

平成17年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

ふりがな(ローマ字)		HONMA KEN-ICHI					
①研究代表者氏名		本間 研一		②所属研究機関・部局・職		北海道大学・大学院医学研究科・教授	
③研究課題名	和文	生物時計のシステム理解					
	英文	Understanding of the Biological Clock as a System					
④研究経費		平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	総合計
17年度以降は内約額 金額単位：千円		35,000	18,800	11,600	11,600	9,900	86,900
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者）							
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）				
本間 研一	北海道大学・大学院医学研究科・教授	生理学	研究の統括、視交叉上核振動系の解析				
本間 さと	北海道大学・大学院医学研究科・助教授	生理学	視交叉上核ニューロンの電気活動の測定、分子振動系の解析				
安倍 博	北海道大学・大学院医学研究科・講師	生理学	ヒスタミンニューロンおよび視交叉上核振動系と末梢振動系の相互作用				
白川 哲夫	北海道大学・北海道大学病院・助教授	生理学	細胞内シグナルトランスダクションの解析				
近江谷 克裕	産業技術総合研究所・セルエンジニアリング研究部門・グループ長	分子生物学	遺伝子発現の光学モニター法の確立				
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>本研究の目的は、哺乳類の生物時計を階層的な多振動体システムとしてとらえ、時計機能を遺伝子レベルから行動発現に到るまで総合的に理解することにある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 視床下部視交叉上核は主振動体として安定したリズムを刻み、周期的な光に反応する。リズム発振源は細胞内にあり、時計遺伝子 <i>Per</i> の転写調節をめぐるオートフィードバックループがその本体と考えられている。本研究では、概日リズムの発振に関与する分子振動系のループ構造を解明する。 2. また、この分子振動系からニューロン電気活動にリズム信号を伝達する細胞内シグナルトランスダクション機構を明らかにする。 3. 一方、視交叉上核は多数の振動ニューロンから構成されているので、ニューロン間リズム同調が視交叉上核振動系の機能発現に重要と考えられる。本研究では、この仮説を検証するとともに、リズム同調に関与するニューロン間コミュニケーションの実体を明らかにする。 4. 視交叉上核は組織学的に異なる2つの部分からなり、各々異なる神経ペプチド（AVP, VIP）を産生するニューロンが局在する。本研究では、視交叉上核内のサブ振動系の局在と発振および相互作用のメカニズムを解明する。 5. 行動や睡眠覚醒を直接支配している振動系（末梢振動系）が視交叉上核（中枢振動系）以外に存在すると想定されている。従来、中枢振動系から末梢振動系への一方向の支配が重視されていたが、末梢振動系から中枢振動系へのフィードバック機構の存在も示唆されている。本研究では、行動を直接駆動する末梢振動系の局在を明らかにするとともに、末梢振動体から中枢振動体へのフィードバック機構を解明する。 							

⑦これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）

申請書に記載した研究計画に従い、研究を、1) 多重ループからなる分子振動系、2) システムとしての視交叉上核振動系、3) 視交叉上核振動系と末梢振動系、4) 遺伝子発現の光モニター法の確立、に分けて実施してきた。しかし、この4つの研究は相互補完的であり、また統合的であることは言うまでも無い。

1. 多重ループからなる分子振動系

まずコアループ分子振動に関与すると想定されている遺伝子 *Dec1,2* (*Nature*,2002) の発現制御およびコアループへの作用を解明すべく、時計遺伝子変異動物を用いた個体レベルの実験、培養組織を用いた組織レベル、*in vitro* 実験を展開している。その結果、*Dec1,2*の発現はコアループと同様オートフィードバック機構で制御されていること、コアループとは少なくとも2ヶ所で相互作用していることが明らかとなり、分子振動系の一端が解明された。また、分子振動系から膜電位へのリズム信号細胞内伝達機構に関する研究では、視交叉上核長期培養系にふぐ毒 (TTX) を作用させて振動ニューロンへの入出力系を遮断した状態でも、コアループの振動が持続することを生物発光モニター系を用いて確認し、さらに振動が持続している分子群を探索中である。時計遺伝子の機能に関する研究では、*Dec1* ノックアウト細胞株を用い、デキサメサゾンショックにより誘発される概日リズムを解析している。また、クロック変異マウス視交叉上核における *Dec1,2* 発現を解析し、*Clock* 遺伝子との機能相関を明らかにした。

2. システムとしての視交叉上核振動系

視交叉上核ニューロンのリズム発現を細胞レベルと組織レベルで解析することにより、階層的多振動体系である視交叉上核概日リズム発振機構を明らかにする研究を展開している。細胞レベルでのリズム解析は、多電極デッシュ上に培養した視交叉上核ニューロンの電気活動を長期間計測する方法、生物発光による遺伝子発現モニター系を導入したトランスジェニック (TG) 動物の視交叉上核培養系を用いて細胞および組織レベルで遺伝子発現を連続的に計測する方法、そして遺伝子銃により発光および蛍光レポーター遺伝子を導入し、細胞レベルで遺伝子発現リズムを計測する方法を用いて解析中である。また多振動系のモデルとして、株化細胞に生物発光時計遺伝子モニター系を導入し、デキサメサゾン等により誘導される概日リズムを解析して、多振動体系におけるリズム発現機序を明らかにするとともに、末梢振動体の同調様式に示唆を与えた。さらに、視交叉上核における *Per1* および *Dec1,2* の時計発現 4次元マップを細胞レベルで作成し、概日リズムや光反応性の部位特異性を解析して、2振動体局在の同定を試みている。

3. 視交叉上核振動系と末梢振動系

覚醒剤であるメタンフェタミン(MAP)慢性投与動物、内因性覚醒物質である脳内ヒスタミンが低下したヒスタミン酵素欠損 (HKO) マウスや光同調と非光同調が共存する出生初期の仔ラットのモデル動物を用いた行動レベルの解析と視交叉上核における時計遺伝子発現リズムの解析から、中枢振動体と行動リズムを駆動する末梢振動体の相互作用を解析している。MAP 慢性投与により、時計遺伝子発現において、視交叉上核リズムから解離した概日リズムが線条体や大脳皮質に出現する。このリズムに関与する遺伝子の同定、リズム発現機序を、時計遺伝子変異動物、ノックアウト動物を用いて解析中である。また、生物発光モニター系を導入したTG動物にMAPを作用させて、リズム振動部位を同定する研究を進めている。また、HKOマウスを用いた研究では、行動レベル、視交叉上核時計遺伝子発現レベルにおける解析を終了し、脳内ヒスタミンが末梢振動系から中枢振動系へのフィードバックに関与している可能性のあることを示した。現在、このマウスを用いて覚醒レベルの中枢振動体機能に対する効果を検討中である。一方、出生直後の仔ラットを用いた研究では、中枢振動系が主として光同調、末梢振動系が主として非光同調することを明らかにし、さらにこの時期には末梢から中枢へのフィードバックが、成獣に比較しより強く作用していることが示唆された。

4. 遺伝子発現の光学モニター

生物発光や蛍光のモニター系を導入することにより、時計遺伝子の発現リズムをリアルタイムで長期間計測する系を開発している。これまで、2種類の時計遺伝子を生物発光により同時にモニターするTGマウスを作成し(特許出願中)、さらに3種類の遺伝子発現を同時にモニターする系を、株化細胞を用いて確立した。現在、TG動物を作成中である。また、培養視交叉上核細胞に遺伝子銃により生物発光モニター系を導入し、個々のニューロンレベルで複数の時計遺伝子発現リズムをリアルタイム、長期間モニターする系を開発した。蛍光相関分光法を用いて、時計遺伝子産物PERやBMALの1細胞内動態を解析する方法を開発中である。また、視交叉上核振動系の出力である各種神経ペプチドの生物発光モニター系も現在開発中である。測定系としては、多電極デッシュ、CCDカメラ、光計測装置、FRET法を組み合わせた多機能同時測定系を開発中である。また、生物発光を触媒する各種ルシフェーゼのなかで、細胞膜を通過する分泌型ルシフェーゼと通過しない非分泌型ルシフェーゼを組み合わせたモニターシステムの開発に成功したので、微小還流装置と発光測定装置を組み合わせ、2種類の時計遺伝子発現を確実に分離して同時に測定する系を開発中である。

⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

1. 多重ループからなる分子振動系

- 1) *Dec1, 2* の発現がその遺伝子産物 (DECs) や PERs によって抑制され、一方、*Per* 遺伝子発現を促進する CLOCK/BMAL1 により促進されることを明らかにし、Dec ループがコアループと少なくとも 2ヶ所で相互作用していることを明らかにした (BBRC, 2004 : Biochem J., 2004 : Eur J Biochem, 2004)。この結果は、概日リズムの発振には相互作用する複数のオートフィードバックループが関与していることを強く示唆するものであり、リズム発振分子機構の解明に大きく貢献するものである。
- 2) 生物発光モニター系を導入した TG マウスの培養視交叉上核にふぐ毒 (TTX) を作用させ、振動細胞への入出力系を遮断しても *Bmal1*、*Per1* の発現リズムは継続することを明らかにした (修士論文 1、2005)。TTX は視交叉上核の電気活動リズムを完全に消失させるので、この時点で振動している分子はコアループから細胞機能へのリズム信号細胞内伝達系に関与していると想定される。本法によりリズム信号細胞内伝達機構を解明する実験パラダイムが確立されたと考える。
- 3) 恒常暗で無周期となるクロック変異マウスの視交叉上核やその他の脳部位における *Dec1, 2*、*Per1* の発現リズムを測定し、発現レベルは大幅に低下するが、位相後退したリズムを認めた (J Biol Rhythm, 2004)。この結果は、Clock はリズム振幅の増強あるいはニューロン間の信号伝達に関与していることを示唆し、従来の考え方を大きく変えるものである。

2. システムとしての視交叉上核振動系

- 1) 多電極デッシュ上で組織培養したラット視交叉上核における平均概日リズム周期と個々の振動ニューロンに見られるリズム周期のバラツキには正の相関があることを示した (Neurosci Lett, 2004)。この結果は、リズム周期が 24 時間から離れるほど、ニューロン間のリズム同調が困難になることを示したもので、振動ニューロン間のリズム伝達様式が単なる刺激伝達系ではなく、位相反応を介したものであることを示唆する重要な知見である。
- 2) ラット視交叉上核における *Dec1, 2*、*Per1* の発現を細胞レベルで測定し、概日リズムと光反応の 4 次元マップを作成した。その結果、これら遺伝子は視交叉上核の部位により発現特異性のあることが判明した (修士論文 2、2005)。この結果は、視交叉上核内サブ振動体の局在を解明するうえで重要な手がかりを与えるものである。
- 3) 株化細胞にデキサメサゾン (Dex) を作用させ、時計遺伝子発現リズムを生物発光により解析した。その結果、細胞群ではリズム変動が無い場合でも、個々の細胞ではリズムが認められ、Dex パルスにより 0 型の位相反応曲線が得られた (修士論文 3、2005)。この結果は、個々の細胞リズムの同調、脱同調により細胞群としてのリズムの有無が決まることを示した画期的なものである。しかし、本論文を準備中に同趣旨の論文が Cell (2004) に掲載され、プライオリティーを取ることはできなかった。

3. 視交叉上核振動系と末梢振動系

- 1) ヒスタミン合成酵素ノックアウトマウス (HKO) の行動リズム、脳における時計遺伝子発現リズムを測定し、行動レベルの低下と行動リズム周期の延長を認め、さらに視交叉上核における時計遺伝子発現リズムは野生型と差はないが、他の脳部位における時計遺伝子発現リズムが変化していることを明らかにした (Mol Brain Res, 2004)。この結果は、行動リズムが視交叉上核振動体に一元的に支配されているのではなく、脳内ヒスタミンを介した中枢振動体と末梢振動体の相互作用に依存していることを示し、末梢振動体からのフィードバックの実体を始めて明らかにしたものである。
- 2) 出生直後から 6 日間、飼育母ラットを 1 日の一定時間分離すると、明暗サイクルの無い条件下では、仔ラットの視交叉上核時計遺伝子発現リズムが位相変位を起こし、離乳後の行動リズムが逆転することを示した (Eur J Neurosci, 2003)。成獣では非光因子による視交叉上核振動系の同調はみられないので、出生初期のラット視交叉上核振動系は内的脱同調を示すヒト生物時計のモデルとなりうる。
- 3) マウス肝臓における時計遺伝子発現リズムを遺伝子チップにより網羅的に解析し、ある特定時刻の遺伝子発現を複数測定することで、概日リズムの振動パラメーターを予測することが理論的に可能であることを示した (PNAS, 2004)。この結果は、末梢振動体の特性を明らかにするとともに、個人のリズム位相が問題となる臨床に応用できる可能性がある。

4. 遺伝子発現の光学モニター

- 1) 生物発光を用いて、時計遺伝子 *Bmal1* と *Per1* の発現をリアルタイムで長期間計測する系を開発し、トランスジェニックマウスを作成した。現在、特許出願中である。
- 2) 生物発光を用いて、3 種類の遺伝子発現をリアルタイムで長期間計測する系を開発した (FEBS Letters, 2004)。この方法は、生物時計分子機構の解明を飛躍的に発展させると考えられる。

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

1. 学術論文

1) 英文論文

1. H.Ohta, S.Honma, H.Abe and K.Honma. Periodic absence of nursing mothers phase-shifts circadian rhythms of clock genes in the suprachiasmatic nucleus of rat pups. *Eur J Neurosci*, 17:1628-1634 (2003)
2. K.Ishizaki, S.Honma, Y.Katsuno, H.Abe, S.Masubuchi, M.Namihira and K.Honma. Gene expression of neuropeptide Y in the nucleus of the solitary tract is activated in rats under restricted daily feeding but not under 48h food deprivation. *Eur J Neurosci*, 17:2097-2105 (2003)
3. S.Honma and K.Honma. The biological clock: Ca²⁺ links the pendulum to the hands. *TRENDS in Neurosciences*, 26:650-653 (2003)
4. K.Honma, S.Hashimoto, M.Nakao and S.Honma. Period and phase adjustments of human circadian rhythms in the real world. *J Biol Rhythms*, 18:261-270 (2003)
5. Hashimoto,S., Nakamura,K., Honma,S. and Honma,K. Multi-oscillator human circadian system: non-photic entrainment of human rest-activity rhythm. pp. 95-101, (eds) Honma,K. and Honma,S. In: *Circadian Clock as Multi-Oscillation System*, Hokkaido University Press, Sapporo, (2003)
6. Honma,S., Nakamura,W., Shirakawa,T. And Honma,K. Cellular oscillators in the suprachiasmatic nucleus: Studies of cultured SCN on a multi-electrode dish. pp.155-166, (eds) Honma,K. and Honma,S. In: *Circadian Clock as Multi-Oscillation System*, Hokkaido University Press, Sapporo, (2003)
7. T.Kawamoto, M.Noshiro, F.Sato, K.Maemura, N.Takeda, R.Nagai, T.Iwata, K.Fujimoto, M.Furukawa, K.Miyazaki, S.Honma, K.Honma and Y.Kato. A novel autofeedback loop of Dec1 transcription involved in circadian rhythm regulation. *BBRC*, 313:117-124 (2004)
8. S.Hashimoto, K.Nakamura, S.Honma and K.Honma. Non-photic entrainment of human rest-activity cycle independent of circadian pacemaker. *Sleep Biol Rhythms*, 2:29-36 (2004)
- ⑨ M.Butler, S.Honma, T.Fukumoto, T.Kawamoto, K.Fujimoto, M.Noshiro, Y.Kato and K.Honma. Dec1 and Dec2 expression is disrupted in the suprachiasmatic nuclei of clock mutant mice. *J Biol Rhythms*, 19:126-134 (2004)
- ⑩ H.Abe, S.Honma, H.Ohtsu and K.Honma. Circadian rhythms in behavior and clock gene expressions in the brain of mice lacking histidine decarboxylase. *Mol Brain Res*, 124:178-187 (2004)
11. S.Honma, W.Nakamura, T.Shirakawa and K.Honma. Diversity in the circadian periods of single neurons of the rat suprachiasmatic nucleus depends on nuclear structure and intrinsic period. *Neurosci Lett*, 358:173-176 (2004)
12. M.Noshiro, T.Kawamoto, M.Furukawa, K.Fujimoto, Y.Yoshida, E.Sasabe, S.Tsutsumi, T.Hamada, S.Honma, K.Honma and Y.Kato. Rhythmic expression of DEC1 and DEC2 in peripheral tissues: DEC2 is a potent suppressor for hepatic cytochrome P450s opposing DBP. *Gene to Cells*, 9:317-329 (2004)
- ⑬ Y.Nakajima, M.Ikeda, T.Kimura, S.Honma, Y.Ohmiya and K.Honma. Bidirectional role of orphan nuclear receptor ROR α on in clock gene transcriptions demonstrated by a novel reporter assay system. *FEBS Letter*, 565:122-126 (2004)
14. H.R.Ueda, W.Chen, Y.Minami, S.Honma, K.Honma, M.Iino and S.Hashimoto. Molecular-timetable methods for detection of body time and rhythm disorders from Single-time-point genome-wide expression profiles. *PNAS*, 101:11227-11232 (2004)

15. H.Hamaguchi, K.Fujimoto, T.Kawamoto, M.Noshiro, K.Maemura, N.Takeda, R.Gaya, M.Furukawa, S.Honma, K.Honma, H.Kurihara, and Y.Kato. Expression of the gene for Dec2, a basic helix-loop-helix transcription factor, is regulated by a molecular clock system. *Biochem J*, 282:43-50 (2004)
16. M.Nakao, K.Yamamoto, K.Honma, S.Hashimoto, S.Honma, N.Katayama and M.Yamamoto. Modeling interactions between photic and nonphotic entrainment mechanisms in transmeridian flights. *Biol. Cybern.*, 91:138-147 (2004)
17. F.Sato, T.Kawamoto, K.Fujimoto, M.Noshiro, K.Honda, S.Honma, K.Honma and Y.Kato. Functional analysis of the basic helix-loop-helix transcription factor DEC1 in circadian regulation. *Eur J Biochem*, 271:4409-4419 (2004)
18. K.Honma, S.Masubuchi, S.Hashimoto, T.Endo and S.Honma. An animal model for the human circadian system. pp.153-170, (eds) Honma,K. and Honma,S. In: *Circadian Rhythms*, Hokkaido University Press, Sapporo, (2005)
19. S.Honma, W.Nakamura, T.Shirakawa, and K.Honma. Application of a multielectrode array dish to chronobiology: monitoring the circadian firing rhythm of single SCN neurons. pp. 91-104, (eds) Honma,K. and Honma,S. In:*Circadian Rhythms*, Hokkaido University Press, Sapporo, (2005)

2) 和文論文

1. 本間研一. 生物時計の理解に向けて, 医学のあゆみ, 204 : 771 (2003)
2. 安倍博, 本間研一. 体内時計関連遺伝子の働き方, *BRAIN MEDICAL*, 15 : 133-141 (2003)
3. 本間さと, 中村渉, 白川哲夫, 本間研一. マルチ電極アレイを用いた視交叉上核のリズム発振機構解析, *脳の科学*, 25 : 35-41 (2003)
4. 本間研一. 食習慣と食欲~時間生物学からみた食欲の脳機構~, *体育の科学*, 53 : 826-831 (2003)
5. 本間研一, 橋本聡子, 本間さと. ヒト概日時計のシステム生物学, *細胞工学*, 22 : 1327-1330 (2003)
6. 本間さと, 本間研一. 概日リズムと時計遺伝子-分子フィードバックループによる細胞内リズム発振メカニズム, *医学のあゆみ*, 204 : 773-777 (2003)
7. 本間さと. 第 5 の時計遺伝子ファミリーDec と生物時計の多重連動フィードバックループ, *実験医学* 21:497-499 (2003)
8. 安倍 博, 本間さと. 睡眠・覚醒の分子生物学的制御. *現代医療*, 35 : 2328-2329 (2003)
9. 本間研一. 生物時計と時間感覚, *数理科学*, 別冊, 122-126 頁 (2004)
10. 安倍 博,本間さと. 本間研一. 時間遺伝子によるリズム発振: 主時計と末梢時計の脱同調. *臨床脳波* 46:229-236 (2004)
11. 本間研一. 睡眠と生物時計, *最新医学*, 3 : 404-408 (2004)
12. 本間研一, 橋本聡子.メラトニンの生物時計への影響 (ヒトの場合), 67-80 頁, (編) 三池輝久, 山寺博史: *メラトニン研究の最新の進歩*, 星和書店, 東京 (2004)
13. 本間研一. 時を刻む脳, *ビオフィリア*, 1:31-37 (2005)
14. 佐々木紘嗣. 視交叉上核生物時計の位相調節におけるcAMPおよびcGMPの役割: 時計遺伝子発現のリアルタイムモニター系を用いた解析. (指導教員: 本間研一) (修士論文1, 2005)
15. 福本達也. 時計遺伝子発現の視交叉上核における 4次元マッピング: Dec1, Dec2 のサーカディアンリズムと光反応性. (指導教員: 本間研一) (修士論文2, 2005)
16. 小林慶子. 時計遺伝子発現のリアルタイムモニタリング: 位相反応曲線による細胞間リズム同調の解析. (指導教員: 本間研一) (修士論文3, 2005)

2. 国際会議、学会等への発表

1) 特別講演, シンポジウム

1. K.Honma. An animal model for the human circadian system. The 1st World Congress of Chronobiology, Sapporo, September 10 (2003)
2. S.Honma. Luncheon Seminar, Multi-electrode arrays: technique and applications for the circadian rhythm research. 1st World Congress of Chronobiology, Sapporo, September 9-12 (2003)
3. H.Abe. Dual oscillator mechanism in the circadian clock system. International Symposium on Advanced Technologies in Functional Biomedical Imaging. The 21st Century COE Program, Future Medical Engineering Based on Bio-nanotechnology, Zao, November 4-6 (2003)
4. S.Honma, Butler, M.P., Kawamoto, T., Fujimoto, K., Noshiro, M., Kato, Y. and Honma, K. Role of DECs in the molecular clock in the SCN and other brain areas. 2nd International symposium on Molecular Clock, "Molecular Clock 2004 Tokyo, Tokyo, Feb 26-29 (2004)
5. K.Honma. Recent progress of circadian rhythm. China, The 4th Conference of Asian Society for Sleep Research, Zhuhai, China March 1-3 (2004)
6. S.Honma, Takagi, Y., Kawamoto, T., Fujimoto, K., Noshiro, M., Kato, Y., and Honma, K. Molecular machinery of the mammalian circadian clock: roles of Dec1 and Dec2 in rhythm generation and entrainment. 4th Asian Sleep Research Society meeting. Zhuhai, China. March 1-3 (2004)
7. K.Honma. Exercise and circadian rhythms. International Sports Science Network Forum in Nagano 2004, Nagano, December 11 (2004)
8. K.Honma. Oscillatory mechanism underlying human sleep-wake cycle, India, Golden Jubilee National Conference, India, December 21 (2004)
9. K.Honma. Prolonged stress and biological rhythms, Kyoto, International Symposium on PTSD: Brain Mechanisms and Clinical Implications, Kyoto, February 17 (2005)
10. S.Honma. Circadian Clock Times Bodily Functions and Suppresses Tumor Development. The 3rd Takeo Wada Cancer Symposium: Molecular Targets for Cancer prevention and control, Khon Kaen, Thailand Feb 24-25 (2005)

1. 本間さと、本間研一. 多重連動分子フィードバックループによる高精度のサーカディアンリズム発振機構. シンポジウム「概日リズムのシステム分子神経科学」第26回日本神経科学会, 名古屋, 7/23-25 (2003)
2. 本間研一. 生物時計の分子機構, 第37回日本小児内分泌学会セミナー, 札幌, 10/3 (2003)
3. 本間さと、時計遺伝子によるリズム発振: 主時計と末梢時計の脱同調. シンポジウム「生物時計の基礎と臨床」, 第33回日本臨床神経生理学会学術大会, 旭川, 10/1-3 (2003)
4. 本間さと、本間研一. ほ乳動物の概日機構: 中枢時計と末梢時計. シンポジウム「分子から個体機能への統合: 概日リズム形成メカニズム」, 第81回日本生理学会大会, 札幌, 6/2-4 (2004)
5. 近江谷克裕. 生物発光・蛍光を利用した細胞内ダイナミズム解析の基礎と応用. 第81回日本生理学会大会教育後援, 札幌, 6/2-4 (2004)
6. 白川哲夫、本間さと、中村 渉、西出真也、本間研一. 培養視交叉上核神経細胞のリズム発振および同調機. 日本基礎歯科学会シンポジウム, 広島, 9/24 (2004)
7. 本間さと、本間研一. 生物時計と神経内分泌リズム. シンポジウム「視床下部研究のトピックス」第31回神経内分泌学会大会, 弘前, 10/9-10 (2004)
8. 本間研一. 生体リズムと睡眠, 第50回日本宇宙航空環境医学会総会セミナー, 東京, 11/13 (2004)
9. 本間さと、本間研一. 中枢時計と末梢時計のリズム発振: 時計遺伝子レポーターによる連続解析. 第82回日本生理学会大会 (発表予定), 5/20 (2005)

2. 国際会議、学会等への発表

2) 一般発表 (国際)

1. Y.Nakajima, Kimura, T., Suzuki, C., Ueda, N., Ikeda, M., Honma,S., Ohmiya, Y., and Honma, K. A novel tricolor reporter system for the invitro assay of multiple circadian gene expressions. Abstracts of the 1 st World Congress of Chronobiology, p.72, 2003 (Sapporo, Sep.9-12)
2. T.Fukumoto, Honma,S. Kawamoto,T., Noshiro, M., Kato,Y. and Honma, K. Differential patterns of Dec1 and Dec2 gene expression in the subdivisions of the Suprachiasmatic Nucleus of rats. Abstracts of the 1 st World Congress of Chronobiology, p.119, 2003 (Sapporo, Sep.9-12)
3. M.P.Butler, Honma,S., Fukumoto,T., and Honma, K. The Clock mutation attenuates Dec1 and Dec2 expression in the mouse brain. Abstracts of the 1 st World Congress of Chronobiology, p.120,2003 (Sapporo, Sep.9-12)
4. S.Honma, Takagi,Y., Kawamoto,T., Noshiro, M., Fujimoto,K., Kato,Y. and Honma,K. Light induces Dec1 expression but suppresses Dec2 independent of the circadian phase outside the SCN in rats Abstracts of the 1 st World Congress of Chronobiology, p.110,2003 (Sapporo, Sep.9-12)
5. T.Kawamoto, M.Noshiro, F.Sato, K.Maemura, N.Takeda, R.Nagai, K.Fujimoto, K.Honda, S.Honma, K.Honma, and Y.Kato. A novel autofeedback loop of Dec1 transcription interlocked with the circadian molecular core loop. Abstracts of the 1 st World Congress of Chronobiology, p.25,2003 (Sapporo, Sep.9-12)
6. Y.Nakajima, M.Ikeda, T.Kimura, S.Honma, Y.Ohmiya and K.Honma. The role of orphan nuclear receptor ROR α in clock gene transcriptions demonstrated by a novel reporter assay system. 9th Society for Research on Biological Rhythms, Wistler (Canada), June (2004)

2) 一般発表 (国内)

1. 西出真也、本間さと、中島芳浩、池田正明、近江谷克裕、白川哲夫、本間研一。ルシフェラーゼレポーターを用いたマウススライス培養組織のBmal1発現リズム測定。第11回日本時間生物学会抄録集、116頁、(2004)
2. 小林慶子、中島芳浩、高木由美子、本間さと、池田正明、近江谷克裕、本間研一。ルシフェラーゼレポーターを用いたRat-1 fibroblastにおけるBmal1発現の連続測定解析。第11回日本時間生物学会抄録集、117頁、(2004)
3. 安倍博、本間さと、本間研一。視交叉上核時計遺伝子リズムの制限給餌スケジュールへの同調。第11回日本時間生物学会抄録集、137頁、(2004)
4. 山崎綾野、野田なつみ、安倍博、本間さと、本間研一。サーカディアンリズムにおける光同調と母子同調の臨界期について。第11回日本時間生物学会抄録集、138頁、(2004)
5. 安倍博、本間さと、本間研一。摂食スケジュールによるCSマウス視交叉上核振動体の同調。第82回日本生理学会大会(発表予定)、5/20(2005)
6. 山崎綾野、野田なつみ、安倍博、本間さと、本間研一。妊娠中、育児中の制限給餌が仔の生体リズムおよびストレス反応に及ぼす影響について。第82回日本生理学会大会(発表予定)、5/20(2005)
7. 福元達也、本間さと、本間研一。ラット視交叉上核におけるDec1,Dec2,Per1発現のサーカディアンリズムと光反応性の部位特異性：4次元マップの作成。第82回日本生理学会大会(発表予定)、5/20(2005)
8. 小林慶子、本間さと、中島芳浩、近江谷克裕、本間研一。末梢時計細胞振動の位相反応曲線：生物発光によるBmal1発現のリアルタイム測定解析。第82回日本生理学会大会(発表予定)、5/20(2005)