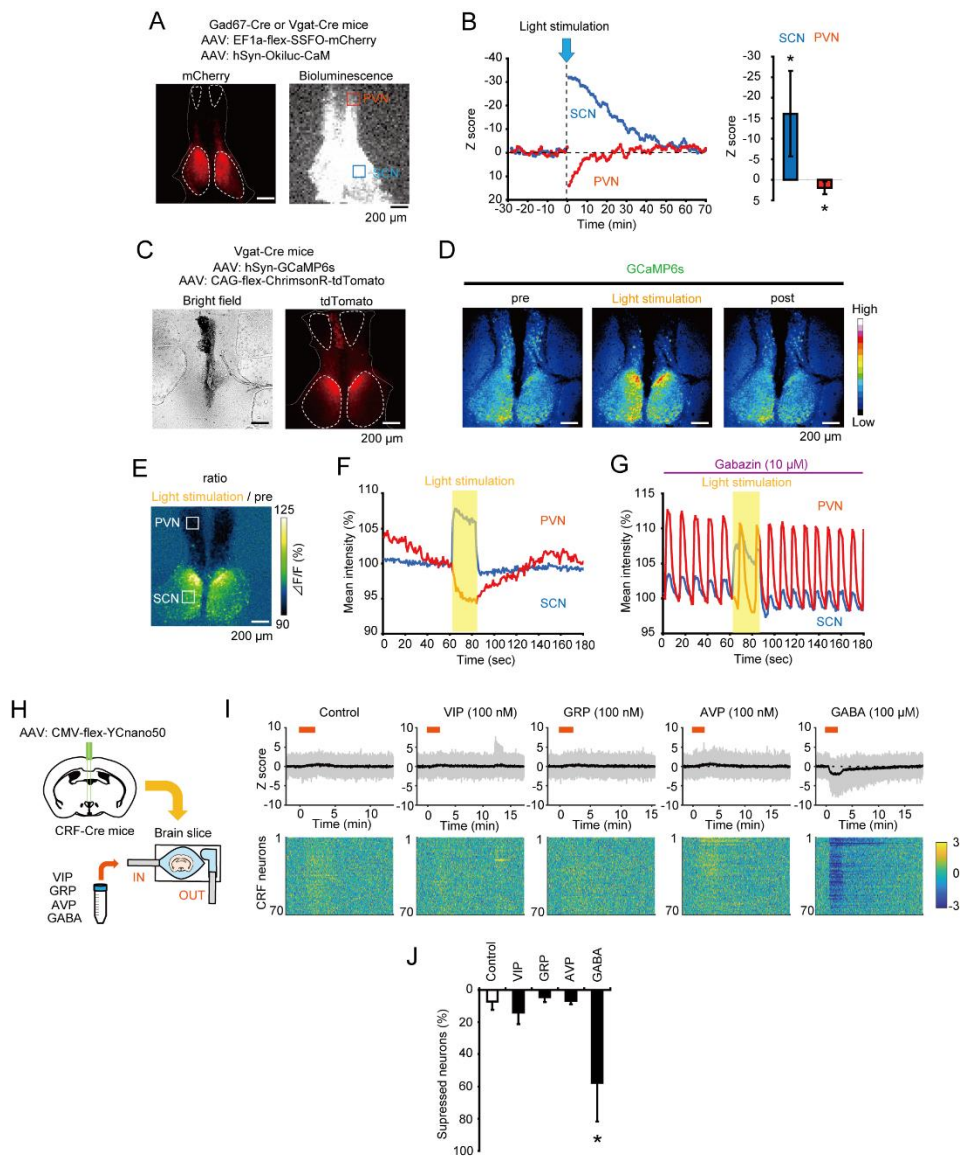


図 4：視交叉上核が調節する室傍核 CRF 神経の活動

(A, B,) 実験の概略図および実際の発光輝度変化。視交叉上核の活性化により、室傍核活動が低下する。(C-F) ChrimsonR と GCaMP6 を用いた視交叉上核の活性化と室傍核神経活動の変化。(G) GABA 受容体のアンタゴニスト投与で視交叉上核の活動を活性化させた際の室傍核の活動変化。(H-J) 室傍核 CRF 神経のカルシウム変動と、伝達物質の投与。GABA の投与により CRF 神経のカルシウム濃度の低下が確認された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kolarski DuSan, Miro-Vinyals Carla, Sugiyama Akiko, Srivastava Ashutosh, Ono Daisuke, Nagai Yoshiko, Iida Mui, Itami Kenichiro, Tama Florence, Szymanski Wiktor, Hirota Tsuyoshi, Feringa Ben L.	4. 巻 12
2. 論文標題 Reversible modulation of circadian time with chronopharmacology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-23301-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 Ono Daisuke, Honma Ken-ichi, Honma Sato	4. 巻 15
2. 論文標題 Roles of Neuropeptides, VIP and AVP, in the Mammalian Central Circadian Clock	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2021.650154	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 Ono Daisuke, Honma Ken-ichi, Honma Sato	4. 巻 なし
2. 論文標題 GABAergic mechanisms in the suprachiasmatic nucleus that influence circadian rhythm	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jnc.15012	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 Hung, J.C., Ono, D., Kilduff, S.T., and Yamanaka, A.	4. 巻 なし
2. 論文標題 Dual Orexin and MCH neuron-ablated mice display severe sleep attacks and cataplexy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.54275	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 Kolarski Dusan, Sugiyama Akiko, Breton Ghislain, Rakers Christin, Ono Daisuke, Schulte Albert, Tama Florence, Itami Kenichiro, Szymanski Wiktor, Hirota Tsuyoshi, Feringa Ben L.	4. 巻 141
2. 論文標題 Controlling the Circadian Clock with High Temporal Resolution through Photodosing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 15784 ~ 15791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b05445	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 Izawa Shuntaro, Chowdhury Srikanta, Miyazaki Toh, Mukai Yasutaka, Ono Daisuke, Inoue Ryo, Ohmura Yu, Mizoguchi Hiroyuki, Kimura Kazuhiro, Yoshioka Mitsuhiro, Terao Akira, Kilduff Thomas S., Yamanaka Akihiro	4. 巻 365
2. 論文標題 REM sleep?active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 1308 ~ 1313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aax9238	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 Ono Daisuke, Honma Ken-ichi, Yanagawa Yuchio, Yamanaka Akihiro, Honma Sato	4. 巻 2
2. 論文標題 GABA in the suprachiasmatic nucleus refines circadian output rhythms in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0483-6	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 Chowdhury Srikanta, Matsubara Takanori, Miyazaki Toh, Ono Daisuke, Fukatsu Noriaki, Abe Manabu, Sakimura Kenji, Sudo Yuki, Yamanaka Akihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 GABA neurons in the ventral tegmental area regulate non-rapid eye movement sleep in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.44928	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 Schmal Christoph, Ono Daisuke, Myung Jihwan, Pett J. Patrick, Honma Sato, Honma Ken-Ichi, Herzel Hanspeter, Tokuda Isao T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Weak coupling between intracellular feedback loops explains dissociation of clock gene dynamics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1007330	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 Ono, Daisuke, Honma, Ken-ichi, Yanagawa, Yuchio, Yamanaka, Akihiro, and Honma, Sato	4. 巻 68
2. 論文標題 Role of GABA in the regulation of the central circadian clock of the suprachiasmatic nucleus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The journal of physiological sciences	6. 最初と最後の頁 333-343
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 Tokuda Isao T., Ono Daisuke, Honma Sato, Honma Ken-Ichi, Herzel Hanspeter	4. 巻 14
2. 論文標題 Coherency of circadian rhythms in the SCN is governed by the interplay of two coupling factors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 1006607-1006607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1006607	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 Lee Jae Wook, Hirota Tsuyoshi, Ono Daisuke, Honma Sato, Honma Ken-ichi, Park Keunwan, Kay Steve A.	4. 巻 62
2. 論文標題 Chemical Control of Mammalian Circadian Behavior through Dual Inhibition of Casein Kinase I and	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1989 ~ 1998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b01541	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



〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Daisuke Ono
2. 発表標題 Postnatal Development of the Cellular Networks in the Suprachiasmatic Nucleus
3. 学会等名 Society for research on biological rhythms 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daisuke Ono
2. 発表標題 Circadian regulation of sleep and wakefulness in mammals
3. 学会等名 2nd Japanese-Canadian Frontiers of Science (JCFoS) symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野大輔
2. 発表標題 The suprachiasmatic nucleus regulates wakefulness via CRF neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus
3. 学会等名 第27回日本時間生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野大輔
2. 発表標題 概日時計と睡眠・覚醒を繋ぐ神経回路
3. 学会等名 シナプス研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Ono, D., Honma, S., and Honma, K.
2 . 発表標題 The brain mechanism of circadian clock
3 . 学会等名 The International Taiwanese Congress of Neurology (ITCN) 2019 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ono, D., Honma, K., Yanagawa, Y., Yamanaka, A., and Honma, K.
2 . 発表標題 GABA in the suprachiasmatic nucleus refines circadian behavioral rhythms
3 . 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ono, D., Honma, K., Yanagawa, Y., Yamanaka, A., and Honma, K.
2 . 発表標題 GABA in the suprachiasmatic nucleus refines circadian behavioral rhythms.
3 . 学会等名 V World Congress of Chronobiology (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ono, D., Hung, C. J, Chowdury, S., Wang, G., and Yamanaka A.
2 . 発表標題 The suprachiasmatic nucleus regulates wakefulness via CRF neurons in the hypothalamus.
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 小野大輔, Hung Chi Jung, Srikanta Chowdhury, Wang Guanyi, 山中章弘
2. 発表標題 視交叉上核が睡眠覚醒を調節する神経回路の探索
3. 学会等名 第26回日本時間生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Ono, Hung Chi Jung, Takashi Sugiyama, Akihiro Yamanaka.
2. 発表標題 Optical recording and manipulation of cAMP in the central circadian clock neurons
3. 学会等名 第11回光操作研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ono, D., Honma, S., and Honma, K.
2. 発表標題 Application of bioluminescence proteins for measurement of gene expression in vivo and ex vivo
3. 学会等名 IBRO APRC School 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ono, D., Honma, S., and Honma, K.
2. 発表標題 Postnatal development of cellular networks in the mammalian central circadian clock
3. 学会等名 IBRO APRC School 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ono, D., Honma, K., Yanagawa, Y., Yamanaka, A., and Honma, K.
2. 発表標題 GABA in the suprachiasmatic nucleus refines circadian behavioral rhythms
3. 学会等名 AOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ono, D., Honma, K., Yanagawa, Y., and Honma, S.
2. 発表標題 GABA refines circadian output rhythms in the mouse suprachiasmatic nucleus
3. 学会等名 International Symposium on Biological Rhythms (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ono, D., Honma, K., Yanagawa, Y., and Honma, S.
2. 発表標題 A novel function of GABA in the mouse suprachiasmatic nucleus: refinement of circadian output rhythms
3. 学会等名 Society for research on biological rhythms 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野大輔
2. 発表標題 概日時計が調節する睡眠覚醒の神経回路
3. 学会等名 第3回ルミノジェネティクス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野大輔, 本間研一, 本間さと
2. 発表標題 光ファイバーを用いた自由行動下マウス脳内の時計遺伝子発現計測
3. 学会等名 第43回日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野大輔
2. 発表標題 概日時計が調節する睡眠覚醒の神経回路
3. 学会等名 第3回ルミノジェネティクス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野大輔, Hung Chi Jung, Srikanta Chowdhury, 山中章弘
2. 発表標題 光遺伝学と併用可能な光イメージングツールの開発と応用
3. 学会等名 第三回名古屋リズム研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野大輔, Hung Chi Jung, Srikanta Chowdhury, 山中章弘
2. 発表標題 室傍核コルチコトロピン放出因子神経は覚醒を誘導する
3. 学会等名 第25回日本時間生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野大輔, 本間研一, 柳川右千夫, 本間さと
2. 発表標題 GABA refines circadian output rhythms in the mouse suprachiasmatic nucleus
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 小野大輔	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 115
3. 書名 基礎医学からみた概日リズムと睡眠の科学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>ストレス・睡眠・体内時計を繋ぐ神経回路の発見  <a href="https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Sci_Ad_201106.pdf">https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Sci_Ad_201106.pdf</a>          概日リズムの自在な操作を実現 - 時計キナーゼを光で調節する化合物を開発  <a href="https://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20210527_itbm.pdf">https://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20210527_itbm.pdf</a>          睡眠発作を起こし、脱力発作を悪化させる仕組みを解明  <a href="http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/images/Jeffrey_pdf.pdf">http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/images/Jeffrey_pdf.pdf</a>          浅い眠りで記憶が消去される仕組みを解明  <a href="https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Sci_190920.pdf">https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Sci_190920.pdf</a>          脳内の概日時計における抑制性神経の機能を発見  <a href="https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Com_Bio_20190621.pdf">https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Com_Bio_20190621.pdf</a>          ノンレム睡眠を調節する新しい神経細胞の発見  <a href="http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/images/RIEM_VTA-GABA.pdf">http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/images/RIEM_VTA-GABA.pdf</a>          光を用いた概日リズムの精密な調節  <a href="http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/research/ITbM-Hi rota-20191002_final-modi fyv2.pdf">http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/research/ITbM-Hi rota-20191002_final-modi fyv2.pdf</a></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	徳田 功  (Tokuda Isao)  (00261389)	立命館大学・理工学部・教授    (34315)	

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			
米国	SRI International			
オランダ	University of Groningen			
ドイツ	Universita <sup>t</sup> smedizin Berlin			
米国	Vanderbilt University			
その他の国・地域（台湾）	Taipei Medical University			