

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月 30日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390064

研究課題名（和文）多振動体時計の統合：時計遺伝子の *in vivo* - *ex vivo* イメージング研究課題名（英文）Integration of multi-oscillator circadian clock: *in vivo* and *ex vivo* imaging of clock gene expression

研究代表者 本間 さと （HONMA SATO）

北海道大学・大学院医学研究科・特任教授

研究者番号：20142713

研究成果の概要（和文）：本研究は、多振動体階層構造をもつ中枢時計、視交叉上核（SCN）における振動細胞カップリングによる概日周期発振メカニズムの解明を目的とし、培養 SCN 発光イメージング、細胞内カルシウム網羅的解析、時計遺伝子発現と膜電位の同時計測などの *ex vivo* の長期連続計測と無麻酔無拘束動物における時計遺伝子発現 *in vivo* 計測システムを開発し、同調因子の入力から生理機能出力に至る過程を検討した。その結果、日長変化に応じて行動開始、終了位相を制御する SCN 内の 3 振動体の局在、すべての SCN 細胞における部位特異的細胞内 Ca^{++} リズムの存在、神経性連絡による背側-腹側間リズム結合を明らかにした。さらに、中枢時計内振動細胞ネットワークが離乳頃に成獣型に移行し、その形成に時計遺伝子 *Cry* が必須であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We aimed to clarify mutual coupling mechanisms of oscillator cells in the central circadian clock, the suprachiasmatic nucleus (SCN). We developed *in vivo* monitoring systems for clock gene expression from the SCN of unanesthetized and unrestrained animals and a long-term and real-time *ex vivo* monitoring systems for intracellular Ca^{++} levels from the entire neurons of cultured SCN slices. We demonstrated that all SCN neurons exhibit robust circadian rhythms in Ca^{++} levels which are topologically specific and the coupling between the pacemakers in the dorsal and ventral SCN depends on synaptic interaction. We further demonstrated that clock gene *Cry* is essential for the development of oscillator cell network in the SCN for the coherent rhythm expression which takes place around weaning period.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2010年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2011年度	2,300,000	690,000	2,990,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境医学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：生体リズム、時計遺伝子、イメージング、ルシフェラーゼ、視交叉上核

1. 研究開始当初の背景

概日振動は、24時間の明暗サイクルがある地球環境において、原核生物からヒトまでの生物が発達してきた、共通の生存戦略である。リズム発振の細胞内分子メカニズムは、1997年のほ乳類時計遺伝子クローニング以来、飛躍的に進展を遂げた。しかし、多数の振動細胞から構成され、複数のペースメーカーのカップリングにより安定した周期を発振する多振動体階層構造をもつSCNの中樞時計において振動細胞がいかにカップリングして安定した単一周期のリズムを発振するかは未だ不明であった。また、各末梢時計へのリズム情報の伝達、特に、明暗サイクルのみならず、発達や季節変動で変化する行動リズムの調節メカニズムは全く不明であった。また、時計遺伝子発現の測定も多くは培養系での検討であり、時計への入力、出力系が intact である無麻酔・無拘束動物における発光計測は未だ行われていなかった。

2. 研究の目的

本研究は、

- (1) SCN 内の部位特異的振動体間、およびそれを構成する細胞間の同期メカニズム、
- (2) SCN 内各振動体の出力経路と各振動体が支配する末梢時計とその調節メカニズム、
- (3) 多振動体階層性ペースメーカーである SCN が中樞時計として機能するための分子・細胞メカニズム

を明らかにすることを目的として行われた。

このため、中樞時計への同調因子入力から行動をはじめとする生理機能リズム出力までを計測し時計遺伝子発現変動長期、連続計測を可能とする無麻酔・無拘束動物の SCN と SCN 外から時計遺伝子連続測定解析を構築することを目的とした。また *in vivo* 計測に連動した SCN や末梢組織の時計遺伝子発現を *ex vivo* 発光イメージングにより計測し、組織・細胞リズム解析するため、多機能同時計測系の開発も行った。

3. 研究の方法

実験動物：

時計遺伝子 *Per1* 発現、PER2 蛋白、*Bmal1* 発現を発光活性にてリアルタイムで計測できる *Per1-luc*、PER2::LUC、*Bmal1-luc* の3種の時計遺伝子レポーターマウスを用いた。これらのマウスを、時計遺伝子欠損マウス *Cry1^{-/-}/Cry2^{-/-}* と交配し、発光レポーターを用いた時計遺伝子機能を検討した。行動測定には雄マウスを、発光計測には、胎児から成獣までの各年齢のマウスを用いた。

in vivo 計測系：

SCN からの発光測定には光ファイバーを用いた連続計測系を構築した。マウスの SCN 直上にガイドカニューレを埋め込み、光ファイバ

ーを挿入・固定した。腹腔内に Osmotic pump を埋め込んで連続的に基質を投与し、発光計測を1分毎に行った。

ex vivo 計測：

スライス培養と発光計測：SCN の冠状断スライスを作成し、培養メンブレン上で培養し、発光量の経時変化を光電子増倍管にて計測し、ピーク位相、振幅を計測した。また、CCD カメラによる発光イメージングにより細胞レベルでのリズムを計測した。

マルチ電極ディッシュ法：64 電極を有するマルチ電極ディッシュ (MED64, Alpha MED Scientific 社) 上に培養し、発光計測と同時に自発発火リズムを計測・解析した。

リズム解析：

自発行動、スライスレベルおよび細胞レベルの発光リズム、電気活動リズムは、いずれもカイ二乗ペリオドグラム法にてリズムの有無 ($p < 0.01$)、周期を解析した。ピーク位相は24時間デトレンドデータを用い、中点2点法にて行った。振幅は、各組織や測定機器による差があるため、標準化した。

4. 研究成果

(1) SCN における時計遺伝子発現の *in vivo* 解析：

SCN の発光活性を指標に *Per1* 発現、PER2、*Bmal1* 発現を3種のレポーターマウスを用いて30日以上、自発行動と共に計測した。3遺伝子発現リズムの位相関係は *ex vivo* と *in vivo* でほぼ一致しており、*in situ* hybridization の結果ともよく一致し、優れた測定系であることが実証された。自由行動下での1分毎の発光レベルは、行動の変動に一致した細かい変動を示し、相互相関解析で活動の数分後に最も高い相関値が得られた。活動のない状態では細かな変動がみられないことから、血流を介する基質や酸素量の変動を反映している可能性がある。また行動に一致した変動は、ファイバーの位置をSCNに密着させるとかなり低下することから、視交叉上核から離れ、発光量の低い組織を介して測定する際の特徴とも考えられる。本システムを用い、生理的な刺激に対する *in vivo* の遺伝子発現リズムの反応を検討した。枠光周期への同調、恒常暗下での行動リズムに一致した発光リズムのフリーランを確認し、また *Per1* を指標に30分と6時間の光パルスを照射し、行動の位相変位と一致した発光リズムの位相変位を観測した。また、*Per1* リズムでは、視交叉上核からも光照射後の位相変位に行動に一致した移行期が観察された。本成果は、学会等で報告した。

(2) SCN 内の部位特異的振動体とそのカ

カップリング: アデノ随伴ウイルスを用い、神経細胞特異的にCa⁺⁺センサープロブを発現させ、SCN培養スライス表面のほぼすべての神経細胞における細胞内Ca⁺⁺レベルを約1週間連続計測するシステムを構築し、ピクセルベースでリズム解析を行うソフトを開発した。これらを用い、培養SCN神経細胞のCa⁺⁺レベルを網羅的に解析し、すべてのSCN細胞がCa⁺⁺レベルに明瞭な概日リズムを示すこと、部位特異的振動体内と振動体間の同期メカニズムが異なることを明らかにした。また、背側と腹側の振動体間のカップリングがTetrodotoxinにより著しく低下したことから、両部位に局在する振動体間のカップリングにはシナプスを介する神経性連絡が重要な役割をもつことが示唆された。本成果は2編の論文にまとめ報告した。

一方、夜行性齧歯類においてその存在が長年示唆されてきた朝日に同調して活動終了位相を調節するMorning (M) 振動体と、夕日に同調して活動開始位相を調節するEvening (E) 振動体の2つの振動体局在については、既に2007年の我々の論文で明らかにしたSCN吻側にある長日下で確認できる第3の振動体の局在について、水平断切片を作成して局在を検討した。その結果、吻側後部の内側部に位相の非常に早い部位が明らかとなったが、この部位に局在が一致する特定のペプチドは確認できなかった。また、*Per1*と*Per2*の個体内での位相分布に差のあることがわかった。これらの成果は、学会と複数の総説で発表し、現在、論文作成中である。

(3)SCNの発達と時計遺伝子、SCN内ネットワークに関与する時計遺伝子:

*Cry1^{-/-}/Cry2^{-/-}*マウスは、これまで無周期変異と考えられてきた。我々は、*Cry1^{-/-}/Cry2^{-/-}*が、明暗サイクル下で行動開始が暗期開始よりも位相前進しており、明暗サイクルの周期を変えると活動リズム開始の位相差(ϕ)がシステムティックに変化することを見だし、背後に概日周期の振動が存在することを確信した。そこで、個々の細胞の周期が広範囲に分布し、かつ細胞リズム間同期ができないとの仮説を立て、細胞間カップリングを検討した。その結果、*Cry1^{-/-}/Cry2^{-/-}*マウスの*Per1*、*PER2*発現とも、細胞レベルでは、新生児から成獣まで概日周期のリズムが確認できたが、その周期は非常に広く分散した。マルチ電極ディッシュにて新生児SCNのスライス培養より自発発火活動を測定すると、明瞭なスライス内で同期した神経活動リズムが測定されたため、*Per1*、*PER2*の発光リズムを、

成長過程と成獣で測定した。その結果、生後7日目までは明瞭な同期したリズムが*PER2*で観察され、14日では数日で減衰し、21日では消失することが分かった。一方*Per1*は7日目でも振幅は非常に低く、14日以降は不明瞭となった。単細胞イメージングによる検討で、*PER2*では細胞リズムが同期していること、その後同期が失われること、新生児でも分散培養では細胞リズムが同期せず、成獣のスライス培養同様の低振幅リズムであることが分かった。上記の結果、*CRY*はリズム発振ではなく、成長に伴い必要となる成獣型の振動細胞ネットワーク形成に必須のタンパクであることが分かった。一方、新生児期には*CRY*に依存しないカップリング機構があることも明らかとなった。これらの成果は、*Nat. Comm*に発表した。

(4)光以外の同調因子の同調機構とほ乳類中枢時計の温度補償性:

SCNは網膜からの光情報を受け、全身の末梢時計に時刻情報を伝える唯一の時計機構であるが、非光因子による同調も報告されている。特に、新生児期にみられる母親による母子同調は、強力な非光因子による同調であり子の生存に非常に重要な役割を占めるが、そのTime cueは未だ不明である。本研究では、母親のケアによる体温の変化に注目し、新生児の温度同調を*Per2-dLuc*レポーターラットを用い検討した。その結果、個体への温度サイクルがリズム位相を変位させること、母子分離中の環境温が20°Cでも30°Cでも子のSCNリズム位相、離乳後の行動リズム位相には差異がないことから、20度以上の作用は温度以外の母親のリズムの影響であることが分かった。一方、母子分離期間中の環境温を10°Cにすると、母子分離サイクル数に応じた大きな位相変位がみられ、低温が振動を減速ないし停止させる可能性を示唆した。本成果は国内外の学会にて発表し、一部を*Eur. J. Neurosci*に論文発表し、さらに温度効果の論文を投稿中である。

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 18 件)

1. Ono D, Honma S, and Honma K. Cryptochromes are critical for the development of coherent circadian rhythms in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Nat. Comm.* 2013 (in press) doi: 10.1038/ncomms2670. (査読有)
2. Kononenko NI, Honma K and Honma S. Fast synchronous oscillations of firing rate in cultured rat suprachiasmatic nucleus neurons:

- possible role in circadian synchronization in the intact nucleus. *Neurosci. Res.* 75:218-227, 2013. doi: 10.1016/j.neures.2013.01.003. (査読有)
3. Yoshikawa T, Matsuno A, Yamanaka Y, Nishide S, Honma S and Honma K. Daily exposure to cold phase-shifts circadian clock of neonatal rat in vivo. *Eur.J.Neurosci.* 37, 491-497, 2013. doi: 10.1111/ejn.12052. (査読有)
 4. Natsubori A, Honma K and Honma S. Differential responses of circadian *Per2* expression rhythms in discrete brain areas to daily injection of methamphetamine and restricted feeding in rats. *Eur.J.Neurosci.* 37: 251-258, 2013. doi: 10.1111/ejn.12034. (査読有)
 5. Enoki R, Kuroda S, Ono C, Hasan MT, Honma S, Ueda T and Honma K. Topological specificity and hierarchical network of the circadian calcium rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Proc.Natl. Acad.Sci USA.* 109:21498-21503, 2012. doi: 10.1073/pnas.1214415110 (査読有)
 6. Kasukawa T, Sugimoto M, Hida A, Minami Y, Mori M, Honma S, Honma K, Mishima K, Soga T, Ueda HR. Human blood metabolite timetable indicates internal body time. *Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109(37):15036-41, 2012. doi: 10.1073/pnas.1207768109 (査読有)
 7. Honma S, Ono D, Suzuki Y, Inagaki N, Yoshikawa T, Nakamura W and Honma K. Suprachiasmatic nucleus: cellular clocks and networks In *Progress in Brain Res.* 199: 129-141, 2012. doi: 10.1016/B978-0-444-59427-3.00029-0. (査読有)
 8. Enoki R, Ono D, Hasan MT, Honma S and Honma K. Single-cell resolution fluorescence imaging of circadian rhythms detected with a Nipkow spinning disk confocal system. *J Neurosci Methods* 202:72-29, 2012. doi: 10.1016/j.jneumeth.2012.03.004. (査読有)
 9. Yoshitane H, Honma S, Imamura K, Nakajima H, Nishide S, Ono D, Kiyota H, Shinozaki N, Matsuki H, Wada N, Doi H, Hamada T, Honma K and Fukada Y. JNK regulates the photic response of the mammalian circadian clock. *EMBO Report*, 13:455-561, 2012. doi: 10.1038/embor.2012.37. (査読有)
 10. Kwon HJ, Ohmiya Y, Honma K-I, Honma S, Nagai T, Saito K, and Yasuda K. Synchronized ATP oscillations have a critical role in prechondrogenic condensation during chondrogenesis. *Cell Death and Disease* 3: e278, 2012. doi: 10.1038/cddis.2012.20. (査読有)
 11. Nishide S, Ono D, Yamada Y, Honma S and Honma K. De novo synthesis of PERIOD initiates circadian oscillation in cultured mouse suprachiasmatic nucleus after prolonged inhibition of protein synthesis by cycloheximide. *Eur J Neurosci* 35:291-299, 2012. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07952.x (査読有)
 12. Ozaki N, Noshiro M, Kawamoto T, Nakashima A, Honda K, Fukuzaki-Dohi U, Honma S, Fujimoto K, Tanimoto K, Tanne K and Kato, Y. Regulation of basic helix-loop-helix transcription factors Dec1 and Dec2 by ROR α and their roles in adipogenesis. *Genes Cells* 17:109-21, 2012. (査読有)
 13. Hamada T, Honma S and Honma K. Light responsiveness of clock genes, *Per1* and *Per2*, in the olfactory bulb of mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 409:727-731, 2011. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.05.076. (査読有)
 14. Yamanaka Y, Hashimoto S, Tanahashi Y, Nishide S, Honma S, and Honma K. Physical exercise accelerates re-entrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8 h phase-advanced sleep schedule. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298:R681-691,2011.doi: 10.1152/ajpregu.00345 (査読有)
 15. Yamanaka Y, Suzuki Y, Todo T, Honma K and Honma S. Loss of circadian rhythm and light-induced suppression of pineal melatonin levels in *Cry1* and *Cry2* double-deficient mice. *Genes to Cells* 15, 1063–1071, 2010. doi: 10.1111/j.1365-2443.2010.01443.x. (査読有)
 16. Watanabe T, Enomoto T, Takahashi M, Honma S, Honma K, Ohmiya Y. Multichannel perfusion culture bioluminescence reporter system for long-term detection in living cells. *Anal. Biochem.* 402:107–109, 2010. doi: 10.1016/j.ab.2010.03.014. (査読有)
 17. Ebisawa T, Numazawa K, Shimada H, Izutsub H, Sasaki T, Kato N, Tokunaga K, Akio Mori A, Honma K, Honma S, Shibata S. Self-sustained circadian rhythm in cultured human mononuclear cells isolated from peripheral blood. *Neurosci Res* 66: 223–227, 2010. doi:10.1016/j.neures.2009.10.007 (査読有)
 18. Noshiro M, Usui E, Kawamoto T, Sato F, Nakashima A, Ueshima T, Honda K, Fujimoto K, Honma S, Honma K, Makishima M and Kato Y. The liver X receptors (LXR α and LXR β) are potent regulators for hepatic *Dec1* expression *Genes to Cells*14:29-40, 2009. doi: 10.1111/j.1365-2443 (査読有)

[学会発表] (計 23 件)

1. Honma S. Monitoring the circadian clock's tick; multiple hands for multiple functions. 4th International Symposium on Photonic Bioimaging, Hokkaido University Conference Center Sep.16-17, 2012.
2. Honma S. Natsubori A, Honma K. Multi-oscillator System of Mammalian Circadian Clock. Symposium "Molecular and cellular mechanisms of circadian clock and sleep", Asian Society for Sleep Research, Taipei International Convention Center, Taiwan Nov.30-Dec.2, 2012.
3. Honma S. Suprachiasmatic nucleus output couplings. Suprachiasmatic Structure Workshop. Society for Research on Biological Rhythms Biannual meeting 2012. Sandestin Golf and Beach Resort, USA. May 19-24. 2012.
4. Honma S. Signal integration of circadian neuronal networks. Society for Research on Biological Rhythms Biannual Meeting 2012. Sandestin Golf and Beach Resort, USA. May 19-24. 2012.
5. Honma S. Continuous monitoring of circadian clock's tick in the suprachiasmatic neurons. International Symposium on Frontiers in Sleep and Biological Rhythms' Research. Dokuz Eylul University Izmir, Turkey 30 April- 2 May, 2012.
6. Honma S. Single cell neuronal clocks and regional pacemakers in the suprachiasmatic nucleus. International Symposium on Photonic Bioimaging, Oct.21-23, Keio Plaza Hotel, Sapporo, 2011.
7. Honma S., Yoshikawa T and Honma K. Mammalian circadian clocks detecting morning light and evening lights. 6th World congress of the World Sleep Federation, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Oct.15-20, 2011.
8. Kameyama A, Honma S., Honma K. Animal models of human sleep-wake cycle: non-SCN circadian behavior rhythms in rodents. 6th World congress of the World Sleep Federation. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Oct.15-20, 2011.
9. Yamanaka Y, Hashimoto S, Honma S. and Honma K. Effect of scheduled physical exercise on re-entrainment of human circadian rhythms to 8 h advanced sleep schedule in isolation facility. 6th World Congress of the World Sleep Federation, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Oct.15-20, 2011.
10. Honma S. Suprachiasmatic nucleus: cellular clocks and networks. 12th Congress of European Society for Biological Rhythm. Oxford, UK. Aug.20-26, 2011.
11. Honma S. Cellular rhythms and oscillatory networks in the suprachiasmatic nucleus. Workshop: Emergence of circadian rhythms from the central pacemaker and beyond. Institute of Theoretical Biology, Humboldt University, Germany, Aug.15, 2011.
12. Honma S. Network vs. single neuronal rhythms in the SCN. Symposium: Molecular and network properties of the suprachiasmatic nucleus, the 3rd World Congress of Chronobiology. Cultural Center BUAP, Puebla, Mexico May 5-9, 2011.
13. Honma S. and Honma K. Animal model of human sleep-wake rhythm. Panel Discussion "Neurophysiology and humoral regulation of sleep". The 11th Congress of Turkish Sleep Society, Maritim Pine Beach Resort, Antalya, Turkey, Nov.6-10, 2010.
14. Honma S. Assessing multi-oscillator mammalian clock using mice with clock gene mutation. Lorenz Center Workshop, Assembling multi-cellular Circadian Pacemaker. Lorenz Center, Leiden, The Netherlands, Aug.16-20, 2010.
15. Yamanaka Y, Hashimoto S, Nakamura K, Tanahashi Y, Nishide S., Yamada Y, Honma S. and Honma. Rapid shift of social schedule induces an internal desynchronization between sleep-wake cycle and plasma melatonin rhythms. The 1st ASRS Summit and Symposium of Asia Oceania Sleep Research and Sleep Medicine in Okinawa Bankoku Sniryokan, Okinawa, Oct.30-Nov1, 2009.
16. Honma S., Yoshikawa T. and Honma, K. Seasonality in sleep and wakefulness. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society. Osaka Convention Center, Osaka, Oct. 24-27. 2009
17. Ono D, Honma S. and Honma K. Circadian firing rhythms in Cry1/Cry2 double-deficient mice in the cultured suprachiasmatic nucleus. IXth European Congress on Biological Rhythms, Univ. Strasbourg, Strasbourg, France, Aug.22-28, 2009.
18. Yamanaka Y, Honma S. and Honma K. Nonphotic time cues phase-dependently accelerate phase-shifts of mouse peripheral clocks. IXth European Congress on

Biological Rhythms, Univ. Strasbourg, Strasbourg, France, Aug.22-28, 2009.

19. Honma S. Non-photoc time cues and animal life: photic cue is not almighty. IXth European Congress on Biological Rhythms, Univ. Strasbourg, Strasbourg, France, Aug.22-28, 2009..
20. Honma S. Yoshikawa T., and Honma,K. Clock for all seasons composed of functionally heterogenous SCN cells. International Symposium on Biological Rhythms, Hokkaido University Conference Hall, Sapporo, Aug.1-4, 2009.
21. Honma S., Yoshikawa T., Tokumaru N, and Honma,K. Clock mechanisms in mammals encoding photoperiods. IUPS 2009, Kyoto International Conference Center, Kyoto, July 28-Aug.1.2009.
22. Honma S. Photic regulation of phase and tau; adaptive role of a kinase in the SCN, Gordon Conference on Chronobiology, Salve Regina Collage, New Port, USA, July 19-24, 2009.
23. Honma S. Bioluminescence imaging for assessing heterogeneous cell functions in the central circadian clock. the 3rd Symposium for Research Center for Cooperative Projects of Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido Univ. Conference Center, Sapporo, March 13-14, 2009.

[図書] (計 6 件)

1. 本間さと, 中枢時計の分子生物学 DOJIN SCIENCE SERIES 02 「時間生物学」、海老原史樹文、吉村 崇(編) 化学同人、pp.55-65, 2012.
2. 浜田俊幸、本間さと、本間研一。嗅球の体内時計と嗅覚刺激の作用、体内時計の科学と産業応用、柴田重信 監修、シーエムシー出版 2011、pp117-124
3. Honma S., Yoshikawa T., Nishide S., Ono D and Honma K. Bioluminescent imaging for assessing heterogeneous cell functions in the mammalian central circadian clock. Tamaki N. Kuge Y eds “Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development” Springer, Tokyo. 189-196, 2010
4. 本間さと。環境応答-概日リズム からだと光の事典 太陽紫外線防御研究委員会編集 朝倉書店、pp281-285, 2010
5. Honma S and Honma K. Single cell neuronal circadian clocks. Editor-in-Chief: LR. Squire, New Encyclopedia of Neuroscience, Elsevier,

pp.843-847, 2009.

6. 吉川朋子、本間さと 視交叉上核と光周性光周性の分子生物学、海老原史樹文、伊澤毅 編 シュプリンガー・ジャパン、東京 pp. 159-168, 2009. (総ページ数 199 ページ) ISBN 978-4-431-10059-1

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: ターゲット位置追跡装置およびターゲット発光検出装置

発明者: 石川正純、浜田俊幸、本間研一、本間さと、ケネス・リー・サザーランド

権利者: 北海道大学

種類: 特許

番号: 特願 2010-245624

出願年月日: 2010 年 11 月 1 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~a10071/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本間 さと (HONMA SATO)

北海道大学・大学院医学研究科・特任教授

研究者番号: 20142713

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

浜田 俊幸 (HAMADA TOSHIYUKI)

北海道大学・大学院医学研究科・特任講師

研究者番号: 20360208

仲村(吉川)朋子(NAKAMURA

(YOSHIKAWA) TOMOKO)

北海道大学・大学院医学研究科・特任助教

研究者番号: 30451397

西出 真也 (NISHIDE SHIN-YA)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 40451398

榎木 亮介 (ENOKI RYOSUKE)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 00528341