

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14811

研究課題名(和文) Nalcn遺伝子改変マウスを用いたレム睡眠制御の神経回路基盤の解明

研究課題名(英文) A Genetic Study for Neural Basis of REM Sleep by Using Nalcn Genetically Modified Mice

研究代表者

藤山 知之 (Fujiyama, Tomoyuki)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・助教

研究者番号：00635089

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：レム睡眠は全ての哺乳類および鳥類に認められるが、それを制御する神経回路機構やレム睡眠そのものの役割は未だよくわかっていない。レム睡眠異常を呈するDreamless変異家系の原因遺伝子Nalcnについて、脳部位特異的遺伝子改変マウス(機能獲得型：Nalcn-FLE_x、機能欠失型：Nalcn-flox)を作成し、脳波解析によりレム睡眠の恒常性/安定性/終止/維持に関わる脳領域・神経細胞サブタイプの同定を試みた。その結果、Nalcn遺伝子はVglut1またはVglut2陽性の興奮性神経細胞リニエージ、またはFoxg1リニエージとなる終脳領域において特に、レム睡眠の制御に寄与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠は、我々が日常的に経験し人生の三分の一の時間を費やす行為であるにもかかわらず、現在でも本質的な意義や機能、制御機構等が謎に包まれている。レム睡眠は記憶の固定化に重要であることが知られているが、Nalcn遺伝子に変異を持ちレム睡眠異常を示すDreamless変異マウスでは、記憶機能などにも異常が現れることは重要な点である。Nalcnをターゲットとして遺伝子改変マウスを精査することで、レム睡眠に関わる脳機能と関連のある新規の神経細胞群の特定につながる事が期待される。

研究成果の概要(英文)：Although sleep is a ubiquitous animal behavior, the molecular/neural basis mechanism of REM sleep (REMS) remains unknown. The single nucleotide change in Nalcn gene leads to a single amino acid substitution (N315K) of the gene product leak cation channel NALCN that we termed Dreamless which shows REMS abnormality. To elucidate where the NALCN in brain take effect on REMS regulation, we generated Nalcn mutant lines bearing flox or FLE_x knock-in for loss-of- and gain-of-function studies, respectively. In Nalcn-FLE_x mice, we observed that the mice with a systemic Cre-expressing line Actb-iCre showed Dreamless-like phenotype on the electroencephalogram and electromyogram (EEG/EMG) analysis. In Nalcn-flox mice, we confirmed the neuronal subtype-specific deletion of Nalcn mRNA expression in adult brain tissue. By using these two Nalcn gene mutant mouse lines, we got some preliminary data that the Nalcn in excitatory neuron, or telencephalon region, may play a role for REM sleep regulation.

研究分野：睡眠医科学、発生生物学

キーワード：NALCN レム睡眠 CRISPR 中枢神経系 マウス Dreamless イオンチャネル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

睡眠覚醒行動は恒常性および概日リズムによる制御を受けるとされており、クロック遺伝子群や神経細胞の活動性を制御するチャネル群、それらを介在する細胞内シグナリング分子群などが重要な役割を担うと考えられているが (Cirelli., *Nat Rev Neurosci.*, 2009, PMID: 19617891; Saper et al., *Neuron*, 2010, PMID: 21172606)、睡眠を制御する遺伝子や分子・神経基盤にはいまだ不明な点が多い。これまでに研究代表者らは、フォワードジェネティクスにより睡眠覚醒を制御する新規遺伝子の探索を試み、その結果、レム睡眠に異常を呈するマウス家系 *Dreamless* を樹立した。全エクソームシーケンス解析により非選択性陽イオンチャネル NALCN にアミノ酸置換を伴う点突然変異を同定、さらにはゲノム編集技術によってこれが原因遺伝子変異であることを証明した (Funato, Fujiyama et al., *Nature*, 2016, PMID: 27806374)。レム睡眠異常モデル *Dreamless* 家系における知見として、*Dreamless* 変異マウスは一日あたりのレム睡眠総時間が非常に短く、レム睡眠とノンレム睡眠が短い間隔で交代するのが特徴であり、レム睡眠エピソード持続時間の顕著な短縮が認められることが挙げられる。成獣マウス脳における *Nalcn* mRNA 分布を調べたところ、中枢神経系において大脳皮質を含む広範囲に発現が観察された。また、レム睡眠の終止に関与する細胞を含む深部中脳核において *Dreamless* 変異が神経細胞の電気生理学的な性質に及ぼす影響を調べた結果、イオン透過性の増大に伴う発火頻度の上昇が確認され、NALCN がレム睡眠を制御する神経回路において機能している可能性が示唆された。しかし、これらは表現型の原因の可能性の一つに過ぎず、研究開始時点で *Dreamless* 家系におけるレム睡眠異常発症のメカニズムについては全くの不明であった。レム睡眠の作動系神経回路として、脳幹、中脳灰白質、大脳基底核、視床下部などの領域に存在する神経細胞群が機能することが知られているが (Scammell et al., *Neuron*, 2017, PMID: 28231463)、これらの神経回路において NALCN タンパク質が細胞膜表面のどこに局在し機能しているのか、レム睡眠前後における NALCN チャネルの開閉機構などについては全く知られていなかった。また、特定の神経細胞群における NALCN チャネル動態の変化によって、*Dreamless* 変異家系でみられたレム睡眠の持続時間短縮 (早期終止や総時間の減少など) は再現されるのかもわかっておらず、レム睡眠における NALCN の機能に必要な細胞内コンポーネントとは何かも不明である。

2. 研究の目的

本研究においては、新たに見出されたレム睡眠異常の原因遺伝子 *Nalcn* を対象とし、遺伝学、分子生物学、電気生理学、行動生理学を駆使し、「NALCN によるレム睡眠制御の分子・神経回路メカニズム」を明らかにし、レム睡眠の生体における生理的意義を明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

主に以下の方法によって、*Nalcn* 遺伝子に対し脳部位特異的に *Dreamless* 変異を誘導し *in vivo* で睡眠覚醒行動を調べることで、レム睡眠異常の責任脳領域・細胞を探索する。次に、*Nalcn* 遺伝子を発現する細胞について、免疫染色や *in situ* ハイブリダイゼーション法などを組み合わせて各種神経細胞サブタイプごとに組織学的に解析する。これらにより、NALCN がレム睡眠制御に関わる神経細胞サブグループを明らかにする。

(1) 脳部位特異的 *Nalcn* 遺伝子改変マウスを用いたレム睡眠を制御する神経回路の探索

Dreamless 家系においてレム睡眠の顕著な短縮が認められたので、変異型 NALCN がどの脳

領域で作用しているのか、以下の遺伝子改変マウスを用いて睡眠覚醒脳波解析を行い、*Dreamless* 家系のレム睡眠異常を再現しうる特定の細胞種・神経核部位を探索を試みた。申請者らは Cre/loxP システムにより任意の部位、時期、細胞種特異的に *Dreamless* 変異を誘導させることができる *Nalcn-FLEX* マウスを作製に取り組み、特定のプロモーター制御下で Cre 組換え酵素を発現する遺伝子改変マウスや AAV ベクターとを組み合わせることで、*in vivo* 睡眠覚醒計測実験を行った。加えて、*Nalcn* 遺伝子について脳部位特異的遺伝子欠損をおこなうため、コンディショナルノックアウトアレル (*Nalcn-flox KI*) の作製を試みた。方法としては CRISPR/Cas9 を用い、loxP site の二ヶ所挿入を、それぞれに分けて行った。当初の予想より期間が掛かったものの、*Nalcn-flox allele* を持つマウス系統を樹立することができた。この *Nalcn-flox* ノックインマウスを用いて、*FLEX* マウスと同様のスキームで機能欠失実験を行った。

(2) レム睡眠を制御する *Nalcn* 遺伝子発現神経細胞の性質の同定

レム睡眠異常が観察された遺伝子改変マウス群について、関連する神経細胞が局在する脳領域において、興奮性/抑制性マーカーや神経伝達物質マーカーと *Nalcn* mRNA に対する *in situ* ハイブリダイゼーション法を組み合わせる組織学的・解剖学的に調べ、レム睡眠制御に関わる神経細胞の性質を明らかにすることを試みた。

4. 研究成果

(1) 脳部位特異的 *Nalcn* 遺伝子改変マウスを用いたレム睡眠を制御する神経回路の探索

新潟大学崎村研究室と共同で改良型の *Nalcn-FLEX* アレルの再作製に取り組み、Cre を効かせる以前のアレルから *Nalcn* mRNA が通常に近い発現量で見られること、Cre 組換え酵素の導入により変異型 *Dreamless* 遺伝子が誘導されること、*Actb-iCre* 系統掛け合わせによる全身性ヘテロ変異の誘導により *Dreamless* 変異マウスと同様の表現型が再現されることを確認した。これらをもって、Cre 酵素依存的に *Dreamless* 型 NALCN の発現が期待されるマウス系統 (*Nalcn-FLEX KI*) の作製について成功とした。次に、各種プロモーター制御下にて Cre を発現するマウス系統と掛け合わせを施行、電極手術による脳波/筋電図 (EEG/EMG) レコーディングを行い、睡眠覚醒行動様式について MC-SleepNet (Yamabe et al., *Sci Rep*, 2019) を用いて評価を行った (図 1)。

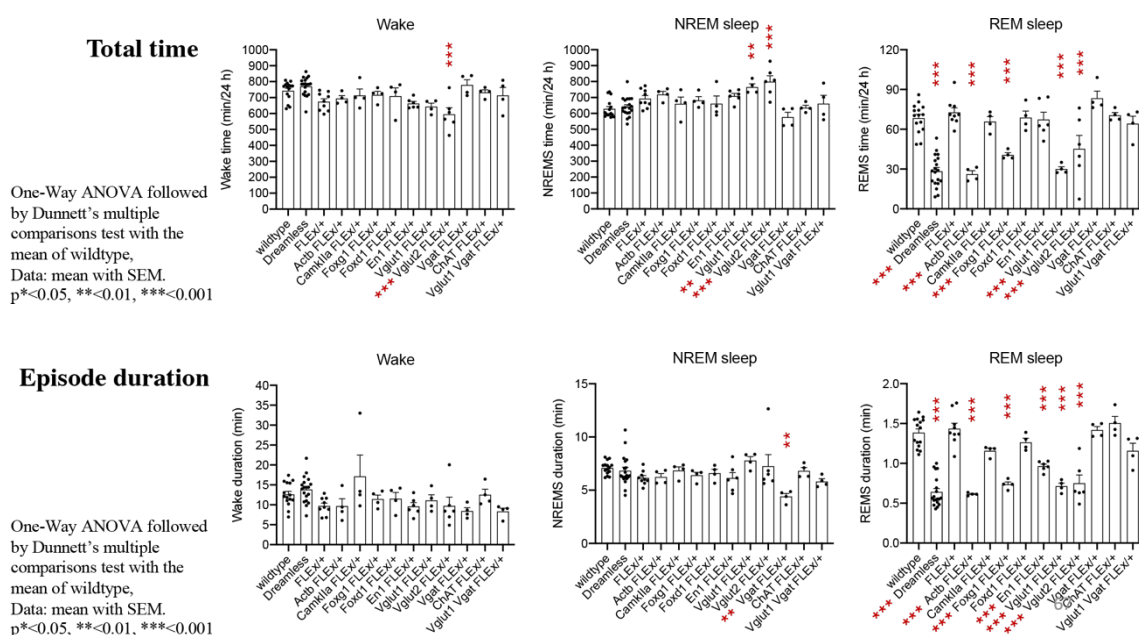


図1 *Nalcn-FLEX* マウス系統と各種 Cre 系統を用いた *in vivo* 睡眠解析結果. *Foxg1* 領域、*Vglut1*、*Vglut2* リンジー細胞における *Dreamless* 型 NALCN の ectopic 発現により、レム睡眠の顕著な低下が観察された (20 sec/epoch での判定、MC-SleepNet で自動解析プログラムによる解析後に全てマニュアルにて再解析)

同様に、*Nalcn-flox* アリルによる機能欠失の系においても各種 Cre 発現マウス系統との掛け合わせを施行し、脳波電極手術および睡眠覚醒行動解析を行った(図2)。プレリミナリーデータではあるが、機能獲得型と機能欠失型の両方の実験共に、*Foxg1* リニエージとなる終脳領域および *Vglut1* リニエージとなる興奮性神経細胞系譜における NALCN の機能変化によって、総レム睡眠

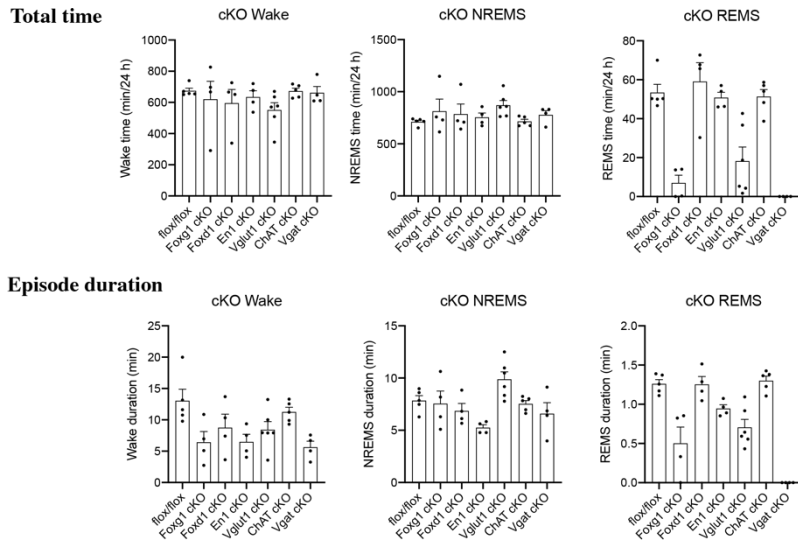


図2 *Nalcn-flox* マウス系統と各種 Cre 系統を用いた in vivo 睡眠解析結果(プレリミナリーデータ). FLEX の実験と同様に、*Foxg1* 領域、*Vglut1* リニエージ細胞における NALCN の欠失により、レム睡眠に異常を示す傾向が見られた(20 sec/epoch での判定、MC-SleepNet で自動解析のみ、マニュアル未解析)

眠量およびレム睡眠持続時間の低下が観察された。おそらく、これらの脳領域/細胞種において NALCN が正常に機能することで、レム睡眠の安定性(デルタ波、シータ波の適切な出現)の維持に寄与しているのではないかと考えられる。今後は引き続きこれらの *Nalcn-FLEX* マウスおよび *Nalcn-flox* マウスを用いて、各種 Cre 発現マウス系統との掛け合わせや AAV ベクターの注入実験を進め、レム睡眠の制御に関わる神経領域/神経細胞種における NALCN の機能を解明していきたい。

(2) レム睡眠を制御する *Nalcn* 遺伝子発現神経細胞の性質の同定

まずはじめに、*Nalcn* 遺伝子を発現する細胞について神経細胞サブタイプの性質を調べるため、興奮性神経細胞の一般的なマーカーである *Vglut2* mRNA および抑制性神経細胞の一般的なマーカーである *Vgat* mRNA との二重 in situ ハイブリダイゼーション法による検討を行った。視床下部(注: 結果1より、レム睡眠には影響を示さなかった *Foxd1* リニエージとなる脳領域)における *Nalcn* 発現細胞については、視床下部神経垂核ごとに、興奮性神経細胞のマーカーとなる *Vglut2* との共局在が見られるものと見られないものが混在していた(図3)。

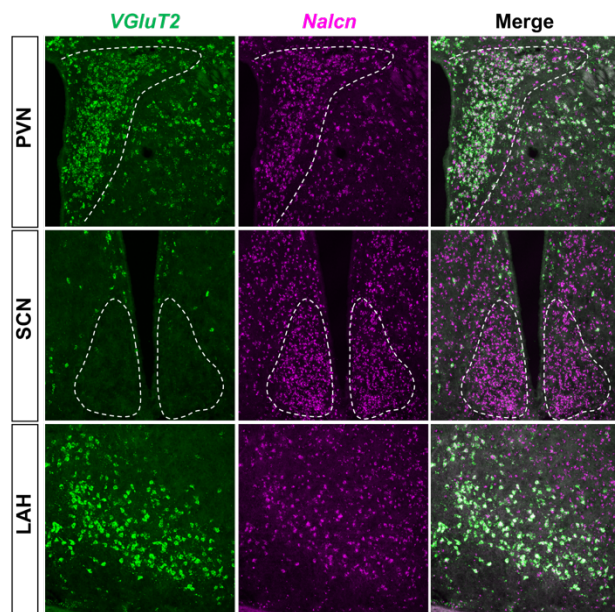


図3 野生型成獣マウス視床下部における *Nalcn* mRNA と *Vglut2* mRNA の二重 in situ hybridization. *Nalcn* 発現細胞には、*Vglut2* 陽性および陰性のニューロンがある

また、海馬皮質領域において、抑制性神経細胞のマーカーとなる *Vgat* との共局在具合を調べたところ、*Vglut2* と同様に陽性のものと陰性の細胞が混在していた。これらの結果から、*Nalcn* 遺伝子は成獣マウス脳において興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の両方に発現するが、レム睡眠の制御という側面から考えると、興奮性神経細胞における役割の比重がより大きいのかもしれない。引き続き、レム睡眠に変化が見られた終脳領域や橋延髄においても、今後同様の解析を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Honda Takato, Fujiyama Tomoyuki, Miyoshi Chika, Ikkyu Aya, Hotta-Hirashima Noriko, Kanno Satomi, Mizuno Seiya, Sugiyama Fumihiro, Takahashi Satoru, Funato Hiromasa, Yanagisawa Masashi	4. 巻 115
2. 論文標題 A single phosphorylation site of SIK3 regulates daily sleep amounts and sleep need in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 10458 ~ 10463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1073/pnas.1810823115	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 Sakikubo Morito, Furuyama Kenichiro, Horiguchi Masashi, Hosokawa Shinichi, Aoyama Yoshiki, Tsuboi Kunihiko, Goto Toshihiko, Hirata Koji, Masui Toshihiko, Dor Yuval, Fujiyama Tomoyuki, Hoshino Mikio, Uemoto Shinji, Kawaguchi Yoshiya	4. 巻 8
2. 論文標題 Ptf1a inactivation in adult pancreatic acinar cells causes apoptosis through activation of the endoplasmic reticulum stress pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1038/s41598-018-34093-4	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 Fujiyama Tomoyuki, Miyashita Satoshi, Tsuneoka Yousuke, Kanemaru Kazumasa, Kakizaki Miyo, Kanno Satomi, Ishikawa Yukiko, Yamashita Mariko, Owa Tomoo, Nagaoka Mai, Kawaguchi Yoshiya, Yanagawa Yuchio, Magnuson Mark A., Muratani Masafumi, Shibuya Akira, Nabeshima Yo-ichi, Yanagisawa Masashi, Funato Hiromasa, Hoshino Mikio	4. 巻 24
2. 論文標題 Forebrain Ptf1a Is Required for Sexual Differentiation of the Brain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 79 ~ 94
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.celrep.2018.06.010	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 Zhiqiang Wang, Jing Ma, Chika Miyoshi, Yuxin Li, Makito Sato, Yukino Ogawa, Tingting Lou, Chengyuan Ma, Xue Gao, Chiyu Lee, Tomoyuki Fujiyama, Xiaojie Yang, S Zhou, N Hirashima, D Nebenius, A Ikkyu, M Kakizaki, S Kanno, L Cao, Satoru Takahashi, Junmin Peng, Yonghao Yu, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa, Qinghua Liu	4. 巻 558
2. 論文標題 Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 435 ~ 439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1038/s41586-018-0218-8	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 Park Minjeong, Miyoshi Chika, Fujiyama Tomoyuki, Kakizaki Miyo, Ikkyu Aya, Honda Takato, Choi Jinhwan, Asano Fuyuki, Mizuno Seiya, Takahashi Satoru, Yanagisawa Masashi, Funato Hiromasa	4. 巻 10
2. 論文標題 Loss of the conserved PKA sites of SIK1 and SIK2 increases sleep need	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1038/s41598-020-65647-0	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

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Tomoyuki Fujiyama, Satoshi Miyashita, Yousuke Tsuneoka, Kazumasa Kanemaru, Miyo Kakizaki, Satomi Kanno, Yukiko Ishikawa, Mariko Yamashita, Tomoo Owa, Mai Nagaoka, Yoshiya Kawaguchi, Yuchio Yanagawa, Mark A. Magnuson, Akira Shibuya, Yo-ichi Nabeshima, Masashi Yanagisawa, Hiromasa Funato, and Mikio Hoshino
2. 発表標題 Forebrain Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain
3. 学会等名 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoyuki Fujiyama, Satoshi Miyashita, Yousuke Tsuneoka, Kazumasa Kanemaru, Miyo Kakizaki, Satomi Kanno, Yukiko Ishikawa, Mariko Yamashita, Tomoo Owa, Mai Nagaoka, Yoshiya Kawaguchi, Yuchio Yanagawa, Mark A. Magnuson, Akira Shibuya, Yo-ichi Nabeshima, Masashi Yanagisawa, Hiromasa Funato, and Mikio Hoshino
2. 発表標題 Forebrain Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain
3. 学会等名 2018 Joint Meeting between The Neurodevelopmental Biology Section of The Korean Society for Molecular and Cellular Biology and Japanese Developmental Neuroscientists (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoyuki Fujiyama, Satoshi Miyashita, Yousuke Tsuneoka, Kazumasa Kanemaru, Miyo Kakizaki, Satomi Kanno, Yukiko Ishikawa, Mariko Yamashita, Tomoo Owa, Mai Nagaoka, Yoshiya Kawaguchi, Yuchio Yanagawa, Mark A. Magnuson, Akira Shibuya, Yo-ichi Nabeshima, Masashi Yanagisawa, Hiromasa Funato, and Mikio Hoshino
2. 発表標題 Forebrain Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain
3. 学会等名 新学術領域 個性創発脳 第1回国際シンポジウム「Toward Understanding “INDIVIDUALITY”」(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoyuki Fujiyama, Kazumasa Kanemaru, Yousuke Tsuneoka, Miyo Kakizaki, Satomi Kanno, Yoshiya Kawaguchi, Akira Shibuya, Masashi Yanagisawa, Mikio Hoshino, Hiromasa Funato
2. 発表標題 Forebrain Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain
3. 学会等名 第41回日本神経科学学会(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoyuki Fujiyama
2. 発表標題 Forebrain Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain
3. 学会等名 第29回日本行動神経内分泌研究会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoyuki Fujiyama, Seiya Mizuno, Manabu Abe, Satomi Kanno, Miyo Kakizaki, Kanako Iwasaki, Aya Ikkyu, Noriko Hotta-Hirashima, Mana Yamada, Chika Miyoshi, Makito Sato, Takeshi Kanda, Kenji Sakimura, Satoru Takahashi, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa
2. 発表標題 Where does the Dreamless mutation take effect?
3. 学会等名 The 7th IIIS Symposium(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoyuki Fujiyama, Seiya Mizuno, Manabu Abe, Satomi Kanno, Miyo Kakizaki, Kanako Iwasaki, Aya Ikkyu, Noriko Hotta-Hirashima, Mana Yamada, Chika Miyoshi, Makito Sato, Takeshi Kanda, Kenji Sakimura, Satoru Takahashi, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa
2. 発表標題 Where does the Dreamless mutation take effect?
3. 学会等名 The 12th Annual Meeting for Japanese Developmental Neuroscientists (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤山 知之, 船戸弘正, 星野幹雄
2. 発表標題 Forebrain Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoyuki Fujiyama, Seiya Mizuno, Manabu Abe, Satomi Kanno, Miyo Kakizaki, Kanako Iwasaki, Aya Ikkyu, Noriko Hotta-Hirashima, Mana Yamada, Chika Miyoshi, Makito Sato, Takeshi Kanda, Kenji Sakimura, Satoru Takahashi, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa
2. 発表標題 Where does the Dreamless mutation take effect?: Generation of Nalcn-FLEx and Nalcn-flox Knock-In Mice
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤山 知之, 柳沢正史, 船戸弘正, 星野幹雄
2. 発表標題 Forebrain Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain
3. 学会等名 新学術領域「個性」創発脳 第4回会議 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤山 知之
2. 発表標題 睡眠における小脳の生理的役割とは
3. 学会等名 第4回脳と心の研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoyuki Fujiyama, Seiya Mizuno, Manabu Abe, Satomi Kanno, Miyo Kakizaki, Kanako Iwasaki, Aya Ikkyu, Noriko Hotta-Hirashima, Mana Yamada, Chika Miyoshi, Makito Sato, Takeshi Kanda, Kenji Sakimura, Satoru Takahashi, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa
2. 発表標題 Where does the Nalcn gene take effect in REM sleep regulation?
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 藤山知之, 柳沢正史	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 144
3. 書名 実験医学2019年1月号 Vol.37 No.1 64-68ページ 「眠気」の生化学的な実体に迫る-睡眠要求を規定するリン酸化タンパク質群の同定	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>「眠気」の生化学的な実体に迫る -睡眠要求を規定するリン酸化蛋白質群の同定-</p> <p>https://wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/japanese/news/1149/</p> <p>寝ても寝ても眠いマウスの脳内 単一遺伝子の単一アミノ酸が、1日の睡眠時間と睡眠要求量・眠気を制御する</p> <p>https://wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/japanese/news/1198/</p> <p>脳の性別を決定する新たなメカニズム Ptf1aが最上流遺伝子として脳の男性化・女性化に働くことを発見</p> <p>https://wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/japanese/news/1162/</p> <p>膵臓外分泌組織でPTF1Aが働かないと小胞体ストレスを介して細胞死に至る</p> <p>https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/finding/181025-190000.html</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
研究協力者	菅野 里美 (Kanno Satomi)		
研究協力者	柿崎 美代 (Kakizaki Miyo)		
研究協力者	堀田 範子 (Hotta-Hirashima Noriko)		
研究協力者	一久 綾 (Ikkyu Aya)		
研究協力者	山田 麻奈 (Yamada Mana)		
研究協力者	石川 有紀子 (Ishikawa Yukiko)		
研究協力者	金 慈日景 (Kim Staci)		
研究協力者	本多 隆利 (Honda Takato)		

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
研究協力者	阿部 学 (Abe Manabu)		
研究協力者	崎村 健司 (Sakimura Kenji)		
研究協力者	望月 文子 (Mochizuki Ayako)		
研究協力者	今野 幸太郎 (Konno Kotori)		
研究協力者	渡辺 雅彦 (Watanabe Masahiko)		
研究協力者	三枝 理博 (Mieda Michihiro)		
研究協力者	水野 聖哉 (Mizuno Seiya)		
研究協力者	高橋 智 (Takahashi Satoru)		

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
研究協力者	上田 壮志 (Kanda Takeshi) (00599821)	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・柳沢／船戸研究室・助教 (12102)	
研究協力者	三好 千香 (Miyoshi Chika) (60613437)	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・柳沢／船戸研究室・助教 (12102)	
研究協力者	柳沢 正史 (Yanagisawa Masashi) (20202369)	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・柳沢／船戸研究室・機構長 (12102)	
研究協力者	船戸 弘正 (Funato Hiromasa) (90363118)	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・柳沢／船戸研究室・教授 (12102)	