

研究種目：基盤 C

研究期間：平成 19 年度 ～ 平成 21 年度

課題番号：19500368

研究課題名（和文）時期特異的 PACAP 受容体トランスジェニックマウスにおける脳機能解析

研究課題名（英文）Analysis of brain functions of PACAP using its specific receptor PAC1 transgenic mice.

研究代表者 荒田 悟
(ARATA SATORU)

研究成果の概要（和文）：

PACAP (Pituitary adenylate cyclase activating peptide) 特異的受容体の PAC1 を時間空間的に発現させる Tg マウスを作成し、PACAP の脳機能に関する解析を行った。CaMKII-Cre Tg マウスを用いた場合、PAC1 は海馬歯状回の神経細胞に特異的に発現し、また CaMKII-CreER Tg マウスではタモキシフェン投与後の成体マウスに PAC1 を発現させることができた。これらの PAC1 Tg マウスを用いて成体における脳機能解析を行った結果、PAC1 の海馬神経細胞への発現は野生型マウスで行動量が多い暗期初期の活動が増加させることが分かった。また、加齢マウスは、活動量が減少して概日リズムも不確定になるが、PAC1 の発現により活動量が増加して概日リズムが改善されることが分かった。

一方、発生・成長過程における PACAP の役割を調べる目的で新生期の呼吸機能解析を行った。全身性に PAC1 を発現する Tg マウスを用いた結果、PAC1 は呼吸馴化に関わる可能性が示唆された。しかし、中枢性の呼吸機能解析を進める上で、呼吸馴化における遺伝的背景や化学受容器の影響を明らかにする必要性が生じたため、まず基盤的な検討を行うことにした。その結果、C57BL/6 マウスは、ICR, BALB/c マウスに比較して呼吸馴化が遅いこと、酸素への応答性が低いことが明らかになった。今後は、遺伝的背景を考慮し、呼吸中枢神経回路形成における PACAP の役割を明らかにしたい。

研究成果の概要（英文）：

To define the physiological roles of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), we developed the PACAP-preferring receptor (PAC1) transgenic (Tg) mice using the Cre/loxP recombination system. The three type of PAC1 Tg mice which were expressed the *Pac1* transgene in the whole body (wPAC1 Tg mice), in the hippocampus (hPAC1 Tg mice), and in the hippocampus after tamoxifen treatment (ihPAC1 Tg mice), were obtained.

We studied here the physiological roles of PACAP in brain using these PAC1 Tg mice. The spontaneous motor activity in home cage, the PAC1 expression, especially in hippocampus, increased behavioral activity at early dark period (ZT 12-17) which is most active time zone of the wild type mice. Furthermore, on the aged-mice which generally depressed motor activity, hPAC1 Tg mice showed more active with a clockwork circadian rhythm. These results suggest that the expression of *PAC1* transgene, especially in the hippocampus nerve cells, make to enhance the behavioral activity with regular circadian rhythm. On the other hand, we studied the effect of PACAP in developmental respiratory adaptation by whole-body plethysmography and *ex vivo* analysis using brainstem-spinal cord preparation. Although this study is primitive, up to now, it was suggested that PACAP signaling concerned the development of central respiratory rhythmogenesis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	1,200,000	360,000	1,560,000
20年度	900,000	270,000	1,170,000
21年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：実験動物学

キーワード：病態モデル

1. 研究開始当初の背景

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)は、生理活性ペプチドであり、記憶・学習、概日リズム、など多様な機能が報告されていたが、その機構については不明な部分が多かった。我々は、PACAP、および PACAP の特異的受容体(PAC1)の役割、特に脳機能について明らかにする目的で、PAC1 受容体を神経細胞、またはグリア細胞に時期特異的に発現させる Cre-loxP システムを用いたマウスモデルの作成を計画した。この申請までに、CAG プロモーター下で loxP-neo^r-loxP(LNL)-PAC1 を繋げた発現系を用いて LNL-PAC1 Tg マウスを作成していた。また、Cre Tg マウスについても、全身性発現を目的とした Pdgfra-Cre Tg マウス、神経特異的な CaMKII-Cre Tg マウス、及びグリア細胞特異的な GFAP-Cre Tg マウスを作成した。

2. 研究の目的

PACAP の機能解析にあたって、我々は発生・発達過程における脳神経回路の形成と発達、および成体後の高次脳機能に着目し解析をすることにした。前者は我々がこれまで研究を行ってきた呼吸中枢の回路形成と発達について、後者は記憶・学習、および概日リズム形成について主に解析を行った。成体後の脳高次機能は、胎生期から新生期、更には授乳期の神経発達、回路形成に影響を大きく受けると考えられる。そこで、両方面から解析を進め、その接点を探ることで PACAP の本質的な役割を明らかにしようと考えた。

3. 研究の方法

(1) 時期組織特異的 PAC1 Tg マウスの作成

LNL-PAC1 Tg マウスと各種 Cre Tg マウスと交配することで組織特異的な PAC1 発現をするマウスを作成した。また、時期特異的な遺伝子発現を目的にタモキシフェン受容体を用いた CaMKII-CreER Tg マウスを作成した。組織特異的発現の評価は、LNL-Venus Tg マウスを用いた組織学的解析、および分子生物学的解析を行った。

(2) 成体マウスの行動活性

PAC1 Tg マウスの表現型を解析するため、下記の行動活性を調べた。

①自発行動活性

ホームケージにおける自発行動量、摂食量、および摂水量を経時的に調べるため、2匹の群飼育のケージを用いて、ACTIO-100 unit (EIKOU Science)で解析した。結果は、3・5日間のデータを平均して表した。

②記憶・学習

記憶・学習の解析として、明暗箱を用いた受動回避テスト、モリス水迷路解析、およびシャトルボックスを用いた受動回避テストを行った。

(3) 新生マウスの呼吸機能解析

出世後から4日目までの新生マウスを用いて、全身性プレチスモグラフィによる *in vivo* 解析、および摘出脳幹脊髓標本を用いた *ex vivo* 解析を行い、それぞれ全身性の呼吸機能、中枢性の呼吸機能 (C4活性：横隔膜応答) を調べた。

4. 研究成果

(1) 時期組織特異的 PAC1 Tg マウス

LNL-PAC1 Tg マウスと CaMKII-Cre Tg マウス、GFAP-Cre Tg マウスとの交配ではそれぞれ得られた、LNL-PAC1/CaMKII-Cre Tg マウス、LNL-PAC1/GFAP-Cre Tg マウスは、ニューロン、またはグリア細胞特異的な PAC1 発現が認められた。特に CaMKII-Cre Tg マウスとの交配では海馬歯状回での強い発現が認められた。また、CaMKII-CreER Tg マウスとの交配により得た LNL-PAC1/CaMKII-CreER Tg マウスは、タモキシフェン (3mg/0.1ml in corn oil) を腹腔に 4 日連続で投与することで PAC1 の発現が誘導された。LNL-PAC1/LNL-Venus/CaMKII-Cre Tg マウスにタモキシフェンを投与し、免疫組織学的解析を行った結果を Fig. 1 に示した。

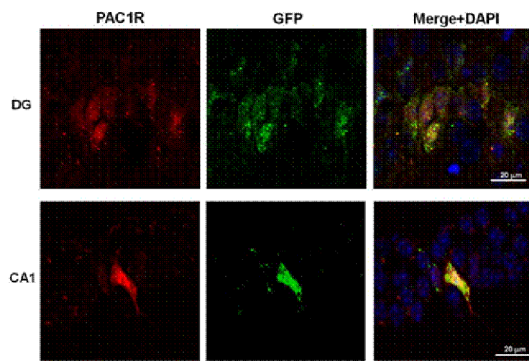


Fig.1. Tamoxifen induced PAC1 expression in hippocampus tissues of ihPAC1 Tg mice. Fluorescence images showing immunostaining of dentate gyrus (DG) and CA1 of the hippocampus section of the LNL-PAC1/LNL-Venus/CaMKII-Cre triple Tg mice after tamoxifen treatment. The GFP-like immunoreactivity and PAC1-like immunoreactivity were co-localized.

一方、全身性の PAC1 発現を目的として、CAG-Cre Tg マウスと LNL-PAC1 Tg マウスを交配したが、LNL-PAC1/CAG-Cre Tg マウスは得られず、胎生 18.5 日目 (E18.5) までに死亡することが分かった。そこで、LNL-PAC1 Tg マウスと Pdgfra-Cre Tg マウスを交配して LNL-PAC1/Pdgfra-Cre Tg マウスの雄を作成した。このマウスと C57BL/6 雌マウスを交配させることで、精巣内で LNL-PAC1 の組換えを起こさせ、その仔マウスでは全身性に PAC1 が発現するマウスが得られた。当初、CAG-Cre Tg マウスとの交配と同様に Pdgfra Tg マウスを用いた場合も死亡すると考えたが、予想に反して成体でも生き延びた。その理由は分からないが、発生過程における PAC1 の発現時期や発現量の違いが影響していると考えている。

(2) PAC1 Tg マウスの行動解析

① 自発行動活性

全身性に発現させた wPAC1 Tg マウス (6 週齢) を用いて、自発行動活性を調べた結果対照マウスと同様の概日リズム (暗期初期; ZT12-18 の自発行動活性が高い) を示していたが、暗期初期の行動活性はさらに高い傾向が認められた。

そこで、CaMKII-Cre Tg マウスを用いて作成した海馬神経細胞に特異的に発現させた hPAC1 Tg マウスについて、5 週齢、11 週齢、及び 20 週齢時の自発行動活性を調べた。その結果、全ての時期において hPAC1 Tg マウスは対照マウスに比べ暗期初期 (ZT12-18) の行動活性は 1.5~2 倍高くなった。特に、マウスは加齢により行動活性が低下するが、このような加齢時においても PAC1 による行動活性の増加が認められた。なお、摂食、飲水もこの暗期初期に頻度が高く見られるが、摂食量、節水量は PAC1 Tg マウスと対照マウスに差は認められなかった。

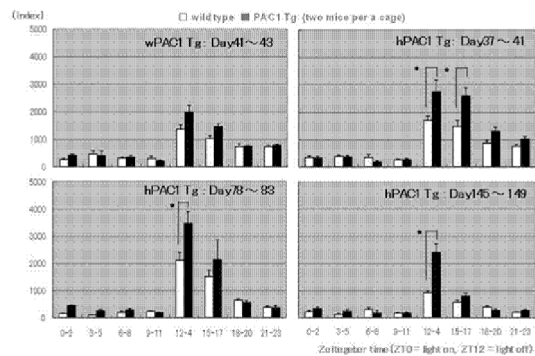


Fig.2. Increased the behavioral activity of wPAC1 Tg mice (a) and hPAC1 Tg mice (b,c,d). The locomotor activities of PAC1 Tg mice were examined for 3-5 days in 12h light/dark cycle (Zeitgeber time 0 (ZT0) = light on, ZT12 = light off) at indicated ages. The number of the times which crosses the infrared sensor (2cm interval) in each time zone was expressed. *, $p < 0.05$ versus wild type.

さらに、CaMKII-CreER Tg マウスを用いて作成した時期特異的 PAC1 発現マウスにおいて、タモキシフェン投与の有無で自発行動活性を調べた結果、タモキシフェン投与群の自発行動活性が高かった。この結果は、成体後に PAC1 を過剰発現させることでも自発行動活性に十分な影響を与える可能性を示唆している。

② 記憶・学習の評価

明暗箱を用いた受動回避テストは、暗箱内の電気ショック (shock intensity: 60V,

Delay time;2s,shock duration;0.1s) による学習付け (58 日齢、または 96 日齢) の後に、回避反応を調べた。結果は、58 日齢、及び 96 日齢に学習付けとともに、wPAC1 Tg マウスと対照のマウスは 9 週後においても暗箱内に入らず、この実験では学習能力の差を見出すことはできなかった。しかし、wPAC1 Tg マウスは明暗箱内での freezing などの恐怖行動は少なく、逆に暗箱への探索行動は多など PAC1 の発現が恐怖や不安などを緩和する傾向が認められた。現在、シャトルボックスによる受動回避テスト、オープンフィールドテスト等による解析を進めている。

(3) 新生マウスの呼吸機能解析

前述のように全身性の wPAC1 Tg マウスは、CAG-Cre Tg マウスでは得られなかったが、Pgk2-Cre Tg マウスを用いることができた。この両者の違いの要因は明らかでないが、PACAP KO マウスや PAC1 KO マウスでは、新生期や乳児期で多くが死亡することが報告されている。またこれらの死亡は C57BL/6 マウスの系統で多く見られ、遺伝的背景が影響している可能性がある。一方、我々は、これまで複数の遺伝子欠損マウスを用いて新生マウスの呼吸機能を解析し、中枢性呼吸障害を持つマウスを報告してきた。最近、これらのモデルマウスにおいて遺伝的背景が呼吸障害の程度に影響を与えることを見出した。そこで、PAC1 Tg マウスの呼吸機能を解析する基盤的研究として、まず新生マウスの呼吸馴化を複数の系統で検討した。

① ICR マウスにおける呼吸馴化

ICR の新生マウスについて、全身性プレチスモグラフィで解析した結果を Table 1 に示した。出世時の P0 では、まだ不規則な弱い呼吸をしていたが、P2 では呼吸数約 170/分、換気量約 2000 μ l / 分の規則正しい呼吸となった。

また、チャンバー内を 8%CO₂/air に置換することで hypercapnia、5%O₂/N₂ に置換することで hypoxia に対する応答性を調べた。

Table 1 Adaptation of pulmonary ventilation on ICR mice

ICR	P0	P1	P2
weight	1.84 ± 0.03 g (n=4)	2.09 ± 0.29 g (n=4)	3.13 ± 0.16 g (n=4)
environmental condition			
frequency /min	88.6 ± 21.0	68.4 ± 18.9	171.5 ± 22.6
tidal volume (ml)	39.2 ± 9.4	48.8 ± 14.0	37.1 ± 5.6
Minute volume (ml/min/g)	1838 ± 367	1558 ± 496	2045 ± 427
hypercapnia (8%CO ₂)			
frequency /min	87.9 ± 27.2	113.0 ± 15.4	171.7 ± 20.1
tidal volume (ml)	49.3 ± 14.6	40.6 ± 10.1	54.3 ± 21.6
Minute volume (ml/min/g)	2258 ± 702	2198 ± 546	2906 ± 895
hypoxia (5%O ₂)			
frequency /min	68.9 ± 20.0	107.6 ± 6.9	150.7 ± 25.9
tidal volume (ml)	59.5 ± 15.0	43.5 ± 3.8	55.6 ± 13.0
Minute volume (ml/min/g)	2128 ± 441	2261 ± 276	2617 ± 359

その結果、ICR では、Hypoxia、hypercapnia とともに既に P0 から応答が認められた。

② C57BL/6、BALB/c マウスの呼吸馴化

C57BL/6、BALB/c 新生マウスについて、同様に全身性プレチスモグラフィで呼吸機能を解析した。その結果、C57BL/6、BALB/c マウスともに ICR 同様に P0 では不規則な弱い呼吸であった。しかし、BALB/c マウスは ICR と同様に P2 でほぼ成体と同レベルの呼吸となったが、C57BL/6 は、P2 の換気量は十分でなく、P4 で同程度の換気量となった。さらに、興味深いことは C57BL/6 と BALB/c の交雑 (F1) は、BALB/c よりも速い呼吸馴化であった (Table 2)。

また、hypercapnia (8%CO₂/air)、および hypoxia (5%O₂/N₂) への応答について調べた結果、BALB/c マウスは ICR と同様にともに P0 から応答性があり、換気量の増加が認められた。しかし、C57BL/6 マウスは、hypercapnia への応答は P0 で認められたが、hypoxia に対する応答性は P2 と遅いことが明らかになった。

Table 2 Adaptation of pulmonary ventilation on C57BL/6 and BALB/c mice

	P0	F1	P2
C57BL/6			
weight	1.28 ± 0.10 g (n=15)	1.55 ± 0.11g (n=6)	1.99 ± 0.08 g (n=4)
frequency /min	101.5 ± 26.6	91.6 ± 6.0	140.6 ± 20.1
tidal volume (ml)	26.5 ± 6.3	23.6 ± 2.1	19.8 ± 9.9
Minute volume (ml/min/g)	1597 ± 491	1503 ± 213	1352 ± 167
BALB/c			
weight	1.54 ± 0.10 g (n=5)	2.39 ± 0.53g (n=4)	3.12 ± 0.03 g (n=2)
frequency /min	69.5 ± 13.9	180.2 ± 44.1	311.6 ± 5.4
tidal volume (ml)	26.8 ± 8.0	29.2 ± 7.2	27.7 ± 0.6
Minute volume (ml/min/g)	1299 ± 477	2181 ± 497	2765 ± 12
C57BL/6-BALB/c			
weight	1.28 ± 0.10 g (n=4)	1.73 ± 0.19g (n=5)	
frequency /min	142.8 ± 45.3	230.0 ± 14.1	
tidal volume (ml)	15.1 ± 4.6	18.7 ± 4.0	
Minute volume (ml/min/g)	1656 ± 474	2412 ± 140	

③ 中枢性呼吸機能の解析

呼吸馴化について、中枢性の関与を明らかにする目的で、新生マウスの摘出脳幹脊髄標本を用いて解析を行った。BALB/c マウスでは出生直後 (P0) から規則正しい C4 活性が見られ、安定した呼吸リズムが認められた。一方、C57BL/6 マウスの C4 活性は、P0 では不規則なパターンと頻回の apnea が見られ、安定した呼吸リズムが得られるのは P1 と遅かった (Fig.3)。この結果は、*in vivo* 解析と矛盾はなく、呼吸馴化の機構が中枢性に存在すること、すなわち C57BL/6 マウスは呼吸中枢が起因する呼吸馴化の遅延を示すことが示唆された。

また、この標本を用いた二酸化炭素濃度及び酸素濃度への応答性についての解析はまだ予備段階であるが、C57BL/6 マウスは BALB/c マウスに比べて酸素に対する応答性

が悪う可能性が示唆されている。

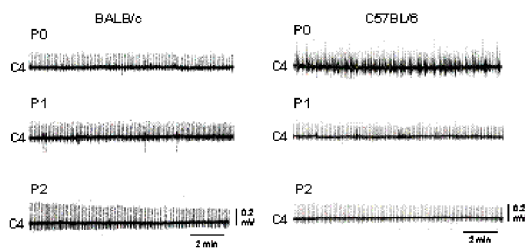


Fig.3 Adaptation of central respiratory rhythm in *ex vivo* preparation

④ wPAC1 Tg マウスの解析

wPAC1 Tg マウス (C57BL/6 背景) についての呼吸機能解析もまだ予備的段階であるが、対照の C57BL/6 野生型に比較して呼吸馴化が早い傾向が見られている。前述のように PACAP KO マウス、PAC1 KO マウスでは新生期または授乳期での死亡例が認められ、特に C57BL/6 背景での死亡が報告されている。現在までの基礎的検討から PACAP 及び PAC1 が呼吸馴化に関与する可能性もあり、今後さらに解析を進めて行く予定である。

以上、時期組織特異的 PAC1 Tg マウスを用いた解析により、新生期中枢性呼吸調節、成体時の概日リズム形成に PACAP シグナルが関わることを示唆された。成体時以降に PACAP を発現させた場合でも自発行動活性の増加と概日リズムの調節に有効性が認められたことは、認知症の予防や治療法の開発に繋がる可能性がある。また、新生マウスの呼吸馴化に PACAP シグナルの関与も示唆されたことから、今後そのシグナルの下流を含めてさらに検討したい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Wakayama Y, Takahashi J, Shibuya S, Inoue M, Kojima H, Oniki H, Arata S, Hara H, Jimi T, Shioda S, Sunada Y, Ohi H, Shimizu T. Generation of muscle aquaporin 4 overexpressing transgenic mouse: Its characterization at RNA and protein levels including freeze-fracture study. *Micron*. 2007;38(3):257-267. 査読あり
- ② Taketomi Y, Sunaga K, Tanaka S, Nakamura M, Arata S, Okuda T, Moon TC, Chang HW, Sugimoto Y, Kokame K, Miyata T, Murakami M, Kudo I. Impaired mast cell maturation and

degranulation and attenuated allergic responses in NdrG1-deficient mice. *J Immunol*. 2007;178(11):7042 査読あり

- ③ Kageyama, H, Kitamura, Y, Hosono, T, Kintaka, Y, Seki, M, Takenoya, F, Hori, Y, Nonaka, N, Arata, S, Shioda, S, Visualization of ghrelin-producing neurons in the hypothalamic arcuate nucleus using ghrelin-EGFP transgenic mice. *Regul Pept*. 145, 116-21, 2008. 査読あり
- ④ Kato R, Mori C, Kitazato K, Arata S, Obama T, Mori M, Takahashi K, Aiuchi T, Takano T, Itabe H. Transient increase in plasma oxidized LDL during the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009. 29(1):33-9. 査読あり
- ⑤ Amano K, Fujii M, Arata S, Tojima T, Ogawa M, Morita N, Shimohata A, Furuichi T, Itoharu S, Kamiguchi H, Korenberg JR, Arata A, Yamakawa K. DSCAM deficiency causes loss of pre-inspiratory neuron synchronicity and perinatal death. *J Neurosci*. 2009, 29(9):2984-96. 査読あり
- ⑤ Imai H, Hakkaku N, Iwamoto R, Suzuki J, Suzuki T, Tajima Y, Konishi K, Minami S, Ichinose S, Ishiizaka K, Shioda S, Arata S, Nishimura M, Naito S, Nakagawa Y. Depletion of selenoprotein GPx4 in spermatocytes causes male infertility in mice. *J Biol Chem*. 2009, 284 (47) :32522-32. 査読あり
- ⑥ Arata S, Amano K, Yamakawa K, Arata A. Central respiratory failure in a mouse model depends on the genetic background of the host. *Adv Exp Med Biol*. 2010, 669:21-24. 査読なし
- ⑦ Amano K, Fujii M, Arata S, Ogawa M, Yamakawa K and Arata A Loss of Pre-Inspiratory Neuron Synchronicity in Mice with DSCAM Deficiency *Adv Exp Med Biol*. 2010, 669:15-19. 査読なし

[学会発表] (計 13 件)

- ① 荒田 悟、影山晴秋、中町智哉、武富芳隆、細野知彦、塩田清二 PACAP受容体 (PAC1) トランスジェニックマウスにおける自発行動の亢進について 第 54 回日本実験動物学会総会 (東京、2007 年 5 月)
- ② 依田恵美子、小林裕司、藤本知佳子、桑田浩、武富芳隆、荒田悟、中谷良人、原俊太郎、工藤一郎 膜結合型 Ca²⁺非依存性ホスホリパーゼ A₂ (iPLA₂γ) の解析 第 49 回日本脂質生化学会 (北海道、2007 年 6 月)
- ③ 武富芳隆、須永剛平、田中智之、中村雅典、荒

田悟、奥田智彦、杉本幸彦、小亀浩市、宮田敏行、村上誠、工藤一郎 マスト細胞の成熟に伴って発現誘導されるNDRG1の解析 第8回 Pharmaco-Hematology シンポジウム(金沢、2007年6月)

- ④ Kageyama H, Hosono T, **Arata S**, Takenoya F, Shioda S. Visualization of ghrelin-producing neurons in the hypothalamic arcuate nucleus using the ghrelin-enhanced green fluorescent protein transgenic mice. Neuroscience 2007 (San Diego, Nov.3-7, 2007)
- ⑤ Amano K, Fujii M, Tojima T, Ogawa M, Morita N, **Arata S**, Shimohata A, Furuichi T, Itoharu S, Kamiguchi H, J R Korenberg, Arata A, Yamakawa K Loss of Pre-inspiratory neuron synchronicity in mice with Dscam1 deficiency. Neuroscience 2007 (San Diego, Nov.3-7, 2007)
- ⑥ 武富芳隆、川名桃子、佐藤弘泰、田中智之、上野紀子、山本圭、**荒田悟**、原俊太郎、工藤一郎、村上誠 III型分泌性ホスホリパーゼA₂は即時性アレルギーに關与する 第9回 Pharmaco-Hematology シンポジウム(東京、2008年6月)
- ⑦ **S.Arata**, T.Hosono, Y.Taketomi, H.Kageyama, T.Nakamachi, S.Shioda. Increased behavioral activity with regular circadian rhythm in PACAP specific receptor (PAC1) transgenic mice. 5th Showa International Symposium (Tokyo Sep. 2, 2008)
- ⑧ **荒田悟**、細野知彦、武富芳隆、影山晴秋、中町智哉、塩田清二 PACAP特異的受容体(PAC1)トランスジェニックマウスにおける自発行動の亢進 第31回日本分子生物学会(神戸、2008年12月)
- ⑨ 武富芳隆、川名桃子、佐藤弘泰、田中智之、山本圭、**荒田悟**、原俊太郎、工藤一郎、村上誠 III型ホスホリパーゼA₂は即時型アレルギーに關与する BMB2008(神戸、2008年12月)
- ⑩ **荒田悟**、荒田晶子、武富芳隆、細野知彦、鬼丸洋、塩田清二 新生期マウスの呼吸馴化における系統の差異 第56回日本実験動物学会総会(大宮、2009年5月)
- ⑪ 中町智哉、大滝博和、養父佐知子、野中直子、**荒田悟**、William A. Banks、塩田清二 マウス脳虚血モデルを用いた内因性PACAPの神経細胞死抑制作用の解析 第56回日本実験動物学会総会(大宮、2009年5月)
- ⑫ Amano K, Fujii M, **Arata S**, Yamakawa K, and Arata A DSCAM deficiency causes loss of pre-inspiratory neuron synchronicity and perinatal death 11th Oxford (Nara, July 2009)
- ⑬ **Arata S**, Amano K, Yamakawa K, Arata A Occurrence of central respiratory failure in mouse model depend on host genetic background 11th

Oxford (Nara, July 2009)

〔図書〕(計1件)

Arata S, Hosono T, Taketomi Y, Kageyama H, Nakamachi T, Shioda S. Increased behavioral activity with regular circadian rhythm in PACAP specific receptor (PAC1) transgenic mice. In: S. Shioda, I. Homma, N. Kato editors. Transmitters and Modulators in Health and Disease. Springer-Verlag Tokyo.2009, P199-205.

〔産業財産権〕

○出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計◇件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ

<http://www10.showa-u.ac.jp/~idenshi/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荒田 悟 (ARATA SATORU)

昭和大学・遺伝子組換え実験室・准教授

研究者番号：20159602

(2) 研究分担者

鬼丸 洋 (ONIMARU HIROSHI)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：30177258

武富 芳隆 (TAKETOMI YOSHITAKA)

昭和大学・遺伝子組換え実験室・助教

研究者番号：40365804

(H19→H20 まで)

