

自然科学研究機構

生理学研究所年報

第46卷



2025

(2024年度業務報告書)

はじめに

生理学研究所年報第46巻をここに刊行し、2024（令和6）年度における大学共同利用機関としての生理学研究所の事業活動、研究成果を報告させていただきます。

生理学研究所は、1977年5月に開設され、2004年4月の法人化により大学共同利用機関法人自然科学研究機構を構成する研究機関となり現在に至っています。その間、生理学研究所は、「人体基礎生理学の研究と研究者育成のための大学共同利用機関」としての役割を果たしてきました。長い間、新型コロナウイルスの感染拡大によって共同利用などの活動が低下していましたが、2023年5月の新型コロナウイルス感染症の5類への移行にともなう活動制限の緩和以降、共同利用の活動がほぼ以前のレベル近くまで回復してきたと思います。活動制限下で構築したリモート化・スマート化を取り入れることで、各種活動の効率化も進んできたと思います。その結果、コミュニティ研究者の皆様の御協力と所員一同の努力によって、素晴らしい研究成果や200件近く（；法人化以前の約2倍）の共同研究・共同利用実験を行なうことができます。また、新たな磁気共鳴画像装置技術構築のため融合領域「スピン生命科学」を分子科学研究所と構築し、共同利用・共同研究システム形成事業「学際領域展開ハブ形成プログラム」において関連する共同利用・共同研究拠点等とともに推進しています。2024（令和6）年度には岡崎地区に新組織「スピン生命コア」が設置されました。また、2023（令和5）年度から開始された「脳神経科学統合プログラム」の中核拠点に分担機関として参加しました。

この数年間で生理学研究所を長年牽引して来られた多くの教授の退任が続き、新規教授の着任により生理学研究所の新たな展開が見込まれます。私は2025年4月より所長に着任しましたが、今後とも研究レベルの向上と大学共同利用機関としての更なる機能強化に努力していく所存であり、関係者各位の評価・ご指導を仰ぐ次第です。今後とも皆様方のご支援・ご鞭撻を心よりお願い申し上げます。

2025年10月

生理学研究所 所長 伊 佐 正

生理学研究所年報

〔 目 次 〕

職 員 (2024 年度)	i
研究活動報告	
目 次	3
分子細胞生理研究領域	9
生体機能調節研究領域	13
基盤神経科学研究領域	19
システム脳科学研究領域	28
研究連携センター	36
脳機能計測・支援センター	40
行動・代謝分子解析センター	52
動物資源共同利用研究センター	58
技 術 課	61
研 究 発 表	
a. 発 表 論 文	71
b. 学 会 発 表	87
一 般 共 同 研 究 報 告	123
計 画 共 同 研 究 報 告 (生 理 学 研 究 所)	159
計 画 共 同 研 究 報 告 (動 物 資 源 共 同 利 用 研 究 セ ン タ ー)	199
生 体 機 能 イ メ ー ジ ン グ 共 同 利 用 実 験 報 告	221
研 究 会 報 告	249
国 際 研 究 集 会	415
各 種 シ ン ポ ジ ウ ム	
第 54 回 生 理 研 国 際 シ ン ポ ジ ウ ム	425
ト レ ー ニ ン グ コ ー ス	
第 35 回 生 理 学 実 験 技 術 ト レ ー ニ ン グ コ ー ス	431
セ ミ ナ ー 報 告	435
大 学 院 特 別 講 義	457

職員 (2024年度)

所 長 伊 佐 正

【分子細胞生理研究領域】

神経機能素子研究部門

教 授 久 保 義 弘
 准 教 授 立 山 充 博
 助 教 下 村 拓 史
 NIPS リサーチフェロー LIU, Chang (～2024.9.30)
 技術支援員 内 藤 知津江

生体分子構造研究部門

特任教授 村 田 和 義
 特任助教 BURTON-SMITH, Raymond
 研究員 島 田 雄 斗 (～2025.3.31)
 特任研究員 平 賀 健太郎
 " LEE, Yuan-E
 " LAHFA, Mounia (2024.11.1～)
 技術支援員 肥 田 宗 政
 " 香 山 容 子
 " 池 田 充
 " 横 辻 雅 世
 事務支援員 河 口 美 江

神経発達・再生機構研究部門

客員教授 澤 本 和 延

【生体機能調節研究領域】

細胞構造研究部門

教 授 古 瀬 幹 夫
 准 教 授 泉 裕 士
 助 教 大 橋 正 人
 特任研究員 櫻 井 隼 (2024.10.1～)
 大学院生 阿 部 弥 紀 (2024.4.1～)
 技術支援員 古 瀬 京 子
 " 渡 邊 美 香

心循環シグナル研究部門

教 授 西 田 基 宏
 特任准教授 西 村 明 幸
 大学院生 湯 肖 康
 " ZHOU, Liuchenzi
 技術支援員 藤 森 仁 美

技術支援員 赤 司 育 子

分子神経免疫研究部門

教 授 村 上 正 晃
 特任准教授 長谷部 理 絵
 助 教 山 崎 剛 士
 大学院生 CHEN, Pang (2024.4.1～)
 技術支援員 安 藤 奈央恵 (～2025.3.31)

超微形態研究部門

客員教授 大 野 伸 彦

【基盤神経科学研究領域】

生体恒常性発達研究部門

所 長 (併任) 鍋 倉 淳 一 (～2025.3.31)
 准 教 授 鳴 島 円 (～2025.3.31)
 " (兼任) 揚 妻 正 和 (～2025.3.31)
 特任研究員 CHEUNG, Dennis Lawrence
 (～2025.3.31)
 " 金 叢 芸 (～2025.3.31)
 技術支援員 市 橋 結 貴
 (2024.5.1～2025.3.31)
 " 石 田 順 子 (～2025.3.31)
 " 安 部 美 紀
 (2024.7.1～2025.3.31)
 事務支援員 小 林 文 絵 (～2025.3.31)
 " 永 田 みづほ (～2025.3.31)

視覚情報処理研究部門

教 授 吉 村 由美子
 助 教 米 田 泰 輔
 " 小野寺 孝 興
 特別共同利用研究員 伊 藤 圭 基
 大学院生 入 佐 紘 司 (～2024.9.30)
 " 重 村 亮 博 (2024.4.1～)
 技術支援員 石 神 久美子
 " 池 江 亜希子
 " 比 賀 昌 子

バイオフィotonics研究部門

教 授 根 本 知 己
 准 教 授 榎 木 亮 介
 " (兼任) 大 友 康 平
 助 教 石 井 宏 和

特任助教 堤 元 佐 (~2025.3.31)
 ExCELLS 特任助教 LEE Ming-Liang (2023.10.1~)
 特任研究員 坂 本 丞
 特別訪問研究員 高 橋 泰 伽
 (2024.4.1~2025.3.31)
 日本学術振興会外国人特別研究員
 CHANG, Ching Pu
 NIPS リサーチフェロー 安 宅 光 倫
 大学院生 TARIQ, Sumbal (2024.10.1~)
 技術支援員 土 屋 加 奈
 " 渡 邊 真 規
 " 原 早 苗 (2024.4.1~)
 " 古 川 千 佐 子 (2024.10.1~)
 事務支援員 長 村 礼 花
多細胞回路動態研究部門
 教 授 和 氣 弘 明
 助 教 山 口 裕 嗣
 (2024.6.1~2025.3.31)
 特別訪問研究員 杉 尾 翔 太
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " 堀 内 浩
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " 竹 田 育 子
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " 谷 隅 勇 太
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " 山 中 章 弘
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " 橋 本 明 香 里
 (2024.4.1~2025.3.31)
 特別共同利用研究員 郭 中 天
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " 進 藤 麻 理 子
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " 高 橋 菜 々
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " 深 津 紀 暁
 (2024.4.1~2025.3.31)
 大学院生 TIRPATHI, Swati
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " HOU, Aolin
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " UYANGA, Angarag
 (2024.10.1~2025.3.31)
 特任専門員 杉 山 朋 美
 (2024.4.1~2025.3.31)

技術支援員 泉 地 真由美
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " 安 藤 奈 央 恵
 (2024.4.1~2025.3.31)
 " 小 林 知 子
 (2024.6.1~2025.3.31)
 " 野 崎 利 枝
 (2024.10.1~2025.3.31)
 事務支援員 林 めぐみ
 (2024.4.1~2025.3.31)

【システム脳科学研究領域】

認知行動発達機構研究部門

教 授 磯 田 昌 岐
 " 郷 康 広
 特任准教授 戸 松 彩 花
 講 師 二 宮 太 平 (2025.1.1~)
 助 教 二 宮 太 平 (~2024.12.31)
 " 則 武 厚 (~2025.1.15)
 特任助教 植 松 明 子
 " 兼 子 峰 明 (~2025.3.31)
 研 究 員 南 部 篤 (2024.4.1~)
 大学院生 岡 勇 輝 (2024.4.1~)
 特任専門員 柴 田 あゆみ
 " 山 西 ユ ミ
 技術支援員 城 地 智 子

神経ダイナミクス研究部門

教 授 北 城 圭 一
 准 教 授 (兼任) 上 原 一 将 (~2025.3.31)
 助 教 岡 崎 由 香
 " 湯 淺 健 一
 特任助教 土 元 翔 平
 技術支援員 佐 藤 明 子

感覚認知情報研究部門

教 授 竹 村 浩 昌
 助 教 羅 俊 翔 (2025.2.1~)
 " 大 石 浩 輝 (2025.3.1~)
 特任研究員 (兼任) 宮 田 季 和 (2024.9.1~)
 NIPS リサーチフェロー 羅 俊 翔 (~2025.1.31)
 " 宮 田 季 和 (~2024.8.31)
 大学院生 田 熊 大 輝
 " 中 村 阿 佑 香 (2024.4.1~)
 技術支援員 小 林 久 美 子
 " 庭 木 由 紀

多感覚統合システム研究部門

教 授 佐々木 亮 (2024.4.1～)
 研 究 員 佐々木 朋子 (2024.4.1～)
 特別共同利用研究員 石 尾 政 宜 (2024.7.1～)
 技術支援員 栗 村 香奈子 (2024.10.1～)
 " 中 島 徳 彦 (2025.2.1～)

【研究連携センター】

センター長 (併任) 久 保 義 弘

共同利用研究推進室

教 授 (併任) 久 保 義 弘
 特任助教 (併任) 西 尾 亜希子

学術研究支援室

特任教授 (クロスアポイントメント)
 定 藤 規 弘 (2024.10.1～)
 特任准教授 (併任) 丸 山 めぐみ
 特任専門員 林 愛
 事務支援員 土 井 優

NBR事業推進室

教 授 (併任) 磯 田 昌 岐
 事務支援員 岡 本 友 紀

先端プロジェクト推進室

所 長 (併任) 鍋 倉 淳 一

流動連携研究室

国際連携研究室

【脳機能計測・支援センター】

センター長 (併任) 磯 田 昌 岐

形態情報解析室

多光子顕微鏡室

准 教 授 村 越 秀 治
 大学 院 生 長 澤 祐 太 郎
 " 伊 藤 泉 帆 (2024.4.1～)
 技 術 支 援 員 平 田 華 代 (~2025.3.31)
 " 野 村 千 草
 " 黒 部 み づ き (2024.5.1～)
 " 飯 田 彩 花 (2024.5.1～)

電子顕微鏡室

教 授 (併任) 古 瀬 幹 夫
 特任教授 (併任) 村 田 和 義
 客員教授 AGMON, Ariel
 (2024.7.5～2024.9.4)
 " FRICKER, Desdemona
 (2024.8.9～2024.9.11)
 准 教 授 窪 田 芳 之
 特任研究員 KAMIJI, Nilton Liuji
 " 宮 崎 隆 明
 " SIMANKOVA, Anna
 " YOUSSEF, Mohammed
 " FU, Chih-Wei
 " UPRETI, Shobha (2024.8.1～)
 " TOOTH, Estilla (2025.2.16～)
 特別共同利用研究員 柳 川 佑 理 (2024.4.1～)
 技 術 支 援 員 今 井 篤 子
 " 服 部 宣 子
 " 荒 木 玲 子
 " 廣 岡 依 里
 " 江 藤 智 子 (~2024.8.31)
 " 江 川 尚 美
 " 北 啓 子 (~2025.3.31)
 " 兵 藤 智 栄 美
 " 奥 平 千 草 (2024.9.1～)

生体機能情報解析室

特任教授 福 永 雅 喜
 教 授 (兼任) 定 藤 規 弘 (~2024.9.30)
 客員教授 乾 幸 二
 " 山 地 一 禎
 准 教 授 (兼任) 小 池 耕 彦
 助 教 郷 田 直 一
 特任助教 山 本 哲 也
 特任研究員 三 浦 健 一 郎
 (2024.4.16～2025.3.31)
 特別協力研究員 伊 津 野 巧
 (2024.4.1～2025.3.31)
 大 学 院 生 鳴 川 紗
 " 花 田 捺 美
 特任専門員 岩 瀬 恵
 " 木 村 玲 子
 技 術 支 援 員 伊 藤 嘉 邦 (~2025.3.31)
 " 竹 中 邦 子

時系列細胞現象解析室

教授 (併任) 吉村 由美子
 助教 佐竹 伸一郎
 " 大塚 岳

【行動・代謝分子解析センター】

センター長 (併任) 西島 和俊 (2024.4.1~)

ウイルスベクター開発室

准教授 小林 憲太
 技術支援員 影山 梨衣

遺伝子改変動物作製室

准教授 (兼任) 小林 俊寛 (~2024.12.31)
 技術支援員 山内 恵子 (~2024.12.31)
 " 西岡 和美 (2024.10.1~2024.12.31)

多階層生理機能解析室

教授 (併任) 西島 和俊
 助教 知見 聡美
 " 畑中 伸彦 (~2024.5.1)
 特別協力研究員 山肩 葉子
 技術支援員 林 美貴

感覚生理解析室

准教授 曾我部 隆彰 (2024.4.1~)
 特任助教 佐藤 翔馬 (2024.4.1~)
 特任研究員 DENG, Xiangmei (2024.4.1~)
 大学院生 山中 陽なた (~2025.3.31)
 " ALIYU, Mudassir Magaji (~2024.10.31)
 技術支援員 小西 深恵 (2024.4.1~)
 " 古澤 亜希子 (2025.3.1~)

【情報処理発信センター】

センター長 (併任) 北城 圭一 (~2025.3.31)

アーカイブ室

医学生理学教育開発室

ネットワーク管理室

【安全衛生管理室】

教授 (併任) 久保 義弘 (2024.4.1~2025.3.31)

【研究力強化戦略室】

教授 (併任) 久保 義弘
 " (併任) 磯田 昌岐
 " (併任) 西島 和俊
 " (併任) 吉村 由美子
 " (併任) 北城 圭一
 特命教授 浦野 徹
 特任准教授 丸山 めぐみ
 特任助教 西尾 亜希子
 " 本多 結城子
 特任研究員 山根 到
 特任専門員 内山 千保美
 " 岡安 友美
 事務支援員 芝村 賞子
 " 菊池 和美 (~2024.7.31)
 " 丸山 千春 (2024.7.1~)

【動物資源共同利用研究センター】

センター長 西島 和俊
 特命教授 (併任) 浦野 徹
 特任専門員 太田 里美
 技術支援員 犬塚 小百合
 " 岩瀬 悦子
 " 梅村 佳子
 " 浦川 裕乃
 " 大島 由揮
 " 奥 留美
 " 畔柳 美里
 " 小林 明子
 " 重本 久実
 " 新関 奈央子
 " 中王子 百萌 (~2024.8.31)
 " 橋本 恵
 " 不退 久恵
 " 本多 千佳
 " 水野 みどり
 " 山本 美華
 " 藤島 純子 (2025.2.1~)

【動物実験コーディネータ室】

特任研究員 山根 到
 事務支援員 松倉 さゆり (~2024.10.31)

【生命創成探究センター】
(生理学研究所関連)

創成研究領域

心循環ダイナミズム創発研究グループ

心循環シグナル研究部門 (兼務)

(i 頁の心循環シグナル研究部門を参照)

バイオフィotonics研究グループ

バイオフィotonics研究部門 (兼務)

(i 頁のバイオフィotonics研究部門を参照)

温度生物学研究グループ

感覚生理解析室 (兼務)

(iv 頁の感覚生理解析室を参照)

連携研究グループ

認知ゲノム研究グループ

極限環境生命探査室

物質-生命境界領域研究グループ

生体分子構造研究部門(兼務)

(i 頁の生体分子構造研究部門を参照)

【技 術 課】

課 長 吉 村 伸 明

課長補佐 廣 江 猛 (2024.4.1~)

技 師 戸 川 森 雄
(2024.4.1~2025.3.31)

研究領域技術班

班 長 石 原 博 美 (2024.4.1~)

分子細胞生理研究領域 技術係

係 長 山 本 友 美

生体機能調節研究領域 技術係

係 長 福 田 直 美

主 任 平 山 祐 哉 (~2024.9.30)

” 加 納 雄 一 朗

基盤神経科学研究領域 技術係

係 長 高 木 正 浩

係 員 渡 我 部 ゆ き

システム脳科学研究領域 技術係

係 長 佐 藤 茂 基 (~2024.9.30)

主 任 平 山 祐 哉 (2024.10.1~)

研究施設技術班

班 長 (兼務) 廣 江 猛

主任技術員 森 将 浩
(2024.4.1~2025.3.31)

研究連携 技術係

係 長 横 井 功 (2024.4.1~)

係 員 河 合 裕 子 (2024.10.1~)

脳機能計測・支援 技術第一係

係 長 吉 友 美 樹 (2024.4.1~)

脳機能計測・支援 技術第二係

係 長 高 橋 直 樹

情報処理・発信 技術係

係 長 村 田 安 永

係 員 稲 垣 茉 利 子

” 藤 田 昇 吾 (2024.4.1~)

動物実験 技術係

係 長 窪 田 美 津 子 (2024.4.1~)

主 任 神 谷 絵 美

” 高 橋 伸 明

” 山 中 緑

” 稲 橋 宏 樹 (2025.1.1~)

行動・代謝分子解析 技術係

係 長 三 寶 誠

主 任 稲 橋 宏 樹
(2024.4.1~2024.12.31)

研究基盤 技術係

係 長 佐 藤 茂 基 (2024.10.1~)

研究力強化戦略室

特任専門員 内 山 千 保 美

特任専門員 岡 安 友 美

生体機能情報解析室

特任専門員 岩 瀬 恵

動物資源共同利用研究センター

特任専門員 太 田 里 美

技術支援員・事務支援員

技術支援員 安 部 美 紀 (2024.7.1~)

” 安 藤 奈 央 恵 (~2025.3.31)

” 市 橋 結 貴
(2024.5.1~2025.3.31)

” 伊 藤 嘉 邦 (~2025.3.31)

” 犬 塚 小 百 合

” 岩 瀬 悦 子

” 梅 村 佳 子

” 浦 川 裕 乃

” 大 島 由 揮

” 奥 留 美

技術支援員 畔 柳 美 里
 " 小 林 明 子
 " 佐 治 俊 幸 (~2025.3.31)
 " 佐 藤 明 子
 " 重 本 久 実
 " 城 地 智 子
 " 杉 本 由 美
 " 土 屋 加 奈
 " 内 藤 知 津 江
 " 中 王 子 百 萌 (~2024.8.31)
 " 中 島 徳 彦 (2025.2.1~)
 " 永 田 治 (~2025.3.31)
 " 新 関 奈 央 子
 " 庭 木 由 紀
 " 橋 本 恵
 " 比 賀 昌 子
 " 肥 田 宗 政
 " 藤 島 純 子 (2025.2.1~)
 " 藤 森 仁 美

技術支援員 不 退 久 恵
 " 古 瀬 京 子
 " 本 多 千 佳
 " 水 野 み どり
 " 山 内 恵 子
 " 山 本 美 華
 " 横 辻 雅 世
 事務支援員 菊 池 和 美 (~2024.7.31)
 " 小 林 文 絵
 " 坂 本 愛
 " 柴 田 利 江
 " 芝 村 賞 子
 " 手 嶋 直 子
 " 長 尾 法 子
 " 永 田 み づ ほ
 " 松 倉 さ ゆ り (~2024.10.31)
 " 丸 山 千 春 (2024.7.1~)
 " 安 井 亜 紀 (2024.4.1~)

【 研 究 活 動 報 告 】

研究活動報告

[目 次]

分子細胞生理研究領域

神経機能素子研究部門..... 9

概 要

- アデノシン受容体 A1R の THIK-1 チャンネルに対する二相性作用 (立山充博, 久保義弘)
- Two-pore channel の膜電位固定下化学蛍光測定法による解析 (下村拓史, 山本友美, 久保義弘)
- イソギンチャク近縁種およびウミヘビ由来の新規毒素のスクリーニング (下村拓史, 久保義弘, 本間智寛)
- 細胞外 K⁺依存的な調節機構を有するイオンチャンネルの同定 (下村拓史, 久保義弘, 齊藤 実, 鈴木力憲)

生体分子構造研究部門..... 10

概 要

- 巨大ウイルス「メドゥーサウイルス」の粒子形成過程に伴うカプシドの構造変化を解析
(渡邊凌人, ソン チホン, 村田和義, 武村雅春)
- クライオ電子顕微鏡によるアミロイドβ (1-40) 線維の特異な J字型プロトマー構造の解明
(Burton-Smith RN, ソン チホン, 村田 和義, 矢木真穂, 谷中冴子, 加藤晃一)

神経発達・再生機構研究部門..... 12

概 要

- 生後脳内を移動する新生ニューロンと周囲の細胞群の超微細構造の解析
(松本真実, 久保山和哉, 澤田雅人, 澤本和延)

生体機能調節研究領域

細胞構造研究部門..... 13

概 要

- 傍細胞電解質輸送を担うチャンネル型クローデインの機能解析 (古瀬幹夫, Dorothee Günzel)
- セプテートジャンクション構成分子と aPKC によるショウジョウバエ腸管幹細胞の増殖制御 (泉 裕士, 古瀬幹夫)
- トリセルラータイトジャンクション関連分子の遺伝子変異に起因する肝臓病態の研究 (加納雄一朗, 古瀬幹夫)
- 細胞内膜系の選別輸送のメカニズムと発生シグナル制御 (大橋正人, 古瀬幹夫, 木下典行)
- 細胞間隙の高分子の透過バリアに関する研究 (阿部弥紀, 古瀬幹夫)

心循環シグナル研究部門..... 15

概 要

- タバコ煙曝露による心筋老化機能の解析 (西村明幸, 湯 肖康, 西田基宏)
- 超硫黄異化反応が心臓リモデリングに及ぼす影響 (Liuchenzi Zhou, 西村明幸, 西田基宏)
- シルニジピンのミトコンドリア品質維持による糖代謝, 肝機能改善機構 (加藤百合, 西村明幸, 西田基宏)
- 超硫黄代謝を改善する化合物によるミトコンドリア保護効果
(Ming Xian, 松永哲郎, 守田匡伸, 緒方星陵, 赤池孝章, 西村明幸, 西田基宏)

分子神経免疫研究部門..... 16

概 要

- 非侵襲性迷走神経刺激 (taVNS) による難治性てんかんの治療法の開発 (白石秀明, 村上正晃)

GGT1 は IL-6 アンブに關与する SNP eQTL 遺伝子であり, ERCP 後睪炎の發症と關連する
(山崎剛士, 長谷部理絵, 古川龍太郎, 村上正晃)

超微形態研究部門..... 17

概要
發達時期に依存してみられる単一オリゴデンドロサイトによる軸索選択的な髓鞘形成の解明 (大野伸彦)

基盤神経科学研究領域

生体恒常性發達研究部門..... 19

概要
In Vivo 多光子顕微鏡を用いた神経回路再編機構の解析 (Dennis Chung, 揚妻正和, 堀内 浩, 鍋倉淳一)
慢性疼痛モデルマウスにおける大脳皮質神経回路再編 (Dennis Chung, Sun Kwang Kim, 鍋倉淳一)
感覚情報処理回路の發達およびその制御機構の解明 (鳴島 円, 金 叢芸)
イオンイメージングセンサの脳内埋め込み技術の構築 (堀内 浩, 澤田和明, 鍋倉淳一)

視覚情報処理研究部門..... 21

概要
發達期マウス一次視覚野ニューロンにおける経験依存的可塑性の動態 (米田泰輔, 吉村由美子)
發達期マウス大脳皮質における nNOS 細胞サブクラス間の睡眠依存的な神経活動の差異
(重村亮博, 林 健二, 米田泰輔, 吉村由美子)
Neuropixels 電極を用いた大規模ニューロン集団からの發火記録 (小野寺孝興, 吉村由美子)

バイオフィotonics研究部門..... 22

概要
哺乳類の概日時計, 冬眠の生理機構の解明
(榎木亮介, 李 明亮, 張 菁圃, 根本知己, 金 尚宏, 山口良文, 戸田知得, 岡松優子, 田中和正, 高橋泰伽)
先端光技術を駆使した二光子超解像イメージング法の研究
(石井宏和, 大友康平, 坂本 丞, 堤 元佐, 榎木亮介, 根本知己, 横山弘之, 佐藤俊一, 小澤祐市, 日暮栄治, 竹内 魁, 田辺綾乃, 栗原 誠, 橋本信幸)
高い二光子吸収断面積値を有する有機蛍光色素の探索 (石井宏和, 渡我部ゆき, 堤 元佐, 根本知己, 有澤光弘)
画像解析による新規超解像法 SRRF の二光子イメージングへの適用
(堤 元佐, 根本知己, 高橋泰伽, 小林健太郎, 揚妻正和)
二光子スピニングディスク共焦点顕微鏡の生物学応用
(大友康平, 中田開人, 安宅光倫, 堤 元佐, 石井宏和, 榎木亮介, 根本知己, 村田 隆, 長谷部光泰, 中村咲耶, 泉 正範, 上原亮太, 木村 暁, 木村幸太郎, 渡辺実咲, 関本弘之)
超解像顕微鏡を用いた卵黄嚢内臓内胚葉細胞における輸送小胞, アクチン動態の可視化解析
(堤 元佐, 根本知己, 榎 正幸, 小池 一, 立川正志)
2 光子スペクトルイメージングを用いたサンゴの骨格形成過程で生じる結晶微粒子の可視化解析
(堤 元佐, 根本知己, 大野良和)
定量位相イメージングによる非標識生細胞イメージング
(坂本 丞, 根本知己, 米田 成, 的場 修, 友井拓実, 玉田洋介)
高分子超薄膜のマウス脳 in vivo イメージング応用
(高橋泰伽, 大友康平, 石井宏和, 根本知己, 揚妻正和, 鍋倉淳一, 岡村陽介)
小型 DIY 光シート顕微鏡 descSPIM の開発 (大友康平, 渡我部ゆき, 根本知己, 洲崎悦生)

多細胞回路動態研究部門	27
概要	
グリア細胞の生理機能解明	
(Tirpathi Swati, Aolin Hou, 郭 中天, 進藤麻理子, 高橋奈々, 橋本明香里, 堀内 浩, 杉尾翔太, 竹田育子, 和氣弘明)	
ホログラフィック顕微鏡の構築 (深津紀暁, 谷隅勇太, 堀内 浩, 和氣弘明)	
システム脳科学研究領域	
認知行動発達機構研究部門	28
概要	
ヒト精神疾患・高次認知機能解明のための霊長類モデル動物の開発 (郷 康広)	
他者への運動同調指向性を指標とした社会形成の神経基盤解明 (戸松彩花, 磯田昌岐)	
心理・生理学的実験による社会脳ネットワークの動作原理の解明 (二宮太平, 磯田昌岐)	
社会的コンテキストにおける報酬情報処理の神経機構 (則武 厚, 磯田昌岐)	
自己・他者行為の神経表象を規定する認知神経機構の解明 (兼子峰明, 二宮太平, 磯田昌岐)	
他者への報酬は脳内でどのように処理されるか (植松明子, 磯田昌岐)	
神経ダイナミクス研究部門	30
概要	
左右視野統合に関連した課題依存的な脳波位相同期ネットワークの解明	
(萩原 淳, 上原一将, 岡崎由香, 北城圭一)	
頭皮脳波信号のデータ同化による力学系数理モデル化手法の開発 (横山 寛, 北城圭一)	
感覚認知情報研究部門	31
概要	
日本語話者における動的視覚能力と読文機能の相関関係の評価 (中山遼平, 植月美希, 丸谷和史, 竹村浩昌)	
拡散強調 MRI データ解析による視覚白質線維束の種間比較	
(竹村浩昌, 兼子峰明, Chet C. Sherwood, G. Allan Johnson, Markus Axer, Erin Hecht, Frank Q. Ye, David Leopold)	
部分的に遮蔽されたデジタル数字における知覚的曖昧性に順応が及ぼす影響	
(羅 俊翔, 横井 功, 竹村浩昌, Serge Dumoulin)	
感覚刺激によって生じるクロスモーダル negative BOLD 効果の研究	
(宮田季和, 羅 俊翔, 横井 功, 竹村浩昌, 福永雅喜, 山本哲也, 吉岡 歩, 楊 家家, 守田知代)	
多義的数字刺激の知覚における順応効果の視野依存性の検討 (中村阿佑香, 羅 俊翔, 横井 功, 竹村浩昌)	
多感覚統合システム研究部門	34
概要	
採餌行動における多次元情報の統合メカニズムの解明 (石尾 政宜, 佐々木 亮)	
追跡行動における多感覚空間認知の脳回路動態 (石尾 政宜, 佐々木 亮)	
光遺伝学を用いたリスクとリターンの意思決定バランスをとる神経メカニズムの解明 (石尾 政宜, 佐々木 亮)	
研究連携センター	36
概要	
共同利用研究推進室	36
概要	
学術研究支援室	37
概要	

NBR 事業推進室..... 38

概要

先端プロジェクト推進室..... 38

概要

スピン生命科学の構築 (分子科学研究所, 生命創成探究センター, 生理学研究所)

脳機能計測・支援センター

多光子顕微鏡室..... 40

概要

シナプス可塑性における FGD ファミリーのシナプス局在と機能解析

(長澤裕太郎, 飯田彩花, 平田華代, 野村千草, 村越秀治)

CaMKII 分子の高速 AFM イメージング (松島啓介, 鈴木大晴, 伊藤泉帆, 長澤裕太郎, 村越秀治, 柴田幹大)

RhoGEF 特異性の網羅的解析 (伊藤泉帆, 長澤裕太郎, 飯田彩花, 村越秀治)

親水性を大きく改善した蛍光タンパク質の開発 (村越秀治, 伊藤泉帆, 小杉貴洋)

新規長波長パルスレーザーによる 3/4 光子顕微鏡の開発 (村越秀治, 藤 貴夫)

電子顕微鏡室 窪田グループ..... 42

概要

大容量電顕画像 vEM 解析法の開発とその応用 (宮崎隆明, Nilton L Kamiji, Estilla Z Tóth, 窪田芳之)

運動学習時のアストロサイト突起のシナプスへの近接度の解析

(Mohammed Youssef, 柳川佑理, Shobha Upreti, 窪田芳之)

運動学習時の一次運動皮質の 5 層錐体細胞の棘突起動態 (Anna Simankova, Chih-Wei Fu, 窪田芳之)

生体機能情報解析室..... 43

概要

脳機能種間比較に向けた非ヒト霊長類 MRI / fMRI 解析環境の開発と適用 (郷田直一, 福永雅喜)

機能的結合性に基づいたサル線条体における体部位局在地図の可視化

(郷田直一, 知見聡美, 瀬瀬大輔, 南部 篤, 福永雅喜)

レガシー fMRI 時系列データを HCP 形式に擬似的に準拠させる手法の開発 (山本哲也, 定藤規弘, 福永雅喜)

ヒト視覚誘導性眼球運動に関与する全脳活動の同定

(山本哲也, 三浦健一郎, 松田圭司, 松本純弥, 橋本亮太, 小野誠司, 定藤規弘, 福永雅喜)

MRI におけるヒト脳活動と眼球運動の同時計測系の開発

(三浦健一郎, 松田圭司, 小野誠司, 山本哲也, 郷田直一, 福永雅喜)

音声から大きさ, 鋭さ, 硬さ印象の音象徴的な印象をもたらす神経基盤の解明

(鳴川 紗, 村井翔太, 山本哲也, 吉岡 歩, 伊津野巧, 三浦健一郎, 小林耕太, 福永雅喜)

同情情報が提示された際の量刑判断に関連する神経基盤の解明

(花田捺美, 吉岡 歩, 伊津野巧, 三浦健一郎, 土元翔平, 定藤規弘, 福永雅喜)

COINSTAC を用いた Federated VBM 解析で同定された精神疾患および気分障害の大脳皮質類似性

(Kelly Rootes-Murdy, Vince D. Calhoun, 松本純弥, 橋本亮太, 菊地正隆, 福永雅喜)

対人交流時の視点取得による感情制御に関連する神経基盤の検討 (伊津野巧, 小池耕彦, 定藤規弘)

みつめあいと共同注意の神経基盤の関連性: Dual MRI を用いた研究

(小池耕彦, 土元翔平, 小笠原香苗, 橋口真帆, 定藤規弘)

ひらめきに関係する神経基盤の解明: RAT 課題と RAVEN 課題を用いて

(小池耕彦, 山本哲也, 吉岡 歩, 小笠原香苗, 土元翔平, 橋口真帆, 原田 勉, 定藤規弘)

スムーズな情報共有の学習に関連した神経基盤の解明: 迷路ゲーム課題を用いて

(小池耕彦, 角谷基文, 中川恵理, 岡崎俊太郎, 廣谷昌子, 定藤規弘)

自己一致したカウンセラの態度が相談者を癒す効果の神経基盤：Dual MRI を用いた研究
 (小池耕彦, 小笠原香苗, 伊津野巧, 吉岡 歩, 土元翔平, 橋口真帆, 定藤規弘)
 聴覚誘発電位のプレパルス抑制とペアパルス抑制に対する年齢と性の効果
 (新垣 愛, バヤスガラン・ボルギル, 伊東保志, 谷口智哉, 杉山俊介, 木田哲夫, 乾 幸二)
 ヒト聴覚野における音声情報処理の時間分割窓 (林 実, 木田哲夫, 乾 幸二)
 統合失調症における 40 Hz 聴覚定常反応に対する新規性検出の影響：メタアナリシスから得られた新しい仮説
 (杉山俊介, 大井一高, 塩入俊樹, 乾 幸二)

音圧の急激な変化の大きさが 40 Hz 聴覚定常反応の大きさと位相同期に及ぼす影響
 (元村英史, 岡田元宏, 乾 幸二)

時系列細胞現象解析室..... 50

概 要
 シナプス後電流キネティクスのシナプス前性制御：多様なシナプス前促進のシグナル機構 (佐竹伸一郎)
 トップダウン入力を担う多様な錐体細胞による運動学習の制御 (大塚 岳)

行動・代謝分子解析センター

ウィルスベクター開発室..... 52

概 要
 ウィルスベクターの提供による共同研究の推進 (小林憲太)
 細胞内シグナル伝達分子の活性操作による新しいパーキンソン病治療法の探索
 (小林憲太, 知見聡美, 佐野裕美, 貝淵弘三)

遺伝子改変動物作製室..... 52

概 要
 転写因子の強制発現によるラット ES 細胞からの始原生殖細胞誘導 (小林俊寛, 平林真澄)

多階層生理機能解析室..... 53

概 要
 マウスの行動評価・神経活動計測の推進 (知見聡美, 山肩葉子, 西島和俊)
 大脳基底核内情報伝達におけるドーパミン D2 受容体発現ニューロンの機能の解析
 (知見聡美, 南部 篤, 西島和俊, 笹岡俊邦)
 化学遺伝学を用いたパーキンソン病の新規治療法の開発 (知見聡美, 小林憲太, 南部 篤, 西島和俊, 長谷川 拓)
 機能的 MRI を用いたパーキンソン病の病態生理解明 (知見聡美, 南部 篤, 西島和俊, 郷田直一, 福永雅喜)
 学習・記憶, 情動関連行動解析 (山肩葉子, 西島和俊, 柳川右千夫)

感覚生理解析室..... 55

概 要
 温度順化の制御に関わる新しい温度感受性 GPCR の発見
 (大西康平, 三浦 徹, 太田 茜, 久原 篤, 富永真琴, 曾我部隆彰)
 温度受容と温度走性を制御する脂質代謝経路の同定 (Deng Xiangmei, 水藤拓人, 富永真琴, 曾我部隆彰)
 温度受容と機械刺激受容を制御する脂質の同定
 (長尾耕治郎, Christian Ganser, 内橋貴之, 堤 元佐, 根本知巳, 原 雄二,
 水藤拓人, Deng Xiangmei, 佐藤翔馬, 富永真琴, 曾我部隆彰)
 蚊の侵害刺激受容体を活性化する新規化合物の同定 (Craig Montell, 佐藤翔馬, 曾我部隆彰)
 脂質を用いた殺虫剤の新たな活用法の発見 (佐藤翔馬, 曾我部隆彰)

動物資源共同利用研究センター..... 58

概要

- I. 管理運営
- II. 研究
- III. 研究支援
- IV. 教育
- V. 社会貢献

技術課..... 61

概要 (吉村伸明)

施設の運営状況

①脳機能計測・支援センター

- (1) 磁気共鳴装置 (生体機能情報解析室) (河合裕子, 岩瀬 恵)
- (2) 電子顕微鏡室 (生理研・基生研共通施設) (石原博美, 山口 登)
- (3) 機器研究試作室 (生理研・基生研共通施設) (佐藤茂基, 佐治俊幸)

②情報処理・発信センター

- (1) ネットワーク管理室 (村田安永, 稲垣茉莉子, 藤田昇吾)

③ 岡崎共通研究施設

- (1) 動物資源共同使用研究センター (廣江 猛, 窪田美津子, 神谷絵美, 山中 緑, 高橋伸明, 稲橋宏樹)

分子細胞生理研究領域

神経機能素子研究部門

【概要】

イオンチャネル・受容体・Gタンパク質等の膜関連蛋白質は、神経細胞の興奮性とその調節に重要な役割を果たし、脳機能を支えている。本研究部門では、これらの神経機能素子を対象として、生物物理学的興味から「その精妙な分子機能のメカニズムと動的構造機能連関についての研究」に取り組み、また、神経科学的興味から「各素子の持つ特性の脳神経系における機能的意義を知るための個体・スライスレベルでの研究」を進めている。今年度、これまでに引き続き、神経機能素子の変異体

やキメラ分子の作成、tagの付加、非天然蛍光アミノ酸の導入等を進め、卵母細胞、HEK293T細胞等の遺伝子発現系における機能発現の再構成を行った。また、2電極膜電位固定法、パッチクランプ等の電気生理学的手法、蛍光非天然アミノ酸を用いた膜電位固定下蛍光変化測定等の光生理学的手法により、その分子機能調節と構造機能連関の解析を行った。以下に、今年度実施した研究課題とその内容の要約を記す。

アデノシン受容体 A1R の THIK-1 チャンネルに対する二相性作用

立山充博, 久保義弘

我々は、2ポア型カリウムチャネルの一つである THIK-1 チャンネルが、Gi/o および Gq 共役型受容体 (Gi/o-R および Gq-R) により活性化されることを報告した。その後の研究にて、Gi/o 共役型アデノシン受容体 A1R が、作用薬アデノシン低濃度投与時に THIK-1 チャンネル電流を増大させ、高濃度投与時に反転減少させるという二相性作用を示すことを見出した。このような二相性作用は、他の Gi/o-R (4種類) や Gq-R (4種類) では認められなかった。また、高濃度アデノシン投与による抑制作用は、他の Gi/o-R や Gq-R により活性化された THIK-1 チャンネ

ルでも確認された。Gq-R により活性化された A1R の THIK-1 チャンネル抑制作用が、Gi/o 阻害薬である百日咳毒素処置後でも見られたことから、抑制作用は Gi/o タンパク質を介さずに発現することが明らかとなった。さらに、我々は、抑制作用を大きく阻害する A1R 変異体を見出した。変異導入部位が細胞内側近傍であることから、Gi/o とは異なる未知のタンパク質との結合を介して THIK-1 チャンネル抑制作用がもたらされることが示唆された。

Two-pore channel の膜電位固定下化学蛍光測定法による解析

下村拓史, 山本友美, 久保義弘

Two-pore channel (TPC) は、エンドソームやリソソームといった細胞内オルガネラの機能を制御する電位依存性カチオンチャネルの1種である。TPC は相同な2つのドメインから構成され、おもにドメイン-II の S4 ヘリックス (DII-S4) が電位依存的なゲーティングに必須の役割を果たす。これまでの研究では、DII-S4 は、静止状態と活性化状態の間に中間状態をとるような、2段階の動きを経るこ

とが示されている。本研究では、TPC3 における DII-S4 の動態をさらに詳細に明らかにするため、システインスキャン変異導入法を用い、さらに電位固定蛍光測定法 (VCF) を組み合わせた解析を行った。TPC3 をツメガエル卵母細胞に発現させ、二電極電位固定法で評価した。DII-S4 に系統的にシステイン置換変異を導入したところ、一般的な電位依存性カチオンチャネルにおいて電位依存性に重要と

考えられている正の荷電残基である Arg517 などに加え, Asp511 の負の荷電残基も重要であることがわかった。これら2つの残基の役割を調べるため, R517QおよびD511A変異体の VCF 解析を行った。その結果, それぞれの残基

が2段階の DII-S4 の遷移に対して異なる寄与を有することが明らかとなり, TPCが他のチャネルとは異なる特有の S4 の動き方により電位依存的なゲーティングを実現していることが示唆された。

イソギンチャク近縁種およびウミヘビ由来の新規毒素のスクリーニング

下村拓史, 久保義弘

本間智寛 (東海大学生物学部)

貝, ウミヘビ, イソギンチャクなど海洋生物は多様な毒を有し, その中には細胞膜上でイオンチャネルを形成するポア形成毒が存在する。これまでの解析では, これまで毒素が報告されていなかったツノサンゴ目に着目し, 新規毒の探索と機能評価を行ってきた。各ツノサンゴの粗抽出液をツメガエル卵母細胞に投与し, 二本刺し膜電位固定電流測定法を用い, これまでに2種のツノサンゴでチャネル活性を持つものを見出した。今回は, 活性を示した粗抽出液をゲルろ過クロマトグラフィーによりさらに分画・精製し, 得られた分画のうちどれが活性を示すかを測定した。その結果, 両ツノサンゴについて,

ほぼ同じ分子量の範囲に対応する画分で活性がみられたので, これらのツノサンゴは同じオルソログのポア形成毒タンパク質を有していることが示唆された。また, ツノサンゴの場合と同様の戦略で, ウミヘビの毒液に含まれ, ヒトでは抗菌活性を示すポア形成タンパク質のオルソログについて活性評価を行った。その結果, ヒトのものとは異なり, このウミヘビのオルソログタンパク質はツメガエル卵母細胞に対してポア形成毒として作用することがわかった。このことは, ヒトでは細菌に選択的なポア形成毒素を, ウミヘビは動物細胞にも作用する毒として利用していることが示唆された。

細胞外 K⁺ 依存的な調節機構を有するイオンチャネルの同定

下村拓史, 久保義弘

齊藤 実 (東京都医学総合研究所高次脳機能プロジェクト)

鈴木力憲 (名古屋市立大学大学院薬学研究科神経薬理学分野)

本研究では, ショウジョウバエの Cys-loop 受容体型チャネルである Alka/CG12344 が, 生理的濃度の細胞外 K⁺ により制御されることを発見した。AI ベースのタンパク質立体構造予測プログラムにより Alka の K⁺ 結合部位を予測し, 電気生理学的解析により確認した。この予測立体構造より, Na⁺ より K⁺ を選択的に結合してチャネル活性を制御するメカニズムを原子レベルで説明することができた。加えて, この K⁺ 結合による制御は, イオン

選択性にも影響を与えるような, Cys-loop 型受容体においてこれまで知られていなかった新奇の制御様式であることも見出した。さらに, この K⁺ 依存的な制御機構は, Alka のヒトオルソログであるグリシン受容体にも部分的に保存されていることが確認された。これらの結果は, 動物においてこれまで未同定の K⁺ 制御機構の存在と, Cys-loop 型受容体の機能理解における新たな視点とを提供するものである。

生体分子構造研究部門

【概要】

生体分子構造研究部門では, クラオ EM を中心とする先端電子顕微鏡機器を駆使して, タンパク質複合体, ウ

ィルス粒子などの氷包埋試料による高分解能三次元構造解析と, これら生体高分子の細胞中での構造観察を行

っている。2022年に生命創成探究センターにおいて300kVクライオEM (TITAN Krios G4) とそのトモグラフィ試料作製装置 (Aquios2) が導入され、近原子分解能でのタンパク質構造解析を行うことが可能となった。クライオEMによる共同研究では、タンパク質複合体からウイルス粒子に至る高分解能単粒子構造解析などに関する課題が主で、生理研一共同研究と計画共同研究を

はじめ、ExCELLS 共同研究、AMED BINDS 研究支援ならびに先端バイオイメージング研究支援 (ABiS) を通じて行われた。本研究部門では、これらの共同研究を遂行すると共に、それぞれの課題を達成するための手法および付属装置の開発、電顕画像からの最適な立体再構成法の研究も合わせて行っている。

巨大ウイルス「メドゥーサウイルス」の粒子形成過程に伴うカプシドの構造変化を解析

渡邊凌人, ソン チホン, 村田和義
武村雅春 (東京理科大)

小型の細菌 (直径約 200 nm) よりも大きなサイズのウイルスは一般に巨大ウイルスと呼ばれる。巨大ウイルスの中には、その大きさにかかわらず幾何学的な正二十面体構造をしたカプシド (殻) で覆われたものがあり、そのような巨大なウイルス粒子がどのように形成されるかは諸説があるものの現在のところよくわかっていない。我々の共同研究グループが国内で発見し 2019 年に報告したメドゥーサウイルス (MedV) (1) も正二十面体構造をした巨大ウイルスの一つであり、興味深いことに、このウイルスに感染したアメーバは成熟ウイルス粒子に加えて多数の未成熟な粒子も同時に放出する(2)。本研究では、クライオ電子顕微鏡単粒子解析において、Block-based reconstruction (Zhu et al. 2018) という方法を用いることでウイルス粒子全体の分解能をこれまでの 20 Å か

ら 7 Å に飛躍的に向上させることに成功し、MedV の粒子形成過程におけるカプシドの構造変化を明らかにすることができた(3)。

MedV では、最初にカプシドだけが形成され、続いてウイルス DNA を覆うための脂質の膜がその内部に形成される(2)。この時に、脂質膜 (核膜) を支えるタンパク質因子として、PC-III と PC-IV が新たに形成されることがわかった。そして、その直後に膜内にウイルス DNA が格納されるが、この時に核膜は正二十面体の 5 回対称軸頂点から少し離れ、同時に PC-IV も消失した。本成果により、複雑な巨大ウイルス粒子形成の一端が明らかになった。

- 1) Yoshikawa et al. J Virol 93(8), e02130-18, 2019
- 2) Watanabe et al. J Virol 96(7), e0185321, 2022
- 3) Watanabe et al. J Virol 98(9), e0043624, 2024

クライオ電子顕微鏡によるアミロイド β (1-40) 線維の特異な J 字型プロトマー構造の解明

Burton-Smith RN, ソン チホン, 村田和義

矢木真穂 (ExCELLS・名古屋市大), 谷中冴子 (ExCELLS・東京科学大), 加藤晃一 (ExCELLS・分子研)

アミロイド β (Aβ) 線維の構造多様性は、アルツハイマー病 (AD) の病態において重要な役割を果たすものの、その多様性を生み出すメカニズムは未だ十分に解明されていない。本研究では、クライオ電子顕微鏡により 3.3 Å の分解能で解明された、Aβ40 線維の新規 J 字型プロトマー構造を報告する。プロトマー内相互作用を強化し、線維伸長を遅延させるよう設計された Aβ 線維は、20 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 8.0) の条件下において、線維コアを安定化させる明確な塩橋 (例: D1-K28, R5-E22) を形成することが明らかになった。これらの知

見は、線維形成の自由エネルギーランドスケープの理解を深めるとともに、pH やイオン強度といった環境因子が線維多型に及ぼす影響を解明するものである。特に、J 字型プロトマーの特徴は、AD におけるアミロイドプラーク多様性の構造的基盤を示すと同時に、プロトマー内相互作用を標的とした新たな治療戦略の可能性を示唆している。本研究は、AD 病態における線維多型の重要性を改めて強調し、線維を標的とする治療法開発に向けた基盤を提供するものである。

Burton-Smith RN, Yagi-Utsumi M, Yanaka S, Song C, Murata

K, Kato K (2025) Elucidating the Unique J-Shaped Protomer Structure of Amyloid- β (1-40) Fibril with Cryo-Electron

Microscopy. *Int J Mol Sci* 26(3) 1179.

神経発達・再生機構研究部門

【概要】

近年の研究により、生後脳においても神経幹細胞が存在し、持続的に新生ニューロンやグリア細胞が産生されていることが明らかになった。生理的条件下では、これらのニューロン新生の制御機構が脳の発達や恒常性の維持に関与している。一方、脳外傷や脳梗塞などの病態的条件下では、ニューロン新生が活性化して、傷害によって失われたニューロンの一部を再生させる。本研究部門では、マウスを用いて生後脳における新生ニューロンやグリア細胞の産生・移動・成熟メカニズム¹⁻³および、脳傷害後のニューロン再生や脳機能の回復を賦活化する操作技術の開発⁴⁻⁸を進めている。また、幹細胞維持における出生の意義を明らかにした⁹。これらの研究において、生理学研究所の他の研究部門の協力を得て、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡を用いた新生ニューロンおよび周囲細胞群の微細形態解析（古瀬幹夫教授、大

野伸彦客員教授と共同）を実施している。本研究部門では、上記の研究を通じて、生後脳におけるニューロンやグリア細胞の神経新生メカニズムとその意義を解明し、様々な中枢神経系疾患に対する新たな治療法の開発に貢献することを目指している。

1. Sawada et al., *EMBO J* (2018) **37**: e97404
2. Kurematsu et al., *J Exp Med* (2022) e20202304
3. Ogino et al., *eLife* (2024) 99502.1
4. Jinnou et al., *Cell Stem Cell* (2018) **22**: 128-137
5. Kaneko et al., *Sci Adv* (2018) **4**: eaav0618
6. Ohno et al., *Biomaterials* (2023) **294**:122003
7. Nakajima et al., *Nat Commun* (2024) **15**: 1877
8. Matsumoto et al., *EMBO Mol Med* (2024) **16**: 1228-1253
9. Kawase et al., *Sci Adv* (2025) **11**(4): eadn6377

生後脳内を移動する新生ニューロンと周囲の細胞群の超微細構造の解析

松本真実, 久保山和哉, 澤田雅人, 澤本和延

側脳室に面した脳室下帯では、生後から成体に至るまで、神経幹細胞が存在しており、持続的に新たなニューロンを産生している。産生された新生ニューロンは、お互いに接着して鎖状の細胞塊を形成しながら、嗅覚情報を受け取る嗅球に向かって高速で移動する。これらの新生ニューロンは、適切な場所で移動を停止させ、成熟ニューロンへ分化し、既存の神経回路に組み込まれる。一方で、脳傷害時には傷害部位へ新生ニューロンが移動し、ごく一部の新生ニューロンが成熟する。しかし、正常脳および傷害脳内の新生ニューロンの移動維持・停止過程における接着様式および制御機構は未だ不明である。

本研究では、細胞構造研究部門との計画共同研究により連続ブロック表面走査型電子顕微鏡を用いて、移動する新生ニューロンの微細形態を3次元的に解析している。

本年度は、以下の4つのテーマについて解析を進めた。1つ目として、成体脳内を移動する新生ニューロン間の

接着状態を解析した。新生ニューロン移動の詳細を大規模に解析するために、AIによる機械学習を用いたオートセグメンテーションや細胞分画を行った。2つ目として、新生仔脳内を移動する新生ニューロンと足場について解析した。3つ目として、出生時イベントが、生後の脳室下帯の構造に与える影響について解析した。4つ目として、マイクロミニピッグの脳室下帯の細胞構築を解析した。これらの解析から、正常脳および傷害脳における新生ニューロンの細胞接着、生後脳内を移動する新生ニューロンにおける成長円錐様構造の微細形態の解明、出生のタイミングによる神経幹細胞ニッチの構造への影響を明らかにした。この電子顕微鏡観察において、名古屋市立大学に設置されている端末と生理学研究所の電子顕微鏡をオンラインで繋ぐことにより、名古屋市立大学からの顕微鏡観察およびビックデータのダウンロードが可能な遠隔操作システムを持続的に運用している。

生体機能調節研究領域

細胞構造研究部門

【概要】

体の様々な器官を構成する上皮は、二つの空間を隔てつつ選択的な物質輸送を行うことにより各器官の液性環境の恒常性を維持している。細胞構造研究部門では、この上皮の本質的な役割に寄与する上皮のバリア機能と透過性制御のしくみを理解するために、細胞間隙における物質透過を制御する細胞間結合の分子構築と機能の解明を進めている。研究の対象はタイトジャンクション（密着結合）、3つの上皮細胞の角が接する部分に形成されるトリセルラータイトジャンクション、腸管上皮のバリア機能をショウジョウバエモデルで研究するためのセプテートジャンクションである。研究グループで同定してきた細胞間結合構成分子の機能解析を中心に、

分子細胞生物学、遺伝学、電子顕微鏡形態学と生理学的手法を組み合わせて研究を行っている。タイトジャンクションの主要構成分子であるクローディンファミリーを欠失させた培養上皮細胞を用いた機能解析から、傍細胞経路輸送におけるクローディンサブタイプの透過特性の違いの詳細が明らかになった。トリセルラータイトジャンクションに関しては、培養上皮中心の研究から個体レベルの機能解析にシフトしつつある。セプテートジャンクションの研究では、細胞間結合関連分子による上皮幹細胞の増殖制御に関するシグナル伝達の解明を継続して進めている。細胞内膜系の選別輸送に関する研究も行っている。

傍細胞電解質輸送を担うチャネル型クローディンの機能解析

古瀬幹夫, Dorothee Günzel (シャリテー・ベルリン医科大学)

タイトジャンクションの主要構成膜タンパク質であるクローディンファミリーの一部のサブタイプは、タイトジャンクションに電解質を透過させるポアを形成することにより、傍細胞経路における電解質の受動輸送を担っている。我々が確立した、クローディンの各サブタイプ単独でタイトジャンクションを再構成する実験系を用いて、尿細管に発現する陽イオン選択性ポア形成型クローディンの電解質透過特性を解析した。その結果、

近位尿細管に発現するクローディン2は Na^+ と Ca^{2+} をよく透過させるが Mg^{2+} の透過性は比較的low、ヘンレの太い上行脚に発現してクローディン16/19は Ca^{2+} 、 Mg^{2+} をよく透過させるが Na^+ の透過性が比較的lowことが明らかになった。本研究は、クローディン16/19が2価カチオン選択性をもつポアを形成することを直接的な実験で初めて示すとともに、ネフロン各部位における Ca^{2+} と Mg^{2+} の再吸収の割合の違いを説明する。

セプテートジャンクション構成分子とaPKCによるショウジョウバエ腸管幹細胞の増殖制御

泉 裕士, 古瀬幹夫

細胞極性の形成に関わる分子として知られるatypical Protein Kinase C (aPKC) は、ショウジョウバエ腸管では、セプテートジャンクション (SJ, パラセルラーバリア機能を担う細胞間接着装置) の構成分子の抑制で起こる腸管幹細胞 (ISC) の増殖亢進に関与している。我々はaPKCがどのような仕組みでsSJ分子抑制によるISC

増殖に関わるかに注目し研究を進めている。腸管上皮におけるaPKCとsSJ分子の動態を解析したところ、正常の腸管では上皮前駆細胞 Enteroblast (EB) の分化の進行に伴い、アピカル表層に局在するaPKCのレベルが次第に減少し、それに相関してアピカル表層に局在するsSJ分子が増加することを見出した。sSJ分子が抑制された

腸管では、aPKCのアピカル局在を維持した後期EBが頻繁に観察され、その存在はISC増殖の亢進と密接に関連していることが明らかになった。従って、分化過程のEB

において、aPKCのアピカル表層の局在がsSJ分子によって適切に排除されることが、ショウジョウバエ腸管幹細胞の恒常性維持に重要であることが示唆された。

トリセルラータイトジャンクション関連分子の遺伝子変異に起因する肝臓病態の研究

加納雄一朗, 古瀬幹夫

家族性進行性肝内胆汁うっ滞の新たな原因としてアンギュリン1遺伝子の変異が同定されたことから、臨床研究者との共同研究を進めている。患者検体における遺伝子発現解析では、2つの変異アリルのうち片側からの転写物のみが検出され、肝臓検体の凍結切片を免疫蛍光染色で解析したところ、アンギュリン1のトリセルラータイトジャンクションへの局在が失われていることが明らかになった。そこで、疾患モデルを作出する目的で

肝実質細胞特異的にアンギュリン1を欠失させた遺伝子改変マウスを樹立した。生後1年の肝臓特異的アンギュリン1欠失マウスの肝臓の組織学的解析、胆汁産生に関連する血液の生化学的解析を実施したが、胆汁うっ滞に関連する病態と思われる異常は見られなかった。患者に見られる変異がアンギュリン1タンパク質の動態にどのように関連するかをアンギュリン1欠失上皮培養細胞系への戻し発現実験により解析する必要がある。

細胞内膜系の選別輸送のメカニズムと発生シグナル制御

大橋正人, 古瀬幹夫,
木下典行 (基礎生物学研究所)

我々は、これまでに、主にゴルジ体に局在するキナーゼであるSTK16が、形態形成シグナルを調節することを示した。STK16の機能は、その細胞内局在と密接に関わっていると予想される。本研究では、STK16の多層的な局在制御機構を解明した。まず、N末端領域の二重脂肪酸修飾(ミリストイル化とパルミトイル化)が、ゴルジ体への輸送に必須かつ十分な一次シグナルとして機能することを突き止めた。次に、自己リン酸化が分子スイッチ

となり、STK16をゴルジ体から後期エンドソームへと再配置させることを明らかにした。さらに、キナーゼドメイン内、特にN末端ローブには潜在的な局在シグナルが存在し、これが一次シグナルを上書きして最終目的地を調節しうることを発見した。これらの結果は、STK16が脂肪酸修飾、自己リン酸化、ドメイン内シグナルという複数の階層的機構によって、その動的な局在を精密に制御していることを示唆している。

細胞間隙の高分子の透過バリアに関する研究

阿部弥紀, 古瀬幹夫

培養上皮細胞を用いた我々の研究から、タイトジャンクションに存在する膜タンパク質JAM-Aが細胞膜の近接した接着構造を形成し、細胞間隙を介した高分子の透過を制限するバリアとして機能することが見出された。しかし、生体内に同様の接着構造が存在するかは明らかではない。脳室上皮細胞はタイトジャンクションがない上皮細胞とされるが、JAM-Aの類縁分子であるJAM-Cが発現している。また、新生児マウスの上皮細胞では高

分子の透過バリアの存在が報告されている。そこで我々は、JAM-Cが上皮細胞で細胞膜の接着を通じて高分子の透過バリアを形成するとの仮説を立て、その検証を進めている。これまでにJAM-Cが光学顕微鏡レベルで上皮細胞の細胞間接着部位に局在すること、クローディンとJAM-Aが欠失した上皮細胞にJAM-Cを強制発現させることで高分子の透過バリアとして機能する細胞膜の近接構造が形成されることを確認した。

心循環シグナル研究部門

【概要】

全身の血液循環恒常性は、心筋・平滑筋・骨格筋などの筋肉細胞によって支えられている。当部門では、筋肉の柔軟性や老化を制御する分子機構を病態特異的なタンパク質間相互作用の視点から明らかにし、それを基軸に健康長寿につながる創薬戦略の構築を目指した研究を行っている。また、近年同定された超硫黄分子（反応性が極めて高い硫黄代謝物）をはじめとした硫黄を軸としたレドックス研究から筋組織の再生・修復・成熟化機構についても研究を行っている。今年度は、超硫黄分子の代謝（異化・同化バランス）異常の観点から喫煙が心疾患リスクを増大させる要因について解析を行った。心筋細胞にタバコ煙曝露を行うとミトコンドリア分裂制御

Gタンパク質 Drp1 の Cys644 番の超硫黄鎖 (Cys⁶⁴⁴-S_nSH) から硫黄が削り取られる異化反応が促進することで Drp1 は活性化し、心筋ミトコンドリアの過剰分裂を介して心筋細胞の早期老化を引き起こした。また、超硫黄代謝の異常は心筋細胞での細胞萎縮や線維芽細胞の線維化などといった病的な心臓リモデリングに関与することも見出した。さらに、超硫黄異化反応のより生じた硫化水素を再度超硫黄分子に変換する新規化合物の合成に成功し、この化合物を低酸素条件下の心筋細胞に処置することで超硫黄代謝が正常化し、ミトコンドリア機能を改善できることも明らかにした。以下に各課題の概要を示す。

タバコ煙曝露による心筋老化機能の解析

西村明幸, 湯 肖康, 西田基宏

喫煙は心血管系疾患の最も重大なリスク要因の1つである。今回、ラット新生児由来心筋細胞にタバコ煙を曝露させることで、心筋ミトコンドリア分裂を引き起こす心筋早期老化が誘導されることを見出した。ミトコンドリア分裂制御 Gタンパク質 Drp1 はレドックスアクティブな Cys644 番が超硫黄化 (Cys⁶⁴⁴-S_nSH) されることで自身の活性を負に制御しているが、タバコ煙曝露によって Cys644 の超硫黄鎖から硫黄が削り取られる超硫黄

異化反応によって Cys⁶⁴⁴-SH 基となるとアクチン結合タンパク質 Filamin A との病態特異的相互作用を形成することで Drp1 は活性化し、ミトコンドリアの過剰分裂を引き起こすことが明らかとなった。また、超硫黄分子ドナーを投与し超硫黄異化反応を阻害することで Drp1-Filamin A 複合体形成が阻害され、タバコ副流煙曝露による心筋早期老化が抑制されることを見出した。

Nishimura A et al., *J. Pharmacol. Sci.* (2024) 154, 127-135

超硫黄異化反応が心臓リモデリングに及ぼす影響

Liuchenzi Zhou, 西村明幸, 西田基宏

心臓は様々な外的負荷を受けると恒常性を維持するための代償機構として自身の構造や機能を変化させる。例えば、激しいスポーツを繰り返すと心拍出量を増加させるために心筋細胞は肥大するが、これは可逆的なプロセスであることから生理的リモデリングと呼ばれる。一方で、高血圧や虚血といった病的なストレスによって誘導される心筋萎縮や線維化、老化現象は不可逆的な病的リモデリングであり、心不全へとつながる。そこで、生理的・病的リモデリングの指標として心筋肥大・萎縮をモデルに、超硫黄分子との関連について検証を行った。

その結果、肥好心筋では硫化水素から超硫黄分子への超硫黄同化反応が促進され、逆に萎縮心筋では超硫黄異化反応が促進されることが明らかとなった。また、心筋老化や心線維化といった別の病的リモデリング時にも超硫黄異化反応が促進されていること、心筋細胞内の超硫黄分子量を変化させることで心筋肥大・萎縮応答も変化することから、超硫黄分子が心臓リモデリング制御に関与することが明らかとなった。

Zhou L et al., *J. Pharmacol. Sci.* (2024) 155, 121-130

シルニジピンのミトコンドリア品質維持による糖代謝, 肝機能改善機構

加藤百合 (九州大学 薬学研究院),
西村明幸, 西田基宏

これまでに高血圧治療薬シルニジピンがミトコンドリア形態異常を正常化し, 心不全を改善することを見いだしていた。高血糖モデルマウスにおいて, シルニジピンがミトコンドリアの過剰分裂を抑え, 血糖値を減少させることを見出した。また, 高脂質状態でシルニジピン

を処置すると肝臓内での脂肪滴量が抑えられ, 肝機能が改善することも明らかになった。

Kato Y et al., *Br. J. Pharmacol.* (2024) 181, 4328-4347

Ariyoshi K et al., *Int. J. Mol. Sci.* (2024) 25, 5446

超硫黄代謝を改善する化合物によるミトコンドリア保護効果

Ming Xian (ブラウン大学),
松永哲郎, 守田匡伸, 緒方星陵, 赤池孝章 (東北大学 医学部),
西村明幸, 西田基宏

低酸素条件下での心筋細胞ではミトコンドリア電子伝達系の阻害により漏出した電子によって超硫黄分子から硫化水素への超硫黄異化反応が促進され, 超硫黄分子が減少することでミトコンドリアの機能が低下する。硫化水素を超硫黄分子である二硫化水素に変換する化

合物 TTS の合成に成功した。この TTS を低酸素条件下の心筋細胞に処置したところ硫化水素から超硫黄分子への超硫黄同化反応が促進され, 心筋ミトコンドリアの機能が改善されることを明らかにした。

Cui Q et al., *Nat. Commun.* (2024) 15, 2453

分子神経免疫研究部門

【概要】

私たちは, 2012 年に神経免疫連関の新たなコンセプトとして, ゲートウェイ (G) 反射を発見し研究を実施してきている。G 反射では, 血中での中枢神経系や網膜に対する自己反応性 T 細胞の存在下に, 重力, 痛み, ストレス, 光, 炎症などの環境刺激や人為的刺激が加わると, 特定の神経回路が活性化し, 血液関門を持つ中枢神経系 (CNS) などの特定血管部にてノルアドレナリンなどの神経伝達物質が放出され, 特定部位の血管内皮細胞が刺激され, NFκB 活性化機構である IL-6 アンブが誘導される。その結果, 過剰産生されるケモカインにより血中の自己反応性 T 細胞が集積し, 血中の免疫細胞の組織への侵入口である血管ゲートが形成され, 組織特異的炎症性疾患が誘導される。G 反射は様々な病態や生理現象に関

与する可能性が高い。本部門では, (1) 新たな G 反射の発見と, (2) 人での証明を含む既知の G 反射の詳細な神経回路の解析, さらに, (3) G 反射の特定血管部で活性化する IL-6 アンブの解析を主体にその分子機構の解明を行っている。近年, 神経免疫連関のひとつである炎症反射の神経回路を標的とした迷走神経刺激 (VNS) が慢性炎症性疾患や自己免疫疾患に対する免疫抑制療法として期待されているが, 私たちは最近, 非侵襲性 VNS の難治性てんかん患者への治療効果について論文発表した。また, 慢性・急性膵炎関連 SNP 遺伝子である GGT1 遺伝子が IL-6 アンブの活性化を制御して急性膵炎を引き起こすとの論文も発表した。

非侵襲性迷走神経刺激 (taVNS) による難治性てんかんの治療法の開発

白石秀明 (北海道大学), 村上正晃

迷走神経回路の人為的な活性化 (VNS) によるニューロモデュレーション医療の慢性炎症性疾患や自己免疫疾患への治療応用が期待されている。日本では、投薬で治療困難な難治性てんかん患者の治療法として 2011 年より保険適用されている。経皮的耳介迷走神経刺激 (taVNS) は、耳介の迷走神経分枝を刺激することで、従来の電気刺激装置の外科的植え込みが不要な非侵襲性 VNS 法である。本研究では、神経炎症との関連が示唆された難治性てんかん患者 2 名に対し taVNS を実施し、治

療の可能性を検討した。taVNS を実施した患者では発作頻度が有意に減少し、脳波パターンが改善した。また QOL の評価が上昇し、試験期間中に重大な有害事象は発生しなかった。20 週の維持期間中、一名では発作の消失、もう一名でも発作頻度の減少が認められた。これらの結果は、taVNS が神経炎症に起因するてんかんに対する優れた治療戦略であるとともに、他の炎症性疾患へ応用できる可能性も示唆している。今後ゲートウェイ反射との関連も検討予定である (*Brain Dev.* **46(1)**:49-56. 2024)。

GGT1 は IL-6 アンブに関与する SNP eQTL 遺伝子であり、ERCP 後膵炎の発症と関連する

山崎剛士, 長谷部理絵, 古川龍太郎 (北海道大学), 村上正晃

ERCP 後膵炎 (PEP) は、内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) 後の患者のおよそ 10% に起こる急性膵炎である。本研究で、GGT1-SNP rs5751901 が PEP に関連する膵細胞の eQTL であること、GGT1 が IL-6 アンブの正の制御因子であることを明らかにした。詳細を以下に記す。北海道大学病院の膵炎患者の中で、GGT1 SNP rs5751901 のリスクアレルは PEP 発症と有意に関連していた。リスクアレルを持つ PEP 患者の膵臓組織では GGT1 の発現が上昇し、IL-6 アンブの活性化が亢進していた。患者の初代培養細胞では IL-6 アンブ活性化が増強し、GGT1

の発現を siRNA で抑制すると TNF α と IL-6 で細胞を刺激した時の IL-6 アンブ誘導が抑制された。さらに皮膚炎誘導マウスモデルにて、GGT1 の発現を siRNA で局所的に抑制すると皮膚炎の誘導が抑制された。これらの結果は、GGT1-SNP rs5751901 のリスクアレルが IL-6 アンブの活性化を介して PEP の発症に関与していることを示している。また、この膵臓における GGT1 発現による IL-6 アンブ活性化は PEP の予後マーカーおよび治療標的となる可能性がある (*Sci Rep.* **14(1)**:12224. 2024)。

超微形態研究部門

【概要】

本研究部門では、神経系の発達・機能維持・そして疾患を含む、様々な生命現象における機能の裏付けとなる「かたち」を捉える技術を開発・改良し、その変化と分子メカニズム、役割の関係を理解することを目標に、研究を行っている。その中核をなすのは電子顕微鏡をはじめとするイメージング技術であり、特に Serial block-face scanning electron microscopy (SBF-SEM) による 3 次元微細構造解析では、多くの成果をあげている。また、カーボン含有導電性樹脂を初めて生物観察に応用するなど、SBEM の応用に資する技術開発を行っており、神経系だ

けでなく、腎臓や血管、ヒト病理組織などを対象として、国内外の多くの研究者との共同研究も行っている。本研究部門の研究で特に注目しているのは、神経系を構成する様々な細胞の相互作用である。神経軸索の周囲に形成される髄鞘は、神経伝導速度を向上させるだけでなく、軸索の生存にも重要な役割を果たす。髄鞘の形成や異常が及ぼす形態学的・機能的変化とそのメカニズム、そしてそれらの制御を行うことによる治療的意義を明らかにしたいと考えている。特に、細胞の中でオルガネラの動態異常は、様々な疾患の病態生理に深く関わっている。

髄鞘の形成や異常におけるオルガネラの関与の解明と その制御技術の開発を目指して研究を進めている。

発達時期に依存してみられる単一オリゴデンドロサイトによる軸索選択的な髄鞘形成の解明

大野伸彦

オリゴデンドロサイトは中枢神経系で髄鞘を形成し、神経の伝導速度を調節することで脳の機能に重要な役割を果たしている。1つのオリゴデンドロサイトは複数の軸索に対して髄鞘を形成し、その神経伝達や生存を制御することは知られていたが、その対象となる軸索をランダムに選ぶのか、あるいは特定の軸索に選択的に髄鞘を形成するのかは不明であった。そこで、本研究では弱毒化狂犬病ウイルスと遺伝子改変マウスを用いたオリゴデンドロサイト標識法に、免疫組織化学と組織透明化法による軸索標識法を組み合わせ、マウス小脳白質の個々のオリゴデンドロサイトがプルキンエ細胞軸索とそれ以外の軸索のどちらに髄鞘を形成しているのか、検討を行った。その結果、成体のマウスにおいては、約半数のオリゴデンドロサイトがプルキンエ細胞軸索に有意に高い選択性をもって髄鞘を形成していることが分かった。また、ごく一部のオリゴデンドロサイトは、逆にプルキンエ細胞以外の軸索に対して有意に偏って髄鞘を形成していた。一方で、SBF-SEMによる免疫電顕法

も併用した解析から、小脳白質の髄鞘形成が始まって間もない生後 10 日前後では、ほとんどすべてのオリゴデンドロサイトがプルキンエ細胞軸索に選択的に髄鞘を形成していた。さらに、生後 10 日ころまでに成熟して髄鞘を形成したオリゴデンドロサイトとその髄鞘を標識できる遺伝子改変マウスを用いた解析を行った結果、これらの発達の初期に分化し、プルキンエ細胞の軸索に選択的に髄鞘を形成したオリゴデンドロサイトは、成体の小脳白質においても、プルキンエ細胞軸索に対して有意に偏って髄鞘を形成していることが分かった。一方で、生後 15 日目以降に分化したオリゴデンドロサイトは数は少ないものの、プルキンエ細胞以外の軸索に対して、有意に偏って髄鞘を形成していた。これらの結果から、小脳の白質には機能的に異なる軸索に対して高い選択性を持って髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトのサブタイプが存在することが明らかとなった。また、こうしたサブタイプは、発達の特定の時期に強く依存して生まれることが明らかになった。

基盤神経科学研究領域

生体恒常性発達研究部門

【概要】

当部門は、発達および障害回復の過程で一旦形成された機能的神経回路に起こる再編成のメカニズムを回路レベルで解明することを主な目標に研究をしている。そのため、3つのサブテーマについて研究を進めている。

1) フェムト秒パルスレーザーを用いた多光子励起法を利用して、マウス脳内微細構造と細胞活動の可視化技術の確立および技術向上をおこなった。これらの技術を利用して、発達期や障害における大脳皮質神経回路の変化を検討するために、シナプスの長期変化の観察およびその制御機構の解明、特に各種グリア細胞の関与について検討を行っている。

2) 新規イメージング技術の構築として、豊橋技術工科大学・澤田和明教授が開発したイオンイメージングセンサーのマウス生体脳内埋め込み技術の構築と脳活動の記録技術の構築を進めている。

3) 個体の経験に依存した神経回路の再編成が行動を変える仕組みの解明に向け、ストレス経験が感覚行動を変化させるメカニズムの研究を行った。また、学術変革領域(A)「脳の若返りによる生涯可塑性誘導」に参画し、神経回路成熟後に経験依存的シナプス可塑性を人為的に操作する研究に取り組んでいる。なお、鍋倉淳一所長の退任により、2024年度末をもって部門は終了する。

In Vivo 多光子顕微鏡を用いた神経回路再編機構の解析

Dennis Chung, 揚妻正和 (量子科学技術研究開発機構), 堀内 浩 (名古屋大学医学研究科), 鍋倉淳一

脳内免疫細胞であるミクログリアに関しては、同細胞内におけるカルシウム動態の時空間的解析を行っている。活動イベントを個別に抽出・定量することで、ミクログリアの機能活動にはその場に留まる静的な活動と方向性をもって拡散する動的な活動が存在することを見出した。さらに、突起を起源とする動的なイベントの拡散方向を定量的に算出することで、情報伝達の方向性、速度、範囲を定量的に読み出すことに成功した。興味深いことに、分岐点において精密に情報伝達が制御されて

いる所見を得た。現在、ミクログリア周囲の神経細胞をはじめとした活動変化がこれらの時空間的な活動の性質に与える影響を検証している。

また、内臓情報などが入力する一次中枢である延髄迷走核束核神経細胞の神経活動を生体で検討するために、2重に貼り付けたプリズムを小脳と延髄間に挿入し、末梢迷走神経を刺激して同部位の神経細胞活動の大規模イメージング手法を開発した。本手法により、内臓情報の中枢伝達についての新たな理解が期待できる。

慢性疼痛モデルマウスにおける大脳皮質神経回路再編

Dennis Chung, Sun Kwang Kim (Kyung-Hee 大学, 韓国), 鍋倉淳一

慢性疼痛時における大脳皮質神経回路の再編機構を2光子顕微鏡や電気生理学的アプローチを駆使して行った。

末梢感覚神経の部分傷害後に末梢感覚神経の過剰活

動と痛覚過敏が持続する。痛覚過敏形成時に限定して、大脳皮質錐体細胞のシナプスの新生・消失が更新し、その後ターンオーバー率は傷害前の値に戻るが感覚過敏は長期にわたり持続する。慢性疼痛時には、大脳皮質感

覚野細胞の活動の増強が観察された。これらから、慢性疼痛時における大脳皮質覚野における回路再編による過剰応答回路の形成が持続する慢性疼痛発症の一因である可能性が示唆される。さらに、大脳皮質神経回路再編時には、アストロサイトにおける5型代謝型グルタミン酸受容体の再発現によりその活動が亢進していることが判明した。これらの知見に基づいて、慢性疼痛の慢性期（維持期）にアストロサイトを再活性化し、神経回路の可塑性を再度更新させ、異常痛覚を除去する試みを開始した。慢性疼痛持続期に DREADD システムを用いてアストロサイトを活性化し、さらに障害末梢神経活動のブロックを組み合わせると、長期に痛覚過敏が除去されることが行動実験で確認された。さらに、臨床応用を目指して、慢性痛覚モデルマウスに経頭蓋電気刺激

によるアストロサイト活性化と障害末梢神経への局所麻酔薬投与によっても、痛覚過敏が長期的に除去されることが判明した。その脳内メカニズムの解明のため、マウス大脳皮質一次体性感覚野におけるシナプスの変化の長期観察を行った。その結果、末梢神経損傷後、痛覚過敏発症時に形成されたシナプスが有意に消失することが判明した。この結果から、過剰痛覚関連回路に回路再編が起り、痛覚過敏が除去される可能性が示唆され、研究を継続している。そのメカニズムとして、アストロサイト活性化の下流にミクログリアの活性化が関与していることが判明した。現在、痛覚過敏除去過程におけるアストロサイト・ミクログリアとニューロン連関を検討している。

感覚情報処理回路の発達およびその制御機構の解明

鳴島 円, 金 叢芸

個体の経験による視覚関連神経回路の再編とそれに伴う行動変化の解明を目的として、敵対視覚情報に対する防衛行動である逃避行動とフリージングの切り替えメカニズムに着目した実験系を確立した。現在、ストレスによる逃避行動の変化の神経回路基盤を解明するため、同行動との関連が報告されている上丘において、光遺伝学的手法を用いたシナプス特性の電気生理学的解析を行っている。特に短期的・長期的なノルアドレナリンの作用に着目した研究を展開している。

また、学術変革領域 (A) 脳の若返りによる生涯可塑性誘導—iPlasticity—臨界期機構の解明と操作 (臨界期生物学) に参画し、視覚系視床 (外側膝状体) の視覚経験依存的なシナプス結合パタン維持機構におけるアストロサイトの役割を解明するための研究を行っている。視床アストロサイトの活性を人為的に操作する実験系を確立し電気生理学的および分子生物学的な手法を用いて、網膜—外側膝状体シナプスの可塑性の臨界期に与える影響を解明しつつある。

イオンイメージングセンサの脳内埋め込み技術の構築

堀内 浩 (名古屋大学医学研究科), 澤田和明 (豊橋技術科学大学),
鍋倉淳一

澤田和明教授 (豊橋技術科学大学) が開発したイオンイメージングセンサの脳内埋め込み技術の構築を行っており、大脳皮質内における活動依存性 pH の不均一性などを報告した。結果が。また、癲癇様の電気活動の発生に先行して脳内 pH の変化が同期していることを見出した。さらに、この pH 変化にはアストロサイトが関連している可能性を示唆する予備実験結果を得ており、癲癇発症予防法の開発に向けた基礎情報を今後積み重ねていく予定である。

また、癲癇発症前予測の臨床応用を目指して、浜松医科大学・脳神経外科と共同研究を開始している。さらに、自由行動下における計測を可能とするため、小型軽量化・電極内蔵化を進めており、実際に動物の行動中の細胞外イオン計測が可能レベルまで到達した。今後は、イオンに加えて、伝達物質や生体機能蛋白などの計測プローブを配置して、個体の行動や脳機能、および癌の増殖に伴うイオンや細胞外分子計測を進めていく。

視覚情報処理研究部門

【概要】

脳機能の発現に必要な神経回路は、胎生期から生後間もない時期に遺伝的プログラムにより大まかに形成され、その後、経験や学習に依存して柔軟に再構築される。このプロセスを経て、生まれ育った環境に適した機能が獲得される。視覚情報処理研究部門では、大脳皮質の情報処理の基盤となる神経回路の動作特性やその発達・可塑性メカニズムを明らかにすることを旨として研究を行っている。具体的には、主にマウスの大脳皮質を対象

として、1) 大脳皮質一次視覚野を中心とした神経回路特性と視覚反応の対応関係、2) 発達期視覚野の視覚反応可塑性メカニズム、3) シナプスの結合特異性とその発達メカニズムの解析を行っている。本年度は、大脳皮質視覚野の眼優位可塑性のダイナミクスを細胞レベルで追跡した。また、高密度チャンネル電極を用いた神経活動の大規模記録を開始した。以下に、本年度に行った主な研究内容を記載する。

発達期マウス一次視覚野ニューロンにおける経験依存的可塑性の動態

米田泰輔, 吉村由美子

発達期において片眼の視覚経験が阻害されると、一次視覚野 (V1) の神経細胞には眼優位可塑性と呼ばれる、遮蔽眼応答の減弱と開眼眼応答の増強が生じる。これまでの研究の多くは、可塑性を誘導する実験群と対象群を別々の動物から得ていたため、個々の細胞における可塑性変化の動態は未解明のままである。

我々は、4週齢マウス V1 の 2/3 層において繰り返し 2 光子 Ca^{2+} イメージングを行い、片眼遮蔽前後に同一の神

経細胞の視覚応答を計測した。片眼遮蔽によって誘発される眼優位性可塑性の強度は、細胞ごとに多様であった。また、個々の細胞における眼優位性の変化は、方位・空間周波数選択性の変化と相関していた。

これらの結果から、眼優位性可塑性と方位・空間周波数選択性可塑性を、同一の細胞に誘導する神経機構の存在が示唆された。

発達期マウス大脳皮質における nNOS 細胞サブクラス間の睡眠依存的な神経活動の差異

重村亮博, 林 健二, 米田泰輔, 吉村由美子

大脳皮質には一酸化窒素合成酵素を発現する抑制性の神経細胞 (nNOS 細胞) が存在し、神経活動に応じて NO を産生する。nNOS 細胞は nNOS の発現量によって TypeI と TypeII に分類される。これまでに、発達期マウスの大脳皮質一次視覚野における眼優位可塑性が、TypeII nNOS 細胞が産生する NO により阻害されることが明らかにされている。また、眼優位可塑性は睡眠により調整されることも知られている。TypeI nNOS 細胞は睡眠中に

活動する報告があるので、TypeII も同様かどうかを調べた。その結果、感受性期においても、TypeI は、成熟期と同様に、睡眠時に神経活動が増加した。一方で、TypeII には睡眠・覚醒に応じた神経活動の変化は見られなかった。これらの結果は、TypeI と TypeII では、神経活動の睡眠依存性に違いがあることを示す。TypeII は睡眠とは関係なく可塑性誘導の調節を行うことが示唆される。

Neuropixels 電極を用いた大規模ニューロン集団からの発火記録

小野寺孝興, 吉村由美子

脳機能とそれを支える神経回路の動作原理を理解す

るには、数十から数百単位で多数のニューロン活動を同

時に記録することが極めて有効である。個々のニューロンの活動だけでは回路全体の情報処理様式を捉えることは難しく、広範囲かつ大規模な集団活動を精度高く観察する必要がある。本研究では、高密度チャンネル電極である Neuropixels を用い、マウス大脳皮質および視床から大規模な神経活動を長時間解像度で同時記録した。特に、一次視覚野と高次視覚野間における同期的な発火に着目し、領野間の結合様式や情報伝達の動態を解析した。

また、仔マウスを対象に皮質と視床から同時記録を行い、スパイクと局所電場電位 (LFP) の解析を通じて、発達初期に特徴的な紡錘様バースト活動の性質を検討した。これにより、感覚入力と内因性活動の相互作用や発達依存的な同期性の変化を明らかにすることができ、感覚情報処理および神経回路発達の理解に新たな知見をもたらすことが可能だと考えている。

バイオフィトニクス研究部門

【概要】

本研究部門は、先端的な光レーザー技術を駆使した独自の光イメージング法の開発を通じ、生理機能の創発原理やその分子基盤の理解を目指している。特に、先端的なレーザー科学技術、材料科学、画像解析技術を活用することで、非線形光学や二光子励起過程を用いた非侵襲的な超深部広範囲のイメージング、超解像イメージングを実現し、中枢神経系の生理機能や生体リズムの研究を推進している。

二光子顕微鏡法の高度化については、新規光技術や画像解析技術を用い、樹状突起スパインの *in vivo* 超解像イメージングの実現を目指し、研究開発を推進した。新規超薄膜を用いた超広視野イメージングのオープンスカル法の改良も推進した。高速3次元イメージング多点走査

型二光子顕微鏡を開発し、本法はマウス脳の神経活動の *in vivo* 高速体積イメージング、アストログリア細胞の高速 Ca^{2+} 動態などの基盤神経科学研究に加え、植物細胞の細胞分裂関係における細胞内小器官等の再構成など多様なサンプルを用いた共同研究にも供している。また新規蛍光プローブやケージド化合物の開発、評価についても計画研究等を通じて実施している。

また、生体リズム研究においては、長期蛍光イメージングシステムにおける概日リズムの細胞生理学的基盤について研究を進めると共に、新たに *in vivo* 内視鏡や蛍光ファイバーフォロメトリー技術を導入することで、冬眠時の脳深部における神経活動や代謝の可視化解析を実施している。

哺乳類の概日時計、冬眠の生理機構の解明

榎木亮介, 李 明亮, 張 菁圃, 根本知己

金 尚宏 (名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所)

山口良文 (北海道大学 低温科学研究所)

戸田知得 (熊本大学大学院 生命科学研究部)

岡松優子 (北海道大学 大学院獣医学研究院)

田中和正 (沖縄科学技術大学院大学)

高橋泰伽 (東京理科大学)

本研究は、学術変革領域 (A) 「冬眠生物学 2.0」、AMED 統合脳 (ソロ課題)、ExCELLS 計画研究 (冬眠) などの研究支援を受けて、哺乳類における概日時計および冬眠の生理機構の解明を目的とした研究を行っている。

概日時計に関する研究では、その中枢である視床下部の視交叉上核 (SCN) に関する生理機能の解析が進行し

ている。SCN は約 2 万個の神経細胞およびそれを取り巻くグリア細胞から構成され、細胞集団として同期的に活動し、極めて正確かつロバスタな概日リズムを生成する。我々はこれまでに、長期間にわたる光イメージング技術を確立し、SCN 神経細胞における細胞内カルシウム濃度の概日リズムを *in vitro* で可視化・解析してきた (Hiro et

al., *Frontiers in Neuroscience*, 2023, Enoki et al., *iScience*, 2023 等)。現在は、細胞内小器官レベルでの概日時計機構の可視化解析に加え、低温環境下における SCN のリズム発振メカニズムの解明に取り組んでいる (金尚宏博士との共同)。

冬眠に関する研究では、冬眠動物であるシリアンハムスターを用いた実験系において、脳内および褐色脂肪細胞における産熱機構の解明を進めている (山口良文博士, 岡松優子博士との共同研究)。また、人工的に冬眠様状態を惹起させたマウスモデルを用いて、2 光子顕微鏡に

よる脳活動の *in vivo* 可視化を行い、低体温状態下における大脳皮質および海馬の神経活動やシナプス構造的変化を解析している (田中和正博士, 高橋泰伽博士との共同研究)。さらに、体温とグルコース代謝の機能的連関についての研究が進行中であり、冬眠様状態にあるマウスにおいて糖尿病様の代謝表現型が顕在化すること、ならびに体温変動が全身のグルコース代謝を制御することを見出している (Lee ML et al., *Nature Communications*, in 2025) (戸田知得博士との共同研究)。

先端光技術を駆使した二光子超解像イメージング法の研究

石井宏和, 大友康平, 坂本 丞, 堤 元佐, 榎木亮介, 根本知己
横山弘之 (東北大学未来科学技術共同研究センター)
佐藤俊一, 小澤祐市 (東北大学多元物質科学研究所)
日暮栄治, 竹内 魁 (東北大学工学研究科)
田辺綾乃, 栗原 誠, 橋本信幸 (シチズン時計 (株))

本研究では、生体深部をサブ細胞スケールで観察できる二光子励起顕微鏡法を応用し、神経科学をはじめとした広範な研究分野の発展に資する高速超解像 *in vivo* 3D イメージング法の実現を目的とする。我々は東北大学横山教授, 佐藤教授, 小澤教授, 日暮教授, 竹内助教らと共同研究を行い、これまでに半導体制御による超短パルスレーザー光の発生, 透過型液晶素子を用いた光波面制御といった独自の光学技術を開発・統合した超解像二光子励起誘導放出制御 (STED) 顕微鏡を開発してきた。これにより、従来の二光子顕微鏡に比べて約 5 倍, 70 nm の空間分解能を達成した (Ishii et al., *Biomed. Opt. Express* 2019)。さらに飛翔時間計測型のサブナノ秒ゲート高感度蛍光検出器を導入したオールパルス式二光子励起 STED 顕微鏡法を確立し、固定脳スライスにおける神経樹状突起スパインを従来法に比べてさらに 1.4 倍高い空間分解能でイメージングすることに成功した (Ishii et al.,

PLOS ONE 2023)。さらに緑色蛍光プローブの超解像観察を対象としたパルスレーザー光源および顕微鏡システムを新たに導入・構築し、焦点面 (xy 面) だけでなく、深さ方向 (z 方向) に対しても等方な超解像 3D イメージングを実現する手法を確立した (石井ら, 投稿準備中)。さらに、光学収差をセミオートで補正する技術の応用や、マウス生体脳をはじめとした生細胞試料の観察条件の検討を進めた。さらに波長可変 STED 光源系を用いることで、蛍光プローブに合わせて STED 波長を選択できるシステムの開発に成功した (坂本ら, 投稿準備中)。

一方、生体深部の *in vivo* イメージングにおいて、二光子励起発生領域が軸性方向に広がった光ニードルを作成して高速走査する事で、高速 3D イメージング法を可能とする技術 (Chang et al., *Sci. Rep.* 2022; Kume et al., *Biomed. Opt. Express* 2024) の更なる高度化を進めた。

高い二光子吸収断面積値を有する有機蛍光色素の探索

石井宏和, 渡我部ゆき, 堤 元佐, 根本知己
有澤光弘 (大阪大学大学院 薬学研究科)

大半の蛍光バイオイメージング法においては、可視化対象を蛍光発色団で標識することが必要である。そのた

め、蛍光発色団を新規に創成する遺伝学, 生物有機化学, 材料科学等の技術貢献は重要である。我々はこれまでに、

二光子顕微鏡や超解像顕微鏡観察に適した蛍光発色団について探索を行ってきた。その探索の過程で、大阪大学大学院薬学研究科の有澤光弘教授らが発見した新規骨格を基に合成した色素が、高い二光子吸収断面積値を有することを見出した (Avena, *et al.*, *ACS omega*, 2020)。さらに本色素をベースとした様々な類縁化合物を合成

し、分子構造と二光子吸収断面積値の相関を精査した (Avena, *et al.*, *Dyes Pigm.*, 2023; Wada, *et al.*, *Chem Asian J.*, 2024)。この結果をもとに更なる類縁化合物の合成と評価を繰り返すスキームを確立し、実用的な蛍光量子収率や高い誘導放出効率を両立する色素についてのスクリーニングを引き続き進めた。

画像解析による新規超解像法 SRRF の二光子イメージングへの適用

堤 元佐, 根本知己

高橋泰伽 (東京理科大学)

小林健太郎 (北海道大学 電子科学研究所)

揚妻正和 (量子生命科学研究所)

Super Resolution Radial Fluctuation (SRRF) 法は、2016年に N. Gustafsson らのイギリスの研究グループによって発表された、画像解析による新規の超解像法である。蛍光分子局在化法を基にしており、蛍光強度の空間・時間相関を解析することで、蛍光ピーク位置を決定する。画像解析による手法であることから、既存の蛍光顕微鏡法に容易に適用できることが特長である。我々は生体深部超解像観察の実現に向けて、二光子顕微鏡法への SRRF 適用 (2P-SRRF) の検証・適用条件の最適化を実施し、マウス生体脳大脳皮質第5層 (脳表から 500 マイクロメートル深部) において 2P-SRRF による空間分解能の顕著な改善を実証した

(Tsumumi *et al.*, *Front. Cell. Neurosci.*, 2023)。今年度は、共同開発した新素材プリズム素子を用いた観察に 2P-SRRF を適用し、これまで観察困難であったマウス生体脳前頭前野の神経細胞形態をサブミクロン解像度で観察することに成功した。また、2P-SRRF の3次元での適用を目指して技術展開を進め、蛍光ビーズを用いた予備実験で3次元超解像観察に成功した。これらの成果について、学術集會にて発表し (堤ら 日本バイオイメージング学会 2024, および揚妻ら 北米神経科学会議 2024)、論文投稿を準備中である。

二光子スピニングディスク共焦点顕微鏡の生物学応用

大友康平, 中田開人, 安宅光倫, 堤 元佐, 石井宏和, 榎木亮介, 根本知己

村田 隆, 長谷部光泰 (基礎生物学研究所)

中村咲耶, 泉 正範 (理化学研究所)

上原亮太 (北海道大学 大学院 生命科学院)

木村 暁 (国立遺伝学研究所)

木村幸太郎 (名古屋市立大学大学院 理学研究科)

渡辺実咲, 関本弘之 (日本女子大学大学院 理学研究科)

我々はこれまでにスピニングディスク共焦点スキャナを用いた高速二光子顕微鏡システムの開発に取り組んできた。二光子蛍光を観察する際、その励起領域は対物レンズの集光スポットに限局されるため、検出器に共焦点ピンホールを前置せずとも光学断層像を取得することが可能である。一方で本システムは、ニポウディスクに配したピンホールを通過した蛍光のみを二次元検

出器に結像する。共焦点効果は二光子顕微鏡像にも有効であり、構築システムは通常二光子顕微鏡より3割程度高い光軸方向分解能を実現する。本特徴は三次元イメージングにおいて有用性を発揮することから、共同研究・共同利用を通じ、タバコ培養細胞、線虫、ゼブラフィッシュ、シロイヌナズナ、マウス、ミカヅキモ等の様々な生体試料中の微細形態の三次元動態観察に供されて

いる。

最近我々は本顕微鏡をマウス由来初代培養アストロサイトにおける Ca^{2+} イメージングに適用し、高速かつ微小な領域で生じる Ca^{2+} 応答の観察系を確立した (Nakata et al., *BioRxiv*, 2024)。また、葉緑体成分の断片的分解を

担うオートファジー経路の細胞内動態について可視化解析を実施した (Izumi et al., *eLife*, 2024)。さらに、本顕微鏡を用いたタバコ培養細胞の有糸分裂観察のプロトコル論文が書籍にて出版された (Murata et al., *Methods in Molecular Biology*, 2024)

超解像顕微鏡を用いた卵黄嚢内臓内胚葉細胞における輸送小胞、アクチン動態の可視化解析

堤 元佐, 根本知己

榎 正幸 (筑波大学医学医療系)

小池 一 (富山大学学術研究部工学系)

立川正志 (横浜市立大学理学部)

我々は共同研究を通して、マウス胚を包む卵黄嚢の細胞を用いて、細胞内で物質の輸送などを行う小胞を蛍光物質で標識し、これが融合する過程の高解像度での可視化に世界で初めて成功した。観察試料の透明化 (散乱・屈折率調整) および高感度共焦点顕微鏡による観察手法を駆使して観察した結果、小胞融合時の細胞形態が3次

元で明瞭に可視化され、2つの異なる融合様式があること、さらに、その制御に細胞骨格アクチンが関与することを見いだした (Koike, et al., *eLife*, 2024)。また、この成果については生理研、筑波大学などからプレスリリースも発表された。

2光子スペクトルイメージングを用いたサンゴの骨格形成過程で生じる結晶微粒子の可視化解析

堤 元佐, 根本知己

大野良和 (北里大学)

サンゴは炭酸カルシウムを主成分とした立体的な骨格を形成する。骨格形成の成長部には石灰化中心が存在し、垂直方向に成長する骨格である隔壁の形成に関わることが近年の研究で示唆された。本研究で我々は、蛍光イメージングによって、生体のサンゴ稚ポリプの石灰化中心の直接観察に成功した。特に、生理研では高感度共

焦点顕微鏡を用いたタイムラプス観察を実施し、画像解析による追跡から、石灰化中心付近における炭酸カルシウム結晶の形成・蓄積が明瞭に可視化された (Ohno et al., *Front. Marine Sci.*, 2024)。また、本成果について生理研、北里大学などからプレスリリースが発表された。

定量位相イメージングによる非標識生細胞イメージング

坂本 丞, 根本知己

米田 成, 的場 修 (神戸大学)

友井拓実 (東京理科大学)

玉田洋介 (宇都宮大学)

近年、試料の光学特性を可視化することができる定量位相イメージング (QPI) は、ラベルフリーイメージング手法としてバイオイメージング分野で注目されている。しかし、既存の QPI 手法の多くは特殊な干渉計測系を必

要とするため、バイオイメージングで使用される顕微鏡にそのまま適用することは困難であった。本研究では、強度輸送方程式 (TIE) を利用することで干渉計測や光学系の追加を行うことなく、共焦点顕微鏡に QPI の機能を

付与した。マイクロレンズアレイを用いた提案手法による計測では、デジタルホログラフィック顕微鏡と同等の位相計測精度があることが示された。さらに、ヒメツリガネゴケや HeLa 細胞に提案手法を適用することで、生細胞のラベルフリーイメージングを蛍光による3次元計測と同時に進行マルチモーダル計測を実証した (Yoneda

et al., *J. Biomed. Opt.*, 2024)。ヒメツリガネゴケでは、葉緑体や細胞壁を可視化することに成功した。また、HeLa 細胞では核膜や核小体の他、ミトコンドリアの密度が高い領域を可視化することに成功した。なお、HeLa 細胞の計測結果は掲載号の表紙に選出された。

高分子超薄膜のマウス脳 in vivo イメージング応用

高橋泰伽, 大友康平, 石井宏和, 根本知己

揚妻正和, 鍋倉淳一 (生理学研究所 生体恒常性発達研究部門)

岡村陽介 (東海大学 工学部 応用化学科)

二光子顕微鏡により、生きたままのマウス脳深部の観察を行う場合には、不透明な頭蓋骨を透明で平坦なカバーガラスに置き換える手術が広く用いられる。しかし、脳表面は曲面であるために、硬質なカバーガラスを用いた場合は脳組織が圧迫・傷害されるため、従来は狭い領域のみを観察する研究手法が一般的であり、多数の脳領域を観察することは困難であった。これに対して、我々は高い柔軟性と接着性により“どこにでも貼れる”というユニークな性質を有する高分子ナノ薄膜を活用して、マウス脳の in vivo イメージングへの応用を行ってきた

(Takahashi T et al., *iScience*, 2020)。更なる改良手法として、高分子ナノ薄膜に加えて UV 光の照射によって液体から固体へ変化する光硬化性樹脂を活用した頭蓋骨代替手法を考案した (Takahashi T et al., *Commun. Biol.* 2024)。この手法は、高分子ナノ薄膜を脳表面に貼り付けたのち、光硬化性樹脂を高分子ナノ薄膜上に滴下し硬化することで、透明な樹脂で脳を機械的に保護する手法である。この手法を用いることで、同一マウスの頭頂部広域を半年以上の長期間に渡って観察できることに成功している。

小型 DIY 光シート顕微鏡 descSPIM の開発

大友康平, 渡我部ゆき, 根本知己

洲崎悦生 (順天堂大学 大学院医学研究科)

光シート顕微鏡は、シート状の励起光を試料に照射し、直行光軸に配置した対物レンズで蛍光を検出し、光学断層像を取得する。組織透明化技術の併用により、光シート顕微鏡は臓器全体や小型生物などの大型標本について、サブ細胞解像度の網羅的 3D イメージングを可能とする。しかし、市販の光シート顕微鏡システムは非常に高価である。構築・制御手順がオープンソースとして公開されている光シート顕微鏡も存在するが、構築、運用に際し、光学に関する高度な専門性が必要である。そのため、医学・生物学を専門とする多くの研究者にとって、利用が難しい状況となっている。

一方で、2004年に SPIM (Selective Plane Illumination Microscopy; Huisken, et al., *Science* 2004) として報告された当初の光シート顕微鏡は極めてシンプルなものだった。

我々は、最小限の光学系で SPIM を実現する方法論の提案は、3D 組織学普及の一助になると着想した。これを実現するために、自身のデスクに設置できる小型ブレッドボード上で構築できる SPIM 光学系 (descSPIM; deskside-equipped SPIM for tissue-clearing technology users) を考案し、オープンソース化した (Otomo, Omura, et al., *Nat. Commun.* 2024)。descSPIM は安価ながら、透明化標本を丸ごと 3D イメージングできる。組織透明化技術の主要対象であるマウスの脳について、数 mm 厚のスライス標本や半脳であれば、構築初日にも観察が可能である。さらに大きなマウスの全脳についても、複数の三次元像を取得し、繋ぎ合わせることで、細胞解像度の全脳三次元像を再構成できる。この他にも、透明化したマウス胃、腸、肺、肝臓、腎臓のような種々臓器、ゼブラフ

イッシュ、マウス胚、摘出がん組織のような多岐にわたる標本に対しても descSPIM は有効であり、すでに国内

外で40を超える拠点で導入、運用が開始されている。

多細胞回路動態研究部門

【概要】

多細胞回路動態研究部門は、中枢神経系の神経細胞とグリア細胞で成り立つ多細胞回路基盤の高次脳機能に対する生理的機能を明らかにすることを目的として、研究を行っている。そのためにマウスの行動につながる神経回路に関与するグリア細胞の生理的機能を検討し、これを病態につなげることを目指す。これまでの2光子顕

微鏡による可視化技術に加えて、更に我々が開発したホログラフィック顕微鏡の生物応用を進め、神経細胞間の機能結合やそれを担うトランスクリプトームに着目して、ホログラフィック刺激・計測を用いることで局所神経回路の評価に取り組む。

グリア細胞の生理機能解明

Tirpathi Swati, Aolin Hou, 郭 中天, 進藤麻理子, 高橋奈々, 橋本明香里, 堀内 浩, 杉尾翔太, 竹田育子, 和氣弘明

(a) ミクログリア

これまで我々はミクログリアが直接シナプスに接触することを見出しており (Wake et al., 2009), P2Y12 シグナルにより接触シナプスの機能を変化させ、その活動の同期性を調節することを報告してきた (Akiyoshi et al., 2018, Badimon et al., 2020)。

更に炎症により血液脳関門に誘導され初期に保護的に作用していたミクログリアが、炎症の増悪とともに傷害性に働くことも見出した (Haruwaka et al., 2019)。2024

年度は、脊髄損傷後の一次運動野神経の同期活動低下がミクログリアの形態変化と関連し、経頭蓋直流刺激により回復することを示した (Oishi et al., 2024)。

(b) オリゴデンドロサイト

我々は活動依存的な髄鞘化とオリゴデンドロサイトの機能的反応について2光子顕微鏡と電気生理学的手法を用いて明らかにしてきた (Wake et al., 2011, Wake et al., 2015, Kato et al., 2020, Kato et al., 2023)。2024年度は更にこの細胞応答や分子メカニズムの解析を進めた。

ホログラフィック顕微鏡の構築

深津紀暁, 谷隅勇太, 堀内 浩, 和氣弘明

神経細胞とグリア細胞による回路を時空間的高解像度で操作するため、ホログラフィック顕微鏡を構築した。この顕微鏡は単一細胞の刺激による局所回路機能結合の抽出を可能にし、痛みモデルにおいてその機能結合が変化することを明らかにしている (Okada et al., 2021)。2024

年度は精神疾患モデルマウスにおける局所回路機能結合の変化を抽出しており、今後はこのホログラフィック顕微鏡の生物応用をさらに推進し、神経回路解析に用いる。

システム脳科学研究領域

認知行動発達機構研究部門

【概要】

社会的認知機能のシステムの理解を目指し、マカクザルをモデル動物とする実験研究を推進した。特に、構造化タスク環境下において、自己と他者の動作及び報酬に関する情報の脳内処理機構の解明に向けた複数の研究プロジェクトを推進した。更に、自由行動環境下において、社会的相互交渉の表出における皮質下神経回路の機能的役割の解明に向けた研究プロジェクトを推進した。

構造化タスク環境下でおこなう実験系では、基本的に、対面する 2 頭のサルに行動タスクを課し、タスク遂行中の神経活動を複数の脳領域から同時計測し、解析を通じ

て導かれた仮説を検証するために特定の神経回路の活動をウィルスベクターを用いて操作するなどして、自己と他者の行動関連情報が処理・統合される仕組みを明らかにした。自由行動環境下でおこなう実験系では、ウィルスベクターを用いて標的神経回路の遮断をおこなう前後において、自発的な社会的相互交渉の発現パターンを人工知能を利用した判別器を用いて比較解析することで、当該神経回路の機能的役割を明らかにした。各研究プロジェクトの成果の概要は以下のとおりである。

ヒト精神疾患・高次認知機能解明のための霊長類モデル動物の開発

郷 康広

ヒトの精神・神経疾患に対する霊長類モデル動物の開発を目的として、認知ゲノミクス研究を推進した。現在、国内のマーモセット飼育施設における遺伝的多様性の低下が問題となっているため、海外施設から精子や卵子などの遺伝資源を導入し、持続的な繁殖が可能なコロニーの確立が求められている。そこで、海外由来の 14 個体（米国 2 個体、ポーランド 2 個体、デンマーク 5 個体、オランダ 5 個体）および日本国内由来の 20 個体を対象に全ゲノム解析を実施した。その結果、海外産マーモセットの方が日本産よりも遺伝的多様性が高いことが確認された。

さらに、バルプロ酸投与により作出された自閉症様マーモセットに対して、単一細胞レベルでの遺伝子発現解析を行った。前頭前野および海馬から得られた約 27 万細胞のトランスクリプトーム解析により、30 種類を超える細胞タイプを同定し、薬理的摂動による分子動態の変化を定量化した。また、ヒト自閉スペクトラム症患者の死後脳を用いた先行研究との比較解析を通じて、ヒトにおける分子動態に基づく層別化を試み、マーモセットモデルの有用性と外挿可能性を検討した。加えて、単一細胞空間遺伝子発現解析に向けた予備的な実験にも着手した。

他者への運動同調指向性を指標とした社会形成の神経基盤解明

戸松彩花, 磯田昌岐

リズムカルな運動中には、場のリズムへの同調が生じたり、動作者同士が互いにリズムを引き寄せ合うことが知られている。集団・社会の形成にかかわるこの性質を運動同調指向性と呼び、その神経実態を解明することを本研究の目的とした。これまでにニホンザルをモデル動

物として運動同調指向性を抽出する課題を開発し、サル同士の運動が同調することを報告した (Tomatsu & Isoda 2023)。運動同調の出現には視覚情報が重要で、リアルな動物に対しては動画に対するより強い同調が現れた。また社会的序列と運動同調の関連性も示唆された。この

課題遂行中の運動関連領域の皮質脳波を測定すると、一次運動野・補足運動野・運動前野において、自身の運動に付随する μ リズム (8~30 Hz) パワーの低下と並行して、他者の運動を観察することで生じる μ リズムパワー低下が観察された。すなわち、自身と他者が同時に運動するとき最も強い μ リズムパワーの低下が生じた。また、単独で運動すると、 μ リズムの試行内変動は自己の

運動の位相と強く **phase lock** するが、他者が目の前で運動している場合には、自己の運動との **phase lock** が弱まることも見出された。これらの結果は、運動関連領域の活動には、自己の運動の制御だけでなく、観察した他者の運動も大きな影響を及ぼしており、神経活動の干渉が生じている可能性が示唆された。

心理・生理学的実験による社会脳ネットワークの動作原理の解明

二宮太平, 磯田昌岐

ニホンザルを対象とした、社会脳ネットワークの動作原理解明に向けた研究を実施した。社会脳ネットワークのコア領域である、腹側運動前野 (PMv) および内側前頭前野 (MPFC) における、役割交替課題遂行中の神経活動計測、さらにウィルスベクターを用いた PMv-MPFC 神経路の選択的遮断実験をおこなった。以下、主に MPFC について明らかになったことについて報告する。MPFC 全層から計測した局所電場電位を利用し、浅層、中間層、深層を同定したうえで、他者の動作が遮蔽された際の活動について検討した。自己および他者の動作に応答する

神経細胞群は、いずれの層においても応答の減弱を示さなかった。一方で、他者の動作への応答が優勢な神経細胞群では、主に浅層で活動の減弱が観察された。また、PMv から MPFC への入力を遮断した実験では、他者の正解試行の情報に基づいて、自己の選択を決定する過程が障害された。MPFC 浅層は、視覚情報に基づく動作情報処理に関連していること、また PMv から MPFC への入力は他者の動作情報の適切な処理・活用に重要であることを示唆する結果である。今後は、神経路操作時の各脳領域の神経活動解析を進める予定である。

社会的コンテキストにおける報酬情報処理の神経機構

則武 厚, 磯田昌岐

報酬分配における不公平感の表出は霊長類の集団維持に重要な役割を果たすと考えられている。しかし従来の課題では、一方が決定した配分を他方は受け入れるのみで拒否権がなく、不公平感を表す機会が限られ、その神経基盤の解明は進んでいない。本研究では2頭のサルを用い、一方のサルが、自分と他者が4:0や3:1など異なる分配を示す選択肢から一つを選び、もう一方が承諾または拒否できる課題を訓練した。承諾すれば報酬が分配され、拒否すれば

双方が無報酬となった。その結果、サルは報酬を独占する選択を避けて相手に分け与える傾向を示し、不公平な提案には拒否がみられた。さらに拒否時には、実際に得られた報酬量と、別の選択をされていれば得られたはずの報酬量との差に影響されることが明らかになった。これらは拒否権が公正な分配を促進することを示唆する。今後、前頭前野および島皮質の神経活動を測定し、不公平感表出の神経基盤の解明を進める。

自己・他者行為の神経表象を規定する認知神経機構の解明

兼子峰明, 二宮太平, 磯田昌岐

霊長類大脳皮質には自己と他者の行為を区別して表現する神経細胞群が存在するが、これらがどのように自他判別を実現するのかその詳細は不明である。本研究で

は行為における自他判別機構の解明を目標として、上肢による到達運動課題を遂行するマカクザルを対象に神経活動記録実験を行った。サルは自己身体を直接観察で

きずカメラ映像のみで運動を行い、視覚フィードバックには時間・空間的ずれにより予測誤差が導入された。さらに他者動作の受動的観察条件を行なった。下頭頂小葉での細胞外記録により、自己運動に選択的な細胞、他者動作に選択的な細胞、両方に反応する細胞を見出した。自己運動選択的細胞において予測誤差で活動が減弱す

る細胞、他の二群では亢進する細胞が存在した。また、自他いずれにも反応せず誤差に応答する細胞も存在した。これらは、自己の適切な運動制御と同時に、行為における自他判別に寄与する可能性がある。今後、関連する領野との同時計測により、機能連関を考慮した解析を進める予定である。

他者への報酬は脳内でどのように処理されるか

植松明子, 磯田昌岐

我々は、他者の利益を自らの喜びとすることもあれば、それを妬みの対象とすることもある。他者の利益は、前者では快刺激であり、後者では不快刺激である。それでは、同じ「他者の利益」に対して、なぜこのような正反対の情動が生じるのだろうか。この疑問を明らかにするためには、自己の脳内で他者の利益がどのように処理されるのかを、他者の利益をもたらした行為者、行為者による選択の自発性、選択肢などのコンテキストに着目して検証する必要がある。

本研究では、対面した2頭のサルに対し、様々なコ

ンテキストで、互いに他者に報酬を与えるか、あるいは与えないか、を判断させるタスクを開発した。タスク遂行中の神経活動を、大脳皮質および皮質下の諸領域から計測することで、他者の報酬に対する各領域の神経活動の変化や、領域間での神経情報流を詳しく解析することを目指している。現在、前頭葉内側部ならびに外側手綱核で、コンテキスト依存的な神経活動が記録できている。今後解析を進め、各コンテキストと神経情報処理の関連を調べる。

神経ダイナミクス研究部門

【概要】

神経ダイナミクス研究部門では脳活動の振動、同期、ゆらぎ等の非線形ダイナミクスの脳情報処理機構における機能的役割について理解をすることを主な目的として研究を行っている。非線形動力学、情報理論、信号処理理論、複雑ネットワーク解析、統計的機械学習手法、力学系数理モデルを用いたデータ同化等の手法を組み合わせることにより、脳の非線形ダイナミクスの機能的意義について計算論的神経科学の観点での解明を目指している。

実験と理論の両アプローチを高いレベルで行うことを目指し、実験面では特にヒトの頭皮脳波を計測し、遠隔の脳領域間でみられる脳波の位同期ネットワークの準安定性を定量化し、柔軟な脳ネットワークを実現するメカニズムの理解を試みている。また、同一の感覚信号の入力に対して脳が示す神経活動の一貫性を示すメ

カニズムの非線形動力学の観点からの理解を進めている。さらに、心電図、呼吸など、ヒトの自律神経系活動に関連する生体信号計測を脳波計測や非侵襲脳・神経刺激と同時に行い、脳と身体の間に関連した情報処理について、統合的な理解を目指した研究を行っている。

また理論面では、数理モデルを用いたシミュレーション研究、特に脳波データと数理モデルとをデータ同化手法を用いて融合する研究を注力して行っている。2024年度の実験研究、理論研究の成果の一部を下記に紹介する。

さらに2021年度より、計画共同研究として「神経活動ダイナミクスの解析による精神・神経疾患の病態解明」が新設され、当研究部門が担当している。2024年度は、計画共同研究と一般研究を推進した。また企業との産学連携共同研究も積極的に行っている。

左右視野統合に関連した課題依存的な脳波位同期ネットワークの解明

萩原 淳, 上原一将, 岡崎由香, 北城圭一

ヒトの右視野は左後頭葉, 左視野は右後頭葉で処理されるため, 左右視野をまたぐ情報処理には左右半球の協調が必要である。本研究では, 複数の視覚的なターゲットを追跡する Multiple Object Tracking (MOT) 課題を用い, ターゲットが 同一半視野内で動く条件 (Within 条件) と 左右視野をまたいで動く条件 (Between 条件) を比較した。我々が開発した周波数をまたいで位同期ネットワークをクラスタとして検出する手法により解析したところ, Between 条件においては Within 条件よりも強い位同期ネットワークが 3 Hz から 57 Hz の広い周波数帯域にわたって連続する一つのクラスタとして検出さ

れた。さらに, これらのネットワークの強さは課題成績と関連しており, 特に 左右半球をまたぐ大域的な同期ネットワークの個人差が行動成績に反映されていた。以上の結果から, 左右視野の情報統合は課題依存的な位同期ネットワークに支えられていることが示された。加えて, 脳が課題に応じて, 広周波数帯域の位同期ネットワークを統合 (integration) 的あるいは分離 (segregation) 的に柔軟に切り替える機能をもつことが明らかとなり, この切り替えが柔軟な情報処理において重要であることが示唆された。

頭皮脳波信号のデータ同化による力学系数理モデル化手法の開発

横山 寛, 北城圭一

脳波ダイナミクスを記述する力学系数理モデルには, 大きく分けて二つの系統がある。ひとつは脳活動を位相結合した振動子の集団として表現する結合振動子系モデルであり, もうひとつは興奮性/抑制性のバランス (E/I バランス) などの生物学的パラメータを明示的に含むニューラルマスモデルである。これまでの我々の研究では, これら両系統のモデルに対して脳波データ同化に適用することに成功してきた。そのうちの具体的な成果としては, ニューラルマスモデルを用いた E/I バランス推定が挙げられる。実験的に計測された睡眠時脳波にデータ同化を行い, 睡眠ステージの変化に伴う E/I バランスの推移を明らかにした。また, TMS 誘発電位から得られる E/I バランスの個人特性を, 安静時脳波データ同化

によって推定される個人モデルから再現し, 両者の間に高い相関が存在することを示した。これらの結果は, 数理モデルに基づく推定が生理学的実体をよく反映していることを支持している。これまでの取り組みは比較的少数の電極を用いた解析にとどまっていたが, 今後はより広範な脳領域にわたる電極データを活用し, 大域的なネットワークダイナミクスを表現し, モデルパラメータの変化を記述するデータ同化手法開発を行っている。その先には, 精神・神経疾患患者の脳波データに対してデータ同化手法を適用し, 病態に特有のダイナミクスや E/I バランス異常を抽出することで, 病態生理の理解と新たな診断・介入法の基盤構築につなげることを展望している。

感覚認知情報研究部門

【概要】

感覚認知情報研究部門では, 主に磁気共鳴画像 (MRI) 法を用いた脳マッピングの手法を用いて, ヒトの脳と構造と機能の連関に関する研究を主に視覚系を対象に実施している。特に, 機能的 MRI (functional MRI; fMRI) による脳機能イメージングの他に, 拡散強調 MRI

(diffusion MRI; dMRI) による白質線維束イメージング, 定量的 MRI (quantitative MRI; qMRI) による脳微細構造イメージングを用いた研究を実施している。これまで, ヒト視覚系における背側領域と腹側領域を連絡する経路である Vertical Occipital Fasciculus (VOF) を対象にした

研究で成果が得られているほか、dMRIによるモデル動物を対象としたイメージング研究によって種間比較を行う研究を実施している。また網膜疾患症例を対象とした脳機能・脳構造イメージングにより、疾患が神経回路に及ぼす影響についても評価を行っている。さらに心理

物理学的手法を用いて、ヒトの視覚情報処理機構を分析する研究も実施している。これらの一連の研究を通じて、古典的な心理物理学および神経解剖学の知見をMRIによる脳マッピング研究と融合させ、視覚系の機能・構造の包括的理解を進めることを目標としている。

日本語話者における動的視覚能力と読文機能の相関関係の評価

中山遼平 (東京大学), 植月美希 (青山学院大学)
丸谷和史 (NTTコミュニケーション科学基礎研究所)
竹村浩昌

この研究は、2023年度まで一般共同研究として実施していた研究の継続である。英語圏における先行研究においては、読文機能と速度弁別などの動的視覚能力との間に相関関係が見られるという報告が複数の論文においてなされている。このような研究結果が、視覚系における大細胞系が読文機能と関わっているという仮説の根拠の一つとなっている。しかしながら、このような相関関係が、言語体系が大きく異なる日本語における読文機能においても当てはまるのかは明らかでない。そこで、46名の日本語を母語とする健常成人を対象に、3種類の読文機能課題(音読課題・日本語版JART・文字入れ替え検出課題)と動的視覚能力に関する心理物理実験(複数オブジェクトトラッキング・速度弁別)、コントロールの心理物理実験(コントラスト検出)を行う実験を実施した。読文機能データに対して主成分分析を適用し、3つの主成分を抽出した。得られた主成分と心理物理実験データとの相関解析を行った結果、第2主成分が複数オ

ブジェクトトラッキング課題の成績と、第3主成分が速度弁別課題の成績と統計的に有意に相関することが明らかになった。これらの結果は、日本語における読文能力には少なくとも2つの異なる過程があり、それぞれが視覚運動情報処理と注意情報処理と根底にあるメカニズムを共有していることを示唆している。2024年度は、一般共同研究において得られた研究結果について原著論文の投稿を行った。その後査読者のコメントに基づき、指標の信頼性に関する統計的な分析などの追加のデータ解析を実施した。この成果を、Scientific Reports誌において原著論文として発表した。

【参考文献】 Nakayama, R., Uetsuki, M., Maruya, K. & Takemura, H. (2024) Evaluating correlations between reading ability and psychophysical measurements of dynamic visual information processing in Japanese adults. *Scientific Reports*, 14: 29546.

拡散強調MRIデータ解析による視覚白質線維束の種間比較

竹村浩昌
兼子峰明 (京都大学), Chet C. Sherwood (George Washington University),
G. Allan Johnson (Duke University), Markus Axer (Research Centre Jülich),
Erin Hecht (Harvard University), Frank Q. Ye, David Leopold (National Institutes of Health)

これまでの研究で、ヒトの視覚皮質において、背側視野と腹側視野を連絡する白質線維束である Vertical Occipital Fasciculus (VOF) の存在や脳機能との関係が検証されてきた。VOFが哺乳類の間でどの程度進化的に保存された構造であるのかを知ることは、ヒトを含む霊長類における視覚機能の進化の構造的基盤を理解するこ

とにつながると考えられる。この研究では、霊長類6種、非霊長類6種から計測された拡散強調MRI (dMRI) データを分析することにより、視覚系における白質線維束がどの程度の進化的な共通点を持つのかを検討した。霊長類6種から得られたdMRIデータはいずれも、ヒトVOFに相当すると考えられる白質線維束の存在を示した。一

方で、非霊長類から得られた dMRI においては VOF に相当するような白質線維束が見られなかった。さらに、ユーリッヒ総合研究機構 Axer 博士から提供されたラット脳から偏光顕微鏡を用いてマイクロメートル単位の解像度で計測された線維走行データにおいても、VOF に類似する白質線維束は見られなかった。2024 年度は、これらの結果を原著論文として投稿した上で、査読者のコメントに基づきラット dMRI 脳データにおける拡散信号の

方位についての追加解析や、他の白質線維束が種間で保存されていることを示す追加解析を実施した。これらの一連の結果について、*Current Biology* 誌において原著論文として発表した。

【参考文献】 Takemura, H., Kaneko, T., Sherwood, C.C., Johnson, G.A., Axer, M., Hecht, E.E., Ye, F.Q. & Leopold, D.A. (2024) A prominent vertical occipital white matter fasciculus unique to primate brains. *Current Biology*, 34: 3632-3643.

部分的に遮蔽されたデジタル数字における知覚的曖昧性に順応が及ぼす影響

羅 俊翔, 横井 功, 竹村浩昌

Serge Dumoulin (Spinoza Centre for NeuroImaging)

ヒトの数字知覚に関する新たな知覚現象を発見した。具体的には、実社会においても良く用いられる数字表記デザインであるデジタル数字の一部を遮蔽することによって、同一の刺激に対して2種類の知覚が生じる現象を発見した。この研究では、羅研究員が中心となりまず実社会においてもこの現象が生じることを示した上で、その背景となるメカニズムを調べるために順応法を用いた心理物理実験を行った。実験参加者(健康成人17名)は長時間順応刺激(デジタル数字刺激・アラビア数字刺激・エレメント刺激・漢字刺激・ホワイトノイズ刺激)を観察した後に、部分的に遮蔽されたデジタル数字を観察し、どの数字に見えたのかをボタン押しで報告することが求められた。その結果、デジタル数字・アラビア数字に順応した際には、順応した数字とは異なる数字の知覚が生じることが明らかになった。加えて、デジタル数字の一部の要素のみの刺激であるエレメント刺激でも順応効果が起きた一方で、デジタル数字と意味情報を共

有している漢字刺激への順応では知覚への影響が見られなかった。このことは、中程度に複雑な視覚情報を処理している視覚情報処理機構によって、主観的な数字知覚が成立している可能性を示唆している。また本研究の成果は、物理的に同一の視覚刺激を呈示しているにも関わらず、実験的な操作によって主観的なヒトの数字知覚を変化させることが可能であることを示しており、将来的に数字知覚の神経機構を調べる上で有用なパラダイムとなることが期待される。2024年度は、本成果について原著論文の投稿を行い、査読者のコメントに対応するためプライミング効果など既知の知覚現象との関連について整理し、論文を改稿した。これらの一連の結果について、*Journal of Vision* 誌において原著論文として発表した。

【参考文献】 Luo, J., Yokoi, I., Dumoulin, S.O. & Takemura, H. (2024) Bistable perception of symbolic numbers. *Journal of Vision*, 24: 12.

感覚刺激によって生じるクロスモーダル negative BOLD 効果の研究

宮田季和, 羅 俊翔, 横井 功, 竹村浩昌

福永雅喜, 山本哲也, 吉岡 歩 (生体機能情報解析室)

楊 家家 (岡山大学), 守田知代 (情報通信研究機構)

これまでの fMRI 研究において、視覚刺激呈示時に聴覚野における BOLD 信号が低下する、あるいは聴覚刺激呈示時に視覚野における BOLD 信号が低下する「クロスモーダル negative BOLD」と呼ばれる効果が報告されてきた (Laurenti et al., 2002; Mozolic et al., 2018)。この現象を理

解することにより、異なる感覚モダリティに由来する情報をヒトがどのように処理しているかを理解する上で重要な示唆がもたらされる可能性がある。しかしながら、これまでの研究では比較的空間解像度の粗い計測と全脳レベルのグループ解析が行われており、具体的にこの効果がど

の領域において、どの程度個人レベルで生じているのかが十分明らかになってこなかった。本研究では、7T MRI および個人脳解析を用いてクロスモーダルnegative BOLDを対象とした研究を行うことで、この問題にアプローチすることを目的とした。具体的には、本研究ではスクリーン上に呈示される視覚刺激の位置を左視野または右視野に局限させることにより視覚皮質における positive BOLD 信号を片方の半球だけに偏在させた状況において、聴覚皮質におけるクロスモーダル negative BOLD が半球間で異なる傾向を示すのかを検証することにより、この現象の生理学的基盤の理解を進度させることを目指した。2024 年度は

15 名の健常成人から計測された fMRI データについて個人脳レベルでの関心領域解析を行った結果、視覚刺激が呈示された視野と同側・反対側のいずれの半球における一次聴覚野においても、同程度のクロスモーダル negative BOLD 現象が見られることが明らかになった。このことは、一次聴覚野におけるクロスモーダル negative BOLD が、視覚刺激に誘発される視野での positive BOLD と随伴する現象ではないことを示唆する。この成果について、Society for Neuroscience において発表した (Miyata et al., 2024, *SfN*)。2025 年度は、この成果について原著論文の投稿を行うことを目指す。

多義的数字刺激の知覚における順応効果の視野依存性の検討

中村阿佑香, 羅 俊翔, 横井 功, 竹村浩昌

当研究室において実施した先行研究において、部分的に遮蔽されたデジタル数字に対して生じる数字知覚が多義的になること、数字刺激に順応した後に部分的に遮蔽されたデジタル数字刺激を観察すると、順応した数字とは異なる数字に知覚されることが明らかになった (Luo et al., 2024 *Journal of Vision*)。本研究では、この現象の神経基盤をより深く理解するため、視野依存性について検証した。ヒト初期視覚系においては、左視野の情報が右半球、右視野の情報が左半球で処理されているということが分かっている。一方で、高次視覚野においては同側視野に呈示された視覚刺激に対する脳活動も見られるようになる。このことから、知覚現象の視野依存性について調べることで、現象の基盤となっている神経機構についてより詳細な手がかりを得ることができる。そこで 23 名の健常視力を持つ健常成人を対象に、左視

野または右視野に呈示される数字への順応後、部分的に遮蔽されたデジタル数字 (テスト刺激) が呈示され、知覚を報告する実験を実施した。この際に、テスト刺激が順応刺激と同一の視野に呈示される条件と反対の視野に呈示される条件を設け、順応の効果を比較した。結果、同一視野条件では、先行研究 (Luo et al., 2024) と同様の順応効果が追試できた。一方で反対視野条件においても、効果量が同一視野条件と比べて小さくなるものの、同様の順応効果の傾向が統計的に有意に見られることが明らかになった。このことは視覚情報に基づく数字の知覚的解釈が、左右の視野情報が統合するより後の処理過程においても生じることを示唆する。この成果について、日本視覚学会 2025 年冬季大会 (中村ら, 2025) で発表した。次年度は、国際学会での発表および論文の執筆を進める予定である。

多感覚統合システム研究部門

【概要】

生物は状況に応じて多様な感覚情報を統合し、適切な行動を選択しますが、その背景には柔軟な意思決定や巧みな感覚運動変換制御を支える認知行動の神経ネットワークダイナミクスがあります。本部門では、高次脳を有する非ヒト霊長類を用いた研究を主軸に、種を超えた比較を行うことで、意思決定・行動選択の柔軟さ・多次元さを導く認知機能の神経回路基盤を解明し、心や精神、

知性の起源に迫りたいと考えています。そのために機能面から認知機能の形成・発達機序に迫り、生命機能としての脳回路動態を統合的に理解する研究に取り組んでいます。具体的には、ヴァーチャリアリティ (VR) を導入し、自然環境をリアルに再現して多様な認知行動様式をマルチスケールに定量化し、大規模神経活動記録による計算論的解析と光遺伝学的操作を組み合わせ、神経

回路の機能を因果的に解明します。生命機能の脳回路動態を包括的に理解することにより、モーションシステム、空間認知ナビゲーションシステム、報酬獲得戦略システム、追跡・回避システム、運動制御システムといった基

盤的システムのみならず、感覚情報の巧みな統合処理から生まれる芸術性認知や感動・情動の生成機序の理解にも発展させたいと考えています。

採餌行動における多次元情報の統合メカニズムの解明

石尾政宜, 佐々木 亮

動物の採餌行動は、環境情報の時空間的な統合が行動決定に必要となり、報酬価値と場所・空間、経過時間など異なる情報を統合する高度な神経計算を必要とします。本課題は、その神経基盤の解明を目指しています。例えば道順の選択には、環境の報酬情報に従って目的地を決定することが不可欠であり、その経路決定を支える機構として、空間的場所情報（空間地図）と目的地情報（環境の報酬情報）が刻々と統合されます。このとき脳

では、前頭葉の報酬系領域と海馬周辺の空間表現領域が相互に作用し、脳梁膨大後部皮質において報酬を含む空間地図が形成されると考えられます。この仮説を検証するため、報酬量と空間情報を統合して意思決定を行うVR採餌課題を設計しました。マカクザルで行動生態学の行動指標に基づいた最適行動を取れることを確認し、大規模神経活動記録やニューラルデコーディングを駆使して対象脳回路の同定を進めています。

追跡行動における多感覚空間認知の脳回路動態

石尾政宜, 佐々木 亮

動物は、自他の動きを的確に把握しながら空間内を自在に移動し、状況に応じて追跡戦略を切り替える必要があります。追跡行動では、相手が自分に対してどう動くか（自己中心座標）と相手が外界に対してどう動くか（世界中心座標）を柔軟に使い分けることが求められます。さらに、追跡行動の運動戦略には、相手に直接向かう pure pursuit と、相手の進路を予測する proportional navigation があり、効率的な追跡を駆動するには、相手と自身の運

動能力（直線速度や角速度や動きの癖など）に応じた運動戦略の切替が必須です。このとき脳では、視覚情報と前庭入力との統合により、自他の動きを正確に判別し相手の動きを予測して戦略を切り替える神経計算を実現していると考えられます。我々は、視覚・前庭・空間情報が統合される脳領域で多領域同時計測を行い、動物が相手の動きと自己運動をどのように表現し、戦略選択を実現しているのかを検証しています。

光遺伝学を用いたリスクとリターンの意思決定バランスをとる神経メカニズムの解明

石尾政宜, 佐々木 亮

ヒトを含めた動物は、状況に応じてリスクとリターンのバランスを取る柔軟な行動選択が求められます。本課題では、リスク嗜好を調節する神経メカニズムの解明を目指しています。我々は、マカクザルを用いて高リスク・高報酬（HH）と低リスク・低報酬（LL）の選択課題を行い、意思決定期に腹側被蓋野（VTA）から前頭葉への入力を光遺伝学的に活性化しました。サルがこの課題を遂行中に VTA や前頭葉や皮質下領域の多領域で単一ニュー

ロン活動を同時記録し、リスク嗜好性の変容と神経回路動態の対応を解析しています。さらに、非対称な報酬予測誤差を組み込んだニューラルネットワークモデルを構築し、実データとの比較を行うことでメカニズムを検証しています。これによりリスク嗜好性を調節する神経基盤を明らかにし、ギャンブル依存症などの精神神経疾患の症状理解や治療法開発への応用も見据えています。

研究連携センター

【概要】

研究連携センターは2016年4月に設立され活動を開始した。開始時において、本センターは、共同利用研究推進室、学術研究支援室、NBR (National Bio-Resource) 事業推進室、流動連携研究室、国際連携研究室の5室により構成された。(1)共同利用研究推進室は、大学共同利用機関として生理学研究所の担う重要な役割である共同利用研究の推進を担っている。具体的には、共同利用研究の実施希望者に対し対応できる研究手法や研究部門を紹介する等のいわば相談窓口としての役割を果たし、また機器設備や研究手法に関する要望の汲み上げも行っている。(2)生理学研究所は基礎生物学研究所と共に、2016年度より新学術領域研究「学術研究支援基盤形成」のひとつである「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」事業を担当し、2022年度からは、新たに、その後継事業である、学術変革領域研究「学術研究支援基盤形成」の「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」事業（代表者：鍋倉淳一生理研所長）を担当している。学術研究支援室は、このプラットフォームにおける光学顕微鏡、電子顕微鏡、機能的磁気共鳴装置等を用いた先端的技術支援の遂行をサポートしている。また、学術研究支援室は「次世代脳」プロジェクトの支援を行っている。これは、多数の脳科学関連の新学術領域等の日本全国の脳科学研究者を横断的に束ねて毎年全体会合を行う、これまで「包括脳」が担ってきた役割を継承するものである。さらに、学術研究支援室は、共同利用・共同研究システム形成事業・学際領域展開ハブ形成プログラムの「スピン生命フロンティアハブ」のコア事務局として事業を推進に取り組んでいる。(3)生理学研究所

はこれまで中核機関として実験用サルの供給事業（NBR事業）に取り組んできた。NBR事業推進室は、この事業の担当部署を明確化し、これまでの脳機能計測・支援センターの霊長類モデル動物室を改変して設けられた。2017年度にNBR事業の中核機関が京都大学・霊長類研究所に移り、生理学研究所は協力して円滑な事業の推進に貢献している。2019年度以降は、サルの供給は停止し、母群の維持を行っている。(4)流動連携研究室は、2015年度末で閉鎖となった多次元共同脳科学推進センターから本センターに移設されたもので、国内の研究者のサバティカル滞在による研究の推進を目的として随時募集を行ってきた。しかし、近年、応募が無く活動が行われなかったため、2022年度に本室の改組により、所長が室長を務める先端プロジェクト推進室が立ち上げられ、研究活動を開始した。(5)国際連携研究室は、外国人客員教授が長期滞在して運営する3年の時限付き研究室で、国際連携研究の推進を目的としている。2017年度から2022年度までの2期6年間、NeuroSpin（フランス原子力・代替エネルギー庁）の元 Director である Denis Le Bihan 博士が、外国人客員教授として研究室のP.I.を務め、7T-MRIを用いたヒト脳イメージングの研究、特に拡散強調画像の新規撮像法および解析法の開発に取り組んだ。また、第3期の1年目となる2023年度、新たに Andrew Moorhouse 博士（サウスウエールズ大学シドニー（オーストラリア）、2025年2月からシドニー大学（オーストラリア））を、P.I.を務める外国人客員教授として迎え、2024年度も、和気教授の研究室と協力してミクログリア等に焦点をあてた神経科学研究を推進した。

共同利用研究推進室

【概要】

共同利用研究推進室は、全国の他大学や研究機関に所属する研究者が、生理学研究所においてスムーズに共同研究を円滑に遂行することができるようサポートする総合案内窓口として、2016年度に発足した。

生理学研究所では、他大学や研究機関では購入、維持、管理、運営が困難な、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡（SBF-SEM）、位相差低温電子顕微鏡、多光子励起顕

微鏡等の各種顕微鏡や、2個体間同時計測磁気共鳴画像装置（dual fMRI）、7テスラMRI、高傾斜磁場3テスラMRIなど、最新の大型実験機器を多数整備し、全国の研究者へ機器使用の提供と人的な技術支援を行っている。また、脳科学研究に有用な高品質かつ高機能のウィルスベクター、臓器キメラ動物を含む種々の遺伝子改変マウスおよびラット等の開発・作成・供給や、技術的支援に

も積極的に取り組んでいる。

共同利用研究推進室では、これらの最先端設備や研究技術を必要とする全国の大学や研究機関、企業に属する研究者と、生理学研究所を繋ぐことを第一の目的とし、関連学会や生理学研究所外で開催される研究会などへ研究所紹介のためのブース展示を行うなど、共同利用研究を周知、支援する活動の全般を担っている。2024年度は、生理研研究会3件を、北海道大学、筑波大学、九州

大学にて所外開催した。また、11月9日(土)にJAXA相模原キャンパスにてハイブリッド開催された大学共同利用機関シンポジウムに、参画機関として協力した。さらに、2025年2月22日(土)に、生理研が企画・実施を担当して自然科学研究機構シンポジウムを、名古屋市科学館にて完全オンサイト開催し、研究所紹介のブース展示等を行った。

学術研究支援室

【概要】

学術研究支援室では、研究所のミッションの一環として、以下の4つの事業の運営を進めている。

・スピン生命フロンティア (Spin-L)

2023年9月に、文部科学省共同利用・共同研究システム形成事業「学際領域展開ハブ形成プログラム」に生理学研究所と分子科学研究所、ならびに自然科学研究機構直轄センターである生命創成探究センターが中核となる「分子・生命・生理科学が融合した次世代新分野創成のためのスピン生命フロンティアハブの創設」が採択され、「スピン生命フロンティア (Spin-L)」が設立されることが決定した。この事業では、大学共同利用機関法人である自然科学研究機構に所属する3機関(生理学研究所・分子科学研究所・生命創成探究センター)がコア組織を形成する。そしてコア組織と、京都大学化学研究所・大阪大学蛋白質研究所・量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所・新潟大学脳研究所から構成される連携機関(ノード)が協力することで新たなネットワーク(ハブ)を形成し、従来の研究分野の枠組みにとらわれない新しいMR研究の分野である「スピン生命科学」における共同利用・共同研究を推進する。本室は運営事務局機能を担うこととなった。

2024年度は、運営体制の構築(外部評価委員会の設置、共同利用、教育・普及、企業連携推進窓口の運営開始、ホームページの構築)に取り組んだほか、ネットワーク型の共同利用研究の実施を開始した。また、セミナーなどの各種イベントを開催したほか、9月11日~12日には「若手の会」の企画による第1回リトリートおよび分野融合型トレーニングコースを開催した。

・脳神経科学統合プログラム (脳統合)

生理研は、2018年度以来、日本医療研究開発機構(AMED)の事業である「戦略的国際脳研究推進プログラム(国際脳)」の中核的組織として、同事業の推進に対する支援を行ってきた。「国際脳」および理化学研究所・脳神経科学研究センター(CBS)が中核機関を務めてきた「革新脳」は2023年度で最終年度を迎えた。2024年度以降に向け、両者を統合した発展的後継事業であるAMED「脳神経科学統合プログラム(中核拠点)」の公募が行われ、理研・CBSを代表機関とする「脳データ統合プラットフォームの開発と活用による脳機能と疾病病態の解明」の採択が2023年度末に決定し、6年間実施されることとなった。生理研は分担機関として参画し、MRI拡散画像計測法開発、ウイルスベクターの作成と提供、MRIデータベース運用および国際対応の事務支援を担当することとなり、本室が継続して事務局を担当することとなった。

2024年度は、国際脳データの公開に向けた調整業務を進めたほか、脳統合全体で収集される各種データに関する内部調査を実施した。また、International Brain Initiative (IBI)の活動に関する情報を収集し、2025年度以降の国際連携方針および具体的な実施内容決定に向け、国内関係者間の調整を行った。

・先端バイオイメーjing支援プラットフォーム(ABiS)

学術研究支援室は、2016年~2021年度まで実施された新学術領域研究(学術研究支援基盤形成)「先端バイオイメーjing支援プラットフォーム(ABiS)」の運営事務局を担当してきた。ABiSは、生理学研究所と基礎生物学研究所が中核機関を担う、各種顕微鏡やMRI

による先端的イメージング観察および画像解析技術支援プラットフォームであり、共同利用研究と相補的な取組として、全国の連携機関とネットワークを構成し、オーダーメイド型の支援を行う事業である。

過去6年間の支援活動が高く評価され、2022年度より学術変革領域研究（学術研究支援基盤形成）「先端バイオイメージング支援プラットフォーム（ABiS）」として新たなスタートを切ることとなり、本室が継続して事務局を担当することとなった。

今年度は、前年度と同様にオフィシャルウェブサイトにおいて、支援内容、公募情報、会議や研究会の案内、トレーニング開催情報、支援による成果発表等を随時発信するとともに、他の支援プラットフォームと連携もとりつつ、種々の生命科学関係の学会において周知活動を実施した。2024年4月23日には、生命科学連携推進協議会主導による、生命科学4プラットフォーム「支援説明会・成果シンポジウム」を東京にてハイブリッド形式で実施した。

10月25日～27日には、9回目の開催となるEoE(Exchange

of Experience, 実績・経験に基づく意見交換のための実務者会議)のホスト国を務め、10月28日に、ABiS International Symposium “Cutting-edge bioimaging toward the future” を、10月29日～31日にかけて、EoE2024 “Image Data Horizons-Global Strategies for Accessible Knowledge” を開催し国際連携の強化と最先端情報の取得を進めた。

・「次世代脳」プロジェクト

2016年度に、脳科学分野の新学術領域研究が協力し、全体会合を行うための枠組み「次世代脳」プロジェクトが立ち上がり、本室はその事務局を務めている。本プロジェクトは、全国の脳科学研究者を横断的に束ね、若手育成を主眼においたシンポジウムの企画、ウェブサイト運営やメーリングリストによる関連情報発信を行い、脳科学コミュニティを支える取組を進めている。2024年度は、シンポジウム等のイベントは開催されなかったが、ウェブサイトの運営とメーリングリストを使った情報提供を引き続き実施した。

NBR事業推進室

【概要】

文部科学省補助事業ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）「ニホンザル」は2002年に発足し、自然科学研究機構生理学研究所が代表機関として、京都大学霊長類研究所（分担機関）と共同で推進してきた。2017年度からの第4期以降は、京都大学霊長類研究所（現ヒト行動進化研究センター）が代表機関、自然科学研究機構生理学研究所が分担機関として事業運営にあたっている。ニホンザルは優れた認知能力を持ち、我が国の高次脳機能研究に不可欠なモデル動物である。NBRP「ニホンザル」では、病原微生物学的にも安全な研究用ニホンザルを繁殖育成し、国内の研究者に安定して

提供することを目的としている。2024年度は、主に以下の業務を行った。

（1）プロジェクトの総合的推進

プロジェクトを円滑かつ総合的に推進するため、運営委員会、提供検討委員会、合同会議、公開シンポジウム、実験動物使用者会議、ライセンス講習会の開催支援を行った。加えて、ニュースレターの発行支援を行った。

（2）母群の飼養保管

生理学研究所外部委託施設において、母群を適切に飼養保管した。

先端プロジェクト推進室

【概要】

先端プロジェクト推進室は、所長のリーダーシップのもと、先駆的な研究領域や学際的融合領域の探索や、研

究・共同研究を推進するために導入すべき最先端技術の探索や先端研究を行うことを目的とする。

スピン生命科学の構築

分子科学研究所, 生命創成探究センター, 生理学研究所

生理研における代表的装置である磁気共鳴画像装置 (MRI) 技術の新たな展開を踏むために, 新規スピンプローブの開発および核磁気共鳴装置に用いられている計測パラメータの MRI への適用を目指して, 材料科学・合成化学を先導する分子科学研究所, 生命分子計測を先導する生命創成探究センターと生理学研究所の MRI 研究者が一堂に会して新規 MRI 画像技術を開発する融合領域「スピン生命科学」を構築し, 2023年度には, 共同利用・共同研究形成事業「学際領域展開ハブ形成事業」に採択 (代表機関・生理学研究所) され, 岡崎地区の 2

研究所と 1センターをコアとして, 京都大学・化学研究所, 大阪大学・蛋白質研究所, 新潟大学・脳研究所, および量子科学技術研究機構・量子生命研究所を 4ノードとした新規領域の共同利用・共同研究体制がスタートした。2024年度には, 岡崎地区にスピン生命を推進するために, 岡崎 3機関共通施設に岡崎連携プラットフォームを新設し, そのなかにスピン生命科学コアを設置した。

今後, 新規プローブの開発, MRI パルスシーケンスの開発などを行い, 各種病態モデルへにおける病態 MRI 画像の取得などに挑戦していく。

脳機能計測・支援センター

多光子顕微鏡室

【概要】

多光子顕微鏡室では、主に二光子蛍光寿命イメージング顕微鏡を用いて研究を展開している。この顕微鏡技術により、脳組織をはじめとする生体組織の深部においても、細胞内やシナプス内で生じるシグナル伝達や分子間相互作用といった生化学的反応を、高い空間分解能で可視化することが可能である。私たちはこの手法を活用し、

シナプス可塑性の分子機構を解明する研究に取り組んでいる。さらに、最先端の光学技術を基盤としつつ、新規蛍光タンパク質や光応答性タンパク質プローブの開発にも力を注いでおり、これらを顕微鏡技術や電気生理学的手法と組み合わせることで、神経細胞およびグリア細胞の機能解明を目指した研究を推進している。

シナプス可塑性における FGD ファミリーのシナプス局在と機能解析

長澤裕太郎, 飯田彩花, 平田華代, 野村千草, 村越秀治

神経回路の形成と機能の基礎となるシナプスは数万タンパク質分子からなる 300 ナノメートル程度の分子複雑体である。その形態・体積や内部構造は動的に制御されており、動物の記憶メカニズムの基礎と考えられている。我々はこれまで、2 光子蛍光寿命イメージング顕微鏡法により、海馬興奮性シナプスにおいて、短時間の Ca^{2+} 流入および CaMKII 活性化が局所的かつ動的な長時間の低分子量 G タンパク質 (Cdc42) 活性に変換されることがシナプス長期増強の基礎となっていることを明らか

にした。現在、FGD ファミリー (Cdc42 の活性化因子) に着目し、このタイムスケール変換メカニズムを調べている。特に、FGD ファミリー (FGD1~6) について網羅的にそれらのダイナミクスと分子機能を 2 光子蛍光寿命イメージング顕微鏡法と局所分子光操作法により明らかにすることを試みている。現在までに、新規プローブを開発し、FGD ファミリーの海馬神経細胞での局在を明らかにし、局在化の分子機構の解析を進めた。

CaMKII 分子の高速 AFM イメージング

松島啓介, 鈴木大晴, 伊藤泉帆, 長澤裕太郎, 村越秀治, 柴田幹大

脳内の記憶形成や忘却に関わる酵素である“カルシウム・カルモジュリンキナーゼ II (CaMKII)” の入力依存的な構造変化 (活性化) の種による違いを、高速原子間力顕微鏡 (高速 AFM) を用いて、ナノメートルスケールで可視化し、原著論文として報告した (Tsujioka et al. 2023)。ラット由来の CaMKII α を高速 AFM で観察したところ、CaMKII α は主に 12 個の分子がリング状に集合し、花びらを広げたような美しいリング構造を取ることが分かった。次に、3 か所 (Thr286/Thr305/Thr306) の自己リン酸化により生じる CaMKII α を観察したところ、非

常に活発に動くキナーゼドメインと、隣り合うキナーゼドメインが集まってできた集合体 (キナーゼドメイン集合体) が観察された。また、CaMKII β についても高速 AFM で観察を行ったところ、ホロエンザイム内のほぼすべてのキナーゼドメインがオリゴマーを形成することが分かった。キナーゼ活性を測定したところ、オリゴマー化した CaMKII β はキナーゼ活性が低下していることが分かった。今後は、オリゴマー化やキナーゼ活性の変化のメカニズムを明らかにする。

RhoGEF 特異性の網羅的解析

伊藤泉帆, 長澤裕太郎, 飯田彩花, 村越秀治

Rho guanine nucleotide exchange factors (RhoGEF) は約 80 種類が存在し, アクチン細胞骨格を制御する Rho GTPase を活性化することで, 細胞のシグナル伝達, 形態形成, 運動, 増殖など, さまざまな生理機能に関与している。さらに, 記憶形成や神経変性疾患, 心血管疾患, がんなど, マクロなレベルでの生命現象や疾患とも深く関連する重要な分子群である。しかしながら, 各 RhoGEF の機能や, 22 種類存在する Rho GTPase に対する活性特異性については, いまだ十分に解明されておらず, 多くが未解明のままである。

この背景には, 80 種類に及ぶ RhoGEF と Rho GTPase

との組み合わせに対する活性特異性を, 実験的に“正確に”評価することが極めて困難であるという技術的な課題がある。従来は Pulldown アッセイが用いられてきたが, この手法は手技が煩雑で再現性に乏しく, 網羅的かつ高精度な解析には限界があった。

そこで本研究では, 二光子蛍光寿命イメージング法 (2pFLIM) とディープラーニングを融合した独自の新規手法を開発し, RhoGEF 約 80 種類の Rho GTPase (RhoA, Cdc42, Rac1) に対する活性特異性を, 従来法に比して格段に高い精度と速度で, かつ網羅的に計測することを可能にした。

親水性を大きく改善した蛍光タンパク質の開発

村越秀治, 伊藤泉帆, 小杉貴洋

蛍光タンパク質は, 現代の生物学において生命現象を可視化するための不可欠なツールとなっている。たとえば, 細胞内に蛍光タンパク質を発現させることで, 特定分子の局在や動態をリアルタイムでモニターすることが可能である。一方で, 蛍光タンパク質が細胞内の他のタンパク質と非特異的に結合することによって, 細胞機能を攪乱する可能性があることも知られている。

本研究では, このような非特異的結合を抑制した蛍光タンパク質の開発に取り組んでいる。具体的には, 緑色

蛍光タンパク質 Clover を鋳型とし, その表面に露出した疎水性アミノ酸残基をより親水性の高い残基に置換することで, 細胞内タンパク質との非特異的相互作用を低減させた新規蛍光タンパク質を作製した。得られた変異体は, "super-soluble Clover (ssClover)" と命名し, その改変により非特異的結合が大きく軽減されることを確認している。今年度は, Clover には結合するが, ssClover には結合しない細胞質タンパク質の同定を目的として, 質量分析による解析を進めた。

新規長波長パルスレーザーによる 3/4 光子顕微鏡の開発

村越秀治, 藤 貴夫

現在, 脳深部における神経細胞の高精度な観察を目的として, 豊田工業大学の藤教授との共同研究のもと, 新規ファイバー型レーザーの開発と, それを応用した三光子顕微鏡システムの構築を進めている。従来の多光子顕微鏡において一般的に用いられている市販レーザーの波長は 700 ~1000 nm であるが, 水による吸収が比較的少ない 1900 nm 付近までの長波長域では, 波長が長くなるほど生体組織による光の散乱が減少することが知られている。

これまでに我々は, 波長 1850 nm のレーザー開発に成

功し, 3 光子および 4 光子イメージングの実証に成功している (Murakoshi et al., Biomedical Optics Express, 2023)。本研究ではさらに一歩進めて, 波長 1750 nm のファイバー型レーザーを開発し, それを搭載した多光子顕微鏡システムの構築を目指している。具体的には, 長波長領域において高い透過性を有するツリウムファイバーを用いた新規レーザーシステム的设计・実装を進めており, 脳組織深部における高解像度な光学観察の実現を目指している。

電子顕微鏡室 窪田グループ

【概要】

大脳皮質の神経回路が機能的に働き、私たちの知覚、運動、思考といった知的活動を支えている。当研究室では大脳皮質局所回路の構築の研究をしている。大脳皮質に焦点をあて、*in vivo* imaging, 免疫組織化学法, 光顕-電顕関連

解析法, 大規模電顕画像解析法などの多岐にわたる実験手技を取り入れ, 神経細胞タイプごとのシナプス結合パターンや 可塑的な神経回路リモデリング, 記憶学習時の三者間シナプスの解析などを中心に研究をすすめている。

大容量電顕画像 vEM 解析法の開発とその応用

宮崎隆明, Nilton L Kamiji, Estilla Z Tóth, 窪田芳之

近年, 電子顕微鏡を用いたアレイトモグラフィー解析法による神経細胞や細胞構造の 3 次元再構築解析により, 従来の解析方法ではわからなかった有用な微細形態情報が得られることが広く認識されるようになった。比較的簡便に連続切片を作成できる技術が開発紹介され, 走査型電子顕微鏡 (SEM) に自動で連続切片画像を撮影するアレイトモグラフィー撮影アプリケーションが装備されるなど, 現在では, 主に SEM で連続電顕画像撮影法が普及している。SEM はポイントスキニング (5 $\mu\text{sec}/\text{pix}$) で画像撮影するため, 1 枚のタイル画像 (5300 pixel x 3400 pixel) の撮影に約 1-2 分を要する。200 μm 四方のサイズの画像を 1000 枚撮影する場合, およそ 3-5 ヶ月の時間を要する。一方, 透過型電子顕微鏡をベースに 5000 万画素の cMOS カメラで広領域を 100 μsec で撮影する機能をもつハイスループット画像撮影装置: Blade-TEM が紹介された。SEM をベースにした撮影システムより 1000 倍以上速く撮影することが可能であることから大脳皮質などの大容量電顕画像 (large volume EM: vEM) データの撮影に用いられるようになった。

我々は, Blade-TEM を用いて, マーモセット大脳皮質前頭前野の高解像度 2.38 nm/pixel, 広領域 1.1 x 1.7 mm² サイズ画像を連続切片 1000 枚 (450 TB サイズ) の撮影を 1 ヶ月弱で完了した。クラスター CPU コンピューター上で, vEM 画像処理アプリ Feabas (Finite-Element Assisted Brain Assembly System; <https://github.com/YuelongWu/feabas>; Harvard University) を使い, 6k x 6k のタイル画像約 15000 枚のステッチングと 1000 枚の連続画像のアラインメントをそれぞれ 2 ヶ月ずつ費やして完了した。Feabas を操作するには, Python の知識が必要であるが, parameters を上手に調整すれば, ずれのないステッチングとアラインメントを実施することができる。マニュアルセグメンテーションツールの VASTLite (<https://lichtman.rc.fas.harvard.edu/vast/>) を使い, マーモセット大脳皮質前頭前野第 10 野から 9 野への投射神経終末のターゲット解析を試みたところ, 約 200 個のうちの 86 % が錐体細胞の棘突起に, 12 % が非錐体細胞の一種類である fast-spiking basket 細胞にシナプス入力していた。領野間投射の一部は, フィードフォワード抑制機能を司っていることが明らかとなった。

運動学習時のアストロサイト突起のシナプスへの近接度の解析

Mohammed Youssef, 柳川佑理, Shobha Upreti, 窪田芳之

アストロサイトは, シナプス伝達の調節に重要な役割を果たすことが知られている。シナプス周囲のアストロサイト突起 (perisynaptic astrocytic processes: PAPs) は, 高度に複雑な形態を有し, その詳細な構造と機能は十分に理解されていない。本研究では, 5 層の一部の錐体細胞が GFP 標識された Thy1 mouse M line マウスの一次運動皮質における 5 層の錐体細胞のタフト樹状突起周囲の

PAPs を, 8 日間の種掘み運動学習課題を実施して解析した。タフト樹状突起の棘突起動態を, 8 日間の運動学習期間中に *in vivo* イメージングし, タフト樹状突起にある棘突起を 2 つのカテゴリーに分類した: 学習期間中持続した「安定スパイン」と, 運動タスク中に形成され維持された「新生スパイン」(Sohn et al., 2022, *Science Advances*, 8(30): eabm0531)。その後, 動物を灌流固定し, 同じ部

位を同定し電子顕微鏡でそれらの棘突起を連続電顕切片3次元再構築法(3DEM)で解析した。私たちは、PAPsに関して個々のシナプスへのアクセス度を定量化する計測法を開発した。PAPsとPAPs内のミトコンドリアは、新生棘突起に比べて安定棘突起の近くでより多く観察された。3DEM法で、タフト樹状突起にある棘突起へ向かうアストロサイトの細胞体とそのPAPsを解析したと

ころ、運動課題中に活発な棘突起活動を示す樹状突起セグメント(10~30マイクロメートル)に、異なるアストロサイトから複数のPAPが接触していることを観察した。個々の棘突起は単一のアストロサイトの突起のみが近傍にあるという結果を得た。この結果は、アストロサイトとシナプスの相互作用が、シナプスの活動状態に相关していることを示唆していると考えられる。

運動学習時の一次運動皮質の5層錐体細胞の棘突起動態

Anna Simankova, Chih-Wei Fu, 窪田芳之

一次運動野(M1)皮質における神経回路の再編成が、種囲み運動学習課題中にみられることを報告した(Sohn et al., 2022, Science Advances, 8(30): eabm0531)。M1皮質の第5層錐体細胞のタフト樹状突起の棘突起の新生と消失すなわち棘突起動態は、トレーニング1日目と2日目に最も頻繁に起き、3日目または4日目以降にベースのレベルに戻った。私たちは、5層の一部の錐体細胞がGFP標識されたThy1 mouse M lineマウスの一次運動皮質における5層の錐体細胞のタフト樹状突起の棘突起動態を、

生体内の画像化技術を用いて分析した。その結果、トレーニング1日または2日目に形成された新生棘突起の約半数が一過性で、1日または2日しか持続しないことを見出した。驚くべきことに、タフト樹状突起セグメント上の棘突起の過半数は、8日間にわたるトレーニング期間中、新生あるいは消失していた。トレーニング初日、2日目に観察された新生棘突起のわずか20%程度のみが、8日目まで継続して観察された。

生体機能情報解析室

【概要】

磁気共鳴法(magnetic resonance: MR)は、生体の構造、機能、代謝、分子動態を非侵襲的に観察できる優れた計測技術である。生体機能情報解析室では、7テスラ超高磁場MRI、3テスラ高磁場MRIを用いたイメージングおよび分光法を駆使し、ヒト並びに非ヒト霊長類動物を対象とする脳および身体の構造と機能の関連について研究を進めるとともに、生体パラメータ収集のための新規計測法を開発を行っている。また、MRIを用いた基礎研究・機器開発から臨床画像解析に至る共同研究を推

進しつつ、測定方法、解析手法、応用の範囲、安全性検証などで基盤技術を整備している。加えて、脳画像による疾患理解を目的に、多施設臨床共同研究に参画し、ビッグイメージングデータ解析から精神疾患のエンドフェノタイプ、バイオマーカー探索を推進している。研究を推進するにあたり生成される大量の画像データを統計数理的に取り扱う手法を開発するとともに、高磁場MRIを研究に駆使できる人材を養成している。

脳機能種間比較に向けた非ヒト霊長類MRI/fMRI解析環境の開発と適用

郷田直一, 福永雅喜

非ヒト霊長類(NHP)を対象としたMRI/fMRIは、直接的なヒト・非ヒト種間比較を可能とし、脳機能のより深い理解に貢献する重要な研究手法である。本研究で

は、特に超高磁場MRIで収集したNHPデータの処理に最適化したMRI/fMRI解析パイプラインの開発および実データへの適用を継続的に行っている。本年度において

は、本研究所7テスラMRIにて、麻酔下マカクザルを対象とした構造MRI実験（延べ19例）、拡散MRI実験（延べ14例）、安静時fMRI実験（延べ14例）、光遺伝学fMRI実験（延べ8例）等を他部門・他機関と共同で実施し、それらのデータについてパイプライン解析を

行った。また、本年度より運用を開始した超高傾斜磁場3テスラMRIによる麻酔下サルMRI/fMRI実験を1例実施し、それらのデータ処理に適合させた解析パイプラインの開発に着手した。

機能的結合性に基づいたサル線条体における体部位局在地図の可視化

郷田直一，知見聡美（多階層生理機能解析室），額瀨大輔（北海道大学人間知・脳・AI研究教育センター）

南部 篤（認知行動発達機構研究部門），福永雅喜

運動制御や学習・認知において重要な役割を担う線条体の機能構築を理解することは、その働きや疾患機序の解明に極めて重要である。本研究では、近年進展がみられるMRI機能的結合性解析技術を用いて、サル線条体内の体部位局在を明らかにするとともに、ヒトとの種間比較を行うことを目的とした。本年度までに本研究所7テスラMRIにより同一条件にて収集したニホンザル11頭の麻酔下安静時fMRIデータをもとに、線条体と大脳皮

質運動野等との機能的結合性についてシードベース解析及び結合性勾配解析を行なった。その結果、線条体内の被殻後部における三次元的な体部位局在地図を明瞭に可視化することに成功した。ヒト被殻においても同様の体部位局在が確認されたが、サルと比較してより複雑な構造を有していた。本結果は、線条体内の体部位局在地図に関する種間差の存在を示唆するものである。

レガシーfMRI時系列データをHCP形式に擬似的に準拠させる手法の開発

山本哲也，定藤規弘，福永雅喜

Human Connectome Project (HCP) は新たなヒト大脳皮質分画地図HCP_MMP1.0 (HCP's Multimodal Parcellation, version 1.0) を公開し、既存のBrodmann脳地図やMNI (Montreal Neurological Institute) 座標に依らないHCP_MMP1.0の領域名やgrayordinatesに基づく脳部位報告を提案している。これは高精度な脳位置情報の共有を研究間で容易にする一方、従来研究結果との比較を困難にする。我々はこれまでHCP_MMP1.0の領域毎のMNI空間上での確率マップを生成し、両者を対応付けた。今回、

HCP形式非準拠なMNI空間で表現されるfMRI時系列データ利用時の本マップの有用性を検証した。HCP_MMP1.0が乗る平均皮質表面が位置するMNI空間上での単純なサンプリングより、確率マップで重み付けした方が、どの領域でもgrayordinatesに基づく対応領域の時系列データにより類似した。これは、本手法が新旧脳部位報告の対応付けに加え、レガシーデータのHCP形式への擬似的な準拠にも有用なことを示している。

ヒト視覚誘導性眼球運動に関与する全脳活動の同定

山本哲也，三浦健一郎，松田圭司（産業技術総合研究所），

松本純弥，橋本亮太（国立精神・神経医療研究センター）小野誠司（筑波大学），定藤規弘，福永雅喜

本研究はHuman Connectome Project (HCP) コンソーシアムにて開発された最新のfMRI技術を用いて、異なる種類の視覚追跡運動に関連する脳活動の変化を同定することを目的とした。27人の健常被験者を対象として、

3テスラMRIスキャナーでデータを収集した。被験者は一つのランの中で、静止した視覚ターゲットを見る課題（注視課題）と、滑らかに動く視覚ターゲットを追跡する課題（スムーズパシュート課題）あるいはステップ状

に移動する視覚ターゲットを追跡する課題（視覚誘導性サッカード課題）のブロックを交互に行った。データの前処理及び解析はHCPのパイプラインを用いて行った。注視時と比較して、スムーズパシュート時と視覚誘導性サッカード時には、広範な皮質領域にわたる有意な活性部位及び不活性化が認められた。スムーズパシュートでは、主に後頭葉視覚皮質、後部帯状回、後部島皮質、中心後回に活性が見られ、視覚誘導性サッカードでは、同様の活性化・不活性化パターンを示したが、後頭葉内側

部と底部、頭頂間溝、下頭頂小葉、および前運動・補足視野を含む、より広範囲な皮質が関与した。皮質下では、視覚誘導性サッカードにおいて、小脳小葉（VIIまで）と被殻にスムーズパシュートにおいてより大きな活性化が認められた。これらは、眼球運動への既知の領域的貢献を支持し、さらに異なる種類の眼球運動に関与する神経回路を示すことで、視覚-眼球運動システムの全能の機能的構造に関する理解を深める結果である。

MRIにおけるヒト脳活動と眼球運動の同時計測系の開発

三浦健一郎，松田圭司（産業技術総合研究所），小野誠司（筑波大学），山本哲也，郷田直一，福永雅喜

眼球運動は、視覚対象に視線を向け、それを維持することによって、詳細な視覚情報の安定した収集を可能にする脳の視覚-運動機能である。多くの神経疾患や精神疾患において眼球運動に異常が見られ、精神疾患の中では1%弱の有病率を持つ統合失調症で最も顕著であり、未だ明らかになっていない精神疾患の病態メカニズムを解明する際の手がかりとして注目されている。機能的磁気共鳴画像法（Functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI）の普及によって、眼球運動中の脳活動の知見が蓄積されつつある。著者らは Human Connectome Project (HCP)プロトコルに準拠した高時空間分解能の機能的MRIの撮像と解析により、ヒト眼球運動の大脳皮質の詳細な脳活動マッピングに成功した。一方で、脳幹、大脳基底核などの皮質下脳構造の脳活動を明らかにするた

めには超高磁場MRIを用いたより高空間分解能の撮像が必要である。また、全脳の回路同定のためには、fMRIと共に高詳細な拡散強調画像を得る必要がある。われわれは、生理学研究所に設置されている7テスラ超高磁場MRI (Magnetom 7T) 及び高強度傾斜磁場MRI (Magnetom Cima.X) に産業総合研究所が開発する眼球運動計測システム (iRecHS2mrc) を導入し、眼球運動とfMRIの同時計測系を開発した。MRC社のHi-Speedカメラを用いることで約290Hz、Hi-Resolutionカメラで約100Hzでの眼球運動計測が可能であった。また、MRI装置のコイルに適合するマウントシステムを構成し短時間での実験準備を可能にした。尚、本計測系は生理学研究所の生体機能イメージング共同利用研究にて利用可能である。

音声から大きさ、鋭さ、硬さ印象の音象徴的な印象をもたらす神経基盤の解明

鳴川 紗，村井翔太（東京大学 ニューロインテリジェンス国際研究機構），山本哲也，吉岡 歩，伊津野巧，三浦健一郎，小林耕太（同志社大学），福永雅喜

例えば「ア」は大きく、「イ」は小さいなど、音が特定の印象を喚起する現象を音象徴という。本研究では、大きさ・硬さ・鋭さといった印象に共通する神経基盤の存在をfMRIで検討した。日本語母語話者33名に単音節またはホワイトノイズを聞かせ、印象を7段階で評価させた結果、種類にかかわらず両側一次聴覚野、左下前頭回 (IFG)、左運動野、補足運動野が活動し、特に左眼窩部IFGの活動は印象の強さと相関した。

この結果は左眼窩部IFGが音象徴の生成に関与することを示唆する。さらに種類別では、左運動野下部が鋭さ・硬さ判断時に強く活動し、ブローカ野は鋭さ判断で顕著な活動を示した。この活動差は、各発音（唇や舌の運動）が音から感じる印象の種類と密接に関連している可能性を示唆し、発音運動が音象徴的印象の形成に寄与するという仮説を支持する。

同情情報が提示された際の量刑判断に関連する神経基盤の解明

花田捺美, 吉岡 歩, 伊津野巧 (九州大学),
三浦健一郎 (京都大学), 土元翔平, 定藤規弘, 福永雅喜

裁判員の量刑判断は、被告人や被害者に関する同情的な情報が提示されると、軽減あるいは加重されることが知られている。これまでの心理学研究では、この量刑の変化に裁判員の怒りや共感が大きく関与することが示されてきた。しかし、これらの感情評価は主観的な自己報告に基づくものであり、その神経基盤については十分に解明されていない。本研究ではfMRIを用いて、量刑判断に加えて被

害者および被告人に対する共感や怒りの評価を課題に組み込み、主観的感情評価と脳活動との関連を検討した。30名の被験者からデータを収集・解析した結果、量刑を軽減する際には認知的共感に関連する脳活動が、加重する際には情動的共感に関連する脳活動が賦活することが示された。現在は、これらの脳活動と主観的感情評価との関連性をさらに明らかにするため、解析を進めている。

COINSTAC を用いた Federated VBM 解析で同定された精神疾患および気分障害の大脳皮質類似性

Kelly Rootes-Murdy, Vince D. Calhoun

(TReNDS; Georgia State University, Georgia Institute of Technology, Emory University, USA)

松本純弥, 橋本亮太 (国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所)

菊地正隆 (東京大学 大学院新領域創成科学研究科)

福永雅喜

本研究では、大規模なデータセットとプライバシーを保護しつつ複数施設間でデータを共有・分析する Federated 分析を用いて、精神疾患に共通する神経解剖学的基盤を探索した。8施設から収集した統合失調症、うつ病性障害、自閉スペクトラム症の計4,102人の脳MRIデータを対象とした。その結果、これらの異なる精神疾患で、皮質や皮質下の特定領域における灰白質萎縮パターンに有意な共通性があることが明らかになった。これらの領域の異常が、特定の精神疾患だけでなく、より広

範な精神疾患に対する共通の脆弱性を示唆していると考えられた。本研究は、従来のデータ共有における倫理手続上の障壁を克服し、大規模な共同研究を可能にする Federated 分析の有効性を示した点で重要である。異なる診断カテゴリーにまたがる生物学的マーカーの特定に繋がる可能性があり、将来の精神疾患の診断や治療法開発に新たな方向性をもたらすと期待された。本研究は、Patterns 5:100987. doi: 10.1016/j.patter.2024.100987. として報告した。

対人交流時の視点取得による感情制御に関連する神経基盤の検討

伊津野巧, 小池耕彦, 定藤規弘

視点取得とは、自分の視点を異なる立場に移動させ、その視点にある者がもつ考えや感情などを推測することである。本研究では、対人交流時の視点取得を伴うメンタルシミュレーションを行った。視点取得の対象として、自分とコミュニケーションしている相手、その状況を眺めている第三者を設定した。提示される幸せもしくは不幸せな対人交流場面に対して、視点取得を行い、視点取得を行う前後の感情と脳活動の変化を調べた。

行動データ解析では、不幸せな状況におけるネガティブ感情の緩和は、自分視点や第三者視点を取得するよりも、相手視点を取得する方が大きかった。fMRI データ解析では、不幸せな状況における TPJ や楔前部の脳活動は、自分視点より、相手視点取得中で大きかった。自分視点と比較して、相手視点を取得した前後では、右 TPJ と右中側頭回の機能的結合が低下していた。現在は論文投稿準備中である。

みつめあいと共同注意の神経基盤の関連性：Dual MRI を用いた研究

小池耕彦, 土元翔平, 小笠原香苗, 橋口真帆, 定藤規弘

我々は Dual MRI を用いて、アイコンタクトや共同注意の実験をおこない、それらの神経基盤が島皮質にある可能性を示唆してきた (Koike et al., 2016, 2020, 2021)。また発達心理学に関連した多くの先行研究は、アイコンタクトと共同注意の間には深い関係があることを示唆している。それではアイコンタクトと共同注意の神経基盤の間には、関連性があるのだろうか？本研究では、一般的には連続して起こるアイコンタクトと共同注意に関連した神経基盤を、別々に描出することが可能な実験系を作り、Dual MRI を用いて検討した。解析の結果、以下が明らかとなった。1：相手とコミュニケーションを

する意図を持ってアイコンタクトをした場合には、偶然に目が合った場合と比較して、島皮質、視床、そして被殻などの活動が高まる。2：共同注意をおこなった場合には、ただ視線を動かす統制条件と比較して、先行研究 (Koike et al., 2021) と同様に大脳皮質の広い領域と、小脳や島皮質などが活動すること、そして3：島皮質の活動はアイコンタクトと共同注意に共通していることを示した。これらの結果は、アイコンタクトと共同注意という異なる形の注意共有過程において、島皮質が何らかの関与をしていることを示す。現在、島皮質が果たす機能の詳細を検討するため、追加の解析をおこなっている。

ひらめきに関係する神経基盤の解明：RAT 課題と RAVEN 課題を用いて

小池耕彦, 山本哲也, 吉岡 歩, 小笠原香苗, 土元翔平, 橋口真帆, 原田 勉 (神戸大学), 定藤規弘

悩んだ末にアイデアが閃く過程の神経基盤を、様々な可能性を脳内で検索する拡散過程 (Divergent process) と、それら可能性の中から一つの結論に収束する過程 (Convergent process) に分けて検討した。実験課題としては、一つの漢字に別の漢字をつけて熟語を完成させる RAT 課題と、8枚の画像からルールを見つけ出してそのルールに当てはまる別の画像を考える RAVEN 課題を用いた。RAT 課題は言語性の閃きであり、RAVEN 課題は視覚イメージ的な閃きであることから、それらの両課題の神経基盤の異動を検討することで、モダリティに拠ら

ない閃きの神経基盤を描出できると考えた。RAT 課題および RAVEN 課題の双方において閃きに対応した神経基盤を検討した結果、尾状核頭部および中脳腹側被蓋野の活動が、思考が拡散してから収束する閃きと関連していることが明らかとなった。本研究内容については、英文国際雑誌に投稿中である。その後、Dual fMRI を用いて、二人が会話コミュニケーションをしながら RAVEN 課題をしている最中の脳活動を解析することで、社会的な場面における閃きの神経基盤を検討する研究を開始した。データ収集は終了し、解析中である。

スムーズな情報共有の学習に関連した神経基盤の解明：迷路ゲーム課題を用いて

小池耕彦, 角谷基文 (浜松医大), 中川恵理 (静岡大学), 岡崎俊太郎, 廣谷昌子, 定藤規弘

他者と会話をする際には、抽象的かつ目の前に物理的には存在しない情報や概念について口頭で情報交換をする。この神経基盤を、迷路ゲーム (要引用) を用いた実験により検討した。参加者は Dual fMRI 装置に入り、口頭で情報を交換しながら協力して迷路ゲームを解く課題を、トータル4回繰り返した。行動指標の解析をすると、第三者評価による会話のスムーズさは回を重ねるごとに上昇し、また二者の口の動きの因果性は向上した。

この会話のスムーズさ向上と並行して、課題関連の脳活動は、前頭前野内側面および上側頭回において増加していくのが観察された。また、二者の情報共有の神経基盤を描出するために二者脳活動相関を計算すると、前頭前野と右上側頭回において有意なクラスタが見つかった。これらの結果は、ゲームのルールや局面といった抽象性の高い情報の共有には、上側頭回-前頭前野のネットワークにおいておこなわれている可能性を示唆する。本研

究は英語論文誌に採択された。

自己一致したカウンセラの態度が相談者を癒す効果の神経基盤：Dual MRI を用いた研究

小池耕彦, 小笠原香苗, 伊津野巧, 吉岡 歩, 土元翔平, 橋口真帆, 定藤規弘

カウンセリング場面において、カウンセラが抱くべき態度のうちで最も重要なものとして、自己一致性がある (Rogers, 1946)。これは、自分の気持ちに対して真摯に向き合った上で、それを誠実な態度で相手に伝えるということである。この自己一致性は、カウンセリングの成否に大きな効果を持つことが知られているが、本当にそれが相談者の心的な状態に対して癒しの効果を持つかを実験的に検討した研究は存在せず、またその神経基盤については全く知られていない。本研究では、不安画像を呈示されて不安感情を抱いた相談者役の実験参加者に対して、カウンセラ役の実験参加者が自己一致した言葉と自己不一致の言葉をかける場面を比較することで、こ

の問いに答えることを目指した。自己一致した言葉は、たとえば、カウンセラも不安画像を見ながら「そうですね」と同意する場合、自己不一致した言葉は、カウンセラは不安を全く惹起しない中立画像を見ながら「そうですね」と同意する場合である。これらを比較すると、相談者が主観的に感じる不安は、自己一致した言葉がかけられた場合に低くなることが明らかになった。現在、この実験を Dual MRI を用いた実験系に落とし込み、データ収集を完了した。行動指標については、MRI 外での予備実験と全く同じ結果が再現されている。現在は、MRI 内で得られた脳機能データについて解析を継続している。

聴覚誘発電位のプレパルス抑制とペアパルス抑制に対する年齢と性の効果

新垣 愛, バヤスガラン・ボルギル, 伊東保志 (発達障害研究所)
谷口智哉 (名古屋大学), 杉山俊介 (岐阜大学)
木田哲夫, 乾 幸二

感覚刺激に対する応答は先行刺激によって抑制され、2つの刺激が同一である場合にペアパルス抑制 (PPS)、先行刺激が微弱である場合にプレパルス抑制 (PPI) と呼ばれます。これらの測定は、臨床症状において役割を持つと考えられるいくつかの抑制機構に関する情報を提供します。しかし、通常 PPI は音に対する驚愕反射を、PPS は連続するクリック音刺激に対する P50 成分をそれぞれ指標に観察され、直接の比較が難しいのが問題点の一つです。本研究では、聴覚変化関連脳電位を指標とし

て PPS と PPI を検討しました。性差では、いずれの測定もテスト応答が女性で高振幅で、低抑制でした。一方、年齢による影響は両者で異なり、PPS では加齢がテスト反応の強さと抑制の弱さに相関していましたが、PPI は影響がありませんでした。本結果は、聴覚変化関連電位の PPS と PPI に関する規範データを提供するとともに、年齢と性別によるバイアスを考慮すべきであることを示唆しました (Inui et al. *Front Neurosci* 2024)。

ヒト聴覚野における音声情報処理の時間分割窓

林 実 (明星大学), 木田哲夫, 乾 幸二

ヒトは連続的な音声信号を離散的なシーケンスとして知覚します。ヒトの聴覚皮質における音声情報処理の時間分割窓を明らかにするために、聴覚誘発磁場 (AEFs) を用いて音声知覚と皮質反応の関係を調べました。AEFs

は、被験者が合成日本語の/atataka/を聞いている間に測定され、発話速度の異なる 8 種類の/atataka/を用いました (長さは 75~600 ms)。その結果、AEF と音節の間に明確な相関関係があることがわかりました。具体的には、

単語の継続時間が 375 ms から 600 ms の間であった場合、誘発された反応は上側頭葉起源の M100 成分から 4 つの明確な反応を示し、発話の開始だけでなく、子音/母音の音節単位群にそれぞれ対応していました。誘発 M100 反応の数は、知覚された音節の数だけでなく、刺激の持

続時間とも相関しており、音声知覚の時間分割窓限界のおおよその範囲は 75~94 ミリ秒と考えられました。これらの知見は、高速合成音声生成システムの時間的性能の最適化に貢献する可能性があります (Hayashi et al. *Scientific Reports* 2024)。

統合失調症における 40 Hz 聴覚定常反応に対する新規性検出の影響： メタアナリシスから得られた新しい仮説

杉山俊介, 大井一高, 塩入俊樹 (岐阜大学)

乾 幸二

統合失調症患者 (Sc) における 40 Hz の ASSR を調査した 33 の研究において、刺激呈示パラメータを検討しました。Hedges' g は、スペクトルパワーで -0.47、位相同期で -0.43 であり、刺激持続時間と ISI に基づく ASSR 測定値の違いも見いだされました。特に、ISI は健常対照者と Sc の 40 Hz ASSR の違いに有意に影響することが示され、これらの差異を決定する重要な因子として、刺激持続時間と ISI に依存する新奇性検出の役割に焦点を当てた新しい仮説を提唱しました。ランダム呈示では刺激時間が長く ISI

が短く、反復呈示では刺激時間が短く ISI が長くなると、健常対照者では 40 Hz ASSR が低下します。Sc では、これらの影響がわずかであるため、対照群と患者間の差は小さくなります。この仮説は、Sc において 40 Hz ASSR の減少を示すことができなかった研究のほとんどを一貫して説明することができます。40 Hz の ASSR を Sc の価値あるバイオマーカーとして確立するには、これらを考慮したパラダイムで、さらなる系統的研究が必要です (Sugiyama et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2024)。

音圧の急激な変化の大きさが 40 Hz 聴覚定常反応の大きさと位相同期に及ぼす影響

元村英史, 岡田元宏 (三重大学)

乾 幸二

連続音の急激な変化は、脳の神経振動活動に影響を与えることが知られていますが、そのメカニズムは十分に解明されていません。我々は、音圧の変化が聴覚定常反応 (ASSR) にどのような影響を与えるかを検討しました。対照刺激は、70 dB、40 Hz のクリック音を 1000 ミリ秒間続けたものです。対照刺激に加え、70 dB の 500 ms の訓練に続き、75、80、85 dB の大きいクリック音、または 55、60、65 dB の弱いクリック音の 500 ms の同様の訓練からなる変化のある刺激を 6 回加えました。7 つの刺激をラン

ダムに呈示し、15 人の健常者から脳磁図反応を得ました。時間-周波数解析の結果、40 Hz ASSR の振幅と試行間位相コヒーレンスはともに一過性に減少し、変化開始後に定常状態に戻ることに伴って、すなわち 40 Hz ASSR の脱同期が観察されました。この非同期の程度は、音の強さの増減にかかわらず、変化の大きさに依存しており、感覚環境の変化によって引き起こされる大脳反応の新しい神経生理学的指標である可能性があります (Motomura et al., *Neuroscience* 2024)。

時系列細胞現象解析室

【概要】

脳は神経細胞を素子とし、シナプスを介した神経回路で情報を処理することによって高次機能を発揮する。従って、神経回路の構造を理解した上で個々の細胞の活動や細胞間のシナプス伝達の制御機構を明らかにすることは、脳の機能を理解することにおいて必要不可欠である。私たちは、大脳皮質、基底核、小脳などの脳領域において主に生理学的手法を用いて、高次機能と関連した神経回路の機能的構造や動態制御ならびにシナプス伝達の動作・制御機構を研究してきた。また、脳・神経系疾患の発症機序について、新規治療法の開発も目指して、

疾患関連遺伝子変異マウスの病態解析も行っている。本年度は、高次機能に関連した神経細胞・回路の動態制御機構として、運動学習に関連した大脳皮質のトップダウン入力について解析を行った。また、ラット小脳スライス標本から記録した興奮性シナプス後電流の減衰キネティクスの変化に基づき、タンパク質リン酸化修飾によって制御されるシナプス前促進には、複数の様式が存在することを明らかにした。局所神経ネットワークにおける動的変化の柔軟性や複雑性を理解する一助となる発見である。

シナプス後電流キネティクスのシナプス前性制御：多様なシナプス前促進のシグナル機構

佐竹伸一郎

ラット小脳顆粒細胞-分子層介在神経（籠細胞）軸索起始部間のグルタミン酸（Glu）作動性（興奮性）シナプスでは、顆粒細胞軸索（上向性線維）のパルス刺激（30-100ms 間隔）に伴い、介在神経から記録される興奮性シナプス後電流（EPSC）の振幅と減衰時間（ τ ）が増大する「ペアパルス増強」が観察される。これまでに、EPSC 減衰時間のペアパルス延長（paired pulse prolongation of EPSC decay, PPP_{decay}）は、シナプス小胞の放出特性の変化、即ち単一性放出（univesicular release）から多重性放出（multivesicular release, MVR）への切り替わりにより、伝達物質 Glu がシナプス外に拡散・蓄積するために引き起こされることを報告した。

MVR（シナプス前性機構）と EPSC 減衰時間の生理的連関を明らかにするため、タンパク質リン酸化シグナルに焦点を当てた薬理的な検討を行った。タンパク質キナーゼ C（PKC）を活性化する作用があるホルボールエステルは、

小脳顆粒細胞（平行線維）-プルキンエ細胞間シナプスにおいて EPSC の振幅を増大させる。このとき同時に、振幅のペアパルス比が減少する（即ち、シナプス前促進）。ホルボールエステル PDBu は、顆粒細胞-介在神経間シナプスにおいても、PPP_{decay} の増大を伴うシナプス前促進を誘発した。

一方、アデニル酸シクラーゼ作動薬 forskolin は、PPP_{decay} に影響しない様式でシナプス前促進を引き起こした。アデニル酸シクラーゼによって産生される cAMP は、タンパク質キナーゼ A（PKA）の活性化を促す。これらの結果は、2つの異なるタンパク質リン酸化カスケード（PKC 経路と PKA 経路）が、EPSC 減衰時間延長の有無（MVR の有無）を指標として識別される『異なるシナプス前促進』を仲介していることを示唆している。

トップダウン入力を担う多様な錐体細胞による運動学習の制御

大塚 岳

運動の制御や学習を担う運動野は、多様な錐体細胞サブタイプからなる二次運動野（M2）からのトップダウン入力などを一次運動野（M1）で統合することによって機能を発揮している。トップダウン入力は多様な錐体細胞が担っており、これらの錐体細胞サブタイプの機能的役

割は明らかにされていない。これまでに、回転カゴを用いた足場バーのパタン学習をラットに行わせ、学習がトップダウン入力を担う M2 錐体細胞サブタイプに依存することを示した。本年度は、M2 錐体細胞サブタイプの M1 へのシナプス結合特異性に関するスライス実験の結

果を踏まえ、M1の抑制性細胞タイプ特異的に ArchT を発現させ、学習中に活動を抑制することでパターン学習への関与を解析した。新規の学習と学習後に異なるパターンを学習させた場合（学習の更新）を検討した結果、それぞれで異なる抑制性細胞が関わっていることがわかつ

た。また、学習の更新時は、M2 錐体細胞サブタイプが M1 抑制性細胞を介して視床からの入力を抑制することが示唆された。これらの結果は、M2 錐体細胞サブタイプが異なるシナプス結合回路を用いて新規学習と学習の更新を制御していると考えられる。

行動・代謝分子解析センター

ウィルスベクター開発室

【概要】

ウィルスベクターは、げっ歯類から霊長類に至る広範な哺乳類モデル動物に適用可能な非常に優れた遺伝子導入ツールである。ウィルスベクター開発室では、アデノ随伴ウィルス (AAV) ベクターとレンチウィルスベクターの精製システムが確立しており、これらのウィルスベクターの効率的な提供体制も整備されている。本研究

室は、ベクターコアとしての役割を担っており、国内外の研究機関からの要望に応じてウィルスベクターの提供を行い、共同研究を推進している。また、独自に開発したウィルスベクター遺伝子導入システムを駆使して、脳における特定神経路の機能解析に取り組んでいる。

ウィルスベクターの提供による共同研究の推進

小林憲太

今年度は、国内外の研究室からの要望に応じて、延べ210件のウィルスベクターの提供を行い、共同研究を推進した。これらの共同研究の中には、すでに今年度に論

文として発表されたものや投稿中のものが含まれており、引き続き活発な共同研究が進められている。

細胞内シグナル伝達分子の活性操作による新しいパーキンソン病治療法の探索

小林憲太, 知見聡美, 佐野裕美 (藤田医科大学), 貝淵弘三 (藤田医科大学)

独自に開発したダブル AAV ベクターシステムを利用して、パーキンソン病モデルマウスの線条体-黒質投射ニューロンで特異的に protein kinase A (PKA) のドミナントアクティブ変異体を発現誘導した結果、パーキンソン病様の表現型が顕著に緩和された。現在、PKA の下流で機能する低分子量 GTP 結合タンパク質とその制御分子に着目して、同様の解析を進めている。また、パーキ

ンソン病モデルサルスの線条体に PKA のドミナントアクティブ変異体を発現させたところ、マウスの場合と同様に著しい症状改善が認められたので、引き続き解析を進めているところである。本研究は、特定の細胞内シグナル伝達分子を標的とした新しいパーキンソン病治療法の開発に大きく貢献すると考えられる。

遺伝子改変動物作製室

【概要】

目的遺伝子の機能を個体レベルで解析するため、あるいはヒト疾患をモデルとして再現するため、遺伝子改変動物は欠かすことができない。ラットにおいて胚性幹 (ES) 細胞の樹立方法が確立され、CRISPR/Cas9 システムのような遺伝子編集技術も急速な発展を遂げたことにより、ラットでも自在に遺伝子改変動物を作製できる

ようになった。これまではマウスを用いて追究されてきた様々な生命現象をラットでも解析でき、動物種を超えた諸現象の保存性や種特異性の有無も明らかになる。以下には、ラット多能性幹細胞から試験管内で精子・卵子の元になる機能的な始原生殖細胞の分化誘導について紹介する。

転写因子の強制発現によるラット ES 細胞からの始原生殖細胞誘導

小林俊寛, 平林真澄

体のあらゆる細胞になれる多能性幹細胞 (ES 細胞や iPS 細胞) から精子・卵子といった生殖細胞を作ることができれば、効率的な産業動物の繁殖や、絶滅危惧種の保存、ヒトの高度生殖医療など、様々な応用に繋がると期待される。

我々は最近、マウスに次ぐ実験動物であるラットにおいて ES 細胞から精子・卵子の元となる始原生殖細胞 (PGC) を試験管内で誘導することに成功した。誘導された PGC は精子形成および産仔作出に貢献できる機能を備えていた (Oikawa et al., 2022)。

そこで、この分化誘導系を用いて、マウスで明らかにされた PGC の分化に重要な転写因子がラットでどのような機能をもつか明らかにしようと試みた。その結果、マウスで ES 細胞由来の細胞に強制発現することでサイ

トカイン非依存的に PGC を誘導できる *Tbxt* という遺伝子はラットでも同様に PGC 様細胞を誘導することができた。一方、同じくマウスにおいて効率的に PGC 様細胞を誘導できる *Blimp1/Prdm14/Tfap2c* の3つの遺伝子をラット ES 細胞由来の細胞に強制発現したところラットではほとんど PGC 様細胞が誘導できなかった。そこで培養系の検討を進めたところ、3つの遺伝子に加えて *Activin/Nodal* および *WNT* シグナルという中内胚葉系への分化をシグナルを活性化することで、効率的な分化誘導が実現できた。

以上より、ラット PGC 分化誘導系を用いることで、マウスとラットにおいて PGC 分化を担う転写因子の機能的な保存性あるいは種による違いを明らかにすることができた。

多階層生理機能解析室

【概要】

本解析室では、遺伝子改変動物および様々な病態生理学的状況におけるマウス・ラットを対象として、代謝、神経活動の *in vivo* 計測や幅広い領域を対象とした行動解析を含めた多階層にわたる生理機能解析を行い、標的遺伝子、分子の機能を明らかにすることを目的とする。遺伝子改変動物作製室あるいは各研究者が作製、保有する遺伝子改変マウス・ラットなどを用いて以下の項目について解析を行う。

運動系を中心とした覚醒下での単一ニューロン活動などの神経活動の計測。情動、学習・記憶に関わる行動

解析 (オープンフィールド, 明暗往来, 高架式十字迷路, 強制水泳, ロータロッド, 受動的回避反応, 恐怖条件づけ, モリス水迷路, パーンズ迷路, Y 字迷路, 3 チャンバー社会性など), 集団型全自動行動・記憶学習測定システム (インテリケージ) を用いた行動解析。麻酔マウスを用いた臓器形態-機能連関 (肝・腎・血管), 4 次元心機能変化, 微小循環血流量, (脳・臍帯) の非侵襲的超音波イメージ (担当: 心循環シグナル研究部門, 西田教授)。

マウスの行動評価・神経活動計測の推進

知見聡美, 山肩葉子, 西島和俊

各種行動実験装置を用いて遺伝子改変マウスの情動関連行動ならびに学習・記憶関連行動, 作業記憶・固執傾向, 社会性評価を行った。これら実験を円滑に推進するため各種調整を行った。

また、遺伝子改変マウスを用いて覚醒下で神経活動の

記録を行い、脳機能の解析を行った。さらに、新規治療法開発を目指し、疾患モデルマウスに操作を加えた際の症状改善と神経活動変化について解析を行った。

2024 年度には動物資源共同利用研究センター・計画共同利用研究として採択された 10 件の共同研究を推進

すると共に、岡崎 3 機関内の共同利用研究を 2 件実施した。さらに、生理科学実験技術トレーニングコースを

実施し、4 名の受講者を対象に実習・指導を行った。

大脳基底核内情報伝達におけるドーパミン D2 受容体発現ニューロンの機能の解析

知見聡美, 南部 篤, 西島和俊
笹岡俊邦 (新潟大学)

大脳基底核内情報伝達における線条体のドーパミン D2 受容体 (D2R) 発現ニューロンの機能を明らかにするため、D2R 発現ニューロンのグルタミン酸 NMDA 受容体における Mg^{2+} ブロック機構が機能しない GRMA マウスにおいて、淡蒼球外節ニューロンの神経活動を記録した。野生型マウスの淡蒼球外節の神経細胞は、大脳皮質運動野の電気刺激に対し「早い興奮-抑制-遅い興奮」という 3 相性の応答を示す。一方、GEMA マウスでは、3 相性の応答のうち、抑制と遅い興奮が著しく増強されていた。淡蒼球外節に投射する線条体の間接路ニューロンは D2R を発現しているため、NMDA 受容体における Mg^{2+} ブロック機構が機能しなくなった結果、大脳皮質の電気刺激に対して過剰な興奮を生じた結果、抑制と遅い興奮が増強したと考えられる。

という 3 相性の応答を示す。一方、GEMA マウスでは、3 相性の応答のうち、抑制と遅い興奮が著しく増強されていた。淡蒼球外節に投射する線条体の間接路ニューロンは D2R を発現しているため、NMDA 受容体における Mg^{2+} ブロック機構が機能しなくなった結果、大脳皮質の電気刺激に対して過剰な興奮を生じた結果、抑制と遅い興奮が増強したと考えられる。

化学遺伝学を用いたパーキンソン病の新規治療法の開発

知見聡美, 小林憲太 (ウィルスベクター開発室), 南部 篤, 西島和俊
長谷川 拓 (理化学研究所)

進行期のパーキンソン病の症状改善には、脳内に電極を挿入して高頻度で連続的に電気刺激を加える脳深部刺激療法 (DBS) が有効であるが、刺激効果が次第に減衰する、皮下に埋め込んだバッテリーを交換する手術が 3 年に 1 度程度必要などの問題があり、より良い治療法の開発が待たれている。私たちは最近、化学遺伝学的手法をニホンザルに適用し、リガンド薬を全身投与することによって DBS のターゲットである視床下核の神経活動を抑制することに成功した。パーキンソン病サルの視

床下核の活動を薬剤の局所投与によって抑制すると症状が改善することから、化学遺伝学を用いて視床下核の神経活動を抑制することによって、進行期のパーキンソン病を効果的に治療できると予想される。現在、ドーパミン神経毒 MPTP 投与によって作製したパーキンソン病モデルサルの視床下核の活動を化学遺伝学によって抑制し、クリューバーボード運動課題を行わせることによって、症状改善効果を調べる実験を進めている。

機能的 MRI を用いたパーキンソン病の病態生理解明

知見聡美, 南部 篤, 西島和俊
郷田直一, 福永雅喜 (生体機能情報解析室)

パーキンソン病は 60 歳以上では人口 100 人当たり 1 人と患者数が多く、超高齢社会を迎えた日本においては大きな医療・社会問題となっている。電気生理学的解析はパーキンソン病の病態生理を理解するために極めて有効なアプローチであるが、記録を行った領域で生じている変化のみしか検出できない。一方、機能的 MRI を用いて神経活動の変化を全脳レベルで可視化すれば、パー

キンソン病の際に変化が生じる領域を脳横断的に特定できる。ドーパミン神経毒 MPTP を片側の総頸動脈から投与すると、半身にヒトに近いパーキンソン病症状を示すモデルを作製することができる。左の頸動脈から MPTP を投与し、右半身に症状を示すモデルサルにおいて機能的 MRI 計測を行った。その結果、左線条体に強い活動増大が観察された。今後、化学遺伝学を用いてパー

キンソン病を治療し、症状が改善する際に同様の測定を行うことによって、症状改善の脳内メカニズムについて

調べる予定である。

学習・記憶、情動関連行動解析

山肩葉子, 西島和俊, 柳川右千夫 (群馬大学)

マウスの行動解析の一環として、以下の遺伝子改変マウスを用いて解析を行った。 Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II α (CaMKII α) は、脳に多く存在する蛋白質リン酸化酵素で、学習・記憶の分子メカニズムの基礎になることが知られている。実際、その活性をなくした CaMKII α ノックインマウスでは、海馬依存性のシナプス可塑性と学習・記憶が強く障害されていた。また、情動関連行動にも様々な異常が認められた。さらに、社

会性行動を調べるために、3チャンバーテストを実施したところ、野生型マウスでは、マウスの入ったケージ周辺の滞在時間が、空のケージ周辺の滞在時間に比べて長くなっていたのに対し、このノックインマウスでは、これら滞在時間に有意な差が認められなかった。このことは、他のマウスに対する関心の低さを反映していると考えられ、社会性の低下が示唆された。

感覚生理解析室

【概要】

生物は、それを取り巻く環境変化の中で、神経細胞などを介して環境情報を受け取って他のシグナルに変換し、細胞質・核や周囲の細胞に伝達することによって環境変化にダイナミックに対応しながら生存応答を行っている。細胞が存在する臓器・組織によって受け取る環境情報は異なり、従って細胞が持っている環境情報を受信する機能も異なる。これらのセンサー蛋白質は多様な化学的・物理的情報を受容することで、細胞の、さらには個体の環境適応をもたらすとともに環境の変化に応じて感受性や発現等を変化させることでよりよい生存応答を導く機能を有している。従って、これらの細胞環境情報センサーの分子システム連関を解明して

いくことは、個体生存と適応の理解のための基本メカニズムを理解するうえで極めて重要である。この細胞外環境情報を感知するセンサー蛋白質としてイオンチャネルや GPCR などの膜蛋白質に着目し、構造機能連関や活性化制御機構、さらに個体応答解析を通して感覚の分子メカニズムの解明を目指している。特に、温度刺激、機械刺激、侵害刺激の受容機構について膜蛋白質と脂質の機能連関に焦点をあてて解析を進めている。実験動物として主にショウジョウバエを用いて、感覚受容の分子基盤解明に加えて、老化や疾患に関わる感覚障害メカニズムの解析や、昆虫の感覚機能を標的とした新しい害虫防除策の構築を進めている。

温度順化の制御に関わる新しい温度感受性 GPCR の発見

大西康平, 三浦 徹, 太田 茜, 久原 篤 (甲南大学)

富永真琴, 曾我部隆彰

線虫は温度順化のモデルとしてよく研究されているが、温度受容体の一つと考えられてきた GPCR の分子実体は不明であった。温度順化を指標とし RNAi を用いた大規模スクリーニングにより機能未知の GPCR である SRH-40 を同定し、この蛋白質が温度順化の際に温度受

容神経の温度応答に必須であることを突き止めた。SRH-40 および下流のシグナル因子を培養細胞系に発現させた *in vitro* 解析系を構築し、SRH-40 が温度上昇に反応する GPCR であることを世界に先駆けて実証した。以前に報告した温度感受性の TRPV チャネルは SRH-40 と同じ

神経に発現していることから、一つの感覚神経が2種類の情報伝達系を直列あるいは並列に利用して温度変化を感じ分ける Dual thermosensory 機構を提唱した¹⁾。さらに、この理論を基に GPCR やシグナル因子の温度応答における役割に関する総説を発表した²⁾。

(甲南大学 久原篤博士および太田茜博士との共同研究)

- 1) Ohnishi K, Sokabe T, Miura T, Tominaga M, Ohta A & Kuhara A (2024) G protein-coupled receptor-based thermosensation determines temperature acclimatization of *Caenorhabditis elegans*. *Nat. Commun.*, **15**: 1660.
- 2) Ohnishi K & Sokabe T (2024) Thermosensory Roles of G Protein-Coupled Receptors and Other Cellular Factors in Animals. *Bioessays*, **47**(3): e202400233.

温度受容と温度走性を制御する脂質代謝経路の同定

Deng Xiangmei, 水藤拓人, 富永真琴, 曾我部隆彰

ショウジョウバエ幼虫の温度走性にはシグナル因子としてジアシルグリセロール (DAG) が重要であることから、DAG の代謝・合成に関わる遺伝子の探索を行い、DAG 合成酵素が幼虫の低温忌避に重要な働きを担うことを明らかにした。変異体が暑い温度を避けるような表現型を示すことから、遺伝子を bishu (避暑の中国語読み) と命名した。bishu は低温受容神経に発現し、神経の低温

応答を維持するために重要であることを示した。変異体の神経では複数の低温センサーの発現が 50%低下しており、その調節を担う転写因子を発見した。その転写因子の発現量も 50%まで低下しており、特定脂質の合成経路が遺伝子発現調節を維持するという全く新しいメカニズムを発見した。

温度受容と機械刺激受容を制御する脂質の同定

長尾耕治郎 (京都薬科大学)

Christian Ganser, 内橋貴之, 堤 元佐, 根本知巳 (生命創成探究センター)

原 雄二 (静岡県立大学)

水藤拓人, Deng Xiangmei, 佐藤翔馬, 富永真琴, 曾我部隆彰

ハエ幼虫の神経系に高発現する遺伝子としてエーテル脂質の合成遺伝子を同定した。この合成遺伝子を変異させることで温度走性や機械刺激応答の異常が生じた。培養細胞において、TRPA1 チャンネルの温度応答性がエーテル脂質の有無で変化すること、さらに機械刺激受容体ピエゾチャンネルの応答性もエーテル脂質存在下で活性が増強することを突き止めた。また、エーテル脂質が膜の物理特性を変化させることを AFM 解析および蛍光ブ

ローブを用いた解析で明らかにした。これにより、温度および機械刺激受容体を統合的に制御する脂質とその作用メカニズムを明らかにし、受容体—脂質の新たな機能連関を示した。

(生命分子動態計測グループ Christian Ganser 博士, 内橋貴之博士, バイオフォトニクス研究グループ 堤元佐博士, 根本知巳博士との内部連携, ならびに京都薬科大学 長尾耕治郎博士, 静岡県立大学 原雄二博士との共同研究)

蚊の侵害刺激受容体を活性化する新規化合物の同定

Craig Montell (University of California, Santa Barbara)

佐藤翔馬, 曾我部隆彰

Deng 熱などの感染症を媒介するネッタイシマカから侵害刺激受容体に関わる TRP チャンネルをクローニング

し、5万種以上の化合物を用いて機能的スクリーニングを実施した結果、チャンネル活性化を引き起こす複数の化

化合物を同定した。そのうち CM2 と名付けた物質は濃度依存的に複数の TRP チャネルを活性化し、構造と性質の類似した既知の活性化剤より強い活性化を引き起こした。ネッタイシマカの雌個体の化合物応答を解析し、CM2

が強い忌避作用をもたらすこと、TRP チャネルを欠損した変異体では忌避が弱まることなどを明らかにし、CM2 の忌避剤としての効能を評価している。

(UCSB Craig Montell 博士との共同研究)

脂質を用いた殺虫剤の新たな活用法の発見

佐藤翔馬, 曾我部隆彰

殺虫剤の標的となるイオンチャネルは多くが内在性の脂質によって機能制御を受けることから、殺虫剤の作用を増強する脂質を探索した。殺虫剤と脂質を混合して行動解析スクリーニングを実施し、複数の殺虫成分において単独の使用よりもハエの生存率を大幅に低下させ

る脂質を同定した。既存の共力剤との組み合わせで殺虫効果をさらに強化できること、殺虫成分抵抗性を持つ系統にも効果的であることを明らかにした。現在、脂質添加による神経応答への作用やイオンチャネルへの作用機序などの解析を進めている。

動物資源共同利用研究センター

【概要】

動物資源共同利用研究センター（以下「センター」と略す）は、2019年4月に改組され、運営部門、先端モデル動物作製室、モデル動物表現型解析室の3部門からなる。センターでは、適正な実験動物を用いて再現性の高い正確な動物実験成績を得ることをめざして、実験動物と動物実験に関して、施設の管理運営、研究、研究支援、教育及び社会貢献を行うべくその責務を果たした。

I. 管理運営

1. 動物飼育数及び入館者数

明大寺地区の動物種別飼育数（特定の日に集計した値）は、マウス 1,651 匹、ウサギ 4 匹、魚類 6,000 匹、両生類 69 匹、サル類 33 頭であった。年間入館者数は延べ 3,452 人（センター職員を除く）、利用登録者数は 100 名であった。山手地区の動物種別飼育数（特定の日に集計した値）は、マウス 1,453 匹、ラット 96 匹、魚類 3,890 匹、両生類 221 匹であった。年間入館者数は延べ 3,518 人（センター職員を除く）、利用登録者数は 87 名であった。

2. 飼養室の使用状況

明大寺地区陸生動物の飼養保管室利用部門数は、14（生理研 13 部門、共通研究施設 1 部門）であった。山手地区陸生動物の飼養保管室利用部門数は、9（生理研 5 部門、生命創成探究センター3 部門、共通研究施設 1 部門）であった。水生動物室については、明大寺地区では 4（生理研 1 部門、基生研 3 部門）、山手地区では 1（生命創成探究センター1 部門）が利用した。

3. 微生物学的品質管理

(1) 齧歯類の微生物モニタリング検査体制

センター内及びセンター外（センターの外部にある部門に設置されている飼育室）で飼育しているマウス、ラットを対象に、微生物モニタリング検査を3か月に1度の割合で定期的に行った。自家検査はセンターの獣医師の指導の下、ICLAS モニタリングセンターで研修を受けた技術職員 1 名及び技術支援員 1 名で実施した。

(2) 齧歯類の微生物モニタリング項目

検査項目は、ウイルス感染症：Mouse hepatitis virus, Sendai virus, Ectromelia virus, Lymphocytic choriomeningitis virus, Sialodacryoadenitis virus, Hanta virus；細菌性感染症：Mycoplasma pulmonis, Salmonella spp., Clostridium

piliformis, Pasteurella pneumotropica, Bordetella bronchiseptica, Streptococcus pneumoniae, Citrobacter rodentium, Corynebacterium kutscheri, Helicobacter hepaticus, Helicobacter bilis；内部寄生虫：Giardia muris, Spironucleus muris, Trichomonads etc., Pinworms と外部寄生虫とした。

(3) 微生物検査の実施件数

明大寺及び山手地区で飼育される実験動物の適正な微生物学的品質管理を目的として、搬入時には全てのマウス（ブリーダー等の特に指定された施設からの動物を除く）の検疫を、飼育中の齧歯類動物については定期的な微生物モニタリングを実施した。検査試薬が入手できない検査項目や自家検査の対象としていない検査項目については、検査を外部委託した。自家検査で行った件数は、明大寺地区ではマウス 145 件、山手地区ではマウス 100 件とラット 22 件であった。外部委託検査依頼件数は、明大寺・山手両地区合わせて、マウス Lymphocytic choriomeningitis virus 245 件、ラット Hanta virus 22 件であった。

4. サル類の検疫

サル類実験動物の検疫検査と一般健康診断を実施した。ニホンザル 37 頭の検疫検査を実施し、サルの定期的健康診断においては、全頭（45 頭）を対象として、血液学的検査、血清生化学的検査、糞便検査（寄生虫、細菌性赤痢、サルモネラ菌）、ツベルクリン反応による結核菌感染検査、B ウィルス抗体検査、サルレトロウィルス（SRV）抗体検査・核酸検出、E 型肝炎ウィルス（HEV）抗体検査・核酸検出、麻疹ワクチン予防接種及びイベルメクチンの予防投与を実施した。

5. マウス受精卵凍結胚操作・クリーンアップ

げっ歯類の授受について、動物輸送件数は年間でのべ 7 件の導入と 41 件の供与があった。このうちの一部について受精卵の凍結保存やクリーンアップを行った。すなわち、受精卵凍結保存 5 件、クリーンアップ兼受精卵凍結保存 4 件、融解・移植 17 件を実施した。

6. 設備等の主な修繕

適正な動物飼育環境の保持のために、各設備のトラブルについて対処した。

(1) 明大寺地区動物棟 1

・万能洗浄機 HEPA フィルターの交換修理

- ・ 万能洗浄機過酸化水素配管コネクタの交換修理
- ・ ケージ洗浄機配管の修理
- ・ オートクレーブ 1号機配管の修理
- ・ SPF1-1 の給水配管フラッシング装置電磁弁の交換修理
- ・ IVC 飼育ラック給排気装置風量センサーの交換修理
- ・ 飼育室給水配管フラッシング装置減圧弁の交換修理
- ・ 飼育室 2-6 湿度センサーの交換修理

(2) 明大寺地区動物棟 2

- ・ 430 室, 431 室の温水制御三方弁の修理
- ・ 231 室, 233 室の温水バルブの修理
- ・ 433 室, 検疫室のエアコンの点検・清掃
- ・ 430 室, 431 室の照明器具の交換修理
- ・ エレベーター扉の修理
- ・ エレベーターバッテリーの交換修理

(3) 山手地区

- ・ 冷温水発生機 3号機熱交換器のバイパス配管修理
- ・ 解剖室空調機の修理
- ・ 飼育室セミクリーン側ダンパーの分解・清掃
- ・ 熱源機械室換気用排気ファンの修理
- ・ 4階 SPF 飼育室系統排風機の修理
- ・ EOG 滅菌装置の修理
- ・ オートクレーブ 1号機モーター弁, スチームトラップの交換
- ・ オートクレーブ 3号機記録計バッテリーの交換
- ・ リボイラー蒸気配管の修理
- ・ オートクレーブ 1号機, 3号機蒸気漏れの修理
- ・ 1階検収保管室熱感知器の交換修理
- ・ 1階水生室の淡水バルブの清掃
- ・ Open Mix lab 工事への対応
- ・ チャタテムシの駆除

7. 動物実験の自動化, リモート化の推進

マウスを対象としたインテリケージ (集団型全自動行動・記憶学習測定装置) の本格運用に向けたプレ実験を開始した。

II. 研究

1. 個別換気飼育ラックフィルターからの微生物モニタリング検査法の検討

従来, 微生物モニタリングを実施する際には, 飼育環境内に暴露して存在する微生物を感染させた囚動物を検査する方法がとられている。これに対し, 飼育ケージからの排気中の微粒子をトラップするフィルターから

微生物を検出することにより, 動物の犠牲を伴わずに微生物モニタリング出来る。この微生物モニタリング方法について, 実験動物中央研究所と共に検討を進めた。

2. マウス周産期の飼育環境の改善に向けた検討

飼育環境により妊娠マウスにかかるストレスが, 繁殖成績に影響を与えると考えられる。そこで, 個別飼育や同居飼育等の飼育様式が, 繁殖成績に与える影響を明らかにし, 繁殖効率を改善することを目的とした検討を進めた。

III. 研究支援

1. 運営部門

- ・ センターの計画共同研究に関わる応募要項を作成した。応募のあった計画共同研究 32 件が生理研共同利用研究部会で審議, 承認された。

2. 先端モデル生物作製室

- ・ 研究所外 15 件の要請に応え, 研究の進捗に重要な役割を果たすトランスジェニック (Tg) 動物やノックアウト/ノックイン (KO/KI) マウス・ラット計 23 系統を作製し, 提供した。

3. モデル動物表現型解析室

- ・ 10 件の計画共同研究課題を実施すると共に, 生理研内 2 研究室の 2 研究課題について, マウスの情動, 学習・記憶に関わる行動解析の計画・実施に対する援助を行った。

IV. 教育

1. 利用者講習会

初めてセンターを利用するユーザーを対象として, 利用者講習会及び実務講習会をオンラインで開催した。実務講習会は実地で行った。利用者講習会には明大寺地区で 22 名, 山手地区で 15 名, 実務講習会には明大寺地区で 18 名, 山手地区で 12 名の参加があった。

2. 実技講習

マウスの取り扱いに不慣れな方及び動物実験初心者を対象として, 3Rs の原則に基き動物の福祉に配慮したマウスの正しい取り扱い方法と基本手技を習得するための実技講習会を 8 名の受講者に対して実施した。

3. 生理研トレーニングコース

生理研トレーニングコース「マウスの基本的手技と学習・記憶行動解析入門」を分担し, 4 名の受講者を迎えて実施した。

4. 動物実験委員会主催講習会

動物実験委員会実験用霊長類専門委員会の「サル講習会」では、サルの利用に関する規定、法律、ガイドライン、動物愛護管理法の改正、事故・感染予防及びヒトの健康診断とサルの血液検査、獣医学的管理と人獣共通感染症について講義が行われ、その一部を担当した。受講者は合計33名であった。

V. 社会貢献

1. 職場体験の受け入れ

中学生4名を受入れた。

2. 研究所外での役員等

日本実験動物学会、ICLAS モニタリングセンター運営検討委員会、NPO 法人動物実験関係者連絡協議会、全国医学部長病院長会議、日本実験動物技術者協会、東洋大学動物実験委員会、ジェイテクト、実中研等の実験動物と動物実験に関係した種々の組織において、副理事長、理事、評議員、委員、アドバイザー、支部長等の役割を担って活動した。また、熊本大学、中国・広東省医学実験動物中心、中国・中国医科大学において、名誉教授、客員教授として活動した。

3. 動物愛護管理法、動物実験基本指針等の各種規制に関連する活動

「動物の愛護及び管理に関する法律」や「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」等の各種規制に関して、文部科学省、農林水産省、環境省、厚生労働省、内閣府等、全国医学部長病院長会議との打合せを行った。

4. 日本実験動物学会主催の人材育成事業

日本実験動物学会が主催する人材育成事業に関して中心的な役割を担った。人材育成事業とは、主催：日本実験動物学会、事業主：文部科学省、事業名：ナショナルバイオリソースプロジェクト・情報センター整備プログラム「外部検証促進のための人材の育成と活用」事業（2021～2026年度）、後援：文部科学省として展開しているものである。

5. 行政との情報交換

文部科学省、農林水産省、環境省、厚生労働省、内閣府等との間で情報交換を行った。特に、「動物の愛護及び管理に関する法律」の見直しに向けて、関係省庁との間で協議を重ねた。

6. 実験動物等の関係者への周知徹底

研究所外の実験動物・動物実験関係者に対して、各種研修会や講演会において、動物の愛護及び管理に関する法律の改正等に関するこれまでの経験、現状及び将来に向けての方向性等について、周知徹底を図った。

技術課

吉村伸明

【概要】

今年度、ネットワーク管理および情報セキュリティ管理を強化するため、法人採用試験により藤田昇吾係員を採用した。また、複数あるMRIの基盤技術の整備およびその共同研究の推進を強化するため、選考採用により河合裕子係員を採用した。

技術課組織の強化と指導体制の見直し、研究支援体制の充実を図るため、廣江猛班長を課長補佐に、石原博美係長を班長に、窪田美津子主任および横井功主任の2名を係長に昇任させた。さらに、動物実験技術の向上と共同研究の推進を目的として、稲橋宏樹主任を動物実験技術係に異動させた。また、技術職員の定年の段階的引き上げに対応するため、技術課組織の体制や技術課業務分掌規則の変更を行い、班長相当の職階「技師」と係長相当の職階「主任技術員」を新設した。これらに基づき、戸川森雄課長補佐を技師に、森将浩係長を主任技術員とした。

課の研究活動への寄与と貢献を一層進めるため以下の事業を実施した。

- ① 生理科学実験技術トレーニングコースでの技術指導
生理学研究所が毎年主催している生理科学実験技術トレーニングコースにおいて、『ゲノム編集による遺伝子改変動物作製のための発生工学技術』および『生体アンプ回路工作と機械工作入門』を現地開催で企画した。4名と1名の若手研究者が受講し、技術職員が指導にあたった。
- ② 生理学技術研究会の開催
全国の大学等技術職員の技術連携と交流を目的に第47回生理学技術研究会を、生物学技術研究会（基礎生物学研究所技術課主催）と合同で2025年2月20日-21日の2日間にわたりハイブリッド形式で開催した。会では、一般口演が10題、ポスター発表が35題あり、研修講演として『トランスレーショナル・リサーチにおける実験モデルウサギ』（西島 和俊 教授、自然科学研究機構 動物資源共同利用研究センター）を行った。これらの報告は『生理学技術研究会報告（第47号）』にまとめた。
- ③ 奨励研究採択課題技術シンポジウムの開催
時代要請に対応した技術認識と向上に立った技術職員の業務の社会的開示を推進するために奨励研究採択

者による第19回の報告会（2025年2月21日）を5演題で開催した。この報告は『生理学技術研究会報告（第47号）』にまとめた。

④ 自然科学研究機構技術研究会の参加

自然科学研究機構技術職員の技術紹介と技術連携・異分野連携を目的に開催し、第18回を2024年7月1日-5日に核融合科学研究所主催でオンライン開催した。会では、20題の技術テーマに分かれて、グループディスカッションを行った。また、各研究所の最新動向と技術トピックスが5演題あった。詳細は『第18回自然科学研究機構技術研究会 報告書（Web掲載）』にまとめられている。

⑤ 東海・北陸地区国立大学法人等技術職員研修等の受講と参加

東海北陸地区大学等の技術職員の技術交流と技術向上を目的に、毎年当番校により東海・北陸地区国立大学法人等技術職員研修が行われており、本年は電気・電子コース、生物・生命コースが企画された。技術課からは電気・電子コースに1名、生物・生命コースに2名が受講した。また、東海・北陸地区技術職員合同研修に係わる技術職員代表者会議（静岡1名）に参加し、今後の研修会開催について議論を進めた。

その他、以下の研修・講習等に参加し、業務の研究技術力および支援力の強化を図った。自然科学研究機構初任者研修（オンライン1名）、東海地区国立大学法人等係長研修（愛知2名）、総合技術研究会（茨城1名）、KEK技術職員シンポジウム（茨城1名）、日本実験動物技術者協会総会（東京1名）、実験動物関係教職員高度技術研修（東京1名、熊本1名）、情報システム統一研修「情報システム入門」「情報セキュリティ入門」（オンライン2名）「デジタル・ガバメント基礎」「デジタル・ガバメント推進標準ガイドライン」解説（オンライン1名）、文部科学省CSIRT研修（オンライン1名）、Okinawa Microscopy Workshop（沖縄1名）、CU Synergy-Program「AI基礎と応用」（愛知1名15回）、CU Synergy-Program「AI基礎と応用アドバンスコース」（愛知1名8回）

⑥ 放送大学利用による専門技術研修の受講

研究の高度化と多様化に対応するため、放送大学を利用した技術職員の研修を推進している。今年度は「プログラミング入門 Python ('24)」を2名が受講した。

⑦ 科学研究費補助金(奨励研究)等の採択

業務を展開、推進して行くための問題意識の養成、その解決のための計画および方法の企画能力の養成、さらにはその表現力と説明力の養成を通じて、業務上の技術力の総合的な向上を図ることを目的に標記の申請を行ったが、今年度は採択者がいなかった。

⑧ 業務報告会とデータベース化事業の促進、および表彰制度の整備

課員の配属先研究部門での業務成果は、技術課業務報告会で報告され、情報の共有化が図られている。また、その成果は技術課主催の生理学技術研究会、配属先部門での学会発表により所外に発信されている。より広く活用され、即時的に発信するために、優れた技術情報をデータベース化する事業を技術課が研究部門と連携して進め、その一部を技術課ホームページで公開している。今年度も、その編集を技術職員が行い、その更新を進めた。また、データベースのアクセス状況を確認できるようにしている。こうした事業の推進のなかで、優れた技術情報にはデータベース賞として表彰授与を所長より行っている。こうした事業の推進により、研究者との連携を深め、業務の活性化を進めた。なお、業務報告会には、基礎生物学研究所 三輪朋樹技術課長に聴講を依頼

し、意見を求めている。

⑨ 安全衛生技能講習等の受講と参加

研究所の安全衛生を課業務として充実するために、労働安全衛生に関する情報交換会(岐阜1名)、東海・北陸地区 国立大学・研究所 環境安全衛生協議会(オンライン1名)に参加した。また、防火防災体制を強化するため、防火・防災管理新規講習(愛知2名)、自衛消防業務新規講習(愛知2名)を受講した。

⑩ 岡崎3機関技術課長会と機構技術代表者会議の開催

岡崎3機関の三技術課長と事務センターの各課課長補佐を交え、毎月1回、岡崎3研究所の動向や今後の計画、課題などの意見交換を行った。また核融合科学研究所、国立天文台も交え毎月1回、オンライン会議による情報交換を行った。

⑪ 場体験の受入れ等

広報展開推進室が推進する地域貢献活動を支援するため、岡崎市内の小中学生向けに『岡崎市 第1回 MIRAI オンラインセミナー』が開催され、技術職員1名も講師を担当した。

また、岡崎市近郊の中学校生徒(2中学校、7名)の職場体験を受入れ、動物資源共同利用研究センターおよび遺伝子改変動物作製室の技術職員が指導した。また、せいらけん市民講座、大学共同利用機関シンポジウム、自然科学研究機構シンポジウムなどのアウトリーチ活動の支援を行った。

施設の運営状況

① 脳機能計測・支援センター

(1) 磁気共鳴装置(生体機能情報解析室)

河合裕子, 岩瀬 恵

【概要】

今年度の磁気共鳴画像装置を利用した研究成果については、脳機能計測・支援センター 生体機能情報解析室の研究活動報告および生体機能イメージング共同利用実験報告に記載している。

生理学研究所には、シーメンス社製の3T-MRI装置3台および7T-MRI装置1台の計4台が共同利用実験装置として設置されている。その導入年度の内訳は以下のとおりである。2010年度に導入された2台の3T-MRI Verio(以下: Verio)は、世界初のDual fMRI実験装置として

構成されており、それぞれ単独での実験利用も可能であるが、2名の被験者が同時にコミュニケーションを取りながら実験を行える環境が整備されている。2015年度には7T-MRI装置(以下:7T-MRI)が導入され、さらに2023年度には3T-MRI Cima.X(以下:Cima.X)が導入された。7Tの装置は3Tの装置と比較して高磁場での計測が可能であり、より高解像度の脳画像を取得できることから、脳機能画像計測において新たな研究領域の開拓が期待されている。また、Cima.Xは国内最高性能の傾斜磁場強

度を有する。今年度より試験運用を開始し、計測環境の整備を並行して進めている。2025年度より外部向けの共同利用として運用を開始する予定である。さらに、Verioについてはシーメンス社による保守対応が2025年度末で終了することが決定しており、これに伴い共同利用研究への供与も停止の予定である。加えて、7T-MRIについても2027年度にメーカーからのフルメンテナンス契約が終了する予定であり、安定的な運用継続について協議を進めている。

各MRI装置については、シーメンス社が3か月ごとに定期点検を実施している。また、実験用PCを含む関連実験機器の保守・更新といった技術的サポートは生体機能情報解析室の技術職員である河合が担当し、事務的サポートは特任専門員である岩瀬が担当している。

Cima.Xを除く各MRI装置の稼働率を表に示す。なお、Dual fMRI実験装置を構成する2台のVerioについては、単独での利用も行われているため、便宜上Verio-A、Verio-Bとしてそれぞれの稼働率を算出した。

2024年度 磁気共鳴装置稼働率

Verio-A (利用件数：ヒト実験180件)

年 月	日数	休日	保守	使用 可能 日数	稼働率 (%)	使用日		備考
						所内	所外	
2024年4月	30	9	15	6	17%	0	1	
5月	31	10	0	21	33%	2	5	
6月	30	10	0	20	50%	2	8	
7月	31	9	0	22	64%	0	14	定期保守
8月	31	10	0	21	60%	1.5	11	
9月	30	11	0	19	42%	0.5	7.5	
10月	31	9	1	21	38%	0	8	
11月	30	10	3	17	53%	4	5	定期保守
12月	31	11	1	19	89%	0	17	
2025年1月	31	12	1	18	83%	2	13	
2月	28	10	4	14	100%	0	14	
3月	31	11	0	20	60%	0	12	定期保守
計	365	122	25	218	58%	12	115.5	

Verio-B (利用件数：ヒト実験 93 件)

年 月	日数	休日	保守	使用 可能 日数	稼働率 (%)	使用日		備考
						所内	所外	
2024 年 4 月	30	9	15	6	17 %	1	0	
5 月	31	10	0	21	29 %	5	1	定期保守
6 月	30	10	0	20	30 %	1	5	
7 月	31	9	0	22	27 %	0	6	
8 月	31	10	0	21	45 %	3.5	6	
9 月	30	11	0	19	34 %	1	5.5	定期保守
10 月	31	9	1	21	24 %	0	5	
11 月	30	10	4	16	19 %	2	1	
12 月	31	11	0	20	40 %	1	7	
2025 年 1 月	31	12	2	17	65 %	4	7	定期保守
2 月	28	10	0	18	50 %	1	8	
3 月	31	11	1	19	47 %	1	8	液体ヘリウム充填
計	365	122	23	220	36 %	20.5	59.5	

7T-MRI (利用件数：ヒト実験 211 件, アニマル実験 47 件)

年 月	日数	休日	保守	使用 可能 日数	稼働率 (%)	使用日		備考
						所内	所外	
2024 年 4 月	30	9	3	18	33 %	0	6	真空引き
5 月	31	10	1	20	65 %	1	12	
6 月	30	10	0	20	35 %	1	6	定期保守
7 月	31	9	1	21	57 %	1	11	真空引き
8 月	31	10	0	21	55 %	0	11.5	定期保守
9 月	30	11	0	19	71 %	1	12.5	
10 月	31	9	2	20	90 %	1	17	
11 月	30	10	1	19	68 %	2	11	定期保守, 液体ヘリウム補充
12 月	31	11	1	19	74 %	0	14	
2025 年 1 月	31	12	1	18	78 %	1	13	
2 月	28	10	1	17	82 %	1	13	真空引き, 定期保守
3 月	31	11	2	18	94 %	0	17	
計	365	122	13	230	67 %	9	144	

* 使用日数は装置を実験計測に使用した日数であり、保守作業などの使用は含んでいない。

* 稼働率 = 使用日数/(日数-(休日数+保守日数))×100

* 使用日は土日を含む (0.5)。

(2) 電子顕微鏡室 (生理研・基生研共通施設)

石原博美, 山口 登

【概要】

電子顕微鏡室では、技術課職員による保守作業やメーカーによる修理対応により、現在はほとんどの機器が順調に稼働している。特に、2台ある Zeiss 製の3次元再構築型走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) は、経年劣化が原因と考えられる故障が頻発しているが、その都度修理をしながら運用している。研究の停滞を避けるために、2021年度末に山手地区2号館1階電顕室スペースに導入された3台目の SBF-SEM 装置 (日本電子製 IT800) は、一部の不具合に対するメーカーによる調整を行いながら試験的な運用を続けてきたが、2024年度内に問題の解消の目途が立ち、次年度からは本格的な運用を開始する予定である。

透過型電子顕微鏡に関しては、これまで主力機として利用されてきた電子顕微鏡 (日本電子製 JEM1010) のメーカーによる保守契約が打ち切れ、今後の故障対応が難しくなるため、新しく電子顕微鏡室に移管された電子顕微鏡 (日立製 HT7700) を後継機とし、2021年度より保守契約を継続している。ただし、HT7700についても、導入から14年が経過しており、10年~15年で劣化が考えられる部

品については交換の必要がある。予算の都合により、今年度は納期まで時間がかかる部品や緊急性の高い部品について優先的に交換を行った。一方、現状では透過型電子顕微鏡の利用者のほとんどが JEM1010 を使用しており、HT7700 への利用者の移行が課題となっている。

走査型電子顕微鏡 (Zeiss 製 Normal-SEM) については、昨年度、故障していた反射電子検出器の交換を行い、以前より利用希望のあった Atlas5 を用いた連続切片の観察が可能となったことから、利用がかなり増えた。また、この装置については、長期に亘る連続切片の観察の利用希望が所外からあったため、Atlas5 による遠隔操作システムを導入した。また新たに大容量のデータ保存用 NAS も設置した。

電子顕微鏡室の利用状況としては、SBF-SEM においては、前年同様、計画共同研究、バイオイメージング支援で多く利用された。また、それ以外の機器についても利用があり、特に、透過型電子顕微鏡については多数の利用申請があった。

2024年度 電子顕微鏡室 利用登録人数

生理学研究所					
細胞構造研究部門	3名	心循環シグナル研究部門	2名	生体分子構造研究部門	3名
超微形態研究部門	1名	電子顕微鏡室	2名	電子顕微鏡室 (窪田 G)	7名
基礎生物学研究所					
環境光生物学研究部門	7名	進化ゲノミクス研究室	2名	進化発生研究部門	1名
共生システム研究部門	1名	再生生物学研究室	1名		
所外					
弘前大学	2名	獨協医科大学	1名	群馬大学	1名
東京大学	1名	国立遺伝学研究所	1名	名古屋大学	1名
名古屋市立大学	1名	藤田医科大学	1名	京都大学	1名

(3) 機器研究試作室 (生理研・基生研共通施設)

佐藤茂基, 佐治俊幸

【概要】

機器研究試作室は多種多様な医学・生物学用実験機器の開発と改良、それに関わる技術指導、技術相談を室の役割とし、生理研・基生研の共通施設として運営されている。

今年度で佐治技術支援員が定年を迎えるため、引継ぎとして佐藤技術職員が後任として着任した。

新しい研究には新しい研究機器を作るという『ものづ

くり』が希薄になっている状況下、一方では、研究の多様化は常に新たな役割の模索が迫られている。そうした認識のもと、『ものづくり』能力の重要性の理解と機械工作ニーズの新たな発掘と展開を目指すために、2000年度から、医学・生物学の実験研究に使用される実験装置や器具を題材にして、機械工作の基礎的知識を実習主体で行う機械工作基礎講座を開講している。また、生理科

学実験技術トレーニングコースの受講者は1名を受け入れた。

機器研究試作室の使用機器は設置後40年近くの経過があり、使用頻度が低いとはいえ、故障の発生頻度が増している。修理に必要な予算の計上の必要性を感じた。

なお、機器研究試作室の今年度の利用状況は、以下の通りである。

2024年度 機器研究試作室 利用報告

機器研究試作室 部門別のべ利用状況

生理研							
認知行動発達機構	81	動物センター	5	生体分子構造	5	多細胞回路動態	2
技術課	1	生体機能情報解析室	1	感覚認知情報	1	電子顕微鏡室	1
基生研							
進化発生	5	神経行動	4	植物環境応答	4	バイオイメージング	1
R I 実験センター	1						

機器研究試作室 利用人数表

月	生理研		基生研		合計	
	利用人数	利用時間(h)	利用人数	利用時間 (h)	利用人数	利用時間 (h)
4	9	15	0	0	9	15
5	22	54	1	5	23	59
6	4	6	3	8	7	14
7	8	18	3	9	11	27
8	4	4	0	0	4	4
9	4	11	0	0	4	11
10	7	15	4	4	11	19
11	7	13	1	1	8	14
12	14	35	0	0	14	35
1	8	21	0	0	8	21
2	5	11	1	5	6	16
3	5	5	2	7	7	12
合計	97	208	15	39	112	247
前年度実績	79	157	2	2	81	159

機器研究試作室 依頼製作品例

機械工作	ジーンガンの先端ノズル	マウス頭部固定器	マウス頭部固定器具とその固定器
レーザー加工	MRI 内対応 足首運動器	ディッシュへの穴あけ	ハエ行動実験用ケース

② 情報処理・発信センター

(1) ネットワーク管理室

村田安永, 稲垣茉莉子, 藤田昇吾

【概要】

生理学研究所における当施設の利用形態は、生体情報解析システム(後述)、情報サービス(e-mail, WWW 等)、プログラム開発などに分類することができる。また、これらを円滑に運用して行くためには、所内 LAN の管理、整備や情報セキュリティの確保も重要である。このような現状をふまえたうえで、岡崎情報ネットワーク管理室(当室の技術職員 1 名が併任)や機構 CSIRT(当室の技術職員 2 名が併任)とも連携しながら、施設整備を進めている。

生体情報解析システムは、数値計算、データ解析、可視化、数式処理、統計解析、電子回路設計などの多くのネットワークライセンス用アプリケーションを備えている。これらのアプリケーションは、ネットワーク認証により各部門施設の PC 上で利用可能である。登録者は 68 名で、研究推進のために活用されている。

岡崎情報ネットワークは、MAC アドレス認証の動的

VLAN 機能を有する 1000BASE-T ネットワークの提供を基とし、利便性の向上と情報セキュリティの確保を両立している。また、同様の認証機能、あるいは Web 認証機能を持つ無線 LAN、並びに eduroam は、構内全域で利用可能である。クラウドサービスとしては、Google Workspace と Microsoft 365(旧称 Office 365)の 2 種類を導入しており、同一の認証基盤にて全職員が利用できるように運用している。

情報セキュリティインシデントは、今年度も自然科学研究機構内外で発生している。これに対応するため機構 CSIRT が組織されており、発生予防、対策、監視等を行うと共に、発生時及び発生後の対応を行っている。

生理学研究所のネットワーク利用状況は、メール登録者が 329 名。WWW 登録者が 88 名。LAN の端末数が 2,029 台。WWW は 6,600 IP/日の端末から 25,000 ページ/日の閲覧があった。

③ 岡崎共通研究施設

(1) 動物資源共同利用研究センター

廣江 猛, 窪田美津子, 神谷絵美, 山中 緑, 高橋伸明, 稲橋宏樹

【概要】

動物資源共同利用研究センターは明大寺地区・山手地区に設置されており、明大寺地区は動物棟 1・2 に分かれる。動物棟 1 では主に SPF 齧歯類を、動物棟 2 ではサル、ウサギ類を、山手地区では主に SPF 齧歯類を飼育している。

動物棟 1 では夏季に加湿ができないこと、AHU-1 排気ファンのインバータが故障したことについて修繕を検討した。高圧蒸気滅菌機、ケージ洗浄機で蒸気漏れが発生し、修理を行った。

動物棟 2 は竣工から 31 年が経過し、空調機器類の経年劣化による不具合を修繕しながら運用していたが、12 月に改修に関する概算要求が認められたため、館内レイアウトの作成、必要機器の検討を行い、改修プランの作成を進めた。また、棟内の物品や動物の移動先を確保し、物品の移設や廃棄準備を進めた。

山手地区の施設は竣工から 23 年が経過し、空調機用

熱源機器類の老朽化により、夏季には飼育室の湿度を適正範囲内で維持することが難しくなっている。高圧蒸気滅菌機においても蒸気漏れが頻発し、部品交換をしながら運用している。居室、実験室の天井埋め込み型の空調機では漏水が起きており、特に、実験動物の飼育環境に影響のある空調機器類の早期の更新が望まれる。山手 1 号館 A 棟東で既存の RI 施設からオープンミックスラボ(OML)施設への大規模改修工事があり、騒音と振動が発生したため、職員に耳栓を配布する等の対応を行った。

技術職員は、施設の運用・管理、動物の管理、マウス初期胚操作、齧歯類の検疫・微生物検査、サル類の検疫・定期健康診断などに従事している。

マウスの初期胚操作では、受精卵凍結保存 5 件、クリーニング後の個体化および受精卵凍結保存 4 件、凍結受精卵の融解・移植 17 件を実施した。齧歯類の微生物検査では、マウス 221 件、ラット 22 件の自家検査を実施し

た。また、外部施設からのマウス導入にあたり、受精卵からの個体化に際する里親の検査を 22 件、個体導入の際の検疫用動物の検査を 2 件実施した。サル類では、ニホンザル 37 頭の検疫を行い導入した。また、ニホンザル

45 頭およびミドリザル 3 頭の定期検診と、ニホンザルの体調不良による検査を 1 件行った。マーモセットの他施設への搬出前検査を 10 件行った。

陸生動物部門別・動物種別搬入数 (2024 年度)

部門	動物種	明大寺地区						山手地区			
		マウス	ラット	ハムスター	モルモット	ウサギ	マーモセット	サル	マウス	ラット	ハムスター
神経機能素子											
時系列細胞現象解析室		2						40	26		
多階層生理機能解析室		58									
認知行動発達							7				
電子顕微鏡室								12			
生体恒常性発達		443									
多光子顕微鏡室		125									
動物資源共同利用研究センター		247						134	31		
視覚情報処理		269	8					6			
遺伝子改変動物作製室								345	92		
心循環ダイナミズム		26						208	33		
細胞構造		12						29			
バイオフィotonクス		47						141			
多細胞回路動態		1,193									
分子神経免疫		771									
ウィルスベクター開発室		16									
多感覚統合システム							6				
NBR							24				
合計		3,209	8				37	915	182		0

【 研 究 発 表 】

- a. 発表論文
- b. 学会発表

a. 発表論文

[目 次]

神経機能素子研究部門.....	72
生体分子構造研究部門.....	72
神経発達・再生機構研究部門.....	73
細胞構造研究部門.....	73
心循環シグナル研究部門.....	74
分子神経免疫研究部門.....	75
超微形態研究部門(大野伸彦客員教授).....	76
生体恒常性発達研究部門.....	76
視覚情報処理研究部門.....	77
バイオフォトニクス研究部門.....	77
多細胞回路動態研究部門.....	78
認知行動発達機構研究部門.....	79
神経ダイナミクス研究部門.....	79
感覚認知情報研究部門.....	80
多感覚統合システム研究部門.....	80
多光子顕微鏡室.....	80
電子顕微鏡室.....	80
生体機能情報解析室.....	81
ウィルスベクター開発室.....	82
遺伝子改変動物作製室.....	83
多階層生理機能解析室.....	83
感覚生理解析室.....	84
動物資源共同利用研究センター.....	84
深田正紀 研究グループ.....	84
富永真琴 研究グループ.....	85
その他.....	85

発 表 論 文

《神経機能素子研究部門》

- 1) 英文原著論文
1. Liu C, Chen IS, Barri M, Murrell-Lagnado R, Kubo Y (2024) Structural determinants of M2R involved in inhibition by Sigma-1R. *J Biol Chem* 300(12): 108006. doi: 10.1016/j.jbc.2024.108006.
 2. Liu C, Chen IS, Tateyama M, Kubo Y (2024) Structural determinants of the direct inhibition of GIRK channels by Sigma-1 receptor antagonist. *J Biol Chem* 300(5):107219. doi: 10.1016/j.jbc.2024.107219.

《生体分子構造研究部門》

- 1) 英文原著論文
1. Maity B, Kameyama S, Tian J, Pham TT, Abe S, Chatani E, Murata K, Ueno T (2024) Fusion of amyloid beta with ferritin yields an isolated oligomeric beta-sheet-rich aggregate inside the ferritin cage. *Biomater Sci* 12(9): 2408-2417. doi: 10.1039/d4bm00173g.
 2. Waschestjuk D, Murata K, Takemura M (2024) Complete genome sequence of Tornadovirus japonicus, a relative of Pacmanvirus, isolated from the Tamagawa River in Japan. *Microbiol Resour Announc* 13(7): e0026524. doi: 10.1128/mra.00265-24.
 3. Lin SSY, Kato T, Namba K, Hosogi N, Song C, Murata K, Yen CH, Hsu TL, Wong CH, Wu YM, Tu IP, Chang WH (2024) Use of phase plate cryo-EM reveals conformation diversity of therapeutic IgG with 50 kDa Fab fragment resolved below 6Å. *Sci Rep* 14: 14079. doi: 10.1038/s41598-024-62045-8.
 4. Watanabe R, Song C, Takemura T, Murata K (2024) Subnanometer structure of medusavirus capsid during maturation using cryo-electron microscopy. *J Virol* 98(9): e0043624. doi: 10.1128/jvi.00436-24.
 5. Sugiyama H, Watanabe K, Song C, Murata K, Segawa Y (2024) Structure Determination of Tweezer-shaped π -Extended Tetraphenylenes without Recrystallization by Microcrystal Electron Diffraction. *Chemical Letters* 53: upae192. doi: 10.1093/chemle/upae192.
 6. Oda H, Nishiguchi S, Song C, Murata K, Uchihashi T, Suzuki Y (2024) Nanoscale visualization of Drosophila E-cadherin ectodomain fragments and their interactions using DNA origami nanoblocks. *J Mol Biol* 437(2): 168875. doi: 10.1016/j.jmb.2024.168875.
- 2) 英文総説
1. Chen L, Fukata Y, Murata K (2024) In situ cryo-electron tomography: a new method to elucidate cytoplasmic zoning at the molecular level. *J Biochem* 175(2): 187-193. doi:10.1093/jb/mvad102.
- 3) 研究関係著作
1. レイモンド・バートンスミス, 村田和義 (2024) 「腸球菌 V 型 ATP アーゼ反応過程の構造解析」, 生化学, 第 96 巻 第 1 号, pp.28-35 日本生化学会
 2. 村田和義 (2024) 「クライオ電子顕微鏡による創薬を目指したタンパク質の構造解析」, 岡崎医報, 第 395 号第 96 巻第 1 号, pp. 12-15 岡崎医師会

《神経発達・再生機構研究部門》

1) 英文原著論文

1. Nakajima C, Sawada M, Umeda E, Takagi T, Nakashima N, Kuboyama K, Kaneko N, Yamamoto S, Nakamura H, Shimada N, Nakamura K, Matsuo K, Uesugi S, Vepřek N, Küllmer F, Nasufović V, Uchiyama H, Nakada M, Otsuka Y, Ito Y, Herranz-Pérez V, García-Verdugo JM, Ohno N, Arndt H, Trauner D, Tabata Y, Igarashi M, Sawamoto K (2024) Identification of the growth cone as a probe and driver of neuronal migration in the injured brain. *Nat Commun* 15(1): 1877, doi: 10.1038/s41467-024-45825-8.
2. Matsumoto M, Matsushita K, Hane M, Wen C, Kurematsu C, Ota H, Nguyen HB, Thai TQ, Herranz-Pérez V, Sawada M, Fujimoto K, García-Verdugo JM, Kimura KD, Seki T, Sato C, Ohno N, Sawamoto K (2024) Neuraminidase inhibition promotes the collective migration of neurons and recovery of brain function. *EMBO Mol Med* 16: 1228-1253, doi: 10.1038/s44321-024-00073-7.
3. Ogino T, Saito A, Sawada M, Takemura S, Nagase J, Kawase H, Inada H, Herranz-Pérez V, Mukoyama Y, Ema M, García-Verdugo JM, Nabekura J, Sawamoto K (2024) Neuronal migration depends on blood flow in the

adult brain. *eLife* 99502.1, doi: 10.7554/eLife.99502.1.

4. Ogino T, Agetsuma M, Sawada M, Inada H, Nabekura J, Sawamoto K (2024) Astrocytic activation increases blood flow in the adult olfactory bulb. *Molecular Brain* 17(1):52, doi: 10.1186/s13041-024-01126-1.
 5. Miyamoto T, Kuboyama K, Honda M, Ohkawa Y, Oki S, Sawamoto K (2025) High spatial resolution gene expression profiling and characterization of neuroblasts migrating in the peri-injured cortex using photo-isolation chemistry. *Front Neurosci* 18:1504047, doi: 10.3389/fnins.2024.1504047.
 6. Kawase K, Nakamura Y, Wolbeck L, Takemura S, Zaito K, Ando T, Jinnou H, Sawada M, Nakajima C, Rydbirk R, Gokenya S, Ito A, Fujiyama H, Saito A, Iguchi A, Kratimenos P, Ishibashi N, Gallo V, Iwata O, Saitoh S, Khodosevich K, Sawamoto K (2025) Significance of birth in the maintenance of quiescent neural stem cells. *Science Advances* 11(4): eadn6377, doi: 10.1126/sciadv.adn6377.
- 2) 研究関係著作
1. 松本真実, 澤本和延 (2024) SBF-SEM による生後脳内を移動する新生ニューロンの微細形態解析. *生体の科学 [増大特集] 学術研究支援の最先端* 75(5):404-405.

《細胞構造研究部門》

1) 英文原著論文

1. Nguyen TP, Otani T, Tsutsumi M, Kinoshita N, Fujiwara S, Nemoto T, Fujimori T, Furuse M (2024) Tight junction membrane proteins regulate the mechanical resistance of the apical junctional complex. *J Cell Biol* 223 (5): e202307104, doi: 10.1083/jcb.202307104.
2. Higashi AY, Saito AC, Higashi T, Furuse K, Furuse M, Chiba J, Kazama JJ (2024) Bicellular Localization of Tricellular Junctional Protein Angulin-3/ILDR2 Allows Detection of Podocyte Injury. *Am J Pathol* 194(5):673-683, doi: 10.1016/j.ajpath.2024.01.008.
3. Deguchi E, Lin S, Hirayama D, Matsuda K, Tanave A,

Sumiyama K, Tsukiji S, Otani T, Furuse M, Sorkin A, Matsuda M, Terai K (2024) Low-affinity ligands of the epidermal growth factor receptor are long-range signal transmitters in collective cell migration of epithelial cells. *Cell Rep* 43(11):114986, doi: 10.1016/j.celrep.2024.114986.

4. Muto S, Moriwaki K, Nagata D, Furuse M (2024) Axial heterogeneity of superficial proximal tubule paracellular transport in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 327(6):F1067-F1078, doi: 10.1152/ajprenal.00187.2024.
5. Alija Ç, Knobe L, Pouyiourou I, Furuse M, Rosenthal R, Günzel D. (2024) Integrating Continuous Transepithelial

- Flux Measurements into an Ussing Chamber Set-Up. *Int J Mol Sci.* 25(4):2252. doi: 10.3390/ijms25042252.
- 2) 英文総説
1. Citi S, Fromm M, Furuse M, González-Mariscal L, Nusrat A, Tsukita A, Turner JR (2024) A short guide to

the tight junction. *J Cell Sci* 137(9):jcs261776. doi: 10.1242/jcs.261776.

- 3) 研究関係著作
1. 古瀬幹夫 (2024) クローデインの生理機能. *癌と化学療法* 51 (11) 1095-1099.

《心循環シグナル研究部門》

- 1) 英文原著論文
1. Nishimura A, Zhou L, Kato Y, Mi X, Ito T, Ibuki Y, Kanda Y, Nishida M (2024) Supersulfide prevents cigarette smoke extract-induced mitochondria hyperfission and cardiomyocyte early senescence by inhibiting Drp1-filamin complex formation., *J Pharmacol Sci* 154: 127-135. doi: 10.1016/j.jphs.2023.12.008
2. Nishiyama K, Kato Y, Nishimura A, Mi X, Nagata R, Mori Y, Azuma YT, Nishida M (2024) Pharmacological Activation of TRPC6 Channel Prevents Colitis Progression. *Int J Mol Sci* 25: 2401. doi: 10.3390/ijms25042401
3. Cui Q, Shieh M, Pan TW, Nishimura A, Matsunaga T, Kelly SS, Xu S, Jung M, Ogata S, Morita M, Yoshitake J, Chen X, Robinson JR, Qian WJ, Nishida M, Akaike T, Xian M (2024) 2H-Thiopyran-2-thione sulfone, a compound for converting H₂S to HSOH/H₂S₂ and increasing intracellular sulfane sulfur levels., *Nat Commun* 15: 2453. doi: 10.1038/s41467-024-46652-7
4. Yamada S, Hashita T, Yanagida S, Sato H, Yasuhiko Y, Okabe K, Noda T, Nishida M, Matsunaga T, Kanda Y (2024) SARS-CoV-2 causes dysfunction in human iPSC-derived brain microvascular endothelial cells potentially by modulating the Wnt signaling pathway. *Fluids Barriers CNS* 21:32. doi: 10.1186/s12987-024-00533-9.
5. Aoki H, Shinkai Y, Akiyama M, Yamazaki S, Nishida M, Kumagai Y (2024) Extracellularly secreted cysteine derived from cystine regulates oxidative and electrophilic stress in HepG2 cells. *Free Radic Res.* 11: 1-10. doi: 10.1080/10715762.2024.2350524.
6. Ariyoshi K, Nishiyama K, Kato Y, Mi X, Ito T, Azuma YT, Nishimura A, Nishida M (2024) Inhibition of Drp1-Filamin Protein Complex Prevents Hepatic Lipid

- Droplet Accumulation by Increasing Mitochondria-Lipid Droplet Contact. *Int J Mol Sci* 25:5446. doi: 10.3390/ijms25105446
7. Zhou L, Nishimura A, Umezawa K, Kato Y, Mi X, Ito T, Urano Y, Akaike T, Nishida M (2024) Supersulfide catabolism participates in maladaptive remodeling of cardiac cells., *J Pharmacol Sci* 155:121-130. doi: 10.1016/j.jphs.2024.05.002
8. Kato Y, Ariyoshi K, Nohara Y, Matsunaga N, Shimauchi T, Shindo N, Nishimura A, Mi X, Kim SG, Ide T, Kawanishi E, Ojida A, Nakashima N, Mori Y, Nishida M (2024) Inhibition of dynamin-related protein 1-filamin interaction improves systemic glucose metabolism. *Br J Pharmacol* 181:4328-4347. doi: 10.1111/bph.16487
9. Kondo M, Nakamura Y, Kato Y, Nishimura A, Fukata M, Moriyama S, Ito T, Umezawa K, Urano Y, Akaike T, Akashi K, Kanda Y, Nishida M (2024) Inorganic sulfides prevent osimertinib-induced mitochondrial dysfunction in human iPSC cell-derived cardiomyocytes. *J Pharmacol Sci* 156:69-76. doi: 10.1016/j.jphs.2024.07.007
10. Atef Y, Ito T, Masuda A, Kato Y, Nishimura A, Kanda Y, Kunisawa J, Kusakabe T, Nishida M (2024) Diabetic Mice Spleen Vulnerability Contributes to Decreased Persistence of Antibody Production after SARS-CoV-2 Vaccine. *Int J Mol Sci* 25:10379. doi: 10.3390/ijms251910379
11. Nishimura A, Tanaka T, Shimoda K, Ida T, Sasaki S, Umezawa K, Imamura H, Urano Y, Ichinose F, Kaneko T, Akaike T, Nishida M (2024) Non-thermal atmospheric pressure plasma-irradiated cysteine protects cardiac ischemia/reperfusion injury by preserving supersulfides. *Redox Biol* 79:103445. doi: 10.1016/j.redox.2024.103445.

2) 和文原著論文 (査読あるもの)

1. 古本裕香, 加藤百合, 西田基宏 「TRPC6 チャネルによる亜鉛イオン動員がもたらす心筋収縮力の増強メカニズム」 生体の科学 75(2), 107-111, 2024

3) 英文総説

1. Nishida M, Mi X, Ishii Y, Kato Y, Nishimura A (2024) Cardiac remodeling: novel pathophysiological mechanisms

and therapeutic strategies. *J Biochem* 176:255-262. doi: 10.1093/jb/mvae031

2. Nishimura A, Tang X, Zhou L, Ito T, Kato Y, Nishida M (2024) Sulfur metabolism as a new therapeutic target of heart failure. *J Pharmacol Sci* 155:75-83. doi: 10.1016/j.jphs.2024.04.005

《分子神経免疫研究部門》

1) 英文原著論文

1. Shiraiishi H, Egawa K, Murakami K, Nakajima M, Ueda Y, Nakakubo S, Narugami M, Kimura S, Goto T, Hiramatsu Y, Murakami M (2024) Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation therapy in patients with cognitively preserved structural focal epilepsy: A case series report. *Brain and Development* 46(1):49-56. doi: 10.1016/j.braindev.2023.08.007.
2. Naito S, Tanaka H, Jiang J-J, Tarumi M, Hashimoto A, Tanaka Y, Murakami K, Kubota S-I, Hojyo S, Hashimoto S, Murakami M (2024) DDX6 is involved in the pathogenesis of inflammatory diseases via NF-κB activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 703:149666. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.149666.
3. Maeda K, Ogawa T, Kayama T, Sasaki T, Tainaka K, Murakami M, Haseyama M (2024) Trial Analysis of Brain Activity Information for the Presymptomatic Disease Detection of Rheumatoid Arthritis. *Bioengineering (Basel)* 11(6):523. doi: 10.3390/bioengineering11060523.
4. Furukawa R, Kuwatani M, Jiang JJ, Tanaka Y, Hasebe R, Murakami K, Tanaka K, Ohki I, Takahashi I, Yamasaki T, Shinohara Y, Nozawa S, Hojyo S, Kubota S-I, Hashimoto S, Hirano S, Sakamoto N, Murakami M (2024) GGT1 is a SNP eQTL gene involved in STAT3 activation and associated with the development of Post-ERCP pancreatitis. *Scientific Reports* 4(1):12224. doi: 10.1038/s41598-024-60312-2.
5. Zloh M, Kutilek P, Hejda J, Fiserova I, Kubovciak J, Murakami M, Stofkova A (2024) Visual stimulation and

brain-derived neurotrophic factor (BDNF) have protective effects in experimental autoimmune uveoretinitis. *Life Sciences* 355:122996. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122996.

2) 英文総説

1. Tanaka Y, Ohki I, Murakami K, Ozawa S, Wang Y, Murakami M (2024) The Gateway Reflex Regulates Tissue-Specific Autoimmune Diseases. *Inflammation and Regeneration* 44(1):12. doi: 10.1186/s41232-024-00325-6.

3) 研究関係著作

1. 山崎剛士, 田中宏樹, 長谷部理絵, 北條慎太郎 (2024) 神経系と免疫の接点 第12回 ゲートウェイ反射による中枢炎症制御. *炎症と免疫*. 32 (2) 152-161.
2. 村上正晃, 北條慎太郎 (2024) 神経シグナルによる炎症性疾患の制御機構 *neurogenic inflammation* の制御. *実験医学*. 42 (16) 2466-2470. doi: 10.18958/7539-00001-001713-00.
3. 長谷部理絵, 村上薫, 田中宏樹, 山崎剛士, 村上正晃 (2024) ゲートウェイ反射による炎症誘導機構. *実験医学*. 42 (16) 2477-2484. doi: 10.18958/7539-00001-0001715-00.
4. 山崎剛士, Isaac M. Chiu (2024) 神経回路によるバリア恒常性 髄膜免疫における侵害受容体の役割. *実験医学*. 42 (16) 2485-2491. doi: 10.18958/7539-00001-0001716-00.
5. 村上薫, 北條慎太郎, 村上正晃 (2024) 脳における免疫情報の記憶とその人為的刺激による炎症性疾患の誘発機構. *実験医学*. 42 (16) 2492-2499. doi: 10.18958/7539-00001-0001717-00.

《超微形態研究部門》

1) 英文原著論文

1. Battulga B, Osanai Y, Yamazaki R, Shinohara Y, Ohno N (2025) Axonal selectivity of myelination by single oligodendrocytes established during development in mouse cerebellar white matter. *Glia* 73(4):873-886. doi: 10.1002/glia.24660.
2. Miyauchi A, Watanabe C, Yamada N, Jimbo EF, Kobayashi M, Ohishi N, Nagayoshi A, Aoki S, Kishita Y, Ohtake A, Ohno N, Takahashi M, Yamagata T, Osaka H (2024) Apomorphine is a potent inhibitor of ferroptosis independent of dopaminergic receptors. *Sci Rep* 14:4820. doi: 10.1038/s41598-024-55293-1.
3. Murase S, Mantani Y, Ohno N, Shimada A, Nakanishi S, Morishita R, Yokoyama T, Hoshi N (2024) Regional differences in the ultrastructure of mucosal macrophages in the rat large intestine. *Cell Tissue Res* 396:245-253. doi: 10.1007/s00441-024-03883-w.
4. Osanai Y, Xing YL, Mochizuki S, Kobayashi K, Homman-Ludiye J, Cooray A, Poh J, Inutsuka A, Ohno N, Merson TD (2024) 5' Transgenes drive leaky expression of 3' transgenes in Cre-inducible bi-cistronic vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev* 32:101288. doi: 10.1016/j.omtm.2024.101288.

2) 英文総説

1. Yamazaki R, Ohno N (2024) The Mouse Model of Internal Capsule Demyelination: A Novel Tool for

Investigating Motor Functional Changes Caused by Demyelination and for Evaluating Drugs That Promote Remyelination. *Acta Histochem Cytochem* 57:1-5. doi: 10.1267/ahc.24-00005.

2. Ohno N, Karube F, Fujiyama F (2024) Volume electron microscopy for genetically and molecularly defined neural circuits. *Neurosci Res* 22:S0168-0102(24)00074-9. doi: 10.1016/j.neures.2024.06.002.
3. Yamazaki R, Ohno N (2024) Myosin superfamily members during myelin formation and regeneration. *J Neurochem* 168:2264-2274. doi: 10.1111/jnc.16202.
4. Yamazaki R, Ohno N (2024) Neutral Red Labeling: A Novel Vital Staining Method for Investigating Central and Peripheral Nervous System Lesions. *Acta Histochem Cytochem* 57:131-135. doi: 10.1267/ahc.24-00038.
5. Abe M, Ohno N (2024) Recent advancement and human tissue applications of volume electron microscopy. *Microscopy (Oxf)* 18:dfae047. doi: 10.1093/jmicro/dfae047.

3) 研究関係著作

1. 大野伸彦 (2024) ABiS における電子顕微鏡支援の取り組み. *顕微鏡* 59:8-11. doi: 10.11410/kenbikyo.59.1_8.
2. 林 周一, 大野伸彦 (2024) 3D-CLEM による海馬シナプスの微細形態解析: 内在性組織ランドマークを用いた相関法. *顕微鏡* 59:105-109. doi.org/10.11410/kenbikyo.59.3_105.

《生体恒常性発達研究部門》

1) 英文原著論文

1. Saito K, Shigetomi E, Shinozaki Y, Kobayashi K, Parajuli B, Kubota Y, Sakai K, Miyakawa M, Horiuchi H, Nabekura J, Koizumi S (2024) Microglia sense astrocyte dysfunction and prevent disease progression in an Alexander disease model. *Brain* 147(2):698-716. doi: 10.1093/brain/awad358.

2) 英文総説

1. Eto K, Cheung DL, Nabekura J (2024) Sensory Processing of Cutaneous Temperature in the Peripheral and Central Nervous System. *Adv Exp Med Biol* 1461:127-137. doi: 10.1007/978-981-97-4584-5_9.

《視覚情報処理研究部門》

1) 英文原著論文

1. Sugimura T, Miyashita T, Yamamoto M, Kobayashi K, Yoshimura Y, Saito Y (2024) An Indirect Pathway from the Rat Interstitial Nucleus of Cajal to the Vestibulocerebellum Involved in Vertical Gaze Holding. *eNeuro* 11(11): ENEURO.0294-24.2024. doi: 10.1523/ENEURO.0294-24.2024.
2. Tomioka R, Shigematsu N, Miyashita T, Takahashi Y, Yamamoto M, Yoshimura Y, Kobayashi K, Yanagawa Y, Tamamaki N, Fukuda T, Song WJ (2024) The External Globus Pallidus as the Hub of the Auditory Cortico-Basal

Ganglia Loop, *eNeuro* 11(11): ENEURO.0161-24.2024. doi: 10.1523/ENEURO.0161-24.2024.

3. Yoneda T, Kameyama K, Gotou T, Terata K, Takagi M, Yoshimura Y, Sakimura K, Kano M, Hata Y. (2024) Layer specific regulation of critical period timing and maturation of mouse visual cortex by endocannabinoids. *iScience* 27(6):110145. doi: 10.1016/j.isci.2024.110145

2) 研究関係著作

1. 吉村由美子 (2024) 生理学用語ポケットブック, 感覚 (視覚) 日本生理学会 編

《バイオフィotonics研究部門》

1) 英文原著論文

1. Ataka M, Otomo K, Enoki R, Ishii H, Tsutsumi M, Kozawa Y, Sato S, Nemoto T (2024) Multibeam continuous axial scanning two-photon microscopy for in vivo volumetric imaging in mouse brain. *Biomed Opt Express* 15: 1089–1101. doi: 10.1364/BOE.514826.
2. Kume D, Kozawa Y, Kawakami R, Ishii H, Watakabe Y, Uesugi Y, Imamura T, Nemoto T, Sato S (2024) Graded arc beam in light needle microscopy for axially resolved, rapid volumetric imaging without nonlinear processes. *Opt Express* 32:7289–7306. doi: 10.1364/OE.516437.
3. Prince MNH, Garcia B, Henn C, Yi Y, Susaki EA, Watakabe Y, Nemoto T, Lidke KA, Zhao H (2024) Salinas I, Liu S, Chakraborty T. Signal improved ultra-fast light-sheet microscope (SIFT) for large tissue imaging. *Commun Eng* 3:59. doi: 10.1038/s44172-024-00205-4.
4. Takahashi T, Zhang H, Agetsuma M, Nabekura J, Otomo K, Okamura Y, Nemoto T (2024) Large-scale cranial window for in vivo mouse brain imaging utilizing fluoropolymer nanosheet and light-curable resin. *Commun Biol* 7:232. doi: 10.1038/s42003-024-05865-8.
5. Otomo K, Omura T, Nozawa Y, Edwards SJ, Sato Y, Saito Y, Yagishita S, Uchida H, Watakabe Y, Naitou K, Yanai R, Sahara N, Takagi S, Katayama R, Iwata Y,

Shiokawa T, Hayakawa Y, Otsuka K, Watanabe Takano H, Haneda Y, Fukuhara S, Fujiwara M, Nii T, Meno C, Takeshita N, Yashiro K, Rosales Rocabado JM, Kaku M, Yamada T, Oishi Y, Koike H, Cheng Y, Sekine K, Koga J, Sugiyama K, Kimura K, Karube F, Kim H, Manabe I, Nemoto T, Tainaka K, Hamada A, Brismar H, Susaki EA (2024) descSPIM: an affordable and easy-to-build light-sheet microscope optimized for tissue clearing techniques. *Nat Commun* 15:4941. doi: 10.1038/s41467-024-49131-1.

6. Ohno Y, Takahashi A, Tsutsumi M, Kubota A, Iguchi A, Iijima M, Mizusawa N, Nakamura T, Suzuki A, Suzuki M, Yasumoto J, Watabe S, Sakai K, Nemoto T, Yasumoto K (2024) Live imaging of center of calcification formation during septum development in primary polyps of *Acropora digitifera*. *Front Mar Sci* 11:1406446. doi: 10.3389/fmars.2024.1406446.
7. Koike S, Tachikawa M, Tsutsumi M, Okada T, Nemoto T, Keino-Masu K, Masu M (2024) Actin dynamics switches two distinct modes of endosomal fusion in yolk sac visceral endoderm cells. *eLife* 13:e95999. doi: 10.7554/eLife.95999.
8. Shimizu R, Sakamoto J, Adhitama N, Fujikawa M, Religia P, Kamei Y, Watanabe H, Kato Y (2024)

- Spatiotemporal control of transgene expression using an infrared laser in the crustacean *Daphnia magna*. *Sci Rep* 14(1):25696. doi: 10.1038/s41598-024-77458-8.
9. Izumi M, Nakamura S, Otomo K, Ishida H, Hidema J, Nemoto T, Hagihara S (2024) Autophagosome development and chloroplast segmentation occur synchronously for piecemeal degradation of chloroplasts. *eLife* 13:e93232. doi: 10.7554/eLife.93232.
 10. Yoneda N, Sakamoto J, Tomoi T, Nemoto T, Tamada Y, Matoba O. (2024) Transport-of-intensity phase imaging using commercially available confocal microscope. *J Biomed Opt* 29:116002. doi: 10.1117/1.JBO.29.11.116002.
 11. Wada Y, Jang K, Ishii H, Watakabe Y, Tsutsumi M, Sako M, Takehara T, Suzuki T, Tsujino H, Tsutsumi Y, Nemoto T, Arisawa M (2024) Absorption, fluorescence, and two-photon excitation ability of 5-o-Tolyl-11 (or 13)-o-tolylisindolo[2,1-a]quinolines prepared by ring-closing metathesis and [2+3] cycloaddition. *Chem Asian J*. doi: 10.1002/asia.202401073.
- 2) 研究関係著作
 1. Tsutsumi M, Yamaguchi K, Nemoto T (2024) 4D evaluation approach for cell signaling activity in multicellular tumor spheroids. In: Kasai H, Uji-i H, Hofkens J, eds. *Nanomedicines for Effective Cancer Therapy* (Springer) 293-307. doi: 10.1007/978-981-97-5288-1.
 2. Murata T, Tsutsumi M, Otomo K, Nemoto T (2024) Cell division imaging of tobacco BY-2 cells in a 3D volume by two-photon spinning-disk confocal microscopy. In: Kiyomitsu T, ed. *Methods in Molecular Biology: The Mitotic Spindle*. Vol. 7651. Chapter 3. Springer:37-50. doi: 10.1007/978-1-0716-4224-5.
 3. 大友康平, 高橋泰伽, 石井宏和, 根本知己, 洲崎悦生 (2024) 「生体 3D イメージングを実現する蛍光顕微鏡技術—より広く, 深く, 精密に」(AI で識別してオミクスで理解する生体イメージング (菊田順一編)), *実験医学* 42(12): 2961-2967.
 - 3) その他
 1. 榎木亮介, カルシウム濃度の変化から「体内時計」と「冬眠」のメカニズムの解明に挑む, *HORIBA インタビュー研究紹介*
<https://www.horiba.com/jpn/company/about-horiba/three-business-fields/circadian-rhythm-hibernation>

《多細胞回路動態研究部門》

- 1) 英文原著論文
 1. Oishi R, Takeda I, Ode Y, Okada Y, Kato D, Nakashima H, Imagama S, Wake H (2024) Neuromodulation with transcranial direct current stimulation contributes to motor function recovery via microglia in spinal cord injury. *Scientific Reports* 14:18031. doi: 10.1038/s41598-024-69127-7.
 2. XT Pham, Abe Y, Mukai Y, Ono D, Tanaka KF, Ohmura Y, Wake H, Yamanaka A (2024) Glutamatergic signaling from melanin-concentrating hormone-producing neurons: A requirement for memory regulation, but not for metabolism control. *PNAS Nexus* 3(7): 275. doi: 10.1093/pnasnexus/pgae275.
 3. Murayama F, Asai H, Patra AK, Wake H, Miyata T, Hattori Y (2024) A novel preparation for histological analyses of intraventricular macrophages in the embryonic brain. *Dev Growth Differ* 66(5):329-337. doi: 10.1111/dgd.12935.
 4. Ohba A & Yamaguchi H (2024) The art of chilling out: How neurons regulate torpor. *Bioessays* Nov 26. doi: 10.1002/bies.202400190.
- 2) 研究関係著作
 1. 竹田育子, 和氣弘明. ミクログリアの多面的作用 *臨床精神医学* 53(4)
 2. 齋藤祐太郎, 和氣弘明. 生体イメージングで解明するグリア細胞の生理機能と神経疾患の病態への関与 *脳神経内科* 101(1)

《認知行動発達機構研究部門》

1) 英文原著論文

1. Ninomiya T, Isoda M (2024) Dynamic spatial representation of self and others' actions in the macaque frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 121(31): 2403445121. doi: 10.1073/pnas.2403445121.
2. Dewa K, Arimura N, Kakegawa W, Itoh M, Adachi T, Miyashita S, Inoue YU, Hizawa K, Hori K, Honjo Y, Yagishita H, Taya S, Miyazaki T, Usui C, Tatsumoto S, Tsuzuki A, Uetake H, Sakai K, Yamakawa K, Sasaki T, Nagai J, Kawaguchi Y, Sone M, Inoue T, Go Y, Ichinohe N, Kaibuchi K, Watanabe M, Koizumi S, Yuzaki M, Hoshino M (2024) Neuronal DSCAM regulates the perisynaptic localization of GLAST in Bergmann glia for functional synapse formation. *Nat Commun.* 15(1): 458. doi: 10.1038/s41467-023-44579-z.
3. Toji N, Sawai A, Wang H, Ji Y, Sugioka R, Go Y, Wada K (2024) A predisposed motor bias shapes individuality in vocal learning. *Proc Natl Acad Sci USA* 121(3): e2308837121. doi: 10.1073/pnas.2308837121.
4. Yagishita H, Go Y, Okamoto K, Arimura N, Ikegaya Y, Sasaki T (2024) A method to analyze gene expression profiles from hippocampal neurons electrophysiologically recorded in vivo. *Front Neurosci* 18: 1360432. doi: 10.3389/fnins.2024.1360432.
5. Shibata Y, Toji N, Wang H, Go Y, Wada K (2024) Expansion of learning capacity elicited by interspecific

hybridization. *Science Advances* 10(25): eadn3409. doi: 10.1126/sciadv.adn3409.

6. Yamaguchi M, Nakao S, Arima M, Little K, Singh A, Wada I, Kaizu Y, Zandi S, Garweg JG, Matoba T, Shiraishi W, Yamasaki R, Shibata K, Go Y, Ishibashi T, Uemura A, Stitt AW, Sonoda KH (2024) Heterotypic macrophages/microglia differentially contribute to retinal ischaemia and neovascularisation. *Diabetologia* 67(10): 2329-2345. doi: 10.1007/s00125-024-06215-3.
7. Shimaoka K, Hori K, Miyashita S, Inoue YU, Tabe N, Sakamoto A, Hasegawa I, Nishitani K, Yamashiro K, Egusa SF, Tatsumoto S, Go Y, Abe M, Sakimura K, Inoue T, Imamura T, Hoshino M. (2025) The microcephaly-associated transcriptional regulator AUTS2 cooperates with Polycomb complex PRC2 to produce upper-layer neurons in mice. *EMBO Journal* 44(5): 1354-1378. doi: 10.1038/s44318-024-00343-7.

2) 研究関係著作

1. 戸松彩花 (2024) 生理学用語ハンドブック
2. 岡勇輝, 磯田昌岐 (2025) 自己と他者の同一化と区別を可能とする感覚運動制御機構. 生体の科学 2025年02月号.Vol.76 No.1

3) その他

1. 戸松彩花 (2024) 上肢の感覚は、運動場面に応じて取捨選択される—脊髄シナプス前抑制の機能—*神経科学ニュース*. FY2024 No.1 Apr 10: 238 31-32.

《神経ダイナミクス研究部門》

1) 英文原著論文

1. Kayama T, Tamura T, Tuo X, Tsutsui K, Kitajo K, Sasaki T (2024) Transformer-based classification of visceral pain-related local field potential patterns in the brain. *Scientific Reports* 14: 24372. doi: 10.1038/s41598-024-75616-6.

2. Goto Y, Kitajo K (2024) Selective consistency of recurrent neural networks induced by plasticity as a mechanism of unsupervised perceptual learning. *PLOS Computational Biology*. doi: org/10.1371/journal.pcbi.1012378

《感覚認知情報研究部門》

1) 英文原著論文

1. Uesaki M, Furlan M, Smith AT, Takemura H (2024) White matter tracts adjacent to the human cingulate sulcus visual area (CSv). PLoS ONE 19, e0300575. doi: 10.1371/journal.pone.0300575.
2. Takemura H, Kaneko T, Sherwood CC, Johnson GA, Axer M, Hecht EE, Ye F Q, Leopold DA (2024) A prominent vertical occipital white matter fasciculus unique to primate brains. Current Biology 34: 3632-3643. doi: 10.1016/j.cub.2024.06.034.
3. Luo J, Yokoi I, Dumoulin SO, Takemura H (2024) Bistable perception of symbolic numbers. Journal of

Vision 24: 12. doi: 10.1167/jov.24.9.12.

4. Nakayama R, Uetsuki M, Maruya K, Takemura H (2024) Evaluating correlations between reading ability and psychophysical measurements of dynamic visual information processing in Japanese adults. Scientific Reports: 14: 29546. doi: 10.1038/s41598-024-80172-0.

2) 英文総説

1. Takemura H, Kruper JA, Miyata T, Rokem A (2024) Tractometry of the human visual white matter pathways in health and disease. Magnetic Resonance in Medical Sciences 23:316-340. doi: 10.2463/mrms.rev.2024-0007.

《多感覚統合システム研究部門》

1) 英文原著論文

1. Sasaki R, Ohta Y, Onoe H, Yamaguchi R, Miyamoto T, Tokuda T, Tamaki Y, Isa K, Takahashi J, Kobayashi K,

Ohta J, Isa T (2024) Balancing risk-return decisions by manipulating the mesofrontal circuits in primates. Science 383:55-61. doi: 10.1126/science.adj6645.

《多光子顕微鏡室》

1) 英文原著論文

1. Anjum R, Clarke VRJ, Nagasawa Y, Murakoshi H, Paradis S (2024) Rem2 interacts with CaMKII at synapses and

restricts long-term potentiation in hippocampus. PLoS ONE 19(7):e0301063. doi: 10.1371/journal.pone.0301063

《電子顕微鏡室》

1) 英文総説

1. Economo MN, Komiyama T, Kubota Y, Schiller J (2024) Share Learning and Control in Motor Cortex across Cell Types and Scales. J Neurosci 44(40):e1233242024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1233-24.2024.
2. Syed TA, Youssef M, Schober AL, Kubota Y, Murai KK and Salmon CK (2024) Beyond neurons: computer

vision methods for analysis of morphologically complex astrocytes. Frontiers in Computer Science 6. doi: 10.3389/fcomp.2024.1156204.

2) 研究関係著作

1. Kubota Y, Miyazaki T, Takeno M (2024) Large-Volume Electron Microscopy. in New Aspects in Analyzing the Synaptic Organization of the Brain. (Eds: Joachim HR

- Luebke, Astrid Rollenhagen, Springer New York USA)
pp81-103 ISBN 978-1-0716-4018-0.
2. 青山幸恵子, 齊藤知恵子, 窪田芳之, 平林祐介
(2024) 電子顕微鏡による ER-ミトコンドリアコン
タクトの定量的解析。実験医学別冊 「疾患研究に

つながる オルガネラ実験必携プロトコール 各
細胞小器官からオルガネラコンタクトまで、実験
法のセオリーと熟練のノウハウ」 田村 康, 山
野晃史／編, 273-284, ISBN 978-4-7581-2275-7.

《生体機能情報解析室》

- 1) 英文原著論文
- Hirata A, Niitsu M, Phang CR, Kodera S, Kida T, Rashed EA, Fukunaga M, Sadato N, Wasaka T (2024) High-resolution EEG source localization in personalized segmentation-free head model with multi-dipole fitting. *Phys Med Biol* 69(5). doi: 10.1088/1361-6560/ad25c3.
 - Yamazaki R, Matsumoto J, Ito S, Nemoto K, Fukunaga M, Hashimoto N, Kodaka F, Takano H, Hasegawa N, Yasuda Y, Fujimoto M, Yamamori H, Watanabe Y, Miura K, Hashimoto R (2024) Longitudinal reduction in brain volume in patients with schizophrenia and its association with cognitive function. *Neuropsychopharmacol Rep* 44:206-215. doi:10.1002/npr2.12423.
 - Rootes-Murdy K, Panta S, Kelly R, Romero J, Quidé Y, Cairns MJ, Loughland C, Carr VJ, Catts SV, Jablensky A, Green MJ, Henskens F, Kiltschewskij D, Michie PT, Mowry B, Pantelis C, Rasser PE, Reay WR, Schall U, Scott RJ, Watkeys OJ, Roberts G, Mitchell PB, Fullerton JM, Overs BJ, Kikuchi M, Hashimoto R, Matsumoto J, Fukunaga M, Sachdev PS, Brodaty H, Wen W, Jiang J, Fani N, Ely TD, Lorio A, Stevens JS, Ressler K, Jovanovic T, van Rooij SJH, Federmann LM, Jockwitz C, Teumer A, Forstner AJ, Caspers S, Cichon S, Plis SM, Sarwate AD, Calhoun VD (2024) Cortical similarities in psychiatric and mood disorders identified in federated VBM analysis via COINSTAC. *Patterns* 5:100987. doi: 10.1016/j.patter.2024.100987.
 - Inui K, Takeuchi N, Borgil B, Shingaki M, Sugiyama S, Taniguchi T, Nishihara M, Watanabe T, Suzuki D, Motomura E, Kida T (2024) Age and sex effects on paired-pulse suppression and prepulse inhibition of auditory evoked potentials. *Front Neurosci* 18:1378619. doi: 10.3389/fnins.2024.1378619.
 - Shintaki R, Tanaka D, Suzuki S, Yoshimoto T, Sadato N, Chikazoe J, Jimura K (2024) Continuous decision to wait for a future reward is guided by fronto-hippocampal anticipatory dynamics. *Cerebral Cortex* 34:bhae217. doi:10.1093/cercor/bhae217.
 - Takehana A, Tanaka D, Arai M, Hattori Y, Yoshimoto T, Matsui T, Sadato N, Chikazoe J, Jimura K (2024) Healthy dietary choices involve prefrontal mechanisms associated with long-term reward maximization but not working memory. *Cereb Cortex* 34:bhae302. doi: 10.1093/cercor/bhae302.
 - Hirakawa T, Takahashi H, Fukunaga M, Koto Y, Wang J, Tomiyama M, Kumano Y, Tanaka H, Tomiyama N, Sakai N & Osaka Twin Research Group (2024) Effects of Genetic and Environmental Factors on Cingulate Cortical Thickness on Brain Magnetic Resonance Imaging: A Normal Twin Study in East Asia. *J Med Biol Eng* 44:731-739. doi: 10.1007/s40846-024-00898-0.
 - Hamano YH, Sugawara SK, Yamamoto T, Fukunaga M, Sadato N (2024) The left primary motor cortex and cerebellar vermis are critical hubs in bimanual sequential learning. *Exp Brain Res* 243:4. doi: 10.1007/s00221-024-06944-2.
 - Hayashi M, Kida T, Inui K (2024) Segmentation window of speech information processing in the human auditory cortex. *Sci Rep* 14:25044. doi: 10.1038/s41598-024-76137-y.
 - Motomura E, Inui K, Okada M (2024) Effect of the magnitude of abrupt change in sound pressure on the magnitude and phase synchrony of 40-Hz auditory steady state response. *Neuroscience* 561:119-126. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.10.029.

11. Sugiyama S, Inui K, Ohi K, Shioiri T (2024) The influence of novelty detection on the 40-Hz auditory steady-state response in schizophrenia: A novel hypothesis from meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 135:111096. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111096.

2) 英文総説

1. Yamamoto T, Okada T (2024) Editorial for "Evaluating the impact of diverse intracranial volume correction approaches on the quantification of intracranial structures: A systematic analysis". *J Magn Reson Imaging*, 59:2178-2179. doi: 10.1002/jmri.28972.

3) 研究関係著作

1. 定藤規弘 (2024) 先端バイオイメージング支援プラットフォーム (ABiS) による日本のライフサイエンスの推進: ABiS における MRI 支援の取り組み. *顕微鏡*. 59:12-15. doi: 10.11410/kenbikyo.59.1_12.
2. 定藤規弘 (2024) 発達軸に沿ったコミュニケーション研究: neuroimaging approach. *臨床神経学*. Advanced publication, 64:247-251. doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001944.
3. 山本哲也, 定藤規弘, 福永雅喜 (2024) 機能的 MRI データの先端的なノイズ低減技術. *生体の科学*, 75410-411.

《ウィルスベクター開発室》

1) 英文原著論文

1. Matsuda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Noda M (2024) Two parabrachial Cck neurons involved in the feedback control of thirst or salt appetite. *Cell Rep* 43:113619. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113619.
2. Iguchi Y, Takahashi Y, Li J, Araki K, Amakusa Y, Kawakami Y, Kobayashi K, Yokoi S, Katsuno M (2024) IκB kinase phosphorylates cytoplasmic TDP-43 and promotes its proteasome degradation. *J Cell Biol* 223:e202302048. doi: 10.1083/jcb.202302048.
3. Horii-Hayashi N, Masuda K, Kato T, Kobayashi K, Inutsuka A, Nambu M F, Tanaka K Z, Inoue K, Nishi M (2024) Entrance-sealing behavior in the home cage: a defensive response to potential threats linked to the serotonergic system and manifestation of repetitive/stereotypic behavior in mice. *Front Behav Neurosci* 17:1289520. doi: 10.3389/fnbeh.2023.1289520.
4. Arai M, Suzuki E, Kitamura S, Otaki M, Kanai K, Yamasaki M, Watanabe M, Kambe Y, Murata K, Takada Y, Arisawa T, Kobayashi K, Tajika R, Miyazaki T, Yamaguchi M, Lazarus M, Hayashi Y, Itohara S, de Kerchove d'Exaerde A, Nawa H, Kim R, Bito H, Momiyama T, Masukawa D, Goshima Y (2024) Enhancement of haloperidol-induced catalepsy by GPR143, an L-Dopa receptor, in striatal cholinergic

interneurons. *J Neurosci* 44:e1504232024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1504-23.2024.

5. Karube F, Yang Y, Kobayashi K, Fujiyama F (2024) Anterograde trans-neuronal labeling of striatal interneurons in relation to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Front Neuroanat* 18:1325368. doi: 10.3389/fnana.2024.1325368.
6. Koga K, Kobayashi K, Tsuda M, Pickering A E, Furue H (2024) Anterior cingulate cross-hemispheric inhibition via the claustrum resolves painful sensory conflict. *Commun Biol* 7:330. doi: 10.1038/s42003-024-06008-9.
7. Ebina T, Sasagawa A, Hong D, Setsue R, Obara K, Masamizu Y, Kondo M, Terada S I, Ozawa K, Uemura M, Takaji M, Watakabe A, Kobayashi K, Ohki K, Yamamori T, Murayama M, Matsuzaki M (2024) Dynamics of directional motor tuning in the primate premotor and primary motor cortices during sensorimotor learning. *Nat Commun* 15:7127. doi: 10.1038/s41467-024-51425-3.
8. Mitsuhashi M, Yamaguchi R, Kawasaki T, Ueno S, Sun Y, Isa K, Takahashi J, Kobayashi K, Onoe H, Takahashi R, Isa T (2024). Stage-dependent role of interhemispheric pathway for motor recovery in primates. *Nat Commun* 15:6762. doi: 10.1038/s41467-024-51070-w.
9. Azuma K, Suzuki T, Kobayashi K, Nagahara M, Imai H, Suga A, Iwata T, Shiraya T, Aihara M, Ueta T (2024)

Retinal pigment epithelium-specific ablation of GPx4 in adult mice recapitulates key features of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Cell Death Dis* 15:763. doi: 10.1038/s41419-024-07150-2.

10. Kaita S, Morishita Y, Kobayashi K, Nomura H (2024) Histamine H3 receptor inverse agonists/antagonists influence intra-regional cortical activity and inter-regional synchronization during resting state: an exploratory cortex-wide imaging study in mice. *Mol*

Brain 17:88. doi: 10.1186/s13041-024-01165-8.

11. Ueno S, Yamaguchi R, Isa K, Kawasaki T, Mitsuhashi M, Kobayashi K, Takahashi J, Isa T (2024) Supraspinal plasticity of axonal projections from the motor cortex after spinal cord injury in macaques. *J Comp Neurol* 532: e70007. doi: 10.1002/cne.70007.

2) 研究関係著作

1. 小林憲太 (2024) ウイルスベクター作製支援, 生体の科学 75(5):432-433.

《遺伝子改変動物作製室》

1) 英文原著論文

1. Oikawa M, Hirabayashi M, Kobayashi T (2024) Induction of Primordial Germ Cell-Like Cells from Rat Pluripotent Stem Cells. *Methods Mol Biol* 2770: 99-111. doi: 10.1007/978-1-0716-3698-5_8.

2. Irie N, Kobayashi T, Surani Azim M (2024) Human Primordial Germ Cell-Like Cell Induction from Pluripotent Stem Cells by SOX17 and PRDM1 Expression. *Methods Mol Biol* 2770: 87-97. doi: 10.1007/978-1-0716-3698-5_7.

《多階層生理機能解析室》

1) 英文原著論文

1. Miyazaki Y, Otsuka T, Yamagata Y, Endo T, Sanbo M, Sano H, Kobayashi K, Inahashi H, Kornau H-C, Schmitz D, Prüss H, Meijer D, Hirabayashi M, Fukata Y, Fukata M (2024) Oligodendrocyte-derived LGI3 and its receptor ADAM23 organize juxtaparanodal Kv1 channel clustering for short-term synaptic plasticity. *Cell Rep* 43:113634. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113634

2. Polyakova Z, Hatanaka N, Chiken S, Nambu A (2024) Subthalamic activity for motor execution and cancelation in monkeys. *J Neurosci* 44:e1911222024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1911-22.2024.

3. Yoshikawa T, Honma K, Shigeyoshi Y, Yamagata Y, Honma S (2024) A critical role of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in coupling between evening and morning circadian oscillators in the suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci* 60:3828-3842. doi: 10.1111/ejn.16316.

4. Yoshioka N, Kurose M, Sano H, Tran DM, Chiken S,

Tainaka K, Yamamura K, Kobayashi K, Nambu A, Takebayashi H (2024) Sensory-motor circuit is a therapeutic target for dystonia musculorum mice, a model of hereditary sensory and autonomic neuropathy 6. *Sci Adv* 10: eadj9335. doi: 10.1126/sciadv.adj9335.

1) 研究関連著作

1. 南部 篤, 知見 聡美 (2024) 大脳基底核の神経活動から迫る Parkinson 病の病態生理. *脳神経内科* 100(4), 323-329.

2. 知見 聡美, 南部 篤 (2024) モデル動物の神経活動から考えるジストニア症状発現の病態生理. *脳神経内科* 101(5), 551-557.

3. 南部篤, 知見聡美, 佐野裕美, 畑中伸彦, オベッソ A ホセ (2024) 運動異常症の動的活動モデル: 運動異常症の病態生理の統一的理解を目指して. *臨床神経* 64: 390-397.

4. 南部 篤, 知見聡美 (2024) 大脳基底核と小脳が出会う時. *臨床神経生理学* 52: 713-722.

《感覚生理解析室》

- | | |
|---|---|
| <p>1) 英文原著論文</p> <p>1. Ohnishi K, Sokabe T, Miura T, Tominaga M, Ohta A, Kuhara A (2024) G protein-coupled receptor-based thermosensation determines temperature acclimatization of <i>Caenorhabditis elegans</i>. <i>Nature Communications</i> 15:1660. doi: 10.1038/s41467-024-46042-z.</p> <p>2) 和文原著論文</p> <p>1. 曾我部隆彰 (2024) ロドプシン-脂質-TRP チャネル情報伝達経路の感覚機能における多機能性. 「膜」(日本膜学会), 49(2):87-92. doi.org/10.5360/membrane.49.87.</p> <p>3) 英文総説</p> <p>1. Ohnishi K, Sokabe T (2024) Thermosensory Roles of G Protein-Coupled Receptors and Other Cellular Factors in Animals. <i>Bioessays</i>, e202400233. doi: 10.1002/bies.202400233.</p> | <p>4) 研究関係著作</p> <p>1. 曾我部隆彰. (2024). <TRP チャネル以外の温度受容体> ショウジョウバエから見つかった新たな温度受容メカニズム. (特集 温度・機械刺激受容の最前線) <i>生物の科学 遺伝</i> (榊エヌ・ティー・エス), 78(2):112-117.</p> <p>2. Sokabe T, Huang J, Lee Y (2024) Editorial: Molecular and Cellular Mechanisms of Sensory Functions in Insect Models, volume II. <i>Front. Mol. Neurosci. (Frontiers)</i>, 17:443041. doi: 10.3389/fnmol.2024.1443041</p> <p>3. 佐藤翔馬, 曾我部隆彰. (2024). TRP チャネルを標的とした昆虫忌避剤の可能性. <i>昆虫と自然</i> (ニューサイエンス社), 59(13):34-37.</p> <p>5) その他</p> <p>1. 江崎誠治, 奥村哲, 鯉淵典之, 佐藤麻紀, 椎橋実智男, 曾我部隆彰, 中島昭, 南沢享. (2024) 生理学エデュケーター認定制度の10年を振り返る. <i>日本生理学雑誌</i> (日本生理学会), 86(4): 75-86.</p> |
|---|---|

《動物資源共同利用研究センター》

- | | |
|--|--|
| <p>1) その他</p> <p>1. 西島和俊 (2024) 実験動物としてのウサギ. <i>日本</i></p> | <p>実験動物医学会コラム
 https://jalam.ne.jp/column/240926-2/</p> |
|--|--|

《深田正紀 研究グループ》

- | | |
|---|---|
| <p>1) 英文総説</p> <p>1. Fukata Y, Fukata M, MacGillavry HD, Nair D, Hossy E (2024) Celebrating the Birthday of AMPA Receptor</p> | <p>Nanodomains: Illuminating the Nanoscale Organization of Excitatory Synapses with 10 Nanocandles. <i>J Neurosci</i> 44:e2104232024. doi:10.1523/JNEUROSCI.2104-23.2024.</p> |
|---|---|

《富永真琴 研究グループ》

1) 英文原著論文

1. Fan J, Guo C, Liao D, Ke H, Lei J, Xie W, Tang Y, Tominaga M, Huang Z, Lei X (2024) Structural pharmacology of TRPV4 antagonists. *Adv Sci* 11:e2401583. doi: 10.1002/advs.202401583.
2. Kashio M, Derouiche S, Yoshimoto R, Sano K, Lei J, Kido MA, Tominaga M (2024) Involvement of TRPV4 in temperature-dependent perspiration. *eLife* 13:RP92993. doi: 10.7554/eLife.92993.
3. Fan J, Ke H, Lei J, Wang J, Tominaga M, Lei X (2024) Structural basis of TRPV1 inhibition by SAF312 and cholesterol. *Nat Commun* 15:6689. doi: 10.1038/s41467-024-51085-3.

2) 英文総説

1. Lei J, Tominaga M (2024) Unlocking the therapeutic potential of TRPV3: Insights into thermosensation, channel modulation, and skin homeostasis involving TRPV3. *BioEssays* 46 (7):2400047. doi: 10.1002/bies.202400047.
2. Takayama Y, Tominaga M (2024) Interaction between

TRP channels and anoctamins. *Cell Calcium* 121:102912. doi: 10.1016/j.ceca.2024.102912.

3. Suito T, Tominaga M (2024) Functional relationship between peripheral thermosensation and behavioral thermoregulation. *Front Neural Circuits* 18:1435757. doi: 10.3389/fncir.2024.1435757.

3) 研究関係著作

1. 富永真琴 (2024) カプサイシン受容体の構造と機能 食品・食品添加物研究誌 *Foods & Food Ingredients Journal of Japan* 229 (2): 99-104.
2. Tominaga M, Kashio M (2024) Thermosensation and TRP Channels. *Adv Exp Med Biol.* 1461:3-13. (Book ‘Thermal Biology’ Tominaga M. and Takagi M. ed. Springer) doi: 10.1007/978-981-97-4584-5_1.

4) その他

1. Tominaga M (2024) Preface of Book ‘Thermal Biology’ Tominaga M. and Takagi M. ed. Springer.
2. 富永真琴 (2024) 温度感受性 TRP チャンネル研究に携わった27年 山田科学振興財団ニュース 第91号 p14.

《その他》

1) 英文原著論文

1. K. Sato-Numata, T. Suzuki, H. Saito, S. Kato, A. Sakai, S. Mori, H. Nakae, H. Hasegawa, Y. Okada & T. Numata (2025) Boi-Ogi-To, a traditional Japanese Kampo medicine, promotes cellular excretion of chloride and water by activating volume-sensitive outwardly rectifying anion channels. *FASEB J.* 39: e70573. doi: 10.1096/fj.202403278R.
2. Y. Nakamura, M. Ito, Y. Hoshino, I. Matsuoka, T. Okada, Y. Okada & T. Nakanishi (2024) Modulation of prostaglandin transport activity of SLCO2A1 by annexin A2 and S100A10. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 326: C1042-C1053. doi: 10.1152/ajpcell.00701.2023.

2) 英文総説論文

1. Y. Okada, R.Z. Sabirov, P.G. Merzlyak & T. Nakanishi (2025) Dual functions of SLCO2A1 as Maxi-Cl channel

and PG transporter. *Paracelsus Proc. Exp. Med (PPEXMed)* 2025:1-15. doi: 10.33594/000000827.

2. Y. Okada (2024) Physiology of the volume-sensitive/regulatory anion channel VSOR/VRAC. Part 2: Its activation mechanisms and essential roles in organic signal release. *J. Physiol. Sci.* 74, 34. doi: 10.1186/s12576-024-00926-3.
3. Y. Okada (2024) Physiology of the volume-sensitive/regulatory anion channel VSOR/VRAC. Part 1: From its discovery and phenotype characterization to the molecular entity identification. *J. Physiol. Sci.* 74, 3. doi: 10.1186/s12576-023-00897-x.

3) 研究関係著作

1. Y. Okada (2025) Physiology and cell death-regulating anion channel. In “*Physiology in a Changing World: Adapting and Transforming*”, pp 101-104, 2025 BGA Report, International Union of Physiological Sciences.

b. 学会発表

[目 次]

神経機能素子研究部門.....	88
生体分子構造研究部門.....	88
神経発達・再生機構研究部門.....	90
細胞構造研究部門.....	93
心循環シグナル研究部門.....	93
分子神経免疫研究部門.....	96
超微形態研究部門.....	97
生体恒常性発達研究部門.....	98
視覚情報処理研究部門.....	100
バイオフォトンクス研究部門.....	100
多細胞回路動態研究部門.....	103
認知行動発達機構研究部門.....	106
神経ダイナミクス研究部門.....	107
感覚認知情報研究部門.....	108
多感覚統合システム研究部門.....	110
多光子顕微鏡室.....	110
電子顕微鏡室 窪田グループ.....	110
生体機能情報解析室.....	112
時系列細胞現象解析室.....	116
ウイルスベクター開発室.....	116
遺伝子改変動物作製室.....	117
多階層生理機能解析室.....	117
感覚生理解析室.....	118
動物資源共同利用研究センター.....	118
動物実験コーディネータ室.....	119

学 会 発 表

神経機能素子研究部門

- | | |
|---|--|
| <p>1. Michihiro Tateyama, Yoshihiro Kubo (2024.3.29) The regulation of the THIK-1 channel activity by the distal C-terminal region. 第 101 回日本生理学会大会 (北九州)</p> <p>2. Takushi Shimomura, Yoshihiro Kubo (2024.3.29) In symposium "Understanding the inter-functional linkage between membrane lipid molecules and ion channels" A switching mechanism between PIP₂- and voltage-dependence in two pore channels. 第 101 回日本生理</p> | <p>学会大会 (北九州)</p> <p>3. 下村拓史, 久保義弘 (2024.11.29) Two-pore channel における 2 番目の S4 ヘリックスの役割 第 71 回中部日本生理学会大会 (岡崎)</p> <p>4. Chang Liu, I-Shan Chen, Michihiro Tateyama, Yoshihiro Kubo (2024.3.30) Structural determinants of the direct inhibition of GIRK channels by Sigma-1 receptor antagonist. 第 101 回日本生理学会大会 (北九州)</p> |
|---|--|

生体分子構造研究部門

- | | |
|---|--|
| <p>1. Ray Burton-Smith, Kazuyoshi Murata (2024.6.3-5) Post-acquisition Super Resolution for cryo-electron microscopy. 日本顕微鏡学会第 80 回学術講演会 (幕張)</p> <p>2. Yuan-E Lee, Ray Burton-Smith, Akihiro Otomo, Takeshi Murata, Ryota Iino, Kazuyoshi Murata (2024.6.3-5) Structural Analysis of Enterococcus hirae V-ATPase a-subunit and c-ring double mutant. 日本顕微鏡学会第 80 回学術講演会 (幕張)</p> <p>3. 平賀健太郎, Raymond N. Burton-Smith, ソンチホン, 片山和彦, 村田和義 (2024.6.3-5) Cryo-EM による感染型及び非感染型ヒトアストロウイルスの構造解析. 日本顕微鏡学会第 80 回学術講演会 (幕張)</p> <p>4. 島田雄斗, 武村政春, 村田和義 (2024.6.3-5) Hokutovirus 感染により集群化したアメーバ同士の接着機構の解明. 日本顕微鏡学会第 80 回学術講演会 (幕張)</p> <p>5. Yuichiro Nishizawa, Yuto SHimada, Kazuyoshi Murata, Haruka Minato, Daisuke Suzuki (2024.6.5-7) Synthesis of Nanocomposite microgels for stabilization of gelfoams. 第 73 回高分子学会年次大会 (仙台)</p> <p>6. 大友章裕, Yuan-E Lee, Raymond N. Burton-Smith, 山守 優, 鈴木花野, 村田武士, 富井健太郎, 村田和義, 飯野亮太 (2024.6.11-13) 回転型 V-ATPase のイオン選択性の変換. 第 24 回日本蛋白質科学会年会</p> | <p>(札幌)</p> <p>7. 木吉真人, ソンチホン, 谷中冴子, 加藤晃一, 村田和義, 石井明子 (2024.6.11-13) クライオ電子顕微鏡を用いた抗体医薬品の立体構造解析. 第 24 回日本蛋白質科学会年会 (札幌)</p> <p>8. Yuya Otori, Raymond Burton-Smith, Nagomi Kurebayashi, Kazuyoshi Murata, Hiroaki Kato, Takashi Murayama, Haruo Ogawa (2024.6.24-28) Mechanism of caffeine-induced functional recovery in RyR2 loss-of-function mutant. IUPAB2024 (Kyoto)</p> <p>9. Norihiro Takekawa, Tatsuro Nishikino, Ray Burton-Smith, Yuki Tajimi, Mitsuru Ikeda, Kazuyoshi Murata, Seiji Kojima, Takayuki Uchihashi, Katsumi Imada, Michio Homma (2024.6.24-28) Structure and function of stomatin-like protein FliL to assist flagellar motor stator PomAB in marine Vibrio. IUPAB2024 (Kyoto)</p> <p>10. Kentaro Hiraka, Raymond N. Burton-Smith, Chihong Song, Kana Miyamoto, Kei Haga, Reiko Todaka, Kazuhiko Katayama, Kazuyoshi Murata (2024.6.24-28) Cryo-EM structure of infectious and non-infectious Human Astrovirus and insights its maturation process. IUPAB2024 (Kyoto)</p> <p>11. Yuto Shimada, Masaharu Takemura, Kazuyoshi Murata (2024.6.24-28) Study of adhesion factor in Acanthamoeba bunch formation caused by Hokutovirus</p> |
|---|--|

- infection. IUPAB2024 (Kyoto)
12. Yuan-E Lee, Ray Burton-Smith, Akihiro Otomo, Takeshi Murata, Ryota Iino, Kazuyoshi Murata (2024.6.24-28) Cryo-EM Structural Analysis of *Enterococcus hirae* V-ATPase with Improved Resolution. IUPAB2024 (Kyoto)
 13. Hiraka K, Burton-Smith RN, Song C, Miyamoto K, Haga K, Todaka R, Katayama K, Murata K (2024.9.21) Cryo-EM structure of infectious and non-infectious Human Astrovirus gives insights into its maturation process. 第14回名古屋大学大学院医学系研究科・生理学研究所合同シンポジウム (名古屋)
 14. 三宅康之, 原優矢, 矢能彩, 平賀健太郎, 村田和義, 内橋貴之, 木村宏 (2024.9.21) Insight into assembled genome structure of influenza A virus. 第14回名古屋大学大学院医学系研究科・生理学研究所 合同シンポジウム (名古屋)
 15. 村田 和義 (2024.10.14) クライオ電子顕微鏡によるウイルスカプシドの構造解析. 第9回関西ウイルスクラブ (神戸)
 16. 羽鳥 成美, Raymond Burton-Smith, 村田 和義, 武村 政春 (2024.10.28-31) マモノウイルス科に近縁な *Vermamoeba* 感染性巨大ウイルスの分離. 日本微生物生態学会 第37回大会 (広島)
 17. 花井 泰志, 緒方 博之, 東浦 彰史, 村田 和義, 武村 政春 (2024.10.28-31) Medusavirus *sthenus* のヌクレオソーム再構築に関する研究. 日本微生物生態学会 第37回大会 (広島)
 18. 武村 政春, 明石 基洋, 村田 和義 (2024.10.28-31) ムームウイルスが耐性アカントアメーバを誘発するメカニズムの解析. 日本微生物生態学会 第37回大会 (広島)
 19. Kentaro Hiraka, Raymond N. Burton-Smith, Chihong Song, Kana Miyamoto, Kei Haga, Reiko Todaka, Kazuhiko Katayama, Kazuyoshi Murata (2024.10.29-30) Cryo-EM structure of infectious and non-infectious Human Astrovirus gives insights into its maturation process. 生理研研究会 (つくば)
 20. Yuan-E Lee, Ray Burton-Smith, Akihiro Otomo, Takeshi Murata, Ryota Iino, Kazuyoshi Murata (2024.10.29-30) Cryo-EM Structural Analysis of *Enterococcus hirae* V-ATPase with Improved Resolution. 生理研研究会 (つくば)
 21. Yuto Shimada, Masaharu Takemura, Kazuyoshi Murata (2024.10.29-30) Hokutovirus 感染により集群化したアメーバ同士の接着機構の解明. 生理研研究会 (つくば)
 22. Ray Burton-Smith, Kazuyoshi Murata (2024.10.29-30) Applications of the birthday paradox to cryo-electron microscopy. 生理研研究会 (つくば)
 23. 村田 和義 (2024.11.7) クライオ電子顕微鏡による腸球菌 V 型 ATP アーゼ反応過程の構造解析. 第97回日本生化学会 (横浜)
 24. 大鳥 祐矢, Raymond Burton-Smith, 呉林 なごみ, 村田 和義, 加藤 博章, 村山 尚, 小川 治夫 (2024.11.7) Caffeine による RyR2 機能喪失型変異体の活性賦活メカニズムの構造的基盤. 第97回日本生化学会 (横浜)
 25. 堤 あゆな, 大鳥 祐矢, Raymond Burton-Smith, 呉林 なごみ, 村田 和義, 加藤 博章, 村山 尚, 小川 治夫 (2024.11.7) 変異カルモジュリンによる RyR2 亢進機構の構造的解明. 第97回日本生化学会 (横浜)
 26. 村田和義 (2024.11.21-22) Structural analysis of six states of *Enterococcus* V-ATPase by cryo-EM. YU_KU_NIPS joint symposium 2024 (Soul)
 27. Yuan-E Lee, Raymond Burton-Smith, Akihiro Otomo, Toshio Moriya, Takeshi Murata, Ryota Iino, Kazuyoshi Murata (2024.11.21-22) Cryo-EM Structural Analysis of *Enterococcus hirae* V-ATPase with Improved Resolution. YU_KU_NIPS joint symposium 2024 (Soul)
 28. 大鳥 祐矢, Raymond Burton-Smith, 呉林 なごみ, 村田 和義, 加藤 博章, 村山 尚, 小川 治夫 (2024.12.12) Caffeine により機能欠失型 RyR2 変異体の機能回復がなぜおこるのか?. 日本生体エネルギー研究会 第50回討論会 (名古屋)
 29. 堤 あゆな, 大鳥 祐矢, Raymond Burton-Smith, 呉林 なごみ, 村田 和義, 加藤 博章, 村山 尚, 小川 治夫 (2024.12.12) カルモジュリンによる RyR2 抑制機構の構造的解明. 日本生体エネルギー研究会 第50回討論会 (名古屋)
 30. 大友章裕, Juliette Lahore, Yuan-E Lee, Raymond N Burton-Smith, 鈴木花野, 村田武士, 村田和義, 飯野亮太 (2024.12.12) 腸球菌由来 V-ATPase の2つの half-channel 間の非対称なイオン親和性. 日本生体エネルギー研究会 第50回討論会 (名古屋)

31. 村田和義 (2025.1.30-31) 物質-生命の境界探査PFの紹介。第7回 ExCELLS シンポジウム (岡崎)
32. 大友章裕, Juliette Lahore, Yuan-E Lee, Raymond N Burton-Smith, 鈴木花野, 村田武士, 村田和義, 飯野亮太 (2025.3.18) Na⁺能動輸送を可能にする腸球菌由来 V-ATPase の half-channel 間の非対称なイオン親和性。2024 年度日本生物物理学会中部支部討論会 (名古屋)
33. 久松洋介, 鳥山剛, 村田和義, 山本勝宏, 池田充, 香山容子, 梅澤直樹 (2025.3.26-29) 相分離で発動する自己集合プロセスをもつ両親媒性4-アミノキノリン誘導体を用いたスポンジ状ナノ粒子の構築。日本薬学会第145年会 (福岡)

神経発達・再生機構研究部門

1. 中嶋智佳子, 澤田雅人, 梅田恵里花, 高木佑真, 中島徳彦, 久保山和哉, 金子奈穂子, 山本悟暁, 中村春野, 島田直樹, 中村耕一郎, 松野久美子, 上杉昭二, Nynke A. Veprek, Florian Kullmer, Veselin Nasufovic, 内山博允, 中田克, 大塚祐二, 伊藤泰行, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 大野伸彦, Hans-Dieter Arndt, Dirk Trauner, 田畑泰彦, 五十嵐道弘, 澤本和延 (2024・12・1) 新生ニューロンの成長円錐の制御による傷害脳の機能回復促進。第75回名古屋市立大学医学会総会 (愛知県名古屋市)
2. 松本真実, 松下勝義, 羽根正弥, Wen Chentao, 樽松千紜, 太田晴子, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, Vicente Herranz-Perez, 澤田雅人, 藤本仰一, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 木村幸太郎, 石龍徳, 佐藤ちひろ, 大野伸彦, 澤本和延 (2024・11・30) 正常脳および傷害脳内を移動する新生ニューロンの細胞接着制御。第21回成体脳のニューロン新生懇談会 (東京都葛飾区)
3. 竹村晶子, 川瀬恒哉, 中村泰久, 松本真実, 澤田雅人, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 大野伸彦, 澤本和延 (2024・11・30) 連続ブロック表面走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) による正期産および早産マウス脳室下帯の3次元微細形態学的解析。第21回成体脳のニューロン新生懇談会 (東京都葛飾区)
4. 澤田雅人, 中嶋智佳子, 澤本和延 (2024・11・8) 生後脳を移動するニューロンの形態変化を制御するメカニズムと意義。第97回日本生化学会大会 (神奈川県横浜市)
5. 澤本和延 (2024・11・7) ニューロン移動による傷害脳の適応・修復と操作技術。第97回日本生化学会大会 (神奈川県横浜市)
6. 澤本和延 (2024・10・19) 失われた脳細胞を再生するには?。第1回 MERRO 東大寺奉納学術会議 第8回国際先端生物学・医学・工学会議 ICIBME at 東大寺 Japan (奈良県奈良市)
7. 鈴木崇宏, 久保山和哉, 宮本拓哉, 石崎友崇, 齋藤竜太, 澤本和延 (2024・10・16) パイオマテリアルを利用した新生ニューロンの移動と生後障害脳の再生-最新知見と医療応用への課題-。日本脳神経外科学会第83回学術総会 (神奈川県横浜市)
8. Kazunobu Sawamoto (2024・10・11) Building Bridges in the Brain: Promoting Neuronal Migration for Recovery. Advances in Biomedical Research Seminar (カナダオタワ)
9. Mami Matsumoto, Katsuyoshi Matsushita, Masaya Hane, Chihiro Kurematsu, Haruko Ota, Vicente Herranz-Perez, Masato Sawada, Jose Manuel Garcia-Verdugo, Koutarou Kimura, Tatsunori Seki, Chihiro Sato, Nobuhiko Ohno, Kazunobu Sawamoto (2024・10・8) Polysialic acid-mediated adhesion inhibition promotes the collective migration of neurons and recovery of brain function. Society for Neuroscience 2024 Annual Meeting (アメリカ合衆国シカゴ)
10. 澤本和延 (2024・9・19) 神経再生過程におけるニューロンの移動メカニズムと再生医療への応用。CBI研究機構 量子構造生命科学研究所 中性子産業利用推進協議会 生物・生体材料研究会 (オンライン開催)
11. 澤本和延 (2024・7・26) 生後脳におけるニューロン移動機構と再生促進技術への応用。NEURO2024 (福岡県福岡市)
12. 中嶋智佳子, 澤田雅人, 中島徳彦, 久保山和哉, 金子奈穂子, 島田直樹, 中村耕一郎, 松野久美子, 上杉昭二,

- 内山博允, Nynke A Veprek, 伊藤泰行, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 大野信彦, Dirk Trauner, 田畑泰彦, 五十嵐道弘, 澤本和延 (2024・7・26) 新生ニューロンの成長円錐の同定による傷害脳における移動制御機構の解明. NEURO2024 (福岡県福岡市)
13. 久保山和哉, Rasmus Rydbirk, 中嶋智佳子, 松本真実, 澤田雅人, 川瀬恒哉, 大野伸彦, Konstantin Khodosevich, 澤本和延 (2024・7・25) 傷害脳における移動ニューロンとその足場細胞間における分子相互作用. NEURO2024 (福岡県福岡市)
 14. 澤田雅人, 濱口文人, 真野尚道, 吉田富, 植村明嘉, 澤本和延 (2024・7・24) 嗅球新生ニューロンのドメイン特異的な樹状突起形成機構. NEURO2024 (福岡県福岡市)
 15. 竹村晶子, 川瀬恒哉, 中村泰久, 松本真実, 澤田雅人, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 大野伸彦, 澤本和延 (2024・7・24) 連続ブロック表面走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) による脳室下帯の3次元微細形態学的解析. NEURO2024 (福岡県福岡市)
 16. 松本真実, 松下勝義, 羽根正弥, Wen Chentao, 樽松千紘, 太田晴子, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, Vicente Herranz-Perez, 澤田雅人, 藤本仰一, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 木村幸太郎, 石龍徳, 佐藤ちひろ, 大野伸彦, 澤本和延 (2024・7・24) 細胞接着の調節は神経細胞の集団移動と脳機能回復を促進する. NEURO2024 (福岡県福岡市)
 17. Kazunobu Sawamoto (2024・7・2) Building bridges in the brain: Promoting neuronal migration for recovery. SCSS-JSRM Joint Workshop (オンライン開催)
 18. Chikako Nakajima, Masato Sawada, Erika Umeda, Yuma Takagi, Norihiko Nakashima, Kazuya Kuboyama, Naoko Kaneko, Satoaki Yamamoto, Haruno Nakamura, Naoki Shimada, Koichiro Nakamura, Kumiko Matsuno, Shoji Uesugi, Nynke A. Veprek, Florian Kullmer, Veselin Nasufovic, Hironobu Uchiyama, Masaru Nakada, Yuji Otsuka, Yasuyuki Ito, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia-Verdugo, Nobuhiko Ohno, Hans-Dieter Arndt, Dirk Trauner, Yasuhiko Tabata, Michihiro Igarashi, Kazunobu Sawamoto (2024・6・28) The growth cone of migrating neurons as a primary sensor and migratory actuator in the injured brain environment. FENS Forum 2024 (オーストリア ウィーン)
 19. 松本真実, 松下勝義, 羽根正弥, Wen Chentao, 樽松千紘, 太田晴子, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, Vicente Herranz-Perez, 澤田雅人, 藤本仰一, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 木村幸太郎, 石龍徳, 佐藤ちひろ, 大野伸彦, 澤本和延 (2024・6・17) 細胞接着因子の制御によるニューロン移動促進および新たな脳傷害治療の開発. 第168回名古屋市立大学医学会例会 (愛知県名古屋市)
 20. 中嶋智佳子, 澤田雅人, 梅田恵里花, 高木佑真, 中島徳彦, 久保山和哉, 金子奈穂子, 山本悟暁, 中村春野, 島田直樹, 中村耕一郎, 松野久美子, 上杉昭二, Nynke A. Veprek, Florian Kullmer, Veselin Nasufovic, 内山博允, 中田克, 大塚祐二, 伊藤泰行, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 大野伸彦, Hans-Dieter Arndt, Dirk Trauner, 田畑泰彦, 五十嵐道弘, 澤本和延 (2024・6・17) 傷害脳内のニューロン移動を制御する成長円錐の同定. 第168回名古屋市立大学医学会例会 (愛知県名古屋市)
 21. 澤本和延 (2024・6・8) 失われた脳細胞を再生するには?. 名古屋市立大学医学研究科脳神経科学研究所 学生のための脳科学フェス (愛知県名古屋市)
 22. 澤本和延 (2024・5・30) 神経再生による神経疾患治療へのチャレンジ. 第65回日本神経学会学術大会 (東京都千代田区)
 23. 澤本和延 (2024・5・24) Understanding and manipulating postnatal neuronal migration in health and disease. 第21回幹細胞シンポジウム (兵庫県淡路市)
 24. 中嶋智佳子, 澤田雅人, 梅田恵里花, 高木佑真, 中島徳彦, 久保山和哉, 金子奈穂子, 山本悟暁, 中村春野, 島田直樹, 中村耕一郎, 松野久美子, 上杉昭二, Nynke A. Veprek, Florian Kullmer, Veselin Nasufovic, 内山博允, 中田克, 大塚祐二, 伊藤泰行, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 大野伸彦, Hans-Dieter Arndt, Dirk Trauner, 田畑泰彦, 五十嵐道弘, 澤本和延 (2024・5・18) 成長円錐の同定による傷害脳での新たなニューロン移動機構の解明. 第74回脳の医学・生物学研究会 (合同開催: 第3回日本神経化学会若手 KYOUEI) (愛知県名古屋市)
 25. 原悠都樹, 澤田雅人, 五十嵐道弘, 澤本和延 (2024・5・18) 生後脳を移動する新生ニューロンに発現するタンパク質の網羅的解析とリン酸化の意義の解明.

- 第74回脳の医学・生物学研究会 (合同開催：第3回日本神経化学会若手 KYOUEIN) (愛知県名古屋市)
26. 服部真奈, 松本真実, 藤山瞳, 北島康太, 樽松千紘, 太田晴子, 澤本和延 (2024・5・18) 加齢に伴う神経幹細胞の減少とその温存. 第74回脳の医学・生物学研究会 (合同開催：第3回日本神経化学会若手 KYOUEIN) (愛知県名古屋市)
 27. 松本真実, 松下勝義, 羽根正弥, Wen Chentao, 樽松千紘, 太田晴子, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, Vicente Herranz-Perez, 澤田雅人, 藤本仰一, 木村幸太郎, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 石龍徳, 佐藤ちひろ, 大野伸彦, 澤本和延 (2024・5・18) 成体脳内を集団移動する新生ニューロンの細胞接着制御機構の解明. 第74回脳の医学・生物学研究会 (合同開催：第3回日本神経化学会若手 KYOUEIN) (愛知県名古屋市)
 28. 久保山和哉, Rasmus Rydbirk, 中嶋智佳子, 古田美穂, 松本真実, 澤田雅人, 川瀬恒哉, 宮本拓哉, 榊原悠紀菜, 川村直矢, 鈴木崇宏, 大野伸彦, Konstantin Khodosevich, 澤本和延 (2024・5・18) 移動ニューロンと足場細胞間における接着/脱接着の分子メカニズム. 第74回脳の医学・生物学研究会 (合同開催：第3回日本神経化学会若手 KYOUEIN) (愛知県名古屋市)
 29. Naoya Ieda, Masato Sawada, Runa Oguchi, Masato Itoh, Seina Hirakata, Daisuke Saitoh, Akito Nakao, Mitsuyasu Kawaguchi, Kazunobu Sawamoto, Toshitada Yoshihara, Yasuo Mori, Hidehiko Nakagawa (2024・4・24) Development of a selenium-rhodamine derivative as an optochemical oxygen scavenger to enable spatiotemporal hypoxia. 3rd International Symposium on Biofunctional Chemistry (ISBC2024) (愛知県名古屋市)
 30. 松本真実, 松下勝義, Wen Chentao, 樽松千紘, 太田晴子, 澤田雅人, 木村幸太郎, 大野伸彦, 澤本和延 (2024・3・23) 細胞接着制御因子の活性抑制は新生ニューロンの移動促進および脳機能回復に寄与する. 第23回日本再生医療学会総会 (新潟県新潟市)
 31. 澤本和延 (2024・3・21) 脳再生におけるニューロンの移動・再生機構と操作技術. 第23回日本再生医療学会総会 (新潟県新潟市)
 32. 中嶋智佳子, 澤田雅人, 梅田恵里花, 高木佑真, 中島徳彦, 久保山和哉, 金子奈穂子, 山本悟暁, 中村春野, 島田直樹, 中村耕一郎, 松野久美子, 上杉昭二, Nynke A. Veprek, Florian Kullmer, Veselin Nasufovic, 内山博允, 中田克, 大塚祐二, 伊藤泰行, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 大野伸彦, Hans-Dieter Arndt, Dirk Trauner, 田畑泰彦, 五十嵐道弘, 澤本和延 (2024・3・14) 新生ニューロンの成長円錐による移動制御機構ならびに傷害脳の機能回復. 2023年度NCU ライフサイエンス・脳神経科学研究所 合同リトリート (静岡県掛川市)
 33. 松本真実, 松下勝義, Wen Chentao, 樽松千紘, 太田晴子, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, Vicente Herranz-Perez, 澤田雅人, 木村幸太郎, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 石龍徳, 大野伸彦, 澤本和延 (2024・3・14) Polysialic acid-mediated adhesion inhibition promotes the collective migration of neurons and recovery of brain function. 2023年度NCU ライフサイエンス・脳神経科学研究所 合同リトリート (静岡県掛川市)
 34. 荻野崇, 斎藤明里, 澤田雅人, 竹村晶子, 長瀬次郎, 河瀬穂乃美, 稲田浩之, Vicente Herranz-Perez, 向山洋介, 依馬正次, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 鍋倉淳一, 澤本和延 (2024・3・9) Blood flow regulates neuronal migration in the adult olfactory bulb. 第17回神経発生討論会・第20回成体脳のニューロン新生懇談会合同大会 (愛知県名古屋市)
 35. 松本真実, 松下勝義, Wen Chentao, 樽松千紘, 太田晴子, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, Vicente Herranz-Perez, 澤田雅人, 木村幸太郎, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 石龍徳, 大野伸彦, 澤本和延 (2024・3・9) 細胞接着因子の抑制は成体脳内を集団移動する新生ニューロンの移動を促進する. 第17回神経発生討論会・第20回成体脳のニューロン新生懇談会合同大会 (愛知県名古屋市)
 36. 中嶋智佳子, 澤田雅人, 梅田恵里花, 高木佑真, 中島徳彦, 久保山和哉, 金子奈穂子, 山本悟暁, 中村春野, 島田直樹, 中村耕一郎, 松野久美子, 上杉昭二, Nynke A. Veprek, Florian Kullmer, Veselin Nasufovic, 内山博允, 中田克, 大塚祐二, 伊藤泰行, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 大野伸彦, Hans-Dieter Arndt, Dirk Trauner, 田畑泰彦, 五十嵐道弘, 澤本和延 (2024・3・8) 傷害脳内のニューロン移動を制御する成長円錐の同定. 第17回神経発生討論会・第20回成体脳のニューロン新生懇談会合同大会 (愛知県名古屋市)

37. 澤本和延 (2024・1・27) 生後脳における新生ニューロンの移動：メカニズムの解明と再生医療への応用. 第7回包括的神経グリア研究会 (UNG2024) (神奈川県伊勢原市)

細胞構造研究部門

1. Yasushi Izumi (2024.6.19~22) The roles of septate junctions in *Drosophila* intestinal stem cell proliferation and differentiation. The 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists. (Kyoto, Japan)
2. Yasushi Izumi, Mikio Furuse (2024.9.17~19) The role of septate junctions in *Drosophila* intestinal stem cell proliferation and differentiation. 第16回日本ショウジョウバエ研究会. (仙台)
3. Mikio Furuse (2024.11.20-21) Molecular mechanisms of cell-cell junctions regulating epithelial permeability. 2024 Yonsei Univ, Korea Univ. NIPS Symposium. Seoul, Korea)
4. 泉 裕士 (2024.11.27~29) ショウジョウバエ腸管幹細胞の増殖と分化における上皮バリア制御分子の役割. 第47回日本分子生物学会大会年会. (福岡)

心循環シグナル研究部門

1. Liuchenzi Zhou, Akiyuki Nishimura, Xiaokang Tang, Yuri Kato, Xinya Mi, Motohiro Nishida (2024.1.22) The impact of sulfur metabolism on cardiac remodeling. 第6回 ExCELLS シンポジウム (愛知)
2. Chenlin Su, Xinya Mi, Yuri Kato, Akiyuki Nishimura, Keitaro Umezawa, Yasuteru Urano, Ryu Nagata, Yasuo Mori, Takaaki Akaike, Motohiro Nishida (2024.1.23) TRPC6-mediated Zn^{2+} influx prevents β -adrenoceptor-stimulated heart failure through maintaining supersulfide metabolism. 第23回分子予防環境医学研究会 (福井)
3. Liuchenzi Zhou, Akiyuki Nishimura, Xiaokang Tang, Yuri Kato, Xinya Mi, Motohiro Nishida (2024.1.23) The impact of supersulfide metabolism in cardiac cellular remodeling. 第23回分子予防環境医学研究会 (福井)
4. 西村 明幸, Tang Xiaokang, 加藤 百合, Xinya Mi, 西田 基宏 (2024.2.10) 虚血性心疾患における硫黄代謝の役割. 日本酸化ストレス学会東海支部第12回学術集会 (岐阜)
5. Liuchenzi Zhou, Akiyuki Nishimura, Xiaokang Tang, Yuri Kato, Xinya Mi, Motohiro Nishida (2024.2.10) The metabolism of supersulfide regulates pathological cardiac remodeling. 日本酸化ストレス学会東海支部第12回学術集会 (岐阜)
6. Yuri Kato, Tsukasa Shimauchi, Takuro Numaga-Tomita, Kazuhiro Nishiyama, Akiyuki Nishimura, Motohiro Nishida (2024.3.29) The role of TRPC6 channel in peripheral arterial disease. 第101回生理学会 (小倉)
7. Akiyuki Nishimura, Xiaokang Tang, Yuri Kato, Motohiro Nishida (2024.3.30) Ischemic tolerance of the heart based on sulfur metabolism. 第101回生理学会 (小倉)
8. Akiyuki Nishimura, Xiaokang Tang, Yuri Kato, Motohiro Nishida (2024.3.31) Hypoxia-induced supersulfide metabolism underlies mitochondrial fission-associated myocardial dysfunction. The 1st International G-ReXS Conference in Sendai (仙台)
9. Xinya Mi, Chenlin Su, Yuri Kato, Akiyuki Nishimura, Ryu Nagata, Yasuo Mori, Motohiro Nishida (2025.5.30) Activation of TRPC6 channels contributes to cardiac positive inotropy through Zn^{2+} influx. ICMS2024 (東京)
10. 伊藤 智哉, 西田 基宏 (2024.6.23) 腹膜中皮細胞に対する炎症性サイトカインの影響の検証. 令和6年度日本生化学会九州支部例会 (熊本)
11. 加藤百合, 有吉航平, 島内司, 西村明幸, Mi Xinya, 川西英治, 王子田彰夫, 西田基宏 (2024.6.23) ミトコンドリア品質維持を主眼とする糖代謝改善薬の創製. 令和6年度日本生化学会九州支部例会 (熊本)
12. 石井志奈, 加藤百合, 伊藤智哉, Jae Man Lee, 西村明幸, 日下部宜宏, 諫田 泰成, 西田基宏 (2024.6.23) SARS-CoV2 内在化抑制薬の探索と COVID-19 感染後の心不全への効果. 令和6年度日本生化学会九州支部例会 (熊本)
13. 中村祐也, 近藤萌, 加藤百合, Xinya Mi, 伊藤智哉, 西

- 村明幸, 諫田泰成, 西田基宏 (2024.6.22) オシメルチニブによる心筋ミトコンドリア毒性に対する硫黄分子の保護効果. 令和6年度日本生化学会九州支部例会 (熊本)
14. Akiyuki Nishimura (2024.7.3) Supersulfide catabolism underlie cardiac vulnerability to ischemic and electrophilic stress. 第51回毒性学会 (福岡)
 15. Yuri Kato, Kohei Ariyoshi, Tsukasa Shimauchi, Akiyuki Nishimura, Mi Xinya, Sang Geon Kim, Yasuo Mori, Motohiro Nishida (2024.7.3) Systemic glucose metabolism disorders caused by formation of Drp1-filamin protein complex. 第51回毒性学会 (福岡)
 16. Akiyuki Nishimura (2024.7.3) Cigarette smoke extract-induced mitochondria hyperfission and cardiomyocyte early senescence. 第51回日本毒性学会学術年会 (福岡)
 17. Chenlin Su, Xinya Mi, Yuri Kato, Akiyuki Nishimura, Keitaro Umezawa, Yasuteru Urano, Ryu Nagata, Yasuo Mori, Takaaki Akaike, Motohiro Nishida (2024.7.3) Pharmacological activation of TRPC6 channels improves heart failure. 第51回日本毒性学会学術年会 (福岡)
 18. Liuchenzi Zhou, Akiyuki Nishimura, Xiaokang Tang, Yuri Kato, Xinya Mi, Motohiro Nishida (2024.7.3) Supersulfide metabolism participates in regulating cardiomyocyte morphology. 第51回日本毒理学会学術年会 (福岡)
 19. Juan Zhang, Yukina Ishii, Yara Atef, Yuri Kato, Mi xinya, Akiyuki Nishimura, Takahiro Kusakabe, Motohiro Nishida (2024.7.3) ノロウイルス VLPs を用いた多様なアジュバントにおける抗体産生能および毒性評価. 第51回日本毒性学会学術年会 (福岡)
 20. Wu Di, Ayukawa Koichi, Kato Yuri, Nishiyama Kazuhiro, Nishimura Akiyuki, Nishida Motohiro (2024.7.3) Involvement of TRPC3-Nox2 complex formation in the progression of striated muscle atrophy. 第51回日本毒性学会学術年会 (福岡)
 21. 近藤萌, 中村祐也, 加藤百合, 深田光敬, Mi Xinya, 伊藤智哉, 西村明幸, 赤司浩一, 諫田泰成, 西田基宏 (2024.7.3) ミトコンドリア機能に着目した抗がん剤の心毒性評価. 第51回日本毒性学会学術年会 (福岡)
 22. Xiaokang Tang, Akiyuki Nishimura, Kohei Ariyoshi, Kazuhiro Nishiyama, Yuri Kato, Hyoung Kyu Kim, Jin Han, Yasunari Kanda, Keitaro Umezawa, Yasuteru Urano, Takaaki Akaike, Motohiro Nishida (2024.7.3) Echinochrome prevents sulfide catabolism-associated chronic heart failure after myocardial infarction in mice. 第51回日本毒性学会学術年会 (福岡)
 23. 有吉航平, 西山和宏, 加藤百合, 伊藤智哉, 西村明幸, 西田基宏 (2024.9.7) シルニジピンはミトコンドリア分裂を阻害することで肝脂肪滴の蓄積を抑制する. 第23回次世代を担う若手のためのファーマバイオフォーラム2024 (金沢)
 24. Akiyuki Nishimura, Motohiro Nishida (2024.9.10) Supersulfide has critical roles in mitochondrial quality and ischemic resistance of the heart. 21th SHVM Annual Scientific Sessions (セントルイス)
 25. Tomoya Ito, Motohiro Nishida (2024.10.2) IL-4/IL-13 signalling prevents epithelial-to-mesenchymal transition and cell contractility in peritoneal mesothelial cells in vitro. 第52回内藤コンファレンス (札幌)
 26. Yuri Kato, Yuya Nakamura, Xinya Mi, Akiyuki Nishimura, Takaaki Akaike, Motohiro Nishida (2024.10.2) Mechano-redox control of supersulfide metabolism in cardiomyocyte maturation. 第52回内藤コンファレンス (札幌)
 27. Xinya Mi, Chenlin Su, Yuri Kato, Akiyuki Nishimura, Ryu Nagata, Yasuo Mori, Motohiro Nishida (2024.10.2) Mechano-activated TRPC6 channel contributes to cardiac positive inotropy through Zn^{2+} influx. 第52回内藤コンファレンス (札幌)
 28. 伊藤智哉, 西田基宏 (2024.10.10) 腹膜中皮細胞に対する炎症性サイトカインの影響の検証. 生理研心血管研究会2024 (福岡)
 29. 加藤百合, 有吉航平, 島内司, 西村明幸, Mi Xinya, 川西英治, 王子田彰夫, 西田基宏 (2024.10.10) ミトコンドリア機能障害の抑制は糖代謝を改善する. 生理研心血管研究会2024 (福岡)
 30. Chenlin Su, Xinya Mi, Tomoya Ito, Yuri Kato, Akiyuki Nishimura, Ryu Nagata, Yasuo Mori, Motohiro Nishida (2024.10.10) Zn^{2+} -dependent maintenance of redox homeostasis underlies prevention of cardiac fibrosis by TRPC6 activation. 生理研心血管研究会2024 (福岡)
 31. Liuchenzi Zhou, Akiyuki Nishimura, Xiaokang Tang, Yuri Kato, Xinya Mi, Motohiro Nishida (2024.10.10) The participation of supersulfide catabolism in cardiac cells remodeling. 生理研心血管研究会2024 (福岡)

32. Heeyoung Lee, Yuri Kato, Tomoya Ito, Xinya Mi, Akiyuki Nishimura, Motohiro Nishida (2024.10.10) Comparison of supersulfide metabolism in various cell types. 生理研心血管研究会 2024 (福岡)
33. Juan Zhang, Yukina Ishii, Yara Atef, Yuri Kato, Mi xinya, Akiyuki Nishimura, Takahiro Kusakabe, Motohiro Nishida (2024.10.10) Evaluation of the antibody-producing capacity of various adjuvants against norovirus VLPs. 生理研心血管研究会 2024 (福岡)
34. Di Wu, Yuri Kato, Tomoya Ito, Xinya Mi, Kazuhiro Nishiyama, Akiyuki Nishimura, Motohiro Nishida (2024.10.10) Inhibition of TRPC3-Nox2 complex formation suppresses muscle atrophy. 生理研心血管研究会 2024 (福岡)
35. 有吉航平, 西山和宏, 加藤百合, Mi Xinya, 伊藤智哉, 西村明幸, 西田基宏 (2024.10.10) Drp1-Filamin 相互作用によるミトコンドリア分裂と肝脂肪滴形成. 生理研心血管研究会 2024 (福岡)
36. 石井志奈, 加藤百合, 伊藤智哉, Jae Man Lee, 西村明幸, 日下部宜宏, 諫田 泰成, 西田基宏 (2024.10.10) SARS-CoV-2 内在化抑制薬の探索と COVID-19 後遺症への効果. 生理研心血管研究会 2024 (福岡)
37. 中村祐也, 近藤萌, 加藤百合, 伊藤智哉, 西村明幸, 諫田泰成, 西田基宏 (2024.10.10) 超硫黄分子はオシメルチニブによる心筋ミトコンドリア機能障害を抑制する. 生理研心血管研究会 2024 (福岡)
38. Xiaokang Tang, Kakeru Shimoda, Akiyuki Nishimura, Masanobu Morita, Takaaki Akaike, Motohiro Nishida (2024.10.10) Supersulfide production via CARS2 contributes to myocardial ischemic stress resistance. 生理研心血管研究会 2024 (福岡)
39. Xinya Mi, Chenlin Su, Tomoya Ito, Yuri Kato, Akiyuki Nishimura, Ryu Nagata, Yasuo Mori, Motohiro Nishida (2024.10.21) Mechano-activated TRPC6 channel contributes to cardiac positive inotropy through Zn^{2+} influx. The 11th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia Chinese National Conference of Redox Biology and Medicine 2024 (Beijing)
40. Chenlin Su, Xinya Mi, Tomoya Ito, Yuri Kato, Akiyuki Nishimura, Ryu Nagata, Yasuo Mori, Motohiro Nishida (2024.10.21) TRPC6-mediated Zn^{2+} influx mitigates cardiac fibrosis through maintaining redox homeostasis. The 11th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia Chinese National Conference of Redox Biology and Medicine 2024 (Beijing)
41. Wu Di, Ayukawa Koichi, Kato Yuri, Nishiyama Kazuhiro, Nishimura Akiyuki, Nishida Motohiro (2024.10.21) TRPC3-Nox2 complex formation participates in the progression of striated muscle atrophy. The 11th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia Chinese National Conference of Redox Biology and Medicine 2024 (Beijing)
42. Liuchenzi Zhou, Akiyuki Nishimura, Xiaokang Tang, Yuri Kato, Xinya Mi, Motohiro Nishida (2024.10.21) The involvement of supersulfide catabolism in regulating the maladaptive reforms of cardiac cells. YUCM-YUCD-KUCM-NIPS symposium 2024 (韓国)
43. 西村明幸, Tang Xiaokang, 加藤 百合, 西田 基宏 (2024.10.25) 酸化型グルタチオンは Drp1 のグルタチオン化修飾を介して心筋梗塞後の予後を改善する. 日本毒性学会付加体科学部会第 2 回シンポジウム (和光)
44. 西村 明幸, Xiaokang Tang, 加藤 百合, 伊藤 智哉, 西田 基 宏 (2024.11.8) Supersulfide catabolism underlie cardiac vulnerability to ischemic stress. 第 97 回日本生化学会大会 (横浜)
45. Chenlin Su, Xinya Mi, Tomoya Ito, Yuri Kato, Akiyuki Nishimura, Ryu Nagata, Yasuo Mori, Motohiro Nishida (2024.11.16) Pharmacological activating TRPC6- mediated Zn^{2+} influx mitigates cardiac fibrosis by maintaining redox homeostasis. 第 77 回日本薬理学会西南部会 (福岡)
46. 有吉航平, 西山和宏, 加藤百合, Mi Xinya, 伊藤智哉, 西村明幸, 西田基宏 (2024.11.16) 脂肪肝や糖尿病におけるシルニジピンのミトコンドリア品質維持機構. 第 77 回日本薬理学会西南部会 (福岡)
47. 中村祐也, 近藤萌, 加藤百合, 伊藤智哉, 西村明幸, 諫田泰成, 西田基宏 (2024.11.16) オシメルチニブによる超硫黄分子の代謝・排出を介した心筋ミトコンドリア品質低下. 第 77 回日本薬理学会西南部会 (福岡)
48. Yuri Kato, Motohiro Nishida (2024.11.28) Treatment of diabetic complications focusing on the maintenance of mitochondrial quality. 第 47 回分子生物学会 (福岡)
49. 近藤萌, 中村祐也, 加藤百合, 西村明幸, 伊藤智哉, 赤司浩一, 諫田泰成, 西田基宏 (2024.12.7) 超硫黄分子に

- よるオシメルチニブ誘発性心筋ミトコンドリア機能障害への保護効果. 第 28 回日本心血管内分泌代謝学会学術集会 (福岡)
50. Akiyuki Nishimura, Motohiro Nishida (2024.12.10) Redox regulation of Drp1 by supersulfides: A key mechanism in cardiac stress tolerance and mitochondrial quality control. 32nd Meeting of The Society for Redox Research Australasia and 11th Joint Meeting with The Society for Free Radical Research Japan (キャンベラ)
51. 近藤萌, 中村祐也, 加藤百合, 西村明幸, 伊藤智哉, 深田光敬, 赤司浩一, 諫田泰成, 西田基宏 (2024.12.14) 超硫黄分子はオシメルチニブによる心筋ミトコンドリア機能障害を抑制する. 第 137 回日本循環器学会九州地方会 (大分)
52. 加藤百合, 有吉航平, 島内司, 西村明幸, Mi Xinya, 川西英治, 王子田彰夫, 西田基宏 (2024.12.20) ミトコンドリアの品質維持は全身の糖代謝を改善する. 第 34 回日本循環薬理学会 (静岡)
53. Xiaokang Tang, Kakeru Shimoda, Akiyuki Nishimura, Masanobu Morita, Takaaki Akaike, Motohiro Nishida (2024.12.20) Supersulfide production via CARS2 contributes to myocardial ischemic stress resistance. 第 34 回日本循環薬理学会 (静岡)

分子神経免疫研究部門

1. Yuki Tanaka, Hiroaki Kida, Jing-Jing Jiang, Ikuko Takahashi, Shigeru Hashimoto, Masaaki Murakami (2024.1.17) Analysis of disease-related SNPs and inflammation inducing mechanisms in Dupuytren's contracture. 第 52 回日本免疫学会学術集会 (千葉市)
2. Rie Hasebe, Kaoru Murakami, Takeshi Yamasaki, Masaaki Murakami (2024.1.17) The Gateway Reflex: a novel neuro-immune mechanism regulating tissue specific inflammatory diseases. 第 52 回日本免疫学会学術集会 (千葉市)
3. Yong Bin Teoh, Jing-Jing Jiang, Takeshi Yamasaki, Noriyuki Nagata, Toshiki Sugawara, Rie Hasebe, Hiroshi Ohta, Noboru Sasaki, Nozomu Yokoyama, Kensuke Nakamura, Mitsuyoshi Takiguchi, and Masaaki Murakami (2024.1.19) An inflammatory bowel disease-associated SNP increases local thyroglobulin expression to develop inflammation in Miniature Dachshunds. 第 52 回日本免疫学会学術集会 (千葉市)
4. Shintaro Hojyo, Shiina Matsuyama, Reiji Yamamoto, Kaoru Murakami, Junko Nio-Kobayashi, Tadafumi Kawamoto, Takeshi Yamasaki, Rie Hasebe, Daisuke Kamimura, Shigeru Hashimoto, Yuki Tanaka, Masaaki Murakami (2024.1.19) GM-CSF promotes long-term survival of myeloid cells of peripheral origin in the central nervous system for pain-induced relapse of neuroinflammation. 第 52 回日本免疫学会学術集会 (千葉市)
5. 村上正晃 (2024.1.31) ゲートウェイ反射による組織特異的炎症性疾患の制御. 第 8 回日本骨免疫学会 冬期学術集会 (長野県湯沢町)
6. Shiina Matsuyama, Reiji Yamamoto, Kaoru Murakami, Nobuhiko Takahashi, Rieko Nishi, Asuka Ishii, Junko Nio-Kobayashi, Nobuya Abe, Kumiko Tanaka, Jing-Jing Jiang, Tadafumi Kawamoto, Toshihiko Iwanaga, Yuta Shinohara, Takeshi Yamasaki, Izuru Ohki, Shintaro Hojyo, Rie Hasebe, Shimpei I Kubota, Noriyuki Hirata, Daisuke Kamimura, Shigeru Hashimoto, Yuki Tanaka, Masaaki Murakami (2024.2.1) GM-CSF produced by local endothelial cells promotes survival of peripheral-derived myeloid cells during the pain-mediated relapse of CNS pathology. 第 13 回 生理研-脳研-ヒト進化研究センター合同シンポジウム (新潟市)
7. Rie Hasebe (2024.3.5) The Gateway Reflex: a novel mechanism for neuro-immune interaction regulating tissue specific inflammatory diseases. McGill Univ- NIPS Joint Symposium FY2023 (岡崎市)
8. 村上正晃 (2024.3.16) サイトカインと神経回路による組織特異的な炎症病態の制御機構. 第 48 回皮膚科免疫セミナー (東京都)
9. 村上正晃 (2024.4.23) ムーンショット微小炎症プロジェクトの基盤: IL-6 アンプとゲートウェイ反射. 第 24 回オールスター最先端セミナー (関西共創の場: オールスター研究センター) (Web 開催)
10. 村上正晃 (2024.5.22) IL-6 アンプとゲートウェイ反射による自己免疫疾患発症制御. 中外製薬講演会 (つくば市)

11. 李承峰, 村上薫, 松山詩菜, 長谷部理絵, 山崎剛士, 田中勇希, 北條慎太郎, 田中宏樹, 村上正晃 (2024.6.27) BEC 由来 GM-CSF は, 痛み依存性の神経炎症再燃に必須の末梢由来 MHC2hi 食細胞の CNS での生存を促進. 第9回日本骨免疫学会(宮古島市)
12. 村上正晃 (2024.7.6) IL-6 アンブについてと慢性炎症疾患との関わりについて. 眼感染・炎症・アレルギー学会(眼科領域における基礎と臨床 Cross talk～中外製薬)(札幌市)
13. Yuki Tanaka, Shiina Matsuyama, Reiji Yamamoto, Kaoru Murakami, Masaaki Murakami (2024.7.15) GM-CSF は末梢由来骨髄系細胞の長期生存を誘導し中枢神経系疾患の再発引き起こす(東京都)
14. 村上正晃 (2024.7.17) 神経一免疫連関「ゲートウェイ反射」による組織特異的炎症の誘導機構. 第45回日本炎症・再生医学会(福岡市)
15. 村上正晃 (2024.7.20) ムーンショット微小炎症制御プロジェクトの量子計測系とニューロモジュレーション技術. 第35回北海道輸血シンポジウム(札幌市)
16. 村上正晃 (2024.7.28) 神経回路で病気を治すニューロモジュレーション医療とは? 免疫ふしぎ未来2024 ショートトーク (Web 開催)
17. 村上正晃 (2024.9.3) ゲートウェイ反射と炎症反射の解析とニューロモジュレーション医療への応用の試み. 第3回北海道大学遺伝子病制御研究所 生理学研究所ジョイントシンポジウム(札幌市)
18. 村上正晃 (2024.9.5) ゲートウェイ反射と IL-6 アンブによる組織特異的炎症性疾患. 日本口腔咽頭科学会(和歌山市)
19. 村上正晃 (2024.9.7) IL 6 サイトカインと神経回路による組織特異的炎症性疾患の制御. 第9回リウマチ包括ケア研究会(主催:旭化成ファーマ)(Web 開催)
20. 村上正晃 (2024.10.3) ゲートウェイ反射による組織特異多岐な炎症性疾患の誘導. 第36回日本神経免疫学会学術集会(富山市)
21. 西李依子, 松山詩菜, 山本励志, 村上薫, 山崎剛士, 北條慎太郎, 長谷部理絵, 李承峰, 上村大輔, 橋本茂, 田中勇希, 村上正晃 (2024.10.5) GM-CSF による末梢由来骨髄系細胞の長期生存は炎症性中枢神経疾患の再発に重要である. 第36回日本神経免疫学会学術集会(富山市)
22. 村上正晃 (2024.10.25) 神経回路による炎症性疾患の組織特異性の制御:ゲートウェイ反射とは? 第77回日本自律神経学会総会(京都市)
23. 村上正晃 (2024.11.1) ムーンショット微小炎症プロジェクトの基礎: IL-6 アンブとゲートウェイ反射. 第66回日本消化器病学会大会(神戸市 Web 参加)
24. Takeshi Yamasaki (2024.11.21) Molecular mechanisms to trigger the micro-inflammation development in intestine in both dogs and patients. YU-KU-NIPS joint symposium(韓国ソウル市)

超微形態研究部門

1. Nobuhiko Ohno. (2024.3.21) Dissecting Axonal Degeneration in Myelin Diseases with Volume Electron Microscopy. 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会, 日韓解剖学会国際合同シンポジウム(沖縄)
2. 大野伸彦. (2024.3.21) 効果的な教育を目指した組織学実習. 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会(沖縄)
3. 長内康幸, バツルガ バトプレブ, 山崎 礼二, 幸喜 富, 矢田部 恵, 小林 憲太, 中村 由香, 上野 将紀, 水上 浩明, 大野 伸彦. (2024.3.21) Contralateral deprivation prevents myelin structure impairment caused by monocular deprivation in mouse visual pathways. 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会(沖縄)
4. 山崎礼二, 東森生, 長内康幸, 幸喜富, 大野伸彦. (2024.3.21) 白質障害領域に分泌される I 型コラーゲンは白質の再生を阻害する. 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会(沖縄)
5. Sasikarn Looprasertkul, Reiji Yamazaki, Yasuyuki Osanai, Megumi Yatabe, Kouki Tom, Kimiyo Yagai, Batpurev Battulga, Nobuhiko Ohno. (2024.3.21) The morphological analysis of individual oligodendrocytes in aged mice using serial EM images taken by SBF-SEM. 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会(沖縄)
6. 志茂聡, 坂本祐太, 高木孝士, 村松憲, 小田賢幸, 大野伸彦. (2024.3.21) Evaluation of phlorizin's effects

- on gastrointestinal motility using a high-fat diet-induced mouse model. 第 129 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (沖縄)
7. Nobuhiko Ohno. (2024.5.22) Novel imaging approaches untangling axonal selectivity of myelination by single oligodendrocytes. 17th Canadian Neuroscience Meeting, CAN 2024 Japan-Canada joint parallel symposium (Vancouver, Canada)
 8. Sasikarn Looprasertkul, Reiji Yamazaki, Yasuyuki Osanai, Megumi Yatabe, Tom Kouki, Batpurev Battulga, Nobuhiko Ohno. (2024.6.3) Analyzing the Morphology of Individual Oligodendrocytes in Aged Mice with Serial Block Face-Scanning Electron Microscopy. 日本顕微鏡学会第 80 回学術講演会 (千葉)
 9. Yasuyuki Osanai, Batpurev Battulga, Reiji Yamazaki, Looprasertkul Sasikarn, Tom Koki, Megumi Yatabe, Yuka Nakamura, Masaki Ueno, Kenta Kobayashi, Hiroaki Mizukami, Kenji Kobayashi, Takeo Horie, Yumiko Yoshimura, Nobuhiko Ohno. (2024.7.24) Contralateral visual deprivation prevents myelin structure impairment caused by monocular deprivation in mouse visual pathways. Neuro2024 (福岡)
 10. Reiji Yamazaki, Morio Azuma, Yasuyuki Osanai, Tom Kouki, Nobuhiko Ohno. (2024.7.24) Type I collagen secreted in areas of white matter damage inhibits remyelination. Neuro2024 (福岡)
 11. Sasikarn Looprasertkul, 山崎 礼二, 長内 康幸, 矢田部 恵, 大野 伸彦. (2024.10.26) 老齢マウスにおける新生オリゴデンドロサイトの分化と形態形成の異常. 第 65 回日本組織細胞化学会総会・学術集会 (群馬)
 12. Batpurev Battulga, Yasuyuki Osanai, Reiji Yamazaki, Yoshiaki Shinohara, Nobuhiko Ohno. (2024.10.26) Axonal selectivity of myelination by single oligodendrocytes established during development in mouse cerebellar white matter. 第 65 回日本組織細胞化学会総会・学術集会 (群馬)
 13. 大野伸彦. (2024.11.9) 電子顕微鏡技術の継承と進化が拓く基礎医学研究の最前線. 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第 40 回学術講演会 (東京)
 14. 山崎礼二, 大野伸彦. (2024.11.28) 病態モデルマウスから明らかにする白質の再生阻害機構. 第 47 回日本分子生物学会年会 (福岡)
 15. 長内 康幸, 大野伸彦. (2024.12.1) 視神経の髄鞘形成は GABA シグナルにより調節される. 第 112 回日本解剖学会関東支部学術集会 (東京)
 16. 山崎礼二, 東森生, 長内康幸, 大野伸彦. (2024.12.1) 白質病変領域に沈着する I 型コラーゲンの解析. 第 112 回日本解剖学会関東支部学術集会 (東京)
 17. Sasikarn Looprasertkul, Reiji Yamazaki, Yasuyuki Osanai, Megumi Yatabe, Nobuhiko Ohno. (2024.12.1) Newly generated oligodendrocytes investigation in aged mice by utilizing cutting-edge animal models. 第 112 回日本解剖学会関東支部学術集会 (東京)

生体恒常性発達研究部門

1. 鍋倉淳一 (2024.01.11) グリアによる大脳皮質神経回路再編：慢性疼痛の治療をめざして. 先端医学推進拠点群・痛み脳科学センターシンポジウム 2024 (港区)
2. 揚妻正和 (2024.01.19) 光と機械学習, そして更なる融合により紐解く情動記憶の制御基盤. 学術変革 3 領域 (グリアデコード・臨界期生物学・適応回路センサス) 合同シンポジウム (オンライン)
3. 鍋倉淳一 (2025.02.06) 神経回路の再編成：アプローチと展開. 第 14 回新潟大脳研・京大ヒト進化センター 合同シンポジウム (岡崎市)
4. Dennis Lawence Cheung (2025.02.06) Leveling-up precision: A DIY guide to 3D holographic optogenetics. The 4th Optogenetics Australia Meeting (Sydney)
5. 鍋倉淳一 (2024.02.06) Remodeling of S1 circuits in chronic pain model: towards clinical trials. Symposium: Shedding Light on the Brain with Advanced Biophotonics (Bordeaux)
6. 揚妻正和 (2024.02.09) 光と機械学習, そして更なる融合により紐解く情動記憶の制御基盤. DOFI 特別セミナー (千葉市)
7. 鍋倉淳一 (2024.02.16) 発達期における聴覚系回路再編. 生理研研究会「神経活動パターンと遺伝子発現から紐解く脳・神経回路発達メカニズムの解明」(岡崎市)

8. 鍋倉淳一 (2025.02.17) 胎児行動学から神経回路再編の研究へ. IBS リトリート (浜松市)
9. 揚妻正和 (2024.02.21) 光と機械学習, そして更なる融合により紐解く情動記憶の制御基盤～こころの基盤解明にむけたマルチモーダルな計測とアプローチ～. 理論生物学スプリングスクール 2024 (SSTB2024) (東広島市)
10. 揚妻正和 (2024.02.22) 光と機械学習, そして更なる融合により紐解く情動記憶の制御基盤～こころの基盤解明にむけたマルチモーダルな計測とアプローチ～. 霞神経学セミナー (広島市)
11. Dennis Cheung (2024.03.28) Astrocyte driven dismantling of S1 chronic pain circuits requires recruitment of microglia. 第101回日本生理学会大会 (Kita Kyushu)
12. 鍋倉淳一 (2024.03.29) 神経回路の再編: ニューロン・グリア連関 Remodeling of Neuronal Circuits in vivo: Neuron-Glia Interaction. 第101回日本生理学会大会 (北九州市)
13. 鍋倉淳一 (2024.04.26) Microglia survey, form and remodel cortical synapses in healthy and pathological brain.. Symposium on Neuroimmunology and Glial Biology (Houston)
14. 鍋倉淳一 (2024.05.18) 脳を覗く; 神経回路の再編とグリア. 浜松医科大学 光医学総合研究所 開所シンポジウム (浜松市)
15. 鍋倉淳一 (2025.05.31) 「痛みと神経, 深掘り解説」: 痛みと神経の関連性と先端知見. 第74回全日本鍼灸学会名古屋大会 (名古屋市)
16. 鳴島 円 (2024.06.24) ストレスによる防御行動の調節の基盤となる上丘ニューロンへの興奮性入力に対するノルアドレナリン修飾作用の投射先特異的な差異. NEURO2024 (福岡市)
17. 金 叢芸 (2024.06.26) 背側外側膝状体における経験依存的可塑性の臨界期制御に対するアストロサイトの活性化の影響. NEURO2025 (福岡市)
18. 揚妻正和 (2024.06.28) Activity-dependent organization of prefrontal hub-networks for associative learning and signal transformation. FENS Forum 2024 (Wien)
19. 鍋倉淳一 (2024.06.29) 脳を覗く: 神経回路再編とグリア. 21世紀を明るく科学する会 (伊豆市)
20. 揚妻正和 (2024.07.25) Introductory: Large-scale and longitudinal imaging of neural population activities to uncover multi-dimensional brain mechanisms - cognition, emotion, and memory.. NEURO2024 (福岡市)
21. 鍋倉淳一 (2024.09.03) 神経回路再編—末梢と中枢. 第3回生理研-北大遺制研ジョイントシンポジウム (札幌市)
22. 揚妻正和 (2024.09.19) Activity-dependent organization of prefrontal hub-networks for associative learning and signal transformation: optical and machine learning approaches.. 2024 Learning & Memory Meeting (岡崎市)
23. 鍋倉淳一 (2024.10.03) Remodeling of Cortical Circuits in vivo: Glia-Neuron Interaction. Washington University School of Medicine seminar (St.Louis)
24. 揚妻正和 (2024.10.06) In vivo deep brain microscopy at submicrometer resolution with refractive index-matched prisminterfaces. SFN2024 (Chicago)
25. 鍋倉淳一 (2024.10.10) 神経回路の再編: グリアーニューロン連関. 生理学研究所研究会 炎症・免疫系と心血管系の相互作用から切り拓く循環生理機能の解析 (福岡市)
26. 揚妻正和 (2024.10.11) Activity-dependent organization of prefrontal hub-networks for associative learning and signal transformation.. UCI SEMINARS (Irvine)
27. 揚妻 正和 (2024.10.24) Dissecting deep brain neural networks involved in emotion and mental disorders: towards a deeper understanding through quantum life science.. QI2024 サテライトシンポジウム「Dialogue between Quantum Life Science and Quantum」 (千代田区)
28. 鍋倉淳一 (2024.10.25) Remodeling of Neuronal Circuits in Devekopment and Pathology. The 54th International Symposium of the Institute of Physiological Sciences (岡崎市)
29. 鳴島 円 (2024.10.27) 感覚経験による視床シナプスの維持と変化のメカニズム. 第7回三融会・和光精神神経懇話会 (伊豆市)
30. 鍋倉淳一 (2024.11.15) Actively Survey and Remodeling of Cortical Circuits by Microglia and Astrocyte. China Institute for Brain Researchでの講演 (北京市)
31. 鍋倉淳一 (2024.11.21) Remodeling of Neuronal Circuits. Yonsei University-Korea University-NIPS symposium (ソウル市)
32. 揚妻正和 (2024.11.21) 生体脳ライブ観察で心の基盤を紐解く～光による計測と操作～. 第22回 MPRC セ

- ミナー・令和 6 年度 MCRC セミナー (千葉市)
33. 揚妻正和 (2024.11.28) 生体脳深部 2 光子ライブイメージングと機械学習の融合で恐怖記憶の生成機構を解き明かす. 第 47 回日本分子生物学会年会 (シンポジウム「光と量子を活用した先端イメージング法の展開」にて) (福岡市)
 34. 揚妻 正和 (2024.11.08) 生体脳深部 2 光子イメージングと機械学習解析で紐解く恐怖記憶の制御基盤. 第 51 回日本脳科学会(シンポジウムにて) (福井市)
 35. 揚妻 正和 (2024.12.05) 光と機械学習の融合により紐解く「こころ」の制御基盤. 基礎薬物治療学特論 (野田市)
 36. 鍋倉淳一 (2024.12.08) 今, 脳が面白い. ケア・サポーターズクラブ鹿児島 講演会 (鹿児島市)
 37. 鍋倉淳一 (2024.12.16) 神経回路の再編成: グリアーニューロン連関. 鹿児島神経科学研究会 (鹿児島市)
 38. 鳴島 円 (2024.12.16) 神経回路の柔軟性と精密性を制御する細胞分子メカニズム. 鹿児島神経科学研究会 (鹿児島市)
 39. 揚妻正和 (2024.12.16) in vivo 2 光子イメージングによる脳神経回路動作原理の理解と情動研究の新展開. 鹿児島神経科学 鍋倉 淳一先生特別講演会および研究会 (鹿児島市)
 40. 鍋倉淳一 (2024.12.17) 今, 研究が面白い. ラ・サール高校特別授業 (鹿児島市)

視覚情報処理研究部門

1. Yumiko Yoshimura (2024.2.1) Experience-dependent functional plasticity and visual response selectivity of layer 6b neuron subtypes in the mouse primary visual cortex. 第 13 回生理研-脳研-ヒト進化研究センター合同シンポジウム (新潟)
2. Taisuke Yoneda (2024.2.5) Experience-dependent plasticity and visual response selectivity of layer 6b neuron subtypes in the mouse primary visual cortex. Symposium: Shedding Light on the Brain with Advanced Biophotonics (Bordeaux, France)
3. 米田泰輔 (2024.2.17) 大脳皮質一次視覚野 6b 層サブプレートニューロンの視覚応答選択性と経験依存的な可塑性. 生理研研究会: 胎児脳発達研究会 2024 (岡崎)
4. 吉村由美子 (2024.5.30) 生後マウス大脳皮質視覚野サブプレートニューロンの視覚反応特性とその可塑性. 第 66 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋)
5. 林健二, 米田泰輔, 小松由紀夫, 吉村由美子 (2024.7.24) マウス視覚野における nNOS 発現抑制性神経細胞による眼優位可塑性の制御. Neuro2024 (福岡)
6. 吉村由美子 (2024.7.26) 大脳皮質視覚野可塑性における一酸化窒素の役割. Neuro2024 (福岡)
7. 小野寺孝興 (2024.9.21) Inter-areal cortical circuits underlying the extraction of complex acoustic features. 第 14 回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所合同シンポジウム (名古屋)
8. Taisuke Yoneda (2024.10.23) Experience-dependent functional plasticity and visual response selectivity of layer 6b neuron subtypes in the mouse primary visual cortex. The 54th International Symposium of NIPS (岡崎)
9. Taisuke Yoneda (2024.11.21) Experience-dependent plasticity of layer 6b neurons in the mouse primary visual cortex. YU-KU-NIPS Joint Symposium (Seoul, Korea)
10. 米田泰輔, 林健二, 吉村由美子 (2024.11.29) マウス一次視覚野 6b 層ニューロンの経験依存的可塑性の動態. 第 71 回中部生理学会 (岡崎)

バイオフィotonics研究部門

1. 根本知己 (2024.1.11) 多光子過程を用いた細胞機能の顕微可視化解析の原理と展開. 東北大学光メタセンシング共創研究所講演会, 東北大学多元物質科学研究所
2. 坂本丞 (2024.1.19), 温度イメージングによる生細胞内の熱物性計測と温度分布の再構築, レーザー学会第 44 回学術講演会, 東京国際交流会館プラザ平成
3. Ishii H, Otomo K, Nemoto T (2024.2.5) Advances in brain

- tissue two-photon laser-scanning microscopy utilizing novel techniques. IINS Bordeaux - NIPS Joint Symposium Shedding Light on the Brain with Advanced Neurotechnology and Biophotonics, Bordeaux, France
4. Otomo K (2024-02-05) descSPIM: user-affordable DIY light-sheet microscope for tissue-clearing technique users. IINS Bordeaux-NIPS Joint Symposium Shedding Light on the Brain with Advanced Neurotechnology and Biophotonics, Bordeaux, France.
 5. Enoki R (2024-02) Circadian Rhythms under Extreme Cold Temperature in the Master Clock Neurons. Columbia University, USA.
 6. Enoki R (2024-02) Circadian Rhythms under Extreme Cold Temperature in the Master Clock Neurons. Yale University, USA.
 7. 根本知己 (2024.3.9) 先端光技術を用いたイメージングでみえてきたもの. 先端光技術を基軸としたバイオイメージング研究会, 東北大学多元物質科学研究所
 8. Ishii H, Otomo K, Sakamoto J, Nemoto T (2024.3.24) All-pulsed two-photon STED microscopy for brain tissue nanoimaging. Focus on Microscopy 2024, Genoa, Italy
 9. Ishii H, Otomo K, Nemoto T (2024.4.22) All-pulsed two-photon STED microscopy for nanoscale tissue imaging. LDC OPIC2024, Yokohama
 10. Nemoto T, Otomo K, Ishii H, Tsutsumi M (2024.4.26) Multi-photon Microscopy Enhanced by Manipulation of Excitation Laser Beam and its Application to Cellular Physiology. Biomedical imaging and sensing conference in OPTICS & PHOTONICS International Congress 2024 (OPITC BISC), PACIFICO Yokohama, Japan
 11. Ishii H, Otomo K, Nemoto T (2024.4.26) All-pulsed two-photon STED microscopy for nanoscale tissue imaging. Laser Display and Lighting Conference 2024 / OPTICS & PHOTONICS International Congress 2024, Yokohama
 12. Otomo K (2024-05-07) 3D volumetric imaging approaches for optically untransparent biological specimens Neuro Global Seminar, Sendai, Japan.
 13. 高橋有南, 大野良和, 水澤奈々美, 渡部終五, 安元剛, 井口亮, 飯島真理子, 鈴木淳, 鈴木道生, 窪田梓, 堤元佐, 根本知己, 安元純, 中村崇, 酒井一彦 (2024.5.26) サングラポリプの隔壁形成部位における粒子の結晶成長. 第24回マリンバイオテクノロジー学会
 14. Enoki R (2024-06-14) Circadian Clock and Glucose Metabolism under Cold Temperature. Invited Seminar, Aaron Norris Lab, Washington University in St. Louis, USA.
 15. Enoki R (2024-06-18) Circadian Clock and Glucose Metabolism under Cold Temperature. Invited Seminar, Yao Chen Lab, Washington University in St. Louis, USA.
 16. Enoki R (2024-06-21) Circadian Clock and Glucose Metabolism under Cold Temperature. Invited Seminar, Erik Herzog Lab, Washington University in St. Louis, USA.
 17. Lee ML, Chang CP, Toda C, Nemoto T, Enoki R (2024.6.28) Body temperature regulates glucose metabolism and torpid behavior. Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum 2024, Vienna, Austria
 18. Chang CP, Lee ML, Nemoto T, Enoki R (2024.6.29) In vivo two-photon calcium imaging of cortical activity during a hibernation-like state in mice. Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum 2024, Vienna, Austria
 19. Lee ML, Chang CP, Toda C, Nemoto T, Enoki R (2024.7.23) Body temperature regulates glucose metabolism and torpid behavior. 17th International Hibernation Symposium, Quebec, Canada
 20. Chang CP, Lee ML, Nemoto T, Enoki R (2024.7.23) In vivo two-photon calcium imaging of cortical activity during a hibernation-like state in mice. 17th International Hibernation Symposium, Quebec, Canada
 21. Ishii H, Otomo K, Nemoto T (2024.7.18) 全パルス式二光子 STED 顕微鏡の開発と生体脳「ナノ」イメージングへの展開. 第76回日本細胞生物学会大会
 22. 高橋泰伽, 揚妻正和, 鍋倉淳一, 大友康平, 岡村陽介, 根本知己 (2024.07.23) Multi-scale, long-term in vivo two-photon imaging of neuronal structures and functions in mice utilizing novel cranial window based on fluoropolymer nanosheet. NEURO2024 (第47回日本神経科学大会)
 23. 根本知己 (2024.7.24) 多光子過程に基づいた顕微鏡法の原理と応用. NEURO2024 (第47回日本神経科学大会)
 24. Otomo K, Susaki EA (2024-08-06) An affordable, compact and easy-to-build SPIM system for cleared specimens;

- descSPIM The Frontiers of Light-Sheet Imaging -Evolution and Solution-, Hirakata, Japan.
25. Enoki R (2024-08-08) Circadian Clock under Extreme Cold Environment. Sapporo Symposium on Biological Rhythm, Sapporo, Japan.
 26. 堤元佐 (2024.09.06) 超えられますか? 解像限界, オックスフォード・インストゥルメンツ Imaris Home Education series 2024, オンライン
 27. 石井宏和, 坂本丞, 大友康平, 根本知己 (2024.9.13) in vivo 細胞ダイナミクスの可視化に向けた2光子顕微鏡の超解像化. 2024年度生理学研究所研究会「細胞内カルシウムおよび細胞内・外シグナル分子の動態解析と計測技術の先端的研究」
 28. 米田成, 坂本丞, 友井拓実, 根本知己, 玉田洋介, 的場修 (2024.9.16) 共焦点顕微鏡下における強度輸送定量位相イメージングとデジタルホログラフィック顕微鏡との比較. 第85回応用物理学会秋季学術講演会, 朱鷺メッセ
 29. Sakamoto J, Ishii H, Nemoto T (2024.9.19) Development of wavelength-optimized two-photon pulsed STED nanoscopy utilizing supercontinuum light source. 国際先導リトリート, マックスプランクフロリダ神経科学研究所, Florida, USA
 30. Ataka M, Otomo K, Nemoto T (2024.9.19) In vivo volumetric imaging in mouse brain using multibeam scanning two-photon microscopy. 国際先導リトリート, マックスプランクフロリダ神経科学研究所, Florida, USA
 31. Enoki R (2024-09-20) Clock and Metabolism under Extreme Cold. International Frontier Retreat, Max Planck Florida Institute for Neuroscience, Florida, USA.
 32. 堤元佐, 高橋泰伽, 小林健太郎, 根本知己 (2024.09.21) 画像解析のアプローチによる生体深部超解像イメージングの実現, 第14回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所合同シンポジウム
 33. Nemoto T, Ishii H, Otomo K, Tsutsumi M (2024.9.22) Two-photon microscopy advanced by novel technologies. Frontier Bioorganization Forum 2024, Academia Sinica, Taipei
 34. 石井宏和 (2024.09.29) 可視化限界を打破し, 細胞ダイナミクスを「ありのまま」に観る, 第33回日本バイオイメーjing学会学術集会
 35. 高橋泰伽, 堤香琳, 曾我公平, 榎木亮介, 岡村陽介, 根本知己 (2024.09.29) ナノマテリアルを活用したマウス脳の広範囲・深部 in vivo 光イメージング法の開発. 第33回日本バイオイメーjing学会学術集会
 36. 堤香琳, 榎木亮介, 曾我公平, 根本知己, 高橋泰伽 (2024.09.29) 冬眠様状態マウスの海馬 CA1 領域における樹状突起スパイン形態の in vivo 二光子イメージング. 第33回日本バイオイメーjing学会学術集会
 37. 堤元佐, 高橋泰伽, 小林健太郎, 根本知己 (2024.09.30) 時空間蛍光相関解析による生体深部2光子超解像イメージングの実現, 第33回日本バイオイメーjing学会学術集会, 東京理科大学, 東京
 38. 下栗玲慈, 石井宏和, 佐古真, 根本知己, 有澤光弘 (2024.10.9) 多置換イソインドロ[2,1-a]キノリン誘導体の設計・合成: 5位及び13位の置換基効果. 第53回複素環化学討論会, KDDI 維新ホール, 山口県山口市小郡
 39. Taiga Takahashi, Hong Zhang, Masakazu Agetsuma, Junichi Nabekura, Kohei Otomo, Yosuke Okamura, Tomomi Nemoto (2024.10.09) Large-scale, long-term in vivo two-photon imaging of mouse neuronal structure and function through cranial windows utilizing fluoropolymer nanosheet and light curable resin, Society for Neuroscience 2024
 40. 堤元佐 (2024.11.14) 共焦点顕微鏡の観察技術向上セミナー -プロのテクニックと秘訣, おしえます, 北海道大学部局横断セミナー, 北海道大学, 札幌-
 41. Nemoto T (2024.11.21) Multi-photon microscopy advanced by novel optical technologies. 2024 Yonsei University-Korea University-NIPS Symposium, Yonsei University, Seoul, Korea
 42. Tsutsumi M, Takahashi T, Kobayashi K, Nemoto T (2024-11-21) In vivo super-resolution imaging utilizing spatiotemporal fluorescence fluctuation analyses 2024 Yonsei University-Korea University-NIPS Symposium, Yonsei University, Seoul, Korea
 43. Lee ML, Chan CP, Nemoto T, Enoki R (2024.11.22) Body temperature regulates glucose metabolism and torpid behavior. 2024 Yonsei University-Korea University-NIPS Symposium, Yonsei University, Seoul, Korea
 44. 坂本丞, 石井宏和, 根本知己 (2024.11.19) 超解像生体脳イメージングに向けた2光子波長可変 STED 顕微鏡の開発. 第71回中部日本生理学会, 岡崎カンファ

レンスセンター, 岡崎

45. 堤 元佐, 高橋泰伽, 小林健太郎, 根本知己 (2024.11.19) 画像解析のアプローチによる生体深部超解像イメージングの実現, 第 71 回中部日本生理学会, 岡崎コンファレンスセンター, 岡崎
46. Nemoto T (2024.11.27) Advancements in *in vivo* Two-Photon Microscopic Imaging in the Mouse Brain through

Novel Optical Technologies. Optics & Photonics Taiwan International Conference (OPIC2024), NanGang Exhibition Center, Taipei, Taiwan

47. Takahashi T, Tsutsumi K, Soga K, Enoki R, Okamura Y, Nemoto T (2024.12.2) *In vivo* deep and large-scale imaging in a mouse brain utilizing nanomaterial and light- curable resin. The 17th International Symposium on Nanomedicine

多細胞回路動態研究部門

1. 辻 貴宏 (2024・01・05) オプト・オミクスが明らかにする脳内微小環境応答。ACT-X 「生命現象と機能性物質」領域会議 (東京・科学技術振興機構)
2. 和氣 弘明 (2024・01・18) 神経-免疫連関による感覚認知システムの統合的理解。JST_CREST 「マルチセンシング」領域_2023年度 領域会議 (京都 知恩院和順会館)
3. 和氣 弘明 (2024・02・01) 中枢神経系多細胞回路の生理機能およびその計測と操作。第 8 回日本骨免疫学会ウインタースクール (長野 朝日屋旅館)
4. 深津 紀暁 (2024・02・16) Animal Behavior State Prediction with Multi-modal Data. 第 5 回 CIBoG リトリート (あいち健康プラザ)
5. 和氣 弘明 (2024・02・16) Multi-cellular dynamics and their manipulation. 第 5 回 CIBoG リトリート (あいち健康プラザ)
6. 深津 紀暁 (2024・02・21) Animal Behavior State Prediction with Multi-modal Data. 合同マッチングワークショップ「生命と情報の新たなる融和: 超階層生物学と AI」 (生理学研究所)
7. 和氣 弘明 (2024・02・22) 神経活動依存性髄鞘化による神経回路の同期性制御。地域中核・特色ある研究大学 合同シンポジウム (藤田医科大学)
8. 竹田 育子 (2024・03・01) 視覚喪失がもたらすアストロサイトによる高次視覚野 V2L の神経回路編成。第 10 回 先進イメージング医学研究会 (兵庫・有馬)
9. 和氣 弘明 (2024・03・04) Multi-cellular dynamics and their manipulation. McGill 大学と生理研との合同シンポジウム (生理学研究所)
10. 和氣 弘明 (2024・03・21) 国際連携と研究力強化のために。第 129 回日本解剖学会 (沖縄文化芸術

劇場なは一と)

11. 竹田 育子 (2024・03・23) アストロサイトの活動制御による慢性疼痛治療。第 129 回日本解剖学会 (沖縄文化芸術劇場なは一と)
12. 井上 澤 (2024・03・23) 多感覚統合をつかさどる高次視覚野の神経回路基盤。第 129 回日本解剖学会 (沖縄文化芸術劇場なは一と)
13. Hou Lingnan (2024・03・28) Alteration in the Blood-Brain Barrier and microglia in a mouse model of Alzheimer's disease. 第 101 回 日本生理学会大会 (北九州)
14. 郭 中天 (2024・03・28) Microglia Mediate Synaptic Loss in the Early Stages of Alzheimer's Disease. 第 101 回 日本生理学会大会 (北九州)
15. 和氣 弘明 (2024・05・08) 体性感覚・味覚・情動のインタラクション-食感の神経メカニズム解明に向けて-。マルチセンシング連携領域合同領域会議 (新大阪ワシントンホテルプラザ)
16. 和氣 弘明 (2024・05・30) ミクログリアの生理機能と病態における変化。ChildNeuro2024 in Nagoya (名古屋国際会議場)
17. 和氣 弘明 (2024・06・13) オリゴデンドロサイトによる神経回路の同期性制御。神経研セミナー (国立精神・神経医療研究センター(NCNP))
18. 山口 裕嗣 (2024・07・17) 透明脳スクリーニングを用いたマウス日内休眠を制御する神経回路の同定。第 76 回日本細胞生物学会 (つくば国際会議場)
19. Rozhkova Nadezhda (2024・07・24) Microglia's morphology in 3q29del mice model of schizophrenia. NEURO2024 (福岡コンベンションセンター)
20. Nana Takahashi (2024・07・25) Multi-sensory integration in mice model influenza infection. NEURO2024 (福岡コ

- ンベンションセンター)
21. Noriaki Fukatsu (2024・07・25) マウス神経, グリア活動と行動表現型の連関解析. NEURO2024 (福岡コンベンションセンター)
 22. Shouta Sugio (2024・07・25) Neuronal activity-dependent translation of myelin protein changes axon conduction and affects motor task learning. NEURO2024 (福岡コンベンションセンター)
 23. 和氣 弘明 (2024・07・26) ミクログリアの脳-臓器連関への寄与. NEURO2024 (福岡コンベンションセンター)
 24. Mio Inoue (2024・07・26) Neuronal circuit for multisensory integration in higher visual cortex. NEURO2024 (福岡コンベンションセンター)
 25. Shouta Sugio (2024・07・27) Oligodendrocytes regulates synchronized axon conduction and is essential for motor learning. 学術変革領域 A グリアデコード国際シンポジウム (アクロス福岡)
 26. 和氣 弘明 (2024・07・29) Physiological and pathological roles of microglia. 東京都医学総合研究所シンポジウム (東京都医学総合研究所)
 27. 和氣 弘明 (2024・08・18) 量子技術で脳機能を見る。量子技術を用いる新産業の創成 2023 年ノーベル化学賞の量子ドットから, 生命化学, 医療まで (中日文化センター)
 28. 和氣 弘明 (2024・08・29) Multi-cellular dynamics and their manipulation. Chinese Institute for Brain Research, Beijing Seminar (Chinese Institute for Brain Research, Beijing)
 29. 橋本 明香里 (2024・09・06) ミクログリアによる神経回路調節機構の解明。第 19 回「ロレアル・ユネスコ女性科学者 日本奨励賞」(フランス大使公邸)
 30. Yuta Tanisum (2024・09・13) Holographic Microscope Systems for Probing Neural & Astrocytic Interactions. ASPIRE-GLIA Symposium (Lausanne, Swiss)
 31. 郭 中天 (2024・09・13) Microglia Mediate Synaptic Loss in the Early Stages of Alzheimer's Disease. ASPIRE-GLIA Symposium (Lausanne, Swiss)
 32. Ikuko Takeda (2024・09・17) The role of astrocyte in V2L neuronal remodeling following vision loss. ASPIRE-GLIA Symposium (Lausanne, Swiss)
 33. 高橋 菜々 (2024・09・21) 精神疾患モデルマウスの病態神経回路基盤。NUMED-NIPS 合同シンポジウム (名古屋大学 鶴舞キャンパス)
 34. 和氣 弘明 (2024・09・21) 多細胞回路動態の計測と操作。第 35 回日本緑内障学会 (アクリエ姫路)
 35. Hou Lingnan (2024・09・21) Alteration in the Blood-Brain Barrier and microglia in a mouse model of Alzheimer's disease. NUMED-NIPS 合同シンポジウム (名古屋大学 鶴舞キャンパス)
 36. Pham Xuan Thang (2024・09・21) Alterolateral visual area functions: an initial exploration for cognitive regulation. NUMED-NIPS 合同シンポジウム (名古屋大学 鶴舞キャンパス)
 37. Noriaki Fukatsu (2024・09・21) Development of Rapid and Efficient Semi-Automated Analysis Software for Calcium Imaging Data. NUMED-NIPS 合同シンポジウム (名古屋大学 鶴舞キャンパス)
 38. 谷隅 勇太 (2024・09・21) 2 光子ホログラム顕微鏡システムを用いたニューロン ↔ アストロサイト回路探索。NUMED-NIPS 合同シンポジウム (名古屋大学 鶴舞キャンパス)
 39. Rahadian Yudo Hartanty (2024・09・21) Brain perivascular macrophage responses towards Aβ deposition within subarachnoid space of Alzheimer's disease model mice. NUMED-NIPS 合同シンポジウム (名古屋大学 鶴舞キャンパス)
 40. 郭 中天 (2024・09・21) アルツハイマー型認知症初期におけるシナプス減少のメカニズム解明。NUMED-NIPS 合同シンポジウム (名古屋大学 鶴舞キャンパス)
 41. Rozhkova Nadezhda (2024・09・21) Microglia's morphology in 3q29del mice model of schizophrenia. NUMED-NIPS 合同シンポジウム (名古屋大学 鶴舞キャンパス)
 42. 山口 裕嗣 (2024・09・21) 透明脳スクリーニングによる休眠を制御する神経回路の探索。NUMED-NIPS 合同シンポジウム (名古屋大学 鶴舞キャンパス)
 43. Shouta Sugio (2024・10・07) Newly translation of myelin basic protein modulates neural activity and is essential for motor learning. SfN 2024 北米神経科学会 (McCormick Place, Chicago)

44. Hou Lingnan (2024・10・07) Alteration in the Blood-Brain Barrier and microglia in a mouse model of Alzheimer's disease. SfN 2024 北米神経科学会 (McCormick Place, Chicago)
45. Hiroaki Wake (2024・10・24) Physiological and Pathological functions of microglia. The 54th International Symposium (The National Institute for Physiological Sciences)
46. 郭 中天 (2024・10・24) Mechanism of Synapse Reduction in the Early Stage of Alzheimer's Disease. The 54th International Symposium (The National Institute for Physiological Sciences)
47. Rozhkova Nadezhda (2024・10・24) Microglia's morphology in 3q29del mice model of schizophrenia. The 54th International Symposium (The National Institute for Physiological Sciences)
48. Rahadian Yudo Hartantyo (2024・10・24) Brain perivascular macrophage responses towards A β deposition within subarachnoid space of Alzheimer's disease model mice. The 54th International Symposium (The National Institute for Physiological Sciences)
49. Yutaro Saito (2024・10・24) Simultaneous visualization of microglia with two-photon imaging and MRI using P2RY12 Receptor Targeted compound. The 54th International Symposium (岡崎コンファレンスセンター)
50. Shouta Sugio (2024・10・24) Activity-dependent translation of myelin protein modulates acon conduction and is essential for motor learning. The 54th International Symposium (The National Institute for Physiological Sciences)
51. Hou Lingnan (2024・10・24) Alteration in the Blood-Brain Barrier and microglia in a mouse model of Alzheimer's disease. The 54th International Symposium (The National Institute for Physiological Sciences)
52. Nana Takahashi (2024・11・07) Pathological Neural Circuit Basis in Mouse Models of Psychiatric Disorder. GAME Meeting (Monash University, Australia)
53. 和氣 弘明 (2024・11・08) 光で階層的に神経・グリア回路活動を叙述し, 制御する研究を目指して。第 50 回日本臓器保存生物医学学会学術集会 (図書館交流プラザりぶら 会議室 103)
54. 和氣 弘明 (2024・11・09) 光で階層的に神経・グリア回路活動を叙述し, 制御する研究を目指して。第 20 回日本脳神経外科光線力学学会 (京都大学吉田キャンパス 百周年時計台記念館・国際科学イノベーション棟)
55. Noriaki Fukatsu (2024・11・14) Development of Rapid and Efficient Semi-Automated Analysis Software for Calcium Imaging Data. 生命卓越大学院共創シンポジウム 2024 (野依記念学術交流館)
56. 和氣 弘明 (2024・11・16) 光で階層的に神経・グリア回路活動を叙述し, 制御する研究を目指して。第 46 回日本疼痛学会 (TOC 有明コンベンションホール)
57. 山口 裕嗣 (2024・11・17) Brain-wide mapping of neuronal architecture controlling torpor. 第 31 回日本時間生物学学会学術大会 (富山国際会議場)
58. 山口 裕嗣 (2024・11・21) Brain-wide mapping of neuronal architecture controlling torpor. KUCM-YUCM-YUCD-NIPS Joint Symposium 2024 (Yonsei University)
59. 和氣 弘明 (2024・11・23) オリゴデンドロサイトと認知症。第 43 回日本認知症学会 (ビッグパレットふくしま)
60. 山口 裕嗣 (2024・11・28) 透明脳スクリーニングを用いたマウス日内休眠を制御する神経回路の同定。第 47 回日本分子生物学会年会 (福岡国際会議場)
61. 郭 中天 (2024・11・29) アルツハイマー型認知症におけるシナプス減少のメカニズム解明。第 71 回中部生理学会 (岡崎コンファレンスセンター)
62. 郭 中天 (2024・12・07) Microglia mediate synaptic loss in early stages of Alzheimer's disease. 第 28 回グリア研究会 (ACU (アキュ))
63. Nana Takahashi (2024・11・21) Neural circuit basis of pathology in mouse model of psychiatric disorder. KUCM-YUCM-YUCD-NIPS Joint Symposium 2024 (Yonsei University)
64. 齋藤 祐太朗 (2024・12・09) P2Y12 受容体標的化合物を用いたミクログリアの表現系変化の可視化。東海国立大学機構量子拠点設立式典記念シンポジウム (名古屋大学 東山キャンパス)
65. 和氣 弘明 (2024・12・13) Multi - Cellular measurement and manipulation ~多細胞回路の計測と操作~。The 66th Frontier Brain Science Seminar (富山大学附属病

院 2 階 臨床講義室 1)
66. 和氣 弘明 (2024・12・20) グリアの生理機能と

病態における変化。令和 6 年度 発達障害研究所公
開セミナー (ウインクあいち特別会議室)

認知行動発達機構研究部門

1. 磯田昌岐 (2024 年 1 月 19 日) マカクザルを用いた社会システム神経科学の展開。第 10 回 FUJITA プレインサイエンスセミナー (オンライン開催)
2. 磯田昌岐 (2024 年 2 月 1 日) Probing the social mind with electrodes. 第 13 回 生理研 - ヒト進化センター - 脳研 合同シンポジウム (新潟県新潟市)
3. Go Y (2024 年 2 月 6 日) Comparative primate omics study: what kind of molecular signatures make us human? 京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点セミナー (京都府京都市)
4. 黒滝陽子, 山田祐子, 辰本将司, 志賀範子, 富樫充良, 澤田賀久, 岸本恵子, 井上貴史, 郷康広, 佐々木えりか (2024 年 2 月 14 日) コモンマーモセットコロニーの国際的な遺伝的多様性維持における基盤技術の確立。第 13 回日本マーモセット研究会 (東京都小平市)
5. 兼子峰明 (2024 年 2 月 21 日) マーモセットにおける他者の内的状態に応じた行動調整。第 13 回日本マーモセット研究会 (東京都小平市)
6. 磯田昌岐 (2024 年 2 月 22 日) マカクザルを用いてソーシャルマインドの神経基盤を探る。地域中核・特色ある研究大学 合同シンポジウム - 精神・神経病態研究拠点形成を目指して - (愛知県豊明市)
7. Tomatsu S (2024 年 3 月 4 日) Action in unison as real-time social interactions in macaque monkeys. McGill University-NIPS Joint Symposium (愛知県岡崎市)
8. Atsushi Nambu (2024 年 3 月 15 日) Basal Ganglia Odyssey: 42 Years with Dr. Takada. International Symposium on Brain Science -Messages to the Next Generation (愛知県犬山市)
9. 南部 篤 (2024 年 3 月 17 日) 高田先生との 42 年。International Symposium on Brain Science -Messages to the Next Generation (愛知県犬山市)
10. 磯田昌岐 (2024 年 3 月 18 日) マカクザルを用いた社会システム神経科学の展開。4 拠点連携シンポジウム (東京都町田市)
11. 南部 篤 (2024 年 3 月 22 日) 大脳基底核 解けなかった問題。令和 5 年度大脳基底核機能研究会 (大阪府高槻市)
12. Isoda M (2024 年 3 月 26 日) Probing the social mind with electrodes. Society for Social Neuroscience 2024 Annual Meeting (keynote lecture) (茨城県つくば市)
13. 南部 篤 (2024 年 5 月 9 日) 運動異常症の病態生理を統一的に考える。御茶の水ニューロサイエンスアソシエーション (ONSA) / 東京医科歯科大学 CBIR 脳統合機能研究センターセミナー (東京都文京区)
14. 南部 篤 (2024 年 5 月 24 日) L-ドパ誘発性ジスキネジアマウスモデルにおける大脳皮質-大脳基底核神経伝達異常。第 54 回日本神経精神薬理学会, 第 34 回日本臨床神経精神薬理学会 (東京都千代田区)
15. 澤田悠斗, 兼子明久, 鯉江洋, 中山駿矢, 岡本宗裕, 郷康広, 辰本将司, 塚本篤士, 中村紳一朗, 宮部貴子, 揚山直英 (2024 年 5 月 29 日) ニホンザルにおける肥大型心筋症の家系および関連遺伝子に関する解析。第 71 回実験動物学会 (京都府京都市)
16. 黒滝陽子, 山田祐子, Lisa Z, 辰本将司, 志賀範子, 富樫充良, 澤田賀久, 岸本恵子, Herrera M, Bren J, Thang H, Oh SS, 井上貴史, 郷康広, Heather N, 佐々木えりか (2024 年 5 月 29 日) コモンマーモセットコロニーの遺伝的多様性維持のための国際的な取り組み。第 71 回実験動物学会 (京都府京都市)
17. 二宮太平, 磯田昌岐, 二宮賢司 (2024 年 5 月 30 日) 実験動物 (ニホンザル) の予期しない死亡に対する原因究明の試み (第 1 報)。第 71 回日本実験動物学会総会 (京都府京都市)
18. 王雪瑩, 北山遼, 橋戸南美, 土橋彩加, 本田剛章, 竹中將起, 長原衣麻, 半谷吾郎, 郷康広, 辰本将司, 松本卓也, 早川卓志 (2024 年 7 月 6 日) 笹食をするニホンザル集団におけるエクソーム解析。第 40 回日本霊長類学会大会 (宮城県仙台市)
19. 早川卓志, 岸田拓士, 郷康広, 松尾ほだか, 井上英治, 川口恵里, 会津智幸, 石崎比奈子, 豊田敦, 藤山秋佐夫, 松沢哲郎, 橋本千絵, 古市剛史, 阿形清

- 和 (2024年7月7日) アフリカ6地域におけるチンパンジーのエクソーム比較解析。第40回日本霊長類学会大会 (宮城県仙台市)
20. 辰本将司, 野口京子, 臼井千夏, 石川裕恵, 郷康広 (2024年7月7日) ニホンザルの高精度全ゲノム配列解析。第40回日本霊長類学会大会 (宮城県仙台市)
 21. Kinoshita G, Nunome M, Go Y, Makino T, Tatsumoto S, Kryukov AP, Han SH, Kartavsheva I, Nagano A, Yamada F, Isagi Y, Suzuki H, Kitano J (2024年7月23日) The genetic-basis and evolutionary history of winter coat color polymorphism in the Japanese hare. 7th World Lagomorph Conference (Belfast, UK)
 22. 柳下晴也, 郷康広, 岡本和樹, 有村奈利子, 池谷裕二, 佐々木拓哉 (2024年7月24日) 海馬シャープウェーブリップル中の発火パターンと関連する遺伝子の探索。NEURO2024 (福岡県福岡市)
 23. 二宮太平, 磯田昌岐 (2024年7月24日) マカクザル内側前頭前野層構造における社会的行動情報処理様式。第47回日本神経科学大会 (福岡県福岡市)
 24. 則武厚, 鮫島和行, 渡辺正孝, 坂上雅道 (2024年7月24日) マカクザル前頭皮質外側部における作業記憶成分のニューロフィードバック調節。第47回日本神経科学大会 (福岡県福岡市)
 25. Nambu A (2024年7月25日) Dynamic Activity Model of Basal Ganglia Disorders: Fundamental Role of the Hyperdirect pathway. Neuro2024 (福岡県福岡市)
 26. 磯田昌岐 (2024年7月27日) マカクザルを用いてソーシャルマインドの神経基盤を探る。第47回日本神経科学大会 (シンポジウム講演) (福岡県福岡市)
 27. 辰本将司, 野口京子, 臼井千夏, 石川裕恵, 郷康広 (2024年8月21日) ヒト・類人猿の死後脳の1細胞マルチオミクス解析。第26回日本進化学会 (神奈川県平塚市)
 28. 戸松彩花 (2024年8月24日) ニホンザルにおける他者リズムとの引込み現象に係る神経活動。第18回 Motor Control 研究会 (大阪府豊中市)
 29. 郷康広 (2024年8月27日) 和色ゲノムの一員になれるかもしれないサルのゲノム解析のお話。かずさDNA 研究所・Washoku BioGenome Consortium・PacBio ジャパン・トミーデジタルバイオロジー共済ウェビナー (オンライン)
 30. 郷康広 (2024年9月5日) 神経科学におけるシングルセル解析: 分子バーコード技術を用いた神経回路研究。NGS EXPO2024 (大阪府大阪市)
 31. Nambu A (2024年9月21日) Hyperdirect pathway and pathophysiology of movement disorders. Celebrating the life of Dr Mahlon DeLong (GA, USA)
 32. Noritake A (2024年10月13日) Exploring Neural Mechanisms Underlying Social Reward and Emotion in Macaques. Reward, Motivation, and Beyond: Neural Basis of Communication, Part 2 (宮城県仙台市)
 33. Ninomiya T (2024年11月22日) Representation of self and others' actions in the macaque frontal cortex. YU-KU-NIPS joint symposium (Seoul, Korea)
 34. Isoda M (2024年12月5日) Probing the social mind with electrodes and DREADDs. NIMH workshop on Genetic technologies for systems neuroscience in nonhuman primates (MD, USA)

神経ダイナミクス研究部門

1. Makoto Hagihara, Kazumasa Uehara, Yuka Okazaki, Keiichi Kitajo (2024・2・1) Unraveling individual differences in interhemispheric information integration capacity during multiple object tracking. 第13回脳研究所-生理学研究所-ヒト進化研究センター合同シンポジウム (新潟)
2. Mebuki Izumiya, Keiichi Kitajo (2024・2・8) Exploring neurotypical adult characteristics of resting EEG metastability and its association with the autistic traits. The 53rd NIPS International Symposium Neural Dynamics and Information Processing in the Brain and Body (岡崎)
3. 北城圭一 (招待講演) (2024・2・21) ヒトの脳波非線形ダイナミクスを対象としたデータ駆動型脳科学. 東京工業大学ー基礎生物学研究所ー生理学研究所ー中部大学 合同マッチングワークショップ「生命と情報の新たな融和: 超階層生物学とAI」 (岡崎)
4. Yujin Goto, Keiichi Kitajo (2024・2・21) Proposal for a study using EEG data assimilation to estimate the complexity of an individual's neural network. 東京工業大学ー基礎生物学研究所ー生理学研究所ー中部大学

- 合同マッチングワークショップ「生命と情報の新たな融合：超階層生物学とAI」(岡崎)
5. Keiichi Kitajo (招待講演) (2024・2・8) Exploring the role of transient synchrony in human brain and body networks: Innovative manipulative techniques. The 53rd NIPS International Symposium Neural Dynamics and Information Processing in the Brain and Body (Okazaki)
 6. Mebuki Izumiya, Yuka Okazaki, Keiichi Kitajo, (2024・6・28) Exploring the link between resting-EEG metastability and autistic spectrum traits in neurotypical adults. Organization for Human Brain Mapping 2024, (Seoul)
 7. Keiichi Kitajo (招待講演) (2024・7・23) Data-driven modeling and analysis of large-scale metastable brain dynamics. The NIPS International Workshop 2024 "Exploring and understanding large-scale brain dynamics by data-driven approaches" (Okazaki)
 8. Yujin Goto, Makoto Hagihara, Keiichi Kitajo (2024・7・23) Perceptual learning and neural selective consistency: neural network simulation and human. EEG experiments. The NIPS International Workshop 2024 "Exploring and understanding large-scale brain dynamics by data-driven approaches" (Okazaki)
 9. 泉谷芽生, 岡崎由香, 北城圭一 (2024・7・24) 安静時脳波にみられる複数の準安定性パターンと自閉症傾向との関連. Neuro2024 (福岡)
 10. Yujin Goto, Makoto Hagihara, Keiichi Kitajo (2024・7・24) EEG selective consistency as a measure for perceptual learning and developmental disability tendencies. Neuro2024 (Fukuoka)
 11. Yuka Okazaki, Noriak Hattori, Teiji Kawano, Megumi Hatakenaka, Ichiro Miyai, Keiichi Kitajo (2024・7・26) Impaired frequency-specific entrainment in unilateral spatial neglect. Neuro 2024 (Fukuoka)
 12. Yujin Goto, Makoto Hagihara, Keiichi Kitajo (2024・9・4) Perceptual learning and neural selective consistency: neural network simulation and human EEG experiments. 生理研研究会「大規模脳活動計測～我々は何を測り、どこへ行くのか？」(Okazaki)
 13. Yujin Goto, Makoto Hagihara, Keiichi Kitajo (2024・10・8) The consistency of the EEG dynamics related to perceptual learning. Annual meeting of Society for Neuroscience 2024 (Chicago)
 14. Yujin Goto (2024・12・18) 脳活動と知覚の試行間一貫性について. 東京大学バーチャルリアリティ教育研究センター ドクトラルシンポジウム (Online)

感覚認知情報研究部門

1. 中山遼平, 植月美希, 丸谷和史, 竹村浩昌 (2024.1.18) 和文読文能力と動的視覚情報処理の相関関係の検討. 日本視覚学会 2024 年冬季大会 (東京)
2. Luo J, Yokoi I, Takemura H (2024.2.1) Visual adaptation changes the perceptual interpretation of occluded digital numerals in humans. 第 13 回 生理研 - ヒト進化センター - 脳研 合同シンポジウム (新潟)
3. Saito M, Rapan L, Niu M, Zhao L, Tsujimura S, Palomero-Gallagher N, Takemura H (2024.2.1) Receptor architecture of lateral geniculate nucleus in macaque monkey brains. 第 13 回 生理研 - ヒト進化センター - 脳研 合同シンポジウム (新潟)
4. Taguma D, Ogawa S, Takemura H (2024.2.1) Evaluating the impact of denoising on diffusion MRI-based tractometry analysis on glaucoma patients. 第 13 回 生理研 - ヒト進化センター - 脳研 合同シンポジウム (新潟)
5. 竹村浩昌 (2024.2.24) ヒト初期視覚系を対象とした磁気共鳴画像による構造イメージング. 第 26 回日本ヒト脳機能マッピング学会 (宇都宮)
6. Taguma D, Ogawa S, Takemura H (2024.3.4) Assessing the impact of denoising on diffusion-weighted MRI data on tractometry analysis for the optic tract of glaucoma patients. McGill University- NIPS Joint Symposium (Okazaki, Japan)
7. Takemura H (2024.4.11) Quantitative MRI and its application to visual neuroscience. RIKEN Center for Brain Science Scientific Symposium: Advanced Neuroimaging Meets Modern Neuroscience: Foundations for International Collaborative Research (Wako, Japan)
8. 竹村浩昌 (2024.4.18) MRI を用いた脳構造イメージングによる視覚系の研究. 第 128 回日本眼科学会総会 (東京)

9. 竹村浩昌 (2024.5.31) 白質線維束イメージングによる感覚認知情報処理機構の研究. 慶應義塾大学 心理学専攻／三田哲学会共催講演会 (東京)
10. 増田洋一郎, 飯田将展, 小川胡桃, 寺尾将彦, 天野薫, 竹村浩昌, 堀口浩史, 小川俊平, 松元健二, 仲泊聡, 中野匡 (2024.6.2) 網膜ジストロフィ患者の脳視覚野における感覚モダリティ非依存性・課題依存性反応特性. 第13回日本視野画像学会学術集会 (新潟)
11. Takemura H (2024.6.23) How anatomy will help us to build models of information processing in the brain. Organization for Human Brain Mapping (Seoul, Korea)
12. Taguma D, Ogawa S, Takemura H (2024.6.26) Evaluating the impact of denoising on diffusion MRI-based tractometry on glaucoma patients. Organization for Human Brain Mapping (Seoul, Korea)
13. Uesaki M, Miyata T, Benson NC, Winawer J, Takemura H (2024.6.26) Correlations between inter-subject variability in tissue properties of human V1, V2, and V3. Organization for Human Brain Mapping (Seoul, Korea)
14. Saito M, Rapan L, Niu M, Chao L, Tsujimura S, Palomero-Gallagher N, Takemura H (2024.6.26) Multi-receptor analysis of the macaque lateral geniculate nucleus. Organization for Human Brain Mapping (Seoul, Korea)
15. Luo J, Yokoi I, Takemura H (2024.6.26) Perceptual Bistability in Occluded Digital Numbers: a Behavioral Study. Organization for Human Brain Mapping (Seoul, Korea)
16. Saito M, Rapan L, Niu M, Chao L, Tsujimura S, Takemura H, Palomero-Gallagher N (2024.7.1) Receptor autoradiographic analysis of the lateral geniculate nucleus in macaque. International Symposium on Brain Structure and Function (Okazaki, Japan)
17. Taguma D, Ogawa S, Takemura H (2024.7.1) Assessing how much denoising affects tractometry results of dMRI data from glaucoma patients. International Symposium on Brain Structure and Function (Okazaki, Japan)
18. Uesaki M, Miyata T, Benson NC, Winawer J, Takemura H (2024.7.1) Covariation of microstructural properties, as reflected in T1w/T2w ratios, of human V1/V2/V3. International Symposium on Brain Structure and Function (Okazaki, Japan)
19. Luo J, Yokoi I, Dumoulin SO, Takemura H (2024.7.1) The perceptual bistability of digital numerals. International Symposium on Brain Structure and Function (Okazaki, Japan)
20. Miyata T, Fukunaga M, Luo J, Yokoi I, Yamamoto T, Yoshioka A, Yang J, Morita T, Takemura H (2024.7.1) Evaluating characteristics of negative BOLD response induced by sensory stimuli in the human brain. International Symposium on Brain Structure and Function (Okazaki, Japan)
21. Morita T, Takemura H, Naito E (2024.7.1) Hyperadaptation: Structural and functional features of motor-cortical hand and foot regions in a top wheel-chair racing Paralympian. International Symposium on Brain Structure and Function (Okazaki, Japan)
22. Takemura H (2024.7.2) Comparative study on white matter pathway connecting dorsal and ventral visual cortex. International Symposium on Brain Structure and Function (Okazaki, Japan)
23. Iida M, Masuda Y, Ogawa K, Terao M, Amano K, Takemura H, Horiguchi H, Ogawa S, Matsumoto K, Nakadomari S, Nakano T (2024.7.31) Sensory Modality-Independent and Task-Dependent Response in the Primary Visual Cortex (V1) in Patients with Retinal Dystrophy. International Visual Field and Imaging Symposium (Cardiff, Wales)
24. Takemura H (2024.8.25) Examining the relationship between white matter tracts and retinotopic organization in the visual system. Taiwanese Society for Neuroscience (Taipei, Taiwan)
25. 宮田季和, 福永雅喜, 羅俊翔, 横井功, 山本哲也, 吉岡歩, 楊家家, 守田知代, 竹村浩昌 (2024.9.21) ヒト感覚皮質におけるクロスモーダル negative BOLD 応答の特性に関する研究. 第14回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所合同シンポジウム (名古屋)
26. Miyata T, Fukunaga M, Luo J, Yokoi I, Yamamoto T, Yoshioka A, Yang J, Morita T, Takemura H (2024.10.8) Evaluating the spatial distribution of negative BOLD induced by an auditory task in the human visual cortex. Society for Neuroscience (Chicago, USA)
27. Takemura H (2024.11.22) Structural neuroimaging study evaluating the impact of glaucoma on early visual white matter pathways in humans. YUCM-YUCD-KUCM-NIPS Joint Symposium (Seoul, Korea)

多感覚統合システム研究部門

- Masanobu I, Tadashi I, Sasaki R (2024.7.24) Optogenetic modulation of neural population code for balancing risk-return decisions. Neuro 2024 第47回日本神経科学大会 (福岡)
- 佐々木亮 (2024.8.9) 多様な行動戦略を導く脳回路動態の解明。生理研・北大ジョイント研究会 (札幌)
- 佐々木亮 (2024.8.29) 多様な行動戦略を導く脳回路動態の解明。京都大学産学連携こころの科学ユニット (京都)
- 佐々木亮 (2024.9.21) 霊長類における柔軟な意思決定の調節機構。第14回名大院医-生理研合同シンポジウム (名古屋)
- 佐々木亮 (2024.10.23) VR多次元計測による巧みな「感覚-意思-運動」制御の脳回路動態の解明。玉川大学脳科学研究所研究会 (東京)
- 佐々木亮 (2024.11.11) 戦略的な意思決定の脳回路動態。大阪大学蛋白質研究所研究会 (大阪)
- Sasaki R (2024.11.22) Balancing risk-return decisions by manipulating the mesofrontal circuits in primates. YONSEI UNIV. KOREA UNIV. NIPS SYMPOSIUM 2024 (Seoul, Korea)
- 佐々木亮 (2024.12.13) 多様な意思決定の脳神経回路ダイナミクス。滋賀医科大学生理学講座 生体システム生理学部門セミナー (滋賀)

多光子顕微鏡室

- 村越秀治 (2024.6.2) Imaging protein activity by High-speed AFM and 2-photon fluorescence lifetime imaging microscopy. 日本顕微鏡学会 (千葉)
- 伊藤泉帆, 長澤裕太郎, 村越秀治 (2024.9.21) Comprehensive specificity analysis of actin-regulatory proteins, RhoGEFs. 第14回名大院医-生理研合同シンポジウム (愛知)
- 伊藤泉帆, 長澤裕太郎, 村越秀治 (2024.10.24) Comprehensive specificity analysis of actin-regulatory proteins, RhoGEFs. The 54th International Symposium of the NIPS (愛知)
- 長澤裕太郎, 村越秀治 (2024.10.24) Exploring the dynamics and function of FGD family as potential activator of Cdc42 during synaptic plasticity. The 54th International Symposium of the NIPS (愛知)
- 長澤裕太郎, 村越秀治 (2024.10.30) Exploring the dynamics and function of FGD family as potential activator of Cdc42 during synaptic plasticity. Global Bio Imaging_Exchange of Experience 2024 (愛知)
- 伊藤泉帆, 長澤裕太郎, 村越秀治 (2024.10.30) Comprehensive specificity analysis of actin-regulatory proteins, RhoGEFs. Global Bio Imaging_Exchange of Experience 2024 (愛知)
- 長澤裕太郎, 村越秀治 (2024.11.27) Exploring the dynamics and function of FGD family proteins as potential activators of Cdc42 during synaptic plasticity. 第47回日本分子生物学会年会 (愛知)
- 伊藤泉帆, 長澤裕太郎, 村越秀治 (2024.11.27) Comprehensive specificity analysis of actin-regulatory proteins, RhoGEFs. 第47回日本分子生物学会年会 (愛知)
- 伊藤泉帆, 長澤裕太郎, 村越秀治 (2025.2.6) Comprehensive specificity analysis of actin-regulatory proteins, RhoGEFs. 第14回生理研・脳研・ヒト進化研究センター合同シンポジウム (愛知)

電子顕微鏡室 窪田グループ

- 窪田芳之 (2024.1.23) 大規模電顕画像データ解析法による大脳皮質神経回路構築解析。第6回ExCELLSシンポジウム (岡崎)
- Kubota Y (2024.1.26) Motor learning and thalamocortical synaptic network plasticity in the motor cortex: in vivo imaging and correlative light-electron microscopy. McGill University Seminar (Montreal, Canada)
- Kubota Y (2024.1.31) Cortical Spine Dynamics During a

- Single Seed Grasp Motor Learning. Winter Conference on Brain Research (Breckenridge, U.S.A)
4. Kamiji N.L., Miyazaki T, Kubota Y (2024.2.1) High-throughput image capturing transmission electron microscope for large volume EM data acquisition. 第13回 脳研究所 生理学研究所 ヒト進化研究センター合同シンポジウム (新潟)
 5. Kubota Y (2024.3.5) Large volume EM with high-throughput imaging system - a trial study for marmoset cortex neural wiring. McGill Univ-NIPS Joint Symposium (岡崎)
 6. 窪田芳之, 上地龍治, 宮崎隆明, 川口泰雄 (2024.3.22) 大脳皮質神経回路研究 - 大容量電顕画像 vEM 解析法による挑戦 -. 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会 (那覇)
 7. Kubota Y, Kamiji N.L., Miyazaki T, Suga M, Watakabe A, Kawaguchi Y (2024.5.22) Large volume electron microscopy using a high throughput imaging system: Application for the analysis of microcircuits in the marmoset prefrontal cortex. EMBO Workshop (Chania, Greece)
 8. 上地龍治, 宮崎隆明, 須賀三雄, 渡我部昭哉, 窪田芳之 (2024.6.3) 高速電顕画像撮影システム Blade-TEM を使った大容量電顕画像撮影とその画像処理. 日本顕微鏡学会第80回学術講演会 (千葉)
 9. 本多珠巳, 須賀三雄, 窪田芳之 (2024.6.4) 超薄切片切削時の compression がごく矮かな包埋樹脂 LX112. 日本顕微鏡学会第80回学術講演会 (千葉)
 10. Kubota Y (2024.6.18) Cortical microcircuit trial analysis using Blade-TEM. CONNECTOMICS CONFERENCE 2024 (Berlin, Germany)
 11. Kamiji N.L., Miyazaki T, Suga M, Watakabe A, Kawaguchi Y, Kubota Y (2024.6.18) Microcircuits in the marmoset prefrontal cortex: a large volume correlative light-electron microscopy study. CONNECTOMICS CONFERENCE 2024 (Berlin, Germany)
 12. Kubota Y (2024.6.24) EM analysis of cortical microcircuits using ATUM-SEM and ATUM-Blade-TEM. VIPattract (Vienna, Austria)
 13. Youssef M, Sohn J, Tóth E, Kawaguchi Y, Kubota Y (2024.6.26) Spine synapses newly formed during motor learning accompany more distant perisynaptic astrocytic processes compared to stable synapses in mouse primary motor cortex. FENS FORUM 2024 (Vienna, Austria)
 14. Kamiji N.L., Miyazaki T, Suga M, Watakabe A, Kawaguchi Y, Kubota Y (2024.6.26) Microcircuits in the marmoset prefrontal cortex: a large volume correlative light-electron microscopy study. FENS FORUM 2024 (Vienna, Austria)
 15. Sohn J, Kawaguchi Y, Kubota Y (2024.7.24) Presynaptic origin of cortical synapses with clustered long-term plasticity during motor learning. 第47回日本神経科学大会 (福岡)
 16. Youssef M, Sohn J, Toth E, Kawaguchi Y, Kubota Y (2024.7.24) Spine synapses newly formed during motor learning accompany more distant perisynaptic astrocytic processes compared to stable synapses in mouse primary motor cortex. 第47回日本神経科学大会 (福岡)
 17. Sozuer C, Pandey V, Kubota Y, Semba K (2024.7.24) Modeling the impacts of sleep history dependent structural plasticity of astrocytic processes on glu-tamatergic transmission at synapses to lateral hypothalamic orexin neurons. 第47回日本神経科学大会 (福岡)
 18. Semba K, Burns J, Briggs C, Golovin T, Hatada S, Deurveilher S, Kubota Y (2024.7.25) Astrocytic processes wrap orexin and non-orexin neurons in the lateral hypothalamus: Ultrastructural analysis and implications for the tripartite synapse. 第47回日本神経科学大会 (福岡)
 19. Miyazaki T, Kamiji N.L., Suga M, Watakabe A, Kawaguchi Y, Kubota Y (2024.7.25) Large volume electron microscopy using a high throughput imaging system: Application for the analysis of microcircuits in the marmoset prefrontal cortex. 第47回日本神経科学大会 (福岡)
 20. Kubota Y (2024.7.25) Functional Organization of Neuronal Microcircuits in the Cerebral Cortex. 第47回日本神経科学大会 (福岡)
 21. Kubota Y (2024.10.6) Cortical spine dynamics during a single seed grasp motor learning. Neuroscience 2024 (Chicago, U.S.A.)
 22. Kubota Y, Miyazaki T, Kamiji N.L., Watakabe A, Suga M, Kawaguchi Y (2024.10.7) Large volume electron microscopy using a high-throughput imaging system:

- Application for the analysis of microcircuits in the marmoset prefrontal cortex. Neuroscience 2024 (Chicago, U.S.A.)
23. Semba K, Burns J, Briggs C, Golovin T, Hatada S, Deurveilher S, Kubota Y (2024.10.7) Astrocytic processes wrap orexin and non-orexin neurons in the lateral hypothalamus: Ultrastructural analysis and implications for the tripartite synapse. Neuroscience 2024 (Chicago, U.S.A.)
 24. Kubota Y (2024.10.10) PAPs accessing to synapse in the Cerebral Cortex and large volume EM. McGill University Seminar (Montreal, Canada)
 25. Kubota Y (2024.10.14) Large volume electron microscopy investigation of microcircuits in the marmoset prefrontal cortex: preliminary findings. Dalhousie University Seminar (Halifax, Canada)
 26. Kubota Y (2024.10.23) Analysis of Astrocytic processes accessing to synapse in cortex. Frontiers in Neural Circuit Reorganization Regulation and Pathophysiology (岡崎)
 27. Miyazaki T (2024.10.23) Microcircuits in the marmoset prefrontal cortex with a large volume electron microscopy. Frontiers in Neural Circuit Reorganization Regulation and Pathophysiology (岡崎)
 28. 上地龍治, 須賀三雄, 宮崎隆明, 渡我部昭哉, 窪田芳之 (2024.11.2) Blade-TEM で撮影した大容量電顕画像データの画像処理. 第67回日本顕微鏡学会シンポジウム (札幌)
 29. 本多珠巳, 須賀三雄, 窪田芳之 (2024.11.2) AIによるアレイトモグラフィ法の自動電顕画像処理の効率化. 第67回日本顕微鏡学会シンポジウム (札幌)
 30. Miyazaki T, Kamiji N.L., Suga M, Watakabe A, Kubota Y (2024.11.22) Microcircuits in the marmoset prefrontal cortex with a large volume electron microscopy. 2024 YONSEI UNIV. KOREA UNIV. NIPS SYMPOSIUM (Seoul, Korea)
 31. Miyazaki T, Kamiji N.L., Suga M, Watakabe A, Kawaguchi Y, Kubota Y (2024.11.22) Microcircuits in the marmoset prefrontal cortex with a large volume electron microscopy. YONSEI UNIV. KOREA UNIV. NIPS SYMPOSIUM (Seoul, Korea)

生体機能情報解析室

1. Goda N, Fukunaga M (2024.2.1) Exploring optogenetic fMRI in non-human primates. The 13th NIPS-EHUB-BRI joint symposium (Niigata, Japan)
2. Junya Matsumoto, Masaki Fukunaga, Kenichiro Miura, Kiyotaka Nemoto, Naohiro Okada, Naoki Hashimoto, Kazutaka Ohi, Tsutomu Takahashi, Michihiko Koeda, Hidenaga Yamamori, Michiko Fujimoto, Yuka Yasuda, Satsuki Ito, Naomi Hasegawa, Shinsuke Koike, Motoaki Nakamura, Go Okada, Theo G.M. van Erp, Jessica Turner, Paul M (2024.4.3) Thompson, Jun Miyata, Shusuke Numata, Toshiaki Onitsuka, Reiji Yoshimura, Shin Nakagawa, Yoshiyuki Watanabe, Norio Ozaki, Ryota Hashimoto. Large-Scale Cross-Disorder Analysis of Cerebral Cortical Patterns in the Four Major Psychiatric Disorders: A Multi-Institutional Structural MRI Imaging Study. The 2024 Congress of the Schizophrenia International Research Society (SIRS) (Seoul, Korea)
3. Yuka Yasuda, Satsuki Ito, Junya Matsumoto, Naohiro Okada, Masaki Fukunaga, Kiyotaka Nemoto, Kenichiro Miura, Naoki Hashimoto, Kazutaka Ohi, Tsutomu Takahashi, Michihiko Koeda, Hidenaga Yamamori, Michiko Fujimoto, Yuka Yasuda, Satsuki Ito, Naomi Hasegawa, Shinsuke Koike, Motoaki Nakamura, Go Okada, Theo G.M. van Erp, Jessica Turner, Paul M (2024.4.3) Thompson, Jun Miyata, Shusuke Numata, Toshiaki Onitsuka, Reiji Yoshimura, Shin Nakagawa, Yoshiyuki Watanabe, Norio Ozaki, Ryota Hashimoto (2024.4.3) Proposal for novel patient classification with enlarged lateral ventricles and cognitive decline based on data-driven analysis of neuroimaging in psychiatric disorders and clinical characterization. The 2024 Congress of the Schizophrenia International Research Society (SIRS) (Seoul, Korea)
4. Md Shahadat Hossain Akram, Masaki Fukunaga, Fumihiko Nishikido, Sodai Takyu, Takayuki Obata, Taiga Yamaya (2024.4.11) Microstrip transmission line radiofrequency coil combining positron emission tomography (PET) detector for a 7 Tesla magnetic resonance imaging (MRI) system. The 3rd International Conference on Radiological Physics and Technology 2024 (Yokohama, Japan)

5. 松本純弥, 高野晴成, 根本清貴, 福永雅喜, 三浦健一郎, 杉崎友美, 伊藤颯姫, 岡田直大, 小池進介, 岡田剛, 肥田道彦, 橋本直樹, 大井一高, 高橋努, 宮田淳, 中村元昭, 中島振一郎, 沼田周助, 牧之段学, 長谷川尚美, 安田由華, 藤本美智子, 山森英長, 鬼塚俊明, 渡邊嘉之, 吉村玲児, 中川伸, 尾崎紀夫, 橋本亮太 (2024.4.13) 統合失調症の病態解明に向けた多施設大規模脳神経 MRI 画像の精神疾患データベース基盤整備と研究画像データのクオリティコントロールシステム構築研究。第 18 回日本統合失調症学会 (徳島)
6. 伊藤颯姫, 安田由華, 松本純弥, 岡田直大, 福永雅喜, 根本清貴, 三浦健一郎, 橋本直樹, 大井一高, 高橋努, 肥田道彦, 山森英長, 藤本美智子, 長谷川尚美, 小池進介, 中村元昭, 岡田剛, 宮田淳, 沼田周助, 鬼塚俊明, 吉村玲児, 中川伸, 渡邊嘉之, 尾崎紀夫, 橋本亮太 (2024.4.13) 精神疾患における神経画像データ駆動型解析と臨床的特徴に基づく, 側脳室拡大と認知機能低下を伴う新しい患者分類の提案。第 18 回日本統合失調症学会 (徳島)
7. 橋本直樹, 根本清貴, 福永雅喜, 松本純弥, 三浦健一郎, 岡田直大, 大井一高, 高橋努, 肥田道彦, 山森英長, 藤本美智子, 安田由華, 長谷川尚美, 伊藤颯姫, 鬼塚俊明, 宮田淳, 渡邊嘉之, 中川伸, 尾崎紀夫, 橋本亮太 (2024.4.13) 健常者 20 人のデータを使用して構造 MRI データから統合失調症患者と健常者を判別する -リアルワールド多施設検証研究。第 18 回日本統合失調症学会 (徳島)
8. 定藤規弘 (2024.4.24) 身体圏研究における脳科学の位置。身体圏研究連続シンポジウム (第 1 回) (草津)
9. 花田捺美, 吉岡歩, 土元翔平, 定藤規弘, 福永雅喜 (2024.5.8) 裁判における同情情報が量刑判断および感情要因に与える影響。第 26 回法と心理オンライン研究会 (WEB 開催)
10. Shin-ichi Urayama, Masaki Fukunaga, Martijn Cloos (2024.5.9) Transmit-mode switching system for B1+ inhomogeneity mitigation at 7T: 4ch prototype system and validation. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 32 (Singapore)
11. Masaki Fukunaga (2024.5.12) Imaging Brain Microstructure and Function with Ultra High Field MRI. The 2nd Medical Imaging Conference. School of Medical Imaging, Fujian Medical University (Fuzhou, China)
12. Yuka Yasuda, Satsuki Ito, Junya Matsumoto, Naohiro Okada, Masaki Fukunaga, Kiyotaka Nemoto, Kenichiro Miura, Naoki Hashimoto, Kazutaka Ohi, Tsutomu Takahashi, Michihiko Koeda, Hidenaga Yamamori, Michiko Fujimoto, Naomi Hasegawa, Shinsuke Koike, Motoaki Nakamura, Go Okada, Jun Miyata, Shusuke Numata, Toshiaki Onitsuka, Reiji Yoshimura, Shin Nakagawa, Yoshiyuki Watanabe, Norio Ozaki, Ryota Hashimoto (2024.5.25) Proposal for novel patient classification with enlarged lateral ventricles and cognitive decline based on data-driven analysis of neuroimaging in psychiatric disorders and clinical characterization. CINP 2024 35th World Congress Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (Tokyo, Japan)
13. 松本純弥, 高野晴成, 根本清貴, 福永雅喜, 三浦健一郎, 杉崎友美, 伊藤颯姫, 岡田直大, 小池進介, 岡田剛, 肥田道彦, 橋本直樹, 大井一高, 高橋努, 宮田淳, 中村元昭, 中島振一郎, 沼田周助, 牧之段学, 長谷川尚美, 安田由華, 藤本美智子, 山森英長, 鬼塚俊明, 渡邊嘉之, 吉村玲児, 中川伸, 尾崎紀夫, 橋本亮太 (2024.6.20) 多施設大規模脳神経 MRI 画像研究のデータベース基盤整備と画像データの質評価システム構築研究。第 120 回日本精神神経学会学術総会 (札幌)
14. 安田由華, 伊藤颯姫, 松本純弥, 岡田直大, 福永雅喜, 根本清貴, 三浦健一郎, 橋本直樹, 大井一高, 高橋努, 肥田道彦, 山森英長, 藤本美智子, 長谷川尚美, 小池進介, 中村元昭, 岡田剛, 宮田淳, 沼田周助, 鬼塚俊明, 吉村玲児, 中川伸, 渡邊嘉之, 尾崎紀夫, 橋本亮太 (2024.6.20) Novel patient classification based on data-driven analysis of neuroimaging in psychiatric disorders. 第 120 回日本精神神経学会学術総会 (札幌)
15. Jiajia Yang, Hirohiko Imai, Masaki Fukunaga, Hiroki Yamamoto, Chenyu Wang, Yinghua Yu, Kazuhiko Seki, Takashi Hanakawa, Tatsuya Umeda (2024.6.23) Ultra-high-field fMRI mapping of layer-specific somatosensory processing in marmoset brain. 2024 OHBM Annual Meeting (Seoul, Korea)
16. Yinghua Yu, Masaki Fukunaga, Laurentius (Renzo)

- Huber, Peter A Bandettini, Norihiro Sadato, Jiajia Yang (2024.6.23) Multi-scale brain function of tactile temporal prediction processing: from cortical layers to whole brain. 2024 OHBM Annual Meeting (Seoul, Korea)
17. 松本純弥, 高野晴成, 根本清貴, 福永雅喜, 三浦健一郎, 杉崎友美, 伊藤颯姫, 岡田直大, 小池進介, 岡田剛, 肥田道彦, 橋本直樹, 大井一高, 高橋努, 宮田淳, 中村元昭, 中島振一郎, 沼田周助, 牧之段学, 長谷川尚美, 安田由華, 藤本美智子, 山森英長, 鬼塚俊明, 渡邊嘉之, 吉村玲児, 中川伸, 尾崎紀夫, 橋本亮太 (2024.6.24) 精神疾患データベースにおける多施設大規模脳神経 MRI 画像研究データの基盤整備とクオリティコントロールシステムの構築。第54回日本神経精神薬理学会・第34回日本臨床神経薬理学会合同年会 (東京)
 18. T. Tohyama, M. Fukunaga, Y. Otaka (2024.6.26) A CONNECTOME-BASED FMRI STUDY OF SPATIAL REASONING IN STROKE. FENS Forum 2024 (Vienna, Austria)
 19. Y. Hamano, S. Sugawara, M. Fukunaga, N. Sadato (2024.6.26) THE LEFT PRIMARY MOTOR CORTEX AND CEREBELLAR VERMIS ARE CRITICAL HUBS IN BIMANUAL SEQUENTIAL LEARNING. FENS Forum 2024 (Vienna, Austria)
 20. Yamamoto T, Miura K, Matsuda K, Matsumoto J, Hashimoto R, Ono S, Sadato N, Fukunaga M (2024.6.26) Activation and deactivation map during smooth and saccadic tracking in humans. The OHBM 2024 Annual Meeting (Seoul, Korea)
 21. S. Sugawara, Y. Hamano, T. Yamamoto, Y. Nakayama, M. Fukunaga, N. Sadato, Y. Nishimura (2024.6.27) THE VENTRAL MIDBRAIN ENCODES THE STRENGTH OF SUBSEQUENT FORCE GENERATIONS EVEN WITHOUT EXTERNAL REWARDS. FENS Forum 2024 (Vienna, Austria)
 22. 伊津野巧, 小池耕彦, 土元翔平, 小笠原香苗, 橋口真帆, 吉岡歩, 吉原一文, 須藤信行, 福永雅喜, 定藤規弘 (2024.6.30) 対人交流時の視点取得による感情制御の神経基盤。第65回日本心身医学会総会ならびに学術講演会 (東京)
 23. Suzuka Narukawa, Shota A. Murai, Yudai Imai, Tomomi Watanabe, Tetsuya Yamamoto, Ayumi Yoshioka, Kohta I. Kobayasi, Masaki Fukunaga (2024.7.1) Neural basis of sound symbolism: instinctive associations between speech sound and impressions. International Symposium on Brain Structure and Function (Okazaki, Japan)
 24. Toshikazu Miyata, Masaki Fukunaga, Junxiang Luo, Isao Yokoi, Tetsuya Yamamoto, Ayumi Yoshioka, Jiajia Yang, Tomoyo Morita, Hiromasa Takemura (2024.7.1) Evaluating characteristics of negative BOLD response induced by sensory stimuli in the human brain. International Symposium on Brain Structure and Function (Okazaki, Japan)
 25. 伊津野巧, 吉原一文 (2024.7.6) 視点取得による感情制御の神経基盤：内観の作用機序の解明に向けて。第46回日本内観学会 (東京)
 26. Suzuka Narukawa, Shota A. Murai, Yudai Imai, Tomomi Watanabe, Tetsuya Yamamoto, Ayumi Yoshioka, Kohta I. Kobayasi, Masaki Fukunaga (2024.7.25) Neural correlates of sound symbolic relationship between Japanese syllable and impression of size, sharpness and hardness. Neuro 2024 (Hakata, Japan)
 27. 安田由華, 伊藤颯姫, 松本純弥, 岡田直大, 福永雅喜, 根本清貴, 橋本直樹, 大井一高, 高橋努, 肥田道彦, 中村元昭, 岡田剛, 宮田淳, 沼田周助, 鬼塚俊明, 吉村玲児, 中川伸, 渡邊嘉之, 尾崎紀夫, 橋本亮太 (2024.7.26) 精神疾患における神経画像のデータ駆動型解析と臨床的特徴に基づく, 側脳室拡大と認知機能低下を伴う新しい患者分類の提案。Neuro2024 (福岡)
 28. 安田玲, 荒井謙, 高原唯, 上田大智, 福永雅喜, Gowrishankar Ganesh, 宮脇陽一 (2024.8.22) 独立制御可能な人工余剰指の身体化が生得指に対応する脳内表現に及ぼす影響。第18回 Motor Control 研究会 (MC18) (豊中)
 29. 花田捺美, 吉岡歩, 土元翔平, 定藤規弘, 福永雅喜 (2024.9.6) 同情的情報が量刑および感情評価に与える影響。第88回日本心理学会 (熊本)
 30. 吉岡歩, 花田捺美, 土元翔平, 田邊宏樹, 定藤規弘 (2024.9.6) コミュニケーション中の他者予測と意見共有による情動変化。第88回日本心理学会 (熊本)
 31. 石川光彦, 吉岡歩 (2024.9.7) 視線手がかりは子どもの偶発学習を促進する。第88回日本心理学会 (熊本)
 32. 安田玲, 荒井謙, 高原唯, 上田大智, 福永雅喜, Gowrishankar Ganesh, 宮脇陽一 (2024.9.11) 身体化

- された人工指が脳内身体表現に与える影響。第34回日本神経回路学会全国大会(札幌)
33. 日置麻也, 梅田雅宏, 福永雅喜 (2024.9.20) 1H-MRSによる運動とリハビリ中の骨格筋脂肪代謝変化の評価。第52回日本磁気共鳴医学会大会(千葉)
34. M.S.H. Akram, M. Fukunaga, F. Nishikido, S. Takyu, T. Obata and T. Yamaya (2024.9.20) Feasibility study of a 4-channel microstrip RF coil for a PET insert at a 7T whole-body MRI system. 第52回日本磁気共鳴医学会大会(千葉)
35. 三尾明日香, 福永雅喜, 栂沢宏之 (2024.9.20) 7T MRIにおけるT1緩和時間計測法の比較。第52回日本磁気共鳴医学会大会(千葉)
36. 栂沢宏之, 福永雅喜 (2024.9.20) 磁場強度によるMRIコントラスト変化の教育方法の開発。第52回日本磁気共鳴医学会大会(千葉)
37. Izuno S, Koike T, Tsuchimoto S, Ogasawara K, Hashiguchi M, Yoshioka A, Yoshihara K, Sudo N, Fukunaga M, Sadato N (2024.9.20) Neural Correlates of Psychotherapy: Focusing on Perspective-Taking. 27th World Congress of the International College of Psychosomatic Medicine (Tübingen, Germany)
38. Suzuka Narukawa, Shota A. Murai, Yudai Imai, Tomomi Watanabe, Tetsuya Yamamoto, Ayumi Yoshioka, Satoshi Izuno, Kenichiro Miura, Kohta I. Kobayasi, Masaki Fukunaga (2024.9.21) How is sound symbolism processed in the brain? NUMED-NIPS2024 (Nagoya, Japan)
39. Md Shahadat Hossain Akram, Fumihiko Nishikido, Sodai Takyu, Masaki Fukunaga, Takayuki Obata, Taiga Yamaya (2024.10.4) Add-on PET for different magnetic field strengths of MRI system. QST Bench to clinic (B2C) symposium (Chiba, Japan)
40. Toshikazu Miyata, Masaki Fukunaga, Junxiang Luo, Isao Yokoi, Tetsuya Yamamoto, Ayumi Yoshioka, Jijia Yang, Tomoyo Morita, Hiromasa Takemura (2024.10.5) Evaluating the spatial distribution of negative BOLD induced by an auditory task in the human visual cortex. Neuroscience 2024 (IL, USA)
41. Rei Yasuda, Ken Arai, Yui Takahara, Daichi Ueda, Masaki Fukunaga, Gowrishankar Ganesh, Yoichi Miyawaki (2024.10.5) Neural differences induced by the location of an embodied independent supernumerary finger. Neuroscience 2024 (IL, USA)
42. Maya Hioki, Masahiro Umeda, Masaki Fukunaga (2024.10.15) In vivo detection of metabolites in human skeletal muscle using 1H-MRS at 7 T. ISMRM Workshop on MR Spectroscopy: Frontiers in Molecular & Metabolic Imaging (MA, USA)
43. Ishikawa M, Yoshioka A (2024.10.23) The Impact of Gaze Cueing on Incidental Learning in Childhood. APS Global Psychological Science Summit (Online)
44. M.S.H. Akram, M. Fukunaga, F. Nishikido, S. Takyu, T. Obata and T. Yamaya (2024.10.26) A 4-Channel Microstrip RF Coil for a 7T Whole-Body MRI to Shield PET-Insert Detectors. 2024 IEEE NUCLEAR SCIENCE SYMPOSIUM, MEDICAL IMAGING CONFERENCE AND ROOM TEMPERATURE SEMICONDUCTOR DETECTOR CONFERENCE (FL, USA)
45. 花田捺美, 吉岡歩, 土元翔平, 定藤規弘, 福永雅喜 (2024.10.26) 裁判員が被告人の同情情報により量刑を軽減する際の感情評価および葛藤の検討。第25回法と心理学会(東京)
46. Natsumi HANADA, Ayumi YOSHIOKA, Shohei TSUCHIMOTO, Norihiro SADATO and Masaki FUKUNAGA (2024.11.24) Elucidating the influence of lay judges' perspective-taking, punishment-orientation and empathy on the sentencing decision-making process. East Asian Association of Psychology and Law 13th Conference : EAAPL 2024 (Osaka, Japan)

時系列細胞現象解析室

1. 佐竹伸一郎 (2024.7.24-27) シナプス後電流キネティクスのシナプス前性制御。NEURO2024 (第47回日本神経科学大会, 第67回日本神経化学学会大会, 第46回日本生物学的精神医学会年会, 第8回アジアオセアニア神経科学連合コンgres) (福岡)
2. 佐竹伸一郎, 池田啓子 (2024.9.21) AHC/FHM2 病態モデルマウス *Atp1a2*^{+/−} 扁桃体における抑制性シナプス伝達の亢進。第14回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所合同シンポジウム (名古屋)
3. 佐竹伸一郎 (2025.2.5-6) Presynaptic modulation of postsynaptic current kinetics. 第14回生理学研究所・新潟大学脳研究所・京都大学ヒト行動進化研究センター合同シンポジウム (岡崎)
4. 大塚岳 (2024年7月24日) 運動学習を制御する皮質間のシナプス結合。日本神経科学学会 (福岡)

ウィルスベクター開発室

1. R. TOMIOKA, N. SHIGEMATSU, T. MIYASHITA, Y. YOSHIMURA, K. KOBAYASHI, Y. YANAGAWA, N. TAMAMAKI, T. FUKUDA, W.-J. SONG (2024.10.5) The external globus pallidus as the hub of the auditory cortico-basal ganglia loop. Neuroscience 2024 (Chicago)
2. S. UENO, S. TOMINAGA, D. MUSTIKA, K. KOBAYASHI, H. HIDA (2024.10.5) Recovery with forced paralyzed limb use after intracerebral hemorrhage induces switching of motor control systems with kinematic remodeling. Neuroscience 2024 (Chicago)
3. Y. ATSUMI, I. OOMOTO, T. KARAKI, Y. SAITO, Y. OISI, K. KOBAYASHI, S. KATO, K. KOBAYASHI, K. OTA, M. MURAYAMA (2024.10.7) Non-primary thalamocortical circuit controls temporal expectation sharpening. Neuroscience 2024 (Chicago)
4. H. KUNO, K. KOBAYASHI, T. TAKUMI, Y. TACHIBANA (2024.10.7) Tic disorder is caused by disrupted neuronal processing in the cortico-basal ganglia-thalamocortical motor and limbic loops. Neuroscience 2024 (Chicago)
5. Y. OISI, Y. ATSUMI, Y. SAITO, T. SUZUKI, S. KATO, K. KOBAYASHI, K. KOBAYASHI, M. MURAYAMA (2024.10.8) A recurrent cortical circuit triggers somatosensory perception. Neuroscience 2024 (Chicago)
6. 長内康幸, バツツルガバトプレヴ, 山崎礼二, サシカーンルーブラサークトン, 中村由香, 上野将紀, 小林憲太, 水上浩明, 吉村由美子, 大野伸彦 (2024.7.24) 単眼閉眼遮蔽で惹起される髄鞘の異常は両眼遮蔽により正常化する NEURO2024 (福岡)
7. 吉岡望, 黒瀬雅之, 佐野裕美, Tran M Dang, 知見聡美, 田井中一貴, 山村健介, 小林憲太, 南部篤, 竹林浩秀 (2024.7.24) 遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチーVI型モデルの dystonia musculorum マウスにおける運動障害の原因回路は感覚運動回路である NEURO2024 (福岡)
8. 大石康博, 厚美祐輔, 伊藤圭基, 上森寛元, 齋藤喜仁, 小田川摩耶, 鈴木崇之, 松原智恵, 加藤茂樹, 小林和人, 小林憲太, 小林碧, 鴨志田敦史, 上野加奈子, 村山正宜 (2024.7.24) 体性感覚知覚を生成する皮質の再帰性回路 NEURO2024 (福岡)
9. 大本育実, 清岡大毅, 北園淳, 小林碧, 松原智恵, 小林憲太, 村山正宜, 大泉匡史 (2024.7.24) ノンレム睡眠中のマウスにおける単一細胞解像度の機能ネットワークは, 空間的に混在したモジュールに分離される NEURO2024 (福岡)
10. 蝦名鉄平, 笹川瑛貴, ホンドギョン, 節家理恵子, 正水芳人, 近藤将史, 寺田晋一郎, 小澤克也, 上村允人, 高司雅史, 渡我部昭哉, 小林憲太, 大木研一, 山森哲雄, 村山正宜, 松崎政紀 (2024.7.25) コモンマーモセット運動野における感覚運動学習による前肢運動方向表現の変化 NEURO2024 (福岡)
11. 菊池美里, 岡田拓也, 宮頭, 榊和子, 小林憲太, 榊正幸 (2024.7.25) 側坐核ニューロンの化学遺伝学的活性化による運動性変化におけるヘパラン硫酸エンドスルファターゼ *Sulf1* の役割の解明 NEURO2024 (福岡)
12. 鈴木俊光, 池辺龍, 小林憲太, 日比悠里名, 姜棋勲, 古山拓人, 糸原重美, 山川和弘 (2024.7.25) 神経細胞種選択的 *Stxbp1* の半減が攻撃性に与える影響 NEURO2024 (福岡)

13. 厚美佑輔, 大本育実, 唐木智充, 小林碧, 小田川摩耶, 齋藤喜仁, 大石康博, 松原智恵, 小林憲太, 加藤成樹, 小林和人, 太田桂輔, 村山正宜 (2024.7.25) 感覚刺激のタイミング予測を制御する視床皮質神経回路 NEURO2024 (福岡)
14. 上森寛元, 齋藤喜仁, 大石康博, 小林碧, 小田川摩耶, 松原智恵, 小林憲太, 加藤成樹, 小林和人, 大出孝博, 村山正宜 (2024.7.25) 単一神経細胞の三次元光刺激を可能とした多平面広視野 2 光子顕微鏡の開発 NEURO2024 (福岡)
15. 佐野裕美, 知見聡美, 阿部欣史, 田中謙二, 南部篤, 小林憲太, 貝淵弘三 (2024.7.26) 薬剤誘発性ジスキネジアモデルマウスにおける大脳皮質-大脳基底核の神経回路動態 NEURO2024 (福岡)
16. 松田隆志, 小林憲太, 小林和人, 野田昌晴 (2024.7.26) 外側腕傍核の Cck ニューロンが担う塩分欲求を抑制するフィードバック制御機構 NEURO2024 (福岡)
17. 富岡良平, 重松直樹, 宮下俊雄, 高橋雪枝, 山本 真理子, 吉村由美子, 小林憲太, 柳川右千夫, 玉巻伸章, 福田孝一, 宋文杰 (2024.7.26) マウスにおける聴覚システムの大脳皮質-大脳基底核ループ NEURO2024 (福岡)
18. 中村望, 古江秀昌, 小林憲太, 越久仁敬 (2024.7.27) 脳息相関: エンコーディング時の延髄呼吸活動による記憶の改善と悪化 NEURO2024 (福岡)
19. 古賀啓祐, 小林憲太, 津田誠, アンソニーピッカーリング, 古江秀昌 (2024.7.27) 前帯状皮質から反対側の前障への神経投射の痛み情報処理における役割解明 NEURO2024 (福岡)

遺伝子改変動物作製室

1. 小林俊寛, 齋藤聖, 山内恵子, 西岡和美, 山本拓也, 小林久人, 栗本一基, 平林真澄, 2024年5月29日, Nanos3 および Dazl の発現を可視化するレポーターラットを用いた雄性生殖細胞発生の解析, 第71回日本実験動物学会総会 (京都)
2. Toshihiro Kobayashi, 2024年10月6日, Induction of functional primordial germ cell-like cells from rat pluripotent stem cells, Cold Spring Harbor Laboratory meeting "Germ Cells" (ニューヨーク州, アメリカ)
3. 小林俊寛, 2024年11月15日, ラットを用いた生殖細胞発生の試験管内再構築とその利用, 第69回日本生殖医学会学術講演会・総会 (名古屋)
4. 児嶋洗貴, 及川 真実, 山口 智之, 小林 俊寛, 2024年11月28日, 雄ラット ES 細胞由来 PGC 様細胞の成熟化の試み, 第47回日本分子生物学会年会 (福岡)

多階層生理機能解析室

1. Chiken S, Nambu A (2024.2.1) Pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic mechanism of deep brain stimulation. The 13th NIPS-BRI-EHUB Joint Symposium (新潟)
2. 知見聡美 (2024.3.1) 霊長類における光遺伝学-機能的MRI (opto-fMRI). 第5回サル脳新技術研究会 (京都)
3. Yamagata Y, Yanagawa Y (2024.3.28) Emotional behavior in the kinase-dead knock-in mouse of calmodulin kinase II α . 第101回日本生理学会大会 (北九州)
4. Hayashida Y, Chiken S, Hatanaka N, Nambu A (2024.3.28) Therapeutic mechanism of an anticholinergic agent on parkinsonian symptoms: a monkey study. 第101回日本生理学会大会 (北九州)
5. 山肩葉子 (2024.5.9) カルモジュリンキナーゼ II α の活性化をなくした (kinase-dead) ノックインマウスの解析からわかること. ONSA/CBIR セミナー (東京)
6. Chiken S, Nambu A (2024.7.1) Pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic mechanism of deep brain stimulation. International Symposium on Brain Structure and Function (岡崎)
7. 知見聡美, 南部篤 (2024.11.29-30) パーキンソン病の病態生理-モデルサルの神経活動から考察する. 第71回中部日本生理学会 (岡崎)
8. Chiken S (2024.11.22) Altered information flow through the cortico-basal ganglia pathways is responsible for Parkinson's disease symptoms. YUCM-YUCD-KUCM-NIPS 2024 Symposium (Seoul)

感覚生理解析室

1. Aliyu Mudassir Magaji (2024.2.16-17) Cold temperature-induced shifts in morphology and sensory functions in *Drosophila*. The 5th CIBoG Retreat (大府)
2. Xiangmei Deng, Takuto Suito, Makoto Tominaga, Takaaki Sokabe (2024.2.29-3.4) A monoacylglycerol acyl transferase mediates cool avoidance by maintaining transcriptional level of temperature sensors in *Drosophila* larvae. The Asia Pacific *Drosophila* Neurobiology Conference 3 (和光)
3. Takaaki Sokabe (2024.3.4-5) Elucidation of functional linkages between sensory receptors and membrane lipids. McGill University-NIPS Joint Symposium (New horizons in life science research using cutting-edge methodology) (岡崎市)
4. 曾我部隆彰 (2024.3.29) A specific lipid species regulates thermal/mechanical receptors and sensory responses. 第 101 回日本生理学会大会 (小倉)
5. 山中陽なた, 水藤拓人, 曾我部隆彰 (2024.3.30) Screening of lipid regulatory genes involved in temperature sensation. 第 101 回日本生理学会大会 (小倉)
6. 佐藤翔馬 (2024.7.24-27) エーテルリン脂質はショウジョウバエの感覚受容体を介して体性感覚を調節する。NEURO2024 (博多)
7. Xiangmei Deng, Takuto Suito, Makoto Tominaga, Takaaki Sokabe (2024.9.17-19) Lipid metabolism regulates thermotaxis by maintaining thermosensor expression in *Drosophila*. 16th Japanese *Drosophila* Research Conference (仙台)
8. Shoma Sato, Takuto Suito, Xiangmei Deng, Takaaki Sokabe (2024.9.17-19) Functional involvement of ether phospholipids in sensory functions. The 16th Japanese *Drosophila* Research Conference (仙台)
9. Hinata Yamanaka, Takuto Suito, and Takaaki Sokabe (2024.9.17-19) Physiological roles of lipid-regulated genes coexpressed with thermoreceptors. The 16th Japanese *Drosophila* Research Conference (仙台)
10. Shoma Sato, Takuto Suito, Xiangmei Deng, Takaaki Sokabe (2024.9.21) ショウジョウバエの感覚受容におけるエーテルリン脂質の機能。第 14 回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所合同シンポジウム (名古屋)
11. Takaaki Sokabe (2024.10.1-4) Identification of a novel membrane lipid that optimizes thermal and mechanical responses through tuning of receptor sensitivity. The 52nd Naito Conference on Frontiers of Physical and Mechanical Biology (札幌)
12. Xiangmei Deng, Takuto Suito, Makoto Tominaga, Takaaki Sokabe (2024.11.20-22) Lipid metabolism regulates sensory receptors for cool temperature avoidance. Yonsei-Korea-NIPS International Joint Symposium (Seoul, Korea)
13. 山中陽なた, 水藤拓人, 曾我部隆彰 (2024.11.29-30) ショウジョウバエの温度走性に関わる脂質代謝遺伝子の解析。第 71 回 中部日本生理学会 (岡崎)

動物資源共同利用研究センター

1. Nishijima K (2024.08.10) Efficient cryopreservation of rabbit sperm. 9th International Congress of Rabbit Biotechnology and Large Animal Models for Translational Research (ICRB-2024) (Ann Arbor, MI, USA)
2. 窪田美津子, 藤田涼太郎, 山田聖士, 加納恵梨, 近藤菜葉, 太田里美, 廣江猛, 西島和俊 (2024年2月15~16日) SPF 飼育室で発生したチャタテムシへの対応について。第 46 回生理学技術研究会 (岡崎)
3. 廣江猛, 西島和俊 (2024年7月12日) 自然科学研究機構動物資源共同利用研究センターにおける私たちの害虫対策。第 50 回国立大学法人動物実験施設協議会 技術職員懇談会 (東京)

動物実験コーディネータ室

1. 山根到 (2024. 10. 12) あなたも見つけてみよう 術者協会総会 (北九州)
身近にある情報発信の場。第 58 回日本実験動物技

【 一般共同研究報告 】

一般共同研究報告

〔 目 次 〕

1. 水生動物の環境適応を支える温度感受性 TRP チャンネルの研究 (課題番号 119)	125
2. イソギンチャク近縁種から単離した新規神経毒の作用機構に関する研究 (課題番号 129)	125
3. オプシン-イオンチャンネル融合タンパク質を用いた, GPCR によるシグナル伝達メカニズムの解析と光操作ツールとしての応用 (課題番号 131)	126
4. 光応答カリウムチャンネルの開発と電気生理解析 (課題番号 144)	127
5. イオン輸送体の機能解析 (課題番号 150)	127
6. 腸管感染性および気道感染性ウイルスの高分解能構造解析 (課題番号 118)	128
7. リン酸化サイトを一つにした単純化した KaiC を用いた, シアノバクテリア概日周期の解明 (課題番号 120) ..	128
8. 南極藻類の光捕集タンパク質立体構造解析 (課題番号 121)	129
9. タンパク質の超分子複合体形成の構造基盤 (課題番号 128)	129
10. シアノバクテリアの多様なフィコビリソームの構造解析 (課題番号 138)	130
11. タイトジャンクション分子の局在と機能の解析 (課題番号 110)	130
12. セルトリ細胞間で形成されるタイトジャンクションの微細構造解析 (課題番号 139)	131
13. 動物モデルを用いた腸管バリア破綻の分子機序とその神経変性への影響の検討 (課題番号 105)	131
14. ミトコンドリアダイナミクスに注目した重金属および金属含有薬物による腎障害誘発機構の解析 (課題番号 122) ..	132
15. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の成熟化過程における微弱電流の役割の解明 (課題番号 125)	132
16. マウス心筋前駆細胞 ACMs の起源および生理的意義の解明 (課題番号 133)	133
17. MASLD 病態進展における α_1 -酸性糖蛋白質の関与と分子機構解明 (課題番号 154)	134
18. 生得的社会行動を司る神経回路の共通性と特異性に関する機能解剖学的解析 (課題番号 112)	134
19. アデノ随伴ウイルスベクター (rAAV) を用いた重力ゲートウェイ反射に関わる神経回路の解析 (課題番号 126) ..	135
20. 自己免疫性脳脊髄炎マウスにおける瞳孔反射異常に関わる神経-免疫連関の解析 (課題番号 130)	136
21. 嗅上皮の再生における TRP チャンネル関連神経回路と非免疫細胞の炎症誘導機構 IL-6 アンブの解析 (課題番号 145) ..	136
22. 走査型電子顕微鏡連続断面観察法による腎生検検体の三次元構造解析 (課題番号 151)	137
23. 成熟マウスにおける嗅球神経回路の電気生理学的解析 (課題番号 152)	138
24. 神経回路の生後発達における NMDAR 機能の生理学的解析 (課題番号 103)	138
25. 発達期 DGL ノックアウトマウスにおける抑制性シナプス入力測定 (課題番号 140)	139
26. サブプレート神経活動ダイナミズムによる脳神経回路発達メカニズムの解明 (課題番号 153)	139
27. 概日時計および低温応答の分子機構に関する細胞内 Ca^{2+} の動態解析 (課題番号 124)	140
28. がんの骨浸潤・骨破壊のイメージング解析 (課題番号 134)	141
29. 2光子励起顕微鏡を用いた先進的生体がんイメージング法の開発 (課題番号 137)	141
30. 食事行動と in vivo カルシウムイメージングをリンクさせる解析方法の確立 (課題番号 147)	142
31. ホログラフィック刺激法を用いた痛覚神経回路の機能原理の解明 (課題番号 102)	142
32. 神経回路機能を解明及び操作するための高性能ホログラフィック顕微鏡の開発 (課題番号 148)	143
33. 実験動物 (ニホンザル) の予期しない死亡に対する原因究明の試み (課題番号 101)	143
34. サル局所電場電位の計算論的解析法による学習メカニズムの解明 (課題番号 135)	144
35. 脳波位相同期解析を用いた Paired associative stimulation 効果の個人差の解明 (課題番号 113)	144
36. 経頭蓋磁気刺激が大脳皮質広域神経活動に及ぼす影響の測定と解析 (課題番号 114)	145

37. 血液精巢関門の機能を制御する仕組みを解明する (課題番号 115) 145

38. 安静時脳内ネットワークのダイナミズムの臨床応用 (課題番号 117) 146

39. 脳波位相依存刺激の構築と周期的な脳活動の役割に関する研究 (課題番号 132) 146

40. 数知覚に関する神経力学モデリングと脳波計測実験の融合的研究 (課題番号 141) 147

41. マウス運動野ミクロコネクトームの標準化データベース構築とシミュレーション (課題番号 104) 148

42. 運動学習に伴うシナプス可塑性の微細構造解析 (課題番号 109) 148

43. 運動学習による抑制性シナプス可塑性の動態 (課題番号 123) 149

44. 睡眠調節における星状膠細胞の役割: 視床下部におけるシナプスでの構造的可塑性の研究 (課題番号 127) .. 149

45. 視床皮質投射軸索のミクロコネクトーム機能・構造相関解析 (課題番号 143) 150

46. 直接消費可能な報酬の価値表象の動的特徴 (課題番号 108) 151

47. 感覚情報処理抑制系の機序解明と検査パラダイムの確立 (課題番号 116) 151

48. 聴覚情報処理基盤となる音響物理パラメータ特定のための聴覚誘発磁界の解析 (課題番号 136) 152

49. 突然の聴覚情報変化に対する脳応答の多角的検討 (課題番号 142) 152

50. 統語的・意味的依存関係を構築する際に用いられるキューに関連する神経基盤の解明 (課題番号 146) 153

51. 経頭蓋電気刺激による聴覚誘発脳磁界の変調 (課題番号 149) 153

52. 認知的負荷の時間割引の行動・神経機構の解明 (課題番号 155) 154

53. Na⁺ポンプ遺伝子変異を原因とする神経疾患の病態生理基盤の解明 (課題番号 106) 155

54. 大脳基底核が制御する随意運動, 情動における線条体の細胞内シグナル伝達の役割 (課題番号 107) 155

55. 脳内分泌リガンド LGI ファミリータンパク質の電気生理学的機能解析 (課題番号 111) 156

1. 水生動物の環境適応を支える温度感受性 TRP チャネルの研究

(課題番号 119)

齊藤 修, 堀 翔悟, 小林大樹, 沢尾忠宏, 新谷祐生 (長浜バイオ大学大学院バイオサイエンス研究科)
久保義弘 (生理学研究所)

本研究では、ここ数年、高温を嫌う有尾両生類の特に異なる温度ニッチを持つ4種 (アホロートル(Ax), イベリアトゲイモリ(Ir), ヤマトサンショウウオ(YSal), ハコネサンショウウオ(JCSal))が、その低温生息地選択と適応性を支えるためにどのように温度感受性が変化したTRPチャネルを発現しているか検討してきた。

まず解析したのは、侵害高温センサーTRPV1である。結果、有尾両生類全てのTRPV1が他の哺乳類などに比べ約10°C低い活性化閾値を持つ高温センサーと判明し、彼らの低温への適応に大きく関わると考えられた。そして、その原因は、有尾両生類共通でN端側のアンキリンリピート1のたった2アミノ酸残基の変異の結果であることを突き止めた。この2点がN端安定性を大きく変える部位で、その結果TRPV1の開口温度が大きく変わることを発見した。

次にもう一つの主要高温センサーのTRPA1も機能変化があると考え、解析を行った。結果、有尾両生類のTRPA1は、他の動物種のTRPA1と同じように30°C~40°Cで活性化されたが、2mM以上のNa⁺イオンが細胞外に存在すると共通して閾値が大きく低下し、高感度化

する事が見出された。生体では、数mMのCa²⁺イオンが細胞外に常に存在する為、低温を好む彼らの生態的特徴に大きく貢献すると示唆された。

更に、彼らがある程度の低温環境で生息する為には、高温センサーの変化だけでなく、多くの動物が避ける低温への耐性が必要と考えられる。多くの動物で主要な低温のセンサーはTRPM8であるため、次にTRPM8を解析した。結果、4種全てのTRPM8が低温応答機能を失っていた。TRPM8は、N末側に4個のメラストチン相同ドメイン(MHR1-4)とC端側に6個の膜貫通ドメインを持つ。どの部位の変異で低温応答機能を消失しているのか、まずYSalとヒトとの間でTRPM8のキメラを作成し、低温応答消失の責任部位を検討した。結果、N末のMHR3が低温応答消失責任部位の一つであった。しかし、JCSalについては、MHR3単独では低温応答消失には不十分であった。おそらくTRPM8の低温応答消失は、それぞれの有尾両生類で独立に起きたのかもしれない。

この様に低温を好む有尾両生類は、特徴的な機能変化を獲得した温度感受性TRPを発現し、環境適応などに有利に働いている事が強く示唆された。

2. イソギンチャク近縁種から単離した新規神経毒の作用機構に関する研究

(課題番号 129)

本間智寛 (東海大学生物学部)
下村拓史, 久保義弘 (生理学研究所)

イソギンチャクの神経毒はNa⁺チャネルとK⁺チャネルのほかに、TRPチャネルやASICチャネルに作用する毒も次々と発見されており、一部はイオンチャネルの構造や機能解析のための研究用試薬、多発性硬化症などの自己免疫疾患治療薬のリード化合物として応用されている。本研究では、イソギンチャク近縁種にも有用な新規神経毒が存在すると想定し、さまざまな近縁種から調製した粗抽出液をツメガエル卵母細胞に作用させ、二本刺

し膜電位固定法により細胞膜で生じる電気生理学的な変化を観察するアッセイ系と、サワガニに対する神経毒性を指標にしたアッセイ系の二つによって、新規毒の単離と構造解析、作用機構の解明を行い、有効利用に資することを目的とした。

これまでの研究で、サイズ排除クロマトグラフィー(Superdex 75)と電気泳動を組み合わせた精製法により、卵母細胞へのアッセイ系で細胞膜にイオンチャネル様の

電流を生じるポアを形成するツノサンゴ目の毒（ウミカラマツ由来 MjTX とムチカラマツ由来 CaTX）を単離している。本年度はプロテインシーケンサーで解析した N 末端アミノ酸配列をもとに cDNA クローニングを行い、ウミカラマツの MjTX は 177 残基から成るイソギンチャクの溶血毒（アクチノポーリン）と相同性を有するタンパク毒であることが判明した。分子系統樹を作成すると、イソギンチャク類のアクチノポーリンより、オミクス解析によって検出されたイシサンゴ類のアクチノポーリンの方に相同性が高かった。ムチカラマツの CaTX もアクチノポーリン様毒と思われる、現在 cDNA クローニングを行っている。

Superdex 75 で得られた MjTX と CaTX を含む画分は、サワガニにも神経毒様の症状を示していたが、この症状

は神経系が毒のポア形成能により損傷を受けた影響による可能性が高い。

アクチノポーリンはポア形成能によって、抗がん剤としての開発が期待されている。本研究によって、ツノサンゴ目から初めてアクチノポーリン様毒が単離され、その配列は系統的に既知のものと異なっていた。

ツノサンゴ目の粗抽出液は、動物赤血球膜に溶血活性を示していたが、毒器官の刺胞を含むポリプは極めて小さいため、本活性を指標に毒を精製するには相当量の試料を必要とし、今回の発見は難しかったと思われる。卵母細胞を用いた二本刺し膜電位固定法は極微量の試料でアッセイができるため、有毒生物の毒器官など、少量の組織からの新規ポア形成毒の探索に、きわめて有効な手法であることが実証された。

3. オプシン-イオンチャネル融合タンパク質を用いた、GPCR によるシグナル伝達メカニズムの解析と光操作ツールとしての応用（課題番号 131）

塚本寿夫（神戸大学）

久保義弘（生理学研究所）

動物の視覚などの光受容機能を担うオプシンは G タンパク質共役受容体 (GPCR) ファミリーに属する膜受容体である。動物オプシンは、光シグナルを受容すると三量体 G タンパク質の活性化を介して、種々の細胞応答を引き起こす。GPCR は神経伝達やホルモン需要などにも関わるため、オプシンが光依存的に制御する G タンパク質の挙動は、さまざまな生物機能・生理応答を担う GPCR シグナリングを理解する上で重要な知見を提供すると考えられる。

オプシンなどの GPCR が駆動するシグナル伝達経路は非常に多様化しているが、代表的な経路の一つに Gβγ (三量体 G タンパク質 βγ サブユニット) によるカリウムイオンチャネル GIRK の開閉制御がある。これまでの研究から、いくつかの GPCR は神経細胞などにおいて GIRK と複合体を形成し、効率よく GPCR → Gβγ → GIRK というシグナル伝達することが報告されている。しかし GPCR が GIRK と複合体を形成した際に、両者の「媒介」

としてはたらく G タンパク質の挙動がどのようなものであるのかについてはよくわかっていない。

上述した知見に基づき、オプシンと GIRK を人為的に複合体形成させた際に、G タンパク質の挙動や GIRK の電流応答がどのようになるのかについて、電気整理解析と生物発光エネルギー移動 (BRET) を組み合わせた解析を行なった。その結果、紫外光で活性化されるオプシンと GIRK との複合体を形成させると、紫外光依存的に Gβγ は複体内の GIRK と安定的に結合し、持続的な GIRK 電流応答を生じさせたが、Gβγ から解離した Gα (三量体 G タンパク質 α サブユニット) は複合体からも解離することがわかった。このような G タンパク質の挙動の生理的意義は不明であるが、GPCR が GIRK の応答を選択的に起こすために重要である可能性がある。今後、GPCR/GIRK 複合体形成によるシグナル伝達制御についてより詳細な解析を進める予定である。

4. 光応答カリウムチャネルの開発と電気生理解析 (課題番号 144)

伊藤侑真, 錦野達郎, 古谷祐詞 (名古屋工業大学・大学院工学研究科)

カリウムチャネルは細胞の静止膜電位の形成や神経細胞での活動電位の発生などに関与しており, 脳や心臓だけでなく, 様々な部位で重要な役割を果たしている。近年, 光遺伝学の技術によりロドプシンをベースにした光応答カリウムチャネルに注目が集まっている。本研究では, さらなるカリウム選択性の向上を目指すために, 一般的な四量体カリウムチャネルをベースにして, それをロドプシンで作動させることを可能とする新規の光応答カリウムチャネルの開発を目指している。

そのため, 細胞内の pH 低下によって開閉するカリウムチャネルである KcsA と内向きプロトンポンプ機能を持つロドプシンとの融合タンパク質の作製を試みた。現在進行中の研究テーマであるために詳細については割愛する。一方, 内向きプロトンポンプの分子特性を明らかにするために光誘起の構造変化の解析も並行して進めている。これまでに様々な内向きプロトンポンプ機能を持つロドプシンが報告されているが, レチナールの光異性

化反応でねじれを生じるか否かで活性が大きく異なることを見出した。始状態では, all-trans 型レチナールとタンパク質のリジン残基がプロトン化したシッフ塩基を形成し, それが細胞外側に向いている。光異性化にともない, 13-cis 型へと異性化するが, その際, レチナールのねじれが生じるとシッフ塩基のプロトンが細胞外側に残った状態となるために, プロトン放出において効率的ではない可能性が示唆された。内向きプロトンポンプでは, シッフ塩基のプロトンは細胞質側へと放出されるために, ねじれないレチナールの光異性化は効率的な内向きプロトンポンプ機能にとって重要な役割を果たしているのではないかと考えている。

今後は, 内向きプロトンポンプ活性の強さとカリウムチャネルの開閉確率の関係などを明らかにするべく, 融合タンパク質の発現コンストラクトの作製, 生理学研究所の久保義弘教授の研究室での電気生理解析を下村拓史助教の協力の下で行い, 研究を進めていく予定である。

5. イオン輸送体の機能解析 (課題番号 150)

魚住信之 (東北大学大学院工学研究科)

昨年度に引き続き, モデル植物シロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*) のカリウム (K) チャネルに関する共同研究を進展させた。カリウムは生物種を問わず細胞内の主要な陽イオンであり, 膜電位の形成, 細胞の膨圧調節, 酵素活性の制御など, 細胞内の様々な生理機能に深く関与している。

植物の K チャネルの中で, 膜電位センサーを有する Shaker 型 K チャネルホモログには, 輸送活性が未解明の分子が存在する。申請者はこの K チャネルの機能について検討し, K 輸送活性を示唆する結果を得ていたが, 大腸菌や酵母の発現系を用いた K 輸送要求性の相補実験では, その輸送機能を明確に証明できていなかった。

我々は酵母発現系を活用し, K チャネルを活性化するリン酸化酵素のスクリーニングを実施した結果, 新たに K チャネルを活性化するリン酸化酵素を同定した。しか

しながら, このリン酸化酵素と K チャネルを共発現させたアフリカツメガエル卵母細胞における電気生理学的測定では, 輸送活性は検出できなかった。一方, 久保教授らのグループが動物細胞を用いたパッチクランプ法によりこの K チャネルの輸送活性を測定し, K 電流の検出に成功した。この K チャネルが確かに輸送活性を有することが確認されたため, チャネルのイオン透過孔の構造を解明するためにクライオ電子顕微鏡 (Cryo-EM) による構造解析を行うこととした。昆虫細胞で目的タンパク質を発現・精製し, 構造解析を行った結果, K チャネルのイオン選択孔は既報の K チャネルと類似した構造を示した。C 末端領域には C-リンカー, サイクリックヌクレオチド結合領域, およびアンキリンリピートが確認されたが, それより下流の C 末端領域の構造は解明できなかった。一方, N 末端領域においては他の K チャネルとは異

なる特徴が見いだされた。

今後は久保研究室との共同研究を通じて、この K チャ

ネルの新規構造と機能の解析をさらに進めていく予定である。

6. 腸管感染性および気道感染性ウイルスの高分解能構造解析 (課題番号 118)

石山涼翔, 戸高玲子, 芳賀 慧, 片山和彦 (北里大学大村智記念研究所)
平賀健太郎, 村田和義 (生理学研究所)

腸管感染性ウイルスによる下痢症は、世界中で毎年数百万人規模の感染者を出し、大きな社会問題となっている。また、気道感染性ウイルスである新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は、2019 年末より世界的流行となり問題となっている。本研究では、上記の腸管感染性ウイルスとして、ヒトノロウイルス (HNV)、マウスノロウイルス (MNV)、ヒトサポウイルス (HSaV)、ヒトアストロウイルス (HAstV) を、気道感染性ウイルスとして SARS-CoV-2, RSV 等を用い、その高分解能三次元構造をクライオ電顕により解析する。培養困難なウイルスについては、ウイルス様中空粒子 (VLP) を用いて同様に解析を行い、ウイルス感染の分子機構や中和抗体の結合部位を明らかにする。

MNV は、リバーズジェネティクスで増殖させ、ウイルス粒子を単離精製して観察する。HNV, HSaV, HAstV も同様に培養細胞で増殖させた後、分離精製する。VLP は、バキュロウイルス発現系で作製する。SARS-CoV-2, RSV については、培養細胞で増殖させ、PFA で不活性化して感染性を完全に消失させて電子顕微鏡観察を実施する。親水化処理した Quantifoil 上で、Vitrobot (FEI company) を用いて急速凍結し、氷包埋する。凍結グリッドは液体窒素内でクライオ試料ホルダー (Gatan 914) に載せてク

ライオ電子顕微鏡 JEM2200FS (JEOL) にセットし、高分解能クライオ電子顕微鏡像をデジタルカメラで記録する。画像データはフリーの Relion Software を使って単粒子解析し、高分解能三次元構造を行う。また、中和抗体を反応させたウイルス粒子も同様の方法で解析し、抗体結合部位を観察する。

本年度、MNV アルカリ耐性株粒子を供給し、クライオ電子顕微鏡による高解像度画像の取得に成功した。アルカリ耐性粒子は、ウイルス粒子の突起構造部分の形状が野生型 MNV と異なっていた。今後、アルカリ耐性粒子の pH 依存的形状変化を調べ、野生型 MNV と比較する予定である。HSaV の GI.1 AH20 株の PFA 固定粒子と VLP のクライオ電子顕微鏡による高解像度画像の取得に成功した。VP1 蛋白質 180 分子で構成されるウイルスキャプシドを有し、内部に VPg, RNA, VP2 蛋白質が内包されているウイルス粒子と、VP1 のみから形成される VLP の構造の差分を取ることで、内部構造の解明が可能となるかもしれない。HAstV についても構造解析が進行し、トリプシン処理による P ドメインの切断部位などが解明されつつある。

2025 年度は、さらなる高分解能構造解析を行い、ウイルスの宿主細胞への侵入機構解明を目指す。

7. リン酸化サイトを一つにした単純化した KaiC を用いた、シアノバクテリア概日周期の解明 (課題番号 120)

成田哲博 (名古屋大学)

シアノバクテリアの概日周期を担う KaiC は 6 量体を形成し、KaiA, KaiB と適切に混合することで、24 時間のリン酸化周期を示す。KaiC には二つのリン酸化サイトがあるため、6 量体としてのリン酸化パターンは非常に多くなり、リン酸化による構造変化を構造解析するのは非常に困難である。しかし、一つのリン酸化サイトに変異

を導入して、リン酸化部位を一つにしてもリン酸化周期が変化しない変異体を発見、これを用いればリン酸化パターン数を大幅に減らすことができ、異なるリン酸化状態における構造解析が可能になる。この変異体を使って KaiC6 量体のリン酸化による構造変化を解析し、概日周期を理解することを目標としている。複数のリン酸化状

態の構造解析に成功し、従来のモデルとは異なる結果を得ることができたが、その正しい解釈のために、よりよい構造マップが必要となった。そのためにはクライオ試料の改善が必要で、本年度は溶液への添加物のスクリー

ニングやグラフェングリッドの使用を試みた。その結果、クライオ試料にある程度の改善が見られ、それを元にさらなる構造解析を進めている。

8. 南極藻類の光捕集タンパク質立体構造解析 (課題番号 121)

小杉真貴子 (基礎生物学研究所 環境光生物学研究部門)

村田和義 (生理学研究所)

キム ウンチュル (基礎生物学研究所 環境光生物学研究部門)

Raymond Burton-Smith (生命創成探究センター 極限環境生命探査室)

南極の陸上環境に大きなコロニーを形成することで知られるナンキョクカワノリ (*Prasiola crista*) は、アップヒル型の励起エネルギー移動により遠赤色光を利用した光合成を行うことが知られている。本研究では、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析により遠赤色光吸収を担う光捕集蛋白質 (Pc-frLHC) の立体構造解析を行い、そのエネルギー移動の詳細を明らかにすることを目的とした。

ナンキョクカワノリの培養細胞から遠赤色光吸収型の光捕集タンパク質 (Pc-frLHC) を精製した。Clear Native PAGE と SDS-PAGE により構成タンパク質の分子量を確認した結果、SDS-PAGE において4本のバンドが確認された。バンドの帰属を行うため、基生研トランスオミクス解析室のアミノ酸シーケンサーによりN末のアミノ酸配列を解析した結果、30 kDa 付近に検出される2本のバンドは Pc-frLHC であることが確認された。35 kDa のバンドはN末がブロックされていたため解析できなかった。

が、マス解析の結果から Pc-frLHC であることが示唆されている。25 kDa 付近のバンドは LHCII のひとつであることが示唆された。

300 kV クライオ電子顕微鏡 (TITAN Krios G4) システムを用いて取得された単粒子解析データから、3次元構造モデルを構築し 2.0 Å の分解能で構造を解くことができた。その結果、Pc-frLHC のサブユニットに 11 分子結合するクロロフィルのうち2か所がクロロフィル *b*、その他がクロロフィル *a* であることを構造上で確認できた。更に、Kosugi 2023 Nature Commun で発表した構造では確認できなかった分子 X が確認された。この分子 X はクロロフィルのひとつと相互作用できる距離にあり、クロロフィルのエネルギー状態やエネルギー移動に影響を与えている可能性がある。今後、分子 X の同定を行い構造解析結果を論文化すると共に、構造から明らかになった色素の空間配置情報を元に遠赤色光吸収に関わるクロロフィルの特定と Pc-frLHC 内でのエネルギー移動について解析を行う。

9. タンパク質の超分子複合体形成の構造基盤 (課題番号 128)

矢木真徳 (名古屋市立大学 大学院薬学研究科)

タンパク質や糖鎖をはじめとする生命分子は、様々な時空間スケールでのダイナミズムを発揮しており、特異的な分子間相互作用を介した超分子複合体を構築することを通じて、精緻な生体機能を発動している。生命現象の特質は、システムを構成する多数の分子素子がダイナミックな離合集散を通じて秩序構造を形成し、外的環境との相互作用を行いつつ、自律的に時間発展していくこ

とにある。したがって、それらの生命素子が自律的に柔軟かつロバスタな高次秩序を形成するメカニズムを理解することは、生命科学の重要な課題である。

本研究課題では、アミロイド形成性タンパク質やプロテアソームなどの超分子複合体を対象に、透過型クライオ電子顕微鏡を用いた高精度な構造解析を通じて、その形成機構の構造基盤を明らかにすることを目的としている。

本年度は、これまでに引き続き、地上および微小重力環境下で形成した野生型および家族性変異型アミロイド β (A β) 線維の立体構造解析を進めた。地上で形成された野生型線維に関しては、詳細な構造解析により、従来報告のない新規のプロトマー形態「J型」であることを明らかにし、この成果はすでに論文として公表した (DOI: 10.3390/ijms26031179)。また、家族性変異型のうち鳥取型 (D7N) A β について、微小重力環境で形成された線維

の高分解能な電顕像を取得することができ、構造の精密化を進めることができた。現在その成果について論文化を進めているところである。

微小重力下において形成される独特な形態のアミロイド線維について、その詳細な構造を明らかにしていくことは、アミロイド線維に関わる疾患の発症機構の本質を分子のレベルで理解し、創薬研究に役立つものと期待される。

10. シアノバクテリアの多様なフィコビリソームの構造解析 (課題番号 138)

広瀬 侑 (豊橋技術科学大学 大学院工学研究科 応用化学・生命工学系)

シアノバクテリアは酸素発生型の光合成を行う原核生物であり、フィコビリソームと呼ばれる超分子複合体を光合成のアンテナとして持つ。近年のゲノム情報の蓄積により、フィコビリソームの構造にはシアノバクテリアの種間で大きな多様性が存在することが示唆されている。本研究では、クライオ電子顕微鏡を用いて、フィコビリソームの構造多様性の全体像や、多様な形態を生み出す鍵となるタンパク質の構造を明らかにする。特に、緑色光と赤色光によって制御されるタイプのフィコビリソームに着目し、その構造変化を明らかにする。

本研究では、糸状性シアノバクテリアで、光色応答の研究にもよく使われる *Nostoc punctiforme* ATCC 29133 のフィコビリソームのクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析に取り組んだ。2024年度は、これまでに取得したフィコビリソームの粒子画像から電子密度マップの構築と、構造モデリングに取り組んだ。一部の画分について、高分解能3次元像の構築に成功した。これまで均一だと考えられてきたフィコビリソームの画分に、複数のタイプのフィコビリソームが存在する可能性が強く示唆された。

11. タイトジャンクション分子の局在と機能の解析 (課題番号 110)

東 智仁, 齋藤 明, 東 淳子
(福島県立医科大学)

タイトジャンクション (TJ) は細胞間隙の透過性を制御し、上皮のバリア機能を司る。TJはクローディン, JAM, TAMP, アンギュリンなどさまざまな分子ファミリーから構築されるが、各ファミリーの発現部位や機能の差異・冗長性については未解明な点が多い。本研究は JAM ファミリーの CLMP, TAMP ファミリーのトリセルリン, アンギュリンファミリーのアンギュリン3について解析を行った。

1) JAM ファミリー分子 CLMP

CLMP は腸管や尿管の蠕動運動を制御する因子である。平滑筋層に発現しており、これまで、マウス組織で特異抗体を用いた免疫染色と免疫電顕を行い、発現細胞と細

胞内局在をおおよそ明らかにできた。また今年度は、CLMP ノックアウトマウスを作成して染色を行い、染色の特異性が確認できた。さらに、CLMP ノックアウトマウスは報告されている腸管・尿管の蠕動不全以外にも、皮膚において新しい表現型を呈することを見出した。来年度にかけてノックアウトマウスの電顕観察を行いその微細構造変化を詳細に検討するとともに、新しい表現型について解析を進める予定である。

2) トリセルリン

トリセルリンは三細胞間 TJ の構成分子である。トリセルリンが三細胞間 TJ の長さを規定する可能性を考え、EpH4 細胞を親株としたノックアウト細胞を樹立するこ

とを目指した。しかし、安定したノックアウト細胞株を樹立できず、検討を断念した。

3) アンギュリン3

アンギュリン3は網膜色素上皮などの特殊な上皮細胞の三細胞間 TJ に局在するとともに、腎臓の糸球体のポドサイトの細胞間接着部位に局在している。その局在は、ポドサイトの障害に応じて点状から線状に変化することを免疫染色によって見出し、この局在変化がポドサイト

障害の程度をモニターするマーカーとして使用できることを示し論文報告 (Higashi AY et al., Am J Pathol, 2024) した。

現在、アンギュリン3ノックアウトマウスを用いて、ポドサイト障害モデルを作製しており、来年度にかけて野生型とノックアウトマウスのポドサイトを電顕観察することにより、アンギュリン3のポドサイトにおける役割を探索していく予定である。

12. セルトリ細胞間で形成されるタイトジャンクションの微細構造解析 (課題番号 139)

菅原太一 (熊本大学大学院生命科学研究部生体微細構築学講座)

精細管のセルトリ細胞は互いに接着し、細胞間接着装置であるタイトジャンクション (TJ) を形成する。セルトリ細胞間で形成される TJ は細胞間隙バリアとして働き、精子形成に適した液性環境を精細管内腔につくる。本共同研究ではマウス精巣を用いて、3つのセルトリ細胞が接する領域に形成されるトリセルラー TJ (tTJ) の微細構造を電子顕微鏡法により解析することを目的とした。また、セルトリ細胞に発現する tTJ の構成分子であるアンギュリン-1の局在を免疫電子顕微鏡法により明らかにする。

2024年度においては、2%パラホルムアルデヒド(PFA)/2.5%グルタルアルデヒド/0.1 M リン酸緩衝液で固定した10週齢の野生型雄マウス (C57BL/6) の精巣を用いて超薄切片を作製し、透過型電子顕微鏡 (JEM-1010ある

いはJEM-1011)でtTJの微細構造を観察した。その結果、精細管内にtTJ様の構造を見いだしたが、精細管のホルムラウント蛍光免疫染色で明らかになったアンギュリン-1の分布から推定されるtTJ構造とは隔たりがあった。そこで、セルトリ細胞間の接着部位におけるアンギュリン-1の局在を詳細に調べるために、所内対応者である古瀬幹夫教授が作製したウサギ抗アンギュリン-1抗体 (Oda et al., J. Biol. Chem., 295(13):4289-4302, 2020) を用いて、免疫電子顕微鏡観察を行うための条件検討を行った。2024年度は精巣の固定条件を検討し、抗体の反応性を維持できるPFA/グルタルアルデヒドの濃度条件が徐々にわかってきた。引き続き、精巣の最適な固定条件を模索し、精細管におけるアンギュリン-1の分布を電子顕微鏡学的に調べる。

13. 動物モデルを用いた腸管バリア破綻の分子機序とその神経変性への影響の検討 (課題番号 105)

山中智行 (新潟大学脳研究所)

泉 裕士 (生理学研究所)

パーキンソン病は腸から始まると考えられつつあり、腸内細菌叢の異常や腸管神経でのタンパク凝集などが運動症状に先立ち観察される。一方、これらをつなぐ腸管上皮については、バリア破綻という概念のみが先行し、その分子的解析は全くなされていない。本研究では、パーキンソン病を自然発症する「アフリカメダカ」を用い

て、生理学研究所との共同研究のもと、腸管バリア破綻の実態とその分子機序の解明を目指した。

まず、アフリカメダカの腸管組織を用いたプロテオミクス解析により、加齢過程での細胞接着タンパク質の発現減少などを見出し、上皮接着構造の異常が期待された。これを検証するため、生理学研究所の泉准教授との共同

研究のもと、様々な接着タンパク質抗体をもちいて老化アフリカメダカの腸管での免疫組織染色を行った。ただ、ここで問題となったのが抗体の交差性である。ほとんどの抗体は哺乳類タンパク質を抗原として作製されるため、アフリカメダカホモログタンパク質への反応性は不明であり、実際、約半数以上の抗体は有意な染色性を示さなかった。ただ、染色性を示したもののいくつかについては、加齢での発現、局在に変化が見られつつあり、現在サンプル数を増やしその再現性を検討している。

今後は、投与色素の体内拡散を測る Smurf assay により、腸管バリア機能が実際加齢で障害されているかを検討し、最終的には上皮組織の電顕解析により、密着構造が変化しているかの最終結論を得る。また、腸内細菌にも着目し、加齢により腸内細菌が変化するか、抗生剤投与による腸内細菌除去が腸管バリア機能を改善するか、あるいは、パーキンソン病発症個体の腸内細菌移植が腸管バリア機能を障害するかなどを調べ、腸内細菌変化がこれら病態の起点となるかの検証とその標的有用性を明らかとする。

14. ミトコンドリアダイナミクスに注目した重金属および金属含有薬物による腎障害誘発機構の解析 (課題番号 122)

藤代 瞳 (徳島文理大学)

カドミウム (Cd) および金属含有薬物 (シスプラチンなどの白金製剤) は、その毒性の標的組織である腎臓近位尿細管を障害し、微細構造変化させる。また、これまでに Cd が、ミトコンドリアの分裂および融合などのダイナミクスへの影響を及ぼし、近位尿細管再吸収障害を引き起こす可能性を報告した。そこで、Cd によるミトコンドリア機能障害を介した再吸収障害誘発機構を明らかにするため、Cd によるミトコンドリアへの影響を詳細に検討したいと考えた。また、Cd と同様に近位尿細管障害を引き起こすシスプラチンについてもミトコンドリアへ

の影響を比較検討したいと考えた。

そこで、Cd 腎障害誘発モデルとして知られている、Cd-MT 単回投与モデル、およびシスプラチン投与マウスの腎臓を摘出し、ミトコンドリア形態異常が起こるかどうか、電子顕微鏡で解析することを計画した。

今年度は良好な電顕撮影用のサンプルを得ることができず、Cd-MT およびシスプラチン投与腎臓のミトコンドリア電顕撮影には至らなかった。今後、サンプルの採取に成功した際に、是非本実験に再挑戦したい。

15. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の成熟化過程における微弱電流の役割の解明 (課題番号 125)

黒川 洵子, 若林 聖士, 佐藤 隆至, 清水 聡史, 坂本 多穂 (静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部)

石原 博美, 西村 明幸 (大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生理学研究所)

西田 基宏 (国立大学法人九州大学 / 大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生理学研究所)

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞は、T 管構造が未発達な未熟型心筋の特性を有し、微弱電流を持続的に印加すると電氣的性質や細胞内イオン動態が成熟化する。本研究では、ヒト iPS 細胞由来分化心筋細胞に微弱電流を印加することによる細胞構造の変化を調べるため、電子顕微鏡で膜やオルガネラの微細構造を観察した。

本研究では、市販ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (iCell-cardiomyocyte² (iCell-CM²), Fujifilm Japan) を標本として、

ウェルプレート用カーボン電極 (内田電子) を用いて微弱電流を持続的に印加したときの分化心筋の成熟化機構を明らかにするため、細胞レベルの形態機能を解析した。

2024 年度は、2023 年度に引き続き、iPS 由来心筋高密度培養シートに 3 V/cm の定頻度刺激 (1 Hz) を 1 週間行い、刺激なしの細胞と形態機能を比較検討した。

機能解析は、シートの拍動動画からの動きベクトル解析およびシングルセルに再播種した細胞を用いたパッチ

クランプ解析を行った。主に、活動電位波形およびL型Ca²⁺チャネル電流の変化を調べた。これまでに、30 nMのイソプロテレノールを細胞外から添加し、βアドレナリン受容体の刺激によるげっ歯類の成体心室筋細胞のL型Ca²⁺チャネル電流密度の増大反応について、微弱電流の役割を調べるための方法を確立した。培地中にてカーボン電極で1週間の定頻度刺激を行い、イソプロテレノールの添加によるL型Ca²⁺チャネルの電位依存性および電流密度の変化をパッチクランプ法により解析した。その結果、定頻度刺激を行った群のCa²⁺電流の不活性化キネティクスが加速化したことから、筋小胞体とのカップリングが増強したことが示唆された。この結果は、心

筋成熟化の過程で、L型Ca²⁺チャネルとβアドレナリン受容体シグナルソームおよび筋小胞体との機能的距離が近づくというこれまでの報告と良く一致した。

本結果は、これまでに生理学研究所との共同研究で取得した電子顕微鏡画像において、電気刺激の影響により、ミトコンドリアの巨大化および筋小胞体形成の徴候が認められた点とも良く一致する。今後は、細胞刺激に条件を変えることにより、微弱電流の影響の定量性を検討していくのがよいと考えた。

以上、機能的及び形的解析により、持続的定頻度刺激の印加によるヒトiPS細胞由来心筋細胞の成熟化機構の一端を明らかにした。

16. マウス心筋前駆細胞ACMsの起源および生理的意義の解明（課題番号133）

尾松万里子（滋賀医科大学）

西田基宏（生理学研究所）

哺乳類の心臓は、心筋細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞、心臓幹細胞あるいは前駆細胞など、多様な細胞系譜から構成されている。我々は、マウスの心臓から新規の拍動細胞を見出し、Atypically-shaped cardiomyocytes (ACMs) と命名した。この細胞は、径10 μm程度の小型細胞として心室筋組織から単離され、培養数日間で特徴的な形状に大きく成長し自発的に拍動を開始する。また、心室筋組織から単離されたにも関わらず、洞房結節様のリズムカルな自発的活動電位を発生し、胎仔性心筋遺伝子産物であるT型カルシウムチャネルや心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) を発現しているが、幹細胞に特徴的な細胞表面抗原タンパク質の発現は見られないことも明らかになった。これらのことから、ACMsは心筋幹細胞や心筋前駆細胞ではなく、既に心筋細胞として分化した亜集団に属するものと考えている。出生後の心臓では、ANPは心房筋にのみ発現し、心室筋にはほとんど発現していないことを利用し、我々はこれまでに、pANP-

AcGFPをコードするアデノ随伴ウイルス (AAV2-9) の感染によって生成したANPプロモーター駆動型AcGFP発現マウスを作製し、心室筋細胞間の間質腔にACMを同定することに成功した。

今回、ACMsを分離するための表面マーカー候補を探し、「ANPプロモーター下での免疫細胞表面抗原CD90 (Thy1.1) の発現」がACMsの標識として利用できるかどうかを検討した。Thy1.1は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する小さなGPI結合型糖タンパク質（分子量18kDa）であり、マウスT細胞、胸腺細胞、神経細胞、顆粒球系細胞、初期造血前駆細胞、線維芽細胞、ニューロン、クッパー細胞に発現するが、心筋細胞には発現していない。本研究では、pANP-Thy1.1をコードするアデノ随伴ウイルス (AAV2-9) を感染させることで、ANPプロモーター駆動型Thy1.1発現マウスを作製し、分離した心臓細胞の非心筋細胞分画中にACMsを同定することに成功した。

17. MASLD 病態進展における $\alpha 1$ -酸性糖蛋白質の関与と分子機構解明 (課題番号 154)

渡邊博志 (熊本大学大学院生命科学研究部 医療情報薬学分野)
西野入 彩乃 (熊本大学大学院薬学教育部 医療情報薬学分野)

本研究の最終目標は、代謝異常関連脂肪肝疾患 (MASLD) の病態進展に対する $\alpha 1$ -酸性糖蛋白質 (AGP) の関与を明らかにすることである。これまでの検討により、AGP-KO マウスへの高脂肪食 (HFD) 給餌は肥満、脂肪肝、耐糖能異常、脂肪炎症などの MASLD 症状を悪化させることを示してきた。その際、AGP 欠損により肝臓におけるミトコンドリア生成因子である PGC-1 α 発現量の減少が確認された。従って、AGP-KO マウスの肝臓におけるミトコンドリア機能異常が示唆されたため、電子顕微鏡にてミトコンドリアの形態学的評価を行った。8 週齢の野性型 (WT) 及び AGP-KO マウスに対して、通常食を 12 週間給餌したコントロール群 (1. WT-con, 2. AGP-KO-con), HFD を 12 週間給餌することにより作製した MASLD モデル群 (3. WT-HFD, 4. AGP-KO-HFD), HFD 給餌 8 週目よりヒト血漿由来 AGP (hAGP) を 4 週間、連日腹腔内投与した治療介入群 (5. WT-HFD-hAGP, 6. AGP-KO-HFD-hAGP) の計 6 群の肝臓について、ミトコンドリア機能・形態評価を行った。その結果、WT-con と比較して WT-HFD

では肝臓における PGC-1 α 発現量並びにその上流因子である AMPK リン酸化レベルが低下した。AGP-KO-con, 及び AGP-KO-HFD においては、PGC-1 α 発現量と AMPK リン酸化レベルのさらなる低下が示された。電子顕微鏡によるミトコンドリアの形態評価では、WT-con と比較して WT-HFD, AGP-KO-con, AGP-KO-HFD においてミトコンドリア面積が有意に増大し、肝細胞当たりのミトコンドリア数も有意に減少した。特に、AGP-KO-HFD ではこの変化が最も顕著であった。AGP-KO-HFD は脂肪肝の程度も重症であったことから、ミトコンドリアの機能不全が脂肪肝の悪化に関与していることが示唆された。さらに、WT-HFD において観察されたミトコンドリアの肥大化とミトコンドリア数の減少が hAGP 投与により正常な形態とその数が維持されていることが確認された。以上より、AGP は肝臓における AMPK のリン酸化、並びに PGC-1 α 発現を制御することでミトコンドリアの機能維持に重要な役割を果たしている可能性が示された。

18. 生得的社会行動を司る神経回路の共通性と特異性に関する機能解剖学的解析 (課題番号 112)

恒岡洋右 (東邦大学医学部)
村上正晃 (生理学研究所)

視床下部は睡眠や摂食、代謝調節や体温調節など多くのホメオスタシスの制御中枢として良く知られている。また、親が子を育てる養育行動や交尾などの性行動、雄の攻撃行動といった他個体への生得的な社会行動も制御している。このような生存や繁殖に直結する行動の神経基盤は生得的に決定されており、ステレオタイプな表現型として観察することができる。その一方で、これらの生得的行動には可塑性や多様性も存在し、経験や環境によっても変化しうる。つまり、生得的な社会行動の神経基盤においては多くの神経回路が発生の段階でハードワ

イヤードに実装されている一方で、回路を修飾する分子レベルの中長期的な変容が最終的な表現型を変化させるという系でもある。また、興味深いことに生得的行動を制御する神経基盤は、特にその動機付けに関する部分は養育行動や性行動などの生得的行動を制御する脳領域の多くは共通である。内側視索前野は視床下部の最も吻側に位置する神経領域であり、エストロゲンやアンドロゲンを始めとするステロイド受容体やオキシトシンやバソプレシン、オレキシンなどのペプチド受容体が豊富に発現する領域であり、養育行動や性行動などの生得的社会

行動や睡眠覚醒や体温調節の制御に中心的な役割を果たす領域として知られる。

我々の研究から内側視索前野に分布する2種の細胞集団がそれぞれ養育行動と性行動を制御することが分かってきたが、その下流の脳領域も共通なものが多くあり、それらの領域では文脈依存的に、さらには経験依存的に異なる機能を発現している可能性がある。本研究ではこ

の可能性を検討する基盤となる技術の開発に取り組んだ。未発表な内容のため、技術の詳細については記載しないが、検討の結果、異なる3つのタイムポイントでそれぞれ神経活動を組織学的に検出することに成功した。現在、この技術を用いて行動に特異的な神経活動を行っている細胞サブグループを全脳的に検索している。

19. アデノ随伴ウイルスベクター (rAAV) を用いた重力ゲートウェイ反射に関わる神経回路の解析 (課題番号 126)

橋本 茂 (北海道大学遺伝子病制御研究所)

山崎剛士, 長谷部理絵, 村上正晃 (生理学研究)

ゲートウェイ (G) 反射は神経-免疫連関の新規コンセプトであり、組織特異的な炎症性疾患の起点である特異的な血管部の微小炎症を制御する。重力 G 反射では、マウスの後肢最大の抗重力筋であるヒラメ筋が重力刺激を受けることにより第 5 腰椎 (L5) 後根神経節 (DRG) から投射する感覚神経が活性化し、続いて交感神経節神経細胞が活性化する。L5 背側血管周囲に分布する交感神経終末よりノルエピネフリンが分泌され、同部位の血管内皮細胞で炎症反応が増幅・過剰となり、血管ゲートが形成されて自己反応性 T 細胞が脊髄に侵入し、脱髄病変など多発性硬化症の病態が誘導される。本研究は、rAAV を用いた当該神経回路の標識およびオプトジェネティクス法・ケモジェネティクス法による神経活動への介入実験を通して、重力 G 反射における血管ゲート形成に関わる神経回路の詳細を解明することを目的とする。

実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルマウスを睡眠障害ストレス下で飼育すると、ストレス中枢である室傍核の神経活性化を発端に、脳の特定の血管から自己反応性 T 細胞が脳実質に浸潤し、微小炎症を起点とした特定の神経回路の活性化を経て、上部消化管障害、心不全といった別の病態が誘導される (ストレス G 反射)。この

マウスでは、重力 G 反射で認められる腰髄の病態は抑制されるが、そのメカニズムは十分に理解されていなかった。そこで、神経細胞に高効率で遺伝子導入可能な rAAV-DJ serotype の Cre 発現ベクター、Cre 依存的に興奮性 DREADD を発現するベクターを作製し、これらの rAAV を室傍核に接種した。ケモジェネティクス法で室傍核の特定の神経細胞を活性化すると、ストレス様行動が見られた。さらに、このマウスに移入 EAE を実施したところ、後肢麻痺および腰髄への自己反応性 T 細胞の浸潤が抑制された。持続的なストレス条件下で重力 G 反射が抑制されることは、ストレス G 反射の一部として報告されていたが、この度、室傍核の特定神経細胞の活性化で腰髄病変の抑制が再現されたことから、ストレスに関わる特定の神経回路の活性化によって、重力 G 反射を制御できることが示唆された。機序解明には、より詳細な神経回路の解析と免疫学的解析が必要である。今後、透明化技術を用いた標的神経回路の広域解析、病変部の多項目フローサイトメトリー・多項目免疫組織学的解析等を実施し、G 反射に関わる神経回路と血管ゲート形成の分子メカニズムを明らかにしたい。

20. 自己免疫性脳脊髄炎マウスにおける瞳孔反射異常に関わる神経-免疫連関の解析 (課題番号 130)

大津 航, 大林茉由奈 (岐阜薬科大学)
山崎剛士, 長谷部理絵, 村上正晃 (生理学研究所)

ゲートウェイ (G) 反射は神経-免疫連関の新規概念であり, 特定の神経回路の活性化で特定の血管が変容し, 免疫細胞が浸潤して組織特異的な微小炎症を惹起する。実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウスモデルでは, 重力を起点とした神経回路の活性化により, 第5腰髄背側血管から自己反応性 T 細胞が脊髄実質へ浸潤し, 腰髄を中心とした炎症病態を引き起こす。脊髄に加えて, 脳や脳神経を含む頭部神経組織への免疫細胞の浸潤を解析したところ, 視神経や脳底脳幹部を中心とした自己反応性 T 細胞の浸潤が認められた。また, これらのマウスでは, 暗所での瞳孔収縮と対光反射の抑制が認められた。本研究は, この瞳孔異常の分子機序を神経-免疫連関を中心に解明することを目的とする。

本研究では, myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) で免疫したマウスの脾臓から CD4 陽性 T 細胞を採取し, 抗原提示細胞とともに MOG で再活性化した後, ナイーブの野生型マウスに CD4 陽性 T 細胞を移入することで, 移入 EAE マウスを作製する。対光反射により瞳孔機能を確認したのち, 脳と眼部を採取し, 脳は生理学研究所にて, 眼部は岐阜薬科大学で譲受して, フローサイトメトリ解析や免疫組織学的解析に供する。さしあたって,

瞳孔収縮に関与する神経回路に焦点を絞って解析を進める計画である。眼部は網膜, 視神経, 動眼神経および毛様体神経節を中心に, 脳は視蓋前核と Edinger-Westphal (EW) 核を中心に, CD4 陽性 T 細胞や MHC class II 陽性抗原提示細胞などの免疫細胞の浸潤や, 当該神経細胞の活性化を解析する。また, 生理学研究所で作製したアデノ随伴ウイルスベクターもしくは順行性・逆行性トレーサーを用いて当該神経回路の蛍光標識を実施し, 病変部と当該神経回路の関連を明らかにする。

今年度, EAE マウスを用いて瞳孔機能を経時的に解析したところ, 暗所での縮瞳が一過性に起こった後, 対光反射が比較的長期にわたって抑制されることがわかった。また, 暗所での縮瞳が起こるタイミングでは, 瞳孔収縮に関与する EW 核が活性化していることが明らかとなった。EW 核からは副交感神経節前線維が毛様体神経節に投射する。そこで, 生理研を訪問し, 所内対応者と共に毛様体神経節を安定的に採取する方法を検討した。今後, EAE マウスの脳の解析と共に, 毛様体神経節の活性化や動眼神経への免疫細胞の浸潤の有無など, 眼部の解析も同時に進め, 瞳孔機能異常の機序解明を進めたい。

21. 嗅上皮の再生における TRP チャネル関連神経回路と非免疫細胞の炎症誘導機構 IL-6 アンブの解析 (課題番号 145)

酒谷英樹 (和歌山県立医科大学 医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科)

嗅覚傷害において嗅覚受容体ニューロン(ORN)の再生に関与する受容体やセンサーは不明であった。我々は ORN に発現する温痛覚受容体 TRPV チャネルが ORN の再生に関与することを明らかにした。本研究ではこの TRPV チャネルを介した ORN の再生調節機構と, 炎症誘導機構である IL-6 アンブとの関与を明らかにすることを目的とする。

慢性上咽頭炎に対する治療法として経験的に上咽頭擦

過療法(EAT)が主に耳鼻咽喉科領域で使用されている。近年その作用機序が上咽頭組織の IL-6 産生を抑制することが明らかとなった。上咽頭粘膜に分布する知覚神経には TRPV チャネルが分布しており, EAT 刺激を TRPV が感知し IL-6 産生に影響する機序が考えられる。これをマウスモデルで調査することを考えた。

げっ歯類には上咽頭に相当するリンパ組織である鼻咽頭関連リンパ組織(NALT)が存在する。我々は慢性上咽頭

炎に相当する NALT の慢性炎症モデルの作成を試みた。

慢性炎症モデルとして HKx31 型インフルエンザウイルスを経鼻的に感染させた後、EAT 処置群と無処置群に分けて鼻腔洗浄液中の IL-6 の mRNA level を測定した。EAT は麻酔下に 1% 塩化亜鉛溶液を浸した小綿球を経口的に上咽頭に入れて擦過することで行い、週に 1 回計 4 回を行った後の鼻腔洗浄液を回収した。

インフルエンザウイルス感染によるモデルでは EAT 処置群と無処置群との間に有意差は得られなかった。

優位な結果が得られなかった原因として、①上咽頭の

炎症が不十分で IL-6 の変化が確認できなかったこと、あるいは②EAT の刺激が不十分であったことが考えられる。①に関してはタバコ抽出液(CSE)を 1 日 2 回、2 週間連日投与行ったマウスにおける鼻腔洗浄液を回収し、無処置群と比較したところ CSE 処置群の方で IL-6 が高い傾向にあった。②に関しては解剖学的に経口的では NALT を十分に刺激できないことが考えられ、塩化亜鉛溶液の経鼻投与を検討している。以上を踏まえ、今後慢性上咽頭炎の惹起と、NALT の十分な刺激方法について検討を加えモデルマウスの作成を試みる。

22. 走査型電子顕微鏡連続断面観察法による腎生検検体の三次元構造解析 (課題番号 151)

阿部 誠 (獨協医科大学病院 腎臓・高血圧内科)

大野伸彦 (生理学研究所 超微形態研究部門)

マウスの腎臓の電子顕微鏡像三次元解析が進む中 (Front Cell Dev Biol. 2021;9:653472), 人腎検体での応用が期待される (Kidney Res Clin Pract. 2023 Mar;42(2): 155-165)。腎生検の残余検体を用いて人の糸球体構成細胞や尿細管上皮細胞・管腔構造およびオルガネラの三次元構造を解析し、今後の診断・研究・治療に結びつく治験を目指す。

まず、廃棄予定のマウス臓器の残余樹脂包埋試料を使用して連続切片を作成し、生理学研究所の Normal SEM で 260 枚の糸球体シリアル画像を撮影した。糸球体基底膜とポドサイトのセグメンテーション・3D 構築を行い、人腎検体を解析するための Array Tomography 技法を確立した。

次に、獨協医科大学病院 腎臓・高血圧内科で急性腎障害・糸球体腎炎または尿細管・間質性腎炎が疑われ、腎生検を行われた全年齢の患者を対象として、診断し終えた電子顕微鏡用組織の残余検体を使用した。検体は腎生検後すみやかに 2.5% グルタルアルデヒド・1% オスミウムで前・後固定したのちに脱水・包埋され、透過型電

子顕微鏡で観察し終えたものである。適切な倫理審査による承認のもとで、自治医科大学医学部解剖学講座で連続切片として観察できるよう超薄切、染色処理し、生理学研究所の電子顕微鏡で撮像した。

この Array Tomography 技法の強みは、シリアル画像を取得した後も繰り返し観察を行えることと、なにより残余検体からシリアル画像を取得できるため、希少疾患の腎組織に対する三次元解析が行えることである。

本年度は、全身性エリテマトーデス (SLE) による Fingerprint deposit (FP) についてシリアル画像を取得した。FP は SLE 症例の腎組織電子顕微鏡観察で認められる厚さ 5-10 nm のバンドからなる指紋様構造で、免疫沈着物による構造と考えられているがその形成機序はわかっていない。今回の研究で、FP は二次元だけでなく三次元でも弓状構造であること、また高電子密度沈着物の分布に関連することが示唆され、免疫グロブリンによる構造であることを支持した。今後、症例数および対象疾患を拡大し、解析を進める予定である。

23. 成熟マウスにおける嗅球神経回路の電気生理学的解析 (課題番号 152)

外村宗達, 樋田一徳 (川崎医科大学 解剖学)

鳴島 円 (生理学研究所 生体恒常性発達研究部門)

嗅球ニューロンは成体においてもターンオーバーを繰り返す。匂い刺激に応じて神経回路を再編成することで、嗅覚の機能調節に関与する。慢性副鼻腔炎等の長期鼻閉塞では、匂い刺激の遮断によって嗅球が萎縮し、鼻閉塞改善後も嗅覚障害が持続する中枢性嗅覚障害をきたす。特に嗅神経とシナプスを形成し匂い識別に関わる TH (tyrosine hydroxylase) 陽性ニューロンが、匂い刺激の遮断によって低下し中枢性嗅覚障害を引き起こすと考えられている。一方で、嗅覚神経回路の二次ニューロンである僧帽細胞においても、TH 陽性ニューロンと同様に嗅神経と直接的にシナプスを形成するが、長期鼻閉塞による電気生理学的な変化は明らかにされていない。

長期鼻閉塞マウスは麻酔下の wild マウス(雄, 8 週齢)の片側外鼻孔を外科的処置にて結紮し作製する。外科的処置の一週間後に外鼻孔が完全に閉じていることを確認し、さらに4週間後の動物から嗅球の急性スライス標本作製する。したがって、使用する動物は13週齢を超え

ることになる。一般的に電気生理学的な実験に使用する急性脳スライス標本は、脳組織へのダメージを軽減する目的で、酸素受容が比較的低い2-5週齢の幼若な動物を用いることが多い。しかし、本研究で使用する動物は13週齢を超えておりスライス作製時の脳組織へのダメージが大きく、安定したホールセルパッチクランプの記録は困難であった。よって、本研究では成熟マウスにおいて安定したホールセルパッチクランプ記録が可能な、嗅球の急性スライス標本作製の条件を検証した。

ACSF の組成や、脳組織の冷却時間、スライス直後のインキュベーションの時間や温度と保管用のチェンバーの形状を大幅に変更し、嗅球の僧帽細胞から安定した記録を行うことが可能となった。今後はさらに高確率で安定した記録が可能な急性嗅球スライス標本作製の条件を模索するとともに、長期鼻閉塞マウスにおける僧帽細胞の電気生理学的な解析も進めていく予定である。

24. 神経回路の生後発達における NMDAR 機能の生理学的解析 (課題番号 103)

岩里琢治 (情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所)

吉村由美子 (自然科学研究機構 生理学研究所)

哺乳類の高次脳機能の基盤となる大脳皮質の神経回路は、子どもの時期に神経活動依存的に再編され、精緻な回路となる。本研究では、生後発達期のマウス大脳皮質の神経細胞から NMDA 型グルタミン受容体 (NMDA 受容体) を急速に除去した時のシナプスにおける変化を、電気生理学技術を用いて解析することを目的として行った。

国内で開発された新規の蛋白質ノックダウン法である Auxin inducible degron (AID) 2 法は、標的とする蛋白質に mini-AID (mAID) と呼ばれるタグを付加することにより、薬剤 (5-Ph-IAA) 依存的に素早く分解できる仕組みである。われわれは、NMDA 受容体の必須サブユニットである NR1 に mAID タグが付いたマウスを CRISPR/Cas9 法

により作製した。そのマウスに薬剤投与すると6時間以内に TIR1 発現細胞で NR1 蛋白質の量が大きく減少することを明らかにした。

さらに、NR1-mAID マウスの大脳皮質神経細胞に、子宮内電気穿孔法を用いてスーパーノバベクターを導入し、疎らな細胞に TIR1 と赤色蛍光蛋白質 (RFP) を同時発現させることに成功した。

交配により NR1-mAID をホモにもつマウスを作製し、その大脳皮質の体性感覚野第4層において疎らな神経細胞に RFP と TIR1 を同時発現させた上で、生後1週齢で、5-Ph-IAA を投与した。薬剤投与の6時間後に、麻酔薬を過剰投与することによりマウスを安楽死させ、急性脳スライス を作製した。脳スライス上で RFP 発現細胞を同

定した上で、パッチクランプ法を用いて AMPA 受容体電流、NMDA 受容体電流、及び、微小シナプス後電流を計測した。現在、これらの電気生理学解析の結果と、並行して行われた組織学解析の結果を統合し理解することを

目指している。一連の解析により、哺乳類大脳皮質の神経回路の生後発達における NMDA 受容体機能の理解が促進されることが期待される。

25. 発達期 DGL ノックアウトマウスにおける抑制性シナプス入力の測定 (課題番号 140)

亀山克朗, 畠 義郎 (鳥取大学医学部)
米田泰輔, 吉村由美子 (生理学研究所)

内因性カンナビノイドは脳内においてシナプス伝達の調整に関わっていると考えられており、内因性カンナビノイドとしては anandamide, 2-arachidonoylglycerol (2-AG), N-arachidonoyldopamine などさまざまな種類が知られている。これらのうち、我々は 2-AG の合成酵素 diacylglycerol lipase- α (DGL α) をノックアウトしたマウスを用い、発達期の大脳皮質視覚野でみられる可塑性に内因性カンナビノイドがどのような役割を果たしているのかを検証した。

内因性カンナビノイドは、シナプス後細胞が興奮したときに後細胞から放出され、シナプス前細胞にあるカンナビノイド受容体と結合し、前細胞からの神経伝達物質の放出を抑える働きがあることが知られている。また、カンナビノイド受容体は抑制性シナプス前終末に比較的多く存在していることから、本研究では興奮性ニューロンに対する抑制性シナプス入力を測定することとした。

発達期のマウス大脳皮質視覚野のスライス標本を作製し、2/3 層ならびに 4 層興奮性ニューロンからホールセルパッチ記録を行い、微小抑制性シナプス後電流 (mIPSC)

を計測した。その結果、mIPSC の発生頻度が通常マウスと比べ DGL α ノックアウトマウスでは、2/3 層において生後 17 日齢で上昇、21 日齢で差はなく、26 日齢では減少していた。一方 4 層においては、生後 17, 21 日齢で上昇、26 日齢では差がなかった。またカンナビノイド受容体の inverse agonist である AM251 を投与し生後 17 日齢 2/3 層および生後 21 日齢 4 層で記録したところ、DGL α ノックアウトマウスでは AM251 投与による影響がなかったが、通常マウスでは mIPSC 発生頻度の上昇がみられた。このことから、DGL α ノックアウトマウスでみられた生後初期の mIPSC の発火頻度の上昇は、カンナビノイドシグナル経路の阻害によるものであることが確かめられた。

鳥取大学で行った実験により DGL α ノックアウトマウスでは可塑性の強い時期が 2/3 層、4 層で通常より早く現れることを示したが、今回の実験により、この可塑性の早期発現に抑制性シナプス伝達の上昇が関与していることが明らかとなった。これらの研究成果は学術誌 (iScience 2024, 27(6), 110145) にて報告した。

26. サブプレート神経活動ダイナミズムによる脳神経回路発達メカニズムの解明 (課題番号 153)

杉田祐輔, 丸山千秋 (公益財団法人東京都医学総合研究所)
米田泰輔, 吉村由美子 (生理学研究所)

胎児期に脳ができる際、数百億のニューロンの移動、配置や、最初期の神経回路形成は正確に制御されており、サブプレートニューロンはそのキープレイヤーとして脳構築を促す。本共同研究は、マウス大脳皮質のサブプレ

ートニューロンを対象に、発生時期の違いによってシナプス形成時期とその特性ならびに細胞形態に差異があるかを見出すことを目的とする。

そのために、妊娠マウスに EdU を投与し、その時期に

発生したサブプレートニューロンを標識した仔マウスを作製した。E11-12で6時間おきに投与したマウスを作製し、この仔マウスが生後1-2週に達した時点で、イソフルラン過剰投与による深麻酔下で脳組織を採材し、大脳皮質スライス標本を作成した。

誕生日が1日違いのサブプレートニューロンは、*Nurr1*の発現の強弱に違いがあることはこれまでに明らかにしてきた。また、成体のサブプレートニューロン (*Drd1-Cre* 陽性の *L6b* ニューロン) は投射先や形態が異なる細胞が混在し、回路における機能の違いも示唆されているが詳細は不明な点も多い。そこで、我々が分類した、誕生日と分子マーカーによるサブプレートニューロンの異なるサブタイプによって、電気生理的な活動にも違いがあるかどうかを調べるために、生理学研究所のパッチク

ランプ装置を用いて、スライス標本上のサブプレート層にあるニューロンの発火パターンを含む膜特性と興奮性シナプス反応を測定した。パッチクランプ記録実験終了後に、スライス標本を固定し、記録細胞をビオサイチンで標識した後、組織学的手法により、記録細胞がEdU陽性かどうかを判定した。その結果、誕生日の違うEdU陽性のサブプレートニューロンにおける電気生理学的、形態的な違いの傾向は見受けられるものの、今のところ明確には検出できていない。現在はまだ記録細胞数が少ないため、誕生日と分子マーカーによるサブタイプが、細胞形態や電気生理的な活動の違いとどう関連するのか、またそれらの違いが成体の *L6b* ニューロンのこれまでにわかっているサブタイプの違いとどのような関係にあるのかについて、引き続き解析を進めていく予定である。

27. 概日時計および低温応答の分子機構に関する細胞内 Ca^{2+} の動態解析 (課題番号 124)

金 尚宏 (量子生命科学研究所・名古屋大学)

概日時計は約24時間の生理リズムを生み出す生物時計であり、その周期は様々な環境温度下で一定に保たれるという特徴的な温度性質を示す。この性質は温度補償性と呼ばれるが、長年にわたってその分子メカニズムは謎に包まれていた。共同利用研究者は、概日時計は不死化した培養細胞株においても存在するという特徴を活かして、細胞を用いて薬理学および分子生物学的解析で時計の温度補償性に関わる仕組みを調べた。その結果、細胞膜に存在する Na^+/Ca^{2+} 交換輸送体 (NCX) が温度低下に応じて細胞内に Ca^{2+} を組み入れることが、温度補償性に重要であることが分かった (Kon *et al.*, *Science Advances*, 2021)。この低温性 Ca^{2+} 流入は、細胞質の Ca^{2+} /カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ II (CaMKII) を活性化し、転写因子 CLOCK のリン酸化を促進することで転

写リズムの振動周期を加速(補償)する (Kon *et al.*, *Genes and Development*, 2014)。これらの結果より、細胞内 Ca^{2+} 制御が概日時計の制御に重要であると考え、研究を進めている。

生理学研究所の榎木 亮介先生との共同研究により、概日 Ca^{2+} リズムを駆動する分子を探索している。ミトコンドリアの Ca^{2+} 制御因子である MCU, NCLX, LETM1 に関して、*flox* マウスを作製した。概日時計中枢である SCN において遺伝子欠損を行うために、GABA 神経特異的な *Cre* 系統とかけ合わせを行った。これらの遺伝子改変マウスを用いて、輪回し行動リズムを計測した結果、野生型と比べて大きな変化は観察されなかった。そのため、ミトコンドリア Ca^{2+} 制御は概日リズムの生成において寄与は小さい可能性が示唆された。

28. がんの骨浸潤・骨破壊のイメージング解析 (課題番号 134)

谷村明彦 (北海道医療大学歯学部薬理学分野)

根本知己 (生理学研究所バイオフィotonクス研究部門)

根津顕弘, 郷 賢治 (北海道医療大学歯学部薬理学分野)

大友康平 (生理学研究所バイオフィotonクス研究部門)

前年度までの GFP マウスと癌細胞を使った研究で、がんの骨破壊の過程とにおいて骨細胞が骨吸収に関与する可能性が示唆された。今年度は、従来のアリザリンレッドやカルセインを使った骨染色に加えて、アクチン染色を使った細胞形態の解析と新規低親和性 Ca^{2+} 蛍光色素 (KLCA-fura) を使った細胞外 Ca^{2+} 濃度測定法の確立を試みた。

骨細胞が骨吸収に関係する可能性を検証するために培養頭頂骨を使った *in vitro* 実験系の構築を試みた。この実験では、アリザリンレッドあるいはカルセイン存在下での培養によって石灰化部位を *in vitro* でラベルした頭頂骨を固定したサンプルを透明化し、共焦点レーザー顕微鏡 (1 光子励起) を使った解析で *in vivo* での骨染色と同様の骨基質のラベリングと骨細胞の可視化が可能であることが確認された。これらの結果に基づいて、2 光子レーザー顕微鏡を使った生きた骨組織中の骨基質と骨細胞のイメージング解析を試みた。骨組織を SiR-actin 存在下で 60 分間培養することによって、生きた骨組織を使って組織表面の上皮組織の強い蛍光と、骨組織深部に分布する骨細胞の細胞体、突起およびその周囲の骨基質の可視化に成功した。

さらに新規低親和性 Ca^{2+} 蛍光色素である KLCA-fura,

KLCA-301, KLCA-501 を使って、骨細胞の周細胞空間の Ca^{2+} 濃度測定法の開発を試みた。特に骨基質の中に埋もれている骨細胞周囲の細胞外 Ca^{2+} 濃度を測定するために、共焦点レーザー顕微鏡あるいは 2 光子レーザー顕微鏡による解析を行う条件を検索した。KLCA-fura は 1 光子励起の場合は、336 nm および 365 nm の励起光による 510 nm の蛍光が各々 Ca^{2+} 存在下および非存在下で最大となることが知られている。2 光子励起の場合は、720 nm と 810 nm の励起光による KLCA-fura の蛍光比によって Ca^{2+} 濃度を算定できる事が明らかになった。この KLCA-fura 存在下で培養すると、骨細胞の細胞体および突起周囲の間隙の蛍光が確認された。また SR101 による骨細胞の特異的染色像と KLCA-fura の蛍光像の比較によって、KLCA-fura が周細胞空間に分布することが示された。

今後は、2 光子レーザー顕微鏡の励起波長を最適化し、KLCA-fura を使った定量解析によって骨細胞周囲の細胞外 Ca^{2+} 濃度の測定を試みる。また KLCA-301 および KLCA-501 を用いて、共焦点レーザー顕微鏡 (1 波長励起) による骨組織内細胞外 Ca^{2+} 濃度の測定を試みる。さらに副甲状腺ホルモン等の骨吸収促進刺激やがんによる骨細胞の活性化と骨吸収促進の可能性を明らかにする。

29. 2 光子励起顕微鏡を用いた先進的生体がんイメージング法の開発 (課題番号 137)

今村健志 (愛媛大学 大学院医学研究科)

蛍光イメージング技術をがん研究領域に応用した先進的研究を行ってきた研究代表者今村健志が、生理研において先進的生体 2 光子励起蛍光顕微鏡システムを構築している共同研究受入教員根本知己と共同で、がんにおける革新的蛍光イメージングを実現するために、生理研に設置されている 2 光子励起蛍光顕微鏡を用い、がんの発症・転移過程を生体で観察・解析する新たなテクノロジーの開発を目指した。

2024 年度は、生理研と愛媛大学のそれぞれで、お互いに密に連絡をとりながら、顕微鏡の光学的な基礎検討や細胞や遺伝子等の実験材料の準備を行なった。具体的には、2023 年度に引き続き、光学的な基礎検討として、2 光子励起蛍光顕微鏡を用いたマウス大脳新皮質の生体観察に用いるナノシートの条件検討を行なった。

新規がん移植モデルに関しては、2023 年度までのヒト前立腺がん細胞株 LNCaP 細胞とヒト乳がん細胞株 MDA-

MB-231 細胞, ヒト乳がん細胞株 MCF-7 細胞に加え, ヒト肺基底上皮腺がん細胞株 A549 細胞の培養条件検討と移植モデルの条件検討を行った。

さらに, 移植がん組織内の単一がん細胞追跡を実現するために, 生体深部における高精細イメージングシステ

ムの実験条件の検討を進めた。

以上の結果を踏まえ, 研究代表者今村健志が, 1月14日と2月19日に生理研の共同研究受入教員根本知己研究室を訪問し, 結果の報告, ディスカッションと技術移転の確認を行った。さらに次年度の研究計画を相談した。

30. 食事行動と in vivo カルシウムイメージングをリンクさせる解析方法の確立 (課題番号 147)

戸田知得 (熊本大学 大学院生命科学研究部 中枢性代謝制御学講座)

食事による栄養摂取は, 脳内の一部の神経細胞を活性化させ, 食欲の抑制などに関与することが知られている。本研究では, ミニチュア顕微鏡を用いて摂食中のマウスにおける視床下部の神経活動を測定し, 摂食行動, 血糖値, 体温などの生理指標と神経活動との相関を解析する手法の確立を試みた。

さらに, 扁桃体基底外側核 (BLA) および小脳の神経活動測定も行った。具体的な手法として, スクローズ条件付けを行い, スクローズ水摂取時の BLA 神経活動変化を解析した。また, オープンフィールド試験では, 絶食時間と中央に設置した餌への接近頻度との関係を調べ, 餌接近時の神経活動をビデオ映像と同期させて測定した。

しかし, 行動と神経活動の正確な相関解析には, ビデオ映像のタイミングに頼るのではなく, lick メーターなどを用いた電氣的な舐め行動の記録が必要であることが明らかとなった。今後, miniscopeV4 システムに, 音刺激の数秒後にスクローズ液 (10 μ L) が供給され, その摂取を電氣的に記録する機能を組み込む必要があり, 現在, 共同研究者と作成中である。また, GRIN レンズの埋め込み手術において, ターゲット脳領域からの僅かな高さのずれにより, 多くのマウスで正確な神経活動測定が困難であった。したがって, 手術手技の改善が不可欠である。

引き続き, in vivo カルシウムイメージングの手法の確立と改善に注力していく。

31. ホログラフィック刺激法を用いた痛覚神経回路の機能原理の解明 (課題番号 102)

榎本和生 (東京大学大学院理学系研究科)

和氣弘明 (生理学研究所)

生体脳内の三次元スペースに存在する任意のニューロンを選択的に光刺激することを可能とするホログラフィック技術を用いて, 動物の痛覚回路と痛覚行動との機能連関を詳細に理解することを目的とした共同研究である。具体的には, 和氣研究室で開発した3次元ホログラフィック装置と解析技術を利用して, ショウジョウバエおよびマウスの逃避行動に関わるニューロン集団に対して, 複数の異なるパターンによるシークエンス刺激を加えることにより, 特定の行動を生み出すニューロン原理を理解することを目指した。2024年度は, マウス脳に比較して小さいショウジョウバエ脳にホログラフィック刺激を可能とするために, 新たにビームライン設計を行い, シ

ョウジョウバエ用ホログラフィック刺激装置を世界に先駆けて完成させた。

並行して, アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターにより, 特定のマウス痛覚回路ニューロンを簡便に標識・操作する方法の開発を行なった。具体的には, 複数の異なるセロタイプの AAV ベクター, および, 特定のアミノ酸変異を導入した AAV ベクターをマウス足裏に注入し, 逆光性に痛覚回路ニューロンにウイルス感染を誘導した。その結果, AA6 と AAV9 は, それぞれ, 機械刺激受容回路と痛覚回路を構成するニューロン群を比較的選択的にラベルできることがわかった。さらに, アミノ酸変異を導入した AAV6 は, 比較的少数の感覚受容ニューロン群をラベルす

ることがわかり、現在そのニューロン群の RNA シークエンスを行っている。さらに、AAV ベクターを使って標的

遺伝子を効率よく shRNA ノックダウンするために複数のコンストラクトや注入方法の検討を行った。

32. 神経回路機能を解明及び操作するための高性能ホログラフィック顕微鏡の開発 (課題番号 148)

的場 修, 米田 成
(神戸大学)

脳科学研究における革新的光細胞操作及び観察ツールとして 2 光子ホログラフィック顕微鏡の共同開発を和氣教授とともに JST CREST や A-STEP で推進している。本年度は、2つの空間光変調素子を用いた高速ホログラフィック顕微鏡システムを開発する。さらに昨年度に引き続き、3次元視覚入力を行うために映像提示システムを大型化させて、マウスの3次元視覚特性のメカニズム解明に向けた研究を推進する。

2光子ホログラフィック顕微鏡は、計算機合成ホログラムによる同時複数光スポット形成に基づく一細胞分解能で選択的光刺激技術と、時空間4次元観察を可能にする高速蛍光イメージング技術で構成される。本年度は2光子ホログラフィック顕微鏡に2つの空間光変調素子を

導入し、選択した神経細胞のみを照射、観察することで時間分解能を向上させ、脳機能解明に向けた機能を生み出す。2つの空間光変調素子により、ガルバノミラーなしで多点同時スキャンングにより、2次元蛍光イメージが取得できることを確認した。また、前年に引き続き、ガイド星を導入し、生体組織により散乱された蛍光画像の画像復元に取り組んだ。さらに昨年度設置した 5.5 インチサイズのライトフィールド3次元映像表示を改良し、12.5 インチサイズに大画面化するためのディスプレイの設計に取り組んだ。2光子ホログラフィック顕微鏡と3次元ディスプレイを組み合わせたシステムを和氣教授と共同して、マウス脳機能解明及び機能操作に向けた基盤技術、システムの拡張を図る。

33. 実験動物（ニホンザル）の予期しない死亡に対する原因究明の試み (課題番号 101)

二宮賢司 (琉球大学大学院医学研究科法医学講座)

磯田昌岐, 二宮太平 (生理学研究所システム脳科学研究領域認知行動発達機構研究部門)

第71回日本実験動物学会総会に参加し、これまでの経験事例のまとめを報告するとともに、動物実験を行っている諸専門家と意見交換を行った。また、期間中に3例のニホンザルを対象に解剖を実施した。これらはいずれも予兆なく突然死した事例であった。またこれらの事例の年齢は4~12歳、性別は全例雄、体重は6~10kgであった。死因は全例鼓脹症と判断した。鼓脹症の事例は継続的に経験される一方、死因と関連が深いと推測される消化器などを中心に詳細な解剖を重ねたものの明らかな

器質的異常を指摘し得ず、病態の解明には通常の内眼解剖のみならず、より広範なアプローチが必要と思われた。今後過去の文献などを参考に、その病態を明らかにすべく検討を続ける。

以上の結果および追加で実施した検査の結果などをまとめるとともに、次年度も引き続き事例を集積し、実験動物の防ぎ得る死を避け、予期しない実験の中断などを防ぎ、実験動物福祉に資するための情報を提供したい。

34. サル局所電場電位の計算論的解析法による学習メカニズムの解明 (課題番号 135)

田中宏和 (東京都大学・情報工学部)

則武 厚 (生理学研究所・認知行動発達機構研究部門)

磯田昌岐 (生理学研究所・認知行動発達機構研究部門)

本研究は、サルの複数の脳部位から同時記録された神経集団活動データに対し、計算論的信号解析法を用いることによって、単一脳部位における神経活動解析だけではわからない、神経集団活動解析、特に情報変換の脳内メカニズムをネットワークの観点から解明することを目的として実施された。使用したデータは、社会的条件づけと呼ばれる2頭のサルを同時に用いた報酬課題状況において、サル前頭前野内側部の神経細胞、視床下部外側野の神経細胞、そしてドパミン作動性中脳核のドパミン細胞から記録された神経活動(スパイクおよび局所電場電位)データを対象とした。提案代表者の専門分野である機械学習手法において、既存手法(行列分解・テンソル分解)に加えて新規手法(非負ランク縮約回帰法)を開発し、前頭前野内側部から視床下部外側部とドパミン作動性中脳核への機能的投射成分を同定し、これらの部位内と部位間の計算要素を特徴づけることができた。まず部位内の神経活動パターン特性の多様性を定量化するために、行列分解とテンソル分解を用いて部位内で記録された複数ユニット活動が持つ次元を推定した。その結

果、前頭前野内側部と視床下部外側部は大きい次元を持ち多様な神経活動パターンを示すのに対し、ドパミン作動性中脳核は小さい次元を持ち特定の神経活動パターンに限定されることを示した。次に部位間の相互作用を調べるため、非負ランク縮約回帰法を用いて部位間の相互作用成分を同定した。その結果、前頭前野内側部から視床下部外側部への神経情報の流れにおいて、多様な自己と他者の報酬価値情報を共有していることを明らかにした。また、前頭前野内側部からドパミン作動性中脳核への神経情報の流れにおいては、他者と自己の報酬価値情報を統合した主観的価値成分への変換が見出された。近年、同時記録できる神経細胞数は増加しており、データ駆動型に神経集団活動を特徴づける本手法は重要になると考えている。この結果は共著論文として以下のように掲載された。

Hirokazu Tanaka, Masaki Isoda, Atsushi Noritake (2025) "Subspace analysis identifies low-dimensional interactions between cortical and subcortical brain regions in social reward computation", *Neuroscience Research*, **213**, 146-155.

35. 脳波位相同期解析を用いた Paired associative stimulation 効果の個人差の解明 (課題番号 113)

鹿内友美 (昭和医科大学 発達障害医療研究所)

北城圭一 (生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門)

末梢神経電気刺激と一次運動野(M1)への経頭蓋磁気刺激(TMS)を25ms間隔で200回程度繰り返す Paired associative stimulation (PAS)は脳の可塑性変化を引き起こす手法として知られる。効果には個人差があり、7割でM1-TMSへの筋電応答を強めるが、2割では弱まる [Player et al., *Clin Neurophysiol.*, 2012], 加齢により筋電応答の増強が低減する [Fathi et al., *Clin Neurophysiol.*, 2010], ことが報告されてきた。本研究では、PAS中の脳波を特定周波数成分の持続性や位相同期の観点で解析し、筋電応答に

個人差を生む脳状態を明らかにすることを旨とする。

2024年度は、昨年度に公開したPAS中の脳活動のデータセット [<https://doi.org/10.60178/cbs.20240220-001>] のデータディスクリプタを公開した [<https://doi.org/10.1101/2025.01.29.635408>]。さらに、査読付き国際学術誌に採択された [Shikauchi et al., *Electroencephalographic responses before, during, and after upper limb paired associative stimulation. Data in Brief*, 2025]。

今後は、個人差に着目した解析結果を学術論文として

出版することを目指す。すでに、シヤム条件では見られない PAS 条件固有の TMS 関連電位の変化を国際会議で発表している。この点を、刺激前の特定周波数成分の位

相同期、刺激後の特定周波数成分の持続性の観点から精査し直し、PAS の効果の個人差へ寄与するかを検証する。

36. 経頭蓋磁気刺激が脳皮質広域神経活動に及ぼす影響の測定と解析 (課題番号 114)

筒井健一郎 (東北大学・大学院生命科学研究科)
北城圭一 (自然科学研究機構・生理学研究所)

経頭蓋磁気刺激 (TMS) の作用機序については未だ不明な点が多く、単発刺激や反復刺激が局所および広範囲の神経活動に与える影響や、それによってもたらされる脳機能変化との関係について、まだ十分な知見が得られていない。本研究課題では、サルの大脳皮質背側部の硬膜下にシート電極を広範囲に配置することで、高精度の皮質表面電位 (electrocorticogram: ECoG) を多点同時記録し、単発あるいは反復 TMS が局所および広範囲の神経活動に与える影響を明らかにすることを目的とする。そのために、北城教授の協力のもと、最新の信号処理や時系列解析、時間周波数解析等の手法を駆使して、記録された神経活動を詳細かつ多角的に解析する。

これまでに、ECoG 電極をインプラントされた 2 頭のニホンザルから、一次運動野 (M1) へ単発あるいは反復

TMS を施した時の皮質神経活動と末梢で起こる運動誘発電位 (MEP) の同時計測を実施している。また、反復 TMS の刺激パターンをパラメトリック (0.5–20 Hz) に変化させることによって、反復 TMS によって脳機能を操作するための最適な刺激パターンを探るとともに、それに伴う神経活動の変化を周波数解析によって調べた。その結果、反復 TMS による脳機能抑制と促進には、それぞれ 1 Hz の連続刺激と 10 Hz の間欠刺激が効果的であること、その背景には異なる周波数帯域のパワーの変化が生じていることが明らかになってきている。また、北城教授の協力を得て、神経活動の位相同期解析等の手法を習得した。現在は、引き続きサルでの実験を継続するとともに、習得した解析手法を用いて、記録した ECoG データの多角的な解析を進めている。

37. 血液精巣関門の機能を制御する仕組みを解明する (課題番号 115)

高島誠司, 秋山かのん (信州大学繊維学部)

[背景・目的]

血液精巣関門はその密着結合帯により領域を区分し、生殖細胞形成に必要な微小環境を創出する。興味深いことに、形成された生殖細胞は、細胞質分裂を完了しないまま、つまりは数百の細胞が連結されたまま、合胞体の状態でこの関門を通過し体外に放出される。ゆえに、このイベントには正確な密着結合の形成と分解が必須だが、その仕組みは不明である。本研究では、血液精巣関門機能が変容した種々のマウスを解析し、血液精巣関門を構成する密着結合の形成と分解を制御する仕組みを解明することを目的とする。

[方法]

ミュータントマウスの血液精巣関門の微細構造を、電

子顕微鏡観察・蛍光免疫染色により観察し、血液精巣関門が正常な野生型成獣マウスと比較した。具体的には、成獣の *Ugt8a* deficient mouse, *Stx2* deficient mouse より得た精巣標本を超薄切片法により作製し、透過型電子顕微鏡観察により密着結合の有無を検証した。また、蛍光免疫染色により、密着結合の局在異常の有無を評価した。本研究の実験動物使用実験において発生する苦痛は安楽死によるものであり、その程度は低いものであった。

[結果]

ホールマウント蛍光免疫染色により、精細管における血液精巣関門の連続性を解析したところ、野生型の成獣では CLDN11, OCLN からなる密着結合がネットワーク

を形成し、精細管の外側と内側を隔てている様子が観察された。一方、Ugt8a および Stx2 を欠損するマウスの精細管でも、こうしたネットワークが形成されていることを確認できたが、一部の精細管でその構造が消失していることを見出した。これはランダムに起こっているのではなく、精母細胞過程の特定の時期に起こるという法則性があることを突き止めた。電子顕微鏡観察では、野生型・ミュータント共に密着結合特有の細胞膜同士の“kissing”構造が確認された。このことは、ミュータント

マウスにおいて形成された密着結合は野生型と遜色がなく、構造的な欠陥はないことを示唆していた。

[まとめ]

Ugt8a, Stx2 は、生殖細胞表面の糖脂質セミノリピドの合成と膜局在に必須の遺伝子である。今回の解析から、この脂質分子は、精子形成の特定の段階に限定した密着結合の構築に加担すること、それ以外の時期の密着結合帯の形成には加担しないことが判明した。

38. 安静時脳内ネットワークのダイナミズムの臨床応用 (課題番号 117)

服部憲明, 岩間雄大, 乙宗宏範

(富山大学)

北城圭一 (生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門)

本研究の目的は、脳神経疾患で活用できる dynamic functional connectivity (DFC) 指標を見出すことである。これまでの安静時脳波、機能的 MRI 研究は、一部の精神疾患を除き、static FC (SFC) 解析が主であった。脳神経疾患において、認知機能や運動機能の低下には減弱した、また、脱抑制的な症状などには過剰な FC の揺らぎがあり、DFC が病態や治療効果を反映する可能性がある。

本研究では、富山大学附属病院に設置されている脳波計、MRI 装置を用いて、成人 (65 歳以上を含む) 健常者および脳卒中、重度内頸動脈狭窄、パーキンソン病などを有する患者について、安静時脳波、MRI データを収集する。そして、匿名化したデータについて生理学研究所のワークステーションで SFC、DFC 解析を行い、認知機能、運動機能などの臨床データと DFC、SFC 指標との関連、治療前後での指標の変化を検討し、バイオマーカー

として有用なネットワーク、脳波周波数帯域を見出す。

初年度の 21 年度に健常者のデータ収集を開始したが、22 年度からは 20 歳台から 80 歳台まで広い世代の被験者のデータを収集し、24 年度末までに 47 名の健常データベースを構築した。また、患者のデータの収集も進めており、24 年度末までにパーキンソン病患者 13 名、脳卒中患者 9 名、多発性硬化症患者 4 名、頸動脈狭窄症患者 3 名の計測を実施した。収集した脳波データに関しては、独立成分分析を用いたノイズ除去などを用いた前処理のパイプラインを構築し、また、DFC に関しては、phase synchrony index (PSI) と Phase Lag Index (PLI) を指標として、平均値や分散などの基本的な指標についてのトポグラフィ表示やマトリクス表示で解析を進めている。また、継続して、新規の解析法についての検討を行っている。

39. 脳波位相依存刺激の構築と周期的な脳活動の役割に関する研究 (課題番号 132)

小野島隆之 (滋賀大学 データサイエンス・AI イノベーション研究推進センター)

北城圭一 (生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門)

脳活動はときに周期的なパターンを示すことが知られており、この活動は視覚や聴覚といった感覚情報の処理や、脳内の動的なネットワークの切り替えに寄与していると考えられている。この周期的な活動は、人間におい

て脳波として観測することが可能である。近年では、脳波の状態に着目し、脳波位相が特定の状態にあるときに刺激を与える脳波位相依存刺激法が提案されている。この刺激手法は、経頭蓋磁気刺激法 (TMS) と併用され、

特定の位相に合わせて刺激を行うことで可塑的な変化を引き起こすことが報告されている。

また、脳波の状態は、視覚や聴覚などの感覚刺激に対する課題成績にも影響を与えることが知られており、感覚刺激を受容する上で最適な脳波状態が存在する可能性が示唆されている。本研究では、視覚刺激を用いた注意課題において脳波位相依存刺激法を適用し、選択的な脳状態による課題成績の変化を検証している。

現在は、計測された脳波データの解析および解析手法の構築を進めている。まず、刺激提示前の脳波位相が特定の状態にあるときに刺激を行う脳波位相依存刺激法の実装と実験は成功している。具体的には、脳波位相の状

態を6パターンに設定し、各位相状態を狙って刺激を与えた。計測後の解析により、6パターンそれぞれが異なる脳波位相のタイミングで提示されていたことが明確に確認できた。

しかしながら、課題成績と刺激パターンとの関係の検証は、被験者間の個人差の影響により難航している。特に、本実験では脳波位相依存で刺激を与えているため、被験者ごとに最適な脳波状態が異なる場合があり、個別調整の必要性が示唆される。これについては、次年度中に解析を完了させ、どのような調整が必要かを検証する予定である。

40. 数知覚に関する神経力学モデリングと脳波計測実験の融合的研究 (課題番号 141)

末谷大道 (大分大学理工学部)

北城圭一 (生理学研究所・神経ダイナミクス研究部門)

数知覚とは、視覚、聴覚、触覚などの感覚を通じて、対象の種類や色、大きさに依存せず「数」に関する不変な特徴を抽出する能力であり、ヒトの認知能力の重要な基盤である。特に、数個程度の対象を瞬時に把握する能力は乳幼児や他の動物にも備わっており、心理学では *subitizing* (瞬時的数把握) と呼ばれる。本研究では、人工ニューラルネットワークによる計算論的モデリングと脳波実験を融合し、*subitizing* の神経基盤解明を目指した。

前年度までに *subitizing* の神経基盤に焦点を当て、ヒトを対象とした予備的な脳波計測実験を、生理学研究所において北城と総合研究大学院大学の大学院生である後藤が、末谷が作成した画像刺激を用いて実施した。具体的には、数を表す刺激として、手書き数字画像データセットである MNIST と、複数個の長方形がランダムに配置された画像の2種類を使用し、いずれの刺激も数の概念を視覚的に表象する画像としてコンピュータディスプレイを用いて参加者に提示した。参加者はこれら瞬時提示された刺激画像の数を直ちに知覚し、その数を回答する。約60チャンネルの頭皮脳波 (EEG) データを課題中に計測した。取得した脳波データに混入する眼球運動や瞬目などのアーチファクトを除去するための前処理として、

ICA (独立成分解析) をはじめとする手法のさらなる改善と最適化を試みた。

また、主要な解析手法として、多次元で計測された脳波信号から、MNIST 画像と複数個の長方形図形をランダムに配置した画像の双方に共通する脳波成分や、脳波から対応する軌道のパターンを抽出するための手法開発を目指して、先行研究を調査し、信号処理技術や統計的機械学習手法のさらなる検討と改善を前年度に続いて進めている。

今後の方針としては、本年度までに収集した脳波データの解析をさらに進めることに加え、予備実験で得られた知見に基づいて実験パラダイムの微調整を行う。そして、より精度の高い計測手法および解析方法を確定し、本格的な実験へと移行したい。また、昨年度までに検討した人工ニューラルネットワークモデルのシミュレーション結果とヒトから得られた脳波解析結果を比較・統合することで、数知覚能力の背後に存在する神経基盤の非線形力学系としてのメカニズムや、知覚パフォーマンスにおける個人差に関する計算論的な理解を一層深めることを目指す。

41. マウス運動野マイクロコネクトームの標準化データベース構築とシミュレーション (課題番号 104)

山崎 匡 (電気通信大学 大学院情報理工学研究科)

本今年度は、既存の標準化データベースを調査し、さらにそれらと開発中のシミュレータをシームレスに連携させる技術を開発した。標準化データベースの例として米 Allen 研究所が構築・公開している Allen Cell-Types Database を取り上げ、その内部で用いられている SONATA データ形式について検証した。SONATA から開発中のシミュレータが利用する形式へと変換する機構を開発した。また、モデリングのためのフレームワークである Brain Modeling ToolKit (BMTK) にその機構を組み込み、BMTK から直接開発中のシミュレータのデータ形式へと変換できるようにした。今後窪田から提供されるデータを SONATA で保存することで、シームレスにシミュレーションを実行できるようになる。一方、シミュレータ開発では、BMTK で記述された Allen V1 Model を実行できるようになった。これは Allen 研究所が開発しているマウス第一次視覚野カラムの生物物理学的モデル

である。これを改造することで、マウス運動野のモデル構築を進めることを念頭に置いている。当該成果は今年度の北米神経科学会でポスター形式で発表したが、Allen 研究所の研究者が複数ポスターを訪れ、議論を行なうことができた。シミュレータ開発においては特に、スパコン「富岳」用のチューニングを施し、「富岳」上での高速なシミュレーションを実施可能にした。さらに、年に一度だけ許可される「富岳」全系規模実行課題に採択され、「富岳」のほぼ全ての計算ノード(約15万ノード)を占有して、シミュレータの性能調査を行なった。結果を現在国際会議に投稿中である。

最後に、本一般共同研究の成果を発展させる形で、AMED「脳神経科学統合プログラム」の個別重点課(チーム型 B)に採択され、そちらでより強力に共同研究を推進している。

42. 運動学習に伴うシナプス可塑性の微細構造解析 (課題番号 109)

孫 在隣 (大阪大学大学院 歯学研究科 系統・神経解剖学講座)

シナプス可塑性は動物の学習における脳内の微細構造基盤である。運動皮質では、運動学習に伴ってシナプス動態が活発化することが知られており、それは錐体細胞樹状突起上にある棘突起(スパイン)体積の変化として捉えることができる。スパイン体積の膨化・縮小はそれぞれ長期シナプス増強(long-term potentiation, LTP)・抑圧(long-term depression, LTD)を表す指標として用いられ、樹状突起上近傍のスパインは同調したLTP/LTDを示すことは古くから報告されてきた。このシナプスクラスタ形成により、運動皮質ニューロン樹状突起のそれぞれの分枝には非線形な活動がみられることもわかっている。一方で、どのような入力を受けるシナプスが学習経過でクラスタを形成するのかについての知見はこれまで得られていない。本研究ではクラスタ化したシナプスへの入力源である軸索についての情報を得ることで、

シナプス可塑性というマイクロ現象から、神経回路レベルでより俯瞰した描写へと発展させることを目的としている。

本研究でLTP/LTDを来すシナプスの入力源となる軸索をpost hoc免疫組織化学法により同定し、それぞれについてのシナプス可塑性の集団的挙動を解析すると、皮質-皮質間結合と視床-皮質結合でシナプスクラスタの広がり異なることが判明した。皮質-皮質間結合と視床-皮質結合のクラスタは、それぞれ異なる樹状突起の活動を引き起こすことが示唆された。

このシナプスのクラスタ化を引き起こすメカニズムを明らかにすべく、生理学研究所の共同利用研究を通じ、電子顕微鏡室の窪田芳之准教授とシナプスを含む周囲の微細構造解析を進めている。シナプスクラスタ形成基盤は、単一軸索が隣接するシナプスを神経支配すること

によりニューロン間結合の強化をもたらしている可能性と、相異なる軸索による入力互いに協調し、多様な入力の統合に寄与している可能性とが考えられる。この問いに答えるべく、ATUM-SEM法による3次元電子顕微

鏡解析を引き続き進めるとともに、その機能的意義や細胞内メカニズムについての理解への発展を目指し、今後も研究を続けていく方針である。

43. 運動学習による抑制性シナプス可塑性の動態 (課題番号 123)

木田裕之 (山口大学 大学院医学系研究科 神経生理学講座)

一次運動野 (M1) のII/III層では、運動トレーニング後にAMPA受容体やGABA受容体を介したシナプス可塑性が生じることが知られており、これが運動学習メカニズムの基盤と考えられている [1, 2]。一方で、V層錐体細胞ではII/III層とは異なる様式のシナプス可塑性が誘発されることが報告されているが、その背景にある形態的变化については十分に明らかにされていない。そこで本研究では、多光子顕微鏡による生体ライブイメージングを用いて、運動学習後の神経細胞スパイン形態の変化を観察した。

実験にはYFPマウス (H line, 8-10週齢) を用い、運動学習課題としてローターロッドテスト (1日10試行) を実施した。観察にはオープンスカル法を適用し、多光子顕微鏡 (Nikon A1 MP+/A1R MP+) を用いて、運動直後30分後の一次運動野における軸索構造を観察した。運動は2日連続で行い、各日の30分後に撮影を実施した。得られた画像には3×3メディアンフィルター処理を施した後、オフライン解析を行った。スパインはマニュアルでトレースし、ヘッド体積やスパイン数を定量化した。

マウスは1日目のトレーニングからロッド上の滞在時間を徐々に延長させ、2日目には学習スコアがプラトーに達した。運動学習に伴い、スパインヘッド体積は有意に増

大し、平均すると2日間連続して増加が認められた。さらに、スパイン数も運動直後から有意に増加したが、一部では減少するスパインも観察された。

観察されたスパインは主にV層から浅層へ投射する神経細胞由来であり、運動学習後30分以内にV層錐体細胞の形態がダイナミックに変化することが示唆された。今後は、脳スライス標本を用いたパッチクランプ法などの電気生理学的解析およびライブイメージング後にポストホック免疫染色を行い、スパイン形態変化と機能的シナプス可塑性との対応関係を明らかにし、学習依存的な神経回路再編成のメカニズムを解明することを目指す。

[1] Motor training promotes both synaptic and intrinsic plasticity of layer II/III pyramidal neurons in the primary motor cortex.

Kida H, Tsuda Y, Ito N, Yamamoto Y, Owada Y, Kamiya Y, Mitsushima D. *Cerebral Cortex*. 26(8):3494-507.(2016)

[2] Motor training promotes both synaptic and intrinsic plasticity of layer V pyramidal neurons in the primary motor cortex.

Kida H, Kawakami R, Sakai K, Otaku H, Imamura K, Zin Thiri Han, Sakimoto Y, and Mitsushima D. *J physiolo*.601(2):335-353. (2023)。

44. 睡眠調節における星状膠細胞の役割 : 視床下部におけるシナプスでの構造的可塑性の研究 (課題番号 127)

仙波和恵, Can Sozuer, Tatjana Golovin (Dalhousie 大学, Department of Medical Neuroscience, カナダ)

窪田芳之 (生理学研究所 脳機能計測・支援センター 電子顕微鏡室 窪田グループ)

睡眠覚醒のサイクルの維持には、視床下部の神経細胞が重要な役割を演じているが、我々は、星状膠細胞 (astrocyte) が、視床下部の覚醒促進細胞 (オレキシン (ORX) 細胞) への興奮性入力の強度を、睡眠状況 (断眠/安眠) によって

ダイナミックに調節している事を明らかにした (Briggs, Hirasawa & Semba, *J Neurosci* 2018)。本研究では、この調節は、astrocyte突起がORX細胞上の興奮性シナプスから離脱、または接近することによっておこるという作業仮説

を、光顕-電顕相関解析法と連続超薄切片3次元再構築法で検証し、モデリングを使って、確認する。6時間の断眠もしくは安眠させたラット(各グループ2匹)からすでに獲得した11個のORX細胞からの大容量電顕データセットを用いた3次元再構築と定量解析を用い、2024年度は、更により信頼性の高い光顕-電顕相関解析法を開発し、それを使った解析を進めることによって、興奮性と抑制性のシナプスのどちらの場合でも、断眠の後には、睡眠の場合に比べて、astrocyte突起がクレフト近辺に存在する確率が減ることを確認した。

また、本研究の結果得られたastrocyte突起を含む三者間シナプス構造の変化をモデル化して、シナプス前抑制効果を説明するために、グルタミン酸拡散シミュレーション解析を進めた。まず、計算モデルを構築し、観察さ

れたastrocyteのシナプスからの後退によって起きる、シナプスでのグルタミン酸濃度の上昇によって、シナプス前抑制が起きることを確認した。また、astrocyte突起の構造的な後退に比べると、グルタミン酸トランスポーターのastrocyte内部への移動、あるいは、細胞膜上での移動の影響は、ずっと小さいことが、モデルによって示された。

これらの結果は、astrocyte突起のシナプスにおける離脱—接近がORX細胞への入力の調節に重要な役割を演じていることを示唆する。今後、さらに定量解析を進め、睡眠条件の違いがもたらすORX細胞上の抑制性シナプスとastrocyte突起との関係を解析し、更に、計量モデルを使って、これらのシナプスにおける調節が、ORX細胞のFiring rateにどのような影響を与えているかを理解したい。

45. 視床皮質投射軸索のミクロコネクトーム機能・構造相関解析(課題番号143)

田中康裕(玉川大学・脳科学研究所)

動物が行動するとき、視床から前頭皮質に多様な情報が送られて行動の選択や運動の実行に寄与すると考えられるが、具体的にどのような情報が伝達されるかはほとんどわかっていない。本研究では、前頭皮質に関わる行動課題を開発し、2光子カルシウムイメージング法によって視床皮質軸索からの活動ダイナミクスをリアルタイムで解析するとともに、事後に電子顕微鏡を用いたコネクトミクス解析で解剖学的基盤を明らかにすることを目指す。具体的には、アデノ随伴ウイルス(AAV)を用いてカルシウムセンサーGCaMP8fを視床核ニューロンに発現させたマウスを訓練し、刺激の提示、行動、報酬タイミングなどに同期した軸索活動を前頭皮質で観測する。特に、刺激提示前後の応答や行動や報酬に伴う活動変化を定量化し、課題遂行における情報符号化特性を評価する。また、一連の機能イメージング終了後、試料をホルムアルデヒド固定し、電子顕微鏡コネクトミクス(EMコネクトミクス)に供する。

Correlated Light and Electron Microscopy (CLEM)では蛍光顕微鏡で同一領域を特定し、高解像度のシナプス構造像と対照することで、機能と形態の相関を精密に解析し、スパインやブトンの体積などの構造パラメータと機能的指標との相関解析も行う。

本年度は運動学習課題として、ホストの研究室からノウハウを得て、シードリーチング学習課題を頭部固定下でも行えるような開発を行った。この結果、2光子顕微鏡による観察を行いながらシードリーチング学習をおこなえる準備が整った。当初は成功率がなかなか上がらないという問題点があったが、ホスト研究室との議論も通じて、プレトレーニングを行う、ターゲット位置を微調整するなどの工夫により、安定したリーチ行動を学習する系を確立した。同時に運動学習中のイメージングとして、GCaMP8fやiGluSnFR3を用いた2光子イメージングを開始しており、興奮性シナプス応答計測の第一歩を踏み出している。加えて、課題遂行中の動物の行動はビデオ記録と深層学習により解析する系を適用することで、多面的なデータ統合解析を実施できる状況が整った。現在は実験系の最適化段階にあるが、来年度は学習済み動物を対象にリアルタイム機能イメージングをさらに推進し、post hoc免疫組織化学法を利用して解析を進めたい。さらに、ホストのラボに電顕解析を依頼しCLEMを組み合わせて、前頭皮質における視床皮質投射の機能形態的特性を統合的に解明していく予定である。これにより認知運動制御機構の理解に新たな知見をもたらすことが期待される。

46. 直接消費可能な報酬の価値表象の動的特徴 (課題番号 108)

地村弘二 (国立大学法人群馬大学情報学部)

時間の知覚期間は、時間の経過とともに起こる出来事の主観的な経験に依存する。一方で報酬は、得られるまでの時間が長くなるとその価値が低くなる。しかし、知覚された時間の主観が、遅延する報酬に対する選択選好に影響するかどうかは不明であった。本研究では、選択選好の形成が主観的に知覚された継続時間によって偏り、将来の報酬を予期している間の時間的に進化する脳活動に関連することを示した。

将来の報酬を待っている時、腹外側前頭前皮質 (vIPFC) は将来の報酬を待つこと自体の価値を反映する予期効用、腹側線条体 (VS) は将来得られる報酬の価値を反映する、遅延の継続時間によって動的に変化する活動を示した。これらの価値動態を表す信号は、報酬を待っていない遅延時間では観察されなかった。

未来の報酬の予期は、報酬を求める行動を導く重要な心理的機能である。異時的選択パラダイムは、将来の報酬に関する意思決定を検討するための一般的な枠組みで

あり、行動主体は、大量で後になって得られる報酬と、少量ですぐに得られる報酬のどちらかを選択する。この行動パラダイムでは、行動主体は一度選択をすると、ずっと待ち続ける必要がある。

被験者は、より長い遅延と、より少ない報酬を経験すると、その環境ではより頻繁に、より早く待つことをやめた。そして、前頭前野頭極部で将来の報酬の予期を反映する動的活動が高まったとき、被験者は現在の環境にとどまっていたが、この活動が小さくなると、被験者は現在の環境で待つのをやめ、新しい環境へ移動した。また、前頭前野頭極部と海馬の予測活動は、異なる意思決定戦略と関連していた。すなわち、前頭前野頭極部の活動は、離脱戦略を用いる被験者で増強され、一方、留まる戦略を用いる被験者は海馬の活動が増強されていた。以上の結果は、海馬前頭葉の予測ダイナミクスが、将来の報酬を予測しながら継続的に意思決定を行っていることを示唆している。

47. 感覚情報処理抑制系の機序解明と検査パラダイムの確立 (課題番号 116)

杉山俊介 (岐阜大学 精神医学)

谷口智哉 (名古屋大学 麻酔・蘇生医学)

西原真理 (愛知医科大学 疼痛医学)

乾 幸二 (生理学研究 生体機能情報解析室)

これまでの研究では、持続する感覚刺激が変化する際に特に生じる脳活動 (変化関連脳活動) を中心に、感覚情報処理の抑制機能について調査してきました。変化刺激の前に、微細な変化刺激を提示することで、顕著なブレパルス抑制が観察されることを発見しました。その後、この現象の機序の解明、最適な実験パラダイムの確立、再現性の検証、および臨床研究を進めてきました。2021年度には脳磁図 (MEG) の使用を終了しましたが、今年度も昨年に続き MEG サーバーからの生データのバックアップを取り、それをを用いた解析を行い、研究成果を論文にまとめました。

この一連の研究の延長として、変化関連脳活動が聴性定

常反応 (ASSR) にどのような影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とした研究を実施しました (Sugiyama et al., Neuroimage 2025)。ASSR は周期的な聴覚刺激によって誘発される神経応答であり、内因性の神経振動の同期性を反映するとされています。特に 40-Hz ASSR は、統合失調症、双極性障害、自閉スペクトラム症において反応の低下が報告されており、精神疾患の神経生理学的バイオマーカーとして注目されています。

本研究では、20 Hz および 40 Hz の音刺激に対する ASSR を、刺激の反復性および新規性の程度に応じて解析した結果、20-Hz ASSR は新規性の増加に伴い抑制される一方、40-Hz ASSR は新規性の増加によりむしろ増強さ

れることが明らかとなりました。

これらの結果は、変化関連脳活動が周波数特異的に ASSR に異なる影響を与えることを示しており、ASSR と新規性検出の関係を示した初の研究成果となります。今

後、ASSR の異常が報告されている精神疾患における神経動態の理解や、診断・評価の新たな視点の提供につながることを期待されます。

48. 聴覚情報処理基盤となる音響物理パラメータ特定のための聴覚誘発磁界の解析 (課題番号 136)

林 実 (明星大学 理工学部)

ヒトは、連続的に変化する音声の音響信号を、容易に離散的な言葉の記号系列として聞き分けることができる。この高度な情報抽出機能のメカニズムを解明するため、周波数、音圧、持続時間など各種音響物理パラメータを正確に制御した各連続音声それぞれに対応する神経活動を、高時間分解能を有する MEG 計測実験により捉え、聴覚情報処理の基盤となる音響物理パラメータを特定すべく、実験データ解析を進めた。

データ解析では、各音響物理パラメータに対応する聴覚誘発磁界 (AEF) について、MATLAB および BESA による波形解析と神経活動位置推定、ならびに SPSS による統計分析を行い、以下の成果を得た。

まず、7 音素 4 音節からなる合成音声刺激に対して、子音・母音単位に対応する 4 つの AEF M100 成分が観測され、その神経活動位置は Superior temporal gyrus および Heschl's gyrus に推定された。M100 成分数は音声持続時間および主観的に知覚された音の数と高い相関を示し、知覚時間窓は 75–94 ms に存在することが推定された。この成果は Scientific Reports 誌に掲載された。

次に、連続音声の基本構造を模した連続音系列における音響変化構造に対応する AEF 解析を行った結果、聴き取れた音のユニット数と AEF M100 成分数との間に強い相関 ($r=0.880, p=4.46 \times 10^{-32}$) が得られた。また、AEF の神経活動位置推定および判別分析の結果、連続音の第 1 音から第 4 音にかけて、神経活動の推定位置が側頭寄りから正中寄りへと順序よく並ぶ傾向が示された。これらの結果は現在、原著論文にまとめ、国際誌への投稿を予定している。

さらに、有意義連続音声と無意味連続音声それぞれに対する AEF 解析も進めた結果、無意味連続音声において、無意味と判別可能な音響情報の変化時点に対応して顕著な神経活動が観察されたことが明らかとなった。

今後は、有意義連続音声および無意味連続音声に対する AEF 解析をさらに推進し、各音響物理パラメータと神経活動との対応関係をより精緻に解明することで、ヒトの聴覚情報処理機能に関する知見を一層深め、得られた成果を原著論文として取りまとめ、国際誌への投稿を進めていく予定である。

49. 突然の聴覚情報変化に対する脳応答の多角的検討 (課題番号 142)

元村英史 (三重大学医学部附属病院精神科神経科)

取り巻く環境の変化を速やかに捉えることは、生存上不可欠な感覚情報処理活動です。この自動脳応答について、当初は誘発磁場応答を解析手法とし、この自動脳応答について解析を進めてきました。

一定の刺激頻度でクリック音を呈示すると、その刺激頻度に一致した周波数の神経振動の振幅/power 値や施行間一致率の増強を脳磁図で明瞭に捉えることができます。

すでに共同利用実験で記録済みの周期音を用いた様々な音特性変化からなる音刺激パラダイムの脳磁図データについて、生理研現有の解析システムを用いて時間周波数解析を進めています。今年度は右利き健常者の脳磁図データを用いて、下記の二つの課題に取り組みました。

1. 2023 年度に引き続き、音圧の物理的变化量が 40-Hz 神経振動に与える影響について解析を進めました。音

圧の増減問わず、音圧の物理的変化量が大きいほど、40-Hz の神経振動の power 値と試行間位相一致率は一過性の減弱（所謂、脱同期）が強くなることを論文発表し（Motomura et al., 2024），所属施設において脳波計を用いて精神疾患を対象とした測定を開始しました。

2. 800-Hz の 25-ms 純音連結音の途中で、片耳（左/右）、両耳の一つの純音のみ周波数を 880 Hz に変化させる音刺激を用い、40-Hz 神経振動の脱同期を検証しました。双極子追跡法によって推定された左右一組の皮質活動をj用いて時間周波数解析を行いました。音圧変化と同様に、周波数変化においても脱同期がみられまし

た。すべてのデータ解析を終えていませんが、誘発磁場応答とは異なり、40 Hz 神経振動の脱同期においては半球およびイベント（周波数変化）の位置による有意差はみられません。センサーレベルの解析を加え、他の周波数帯域の神経振動についても検証したいと思います。

（発表論文）

Motomura E, Inui K, Okada M. Effect of the magnitude of abrupt change in sound pressure on the magnitude and phase synchrony of 40-Hz auditory steady state response. *Neuroscience*. 561: 119-126, 2024.

50. 統語的・意味的依存関係を構築する際に用いられるキューに関連する神経基盤の解明（課題番号 146）

祐伯敦史（立命館大学），水口暢章（順天堂大学）
中野陽子（関西学院大学），定藤規弘（立命館大学・生理学研究所）

我々が文を理解する際には、作業記憶に入力された語句の中から、どの語句が主語や述語であるかを見つける必要がある。さらに、それらの主語や述語などの一致（依存関係）を処理していく必要がある（Lewis et al., 2006）。その際にどのような手がかり（キュー）を基に依存関係が構築されるかについて、反応時間（Wagers et al., 2009）、事象関連電位（ERP）（Tanner et al., 2014）、視線計測（Dillon et al., 2013）など様々な計測方法で確かめられてきたが、脳の中のどの部位で処理されているかについては明らかとなっていない。

また、これまでの研究は、主語と述語の一致のような統語的な依存関係に焦点が当てられており、意味的な依存関係（例 ○ ガラスを割る / △ or × 本を割る）につ

いては、ほとんど研究が行われていない。しかしながら、我々が文を理解する際には、統語的な要素だけでなく意味的な要素についても処理する必要があるため、両方の依存関係の構築について解明を試みるのが重要である。そこで今回の研究では、日本語の文理解過程における依存関係の処理に関して、統語的・意味的依存関係構築にj関係する脳内の神経基盤を、機能的磁気共鳴画像法（functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI）を用いて明らかにすることを目的とする。2024 年度には、昨年度までに取得済みの行動データ、脳機能データ、脳形態データを統合し、データの解析を実施した。また並行して、論文執筆を進めている。

51. 経頭蓋電気刺激による聴覚誘発脳磁界の変調（課題番号 149）

岡本秀彦（国際医療福祉大学医学部医学科）

本研究では経頭蓋電気刺激装置をもちいて、両側の聴覚野をターゲットにして、非侵襲的に特定のパターンを有する電気刺激を与えて、その後に電気信号と似たパターンを有する聴覚刺激を呈示し、聴覚誘発脳磁界反応に変化があるかを調べる実験を行った。先行研究により、

音に対する注意や直前に聞いた音の影響により、聴性誘発脳磁界反応が大きく変化することは知られているが、音を発生させない電気刺激で聴覚野を刺激した場合に、聴性誘発脳磁界反応が変化するか否かは明らかではない。今回の研究では、まず 0.75 秒の持続時間を有する 200

種類のランダムな波形をサンプリング周波数48000で作成した。次に、これに言語と同様の振幅変調を生じさせるため、500 Hzを中心に狭帯域フィルターを適応した。このように作成したランダム波形をそれぞれ6回ずつ経頭蓋電気刺激にて聴覚野を中心に電気刺激を与えた。被験者は座位で楽な姿勢をとってもらい、本を読んだり、インターネットを閲覧したり、音刺激を与えない条件下で眠らないよう自由に過ごしてもらった。経頭蓋電気刺激は日本臨床神経生理学会のガイドラインに沿って行った。電気刺激終了後は、速やかに脳磁計のシールドルーム内に移動してもらい、聴覚刺激を行った。聴覚刺激としては、経頭蓋電気刺激の波形と合致する刺激音(target)を200回と、経頭蓋電気刺激と合致しない刺激音(control)

を200回ランダムで提示した。そして、target音及びcontrol音によって惹起される聴性誘発反応をそれぞれ計測した。

すでに脳磁図データの計測は終了している。経頭蓋電気刺激では頭皮の刺激部位に痒みや痛みが出現することが報告されているが、今回の実験において、経頭蓋電気刺激開始直後にかすかにピリピリした刺激や痒みを感じると報告した実験参加者はいたが、すぐにその感覚は消失した。その他の副反応は認められなかった。生理学研究所にて様々な解析を行う予定であったが、私の職位が2024年4月から医学科長兼医学教育統括センター長となり、生理学研究所に何う時間が無くなってしまい停滞している。今後さらに解析を進めて、論文として公表する予定である。

52. 認知的負荷の時間割引の行動・神経機構の解明（課題番号155）

永瀬麻子（ラトガース大学 精神医学教室 ヒト脳画像先端研究センター）

2024年度は、光戸麻子が2023年12月より米国・ラトガース大学精神医学教室（Rutgers University, Department of Psychiatry, Center for Advanced Human Brain Imaging Research）に移籍したことに伴い、新たな研究環境下での解析体制の再構築に注力した一年となりました。本研究で収集したfMRIおよび行動データを、国際的な枠組みの中でどのように解析・報告していくかについて、共同研究者と議論を重ね、技術的・倫理的要件の整理と、今後の研究体制の基盤構築を進めました。このため、実際のデータ解析そのものはあまり進捗しなかったものの、今後の発展に向けた重要な準備期間となりました。

本研究は、認知的負荷を伴う課題に対する先延ばし行動やアパシー傾向の行動・神経機構を明らかにすることを目的としています。大変な課題をすぐに始めるのか、それともあとに回すのか。日常の多くの課題は高い認知的負荷を伴い、それを「先延ばし」することで重大な不

利益につながる場合があります。先延ばし行動は「望まない結果になると分かっているがすべきことを遅延する行動」と定義され、成人の約20%、学生の約80%にみられると報告されています[Lay, 1986; Harriott and Ferrari, 1996; Fernie et al., 2017]。

本研究では、この問題を「遅延負荷意思決定」という枠組みで捉え、「負荷がかかる課題を今やるか後にやるか」という選択における報酬・負荷・時間に基づく意思決定の行動原理と、その神経基盤を明らかにしようとしています。今後は、これまでに収集したfMRIおよび行動データの統合解析を進め、モデルベース解析を通じて、先延ばし傾向やアパシー傾向を予測する神経指標の特定を目指します。また、健常群で得られた知見をもとに、将来的には臨床群との比較や応用も発展させていきたいと考えています。

53. Na ポンプ遺伝子変異を原因とする神経疾患の病態生理基盤の解明 (課題番号 106)

池田啓子 (東京科学大学・科学技術創成院・生体恒常性ユニット)

佐竹伸一郎 (生理学研究所・時系列細胞現象解析室)

ヒト Na ポンプ $\alpha 3$ サブユニット遺伝子の変異は、ジストニア、片麻痺、痙攣など様々な神経症状を引き起こす (Na ポンプ関連神経疾患)。これらの症状が身体的・精神的ストレスを引き金として発症・増悪する点は、他の神経疾患には見られない特徴であり、本疾患に特有の病態と考えられている。私たちが樹立した $\alpha 3$ サブユニット遺伝子欠損ヘテロマウス (*Atp1a3*^{+/-}) は、熱刺激などのストレス負荷によって脳内アスコルビン酸濃度が有意に低下し、運動障害、痙攣、ジストニア発作といった神経症状を呈するようになる。このようにヒト疾患との再現性が高いことから、*Atp1a3*^{+/-} マウスは Na ポンプ関連神経疾患の分子細胞基盤を解き明かす上で、極めて有用な病態モデルと位置付けられる。本課題では、将来的な創薬への応用を視野に入れ、*Atp1a3*^{+/-} マウスを用いてストレス応答に伴う神経回路の動作変容と、その分子的基盤解明を探求している。

これまでの研究により、熱ストレスが *Atp1a3*^{+/-} マウス

小脳のバグマングリアに発現するグルタミン酸トランスポーター (EAAT) の機能を有意に低下させることを明らかにした。EAAT は、Na ポンプによって維持される細胞膜間 Na^+/K^+ 濃度勾配を駆動力として、興奮性神経伝達物質グルタミン酸を細胞内に取り込む輸送タンパク質であり、その機能低下は、グリア細胞におけるグルタミン酸回収能の障害を意味する。今年度は、小脳機能の行動学的評価法としてバランスビーム試験を導入し、熱ストレスに暴露された *Atp1a3*^{+/-} マウスにおいて、後肢のスリップやビームからの落下といった歩行障害が顕著に惹起されることを確認した。

これらの結果は、小脳グリア細胞のグルタミン酸回収機能障害が、Na ポンプ関連神経疾患の発症に深く関与していることを示している。引き続き、バグマングリアに特異的に発現するグルタミン酸トランスポーターサブタイプ EAAT1 に焦点を当てた分子解析を進めており、次年度中の成果公表を予定している。

54. 大脳基底核が制御する随意運動、情動における線条体の細胞内シグナル伝達の役割 (課題番号 107)

佐野裕美 (藤田医科大学 精神・神経病態解明センター)

大塚 岳 (生理学研究所 時系列細胞現象解析室)

小林憲太 (生理学研究所 ウィルスベクター開発室)

大脳基底核の入力核の一つである線条体は、背外側が随意運動、腹側が情動の制御に関わっていると考えられている。ドパミンが線条体の D1 受容体に作用すると、プロテインキナーゼ A (PKA) が活性化し、細胞を興奮させることで運動や情動が制御されるとされてきた。しかし、その詳細なメカニズムは長らく不明であった。

近年、リン酸化プロテオミクス解析により、D1 受容体-PKA のリン酸化基質が 100 種類以上同定された。その解析の結果、側坐核においてドパミンの放出が高まると、D1 受容体-PKA-Rap1-MAP キナーゼシグナルが活性化し、KCNQ2 チャネルのリン酸化を介して細胞の興奮性

が高まり、報酬行動が制御されることが明らかになった。本研究では、線条体が制御する随意運動において、このシグナル伝達経路がどのように関係するのかを検討した。

野生型マウスを用い、アデノ随伴ウィルスベクターを利用して線条体の D1 受容体を発現する線条体-黒質路 (直接路) に PKA の恒常活性化型を発現させた。その後、自発運動量を計測したが、有意な運動量の変化は認められなかった。次に、覚醒下のマウスを保定し、大脳皮質運動野を電気刺激した際の神経活動を、大脳基底核の出力核である黒質網様部から記録した。正常なマウスでは、大脳皮質の電気刺激に応じて「興奮-抑制-興奮」という一過性の三相

性の応答が観察される。「抑制」は直接路を介する神経伝達であると考えられていることから、その持続時間や発火頻度を解析したが、顕著な変化は認められなかった。さらに、直接路の神経活動の変化を詳細に解析するため、スラ

イスパッチクランプ法を用いた神経活動の記録手法の習得を進めている。今後、スライスパッチクランプ法を用いて、PKAの恒常活性化が直接路の神経活動に与える影響をより詳細に検討する予定である。

55. 脳内分泌リガンドLGIファミリータンパク質の電気生理学的機能解析 (課題番号 111)

宮崎裕理, 深田正紀 (名古屋大学大学院医学系研究科)

大塚 岳, 吉村由美子 (生理学研究所)

我々はこれまで、脳内に発現するてんかん関連リガンドであるLGI1とそのファミリータンパク質が、受容体膜タンパク質ADAM22と結合し、後シナプス足場タンパク質PSD-95と相互作用することで、AMPA型グルタミン酸受容体や電位依存性カリウムチャネルなどのイオンチャネル機能を制御することを報告してきた。さらに、PSD-95の機能制御に重要な、可逆的な翻訳後脂質修飾であるパルミトイル化サイクルを触媒する酵素群(DHHCおよびABHD17ファミリー)を同定し、その機能解析を進めている。

本研究では、これらの標的遺伝子のノックアウトおよび機能改変マウスを用いた電気生理学的解析を目的とした。2024年度は、マウスの繁殖状況により十分な数の個体を実験に供することができなかったため、具体的な実験には至らなかった。しかし、LGI1・ADAM22ファミリーおよびDHHC・ABHD17ファミリーを介したPSD-95のパルミトイル化修飾サイクルの変化によるイオンチャネル制御機構の解明に向けた評価方法について議論を重ねるとともに、マウスの交配を進め、今後の電気生理学的実験の実施に向けた準備を着実に進めた。

【 計画共同研究報告
（生理学研究所） 】

計画共同研究報告 (生理学研究所)

〔 目 次 〕

1. クライオ電子顕微鏡による微生物ダークマターの細胞構造解析 (課題番号 201)	161
2. 魚類特有の N 型糖鎖脱離酵素の基質特異性の解明 (課題番号 202)	161
3. クライオ電子顕微鏡による心筋型リアノジン受容体の開口調節機構の解明 (課題番号 203)	162
4. フラボソトクロム <i>b</i> ₂ と外部電子受容体との結合様式の解明 (課題番号 204)	162
5. B 型肝炎ウイルスポリメラーゼのクライオ電顕 (課題番号 205)	163
6. 多様な変異株に有効な新型コロナウイルス中和抗体の中和機構の解析 (課題番号 206)	163
7. 緑藻光化学系超分子複合体の構造解析 (課題番号 207)	164
8. プロテオスタシスに関わる細胞質糖鎖プロセッシング酵素の立体構造解析 (課題番号 208)	164
9. IgG と Fcγ 受容体複合体の構造解析 (課題番号 209)	165
10. 酢酸菌のセルロース繊維生合成に関わる巨大膜タンパク質複合体の構造解析 (課題番号 210)	165
11. 低温電子顕微鏡を用いたキネトデスマータ類繊毛虫の細胞構造解析 (課題番号 211)	167
12. インスリン由来ペプチドのアミロイド線維構造解析 (課題番号 212)	167
13. villin-actin 複合体構造解析 (課題番号 257)	168
14. 肥満・糖尿病に伴う自律神経障害の病態形成メカニズムの解明と新規治療法の開発研究 (課題番号 213)	169
15. 生後脳内を移動する新生ニューロンと周囲の細胞群の超微細構造の解析 (課題番号 214)	169
16. Serial block-face 走査型電子顕微鏡を用いた腸管粘膜固有層内細胞集団の一生涯変容過程の解明 (課題番号 215)	170
17. ミクログリア多様性の理解に向けた脳移入プロセスの時空間情報の解読 (課題番号 216)	171
18. 脳動脈瘤の病態形成と病変部局所における自律神経支配の因果関係の解明 (課題番号 217)	171
19. 変性網膜中心窩に対する幹細胞由来網膜組織移植後の, シリアルブロックフェイス走査型電子顕微鏡を 用いたシナプス形成解析 (課題番号 218)	172
20. 優性遺伝性視神経萎縮症モデルマウス視神経の微細構造の解析 (課題番号 219)	172
21. 末梢神経微細構造の立体解析 (課題番号 220)	173
22. 精巢のトリセルラータイトジャンクションの三次元微細構造の解析 (課題番号 221)	173
23. 原索動物幼生の遊泳運動に関わる神経回路の解明 (課題番号 222)	174
24. 小胞放出を抑制した海馬シナプスの 3 次元微細形態解析 (課題番号 223)	174
25. ヒト機能的副腎皮質疾患における細胞内小器官の超微形態学的変化に関する検討 (課題番号 224)	175
26. Ultrastructural analysis of subarachnoid trabeculae during an initial formation by 3D-EM (課題番号 258)	176
27. NAFLD モデルマウスにおける SGLT 阻害剤の肝臓組織および細胞小器官への影響: 脂肪滴と ミトコンドリアの形態変化 (課題番号 259)	176
28. 紫外線吸収能を有する高分子ナノ薄膜の創製と生体深部イメージング用ソフト観察窓への応用 (課題番号 242)	177
29. 光スイッチング赤色蛍光タンパク質 (rsRFP) を用いた二光子 RESOLFT 超解像イメージング法の開発 (課題番号 243)	178
30. 超低侵襲 3D イメージングによる先祖返り細胞質分裂機構の解析 (課題番号 244)	178
31. 「量子収率が高く且つ新規骨格を有する 2 光子励起色素」の 設計・合成・構造 解析・機能評価研究 (課題番号 245)	179

32. Neural Mass model により同定されたモデルパラメータに基づくヒト脳波の興奮/抑制性バランスの
 定量化手法の開発 (課題番号 246) 180

33. 経頭蓋静磁場刺激によるヒト脳可塑性の神経生理学的探索 (課題番号 247) 180

34. 脳波ダイナミクスに着目した脳卒中機能回復原理の解明 (課題番号 248) 181

35. 非線形ダイナミクス解析を用いたヒトてんかんネットワークの時系列変容の解明
 ～定位的頭蓋内脳波記録を用いた検討～ (課題番号 249) 182

36. 関心脳波律動を増幅させる非侵襲的脳刺激法の開発—律動周期の変化をリアルタイムに予測して
 刺激タイミングを決定するアルゴリズムの開発 (課題番号 250) 182

37. 運動異常症の脳内電位の同期現象 (課題番号 251) 183

38. 頭蓋内電極を用いたてんかん病態下の脳内ネットワーク機構とてんかん病態の解明 (課題番号 252) 184

39. MRI を用いた視覚障害発生時期、程度が与える脳視覚系へ与える影響の評価 (課題番号 253) 184

40. ヒト脳におけるドーパミン神経投射関連線維束の個人特徴分析の検討 (課題番号 254) 185

41. 外側膝状体の下位領域を対象とする脳構造マッピング研究 (課題番号 255) 185

42. ヒト空間認識の個人差に関わる神経機構の検討 (課題番号 256) 186

43. 多光子顕微鏡のための超短光パルスファイバーレーザーの開発 (課題番号 225) 186

44. FRET を用いた皮質錐体細胞の樹状突起伸長における PTPδ 活性化イメージング (課題番号 226) 187

45. 皮質・基底核・視床回路を解析する研究 (課題番号 227) 188

46. 随意運動機能および体性感覚機能における脊髄入力機構の機能解明 (課題番号 228) 188

47. 全脳アストロサイトへの疾患原因遺伝子導入 (課題番号 229) 189

48. ウイルスベクターを用いたシナプス蛋白質の局在制御因子群の解析 (課題番号 230) 189

49. アデノ随伴ウイルスを用いたシナプス増強法の開発 (課題番号 231) 190

50. 広視野 2 光子顕微鏡によるマウス大脳皮質広域 Ca²⁺イメージングに向けたウイルスベクター開発と導入法の
 確立 (課題番号 232) 190

51. 体液恒常性を制御する神経機構の解明 (課題番号 233) 191

52. アデノ随伴ウイルスベクターを用いた神経・グリア細胞の発生・発達・恒常性維持機構とその破綻メカニズム
 の解明 (課題番号 234) 192

53. 光・薬理遺伝学的手法と in vivo パッチクランプ法による疼痛中枢性制御機構の解明 (課題番号 235) 192

54. ウイルスベクターを用いた末梢-中枢神経回路ネットワークの解明 (課題番号 236) 193

55. 意欲の神経メカニズム解明に資する技術開発 (課題番号 237) 193

56. 感覚認知におけるオリゴデンドロサイトの機能解析 (課題番号 238) 193

57. 霊長類脳におけるウイルスベクターを用いた光遺伝学・化学遺伝学技術による細胞種特異的機能操作法の
 開発 (課題番号 239) 194

58. ウイルスベクターを用いた嗅覚中枢神経回路の構造と機能の解析 (課題番号 240) 195

59. ウイルスを用いたグルタミン酸・GABA 両作動性神経細胞遺伝子操作による神経回路と機能の解析
 (課題番号 241) 195

1. クライオ電子顕微鏡による微生物ダークマターの細胞構造解析 (課題番号 201)

井町寛之, 酒井早苗, 小河原美幸, 齊藤由美 (海洋研究開発機構)

村田和義 (生理学研究所)

環境中には膨大な種類の微生物が生息することが知られているが、人類が培養し、その姿を捉えることができたものはごく一部に限られている。未だ培養化されていない微生物は「微生物ダークマター」と呼ばれており、提案代表者は独自に確立した培養手法により、これらの培養化に相次いで成功してきた (例えば, Imachi *et al.* 2020. *Nature*)。これら培養化された微生物ダークマターの中には、従来の微生物では見られない特徴的な細胞構造を有しているものが存在する。これら構造はその生物機能と密接に関連していると考えられるが、その詳細を明らかにするためには、高解像度で細胞構造を観察することが必要であり、そのためには先端的クライオ電子顕微鏡の使用が不可欠である。今年度は、OP1 と呼ばれるこれまで培養株が存在しなかったバクテリア門の初の培養株および、海底堆積物に優占的に存在することが遺伝

子解析により予見されていたものの培養株がこれまで獲得されていなかった Marine Benthic Group-D (MBG-D) アーキアグループの初の培養株についてクライオ電子顕微鏡による観察を実施した。

OP1 バクテリアの細胞を観察した結果、外側に長く伸びる外膜が格子状の構造を有していること、さらにその先端に繊毛のような構造が存在することが明らかとなった。

MBG-D アーキアの細胞では、鞭毛とは明瞭に異なる多数の突起を細胞外に形成していることが初めて確認された。さらに、細胞全体が Sheath と呼ばれる鞘状の構造物で覆われていることも明らかとなった。

今後は、取得したクライオトモグラフィー像を用いてセグメンテーション作業を進めるとともに、OP1 に見られた繊毛様構造や MBG-D における突起など、新たに発見された構造物の同定と機能解明を進めていく予定である。

2. 魚類特有の N 型糖鎖脱離酵素の基質特異性の解明 (課題番号 202)

本田晃伸 (理化学研究所)

申請者は、脊椎動物のうち魚類にのみ存在する PNGase (*N* 型糖鎖脱離酵素) : Ngly2 を同定した。Ngly2 は細菌由来の PNGase とは異なる酵素学的性質を示す。この違いを明らかにするため、村田先生のグループに協力していただき、クライオ電子顕微鏡を用いた構造生物学的解析を実施した。クライオ電子顕微鏡で解析された構造より、詳細な Ngly2 の活性機構が明らかとなった。Ngly2 に存在する PNGase ドメインの活性残基 Asp および Glu は、細菌の PNGase と完全に保存されていた。実際に、これらのアミノ酸残基をアラニンに置換した変異体では、*N* 型糖鎖脱離活性が完全に消失した。一方、Ngly2 には PNGase ドメインだけでなく、Protease-associated ドメインの活性部位の上には、細菌の PNGase には存在しない Protease-associated ドメインと Thioredoxi-like ドメインが存在しており、これら 2 つのドメインがホモダイマーの形成に関与していることが明らかとなった。特に、

Protease-associated ドメインと Thioredoxi-like ドメインの塩基性アミノ酸がダイマー形成に重要であることが示唆された。また、Protease-associated ドメインは、PNGase ドメインの上部に存在し、基質のペプチド部分の構造を制限している可能性が示唆された。実際に、環状糖ペプチドを基質として活性測定を行なった際、細菌の PNGase は *N* 型糖鎖脱離活性を示すのに対し、Ngly2 は活性を示さなかったことと一致していた。

また、基質の糖鎖構造部分の特異性に関しては、生化学的アッセイにより、GlcNAc β 1-4GlcNAc のような糖鎖構造が短いものに対して反応効率が悪く、コアフコース (α 1-6) の影響などは受けないことが明らかとなっていた。得られた立体構造から、糖ペプチドとの複合体を予想したところ、Man β 1-4GlcNAc β 1-4GlcNAc の Man の部分が Ngly2 の W480 によって安定化されていることが示唆された。

本共同研究により、新奇 *N* 型糖鎖脱酵素である Ngly2 を生化学的および構造生物学的に詳細に解析することが

できた。現在、これらの結果をまとめ、論文を投稿することができた。

3. クライオ電子顕微鏡による心筋型リアノジン受容体の開口調節機構の解明 (課題番号 203)

小川治夫 (国立大学法人 京都大学)

心筋型リアノジン受容体 (RyR2) は、心筋の興奮収縮関連で重要な役割を担う筋小胞体のカルシウムイオン放出チャンネルである。RyR2 やその制御因子の遺伝子変異はチャンネル活性を変化させ、重篤な不整脈性心疾患の原因となることが知られている。そのため、開口機構の理解は重要な課題である。本共同研究では、RyR2 の調節因子による RyR2 開口機構、ならびに RyR2 や制御因子における遺伝子変異がもたらす開口機構の異常について、クライオ電顕による立体構造を通じて明らかにすることを目的とし、研究を遂行した。

RyR2 の野生型と変異体の大量発現は HEK293 細胞を用いて行った。具体的には変異遺伝子を HEK293 細胞へ組み込み常発現細胞を確立し、この細胞を用いて行った。発現を誘導後、細胞を回収・破碎し、ミクロソーム画分を抽出後に界面活性剤で可溶化し、精製を行った。カルモジュリン等の制御因子は大腸菌で大量発現し、精製を

行った。両者を混合・濃縮後、vitrobot を用いた急速凍結によりグリッドを作成し、作成したグリッドは所属研究機関の有する加速電圧 200 kV の Glacios を用いて予めスクリーニングを行った。選別されたグリッドをドライシッパーで生理学研究所の生体分子構造研究部門へ持ち込み、同部門に設置の TITAN Krios G4 を用いて撮影を行った。

RyR2 野生型とカルモジュリンとの複合体、RyR2 野生型と変異カルモジュリンとの複合体、疾患変異 RyR2、RyR2 と毒素との複合体、RyR2 と促進剤との複合体、RyR2 と阻害剤との複合体について、Ca²⁺ 有無の状態、それぞれ 10,000 枚程度のデータを取得した。撮影データは京大へ持ち帰り、申請者の研究室で解析・立体構造の構築・構造精密化を行った。

現在は、機能解析実験の結果と合わせて、論文化を図っている段階である。

4. フラボシトクロム *b*₂ と外部電子受容体との結合様式の解明 (課題番号 204)

浅野竜太郎 (東京農工大学大学院工学研究科)

フラボシトクロム *b*₂ (Fcb2) は外部電子受容体であるシトクロム *c* (CytC) を介して酵母のミトコンドリア膜間腔で電子伝達を行うことが知られているが、その結合様式は長年不明である。そこで本研究では Fcb2-CytC 複合体のクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析を目指した。CytC は 10 kDa 前後と比較的小さなタンパク質であるため、クライオ電子顕微鏡での解析に向けて抗体断片との融合体を用いた。

Fcb2 と CytC 抗体断片融合タンパク質を、それぞれ大腸菌発現系を用いて調製した。まず Fcb2 単独のネガティブ染色解析を行ったところ、報告されている結晶構造に近い 4 量体構造が確認された。さらに加速電圧 300 kV の

クライオ電子顕微鏡を用いた Fcb2 凍結試料の構造解析では、Fcb2 の構造が約 1.7 Å という高解像度で得られたが、N 末端にある CytC 結合部位の揺らぎが大きく、構造情報の取得に至らなかった。そこで、グルタルアルデヒドを用いた化学架橋による固定化後のサンプルを用いてクライオ電子顕微鏡解析を行ったところ、モデルをフィッティングできるまでの解像度には至らなかったものの、CytC 結合部位の密度マップを得ることができ、そのフレキシビリティの可視化に成功した。また、その部位のフレキシビリティを抑えることを期待して、CytC 結合部位 N 末端に SpyCatcher というタンパク質を融合した Fcb2-SpyCatcher の解析も行ったが、SpyCatcher を融合してい

ない Fcb2 との有意な差は得られなかった。

次に、抗体断片と融合させた CytC と Fcb2 との複合体を調製し、クライオ電子顕微鏡での凍結試料の構造解析を試みたところ、複合体の配向性に著しい偏りがみられ、

構造解析を進めることが困難であった。今後は、この複合体の優先配向を解消し、グルタルアルデヒドを用いた化学架橋による固定化および構造解析を進める予定である。

5. B型肝炎ウイルスポリメラーゼのクライオ電顕 (課題番号 205)

豊田哲也 (福祉村病院長寿医学研究所)

村田和義 (生理学研究所生体分子構造研究部門)

B型肝炎ウイルス (HBV) は我が国の肝がんの主な原因であり、ウイルスの逆転写酵素(RT)を阻害する核酸アナログ(NRTI)が治療に用いられるが、耐性ウイルスの発生、HBV キャリアー感染者からのウイルスの排除は困難といった問題が残っている。HBV RT は大量精製が困難なため、立体構造の解明が行われていない。我々は効果的な HBV RT 阻害剤開発のために、2022年度よりクライオ電顕による構造解析を試みている。

そして、2023年度より、ヒト HBV RT ドメインから、感染、肝がん発症モデルとしてよく研究されたアヒル B型肝炎 (DHBV) ウイルスポリメラーゼのクライオ電顕

による解析を目指し、精製法を検討してきた。そして、2M urea にて変性させることで、2量体構造をとる画分について、クライオ電顕にて解析できるか検討したが、多型性をとり単一分子解析が不可能であった。次に、その画分にモデル鋳型 RNA とモデルプライマー-DNA による部分的 2重鎖構造をとる RNA を混ぜたものを検討したが、不整形の凝集体をつくり、それ以上の解析は不可能であった。

したがって、本研究は継続不可能と判断し、中座することとした。

6. 多様な変異株に有効な新型コロナウイルス中和抗体の中和機構の解析 (課題番号 206)

山本瑞生 (東京大学医科学研究所・アジア感染症研究拠点)

村田和義 (生理学研究所・生体分子構造研究部門)

【目的】

新型コロナウイルスの感染拡大を抑えるためには、様々な変異株に対して有効な抗体医薬の継続的な確保が不可欠である。そのためには、広範な変異株に有効な抗体の結合様式や中和機構の理解が重要であると考えられる。申請者らはこれまでに独自のスクリーニング系を用いて、多数の新型コロナウイルス中和抗体の中から作用機序がユニークな抗体を探索してきた。本申請では、それらの抗体の抗原との結合様式を解析し、中和機構の解明を目指した。

【研究計画】

東京大学医科学研究所において微生物や培養細胞を用いて中和抗体を作製し、ELISA 法により S タンパク質への結

合能を評価するとともに、SARS-CoV-2 感染実験を行い感染阻害能を確認した。さらに、生理学研究所において S タンパク質抗原を用いた抗体-S タンパク質複合体の構築とクライオ電子顕微鏡による構造解析を行った。得られた複合体構造からエピトープ部位を特定し、抗体結合に伴う S タンパク質の構造変化を解析し、感染阻害機構を推定した。

【結果】

多様な変異株に有効な中和抗体クローンについて、ブレバチルスを利用して効率的にリコンビナント抗体を精製した。精製抗体を用いたクライオ電子顕微鏡解析により、抗体と Spike タンパク質の複合体構造を解明した。さらに、複合体構造から予測された抗体側結合面のアミノ酸に変異を導入し、結合能と中和活性の変化を確認す

ることで、結合機構の重要性を実証した。

【結論】

クライオ電子顕微鏡解析により、SARS-CoV-2 Spike タンパク質に対する中和抗体の複合体構造を明らかにし、

従来とは異なるユニークな中和機構を持つことを示唆した。加えて、抗体が認識するエピトープ部位は変異株でも保存されており、変異株に有効なワクチン開発への応用可能性も示された。

7. 緑藻光化学系超分子複合体の構造解析 (課題番号 207)

レイ・バートンスミス, 村田和義 (生命創成探求センター/生理学研究所)

久保田真人, キム・ウンチュル, 石井麻子, 野田千代, 皆川 純 (基礎生物学研究所)

太陽光は全ての生命にとって重要なエネルギー源である。光合成生物は光合成によって太陽光エネルギーを獲得するために、周囲の環境に合わせて“光のアンテナ”を調節し効果的に光を集めている。本研究では、緑色植物の内でも、系統学的にシロイヌナズナなどの陸上植物とクラミドモナスなどのコア緑藻の分岐部付近で分岐したとされる原始緑藻オストレオコッカス(プラシノ藻綱)の光化学系 II 超複合体の立体構造を解析した(解像度は 2.9 Å)。海洋ピコプランクトンとして知られるプラシノ藻は、淡水で生育するコア緑藻と、陸地に上がった「陸上植物」の共通の祖先の名残をとどめる。本研究では、オストレオコッカスの PSII 超複合体 (コア粒子 2 分子、

LHCP トリマー 2 個の C2S2 構造をクライオ電顕単粒子解析により 2.35 オングストロームの解像度で決定した。PSII モデルには、PsbH, I, K, L, M, Q, T, W, X, Z, Ycf12, CP47, CP43, CP29, CP26, D1/D2, シトクロム b559 α および β , LHCP が含まれていたが、ルーメン側親水部に結合すると想定される PsbO および PsbP, PsbQ の密度は確認できなかった。PsbM は、これまで観察されていなかった著しく伸長した C 末端を有していることがわかった。PSII 超複合体の原子モデルの精密化はほぼ完成し、今後はメタデータに関する軽微な問題 (鎖 ID, ゼロ占有原子, mmCIF フォーマットにおけるその他の不具合など) の修正を行う。

8. プロテオスタシスに関わる細胞質糖鎖プロセシング酵素の立体構造解析 (課題番号 208)

矢木宏和 (名古屋市立大学大学院薬学研究科)

本研究課題では、細胞質における糖鎖を介した恒常性維持システムにおいて重要なタンパク質である糖鎖プロセシング酵素であるエンド- β -N-アセチルグルコサミニダーゼ (ENGase) を対象にクライオ電子顕微鏡などにより立体構造決定を行い、それらの基質認識機構を原子レベルで明らかにすることを目指す。

本申請課題における、立体構造解析のターゲットである ENGase は、大腸菌を用いたタンパク質発現システムでの発現が難しいことがこれまでの予備的検討を通じてわかっている。そこで、本申請研究では動物細胞を利用し、電子顕微鏡による条件検討および低温位相差電子顕微鏡を用いた単粒子解析を実施し、ENGase の構造解析に取り組んだ。

前年度までに、2D 分類 (2D クラシフィケーション) は順調に進行したが、3次元分類 (3D クラシフィケーション) は十分な成果が得られなかった。その理由として、好配向 (preferred orientation) の問題が挙げられた。そこで、今年度は、その問題を改善する方法を検討した。界面活性剤の添加やグリッド基盤の選定を行い、最終的に、基盤をカーボングリッドに置き換えることで、ENGase 分子の配向性を改善することができた。この改良により、次年度以降の 3D 構築に向けた基盤が整備された。

今後、NGLY1 欠損症等の発症メカニズムの構造基盤を明らかにするとともに、これらのタンパク質を創薬標的とした創薬スクリーニングの基礎となるデータを与えるものと期待される。

9. IgG と Fc γ 受容体複合体の構造解析 (課題番号 209)

加藤晃一 (名古屋市立大学 大学院薬学研究科)

免疫グロブリン G (IgG) は免疫系の中核を担う多機能タンパク質であり, IgG の Fab 領域が抗原を認識し, Fc 領域が Fc γ 受容体と相互作用することで生体防御機能を発揮している。Fab と Fc が協同的に働くことが IgG の機能発動に重要であるが, それがいかなる分子機構を通じて達成されているのかについては, 未だ明らかとなっていない。そこで, 私達は, IgG が分子全体としてどのように Fc γ 受容体と相互作用し, Fab と Fc が協同的に働くのかという仕組みを明らかにすることを目指して IgG-Fc γ 受容体複合体の構造解析に取り組んでいる。その一環として, 生理研・村田和義教授のグループとの共同で, IgG と Fc γ 受容体の複合体のクライオ電子顕微鏡計測を実施した。

これまで, 本研究では抗体医薬として用いられている IgG であるリツキサンを対象とし, 低親和性および高親和性の Fc γ 受容体との複合体を調製し, 構造解析の対象として検討した。しかしながら, クライオ電子顕微鏡による計測・解析に適した条件を見出すのに難航した。IgG は抗原と結合することで, Fc γ 受容体との相互作用が増

強されることが報告されている。そこで, 3 者複合体として調製可能な抗原と IgG1 の組み合わせを検討し, トラスズマブとその抗原である Her2 および, アテゾリズマブと PD-L1 の 2 種類の抗体-抗原のペアを選定した。これらについて, 高親和性の Fc γ 受容体と IgG1 と抗原の 3 者複合体を調製し, これを構造解析の対象として検討した。調製した IgG-Fc γ 受容体複合体を試料として用いて, ネガティブ染色によるスクリーニングを行ったところ, アテゾリズマブと PD-L1 の組み合わせにおいて, 良好な電子顕微鏡像を得ることができた。

そこで, この試料を用いてクライオ電子顕微鏡による計測を行なったが, クライオ電子顕微鏡の試料調製の際のタンパク質試料の分散性が悪く, 著しい凝集が認められた。今後, この問題を解決するために, グリッドの選定や計測試料の最適化を含めた観測条件の検討を行う予定である。

本研究のさらなる進展により, IgG と Fc γ 受容体の相互作用を原子レベルで理解し, 次世代抗体医薬品の開発に資する知見が得られることが期待される。

10. 酢酸菌のセルロース繊維生合成に関わる巨大膜タンパク質複合体の構造解析 (課題番号 210)

田島健次 (北海道大学大学院工学研究院)

Yuan-E Lee, 村田和義 (自然科学研究機構 生命創成探究センター/生理学研究所)

セルロースは, 植物, バクテリアを含め, 膜タンパク質の一種であるセルロース合成酵素複合体 (TC) によって合成される。セルロース合成菌の一種である酢酸菌において TC は直線的に局在していることが知られており (図 1(a)), それぞれの TC には少なくとも BcsABCD の四つのサブユニットが含まれていると考えられている (図 1(b))。本研究ではクライオ電顕トモグラフィーによって菌体内における TC の全体構造を把握するとともに, TC の単粒子解析を行うことで, より詳細な構造解析を行うことを目的としている。今年度はサブユニット BcsD に着目し, 単粒子解析による BcsD-GFP-Strep(II) 融合タンパク質の立体

構造情報の取得を目指した。

大腸菌において BcsD-GFP-Strep(II) 融合タンパク質を過剰発現させ, Strep(II)-tag によるアフィニティークロマトグラフィーおよびサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) による精製の後, SDS-PAGE および Western blotting による解析を行った。SEC において, 14 mL あたりに単一のピークが確認された。このピークに関しては, タンパク質に由来する 280 nm と GFP に由来する吸収が重なっていること, および Western blotting 解析において BcsD, GFP, Strep(II)-tag に対応するバンドが検出されたことから, この画分に BcsD-GFP-Strep(II) 融合タンパク質が含まれて

いることが確認された。

この画分について単粒子解析を行ったところ、数は少ないが、これまで報告されているリング形状を有する粒子が確認された(図3)。現在、GFPを含まないBcsD-Strep(II)の調製を行っており、同様に単粒子解析を行うことで、これらの構造比較を行う予定である。また、引き続き、クライオトモ電顕グラフィーによる膜内におけるTCの全体構造の観察、すべてのサブユニットを含むTCの共精製・単粒子解析によるTCの詳細構造の決定を進める予定である。

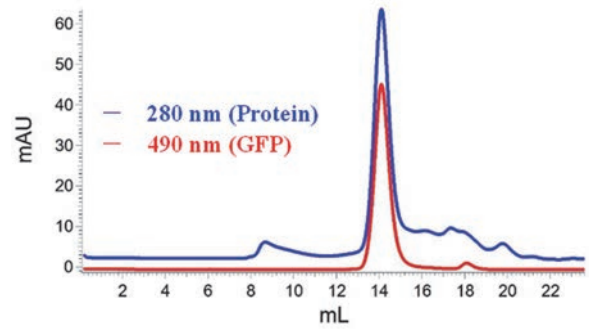


図2 SECクロマトグラフィーの結果

(a)

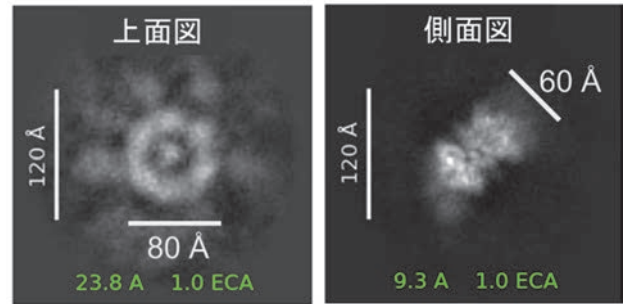
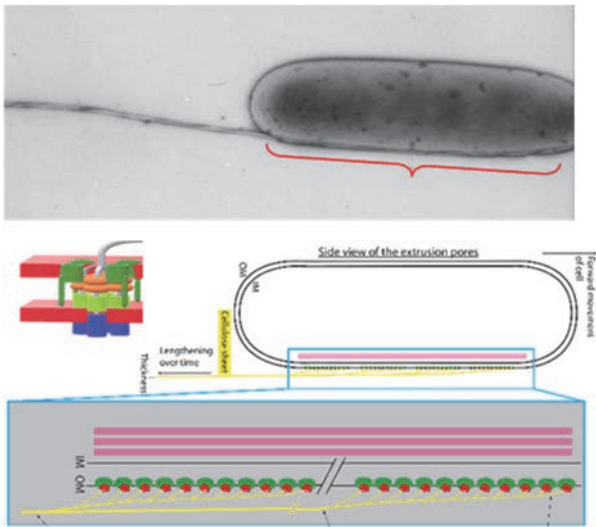
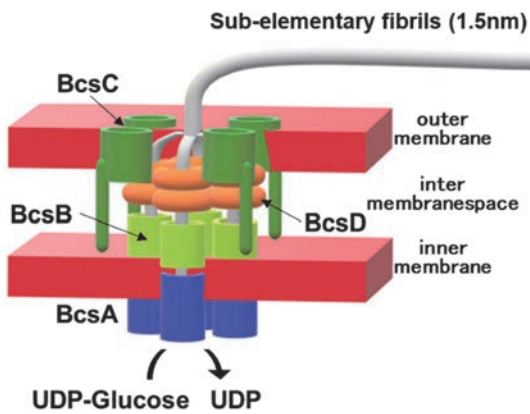


図3 SEC分画画分における単粒子解析の結果

(b)



図

1 酢酸菌 TC の局在性 (a) と TC の推定構造 (b)

11. 低温電子顕微鏡を用いたキネトデスマータ類繊毛虫の細胞構造解析 (課題番号 211)

石田秀樹 (島根大学), 村田和義 (生理学研究所)
洲崎敏伸 (神戸大学), 杉浦真由美 (奈良女子大学)
樋口真之輔 (神戸大学)

キネトデスマータ類繊毛虫は、一般的な化学固定法を用いた電子顕微鏡観察が困難な原生生物である。そのため、これらの細胞の内部構造については未解明の部分が多く残されている。本研究では、急速凍結法を用いて細胞の微細構造を保存し、低温電子顕微鏡を用いた構造解析を試みた。

最初に、自動浸漬凍結装置 (Leica EM GP2) を使用してキネトデスマータ類繊毛虫の一種である *Spirostomum* および *Paramecium* の細胞を凍結した。この装置は一般的には標本の急速凍結に適しているとされるが、繊毛虫類においてはいくつかの問題が明らかとなった。特に、自動浸漬凍結による凍結では、細胞内部まで均一かつ良好な状態を達成することが難しいことが判明した。細胞表層部の凍結状態は良好な試料が含まれていたものの、細胞内部構造の解析を行うにはさらなる工夫が必要と考えられた。また、凍結後の細胞をトモグラフィー試料作製装置 (Aquilos2) で氷スライス標本に加工しようとしたところ、観察対象エリアが広すぎるため解析に十分なサイズの氷スライスを作製できなかった。

そこで、水凍結法および加圧凍結法を用いることでこ

れらの課題への対応を試みた。これらの凍結法により作製された試料は、OsO₄-アセトン凍結置換法を用いて樹脂包埋を行い、その品質を評価した。観察の結果、これらの方法で作製された試料は細胞表面だけでなく細胞内部においても良好な凍結状態のものがあることが確認された。また、樹脂包埋試料を用いて連続超薄切片を作製し、これに基づき細胞表層部の三次元構造を解析した。この解析により、細胞内部の膜系や繊維系などの位置関係を明らかにすることができた。

現在、クライオ電子顕微鏡 (TITAN Krios G4) を用いたトモグラフィー解析の実施に向けて、観察エリアの絞り込みおよび適切なサイズの氷スライス作製を進めている。この工程は、細胞内の微細構造をより高解像度で解析するために不可欠である。次年度には、これらの結果を基に、観察エリアをさらに精密に絞り込んだ氷スライスを作製し、クライオ電子顕微鏡を用いた詳細なトモグラフィー解析を実施する予定である。本研究により、キネトデスマータ類繊毛虫の細胞内部構造に関する理解が大きく進展することが期待される。

12. インスリン由来ペプチドのアミロイド線維構造解析 (課題番号 212)

山本直樹 (自治医科大学 医学部)

Ray Burton-Smith, 池田 充, 村田和義 (自然科学研究機構 生命創成探求センター/生理学研究所)

本研究では、インスリン由来のアミロイド線維形成モデルペプチド、インスリン B chain について、そのアミロイド線維構造を明らかにすることを目的としている。そのために、クライオ電子顕微鏡を用いた B chain の構造解析を行った。まず、B chain を pH 8.7, 25 °C で3週間インキュベートすることでアミロイド線維を作製した。Vitrobot (TFS 社) を用いて凍結グリッドを作製し、200 kV のクライオ電子顕微鏡 (JEM200FS, JEOL 社) で確認

したところ、アミロイド線維同士の凝集が見られた。そこで、試料のバッファー溶液を置換することで様々な pH に変化させたところ、pH 3.9 において分散が良く、かつアミロイド線維構造も保たれている事がわかった。この条件において 300 kV のクライオ電子顕微鏡 (TITAN Krios G4, TFS 社) を用いて、1万枚以上の画像撮影を行った (図1)。得られた画像から、画像解析ソフトウェア、crYOLO を用いてアミロイド線維画像を抽出し、単

粒子解析ソフトウェア, RELION を用いた解析を行った。アミロイド線維画像を線維軸に細かく切ったものを単粒子とみなし, 2次元粒子解析 (2D classification) を行ったところ, 線維軸に約 4.7 Å 刻みの規則正しい線を持つ, アミロイド線維に典型的な β -sheet 構造の存在が示唆された (図2)。現在, さらに詳細な構造情報を得るために, 3次元構造の再構成を試みているところである。

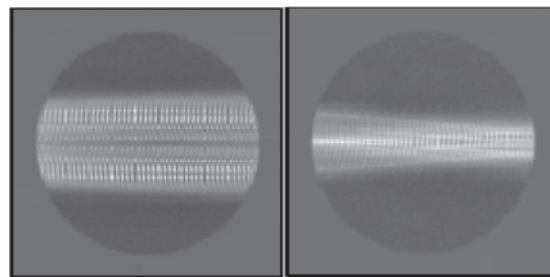


図2. アミロイド線維から抽出した画像を 2D classification 解析した結果の一部。

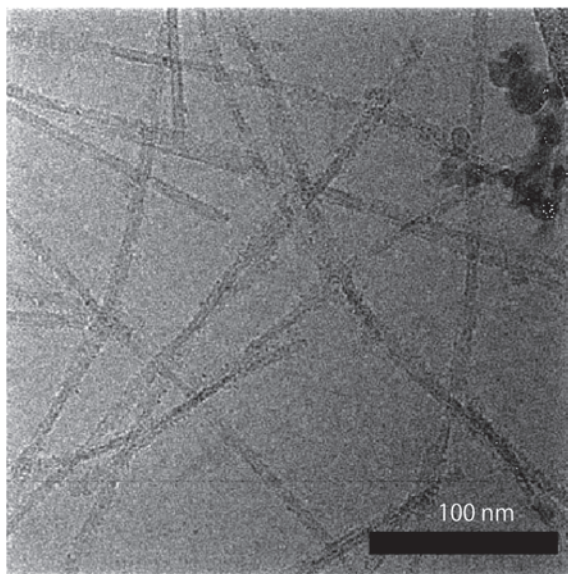


図1. インスリン B chain アミロイド線維のクライオ電子顕微鏡画像。

13. villin-actin 複合体構造解析 (課題番号 257)

成田哲博 (名古屋大学)

Villin は細胞内で, アクチン線維形成開始, アクチン線維バンドル形成, キャッピングや切断にも寄与すると言われているが, その機構は明らかになっていないことが多い。アクチン線維との結合状態の構造解析を通じて, その機構を理解することを目的とした。アクチンと villin を適切な条件, 比率で混合することで, 短い線維を多数作ることに成功した。Villin は線維を切断後キャッピングすると言われているため, この状態で villin の構造観察が可能だと思われ, これを負染色試料で予備解析を行

い, クライオ電子顕微鏡構造解析に適した条件を検討した。しかし, 様々な条件を検討しても短い線維上での villin 像が負染色で確認できず (villin は 100 kDa 程度あり, 負染色で結合が観察できると考えられる), 生理研でのクライオ電子顕微鏡撮影に至ることができなかった。従来モデルとはアクチン線維への作用機序が異なる可能性がある。よりクライオ電子顕微鏡観察に適した条件が見つければ, 再度申請させていただきたい。

14. 肥満・糖尿病に伴う自律神経障害の病態形成メカニズムの 解明と新規治療法の開発研究 (課題番号 213)

志茂 聡 (健康科学大学健康科学部リハビリテーション学科)

大野伸彦 (生理学研究所超微形態研究部門)

村松 憲 (杏林大学保健学部リハビリテーション学科)

坂本祐太 (健康科学大学健康科学部リハビリテーション学科)

甘利貴志 (埼玉医科大学保健医療学部理学療法学科)

福田京佑 (健康科学大学健康科学部リハビリテーション学科, 埼玉県立大学大学院博士後期課程)

糖尿病では自律神経障害に起因する下痢, 便秘, 腹部不快感などの重篤な消化管運動障害を引き起こすことが知られている。これらの発症機序として, 高血糖やインスリン抵抗性にもなう酸化ストレスなどにより, 小腸の筋層間神経叢や粘膜下神経叢に障害が引き起こされていることが示唆されているが, その病態や成因については未だ不明な点が多い。我々は, これまで連続ブロック表面走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) を用いた解析により, 肥満糖尿病モデルマウスにおいて, 糖吸収阻害薬フロリジン投与が小腸の筋層間神経叢の軸索に保護的に作用することを明らかにした。本年度は, 糖尿病性自律神経障害の病態形成メカニズムを明らかにすることを目的として, 肥満糖尿病モデルマウスの筋層間神経叢の軸索 Varicosity および腸管グリア細胞の解析を行った。

4週齢から高脂肪食の給餌を開始し, 20週齢まで飼育された肥満糖尿病モデルマウス (高脂肪食群) を用いた。一部は, 糖吸収阻害薬フロリジンを試料採取の前日および当日に皮下投与した (高脂肪食フロリジン投与群)。対照群として, 通常食で飼育された同週齢のマウス (通常食群) を用いた。各群ともに麻酔下で小腸を採取し, OTO 法に

よるブロック染色を行い樹脂包埋した。その後, SBF-SEM を用いて 50 nm 厚で切削した連続断面像を 400 nm ごと 20 枚の画像を抽出し, 筋層間神経叢内のシナプス集積を認める軸索 Varicosity と腸管グリア細胞を統計学および形態学的に解析した。

Varicosity 数は, 通常食群に比べて高脂肪食群で有意に減少していた。一方, 高脂肪食フロリジン投与群では Varicosity 数の増加を認めた。また, 筋層間神経叢内におけるパリティ率も同様の傾向を示した。さらに, 腸管グリア細胞の解析では, 通常食群と比較して高脂肪食群において Varicosity との接触面積が顕著に減少していた。

本研究の結果, 高脂肪食は小腸の筋層間神経叢の軸索 Varicosity を減少させ, 腸管グリア細胞との構造的相互作用を変化させることが明らかとなった。これらの構造的変化は, 糖尿病状態においてみられる消化管運動障害の一因となっている可能性が示唆された。現在, 追加実験として腸管グリア細胞の3次元再構築を行っている。

これらの結果は, 複数の学会においてポスターと口頭による発表を行い, 国際誌へ投稿準備中である。

15. 生後脳内を移動する新生ニューロンと周囲の細胞群の超微細構造の解析 (課題番号 214)

澤本和延, 澤田雅人, 久保山 和哉, 松本真実

(名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経科学研究所神経発達・再生医学分野)

大野伸彦 (自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門・生理学研究所超微形態研究部門)

古瀬幹夫 (生理学研究所細胞構造研究部門)

側脳室に面した脳室下帯では, 生後から成体に至るまで, 神経幹細胞が存在しており, 持続的に新たなニュー

ロンを産生している。この「幹細胞ニッチ」において産生された未熟な新生ニューロンは移動能が高く, 発達を

終えた成体脳組織内においても移動経路を形成し、高速度で移動することができる。これらの新生ニューロンは移動経路を通過し、目的地である嗅球内に到達した後、成熟することで嗅覚神経回路の可塑性に寄与している。一方で、脳傷害後には、傷害に応答し、幹細胞ニッチにおける細胞増殖が増加する。さらに、一部の新生ニューロンが傷害部へと移動し、ニューロン再生に寄与する。しかし、新生ニューロンと周囲組織や細胞群との相互作用の詳細は未だ不明である。本研究では、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) と3次元再構築法を用いて、新生ニューロンの周囲組織との接触・接着形態を網羅的に解析し、生後脳での新生ニューロン移動に関わる微小環境との相互作用の形態学的特徴を明らかにすることを目的とし、次の①~④の解析、⑤観察方法の確立を行った。

① 成体脳内を移動する新生ニューロンの解析

成体脳内を移動する新生ニューロンは、鎖状に連なり、周囲の細胞群と相互作用しながら移動している。SBF-SEM および3次元再構築法により、正常脳および傷害脳内を集団移動する新生ニューロンの接着状態を定量的に解析した。また、新生ニューロン移動の詳細を大規模に

解析するために、AIによる機械学習を用いたオートセグメンテーションや細胞分画を行った。

② 新生仔脳内を移動する新生ニューロンと足場の解析
新生仔期においても脳傷害が生じると、新生ニューロンが傷害部へと移動する。SBF-SEM および3次元再構築法により、移動する新生ニューロンとグリア細胞などの周囲細胞群との相互作用について解析した。

③ 出生イベントによる幹細胞ニッチの構造への影響

出生時イベントが、生後の幹細胞ニッチの構造に与える影響を SBF-SEM および3次元再構築法により解析した。

④ ブタ脳内を移動する新生ニューロン解析

齧歯類のみならず、様々な動物種において内在性の神経幹細胞からのニューロン新生が報告されている。ブタの脳は、脳回や白質が発達し、ヒトと類似している。そこで、SBF-SEM および3次元再構築法により、ブタの脳における新生ニューロンの形態を解析した。

⑤ 遠隔操作による SBF-SEM のリモート観察の確立

コロナ禍以降、リモートによる対応の需要が高まったことを受け、生理学研究所に設置されている SBF-SEM を名古屋市立大学から遠隔操作することによりリモートで観察することが可能となった。

16. Serial block-face 走査型電子顕微鏡を用いた腸管粘膜固有層内細胞集団の一生変容過程の解明 (課題番号 215)

万谷洋平 (神戸大学大学院・農学研究科・組織生理学教育研究分野)

大野伸彦 (生理学研究所・超微形態研究部門)

森下理奈子 (神戸大学大学院・農学研究科・組織生理学教育研究分野)

動物の腸管粘膜の結合組織である粘膜固有層内には、間葉系細胞、免疫担当細胞を含めた種々の細胞が多数存在している。我々はこれまで Serial block-face 走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) を用いて、ラット腸管粘膜固有層における細胞の三次元的解析を行い、線維芽細胞様細胞 (FBLC)、マクロファージ、好酸球の観察・分類 (Arai *et al.*, 2020; Mantani *et al.*, 2019; 2021; Murase *et al.*, 2025; Tamura *et al.*, 2022) や粘膜内神経ネットワークの解析 (Nakanishi *et al.*, 2020; 2023) への SBF-SEM の有用性を示してきた。さらに、この有用性に着目して、腸管の粘膜における細胞集団の発生過程に関する研究を継続して実施してきている。今年度も引き続き SBF-SEM を用い

ることにより、各週齢マウスの小腸粘膜の三次元的観察を実施し、小腸粘膜固有層内細胞集団の発生過程を明らかにすることを目的とした。

今年度は、新生子マウスおよび2週齢マウスにおける小腸粘膜 (および粘膜下組織) を SBF-SEM により断層撮影した。次いで、同断層データに含まれる神経ネットワーク構造を三次元再構築し、その特徴の発生過程を調べた。現在、三次元再構築を進めている段階であるが、神経線維束に含まれる神経線維数や、グリア細胞による被鞘構造の程度などに週齢間での差異を認めている。このことから、マウス小腸粘膜および粘膜下組織の神経ネットワークが、生後に構造的な成熟を遂げることが想定

された。今後三次元再構築を完了させ、必要に応じて定量的な解析も実施した上で、各種学術集会での発表および学術誌への投稿を行う予定である。さらに、現在胎子

期、新生子期、成獣期の解析を行ってきているが、老齢期の解析も今後実施することで、腸管粘膜の一生涯変容過程を明らかにしたいと考えている。

17. ミクログリア多様性の理解に向けた脳移入プロセスの時空間情報の解読 (課題番号 216)

服部祐季, 村山歩駿, 浅井日沙 (国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学・大学院医学系研究科)

私たちはこれまで、胎生期の脳発生過程における免疫細胞ミクログリアの細胞動態や機能を明らかにするため研究を推進してきた。

ミクログリアは胎生初期に卵黄嚢で前駆細胞 (erythromyeloid progenitor) として生じることが分かっているが、その後どのような経路を辿って脳に定着するのか詳細なプロセスは明らかにされていない。最近私たちは、マウス胎仔生体イメージングおよび脳スライス培養による細胞動態解析、フェイトマッピングを用いた細胞運命追跡解析を通じて、大脳皮質に存在するミクログリアは少なくとも2つの異なるルートをたどる集団で構成されることを見出した。すなわち、一つは胎生9日目 (E9) ~E10 頃にミクログリアの性質を備えて大脳原基に定着を開始する集団であり、もう一つはそれよりも少し遅れてE12 頃に脳室から大脳皮質原基に流入する脳境界マクロファージに由来する集団であることを明らかにした (Hattori et al., Cell Reports, 2023)。

そこで本研究課題では、この脳室に存在する脳境界マクロファージがいかにして大脳原基に侵入するのか、ま

たその侵入はどのようなメカニズムによって制御されているのかを明らかにすることを目標としている。

2024年度は、大野伸彦先生のご協力を得て、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) を用いて、脳室に存在する脳境界マクロファージの大脳原基侵入時における微細組織構造解析を行うための標本作製、および、観察に最適なサンプリング・観察の条件検討を行った。脳室の脳境界マクロファージは本来、大脳原基脳室面に付着した状態で存在している。しかしながら、その多くが観察用の標本作製の過程で失われてしまうという問題に直面した。そこで、脳境界マクロファージを脳室表面に極力残したまま観察することができるよう試行錯誤を繰り返し、さまざまな工夫を施した結果、脳室面への付着をほぼ維持し本来の生体内のありように近い状態で観察ができるようになった。この手法について、論文を発表した (Murayama et al., Dev. Growth Differ., 2024)。

2025年度も解析を継続し、脳室に付着する脳境界マクロファージが大脳原基に侵入する際の詳細な組織学的解析および分子メカニズムの解明を目指す。

18. 脳動脈瘤の病態形成と病変部局所における自律神経支配の因果関係の解明 (課題番号 217)

栢原智道 (東京慈恵会医科大学 薬理学講座)

【研究目的】

くも膜下出血は重篤な疾患であり、主因である脳動脈瘤の病態形成機構の解明が急務である。モデルラットから採取した脳動脈瘤を対象とした網羅的遺伝子発現解析の結果、病変部で神経伝達経路に関与する遺伝子群の発現低下が検出された。しかし、脳動脈瘤病変部の神経支配については未解明である。本研究計画では、脳動脈瘤

の病態形成と病変部局所の交感神経活動との因果関係の解明を目的とする

【全体の研究計画】

正常脳血管分岐部および脳動脈瘤病変部における交感神経分布の検証のため、透過型電子顕微鏡観察や3次元電子顕微鏡観察による形態学的な検証や免疫組織化学を行う。また、脳血管壁に分布する交感神経の機能を検証

するため、上頸神経節摘除前後での脳血管径を脳血管撮影により計測する。さらに、脳動脈瘤の病態形成に対する交感神経支配の寄与の検証のため、上頸神経節摘除をモデルラットに組み合わせ、脳動脈瘤の発生部位や発生率、誘導された脳動脈瘤の大きさとその推移について検討する。

【生理学研究所内での研究計画】

東京慈恵会医科大学にて正常ラットおよび脳動脈瘤を誘導したラットを麻酔下に灌流固定し、脳動脈瘤の主な発生部位となる正常脳血管分岐部、ないし脳動脈瘤病変部を採取する。固定液に浸した標本を生理学研究所に送付し、ブロック染色、樹脂包埋および SBF-SEM による観察を実施する。そして、正常脳血管分岐部・脳動脈瘤病変部局所における神経分布を3次元的に検証する。また、先に実施した免疫組織化学の結果から脳動脈瘤病変

部における交感神経終末の欠如が示唆された。そこで、adrenergic vesicle を高電子密度に描出することができる 5-hydroxydopamine をラットに投与し、同様に標本を採取して SBF-SEM で観察する。そして、正常脳血管分岐部ないし脳動脈瘤病変部の局所的な交感神経の分布状況を検証する。

【2024年度の進捗状況】

東京慈恵会医科大学にてラットの正常脳血管分岐部を採取、電子顕微鏡観察用に固定し、生理学研究所に送付した。全体像を観察しアライメント補正を実施したが、観察範囲が広く相当の時間を要した。また、オードセグメンテーションとマニュアルでの Proofreading により、脳血管外膜部に存在する神経線維の走行を可視化できるよう解析中である。

19. 変性網膜中心窩に対する幹細胞由来網膜組織移植後の、シリアルブロックフェイス走査型電子顕微鏡を用いたシナプス形成解析 (課題番号 218)

秋葉龍太郎 (千葉大学大学院医学研究院眼科学)

本研究の進捗としては、前年度に理化学研究所において、マカクザル中心窩付近をレーザー光凝固した後、同部位にヒト ES 細胞由来の網膜組織を移植し、眼球摘出および移植後網膜の解剖・ならびにグルタルアルデヒドによる組織固定を行い、生理学研究所に移送した。その後、電子顕微鏡用の前処理を行い、シリアルブロックフェイス走査型電子顕微鏡 (SBFSEM) による撮影を行った。撮影は、30 μm x 30 μm 程度のタイルを 6 x 5 tile の合計 30 tile を、Z 軸方向に約 1500 枚程度撮影を行った。

今年度は、取得した画像から移植片由来の視細胞、ならびにホストの Midget Pathway を構成する双極細胞・神

経節細胞を、網膜層構造のなかでの位置および樹状突起や軸索の形態から特定し、さらに移植片とホスト網膜細胞同士がシナプスを形成していることを確認した。

上記の内容は 2025 年 4 月に日本眼科学会総会にて口頭発表を行い、現在論文を投稿中である。さらに 5 月に眼科の国際学会である ARVO Annual Meeting にて中間結果を発表予定であるが、今後さらに網膜内層回路のリモデリングなどを検討し、Midget pathway のリモデリングの全容を解明していくことで、2 報目の論文を投稿するべく研究を継続する予定である。

20. 優性遺伝性視神経萎縮症モデルマウス視神経の微細構造の解析 (課題番号 219)

平林祐介 (東京大学大学院工学系研究科)

大野伸彦 (生理学研究所 生体機能調節研究領域 超微形態研究部門)

優性遺伝性視神経萎縮症は網膜神経節細胞が特異的に変性し、網膜から脳への視覚情報の伝達が損なわれる遺伝性疾患である。これまでにミトコンドリア局在タンパ

ク質 OPA1 遺伝子が原因因子として同定されているものの、OPA1 変異がどのようにして視神経の変性を引き起こすのか不明であった。そこで本研究では連続切片電子

顕微鏡を用いたミトコンドリアの微細構造解析によりこの疾患の分子的・構造的メカニズムを解明する。

OPA1 変異が優性遺伝性視神経萎縮症の発症と非常に高い相関があることが明らかになってから既に 20 年が経過しようとしている。しかし、未だ OPA1 変異がどのようなメカニズムで網膜神経節細胞選択的にかつ加齢に伴い疾患を呈するのか、多くが不明なままである。これまで明らかにされた OPA1 タンパク質の役割 -ミトコンドリアの内膜融合や Cristae 接合部の大きさの制御- を考慮すると、網膜神経節細胞のミトコンドリア内膜構造への異常が疑われる。加えて、優性遺伝性視神経萎縮症の

非常に良いモデルマウスが存在するものの、これまでのミトコンドリア内膜構造解析は病態が進んでからの二次元構造の観察にとどまっていた。そこで本研究では近年急速に発達してきた連続切片電子顕微鏡技術とその深層学習を用いた解析により、優性遺伝性視神経萎縮症のミトコンドリアや内部クリステ構造を、特に病態の初期から中期にかけて明らかにすることで、病態解明のための非常に重要な情報を得ることを目的とした。本年度はまず軸索の内部超微細構造を取得するための最適化として、当研究室で既の実績のあるマウス大脳皮質のデータを取得し、視神経微細構造解析のための準備を完全に整えた。

21. 末梢神経微細構造の立体解析 (課題番号 220)

檜山武史 (鳥取大学)

末梢神経の状態を正確に知るには、共焦点顕微鏡や2光子顕微鏡によるおおよその構造情報に加えて、電子顕微鏡を用いて微細な形態やミエリン膜の状態などを知る必要がある。本研究は、生理学研究所に設置されている連続ブロック表面走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) を用いて末梢神経の微細構造を解析することを目的として実施した。

今年度、腸管神経を構成する神経細胞の解析を行った。腸管神経系は、縦走筋と輪走筋との間に位置する筋層間神経叢と粘膜下組織に位置する粘膜下神経叢をつなぐネットワークを構成している。こうしたネットワークが反射弓を構成し、消化管運動や粘膜における水や電解質の輸送などの制御は、中枢神経系を介さずに自律的に行う。

腸管神経系には、アセチルコリン作動性神経が多いが、少数のそれ以外の神経が含まれる。我々は、ドーパミンβヒドロキシラーゼ発現ニューロンに着目し、当該細胞で蛍光タンパク質を発現するマウスを用い、共焦点顕微鏡によって観察し、おおまかな立体構造情報を得た後、同じサンプルを SBF-SEM によって観察することをめざし、条件検討を行った。次年度に、解析を進める予定である。

次に、坐骨神経の軸索について解析を実施した。糖尿病モデルマウス及び野生型マウスから坐骨神経を取り出し、SBF-SEM で観察した結果、糖尿病モデルマウスのシュワン細胞や軸索の構造に異常があることが明瞭に示され、SBF-SEM による観察の有用性が確認された。

22. 精巢のトリセルラータイトジャンクションの三次元微細構造の解析

(課題番号 221)

若山友彦 (熊本大学・大学院生命科学研究部)

マウス精巢のセルトリ細胞が形成するタイトジャンクションは、一般的な上皮細胞間に形成されるタイトジャンクションとは構造が異なっている。透過電子顕微鏡で観察すると、セルトリ細胞間にはトリセルラータイトジャンクションが散見されるが、その全体像とタイトジャンクションの関係は十分に分かっていない。本研究の目

的は、SBF-SEM により、精巢のトリセルラータイトジャンクションの全体像とタイトジャンクションとの関係を明らかにすることである。マウスを用いた実験は熊本大学で行った。頸椎脱臼により安楽死させたマウスより精巢を採取し、SBF-SEM で観察可能なマウス精巢の標本作製した。生理学研究所において、SBF-SEM 装置を用い

て、マウス精巢の基底領域を中心に連続画像の撮影を行った。取得された画像をコンピューター上で観察し、トリセラータイトジャンクションを含む連続画像を得た。個々のセルトリ細胞を区別してセグメンテーションを行った。トリセラータイトジャンクションの全体像を明らかにするためには、精細管の基底膜から内腔面への画

像に対して長軸方向の画像の情報が必要になることが分かった。そのため、画像の撮影条件に工夫が必要になることが分かった。今年度は、生理研において新規の連続画像の撮影は行わなかったが、これらの一連の操作を以前に SBF-SEM の観察によって得られた連続画像を用いて行った。

23. 原索動物幼生の遊泳運動に関わる神経回路の解明 (課題番号 222)

岩崎広英 (群馬大学 大学院医学系研究科)

大野伸彦 (生理学研究所 生体機能調節研究領域 超微形態研究部門)

西野敦雄 (弘前大学 農学生命科学研究科 生物学科)

原索動物の一種であるマボヤは、成体になると岩盤などの上に固着し、その場から動くことは無いが、卵から孵ったばかりの幼生は遊泳運動を行う。本研究は神経系が比較的少数の神経細胞から構成される原索動物マボヤの幼生を用い、個体全体の神経回路を詳細に解析することで、その動作原理について理解することを目的としている。とくに幼生の遊泳運動は光刺激や重力の影響を受けることが知られており、光受容細胞や平衡器も既に同定されている。そこで、これらの感覚器の情報がどのように遊泳運動を司るニューロンへ伝えられるのかを明らかにするために、マボヤ幼生を電子顕微鏡により三次元再構築し、神経ネットワークの全貌の解明を目指している。

昨年度までに生理学研究所のマイクローム組み込み式走査型電子顕微鏡 (SBF-SEM) を用いホヤ幼生の頭部から尾部にかけて2個体分のマボヤ幼生の電子顕微鏡による連続切片像を取得することに成功している。そこで

本年度は得られた連続切片像のセグメンテーションを実施した。セグメンテーションにはハーバード大学 Jeff Lichtman 研究室で開発された VAST を利用すると共に、三次元再構築および詳細な解析には生理学研究所の Amira を使用した。

その結果、運動ニューロンとしてこれまでに記載されていた左右三対のニューロンの三次元再構築に成功した。さらに上記の運動ニューロンと密接に関わり運動機能を修飾するニューロンについて同定することができた。また、冒頭に記した光受容器および平衡器についても三次元再構築を行い、これらの情報と運動ニューロンとをつなぐ経路についても同定することができた。そこでこれらの情報を元に論文化を進める。同時に、遊泳運動の感覚情報による制御の詳細について明らかにするため、今後、電子顕微鏡による新たなデータ取得および三次元再構築を進める。

24. 小胞放出を抑制した海馬シナプスの3次元微細形態解析 (課題番号 223)

林 周一 (川崎医科大学解剖学)

大野伸彦 (生理学研究所 超微細形態研究部門)

海馬の歯状回からアンモン角 CA3 へ投射する軸索(苔状線維)は CA3 ニューロンの樹状突起との間に特徴的な巨大シナプス終末を形成し、強力な出力を CA3 に伝える。この苔状線維から CA3 ニューロンへの入力文脈記憶の形成に重要であることが示唆されているが、その形態

基盤となるシナプス終末の形態形成機構については不明のままである。本研究は、生後発達期の苔状線維の巨大シナプス終末の形成において、小胞放出が果たす役割を明らかにすることを目的とした。本年度は、主にこれまでに取得した SBF-SEM 画像データの解析を行った。歯

状回のニューロンのシナプスからの小胞放出が抑制され、同時にそのニューロンが蛍光タンパク質 **tdTomato** で標識されるように遺伝子改変したトランスジェニックマウスを用いて、そのコントロール（ヘテロ接合型）とホモ接合型のそれぞれ2サンプルずつについて、シナプス終末を中心に **SBF-SEM** 画像上でセグメンテーションを行った。特に一つの樹状突起上に分布するシナプス前終末について、光-電子相関顕微鏡法（**Correlative Light and Electron Microscopy, CLEM**）を用いて **tdTomato** 陽性と陰性のものを区別した。その過程で、蛍光顕微鏡像と **SBF-SEM** 像を切片の中で3次元的に関連させるボリューム **CLEM** の手法を確立した。この手法を用いて **tdTomato** 陽性、陰性それぞれのシナプス終末のセグメンテーション

を行い、各シナプス前終末と後終末の3次元再構築を行った。樹状突起上のシナプス前終末の分布と形態を比較した結果、コントロールでは **tdTomato** 陽性と陰性どちらのシナプス前終末においても正常な形態の棘状瘤が形成されたが、遺伝子欠損型では **tdTomato** 陽性のシナプス終末に対して棘状瘤が形成されなかった。3次元再構成モデルをさらに解析したところ、遺伝子欠損型では、コントロールと比較してシナプス前終末の体積だけでなく、シナプス前終末と後終末の接触面積が有意に減少することが分かった。これらの結果は、シナプス前終末からの小胞放出を介した入力、軸索の投射には必要ないが、シナプス後終末の棘状瘤の形成に必要であることを示唆する。

25. ヒト機能性副腎皮質疾患における細胞内小器官の超微形態学的変化に関する検討 (課題番号 224)

山崎有人 (東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野)

高木孝士 (昭和大学電子顕微鏡室)

笹野公伸 (東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野)

本研究計画ではヒト副腎皮質細胞においてステロイド合成能に重要な役割を持つミトコンドリア等の細胞内小器官に現れる細胞老化に伴う変化やステロイドホルモン、ヒト副腎皮質疾患における病態病理を解明する事を目的とするものである。特にアルドステロン過剰では腎障害が頻発するものの、ヒトにおける詳細な組織学的検討は数少ない。我々は今までにアルドステロン過剰に伴う腎障害機構として、輸入、輸出細小動脈における特徴的な血管障害を光学顕微鏡、免疫組織化学的手法等により、解明した。東北大学病院にて上記症例の臨床診断にて手術施行時に採取された副腎手術検体ないしは腎生検組織の一部より3次元超微形態学的解析用の試料を採取し、生理学研究所のマイクローム組込み型走査電子顕微鏡 (**SBF-SEM**) を用いて連続切片画像取得と3次元再構築

を行い、ステロイド過剰、特にアルドステロン過剰状態に伴う特異的な腎障害をヒトの検体を用いて三次元的超微形態像で観察するものである。

今年度は **3D SBF-SEM** にて撮像した原発性アルドステロン症の腎組織症例の糸球体の血管極部分の3次元再構築を行い、細小動脈の壁構造、走行について解析を行ったところ、壁の不規則な肥厚や口径不同が判明し、これらを三次元イメージング化する事に成功した。これらの3次元構築方法の推敲、及び、論文用の図の作成を行った。原発性アルドステロン症のヒトにおける腎障害の既報告は非常に少なく、電顕を用いた報告は非常に限られる。本例では糸球体の血管極部分を三次元的に観察した初めての研究であり、現在、症例報告として研究成果の論文の投稿前修正を行っている最中である。

26. Ultrastructural analysis of subarachnoid trabeculae during an initial formation by 3D-EM (課題番号 258)

小室 仁 (University of Rouen Normandy, France)

Mammalian brains are covered by the meninges, dura mater, arachnoid mater (AM), and pia mater (PM), and bathed in cerebrospinal fluid (CSF) in the subarachnoid space (SAS). In the SAS, subarachnoid trabeculae (SATs) anchor brains to the AM and stabilize positions during head movement. Although new roles for SATs have been proposed in control of CSF flow, recovery after hemorrhage, and post-traumatic chronic subdural hematomas, the process of the SAT formation and regeneration is poorly understood. Detailed analysis with the use of three-dimensional electron microscopy (3D-EM) will provide insights for not only initial SAT formation but also regeneration of SATs after traumatic brain injury.

Total ten mice from postnatal 2-day-old to postnatal 8-day-old mice (CD-1 strain, both sexes) were used in this study. Animal experiments were conducted in accordance with the French guide for the care and use of laboratory animals and the European Community Council Directive. Mice were perfused with 2.5 % glutaraldehyde and 4 % paraformaldehyde. Cerebella with meninges or leptomeninges were dissected out from the other parts of the brain, stained with heavy metals, and embedded in resin. To obtain a series of EM photos, we used a serial block-face scanning electron microscopy (SBF-SEM: Gatan 3view/Zeiss Σ IGMA/VP & MARLIN) and Array tomography SEM system (Zeiss ATLAS5). Serial image sequences of SATs were generated at 50-100 nm steps, providing image stacks > 10

μm deep and $48 \mu\text{m} \times 48 \mu\text{m}$ wide at a resolution of 5-10 nm per pixel. Serial Images of EM were processed, measured with ImageJ using FIJI plugins, including TrakEM2, and constructed 3D-images of SATs.

In this study, with the use of 3D-EM, we were able to demonstrate 3D-images of SATs in cerebellar preparations with leptomeninges or meninges obtained from early postnatal mice. Furthermore, 3D-Image analysis allowed us to elucidate several characteristic features of growing SATs, which have never been unveiled. Tiny radial processes, which were assumed to be immature SATs, were extended into the SAS from the cell body and large horizontal processes of arachnoidal fibroblast-like cells and pial fibroblast-like cells. Some SATs crossed the entire SAS, and made complete connections between fibroblast-like cells in the AM and PM, while some SATs were too short to reach the AM or PM. Sizes (diameter) of SATs in SAS varied with a range of $0.1 \mu\text{m}$ - $0.6 \mu\text{m}$ in diameter. Even SATs extended from a single fibroblast-like cell were not uniform in the size. Interestingly, two SATs, which extended from arachnoidal fibroblast-like cells, fused in the SAS, and formed a single SAT. SATs in the SAS of postnatal 4-day-old mice were not associated with collagen fibers.

These results provide insights for understanding processes of SAT formation during early development and processes of SAT regeneration after traumatic brain injury.

27. NAFLD モデルマウスにおける SGLT 阻害剤の肝臓組織および細胞小器官への影響 : 脂肪滴とミトコンドリアの形態変化 (課題番号 259)

齊藤 成 (藤田医科大学 医療科学部 臨床教育連携ユニット 病態システム解析医学分野)

肥満は心血管疾患や糖尿病に加え、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の発症リスクを高めることが知られている。NAFLD では肝細胞内に脂肪酸が過剰に蓄積し、炎症を伴うことで肝機能が低下する。近年、SGLT (ナトリウム・グルコース共輸送体) 阻害薬が脂肪酸の β 酸

化を促進し、肝脂肪蓄積や炎症の改善に寄与する可能性が示唆されているが、肝臓内の代謝ゾーンごとにおける細胞内小器官への影響は十分に解明されていない。

本研究では、SGLT 阻害薬の一種である phlorizin (PLZ) が、NAFLD モデルマウスの肝臓 Zone 2 に存在する細胞

小器官, 特にミトコンドリア・脂肪滴・粗面小胞体にどのような変化を与えるかを, 三次元電顕 (SBF-SEM) を用いて解析することを目的としている。

現在, 解析の準備として, 標準食群 (STD veh, STD PLZ) および高脂肪食群 (HFD veh, HFD PLZ) の4群の肝臓組織を対象に, rOTO 染色を行い, エポキシ樹脂に包埋し

た。肝臓の Zone 2 が含まれるようにブロックをトリミングし, リベットに固定した後, 生理学研究所にて金蒸着を施した。これらの試料を用い, 2025 年度に SBF-SEM による撮像を実施し, 各群における細胞内構造の定量解析を進める予定である。

28. 紫外線吸収能を有する高分子ナノ薄膜の創製と 生体深部イメージング用ソフト観察窓への応用 (課題番号 242)

岡村陽介 (東海大学 マイクロ・ナノ研究開発センター)

高橋泰伽 (東京理科大学 先進理工学部デザイン工学科)

根本知己 (生理学研究所 バイオフィotonics部門)

生体脳をイメージングする際, カバーガラスを観察窓として撮像するのが常套手段であるが, 多くの課題 (乾燥・炎症・観察窓サイズの限定等) も残されている。他方, 厚みをナノ寸法に制御した高分子ナノ薄膜は, 柔軟性に富み接着剤なしで生体組織に貼付できるユニークな性質をもつ。これまで, フッ素系高分子 (CYTOP®, AGC 社製) からなる撥水性ナノ薄膜表面に生体適合性を有するポリエチレングリコール (PEG) で親水化すると, 生体脳に密着するためソフト観察窓に適用でき, 神経細胞を広域かつ深部の撮像が可能になることを実証した (*iScience* **20**, 101579 (2020))。さらに, ナノ薄膜と光硬化樹脂との併用により長期イメージングを実現した (*Commun. Biol.* **7**, 232 (2024))。しかし, 硬化時の紫外線 (UV) 照射による脳へ影響も懸念される。本研究では, 脳表の UV カット層として機能させるべく UV 吸収能を有する高分子ナノ薄膜を創製し, 低侵襲かつ広域に撮像できるソフト観察窓への応用を目指す。

PET フィルム上に水溶性支持層 (ポリビニルアルコー

ル:PVA), 紫外線吸収剤 (UV-ab) 含有ポリマー溶液の順にスピコートした。得られたフィルムに切込みを入れ, PVA 支持層ごと UV-ab ナノ薄膜を剥離した。純水に浸漬させたところ, PVA 支持層のみが溶解して UV-ab ナノ薄膜を回収することに成功した。得られたナノ薄膜を電顕観察したところ, 欠陥のない平滑なナノ薄膜であることを確認した。また, ナノ薄膜の吸光度を測定したところ, UV-ab 由来の吸収が認められ, 確実にナノ薄膜に内包されていることを明らかにした。さらに, UV-ab とポリマーの混合比を鋭意検討し, 樹脂硬化に使用する UV を 99% 以上カット (吸光度 2.0 以上) するナノ薄膜の調製に成功した。最後に, マウスの脳表に貼付した撥水性ナノ薄膜上に UV-ab ナノ薄膜を貼り付けたところ, 容易に転写できることを実証した。さらに, UV-ab ナノ薄膜を用いることでオペ後 1 ヶ月以上にわたって生存すること, また 2 光子顕微鏡による神経細胞のイメージングが可能であることを確認した。

29. 光スイッチング赤色蛍光タンパク質 (rsRFP) を用いた二光子 RESOLFT 超解像イメージング法の開発 (課題番号 243)

永井健治 (大阪大学産業科学研究所)

根本知己 (生理学研究所バイオフィotonics研究部門)

尾崎涼平 (大阪大学産業科学研究所)

石井宏和, 坂本 丞 (生理学研究所バイオフィotonics研究部門)

本研究の概要

二光子顕微鏡は生体組織深部の観察に有用であり、特に神経科学研究で広く用いられている。一方、空間分解能は光の回折限界によって制限される。例えば 950 nm の励起光を用いてマウスの脳を観察したとき、空間分解能は約 570 nm となり、神経細胞の樹状突起スパイン (200 nm 以下のサイズ) などの微細構造の動態を観察することは困難である。二光子顕微鏡の高解像度化のために、二光子励起 STED が開発され約 100 nm 以下の空間分解能で観察が可能となっているが、STED に用いる光の強度密度は約 1 M~GW/cm² と非常に高く、光毒性によって本来の生命現象を阻害する恐れがあった。また STED 光の波長は、600~700 nm の可視光であり、透過深度に問題があった。そこで本研究では、観察対象を染色する色素に可逆的に蛍光性の有無の遷移が可能なポジティブ型光スイッチング蛍光タンパク質 (p-rsFP) を用い、STED 光の代わりに二光子スイッチング光 (780~ nm) を用いることで、生体深部の低侵襲・高解像度な観察を可能にする「二光子 RESOLFT」を開発する。

研究実施内容

二光子 RESOLFT の開発に向けて、以下の研究項目を

実施した。

① P-rsFP の二光子光スイッチングの測定

rsZACRO, Padron2, Kohinoor2.0 などの p-rsFP の二光子励起光照明下における光スイッチングを測定したところ、Padron2 が二光子 RESOLFT に利用可能であることを示唆する結果を得た。

② 二光子 RESOLFT 顕微鏡の構築

二光子 RESOLFT 顕微鏡は、集光した二光子励起光とドーナツ型の OFF 状態への遷移を誘起する光を重ねて照射することで、蛍光発光領域を狭め空間分解能を向上させる。倒立蛍光顕微鏡の光学系に、Padron2 の二光子光スイッチングのために 780 nm と 920 nm のパルスレーザー光、および、レーザー光をドーナツ形状に整形するために空間光変調装置を空間光路に組み込み二光子 RESOLFT の照明系を実装した。

③ 二光子 RESOLFT の検証

細胞骨格 (Vimentin) に融合した Padron2 を発現する哺乳類細胞を、構築した二光子 RESOLFT 顕微鏡で観察した。その結果、二光子 RESOLFT によって空間分解能が向上していることを確認した。

30. 超低侵襲 3D イメージングによる先祖返り細胞質分裂機構の解析 (課題番号 244)

村田 隆 (神奈川工科大学 工学部)

堤 元佐, 根本知己 (自然科学研究機構 生理学研究所)

我々ヒトを含む動物細胞は、細胞が2つにくびれることにより分裂する。一方、陸上植物は細胞の中に仕切り (細胞板) を作ることで分裂する。この分裂様式は、陸上植物の祖先がシャジクモの祖先と分かれるより前に獲得された。しかしながら、陸上植物に最も近縁な生物であるミカヅキモはくびれて分裂する。そのため、シャ

ジクモと陸上植物の共通祖先で失われた「くびれにより分裂する」能力がミカヅキモで再獲得されたと考えられる (図1)。本研究では、ミカヅキモの細胞分裂機構の解析を行い、くびれの分子機構を動物細胞と比較することにより、真核生物細胞のくびれる機構は多様な方法があり得るのかを明らかにすることを目指す。

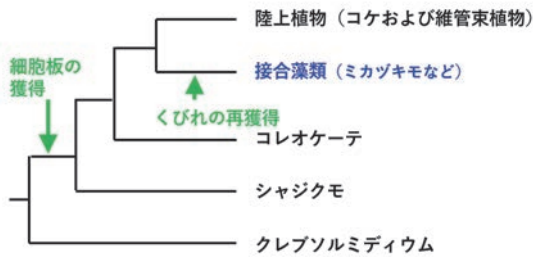


図 1 陸上植物とミカヅキモの系統関係

材料として用いるヒメミカヅキモは光障害に非常に弱い
ため、これまで立体像を画像取得しタイムラプス観察
することができなかった。1光子励起での共焦点顕微鏡
観察では、488 nm のレーザーで蛍光観察を行うと、細胞
はすぐに死んでしまう。細胞のエタノール抽出物の吸収
スペクトル解析では 480 nm 付近にカロテノイドの吸収
が見られるため、励起光がカロテノイドに吸収され、活
性酸素を発生させることで光障害が起こると考えられた。

2光子励起は励起部位が焦点位置に限定されるため、
励起光の強度を適切に調節すれば光障害を軽減できると
考えられる。そこで2光子共焦点スピニングディスク顕
微鏡を用いてミカヅキモの細胞分裂を 3D で経時的に観
察することを目指した。

さまざまな条件で細胞標識と 3D 画像取得を行ったと
ころ、1040 nm の Yb レーザーを用い、励起光の強度を適

切に設定すれば細胞は死なないことがわかった。しかし
ながら、この方法を使うには、1040 nm レーザーで効率
よく2光子励起できる色素が必要であった。さまざまな
色素を探索したところ、細胞壁多糖を標識する Congo Red
で標識すると、細胞を殺さずに伸長過程を 3D で追跡で
きることがわかった (図 2)。この成果は、ミカヅキモ
の 3D タイムラプス観察に道を開くものである。今後は、
1040 nm の 2光子吸収が大きいことがわかっている
mScarlet-i を用いた蛍光標識株の作製を行い、細胞壁と 2
重標識したタイムラプス撮影を目指す。

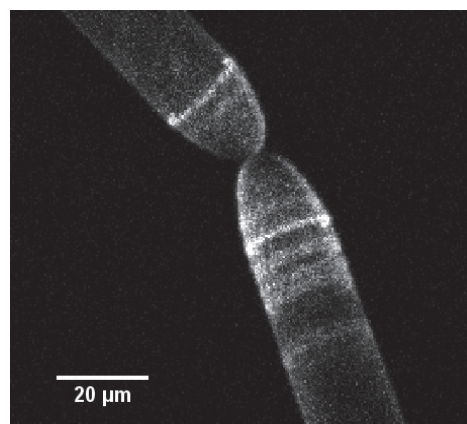


図 2 はじめて撮影できた細胞分裂直後のミカヅキモの
3D 画像

31. 「量子収率が高く且つ新規骨格を有する 2 光子励起色素」の 設計・合成・構造解析・機能評価研究 (課題番号 245)

下栗玲慈, 関口李子, 有澤光弘 (大阪大学)
石井宏和, 渡我部ゆき, 根本知己 (生理学研究所)

生きた動物の内部で起きている現象をサブミクロンの
解像度でとらえることは困難である。2光子顕微鏡はこ
のような生体现象を捉えることができる強力なツールと
して注目を集めているが、本法実施上鍵となる 2光子励
起色素骨格が限られていることから、新しい色素骨格の
開発が求められている。

既に我々は数年前に共同研究を開始し、新規多環性含
窒素複素環化合物を与える新しい反応や合成法を開発す
ると共に、これら新規化合物の光学特性について解析し

て来た。その結果、つい最近、新規 2光子励起色素骨格
isoindolo[2,1-a]quinolone を見いだすことに成功している。

昨年度はこれらの成果を国際投稿論文に発表した
(*Chem. Asian J.* **2025**, *20*, e202401073.)。また、5-aryl-13-
aryl-isoindolo[2,1-a] quinolone 誘導体 (aryl に含硫黄ヘテ
ロ環を含む) を種々合成すると共に、それらの吸光・蛍
光・2光子励起光特性についてまとめ、学会発表した (多
置換イソインドロ[2,1-a]キノリン誘導体の設計・合成 : 5
位及び 13 位の置換基効果, 下栗 玲慈, 石井 宏和, 佐古

真, 根本 知己, 有澤 光弘, 第53回 ヘテロ環化学討論会, 2024年10月9日~11日, 山口県山口市)。この研究の結果, 本新規骨格を有する化合物の中には, 従来型色素よりも高いGM値を有する2光子励起色素が含まれていることがわかった。

具体的には, 新たな isoindolo[2,1-a]quinolone 誘導体を20種類, 設計・合成した。合成した化合物の化学構造は

NMR, 質量分析及びX線結晶構造解析により確定した。また, これら色素の光学特性(二光子励起色素スペクトルは生理学研究所において, 吸光・蛍光スペクトルは大阪大学において取得)について解析した。今後, この解析結果から, 構造活性相関の考察を深め, 新たな誘導体の設計・合成を進める予定である。

32. Neural Mass modelにより同定されたモデルパラメータに基づくヒト脳波の興奮/抑制性バランスの定量化手法の開発 (課題番号 246)

野田賀大, 和田真孝, 高野万由子 (慶應義塾大学 医学部 精神神経学教室)
北城圭一, 横山 寛 (生理学研究所・神経ダイナミクス研究部門)

本研究の目的は, ヒト脳波から脳内の興奮抑制性(E/I)バランスの定量と, それらに基づくうつ病疾患患者の病態評価を可能とするようなデータ駆動的解析手法の開発である。興奮/抑制 (E/I) バランスとは脳内の興奮性 (E), 抑制性 (I) それぞれのニューロン活動の均衡状態を表す指標であり, 精神疾患に伴う脳の可塑的变化との関連が示唆されている。そこで本研究では, 横山と北城が開発を進めている脳波データ同化に基づく E/I バランス推定手法 (Yokoyama & Kitajo, 2023) を野田らが計測した臨床脳波データの解析結果へ適用し, E/I バランスに基づくうつ病患者の病態推定及び TMS (経頭蓋磁気刺激) 介入によるうつ病治療効果の定量化を目指す。

今年度も, これまで通り健常被験者群の計測データを活用した提案手法の神経生理学的妥当性の検証を継続して進めた。具体的には, 我々の脳波データ同化によって推定した安静時脳波での E/I 特徴量を, TMS-脳波同時計測実験に基づく神経生理学的な大脳皮質内 E/I 変動評価指標と比較し, それぞれの結果の類似性の有無から, 提案

手法による E/I 推定の妥当性を検証した。なお, 本研究では, TMS-脳波同時計測実験における E/I 評価指標として, 短潜時皮質内抑制 (SICI) や皮質内促進(ICF)に基づく TMS-誘発電位 (TEP) 指標 と, γ 周波数トータルパワーに基づく指標を採用した。

今年度の大きな進展としては, 昨年度から検討している安静時脳波データの前処理の全面的な見直し (アーチファクト除去手法の TMS-脳波実験データとの共通化等) による, 大幅な計測データの S/N 比改善が挙げられる。これにより, データ同化手法ベースの提案手法と TMS-脳波ベース手法による E/I 推定結果の傾向と類似性の明瞭化を図ることができた。その結果として, 30名程度の健常被験者群において, 提案手法による安静時 E/I 変動の推定結果が, TMS-脳波により評価される従来の皮質内 E/I 変動の推定結果と統計的に有意な相関を示すことがわかった。

以上の成果は, bioRxiv のプレプリントとして 2025年3月に公開し, 現在は査読付国際英文誌に投稿中である。

33. 経頭蓋静磁場刺激によるヒト脳可塑性の神経生理学的探索 (課題番号 247)

芝田純也 (新潟医療福祉大学), 北城圭一 (生理学研究所), 美馬達哉 (立命館大学)

現在の永久磁石の中で最も強力な磁場を発生するネオジム磁石を頭表に留置し, 磁石直下の脳皮質機能を調節する手法が経頭蓋静磁場刺激 (tSMS, transcranial static magnetic field stimulation) である。2011年にヒト (健常成

人) に対して初めて施行され, 以後, 安全・安価・簡便な非侵襲的脳刺激法として確立しつつある。近年では脳神経疾患患者の治療やリハビリテーションにも研究レベルではあるが応用されている。

tSMS は磁石直下の脳皮質機能を一過性に抑制する。静磁場の強度は磁石からの距離に応じて劇的に減衰するため、磁石による直接の神経調節効果は磁石直下の脳皮質に限局する。しかし、脳は脳内ネットワークを介して種々の領域が連絡しあっているため、tSMS は脳内ネットワークを介して磁石から離れた部位の脳皮質機能をも調節できる¹⁾³⁾。本研究は脳内ネットワークにおける情報流が tSMS によりどのように変化するかを移動エントロピーを用いて評価することを目的とした。

健康成人の左一次運動野 (M1) に 20 分間 tSMS を行い、介入前、介入終了直後、介入終了 20 分後に経頭蓋磁気刺激脳波同時計測 (TMS-EEG) 法を施行した。TMS によるアーチファクトを前処理したのち、TMS 前後の区間を抽出して、 θ 帯域、 α 帯域、 β 帯域のバンドパスフィル

タをかけた。さらにヒルベルト変換により瞬時位相を算出して、左 M1 から右 M1 への移動エントロピー、右 M1 から左 M1 への移動エントロピーを計算した。

移動エントロピーの計算には、解析する脳波の区間、区別する位相の bin 数、解析ラグなど種々のパラメータを設定する必要がある。パラメータの違いにより移動エントロピーの挙動が大きく異なることを認めた。解析する脳波の区間を大きくすることで安定した挙動を示す移動エントロピーを計算することができた。今後はこれらパラメータの最適な値を探索する。

参考文献

- 1) Shibata, S. et al. (2020) Neurosci. Lett. 723: 134871
- 2) Takamatsu, Y. et al. (2021) Scientific Reports. 11: 5370
- 3) Shimomura, R. et al. (2023) Brain Stimulation. 16: 933-935

34. 脳波ダイナミクスに着目した脳卒中機能回復原理の解明 (課題番号 248)

河野悌司, 畠中めぐみ, 矢倉 一, 藤本宏明, 宮井一郎

(森之宮病院 神経リハビリテーション研究部)

北城圭一 (生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門)

服部憲明 (富山大学 学術研究部 医学系)

安静時にも脳は活動しており、安静時脳波から活動時の脳賦活を予測することができる。我々は脳活動指標として phase synchrony index (PSI) を用い、亜急性期脳卒中患者の臨床症状およびその回復と、脳ネットワーク機能との関連を検討してきた。その結果、1) 左右半球間広域 PSI 値が日常生活活動 (ADL) の指標である Functional Independence Measure motor scale (FIMm) と相関し、2) 非病変側半球内の運動野を中心とする PSI 値が上肢麻痺の回復と相関することを見出した。これらの結果を踏まえて PSI が ADL 回復の指標たりうるかを検討してきた。昨年度の検討では、非病変半球内の運動野を中心とした PSI (β 帯) が治療による FIMm 利得率と相関することを見出した。機械学習手法である random forest を用い、FIMm と PSI を組み合わせることで回復良好群を判別することができた (正解率 0.75)。しかし、この解析方法では特徴量としての PSI の寄与率の低さ、軽症者における FIMm 利得率のばらつきという問題があった。そこで解析方法を見直すことで PSI による ADL 回復予測能の改

善を試みた。

書面により同意を得た回復期リハビリテーション目的で入院中の皮質下病変を有する初発脳梗塞患者を対象とし、FIMm 利得 20 以上を回復良好群とした。入院時 FIMm (FIMm1) 高値群で FIMm 利得に関する天井効果を認めたため、対象者を FIMm1 値に基づいて階層化した。非病変半球内の全ての電極間 PSI (28 ペア) の各周波数帯 ($\delta\sim\gamma$ 帯) の平均値を特徴量とし、逐次的学習法である AdaBoost を用いて解析を実施した。【結果】患者群は 117 名 (年齢 67.0 歳) で脳波測定は発症後 31.5 日、治療期間は約 100 日であった。PSI は全周波数が有効であり (寄与率 0.1~0.2)、正解率 0.54 (全例, n=117), 0.63 (FIMm1 < 80, n=98), 0.84 (FIMm1 < 70, n=73) で回復良好群を予測することができた。

【結論】正解率は天井効果の影響を受けたが、対象者の階層化で予測能は改善した。解析方法を改良することで非病変側半球内 PSI のみから ADL 回復良好群を予測できることが示された。

35. 非線形ダイナミクス解析を用いたヒトてんかんネットワークの時系列変容の解明 ～定位的頭蓋内脳波記録を用いた検討～ (課題番号 249)

高山裕太郎, 岩崎真樹 (国立精神・神経医療研究センター 脳神経外科)
北城圭一, 上原一将 (生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門)

本研究の目的は、視床 (特に centromedian nucleus: CMN) を含む深部構造と大脳皮質との間の静的・動的ネットワークの変化を、発作時および発作間欠期において可視化・定量化することである。

今年度は、特に発作間欠期における CMN-皮質間ネットワークの時間変化に焦点を当て、2 電極間の位同期度 (Phase Synchronization Index: PSI) を算出した。また、意識減損を呈するてんかん発作と呈さないてんかん発作では視床皮質連関がどのように異なるかを数理的に解析することを目的として、以下のような手法で研究を継続した。CMN に SEEG 電極を留置した小児てんかん患者 14 例を対象とし、発作間欠期の非てんかん性活動を抽出。パワースペクトル密度 (PSD) を周期成分・非周期成分に分解して脳の興奮/抑制バランスを評価し、さらに PSI を用いて CMN と SOZ・非 SOZ 間の機能的結合性を解析した。

結果として、FIA や FBTCS を呈する患者では SOZ における非周期成分の指数的減衰が顕著であり、CMN と非 SOZ との高周波数帯域での同期が強かった。一方、発作中に意識を保持する群では、CMN と非 SOZ 間の低周波帯域での同期が優位であった。これらの結果は、意識維持における視床-皮質間の低周波同期の重要性を支持し、特に CMN と非発作性皮質との協調的相互作用が鍵を握ることを示唆している。

今後は、対象症例数の更なる拡大を図り、発作中の動的ネットワーク変容にも解析対象を広げる予定である。また、PSI 解析スクリプトの改善と自動化、モジュール化を進め、汎用性と臨床応用性を高める。こうした解析は、本邦で未承認ながら注目を集める CMN-DBS の適応選定に資する可能性を秘めており、将来的には個別化医療への貢献を目指して実臨床への展開を視野に入れている。

36. 関心脳波律動を増幅させる非侵襲的脳刺激法の開発一律動周期の変化をリアルタイムに予測して刺激タイミングを決定するアルゴリズムの開発 (課題番号 250)

阿部十也, Aqsa Shakeel (国立精神神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター)
北城圭一 (生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門)

This study explores the impact of sensorimotor mu-alpha phase on cortical excitability and sensory processing in the primary somatosensory cortex (S1) using a real-time closed-loop EEG phase-triggered system. The mu rhythm, characterized by alpha-range oscillations (8–13 Hz), is predominantly observed over the sensorimotor cortex at rest. These oscillations are widely regarded as indicators of cortical idling or inhibition of task-irrelevant cortical activity. Notably, their phase is known to modulate neuronal excitability, with different phases either enhancing or suppressing information processing.

While real-time EEG-phase-triggered transcranial magnetic

stimulation (TMS) studies have demonstrated phase-dependent changes in corticospinal excitability, the effect of such phase-specific interventions on somatosensory evoked potentials (SEPs) remains insufficiently explored. SEPs provide a robust means of evaluating cortical responses to peripheral stimuli, with the N20 component representing the earliest cortical response following median nerve stimulation. This component originates from postsynaptic potentials in pyramidal neurons within Brodmann's area 3b of S1. In addition to the N20, high-frequency oscillations (HFOs) in the 500–1000 Hz range appear shortly after the N20 onset and serve as informative

markers of thalamocortical activity. HFOs are influenced by arousal state and are believed to arise from distinct mechanisms, including repetitive discharges in the thalamocortical axons and postsynaptic contributions from neocortical neurons.

Despite the growing interest in understanding HFOs, limited studies have specifically investigated the effect of stimulation on these oscillations, particularly in relation to their modulation by phase-specific EEG-triggered interventions. Previous research in EEG-TMS paradigms has shown that stimulation delivered at the trough of the alpha phase enhances excitability, while stimulation at the peak tends to suppress it. This finding leads to the hypothesis that similar phase-dependent modulation could influence synaptic responses within S1 when peripheral electrical stimulation is timed-locked to specific phases of the mu rhythm.

To test this hypothesis, we developed a closed-loop system to analyze SEPs time-locked to the peak (0°) or trough (180°) phases of mu activity in S1. This closed-loop SEP system performs real-time computations, enabling instantaneous phase estimation of the ongoing mu activity. Hence, it can achieve precise timing of the median nerve stimulation at the wrist

ensuring that a stimulation pulse reaches the S1 at the peak or trough phase of mu activity recorded over the sensorimotor cortex.

Our ongoing experiments aim to compare SEP responses time-locked to different EEG phases. We expect trough-phase stimulation to enhance N20 and reduce number of HFOs, indicating stronger thalamocortical responses, while peak-phase stimulation may yield weaker effects.

The findings from this study may provide critical insights into the temporal dynamics of cortical excitability and sensory gating. Moreover, they may offer a foundation for novel phase-dependent neuromodulation therapies. Such approaches could be especially relevant for neurological disorders characterized by abnormal high-frequency activity and disrupted sensory processing, including Parkinson's disease, myoclonus epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis. The ability to modulate sensory pathways through EEG phase-triggered stimulation represents a promising step toward more precise and effective neurotherapeutic interventions.

37. 運動異常症の脳内電位の同期現象 (課題番号 251)

村瀬永子 (独立行政法人 国立病院機構 奈良医療センター 脳神経内科)

北城圭一 (生理学研究所・神経ダイナミクス研究部門)

南部 篤 (生理学研究所・認知行動発達機構研究部門)

本態性振戦・パーキンソン病・ジストニアなどの運動異常症にたいして、視床の亜核である Vop や Vim をターゲットとした定位脳手術が有効であり、電気凝固あるいは深部脳刺激にて治療効果が得られる (村瀬 永子他, 機能的脳神経外科 2018)。我々の施設では手術の際ターゲットを決めるため2連の微小針電極を、それぞれ Vop と Vim に向けて同時に進め spike 活動を記録している (microelectrode recording: MER)。また、頭皮脳波や手足の筋電図も同時記録している。MERに基づき、電気凝固や深部脳刺激電極の埋め込みをおこなう。治療効果が得られた部位が病態に関連していると考え、その部位の spike 活動をオフラインで解析した。

近年 spike の cross-frequency analysis により、大脳基底核 (特に視床下核) の神経活動やその同期ダイナミクス

がパーキンソン病の病態と深く関係していることが報告されている。しかし視床での解析は少なく、特にジストニアの解析の報告はわずかである。我々は非線形動力学的な視点から、spike と local field potential (LFP) の同期振動ダイナミクスに注目し、視床の神経活動における疾患特異性を解析することを目的としている。

2024年度は以下の3点において進展があった。

Magnin らによれば、視床の spike 活動は一般に4種に分類される (Neuroscience 2000)。そのうちで規則的な発火がみられる spike 活動について解析を行った。

Spike 活動以外の background 活動に注目した。Background は LFP を反映していると考えられる。MATLAB2024b を使って原波形から spike を抜き、周波数やサンプリング処理し疑似 LFP の波形を求めた (Moran A, Brain 2008)。

Spike と background (LFP) の関係を, PAC (phase amplitude coupling) あるいは spike-phase distribution を使って解析した。
 なお, これまでのデータは, 奈良医療センター, および

神経ダイナミクス研究部門のサーバーへ電子ファイルとして保存され, 適切に管理されている。

38. 頭蓋内電極を用いたてんかん病態下の脳内ネットワーク機構とてんかん病態の解明 (課題番号 252)

松橋眞生, 池田昭夫, 宇佐美清英, 下竹昭寛, 小林勝哉, 梶川駿介
 (国立大学法人京都大学大学院医学研究科)
 横山 寛, 北城圭一 (生理学研究所・神経ダイナミクス研究部門)

本研究ではてんかん患者の ECoG データを対象として, 非線形動力学と情報理論的観点で解析手法を提案し, てんかん発作に関連する振動, 同期ダイナミクスの背後にあるメカニズムの定量的理解を目指している。具体的には, 京都大学にて計測済みのてんかん患者の発作時, 発作直前時, 発作間欠期における ECoG データに対し, てんかん発作に関連する δ 波 (1~3 Hz) や HFO: High frequency oscillation (100-300 Hz) など複数の周波数帯域の振動現象と, てんかん発作の予兆的特徴として知られる 1 Hz 以下のゆらぎ (infra-slow signal) との間の神経情報流について解析を行うことで, てんかん発作の手がかりとなるメカニズムについての理解を目指す。それらの解析には, 位相-振幅カップリング等の位相振動子の観点での解析指標やトランスファーエントロピー (TE) 等の情報理論的な因果推論手法を用いている。

今年度は, てんかん発作時の ECoG データの症例数が少なかった患者の追加データを数例加えて, 解析を行い,

その結果の整理を進めた。これまで得られている傾向としては, てんかん発作直前から発作中にかけての ECoG 時系列信号において, てんかん発作と関連するような infra-slow signal を起点とする統計的有意な情報流が認められ, とりわけ, infra-slow signal から HFO への情報流がてんかん症例のサブタイプとの関連を示す可能性が示唆されている。具体的には, Infra-slow→HFO の情報流が統計的に有意な患者群は Active slow shift とよばれる Infra-slow signal がてんかん発作に先行して生じるサブタイプに分類された患者が多く含まれていた。今後は, これらの傾向の妥当性をより定量的に評価するために TE と同じ条件付相互情報量に基づくエントロピーベースの時系列因果探索手法 PCMCI を導入し, Infra-slow signal, δ 波, HFO 間の因果グラフの推定と Infra-slow signal が持つ因果効果の定量によるてんかん発作の因果的メカニズムの理論的解釈を試みる。

39. MRI を用いた視覚障害発生時期, 程度が与える脳視覚系へ与える影響の評価 (課題番号 253)

小川俊平 (東京慈恵会医科大学眼科学講座)
 田熊大輝, 竹村浩昌 (自然科学研究機構 生理学研究所)

本研究では視覚障害発生時期や様式が特定可能な網膜疾患患者を対象として, 視覚視路変化のタイムコースを明らかにすることを目的として研究を行ってきた。

2024 年度は, これまでに蓄積された緑内障および正常視覚者の拡散強調画像データを用い, 拡散強調 MRI (dMRI) のトラクトメトリーを用いた異常検出に対する

ノイズ除去法の影響を評価した。具体的には, 緑内障による中枢神経系への障害の弁別性能が dMRI データにノイズ除去処理を施すことで変化をすることを検証することを目的とした。

対象とする緑内障により網膜内の網膜神経節細胞とその軸索が眼球後方で構成する視神経と視索 (OT) が, 病勢

ともに変性していくことは組織学的には既知である。患者と正常視覚者のOTを対象部位として、取得したdMRIデータに対してノイズ除去を行わない場合と、メジャーな2つのノイズ除去法(MPPCA, Patch2Self)を用いた場合で、得られたトラクトメトリーデータを比較し、ノイズ除去が緑内障によって引き起こされる組織変化を特定するための感度にどのように影響したかを評価した。ノイズ除去により、画像の品質、画像内の推定信号対雑音比、およびボクセル単位のモデルフィッティング精度は向上した。一方で、疾患と正常の群間比較におけるトラクトメトリーの感度と、スキャン再スキャンの信頼性への影響は限定的であ

ることが判明した。これらの知見は、dMRIベースのトラクトメトリーを使用する際に、臨床応用におけるノイズ除去法の有用性と限界を理解するために重要となる。

この研究成果について、

Taguma, D., Ogawa, S., & Takemura, H. (2024) Evaluating the impact of denoising on diffusion MRI-based tractometry on glaucoma patients. Organization for Human Brain Mapping, Seoul, Korea.

として学会報告を行なった。

また2025年度においても、研究を継続することで原著論文としての発表を目指す。

40. ヒト脳におけるドーパミン神経投射関連線維束の個人特徴分析の検討 (課題番号 254)

小宮聡海, 小川詩乃, 森田賢治 (東京大学大学院教育学研究科)
竹村浩昌 (自然科学研究機構生理学研究所)

先行研究では、リスクの関わる行動選択と、側坐核と島皮質前部を繋ぐ白質線維束(トラクト)の微細構造が関連することが示唆されている(Leong et al., 2016)。本研究では、Human Connectome Project Young Adult Datasetにおける222名の拡散強調MRIデータの分析を行い側坐核・島皮質前部間の白質線維束を求めた上で、他の主要な白質線維束との共変性を分析することでこの線維束の個人特徴を検討することを目的とした。今年度の研究では、FreeSurferとMRTrix3を組み合わせることで、先行研究で報告されている側坐核・島皮質前部間の白質線維束を同定する解析手法を確立することができた。その上で、Mean Diffusivity値を用いてこの線維束および他の

主要な線維束の微細構造特徴を評価した。その結果、側坐核・島皮質前部間の白質線維束とforceps major・cingulateなどの前頭葉機能や辺縁系に関わる白質線維束のMD値の間で高い相関が見られた。一方で、視覚系の線維束であるforceps majorにおいては同様の相関は見られなかった。このことは、側坐核・島皮質前部間の白質線維束が前頭葉・辺縁系における白質線維束ネットワークと共通の要因で発達している可能性を示唆している。この結果は2025年3月に開催された日本ヒト脳マッピング学会で発表を行なった(Komiya et al., 2025)。次年度以降は側坐核における他の白質線維束を対象に分析を続ける予定である。

41. 外側膝状体の下位領域を対象とする脳構造マッピング研究 (課題番号 255)

辻村誠一, 齋藤真里菜 (公立大学法人 名古屋市立大学 芸術工学研究科)
竹村浩昌 (大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生理学研究所)

本研究は、ヒトおよび霊長類の視覚系を構成する主要な神経核である外側膝状体の構造特徴を理解することを目的に、脳画像データの分析を行った。分析は、ドイツ・ユーリッヒ総合研究機構 Nicola Palomero-Gallagher 博士の協力を得て、ユーリッヒ総合研究機構が実施した先行

研究(Rapan et al., 2022)において既に取得されている非ヒト霊長類の死後脳より取得されている脳画像データ(細胞構築学的データおよび受容体マッピングデータ)のうち、非ヒト霊長類データ4例程度を対象として行った。

昨年度からの進捗としては、一次視覚野の層構造を分割した上でそれぞれの層における受容体密度を分析し、その特徴を外側膝状体と比較した分析が挙げられる。その結果、興奮性受容体・抑制性受容体の比率が外側膝状体よりも一次視覚野において統計的に有意に高いことが分かり、外側膝状体の方が抑制性の神経伝達機構がより

顕著な領域であることを示唆された。

2024年6月に韓国・ソウルで開催された Organization Human Brain Mapping 2024 Annual Meeting において研究成果を発表した。現在論文の執筆が完了に近く、次年度以降に論文の投稿を行う予定である。

42. ヒト空間認識の個人差に関わる神経機構の検討 (課題番号 256)

細田千尋, 細川研知, 松橋拓努 (国立大学法人東北大学)

竹村浩昌 (自然科学研究機構生理学研究所)

今年度は、(1) 昨年度に引き続き拡散強調画像から上縦束 (superior longitudinal fasciculus: SLF) の各ブランチにおける微細構造指標の解析を行うためのパイプラインの構築を行い、(2) メンタルローテーションおよび第二言語の1ヶ月のトレーニングの前後での微細構造指標と行動の変化についての検証を行った。(1) については、SLFの白質微細構造指標は、先行研究 (Amemiya et al., 2021) に準拠した関心領域を手動で設定した後、各SLFのトラクトグラフィに沿って、Fractional anisotropy (FA)・mean diffusivity (MD)・radial diffusivity (RD)・axial diffusivity (AD) の各指標を算出した。算出には、Vistasoft, Matlab brain anatomy (MBA), と Automated Fiber Quantification (AFQ; Yeatman et al., 2012) を用いた。画像のQC, エラー処理を行いながら、以上の各白質微細構造指標を抽出する解析パイプラインの構築をほぼ終了することができた。(2) については、ト

レーニングの前・後に撮像したデータについて2つの分析を進めた。第一に、実験前後の撮像画像からそれぞれ導出された白質微細構造指標において、先行研究の laterality index (LI) 値などの数値が再現できるかを検討し画像の妥当性を精査した。第二に、撮像1回目の画像から導出された白質微細構造指標 FA と、撮像1回目の T1 強調画像に位置合わせした2回目の拡散強調画像から新たに生成したトラクトグラフィに基づく白質微細構造指標 FA の分布を比較検討した。

当初予定していた白質線維束微細構造と行動データの関連性を分析するには至っていないが、今年度の共同利用研究によってデータ解析について一定の進捗が得られたため、次年度は解析結果の頑健性やトレーニングとの関係について検証していく予定である。

43. 多光子顕微鏡のための超短光パルスファイバーレーザーの開発 (課題番号 225)

藤 貴夫 (豊田工業大学)

村越秀治 (生理学研究所)

多光子顕微鏡の光源としては、高いピーク出力をもったチタンサファイアレーザーを使うことがほとんどであるが、波長は650–1000 nm 程度に限定されている。3光子顕微鏡で有用な波長である1300 nm と1800 nm の波長で発振し、十分なピーク出力と平均出力をもったファイバーレーザーを開発して、それらを多光子顕微鏡に応用することを本研究の目的とする。豊田工業大学において開発したファイバーレーザーを生理学研究所の多光子顕

微鏡室に持ち込み、実際に生きた動物を対象とした実験を行うことを目標としていた。

今年度は、1300 nm のレーザーの開発を中心に研究を進めた。本研究室では、以前よりプラセオジム添加フッ化物ファイバー (Pr:ZBLAN) を増幅器に用いた1300 nm 帯のチャープパルス増幅システムの研究開発が行われてきた。2段の増幅と回折格子対を用いた伸長および圧縮により、平均出力112 mW, パルス幅225 fs, パルスエネ

ルギー2.8 nJを達成している。しかし、多光子顕微鏡に応用するには、これ以上のパルスエネルギー、平均出力が必要である。

本年度の研究においては、Chirped Volume Bragg Grating (CVBG) という光学素子を使って、シード光を以前の2倍程度大きく伸ばさせ、高い出力でも、増幅される光の位相が乱れないようにした。さらに、空間結合系で構成された増幅器を加え、合計で3段の増幅にすることによって、高い出力を得ることを試みた。3段目の増幅用のPr:ZBLANは長さ4.8 m、濃度800 molppm、コア径3.5 μm である。高出力イッテルビウム添加ファイバーレーザーによって、9 WでPr:ZBLANを励起し、最大出力1.33 Wを得ることができた。これは、1300 nm帯Pr:ZBLANレ

ーザー増幅器では、連続波レーザーでも達成されなかった出力である。

パルス幅を第2高調波周波数分解光ゲート法によって測定したところ、パルスエネルギーが30 nJにおいて、366 fsとなった。以前の研究では、非線形光学効果による位相歪みが大きく、パルスエネルギーが7 nJ以上の段階ではパルスを圧縮することすらできなかったが、今回のシステムでは、空間結合光学系と伸張性能の向上によって、パルスの位相歪みが大きく軽減され、高励起強度下でのパルス圧縮を実現できた。今後はこのシステムを光源とした多光子顕微鏡を構築して、簡単な試料について測定を行う予定である。

44. FRETを用いた皮質錐体細胞の樹状突起伸長におけるPTP δ 活性化イメージング (課題番号226)

中村史雄 (東京女子医科大学)

村越秀治 (生理学研究所)

研究目的 神経ガイド分子Sema3Aは脳皮質錐体細胞の樹状突起伸長を促進する。この過程にチロシンホスファターゼPTP δ が関与するが、PTP δ の活性化が樹状突起のどこで・どのように起こるか不明である。今までの研究でPTP δ がSIRPaを脱リン酸化することを見出している。リン酸化SIRPaにSHP-2が結合する性質を用いて、FRETによるSIRPaリン酸化イメージングを行い、樹状突起伸長におけるPTP δ の活性化動態を明らかにする。

研究計画・方法 SIRPaとmCherry, SHP-2のSH2領域とEGFPを融合させた2つのconstructをP2Aで連結し、発現する組換えアデノ随伴ウイルス(AAV)を作出する。AAV probeを野生型あるいはPTP δ ノックアウトマウス由来の初代脳皮質錐体細胞・分散培養に導入する。数日培養後にSema3A刺激を加え、数時間から1日、樹状突起におけるSIRPaリン酸化動態をEGFP-mCherry間のFRETで検出する。PTP δ ノックアウト由来の神経細

胞培養はマウスE16胚由来の皮質分散神経細胞を凍結し、搬入することで行う。

研究経過 FRET融合のcoding regionは3.8 kbpあり、CAGプロモーターベクターへの組込ではAAV packaging sizeを超える。そのためCaMKIIプロモーターベクターを用いて組換えAAVを作出し、細胞への導入を試みた。しかし初代培養神経細胞におけるmCherryやEGFPの蛍光はほとんど認められなかった。そこでCAGプロモーター下にSIRPa-mCherry, SH2-EGFPを単独で発現させるAAVを作出した。これら2種のAAVを導入した初代培養神経細胞では、蛍光を確認することができた。またマウス皮質分散神経細胞を凍結保存し、融解して培養する手順も確立した。

今後はこれらのAAV probeを用いて、神経細胞・樹状突起におけるSIRPaのリン酸化・脱リン酸化に伴うSH2領域との相互作用変化をFRETで検出する予定である。

45. 皮質・基底核・視床回路を解析する研究 (課題番号 227)

藤山文乃 (北海道大学大学院 医学研究院)

中脳に位置する黒質のドーパミン神経細胞は、リハビリテーションに必要な意欲や、報酬をもとにした強化学習に関わることが知られている。また、ドーパミン神経細胞の変性脱落によって発症するパーキンソン病は多彩な運動症状を引き起こすことから、ドーパミンが運動制御に直接関与していることも明らかである。しかし、多様なドーパミン神経細胞のどのサブセットがどのように神経回路に影響し、運動系や報酬系にどう変化させるのかは現在もわかっていない。申請者らの先行研究によると、一つのドーパミン神経細胞が投射する線条体神経細胞は計算上 75,000 個と類推される。申請者等は、マウスの黒質において、申請者らが既に特定の入力を受けることを解析済みの部位のドーパミン神経細胞に AAV1- Cre を中脳黒質に注入した。その 1 週間後に Cre に依存して蛍光タンパク質を発現する AAV (AAV-Flex-mCherry) を AAV1- Cre を注入した同じ部位に注入しドーパミン神経細胞の投射軸索を可視化した。AAV1 は順行性にシナプスを介した感染が起こることが知られており、ドーパミ

ン神経細胞の投射先である線条体細胞が Cre を発現していれば、ドーパミン神経細胞の投射を受ける線条体細胞と考えられる。そこで Cre に依存して蛍光タンパク質を発現する AAV (AAV-Flex-EYFP) を注入し、ドーパミンを受け取った線条体細胞を可視化した (Karube et al., *Front Neuroanatomy*, 2024)。このことにより、ドーパミン神経細胞の経シナプス性順行性標識に申請者らは世界で初めて成功した。さらに現在、共同研究者である大野伸彦教授により、dAPEX2-AAV を用いて、3 次元電顕解析を行うことに挑戦しつつある。この順行性経シナプス性ウイルスベクターによる神経回路標識については、ドーパミン神経細胞のみならず、興奮性のグルタミン酸作動性神経伝達や抑制性の GABA 作動性神経伝達においても応用が可能であり、今後大脳皮質-大脳基底核-視床ループの複雑な神経回路を解明する第一歩となり得る。

この研究の成功は、本計画共同研究によるウイルスベクター作成のサポートなしにはなし得なかったことであり、深く感謝申し上げたい。

46. 随意運動機能および体性感覚機能における脊髄入力機構の機能解明 (課題番号 228)

鈴木迪諒, 西村幸男 (東京都医学総合研究所脳機能再建プロジェクト)

小林憲太 (ウイルスベクター開発室)

本研究ではウイルスベクターを利用した遺伝子導入技術を用いて、随意運動制御ならびに体性感覚機能における脊髄へ入力する神経細胞群の機能的役割を明らかにすることを目的としている。今年度は興奮性 DREADD を実装した逆行性ウイルスベクター (AAV2 retro-hSyn-hM3D(Gq)-mCherry) を頸髄 C8-T1 髄節レベルに注入したマカサルにおいて、電気生理実験と行動実験を行った。人工リガンド (DCZ) の全身投与後に、一次運動野、運動前野、体性感覚野の神経細胞の発火頻度増加と上肢筋活動が高くなることを麻酔下で確認した。加えて、到達把握運動課題のパフォーマンスも向上することを見出した。さらに、この手法が脳損傷後の運動機能回復に貢献

できる可能性を検討した。具体的には、一次運動野の神経活動を薬理的に抑制し、急性の運動麻痺モデルを作成した。その動物に対し、DCZ を全身投与した結果、運動麻痺によって低下した到達運動や把持力といった運動機能が化学遺伝学的神経活動賦活により改善した。この結果は、残存する脊髄への入力機構を化学遺伝学に賦活することで、脳損傷後の機能回復を促進できる可能性を示唆するものである。今後は体性感覚機能の改善にも寄与するかを検討するとともに、実際に不可逆的な脳損傷モデルでの検討を行う。

また、今年度は皮質脊髄路の神経活動を二重感染手法によって選択的に操作できるように、

(1) AAV2 retro-CAGGS-Cre
 (2) AAV DJ-hSyn-DIO-hM3D(Gq)-mCherry
 (3) AAV DJ-hSyn-DIO-hM4D(Gi)-mCherry
 を作成提供していただいた。現在大脳皮質の電気生理学

的マッピングを終え、(1)ならびに(3)を投与する手術を実施したところである。今後は皮質脊髄路の活動抑制がどのような運動機能、体性感覚機能に変容を及ぼすのかを検証していく。

47. 全脳アストロサイトへの疾患原因遺伝子導入 (課題番号 229)

田中謙二 (慶應義塾大学医学部)

小林憲太 (生理学研究所)

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症 (MLC) はアストロサイト特異的に発現する MLC1 遺伝子の機能喪失変異による希少疾患である。各 MLC1 変異のミスフォールディングによる小胞体ストレスが疾患を修飾しているはずだがその関与は不明なままである。本共同研究では、MLC1 変異を効率よくアストロサイトに導入する *in vivo* 実験系を確立し、小胞体ストレスを検証する。2024 年度には、野生型 MLC1 cDNA を効率よく全脳アストロサイトへ導入する実験系を構築し、2025 年度にはその実験系を利用して変異 MLC1 cDNA を導入する。

BBB 透過型の AAV のセロタイプとして PHP.eB が知られているが、今回は AAV-F を採用し、両者を比較し

た。pAAV-hGFAP-hMLC1 cDNA は申請者が準備し、PHP.eB と AAV-F をカプシドとした AAV パッケージングを小林憲太博士が行った。

次いで Mlc1 ノックアウトマウスに当該 AAV を経静脈投与し、どちらのセロタイプがより広範囲に、かつ一細胞あたりの MLC1 発現量が多いか、免疫組織学的に検証した。先行研究においては AAV-F の方が AAV PHP.eB の方が遺伝子送達に優れているという結果であったが、我々の検討では両者とも遜色なく、広範囲に、かつ一アストロサイトあたり十分に MLC1 蛋白質を発現させることが分かった。

次年度の変異体 MLC1 の発現実験を準備が整った。

48. ウイルスベクターを用いたシナプス蛋白質の局在制御因子群の解析 (課題番号 230)

宮崎裕理, 横井紀彦, 深田優子, 深田正紀 (名古屋大学大学院医学系研究科)

小林憲太 (生理学研究所)

我々はシナプス機能制御の中核を担う足場蛋白質 PSD-95 の制御蛋白質群の生理機能の解明を進めており、これまでに PSD-95 のパルミトイル化を担う ZDHHC 酵素群, 脱パルミトイル化を担う ABHD17 酵素群, そして、PSD-95 に結合し、PSD-95 のシナプスナノカラムへの輸送を制御する LGI1-ADAM22/23 複合体を見出してきた。本研究ではこれら蛋白質の生理的な機能解析のために、ウイルスベクター開発室との共同研究で作製する AAV を用いて、細胞や組織、マウス個体において標的蛋白質の発現や機能を操作する。実際に我々はこれまでに、培養神経細胞において AAV を用いて ABHD17 酵素群をノックダウンすることで、ABHD17 が PSD-95 の脱パルミ

トイル化反応を担うことを見出した (J.Neurosci. 36, 6431-6444, 2016)。また、ADAM23 の生理的意義を明らかにするために、ADAM23 を標的とする guide RNA の発現を誘導する AAV を、Cas9 蛋白質を発現するマウス脳内へ局所投与することで、ADAM23 の欠損細胞をマウス脳内で作製した。その結果、ADAM23 が欠損した脳内傍パラノードにおいて、Kv1 チャネルが減少することを見出した (Cell Rep. 43, 113634, 2024)。引き続き、2024 年度は PSD-95 の機能制御蛋白質のノックアウト神経細胞を、AAV を用いたゲノム編集法によって作製し、関連蛋白質の発現量やパルミトイル化レベルなどの変化について生化学的、免疫細胞生物学的に解析を進めた。また、

ADAM22 の機能欠損変異体の発現を誘導する AAV を作製し、マウス脳へ居所投与することによって、マウス脳

内での変異体の性状解析を生化学的、免疫組織化学的に進めた。

49. アデノ随伴ウイルスを用いたシナプス増強法の開発 (課題番号 231)

等 誠司 (滋賀医科大学医学部)

自閉症や統合失調症などの精神疾患では、神経回路の機能不全が病態の1つであると考えられており、中でもシナプス機能は神経回路の効率を制御する重要な因子である。本研究では、シナプス関連遺伝子および変異体を生体の神経細胞で過剰発現させ、シナプス機能を修飾する組み合わせを探索する。シナプスの形成や維持に関わる遺伝子の変異が、シナプス機能障害を引き起こすメカニズムを解明することが、本研究の目的である。

シナプス関連遺伝子として Neurexin1 (Nrx1), Neuroligin1 (Nlgn1), Leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 2 (Lrln2) などを用いる。2024年度までに、これらの遺伝子を生体マウスの神経細胞に感染させるために用いるレンチウイルスおよびアデノ随伴ウイルスを作製するためのベクタープラスミドの構築を終えた。しかしながら、並行して進めていた神経細胞への形質導入実験など

により、当初考えていた遺伝子組み合わせでは期待通りの表現型が見られないことが判明したので、用いる遺伝子の組み合わせを修正することにした。神経細胞機能を修飾する遺伝子の候補として、Ring finger protein 20 を選択し、プラスミド構築を進めている。

2025年度には新たに構築したプラスミドを用いて、非増殖性レンチウイルスおよびアデノ随伴ウイルスを作製する予定である。これらウイルスを培養神経細胞に感染させ、Nrxn1 発現神経細胞と Nlgn1/ Lrln2 発現神経細胞などの組み合わせで共培養し、両者の間のシナプスを免疫染色して数やサイズを計測する。最適な組み合わせを見出した後、それらウイルスをマウス上位および下位運動ニューロンに感染させ、生体での効果を測定することを計画している。

50. 広視野2光子顕微鏡によるマウス大脳皮質広域 Ca²⁺イメージングに向けたウイルスベクター開発と導入法の確立 (課題番号 232)

上森寛元 (理化学研究所 脳神経科学研究センター)

小林憲太 (生理学研究所 行動・代謝分子解析センター)

本研究目的は、マウス大脳皮質広域 (3 mm×3 mm) を2光子観察可能な広視野2光子顕微鏡を用いて大脳皮質の神経細胞群の活動を大規模に記録するための Ca²⁺センサーの導入法を確立させることである。特に、申請者が開発済の顕微鏡をさらに多機能にし、多色を用いた広視野での多平面観察が可能な新規顕微鏡の開発を進めている。そこで、大脳皮質の2/3層と5層から同時に大規模に神経活動を記録するための Ca²⁺センサーの導入法の確立を目指している。この確立にあたり、広視野観察ではレーザー光の高速での走査が行われるため、単位面積当たりのレーザー光の滞在時間が通常の2光子顕微鏡と比較して遥かに短い。つまり、S/N比の良い蛍光シ

グナルを神経細胞から得るためには、広範囲に明るい状態でセンサーを発現させることが重要になる。そこで、アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いて生後1日のマウスの pups にインジェクションを行うことで、広範囲でのセンサーの発現を誘導する。また、AAVそれ自体もしくはセンサーは細胞毒性があるため、高濃度で発現誘導を行った場合、対象の大脳皮質の組織の損傷が生じる可能性がある。そこで、濃度条件に関して細かく検討し、大脳皮質の損傷が見られない条件を策定した。この時、野生型のマウスだけでなく、Cux2CreERT マウスを用いることで、adult になってからタモキシフェンを投与し、大脳皮質の2/3層に絞ってセンサー (緑) を発現させる手法

を確立させた。また、緑センサーだけでなく赤センサーも同時にカクテルとしてインジェクションすることで、深層の5層に対して同マウスで赤センサーを発現させることもできるようになった。

生理学研究所の小林先生には、本実験で用いるウイルスの作製をしていただいた。具体的には、AAVDJ.Syn.Flex.jGCaMP7f. やAAVDJ.eSyn.RCaMPなどのウイルスを作製

していただき、Cux2CreERT2 マウスへインジェクションすることで、大脳皮質2/3層にGCaMP, 5層にRCaMPを広範囲で発現させることに成功している。本マウスを用いて、2/3層と5層から同時に大規模に神経活動の記録を行うことにも成功したため、今後生理学的な実験にも利用していくことを検討している。

51. 体液恒常性を制御する神経機構の解明 (課題番号 233)

松田隆志 (国立大学法人 東京科学大学)

小林憲太 (自然科学研究機構 生理学研究所)

【研究の背景】

ヒトを含む脊椎動物は、生命維持のために体液の状態を一定に保つ必要がある(体液恒常性)。このため、脳は常に体液の状態をモニターし、生理機能を調節している。感覚性脳室周囲器官 (sCVOs) は、脳の中でも例外的に血液脳関門が存在せず、神経細胞やグリア細胞が体液中のナトリウムイオン (Na^+) やアンジオテンシン II (Ang II) などの情報を感知して、水分・塩分欲求や血圧、排尿などを制御している。

しかしながら、体液恒常性を制御する神経回路や分子機構の全容はいまだ明らかになっていない。本研究では、組み換え型のアデノ随伴性ウイルスベクター (AAV) や水疱性口内炎ウイルスベクター (VSV-G) などを用いて、特定の脳領域の細胞集団に遺伝子導入を行い、その活動を制御・観察することによって、体液恒常性を担う神経機構の解明を目的としている。

【研究成果】

我々はこれまでに、AAV などを用いて sCVOs である脳弓下器官(SFO)において、水分欲求を誘導する神経細胞(水ニューロン) および塩分欲求を誘導する神経細胞(塩ニューロン)を同定した。さらに、水ニューロンが正中視索前核 (MnPO) に、塩ニューロンが腹側分界条床核 (vBNST) に連絡していることを明らかにした (Matsuda et al., Nat. Neurosci., 2017)。また、SFO 内において体液中の Na^+ 濃度の低下に応じて活動するコレシストキニン (CCK)陽性の神経細胞 (CCK ニューロン) を同定し、これが抑制性神経細胞 (GABA ニューロン) を介して水ニ

ューロンの活動を抑制することを解明した (Matsuda et al., Nat. Communi., 2020)。さらに最近では、外側結合腕傍核(LPBN)において、水分および塩分摂取に応答する2種類の異なる Cck ニューロンが、それぞれ MnPO あるいは vBNST の GABA ニューロンを活性化することで、水分・塩分摂取を一過性に抑制することを明らかにした (Matsuda et al., Cell Reports, 2024)。

今年度は、sCVOs に存在する免疫細胞が血圧制御に関与しているのか検討するため、ウイルスベクターを用いて免疫細胞への遺伝子導入を試みた。AAV では免疫細胞に対する遺伝子導入の効率が低かったものの、VSV-G を用いることで高効率な遺伝子導入が可能であることがわかりました。そこで、VSV-G を用いて免疫細胞に人工受容体を遺伝子導入し、その活動を人為的に制御した結果、血圧に変化が見られることを確認した。この成果に基づき、現在、sCVOs を介した新たな血圧制御機構の解明を進めている。

【本共同研究における代表的な発表論文】

Matsuda T., et al., Two parabrachial Cck neurons involved in the feedback control of thirst or salt appetite. Cell Reports. 43, 113619, (2024)

Matsuda, T., et al., Distinct CCK-positive SFO neurons are involved in persistent or transient suppression of water intake. Nature Communications. 11, 5692 (2020)

Matsuda, T., et al., Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. Nature Neuroscience. 20, 230-241 (2017)

52. アデノ随伴ウイルスベクターを用いた神経・グリア細胞の発生・発達・恒常性維持機構とその破綻メカニズムの解明 (課題番号 234)

備前典久, 竹林浩秀, 伊勢正崇, 川井洋輔, 池澤 泉 (新潟大学)
小林憲太 (ウィルスベクター開発室)

本研究は、我々が保有する各種遺伝子改変マウス、疾患モデルマウス、および初代培養細胞に対して、アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いて目的遺伝子を導入することにより、中枢神経系における神経細胞およびグリア細胞の発生、発達、恒常性維持機構に関与する遺伝子の機能を解明することを目的としている。昨年度は、神経変性モデルである *Dst* 欠損マウスを用い、中枢神経系から末梢神経系にかけて AAV 感染を行い、レスキュー実験を実施した。その結果、当該マウスの異常表現型を引き

起こす責任領域として、末梢の感覚神経回路の同定に成功した。*Dst* 遺伝子の変異はヒトでは遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー6型 (HSAN-VI) の症状を引き起こすことが知られており、この疾患の治療標的候補となる可能性が示唆された (Yoshioka, *Sci. Adv.* 2024)。来年度は、引き続き責任領域のより詳細な同定を進める。また、目的遺伝子を標的とする AAV 感染実験を通じて、グリア細胞の発生・分化機構の解明にも取り組む予定である。

53. 光・薬理遺伝学的手法と in vivo パッチクランプ法による疼痛中枢性制御機構の解明 (課題番号 235)

古江秀昌, 古賀啓祐, 山田彬博 (兵庫医科大学・医学部・神経生理部門)
小林憲太 (生理学研究所・行動・代謝分子解析センター)

意識や精神などの脳機能が如何に疼痛に密接に関わるかを解明する事は、痛みを主訴とする複雑な病態を理解する上で重要である。そこで本研究は、情動など本能に関わる辺縁系の痛みに着目し、前帯状回を制御する神経回路をウイルスベクターを用いて光・薬理遺伝学的に活動操作する動物を作出し、神経回路を作動・抑止させた際の疼痛の調節機構を明らかにする統合的研究をさらに展開した。前年度までの研究から前帯状回の活動を抑制する神経回路が感覚の優位性に関与することを見出し、その神経機構の解析を進めて成果報告 (Commun Biol 2024) した。この感覚優位性に関与する前帯状回にウイルスベクターを投与し、錐体ニューロンに Gi-DREADDs を発現させた。蛍光タンパク質を指標に Gi-DREADDs が前帯状回錐体ニューロンに発現したことを確認した。パッチクランプ法を用い、蛍光タンパクを発現するニューロンから記録を行うと、

Burst-type 等の発火特性を示し、人工リガンドである CNO は、電流注入に伴う発火頻度を著明に抑制した。次いで、ストレスを負荷して行動解析を行うと、逃避行動のなかで機械的刺激に対する逃避行動の閾値が低下した。これらのストレス負荷群に CNO 等を投与すると機械的刺激に対する逃避行動の閾値が上昇した。In vivo 標本を用いた電気生理学的解析を行うと、前帯状回ニューロンは皮膚への機械的刺激に対し、発火頻度を上昇させ、ストレス負荷群ではその機械的刺激に対する応答が著明に増加していた。以上より、薬理遺伝学的に感覚優位性に関与する前帯状回ニューロンを活動操作する動物の作出を行い、ストレス負荷に伴う疼痛応答の異常を抑制することが可能となった。今後、不安行動の解析や異常応答の発現機構の詳細を明らかにする研究を進める予定である。

54. ウィルスベクターを用いた末梢-中枢神経回路ネットワークの解明 (課題番号 236)

檜山武史 (鳥取大学)

遠心性の末梢神経は脳の中核から制御されている。しかし、その制御に関わる神経経路の詳細は明らかになっていない。本研究では、神経細胞を逆行性に輸送されるがシナプスを超えない逆行性レンチウイルスベクター (HiRet) や逆行性輸送型アデノ随伴ウイルス (AAVrg) を用いて、中枢神経系と自律神経系の神経経路を解析した。

中枢神経系においては、視索上核の抗利尿ホルモン産生ニューロンの制御に関わる神経回路を解析した。アンジオテンシン受容体 AT1a 発現ニューロンにおいて Cre リコンビナーゼを発現する AT1a-Cre マウスの視索上核に Cre 依存的に GFP を発現する AAVrg を導入し、脳室周囲器官の AT1a 発現ニューロンが視索上核に神経突起を伸ばしているか解析した。さらに、同様の手法で、hM3Dq を発現し、

化学遺伝学的手法によって神経を活性化する実験をおこなった。

また、末梢においては、腹腔神経節のシングルセル RNAseq 解析によって、腹腔神経節に多く発現することが明らかになった遺伝子について、その遺伝子を発現する細胞特異的に Cre リコンビナーゼを発現するマウスを用い、腹腔神経節に Cre 依存的に mCherry を発現する AAV を注入し、その投射先を観察した。さらに、hM3Dq を発現することにより、神経活動を制御し、末梢臓器の機能に対する影響を観察した。

今後、さらに様々な臓器について逆行性標識による解析を進めると共に、オプトジェネティクスやケモジェネティクスと組み合わせて機能解析を進めて行く予定である。

55. 意欲の神経メカニズム解明に資する技術開発 (課題番号 237)

小川正晃 (滋賀医科大学)

(目的) 報酬学習を担ういわゆる報酬系と呼ばれる脳領域は、条件刺激と報酬の間の関係の学習に対応して活動するが、それらの活動が、実際に学習に果たす役割は、未解明である。そのような役割を解明するための鍵となるのは、時空間特異的に神経活動を操作し記録する手法の開発である。そこで本研究は、この目的に資する新規ウィルスベクターを開発する。

(計画) 麻酔下のラットやマウスの報酬系脳領域(大脳基底核、海馬、前頭前野など)に、麻酔下のラットの報酬系脳領域(中脳-基底核領域など)に、本共同研究によ

って作製する光感受性チャネル・ポンプ・カルシウムセンサー・モノアミンセンサーなどを発現する AAV ベクターを注入し、さらに活動計測・操作を行うための光を導入するための光ファイバーや神経活動記録用の電極を埋め込み、条件刺激と報酬の間の関係を学習する行動中の神経活動の計測や操作に対する有用性を評価する。

(結果) 本共同研究によって作成した AAV ベクター(新規カルシウムセンサー)をラット脳に注入し、その部位における発現を確認した。また、行動中ラットの神経細胞に発現させ、その活動イメージングを開始した。

56. 感覚認知におけるオリゴデンドロサイトの機能解析 (課題番号 238)

長内康幸 (自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門)

光刺激はまず網膜で受容され、この光刺激の情報は視神経を介して脳に到達し処理される。視神経は網膜と脳を繋ぐ唯一の経路であり、高度な髄鞘化により高速で正

確な情報伝達が達成されている。髄鞘が障害される多発性硬化症ではまず視覚機能に障害が出ることが多く、視神経の髄鞘化は正常な視覚機能に重要である。しかし、

視神経の髄鞘形成の制御機構はよく分かっていない。我々は単眼遮蔽マウスと両眼遮蔽マウスの髄鞘形態を電子顕微鏡とウイルスベクターを用いた共焦点顕微鏡解析により詳細に観察した結果、単眼遮蔽マウスでは髄鞘が短くなるのに対し、両眼遮蔽マウスでは正常な髄鞘が形成されていることを確認した。髄鞘が短くなるメカニズムを明らかにするために、単眼遮蔽マウスの視神経と両眼遮蔽マウスの視神経を用いて RNA-seq 解析を行った。その結果、髄鞘が短くなっている単眼遮蔽マウスの視神経では GABA シグナルに関連する遺伝子群の発現が低下していることを発見した。GABA の供給源である細胞がどこにあるかをウイルスベクターを用いて解析した結果、従来神経細胞が存在しないと考えられていた視神経の内部に GABA 作動性ニューロンが存在する

ことを突き止めた (Osanai, . . . Kobayashi et al., BioRxiv, 2025)。また、Bicuculine を用いて GABA-A 受容体をブロックすると髄鞘が短くなり、Tiagabine を用いて GABA 受容体を活性化すると、単眼遮蔽で短くなるはずの髄鞘が正常の長さになることが明らかになった。以上の結果から、視神経の髄鞘形成は GABA シグナルにより調節されていることが明らかになった。今後は視神経内の GABA 作動性ニューロンがどのように髄鞘形成を制御するのかについて検討する。具体的には、ウイルスベクターを用いて視神経内 GABA ニューロンを可視化し、髄鞘形成の投射経路を解明する。また、電気生理学的な実験によって視神経内 GABA 作動性ニューロンと髄鞘形成細胞の相互作用を検討する予定である。本研究により視神経の髄鞘形成機構が解明されることが期待される。

57. 霊長類脳におけるウイルスベクターを用いた光遺伝学・化学遺伝学技術による細胞種特異的機能操作法の開発 (課題番号 239)

伊佐 正 (京都大学大学院医学研究科)

小林憲太 (ウイルスベクター開発室)

脳や脊髄に損傷を受けた後の機能回復過程では大規模な神経回路の機能シフトが起きるが、その機構解明には神経回路を操作する研究手法が重要な役割を持つ。我々は、ウイルスベクターによる経路選択的な機能操作法を用いて、マカクザルを用いた頸髄部分損傷後の手指の機能回復機構や一次視覚野損傷後の眼球運動の視覚運動変換機構の回復過程を研究してきた。本研究では、このようなウイルスベクターを用いた回路操作技術を改良するため、ウイルスベクター開発室と共同して様々な経路選択的ベクターツールを開発し、それを用いてげっ歯類や霊長類に遺伝子導入して効果を検証する研究の推進を目的とした。

昨年度は、ニホンザルを用いて脊髄損傷からの回復過程で、そのステージによって皮質間を結ぶ神経回路がいかに変化するかをウイルスベクターも用いて明らかにした論文が *Nature Communication* に掲載された (Mitsuhashi, M. et al., *Nat. Comm.* 15(1):6762, 2024)。これまで非損傷側の感覚運動皮質が損傷後の運動回復にどのように関与するかは議論があったが、損傷側反対側 (障害側) から同側 (健常側) の前運動皮質への交連性経路が、健常側の感覚運動

皮質を活性化し回復を促進することを明らかにすることができ、高い評価を得た。

また、この脊髄損傷後の回復過程では、損傷側と同じ側 (損傷されていない側) の感覚運動皮質も活性化し、損傷された手の動作を制御する役割を果たすが、この制御には、筋肉への直接的な運動指令だけでなく、大脳基底核ループや小脳ループといった高次運動計画系との協調も重要であることを示す論文も発表した (Ueno, S. et al., *J. Comp. Neurol.*, 532(12), 2024)。

本研究では、中頸髄レベルで片側脊髄損傷を受けたマカクザル 2 匹を用い、ウイルスレーザーを使って運動野からの軸索投射経路を脳幹レベルで解析した。これらの個体は、把握動作のかなりの回復を示した際の軸索投射を解析し、傷害側運動野からの投射線維が、健常側の運動野を高次運動ループ (基底核・小脳) を介して動員し、損傷側の手の運動制御を助けている可能性を示した。

それ以外の成果として、

1. 上述した脊髄損傷からの回復過程における大規模な回路再編中の遺伝子レベルでの機能を明らかにする

研究を進め、頸髄に GFP を搭載した逆行性ウイルスベクターを投与し、snRNA seq 解析を行い、実験を重ねている。

2. マウス上丘から同側脳幹への投射経路が恐怖行動を引き起こす際の神経回路学的研究について実験を進

め、現在論文を執筆中である。

また、新たな霊長類用ウイルスベクターを作成いただき、モチベーションに関わる経路の選択的回路操作を行う新規研究プロジェクトを開始した。

58. ウイルスベクターを用いた嗅覚中枢神経回路の構造と機能の解析 (課題番号 240)

村田航志 (福井大学学術研究院医学系部門 脳形態機能学分野)

食べ物の匂いや風味は、食物の探索や嚥下すべきかどうかの判断など、多様な行動反応を引き起こす。匂い情報は、嗅粘膜-嗅球の神経回路を介して、嗅皮質と総称される広範な脳領域に伝達されるが、嗅皮質を構成する各領域の機能や、他の脳領域との神経接続様式については未解明な点が多く残されている。本研究では嗅皮質を構成する亜領域のうち、腹側線条体の一領域でもある嗅結節に着目し、その食行動における機能と神経接続を明らかにすることを目的とした。

本年度は、嗅結節内の亜領域間の機能差を、行動薬理学的手法を用いて解析した。ラット嗅結節前内側部にオピオイド作動薬 DAMGO, オレキシンペプチド, ならびに GABA_A 受容体作動薬ムシモールを単独で投与すると、口腔内に提示した砂糖水に対する飲水行動が促進された。一方、嗅結節外側部にこれらの薬剤を投与しても飲

水行動の促進はみられず、特に DAMGO に関しては飲水行動が抑制される結果となった。これらの結果は、嗅結節前内側部と外側部の間に食行動制御に関する機能差が存在すること、前内側部では脳内オピオイドおよびオレキシン系の活性化により食行動が促進されることを示唆する。

嗅結節には、ドーパミン受容体 D1 または D2 を発現する神経細胞サブタイプが存在する。次年度以降は、細胞種特異的な化学遺伝学的手法を用いて、嗅結節 D1 発現ニューロンおよび D2 発現ニューロンの食行動制御における役割を解析する予定である。さらに、これらニューロンの軸索投射先を同定し、D1 発現ニューロンと D2 発現ニューロンが形成する神経回路構造の差異についても併せて評価する。

59. ウイルスを用いたグルタミン酸・GABA 両作動性神経細胞遺伝子操作による神経回路と機能の解析 (課題番号 241)

八木 健, 大須賀智輝 (大阪大学・大学院生命機能研究科)

小林憲太 (自然科学研究機構・生理学研究所) 我々は、これまでにグルタミン酸・GABA 両作動性神経細胞 (Glu/GABA 細胞) 特異的に遺伝子操作できるマウスの作製に成功した。本研究では、この Glu/GABA 細胞の脳内メカニズムへの役割を明らかにするために、ウイルスを用いた遺伝子操作による神経回路と機能を明らかにする。

興奮性神経細胞で発現する VGluT2 特異的に Flp recombinase を発現する VGluT2-Flp と抑制性神経細胞で発現する GAD67 特異的に Cre recombinase を発現する

GAD67-Cre と Ai65 (RCFL-tdT) 系統と交配することにより、GABA・グルタミン酸共発現細胞を可視化できるトリプルトランスジェニックマウスの作製に成功し、c-Fos 発現を用いて新奇環境および慣れた環境に対する Glu/GABA 細胞の反応を調べることに成功した。また、アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いて視床下部乳頭上核 (Supramammillary nucleus : SuM) に存在する Glu/GABA 細胞に DREADD を発現させることに成功し、活性化と抑制による新奇環境および馴れた環境における探索行動への関与を明らかにすることに成功した。

しかし, GAD67-Cre マウスにおける Cre 発現に個体差があることが分かったので, 今後は代わりに VGaT-Cre マウスを用いて, SuM に存在する GABA・グルタミン酸共発現細胞に光駆動型イオンチャネルである Chrmine を

発現させ, 神経活動を光遺伝学的操作することにより, 新奇環境および馴れた環境における SuM に存在する Glu/GABA 細胞の探索行動への関与を明らかにする。

【 計画共同研究報告 】
【 (動物資源共同利用研究センター) 】

計画共同研究報告 (動物資源共同利用研究センター)

〔 目 次 〕

1. 循環器疾患モデルマウスにおける超硫黄の生理的意義の解明および新規治療への応用 (課題番号 326)	200
2. 非アルコール性脂肪性肝疾患におけるミトコンドリア品質管理機構の解明および新規治療法の開発 (課題番号 327)	200
3. ダイヤモンドナノセンサを用いた神経-免疫インタラミクスに関する研究 (課題番号 328)	201
4. 神経活動制御に関わるクラスター型プロトカドヘリンの機能解析 (課題番号 329)	201
5. 二光子励起顕微鏡を用いた脳内微小核の <i>in vivo</i> imaging (課題番号 330)	202
6. ヒト成熟型グリア細胞が可能にする, APOE4 に起因する孤発性アルツハイマー病モデルの開発 (課題番号 331)	202
7. ニホンザルを用いた社会行動の神経基盤の解明 (課題番号 332)	203
8. 大脳基底核における随意運動と神経変性疾患発症の分子メカニズム解明 (課題番号 316)	203
9. AMPA 型グルタミン酸受容体機能を制御する LGI ファミリー関連遺伝子改変マウスの行動学的表現型解析 (課題番号 317)	204
10. 新規アルツハイマー病モデルマウス表現型の行動薬理的及び神経生理学的解析 (課題番号 318)	204
11. 線条体障害からの再生過程における大脳基底核の直接路および間接路の機能 (課題番号 319)	205
12. 神経麻痺性角膜症に対する TRPA1 を標的とした解析 (課題番号 320)	205
13. 脳室内薬物投与による新規パーキンソン病神経保護治療法の開発 (課題番号 321)	206
14. ドーパミン受容体及び NMDA 受容体改変マウスを用いた運動制御と記憶学習機能の解析 (課題番号 322)	207
15. 光・化学遺伝学を用いたチック症の病態解明 (課題番号 323)	208
16. モノアミン生合成遺伝子改変マウスを用いた振戦発症機構の解析 (課題番号 324)	208
17. グリア細胞の異常が脳機能およびマウスの行動に与える影響についての解析 (課題番号 325)	209
18. 哺乳類の生殖機能を制御する中枢メカニズム解明のための遺伝子改変ラットの作製とその解析 (課題番号 301) ...	209
19. PSD-95 制御因子群によるシナプス制御機構の解明 (課題番号 302)	210
20. 神経細胞の個性がつくる機能的回路形成メカニズム (課題番号 303)	210
21. 選択的シナプス形成の制御メカニズム (課題番号 304)	211
22. 心臓特異的遅延整流性カリウムチャネル発現マウスを用いた心臓代償機構の解析 (課題番号 305)	211
23. Drp1 C644W 変異体マウスの作製 (課題番号 306)	212
24. 脳の神経回路形成と神経疾患に関わる遺伝子の解析 (課題番号 307)	212
25. 臓器特異的インスリン様成長因子受容体欠損を有した遺伝子改変げっ歯類の作製 (課題番号 308)	213
26. 生体内の単細胞標識を可能とする動物モデルの作製 (課題番号 309)	213
27. 多能性幹細胞の未分化状態もしくはエピゲノムの安定性を可視化できる遺伝子可変ラットの作製 (課題番号 310)	214
28. RNA 顆粒の動的性質と学習・記憶との関連の解析 (課題番号 311)	214
29. 異種動物体内で作出した臓器の性状解析 (課題番号 312)	215
30. ゲートウェイ反射による組織特異的炎症誘導機構の解析に向けた ATP 合成酵素レポーターマウスの作製 (課題番号 313)	215
31. マウスを用いた器官発生および再生エンハンサーの解析 (課題番号 314)	216
32. CRISPR/Cas9 system による受容体特異的 Cre ノックインマウスの作製と <i>in vivo</i> イメージングによる 虚血再灌流障害機構の解明 (課題番号 315)	216

1. 循環器疾患モデルマウスにおける超硫黄の生理的意義の解明および新規治療への応用 (課題番号 326)

加藤百合 (九州大学 大学院薬学研究院)

西田基宏 (生命創成探究センター 心循環ダイナミズム創発研究グループ)

Su Chenlin, 吳 迪, 柏田将徳, 百合草恵太 (九州大学 大学院薬学研究院)

近年、生体内にある硫黄原子を複数個もつ活性の高い硫黄分子 (超硫黄) が生体内で様々な作用を持つことが報告され、盛んに研究されつつある。当研究室では、心不全モデルマウスの心臓において超硫黄分子の挙動が変化することをこれまで報告してきた。本研究では、野生

型および超硫黄分子代謝関連酵素遺伝子改変マウスに外科処置などを行うことで循環器疾患を誘発し、心機能や血中の各種パラメーターを測定し、超硫黄分子の心臓における生理的、病態生理的な役割を明らかにすることを目的とした。

2. 非アルコール性脂肪性肝疾患におけるミトコンドリア品質管理機構の 解明および新規治療法の開発 (課題番号 327)

西山和宏 (大阪公立大学大学院 獣医学研究科)

[目的]

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝臓における表現型と考えている。近年、ミトコンドリア形態と NAFLD 発症の関連性が着目されている。これまで、我々はカルシウム拮抗薬であるシルニジピンがミトコンドリア分裂制御分子 *Dynammin-related protein 1 (Drp1)* と *filamin A (FLNA)* との結合を阻害することで、ミトコンドリアの異常分裂を抑制することを明らかにした。そこで、本研究では NAFLD モデルに対するシルニジピンの効果を検証した。

[方法]

肥満モデルである *ob/ob* マウスおよび高脂肪食 (HFD) 誘発性の脂肪肝に対するシルニジピンの効果を検証した。各マウスにシルニジピン (5 mg/kg/日) およびシルニジピン誘導体 (1,4-DHP : 5 mg/kg/日) を持続腹腔内投与し、血液生化学検査、肝臓の組織学的評価、電子顕微鏡による肝臓のミトコンドリアの形態評価を実施した。

[結果]

シルニジピンまたは 1,4-DHP の投与は、*ob/ob* マウスにおける、肝機能酵素の上昇を抑制した。一方で、シルニジピンの投与は脂肪食誘発性の脂肪肝モデルにおいては、肝機能酵素の上昇を抑制しなかった。シルニジピンまたは 1,4-DHP の投与は *ob/ob* マウスおよび高脂肪食誘発性の脂肪肝において、ミトコンドリアと脂肪滴 (lipid droplet : LD) の接触を減少させ、LD 蓄積を抑制した。

[結論]

本研究では、シルニジピンおよび 1,4-DHP が NAFLD を改善することを示した。加えて、シルニジピンまたは 1,4-DHP の投与により、ミトコンドリアと LD の接触が増加することも明らかとなった。本研究の結果は、ミトコンドリア-LD 相互作用の増加が脂質代謝を改善する可能性を示している。本研究によって、ミトコンドリア、小胞体、LD の相互作用と、*Drp1-FLNA* 複合体を介したその制御機構の解明が、NAFLD に対する新しい治療戦略につながる事が明らかとなった。

3. ダイヤモンドナノセンサを用いた神経—免疫インタラミクスに関する研究 (課題番号 328)

田中勇希 (量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所)

ゲートウェイ反射は神経-免疫連関の新たなコンセプトであり、慢性炎症性疾患の起点となる組織特異的な微小炎症の制御に関与する。本申請では、量子技術の一つであるダイヤモンドナノセンサにて、ゲートウェイ反射モデルマウスにおける T 細胞恒常性の解析、および特異的な血管部の微小炎症と細胞内温度の関係を明らかにすることで、神経-免疫のインタラクトミクスを含む微小炎症誘導分子機構を解明することを目的とした。量子センサの一つであるダイヤモンドナノセンサは量子操作による超高感度検出を可能にするだけでなく、細胞内の温度、pH、磁場などの微小環境測定も可能である。昨年度は微小炎症を誘導した細胞を用いて細胞内温度の測定を実施した。具体的には生理研村上研で作成した初代培養を含む血管内皮細胞をはじめとした非免疫細胞にダイヤモンドナノセンサを導入

(細胞によるエンドサイトーシスによる取り込み)、IL-6 および TNF α の同時刺激にて微小炎症を誘導した後、QST の光検出磁器共鳴 (ODMR) 顕微鏡にて細胞内温度を測定した。その結果、コントロールと比較して微小炎症を誘導した非免疫細胞では 1°C 程度の温度上昇が認められた。さらに特異的なオルガネラにダイヤモンドナノセンサを送達する技術開発も実施、ミトコンドリアにダイヤモンドナノセンサが送達されていることを LSM にて確認した。今後はそれぞれのオルガネラにおける温度変化を検討していく。また T 細胞をはじめとした各種免疫細胞へのダイヤモンドナノセンサ送達方法についてもその条件を検討中であり、構築され次第ダイヤモンドナノセンサ導入自己反応生 T 細胞などをマウスに移入し病態における新たなゲートウェイの探索を実施していく。

4. 神経活動制御に関わるクラスター型プロトカドヘリンの機能解析 (課題番号 329)

八木 健, 岸 絵理 (大阪大学・大学院生命機能研究科)
和氣弘明 (自然科学研究機構・生理学研究所)

クラスター型プロトカドヘリン (cPcdh) は計 58 種類のアイズフォームからなる多様な膜接着分子で α , β , γ のサブクラスに分かれる。cPcdhy を欠損させたマウス的大脑皮質では、抑制性神経細胞の過剰な細胞死が起こること、この細胞死が神経活動誘導により減少することが明らかとなった。本研究では、発達初期大脑皮質の抑制性神経細胞における cPcdhy の神経活動制御での機能的役割を明らかにする。Pcdh の多様性を遺伝子操作により改変した様々なマウスを作製、解析することにより、機能的神経回路の形成における神経細胞の個性化と神経回路形成における役割を明らかにすることを目的とする。

発達初期的大脑皮質における抑制性細胞の細胞死には神経細胞の活動様式が関わることが報告されている。また我々は、cPcdhy を欠損したソマトスタチン陽性細胞 (SST) 細胞において細胞死が増加することを明らかにした。本年度、神経細胞死が起こる前後にあたる生後 5 日~8 日にかけて *in vivo* 2 光子カルシウムイメージング法よりの神経活動様式を記録し、細胞死に至る SST 細胞の神経活動様式を検証した。また、SST 細胞選択的に DREDD を発現する cPcdhy cKO マウスを作製し、SST 細胞活性化による神経細胞死の解析を行った。

5. 二光子励起顕微鏡を用いた脳内微小核の in vivo imaging (課題番号 330)

鶴田文憲 (筑波大学 生命環境系)

ミクログリアは、卵黄嚢で産生された Erythromyeloid progenitors (EMPs) が、胎生期に脳原基へと移動して、脳発生とともに分化定着する免疫担当細胞である。脳に定着したミクログリアは、死細胞の貪食や異物の除去、シナプス形成や脳境界領域の維持など、脳形成や恒常性維持に貢献する。なかでも出生直後のミクログリアは、多種多様な遺伝子発現パターンを示し、多様性に富んだ細胞集団へ変容していく。しかし、新生仔期のミクログリアがどのように機能を獲得し、新しい形質のミクログリアへ変容するか、詳細なメカニズムは不明であった。

これまで申請者は、神経細胞が狭窄部を通過する際、物理的なストレスで核が歪み、微小核が形成され、細胞外に放出されることを発見してきた。同様に、形成され

た微小核はミクログリアに取り込まれ、突起が退縮することを観察してきた。一方、微小核の取り込みと形態変化の因果関係は不明であった。本課題では、ミクログリアを GFP, Histone H2B を mCherry でラベルしたマウス (CX3CR1^{GFP/+} H2B-mCherry) を用いて、ミクログリアによる微小核の取り込みを2光子励起顕微鏡でイメージングした。その結果、ミクログリアは突起の先端で微小核を捕獲し、突起の退縮と共に細胞体へ取り込む現象を観察することができた。興味深いことに、微小核を取り込んだミクログリアは脳表へ突起を伸ばし、細胞体が移動する現象を観察できた。以上、本課題の2光子励起顕微鏡を用いて、ミクログリアが微小核を取り込む瞬間を in vivo で捉えることに成功した。

6. ヒト成熟型グリア細胞が可能にする, APOE4 に起因する 孤発性アルツハイマー病モデルの開発 (課題番号 331)

嶋田弘子 (慶應義塾大学・再生医療リサーチセンター)

喜山公輔 (慶應義塾大学医学部生理学教室)

大脳皮質オルガノイド (Cortical Organoids, Cos) は神経幹細胞や神経細胞, グリア細胞を含み, 疾患モデルとしての応用が期待されている。しかしながら, COs には血管系が欠如しているため, 長期培養によって内部の細胞のネクロシスが起ることが知られており, COs を構成する神経細胞やグリア細胞の成熟の障壁となっている。

アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease, AD) は, 進行性の記憶障害や認知機能低下を伴い, AD 患者の約 9 割を占める孤発性 AD では APOE4 多型が最も危険なリスク遺伝子である。APOE は, 脳内では主にアストロサイトで産生され, 脂質輸送において重要な役割を果たすことが知られている。我々は, 孤発性 AD モデル脳オルガノイドを開発するために, APOE3/3 および APOE4/4 を保持する iPS 細胞から COs を作製した。そして, COs 内の細胞の成熟促進を目的として, 作製した APOE3-COs, 及び, APOE4-COs をマウス大脳皮質に移植した。組織学的解析を行った結果, 移植後 3 ヶ月以降に, ヒトアスト

ロサイトが移植片内で増加したことが明らかとなった。

これまでに, AD モデルマウスにおいて, APOE4 が血液脳関門 (BBB) の機能障害を引き起こすことが報告されている (Jackson *et al.*, *BRAIN*, 2021)。そこで, 移植した APOE4-COs 内に侵入したマウス由来血管と, 移植細胞由来 APOE4-アストロサイトから構成される BBB において, 漏出が観察されるかどうかを, 和氣弘明教授らとの共同研究として解析した。まず, コントロールである APOE3-COs を移植してから 8 ヶ月が経過したマウス 2 匹に対して Dextran を眼窩静脈叢へ注入し, 移植片内の血流を観察したところ, Dextran の漏出が認められた。移植から長期間経過していたため, 移植片と頭蓋骨間の癒着が進み, 観察窓を形成する過程において, 血管新生部位が物理的損傷を受けたことが原因として考えられた。そこで, 移植後 1 ヶ月以内に観察窓を形成してイメージングを行ったところ, 移植片内で Dextran の漏出は観察されなかった。よって今後は, 移植後の早い段階で観察

窓を形成し、APOE4-アストロサイトの BBB における表現型に関する解析を行う予定である。

7. ニホンザルを用いた社会行動の神経基盤の解明 (課題番号 332)

網田英敏 (京都大学ヒト行動進化研究センター)

二宮太平, 磯田昌岐 (自然科学研究機構生理学研究所)

社会行動の神経基盤を明らかにするため、その準備段階として、自由行動環境下にある2頭のニホンザルが自発的に表出する相互交渉を、人工知能技術を用いて類型化することを目指した。

実験では、隣接する個別ケージで飼育されていた2頭のニホンザルを対象に、ケージ連結部を透明なアクリル板に置換し、2頭の相性をテストした。互いに攻撃的な行動を表出しないことを確認した後に、まずアクリル板を2枚の金網に置換し、さらに1枚の金網とした上で、再度2頭の相性をテストした。こうした過程を経てから、2つの個別ケージを連結してペアケージとし、その環境下で動物を馴化させた。最後に、ペアケージの約5倍の

容積をもつ大型プレイケージに馴化させた。

続いて、複数台のカメラを用いて2頭のサルの行動を多点計測した。高速物体検出アルゴリズムのYOLOv5を用い、MacaquePoseとして公開されているマカクザルの画像約13000枚と、実際のプレイケージで撮影された画像約2000枚を使い、畳み込みニューラルネットワークに学習させることで、マーカーレスでサルを識別し、トラッキングすることのできる人工知能を開発した。

以上の成果により、動物の身体を拘束しておこなう従来研究と比較して生態学的に適した実験環境下に、社会性の神経基盤を明らかにする脳研究を推進するための基盤が整備された。

8. 大脳基底核における随意運動と神経変性疾患発症の分子メカニズム解明 (課題番号 316)

佐野裕美 (藤田医科大学 精神・神経病態解明センター)

知見聡美 (生理学研究所 多階層生理機能解析室)

小林憲太 (生理学研究所 ウィルスベクター開発室)

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) は黒質緻密部のドパミンニューロンの変性・脱落に起因する進行性の神経変性疾患であり、動作緩慢、筋強剛、安静時振戦などの運動障害を特徴とし、うつや睡眠障害などの非運動障害が伴うこともある。

これまでに、側坐核においてドパミンの放出が高まると、D1受容体-プロテインキナーゼA (PKA) シグナルを介して低分子量Gタンパク Rap1が活性化され、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) がKCNQ2チャンネルをリン酸化し、細胞の膜興奮性を高めることで、報酬行動の制御に関与することが明らかになっている。しかし、大脳基底核が制御する随意運動において、このシグナル伝達系の役割は未解明である。

そこで、本研究ではPDモデルマウスを用い、このシ

グナル伝達系を活性化した際の運動障害に対する効果を解析した。神経毒6-hydroxydopamineを右半球の内側前脳束に注入し、片側PDモデルマウスを作製した。片側PDモデルマウスの運動障害の評価として、シリンドertestおよび自発回転運動の観察を行い、運動障害を確認した。次に、右線条体にアデノ随伴ウイルスベクターを注入し、PKAの恒常活性化型を発現させた。7日毎にシリンドertestおよび自発回転運動の観察を行ったところ、運動障害の改善が認められた。

さらに、覚醒下のマウスを保定し、大脳皮質運動野を電気刺激した際の神経活動を、大脳基底核の出力核である黒質網様部から記録した。正常なマウスでは、刺激に応じて一過性の「早い興奮-抑制-遅い興奮」という三相性の応答が観察される。PDモデルマウスでは、抑制が消

失し、主に興奮のみの応答が認められた。しかし、PKAの恒常活性化型を発現させたマウスでは、正常なマウスと同様の三相性の応答が観察された。

抑制は D1 受容体を発現する直接路 (線条体-黒質路)

を介した応答であることが知られており、PKAの活性化によって直接路の神経伝達が回復し、PDの運動障害が改善したと考えられた。

9. AMPA型グルタミン酸受容体機能を制御するLGIファミリー関連遺伝子改変マウスの行動学的表現型解析 (課題番号 317)

宮崎裕理, 深田優子, 深田正紀 (名古屋大学大学院医学系研究科)
稲橋宏樹, 知見聡美 (生理学研究所・動物資源共同利用研究センター)

LGI1 遺伝子は神経系に発現する分泌型タンパク質をコードし、その遺伝子変異は常染色体顕性側頭葉てんかんを引き起こす。我々はこれまでに、LGI1が一回膜貫通型受容体タンパク質である ADAM22 ファミリー (ADAM22 および ADAM23) と結合し、シナプス間隙を架橋することで機能することを明らかにしてきた。また、ADAM22 は後シナプス膜に存在する主要な足場タンパク質である PSD-95 などの MAGUK ファミリー (MAGUKs) と結合することで、AMPA型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) を介したシナプス伝達に寄与することも報告している。シナプスの前後にはナノスケールの特殊領域 (ナノドメイン) が存在し、これらが対面整列することで効率的なシナプス伝達が制御されていると考えられている。我々は以前に、ADAM22の細胞内領域における PSD-95 結合モチーフを欠くノックインマウス (ADAM22ΔC5KI マウス) が、このシナプス前後の対面整列に異常をきたすとともに、生後2~4か月程度で致死性のてんかん表現型を示すことを明らかにした (PNAS, 118(3), e2022580118, 2021)。

しかしながら、このノックインマウスがてんかんに加えて認知機能の低下を示すかどうかは明らかでなかった。そこで本研究では、ADAM22ΔC5KI マウスが致死性てんかんを示す以前の段階で行動学的変化を呈するか否かを明らかにすることを目的とし、集団型全自動行動・記憶学習測定システム (IntelliCage) を用いて解析を行った。

その結果、ADAM22ΔC5KI マウスは新規環境に対する探索行動において野生型マウスとの明確な差は認められなかったが、馴化後の基礎活動量の測定では、特に夜間の活動量が有意に高かった。また、飲水を報酬とする課題による行動柔軟性の評価では、基礎的な学習能力は保持していたものの、成績は野生型に比べて劣る傾向がみられ、行動柔軟性の低下が示唆された。

以上の結果から、ADAM22ΔC5KI マウスは致死的なてんかん表現型を呈する以前の段階においても認知機能の低下を示していることが明らかとなった。さらに、近年、てんかんおよび知的発達症の患者から同定されたLGI1およびADAM23のバリエーションに関する機能解析結果も加えた論文を Brain 誌に投稿しており、現在査読中である。

10. 新規アルツハイマー病モデルマウス表現型の行動薬理的及び神経生理学的解析 (課題番号 318)

歌 大介 (富山大学学術研究部薬学・和漢系応用薬理学教室)
知見聡美, 西島和俊 (生理学研究所)

アルツハイマー病 (AD) は、超高齢社会の進行とともに患者数が増加している。ADは認知機能障害が症状として現れる数十年も前からAD主病因であるアミロイド

β の蓄積が起こることが分かっているが、発症機序は未だ十分に解明されておらず、根本的なAD治療薬は存在しない。そこで、我々はADの発症機序の解明とAD治

療薬開発を目指し、我々は新規アルツハイマー病モデルマウスを作出し表現型の網羅的解析を行うこととした。

我々は、AD 主病因であるアミロイド β ($A\beta$) に注目し、 $A\beta$ の毒性発現に重要であるターン構造の探索と毒性 $A\beta$ の神経細胞やグリア細胞に対する影響について研究を行ってきた。これまでに、毒性 $A\beta$ を過剰発現する新規 AD モデルマウスを作出し、動物資源共同利用研究センター (行動・代謝分子解析センター) 山肩特別協力研究員・知見助教と共同で、新規 AD モデルマウスの表現型の網羅的に行動学的及び電気生理学的解析を行い、野生型に比べ有意に記憶・学習能力が低下していることが明らかにし、さらに、新規 AD モデルマウスは、従来の AD モデルマウスよりも若い週齢で記憶・学習能力の低下が見られることも分かった。また本年度の共同研究で

は、新規 AD モデルマウスを用いて、記憶・学習能力の低下がみられる前、見られ始めたとき、十分にみられるときの 3 段階で海馬スライス標本を用いて電気生理学的解析を行った。その結果、新規 AD モデルマウスでは健常マウスに比べ LTP が有意に低下していることも明らかとなった。また非常に興味深いことに、記憶・学習能力の低下がみられるより前に既に LTP の有意な低下がみられた。現在各時期においてミクログリアやアストロサイトの免疫組織化学的解析を行っており、記憶・学習能力の低下がみられる時期の海馬及び大脳皮質でのグリア活性化が見られることが分かった。現在、記憶・学習能力の低下がみられる前の解析を進めている。来年度は、脳波などの計測も行うことで脳活動全体の変化を解析する予定である。

11. 線条体障害からの再生過程における大脳基底核の直接路および間接路の機能 (課題番号 319)

梶山俊彦, 鈴木江津子 (東京慈恵会医科大学 医学部薬理学講座)

峯 裕 (独立行政法人国立病院機構 東京医療センター)

線条体 medium spiny neuron (MSN) は、D1 受容体を発現する直接路 MSN と、D2 受容体を発現する間接路 MSN に分類される。従来は直接路 MSN と間接路 MSN のどちらが線条体の抑制性シナプス伝達の起源となるのか不明であった。本研究では、いずれかの MSN に光感受性色素を発現する遺伝子改変マウスを用い、線条体障害からの回復過程における各 MSN の機能を探求することを目的とした。

パーキンソン病モデルマウスを作製し、ヒト由来 iPS 細胞の移植による回復過程における各 MSN のシナプス

伝達について検討した。6-OHDA を右半球黒質内に注入し、術後 4 週間の時点にてアンフェタミンによる左方向への異常回転数を測定した。規定の回転数を示したマウスをパーキンソン病モデルマウスとし、mCherry を発現するヒト由来 iPS 細胞を線条体内に移植した。移植から 2 週間ごとにアンフェタミン誘発回転行動の改善を観察した。その結果、ヒト由来 iPS 細胞の移植 16 週後から異常回転数の改善が見られた。移植マウス内における mCherry 陽性細胞の形態を観察したところ、神経細胞とみられる細胞は確認できなかった。

12. 神経麻痺性角膜症に対する TRPA1 を標的とした解析 (課題番号 320)

岡田由香 (和歌山県立医科大学 紀北分院 眼科)

神経麻痺性角膜症は、三叉神経第一枝領域が障害され角膜知覚が低下した症例で角膜上皮障害と角膜創傷治療遅延が惹起される疾患である。難治性であり研究的治療方法が提唱されるものの、一般には対症療法のみで、根

治的な治療法がない。本研究計画では病態解明と新規治療戦略の確立の目的で、三叉神経節や角膜に分布する感覚神経終末 (一部、角膜上皮にも) に存在し、知覚に関与する各種 Transient receptor potential (TRP) チャンネルシ

グナルの神経麻痺性角膜症の病態への関与を想定した研究計画をした。

神経麻痺性角膜症モデルマウスを三叉神経第1枝をバイポーラ電極で熱凝固することで成した。神経麻痺作成3ヶ月後に障害三叉神経に TRPA1 AAV またはコントロール AAV を注入した。

その1ヶ月後に直径2mmの角膜上皮欠損を作成し、上皮創傷治癒を比較した。神経麻痺性角膜症モデルは正常マウスと比べ角膜上皮創傷治癒は遅延するが、コントロール AAV を注入したものに比べ、TRPA1 AAV を注入

した方が、角膜上皮欠損の修復が改善した。またこの時角膜上皮の BrdU 陽性細胞が増加していた神経麻痺性角膜症モデルの障害三叉神経で TRPA1 を矯正発現することで角膜上皮細胞の増殖が増加し、上皮欠損の修復が改善されたと考える。

また同様に、神経麻痺作成3ヶ月後に障害三叉神経に TRPA1 AAV またはコントロール AAV を注入しその1ヶ月後に角膜を摘出し、real time RT-PCR を重ない、炎症系サイトカインや NGF などの増殖因子を検討したが、差はなかった

13. 脳室内薬物投与による新規パーキンソン病神経保護治療法の開発 (課題番号 321)

島津秀紀 (武庫川女子大学 薬学部)

後藤 恵 (立命館大学 総合科学技術研究機構)

パーキンソン病モデルマウスを用いた先行研究から白血病の分子標的治療薬イマチニブメシル酸塩を脳内(マウス線条体内)に直接注入する方法により、症状改善に加えてドパミン神経細胞の変性・脱落を予防できる可能性が示唆された。2021年度から2023年度までの一般共同研究採択課題においては、同薬剤をパーキンソン病モデルサル線条体内に微量注入することにより、霊長類での治療及び予防効果を確認する共同研究を行ない、現在もデータ収集と解析を継続中である。現在までの霊長類研究の経過を要約すると、2023年度初旬までに2頭のサルに両手の巧緻運動を要する行動課題の馴致を終え、運動機能評価システムの設置を完了し、注入実験を行った。1頭目のサルの片側線条体にイマチニブメシル酸塩水溶液を持続注入するとともに、ドパミン神経毒 MPTP の全身投与を開始した。MPTP は一定の間隔をあけて(0.2 mg/kgx2/week)筋注し、被験個体に緩徐にパーキンソン病症状を発現させるとともに、イマチニブ注入側でドパミン神経細胞が保護され、対側上肢の運動機能が温存されるかどうかについて、経時的な評価・検討を行った。結果は、一部我々の予想に反したものであり、片側イマチニブ注入による症状の左右差は明らかでなく、症状発

現の遅延効果は両側上下肢に同程度に認められた。このことから片側線条体内に持続注入された薬剤は、細胞間隙から脳脊髄空へと移行し、顕著な両側性の神経細胞保護効果が得られた可能性が示唆された。

従って2024年度からパーキンソン病モデルマウスの髄腔内投与を行い、片側側脳室へのイマチニブ注入によって両側性の神経保護効果が得られるかどうかの検証研究を提案した。2024年4月に武庫川女子大学に1名の大学院生が入学し、本研究に参加している。研究方法としては、全身麻酔下のマウスで定位脳手術を行い、無痛的に注入用カニューレを側脳室内に留置し、微量注入ポンプ(iPRECIO)を肩甲部皮下に埋め込む。イマチニブ溶液をポンプを用いて片側の側脳室に持続注入すると共に、対照実験として別個体の側脳室内に生理食塩水を同量注入する予定である。イマチニブの注入に先立って、大学院生の定位脳手術及び注入用カニューレ髄腔内設置の訓練を行い、適当数のマウスで予備実験を行った。2.5% FastGreen Dye の脳室内注入を行い、薬液の確実な髄腔内注入と脳脊髄腔全域の還流が行われたかについて、現在組織学的検討を進めている。

14. ドーパミン受容体及び NMDA 受容体改変マウスを用いた運動制御と記憶学習機能の解析 (課題番号 322)

笹岡俊邦, 福田七穂, 小田佳奈子, 齊藤奈英, 阿部 学, 崎村建司 (新潟大学脳研究所)
 知見聡美, 南部 篤 (自然科学研究機構 生理学研究所)

大脳基底核回路の「直接路」・「間接路」にはそれぞれ、D1 ドーパミン受容体(D1R)・D2 ドーパミン受容体(D2R)が発現し、D1R と D2R を介するシグナルはそれぞれ独立して、対立する役割を担うという概念は、長く支持されてきたが、現在見直されている。そこで、本研究は運動制御・学習記憶における D1R シグナル・D2R シグナルの理解のため、D1R・D2R 変異マウスを作製し、行動解析・電気生理学・分子生物学手法で解析し、研究成果をパーキンソン病症状の仕組みの理解、治療法開発に発展させることを目的とする。

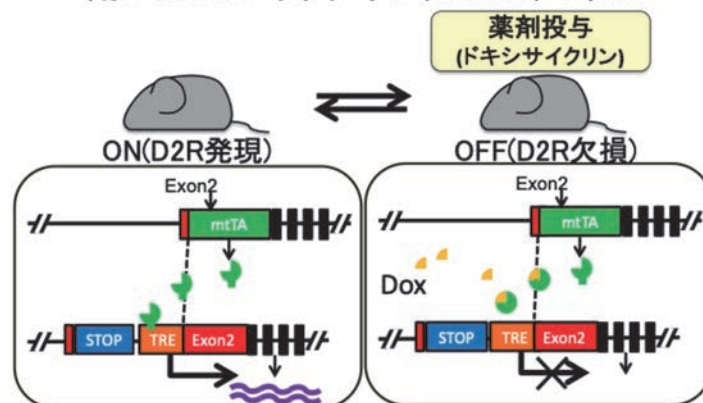
研究代表者と生理研の知見・南部らは、D1R 発現をテトラサイクリン発現システムで可逆的に制御可能な D1R ノックダウン(DIRKD)マウスを解析し、D1R シグナルは「直接路」の情報伝達及び運動発現に必須であり、大脳基底核出力部にて記録される「興奮-抑制-興奮」の3相性神経活動の「抑制」に重要であることを示した(Chicken et al. 2015)。また、記憶学習に関して、従来、D1R シグナルは主に報酬学習に重要であると考えられているが、忌避学習にも役割を持つことを発表した(Saito et al. 2020, Saito et al. 2022)。

そこで、D2R シグナルの役割の理解のため、D2R 発現の可逆的制御可能な D2RKD マウスの作製を DIRKD マウスと同様の方法で行い、D2R 発現制御の変更の試行錯誤の後に完成した(図参照)。しかし、D2RKD マウスは自然繁殖と胚操作によっても目的個体を得られる効率が低い。そこで、これまでに得られた個体で D2R 発現制御の動作確認と運動量変化を解析した。ドキシサイクリン(Dox)の投与後2週間で、D2R の発現は欠損し、ホームケージの自発運動量が大きく減少し、Dox 投与停止により、D2R 発現が回復し、運動量も Dox 投与前と同程度に回復した。生理研の知見・南部らは、DIRKD マウスの電気生理学的解析と同様に、D2RKD マウスの大脳基底核出力部の神経活動を記録している。今後も、DIRKD マウスと同様に、D2RKD マウスを解析し、運動制御及び学習記憶への D1R と D2R シグナルの役割を明らかにする。

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

テトラサイクリン発現制御システム(TET-OFF system)を用いたD2Rノックダウン(D2RKD)マウス



TET-OFFシステムを用いて、ドキシサイクリン(Dox)の投与により可逆的にD2Rを操作できるマウスを作製した。内在のD2R遺伝子の両アレルに変異を導入した。

15. 光・化学遺伝学を用いたチック症の病態解明 (課題番号 323)

橘 吉寿, 久野寛人 (神戸大学大学院医学研究科)
堤 友美 (大阪大学大学院歯学研究科)
南部 篤 (認知行動発達機構研究部門)
知見聡美 (多階層生理機能解析室)

チックとは、反復性の動作を示す運動チックと奇声・汚言を発する音声チックから成るが、その病態生理に関しては未だ明らかでない。本研究では、大脳基底核の線条体における異常興奮がチックの本態であるという仮説のもと、線条体への GABA 受容体拮抗薬局所注入により、マウスチックモデルを作製し、神経科学的手法を用いて、その病態生理を解き明かす。これまでに明らかにしてきた研究結果として、マウス線条体運動領域に、GABA 受容体拮抗薬である Bicuculline を少量注入することで、線条体における体部位局在に一致した一過性の筋収縮を示すチック症状を誘発することに成功した。また、チック症モデルマウスの全脳において、c-Fos タンパクの免疫染色を行うことで、症状発現時の活性化脳部位を検討した結果、一次運動野に加えて、扁桃体、帯状皮質、島皮質、

といった情動機能に関与する辺縁系脳領域の活性化を観察することができた。さらに、ウイルスを用いた解剖実験を行うことで、線条体運動領域から淡蒼球・黒質網様部を経た後、視床髄板内核を経由して、辺縁系脳領域に至ることが明らかになった。さらに、島皮質の神経活動、もしくは、視床髄板内核から島皮質の神経伝達を、化学遺伝学的手法により一時的に抑制すると、線条体 Bicuculline 注入マウスにおいて、チック症状の減弱を観察することに成功した。また、これらの化学遺伝学的手法によりチック症状の減弱が認められる際の一次運動野神経活動を 2 光子顕微鏡多細胞イメージングにより計測・解析したところ、同期発火の減弱を観察した。これらの実験結果は、今後チック症患者の新規治療法を探る上で大きな手がかりとなる。

16. モノアミン生合成遺伝子改変マウスを用いた振戦発症機構の解析 (課題番号 324)

一瀬 宏 (東京科学大学・生命理工学院)
知見聡美 (生理学研究所)

チロシン水酸化酵素 (TH) はドパミン生合成律速酵素である。パーキンソン病は脳内ドパミンの欠乏により発症することが知られているため、ドパミン欠乏マウスを用いて脳内ドパミン欠乏により引き起こされる生理機能の変化を調べることは有用である。しかし、TH 欠損マウスは胎生致死となり成獣でのドパミン機能を解析することができない。そこで、ドパミンニューロンで発現するドパミントランスポーター (DAT) 遺伝子の片側アレルを DNA 組換え酵素 Cre 遺伝子に置き換えることによりドパミンニューロン選択的に Cre を発現する Dat-Cre マウスと、Th 遺伝子内のイントロンに Cre 標的配列である loxP 配列を有する flox-Th マウスを交配して、ドパミンニューロンでのみ Th 遺伝子が破壊されているマウス (Dat-Th マウス) を作製し、運動機能の変化を解析した。

まず、ドパミンニューロンの投射先である線条体のドパミン量を測定したところ、この Dat-Th マウスではドパミンが野生型の約 5% にまで大きく低下していたが、ノルアドレナリン量やセロトニン量には変化がなく、モノアミン神経伝達物質の中でドパミンだけが選択的に低下しているマウスであることが確認できた。また、オープンフィールドテストで自発運動量を測定したところ、コントロールに比べて有意に低下していたが、全く動かないということではなく、コントロールの約半分くらいの運動量を示した。ロタロッドテストなどの運動機能試験でも、Dat-Th マウスはコントロールマウスより成績が悪く、運動機能に障害があると考えられた。しかし、脳内ドパミンの著しい低下にも関わらず振戦様の四肢の震えは観察されなかった。

パーキンソン病患者脳内ではドパミンだけでなくノルアドレナリンやセロトニンも低下していることが報告されており、振戦の発症にはドパミンの低下だけでなくノルアドレナリンやセロトニンの低下も関連している可能

性が考えられた。今後、このマウスにアドレナリン受容体やセロトニン受容体のアンタゴニストを投与することで、振戦様震えなどの表現系が現れないか解析していく予定である。

17. グリア細胞の異常が脳機能およびマウスの行動に与える影響についての解析 (課題番号 325)

竹林浩秀, 備前典久, 伊勢正崇, カモンラバット ソンパップ (新潟大学)
知見聡美, 山肩葉子, 南部 篤 (生理学研究所)

本研究提案は、グリア細胞に様々な異常をきたす遺伝子改変マウスを作製し、その神経症状を、組織学的解析、行動解析および電気生理学解析により明らかにするものである。

まず、成体マウスの成熟オリゴデンドロサイトにてにおいて、RNA ヘリカーゼの一つをコードする *Ddx20* 遺伝子の変異を導入する *Ddx20* コンディショナルノックアウト (cKO) マウスを作製し、その組織学的な解析と行動解析を行なった。さらに、炎症反応の開始と進行に

必須の役割を果たす NF- κ B シグナル経路の主要因子 p65 をコードする *RelA* 遺伝子をオリゴデンドロサイト系譜細胞特異的にノックアウトした *RelA* cKO マウスを作製し組織学的に解析した。本マウスを解析することにより、オリゴデンドロサイト分化における NF- κ B シグナルの関与について明らかにすることができる。これらのマウスについて、さらに詳細に行動実験および電気生理学的な実験を行う素地が整ったので、オリゴデンドロサイトの異常が、マウスの行動に与える影響を解析していく。

18. 哺乳類の生殖機能を制御する中枢メカニズム解明のための遺伝子改変ラットの作製とその解析 (課題番号 301)

上野山賀久, 井上直子 (名古屋大学大学院生命農学研究科)
西島和俊, 平林真澄 (生理学研究所)

本研究では、神経内分泌学研究に重要な実験動物モデルとして遺伝子改変ラットを作製し、生殖中枢キスペプチンニューロンやそれに関連するニューロンの機能解析を通じて、キスペプチンニューロンを中心とした哺乳類の生殖機能を制御する脳内メカニズムの解明を目指している。*Kiss1* 遺伝子にコードされるキスペプチンは性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 分泌を制御する神経ペプチドであり、卵胞発育と排卵という生殖のふたつの重要なイベントを制御する。これまでに、本研究で作出した遺伝子改変ラットを用いて、視床下部の弓状核に位置するキスペプチンニューロン群が卵胞発育を制御し、前腹側室周囲核に位置するキスペプチンニューロン群が排卵を制御することを明らかにしてきた。

本年度は、本研究で作製したキスペプチンニューロン

特異的に Cre 組換え酵素を発現する遺伝子改変ラット (*Kiss1-Cre* ラット) を用いて、前腹側室周囲核キスペプチンニューロンの神経活動を制御するプリン作動性シグナルの受容体を同定した。その成果を原著論文にまとめ、*J Reprod Dev* 誌に発表した (Hazim *et al.*, 2024)。

さらに、*Kiss1-Cre* ラットを用いて、弓状核キスペプチンニューロンにおけるエストロゲンによる *Kiss1* 発現制御の分子メカニズムを解析し、その成果を原著論文にまとめ、*J Reprod Dev* 誌に発表した (Takizawa *et al.*, 2024)。

さらに、2 群のキスペプチンニューロンの生理的役割を明らかにする目的で、エストロゲン受容体 α を標的とし、その遺伝子 (*Esr1*) の前後に loxP 配列を挿入した *Esr1-floxed* ラットの作製に進めた。エレクトロポレーションによりラット胚性幹 (ES) 細胞にターゲティング

ベクターを導入し、相同組換えを起こした ES 細胞 2 株を得た。同組換え ES 細胞を用いてキメララットを作製したが、精子形成不全となり、後代を得ることができな

かったため、ラット受精卵において、CRISPR/Cas9 法により *Esr1* の前後に loxP 配列を挿入する計画を進めている。

19. PSD-95 制御因子群によるシナプス制御機構の解明 (課題番号 302)

宮崎裕理, 横井紀彦, 深田優子, 深田正紀 (名古屋大学大学院医学系研究科)
三宝 誠, 西島和俊 (生理学研究所)

PSD-95 はシナプス後肥厚部 (PSD) に濃縮し, AMPA 型グルタミン酸受容体やシナプス接着因子 *neuroligin* など, 様々なシナプス膜蛋白質を PSD でアンカリングすることで, シナプス制御機構の中核的な役割を果たす。我々は PSD-95 が PSD に濃縮するためには, パルミトイル化脂質修飾が必要不可欠であることに着目し, PSD-95 のパルミトイル化酵素 ZDHHC 酵素群や脱パルミトイル化酵素 ABHD17 を見出してきた。我々はまた, PSD-95 に結合する蛋白質を探索することで, LGII-ADAM22 蛋白質複合体を見出した。近年, シナプス前部の神経伝達物質放出に関わる蛋白質とシナプス後部の受容体集積に関わる蛋白質が対面整列するシナプスナノカラム構造の形成が精緻なシナプス伝達の制御機構として注目を集めている。我々は LGII-ADAM22 複合体が PSD-95 のシナプスナノカラムへの局在を制御することを最近見出した。本

研究ではこれら蛋白質, およびそれらへの結合蛋白質のノックアウトマウスやアミノ酸変異ノックインマウス, エピトープタグを挿入したノックインマウスを作製する。また, これら PSD-95 制御蛋白質を機能欠損させる蛋白質のトランスジェニックマウスも作製する。これら遺伝子改変マウスの解析によって, PSD-95 のパルミトイル化や局在制御, それに伴うシナプス機能の制御機構の解明を目指す。2024 年度は Crispr/Cas9 によるゲノム編集法を用いて, 2 系統のノックアウトマウスと 3 系統のノックインマウスの作製を進め, うち 3 系統を樹立した。その他はファウンダーマウスの解析を進めている。また, 1 系統のトランスジェニックマウスも作製した。これら遺伝子改変マウスを用いて, マウス脳内での PSD-95 や関連蛋白質の発現量や局在, パルミトイル化修飾のレベルなどの解析を現在進めている。

20. 神経細胞の個性がつくる機能的回路形成メカニズム (課題番号 303)

八木 健, 金子涼輔, 樋口流音 (大阪大学・大学院生命機能研究科)
西島和俊 (自然科学研究機構・動物資源共同利用研究センター)

マウスで 58 種類の遺伝子からなる細胞接着分子クラスター型プロトカドヘリン (*Pcdh*) は個々の神経細胞で複数種類のアイソフォームを確率的に発現することで神経細胞の個性化に働くと考えられている。本研究では, *Pcdh* の多様性を遺伝子操作により改変した様々なマウスを作製, 解析することにより, 機能的神経回路の形成における神経細胞の個性化と神経回路形成における役割を明らかにすることを目的とする。

クラスター型プロトカドヘリンは α , β , γ クラスターから構成されているが, α , β クラスター欠損した γ クラスターのみマウスを作製したところ, 正常に成長すること

が明らかとなった。しかし, γ クラスターを 3 種類にしてしまったマウスでは誕生後すぐに死亡する。これらの結果は, γ クラスターに存在する *Stochastic* アイソフォームが生存に関わることを示唆している。よって本研究では, 何種類の *Stochastic* アイソフォームがマウスの生存に必要なのかを明らかにする目的で, 10 種類, 5 種類, 1 種類の γ クラスターとなる遺伝子改変マウス (SG10, SG5, SG1) を, γ クラスター (22 遺伝子) のみのマウスより CRISPR/Cas9 システムを用いて作製した。その結果, マウス生存に必要な *Stochastic* アイソフォーム数が 10 種類必要であることが明らかになった。

本研究での組換え動物の作製にあたり、実験動物の取り扱い等は生理学研究所および大阪大学の動物実験指針

に従い、安楽死法 (頸椎脱臼) や麻酔法 (イソフルラン吸入) を適切に用いて苦痛の軽減に努めている。

21. 選択的シナプス形成の制御メカニズム (課題番号 304)

金子涼輔 (奈良県立医科大学)

西島和俊 (生理学研究所)

ニューロンは適切な相手を選択してシナプス形成する。例えば、小脳プルキンエ細胞は1本のみの登上線維と結合するが、シナプス結合パートナーの選択メカニズムには不明な点が多い。

本研究では申請者らの知見「個々のニューロンごとに異なるクラスター型プロトカドヘリン (cPcdh) の発現パターン」 (Kaneko et al, J Biol Chem, 2006; Hirano, Kaneko et al, Front Mol Neurosci, 2012) を足がかりとして、選択的シナプス形成の制御メカニズムを解明する。

具体的には、マウス小脳の登上線維-プルキンエ細胞シナプスをモデルとし、仮説「同じcPcdhを発現するニューロン同士が結合する」を検証する。そのため、以下2課題を行う。[1] cPcdh 遺伝子改変マウスの作製: 58種類のcPcdhのうちS-type cPcdhに分類される53種類が選択的シナプス形成への関与が想定される。本研究では計3段階のゲノム編集法を用いて、このS-type cPcdhの遺伝子数を減少させる。その後、本マウスの登上線維-プルキンエ細胞シナプスの結合状態を調べる。[2] cPcdh 発現

パターンと選択的シナプス形成との関係解明: 個々のS-type cPcdhは小脳プルキンエ細胞において単一細胞レベルで確率論的に発現する。しかし、登上線維での発現様式は不明である。さらに、シナプス結合している登上線維-プルキンエ細胞でのcPcdh発現様式の解析はこれら神経の細胞体が2mm以上離れて存在するため解析困難である。そこで、単一cPcdh発現を蛍光タンパク質にて可視化できるマウスを作製し、これら困難を克服する。

今年度は以下の如く進展した。[1] cPcdh 遺伝子改変マウスの作製: 最終段階のゲノム編集を行い、53種類のS-type cPcdhを欠損するマウスが完成した。今後は本マウスのホモ欠損型を作製し、表現型を解析する。[2] cPcdh 発現パターンと選択的シナプス形成との関係解明: 前年度までに得られた、Pcdhb3発現細胞を赤色蛍光タンパク質にて標識可能なマウスの登上線維を観察した。登上線維の細胞体は赤色蛍光標識されていたが、残念ながら、軸索末端は標識されなかった。今後はCreを用いて蛍光強度の増強を目指す。

22. 心臓特異的遅延整流性カリウムチャネル発現マウスを用いた心臓代償機構の解析 (課題番号 305)

黒川洵子, 秋丸友紀乃, 鈴木悠真, 清水聡史, 児玉昌美, 坂本多穂

(静岡県立大学 薬学部 生体情報薬理学分野)

三宝 誠, 西島和俊 (生理学研究所 遺伝子改変動物作製室)

西村明幸, 西田基宏 (生理学研究所 循環器シグナル研究部門)

緩徐脱分極型遅延整流性カリウムチャネル (I_{Ks} チャネル) は、中動物以上のサイズの大きい哺乳類の心室筋活動電位の再分極相に寄与し、細胞内 Ca^{2+} の上昇により活性化する。本研究では、 I_{Ks} チャネルの心臓における病態生理学的な役割を調べるために、心臓特異的に発現した遺伝子改変マウスを作製して、敗血症による病的な細胞

内 Ca^{2+} 上昇に対する代償的応答を調べた。マウスは心筋に I_{Ks} チャネルを持たないので、マウス心臓特異的発現 α MHC プロモーターの下流に、心筋 I_{Ks} チャネルを構成するヒト KCNQ1 とヒト KCNE1 を連結した合成遺伝子をもつプラスミドを作成し実験に用いることとした。敗血症病態と関連するシグナル (Ca^{2+} 感受性・交感神経調節)

に重要な部位を欠落させた *KCNQ1* 変異を有するクローン2種および野生型の計3系統のマウスを先に作出し、実験結果に応じて、ダブルミュータントマウスも作る予定である。

2023年度は、2022年度に引き続き、変異クローンの線形化のための酵素処理を施したクローンを導入する実験を実施し、37匹の産仔を得て、ジェノタイピングを開始した。そして、別の1系統についても、プラスミドの線形化処理後に遺伝子導入実験を実施し、37匹の産仔を得て、ジェノタイピングを開始した。2024年度は、これら

のマウスの繁殖を実施した。

次に、糞便懸濁液 (CS) の腹腔内注射を用いて敗血症マウスモデルを構築し、野生型マウスにおける心電図および心エコー測定を実施した。しかし、得られた結果にはばらつきが見られた。2024年度には、テレメトリーシステムを用いて経時的測定を行った結果、心電図および深部体温の変化パターンが、一部の敗血症患者における症状経過と類似することを見いだした。今後は I_{Ks} チャネルの影響もテレメトリーで調べることにした。

23. Drp1 C644W 変異体マウスの作製 (課題番号 306)

加藤百合 (九州大学 大学院薬学研究院)

生体内でエネルギー産生を司るミトコンドリアは、分裂と融合を繰り返し、品質を維持している。ミトコンドリア品質の破綻は心疾患を始め様々な臓器での疾患につながる事が知られている。当研究室では、これまでにミトコンドリア分裂制御分子因子 *Drp1* のシステイン644番のレドックス修飾が心筋細胞でのミトコンドリア品質

に関わることを見いだしている。本共同研究を通じて作製された *Drp1 C644W* 変異体マウスを用いて、心臓恒常性における *Drp1* レドックス修飾の役割を生体レベルで明らかにする予定である。現在、目的のマウスは作出でき、順調に研究は進んでいる。

24. 脳の神経回路形成と神経疾患に関わる遺伝子の解析 (課題番号 307)

平山晃斉, 梅嶋宏樹, 富田江一 (徳島大学)

三宝 誠, 西島和俊 (生理学研究所)

本研究では高次クロマチン構造形成に関与し、脳の発生発達に関わることが知られている *CCCTC* 結合因子 (*CTCF*) およびその制御を受ける遺伝子の改変マウスを作製し、神経回路形成に及ぼす影響や神経疾患との関わりについて解析を進めている。

これまでに、*CTCF* を終脳領域の分化した神経細胞特異的に欠失させると樹状突起の発達異常が認められること、大脳皮質体性感覚野のパレル構造が形成されないことなどを明らかとした。また、小脳プルキンエ細胞で *CTCF* を欠失させたマウスの解析から、プルキンエ細胞樹状突起の分枝部位に扁平な小胞体が層状に集積した *Giant Lamellar Body (GLB)* が形成されること、*GLB* は徐々に巨大化していく一方で細胞核周辺の小胞体は減少していき、最終的にプルキンエ細胞が小脳から消失する

ことを明らかとした。しかし、*CTCF* が欠損したプルキンエ細胞で神経変性が進行する機序は明らかでない。

中枢神経系でみられる神経変性の中には、ミクログリアの活性化が認められる場合がある。本年度は、小脳プルキンエ細胞特異的 *CTCF* 欠失マウスにおけるミクログリアの活性化について解析を進めた。神経変性の進行段階を追って解析をおこなったところ、プルキンエ細胞が小脳から消失する時期よりも早い段階からミクログリアの活性化が起きている可能性を示唆する結果が得られ、現在、詳細な解析を進めている。

また、本研究では一次視覚野両眼視回路の形成に重要な遺伝子の解析を進めている。これまでにネコの一次視覚野両眼視回路において同側眼からの入力を受ける眼優位カラムにおいて特異的に発現する遺伝子を見出してい

る。本研究では、マウスを用いて同定した遺伝子が両眼視回路の形成および維持に関与する可能性の検証をおこなう。本年度は、目的の遺伝子を CRISPR/Cas9 によるゲ

ノム編集により欠損させたマウス胚の作製を進めた。作製した胚は徳島大学へ輸送し、系統確立後に解析を進める予定である。

25. 臓器特異的インスリン様成長因子受容体欠損を有した遺伝子改変げっ歯類の作製 (課題番号 308)

西村俊哉 (大阪大学 ヒューマン・メタバース疾患研究拠点)

本計画研究では、特定臓器における成長因子受容体欠損が同様の現象を誘導するかを明らかにするために、Sal1 遺伝子下流とインスリン様成長因子受容体 (Igf1r) 遺伝子にそれぞれ CRE 配列と loxp 配列が導入された遺伝子改変ラットの作製を目的として、研究を進めた。本遺伝子改変ラットが作製できれば、Osr1 を発現する中間中胚葉由来組織すべて (生殖腺、副生殖器、腎臓-尿管膀胱など) に Igf1r 欠損を誘導することが可能となる。

① Sal1 遺伝子への CRE 配列の導入

中間中胚葉発生に関連する Sal1 遺伝子の下流に CRE 配列を導入するために、CRE 導入アデノウイルス関連ベクター (AAV) プラスミドを Gibson 法にて作製し、さらに本プラスミドから AAV ベクターを作製した。次に、エレクトロポレーション法にて標的遺伝子に対する Cas9/gRNA Ribonucleoproteins (RNPs) をラット胚に導入し、本胚を作製した AAV ベクターと培養し、目的遺伝子の導入を試みた。しかしながら、目的遺伝子の導入が

確認できなかった。本原因としていくつか考えられるが、今後、AAV ベクターを用いた導入が難しいようであれば、生殖系列への寄与が確認されているラット ES 細胞に遺伝子導入を行い、本 ES 細胞を用いた遺伝子改変ラットの作製も試みる。

② Igf1r 遺伝子への loxp 配列の導入

マウスで既に報告されている類似配列に loxp 配列を導入したところ、ラットにおいては胎生致死を誘導することが確認されたところから、現在、ラットにおいても Igf1r 遺伝子の発現等に影響を及ぼさない塩基配列を確認中である。本配列が確認されれば、CRE 配列の導入と同様の手法、あるいは ssODN を用いた手法にて loxp 配列の Igf1r 配列への導入を試みる。

本年度はラットの実験に焦点を当てたが、今後、AAV ベクターとは異なる手法を検討しつつ、ラットのみではなくマウスも用いることで、臓器特異的な Igf1r 欠損を有した遺伝子改変動物の作製を行う予定である。

26. 生体内の単細胞標識を可能とする動物モデルの作製 (課題番号 309)

辻 貴宏 (国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学・大学院医学系研究科)

本研究では、生体内において特定の細胞を単一細胞レベルで光学的に標識し、そのままトランスクリプトーム解析に供することが可能な新規マウスモデル「Cx3cr1-PSmOrange2 マウス」を作製した。本モデルは、ミクログリアや単球・マクロファージ系列細胞に発現する Cx3cr1 遺伝子座の Exon1 を、光変換可能な蛍光タンパク質 PSmOrange2 に置換することで作製され、顕微鏡下で蛍光観察可能な Cx3cr1 陽性細胞を、2光子レーザーによって選択的に光変換 (橙→近赤外) できる点に大きな特徴がある。

このマウスを用いることで、脳内に播種された腫瘍細胞 (Disseminated tumor cells: DTC) に隣接するミクログリアのみを生体内で特異的に標識し、ホログラフィック二光子刺激を用いた光変換後、蛍光活性化セルソーター (FACS) で選別・分取し、シングルセルレベルで RNA-seq 解析を行うことができた。この一連の手法は空間的に同定された細胞を照射により標識しオミクス解析に供するというその性質から、「Opto-omics」と名付けられた。

本研究では、このモデルを用いて脳内 DTC の周囲に集

積したミクログリアのトランスクリプトームを解析し、抗原提示, MHC クラス I 遺伝子, 炎症関連経路が活性化された特異な転写プロファイルを明らかにした。さらに, このデータを用いて, scRNA-seq データベース上のクラスターと対応づけることで, in vivo で観察された機能的細胞の分子同定を可能にした。

この成果により, 生体内の空間情報と単細胞レベルの遺伝子発現情報を直接統合できる解析基盤が確立された。Cx3cr1-PSmOrange2 マウスは, がん研究や神経炎症研究において, 空間文脈に基づく高精度な細胞機能解析を可能とする強力なモデル動物であり, 現在, その成果は国際学術誌に投稿中である。

27. 多能性幹細胞の未分化状態もしくはエピゲノムの安定性を可視化できる遺伝子可変ラットの作製 (課題番号 310)

小林俊寛, 岩月研祐 (東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生発生学分野)
及川真実 (東京薬科大学 生命科学部 再生医科学研究室)

多能性幹細胞は無限の増殖能とあらゆる細胞に分化できる多分化能を兼ね備えた細胞で, 遺伝子改変動物作製および, 発生・再生研究のツールとして使われている。本計画共同研究では, 多能性幹細胞の未分化状態およびエピゲノムの安定性を培養中に可視化・定量するため, *Dazl* と *Snrpn* という遺伝子に着目し, それぞれの遺伝子座に蛍光遺伝子をノックインした新規レポーターラットを作製・解析した。特に本年度は幹細胞と個体, 特に交配して得られた胚および胎児でレポーター発現の動態を明らかにした。また未分化な幹細胞を評価するため, 未分化細胞を欠損する *Mga* ノックアウトラットを新たに作製した。

まず未分化細胞および始原生殖細胞で発現が認められる *Dazl* では, 前年度までにその遺伝子座に緑色蛍光遺伝子である *Venus* を挿入したノックインラットを作製・系統化した。胎児期, 新生児期および成体における *Venus* の発現パターンの解析を行ったところ, 胎児期および産後の比較的未分化な生殖細胞に発現が認められ, また新たにそれから樹立した精子幹細胞株でも発現が確認できた。一方で, 多能性幹細胞ではマウスでの報告と異なり発現が認められなかった。

もう一方の遺伝子である *Snrpn* はエピゲノム, 特にゲノムインプリンティングの安定性を評価するために用いる。前年度までに作製・系統化した *Snrpn* 遺伝子座に赤色蛍光遺伝子である *mScarlet* を挿入したレポーターラットと, 前に作製した着床前の多能性細胞あるいは生殖細胞で発現が見られる *Prdm14-H2BVenus* ラットを交配し, 着床後胚からエピプラスト幹細胞を樹立した。そのエピプラスト幹細胞を起点として, より未分化な状態への初期化を行ったところ, *Prdm14-H2BVenus* の発現に次いで, *Snrpn-mScarlet* が徐々に発現することが明らかになり, 初期化段階で高頻度なインプリンティングの消去が起こることが判った。

さらに本年度はこれらに加え, 未分化細胞を欠損する *Mga* ノックアウトラットの作製に成功し, 上記で初期化した多能性幹細胞のインプリンティング消去が個体発生能に及ぼす影響を評価できると期待される。

以上のことから 2 種類の新規レポーターラットを開発しそれらの発現解析を行った。加えて新たなラット系統の作製に成功した。本研究で開発した遺伝子改変ラットは多能性幹細胞の質を評価する上で有用であると期待される。

28. RNA 顆粒の動的性質と学習・記憶との関連の解析 (課題番号 311)

椎名伸之 (基礎生物学研究所)

神経細胞内の RNA 顆粒は, mRNA の樹状突起への輸送および局所翻訳を担い, 学習・記憶に不可欠な役割を果たしている。本研究では, RNA 顆粒に局在する翻訳開始因

子 eIF3a の神経活動依存的な動態変化と学習・記憶との関連を, マウス個体レベルで解析することを目的とした。

液-液相分離による流動性制御は, タンパク質の天然変

性領域 (intrinsically disordered region, IDR) により調節される。そこで本研究では、脊椎動物に特異的な eIF3a の C 末端に存在する長い IDR (vertebrate IDR, vIDR) に着目し、その機能を明らかにするため、vIDR 全体を欠損させた eIF3aΔvIDR マウスと、内部の繰り返し配列 (RP) 領域のみを欠損させた eIF3aΔRP マウスの 2 系統を CRISPR/Cas9 法により作製した。

今年度は eIF3aΔRP マウス系統の確立を進め、F₀ キメラから F₁ ヘテロ個体を得て交配を行い、ΔRP ホモ個体の取得に成功した。ただし、ホモ個体の出生頻度はメンデル比を有意に下回っており、RP 領域の欠損が胚発生や生

存率に影響を及ぼす可能性が示唆された。

さらに、マウス脳由来の培養神経細胞に eIF3aΔRP-GFP を発現させ、RNA 顆粒における流動性を FRAP 法で解析した。その結果、eIF3aΔRP は定常状態で野生型よりも顆粒内流動性が高く、神経活動による流動性の上昇が顕著に見られなかった。これは、RP 領域が顆粒内における局所翻訳などの機能に関与している可能性を示唆する。

今後は、得られた ΔRP ホモマウス脳からの初代培養神経細胞を用いて、RNA 顆粒における局所翻訳やシナプス可塑性への影響を解析するとともに、マウス個体を用いた学習・記憶行動の評価を進める予定である。

29. 異種動物体内で作出した臓器の性状解析 (課題番号 312)

山口智之, 及川真実 (東京薬科大学 生命科学部 生命医科学科 再生医科学研究室)

平林真澄 (生理学研究所)

異種間胚盤胞補完法は多能性幹細胞から臓器を作出する方法であり、この方法でラット体内に作出されたマウス膵臓はラットサイズであり、耐糖能もラットと同レベルであった。これは、発生環境が臓器の機能とサイズを決定していることを示唆しているが、その詳細なメカニズムは分かっていない。本研究では、異種動物発生環境でどのように臓器の機能とサイズが規定されているかを解明することを目的とした。

マウスラット異種間キメラは免疫の異常により自己免疫疾患様の症状を示し、ラット体内に作製したマウス膵臓もラットの CTL によって傷害を受ける。そこで、膵臓欠損および免疫不全をあわせもつホストラットを作製するために、Pdx1 ホモ変異ラット胚由来の ES 細胞の Foxn1 に変異を導入し、Pdx1, Foxn1 ダブルホモ変異 ES 細胞を樹

立した。この ES 細胞を生殖細胞を欠損する Prdm14 ノックアウトラットの胚盤胞に注入し、効率的な germ-line transmission が起こると想定し、キメラを作成した。その結果、性周期が回帰していることが確認できたので配偶子ができていることが示唆された。このキメララットと野生型ラットを交配したところ、Pdx1ko の genotype をもつ産仔が得られた。そのため、ダブルノックアウト ES 細胞由来の卵細胞の形成を確認することができた。今後、昨年度凍結保存したダブルノックアウト ES 細胞由来の円形精子細胞とこのキメララット由来の卵細胞を顕微授精し、Pdx1^{-/-}, Foxn1^{-/-}ダブルノックアウト胚を作製する予定である。2025 年度はこの胚を使用して、生後もマウスの組織を免疫拒絶しない宿主ラットの体内にマウスまたはラットの膵臓を作製し、その性状を解析する。

30. ゲートウェイ反射による組織特異的炎症誘導機構の解析に向けた ATP 合成酵素レポーターマウスの作製 (課題番号 313)

村上正晃 (北海道大学 遺伝子病制御研究所)

西島和俊 (生理学研究所)

ゲートウェイ (G) 反射は神経免疫連関の新たなコンセプトである。ATP は G 反射において重要な因子の一つであり、非免疫細胞に作用して NF-κB の過剰活性化から炎

症を誘導するとともに、炎症に付随して局所産生される ATP が特定の神経回路を活性化する。本研究では、特定の神経で ATP 合成酵素遺伝子プロモーター活性に依存

して、レポーター遺伝子を発現するマウスを作製する。遠隔炎症 G 反射モデルでは、片側足関節の炎症に伴い増加した細胞外 ATP が感覚神経-脊髄介在神経回路を活性化し、刺激が反対側感覚神経に伝導し、それに伴い反対側足関節滑膜に分布する感覚神経突起において ATP 合成酵素サブユニット C の発現が増加する。ATP 合成酵素サブユニット C には、アイソフォーム ATP5g1, ATP5g2, ATP5g3 が存在することが報告されている。遠隔炎症 G

反射を誘導したマウスの足関節滑膜において優位に働くアイソフォームを決定するために、野生型マウスの左足関節に ATP を接種し、反対側第 5 腰椎後根神経節より RNA を抽出し、ATP5g1, ATP5g2, ATP5g3 遺伝子発現を定量 RT-PCR により解析した。今後はこれにより決定されたアイソフォームのプロモーター領域を用いて、同プロモーター活性依存的にレポーター遺伝子を発現するマウスを作製する。

31. マウスを用いた器官発生および再生エンハンサーの解析 (課題番号 314)

鈴木賢一 (基礎生物学研究所)

研究目的: 両生類は高度な再生能力を有しており、その再生中の組織や器官では形態形成プログラムが再活性化される。その知見は再生医学にも革新をもたらす重要な研究テーマである。申請者は、器官再生時に発生とは異なった形態形成遺伝子の発現制御に関する複数のデータを得ており、器官再生研究は新しい展開を迎えている。本研究ではマウスを用いて、これら発生再生に関与する脊椎動物の四肢エンハンサー解析を行うことを目的としている。

研究計画: ゲノム編集技術により、器官再生時に機能する形態形成遺伝子群の cis エlement 候補をマウスに外挿し、器官発生や再生における機能を in vivo で精査する。そのためにノックインやノックアウトマウスの作製が必要不可欠であり、本計画共同研究課題の申請を行った。

研究成果: 本年度は研究予算上の問題で研究計画を遂行できなかったが、予算の目処が付き次第、研究を再開したいと考えている。

32. CRISPR/Cas9 system による受容体特異的 Cre ノックインマウスの作製と in vivo イメージングによる虚血再灌流障害機構の解明 (課題番号 315)

城 愛理 (順天堂大学)

申請者は脳虚血再灌流障害における血管細胞応答の時空間ダイナミクスを解明するため、ペリサイト特異的にカルシウムセンサーの発現が誘導されるマウスを作製することを目的とした。

1) 細胞特異的 GCaMP 発現マウスの樹立とカルシウム応答性の確認

2021 年度に、CRISPR/Cas9 システムによりペリサイト特異的に Cre を恒常的に発現するノックインマウスを複数ライン作製した。2022 年度は、このうち 2 ラインのマウスを CAG-loxP-stop-loxP-GCaMP-F2A-mCherry 配列を持つマウス (RIKEN BRC より入手) と交配させ、ペリサイトに GCaMP が発現することを免疫染色で確認した。更にこのマウスからペリサイトを単離培養し、GCaMP のカルシウム応答性を ex vivo で確認した。動脈・細動脈の

平滑筋細胞も GCaMP を発現していたことから、2023 年は血管平滑筋細胞とペリサイトを別々に単離し、培養を介さずに ex vivo Ca imaging を行った。各血管レベルの血管壁細胞の単離イメージングにより Ca 応答性を解析した結果、いずれの血管壁細胞でも Ca 応答が見られることを明らかにした (Jo-Watanabe A, *Nat Commun.* 2024)。

2) 虚血再灌流時のカルシウムイメージング

2021 年度は、野生型マウスを用いてイメージング部位の検討を行った。2022 年度は、1) で得られたマウスを用いて定常状態での in vivo カルシウムイメージングを行い、観察に十分な蛍光量が得られること、観察時間内に一部の細胞の輝度変化を確認した。2023 年度は、このマウスを用いて虚血再灌流モデルにおける in vivo イメージングを行い、Ca 変動を確認した。イメージング担当の

共同研究者の異動に伴って、新たな場所で虚血再灌流およびイメージングの系を立ち上げる必要が生じ、2024年度はペリサイトで GCaMP を発現するマウスで脳虚血再灌流次の *in vivo* イメージングの条件検討を行ったが、まだイメージングシステムが立ち上がっておらず、今後複

数回の条件検討が必要である。

In vivo imaging システムの立ち上げに時間がかかっているため、2024年度末より、脳血管壁細胞において受容体の局在を可視化することを目的として、GPR30のC末端に HA タグを付加したマウスの作成に着手した。

【 生体機能イメージング
共同利用実験報告 】

生体機能イメージング共同利用実験報告

〔 目 次 〕

1. マカクザルの構造画像撮影 (課題番号 631)	223
2. 拡張現実技術における効果的な情報伝達にかかわる神経基盤の解明 (課題番号 608)	223
3. グレアおよびブラックホール錯視の神経基盤 (課題番号 610)	224
4. 自己運動関連脳領域の応答特性に関する研究 (課題番号 611)	224
5. 施設間共同研究による MRI 脳構造計測・解析の定量性の評価 (課題番号 617)	225
6. 脳下垂体の構造・機能活動と他の脳機能部位の構造・機能特性との関連性についての検討 (課題番号 601) ..	225
7. 7T-MRI 対応 non-pTx 頭部 RF コイルシステムの開発 (課題番号 602)	226
8. 高磁場 MRI による認知機能に関連する脳機能マーカーの探索 (課題番号 603)	227
9. ブタ脳の発達生理学の研究 (課題番号 604)	227
10. 超高磁場機能的磁気共鳴画像法を用いたヒト感覚・運動機能の高分解能計測 (課題番号 605)	228
11. 疲労を乗り越え運動パフォーマンスを向上させる神経機構の解明 (課題番号 606)	228
12. DREADD-fMRI によるマカクサル神経ネットワークの可視化 (課題番号 607)	229
13. 共同行為の神経基盤：三名同時脳活動計測によるアプローチ (課題番号 609)	229
14. 英語冠詞習得からみる第二言語習得のメカニズム (課題番号 612)	230
15. 立毛反応とその意図的な生成に関連する神経基盤の解明 (課題番号 613)	230
16. Realizing Human Brain Stimulation of Deep Regions Based on Novel Personalized Electrical Computational Modelling (課題番号 614)	231
17. 運動イメージ能力を規定する神経メカニズムの解明 (課題番号 615)	232
18. 運動記憶形成における社会的促進の神経基盤 (課題番号 616)	232
19. 大脳言語野皮質の層特異的活動の計測 (課題番号 618)	233
20. MRI のデジタルツインシステムの構築 (課題番号 619)	233
21. 喚情的言語における脳内メカニズムの解明 (課題番号 620)	234
22. 計算負荷による唾液アミラーゼ変動と脳機能結合および内側前頭前野の神経アミノ酸分布の関係 (課題番号 621)	234
23. 視覚認知に関わる眼球運動制御の全脳メカニズムの解明 (課題番号 622)	235
24. 大規模計算による個々人の脳最適刺激モデルの開発 (課題番号 623)	236
25. Development of Vendor Agnostic Pulse Sequences for UHF Applications on the PulSeq Environment (課題番号 624)	236
26. fMRI と機械学習を用いた、物理学における美しさを感じる脳活動の解析 (課題番号 625)	237
27. 運動による骨格筋代謝物質の動態とメカニズムの解明 (課題番号 626)	238
28. 運動制御におけるヒト大脳皮質層別の情報処理機構の解明 (課題番号 627)	239
29. 触覚による対象質感形成の脳内情報処理メカニズムの解明 (課題番号 628)	239
30. 意欲と運動を繋ぐ神経機構の解明 (課題番号 629)	240
31. Study on a 4-channel microstrip RF coil integrated PET insert with a 7T clinical MRI system (課題番号 630)	240
32. 呼吸活動が及ぼす記憶符号化関連の脳活動の解明 (課題番号 632)	243
33. 社会脳形成におけるアロスタシスフレームワークの横断的検討：社会脳の機能・構造とアロスタシス反応の関連 (課題番号 633)	244

34. 7テスラ MRI によるヒト睡眠中の脳代謝物質と脳波の同時計測基盤技術の開発 (課題番号 634)244

35. 経皮的耳介迷走神経刺激による孤束核, 青斑核及び大脳皮質の賦活の検討 (課題番号 635)245

36. ホウ素中性子補足療法 (BNCT) 用のボロン製剤である 5F- α Me-3BPA に対する 19F-MRI を用いた可視化
および定量化について (課題番号 638)245

37. 食事形態の違いが神経機構に及ぼす効果 (課題番号 639)246

1. マカクザルの構造画像撮影 (課題番号 631)

鯉田孝和 (豊橋技術科学大学 次世代半導体・センサ科学研究所)

磯田昌岐, 二宮太平 (生理学研究所 認知行動発達機構)

マカクザルから神経活動を記録するにあたって、微小電極を目的の脳部位に導くためには個体ごとの脳構造を知る必要がある。サルは個体差があるため、個体ごとに脳の三次元構造を MRI により取得することが望ましい。提案代表者の研究機関ではマカクザルを用いた慢性電気生理実験が可能であるものの、MRI が配備されていない。そこでサル MRI が撮影可能な生理研イメージング機器を共同利用することとした。

生理学研究所のイメージング機器 (7T MRI) を用いて、2024 年 3 月 27 日に 5 時間の機器専有で、マカクザル 2 頭の脳構造画像を取得した。サルはナショナルバイオリソースから提供を受けたもので、豊橋技術科学大学において飼育馴化されている。動物実験は豊橋技術科学大学動物実験規程に基づき、動物実験計画の承認をうけて実施された。生理学研究所においては自然科学研究機構動物実験規程に基づき動物実験計画の承認をうけて実施された。

動物は専門業者によって輸送され、外部利用者用の処置室にて導入麻酔ののち、イソフルラン吸入(1-3%)によって麻酔を維持した。代表者はサルへの吸入麻酔の経験が浅く、戸松特任准教授の気管挿管等の処置により安定計測が可能となった。麻酔中は動物の心拍数、動脈血酸素飽和度をモニターした。郷田助教らの提案により、各個体ごと約 40 分かけて T1, T2 強調画像を収集し解析を行った。撮影後サルを処置室に戻すと同時に麻酔から復帰させ、復路の運搬を終えた。

撮影結果は良好であり、ターゲットとなる視床の神経核、大脳皮質領域等を同定するための構造が十分に目視確認できた。画像データのモダンな解析ソフトの提案および使用法についても丁寧なサポートがあった。本共同利用により、個体ごとの脳構造に基づいた精密な神経活動の記録が実現し、今後の研究において重要な基盤となると期待される。

2. 拡張現実技術における効果的な情報伝達にかかわる神経基盤の解明

(課題番号 608)

上田彩子 (学校法人 日本女子大学)

下田真吾 (国立大学法人 名古屋大学)

北城圭一, 上原一将 (生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門)

拡張現実技術 (Augmented Reality: AR) は、現実環境に感覚情報を付加・削除・強調・減衰することで、人間の知覚体験を拡張する技術である。エンターテインメントやサービス業界に加え、近年では医療現場、特に遠隔診療といった情報伝達手段への応用も期待されている。COVID-19 パンデミック以降、Zoom などのオンラインシステムを用いた遠隔コミュニケーションは広く普及した。視覚、聴覚という主要なモダリティが活性化されているにも関わらず、対面に比べて満足感が劣ると感じる声は少なくない。その一因として、環境共有値に代表される、無意識のうちに共有される情報の不足が指摘されている。

こうした課題に対し、AR 技術の進歩は、人工的に調整された感覚情報を介して没入感や臨場感を高め、感覚情報を拡張・補完することで、遠隔コミュニケーションにおいて対面に匹敵する、あるいはそれを超える体験を生み出せる可能性が見込まれている。しかし、こうした感覚情報の調整手法は、依然として開発者やアーティストによる経験則に依存しており、理論化・体系化は十分に進んでいない。このため、AR をさらに効果的に活用するためには、感覚情報調整と主観的体験変化の関係を科学的に解明し、理論的基盤を整備することが急務と言える。

以上を踏まえ、本研究では、AR 技術による情報伝達拡

張が主観的体験に及ぼす効果と、その神経基盤の解明を目指した。具体的には、ARがもたらす知覚変容を捉えるために、対象とする感覚モダリティとして視覚に着目し、特に視覚拡張表現が豊富に含まれる二次元視覚芸術である“漫画”を実験刺激として採用し、神経基盤の解明を目指した。

2023年度までの取り組みでは、漫画における典型的な視覚拡張表現が、観察者の主観的体験（没入感、臨場感、感情移入といった要素）にどのような影響を与えるかを、心理行動実験により予備的に検討した。この予備実験に

より、視覚拡張表現の種類によって主観的体験が異なる可能性が示唆された。

2024年度は、この予備実験の結果を精査し、fMRI実験で使用する刺激群の選定作業を進めた。同時に、fMRI測定における実験デザインについても議論を行い、プロトコルの検討を進めた。実験プログラムの整備などfMRI実験の実施に向けて具体的な準備を進める一方で、スケジュール上の制約および実験運営に必要な人員確保の困難に直面し、2024年度中の生理学研究所における生体機能イメージング共同利用実験の実施を断念した。

3. グレアおよびブラックホール錯視の神経基盤（課題番号 610）

南 哲人（豊橋技術科学大学 情報・知能工学系）

北城圭一（生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門）

上原一将（生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門／豊橋技術科学大学 情報・知能工学系）

本研究では、発光知覚が物理的な明るさの増強とは異なるメカニズムにより生じるとの仮説を立てて、グレア錯視およびブラックホール錯視に対する脳活動のfMRIによる計測を試みた。具体的には、3テスラMRI装置を用いたfMRI計測と眼球運動計測を組み合わせ、発光知覚の主観評価を支える神経基盤を調べることを目指した。

本年度は、生理研と豊橋技術科学大学とで協議を重ねながら、fMRI実験デザインの詳細な検討を行った。特に、錯視刺激の提示において実験目的上重要となる輝度の精密な制御とその安定性を担保するため、刺激の提示方法、加えて、輝度計を用いた刺激画面全体での空間分布の計測、輝度の分布にゆらぎがある場合のキャリブレーション方法について詳細な検討を進めた。輝度の空間分布、

その確認のためキャリブレーションや輝度計測は必須となるが、それに必要な輝度計のMRI環境への持ち込みに関して、安全面の観点から難しいことがわかり、計画された刺激提示を精度高く実施することがfMRI計測の環境下では現状では困難であることがわかった。この問題に対処するため、さらにプロジェクターの代替として新たな機材の購入・持ち込み等、実施に向けた複数の代替案の検討を重ねた。しかし、いずれもコスト面や、実現可能性、安全面の複数の観点から総合的に評価した結果、现阶段では代替案を実施することは最終的には困難であると判断した。今後は本研究の遂行に向けて研究計画を再検討し、より実現可能性の高い輝度制御、計測手法による研究実施可能性を包括的に検討していく方針である。

4. 自己運動関連脳領域の応答特性に関する研究（課題番号 611）

蘆田 宏（京都大学大学院文学研究科）

羅 俊翔, 横井 功, 竹村浩昌（自然科学研究機構 生理学研究所）

本研究は、大脳自己運動関連領域の視覚速度応答特性を調べることを目的としている。2023年度に続いて、本年度は心理物理学実験およびMRI実験研究を進めた。

自己身体の運動の把握には前庭器官を始め複数の感覚が利用されるが、ヒトを含む霊長類においては特に視覚

の影響が大きく、身体運動を模した視覚運動刺激（オプティックフロー）により強い自己運動感覚が誘発される（ベクションと称する）。過去の研究により、低次視覚野を含む後頭部からVIP野、CSv野等の頭頂部、およびPIC野等を含む側頭部に拡がる視覚運動情報処理の大脳

皮質ネットワークが明らかになってきたが、各部位の機能は解明されていない。

本研究では、当初、7T fMRI を用いて後頭から頭頂に至る視覚運動関連部位の視覚速度応答特性を調べることで、視覚運動ネットワークの機能と自己運動情報処理のメカニズムを解明することを目指したが、7T スキャナでは自己運動感覚生起のために重要な広視野の視覚刺激呈示が、ヘッドコイル内部のスペースの制限などの関係で困難であった。これまで拡大レンズの使用などをテストしてきたが、効果が十分とはいえないことが予備実験により明らかになった。このため、今後は新たに導入された新型の3T スキャナ (Siemens Cima.X) への移行を進める予定である。

fMRI 実験と並行して、fMRI 実験で用いるものと同様

のオブティックフロー視覚刺激に対する速度弁別特性を調べるための心理物理実験を実施した。運動の離散的呈示によるアーチファクトを極小化できる超高速フレームレートの呈示装置を用いて、従来の研究より広範囲の速度域における弁別特性を調べた結果、中速度域のみにおいて拡大運動より縮小運動の弁別感度が高いことが明らかとなった。この結果については日本視覚学会 2025 年冬季大会 (2025 年 1 月) にて報告した。また速度条件によっては主観的等価点においても拡大運動・縮小運動の間で統計的に有意な差が認められたが、この点はさらに実験・理論の両面の検討を要する。

なお本課題は 2025 年度の継続が認められており、引き続き研究を進めている。Cima.X 機を用いた fMRI 研究の本実験を進め、論文発表を目指している。

5. 施設間共同研究による MRI 脳構造計測・解析の定量性の評価 (課題番号 617)

田熊大輝, 横井 功, 宮田季和, Garikoitz-Lerma-Usabiaga, 竹村浩昌 (生理学研究所)
金城卓司, 土田修平, 松田哲也 (玉川大学)

本研究計画は、同一の実験参加者を対象に複数施設の MRI 装置を用いた脳構造計測を行い、その定量性及び一貫性を評価することを目的としている。今年度は、昨年度計測を行った生理学研究所の 2 台の 3 テスラ MRI 装置 (Siemens Verio) 及び玉川大学脳研究所の 3 テスラ MRI 装置 (PrismaFit) のデータを用いて、拡散強調 MRI の解析パイプライン (RTP2; Lerma-Usabiaga et al., 2023) で解析を実施し、白質線維束から得られる脳構造指標の定量性と施設間の一貫性について包括的な評価を行った。そ

の結果、同一装置および同一機種においては白質線維束単位での解析結果の再現性が高く、異なる機種の装置では系統的な誤差が見られるという結果が出た。このような結果について、正規化などの手段を用いた簡易的な手法によりどの程度誤差を小さくすることができるのかを評価した。これら結果を、2025 年 3 月に実施された第 27 回日本ヒト脳マッピング学会で発表した (Taguma et al. Tractometry dataset for evaluating intra-scanner, inter-scanner, and inter-site reproducibility. JHBM27, 2025)。

6. 脳下垂体の構造・機能活動と他の脳機能部位の構造・機能特性との関連性についての検討 (課題番号 601)

成 烈完 (東北福祉大学 感性福祉研究所)
福永雅喜 (自然科学研究機構 生理学研究所)

脳下垂体の体積・形状など構造及び機能と他の脳機能部位との相関を調べることで、内分泌系の脳機能への影響を調べ、脳下垂体のイメージングデータによる認知機能低下など精神疾患の予測可能性について調べている。構造については、脳下垂体の体積・形状を分析するために開発

したディープラーニングを利用した自動セグメンテーション方法 (deepPGSegNet; Choi, Sung & Ogawa 2024) の改善を行った。このアルゴリズムは、3 テスラデータをベースに学習されたもので、7 テスラ装置により得られた構造画像 (0.8 x 0.8 x 0.8 mm³) への応用はできなかったため

で、その原因は画像の歪みとコントラストなどの違いであった。この問題を解決するために3テスラ画像と7テスラ画像の違いに影響を受けないように deepSGsegNet アルゴリズムを修正した。7テスラのサンプルデータでのテストでは脳下垂体のセグメンテーションに成功した。学習に用いた3テスラデータが $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ であったので、7テスラデータをアンダーサンプリングしてテストデータとして用いた。今後、7テスラデータで学習した7テスラ用の deepSGsegNet アルゴリズムを開発のため、データベースなどから学習用データを準備している。

また、脳下垂体からの機能信号の抽出の試みを継続している。前年度までの研究では、3テスラデータ、7テスラデータどちらからも有意な機能信号の抽出が出来なかった。今年度は、最近新しく開発した fMRI 信号から BOLD 信号の抽出が出来る BOLD-filter (Sung, Choi&Ogawa, 2025) を用いて、3テスラ機能画像データの再分析を行なった。ケーススタディとして一人の被験者のデータを用いた。3

echo EPI データから脳下垂体の信号が残っている最初の二つの echo 信号を dual echo 信号として用いた。低い空間分解度 ($3.4 \times 3.4 \times 3.4 \text{ mm}^3$) であるものの voxel の安静時 fMRI 信号に BOLD 信号が含まれていることが確認できた。脳下垂体内の voxel を seed として、その他の脳部位との相関を求めた相関分析では複数の脳部位との機能ネットワークが同定できた (Sung et al., in press)。7テスラ機能画像においては GRE シーケンスにより安静時の高分解度画像 (in-plane $0.6 \times 0.6 \text{ mm}^2$) を得て脳下垂体からの機能信号の抽出を試みた。この機能画像では脳下垂体の内部と境界領域のコントラストが大きく違っていた。3テスラデータ分析と同様な方法で分析を行った結果、境界領域からは BOLD 信号が同定されたが、脳下垂体内部領域からは同定されなかった。今後、fMRI 測定方法、データ分析方法を工夫しながら、脳下垂体からの機能信号抽出を継続する予定である。

7. 7T-MRI 対応 non-pTx 頭部 RF コイルシステムの開発 (課題番号 602)

浦山慎一 (京都大学・医学研究科附属・脳機能総合研究センター)

Martijn Cloos (Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Radboud University)

臨床用 MRI の数倍の磁場強度を有する7テスラ MRI は、送信波強度が体内で不均一になり、画質を大きく低下させることが問題となっている。その解決には、非常に高価で技術的に困難なパラレル送信システムによるのが一般的であるが、我々は、「RF モードスイッチング」と呼ばれる新しいコンセプトに基づいた専用 RF コイルシステムを設計・開発、安全性評価などを経て評価実験を行うことにより、この B1 不均一問題の解決に取り組む。特に2024年度は、生理学研究所・福永准教授との綿密な連携の下、前年度に開発した4chプロトタイプ機の改良及び実証実験を行った。

昨年に引き続き、ファントムや脳標本などを用いて実証実験を重ねていたところ、空間分解能を上げるとプロトタイプ機の動作が不安定になり、フィンガープリンティング法により得られる画像にアーティファクトが生じることが分かった。そのため、その原因を探索したところ、Tx スイッチに機械室からバイアス電流を供給するた

めのコネクタ回路を通常の BNC コネクタ付きケーブルに変更することにより大きく改善した。これは、コネクタ回路上の銅箔部分が不必要に大きく、傾斜磁場のスイッチングにより生じた渦電流のためにバイアス電流が不安定になっていた可能性が示唆された。その他、TTL/バイアス電流コンバータ回路の電源として用いていた9V電池の消耗が想定以上に早くバイアス電流低下が生じたため、ACアダプタ駆動に変更した。これらの改良により、システムの安定駆動が可能となった。

また実証実験に於いては、フィンガープリンティング法による T2 定量計測法の開発を開始した。超高磁場 MRI における B1 不均一問題は、T1 強調画像よりも T2 強調画像撮像により大きな影響を及ぼす。そのため、将来的なヒトへの応用を考慮し、現在 T1 定量計測しか対応していないフィンガープリンティング法を T2 定量計測も可能となるよう改良を試みている。

8. 高磁場 MRI による認知機能に関連する脳機能マーカーの探索 (課題番号 603)

釣木澤 朋和 (産業技術総合研究所)

本研究では、7T MRI を用いて、健常な被験者 (20 歳 ~60 歳) の脳計測を行う。撮像は、① multi-echo multi-slice 法による T2 マッピング、② gradient echo もしくは spin echo EPI による functional MRI、そして③ MR スペクトロスコピー (MRS)、④ 拡散テンソル画像 (DTI) といった複数の計測法を用いる。安静時においてこれらの①~④の計測を行い、続いてワーキングメモリータスク遂行時に② functional MRI および③ MRS 計測を行う。これらの撮像データから計算されたパラメータ (T2 値、グルタミン酸などの代謝物、脳機能ネットワーク等) を抽出し、タスク遂行時における脳活動を特徴づけるパラメータを見出す。

今年度は 14 人の被験者を用いて計測を行った。ワーキングメモリータスクには、stroop タスクを採用した。Stroop タスクは産総研 3T MRI でも用いている課題でこの領域に活動が生じるのかあらかじめわかるため、MRS の ROI の配置を活動を生じる領域に置くことができる。

まず、ストロープ課題中の賦活部位を調べたところ、予想された通り両側の上頭頂小葉 (SPL)、左体性感覚野 (SA)、左補足運動野 (SMA)、左中前頭回 (MFG) に賦活が観察された。さらに、前部帯状回 (ACG) と SPL では、安静時のグルタミン酸 (Glu) と GABA の測定に成功した。重回帰分析の結果、ACG の GABA 濃度は右 SA の平均 β と正の相関があり、左 MFG および左 SMA の平均 β と負の相関があった。SPL の Glu 濃度は、左 SMA、両側 SPL、両側二次視覚野 (SVA) の平均 β と負の相関を示した。以上より、Glu と GABA という神経伝達物質は認知機能 (本実験では遂行機能) の賦活領域の個人差を表すマーカーとなりうることが示された。今後は例数を増やし Glu と GABA の excitatory/inhibitory balance と脳活動、認知機能との関連性を明らかにしていく。また、T2 マッピング、DTI の結果も含めた重回帰分析を進め、構造や T2 値も認知機能のマーカーと成り得るのか検証する。

9. ブタ脳の発達生理学の研究 (課題番号 604)

高垣堅太郎 (山梨大学・東京科学大学)

従来、脳生理学における哺乳類モデルとしては、サルやイヌ・ネコが重視されてきたが、近年では繁殖・飼育の容易さや遺伝子改変技術の進展により、齧歯類の使用が拡大している。本研究では overarching goal として、これらに代わる中大動物モデルとして、ミニブタを用いた脳生理学研究の基盤構築を目的とし、超高磁場 MRI による画像解剖学・画像組織学の確立と、ライフスパンにわたる発達脳生理モデルの開発を進めている。

ブタは、睡眠サイクルや食行動がヒトと類似し、臓器サイズもヒトに近く、また家畜としての長い共生史により実験倫理の観点からも独自の位置づけが可能である。近年では疾患モデルや医療デバイス開発、さらには異種移植研究のドナー候補としての注目が高まっている。加えて、ブタは多産でヒトに類似点の多い周産期特性を有し、生後早期にはヒトに似た哺乳行動や社会行動を示す

ほか、急速な成長と加齢に伴う代謝疾患傾向を持ち、実学的にも重要である。

本研究では今までに、マイクロミニピッグを用い、離乳直後から 4.5 歳齢に至るまで、移動式施設を活用した長期的な飼養・撮像を実施し、T1w、T2w、DTI、fMRI 等の *in vivo* 撮像技術を確立し、環流固定後の *ex vivo* 解析と組織学的標準の確立を進めた。

一方で、学術的な課題も浮上している。① ブタは発達が早いため、とくに実験で多用される幼獣期までに脳構造が急速に変化し、ライフスパンにわたり「標準的な脳」の座標確定が難しい。② 頭蓋骨の個体差が大きく、前頭洞 (副鼻腔) に空気を多く含むため、電磁的な歪みが生じ、頭蓋骨ランドマークからの脳の位置推定に困難を伴う。これらに対し、AC-PC ラインによる個体ごとの標準化と、到達目標としては、コントロールされた栄養条

件下・環境条件下での標準脳発達テンプレートの構築を進めている。③ 生体脳画像をもとに組織学的評価を行うためには、組織学との対応関係の精密な確立が不可欠だが、ブタでは発達段階を通じた系統的な相関研究が乏しい。④ さらに、画像上の明暗やコントラストの定量的な解釈を支える基準組織が未整備であった。③～④に対し、

H&E, ニッスル, Luxol fast blue 染色を用いた画像組織学的指標を構築し, また生検技術も実証し, ダイナミックな画像・組織学の連携の礎とした。

今後発達・生活習慣病・老年脳の非臨床モデルとして活用し, 日本発の中大動物モデル研究として, 国際展開を目指す。

10. 超高磁場機能的磁気共鳴画像法を用いたヒト感覚・運動機能の高分解能計測 (課題番号 605)

宮脇陽一, 浅見徳哉, 安田 玲, 伊藤健翔, 荒井 謙 (電気通信大学大学院情報理工学研究科)
山下宙人 (ATR 計算脳イメージング研究室)
福永雅喜 (生理学研究所生体機能情報解析室)

ヒトの外界認識では, 複数脳部位が逐次的かつ階層的に関与する神経活動が重要である。そのメカニズムを理解するには高時空間分解能でのヒト脳活動計測と解析が必要である。こうした目的を達成するには, 超高磁場MRIでの脳活動計測が極めて有効な手段となる。そこで本研究では超高磁場MRIの性質を活用し, ヒト脳活動の高時空間分解能計測ならびに計測データからの高精度な情報抽出を行い, 脳内での感覚・運動に関わる情報表現を研究することを目的とする。

2024年度は, 感覚以下2つのサブプロジェクトを中心として実施した。

1 人工身体部位の身体化に伴う脳活動変容

指型のロボットデバイスを作製し, それを手部に装着し, 身体化が進んだ際の脳活動の変容を7T fMRIで計測した。これまでの実験で, 小指側に装着した場合のデータ計測を進めており, 感覚運動野に脳活動変化が見られ

ることを確認している。今年度は装着部位を変えた場合に脳活動変容の様子に差が現れるかどうかを検証するため, 親指と人差し指の間に装着した場合について, 小指側の条件と同じ例数となるように実験を進めた。これにより, 両条件間を統計的に比較し, 装着部位の最適性について議論できるようになった。

2 皮質下神経核活動の同時計測

高時空間分解能計測の特徴を活かした実験として皮質下神経核の脳活動計測を超高磁場7T fMRI装置を用いて実施した。これまでの実験で, おそらく皮質下領域のSNR比が小さいことに起因した問題が観測されている。これを踏まえ, 信号強度そのものがあがると期待されるような実験デザインを試行錯誤しながら設計し, その妥当性を検証する実験を行った。しかしながら, 被験者間での安定した再現性を得るには至っておらず, 今後の計測方法も含めたさらなる工夫が必要であることが分かった。

11. 疲労を乗り越え運動パフォーマンスを向上させる神経機構の解明 (課題番号 606)

中山義久 (日本大学・生産工学部)
菅原 翔, 西村幸男 (東京都医学総合研究所)

疲労を感じた場面では様々なパフォーマンスの低下が見られるが, 競走や競泳のラストパートの場面などでは, 疲労を乗り越え, より高いパフォーマンスを発揮する必要がある。本申請課題では神経修飾物質の起始核と脳幹-脊髄路の起始核がある脳幹をターゲットとし, 脳

幹の活動が「頑張り」などの心理的エフォートを表現し, その活動を高めることで, 疲労を乗り越え高い運動パフォーマンスを発揮させるという仮説を検証することを目的とする。

前年度までに, 親指と人差し指を用いて握力が測れる

ピンチグリップを用いて、以下のような行動課題を作成した。まず、視覚刺激に合わせて被験者はできるだけ強い力で握力を維持するように求められた。その後、別の視覚刺激に合わせてそれまで維持していた握力よりも強い力でピンチグリップを握ることが求められた。今年度までに予備実験として行動実験を実施し、5名の参加者のデータを得た。その結果、握力を維持して疲労が見られる状況であっても、視覚刺激に合わせて更なる握力を

発揮することができることを確認した。続いて、7テスラMRIを用いた実験を実施するための準備として、MRI対応のピンチグリップを用いたセットアップを行い、MRIスキャナ内で課題を実施するシステムを整えた。

次年度は7テスラMRIにより検討する実験を実施し、脳幹にある神経核の活動と向上した力の強さの関係を検証する。

12. DREADD-fMRIによるマカクサル神経ネットワークの可視化（課題番号 607）

西村幸男, 鈴木迪諒, 菅原 翔, 臼田 升, 禰占雅史 (東京都医学総合研究所脳機能再建プロジェクト)

知見聡美 (多階層生理機能解析室)

郷田直一, 福永雅喜 (生体機能情報解析室)

中枢神経障害後の機能回復には残存した神経経路の活動が重要であることを我々は見出してきた。これらの経路を活性化させることで機能回復促進が期待されるが、活性化により賦活される神経ネットワークは明らかではない。本研究では、上記の標的領域を活性化させる化学遺伝学的手法 (DREADD) を用いて、賦活される脳内ネットワークを fMRI で明らかにすることを目的とした。これまでに逆行性のウイルスベクター (AAV2 retro-hSyn-hm3D(Gq)-mCherry) を下位頸髄 (C7-8) に注入し、脊髄運動ニューロンへ収束的な入力を持つ神経細胞群に興奮性 DREADD (hm3Dq) を発現させた2頭のマカクサルを用いて、手首への他動運動による感覚入力時の脳活動の計測 (task fMRI) および安静時機能的神経結合の計測

(resting-state fMRI) を行ったが、どちらの実験でも化学遺伝学的賦活の明確な効果を見出せなかった。今年度はその原因を探るため、実験に使用した個体の組織学的実験を行った。脊髄においては、現在も組織実験中であるが、大脳皮質では脊髄へ入力を持つ皮質脊髄路細胞の DREADD の発現を認めた。また、実験中は化学遺伝学的賦活によって筋の twitch を認めていたことから、DREADD は機能しているが、fMRI では脳活動の変化を捉えきれなかったものと考えられる。

今年度は上記に加えて、3頭の構造画像を撮像した。これらのサルは今後局所へのウイルス注入に使用する予定である。

13. 共同行為の神経基盤：三名同時脳活動計測によるアプローチ（課題番号 609）

阿部匡樹 (北海道大学大学院教育学研究院)

小池耕彦, 小笠原香苗 (理研 CBS-トヨタ連携センター個体間脳ダイナミクス連携ユニット)

大きな荷物運びやサッカーのように、二人以上の集団が一つのゴールを目指してお互いの行為を統合する共同行為は、身体を介した直接的な個人間コミュニケーションの典型例であり、様々な情報がやりとりされる複雑な相互作用の場といえる。そこでは、巧みな協応により個々の能力以上のパフォーマンスが生成される場合もあるが、一方では理論的には決して効率的とはいえない社会的相

互作用も生じる。これらの現象は心理物理実験やゲーム理論において示されてきたが、その神経的基盤はいまだ明らかにされていない。特に、社会性の影響が顕著になることが示唆されている3名以上での共同課題時における神経活動の研究例はほぼ皆無である。本研究では、3名の共同課題時の脳活動を同時に記録・解析することにより、共同課題時特有の脳内情報処理過程を明らかにする

ことを目的とした。

これまで、我々は2人の把持力の合計を標的力に合わせるという共同把持力調整課題を用い、その際の脳活動を調べることで、共同行為の組織化に関わる神経基盤を検討してきた。その結果、単純な力調整課題においてもメンタライジングシステムと呼ばれる脳領域の賦活が生じること、その中でも右の側頭-頭頂接合部 (TPJ) が他者との協調に大きな役割を示すことを明らかにしている (Abe et al., NeuroImage 2019)。また、これにVBM解析を加え、メンタライジングシステムに属する左前頭極・縁上回付近の領域が他者協調の度合と関連していることも示唆されている。

この力調整課題にさらに1名加えて3名とした場合、

より複雑かつ高次の社会性が要求され、その神経基盤の詳細を検討することが可能となると考えられる。この検討を可能とするため、2台の3T-fMRIスキャナ、別棟にある1台の7T-fMRIスキャナ、および3台のfMRI対応握力計を同時に用いた3人組による実験環境を構築し、データの収集に努めてきた。

本年度はあわせて13組の3人組データを追加できた。課題においてはソロ課題、2人組課題、3人組課題2種類(3人の平均値のみを提示する課題、個々の力も提示する課題)を行ったが、3人組の協調は予想以上に様々な形態を示した。いまだデータ数が十分とはいえないため、来年度以降も引き続き実験を進め、10組前後を対象に共同課題時の脳活動同時計測を行う予定である。

14. 英語冠詞習得からみる第二言語習得のメカニズム (課題番号 612)

笠井千勢 (岐阜大学)

本研究は、第二言語習得を妨げる要因を探求することを目的とする。日本人の多くが英語を第二言語として学んでいるが、習得がうまくいく学習者とそうでない学習者に分かれる。様々な原因が究明されている中、代表者は第一言語である母語を保持した上で二つ目の言語を処理することに何らかの原因があると推察する。

本研究では実験刺激に英語冠詞を用い、日本人英語学習者と英語母語話者が冠詞を選択する過程を比較する。冠詞が担う役割は、統語処理、文中のコンテキストの理解、話者と聞き手の相互理解などさまざまである。ゆえに冠詞処理に携わる脳領域を明らかにし、正しい冠詞選択をする母語話者と比較することで学習者が習得に困難をきたす原因を明らかにする。

本年度は学習者グループを中心に実験を行った。CEFR

B2 レベル以上の高い英語運用能力を持つ日本人英語学習者を対象に、定冠詞、不定冠詞、および無冠詞を選択する課題を課し正答率と反応速度を測定し、脳画像撮像を行った。結果、正答率、反応速度共に、不定冠詞と無冠詞よりも定冠詞の正答率が高く反応速度が速いことが明らかになった。脳画像解析からは Left Inferior Gyrus 内において Pars Triangularis の活性化見られた。この脳領域は本研究の第一段階の先行研究で報告した第二言語処理に関与する領域と類似しており、被験者と実験刺激に用いる言語を変えて検証しても同じ結果が得られることを示唆する。ワーキングメモリー等認知的な負荷がかかる際に活性化する領域のため、学習者が第二言語を処理する際には母語処理とは異なる認知負荷がかかることが示唆される。

15. 立毛反応とその意図的な生成に関連する神経基盤の解明 (課題番号 613)

片平建史 (早稲田大学文学学術院)

川上 愛 (早稲田大学人文科学総合研究センター)

今年度は当初の予定通り、意図的な立毛生成に関わる神経基盤の解明に焦点を当てた脳機能イメージング研究を実施した。主な実施項目は、1) 意図的な立毛生成能力

を持つ被験者を対象とした脳機能・脳構造データの取得、2) 意図的な立毛生成能力を保有する被験者プールの拡充、3) 昨年度までのデータに基づく暫定的な解析であつ

た。

1) の意図的な立毛生成能力を持つ被験者を対象とした脳機能・脳構造データの取得については、意図的な立毛生成能力を保有する被験者プールから選出した1名の被験者と、立毛の映像記録を取得するカメラシステムが改善される以前の、初期の実験に参加した被験者のうち3名を対象に、MRI スキャン中に意図的な立毛を求める脳計測実験を行った。当該実験では、立毛を意図的に生成するタスクブロックと安静状態を維持するレストブロックを30秒ずつ交互に繰り返すブロックデザインの実験課題を用いて、機能画像の撮像と立毛の映像記録を同時に行った。立毛の映像記録の解析により、一部に体動の影響が見られるものの、明確な意図的な立毛の生成が4名の被験者すべてで確認された。また、再実験となった3名については初期の実験時よりも精細な立毛映像データを取得できた。これらのデータは昨年度までの被験者のデータと合わせ、脳機能データの解析に用いる予定である。

2) 意図的な立毛生成能力を保有する被験者プールの拡充については、この能力を持った個人の特定を引き続き進めており、意図的な立毛生成に関わる神経基盤を解明するための脳機能イメージング研究を実施するのに十分な人数の被験者が確保される体制の構築を進めている。今年度新たに5名程度の個人が特定されており、来年度の研究ではこれらの個人を被験者としてデータ取得を進めることを予定している。

3) 昨年度までのデータに基づく暫定的な解析については個人レベルの解析を実施し、MRI スキャン中に明確に立毛を生成できた複数名に共通して、タスクに関連した小脳での活動を確認したことから、自律神経に関連する小脳の機能について調査を行った。

来年度の計画としては、脳計測実験のデータをさらに拡充するとともに集団レベルの解析を進め、意図的な立毛生成に関わる神経基盤の検討について成果のとりまとめに着手する。

16. Realizing Human Brain Stimulation of Deep Regions Based on Novel Personalized Electrical Computational Modelling (課題番号 614)

Jose Gomez-Tames (Chiba University)

1. Introduction. Non-invasive brain stimulation (NIBS) generates an electric current in the brain to create neuromodulation effects. The mechanisms of NIBS remain partially understood from a biophysical perspective. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is one modality that induces a repetitive electric current to specific brain parts via magnetic coils placed on the scalp near the desired target for clinical applications [1]. The induced electric currents in the brain can induce facilitatory or inhibitory responses depending on the stimulation parameters. However, a large parameter space yields suboptimal protocols, and it is unclear whether the substantial variability in parameter selection allows for a direct comparison between the various protocols [2]. Our objective is to investigate the effects of neural modulation by examining the interplay between electric currents generated in the brain and neural responses. During this fiscal year, we performed individualized computational analyses of the induced electric

fields and investigated their relationship with observed acute physiological responses and neuroplastic changes.

2. Methods. Our research employed MRI-based anatomical FEM head models to estimate the amount of stimulation (i.e., electric field) generated in the brain. The TMS coil was meticulously modeled, and its position and orientation relative to the head were tracked with a navigation system to reproduce the same experimental conditions in the simulation. In experiment 1, we measured TMS-induced neuroplastic effects by changes in motor evoked potentials between post-experiment and baseline. The relationship between the neuroplastic effect and induced computed electric field was investigated to explore the mechanism of stimulation. In experiment 2, we incorporated neural models in the cortical layer of the FEM head model. The minimum stimulation intensity required to activate the pyramidal neural population models (firing threshold) was calculated and compared with

experimental values.

3. Results and Discussion. The preliminary results indicate that the modulation level is correlated with the rTMS-induced electric field in the brain. For instance, the generation of low electric fields may explain part of the inhibitory effects, even for intended facilitatory effects at 10 Hz. Improved electric field dose for each subject may increase the possibility of facilitation responses at 10 Hz. Regarding the second experiment, a significant correlation was observed between the firing threshold hotspot and resting motor threshold ($R^2 = 0.43$, $p < 0.05$), which was higher than when considering only the electric field. These findings suggest that electric field modeling, combined with

neural modeling (a multi-scale approach), offers insights into the temporal NIBS mechanism of activation.

4. Conclusion. This systematic investigation of stimulation parameters, assisted by computational modeling, enables the examination of stimulation mechanisms in acute effects and plastic changes. Future work will progress towards the use of anatomical and biophysical information of neural modelling activation to target deep-brain regions.

Reference

- [1] M. S. George et al., Neuroreport, vol. 6, no. 14, 1995
[2] T., Zsolt, et al., Eur. J. Neurosci, vol. 53, no. 10 2021

17. 運動イメージ能力を規定する神経メカニズムの解明 (課題番号 615)

水口暢章 (立命館大学総合科学技術研究機構/順天堂大学スポーツ健康医科学推進機構)
菅原 翔 (公益財団法人東京都医学総合研究所脳機能再建プロジェクト)
福永雅喜 (自然科学研究機構生理学研究所生体機能情報解析室)

運動イメージはリハビリテーションやブレイン・コンピュータ・インターフェイス (BCI) を操作する際によく用いられ、その能力は運動イメージを用いたトレーニングの効果やBCI操作能と関連がある可能性が示されている。たとえ若年健常者であっても運動イメージ能力に個人差があることは広く受け入れられている事実であるが、運動イメージは主観的な体験であるため運動イメージ能力の定量方法は確立していない。したがって、運動イメージ運動イメージ能力を定量的に評価する方法を確立し、

その能力を規定する神経メカニズムを明らかにすることはトレーニング効果やBCI操作能の予測につながると考えられ意義があると考えられる。今年度は昨年度までに行った予備実験の結果を元に本実験を実施する予定であったが、本実験を開始する前に研究代表者が年度途中で所属機関を異動することとなり、新しい所属機関での倫理申請等の準備が間に合わなかったため、実験を実施することができなかった。

18. 運動記憶形成における社会的促進の神経基盤 (課題番号 616)

濱野友希 (早稲田大学理工学術院総合研究所)
菅原 翔 (東京都医学総合研究所)
定藤規弘 (立命館大学総合科学技術研究機構)
渡邊克巳 (早稲田大学理工学術院)

本研究課題では、観客の存在がどのように運動記憶形成に影響を与えるのかを明らかにすることを目的としている。運動記憶に対する社会的促進の効果を検証する行動実験と並行して、両手を用いた運動技能学習に関わる神経基盤について、7テスラMRI装置を用いて検証してきた。

今年度は、両手と片手による系列運動学習の異同を明らかにする実験を行った。右利きの30名の男女が実験に参加し、順番のないランダムな手指運動と特定の系列手指運動を、両手・右手・左手でそれぞれ練習した。この手続きにより、手指制御に関する非系列学習と系列動作

に関する学習を担う神経基盤を分離した。小脳虫部と右頭頂運動前野ネットワークは両手の非系列学習に特異的であるが、その他の大脳皮質と小脳は両手と右手で共通した学習依存的変化を示した。系列学習に関する変化は、両手・右手・左手に共通して右の頭頂運動前野ネットワ

ークに認められた。これらの結果は、片手の運動制御が両手運動制御と共通した神経基盤に立脚しているという考えを支持し、小脳虫部が両手運動制御に重要な役割を有することを示唆している。

19. 大脳言語野皮質の層特異的活動の計測 (課題番号 618)

幕内 充 (国立障害者リハビリテーションセンター)

福永雅喜 (生理学研究所)

笠井千勢 (岐阜大学)

実験概要

1. 背景と目的

母国語 (L1) および第1外国語 (L2) の処理に関わる脳領域として、これまでの研究では主にブローカ野およびウェルニッケ野が関与するとされてきたが、L1 と L2 の処理における神経活動に有意な領域差は報告されていない。しかしながら、L1 と L2 の習熟度の違いは、これら言語関連領域における情報処理 (演算) 過程の違いとして現れる可能性がある。本研究の目的は、L1 と L2 の文理解における脳内演算過程の差異を、超高磁場 MRI (7T) による BOLD および VASO 撮像法を併用して明らかにすることである。

2. 実験方法

2.1 被験者

被験者は健常な成人6名 (全員が日本語を L1, 英語を L2 として使用) とした。被験者は全員、MRI 撮像に対して医学的禁忌を持たないことを確認した。

2.2 撮像手法

7T MRI を用いて、Laurentius et al. (2017) に準拠した

BOLD および VASO の両撮像法を実施した。撮像シーケンスは Laurentius 博士より提供されたものであり、高解像度での層別分析 (laminar analysis) を可能とする。撮像対象は言語関連領域であるブローカ野とした。

個別の撮像領域の同定のため、事前に 3T MRI を用いて構造画像 (T1 強調画像) を取得した。

2.3 刺激提示と課題

刺激は Presentation (Neurobehavioral Systems 社) を用いて提示した。刺激は日本語および英語による視覚的文で構成された。被験者は提示された文を理解し、直後に提示される短文が先行文の内容と一致するかどうかを判断する課題を行った。この課題により、文の意味処理および統語処理の過程を誘発することを意図した。

2.4 データ解析

取得された画像データは、解析中である。層別解析が可能なツールである LAYNII (<https://github.com/layerfMRI>) および SPM12 を用いて解析を行う。特に、BOLD と VASO の信号変化の層別分布に注目し、L1 および L2 における言語野の処理プロファイルを比較する。

20. MRI のデジタルツインシステムの構築 (課題番号 619)

栂沢宏之 (国際医療福祉大学 成田保健医療学部 放射線・情報科学科)

本研究では、MRI 教育のデジタル化を目的として、磁場強度による MRI 画像の変化をシミュレーションによりコンピュータ上で再現することを目的とした。

2024 年度は 7T で計測されたヒト脳の緩和時間等の特性からコンピュータシミュレーションにより 7T の画像

が再現可能かを検討した。7T で実測した緩和時間を使用することで、より実際に近い T2 強調画像の脳 MRI コントラストをシミュレーションにより再現できることが確認できた。一方、7T 固有の B1 不均一アーチファクトは再現できないなどの限界も明らかとなった。診療放射線

技師教育の教科書では T1 緩和時間は静磁場に依存して延長, T2 緩和時間は磁場への依存性は比較的強く軽度短縮との記述が多いが, 7T 装置では T2 短縮効果も顕著になることは注意が必要と考えられた。近い将来に予想される 7T 装置の臨床検査の準備としてコンピュータシミュレーション画像による MRI 教育は有用であると考えられた。

また, 超高磁場 MRI での MP2RAGE 法による T1 緩和時間計測を標準的な反転回復法を用いた T1 緩和時間計測法と比較し, 頭部 MRI における各部位ごとの T1 緩和時間に差が生じるかどうかを検討した。撮像時間は従来法の反転回復法では 1 つの TI で 2 分程度, 10 点の TI でおよそ 20 分程度となった。MP2RAGE では撮像時間は 9 分程度であった。MP2RAGE 法での計測部位の緩和時

間の平均は灰白質で 1822.11 ± 167.21 [ms], 尾状核で 1674.25 ± 11.96 [ms], 被殻で 1487.74 ± 4.21 [ms]であった。反転回復法での緩和時間の平均は灰白質で 1797.12 ± 87.60 [ms], 尾状核で 1727.56 ± 18.42 [ms], 被殻で 1548.62 ± 13.35 [ms]であった。

MP2RAGE 法と反転回復法を比較した結果, T1 緩和時間には顕著な変化は見られなかった。ただし, 計測部位ごとには灰白質で計測値の差が確認された。これは, 従来法は 2D の 1 断面の計測であり, 灰白質の計測においては同一の関心領域を取ることが難しいことや, 部分容積効果のために差が生じた可能性が考えられた。

これらの結果は, 日本磁気共鳴医学会第 52 回大会において報告を行った。

21. 喚情的言語における脳内メカニズムの解明 (課題番号 620)

川原功司 (名古屋外国語大学)

幕内 充 (国立障害者リハビリセンター)

言語において真偽条件の意味に関わる論理的な要素と喚情的な部分に関わる周縁要素 (終助詞やオノマトペ, 間投詞など) について脳内メカニズムに関する研究を行っていく予定であり, 理論的な部分において個人的な研究は行っていたものの, 名古屋外国語大学における倫理審査の内

容が不十分なままであったため実験の実施に至らなかった。2025 年 4 月現在, 既に倫理審査の書類を作成し, 共同研究者の幕内充教授が所属する国立障害者リハビリセンターに提出済みで, 審査が終了次第, できるだけ早い段階で 2025 年度に実験を実施していく予定である。

22. 計算負荷による唾液アミラーゼ変動と脳機能結合および内側前頭前野の神経アミノ酸分布の関係 (課題番号 621)

梅田雅宏 (明治国際医療大学)

福永雅喜, 河合裕子 (生理学研究所)

【目的】

現代社会においては, 情報の過剰供給が我々に過度のストレスを与えている。このため, ストレス処理に関与する内側前頭前野への関心が高まっており, 同領域における GABA やグルタミン酸レベルの変動について報告されている。また, 計算作業が唾液アミラーゼ活性や心拍周波数に変動を引き起こすことも知られている。そこで本研究では, これらの生理的変動と, これまでに開発された CSI 法による内側前頭前野の代謝物濃度, さらに

安静時 fMRI によるデフォルトモードネットワーク (DMN) との関連性を明らかにすることを目的とする。

【計画】

生理学研究所に設置されている 7T-MRI 装置を用い, 脳の 3D-MRI データを取得する。内側前頭前野を中心に関心領域 (ROI) を設定し, $^1\text{H-MRS}$ を CSI 法で計測して神経代謝物質マップを作成する。同時に安静時 fMRI を計測し, 脳内ネットワーク結合を抽出する。MRI および MRS 計測後には, 計算課題によるストレス負荷の影響を

評価する。昨年度に実施したストレス課題では、計算処理能力が高い被験者も存在したため、課題の改良を行った。本年度は、他の文献を参考に、計算課題と図形回転絵合わせ課題を交互に10分間実施する方法を採用し、終了5分前、3分前および1分前にコンピュータ音声で回答を急ぐよう指示するとともに、正確な回答を促す指示も加えた。

【結果】

初年度より改良を加え、計算課題と図形回転絵合わせ(全51問)を10分間で実施した。途中、5分、8分、残り1分のタイミングで急ぐようアナウンスを挿入した。問題回答数にはばらつきが見られたが、本年度は特に回答時間が早く、時間内に全問を終了する被験者も確認さ

れた。唾液アミラーゼ活性は、課題による上昇がみられた被験者は約10%にとどまり、十分なストレス応答を反映できたとは言いがたかった。fMRIについては全例で計測に成功したが、CSI法による計測はシム調整がうまくいかず、結果としてSingle Voxelによる¹H-MRSデータのみが得られた。

【課題】

ストレス課題によるストレス強度が十分でないため、今後は課題内容や提示方法のさらなる改良が必要である。CSI法に関しては、現行のシムハードウェアでは限界があり、前頭洞に起因する空気の磁化率効果により、局所的な磁場歪みが生じる。この問題を回避するためには、ローカルシムコイルの導入が必須であると考えられる。

23. 視覚認知に関わる眼球運動制御の全脳メカニズムの解明 (課題番号 622)

小野誠司 (筑波大学体育系)

三浦健一郎, 山本哲也 (自然科学研究機構生理学研究所)

松田圭司 (産業技術総合研究所)

福永雅喜, 定藤規弘 (自然科学研究機構生理学研究所)

興味を惹いた動く対象物を見ようとする際には、その対象物の動きにあわせて眼が動く。この眼の動きの制御は周囲の情報を効率よく取得し、われわれの認知機能を維持するための重要な脳の働きである。眼球運動の神経機構は古くからの神経科学の研究対象で、動物を対象とした研究で詳細に調べられてきた。ヒトでは、種々の神経疾患や精神疾患に関連して異常が起こることが知られており、近年では疾患の客観的指標としても注目されている。しかし、この機能に関わるヒト脳の領域とその役割についての理解は未だ断片的である。本研究では、最新の高解像度MRI計測・解析技術を用いて、視覚認知に関わるヒト眼球運動制御システムの全貌について詳細に明らかにする。

Human Connectome Project Protocolに準拠した撮像法及び解析法を用いた健常被験者27名のMRIデータの全脳解析で、注視条件に比べて視覚誘導性サックード条件と滑動性追跡眼球運動条件で活動を増加・減少させる大脳皮質領域について機能的ネットワークとの関連を検討し、活動が上昇する領域がdorsal attention networkと良く重なることや活動が減少する領域がdefault mode networkなど

と関連することを示唆する所見を得た。これまでに得られた眼球運動間の脳活動の差異に関する知見と合わせて論文化を行い、2025年度に投稿予定である。

滑動性追跡眼球運動に特に強く活動上昇が見られる脳領域と視運動知覚の神経基盤の関係性を検討すべく、健常成人27名の滑動性追跡眼球運動と視運動知覚における脳活動を評価した。前頭眼野、頭頂間溝領域、後部帯状回、MT/MST野等では、両課題とも静止画像の注視時より活動の増加が見られた。一方、低次視覚野の周辺視野表象部では、追跡眼球運動時に活動増加が、視運動知覚時に活動抑制が見られた。また、皮質下では追跡眼球運動時に活動増加が顕著であった。これらの脳活動パターンは、滑動性追跡眼球運動の神経回路が視運動知覚回路の上に構成され、その回路が滑らかな目の動きの誘発・抑制の双方に関与することを示唆する。

脳幹などの皮質下の詳細な脳活動解析と、全脳における高詳細な神経回路同定を行うために、超高磁場MRI (Magnetom 7T) 及び超強力傾斜磁場MRI (Magnetom Cima.X) にMRC社のMRI対応カメラと産業総合研究所が開発した眼球運動計測システム(iRecHS2MRC)を導

入し、fMRI と眼球運動の同時計測系を開発した。この計測系を活用した高詳細 MRI 解析を用いて、大脳皮質一脳

幹一小脳、および大脳基底核の関与などの詳細を明らかにすることが今後の課題である。

24. 大規模計算による個々人の脳最適刺激モデルの開発 (課題番号 623)

平田晃正 (名古屋工業大学)

福永雅喜 (生理学研究所)

小寺紗千子 (名古屋工業大学)

本研究は、経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いて、非侵襲的かつ高分解能な脳機能マッピングを実現することを目的とした。参加者個人々人に対する刺激とその生理応答を、高精度な計算モデル上で再現・解析することで、皮質活性化の機序の解明の一助となることを目指した。具体的には、2 種類の TMS コイル (8 の字型 : Fo8, ダブルコイル型 : DC) およびそれぞれの異なる配置位置において、刺激出力と運動誘発電位 (MEP) を測定し、各条件下で生じる誘導電界の違いを評価した。

対象は健常な右利きの成人男性 13 名であり、各参加者の頭部 MRI 画像から、13 種類の組織を含む個人別の頭部モデルを 0.4 mm の空間分解能で構築した。得られたモデルに対して電磁界解析を行い、TMS 刺激によって脳内に生じる誘導電界の分布を算出した。

RMT (安静時運動閾値) の測定では、すべての刺激位置において、DC コイルは Fo8 コイルよりも有意に低い刺激強度で MEP を誘発することが可能であった ($p<0.05$)。この結果から、DC コイルの方が効率的に皮質刺激を行える可能性が示唆された。MEP の潜時に関しては、Fo8 コイルでは後外側および後内側、DC コイルでは前外側および前内側の位置で、ホットスポット (HS)

刺激と比較して有意な潜時延長が観測された ($p<0.05$)。さらに、同一の HS 刺激において、Fo8 コイルは DC コイルよりも短い潜時を示し、両コイルが異なる皮質構造を活性化している可能性が示唆された。

この結果を踏まえ、Fo8 と DC コイルの刺激による潜時差に基づいて参加者を 2 群に分類し、関心領域に着目し、誘導電界解析結果を分析した。潜時差が小さい群では、一次運動野の冠部における電界強度にコイル間で有意差は見られず、両者が同様の皮質領域を刺激していた可能性が高い。一方、潜時差が大きい群では、脳回壁部における垂直成分 (電界の法線成分) が Fo8 コイルで有意に高く ($p<0.05$)、この部位への強い刺激が MEP の潜時短縮に寄与した可能性がある。

さらに、個々の誘導電界分布を標準脳上にマッピングし、RMT との相関解析を行った結果、短潜時 MEP と相関の高い活性化部位は、電界強度・垂直成分のいずれにおいても中心溝前壁に集中していた。これらの所見は、TMS におけるコイルの形状や刺激方向が皮質活性化の部位と様式に影響を及ぼすことを示唆するものであり、今後の TMS ナビゲーションや術前マッピングなどへの応用が期待される。

25. Development of Vendor Agnostic Pulse Sequences for UHF Applications on the PulSeq Environment (課題番号 624)

R. Allen Waggoner, Chisato Suzuki, Kenichi Ueno

(RIKEN Center for Brain Science)

The in FY2024 focus was on confirming that using PulSeq (MRM 77:1544, 2017) based sequences can be used without introducing any additional risk to the subjects.

It should be noted that PulSeq sequences are already being used at other institutions for human experiments on both Siemens (using the PulSeq interpreter) and GE (using the

TOPPE interpreter) scanners. This precedent suggests that such sequences can be used safely. None the less, the safety of PulSeq based sequences should be confirmed specifically on the NIPS 7T.

A PulSeq based EPI sequence is already available from an ISMRM virtual workshop. Using this sequence, the scanner hardware parameters were modified to match the NIPS 7T and a phantom was scanned with the sequence and with the Siemens product EPI sequence. Sequence details such as RF shape, flip angle, and TR were matched. Thus the measured SAR was expected to be the same in both cases. In addition, gradient wave forms were observed from the gradient sample port on the scanner, to determine if the actual gradient slew rate matched the PulSeq specified slew rate.

For 60 slices with a nominal FA of 60° and a TR of 5s, the product EPI sequence SAR was 0.352 W/kg while the PulSeq SAR was 0.416 W/kg. These values are close, but the difference warranted further investigation. FA maps were acquired with both a product and a PulSeq GRE sequence,

using the double angle method, with a nominal flip angle of 15° in both cases. The average FA was 12.7° for the product sequence and 14.9° for the PulSeq sequence. Thus the PulSeq FA better matches the nominal FA. The FA difference explains the higher SAR for the PulSeq sequence. If the PulSeq EPI nominal flip angle is scaled by the ratio of the measured FA values to 51°, the measured SAR reduces to 0.320 W/kg, which is much closer to the product EPI SAR. This result also shows that SAR measure for PulSeq sequences correlates with changes in applied RF, as expected.

Within the PulSeq hardware description structure the gradient slew rate maximum was set to 110 T/m/s. The actual slew rate might be lower, depending on digitization limitations. The observed slew rate was 106 T/m/s, this in good agreement with the PulSeq limit and well below the scanner limit of 200 T/m/s.

These results show that the PulSeq EPI sequence is being played out on the scanner as specified and that scanner safety system is correctly monitoring the sequence.

26. fMRI と機械学習を用いた、物理学における美しさを感じる脳活動の解析 (課題番号 625)

磯 暁 (高エネルギー加速器研究機構)

近添淳一, 船井正太郎 (㈱ アラヤ)

持橋大地 (統計数理研究所)

石津智大 (関西大学)

日高義将, 羽澄昌史, 野尻美穂子, 松原隆彦 (高エネルギー加速器研究機構)

本研究は、fMRI と機械学習を組み合わせることで、抽象的な美しさ、特に物理学における美的経験の脳内メカニズムを解明することを目的とした。

そのために、物理学の論文などから自然言語処理で抽出した美的特徴に基づき、象徴的な方程式と短い説明文を被験者に提示し、その主観評価と脳活動を同時に計測するという、新規性の高い実験設計を行った。

具体的な方法として、物理学の論文をはじめとする、言語のビッグデータに自然言語処理の手法を用いて、物理学における美しさを客観的に分類し、その分類に基づいて物理学の美しさを感じるテーマを 60 個選んだ。被験者には各テーマについて、短い文章と象徴的な方程式を

視覚的に提示することで伝え、その美しさを感じているときの脳活動を fMRI で計測し、またその美しさを点数で評価してもらった。その上で、被験者に提示した文章や画像を入力したときに、評価を予測して出力する機械学習モデルを作成し、機械学習モデルの各層と対応する脳領域を、表象類似度解析によって同定した。

2023 年度には、6 名の物理学研究者を対象に予備実験を実施している。その実験データを用いて 2024 年度に行った解析によって、内側眼窩前頭皮質をはじめとするデフォルトモードネットワークにおいて、方程式の美しさの評価に伴う有意な活動が観察された。また、同じ被験者に対して、人間の顔の画像についても主観評価と脳活

動の計測を実施しており、人間の顔と物理学の方程式の間で、美しさの判断に関わる脳領域として、頭頂葉などに有意な差異が見られた。これは、審美的判断が理解や抽象的思考と結びついている可能性を示唆しており、感覚的な美しさと意味的な美しさの神経基盤の差異を反映していると考えられる。

一方で、2024年度に予定していた20名の被験者による本実験の実施には至らなかった。特に、多数の機関に所属する研究者が参加する実験であることから、倫理審

査にかかる手続きが煩雑になり、調整と遂行に時間を要した。また、被験者確保に関しても、専門性の高い対象集団であるためスケジューリングが難航した。

それでも本年度の成果として、実験手順や刺激提示の体系化、分析パイプラインの整備に加え、得られた初期データから有意な脳活動の差異を示唆する結果を得ることができた。来年度以降は、倫理手続きの簡略化と協力機関との連携強化を図りながら、中間成果をもとに本実験の本格的な展開を目指す。

27. 運動による骨格筋代謝物質の動態とメカニズムの解明 (課題番号 626)

日置麻也 (帝京平成大学 健康医療スポーツ学部)

梅田雅宏 (明治国際医療大学 基礎教養講座)

福永雅喜 (生理学研究所 脳機能計測・支援センター生体機能解析室)

【背景・目的】

加齢や不活動に伴う骨格筋細胞内脂肪酸の蓄積、あるいは食事による飽和脂肪酸の過剰摂取は生活習慣病発症のリスクを増大させる。本研究は、運動による筋細胞内の不飽和脂肪酸 (オレイン酸, リノール酸), 飽和脂肪酸 (パルミチン酸) の代謝動態を $^1\text{H-MRS}$ により計測し、若年者, アスリート, 高齢者間で比較することで、そのメカニズムを解明する。本研究は生活習慣病の関連脂肪酸に対する運動療法の提案に繋がると考えられる。

【方法】

- 1) 骨格筋代謝物質のケミカルシフトと分裂をより正確に得るため、シーケンス (シム調整, 磁場均一度評価), コイルの位置, 計測回数, 運動のタイミング, 運動機器の作成を検討した。また、運動時の発揮筋力の出力信号を MRS 環境下で同時収録が可能か検討した。さらに、全ての工程のタイムスケジュールについても検討した。対象は一般の健常成人男女 (20-40 歳代) 14 名であった
- 2) 女性アスリート (持久系) 8 名を対象に、運動前, 運動直後, 運動後 (リカバリー期) の骨格筋代謝物質 (前脛骨筋) を収集するため $^1\text{H-MRS}$ を実行した。

【結果】

- 1) シーケンス, コイルの位置, 計測回数, 運動のタイミングなどのプロトコールはおおよそ完了した。足関節背屈運動機器の作成も改良を重ね完成し、運動時の発揮筋力の出力信号を MRS 環境下で同時収録も可能となった。
- 2) アスリートは比較的良好なスペクトルを得ることができ、最終的な計測回数は、運動前 1 回, 運動後 10 回であった。現在、データ解析を行なっている。シム調整, 磁場均一度の評価にかかる時間は、個人間で異なっており、運動後の計測回数はこれらの時間に依存する結果となった。なお、スペクトル分解能の評価は、クレアチンやタウリンのスペクトルの分裂 (トリプレットピーク) が良好かどうかで判断し、計測を実施した。

【今後の方向性】

骨格筋代謝物質計測における精度上昇と安定した計測時間は、安定しつつある。今後は、データ解析を主として実施する。さらに、Basis set (フィッティングプログラム) 作成も並行して実施する。一部の結果は、学会にて報告予定である。

28. 運動制御におけるヒト大脳皮質層別の情報処理機構の解明 (課題番号 627)

楊 家家, 于 英花 (岡山大学 学術研究院ヘルスシステム統合科学学域)

福永雅喜 (自然科学研究機構 生理学研究所 生体機能情報解析室)

一次運動野 (M1) は, 運動前野 (PM) などと相互作用して各体部位の運動制御に主要な役割を果たしている。本研究では, 7テスラ超高磁場 MRI システムの高空間解像度・高信号対雑音比の特徴を生かしたレイヤーfMRI 技術を用いて, ヒトの運動制御を担う M1 と PM の脳機能を大脳皮質レイヤーレベルで解明することを目指す。

本年度の実験実施により, 運動制御に関する脳機能の詳細を検討するために, シンプルなタッピング運動課題のみでは不十分であることがわかり, 指と手首の動きを含む物体持ち上がる課題を新たに設計した。具体的に, 重りが左右に設置できる逆「T」字の物体を持ち上げる動作を対象として, 被験者が見えないように逆「T」字の右か左側に重りを置き, 被験者にそれをまっすぐ持ち上がるように指示する。その際に, 重りが片方にあるため, 持ち上がった直後に重り側に傾くが, それを無くすように

手指の力を調整する必要がある, その際のレイヤー脳活動を記録することにした。実験手順として, まずは画面に重りの位置を示す画像の3枚 (左・中・右) のうちから1枚が表示され, 被験者に重り側が重くなることを予測してもらう。次に, 持ち上がる指示の画面へ切り替わった際に逆「T」字を掴んで持ち上がり, 下部が傾かないように調整したら, 手指の姿勢をキープしてもらう。最後に逆「T」字を元に戻す画面が表示されたら, 逆「T」字を元場所に置き, 次の課題へ切り替わる。また, 重りがないコントロール課題を設計した。本年度は, 合計10名の被験者からデータの記録ができ, 次年度の研究推進に必要な知見が得られた。また, その成果の一部は, 2025年6月に開催される Organization for Human Brain Mapping (OHBM2025) 年次大会に発表する予定である。

29. 触覚による対象質感形成の脳内情報処理メカニズムの解明 (課題番号 628)

楊 家家, 于 英花 (岡山大学 学術研究院ヘルスシステム統合科学学域)

福永雅喜 (自然科学研究機構 生理学研究所 生体機能情報解析室)

皮膚と対象表面の接触に伴う触覚情報が脳内で統合され, 対象の質感認知を可能にしているが, そのメカニズムは未解明である。本研究は, 凹凸 100 μm 以下の表面を対象として, 触覚による対象質感形成の全脳処理ネットワークの解明を目指している。

本年度の前半は, 触覚刺激と刺激提示装置の制作に取り組んできた。触覚刺激として, 直径 10 から 90 μm の間の樹脂粒子で構成された樹脂シートとした。また, 粒子サイズと密度を変更し, 心理物理学実験の結果により表

面粗さが異なる9種類の刺激を選定した。次に, 樹脂材料を用いて MRI 環境で使用できる刺激提示装置を作成した。fMRI 実験の際に, 被験者の手元に順次に3枚の触覚刺激が提示され, それぞれ触ってもらった。その後, 画面の指示に従って最も粗く感じた刺激の順番を答えてもらうことにした。本年度の後半は, 合計13名の被験者からデータの記録ができ, 次年度の研究推進に必要な知見が得られた。

30. 意欲と運動を繋ぐ神経機構の解明 (課題番号 629)

菅原 翔, 白田 升, 西村幸男 (東京都医学総合研究所)
定藤規弘, 福永雅喜 (生理学研究所)

腹側中脳の運動準備活動は直後に発揮される力の大きさと相関する。しかし、腹側中脳が発揮される力を規定するという因果的役割を持つかは不明である。本研究課題では、腹側中脳の因果的役割を立証することを目的とし、腹側中脳活動をトリガーとして把握反応を行わせる Closed-loop fMRI 実験を行う。

3 テスラ装置で計測した安静時 fMRI 計測データをオフラインで前処理した腹側中脳信号では、時間窓による平滑化により腹側中脳活動の変動をトリガー信号として利用できることを確認した。実際に Closed-loop fMRI を実現するためには、リアルタイム処理のみで信号雑音比の高い腹側中脳信号を計測する必要がある。そのためには、7 テスラ装置による腹側中脳のリアルタイム fMRI 計測が必要で

あると考えた。3 テスラで利用していた TurboBrainVoyager を利用したリアルタイム fMRI 計測は、7 テスラ装置においても比較的容易に確立することができたが、7 テスラ装置で増幅される心拍や呼吸由来の生理ノイズの影響から、計測信号の信号雑音比は想定ほど高くならなかった。そこで、BIOPAC で計測した心拍と呼吸信号を利用して、生理ノイズをリアルタイム補正できる RTPSpy を用いた計測系を導入した。1.6 mm 立方の高空間解像度では転送における遅延が大きかったが、TR へと 2000 ms 伸長して時間分解能を下げることでほぼリアルタイムでの計測ができるようになった。次年度は実際にリアルタイム計測した腹側中脳活動をトリガーとする Closed-loop fMRI 実験を実施する計画である。

31. Study on a 4-channel microstrip RF coil integrated PET insert with a 7T clinical MRI system (課題番号 630)

Md Shahadat Hossain Akram¹, Fumihiko Nishikido¹, Sodai Takyu¹, Takayuki Obata², Taiga Yamaya¹
(量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 ¹先進核医学基盤研究部, ²分子イメージング診断治療研究部)
Masaki Fukunaga (生理学研究所 生体機能情報解析室)

PET と MRI のマルチモーダルイメージングは、単一装置の場合と比較して、がんや認知症などの疾患の診断精度が向上することが示されている[1]。本研究では、全身用 7T MRI 装置 (Siemens MAGNETOM 7T, Erlangen, ドイツ) 用の頭用 PET の開発を進めている。市販の臨床 PET/MRI が利用可能である一方、既存の MRI で使用する臓器特化型 (organ-specific) PET [2-4] は (Figure 1)、高感度で高解像度の PET 画像が得られ、かつコストを低減できる代替法になる。本報告ではここでは、PET 検出器と読出し回路を搭載するために設計された 4 チャンネルマイクロストリップ RF コイル[5]の性能評価について述べる (Figure 2)。

従来のマイクロストリップ RF コイルは、細いストリップ状の導体と RF シールドとして機能する単層の導体で構成される (Figure 2)。本研究では、PET 専用 RF コ

イルの開発であるため、PET 検出器の RF シールドボックスをコイルのグランドとして使用する (Figure 2) [6]。4ch マイクロストリップ RF コイルは、ダミーの PET 検出器モジュールに搭載した (PET 検出器のシールドボックスのみを RF ファラデーケージとして使用)。

MR 画像は円筒形ファントム (NaCl + NiSO₄ × H₂O) をグラジエントエコー (GRE) およびターボスピネエコー (TSE) を用いて測定した。GRE のパラメータは TR = 300 ms, TE = 5.9 ms, フリップ角 = 45°, スライス数 = 15, スライス厚 = 5 mm, 画像マトリクス = 256 × 256, FOV = 200 mm²。TSE のパラメータは TR = 4000 ms, TE = 8.8 ms, フリップ角 = 140°, スライス数 = 15, スライス厚 = 5 mm, 画像マトリクス = 256 × 256, FOV = 200 mm²。従来型コイルの GRE 画像と TSE 画像の SNR は 203.1 ± 28.2 および 80.2 ± 27.0 であり、PET 用コイルでは 202.4

±34.2 および 75.1±29.8 であった。全ての画像で均一性は非常に低いことが確認された。マルチチャンネルコイルの場合、高い画像均一性を得るためには視野の360度全てをカバーする必要がある。今後は高SNR、高画質を目指し16chの頭部用PETマイクロストリップRFコイルを設計する予定である。7T MRI用の1chのコイルのみを使用したPET検出器の研究は文献[5]にある。

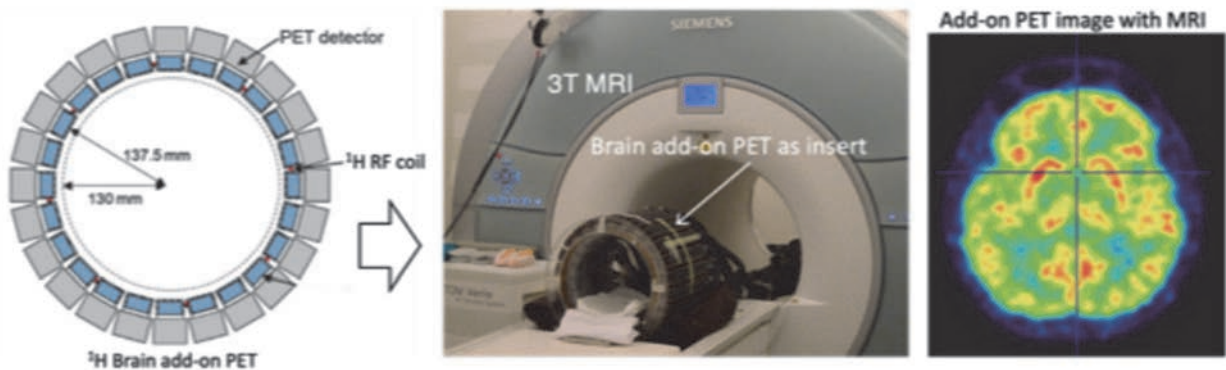
Grants:

This research was supported by a QST President grant 2019, National Institutes for quantum science and technology (QST), Japan, and JSPS KAKENHI grants (ID: 22K18224 and 22H03946).

References

[1] C. Spick, K. Herrmann, J. Czernin, “18F-FDG PET/CT and PET/MRI perform equally well in cancer: Evidence from studies on more than 2,300 patients”, *J. Nucl. Med.*, 57(3), 420–430, Mar. 2016.
 [2] A. Kolb, et al., “Technical performance evaluation of a

human brain PET/MRI system”, *Eur. Radiol.*, 22, 1776–1788, Aug. 2012.
 [3] F. Nishikido, et al., “Axial scalable add-on PET/MRI prototype based on four-layer DOI detectors integrated with a RF coil”, *Nucl Instr Meth Phys Res A.*, 1040, 55–61, 2022.
 [4] M.S.H. Akram, et al., “MRI compatibility study of an integrated PET/RF-coil prototype system at 3T”, *J. Magn. Reson.*, 283, 62–70, Oct. 2017.
 [5] M.S.H. Akram, et al., “Feasibility study for a microstrip transmission line RF coil integrated with a PET detector module in a 7T human MR imaging system”, *Magn Reson Med Sci.*, 24(2), 155–165, 2025. Advance online publication February 09, 2024.
 [6] M. Takahashi, “PET and MRI simultaneous brain imaging by Add-on PET”, Report on PET Imaging Physics Research, National institutes for quantum science and technology (QST), Japan. 51–54, 2023.



Brain add-on PET as insert that combines a birdcage RF coil and RF shielded PET detectors in a single module [3, 6] (developed at QST, Chiba, Japan).

Fig. 1. Example of a PET insert for a clinical MRI system (Siemens MAGNETOM Verio).

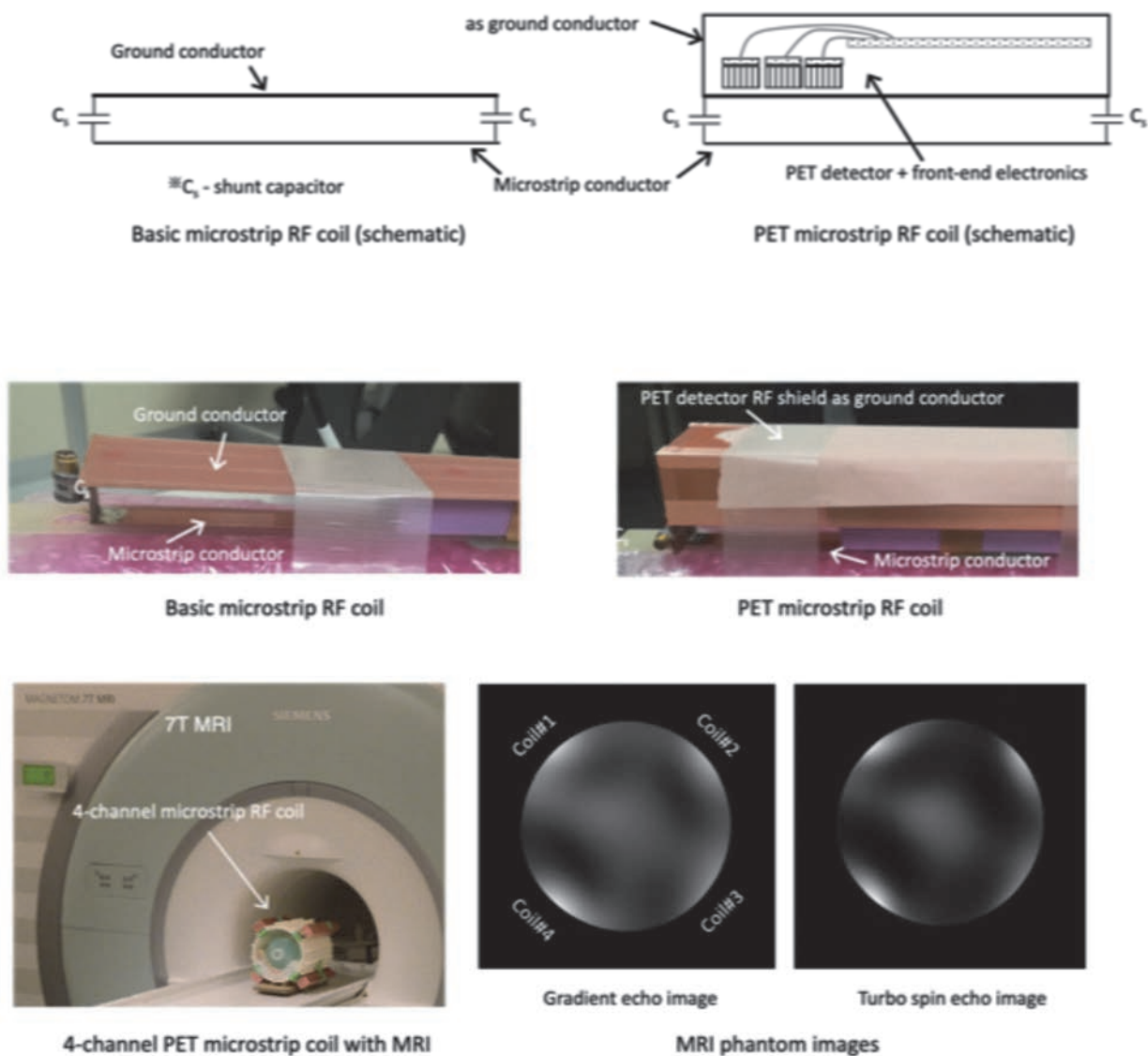


Fig. 2. This project. First and second rows illustrate a one-channel microstrip RF coil. Third row shows experimental setup and MR phantom images of the 4-channel PET microstrip RF coil at the 7T MRI facility in NIPS, Aichi, Japan.

32. 呼吸活動が及ぼす記憶符号化関連の脳活動の解明 (課題番号 632)

中村 望 (兵庫医科大学 生理学生体機能部門)

福永雅喜 (自然科学研究機構生理学研究所 生体機能情報解析室)

これまで我々は、呼吸と脳の相互作用を解明する研究に取り組んできた。健常な被験者が記憶課題を行ったとき、特に記憶想起プロセスにおいて、息吸う瞬間 (EI 転移期) がそのプロセスの最中に入り込むと、反応時間は延長し、正答率が著しく低下することを発見した (Nakamura et al., 2018)。そのときの脳活動を調べるために、fMRI を用いたところ、想起プロセスに息吸う瞬間 (EI 転移期) が入り込んだとき、集中力や注意力を司る脳部位、右側頭頭頂接合部 (TPJ)、右中前頭回 (MFG)、背内側前頭前皮質 (dmPFC) で活動低下が認められた (Nakamura et al., 2022)。これにより、呼吸タイミングと脳ネットワークの協調こそがカギであり、それが脳機能を制御し、最終的にパフォーマンスに影響を及ぼしていることが示唆された。

一方、我々の動物実験から、記憶符号化プロセスが息吸う瞬間の活動、すなわち吸息活動そのものを生み出す腹外側延髄のプレバットインガー複合体活動によって、海馬 CA3 ニューロン活動を介して制御されることが明らかになった (Nakamura et al., nat commun 2023)。この結果から、息吸う瞬間 (EI 転移期) や吸息活動を生み出すプレバットインガー複合体活動は、記憶固定など記憶形成そのもの (オフライン脳活動) というよりも、符号化や想起などの情報処理のオンライン脳活動で大きく関わることが考えられる。

このような背景から本研究課題では、まず、符号化プロセスにおいて、ヒト呼吸周期上の効果がどのように記憶プロセスに影響を与えるかについて、健常被験者を用いて心理生理実験を行った。被験者は、20 歳以上の右利き 30 名とした (男 1 名, 女 18 名, 22.17 ± 0.37 歳)。記憶課題はこれまで用いた遅延見本合わせ課題 (Nakamura et al., 2022) を改変したもので、一人あたり 800 枚のオブジェクト画像を識別する課題とした。画像は、認知科学実験で広く用いられる 1854 枚のオブジェクト画像 (Hebart et al., 2019) の中から選び、画像提示には、NBS Presentation ソフトウェアを使用した。被験者は、まずディスプレイ上に 1 秒ごとに連続して提示される 40 枚の

オブジェクト画像を覚える (合計 40 秒間サンプル期)。そして 20 秒後に、テスト用のオブジェクト画像が一枚ずつ提示され (0.6 秒間提示で、およそ 2 秒間隔)、その中で、さきほどのサンプル期に覚えた画像と同じものが提示されたかについて Yes/No ボタンを押すことで回答する。テスト用のオブジェクト画像は合計 80 枚とし (およそ 160 秒間テスト期)、そのうちの 40 枚はサンプル期に提示された画像、残りの 40 枚は新規画像とした。これを 1 セッションとし、被験者一人あたり 10 セッションを行った。認知指標として、画像提示時間とボタン押し時間から反応時間と正答率を算出した。生理指標は、呼吸圧センサーカニューレを鼻に装着し気流量変化、心電図、赤外線カメラを用いた瞳孔径変化を同時計測した。認知指標と合わせることで、符号化プロセスと想起プロセスにおける呼吸周期との関係を算出した。符号化プロセス (サンプル期) の呼吸周期における効果を調べるために、吸息期と呼息期をそれぞれ半円表示し (吸息期: 0 から 179 度, 呼息期: 180 から 359 度)、呼吸周期上の数値を 60 ビン (吸息期の 30 ビン, 呼息期の 30 ビン) に分けて統計解析を行った (Saltafossi et al., 2025)。反応時間と正答率を被験者ごとに標準化し、呼吸周期上の提示されたオブジェクト画像 40 個のタイミングを 60 ビンに分けて、個々のビンごとに反応時間と正答率を被験者ごとに平均化した。そして、それぞれのビンごとに 0 と比較する 1 サンプル両側 t 検定を行った。

現在データ解析途中であるが、一部興味深い結果が得られた。符号化プロセスにおいて、呼息期後半で、反応時間が有意に短くなる一方で、吸息期後半は、反応時間が有意に長くなった。一方正答率に関しては、そのような変化は認められなかった。これらの結果から、少なくとも、符号化プロセスにおける呼吸相が、のちの想起プロセスの認知負荷の違いを生み出し、情報処理速度に影響を及ぼすことが明らかになった。これらの結果は、将来、記憶力向上に関わる呼吸トレーニング法の開発につながる可能性を秘めている。この結果については、近日中に学術論文としてまとめ、投稿する予定である。

33. 社会脳形成におけるアロスタシスフレームワークの横断的検討： 社会脳の機能・構造とアロスタシス反応の関連（課題番号 633）

石川光彦（一橋大学社会科学高等研究院）

吉岡 歩（立命館大学総合科学技術研究機構・

自然科学研究機構生理学研究所システム脳科学研究領域心理生理学部門）

社会脳はヒトの社会的認知・行動の神経基盤とされてきた (Frith & Frith, 2007)。近年、日常でのアロスタシス変化とそれに伴った社会的相互作用によって、社会脳ネットワークが形成されていくというアロスタシスフレームワークが提唱されている (Atzil et al., 2018)。本研究ではアロスタシス反応の個人差が社会脳ネットワークの機能的結合や社会脳に含まれる脳部位の灰白質量と関与するのか検討することを目的としている。

MRI 実験を行う前に、2024 年度は一橋大学にて、予備調査として行動実験を行い、心拍・皮膚電気反応といった生理指標と顔認知の関連について検討した。実験 1 では、副交感神経活動の指標である安静時の心拍変動 (Heart Rate Variability: HRV) を測定し、実験 2 では、交感神経活動の指標である皮膚電気反応 (Skin Conductance Level: SCL) を測定した。これらの生理指標が感情顔を用いた接近回避課題 (Approach-Avoidance Task: AAT) での反応時間と関連があるかを検討した。両実験において、AAT の課題成績は、ポジティブな感情表情 (例：笑顔) に対して接近行動を、ネガティブな感情表情 (例：怒り顔) に対して回避行動をとる「価値整合条件」の方が、

逆の行動をとる「価値不整合条件」よりも反応時間が有意に短く、自然な社会的行動傾向を反映していることが確認された。

さらに、安静時の HRV および SCL はいずれも、価値整合条件と不整合条件における反応時間の差 (すなわち、文脈依存的な意思決定の効率) と有意な相関を示した。具体的には、副交感神経活動が低い人、および交感神経活動が高い人ほど、価値整合的な社会的意思決定を迅速に行う傾向が見られた。

これらの結果は、安静時の自律神経活動が、情動処理のみならず社会的状況における行動選択の効率性にも関連することを示唆しており、身体状態の個人差が社会的意思決定過程に及ぼす影響を明らかにした。本研究は、アロスタシス反応を通じた社会脳の形成という理論枠組みに基づき、社会的行動における脳-身体相互作用の理解を深める一助となると考えられる。

現在、MRI 装置の利用については研究倫理申請書を作成し、申請準備を行っている。2025 年度では、倫理委員会の承認を得た後、HRV・SCL と社会脳の機能的結合・灰白質量との関連について検討を行う。

34. 7 テスラ MRI によるヒト睡眠中の脳代謝物質と脳波の同時計測基盤技術の開発 (課題番号 634)

玉置應子, 宇治 誠, 鈴木千里, 上野賢一, R. Allen Waggoner

(理化学研究所 脳神経科学研究センター)

睡眠中の脳内の神経代謝物質は、ヒトにおける学習や記憶など様々な認知機能に重要な役割を果たすことが示唆されている。しかしまだそのメカニズムは明らかとなっていない。MR スペクトロスコピー (MRS) は、ヒト生体に内在する脳内の神経代謝物質を非侵襲的に観測しうる数少ない手法である。また、ヒトの脳内の神経代謝物質は覚醒水準に伴い変容することが知られ、とりわけ睡眠

中の脳内の神経代謝物質変化が高次脳機能に関係することが指摘されている (Tamaki et al., 2020)。3 テスラ MR 装置を用いてヒトにおける脳内の神経代謝物質が調べられているものの、その時間分解能は約 2~10 分と改善が必要とされている。ボリュームのサイズも 2 cm³ が限度であり、より小さな脳領域における活動を捉えるには十分ではない。一方、研究用として 7 テスラ MR を含む超高磁場 MR 装

置の導入が進められているものの、脳波とMRSを同時計測した検討はまだ少ない。本研究では、ヒト高次脳機能における睡眠中の脳活動の役割を解明するための技術的基盤を構築するため、7テスラ超高磁場MR装置を用いて、脳波や機能的磁気共鳴画像法(fMRI)との同時計測のもとで、脳内代謝物質解析に応用しうる高時空間解像度のMRS計測技術・解析法の開発を目指す。

昨年度に続き2024年度は、MRSとfMRIの同時計測技術に関わる契約手続きが進行中であり、今年度は生理学研究所での実験実施には至らなかった。理化学研究所には7テスラMRIが導入され、安全性を検証するための温度計測検査に続き、ヒト被験者におけるMRSと脳波の同時計測実験に着手している。来年度こそは生理学研究所においてMRSとfMRIの同時計測の予備実験に着手したいと考えている。

35. 経皮的耳介迷走神経刺激による孤束核、青斑核及び大脳皮質の賦活の検討 (課題番号 635)

原田宗子, 大平英樹 (名古屋大学)
福永雅喜, 定藤規弘 (生理学研究所)

迷走神経は様々な内臓からの信号を脳神経系へ伝える役割を担う神経で、迷走神経を電気的に刺激することで、難治性てんかんや大うつ病性障害の治療として効果があることが報告されてきた。初期の頃は手術によって頸部に刺激電極を埋め込む侵襲的なタイプの迷走神経刺激法が開発され臨床の場で使用されていたが、近年、頸部や耳の皮膚の上に電極を装着し、経皮的に迷走神経を電気刺激する非侵襲的なタイプの迷走神経刺激法が開発され使われるようになってきた。

一方、認知神経科学の分野では、近年、感情の認知・制御や記憶などのヒトの認知機能には、大脳皮質の活動のみならず内臓からの信号の関与も重要な役割を担うことが示唆されるようになり、健康な人を対象とした経皮的耳介迷走神経刺激法(耳の皮膚の上に電極を装着し、経皮的に迷走神経を電気刺激する非侵襲的なタイプの迷走神経刺激法)を用いた研究により、迷走神経刺激が感情の認知・制御や記憶を向上させるという結果が報告されている。

しかしながら、まだ十分にそのメカニズムが解明されているとは言えない。機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて経皮的耳介迷走神経刺激中の脳神経系の活動を調べた先行研究では、孤束核や青斑核の賦活が報告されているが、それらの核を経由した信号が先ずは大脳皮質のどの領域に伝達されるのか、その後でどのような神経メカニズムで認知機能に影響を及ぼすのかに関しては全くと言ってよいほど分かっていない。

本研究では、健康成人35名を対象に機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いてヒトの経皮的耳介迷走神経刺激中の脳活動を計測し、経皮的耳介迷走神経刺激による孤束核、青斑核及び大脳皮質の賦活を検討することが目的である。特に、これまでの先行研究で未だ詳細に検討されていない大脳皮質の賦活に着目しており、高解像度かつ脳活動検出力の高い7TMRIを用いて検討する。2024年度は実験を行い、被験者20名程度のデータを取得した。又、データ取得と並行してデータ解析を進めた。

36. ホウ素中性子補足療法(BNCT)用のボロン製剤である5F- α Me-3BPAに対する19F-MRIを用いた可視化および定量化について(課題番号 638)

吉野祐樹 (大阪医科薬科大学 放射線腫瘍学教室および関西BNCT共同利用センター)

当初は今期中に薬剤を提供いただき、実験に臨む予定であったが、薬剤提供元のステラファーマ株式会社から、別のプロジェクト(中国、海南島におけるBNCT施設の稼働)が当初の予定よりも遅れており、そちらに専念す

るために基礎研究部門をいったん休止するとお聞きした。めどとしては2025/12月頃とお聞きしている。また、天満教授が4月より京大原子炉へ移動となるが引き続き、共同で研究を進める予定である。

37. 食事形態の違いが神経機構に及ぼす効果 (課題番号 639)

箕越靖彦 (椋山女学園大学生生活科学部管理栄養学科)

食事形態の違いが糖・脂質代謝の違いを及ぼすことが知られている。しかし、神経機構に及ぼす効果は明らかとなっていない。本研究課題では、通常の食事或いはその食事をミキサーにかけて、味覚、食感、視覚効果を変化させた時の、摂食に関連する脳部位と脳部位間の機能的結合を、機能的MRIによって明らかにすることを目的に研究計画を立案した。本研究は、2024年度後半に申請したため、年度内に倫理委員会で承認を得るまでには至らず、機能的MRI実験を始めることは出来なかった。

申請者は、これまでに、①食事を普通に摂食する(食事A)、②同じ食事をミキサーにかけてものを摂食する(食事B)、③何も摂食しない、の3つの異なる条件で、食後熱産生、血糖、血中インスリン値の変化を調べてきた。その結果、食後安静時代謝量が、食事Aでは二相性を示すのに対して食事Bでは一相性であり、且つ食事Aにおい

て食事Bよりも有意に高いことを見出している。食事Aと食事Bは同じカロリー・栄養素であり、且つ消化管での吸収によって影響を受ける血糖値、インスリン値(1時間値)にも差がないことから、消化・吸収などの違いが原因では無いと考えられる。食後のインスリン値は、口腔内における甘味刺激などによって副交感神経を介して、分泌が高まる。しかし、同じ栄養素、カロリーである食事Aと食事Bを同じように摂食した時には違いが見られなかった。このことから、食事Aと食事Bによる熱産生の違いは、単に消化・吸収、インスリン分泌の違いではなく、食事Aと食事Bを感知する何らかの機構、例えば「美味しさ」の違いが熱産生に影響を及ぼした可能性がある。今後、機能的MRIを用いて、食事Aと食事Bによって脳のどの領域の反応に違いあるかを調べて行きたい。

【 研 究 会 報 告 】

研究会報告

〔 目 次 〕

1. 生理機能の理解に向けた膜タンパク質機能ダイナミクス研究の最前線と未来開拓 (課題番号 404)	
(代表・世話人: 藤原祐一郎 2024年9月2日-9月3日)	250
2. 細胞環境のシグナリングと計測 (課題番号 411)	
(代表・世話人: 檜山武史 2024年12月16日-12月17日)	261
3. クライオ電子顕微鏡と計算機 (課題番号 410) Cryo-EM & Computational Analysis	
(代表・世話人: 岩崎憲治 2024年10月29日-10月30日)	271
4. 上皮イオン環境とその変化が支える細胞機能 (課題番号 401)	
(代表・世話人: 鈴木喜郎 2024年8月8日-8月9日)	276
5. 炎症・免疫系と心血管系の相互作用から切り拓く循環生理機能の解析 (課題番号 415)	
(代表・世話人: 久場敬司 2024年10月10日-10月11日)	282
6. 病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術, ニューロモデュレーション医療による 未病時治療法の開発 (課題番号 409)	
(代表・世話人: 田井中 一貴 2024年11月29日)	307
7. 多様なアプローチによる記憶・学習研究の新展開 (課題番号 402)	
(代表・世話人: 人羅 (今村) 菜津子 2024年9月18日-9月19日)	310
8. 自発性活動から生まれる脳機能の発達における系統的理解 (課題番号 416)	
(代表・世話人: 荒田晶子 2025年1月31日-2月1日)	319
9. シナプスから見る脳の新天地 (課題番号 406)	
(代表・世話人: 上阪直史 2024年11月14日-11月15日)	329
10. 細胞内カルシウムおよび細胞内・外シグナル分子の動態解析と計測技術の先端的研究 (課題番号 413)	
(代表・世話人: 金丸和典 2024年9月12日-9月13日)	340
11. 極限環境適応 (課題番号 414)	
(代表: 乗本裕明 2024年11月18日-11月19日)	354
12. 環境・疾患による情動の変容とその生体内制御機構 (課題番号 417)	
(代表・世話人: 吾郷由希夫 2024年9月17日-9月18日)	362
13. 霊長類ニューロサイエンス研究会 (課題番号 412)	
(代表・世話人: 田中真樹 2024年8月8日-8月9日)	374
14. 間身体性共感システム研究会 (課題番号 419)	
(代表・世話人: 井澤 淳 2024年9月20日-9月21日)	382
15. 大規模脳活動計測 ~我々は何を測り, どこへいくのか? (課題番号 405)	
(代表・世話人: 木村幸太郎 (2024年9月4日-9月5日)	389
16. 東海地区感覚機能研究会 (課題番号 403)	
(代表・世話人: 辻村誠一 2024年12月5日)	395
17. 脳神経倫理研究会 (第二期) (課題番号 418)	
(代表・世話人: 中澤栄輔 2025年1月24日)	398
18. 実験と理論から目指す大脳皮質神経回路の理解 (課題番号 408)	
(代表・世話人: 田中康裕 2024年11月7日-11月8日)	402
19. 個体間脳-身体相互作用研究会 (課題番号 407)	
(代表・世話人: 小池耕彦 2025年3月21日-3月22日)	406

1. 生理機能の理解に向けた膜タンパク質機能ダイナミクス研究の最前線と未来開拓 (課題番号 404)

2024年9月2日-9月3日

代表・世話人：藤原祐一郎（広島大学・大学院医系科学研究科）

所内対応者：久保義弘（生理学研究所・神経機能素子部門）

- (1) ナトリウムポンプのつくりかた
阿部一啓（北海道大学 大学院理学研究院化学部門 分子生命化学研究室）
- (2) 腸内シュウ酸分解菌・シュウ酸：ギ酸対向輸送体の構造・機能・ダイナミクス
山下敦子（岡山大学 学術研究院医歯薬学域）
- (3) ヘリオドロブシンの光反応ダイナミクスを制御する水素結合の発見
古谷祐詞（名古屋工業大学 大学院工学研究科，
名古屋工業大学 オプトバイオテクノロジー研究センター）
- (4) カチオンチャンネルロドプシン ChRmine のゲーティング機構
竇本俊輝（東京大学 物性研究所）
- (5) 雨で葉を閉じる現象から見つかった植物の温度感受性 K チャネル
村岡勇樹（東北大学 大学院工学研究科 バイオ工学専攻応用生物物理化学分野）
- (6) イネキシンヘミチャンネルによる過分極中のニューロンからの情報伝達機構
中山愛梨，渡邊正勝，山城 陸，黒柳碩大，松山裕典，大嶋篤典，森 郁恵，中野俊詩
（名古屋大学 大学院理学研究科 理学専攻 生命理学領域 生体機序論講座（久本研究室））
- (7) 細胞外カップリングによる HCN チャネルの電位依存性ゲーティング調節
劉 嘉瑩，糟谷 豪，中條浩一（自治医科大学 医学部生理学講座 統合生理学部門）
- (8) 祖先型チャンネルを用いたカルシウムイオン選択機構の解析
真栄田有紀^{1,2}，西谷（中村）友重¹，入江克雅²
（¹和歌山県立医科大学 医学部薬理学講座，²和歌山県立医科大学 薬学部薬品物理化学研究室）
- (9) 巨大ウイルス由来ヘリオドロブシン V2HeR3 の構造とそのプロトン輸送メカニズム
水鳥 律¹，Nipawan Nuemket^{2,3}，Jacopo D'Ascenzi⁴，細島頌子¹，大橋沙也佳¹，
Riccardo Palombo⁴，角田 聡^{1,5}，古谷祐詞^{1,5}，Oded Béjà⁶，Massimo Olivucci^{4,7}，
南後恵理子^{3,8}，片山耕大^{1,5}，神取秀樹^{1,5}
（¹名古屋工業大学大学院工学研究科，²高輝度光科学研究センター，³理化学研究所 Spring-8，
⁴University of Siena，⁵名古屋工業大学・オプトバイオテクノロジー研究センター，
⁶Technion-Israel Institute of Technology，⁷Bowling Green State University，
⁸東北大学・多元物質科学研究所）
- (10) 機能喪失型 RyR2 変異体の caffeine による活性賦活メカニズムの構造的考察
大鳥祐矢¹，Raymond Burton-Smith²，呉林なごみ³，村田和義²，
加藤博章^{1,4}，村山 尚³，小川治夫¹
（¹京都大学 大学院薬学研究科，²自然科学研究機構生命創成探究センター(ExCELLS)，
³順天堂大学 大学院医学研究科，⁴理化学研究所 放射光科学研究センター）
- (11) ニューロン軸索のイオンチャンネルの空間分布調節と脊椎動物の進化
岡村康司（大阪大学 大学院医学系研究科 生命機能研究科 統合生理学教室）

(12) 非天然アミノ酸導入によるイオンチャネルの光感受化

下村拓史, 久保義弘 (生理学研究所 分子細胞生理研究領域 神経機能素子研究部門)

(13) 機械受容チャネル TRAAK の膜の内葉張力応答メカニズムの理解

真木孝尚¹, 松木悠佳², 岩本真幸¹, 老木成稔³

(¹ 福井大学 医学系部門分子神経科学, ² 福井大学 医学系部門麻酔蘇生学,
³ 福井大学 高エネルギー医学研究センター)

(14) デルタ型グルタミン酸受容体 (GluD) のイオンチャネル活性に関する最近の議論

伊藤政之 (慶應義塾大学 医学部生理学教室)

(15) 細胞内ナトリウムポンプの新規生理機能

藤 拓人, 清水貴浩, 酒井秀紀 (富山大学 学術研究部薬学・和漢系 薬物生理学)

(16) 多階層的アプローチによる既知トランスポーターの隠れた生理機能の解析

永森收志 (東京慈恵会医科大学 SI 医学応用研究センター)

(17) 高速原子間力顕微鏡によるイオンチャネルの構造動態解析

角野 歩 (金沢大学 ナノ生命科学研究所,

金沢大学 新学術創成研究機構, JST/FOREST)

(18) 光駆動性イオンチャネルが有する高い K⁺イオン選択性の分子基盤

加藤英明 (東京大学 先端科学技術研究センター)

(19) BPoF 法による単一チャネルフリッカゲーティング解析法のさらなる展開

老木成稔 (福井大学 高エネルギー医学研究センター)

【参加者名】

中條浩一 (自治医科大学), 藤原祐一郎 (広島大学), 中山愛梨 (名古屋大学), 小川治夫 (京都大学), 大鳥祐矢 (京都大学), 堤 あゆな (京都大学), 大嶋篤典 (名古屋大学), 永森收志 (東京慈恵会医科大学), 劉嘉瑩 (自治医科大学), 村岡勇樹 (東北大学), 加藤英明 (東京大学), 中野俊詩 (名古屋大学), 角野 歩 (金沢大学), 真木孝尚 (福井大学), 真栄田有紀 (和歌山県立医科大学), 川鍋 陽 (香川大学), 松岡一磨 (香川大学), 入江克雅 (和歌山県立医科大学), 川口翔大 (名古屋大学), 水谷夏希 (大阪大学), 河合喬文 (大阪大学), 水鳥 律 (名古屋工業大学), 徐 渺 (広島大学), 伊藤政之 (慶應義塾大学), 堀 翔悟 (長浜バイオ大学), 炭竈享司 (金沢大学), 陳 以珊 (和歌山

県立医科大学), 竹内裕子 (大阪大学), 藤井拓人 (富山大学), 原 雄二 (静岡県立大学), 古谷祐詞 (名古屋工業大学), 井上圭一 (東京大学), 阿部一啓 (北海道大学), 岡村康司 (大阪大学), 寶本俊輝 (東京大学), 細島頌子 (名古屋工業大学), 岩本真幸 (福井大学), 老木成稔 (福井大学), 錦野達郎 (名古屋工業大学), 齊藤 修 (長浜バイオ大学), 小西吟知 (長浜バイオ大学), 伊藤侑真 (名古屋工業大学), 服部七奈子 (名古屋工業大学), 山下敦子 (岡山大学), 大岡眞子 (名古屋工業大学), 久保義弘 (生理学研究所), 立山充博 (生理学研究所), 下村拓史 (生理学研究所), Liu Chang (生理学研究所)

【概要】

本研究会は, 「生理機能の理解に向けた膜タンパク質機能ダイナミクス研究の最前線と未来開拓」と題し, 2024年9月2日(月)~3日(火)の2日間にわたって, 生理学研究所で対面開催された。参加者数はおよそ50名であった。一日目の夜には懇親会も行われ, たいへん盛会となった。

プログラムの内容は, 近年誰でも容易にアクセスが可能になった構造情報やゲノム情報をベースに, いかに膜タンパク質の動作機構を理解していくか, ということをテーマに, 本領域の国内トップランナーの研究者が集まり, イオンチャネルやトランスポーターに関する講演を行った。Cell, Nature Communications や PNAS 等に論文

として発表されたばかりの演題や未発表の演題など、最新の研究内容が発表された。手法としては電気生理学的手法を中心に、原子間力顕微鏡による動態解析、クライオ電子顕微鏡やX線回折法による構造解析、全反射高速赤外線分光解析、分子動力学解析、新規機能蛋白質のデザイン生成など最新の技術を適用した研究が多数報告された。そして一日目の最後には、「ニューロン軸索のイオンチャネルの空間分布調節と脊椎動物の進化」と題し、大阪大学の岡村康司教授が特別講演を行った。今回、Short talk セッションを設け大学院生5名が、熱心な研究

姿勢や緊張感に満ちた発表態度で成果の発表を行い、参加者に深い感銘を与えた。

一般講演の時間枠は30分（講演20分+討論10分）、Short talk は15分（講演10分+討論5分）に設定した。質疑応答が非常に活発に行われ、討論時間が足りない場面もしばしば見られたほどであった。懇親会も含めて十分な交流と次世代の研究者たちに向けたエールも贈られたことで、改めて研究会を継続的に開催することの重要性を認識することができた。

(1) ナトリウムポンプのつくりかた

阿部一啓 (北海道大学 大学院理学研究院化学部門 分子生命化学研究室)

主にカチオンを能動輸送するP型ATPaseファミリーの中でも、P2-typeにはナトリウムポンプやプロトンポンプが分類され、歴史的にも良く研究されている。ナトリウムポンプはATP1分子の加水分解と共役して3つのNa⁺と2つのK⁺を能動対向輸送する。この起電的なカチオン輸送とは対照的に、胃のプロトンポンプとnon-gastricプロトンポンプは、起電性の無い輸送(つまり等量のH⁺とK⁺の対向輸送)によって、上皮細胞の内外においてpH差を創り出す。これら近縁のカチオンポンプは、そのアミノ酸配列の同一性が60%以上であるにも拘わらず、それぞれが

輸送するカチオンの種類、個数、そして作り出す生理的環境は大きく異なる。我々は、プロトンポンプに段階的な変異導入を行い、構造解析や電気生理学を駆使した解析を経て、最終的にこれをナトリウムポンプへと変換することで、輸送体のアイデンティティとも言えるカチオン選択性、輸送カチオン化学量論、形成する濃度勾配(カチオンに対する親和性)を決定する因子について明らかにすることを試みた。一連の構造機能解析の結果は、P-type ATPaseの基質特異性とその輸送イオンの個数を、論理的考察に基づいて改変した初めての例である。

(2) 腸内シュウ酸分解菌・シュウ酸：ギ酸対向輸送体の構造・機能・ダイナミクス

山下敦子 (岡山大学 学術研究院医歯薬学域)

腸内細菌の1種であるシュウ酸分解菌は、腸管内からシュウ酸を唯一の炭素源として吸収し、代謝分解の結果ギ酸として排出することで、ヒトをはじめとする宿主動物の尿路系を介したシュウ酸排泄量を下げ、結果としてシュウ酸カルシウムを主成分とする尿路結石の形成リスクを軽減している。同菌の細胞膜には、シュウ酸：ギ酸対向輸送体OxITが存在し、シュウ酸の菌細胞内取り込みと菌細胞からのギ酸排出を担っている。OxITは、2000年代初頭に電子顕微鏡を用いた立体構造解析がされたが、最近までその高分解能構造は不明であった。本研究では、

X線結晶構造解析により、シュウ酸が結合した状態および輸送基質を結合していない状態のOxITの立体構造を、それぞれ3.0Åおよび3.3Å分解能で明らかにした。得られた構造情報に基づき、変異体解析や分子動力学シミュレーションを行うことで、同輸送体が腸管内に存在する多様な栄養素からシュウ酸を厳密に識別し、立体構造を変化しながら細胞膜を介して輸送する仕組み、このシュウ酸取り込みとギ酸排出を共役する対向輸送を行う仕組みが明らかになった。

(3) ヘリオロドプシンの光反応ダイナミクスを制御する水素結合の発見

古谷祐詞 (名古屋工業大学 大学院工学研究科,
名古屋工業大学 オプトバイオテクノロジー研究センター)

ヘリオロドプシンは、微生物ロドプシンや視覚ではたらく動物ロドプシンとは配列相同性が低く、細胞膜でのヘリックスの配向性が逆転し、第3の新たなロドプシンとして2018年に報告された。生理的な機能は不明であったが、光活性化状態と考えられるO中間体が1~10秒程度の寿命であるため、光センサーとしてはたらくのではないかと推測された。最近になって、光誘起プロトン輸送、グルタミン合成酵素の光制御、光修復酵素の可視光反応性への寄与、ABC輸送体の光制御などの報告があり、生命活動にヘリオロドプシンが様々な形で関与している

ことがわかりつつある。一方、X線結晶構造解析も2019年に次々に報告されており、光反応機構についても各種分光法によって研究が進められている。我々は当初発見された2種類のヘリオロドプシンを新規の時間分解赤外分光法やフラッシュフォトリス法により詳細に解析する中で、3番目のヘリックスに存在するSer残基と4番目のヘリックスに存在するAsn残基とで形成される水素結合がO中間体の生成・崩壊のダイナミクスに関与していることを明らかにした。

参考文献: Nakamura *et al.* *J. Mol. Biol.* 436 (16), 168666, 2024

(4) カチオンチャンネルロドプシン ChRmine のゲーティング機構

實本俊輝 (東京大学 物性研究所)

近年発見されたカチオンチャンネルロドプシン (CCR) の一種である ChRmine は、光感度の高いオプトジェネティクスツールとして注目されている。ツールとしての機能改良を目指す上でゲーティング機構を明らかにすることは重要であるが、ChRmine のチャンネル開閉機構については未知の部分が多い。近年、CCR に属する CrChR1・CrChR2 のキメラタンパク質である C1C2 について詳細な機構が調べられ、我々のグループは発色団レチナールの構造変化とチャンネルの開閉が緊密に同期していることを、過渡吸収測定、時間分解ラマン分光、パッチクランプ測定から明らかにした。これに対し ChRmine では、チャンネル開閉と発色団近傍の変化との同期性が低いこと

が判明した。パッチクランプ測定において、軽水・重水中でチャンネルの開閉速度を調べたところ、開閉速度が重水中で遅くなり速度論的同位体効果 (KIE) が見られたが、発色団周辺の変化と対応した吸収変化の KIE ほど大きくはなかった。そこで、ChRmine では発色団レチナールの異性化後、発色団から離れたアミノ酸におけるプロトン移動によりチャンネル開閉が制御されていると考え、細胞質側の酸性アミノ酸残基の変異体に対し KIE を調べた。すると、D272N 変異体において KIE が著しく減少したことから、この残基を中心としたプロトン移動に伴いチャンネル開閉が制御されていることが示唆された。

(5) 雨で葉を閉じる現象から見つかった植物の温度感受性 K チャンネル

村岡勇樹 (東北大学 大学院工学研究科 バイオ工学専攻応用生物物理化学分野)

マメ科植物アメリカネムノキ (*Samanea saman*) は、夜になると葉を閉じる就眠運動を行う。この運動は、葉の付け根部分にある運動細胞の体積が、外向き K⁺チャンネル SPORK2 によって調節されることで生じる。SPORK2 が

活性化して運動細胞が収縮すると葉は開き、逆に不活性化すると運動細胞は膨張して葉が閉じる。就眠運動に加えて、アメリカネムノキは雨が降ると昼間でも葉を閉じることから「レインツリー」と呼称される。本研究では、

SPORK2 が温度感受性をもつことを見出した (Muraoka *et al. Curr. Biol.*, 2023)。

30°Cで生育しているアメリカネムノキの葉に、雨を模して4°Cの冷水を噴霧したところ葉は閉じたが、30°Cの温水噴霧では葉の開度に変化はなかった。単離した運動細胞を含む緩衝液の温度を30°Cから22°Cに下げると、運動細胞の体積は約5%増加した。運動細胞で電気生理学測定を行ったところ、外向きK⁺電流は30°Cに比べて

15°Cで強く不活性化された。SPORK2由来の外向きK⁺電流は低温で強く不活性化された。膜貫通領域の一部(TM3)と細胞内C末端ドメイン(C-linker)が温度感受性の調節に重要であることが分かった。以上から、雨が降ると葉の温度が低下し、温度センサー機能をもつSPORK2が不活性化することで運動細胞が膨張し、閉葉が起きるといふメカニズムが示唆された。

(6) イネキシンヘミチャネルによる過分極中のニューロンからの情報伝達機構

中山愛梨, 渡邊正勝, 山城 陸, 黒柳碩大, 松山裕典, 大嶋篤典, 森 郁恵, 中野俊詩
(名古屋大学 大学院理学研究科 理学専攻 生命理学領域 生体機序論講座 (久本研究室))

イネキシンは、生体内で単一膜チャネル(ヘミチャネル)あるいは細胞間連結チャネル(ギャップ結合チャネル)として機能する膜タンパク質であり、脊椎動物のコネキシン・パネキシンの機能的ホモログに相当する。私たちは線虫の温度走性行動をモデルとした研究から、イネキシンのヘミチャネル活性が、過分極中のニューロンを起点とした情報伝達に重要であることを発見した。

線虫は、餌のある環境の温度を「快適な温度」として記憶し、その温度情報を頼りに餌を探す(温度走性行動)。私たちは遺伝学的手法により、線虫イネキシンUNC-7がAFD温度受容ニューロンにおいて、ヘミチャネルとして機能し、温度走性行動を制御することを明らかにした。

神経活動イメージングにより、UNC-7ヘミチャネルが過分極中のAFDニューロンにおいて機能し、AIY介在ニューロンの神経活動を制御することを見出した。驚くべきことに、UNC-7はシナプス小胞分泌経路とは異なる経路において機能し、温度走性制御に貢献することが示唆された。以上の結果は、過分極ニューロンでは、ヘミチャネルが既知のシナプス伝達とは異なるメカニズムに基づいて神経細胞間情報伝達を制御していることを示している。ヘミチャネルは、カルシウム非依存的な情報伝達の担い手として、生体内で広く機能しているのかもしれない。

(7) 細胞外カップリングによるHCNチャネルの電位依存性ゲーティング調節

劉 嘉瑩, 糟谷 豪, 中條浩一
(自治医科大学 医学部生理学講座 統合生理学部門)

HCNチャネルは心臓や脳などの興奮性細胞に存在する電位依存性イオンチャネルである。Na⁺とK⁺の透過性を持ち、過分極で開く。HCNチャネルの電位センサードメインのS4は一般的な電位依存性カリウム(Kv)チャネルと比べて長く、正電荷アミノ酸も8個あり、Kvチャネルよりも多い。そのうち細胞内側の4つの正電荷アミノ酸がゲーティングチャージとして働くと考えられるが、細胞外側の4つの正電荷アミノ酸(R372, R375, R378, K381)がゲーティングに影響を与えるかどうかは分かっていない。

本研究では、HCNチャネルのS4細胞外領域の正電荷アミノ酸R378とS5上部に位置するD444が、そしてK381がS1-S2リンカーのE290とそれぞれ塩橋を形成している構造に注目した。そして過分極時にS4が細胞内側にスライドする際、4つの正電荷アミノ酸が順番に塩橋を形成すると仮定した。そこで正負の電荷を入れ替えた二重変異体をそれぞれ作成し、実際に、4つの正電荷アミノ酸が順番に塩橋を形成し、ゲーティングに対して重要であることを示唆する結果を得た。さらに、S4の動きを直接確

認するために Voltage Clamp Fluorometry (VCF)を適用し、R375 と D444 の結合を安定化することで、S4 の中間状態が安定化する結果を得た。これらの結果から、細胞外側

の4つの正電荷アミノ酸が形成する塩橋が、HCN チャネルの過分極ゲーティングに関与していることが示唆された。

(8) 祖先型チャネルを用いたカルシウムイオン選択機構の解析

真栄田有紀^{1,2}, 西谷(中村)友重¹, 入江克雅²

(¹和歌山県立医科大学 医学部薬理学講座, ²和歌山県立医科大学 薬学部薬品物理化学研究室)

カルシウムチャネル (Cav) およびナトリウムチャネル (Nav) は高度な Ca²⁺ 選択性および Na⁺ 選択性を持つ電位依存性イオンチャネルである。分子進化の観点では Cav から Nav が分岐したことが分かっている。原核生物ではこれらはホモ四量体として機能し、各サブユニットの7つのアミノ酸残基が向かい合うことでイオン透過路にイオン選択性フィルター (Selectivity filter: SF) を構成する。これまでに我々は祖先型の SF 配列を持つ原核生物由来のイオンチャネル群 (Ancestor-like cation channels: AnClCat) を同定し、イオン選択性の分子基盤の解析を進めてきた。

本研究では AnClCat から新たに6種類のチャネルを同

定し、電気生理学的に機能解析を進めた。これらのホモログは Na⁺ 選択性、非選択性から高い Ca²⁺ 選択性まで多様なイオン選択性を示した。そこでこれらの SF に注目し、Cav から Nav への分岐の鍵である一価カチオン透過性の獲得過程の解明を目指した。SF の6番目の残基 (SF6) に着目した変異体解析から、SF6 の側鎖サイズが大きく且つ疎水性であることが二価カチオン選択性に重要であることが分かった。逆に SF6 の側鎖サイズが小さく、親水性になるほど一価カチオン透過性は上昇し、グリシンやセリンなどへの変異体は野生型と比べて約20倍高い Na⁺ 選択性を獲得した。

(9) 巨大ウイルス由来ヘリオロドプシン V2HeR3 の構造とそのプロトン輸送メカニズム

水鳥 律¹, Nipawan Nuemket^{2,3}, Jacopo D'Ascenzi⁴, 細島頌子¹, 大橋沙也佳¹, Riccardo Palombo⁴, 角田 聡^{1,5}, 古谷祐詞^{1,5}, Oded Béjà⁶, Massimo Olivucci^{4,7}, 南後恵理子^{3,8}, 片山耕大^{1,5}, 神取秀樹^{1,5}

(¹名古屋工業大学大学院工学研究科, ²高輝度光科学研究センター, ³理化学研究所 Spring-8,

⁴University of Siena, ⁵名古屋工業大学・オプトバイオテクノロジー研究センター,

⁶Technion-Israel Institute of Technology, ⁷Bowling Green State University, ⁸東北大学・多元物質科学研究所)

V2HeR3 はヘリオロドプシンで初めて機能解明に至り、光でプロトンを細胞内外へ輸送するロドプシンである。先行研究から、プロトン輸送には E191, E205, E215 が重要であると特定された。しかし、プロトン輸送に関する詳細な分子メカニズムはわかっていない。そこで本研究では、X線結晶構造解析を中心とし、分光測定や whole-cell patch clamp 法、理論計算を駆使し V2HeR3 のプロトン輸送メカニズムに迫ることを目的としている。V2HeR3 に対する X線結晶構造解析により、暗赤色光下で実験を行った“暗状態”の構造と、蛍光灯下で実験を行った“明状態”の構造をいずれも 2.1 Å の分解能で決定した。両者の構造には大

きな違いがあり、明状態では TM7 のレチナルシッフ塩基周辺の α ヘリックスがほどけており、そこに水分子が2つ追加されて入り込んだ構造となっていた。加えて、構造をもとにプロトン輸送に重要なアミノ酸を予測し、変異体に対して whole-cell patch clamp 測定を行ったところ、ヘリオロドプシンにおいて高度に保存されている R102 が重要であることが分かった。最後に、赤外分光測定の結果より E191 は K 中間体と M 中間体においてプロトン化しており、過渡吸収測定を行うと E191Q 変異体で M 中間体が長寿命となった。

(10) 機能喪失型 RyR2 変異体の caffeine による活性賦活メカニズムの構造的考察

大鳥祐矢¹, Raymond Burton-Smith², 呉林なごみ³, 村田和義²,
加藤博章^{1,4}, 村山 尚³, 小川治夫¹

(¹京都大学 大学院薬学研究科, ²自然科学研究機構生命創成探究センター (ExCELLS),

³順天堂大学 大学院医学研究科, ⁴理化学研究所 放射光科学研究センター)

2型リアノジン受容体 (RyR2) は、心筋の筋小胞体に局在する巨大な Ca^{2+} 放出チャネルであり、心筋収縮に不可欠な分子である。RyR2 に Ca^{2+} が結合するとチャネルが開口し、細胞質へ Ca^{2+} が放出され筋収縮が生じる。ヒト RyR2 ではカテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT) 等の要因である病原性変異が 300 箇所以上報告されており、RyR2 は不整脈性心疾患の新たな創薬ターゲットとしても期待されている。我々はこれまで RyR2 のクライオ電子顕微鏡による立体構造解析と変異体を用いた徹底的な機能解析を行い、 Ca^{2+} によるチャネル開口の動作機構を明らかにしてきた。また、機能喪失型変異体の1つ

(K4593A 変異体) のクライオ電子顕微鏡での構造の決定にも成功し、この変異が機能欠失を引き起こすメカニズムをも明らかにした。最近、本来 Ca^{2+} を放出できない機能喪失型変異体 (K4593A 変異体) が Caffeine の添加で開口し Ca^{2+} を放出するという大変興味深い現象を見出した。Caffeine が機能喪失型変異体を開口させる機構を明らかにできれば、機能喪失型変異を持つ先天性疾患の治療薬開発へも繋がる可能性があり、その開口機構の理解は極めて重要であると考えられる。今回、K4593A 変異体と Caffeine/ Ca^{2+} との複合体構造をクライオ電子顕微鏡/単粒子解析により決定した。

(11) ニューロン軸索のイオンチャネルの空間分布調節と脊椎動物の進化

岡村康司 (大阪大学 大学院医学系研究科 生命機能研究科 統合生理学教室)

極性の強い細胞では、イオンチャネルの機能は、分子そのものの特性だけでなく、他の因子との連関や、局在パターンが、生理機能には重要である。また血球系細胞や上皮細胞以外の多くの細胞では長期に同一の細胞が生存し、生理機能が営まれる (ヒトのニューロンに至っては 100 年近く同じ細胞が神経回路中で機能する) が、イオンチャネルのターンオーバーや数や分布が細胞の機能に見合う形で、どのように長期に維持されているかは、あまり注目されてこなかった。

脳での主要なタンパク質について入れ替わりは、最近になり、同位体でラベルされた分子を質量分析などでト

レースする研究がなされるようになったが、空間情報が伴って理解された場合は少なく、特に特徴的な空間分布を示す軸索のイオンチャネルについては情報が乏しい。現在、有髄軸索のイオンチャネルでの数と空間分布の維持機構を包括的に理解するべく、ミリ秒レベルでの入れ替わりの状況を調べる *in vitro* 解析と、*in vivo* で日や月のレベルでの集団としての入れ替わりの状況を記載する両方の研究を行っている。これと関連し、これまで 30 年以上研究してきた脊索動物のニューロンの電位依存性 Na^{+} チャネルからの進化的な視点についても解説した。

(12) 非天然アミノ酸導入によるイオンチャネルの光感受化

下村拓史, 久保義弘

(生理学研究所 分子細胞生理研究領域 神経機能素子研究部門)

イオンチャネルを人為的に光感受化することは、標的イオンチャネルの機能解析において、あるいは光遺伝学ツール作成法としての両面で有用であると考えられる。遺伝暗号拡張による非天然アミノ酸導入法は、標的タンパク質に様々な機能を付与することを可能にする。本研究では、光感受性官能基を側鎖として持つ非天然アミノ酸 (IsUAA) を、2種のカリウムチャネル (KcsA, Kv1.2) に導入した。Kv1.2の場合、膜電位センサーである S4 へ

リックスのアミノ酸残基を IsUAA に置換することで、その電位依存性を光により変化させられることがわかった。また、KcsA の pH センサー部位近傍へ IsUAA を導入した場合、光照射により電流が増大あるいは減少する変異体を複数得ることができた。これら活性化機構の異なる2種のチャネルいずれにおいても IsUAA 導入法が有効であるという結果は、光感受化法として本手法が汎用性をもつことを示唆する。

(13) 機械受容チャネル TRAAK の膜の内葉張力応答メカニズムの理解

真木孝尚¹, 松木悠佳², 岩本真幸¹, 老木成稔³(¹ 福井大学 医学系部門分子神経科学, ² 福井大学 医学系部門麻酔蘇生学,³ 福井大学 高エネルギー医学研究センター)

Two-Pore domain potassium channel の一つである TRAAK は膜張力依存性ゲーティングを示し、機械受容チャネルとも呼ばれる。現在までに、構造学および電気生理学のアプローチによって、TRAAK の張力依存性分子機構が探られてきた。しかし TRAAK 分子の膜張力の感知メカニズムは、いまだ不明である。本研究では TRAAK の張力依存性ゲーティングの分子機構を理解するため、接触バブル 2 重膜 (CBB) 法を用いて単一チャネル電流と

張力の相関関係を解析した。単一チャネル解析の結果、TRAAK は2つのゲーティング成分をもち、共に膜張力に依存して活性が変化することが明らかになった。また CBB 法を形成する単層膜の張力を独立に操作すると、細胞外リーフレットには応答せずに、細胞質リーフレットが TRAAK のゲーティングを支配している非対称の張力応答性が明らかになった。

(14) デルタ型グルタミン酸受容体 (GluD) のイオンチャネル活性に関する最近の議論

伊藤政之 (慶應義塾大学 医学部生理学教室)

イオンチャネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) は、AMPA, KAR, NMDAR, デルタ型受容体 (GluD) の4種のサブファミリーからなる。前3者はグルタミン酸作動性のイオンチャネルで興奮性シナプス伝達のキープレーヤーである。一方、GluDs は明確なチャネル活性を持たず、Cblns 及びニューレキシン (Nrxs) と三者複合体を形成しシナプス形成因子として機能し、また GluD2 は

D-Ser/Gly を直接感知し小脳の平行線維-プルキンエ細胞間シナプスの LTD を引き起こす。しかしながら依然として GluDs のチャネル活性に関する議論は続いており、2021 年末に HEK 細胞に GluD2/Cbln1/Nrx1 の三者間複合体を形成させた細胞塊では Gly/D-ser によって誘導される内向き電流が観察されることが報告された (Carrillo ら, Sci. Adv. 2021)。これを受けて我々は再現実験を行った

が、(1) トランスフェクトしていない HEK 細胞塊でも Gly/D-Ser 更には Glu 投与による膜電流が観察された、(2) また GluD2-KO マウスの小脳プルキンエ細胞においても Gly 投与による電流が観察され、以上の結果から依

然として GluD2 が D-Ser/Gly 作動性イオンチャネルとして機能するという仮説についての直接的な証拠は不足していると結論づけた (Itoh ら, PNAS 2024)。

(15) 細胞内ナトリウムポンプの新規生理機能

藤井拓人, 清水貴浩, 酒井秀紀 (富山大学 学術研究部薬学・和漢系 薬物生理学)

小胞体やゴルジ体などオルガネラのイオンポンプとして、カルシウムポンプ (Ca^{2+} -ATPase) は代表的であり、細胞内 Ca^{2+} 動態については良く知られている一方で、ナトリウムポンプ (Na^{+} -ATPase) やその生理機能についての研究例は極めて少ない。我々は、がん細胞と神経細胞の細胞内小胞にそれぞれ発現する 2 つのナトリウムポンプに着目し、その生理機能について研究を進めている。がん細胞において、 $\text{Na}^{+}, \text{K}^{+}$ -ATPase $\alpha 3$ -isoform ($\alpha 3\text{NaK}$) は、原形質膜直下に存在する特殊な細胞内小胞に異常発現しており、がん細胞が細胞外基質 (足場) から剥離する際に原形質膜へ移行することを見出した。 $\alpha 3\text{NaK}$ を阻害することで、剥離がん細胞の細胞死が誘導され、がん転移

の根源である血中循環腫瘍細胞が減少し、がん転移が抑制されたことから (マウス *in vivo* モデル), $\alpha 3\text{NaK}$ が転移 (浮遊) がん細胞の生存に密接に関連することが示唆された。他方我々は、脳に高発現する機能未知な膜タンパク質が、神経細胞のシナプス小胞において、新規の Na^{+} -ATPase として機能することを見出した。 $\text{Na}^{+}, \text{K}^{+}$ -ATPase とは異なり、この新規 Na^{+} -ATPase の酵素活性は、反応溶液中の K^{+} 濃度に非依存的であった。ラット初代培養神経細胞や神経モデル細胞を用いた研究により、新規 Na^{+} -ATPase による Na^{+} 輸送は、神経細胞の分化 (神経細胞の突起伸長や分岐) に関与することが示唆された。

(16) 多階層的アプローチによる既知トランスポーターの隠れた生理機能の解析

永森收志 (東京慈恵会医科大学 SI 医学応用研究センター)

近年の膜タンパク質構造解析技術の進展により、これまで困難だと考えられていたトランスポーターの構造解析も著しく進み、輸送機序の詳細が明らかにされつつある。一方で、トランスポーターは数百種類の遺伝子が報告されているが、その大半の分子の生理機能が明らかになっていない。したがって、例えば、二万種類以上あるといわれている食品由来の物質の生理的輸送系も、多くが不明なままである。そこで我々は、明らかになっていない微量分子の輸送系を明らかにする手法を確立するため、セリンの光学異性体である D-セリンに着目した。D-セリンは、NMDA 受容体のコアゴニストとして中枢神経系ではよく研究されている。一方、腎機能の新規バイオマーカーとして注目されているが、腎臓での輸送メカニ

ズムは不明であった。我々は生体を多階層に分け、体液から組織、細胞、分子を対象として、マルチオミクス、再構成系といった技術を用い、様々な階層の解析を行った。得られたそれぞれの階層からの結果を基質である D-セリンでつなげることで、腎臓における D-セリン輸送システムを同定した。小型アミノ酸輸送体 ASCT2 が腎臓において D-セリンを輸送することを明らかにし、さらに乳酸やビタミン B3 を輸送するモノカルボン酸輸送体 SMCT1/2 が D-セリンを輸送することを示した。この手法は、腎臓における D-セリン輸送を解明しただけではなく、未だ明らかになっていないトランスポーターの隠れた生理基質を明らかにすることを可能にする。

(17) 高速原子間力顕微鏡によるイオンチャネルの構造動態解析

角野 歩 (金沢大学 ナノ生命科学研究所, 金沢大学 新学術創成研究機構, JST/FOREST)

高速原子間力顕微鏡 (高速 AFM) は水溶液中で生体分子のナノスケールの構造動態を観察できる唯一の顕微鏡である。本研究では、高速 AFM を活用して、温度及びカプサイシン受容体の TRPV1, および電位依存性 Na⁺ チャネル (Nav) の動態解析を行った。① TRPV1 のゲーティングには、開閉構造変化の際の分子の熱容量の変化が重要であることが、過去の理論研究により示されていた。熱容量は構造の揺らぎと密接に関係するため、高速 AFM で再構成膜中の TRPV1 の構造揺らぎを解析した。アゴニスト及びアンタゴニストの存在下では、何も結合していない状態と比較して、TRPV1 の構造の揺らぎが増大及び低下することが明らかになり、TRPV1 の開閉制御にお

ける構造揺らぎの重要性を示唆した。② Nav は、ポアドメイン (PD) と電位センサードメイン (VSD) から構成される。これまでの構造解析などにより、VSD は常に PD に密着していると考えられてきた。しかし、電位依存性を变化させた NavAb を脂質膜に再構成して高速 AFM 観察すると、活性化ゲートが開いた NavAb では PD の周囲に VSD が密着していたが、静止状態にある NavAb では VSD が PD から解離し、さらに解離した VSD が二量化してチャネル間を架橋していた。計算上ではこの二量化は現実的なチャネル密度で起こり、活動電位の立ち上がり段階における正の協同性の説明となる可能性を示した。

(18) 光駆動性イオンチャネルが有する高い K⁺イオン選択性の分子基盤

加藤英明 (東京大学 先端科学技術研究センター)

微生物が有するイオンチャネル型ロドプシン (ChR) を用いて細胞の膜電位を光操作する実験手法は「光遺伝学 (オプトジェネティクス)」と呼ばれ、特に神経科学分野に革命をもたらした。より発展的な光遺伝学実験を行い脳内の神経回路機能を紐解くため、これまで様々な性質を有する ChR が自然界より発見、あるいは人の手によって改良されてきたが、その分子機能はイオン選択性に着目すると「非選択的陽イオンチャネル」と「Cl⁻チャネル」の2種に限られていた。前者は神経細胞の興奮、後者は興奮抑制を目的に利用されてきたが、特に後者については Cl⁻の細胞内外の濃度差が局所的あるいは時間的に安定していないため、ツールとしての利用範囲が限

定的であった。こうした状況下で、2021年には長年待ち望まれていた「K⁺チャネル型ロドプシン(KCR)」が発見された。KCR は理想的な抑制性光遺伝学ツールと目される一方、既知の K⁺チャネルとはアミノ酸配列やトポロジーが全く異なっており、K⁺選択性の構造基盤は不明であった。今回我々はこの KCR についてクライオ電子顕微鏡構造を決定し、電気生理学的・計算科学的解析と組み合わせることで、KCR が有するユニークな K⁺選択メカニズムを明らかにした。また、解析の過程で発見した K⁺選択性の向上変異体 KALI は、これまでの抑制性ツールと比較して高いパフォーマンスを示すことを見出した。

(19) BPOF 法による単一チャネルフリッカゲーティング解析法のさらなる展開

老木成稔 (福井大学 高エネルギー医学研究センター)

単一チャネル電流記録とその解析は、巨視的電流解析にくらべ、チャネルゲーティングの開状態近傍の機能的

局所構造を明らかにするうえで不可欠である。電流の離散的な変化の中に構造変化の自由エネルギー変化を読み

取ることができる。しかし単一チャンネル電流ではしばしば電流レベルが激しく揺れ動くフリッカ現象がみられ、従来の時系列解析法では解析不能である。フリッカゲーティングは開構造の微細な構造変化を反映するものであるにもかかわらず、これまで、単一チャンネル解析法の特徴をみすみす放棄してきたことになる。BPoF (Beta distribution-based analysis by adaptive Post-Filtering) 法¹はフリッカ電流を解析するために開発されたが今回、フリッカ現象の内部構造を解明するための方法として展開した。BPoF法では単一チャンネル電流トレースをさらに一

次フィルタを通し、電流ヒストグラムを β 分布でフィットすることでフリッカゲーティングの速度定数を求める。この時、ゲーティングは2状態マルコフ過程を前提としている。しかし実際のチャンネルの単一チャンネル電流を解析すると2状態マルコフモデルではフィットできず、2つの β 分布でフィットできることが明らかになった。これを解析する過程で β 分布の特徴を利用した新しい方法を確立し、ゲーティング機構を解析することができた。

¹Yoshida, T, Oiki, S., *Cell Reports Physical Science* 5, 101925, 2024

2. 細胞環境のシグナリングと計測 (課題番号 411)

2024年12月16日-12月17日

代表・世話人：檜山武史 (鳥取大学・医学部)

所内対応者：久保義弘 (生理学研究所・神経機能素子部門)

- (1) 深部イメージング型光断層撮像機器の応用によるマウス内耳感覚上皮帯の音応答特性の評価
○太田 岳¹, 小野和也¹, 武田浩暉^{1,2}, 日比野 浩^{1,3}
(¹大阪大学・大学院医学系研究科・薬理学講座・統合薬理学,
²大阪大学・大学院医学系研究科・耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, ³AMED-CREST・AMED)
- (2) 蝸牛 Hook region は可聴域外の高調波を受容する
○任 書晃¹, 堀井和広¹, 小川博史², 森元伊織¹
(¹岐阜大学・大学院医学研究科・生体物理・生理学分野,
²岐阜大学・大学院医学研究科・耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)
- (3) 光音響イメージングによる心臓断面のカルシウム動態計測
○村上慎吾¹, 興野大輝¹, 松崎亮太¹, 川田大智¹, 三上飛龍¹, 庄司一郎¹,
黒木菜保子², 森 寛敏³, 鈴木宏明⁴, 中原直哉⁵
(¹中央大学・理工学部・電気電子情報通信工学科,²お茶の水女子大学・基幹研究院・理学専攻,
³中央大学・理工学部・応用化学科, ⁴中央大学・理工学部・精密機械工学科,
⁵東京慈恵会医科大・医学部・分子生理学講座)
- (4) ライブセルナノサージェリー技術の開発
○高橋康史^{1,2}, 河邊佑典¹, 田畑智啓¹, 謝 文生¹
(¹名古屋大学・工学研究科・電子工学専攻,²金沢大学・ナノ生命科学研究所)
- (5) がん細胞モデルの物質透過性に関する電気化学的評価
○山田聖太郎¹, 海老根圭太², 林 元嘉¹, 小川智之¹, 伊野浩介¹, 珠玖 仁¹, 阿部博弥^{1,3}
(¹東北大学大学院工学研究科, ²東北大学工学部, ³東北大学学際科学フロンティア研究所)
- (6) 医工連携によるマイクロ流体デバイスの再生医療や疼痛研究への応用
○芝田晋介^{1,2}, 奥山健太郎¹, 早津 学¹, 中山純平¹, 内山景子¹,
信藤知子², 盛一伸子², 新山瑛理^{1,3}, 川田治良^{1,3}
(¹新潟大学・大学院医歯学総合研究科組織学分野・医学部顕微解剖学,
²慶應義塾大学・医学部・電子顕微鏡研究室, ³Jiksak Bioengineering)
- (7) テトラゾリウム塩の光学特性に基づいた単一細胞活性評価
○池田 光¹, 床並 朗¹, 河中弥哉², 定永靖宗¹, 椎木 弘¹
(¹大阪公立大学・大学院工学研究科・物質化学生命系専攻, ²大阪府立大学・工学域)
- (8) 腸管内スフィンゴ脂質代謝を介した腸管バリア恒常性維持機構
○糸井啓之¹, 香山尚子^{1,2}
(¹大阪大学大学院・医学系研究科・免疫制御学, ²大阪大学・高等共創研究院)
- (9) 神経突起伸長に関与する新規ナトリウムポンプの分子生理
○藤井拓人, 村山 資, 馬 玉花, 三ツ井珠希, 清水貴浩, 酒井秀紀
(富山大学・薬学部・薬物生理学)
- (10) 単一チャネルフリッカ・ゲーティングの実用的解析法
○老木成稔 (福井大学, 高エネルギー医学研究センター)

(11) 細胞膜を介したイオン透過と生体機能の創出

○白井 理, 莊 葦白, 袁 雨聡, 中村一統
(京都大学・大学院農学研究科・応用生命科学専攻・生体機能化学分野)

(12) 末梢神経活動評価の試み

○檜山武史, 徐 珊珊, 井上実咲, 吉村祐貴, Robby Alkhusairy, 山本航太郎, 近藤邦生
(鳥取大学・医学部・統合生理学)

(13) 中空型針状センサを用いた経皮からのグルコースモニタリング

○高井まどか¹, Shicheng Zhou¹, 日比野 浩²
(¹ 東京大学・工学部・バイオエンジニアリング専攻, ² 大阪大学大学院医学系研究科 統合薬理学)

(14) ダイヤモンド微小電極を用いた緑内障点眼薬ブリモニジンの *in vivo* 測定

○小川梨紗¹, 緒方元気¹, 山岸麗子², 本庄 恵², 相原 一², 栄長泰明¹
(¹ 慶應義塾大学・理工学部・化学科, ² 東京大学・医学部・眼科学教室)

(15) ダイヤモンドライクカーボン電極によるテオフィリンのセンシング

○市川柚香, 近藤剛史 (東京理科大学大学院 創域理工学研究科 先端化学専攻)

(16) ヒト胎盤模倣システムの開発

○梶 弘和¹
(¹ 東京科学大学・総合研究院・生体材料工学研究所/自律システム材料学研究センター (ASMat))

【参加者名】

糸井啓之 (大阪大学), 池田 光 (大阪公立大学), 市川柚香 (東京理科大学), 太田 岳 (大阪大学), 老木成稔 (福井大学), 落合佑万枝 (東京理科大学), 小川梨紗 (慶應義塾大学), 緒方元気 (慶應義塾大学), 香山尚子 (大阪大学), 梶 弘和 (東京理科大学), 近藤剛史 (東京理科大学), 柴山礼寛 (大阪大学), 椎木 弘 (大阪公立大学), 芝田晋介 (新潟大学), 白井 理 (京都大学), 珠玖 仁 (東北大学), 高井まどか (東京大学), 高橋康史

(名古屋大学), 中村一統 (京都大学), 任 書晃 (岐阜大学), 日比野 浩 (大阪大学), 檜山武史 (鳥取大学), 藤井拓人 (富山大学), 水野佐和子 (大阪大学), 村上慎吾 (中央大学), 山田聖太郎 (東北大学), 莊 葦白 (京都大学), エン ウソウ (京都大学), 久保義弘 (生理学研究所), 立山充博 (生理学研究所), 下村拓史 (生理学研究所)

【概要】

臓器は様々な細胞により構成されており, 個々の細胞は, 自身を取り囲む同種あるいは異種の細胞とのコミュニケーションにより正常に働く。こうした細胞環境におけるシグナリングについて, 近年, 基礎生物学的観点のみならず, 疾病の原因究明の観点からも注目されている。本研究会は, 細胞周囲の極めて限られた空間で行われるシグナリングに注目し, その現場を観測する先端技術を開発・応用する理工学・理論科学・生物学者, そしてこれらの科学者と協働して細胞環境シグナリングを研究する医・生物・薬学者を集め, 一般口演 14 演題, 特別講演 2 演題の発表が行われた。

細胞環境の先端測定技術については, 走査型イオンコンダクタンス顕微鏡 (SICM) を用いたライブセルナノサージェリー技術, テトラブリウム塩の光学特性に基づいた単

一細胞活性評価法, 単一チャンネルフリッカ・ゲーティングの解析法, トラックエッチドメンブランを脂質二分子膜の基盤材料として用いる手法, 中空型針状センサ, が報告された。また, 測定技術の応用例として, 光音響イメージング技術を用いた内耳や心臓の研究, がん細胞モデルの物質透過性の測定, ダイヤモンド微小電極を用いた緑内障点眼薬の *in vivo* 測定, ダイヤモンドライクカーボン電極によるテオフィリンの検出が報告された。また, 細胞環境のシグナリングに関する研究として, 腸管内スフィンゴ脂質代謝を介した腸管バリア恒常性維持機構, 神経突起伸長に関与する新規ナトリウムポンプの解析, 末梢神経活動評価法の報告がなされた。特別講演ではマイクロ流体デバイスの再生医療や疼痛研究への応用, オルガノイドを用いたヒト胎盤模倣システムの開発に関する発表が行われた。参加者

は互いに異分野どうしであるにも関わらず、質疑応答の時間が足りなくなるほど活発な議論が行われた。本研究会で

活発な異分野交流が行われたことは、今後の学際的共同研究推進に大きく貢献した。

(1) 深部イメージング型光断層撮像機器の応用によるマウス内耳感覚上皮帯の音応答特性の評価

○太田 岳¹, 小野和也¹, 武田浩暉^{1,2}, 日比野 浩^{1,3}

(¹大阪大学・大学院医学系研究科・薬理学講座・統合薬理学,

²大阪大学・大学院医学系研究科・耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, ³AMED-CREST・AMED)

超高齢化を迎えた我が国においては、高い周波数の「きこえ」から徐々に障害される加齢性難聴の克服が課題である。その原因の多くは、聴覚の末梢器官「内耳蝸牛」の機能破綻とされるが、現在もメカニズムは明らかではない。蝸牛は、物理情報である音圧を電気信号に変換する。この臓器には、渦巻き方向に沿ってサイズ・硬さに勾配を持つシート様組織「感覚上皮帯」が分布し、音に呼応する至適周波数も場所ごとに異なる。ここで発生する振動はナノスケールと極微であるが、シート上に整然と分布する「有毛細胞」の能動的な働きによって小さな音ほど増幅される。本研究では、この「きこえ」に必要な機能が難聴時にどのように障害されていくかを調査

し、病態の機序解明を目的とした。我々はこれまで、広帯域近赤外光を用いた光断層撮像法を活用してきたが、感覚上皮帯は骨深くに埋もれているため、渦巻きの頂上から底部に亘る網羅的な分析が困難であった。そこで、波長掃引型の深部イメージング機器を導入し、計測した。加齢に伴い高周波難聴を発症する C57BL/6J 系統においては、健常聴覚同系統群に比べ、同計測スポットにおける低周波数領域の至適周波数の有意な減少が認められた。一方で、この周波数領域に対する聴覚反応については、群間で統計的な差異が生じなかった。以上から、感覚上皮帯の硬さ、細胞機能の変化が病態の発症時に広範に誘導されている可能性が示唆された。

(2) 蝸牛 Hook region は可聴域外の高調波を受容する

○任 書晃¹, 堀井和広¹, 小川博史², 森元伊織¹

(¹岐阜大学・大学院医学研究科・生体物理・生理学分野,

²岐阜大学・大学院医学研究科・耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)

ヒトの可聴範囲は 20 kHz 以下とされるが、骨導を介して音が入力されると超音波も聴取できる。今回我々は電気生理学的・光学的手法を駆使して、超音波聴覚と呼ばれるこの生理機能の詳細を解明した。全身麻酔下のモルモットを対象に、聴覚求心路の神経発火を反映する聴性脳幹反応 (ABR) と蝸牛有毛細胞の応答に相当する蝸牛マイクロフォン電位 (CM) を計測し、さらに、光干渉断層撮像装置 (OCT) を用いた蝸牛内の感覚上皮帯のナノスケールの微小振動の測定を行った。

骨導を用いた音刺激による ABR の測定では、モルモットの可聴域である 40 kHz 以下の刺激だけでなく、80 kHz 以上

の刺激でも波形が記録された。CM の計測では、127 kHz、152 kHz で 100 dB の音と同じ周波数の CM が確認され、超音波を受容する有毛細胞が蝸牛内に存在することが示唆された。また、CM 振幅は音の増大に伴い増加率が徐々に小さくなる「非線形性」を示した。さらに、蝸牛の最も入り口にあたる Hook region に着目して感覚上皮帯の微小振動を測定すると、可聴域外の超音波刺激に一致した周波数で振動しただけでなく、その整数分の 1 の周波数を持つ可聴域内の音にも応答した。以上の結果から、哺乳類においては Hook region の上皮帯が生物物理学的に超音波を受容することで超音波聴覚の成立に寄与することが示唆された。

(3) 光音響イメージングによる心臓断面のカルシウム動態計測

○村上慎吾¹, 興野大輝¹, 松崎亮太¹, 川田大智¹, 三上飛龍¹, 庄司一郎¹,
黒木菜保子², 森 寛敏³, 鈴木宏明⁴, 中原直哉⁵
(¹中央大学・理工学部・電気電子情報通信工学科, ²お茶の水女子大学・基幹研究院・理学専攻,
³中央大学・理工学部・応用化学科, ⁴中央大学・理工学部・精密機械工学科,
⁵東京慈恵会医科大・医学部・分子生理学講座)

近年注目されている光音響イメージングは、生体組織内の光吸収体に短パルスレーザーを照射することで発生する熱弾性膨張由来の超音波を計測し、従来の蛍光イメージングを超える深部でのイメージングを可能にする手法である。この光音響イメージングを形態測定以外の新たな応用として、本研究では光音響イメージングによるカルシウム動態の計測手法を開発した。まず、カルシウム依存的な吸光試薬の光音響効果を計測するシステムを構築し、既存吸光試薬におけるカルシウム濃度と光音響効

果の相関を確認した。次に、薄いシート状レーザーを用いて断面のみを励起する光音響イメージング手法を開発し、リボソームに内包した吸光試薬を用いてランゲンドルフ灌流下のウシガエル心臓のカルシウム動態を計測した。さらに、量子化学的アプローチに基づき既存の吸光試薬を改良し、リボソームに適用可能なAM化吸光試薬の新規候補を理論的に設計した。本研究で開発した手法により、心臓断面におけるカルシウム動態の計測が可能となり、脳深部の計測への応用も期待される。

(4) ライブセルナノサージェリー技術の開発

○高橋康史^{1,2}, 河邊佑典¹, 田畑智啓¹, 謝 文生¹
(¹名古屋大学・工学研究科・電子工学専攻, ²金沢大学・ナノ生命科学研究所)

ガラスナノピペットをプローブとして用いる走査型イオンコンダクタンス顕微鏡 (SICM) は、非接触で細胞表面の構造をナノスケールで可視化することができる。また、イメージング中に得られる細胞の高さ情報やXYの位置情報は、様々な計測技術に位置情報を付与することが可能であり、例えば共焦点顕微鏡と一緒に使うと、細胞の表面の蛍光シグナルを選択的にピックアップすることが可能であり、細胞表面の蛍光画像を取得することができる。

我々は、これまでナノピペットを用いた細胞質の回収や、試薬の導入などを実現するナノサージェリー技術を開発してきた。この技術の特徴として、細胞質を比較的低侵襲で回収し、遺伝子発現を評価することや、単一オルガネラレベルの回収が挙げられる。特に、細胞内に局在化するミトコンドリアの分布と機能の関係は非常に重要であり、東京大学の平林祐介准教授らと軸索に存在するミトコンド

リアのmtDNAの計測を行い、他の部位のミトコンドリアと比べmtDNAが少ないことを見出した。

このような遺伝子発現状態は、PCRを用いて増幅が可能であるため、少量の細胞質をサンプリングした場合にも検出を行うことができるが、代謝物やタンパク質の分析を行うことは困難である。そこで、機械学習を用いて、同様の位置に局在したオルガネラを選択的に回収するシステムの開発を行った。細胞の位置の識別には、Yolov8を活用し、DAQボードからのシグナルでソレノイド式の電磁弁を制御することで、ナノピペットに陰圧を加えてオルガネラの回収を行った。単一細胞レベルの回収では、0.1 sample/s、ミトコンドリアについては1 sample/sでの回収を実現した。オルガネラの識別そのものは30msほど行うことが可能であり、細胞内を比較的早く動くため、人が実験を行った場合に回収が困難なリソソームについても回収を実現することができた。

(5) がん細胞モデルの物質透過性に関する電気化学的評価

○山田聖太郎¹, 海老根圭太², 林 元嘉¹, 小川智之¹,
伊野浩介¹, 珠玖 仁¹, 阿部博弥^{1,3}

(¹ 東北大学大学院工学研究科, ² 東北大学工学部, ³ 東北大学学際科学フロンティア研究所)

現在, 日本の死因の約 1/4 を占めているのが癌のような悪性腫瘍であり, 様々な治療法が模索されているが, 根治することは非常に難しいことが知られている。また, 治療法によっては先進医療に区分され, 患者にかかる経済的負担も大きいものや患者への治療の長期化により患者への身体的負担が大きくなることも珍しくない。治療法の一つである化学療法では抗癌剤を投与することによって癌細胞を破壊するが, 薬剤の癌内部への薬効性・浸透度を定量的に測定することは現在行われておらず, これらについて測定できるシステムを構築することによ

る創薬技術への貢献は大きいといえる。

本研究では電気化学的手法の持つ定量性, 細胞へ与えるダメージが少ないこと, 非標識で測定できることに加えて, 細胞の代謝物に関するモニタリングも可能であることに着目し, 電気化学的手法による測定を選択した。本研究では癌腫瘍に見立てた3次元培養細胞塊を透過し, 電極に到達した薬剤モデルの応答を電気化学的手法によって測定できるデバイスやプローブ型電極の作製を行い, 細胞塊における物質の透過性について検討した。

(6) 医工連携によるマイクロ流体デバイスの再生医療や疼痛研究への応用

○芝田晋介^{1,2}, 奥山健太郎¹, 早津 学¹, 中山純平¹, 内山景子¹,
信藤知子², 盛一伸子², 新山瑛理^{1,3}, 川田治良^{1,3}

(¹ 新潟大学・大学院医歯学総合研究科組織学分野・医学部顕微解剖学,
² 慶應義塾大学・医学部・電子顕微鏡研究室, ³ Jiksak Bioengineering)

我々の医工連携研究グループはマイクロ流体デバイスなどを開発する工学系の専門家と, 末梢神経や脊髄損傷を治療する整形外科医, 神経の発生や再生を解析する基礎医学者が, 互いの高度な技術を生かし, 複数の難題に挑戦している。

まず末梢神経障害に対し特殊培養デバイスを用いたヒト神経オルガノイド軸索束移植による新規治療法の開発に取り組んだ。優れた特許技術である, ヒト iPS 細胞由来の神経オルガノイドを培養できるマイクロ流体デバイスを応用し, ヒト軸索束を束ねた移植用の新規人工神経を開発した。ヒト iPS 細胞を分化誘導した様々な神経細胞からデバイスにより軸索束のみ取り出し束ねて移植し, 経時的に運動機能および組織の再生を定量評価したとこ

ろ, 非常に優れた治療効果と新たな神経再生メカニズムを解明することができた。外傷や腫瘍摘出手術などで末梢神経が損傷した際に, 患者自身の末梢神経を自家神経として用いることなく, あらかじめ準備した新しい人工神経を移植し治療効果を発揮することが期待できる。

またこの医工連携技術を痛みの研究に応用し, ヒト感覚神経活動の新たな客観的評価システムの開発に取り組み, 鎮痛剤の薬効評価にも有用な *in vitro* の疼痛評価システムを確立した。マイクロ流体デバイスを活用した「客観的な痛み定量評価装置」を活用すれば, 将来的にはモルヒネを超える強力な鎮痛薬の新規スクリーニングに応用できると確信している。

(7) テトラゾリウム塩の光学特性に基づいた単一細胞活性評価

○池田 光¹, 床並 朗¹, 河中弥哉², 定永靖宗¹, 椎木 弘¹

(¹大阪公立大学・大学院工学研究科・物質化学生命系専攻, ²大阪府立大学・工学域)

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)は、生物が細胞内に共通して所有する還元型補酵素であり、生物の代謝の過程において細胞内での電子を伝達する重要な役割を担っている。テトラゾリウム塩の一つである3-(4,5-di-methylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) は水溶性であり、細菌懸濁液において細胞膜を透過して細胞内に拡散する。生菌においては、NADH から電子を受け取りホルマザンに還元される。ホルマザンは不溶性であり細胞内に沈着して紫色を呈色することから、MTT を用いたアッセイは様々な細胞の生存率や毒性

評価などに利用されている。本研究では、ホルマザンの光散乱特性に着目して代謝に基づいた活性評価を行った。MTT を大腸菌懸濁液に添加してインキュベート後、スライドガラス上に滴下して暗視野顕微鏡観察したところ、ホルマザンは赤色の粒子状の散乱光として細胞内に確認された。ホルマザンは不溶性であるため生菌内において凝集して粒子を形成するものと考えられ、細胞の活性が高いほど、ホルマザン粒子は大きくなり散乱強度も増大した。以上のことから、ホルマザンの光学強度に着目した細胞活性評価が可能になった。

(8) 腸管内スフィンゴ脂質代謝を介した腸管バリア恒常性維持機構

○糸井啓之¹, 香山尚子^{1,2}

(¹大阪大学大学院・医学系研究科・免疫制御学, ²大阪大学・高等共創研究院)

腸管組織は、免疫細胞が存在する場(粘膜固有層)と微生物/食事抗原が存在する場(管腔)が上皮細胞により隔てられることで、管腔内の異物に対する過剰な炎症応答が起こらず、恒常性が保たれている。健康な腸の管腔には、微生物や宿主細胞の生命活動によりつくりだされた物質(代謝産物)が豊富に存在し、免疫系および上皮バリアの構築と維持に寄与することが広く知られている。腸内代謝産物である脂質分子の一部は生理活性を有し、メディエーターとして上皮細胞や免疫細胞に作用することが報告されており、炎症性腸疾患(IBD)治療薬アミノ

サリチル酸(5-ASA)が脂質代謝産物であるロイコトリエンやプロスタグランジンの産生を阻害することからも腸内における脂質分子の組成と量の制御が「健康な腸の維持」に極めて重要であること、その破綻がIBDの発症や病態に影響を与えることが示唆される。本発表では、回腸上皮細胞に発現し、スフィンゴミエリンをセラミドとホスホコリンに分解するアルカリ性スフィンゴミエリン分解酵素E-NPP7による、回腸管腔内スフィンゴ脂質代謝が、腸管上皮バリアおよび免疫系におよぼす影響について紹介した。

(9) 神経突起伸長に関与する新規ナトリウムポンプの分子生理

○藤井拓人, 村山 資, 馬 玉花, 三ツ井珠希, 清水貴浩, 酒井秀紀

(富山大学・薬学部・薬物生理学)

神経細胞は、軸索の先端部に位置する成長円錐を動的に変化させながら正しい方向へ伸長し、標的となる神経細胞の樹状突起とシナプスを形成する。我々は最近、脳

において遺伝子レベルでの発現が報告されている機能未解明なP型ATPase(Br-ATPase)が、軸索内小胞に局在し、特に成長円錐に集積していることを見出した。ヒ

ト腎臓由来 HEK293 細胞に Br-ATPase を過剰発現させ、膜画分を調製し、Br-ATPase 由来の酵素活性を測定したところ、活性は Na⁺ 濃度依存的に上昇し、EC₅₀ 値は約 3 mM であった。この値は、従来の Na⁺,K⁺-ATPase と同程度である一方で、K⁺ 濃度には非依存的であった。また、Br-ATPase 過剰発現細胞における細胞内から細胞外への ²²Na⁺ 輸送が、コントロール細胞に比べて有意に増加した。ラット初代培養神経細胞および神経モデル PC12 細胞において Br-ATPase をノックダウンすると、神経突起

長が有意に減少した。他方、PC12 細胞に Br-ATPase を過剰発現させると突起長は有意に増加した。さらに各種変異体を作製し機能解析を行ったところ、Na⁺-ATPase 活性が著しく抑制される変異体を見出し、この変異体を過剰発現させた PC12 細胞では、突起長の増加は観察されなかった。以上より、神経細胞の成長円錐に高発現する Br-ATPase は Na⁺-ATPase として機能し、その Na⁺ 輸送が神経突起の伸長を制御している可能性が示唆された。

(10) 単一チャネルフリッカ・ゲーティングの実用的解析法

○老木成稔 (福井大学, 高エネルギー医学研究センター)

単一チャネル電流記録では、状態間遷移を離散的に捉えられないほど速いゲーティングにしばしば出くわす。このような単一チャネル電流はフリッカと呼ばれ、従来の時間域解析法では離散的なイベントを抽出できないので滞在時間解析ができない。一方、BPoF (Beta-distribution based analysis method for post-filtering) は単一チャネル電流ヒストグラムを利用し、記録周波数帯域を超える速いフリッカの速度定数を求めることができる (Yoshida & Oiki, Cell Rep. Phys. Sci., 2024)。この方法を TREK-1 カリウムチャネルの単一チャネル電流ヒストグラムに適用したところ、2つのベータ分布でフィットできることが明らかになり (double-beta distribution; Matsuki et al. ACS Nano 2024)、ゲーティングが単純な2状態マルコフ過程

ではないことを示した。フィルタの遮断周波数を変化させると、ヒストグラムの形は多様に変化するが、2つのベータ分布のそれぞれは予想通りにその形が変化する。つまりこのチャネルのフリッカ・ゲーティングのもとには2状態 Markov 過程が独立に2つ存在する (double-flicker gating) ことを示す。この現象を解析するために、従来の BPoF 法を改良し、異なる周波数から得られたヒストグラムを同時にフィットする方法を開発した。これと並行して、double-beta 分布に対応するゲートモデル (キネティクスの状態遷移図) を理論的な考察から候補を絞った。この方法は単一分子キネティクス解析に広く利用できる。

(11) 細胞膜を介したイオン透過と生体機能の創出

○白井 理, 莊 葦白, 袁 雨聡, 中村一統

(京都大学・大学院農学研究科・応用生命科学専攻・生体機能化学分野)

細胞膜でのイオン透過は、神経伝導や筋肉組織の伸縮だけでなく、電子移動系と共役することで呼吸・代謝やエネルギー変換にも関係している。細胞膜を介したイオン透過は、チャネルやポンプといった化合物の貫通孔を介したもので、脂質層内に存在するキャリア化合物の働きによるもの、疎水性イオンが脂質層を直接透過するものが知られている。細胞膜は様々な化合物を含んでいるため、個々の化合物による透過特性を調べるには、脂質二

分子膜 (BLM) にチャネル等を再構築した実験系が使用されてきた。しかし、LB 膜法や小孔への脂質溶液の塗布による作製法によって形成された BLM は物理的に脆弱であり、技術的な困難さからあまり普及しなかった。そこで、直径 10 μm の直孔が開いたトラックエッチドメンブラン (TM, 膜厚 12 μm) を BLM 形成の基盤材としたところ、±1.5 V 程度まで膜電位を印加できる測定系の構築に成功した。その作製法とともに、上記の透過機構に

関してこれまで得られた知見を紹介した(白井)。その後、TMを用いた測定法の詳細とBLMを介したイオン透過の解析法について説明した(莊)。続いて、細胞膜を介したイオン透過に関する現象として、BLMを介した化

学伝達物質の透過(中村)、オジギソウの外部刺激による活動電位の発生と伝播機構の解明(袁)について発表した。

(12) 末梢神経活動評価の試み

○檜山武史, 徐 珊珊, 井上実咲, 吉村祐貴, Robby Alkhusairy, 山本航太郎, 近藤邦生
(鳥取大学・医学部・統合生理学)

脊椎動物の神経系は脳・脊髄にあたる中枢神経系とそこに接続する末梢神経系から構成される。末梢神経のうち、たくさんの神経線維が束になっているものについては、肉眼でも識別可能なため、電極を用いて、集団としての神経活動が測定されてきた。ところが近年、脳神経系において個別の神経細胞の遺伝子発現や神経活動を解析する技術が進み、神経細胞の個性に着目する研究が進められるようになってきた。末梢神経系においても、神経節の個々の神経細胞の遺伝子発現の解析が行われ、いくつかの種類の細胞の集合体であることが明らかになった。おそらくは、遺伝子発現レベルだけでなく、活

動パターンにも、役割ごとに違いがあるのではないかと予想される。そこで、末梢神経においても個別の神経の活動を記録する技術開発が求められている。頭蓋骨や背骨によって固定可能な中枢神経と異なり、末梢神経は動きのある臓器に密着して走行していたり、アクセスの困難な位置に存在している。それらを見つけ、高い空間分解能で活動を記録するには、それぞれの位置に最適化した特殊装置の開発が必要になる。本研究では、シングルセル遺伝子解析、神経トレーシング、イメージング、電気活動記録等を組み合わせ、末梢神経の新たな評価法の開発を試みた。

(13) 中空型針状センサを用いた経皮からのグルコースモニタリング

○高井まどか¹, Shicheng Zhou¹, 日比野 浩²

(¹ 東京大学・工学部・バイオエンジニアリング専攻, ² 大阪大学大学院医学系研究科 統合薬理学)

医療技術の進展に伴い、多彩な生体情報をリアルタイムで計測できる生体装着型の小型ウェアラブルデバイスのニーズが高まっている。最近、細胞間質液中の成分が、血液と近い成分をもち、良い相関があることが報告された。そこで、本研究では、皮膚に穿刺し間質液中のバイオマーカーを連続的に検出する中空構造をもつ針状センサの開発を行った¹⁾。針は長さが約1000 μm、先端の孔直径が50 μmでほとんど痛みがない設計とした。中空針の材料には、生体に安全なポリ乳酸(PLA)、センサの電極には生体に害のない金(Au)をめっき法で作成した。グルコースのモニタリングには、グルコースオキシダーゼ(GOD)とレドックスメディエータのアミノフェロン

(AFc)を共有結合させた生体適合性双性イオンポリマーハイドロゲル(PMMFc-GOD)をグルコース感応層として用いた。このゲルを針の中空構造に挿入して針状グルコースセンサ(PMMFc-GOD/Au/PLA)とした。ラットに針状センサを装着し、リアルタイムで正確に間質液中のグルコースをモニタリングできるかを、血液中のグルコース濃度と対比させた。中空型針状センサは、間質液中のグルコース濃度を連続的にモニタリング可能なことが示せた。

1) S. Zhou, H. Hibino, M. Takai et al, ACS Nano 2024, 18, 39, 26541-26559

(14) ダイヤモンド微小電極を用いた緑内障点眼薬ブリモニジンの *in vivo* 測定

○小川梨紗¹, 緒方元気¹, 山岸麗子², 本庄 恵², 相原 一², 栄長泰明¹

(¹慶應義塾大学・理工学部・化学科, ²東京大学・医学部・眼科学教室)

点眼薬の角膜透過性は、眼内への薬物移行性の重要な因子となる。しかし、薬が角膜を通過し前房内に到達する過程や、そこでの濃度変化については正確に知られておらず、眼内薬物濃度の経時変化を追跡する手法が求められている。一方、ホウ素ドーパダイヤモンド (BDD) 電極は、優れた電気化学特性や生体適合性をもち、生体内測定に有効である。そこで本研究では、緑内障点眼薬の一種であるブリモニジン酒石酸塩 (BRM) に着目し、BDD 電極による電気化学的な計測を行った。腹腔麻酔を投与したマウスの片眼に、先端直径約 20 μm 、長さ約 200 μm の針状 BDD 微小電極を刺入し、BRM 点眼後の濃度変化に伴う電流値

変化をリアルタイムで測定した。測定された電流値は BRM の還元電流に加えて前房内の溶存酸素の還元電流も含まれるが、後者の影響を差し引いた実質的な BRM 還元電流値は点眼後に上昇し、点眼前後の電流値変化は 4.1 μM に相当すると見積もられた。さらに、LC-MS/MS による房水中 BRM 濃度の定量を行い、BDD 微小電極による *in vivo* 測定の妥当性を確認した。また、BRM 点眼後の眼圧の経時変化を測定したところ、有意な眼圧下降が観測されたのは点眼 30 分後であり、薬物移行と薬効発現との間に 30 分程度のタイムラグがあることが示唆された。

(15) ダイヤモンドライクカーボン電極によるテオフィリンのセンシング

○市川柚香, 近藤剛史 (東京理科大学大学院 創域理工学研究科 先端化学専攻)

治療に用いられる薬剤の中には、その血中濃度の管理を必要とするものがある。現在、この血中濃度の測定方法として原子吸光法や HPLC 法が一般的に用いられている。近年では、簡易的、低コスト、短時間というメリットから、濃度測定に電気化学検出を用いることが検討されている。本研究では、ダイヤモンドライクカーボン (DLC) 電極を用いて喘息の治療薬であるテオフィリンの体内測定を目指した研究を行っている。DLC は炭素と水素のみで構成され、生体親和性に優れる点や表面の平滑さから血中タンパクの吸着による影響が少ないなど、

体内での測定に適した条件を持っている。その一方で、導電性の低さからシグナルが小さく感度が低い点が課題であった。本研究では、電極表面を簡易的に処理することでテオフィリン検出の高感度化を目指した。その結果、DLC 電極の表面酸素化によりリン酸緩衝液中・牛血漿中でのテオフィリンの高感度検出に成功した。これについては、テオフィリンと酸化表面の相互作用が影響したと考察した。また、牛血清アルブミン (BSA) を含む溶液に長時間浸漬し、CV 測定することで安定性についての評価を行った。

(16) ヒト胎盤模倣システムの開発

○梶 弘和

(東京科学大学・総合研究院・生体材料工学研究所/自律システム材料学研究センター (ASMat))

現在、特に創薬分野において前臨床試験のヒトへの外挿性を向上させることを目的に、生体模倣システム (MPS) の開発が盛んに検討されている[1-3]。各種臓器の中でも胎盤は、動物種により構造や機能が大きく異なるため、

ヒト胎盤機能を有する MPS の開発は、生物医学的価値が高く、医薬品のみならずサプリメントや化粧品評価系への多大な波及効果が期待できる。最近我々は、近年樹立されたヒト胎盤由来の栄養膜幹細胞 (TS 細胞) を用いて

[4], 胎盤の絨毛構造を有するオルガノイドの培養条件を見出した[5]。さらに, 胎盤の物質透過性を定量評価するためにより汎用性の高い平面状オルガノイドの作製にも成功している。

[1] L.-J. Chen, H. Kaji, *Lab Chip* 17, 4186-4219 (2017).

[2] Y. Nashimoto et al., *Sens. Mater.* 35, 1293-1299 (2023).

[3] I. M. Goncalves et al., *Lab Chip* (2025).

DOI:10.1039/D4LC00500G

[4] H. Okae et al., *Cell Stem Cell* 22, 50-63 (2018).

[5] T. Hori et al., *Nat. Commun.* 15, 962 (2024).

3. クライオ電子顕微鏡と計算機 (課題番号 410) Cryo-EM & Computational Analysis

2024年10月29日-10月30日

代表・世話人：岩崎憲治 (筑波大学・生存ダイナミクス研究センター/QiLS)

所内対応者：村田和義 (生理研研究所)

- (1) クライオ電子顕微鏡用化学修飾グラフェングリッドの開発
井上 豪 (大阪大学)
- (2) 中外製薬の創薬でのタンパク質科学領域における Cryo-EM の研究基盤
鳥澤拓也 (中外製薬)
- (3) アカデミアとベンチャーの連携による、膜タンパク質および RNA・タンパク質複合体を標的とした
立体構造解析に基づくドラッグデザインと遺伝子治療
濡木 理 (東京大学)
- (4) より身近なツールへと進化した最新透過電子顕微鏡 “JEM-120i” のご紹介
濱元千絵子 (日本電子)
- (5) クライオ電子顕微鏡による新しい細胞生物学の幕開け
前田晋太郎 (サーモフィッシャー)
- (6) 筑波大における 3DED/microED 実験の立ち上げと運用
安達成彦 (筑波大学)
- (7) 産学連携が拓く新学術と新産業 ～ 複数の解析手法を統合的に用いた分子構造解析 ～
佐藤宗太 (東京大学)
- (8) AI 時代の Protein Data Bank
栗栖源嗣 (大阪大学)

【参加者名】

講演者を含め 123 名 (オンサイトのみでの開催)

【概要】

2017 年度からクライオ電子顕微鏡解析に関する生理研研究会を毎年開催してきた。本年度は、岡崎を離れ、本会における、より広範囲の交流の強化を目指して、つくば市にて開催を行った。クライオ電子顕微鏡を使用した単粒子解析法がタンパク質の構造解析手法として定着し、我が国でも拠点となる大学や施設に整備されてきた。これまでそうした施設を駆使し、最先端で活躍する研究者に、数々の技術や成果を紹介してきて頂き、本研究領域における今後の方向性も含めて議論を深めてきた。今回は、本分野における我が国のリーダーとして世界的にも活躍し、科学研究を牽引している先生方に講演を依頼した。クライオ電子顕微鏡の普及前から、その可能性を見出し、技術の導入を検討してきた指導者の方々から、これからのクライオ電子顕微鏡が目指すべき姿について言及して頂くことを期待し、

企画した。実際にこちらの狙い通り、最新のトップレベルの成果を報告して頂いたことと合わせて、実際に現場で実験を行っている研究者、学生に大きな刺激を与える展望を講演頂いた。合わせて現在は産業界にもクライオ電子顕微鏡が浸透しているが、中でも早くから導入を図り、経験豊富な製薬会社にて導入を行ってきた方に御講演頂いた。その講演において、クライオ電子顕微鏡研究者の増加には目を見張るものがあり、産業界にも増えているという内容があったが、本研究会もその一助となっていると自負したい。しかし、同時に構造解析という観点からは、クライオ電子顕微鏡にバイアスがかかり過ぎているという意見もあった。それは X 線構造解析や NMR など、他の技術との連携も含めて議論を見直す、そうした議論の方向を次の研究会に活かすきっかけとなるものであった。

(1) クライオ電子顕微鏡用化学修飾グラフェングリッドの開発

井上 豪 (大阪大学)

創薬研究の加速化には標的蛋白質の立体構造情報の取得が不可欠であり、近年では従来の X 線結晶解析法や NMR 法に加え、クライオ電子顕微鏡 (Cryo-EM) を用いた単粒子解析法が著しく発展している。水溶性の高いサンプルでは問題はないものの、疎水性の高いサンプルでは気液界面への吸着や変性、それに伴う優先配向の問題が残され、サンプル調製で困難を要することがある。

この問題に対し、測定用グリッドにグラフェン (GP) 膜を貼り、プラズマ等で親水化する手法が広く利用されている。GP に化学修飾を行い適切な官能基を導入することで、サンプル調製の時間短縮が期待される。一方、基板上に固定化した GP の機能化は高効率化、大面積化の観点で優れるものの、GP の化学的安定性により課題が残っている。我々の一歩では、二酸化塩素を用いた光酸化法により、基板上の GP を酸化し官能基化することで蛋白質の固定化を可能にする EG-grid[®]を開発し、幾つか成果が得られている。これは GP 上にエポキシ基を導入したものであり、タンパク質の表面に存在するリジン残

基のアミノ基を捉えることができるが、水中での反応が遅く、より反応性を高めた酸クロリドや、脂質膜を模倣したグリッドなどを開発し、高効率に蛋白質粒子を捕捉できる技術の開発を継続している。

なお、二酸化塩素を用いた光酸化法は、2015年に除菌消臭剤 MA-T[®]を抗がん剤として開発する創薬相談を契機に、発見されたものである。2023年度からは MA-T[®]を用いた膀胱がん治療が医師主導で開始されている一方で、大阪大学高等共創研究院の大久保教授による MA-T[®]のメカニズム解明により、常温・常圧下、気体燃料であるメタンガスを全て液体燃料であるメタノールとギ酸に変換する「ドリーム反応」が発見され、2023年5月には北海道興部町に化学プラントが建設され、バイオメタンガスの液化実証実験も開始された。我々はこれを高分子の表面酸化修飾に応用し、クライオ電顕への応用を検討したものである。アモルファスカーボンやグラフェンへの固定化では大阪大学蛋白研高木教授・岩崎准教授、生命機能研究科難波啓一教授らの協力により実現した。

(2) 中外製薬の創薬でのタンパク質科学領域における Cryo-EM の研究基盤

鳥澤拓也 (中外製薬)

中外製薬では低分子医薬品のみならず、次世代の機能性抗体、新規の環状ペプチドの中分子医薬品を自社の創薬モダリティ技術として保有し、それぞれのモダリティの強みを活かして疾患標的分子にアプローチする創薬を展開している。疾患標的分子の取り扱いの高難度化、および創薬モダリティの新規性に対応しながら創薬を進めていくには、高度で総合的な科学が必要となる。この総合科学において、標的タンパク質分子およびそれと医薬品候補分子の作用メカニズムを分子から原子レベルで理解することが創薬を加速させるが、中外製薬ではタンパ

ク質科学研究部がその役割を担っている。この研究部では様々なタンパク質科学関連機能の連携によりタンパク質と医薬品候補分子を取り扱っており、その中では立体構造解析の機能も重要な役割を担っている。立体構造解析機能では Cryo-EM の単粒子解析の躍進によって従前よりも創薬を加速する局面が増えてきた。本会では中外製薬において Cryo-EM の研究基盤がどのように構築され、それが自社創薬研究にどのように貢献しているかについて紹介したい。

(3) アカデミアとベンチャーの連携による、膜タンパク質およびRNA・タンパク質複合体を標的とした立体構造解析に基づくドラッグデザインと遺伝子治療

濡木 理 (東京大学)

クライオ電顕を用いた複合体解析に関して、最近我々は、副甲状腺ホルモン受容体 (PTH1R) に対するバイアスアゴニスト (G タンパク質とのみ共役し、 β アレスチンと共役しない作動薬) である PCO371 と Gs 複合体のクライオ電顕解析および変異体解析から、PCO371 は PTH1R と G_{as} の境界に結合し、GPCR の細胞質側のみを活性化構造にして、Gs と直接結合し、G タンパク質のみと共役すること、20 種類のクラス B GPCR のうち半数を活性化することがわかった (Nature, 2023)。さらに現構造に基づき PCO371 を作り変えることで PTH1R 特異的なバイアスアゴニスト 7 種を設計し、現在電顕創薬ベンチャーであるキュライオで合成を行ない、現在薬理活性を測定している。

クラス 2 CRISPR エフェクターである Cas9 および Cas12a (Cpf1) は、ゲノム編集ツールとして広く利用されている。これらは、それぞれ、トランスポゾンにコードされたヌクレアーゼスーパーファミリーである IscB および TnpB から独立して進化したことが報告された。我々は、TnpB3、および進化中間体である Cas12m および Cas12f の Cryo-EM 構造を決定した。これらの構造から、Cas12f は非対称二量体を形成することで、Cas12m は単純な REC2 挿入によって、ガイド RNA・ターゲット DNA

の PAM 遠位端を認識することで DNA 配列特異性が向上し、免疫機能を獲得したという Cas12 ファミリーの自然進化が明らかになった。Cas12 ファミリーの中でも、AsCas12f は非常にコンパクト (アミノ酸 422 個) であり、我々は、Deep Mutational Scanning (人工進化) と構造情報に基づいた設計を組み合わせ、2 つの AsCas12f 活性向上変異体 (enAsCas12f) の創出に成功した。驚くべきことに、enAsCas12f は、ヒト細胞において SpCas9 および AsCas12a と同等のゲノム編集活性を示した。さらに、単一の AAV ベクターにパートナー遺伝子をパッケージ化した enAsCas12f は、マウスにおいて効率的なノックイン/ノックアウト活性と転写活性化を示した。最近、我々は、Cas9 と逆転写酵素からなる Prime editor の初期、伸長、終末状態の Cryo-EM 構造を解明することに成功した。構造に基づいた変異導入により、あらゆるゲノム突然変異を完全に修正できる、究極のゲノム編集ツールの開発への道が開かれた。

アカデミアは 0 から 1 の価値を持つシーズを掘り出し、ベンチャーが 1 の価値を 10 に高め、これを企業に売ること、企業は 10 の価値を 100 や 1000 に高めて商品として売る。この連携を実現するために、我々はがん、老化、睡眠をターゲットにした創薬研究を行っている。

(4) より身近なツールへと進化した最新透過電子顕微鏡 “JEM-120i” のご紹介

濱元千絵子 (日本電子(株) EM 事業ユニット)

加速電圧 120 kV の透過電子顕微鏡 (TEM) は、一般に生物・高分子といったソフトマテリアルの分野で多く利用されている。日本電子では、今回、「Compact」、「Easy To Use」、「Expandable」という 3 つのコンセプトを基に新たに JEM-120i を開発した。

JEM-120i は従来機に比べて大幅なダウンサイジングを行ったことにより、装置全体の高さが低くなり、試料ホルダーの挿入やフィラメント交換が容易に行える。フィラメント交換は、カートリッジ式のフィラメントユ

ニットを新たに開発し、専用の交換ツールを使用することでユーザーが簡単かつ安全に交換ができるようになった。また、従来のような倍率モードの切替えが不要となり、低倍率から高倍率までシームレスに観察することができるようになっている。倍率モードの切替えに応じて対物絞りが自動で IN/OUT するため、初心者にはありがちな絞りの操作ミスを気にすることなく、一連の観察操作を行うことができる。さらに、JEM-120i は複数のオプションを用意しており、装置購入後のレトロフィットが

可能である。SiN Window Chip は、強度の高い SiN 膜を使用した TEM 用の試料台で、一般的な TEM グリッドにあるバーがない。そのため、広視野の観察や連続切片の観察などに有効である。このほか、総画素数 19M ピクセ

ルの自社製 CMOS カメラ「SightSKY」を搭載できるので、より高精細な画像を取得可能である。

本講演では、JEM-1400 シリーズから一新した次世代電子顕微鏡 JEM-120i について応用データを交えながら紹介する。

(5) クライオ電子顕微鏡による新しい細胞生物学の幕開け

前田晋太郎 (サーモフィッシャー・サイエンティフィック)

新しい細胞生物学の扉を開くクライオトモグラフィーは、クライオ電子顕微鏡の飛躍的な技術進歩とともに可能となった。特に、クライオトモグラフィーを行う上で重要となる集束イオンビームを用いた試料加工は、ハード・ソフトウェア両面の進歩により完全自動化を実現した。それによりユーザーの習熟度に依存せず、幅広い試料へ適応できる。また、最新鋭の検出器を備えたクライオ電子顕微鏡は、加工試料内のタンパク質分子を鋭敏に検出できるため、細胞内における分子の局在性や、構造

変化を正確に捉える。従って、このクライオトモグラフィーは従来の細胞生物学では不可能であった細胞内のタンパク質の機能を原子分解能で捉える新しいアプリケーションである。これにより構造生物学と細胞生物学をつなぐ架け橋となり、細胞を原子レベルで理解するという新しい細胞生物学の礎となる。

本講演では、最新の FIB-SEM とクライオ TEM を用いたクライオトモグラフィーを紹介する。

(6) 筑波大における 3DED/microED 実験の立ち上げと運用

安達成彦 (筑波大学)

3DED/microED (以下, microED) は、結晶を液体窒素温度に冷却して電子線損傷を抑えつつ、クライオ電子顕微鏡 (以下, クライオ電顕) により電子線回折データを取得する実験手法である。X 線回折実験ではデータ測定が困難な数 μm 以下の微結晶からもデータ測定が可能である上、複数の化合物由来の結晶が混在していても電顕の視野で個別の結晶からデータを測定することが可能といった利点がある。本手法は 2013-2015 年に米国の Gonen グループ・日本の米倉グループから提唱され、有機化合物・天然化合物・錯体・無機化合物・ペプチド・タンパク質について、新規物質の結晶や新しいパッキングの結晶を得たものの、結晶が大きく育たないといった悩みを抱える研究者から大いに注目を集めている。

本発表では幅広い層のユーザーが microED を利用可能となることを目指して、2019 年より高エネルギー加速器研究機構 (KEK) にて、2023 年より筑波大にて microED 実験を立ち上げたことを報告する。立ち上げにあたっては、発表者が 2018 年以降に携わってきた KEK クライオ

電顕での単粒子解析の共同利用型運用における経験を踏まえて、マニュアルの作成・Daily/weekly cycle の構築・Grid-prep 用 decision tree の作成、などが重要であることを念頭に進めた。KEK にて microED 実験に用いた装置の構成は 200kV クライオ電顕 Talos Arctica-Ceta-EPUD の組み合わせで、X 線では測定困難だった数 μm サイズの微結晶からの構造決定に成功し、論文を発表した。

KEK における microED 実験の立ち上げを通して、高難度サンプルの場合には数百個の結晶を測定し、良好なデータを選抜して merge しなければならないことが判明し、効率的な多点測定ソフトウェアの利用や自動処理システムの立ち上げなどが急務となった。筑波大に設置された 200kV クライオ電顕 CRYOARM200 が SerialEM で運用されており、結晶位置の登録を迅速に行えることから、CRYOARM200-Rio-SerialEM の組み合わせで microED 実験を立ち上げた。現在、筑波大 CRYOARM200 は、2023 年度はアカデミア 15 グループ・企業 1 社 (82 日間利用)、2024 年度はアカデミア 12 グループ・企業 2 社 (84 日間

利用, 9月30日現在)がmicroED実験に利用する装置となっており,既に39種類の新規結晶構造の決定に成功している。測定講習会・解析講習会を開催することで,測

定操作やデータ解析をできるユーザーも増えつつあり,今後もユーザーは拡大傾向にある。

(7) 産学連携が拓く新学術と新産業 ～ 複数の解析手法を統合的に用いた分子構造解析 ～

佐藤宗太 (東京大学, 分子科学研究所)

発表者は, 2020年から東京大学 社会連携講座「統合分子構造解析講座」の特任教授を務め, 分子構造解析に関わる産学連携による共同研究に従事してきている。有機分子の構造解析においては, 質量分析 (MS), 核磁気共鳴 (NMR), X線/電子線回折 (XRD/MicroED) を統合的に用いることで, 間違えのない構造決定に至ることができる。本講座では, これらの装置メーカーである, 島津製作所, 日本電子, リガク, そして分子科学研究所とともに, 柏の葉スマートシティにあるレンタルラボ, 三井リンクラボ柏の葉1, にオープンイノベーション拠点「FS CREATION」を設置して共同研究を進めている。この拠点において, 製薬・農薬・生薬・食品・化成品製造など, 分子の構造解析に関わる幅広い分野の企業と, 産業界のニーズを的確に捉えながら, 社会実装をめざして共同研究を進めてきている。

本講座の基盤技術のうち, 「結晶スポンジ法」と「微結晶構造解析」とを融合させることで, 極微量の試料に

対する構造解析手法の確立をめざしている。結晶スポンジ法は, 2013年にNature誌に報告された手法で, 結晶化という時として困難な工程を省き, 結晶性の細孔性結晶に試料溶液を染み込ませるだけで単結晶構造解析を実現できる革新的な手法である。我々の研究グループでは, 結晶サイズを微小化することで試料が染み込む体積が圧倒的に減少し, 必要とする試料量を劇的に減らせることに着目した。結晶サイズが小さくなると, 回折強度が弱くなるために実験室に設置したX線回折計では測定できない。そこで, 放射光X線源を用い, 破壊的な輝度で測定し, データ統合によってコンプリートネスを上げるマルチ測定による構造解析手法を確立してきた。結晶スポンジの微小化による, 構造解析上の利点がいくつも見えてきた。現在, さらなる微小化をめざし, MicroEDの利用検討も開始している。将来的には, フェムトグラム量の極微量試料の立体構造解析を達成したいと考えている。

(8) AI時代のProtein Data Bank

栗栖源嗣 (大阪大学 蛋白質研究所)

機械学習により配列情報から高精度に立体構造を予測する手法 (AlphaFold および RoseTTAFold) が開発され, 広く生命科学研究に浸透してきた。構造生物学的にも, 予測構造と低分解能の実験情報とを組み合わせた新しいタイプの構造解析が急速に発信され始めている。例えば, 配列の70%は実験により構造決定し, 残り30%は予測構造を積極的に活用して100%の全体構造としてPDBに登録する事例などが該当する。

Protein Data Bankでは, これまでもクライオEMの専

門家に集めてTask Force会議を開催し, データベース構築と検証方法の検討を行ってきた[1]。最近では, 相関構造解析によって決定された構造をPDB-IHM (PDB-Devから名前を変更) として収集し, wwPDBのDOIランディングページからダウンロードできるようにした。予測構造と様々な実験構造が混合するのが当たり前となる時代に, 構造データ全体をどう評価し活用していくのが最良なのか, AIをどう活用して蛋白質構造データベースを整備・活用していくべきか最近の例を引いて議論したい。

4. 上皮イオン環境とその変化が支える細胞機能（課題番号 401）

2024年8月8日－8月9日

代表・世話人：鈴木喜郎（岩手医科大学 生理学講座 統合生理学分野）

所内対応者：古瀬幹夫（生理学研究所 細胞構造研究部門）

- (1) 上皮組織の力学ストレスに対する抵抗性における密着結合の役割
大谷哲久（東京都立大学 理学研究科 生命科学専攻 細胞生化学研究室）
- (2) 細胞内外物質輸送と細胞内カルシウム
田中庸介（東京大学 大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 細胞構築学分野）
- (3) ポドサイトスリット膜の分子基盤
栗原秀剛（藍野大学 中央研究施設）
- (4) 腎糸球体とメカノセンサー
長瀬美樹（杏林大学 医学部 肉眼解剖学教室）
- (5) 表皮におけるストア作動性カルシウムチャネルの生理的重要性
富田拓郎（信州大学 医学部 分子薬理学教室）
- (6) 皮膚表皮角層バリア形成時に起る機能的細胞死コルネオトーシス
松井 毅（東京工科大学 応用生物学部 化粧品コース 皮膚進化細胞生物学研究室）
- (7) TRPM7 の膀胱上皮における役割
鈴木喜郎（岩手医科大学 生理学講座 統合生理学分野）
- (8) TRPM7 チャネルによる VSOR の機能的発現調節機構
沼田朋大（秋田大学 大学院医学系研究科 器官・統合生理学講座）
- (9) 細胞質 HECT 型ユビキチンリガーゼによる膜タンパク質 CFTR の品質管理
沖米田 司（関西学院大学 生命環境学部 生命医科学科）
- (10) 血中循環腫瘍細胞の Na^+, K^+ -ATPase $\alpha 3$ -isoform の阻害による転移能抑制
藤井拓人（富山大学 学術研究部 薬学和漢系 薬物生理学）

【参加者名】

鈴木喜郎（岩手医科大学），沼田朋大（秋田大学），田中庸介（東京大学），松井 毅（東京工科大学），富田拓郎（信州大学），沖米田司（関西学院大学），藤井拓人（富山大学），影山哲平（富山大学），栗原秀剛（藍野大学），宮本達雄（山口大学），森田知佳（山口大学），

長瀬美樹（杏林大学），大谷哲久（東京都立大学），加藤 明（東京工業大学），藤森俊彦（基礎生物学研究所），櫻井 隼（基礎生物学研究所），古瀬幹夫（生理学研究所），泉 裕士（生理学研究所），阿部弥紀（生理学研究所）

【概要】

表皮や腎臓などの上皮組織は、透過する物質を制限するバリア機能をはじめ、体液恒常性のためのイオン輸送などを介して生命維持に貢献しているが、実際には内外の環境変化に対応しつつ上皮自体も細胞が入れ替わりながら様々な機能を果たしている。そのような環境変化への応答機構として、細胞内外のイオン環境（カルシウム、pHなど）の変化が挙げられるが、その分子メカニズムの多くは不明である。本研究会は、「上皮イオン環

境とその変化が支える細胞機能」と題して、8月8日（木）～9日（金）に対面形式により山手地区3号館2階大会議室で開催した。参加者は19名であった。本年度は、上記メカニズムを細胞生物学的に、もしくは電気生理学的に解析するバックグラウンドの異なる第一線の研究者（左右軸形成、細胞内カルシウムストア、腎・糸球体病理など）にご発表いただいた。各々の発表が大変充実しており、研究内容だけでなく研究のいきさつや自己紹介

等を含めてご発表いただいた。また1日目終了後、情報交換会を開催し全員に自己紹介していただいた。研究会を通じて長めに確保した質疑応答の時間を上回る質問・コメントをいただき、当初の目的であった細胞生物学分野における膜電流測定の可能性について議論を深めることができた。さらに生理学者も興味深い細胞生物学的

な現象・構造に触れることによって分子的な理解へ向けたフィードバックを行うことができた。なりよりも研究において最も重要なのは知的好奇心であるということを確認することができた。今後も本研究会をきっかけとして、上皮研究を盛り上げるような堅苦しくないプラットフォームの構築を目指して行きたい。

(1) 上皮組織の力学ストレスに対する抵抗性における密着結合の役割

大谷哲久 (東京都立大学 理学研究科 生命科学専攻 細胞生化学研究室)

上皮組織は呼吸に伴う肺胞の膨張や消化管の蠕動運動など様々な機械ストレスに晒される。このため、上皮組織の頑強性を保つためには力学ストレスに対する抵抗性が重要であり、接着結合やデスモソームといった細胞間接着構造が上皮細胞の力学ストレスに対する抵抗性に重要であることが知られている。一方で、密着結合が上皮の機械的抵抗性にどのような役割を果たすのかについては明らかとなっていない。我々はこれまでに密着結合の膜タンパク質であるクローディンと JAM-A を欠損した上皮細胞は密着結合の構造と機能を特異的かつ完全に欠損することを報告してきた。興味深いことに、クローディン・JAM-A 欠損細胞においては細胞間接着構造の断片化

が認められた。そこで、この細胞間接着構造の断片化がどのようにして起こるのかをタイム・ラプス・イメージングにより検討したところ、クローディン/JAM-A 欠損細胞においては偶発的に細胞が伸展した際に細胞間接着構造が破断することを見出した。この細胞間接着構造の破断はアクチン線維の構造異常と相関しており、クローディン/JAM-A 欠損細胞において細胞間接着構造の頑強性を維持するためにはアクチンの重合が必要であった。これらの結果は、密着結合の膜タンパク質が上皮細胞において力学ストレスに対する抵抗性を制御していることを示している。

(2) 細胞内外物質輸送と細胞内カルシウム

田中庸介 (東京大学 大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 細胞構築学分野)

細胞のタンパク質は、膜オルガネラや非膜オルガネラに乗って細胞内外に輸送され、一定の場所へと局在することにより空間的な機能を発揮する。このような物質輸送は、細胞内においては細胞骨格-分子モーター系が、細胞外においては細胞突起・細胞外小胞や線毛による水流がその役割を担っている。その結果、細胞内カルシウム等のシグナル伝達に変化し、細胞や個体の機能が調節される。今回は、一次感覚神経の細胞内カルシウムを調節し疼痛を制御する KIF1A, KIF26A キネシン^{1,2}、左右軸の決定において、カルシウムチャネルであるポリシスチンを腹側ノード左側に移送し、左側特異的な細胞内カルシウム上昇を惹起するノード流^{3,4}について、われわれの最新の知見を紹介する。

References

1. Wang, L., Tanaka, Y., Wang, D., Morikawa, M., Zhou, R., Homma, N., Miyamoto, Y., and Hirokawa, N. (2018). The Atypical Kinesin KIF26A Facilitates Termination of Nociceptive Responses by Sequestering Focal Adhesion Kinase. *Cell reports* 24, 2894-2907. 10.1016/j.celrep.2018.05.075.
2. Tanaka, Y., Niwa, S., Dong, M., Farkhondeh, A., Wang, L., Zhou, R., and Hirokawa, N. (2016). The Molecular Motor KIF1A Transports the TrkA Neurotrophin Receptor and Is Essential for Sensory Neuron Survival and Function. *Neuron* 90, 1215-1229. 10.1016/j.neuron.2016.05.002.
3. Tanaka, Y., Okada, Y., and Hirokawa, N. (2005). FGF-

induced vesicular release of Sonic hedgehog and retinoic acid in leftward nodal flow is critical for left-right determination. *Nature* 435, 172-177. 10.1038/nature03494.

4. Tanaka, Y., Morozumi, A., and Hirokawa, N. (2023).

Nodal flow transfers polycystin to determine mouse left-right asymmetry. *Developmental cell* 58, 1447-1461 e1446. 10.1016/j.devcel.2023.06.002.

(3) ポドサイトスリット膜の分子基盤

栗原秀剛 (藍野大学 中央研究施設)

ポドサイトの足突起間に張るスリット膜は、糸球体濾過の重要な装置である。ポドサイトは分化初期過程で円柱上皮の形態をしており、最上部にタイト結合を有しているが、分化が進むにつれて、タイト結合は底部に移動し、最終的に細胞間が開いてスリット膜に置換する。1) 成熟したポドサイトのスリット膜にはタイト結合と同じ分子 (ZO-1, MAGI-1/2, PAR3) が局在しており、2) スリット膜は2つの異なる環境である尿腔側 (apical) と血管側 (basolateral) の明瞭な境界となることから、この構造はタイト結合と機能的に密接な関係がある。しかしながら、スリット膜自身を構成する膜分子 (nephrin, podocin, Neph1-3) は、いずれも構造特異的であり、他の細胞接着構造には局在しない。スリット膜構成分子が分化のどの

段階で発現し、スリット膜構造を構築していくかについて、未熟な糸球体を用いて解析を行った結果、足細胞の分化の過程でスリット膜構成分子は細胞膜に最初に発現し、その後、スリット膜構造を形成していくことが分かった。さらに、MAGI-1/2, PAR-3のようなタイト結合に局在する分子は、スリット膜構成分子 nephrin と強く結合し、スリット膜構造形成に関わっていることが判明した。

糸球体が傷害され、蛋白尿が出てくる時期に一致して、スリット膜は上部に移動し、新たにその下に細胞間接着構造が形成される。その際に、移動するスリット膜と膜癒合に関わる分子は構成が異なることも分かった。以上の解析結果を形態学的なアプローチを中心に紹介する。

(4) 腎糸球体とメカノセンサー

長瀬美樹 (杏林大学 医学部 肉眼解剖学教室)

腎糸球体病変の形成過程において、糸球体過剰濾過や糸球体高血圧といった血行力学的要因が関与することはよく知られているが、糸球体構成細胞が「力」をどのように感知し応答するか、その分子メカニズムは十分解明されていない。我々は腎臓における Piezo チャネルの発現細胞と病態における変化について解析してきた。糸球体の血液濾過装置の最外側に位置する糸球体臓側上皮細胞 (ポドサイト) の形態や機能はアクチン細胞骨格により制御されており、その障害は蛋白尿や糸球体硬化症のトリガーとして重要である。ポドサイトには Piezo2 は発現せず、Piezo1 が発現していた。培養ポドサイトに周期的伸展刺激を負荷すると、Rac1 活性化、下流遺伝子発現

誘導が生じ、これらは Piezo1 阻害薬で抑制された。Piezo1 特異的アゴニストによっても同様の変化が認められた。マウスにおいて糸球体高血圧モデルを作製すると、ポドサイトの Piezo1 増加とともに、Rac1 活性化と関連遺伝子発現誘導が見られ、これらは降圧薬治療や Rac 阻害薬により改善した。以上より、ポドサイトでは過剰な力が Piezo1 により感知され、Rac1 活性化と関連遺伝子発現誘導を介してポドサイト障害の病態に関与することが示唆された。現在、ポドサイト特異的 Piezo1 ノックアウトマウスの解析、また共同研究にてポドサイトにおける Piezo1 の電気生理学的解析を進めている。

(5) 表皮におけるストア作動性カルシウムチャネルの生理的重要性

富田拓郎 (信州大学 医学部 分子薬理学教室)

表皮は、脱水、紫外線、病原体といった外的環境から成体を保護する重要な組織である。表皮は、ケラチノサイト (KC) と呼ばれる細胞が多層化することにより形成され、各層において KC は、連続的な分化過程を経て、異なる表現型を有している。この KC の分化に重要なものが、細胞内外のカルシウム (Ca^{2+}) 濃度勾配であることがこれまでに明らかにされてきた。しかしながら、どのような分子機構を介して、 Ca^{2+} が表皮形成を制御するのかは未だ明らかにはされていない。ストア作動性カルシウムチャネル (SOC) は、非興奮性細胞における主要な Ca^{2+} 流入経路であり、細胞内 Ca^{2+} ストア内の Ca^{2+} 濃度セン

サーである STIM1 と、細胞膜チャネルである Orai1 により構成される。本研究では、KC の細胞分化と、個体レベルでの表皮形成における SOC の役割を検討した。その結果、SOC は、KC の増殖および細胞外 Ca^{2+} に応答した細胞分化どちらにも関与することを明らかにした。STIM1 の表皮特異的ノックアウトマウス (STIM1-epKO) の解析から、成長に伴う表皮形成には STIM1 欠損は大きく影響を与えなかった。一方で、成体マウスにおける創傷治癒は、STIM1-epKO においてむしろ早まることが明らかになった。これらの結果から、SOC の表皮生理における多様な重要性が明らかになった。

(6) 皮膚表皮角層バリア形成時に起きる機能的細胞死コルネオトーシス

松井 毅 (東京工科大学 応用生物学部 化粧品コース 皮膚進化細胞生物学研究室)

皮膚表皮角層は、角質細胞と呼ばれる死細胞が数層積み重なり、気相環境や、病原体、乾燥や紫外線に対する機能的バリアとして働いている。顆粒層の最上層の SG1 細胞が、どのように細胞死を起こして角層を形成するのか明らかにするために、マウス個体を用いた細胞内 Ca^{2+} と pH のライブイメージングを行った。その結果、SG1 細胞において、長期の細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇 (約 60 分間) の後、細胞内が酸性化することが明らかとなった。分離

したマウス SG1 細胞の解析により、細胞内酸性化は、角化現象の特徴であるケラトヒアリン顆粒の消失と DNA の分解を起こすために必要であることが明らかになった。さらに、温度感受性の Ca^{2+} 透過性チャネルである TRPV3 の欠損マウスでは、SG1 細胞の細胞死の際に起きる酸性化のタイミングに異常が生じることが明らかとなった。このように機能的な角層バリアを形成する細胞死形式を、コルネオトーシスと命名した。

(7) TRPM7 の膀胱上皮における役割

鈴木喜郎 (岩手医科大学 生理学講座 統合生理学分野)

TRP チャネルは膜 6 回貫通型の陽イオンチャネルのファミリーを形成し、機械刺激や温度、化学物質など外部環境の物理的・化学的变化を感じ細胞内に情報を伝えると考えられているが、上皮における役割は不明なものが多い。膀胱上皮における TRPM7 の生理機能を明らかにするために tamoxifen 投与時に尿路上皮特異的に TRPM7 がノックアウトされるマウスを作成した。膀胱組織での TRPM7 発現部位を免疫組織染色にて検討した結

果、コントロール群では尿路上皮、特に最表層の被蓋細胞にその発現が強く認められ、KO 群では有意に減少していた。またパッチクランプ法によって尿路上皮細胞における TRPM7 の機能的発現と KO 群における TRPM7 様電流の電流量の減少を確認した。伸展刺激に対する応答に *in vivo*, *in vitro* とも大きな変化はなかったものの、1 回排尿量が有意に減少していた。詳細な解析の結果、膀胱上皮細胞間隙の開大と間質における炎症が認めら

れた。以上のことから、TRPM7は尿路上皮において細胞間結合の形成に関与することが示唆された。TRPM7KO

群では尿路上皮バリア機能の低下によって間質性膀胱炎様の症状を呈すると考えられる。

(8) TRPM7 チャンネルによる VSOR の機能的発現調節機構

沼田朋大 (秋田大学 大学院医学系研究科 器官・統合生理学講座)

上皮細胞における調節性容積減少 (RVD) メカニズムは、低浸透圧刺激による細胞膨張後に容積感受性外向整流性 Cl⁻ チャンネル (VSOR) および Ca²⁺ 活性化 K⁺ チャンネル (IK) を介した KCl 放出によって達成される。これまで細胞膨張による膜伸展で活性化される TRPM7 から流入した Ca²⁺ 流入は、IK 活性のみに関係すると考えられてきたが、今回の研究で VSOR への機能的発現調節に関わることが明らかとなった。

HeLa 細胞において細胞外の Ca²⁺ を除去することや TRPM7 活性を阻害剤または siRNA で発現抑制を行うと、定常的な細胞内 Ca²⁺ 濃度の低下により VSOR コア分子

である LRRC8A 発現を抑制した。続いて、DT40 細胞でトリ TRPM7 をノックアウトすると、TRPM7 活性、RVD 能、VSOR 活性の抑制がみられたが、ヒト TRPM7 をノックインすると、それぞれ TRPM7 活性、RVD 能、VSOR 活性は回復した。さらに LRRC8A は形質膜上で TRPM7 の C 末端ドメインとの間の物理的な相互作用を通じて形質膜発現安定化していることが示唆された。これらの結果から、TRPM7 は VSOR の安定的な機能と発現の両側面において必須の調節因子の役割を担っていることが明らかとなった。

(9) 細胞質 HECT 型ユビキチンリガーゼによる膜タンパク質 CFTR の品質管理

沖米田 司 (関西学院大学 生命環境学部 生命医科学科)

CFTR は上皮細胞のアピカル膜に発現するアニオンチャンネルであり、その遺伝子変異は嚢胞性線維症 (CF) の原因となる。CF で最も多い変異体 ΔF508 CFTR は小胞体でミスフォールドするために、ユビキチン化を受け、小胞体関連分解 (ERAD) される結果、形質膜発現が阻害される。現在までに、CFTR 関連 E3 リガーゼとして、RNF5、RNF185 (RNF5/185)、Gp78、CHIP 等が同定されている。本研究では新たに CFTR 関連 E3 リガーゼとして同定した細胞質局在 HECT 型 E3 リガーゼ UBE3C および HERC3 の機能解析を目的とした。ERAD における CFTR の逆輸送 (retrotranslocation) および ERAD をリアルタイムに定量するために、発光タグを利用した新規評価系 (HiBiT ERAD assay) を確立した。RNF5/185 二重欠損細胞を用いた解析の結果、UBE3C および HERC3 は、RNF5/185 とは独立して、CFTR 変異体の ERAD を促進した。興味深いことに、

HERC3 は CFTR 変異体のユビキチン化の促進に関与したが、UBE3C はほとんど影響を与えなかった。UBE3C ノックダウン (KD) は、ABC トランスポーター ΔY490 ABCB1 変異体の ERAD も抑制したが、HERC3 KD は影響を与えなかった。従って、HERC3 は CFTR 変異体の特定の領域を選択的に認識する可能性が示唆された。ドメイン変異体解析の結果、HERC3 は CFTR 膜貫通ドメイン (MSD1, MSD2) 単独の ERAD を促進することを発見した。さらに、無細胞タンパク質合成系での *in vitro* 結合実験の結果、HERC3 は脂質膜に埋め込まれた CFTR MSD と結合せず、脂質膜から露出した CFTR MSD と結合した。従って、HERC3 は小胞体膜から露出した CFTR MSD を選択的認識し、ERAD を促進することで、CFTR 品質管理に関与することが考えられた。

(10) 血中循環腫瘍細胞の Na⁺,K⁺-ATPase α3-isoform の阻害による転移能抑制藤井拓人¹, 沼田佳久², 戸田千尋¹, 奥村知之², 清水貴浩¹, 藤井 努², 酒井秀紀¹¹富山大学 学術研究部 薬学和漢系 薬物生理学²富山大学 学術研究部 医学系 消化器・腫瘍・総合外科)

これまでに我々は、がん細胞内の小胞に Na⁺,K⁺-ATPase α3-isoform (α3NaK) が異常発現し、細胞が剥離する際に原形質膜へ移行することで、剥離（浮遊）がん細胞の生存に関与することを報告した。本研究では、血液中を循環し転移の元となる血中循環腫瘍細胞 (CTC) において、強心配糖体 (digoxin) による α3NaK の阻害が CTC の転移能に及ぼす効果について検討した。胃がん患者の原発胃がん組織では、α3NaK は細胞質内に発現していたが、血液より単離・精製した CTC では原形質膜に局在していた。CTC をディッシュに接着させると α3NaK は細胞質内に移行した。ヒト胃がん由来 MKN45 細胞において、

ユビキタスの α1NaK には有意な効果を示さず、α3NaK のみの活性を阻害する濃度の digoxin (20-50 nM) 処理により、細胞剥離に伴う α3NaK の原形質膜移行が阻害され、カスパーゼ活性が有意に上昇した。また MKN45 細胞をヌードマウスの胃壁に移植した肝転移モデルにおいて、digoxin (2 mg/kg i.p.) 投与により、CTC 数が有意に減少し、肝転移も抑制された。以上より、原発組織からの剥離に伴う α3NaK の原形質膜移行は CTC の生存に関与しており、その阻害によりがん転移が抑制されることが示唆され、がん転移の根源をターゲットとする治療法につながる可能性がある。

5. 炎症・免疫系と心血管系の相互作用から切り拓く循環生理機能の解析 (課題番号 415)

2024年10月10日-10月11日

代表・世話人：久場敬司（九州大学大学院 医学研究院 薬理学分野）

所内対応者：西田基宏（生理学研究所 心循環シグナル研究部門）

- (1) G蛋白活性調節因子による病態シグナル制御
佐藤元彦（愛知医科大学 医学部 生理学講座）
- (2) 脈管の恒常性維持とその破綻における TGF- β シグナルの役割
渡 徹郎（東京科学大学 医歯学総合研究科 病態生化学分野）
- (3) 嗅覚マーカー蛋白は cAMP を吸着して、嗅覚受容細胞の連続匂い応答を支える
中島則行（久留米大学 医学部 生理学講座統合自律機能部門）
- (4) 心理ストレスによる循環器反応を生み出す脳の心身関連神経路
中村和弘（名古屋大学 大学院医学系研究科 統合生理学）
- (5) シングルセルトランスクリプトームから読み解く筋再生・修復メカニズム
大石由美子（東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 病態代謝解析学）
- (6) マクロファージ・血管内皮細胞のクロストークと心臓リモデリング
武田憲彦（東京大学 大学院医学系研究科 循環器内科学）
- (7) 内分泌細胞のストレス応答性・可塑性と疾患発症
小川佳宏（九州大学 大学院医学研究院 病態制御内科学（第三内科））
- (8) 神経回路の再編：グリアニューロン連関
鍋倉淳一（生理学研究所）
- (9) 肺高血圧症における Hippo シグナルの制御機構の解明
山村 彩（愛知医科大学 医学部 生理学講座）
- (10) 血管リモデリング形成に対する junctophilin-2 の役割の解明
鈴木良明（名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野）
- (11) ペリサイトが制御する血管新生制御機構及びその制御機構の探索
石井智裕（日本医科大学 先端医学研究所 病態解析学部門）
- (12) MRI による開放循環器系（ムラサキイガイ）の静脈還流の解析
瀬尾芳輝（生理学研究所 細胞構造研究部門）
- (13) 腹膜中皮細胞に対する抗炎症性サイトカインの影響の検証
伊藤智哉（九州大学 大学院薬学研究院 生理学分野）
- (14) 糖尿病性心筋症モデルマウスにおけるトラスツズマブ投与は早期に左室収縮機能障害を誘発する
三上義礼（東邦大学 医学部 生理学講座 統合生理学分野）
- (15) 仕事量増大時の心エネルギー代謝におけるミトコンドリア-筋小胞体 Ca²⁺ 連関の役割
竹内綾子（福井大学 学術研究院医学系部門 医学領域形態機能医科学講座 統合生理学分野）
- (16) CPVT モデルマウスに対する RyR2 特異的阻害薬の効果
呉林なごみ（順天堂大学 医学部 薬理学）
- (17) 心血管系、神経系と免疫系に通底するアクチン重合制御機構
武谷 立（宮崎大学 医学部）

- (18) 心臓の形態形成に必須な心臓固有の起源を持つ免疫細胞
劉 孟佳 (熊本大学 国際先端医学研究機構)
- (19) 新生児の持つ低体温耐性のメカニズム
木村 航 (理化学研究所 生命機能科学研究センター 心臓再生研究チーム)
- (20) ミトコンドリア機能障害の抑制は糖代謝を改善する
加藤百合 (九大・薬)
- (21) Long noncoding RNA MALAT1 promotes human macrophage polarization by binding to HADHB
LIU YUXIANG (東大・医)
- (22) 一過性外向き K^+ チャネル電流の撃発活動ならびに早期後脱分極形成における役割：
数理解析とシミュレーション研究からの予測
津元国親 (金沢大・医)
- (23) Mg^{2+} 輸送体候補 SLC41 ファミリーの電気生理学的特性解析
喜多 知 (福岡大・医)
- (24) 小胞体内 Ca^{2+} センサー STIM1 による $CaV1.2$ 抑制機構の解明
富田拓郎 (信州大・医)
- (25) 急性肺傷害における CNOT3 による炎症遺伝子発現調節を介した抗炎症作用の解明
山口智和 (九大・医)
- (26) 心筋細胞 CNOT3 を介したドキシソルピシン心筋傷害・多臓器毒性に関する検討
山本彩葉 (九大・医)
- (27) Unraveling the Role of NSD1: Epigenetic Control of Smooth Muscle Cell Differentiation and Sotos Syndrome Pathogenesis
早川朋子 (自治医大)
- (28) 心臓カルシウム動態の光音響イメージングによる計測手法
村上慎吾 (中央大・理)
- (29) 老化血管内皮細胞における脂肪滴沈着
平野勝也 (香川大・医)
- (30) Evaluation of the antibody-producing capacity of various adjuvants against norovirus VLPs
Juan Zhang (九大・薬)
- (31) 肺高血圧症の病態形成における MMP-3 の役割
逸見峻輔 (名市大・薬)
- (32) 二卵性双生児男女由来 iPS 細胞を用いた心機能の性差解析に向けた in vitro 実験系の構築
若林聖士 (静岡県大・薬)
- (33) プレグネノロンによるヒト肺動脈平滑筋細胞の Ca^{2+} 濃度上昇
門崎莉奈 (名市大・薬)
- (34) 大動脈狭窄 (TAC) モデルに基づいたダウン症関連因子 (DSCR)-1 の循環生理機能の解析
上大菌 樹 (熊大・生命)
- (35) SARS-CoV-2 内在化抑制薬の探索と COVID-19 後遺症への効果
石井志奈 (九大・薬)
- (36) 肺高血圧症における 2 ポアドメイン型 K^+ チャネル KCNK1 と KCNK2 の発現上昇
天野泰樹 (名市大・薬)
- (37) 原核生物由来の Ca^{2+} チャネルを用いた Ca^{2+} 選択性の成り立ちの解析
真栄田有紀 (和歌山県医大)

- (38) Inhibition of TRPC3-Nox2 complex formation suppresses muscle atrophy
Di Wu (九大・薬)
- (39) G 蛋白シグナル調節因子 RGS3 による扁平上皮癌の増殖・転移の調節機構の検討
大河原 一真 (九大・医)
- (40) Drp1-Filamin 相互作用によるミトコンドリア分裂と肝脂肪滴形成
有吉航平 (九大・薬)
- (41) A New Subpopulation of Cardiac Fibroblasts Contributes to Heart Function
Yiyi Yang (東大・医)
- (42) Endothelial cell-pericyte interaction facilitates angiogenesis biomechanically by vascular basement membrane formation via the Notch-TGFβ2 signaling
Halder Semanti (宮崎大・医)
- (43) Zn²⁺-dependent maintenance of redox homeostasis underlies prevention of cardiac fibrosis by TRPC6 activation
Chenlin Su (九大・薬)
- (44) 心原性肺水腫の病態形成における肺内皮細胞及び免疫細胞の役割の検討
小林 敦 (東大・医)
- (45) Comparison of supersulfide metabolism in various cell types
Heeyoung Lee (九大・薬)
- (46) 超硫黄分子はオシメルチニブによる心筋ミトコンドリア機能障害を抑制する
中村祐也 (九大・薬)
- (47) 交感神経節の間質環境変化が心不全時の左室機能に与える影響
瀬戸口尚登 (東大・医)
- (48) Supersulfide catabolism participates in cardiac cell remodeling
Liuchenzi Zhou (総研大・生命)
- (49) 心臓負荷時の心臓免疫細胞による心保護作用のメカニズムの解明
庫 嘉欣 (東大・医)
- (50) Supersulfide production via CARS2 contributes to myocardial ischemic stress resistance
Xiaokang Tang (総研大・生命)

【参加者名】

久場敬司(九州大学), 西田基宏(生理学研究所), AHMED Yara (九州大学), 赤羽悟美(東邦大学), 天野泰樹(名古屋市立大学), 有吉航平(九州大学), Lee Heeyoung (九州大学), 砂河孝行(自治医科大学), 石井智裕(日本医科大学), 石井志奈(九州大学), 伊藤智哉(九州大学), 伊藤正道(東京大学), 指宿 結佳里(九州大学), 上大菌 樹(熊本大学), 大石由美子(東京医科歯科大学), 大河原一真(九州大学), 大後徳彦(九州大学), 大島大輔(東邦大学), 小川佳宏(九州大学), 落合 晋(福岡大学), 鍵山一輝(九州大学), 柏田将徳(九州大学), 加藤百合(九州大学), 門崎莉奈(名古屋市立大学), 川上俊成(東京大学), 喜多紗斗美(徳島文理大学), 喜多 知(福岡大学), 木村 航(理化

学研究所), 呉林なごみ(順天堂大学), 黒川洵子(静岡県立大学), 庫 嘉欣(東京大学), 呉 迪(九州大学), 小林 敦(東京大学), 小松知広(福岡大学), 佐藤元彦(愛知医科大学), 芝田悠人(九州大学), 清水聡史(静岡県立大学), JUAN ZHANG(九州大学), Liuchenzi Zhou(生理学研究所), 蘇 晨林(九州大学), 鈴木良明(名古屋市立大学), 瀬尾芳輝(生理学研究所), 瀬戸口尚登(東京大学), Semanti Halder(宮崎大学), 竹内綾子(福井大学), 武田憲彦(東京大学), 武谷 立(宮崎大学), 田中亮平(東京大学), 角田昂大(九州大学), 津元国親(金沢医科大学), 湯 肖康(生理学研究所), 富田太一郎(東邦大学), 富田拓郎(信州大学), 中隈優雅(九州大学), 中島則行(久留米大学),

中所采音 (九州大学), 中村和弘 (名古屋大学), 中村祐也 (九州大学), 鍋倉淳一 (生理学研究所), 西谷(中村) 友重 (和歌山県立医科大学), 西村明幸 (生理学研究所), 西山功一 (宮崎大学), 早川朋子 (自治医科大学), 平野勝也 (香川大学), 平野真弓 (香川大学), 逸見峻輔 (名古屋市立大学), 真栄田有紀 (和歌山県立医科大学), 三上義礼 (東邦大学), Xinya Mi (Kyushu

University), 水島健太郎 (九州大学), 村上慎吾 (中央大学), 山川幸之助 (九州大学), 山口智和 (九州大学), 山村 彩 (愛知医科大学), 山本彩葉 (九州大学), 楊一乙 (東京大学), 百合草 恵太 (九州大学), Yousef Khalil (Kyushu University), 劉 玉祥 (東京大学), 劉孟佳 (熊本大学), 若林聖士 (静岡県立大学), 渡部徹郎 (東京科学大学)

【概要】

COVID-19 ではウイルス受容体が循環機能調節因子 ACE2 であることや重症化やワクチンの副作用における血管の炎症・透過性, 心筋炎, 心筋梗塞などが注目を集める中で, これまで炎症・免疫系と心血管系の相互作用を基点にした循環生理機能の研究が十分になされてこなかった。近年, 神経生理の研究分野で免疫と神経の相互作用についてグリア細胞の制御などの細胞実体メカニズムが解明されつつあり, さらに心血管系においてもマクロファージが心臓の伝導系に影響を及ぼすという報告がなされるなど炎症・免疫と循環のかかわりを示唆する研究成果が勃興してきた。そこで今回の心血管研究会では, 循環生理機能における心血管系と免疫系の臓器

連関・円環あるいは臓器内の細胞社会の構築, 動的変化における炎症・免疫系の関与, さらに個々の細胞集団がどのように応答, 変化していくかといったことを検討することとした。国内で当該の最先端の循環器研究を行っている研究者から生理学研究所に集まり最新の研究成果や話題が提供され, 次世代を担う女性研究者や若手研究者を中心に活発な質疑応答が行われた。また先進的研究を行っている非循環器研究者も少数招聘しご講演いただくことにより, 異分野交流を図ることができた。本研究会での研究交流から新たな共同研究が醸成されるなど, さらなる循環生理学の発展に貢献することが期待された。

(1) G 蛋白活性調節因子による病態シグナル制御

佐藤元彦 (愛知医科大学医学部生理学講座)

三量体G蛋白質 (G 蛋白) は受容体により活性化される分子スイッチであるが, 受容体以外にもG 蛋白の活性を直接調節する蛋白 (G 蛋白活性調節因子) が存在することが知られている。我々は, 病態下で発現するG 蛋白活性調節因子を探索・同定し, 病態シグナルへの関与を検討してきた。ラット狭心症モデルの心筋組織からは, Activator of G-protein signaling 8 (AGS8, 別名 FNDC1) を同定し解析を行った。AGS8 は G $\beta\gamma$ サブユニットと結合し, 心筋では低酸素誘導アポトーシスを, 血管内皮では

血管新生に関与していると考えられた。また, これら機能には AGS8 と G $\beta\gamma$ との相互作用が重要であった。最近, AGS8 を高発現している癌があることが報告されている。我々は, AGS8 と G $\beta\gamma$ 相互作用を阻害する低分子化合物を探索し, AGS8 阻害薬の候補化合物を得た。この化合物は, AGS8 を高発現する前立腺がんの増殖, 遊走を抑制した。G 蛋白活性調節因子は様々な病態において一定の役割を果たしていると考えられた。

(2) 脈管の恒常性維持とその破綻における TGF- β シグナルの役割

渡部徹郎 (東京科学大学 医歯学総合研究科 病態生化学分野)

生体内のあらゆる組織の恒常性は、様々なシグナル分子の正負のバランスによって成り立っており、炎症や加齢などによるそのバランスの破綻は様々な病態を引き起こす。全身の恒常性維持に重要な役割を果たす血管においても同様であり、負の制御因子として重要な位置づけにあるのが TGF- β である。我々は TGF- β が、血管・リンパ管内皮細胞に作用することで内皮間葉移行 (EndoMT) を誘導し、内皮細胞の恒常性を破綻させることで、様々な疾患を進展させることを報告してきた。そのため、EndoMT を制御する分子機構を解明することは急務であるが、その機序には未解明な部分が多く残されている。

我々は、加齢に伴って増加する TGF- β と炎症性サイトカインである TNF- α が EndoMT を誘導することを明らかにした。さらに、TGF- β によって誘導される EndoMT の過程で内皮細胞自身から TGF- β のアイソフォームの一つである TGF- β 2 が産生されるようになることで不可逆的に EndoMT を進行させていることを見出した。近年内皮細胞から分泌される因子 (アンジオクライン因子) が脈管ならびに周囲組織の恒常性維持に果たす役割に注目が集まっている。本発表では、TGF- β が負のアンジオクライン因子として引き起こす脈管構造の破綻メカニズムについて紹介した。

(3) 嗅覚マーカー蛋白は cAMP を吸着して、嗅覚受容細胞の連続匂い応答を支える

中島則行 (久留米大学医学部生理学講座統合自律機能部門)

エサの獲得や天敵の発見などの匂い探索行動において、匂い分子は鼻腔内の嗅覚受容細胞 (嗅細胞) に存在する匂い受容体に結合して cAMP の急増を引き起こし、引き続いて cAMP 感受性 CNG チャネルが開口して受容器電位を担うことが知られる。しかし嗅細胞は連続する匂い刺激に対して順応しやすく、匂い探索中の連続した匂い刺激をどのように安定的に受容するのか、そのメカニズムは不明であった。

我々は、成熟嗅細胞に普遍的に存在する嗅覚マーカー蛋白 (Olfactory Marker Protein: OMP) に cAMP 結合モチーフに似たアミノ酸配列を発見した。生化学・電気生理学

実験により、OMP は急増した cAMP をと直接吸着し、CNG チャネルの開口時間を短くすることが分かった。連続する cAMP 負荷に対して、野生型嗅細胞は安定した連続発火応答を示すが、OMP^(-/-) マウスの嗅細胞は過剰発火の直後、持続脱分極により強い不応期を示すことが確認された。絶食マウスを用いて床に隠されたエサを探索させたところ、OMP^(-/-) マウスは匂い探索によるエサの発見率が著しく低下した。

以上より、OMP は cAMP 結合蛋白として嗅細胞における連続的な匂い刺激に対して安定した神経発火を支持する分子であると結論づけた。

(4) 心理ストレスによる循環器反応を生み出す脳の心身相関神経路

中村和弘 (名古屋大学 大学院医学系研究科 統合生理学)

心理ストレスは多くの場合、全身の交感神経系の活動を亢進させる。その結果、心拍数、血圧、体温が上昇するなど、ステレオタイプな身体反応が生じる。こうしたストレス反応は危機的状況を切り抜けるための生体防衛反応であると考えられ、「心理」と「身体」の連関による心身相関反応の一つである。心身相関は、脳の中で心理や情動を処理する皮質辺縁系と、身体機能を調節する視床下部との連関によって起こると古くから考えられてきたが、その実体は長年の間不明であった。私達は、大脳皮質内側前頭前野の dorsal peduncular cortex (DP) と dorsal tenia tecta (DTT) から、交感神経中枢である視床下部背内側部への神経路を通じてストレス信号が伝達され、

これが様々なストレス反応を駆動することをラットで発見した。この神経路を遮断すると、心理ストレスによる交感神経反応が消失しただけでなく、ストレス源からの逃避行動も消失したことから、多様なストレス反応を駆動する心身相関神経路であると考えられる。一方、この神経路を遮断しても生体恒常性は正常に維持されたことから、この神経路はストレス関連疾患の治療標的として有望であると考えられた。特に慢性ストレスによる循環器疾患は臨床的に重要であり、その発症基盤の理解と予防法の開発が急務である。私達は現在、ラットの慢性ストレスモデルを用いた循環器疾患の研究を進めている。

(5) シングルセルトランスクリプトームから読み解く筋再生・修復メカニズム

大石由美子 (東京科学大学 大学院歯学総合研究科 病態代謝解析学)

骨格筋は運動器として機能するのみならず、最大の糖利用臓器として全身の代謝調節に寄与する。加齢に伴う筋量の低下をサルコペニアと呼び、高齢者が生活の質を損なう主要な要因となるほか、サルコペニアは心不全のリスクを著しく上昇させることが注目されている。骨格筋は再生能力に優れた臓器である。日常動作も骨格筋に軽度の傷害をもたらすため、骨格筋は常に損傷と修復を繰り返しながらその質と量を保つと考えられる。筋肉が傷害を受けると、炎症、再生、組織修復の3つのプロセスが同時に始動する。傷害刺激を受けて損傷部位に集結した単球はマクロファージへと分化し、3つの複雑なプロセスを協調して制御すると考えられるが、その制御機構は明確ではない。筋

間質には、免疫細胞のほか、血管を構成する細胞群や筋特異的組織幹細胞である筋衛星細胞が存在し、各細胞が複雑に相互作用することによって、骨格筋の再生と組織修復が進行すると考えられる。そこで私たちは、筋損傷後の細胞間相互作用ネットワークを明らかにするため、シングルセルレベルトランスクリプトーム解析 (scRNA-seq) を行った。その結果、損傷後の筋組織には、表面マーカーと機能の異なる複数のマクロファージが存在することを見出した。

本演題では、マクロファージの時空間多様性が、筋損傷後の再生をすすめるメカニズムについて考察し、議論した。

(6) マクロファージ・血管内皮細胞のクロストークと心臓リモデリング

武田憲彦 (東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学)

心臓には血管内皮細胞, 線維芽細胞や炎症細胞などの間質細胞が存在し, これらは心筋細胞と協調して心臓の収縮・拡張機能を維持する役割を果たしている。血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor-A, VEGF-A) は血管内皮細胞増殖を促す中心的なサイトカインである。VEGF-A は心不全の病態において血管内皮細胞の増殖を促し, 心機能を維持する役割を担っている。我々は最近, 心臓に集積するマクロファージが VEGF-A を輸送する役割を担っていることを見出した。一連の研究を進める中でマクロファージと血管内皮細胞が近接

(接触) することが VEGF-A シグナル伝達において重要な役割を果たしているとの仮説が浮かび上がってきた。これら細胞と細胞の接触は心不全組織における間質の物質輸送において重要な役割を果たしている可能性がある。引き続きこれら間質における細胞間ネットワーク機構を理解すべく, 我々は近接細胞蛍光標識技術の開発に取り組んでいる。今回は細胞と細胞の近接に着目し, 心臓リモデリングにおける間質リモデリング機構につき議論した。

(7) 内分泌細胞のストレス応答性・可塑性と疾患発症

小川佳宏 (九州大学 大学院医学研究院 病態制御内科学 (第三内科))

内分泌臓器は, 時々刻々と変化する内外のストレスに応答して多種多様なホルモンを分泌しているが, 血流により身体の隅々に到達したホルモンは特有の生物作用を発現することにより, 生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。内分泌臓器は, 多様なストレス情報を受容・統合してシグナル伝達分子であるホルモンに変換・分泌し, 全身臓器の機能制御に関与するため, 生体のストレス応答機構と破綻病態を理解する上で恰好のターゲットである。多くのホルモン分泌には日内・時間変動や年齢差・性差が認められ, これはネガティブフィード

バック機構により精緻に制御されているが, 慢性的にストレスが蓄積して内分泌組織の構造的・機能的変化が生じると, 内分泌臓器を構成するホルモン産生細胞あるいは非産生細胞の可逆的・不可逆的な変化がもたらされ, 全身のストレス応答機構が破綻して様々な疾患を発症すると考えられる。

本講演では, ストレス応答の司令塔である副腎に焦点を当てて, 内分泌細胞のストレス応答性・可塑性と様々な疾患発症の関連について議論した。

(8) 神経回路の再編: グリアーニューロン連関

鍋倉淳一 (自然科学研究機構・生理学研究所)

脳には神経細胞 (ニューロン) とともにグリア細胞が存在し, 大脳皮質におけるその割合はマウスでは 1 : 1 であるが, 高次機能を持つヒトなどの霊長類では神経細胞の数倍のグリア細胞が存在する。グリア細胞は脳内環境を感知して神経回路の機能調節や再編など脳の可塑性に関与していることが示唆される。発達期や神経障害後の神経回路再編のメカニズムについて, これまで我々が

2光子励起顕微鏡を用いて明らかにしてきたミクログリアによるシナプス監視と局所回路活動の制御, 発達脳における局所神経回路の形成などのミクログリアのダイナミックな動きの機能的な意義について紹介する。また, 大脳皮質体性感覚野のアストロサイトによる慢性疼痛発症に関連する病的回路再編についての知見とともに, アストロサイトを利用した病的回路の正常化の取り組みに

ついて紹介する。加えて、共同開発している CMOS イメージングセンサーを用いてイオン・化学物質等の脳内環境を可視化技術の紹介とてんかん時におけるグリアに

よる pH 調節と神経活動制御についての最近の知見を紹介した。

(9) 肺高血圧症における Hippo シグナルの制御機構の解明

山村 彩 (愛知医大・医・生理学)

肺高血圧症臨床分類第 1 群の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺血管リモデリングを特徴とする難病である。特に、中膜を構成する肺動脈平滑筋の肥厚や線維化によって、肺動脈圧が持続的に上昇する。最終的には、右室肥大から右心不全に至る致死性疾患である。しかし、PAH の発症や病態形成の分子メカニズムについては、未解明な部分が多い。最近、新規 PAH 治療薬を指向した受容体創薬を展開するため、健常人および特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) 患者由来の肺動脈平滑筋細胞 (PASMCs) を用いた RNA シークエンス解析を行った。その結果、血小板由来増殖因子 (PDGF) 受容体の下流シ

グナル経路として Hippo シグナルを同定した。Hippo シグナルは、細胞の生死・増殖・分化などに関連することが知られている。IPAH 患者由来の PASMCs において、Hippo シグナルの中心的分子 YAP, 転写因子 TEAD, 線維化マーカー CYR61 の発現が増加していた。さらに、PDGF 受容体 (PDGFR β) のリガンドである PDGF-BB で刺激した結果、IPAH 患者由来の PASMCs では、PDGFR β の持続的なリン酸化と Hippo シグナルの定常的な活性化が認められた。以上の結果より、PDGF 受容体の下流シグナル経路として見出した Hippo シグナルの活性化は、PAH リモデリングに関与していることが示唆された。

(10) 血管リモデリング形成に対する junctophilin-2 の役割の解明

鈴木良明 (名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野)

動脈に対するストレス負荷は、血管平滑筋細胞 (VSMC) の脱分化・増殖を促して血管リモデリングを誘発する。脱分化した増殖型 VSMC (pVSMC) では、Ca²⁺ シグナルは細胞増殖や遊走を促進する。我々は、正常 VSMC に junctophilin (JP)-2 が発現し、細胞膜-小胞体間の Ca²⁺ シグナルを促進させることで血管張力の安定化に寄与することを見出した (Saeki, Suzuki, *J Biol Chem*, 2019)。しかし、pVSMC における JP2 の役割については不明な点が多い。本研究では、血管リモデリングに対する JP2 の役割の解明を目的とした。

細胞膜-小胞体間の結合膜構造を特異的に染色する蛍

光標識体 (Mapper) を用いた解析から、JP2 が pVSMC の結合膜構造の形成を促進することが明らかになった。近接ライゲーションアッセイ (PLA) 法や超解像度顕微鏡を用いた解析から、その領域に Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ (CRAC) チャネルを中心とする分子複合体が形成されることを見出した。JP2 は CRAC チャネルからの Ca²⁺ 流入を促進することで、細胞増殖に寄与した。以上より、JP2 は細胞膜-小胞体間の結合膜構造に CRAC チャネル分子複合体を形成することで、血管リモデリング形成に関与することが示唆された。

(11) ペリサイトが制御する血管新生制御機構及びその制御機構の探索

石井智裕 (日本医科大学 先端医学研究所 病態解析学部門)

ペリサイトは毛細血管など細い血管を被覆する壁細胞であり、生体組織では、血管の安定化に寄与している。一方、組織が傷害などにより虚血状態に陥ると、これを解消するために血管新生が誘導される。血管新生は、既存血管から血管内皮細胞が出芽し新たな血管網を構築する現象であるが、これまでペリサイトが血管壁から乖離することが内皮細胞の出芽を促進すると考えられてきた。しかし、これを直接観察した報告はなく、血管新生過程におけるペリサイトの真の役割は不明のままである。我々は、血管新生過程におけるペリサイトの役割を明らかにするため、内皮細胞及びペリサイトを可視化した遺伝子改変ゼブラフィッシュを用い、成体皮膚における創

傷治癒過程の血管新生をライブイメージングにより解析した。その結果、ペリサイトは血管壁から乖離せず、逆に血管を被覆しながら増殖することを観察した。そこで、成魚になってからペリサイトをアブレーションした後、血管新生を誘導すると、内皮細胞の過剰な増殖と出芽が見られ、さらに損傷血管の伸長方向が異常となった。これらの結果から、ペリサイトは血管新生時に血管を被覆しながら増殖し、内皮細胞の出芽と増殖を抑制し、血管の伸長方向を制御することで機能的な血管の形成に寄与していることが示唆された。現在、これらのメカニズムを解明するため、公共データベース上の1細胞RNA解析などを使用し、候補分子を探索している。

(12) MRIによる開放循環器系（ムラサキイガイ）の静脈還流の解析

瀬尾芳輝 (生理学研究所 細胞構造研究部門)

開放循環器系の二枚貝では、Constant-Volume mechanismにより静脈還流が行われているとされている。ムラサキイガイについて、血リンパ流をMRIにより画像化し、静脈洞から心房への静脈還流動態を解析した。高空間分解能3D MRIにより、静脈洞から心臓への主たる経路は、前部の外套膜静脈洞から、輸入鰓血管、鰓糸毛細血管、輸出鰓血管、Anterior oblique vein (AOV) を経由し、心房・心室であった。IntraGate MRIにより、鰓血管の血リンパ流が、大動脈の流れに同期していること、また、T1w-MRIにより、心停止後の再拍動では、心室の収縮と同期して、AOVや鰓血管の血リンパ流が再開することを確認した。すなわち、

AOVから輸出鰓血管、鰓糸毛細血管、輸入鰓血管までの血管壁コンプライアンスは小さく、心室収縮によって生じた心房内陰圧が外套膜静脈洞までパルス状に伝わると判断できる。以上の結果から、ムラサキイガイの心臓は押し上げポンプ（心室）と吸い上げポンプ（心房）からなる。Constant-Volume mechanismにより形成された心房内の陰圧が、低コンプライアンスのAOV、鰓血管、鰓糸毛細血管を介して伝搬し、静脈洞から血リンパを吸い上げる。従って、心房への静脈還流は、心室収縮により能動的に引き起こされると結論した。

(13) 腹膜中皮細胞に対する抗炎症性サイトカインの影響の検証

伊藤智哉 (九州大学・大学院薬学研究院・生理学分野)

中皮細胞は、胸膜や心膜、腹膜などの体腔表面に存在する上皮細胞で、体腔液の調整や組織表面を保護する役割を担っている。一方で、炎症環境下や組織傷害後では、バリア機能の破壊と間葉表現型の獲得を特徴とする中皮

間葉移行を起こし、傷害を受けた組織の修復やリモデリングに寄与する。中皮間葉移行は術後癒着などの慢性腹膜炎疾患にも関与することから、治療標的として研究されている。本研究では、ある抗炎症性サイトカインが培養

条件下の自発的な中皮間葉移行を阻害することを発見した。バルク RNA シーケンス解析の結果、マウス腹膜から単離した中皮細胞は炎症性サイトカインの添加によって、長期間に渡り中皮細胞特有の遺伝子発現を維持することが明らかとなった。また、腹膜に傷害を与えたマウ

スに炎症性サイトカイン条件下で培養した中皮細胞を移植することで、腹膜表面の修復を促進し術後癒着の形成を抑制することを見出した。本発表では、炎症性サイトカインに対する中皮細胞の応答について紹介し、腹膜損傷における中皮細胞移植治療の可能性を提案した。

(14) 糖尿病性心筋症モデルマウスにおけるトラスツズマブ投与は早期に左室収縮機能障害を誘発する

三上義礼 (東邦大学 医学部 生理学講座 統合生理学分野)

糖尿病はがん薬物療法に伴う心血管毒性のリスク因子のひとつに挙げられる。我々は、これまでにマウスを用いて、糖尿病性心筋症発症早期に心筋線維化や左室収縮機能障害に先行して左室拡張機能障害が起こることを見出した。糖尿病に起因した左室拡張機能障害が抗がん剤誘発心毒性と関連する可能性が考えられる。我々は糖尿病発症早期における抗がん剤の心機能への影響の解明を目的として研究を行った。STZ 誘発 1 型糖尿病モデルマウス (STZ 群) では Neuregulin-1 (NRG1) の血中濃度がコントロール群に比べ有意に増加していた。抗 ErbB2 抗体トラスツズマブ (TRZ) を投与したところ、NRG1-ErbB2 シグナル下流の Akt-Ser⁴⁷³ および Cavβ2 のリン酸化レベ

ルがコントロール群に比べ STZ 群で有意に低下し、TRZ 投与でさらに低下した。コントロール群では、TRZ の心機能および微細形態への影響は全く認められなかった。一方、STZ 群では、TRZ 投与により左室駆出率が有意に低下し、心室筋細胞の心筋線維の錯綜配列、T 管の拡大、Cav1.2 の T 管膜への集積性低下を認めた。以上の結果から、糖尿病性心筋症の発症早期において、左室収縮機能が NRG1 を介した代償機構により保持されていること、糖尿病併存下の TRZ 投与は、NRG1-ErbB2-Akt シグナルの阻害を介して左室収縮機能障害を引き起こすことが示唆された。

(15) 仕事量増大時の心エネルギー代謝におけるミトコンドリア-筋小胞体 Ca²⁺ 連関の役割

竹内綾子 (福井大学 学術研究院医学系部門 医学領域形態機能医科学講座 統合生理学分野)

我々は、心室筋細胞においてミトコンドリア Na⁺-Ca²⁺ 交換輸送体 NCLX が T 管近傍の筋小胞体リアノジン受容体 RyR から離れた位置で、Ca²⁺ ポンプ SERCA の近傍に局在することを見出した。ミトコンドリアに Ca²⁺ を流入するユニポータ MCU が RyR の近くに局在するという情報 (De La Fuente et al., *J Biol Chem*, 2016) を加味して数理モデルを構築し、解析したところ、これらの分子の局在は HL-1 細胞の自動能発生に寄与した (Takeuchi and Matsuoka, *Int J Mol Sci*, 2022)。しかし、自動能をもたない心室筋細胞でミトコンドリア-筋小胞体 Ca²⁺ 連関がどのような役割を果たすかは不明である。本研究では、Ca²⁺ による制御が示唆されるエネルギー代謝に着目し、

心筋仕事量増大時のエネルギー代謝制御におけるミトコンドリア-筋小胞体 Ca²⁺ 連関の役割を解析した。

分子局在、収縮装置、ミトコンドリア酸化的リン酸化コンポーネントを実装した統合型ヒト心室筋細胞数理モデルを構築し、運動時 (心拍数増大、前負荷増大、収縮性増大) における興奮-収縮-エネルギー代謝連関を解析した。その結果、特に MCU-RyR 共役が仕事量増大時におけるミトコンドリア Ca²⁺ 増大とこれを介した電子伝達系の基質 NADH の安定性に寄与すること、NCLX-SERCA 共役は補助的な役割を果たすことが示された (Takeuchi and Matsuoka, *J Physiol*, in press)。

(16) CPVT モデルマウスに対する RyR2 特異的阻害薬の効果

呉林なごみ (順天堂大学 医学部 薬理学)

2型リアノジン受容体 (RyR2) の変異による活性の異常亢進は、カテコラミン誘発性多型性心室頻拍 (CPVT) をはじめとする不整脈疾患の原因となり、数百の疾患変異が既に報告されている。これらの不整脈に対して既存の抗不整脈薬の効果は不十分な事があり、より優れた治療薬が求められている。RyR2 機能亢進によって起こる不整脈に対しては、RyR2 活性阻害薬が有効と考えられるが、まだそのような治療薬は存在していない。最近、我々は小胞体 Ca^{2+} シグナルを指標としたリアノジン受容体作用薬の効率的探索法により、RyR2 特異的な活性抑

制薬 (Ryanozole TMDJ-035) を開発した (Ishida et al., Eur J Med Chem, 2023)。今回我々は、日常活動時に不整脈を示す RyR2 変異 CPVT モデルマウスを用い、Ryanozole の効果について既存の抗不整脈薬や抗不整脈候補薬と比較した。Ryanozole は、心機能、心臓内興奮伝導、筋機能に悪影響を及ぼすことなく、効果的に不整脈を抑制し、他の薬物と比べて優れていることが分かった。RyR2 特異的な活性抑制薬は有望な抗不整脈薬となり得ることが分かった。

(17) 心血管系、神経系と免疫系に通底するアクチン重合制御機構

武谷 立 (宮崎大学 医学部)

アクチンは真核細胞に最も多く含まれる蛋白質の一つであり、筋細胞のみならず非筋細胞にも豊富に存在する。細胞内では、単量体および重合体である線維の2つの状態間をダイナミックに行き来しながら、さまざまな細胞機能の発現に貢献している。単量体および重合体間のダイナミクスは、多様なアクチン結合分子によって制御されている。我々は、心筋の収縮装置である“サルコメア”を構成するアクチン線維の重合制御因子であるフォルミン蛋白質 Fhod3 を同定し、Fhod3 が心発生と心機能維持に果たす役割とその分子機構、さらにはヒト心筋症の発症に関わることを明らかにしてきた。一方で、Fhod3 は神経系細胞にも発現し、発生初期の神経上皮細胞の頂

端収縮を介した神経管閉鎖、生後の大脳皮質の錐体細胞の樹状突起スパインの形態形成、内耳の蝸牛有毛細胞のクククラ板に局在して聴覚制御に関わることを見出した。このような Fhod3 の多彩な機能は、同じフォルミン蛋白質である INF2 の変異が巣状分節性糸球体硬化症と末梢神経変性疾患 (Charcot-Marie-Tooth 病) の合併に関連することや、免疫系細胞に多くのフォルミン蛋白質が発現して細胞運動を制御することなどとともに、フォルミン蛋白質が制御するアクチン動態の多面性を示しており、それらに通底する基本原理と分子基盤について議論を深めた。

(18) 心臓の形態形成に必須な心臓固有の起源を持つ免疫細胞

劉 孟佳 (熊本大学 国際先端医学研究機構)

胎生期において心臓を構成する多くの細胞は、同一の起源を持つのみならず互いの分化成熟を促すことで形態形成を完成させる。造血細胞はただ血管内を循環するだけでなく、心血管系の形態形成において重要な役割を持つ。当グループは、胚発生の一時期に心臓の心内膜細胞

が造血能を持つことを発見した。興味深いことに、造血的心内膜細胞は、内皮間葉転換 (EndoMT) を介した活発なりモデリングが起こる心内膜床領域に局在していた。我々の最新の論文 (Liu et al, Nat. Commun. 2023) では、single-cell RNA sequence (scRNA-seq) データ解析を元に、

EndoMT と EHT (内皮造血転換) の両方が Nkx2-5-Notch シグナルによって制御されていることを見出した。EHT 後, Dhars3 発現を介したレチノイン酸レベルの抑制がマクロファージ分化に必須であり, 局所的な組織リモデリングに寄与していることが示された。心内膜造血の分化

制御メカニズムを解明したことで, 局所造血がなぜ組織リモデリングと時空間的に一致するのか, また心内膜局所造血の意義が明らかになった。講演では, 心内膜由来の組織マクロファージの特異的役割に関する最新の知見も紹介した。

(19) 新生児の持つ低体温耐性のメカニズム

木村 航 (理化学研究所 生命機能科学研究センター 心臓再生研究チーム)

われわれヒトは恒温動物であり, 外気温の変化によらず体温を一定に保つ能力がある。これによって魚類や両生類, 爬虫類などの変温動物とは一線を画す代謝生理機能が支えられている。その一方で, 恒温動物は一般に変温動物と比較して低体温に弱く, 室温程度への体温の低下も致命的な神経系や循環系の障害を招く。もし低体温への耐性を上昇させることができれば, 救急搬送や移植臓器の運搬への応用, そして将来的には人工冬眠の誘導といったさまざまな新技術への応用が期待される。

われわれはマウス新生児の持つ心臓再生の能力を検討している過程で, 出生直後の新生児の驚くべき低体温耐性のメカニズムに興味を持った。実際, われわれ自身のものも含む複数の研究により, 出生後1日 (P1) の新生児マウスは4°C, 30分間の低体温に耐えられるが, P7になるとその低体温耐性は大幅に低下することが知られて

いる。このような出生直後にのみ見られる低体温耐性の背景にはどのような分子機構があるのだろうか。

我々は, マウスでの出生後の低体温耐性の低下の引き金のひとつは, 出生後の母乳からの脂肪酸摂取であることを見出した。つづいて心臓のノンターゲットリポミクスや血中遊離脂肪酸の解析を行い, 出生後にトリアシルグリセロール中の飽和脂肪酸の含有量が増加することを明らかにした。さらに, 初代培養心筋細胞に対する飽和脂肪酸の添加は低体温耐性を低下させ, その効果は不飽和脂肪酸の添加により抑制されることを示した。現在, 脂肪酸の飽和度を操作することで, 成体心臓の低体温耐性を変化させることができるか検討している。また心臓以外の低体温耐性についても検討しており, それらの成果をあわせて報告した。

(20) ミトコンドリア機能障害の抑制は糖代謝を改善する

加藤百合 (九大・薬)

ミトコンドリアは分裂と融合を繰り返すことで, 正常な機能を維持している。このバランスが破綻することで様々な疾患を引き起こす。糖尿病においてもミトコンドリア異常が報告されており, ミトコンドリアの機能と糖代謝は密接に関与していることが知られている。当研究室ではこれまでに Drp1 依存的なミトコンドリアの過剰分裂を抑制する化合物シルニジピンを見いだした。ストレプトゾシン投与による高血糖モデルマウスにシルニジピンを投与した結果, 血糖値が有意に低下した。肝臓や筋組織においてミトコンドリア形態異常が見られ, シル

ニジピンはこれを抑制した。シルニジピンは電位依存性 Ca²⁺チャネル阻害剤であるため, インスリン放出への影響を考慮し, 新たに Ca²⁺チャネル阻害能をもたない, ミトコンドリア過剰分裂阻害作用を持つシルニジピン誘導体をスクリーニングによって見いだした。高脂肪食を摂取した ob/ob マウスにシルニジピン誘導体を投与すると血糖値が改善した。このことから, シルニジピンやその誘導体は Drp1-filamin タンパク質複合体形成を介するミトコンドリア品質異常を抑制することで糖代謝異常を改善させる可能性を示した。」

(21) Long noncoding RNA MALAT1 promotes human macrophage polarization by binding to HADHB

LIU YUXIANG (東京大学 医学系研究科 循環器内科)

It was well known that the resolution of inflammation was crucial for the repair of tissues and organs. According to our previous results, we found a new long noncoding RNA, lncFAO, during the resolution of inflammation, which could bind to HADHB and promote the polarization of macrophages and play an anti-inflammatory role in mice. Since there was no lncFAO in human THP-1 cells, we wanted to explore whether there was also a non-coding RNA like lncFAO in human THP-1 cells that played an anti-inflammatory role in the late stage of

inflammation.

From our research in human THP-1 cells, we found that MALAT1 could bind to human HADHB and enhance its thiolase activity, which could promote fatty acid β oxidation in macrophages during the resolution period of inflammation. We also found that MALAT1 inhibited glycolysis.

Thus, MALAT1 promoted human macrophage polarization through metabolic reprogramming in the resolution of inflammation.

(22) 一過性外向き K^+ チャネル電流の撃発活動ならびに早期後脱分極形成における役割：
数理解析とシミュレーション研究からの予測

津元国親 (金沢医科大学 医学部 生理学 II)

QT 延長症候群においてしばしばみられる早期後脱分極 (Early afterdepolarization: EAD) は、多形性心室頻拍の危険因子と考えられている。以前我々は、リエントリー性心室頻拍の発症につながる、EAD 発生を媒介とした撃発活動の形成メカニズムを報告した。一方、この撃発活動形成を予防する方法は、未だ確立されていない。本研究は、撃発活動形成における一過性外向き K^+ チャネル電流(Ito)の役割を明らかにすることを目的とした。ヒト心室筋細胞モデル (Kurata et al., Biophys J, 2005) 360,000 ユニットによって構成された、6 cm \times 6 cm 心室筋細胞シートモデルの興奮伝播シミュレーションによって、Ito 抑制の撃発活動形成に及ぼす影響を検討した。次に、数学的解析方法の一つである分岐解析と slow-fast 解析に

よって、Ito 抑制の EAD 形成に及ぼす影響を検討した。Ito をコントロール条件から 10% 抑制しただけで撃発活動の形成が抑制された。分岐解析では、Ito をコントロール条件から 25% 抑制することで、EAD を伴う活動電位の構造安定性が不安定化し、その結果 EAD の発生は完全に抑制された。緩徐活性化遅延整流性 K^+ チャネル電流 (IKs) の活性化ゲート変数をパラメータと見做した slow-fast 解析は、Ito の抑制が活動電位第 2 相の脱分極化に寄与することを示した。この膜電位の動的変化は、IKs ゲート活性に伴う活動電位の再分極を促進し、EAD の消失をもたらした。以上の結果に基づけば、Ito 抑制は QT 延長症候群にみられる撃発活動形成、ならびに心室頻拍の予防を可能にするかもしれないと考えられた。

(23) Mg^{2+} 輸送体候補 SLC41 ファミリーの電気生理学的特性解析

喜多 知 (福岡大学 医学部薬理学)

Mg^{2+} は細胞内では K^+ に次いで多い金属陽イオンであり、タンパク質や核酸など様々な生体分子に結合し、その機能に関わっている。バクテリアの Mg^{2+} 輸送体 MgtE と遠縁の相同性を持つ SLC41 ファミリー (SLC41A1-A3)

は、哺乳類における Mg^{2+} 輸送体候補の一つと考えられており、いくつかの研究グループにより SLC41 ファミリーの機能解析が行われているが、未だ統一的な見解には至っていない。そこで我々は、アフリカツメガエル卵

母細胞発現系および HEK293 細胞発現系を用いて、マウス SLC41 ファミリーの電気生理学的特性 (イオン輸送能) を解析した。本研究では、主に免疫染色によって形質膜への発現が確認された SLC41A1 について解析した。卵母細胞に発現させた SLC41A1 では、コントロール細胞では観察されない膜電流 (SLC41A1 電流) が計測された。さらに、細胞外液の NaCl を NMDG-Cl に置換すると内向き電流が消失したことから、この条件で観察された膜電流は Na⁺ 流入によるものであると考えられた。また、細

胞外に 0.5 mM 以上の Mg²⁺ を加えたが、SLC41A1 電流は直ちに減少する結果となった (>80%減少)。さらに、HEK293 細胞に一過性発現させた SLC41A1 では、細胞内 Mg²⁺ 濃度に依存して電流が増減し、細胞外 Na⁺ 存在下ではこれらの電流はほぼ認められなかった。これらの結果から、SLC41A1 は生理的な条件下で Mg²⁺ を細胞内に輸送している可能性は低い、Na⁺ 流入に共役して細胞内から Mg²⁺ 排出を行っている可能性が示唆された。

(24) 小胞体内 Ca²⁺センサー-STIM1 による Cav1.2 抑制機構の解明

富田拓郎 (信州大学 医学部 分子薬理学教室)

血管平滑筋の収縮・弛緩は、細胞膜受容体刺激に惹起される Ca²⁺ 流入により制御される。一般的には、この Ca²⁺ 流入は電位依存性 L 型 Ca²⁺ チャンネル Cav1.2 により担われるとされている。しかしながら、ラット大動脈を用いた薬理的検討において、Cav1.2 だけではなく、ストア作動性 Ca²⁺ チャンネル(SOC)も血管平滑筋の収縮に重要であることが明らかにされた。SOC は、小胞体内 Ca²⁺ を感知するセンサー分子 STIM1 と細胞膜チャンネルポアである Orai1 により構成され、小胞体内 Ca²⁺ 濃度の枯渇により活性化される。興味深いことに、一方で STIM1 は Cav1.2 を負に制御することが報告された。しかしながら、

その詳細な抑制機構は未だ明らかにされていない。本研究では、Cav1.2 の STIM1 による抑制機構を電気生理学的に解析した。その結果、STIM1 の強制発現は、Cav1.2 の遠位 C 末端依存的に Cav1.2 の膜表面での発現を強く抑制することが明らかになった。一方で、内在性の STIM1 を Thapsigargin (TG) 処置により活性化し、Cav1.2 活性への影響を評価したところ、TG 処置も Cav1.2 の膜発現を抑制することが示唆された。しかしながら、この抑制作用は遠位 C 末端非依存的であった。以上の結果は、STIM1 が Cav1.2 の細胞膜移行およびエンドサイトーシスにおいても関与することを示唆した。

(25) 急性肺傷害における CNOT3 による炎症遺伝子発現調節を介した抗炎症作用の解明

山口智和 (九大・院医・薬理)

急性肺障害 (ALI) は、誤嚥や敗血症等を素因とする肺の急性炎症により重篤な呼吸不全を生じた病態であり、いまだ有効な治療薬はない。CCR4-NOT タンパク質複合体はサイトカイン mRNA の分解誘導に寄与する因子として知られるが、ALI の病態機序における役割は不明であった。Cnot3 は複合体の構造維持に必須の役割を担う足場タンパク質であるが、Cnot3 のハプロ不全 (Cnot3 Hetz) マウスは野生型マウスに比べ塩酸吸引誘導性肺障害の重篤化を認めた。遺伝子発現解析の結果、Cnot3 Hetz マウス肺では *Il1b* と *Nos2* mRNA が有意に上昇していることがわかった。分子機能学的な *in vitro* 解析の結果、

Cnot3 のハプロ不全は *Il1b*, *Nos2* mRNA 自体を安定化させると共に、PU.1 (*Sp1*) mRNA の安定化を介して *Il1b* の転写活性を有意に上昇させることがわかった。以上のことから Cnot3 は mRNA 分解調節、および転写制御を介して炎症遺伝子の発現を負に調節することで肺傷害の重症化抑制に寄与すると考えられた。この知見をもとに行った *in vivo* 実験において、DB1976 (PU.1 阻害剤) の投与が急性肺傷害に対して重症化抑制効果を認めた。今後、ALI 重症化を予防するための治療薬の確立に、Cnot3 の機能調節薬及び PU.1 阻害剤が応用されることが期待された。

(26) 心筋細胞 CNOT3 を介したドキシソルビシン心筋傷害・多臓器毒性に関する検討

山本彩葉 (九州大学大学院 医学研究院 薬理学分野)

抗腫瘍薬性心不全は癌治療上の大きな問題である。ドキシソルビシン心毒症について多くの研究がなされてきたが、そのメカニズムには未だ不明な点が多い。これまでに私達は RNA 制御因子 CCR4-NOT 複合体が RNA poly(A) 分解作用を介して心機能維持に不可欠な役割を担うことを明らかにしてきたが、ドキシソルビシン心毒症における CCR4-NOT の役割は不明である。そこで、今回私達は CCR4-NOT 複合体の構成因子 CNOT3 について、ドキシソルビシン心毒症における役割を検討した。マウス成体の全身で誘導性に CNOT3 をヘテロ欠損させドキシソ

ルビシンを投与したところ、予想に反して心筋細胞の細胞死が抑制され、生命予後の改善が認められた。筋肉特異的に CNOT3 を欠損させた場合でも、ドキシソルビシンによる心筋細胞の傷害が抑制された。興味深いことに、このとき心臓組織の炎症も抑制されると同時に、腸管の壊死や肝臓の傷害も抑制されていた。すなわち、心筋細胞の CNOT3 を介した心臓の傷害が、他の臓器におけるドキシソルビシンの毒性発現を増強させていることが考えられた。

(27) Unraveling the Role of NSD1: Epigenetic Control of Smooth Muscle Cell Differentiation and Sotos Syndrome Pathogenesis.

早川朋子 (自治医科大学 薬理学講座 臨床薬理部門)

エピジェネティック修飾は、血管や消化管の発達に不可欠な平滑筋細胞 (SMC) の分化制御に極めて重要な役割を果たしている。しかし、SMC の分化に関与する特定のエピジェネティック制御因子は完全には解明されていない。本研究は、ヒストン修飾因子 Nsd1 が SMC の分化に関与している可能性を示す。

SMC の分化を誘導する可能性のあるヒストン修飾因子を同定するために、*in vitro* の SMC 分化モデルを確立した。このモデルでは、平滑筋分化マーカー遺伝子 *Myh11* レポーターマウス由来の人工多能性幹細胞を用いた。その結果、Nsd1 が SMC 分化の潜在的な制御因子であるこ

とが示唆された。さらに、ヒト血管壁の単細胞 RNA 配列決定において、NSD1 の発現は MYH11 の発現と正の相関があることがわかった。

ヒトの NSD1 変異は、解剖学的異常や機能障害を含むさまざまな顕著な表現型を特徴とするソトス症候群を引き起こす。そこで我々は、Nsd1 欠損マウスを作製し、血管の表現型に加えて、骨格異常や学習障害などのソトス症候群様の表現型を示すことを見出した。

以上より、NSD1 欠損は SMC 分化とソトス症候群の病態の両方に影響を及ぼすことが判明した。

(28) 心臓カルシウム動態の光音響イメージングによる計測手法

村上慎吾 (中央大学 理工学部 電気電子情報通信工学科)

近年注目されている光音響イメージングは、生体組織内の光吸収体に短パルスレーザーを照射して発生する熱弾性膨張に伴う超音波を計測することで、従来の蛍光イメージングよりも深部のイメージングを行う手法である。我々は、今まで形態の測定に使われてきた光音響イ

メージングの新たな応用先として、カルシウム動態の計測手法を開発してきた。最初に、カルシウム依存的な吸光試薬からの光音響効果を計測するシステムを構築し、既存の吸光試薬でのカルシウム濃度と光音響効果の関係性を確認した。次に、断面のみを励起させる薄いシー

ト状のレーザによる光音響イメージング手法を開発し、リポソームに内包させた吸光試薬を灌流させることで、ランゲンドルフ灌流下のヒキガエルの心臓のカルシウム動態の計測を用いることを行った。さらに、量子化学的手法により、既存のカルシウム濃度依存的な吸光試薬

の改良の理論的な検討を行い、リポソームに用いることのないAM化できる新規吸光試薬の候補構造を絞った。これらの我々が開発した新規手法により、心臓の断面からのカルシウム動態を計測できるようになると考えられ、脳深部計測への応用も期待される。

(29) 老化血管内皮細胞における脂肪滴沈着

平野勝也 (香川大医学部自律機能生理学)

【研究背景と目的】人は血管とともに老いると言われ、血管の老化には内皮細胞の老化とそれに伴う機能異常が重要な役割を果たす。高脂肪食負荷したマウスの血管内皮細胞に脂肪滴が沈着し、その結果、内皮機能が障害され、高血圧や動脈硬化が引き起こされることが報告されている (Kim et al., J Clin Invest. 2023;133:e173160; Boutagy et al., J Clin Invest. 2024;134:e170453)。老化における脂肪滴沈着と内皮機能異常については明らかではない。本研究では老化内皮細胞における脂肪滴沈着を明らかにすることを目的とした。

【研究方法と結果】ブタ大動脈内皮細胞を継代培養することで細胞老化を引き起こした(26継代以上の高継代)。

BODIPY 493/503 蛍光染色により、高継代細胞では、低継代細胞(15代程度)と比較して高輝度の脂肪滴沈着が認められた。フォルスコリン 24~48時間処理により高継代細胞の脂肪滴沈着が減じた。高継代細胞は、細胞間接着が未熟な細胞と同様に、刺激を受けない時でもアクチンストレスファイバーが認められ、トロンビン刺激によりストレスファイバーが増強し、バリアー機能が障害された。

【結論】老化内皮細胞において脂肪滴が沈着することが初めて示された。脂肪滴沈着は老化内皮細胞におけるバリアー機能障害と関連した。

(30) Evaluation of the antibody-producing capacity of various adjuvants against norovirus VLPs

Juan Zhang (Department of Physiology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University)

Norovirus (NoVs) is the leading cause of acute gastroenteritis, with no effective vaccine available. Our objective was to optimize adjuvant combinations with NoVs VLPs (virus-like particles) antigen, which mimic the antigenic properties of the viral envelope without replication. Mice received two intramuscular doses of NoVs VLPs antigen, each group paired with a specific adjuvant. Compared to the antigen-only group, ELISA analysis showed significantly higher IgG levels in all adjuvant-treated groups. The NoVs VLPs vaccine did not trigger inflammatory cytokines,

cardiomyocyte toxicity, affect cardiac function, food/water intake, or body weight growth. Among these adjuvants, alum + MPLA induced high antibody production but caused leg convulsions. While NoVs VLPs with Alum showed a continuous increase of high antibody production without adverse effects, making Alum the optimal adjuvant. Our study provides valuable insights into the optimal adjuvant delivery conditions for NoVs VLPs, based on both efficacy and safety profiles.

(31) 肺高血圧症の病態形成における MMP-3 の役割

逸見峻輔 (名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野)

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺動脈の病変により肺動脈圧や肺血管抵抗が持続的に上昇する病態で、最終的に右心不全に至る予後不良の難治性疾患である。PAH においては、電位依存性 K^+ チャネル、特に、 $Kv1.5$ チャネルの発現低下が報告されている。 $Kv1.5$ チャネル電流の減少は静止膜電位を脱分極方向へ移動させ、肺血管を収縮させるだけでなく、肺血管平滑筋細胞の遊走や増殖などに影響を与える。マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は細胞外マトリックス (ECM) の分解やリモデリングなどに関与する。MMP-3 は ECM 分解を担う亜鉛

依存性プロテアーゼの一種で、炎症や細胞死などのシグナル伝達制御因子としても働く。

本研究では、正常ヒト由来の肺動脈平滑筋細胞 (Normal-PASMCs) および特発性 PAH (IPAH) 患者由来の肺動脈平滑筋細胞 (IPAH-PASMCs) を用いて、MMP-3 刺激によるイオンチャネルの発現および活性を検討した。その結果、Normal-PASMCs では MMP-3 によって $Kv1.5$ チャネルの発現減少および電流抑制が認められた。

以上より、MMP-3 は $Kv1.5$ チャネルの発現調節に関与し、PAH の病態形成に寄与することが示唆された。

(32) 二卵性双生児男女由来 iPS 細胞を用いた心機能の性差解析に向けた in vitro 実験系の構築

若林聖士 (静岡県大薬・生体情報分子解析)

循環器系疾患の発症・進展・予後には性差が存在し、これはその治療薬の作用や副作用にも影響をすることも知らず、これまで性差のメカニズムはほとんど説明できてこなかった。我々は、その理由として、臨床における性差を分子レベルで解析する *in vitro* 実験系の欠如が挙げられると考え、男女の iPS 細胞を用いて、この課題を解決できないかと考えた。株間差を小さくする工夫として、遺伝的背景に近い二卵性双生児の男女 1 組のドナー血液から同時に iPS 細胞を作製し、男女それぞれ 3 株ずつ樹立した。なお、ドナーの臨床検査値および心電図パラメーターは、標準的な性差を反映していることが

確認された。次に、未分化 iPS 細胞の全 RNA を標本として、RNA-seq により遺伝子発現の性差を解析したところ、血縁関係のない同人種同世代男女をドナーとする市販 iPS 細胞に比べて、性染色体由来の性差を高感度に検出できることを見いだした。男女 iPS 細胞の心筋分化誘導法については、心筋特異的なタンパク質である NKX2.5, α -actinin の免疫染色により検証し、男女いずれの細胞も同様に心筋に分化することを確認した。以上より、二卵性双生児の男女由来 iPS 細胞から分化した心筋は、性差機構を検討する *in vitro* 実験系として期待できることが示唆された。

(33) プレグネノロンによるヒト肺動脈平滑筋細胞の Ca^{2+} 濃度上昇

門崎莉奈 (名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野)

肺動脈平滑筋細胞 (PASMCs) における持続的な細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_{cyt}$) の上昇は、肺血管収縮や肺血管リモデリングを引き起こし、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の病因となる。PAH は女性に多く見られるが、性差の原因は明らかになっていない。

性ホルモン前駆体であるプレグネノロンは、TRPM3

チャネルを活性化することが知られている。本研究では、正常ヒト由来 PASMCs (Normal-PASMCs) 及び特発性 PAH 患者由来 PASMCs (IPAH-PASMCs) を用いて、プレグネノロンが $[Ca^{2+}]_{cyt}$ に与える影響を検討した。

Ca^{2+} イメージング解析により、硫酸プレグネノロン (PregS) は、IPAH-PASMCs において濃度依存的に

[Ca²⁺]_{cyt}上昇を引き起こした。また、PregSは細胞外Ca²⁺依存的に[Ca²⁺]_{cyt}上昇を引き起こした。しかし、PregSによる[Ca²⁺]_{cyt}上昇はTRPM3チャンネル阻害薬であるイソサクラネチンによって抑制されなかった。また、TRPM3チャンネルの発現解析の結果、Normal-PASMCsとIPAH-

PASMCsにおいてほとんど発現が認められなかった。

結論として、1 PAH-PASMCsにおいて、プレグネノロンはTRPM3チャンネルとは別の分子を標的として、[Ca²⁺]_{cyt}上昇を引き起こすことが示唆された。

(34) 大動脈狭窄 (TAC) モデルに基づいたダウン症関連因子 (DSCR)-1 の循環生理機能の解析

上大菌 樹 (熊本大学大学院生命科学研究部 分子血管制御学)

【背景・目的】

ダウン症関連因子 (DSCR)-1 はカルシニューリン-NFAT 経路を調節する因子 (regulator of calcineurin; RCAN1) として知られており、NFAT 機能により生じる心中隔形成不全がダウン症心奇形と相関することが考慮されている。また我々は DSCR-1 が生後血管において優れた抗炎症、抗血管新生作用を有することを示してきたが、心肥大への防護や悪性化の関与は深く解明されていない。そこで我々は DSCR-1 欠損 (*Dscr-1*^{-/-}) マウス及び野生型 (WT) マウスを用いて、大動脈狭窄 (TAC) 手術を施し二群間の比較を行った。

【方法】

WT 及び DSCR-1 欠損マウスに TAC を経時的に行い、WT-TAC での Single nuclear-seq data 取得や *Dscr-1*^{-/-}-TAC での致死率と心重量データの比較を行った。

二群間の心臓を基にパラフィン包埋スライドを作製し、免疫染色や Masson Trichrome 染色を行い、心断面積、心線維化について比較を行った。

【結果】

TAC でのシングルセル解析により、迅速に心筋だけでなく、血管やマクロファージでの *Dscr-1* 発現が上昇することが示された。更に DSCR-1 を欠損することで、有意に致死率が向上した。WT に比べ *DSCR-1*^{-/-} マウスでは 1 週 TAC 条件下、心臓における線維化、病的血管新生の抑制が見られた。

【考察】

DSCR-1 は主に NFAT の negative feedback loop における調節因子として作用し、また生体の異常時では強く誘導される Danger marker として考えられている。今回 TAC モデルにおいて本来保護的に作用する DSCR-1 が欠損することで、心筋虚血や炎症反応による致死が見られた。今後は *Dscr-1*^{-/-}-TAC モデルにおける RNA-seq を介し、心不全をもたらす下流因子やその阻害手法について考えていくこととした。

(35) SARS-CoV-2 内在化抑制薬の探索と COVID-19 後遺症への効果

石井志奈 (九大・薬・生理)

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) はワクチンの迅速な開発と普及のおかげで、感染者や重症患者の数は減少した。しかしながら、Long-COVID と呼ばれる COVID-19 後遺症はいまだ社会問題となっている。COVID-19 後遺症の原因として、感染後も生体内に Spike タンパク質やウイルスが残存する可能性が報告されている。当研究室では、SARS-CoV-2 の主な感染経路である宿主細胞膜上の angiotensin converting enzyme (ACE) 2 受

容体に着目し、Spike タンパク質による ACE2 内在化を阻害する化合物として、既承認薬クロミプラミンを同定した。本研究では、COVID-19 感染症や後遺症を模した in vitro 評価系を用いて、Spike タンパク質の曝露がヒト iPS 由来心筋細胞に及ぼす影響とクロミプラミンの効果を検討した。Spike タンパク質曝露は心筋ミトコンドリアの機能異常と心筋での炎症応答を誘導し、クロミプラミンはこれを有意に抑制した。また、Spike タンパク質を投

与したマウスで見られる血中 IL-6 の増加を、クロミプラミンは抑制した。この結果は、COVID-19 後遺症治療薬としてのクロミプラミンの可能性を示すものである。

(36) 肺高血圧症における 2 ポアドメイン型 K⁺ チャネル KCNK1 と KCNK2 の発現上昇

天野泰樹 (名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学)

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺血管の攣縮やリモデリングにより慢性的に肺動脈圧が上昇する難病である。近年の PAH 治療薬の開発により、5 年生存率は改善されたが、根治治療には至っていない。肺血管リモデリングは、肺動脈平滑筋細胞 (PASMCs) の過剰な増殖と遊走に起因し、細胞内 Ca²⁺ シグナルの亢進が関与する。2 ポアドメイン型 K⁺ チャネル KCNK は、バックグラウンドまたはリーク K⁺ 電流を形成し、それにより静止膜電位と細胞内 Ca²⁺ 濃度 ([Ca²⁺]_{cyt}) の調節に寄与している。本研究では、KCNK チャネルの発現および機能を特発性 PAH (IPAH) 患者由来および PAH モデル動物の PASMCs で

検討した。発現解析の結果、KCNK1 および KCNK2 チャネルの発現は、IPAH 患者および PAH モデル動物の PASMCs で上昇した。IPAH-PASMCs の過剰な増殖と遊走は、KCNK1 または KCNK2 siRNA ノックダウンにより抑制された。siRNA ノックダウンは脱分極を引き起こし、[Ca²⁺]_{cyt} を減少させた。JNK のリン酸化は、IPAH-PASMCs で上昇し、この増加は、siRNA ノックダウンにより減少した。結論として、KCNK1 および KCNK2 チャネルの発現亢進が、細胞内 Ca²⁺ シグナルおよび JNK シグナル伝達経路の亢進を介して、PASMCs の増殖および遊走を促進することが示された。

(37) 原核生物由来の Ca²⁺ チャネルを用いた Ca²⁺ 選択性の成り立ちの解析

真栄田有紀 (和歌山県立医科大学 医学部 薬理学講座)

電位依存性 Ca²⁺ チャネル (Cav) を介した Ca²⁺ の細胞内流入は、心拍動や血圧を調節する。Cav は血中の主要なカチオンである Na⁺ と比べて Ca²⁺ を約 1000 倍の効率で透過することで Ca²⁺ 流入を実現している。しかし Ca²⁺ 選択性獲得までの分子基盤は不明である。真核生物の Cav の祖先である原核生物の Cav はホモ 4 量体として機能し、7 つのアミノ残基が向かい合ってイオン選択性フィルター (Selectivity filter: SF) を構成する。我々は Cav を含む原核生物由来のカチオンチャネル群 (Ancestor-like cation channels: AnclCat) を同定し、イオン選択性の解析を進めてきた。

本研究では AnclCat から新たに 6 種類のチャネルを同定し、電気生理学的解析を進めた。これらのホモログは Na⁺ 選択性、非選択性から高い Ca²⁺ 選択性まで多彩なイオン選択性を示した。そこでこれらの SF に注目し、Ca²⁺ 選択性の条件を探索した。SF の 6 番目の残基(SF6)に着目した変異体解析から、SF6 の側鎖サイズが大きい疎水性であることが Ca²⁺ 選択性に重要であり、逆に側鎖サイズが小さいか親水性になるほど Na⁺ 透過性が上昇することがわかった。実際、Gly や Ser への変異は野生型の 10 倍以上高い Na⁺ 選択性を示した。これらの知見は、SF 変異による疾患の機序解明にも寄与し得る。

(38) Inhibition of TRPC3-Nox2 complex formation suppresses muscle atrophy

Di Wu (九大・薬)

Striated muscles play a crucial role not only in systemic motor function but also in the homeostasis of blood/lymphatic circulation and energy metabolism. We have previously shown that the onset and progression of myocardial atrophy induced by the anticancer drug doxorubicin is mediated through the functional interactions between transient receptor potential canonical (TRPC)3 protein and NADPH oxidase 2 (Nox2), which is responsible for ROS production. We also identified approved drug ibudilast inhibits TRPC3-Nox2 complex formation, showed

that ibudilast significantly reduced the systemic muscle weight loss induced by doxorubicin. In present study, we found in the skeletal muscle tissue of Duchenne muscular dystrophy (mdx) model mice, TRPC3-Nox2 protein complex formation was markedly observed, pharmacological inhibition of this complex formation by ibudilast attenuated skeletal muscle atrophy and motor functional loss in mdx mice. These results suggest that TRPC3-Nox2 complex formation may be a new therapeutic target for the prevention of muscle atrophy.

(39) G 蛋白シグナル調節因子 RGS3 による扁平上皮癌の増殖・転移の調節機構の検討

大河原一真 (九州大学大学院医学研究院 薬理学分野)

扁平上皮癌はリンパ節や遠隔臓器への転移が予後に大きく影響する。TGF- β シグナルによる上皮間葉転換 (EMT) は重要な転移促進機構として知られる一方で、近年、逆に間葉上皮転換 (MET) への可塑性が転移の成立において重要とされている。しかし、その分子機構は未だ明らかでない。G 蛋白シグナル調節因子である RGS ファミリーは腫瘍細胞の制御に関与することが報告され、新たな治療標的として注目されている。私達はマウスの口腔扁平上皮癌細胞 NR-S1M の低転移細胞株と高転移細胞株の RNA-seq の比較において、細胞遊走に関わる遺伝子群で大きなスプライシング変化を見出し、中でも RGS3 で発現パターンの最も大きな違いを確認した。CRISPR ゲノ

ム編集により Rgs3 欠損 (KO) 細胞を作製したところ、細胞の形態が紡錘状に変化し、間葉系細胞マーカーの上昇を認めた。また、Boyden chamber 法で細胞の遊走能を検討したところ、Rgs3 KO 細胞の遊走能が亢進していたことから、Rgs3 は EMT の抑制因子であり、MET 可塑性の維持に寄与すると考えられた。Rgs3 KO 細胞のマウス皮下腫瘍は、コントロール細胞に比較して腫瘍形成および遠隔転移が有意に抑制された。したがって、RGS3 は MET 可塑性を維持することにより扁平上皮癌細胞の増殖・転移を促進することが分かった。メカニズムとして、RGS3 が G 蛋白シグナルあるいは TGF- β シグナルを制御することが考えられた。

(40) Drp1-Filamin 相互作用によるミトコンドリア分裂と肝脂肪滴形成

有吉航平 (九州大学大学院薬学研究院 生理学分野)

脂肪滴 (LD) は脂質毒性の軽減やエネルギー貯蔵の役割を果たしている。一方、ミトコンドリアは β 酸化を通じて脂肪酸からエネルギーを産生している。LD とミトコンドリアの相互作用は脂質代謝に重要な役割を果たしているが、病態時でのミトコンドリア品質異常が、ミトコンドリアと LD の相互作用に与える影響は不明であった。本研究では

Drp1-Filamin 相互作用によるミトコンドリアの分裂と LD 形成・接触との関係を解析した。肥満モデルマウス肝臓の電子顕微鏡画像解析より、ミトコンドリアと LD の接触の低下は、LD 蓄積を誘発することを見出した。さらに、ヒト肝 HepG2 細胞を用いて、LD 蓄積に Drp1 と Filamin のタンパク質間相互作用が関与するか否か検証したところ、パルミ

チン酸誘導性の Drp1-filamin 相互作用が LD の蓄積を引き起こすことを明らかにした。以上より Drp1-Filamin 阻害は、

肥満時のミトコンドリア品質を改善し、LD 蓄積を伴う脂肪肝を予防・治療する可能性が新たに示された。

(41) A New Subpopulation of Cardiac Fibroblasts Contributes to Heart Function

Yiyi Yang (Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo)

The role of Semaphorin3c (*Sema3C*) in heart development has been reported. Global *Sema3C* knockout mice exhibited embryonic lethality, aortic defects, and impaired left ventricular compaction. However, the function of *Sema3C* in adult hearts remains unclear.

Single-cell RNA sequencing of adult mouse hearts revealed a subpopulation of cardiac fibroblasts that express *Sema3C*. Using *Sema3C*-reporter mice, where GFP is inserted at the *Sema3C* locus, we identified a small number of *Sema3C*⁺ cardiac fibroblasts located near the endocardium.

We generated cardiac fibroblast-specific *Sema3C* knockout mice (*Sema3C*^{fl/fl}; *Tcf21*-CreER) and found knockout in adult mice led to reduced left ventricular contractility, indicating *Sema3C* secreted by this subpopulation of cardiac fibroblasts is essential for normal heart function.

Further analysis showed that *Sema3C*⁺ cardiac fibroblasts express Wnt-associated proteins, suggesting that *Sema3c* acts in an autocrine/paracrine manner to regulate these proteins, which likely serve as effector molecules in cardiomyocytes, helping to maintain cardiac contractility.

(42) Endothelial cell-pericyte interaction facilitates angiogenesis biomechanically by vascular basement membrane formation via the Notch-TGFβ2 signaling.

Halder Semanti (Lab. for Vasc. and Cell. Dyn., Fac. of Medicine, Univ. of Miyazaki)

Angiogenesis is a process to increase the vasculature, coordinately driven by endothelial cells (ECs) and pericytes (PCs). We recently found blood flow to be a negative regulator of angiogenic vessel elongation by causing vascular extension. Further study demonstrated the regulation is counter-controlled via EC-PC interaction that stiffens perivascular environment to avoid excess vascular extension. The stiffening was due to appropriate formation of vascular basement membrane (VBM) by type-4 collagen (Col4) deposition, however the molecular mechanism mediating EC-PC interaction remained unclear. To address it, we initially confirmed the involvement of EC-PC interaction in Col4 expressions in contact and non-contact cocultures. qPCR analyses showed both *col4a1* and *a2* to be elevated only in contact coculture ECs. More dominantly in contact coculture PCs, not *tgfb1* but *tgfb2* was also increasingly expressed, which was canceled by Notch inhibition with DAPT. Conversely, Jagged-1 stimulation increased *tgfb2* expression in PCs. Furthermore, TGFβ2 stimulation increased *col4a1* and *a2*

via Smad2 nuclear translocation in ECs, which was suppressed by ALK5 inhibition. These data suggest ECs-PCs interaction-induced *col4* expression in ECs to be mediated via TGFβ2 secreted from PCs via the Notch activation. Therefore, we next examined that TGFβ2 might mediate EC-PC interaction in VBM formation with Col4 deposition in angiogenesis. In an on-chip angiogenesis assay, EC and PC coculture enhanced vessel elongation with thin diameter concomitant with increased Col4 deposition on VBM. The pericyte effects were cancelled by TGFβ2 inhibition using TGFβR1/R2 Fc protein. In contrast, TGFβ2 stimulation mimicked pericyte-mediated angiogenesis in the on-chip angiogenesis with ECs only. Finally, we blocked TGFβ2 in murine retinal angiogenesis by direct TGFβR1/R2 Fc protein injection into the eye, and found the pericyte's effects were reduced, collectively indicating the involvement of TGFβ2. Taken together, these data suggest an angiogenic mechanism based on VBM formation by EC-PC interaction via TGFβ-2/Alk5/Smad2/3 axis.

(43) Zn²⁺-dependent maintenance of redox homeostasis underlies prevention of cardiac fibrosis by TRPC6 activation

Chenlin Su (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University)

Ca²⁺ influx through transient receptor potential canonical (TRPC) 3 and 6 participate in the progression of cardiac fibrosis. However, we recently found that pharmacological activation of TRPC6 mitigates pressure overload-induced cardiac fibrosis and maintains Zn²⁺ pool in hearts. This study aims to investigate how TRPC6-mediated Zn²⁺ influx mitigates cardiac fibrosis. Isoproterenol (ISO) treatment caused severe fibrosis in TRPC6-deficient hearts, compared with wild type (WT). In contrast, intraperitoneal treatment with PPZ2, a TRPC3/6/7 channel

activator, improved ISO-induced cardiac fibrosis in WT. PPZ2 prevented the TGFβ-induced myofibroblast formation of adult cardiac fibroblasts accompanied by the decrease in reactive oxygen species (ROS) production and increase in Zn²⁺ pool. It is consistent with the *in vivo* results that PPZ2 attenuated oxidative stress induced by chronic ISO treatment. These results suggest that activating TRPC6-mediated Zn²⁺ influx improves cardiac fibrosis by maintaining redox homeostasis.

(44) 心原性肺水腫の病態形成における肺内皮細胞及び免疫細胞の役割の検討

小林 敦 (東京大学医学部附属病院 循環器内科)

心原性肺水腫では、肺内皮細胞がセンサーとなって血管透過性が亢進することが報告されているが、必ずしも圧のみで肺水腫になるものではなく、表現型に個体差がある。我々の研究室では心不全状態の骨髄で造血幹細胞のエピゲノム変化により、組織保護的マクロファージの分化障害を呈することを見出してきた。今回、心原性肺水腫における肺内皮細胞及び免疫細胞の機能変化を解析した。

横行大動脈結紮(TAC)術後 4 週のマウスを、肺重量増加を呈する群、心肥大を呈するものの肺重量が増加しない群に分け、内皮細胞についてシングルセル RNA シーケンスを行った。前者の肺毛細血管内皮細胞 (gCap) では、Col4a1/Sparc 等の ECM に関連した遺伝子群や、炎症や増殖に関与する遺伝子群の発現亢進が見られる新たな

クラスターが出現した。一方、後者のマウスでは、Notch 関連遺伝子群、Plvap 等を marker gene とするクラスターの比率が増加し、保護的な役割を有するクラスターの可能性が考えられた。

内皮細胞の変化に対する免疫細胞の関与について検討するために、TAC 後 4 週のマウス肺の免疫細胞と内皮細胞の相互作用について解析した。この際はいずれのマウスも肺重量が増加せず、肺重量が増加しなかったマウスでは、T 細胞について明らかな変化は認めなかったものの、間質マクロファージ及び gCap の間で CXCL12-CXCR4/CXCR7 などを経たシグナル伝達が低下し、血管恒常性維持に働く可能性が考えられた。生理学的な機能について更に検討を加える。

(45) Comparison of supersulfide metabolism in various cell types

Heeyoung Lee (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University)

Supersulfides are defined as molecules that contain multiple catenated sulfur atoms, and play various roles in physiological and pathological functions, including cardiac robustness. We

previously reported that intracellular supersulfide levels have changed depending on cellular conditions such as cellular senescence or mitochondrial dysfunction. However, the

differences in sulfur metabolism among cell types remain unknown. Here, we investigated intracellular supersulfide levels after the uptake of inorganic supersulfides in several cell types. Quantification of intracellular supersulfide using a FRET-based fluorescent probe revealed that the intracellular level in neonatal cardiomyocytes (NRCM) is approximately 6

μM . Furthermore, there were differences in the trend of the increased intracellular supersulfide levels due to exposure to Na_2S_4 between different cells. The rate of increase was highest in the following order: NRCM, H9C2, Raw264.7, C2C12, and A431.

(46) 超硫黄分子はオシメルチニブによる心筋ミトコンドリア機能障害を抑制する

中村祐也 (九州大学大学院薬学研究院 生理学)

がん患者数増加に伴い、がん治療に付随する心機能障害も増加している。オシメルチニブは、上皮成長因子受容体(EGFR)変異陽性の非小細胞肺がんの治療に用いられ、がん患者の予後を大幅に改善する。その重篤な副作用として心不全やQT延長が知られているが、発症メカニズムは依然不明である。

本研究ではエネルギー産生を担う心筋ミトコンドリアに着目し、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いて、各種抗がん剤におけるミトコンドリアの形態・機能を評価した。オシメルチニブは心筋ミトコンドリアの過剰分裂を誘導し、呼吸能も抑制した。心毒性が報告されている他の抗がん剤でも同様に、ミトコンドリア機能障害が見られた。

当研究室では、心筋細胞のミトコンドリア品質維持に硫黄代謝が関わることを報告してきた。そこで、硫黄分子を複数持つ活性の高い超硫黄分子(R-SS(n)-R, $n \geq 2$)を心筋細胞に処置したところ、オシメルチニブによるミトコンドリア形態異常、機能抑制が改善された。また、硫黄分子種選択的蛍光指示薬を用いた細胞内イメージングの結果、オシメルチニブにより細胞内超硫黄分子量が減少し、硫黄分子ドナー処置により回復することが分かった。以上の結果は、超硫黄分子がオシメルチニブ心毒性に対する新たな負の内因性制御分子となる可能性を示している。

(47) 交感神経節の間質環境変化が心不全時の左室機能に与える影響

瀬戸口尚登 (東京大学医学部附属病院 循環器内科)

心不全では、心臓に分布する交感神経の活性が低下し、神経内分泌物質の発現も変化する。しかし、その分子機序は未解明であり、心機能への影響も不明である。そこで、本研究では、交感神経節に存在する間質細胞に着目し、これらの細胞が心不全時に交感神経の機能や構造にどのような影響を与えるかを検討した。また、交感神経活性の変化が心不全病態に与える影響も評価した。

心臓に主に分布する星状神経節の一細胞発現解析により、神経とシナプスを取り囲む衛星グリア細胞の他に、マクロファージやT細胞などの免疫細胞、線維芽細胞が存在することが確認された。心不全発症後、免疫細胞の表現型や数には大きな変化は見られなかったが、衛星グ

リア細胞において特に遺伝子発現の変化が顕著であり、免疫応答に関与する遺伝子群の発現が増加していた。

さらに、心不全後に衛星グリア細胞で発現が有意に低下する遺伝子の一つである「分泌蛋白X」に着目した。分泌蛋白Xは、交感神経活性の調節に関与するIGF-1パスウェイの制御に重要な役割を果たすことが知られている。星状神経節の衛星グリア細胞特異的に感染するアデノ随伴ウイルスを用いて分泌蛋白Xの発現を抑制し、心不全モデルを作成したところ、左室の線維化が顕著に悪化した。この結果は、心臓への負荷により衛星グリア細胞からの分泌蛋白X分泌が低下することが、左室の線維化を引き起こす可能性を示唆している。

(48) Supersulfide catabolism participates in cardiac cell remodeling

Liuchenzi Zhou (総合研究大学院大学 生命科学研究科)

Cardiac remodeling involves compensatory alterations in heart mass, geometry, and function in response to hemodynamic stress or cardiac injury. Recently, supersulfide, a sulfur-catenated molecule, has emerged as a crucial regulator of cardiac robustness. Our earlier findings revealed a heightened presence of supersulfide in healthy mouse hearts, which undergoes catabolism to hydrogen sulfide (H₂S) following ischemia/reperfusion. Despite these observations, the precise role of supersulfide metabolism in governing cardiac cellular functions remains elusive. Here, we investigated the dynamic involvement

of supersulfide metabolism in regulating both adaptive and maladaptive remodeling processes within cardiac cells. Our findings indicated that supersulfide catabolism is associated with maladaptive remodeling, characterized by cardiomyocyte atrophy and fibrosis. Conversely, supersulfide anabolism correlated with the development of hypertrophic cardiomyocytes, a phenomenon recognized as an adaptive response to external stimuli. These results elucidated the role of supersulfide in cardiac remodeling and highlighted its potential significance in therapeutic strategies for cardiac diseases.

(49) 心臓負荷時の心臓免疫細胞による心保護作用のメカニズムの解明

庫 嘉欣 (東京大学 医学系研究科 循環器内科)

Heart failure is a chronic and incurable condition characterized by recurrent episodes that often lead to death. This represents an unmet and critical medical need. Recent studies have shown that tissue macrophages express organ-specific genes and play a protective role within their respective organs. Our research indicated that under stress, cardiac macrophages may flip a “bad switch” - sialylation - resulting in heart failure by compromising the protective function. Sialic acid, a type of terminal glycosyl group found in cell surface

glycoproteins and glycolipids, plays a role in macrophage function, although its specific mechanisms of modification remain unclear. Sialic acid influenced macrophage endocytosis and inflammation by altering receptor activity and the properties of the cell membrane. In certain pathological conditions, modifications of sialic acid could serve as therapeutic targets for regulating macrophage immune function, potentially rescuing cardiac function.

(50) Supersulfide production via CARS2 contributes to myocardial ischemic stress resistance

Xiaokang Tang (総合研究大学院大学 生命科学研究科)

Mitochondrial dysfunction is a hallmark during ischemic heart diseases (IHD). Supersulfides, which include catenated sulfur atoms such as cysteine persulfide, have recently attracted attention as important molecules for maintaining mitochondrial function. However, the role of supersulfides in heart is not well understood. In this study, we focused on the supersulfides anabolism in heart and analyzed their effects on ischemic heart diseases.

A reduction of supersulfides in cardiac tissue after ischemia-reperfusion (IR) was observed. Therefore, we focused on mitochondrial cysteinyl-tRNA synthetases (CARS2), which is principal cysteine persulfide synthases (CPERS) and contributed to endogenous supersulfide production. We found that *Cars2* expression was decreased in the heart after IR and CPERS activity-selective *Cars2*-deficient mice showed distinct deterioration of cardiac function after IR. Furthermore,

exposure of CARS2-knockdown cardiomyocytes to hypoxic stress greatly decreased the mitochondrial membrane potential.

These findings indicate CARS2/CPERS activity is

indispensable for maintaining cardiac ischemia resistance by preserving myocardial mitochondrial function.

6. 病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、 ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発 (課題番号 409)

2024年11月29日

代表・世話人：田井中 一貴 (新潟大学 脳研究所)

所内対応者：長谷部理絵 (分子神経免疫研究部門)

(1) 加齢と免疫炎症に関連する Age-associated T (ThA)細胞の解析

藤尾圭志 (東京大学 大学院医学系研究科)

(2) ライブ頭蓋骨透明化技術 SeeThrough の開発と応用

田井中 一貴 (新潟大学 脳研究所)

(3) ミトコンドリア不全による活性化アルデヒド産生は腫瘍内浸潤 T細胞の代謝異常を惹起し疲弊化させる

茶本健司 (京都大学 大学院医学研究科)

(4) 代謝ストレスの刷り込みが免疫細胞のフェロプトーシス感受性に与える時空間的影響

但馬正樹 (京都大学 医学研究科附属がん免疫総合研究センター)

【参加者名】

安藤奈央恵 (生理学研究所), 池田幸次 (株式会社システミクス), 石井康太 (北海道大学) 石垣聡子 (北海道大学), 上原優子 (生理学研究所), 越智翔平 (東北大学), 大澤まり (北海道大学), 川口彰太 (東京科学大学), 久保田晋平 (北海道大学), 河野通仁 (北海道大学), 小園晴生 (量子科学技術研究開発機構), 櫻井直文 (北海道大学), 篠原雄太 (北海道大学), 炭廣仁志 (大阪大学), 高橋泰加 (生理学研究所), 高橋昌寛 (北海道大学), 竹内雄一 (近畿大学), 但馬正樹 (京都大学), 田中宏樹 (北海道大学), 田中勇希 (量子科学技術研究開発機構), 茶本健司 (京都大学), 中沢大悟 (北海道大学), 中野文哉 (東京大学), 橋本 茂 (北海道大学), 長谷部理絵 (生理学研究所), 原 巧樹 (北

海道大学), Pang Chen (生理学研究所), 半田 悠 (北海道大学), 檜垣万里子 (東京大学), 樋口真人 (量子科学技術研究開発機構), 福永雅喜 (生理学研究所), 藤原正澄 (岡山大学), 藤尾圭志 (東京大学), 松浦悠人 (東京有明医療大学), 松田伽月 (近畿大学), 水間広 (量子科学技術研究開発機構), 南 雅文 (北海道大学), 村上 薫 (北海道大学), 村上 裕 (名古屋大学) 村上正晃 (生理学研究所・北海道大学・量子科学技術研究開発機構), 矢内 凜 (量子科学技術研究開発機構), 山肩葉子 (生理学研究所), 山崎剛士 (生理学研究所), 山田浩平 (株式会社システミクス), 米田泰輔 (生理学研究所), 李 承峰 (北海道大学)

(計 45 名, 五十音順)

【概要】

本研究会は、ムーンショット型研究開発制度「病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発」プロジェクト (PM: 村上 正晃教授) に関する研究会であり、2022年度、2023年度に引き続き、3回目の開催となった。慢性炎症は神経炎症性疾患、自己免疫性疾患、生活習慣病など様々な病態に関与する。本プロジェクトでは、慢性炎症の起点となる病気の発症につながる血管周囲の「微小炎症」を「病気の芽」と定義し、病気の症状が顕在化していない「未病」の時期に微小炎症を発見する技術と、神経回路の人為的制御により微小炎症

を除去する新規ニューロモデュレーション技術の開発により、ムーンショット目標 7「100歳まで健康不安なく、人生を楽しめる社会」の実現を目指している。今回は、はじめにプロジェクト全体の概要を3つのプラットフォーム (微小炎症因子の同定プラットフォーム, 量子計測プラットフォーム, ニューロモデュレーション医療プラットフォーム) の成果を中心に村上 正晃 PM から説明があり、引き続き微小炎症因子の同定プラットフォームをハイライトとして、4名の講演者から最新の研究成果についての発表があった。本研究会には、計45名 (うち学生7名) が参加し、各発表について、活発な

質疑応答が行われ、さらに今後の研究の方向性や研究グループ間の共同研究についても提案があるなど、本プロ

ジェクトの目標達成に向けて、発展的な議論が行われた。

(1) 加齢と免疫炎症に関連する Age-associated T (ThA) 細胞の解析

藤尾圭志 (東京大学 大学院医学系研究科)

我々は416例の末梢血免疫細胞28サブセットの機能ゲノムデータベース ImmuNexUT を解析し、加齢に伴い増加し細胞障害性をもつ CD4 陽性 T 細胞集団の Age-associated helper T (ThA) 細胞を同定した。ImmuNexUT の eQTL 解析において TBX21 と ZEB2 など加齢と関連する一連の遺伝子群を同定したが、ThA 細胞はそれらを特徴的に発現していた。SLE や RA では ThA 細胞は I 型 IFN シグナルと相関する CXCL13 や IL-21 などの、B 細胞をヘルプする遺伝子の発現を示した。試験管内で B 細胞と共培養すると ThA 細胞は Tfh 細胞と同等の抗体産生促

進能を示した。自己抗体との関連では、TFH 細胞が発現する CXCL13 は抗 RNP 抗体と関連したが、ThA 細胞が発現する CXCL13 は総 IgG と抗 Sm 抗体と関連した。興味深いことに、ThA 細胞の細胞障害活性と B 細胞ヘルプ能の形質は、転写因子 ZEB2 によって誘導された。ThA 細胞は ARS 抗体陽性の特発性炎症性筋疾患の筋肉や気管支肺胞洗浄液中にも存在し、臓器炎症に深く関与することが想定された。これらの知見から、ThA 細胞は加齢とともに増加する、細胞障害活性と B 細胞ヘルプ能を併せ持つ新たな細胞集団と考えられた。

(2) ライブ頭蓋骨透明化技術 SeeThrough の開発と応用

田井中 一貴 (新潟大学 脳研究所)

2光子ライブイメージングは、脳の生理や病態を解明するために重要な手法であるが、従来の open skull 法では頭蓋骨を除去する必要があり、脳へのダメージや非生理的な環境が避けられない。また、thin skull 法は低侵襲であるものの、再石灰化が生じることや技術的な熟練を要すること、さらに観察範囲が限られることから、長期間の観察には適していない。これらの課題を解決するために、我々は頭蓋骨を高度に透明化する新たな技術「SeeThrough」を開発した。1,600種類以上の化合物をスクリーニングし、水溶性試薬の生体適合性と有機溶媒系

試薬の高屈折率を兼ね備えたハイブリッド試薬を開発することで、頭蓋骨の透明化条件を最適化した。この試薬を用いたマウスモデルでの評価において、高い生体適合性を保ちながら、open skull 法と同等の解像度で脳内の細胞形態や神経活動を観察できることを確認し、低侵襲で生理的なライブイメージングが可能であることを実証した。SeeThrough は神経科学研究において、脳境界領域の構造や機能をより詳細かつ持続的に観察するための新たな手法として期待される。

(3) ミトコンドリア不全による活性化アルデヒド産生は腫瘍内浸潤 T 細胞の代謝異常を惹起し 疲弊化させる

茶本健司 (京都大学 大学院医学研究科)

T 細胞の分化決定には解糖系とミトコンドリア代謝のバランスが重要な役割を果たす。解糖系はエフェクター T 細胞, ミトコンドリア脂肪酸酸化 (FAO) はナイーブおよびメモリー T 細胞に重要である。PD-1 シグナルは解糖系を抑制し, FAO 活性を上昇させる。しかし腫瘍内では, PD-1 を高発現しているにもかかわらず疲弊 T 細胞の FAO は低下し, 解糖系が亢進していることを我々は明らかにした。この“代謝疲弊”に陥るメカニズムは不明である。腫瘍内浸潤 CD8⁺T 細胞の疲弊はミトコンドリアの膜電位とサイズに依存して進行した。この過程で FAO 活性不全と lipid peroxidation が進行し, lipid peroxidation の最終産物で

ある活性化アルデヒドが蓄積した。特に, 活性化アルデヒドは強力に解糖系を促進し, FAO を抑制することで代謝疲弊を誘発することが分かった。腫瘍内浸潤 T 細胞の超解像顕微鏡を用いた観察により, 活性化アルデヒドはミトコンドリアから産生されることがわかった。よって FAO 不全による活性化アルデヒド産生は代謝疲弊の悪循環を引き起こし, T 細胞の疲弊化を亢進する。この研究は, T 細胞の解糖系と FAO バランスが PD-1 阻害療法の効果に密接に関連することを示しており, 代謝を標的とした新たな治療戦略の可能性を示唆している。

(4) 代謝ストレスの刷り込みが免疫細胞のフェロプトーシス感受性に与える時空間的影響

但馬正樹 (京都大学 医学研究科附属がん免疫総合研究センター)

近年の免疫疾患の発症率上昇にはライフスタイルの多様化が関係していることは明らかであり, さまざまな生活様式の中で生体が受ける代謝ストレスが免疫系に長期間影響を与え続けることで, 罹患率に強く反映していると考えられる。このことは, 遺伝的要素とは異なる, 後天的かつ持続的な影響が免疫応答の質を決定づけていることを意味する。つまり, 過去から現在に至るまでのライフスタイルが将来的な免疫疾患の発症と重症化に色濃く反映されるのであれば, 時間軸をより考慮した病態発症機序の解明が重要であると考えられる。

これらを明らかにするために, マウスに高脂肪食をさまざまなパターンで給餌させ, 代謝プロファイルを人為

的に変化させたモデル系を用いて免疫系への影響を解析した。この中で, 過去に高脂肪食を給餌させたマウスでは, CD8 T 細胞において酸化ストレス制御機構の異常が刷り込まれており, 通常食に戻した後もその影響が持続的に残り続けていることが明らかとなった。刷り込まれた代謝ストレスは, 特に過酸化脂質が誘導する細胞死であるフェロプトーシスの感受性上昇という形で影響が残存しており, これにより抗腫瘍免疫応答が抑制されているが明らかとなった。これらは, さまざまな免疫疾患の発症機序を理解する上で, 代謝ストレスの刷り込みが免疫細胞に及ぼす影響を考慮する重要性を示唆している。

7. 多様なアプローチによる記憶・学習研究の新展開 (課題番号 402)

2024年9月18日-9月19日

代表・世話人：人羅 (今村) 菜津子 (熊本大学 生命科学研究部)

所内対応者：鳴島 円 (生体恒常性発達研究部門)

- (1) Egocentric Coding of Geometric Features in the Anterior Cingulate Cortex
Takashi Kitamura (University of Texas Southwestern Medical Center)
- (2) Cellular dynamics of the hippocampus and anterior cingulate cortex in consolidation of spatial memory
Ayaka Bota (Department of Pharmacology, Kyoto University Graduate School of Medicine)
- (3) Bidirectional impact on memory formation by local dendrite-targeting CA1 hippocampal interneurons
Vladislav Sekulic (RIKEN Center for Brain Science, Wako, Saitama)
- (4) Modeling flexible behavior by the interactions between hippocampus and cortex
Taro Toyozumi (RIKEN Center for Brain Science)
- (5) Neural mechanisms underlying face-related memories modulated by social rewards in human participants
Takashi Tsukiura (Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University)
- (6) Dynamics of histamine neuron activity and fluctuations in memory expression
Yoshikazu Morishita (Institute of Brain Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences)
- (7) The amygdala enkephalin system controls emotional recuperation following aversive experiences
Nur Zeynep Gungor (RIKEN)
- (8) Advanced neurofeedback based on decoding and connectivity
Mitsuo Kawato (Advanced Telecommunication Research Institute International (ATR))
- (9) The Involvement of microglia in social isolation induced behavioral deficits
Zhiwen Zhou (Nagoya University, Graduate School of Science)
- (10) EphrinB2-mediated cortical module facilitates grid modules and spatial navigation in the medial entorhinal cortex
Naoki Yamamoto (Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical Center)
- (11) Neural networks regulating food valences through feeding experiences
Xi Cheng (Department of Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo)
- (12) Activity-dependent organization of prefrontal hub-networks for associative learning and signal transformation: optical and machine learning approaches
Masakazu Agetsuma (Institute for Quantum Life Science (QST) & NIPS)
- (13) The role of hippocampal ripples in stress-induced psychiatric symptoms
Nahoko Kuga (Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University)
- (14) Aberrant dopaminergic activity during consolidation causes memory generalization in old *Drosophila*
Motomi Matsuno (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science)

【参加者名】

Hou Aolin (生理学研究所), 揚妻正和 (量子生命科学研究
所), 阿部万友佳 (大阪大学理学研究科(蛋白質研究所)),
伊藤千紘 (千葉大学 融合理工学府 先進理化学専攻 量子

生命科学コース), 植松明子 (生理学研究所), WANG
CHENXI (京都大学医学研究科システム神経薬理学), 大
川宜昭 (獨協医科大学), 岡 勇輝 (生理学研究所 認知

行動発達機構研究部門), 岡崎由香(生理学研究所), 奥野浩行(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科), 甲斐信行(獨協医科大学), 川人光男(国際電気通信基礎技術研究所), Nur Zeynep Gungor (Center for Brain Science, RIKEN), Takashi Kitamura (University of Texas Southwestern Medical Center), 金 叢芸(生理学研究所 生体恒常性発達研究部門), 齊藤 実(公益財団法人東京都医学総合研究所), 佐々木 (久我) 奈穂子(東北大学 大学院薬学研究科), 佐々木 亮(生理学研究所), 實木 亨(三重大学医学部 生化学分野), 周 至文(名古屋大学大学院理学研究科), 鈴木 健(鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 生化学・分子生物学分野), Vladislav Sekulic (RIKEN Center for Brain Science), 高橋菜々(名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻), 高村侑希(名古屋市立大学大学院医学研究科 認知機能病態学), 月浦 崇(京都大学大学院人間・環境学研究科 認知・行動・健康科学講座), 土元翔平(自然科学研究機構生理学研究所神経ダイナミクス研究部門), CHENG XI(東京大学農学生命科学研究科応用生命化学専攻), 豊泉太郎(理化学研究所 脳神経科学研究センター),

【概要】

記憶・学習は生物の生存に密接にかかわる機能であると同時に, そのメカニズム破綻は様々な疾患の原因となる。その重要性から記憶研究の歴史は長く, 様々な実験動物, 記憶学習試験を用いて, その時代の最先端技術を駆使することにより, 記憶のメカニズムが明らかにされてきた。特に近年の光遺伝学や化学遺伝学を含む神経活動操作技術の進化, 高時間分解能の大規模神経活動観察

Swati TIRPATHI (Multicellular Circuit Dynamics (NIPS)), 長澤裕太郎(生理学研究所), 鳴島 円(生理学研究所 生体恒常性発達研究部門), 西田裕貴(熊本大学), 野村 洋(名古屋市立大学大学院医学研究科), 畠山梓摘(東京理科大学薬学部 薬学科 薬理学研究室), 疋田貴俊(大阪大学蛋白質研究所 高次脳機能学研究室), 人羅(今村) 菜津子(熊本大学), 深津紀暁(生理学研究所 多細胞回路動態研究部門), 棒田亜耶花(京都大学医学研究科), 本宿雄基(熊本大学 大学院薬学教育部), TomMcHugh (RIKEN Center for Brain Science), 松尾直毅(九州大学大学院理学研究院), Motomi Matsuno (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science), 南 雅文(北海道大学薬学研究科薬理学研究室), 宮田 空(大阪大学大学院 生命機能研究科), 森下良一(名古屋市立大学 大学院医学研究科 脳神経科学研究所), 森田賢治(東京大学), 山口裕嗣(生理学研究所), 山本直樹(九州大学 理学研究院 行動神経科学研究室), 吉田 楓(北海道大学大学院生命科学学院), Joshua Johansen (RIKEN Center for Brain Science), 鍋倉淳一(生理学研究所)

法の進歩, 高次元データを解析する機械学習ベースのアプローチの急速な発展により, 多くのブレークスルーがもたらされている。

そこで本研究会は, 記憶・学習研究の第一線で活躍する研究者や新進気鋭の若手研究者が一堂に会し, お互いの最先端の情報を共有・補完し, 新しい視点から画期的な研究シーズを生み出すことを目的とする。

(1) Egocentric Coding of Geometric Features in the Anterior Cingulate Cortex

Takashi Kitamura (University of Texas Southwestern Medical Center)

Animals perform action as a motor output in the self-perspective. For this to happen, the allocentric spatial map is transformed into an egocentric spatial map, and is then used by the animals to perform motor action by the secondary motor cortex (M2). Retrosplenial Cortex (RSC) is implicated in the transformation of allocentric to egocentric framework. However, it remains unclear how the information in the egocentric map is transformed for action. Anatomical studies have shown that Anterior Cingulate Cortex (ACC) receives input from RSC and

is projected to M2 and is responsive to objects and social cues. These results suggest that ACC could be the site for map to action transformation. Therefore, we hypothesize that ACC could encode a wide variety of geometric features in egocentric fashion. To study the representational schema of the ACC, we expressed GCaMP6f in the ACC neurons using AAV infection and implanted a GRIN lens to monitor calcium activity in the ACC during spatial navigation. Our preliminary data showed that a subset of ACC neurons encode border, convex and concave

corners, doors to the compartment, object and social cue. We also observed that a majority of such geometry-encoding cells exhibits egocentric response. Importantly, these representations require multiple exposure to the environment for more than 2 weeks. Our data suggests that the ACC is potentially acting as a

gateway to successful motor output by representing geometric features on the environment and the objects in an egocentric fashion, much like a contour map which provides a 'birds eye view' of the space to the animal.

(2) Cellular dynamics of the hippocampus and anterior cingulate cortex in consolidation of spatial memory

Ayaka BOTA (Department of Pharmacology, Kyoto University Graduate School of Medicine)

Memory initially formed in the hippocampus (HPC) is subsequently transferred to other brain regions through the process of memory consolidation. The anterior cingulate cortex (ACC) has been implicated in this process, but the specific role and representation of ACC neurons in memory consolidation, and how they differ from those in other brain regions, remain unclear. To address this, we imaged neuronal activities in the HPC and ACC respectively during a spatial memory task using a chronic microendoscopy system in freely behaving mice. We identified a subset of neurons in the ACC that responded to a broad spatial context. The proportion of these cells increased with repeated spatial tasks and was selective for specific environments, leading us to tentatively name them "spatial context cells." When hippocampal activity was suppressed using the DREADD system during spatial learning, these spatial context cells did not form in the ACC, suggesting that their formation requires ongoing hippocampal activity during

spatial training. To further investigate the relationship between these cells and memory consolidation, we combined imaging with an inhibitory avoidance test. Spatial context cells were observed when mice recalled memory after 9 days, but not after just 1 hour, indicating that the formation of these cells is dependent on long-term memory in the ACC. Moreover, using c-fos, an immediate early gene that marks memory engrams, we targeted the ACC of c-fos-tTA transgenic mice with the AAV9-TRE-G-CaMP7 virus. We found that spatial context cells were more likely to be part of the c-fos-labeled neuronal population than the broader CaMKII neuronal population. This suggests that spatial context cells are involved in the memory engram within the ACC. Our findings show that spatial context cells in the ACC are critical components of the memory engram and are formed through interactions with hippocampal activity during memory consolidation.

(3) Bidirectional impact on memory formation by local dendrite-targeting CA1 hippocampal interneurons

Vladislav Sekulic (RIKEN Center for Brain Science, Wako, Saitama)

In mammals, the formation of new memories critically depends on the balance of excitation and inhibition within the circuits of the hippocampus, controlled by a large array of distinct interneuron subtypes. In the CA1 region, somatostatin-expressing (SST) interneurons target pyramidal cell dendrites and SST+ cells have been shown to simultaneously inhibit distal dendrites but disinhibit proximal dendrites in CA1 pyramidal neurons *in vitro*, suggesting a complex role in modulating principal cell activity during memory encoding.

We sought to determine the effects of bidirectional SST cell manipulation on hippocampal learning in mice *in vivo*. We used a combination of chemogenic manipulation (DREADDs) while simultaneously expressing either an AAV-delivered fos-dependent activity marker system (F-RAM), or genetically encoded calcium indicator (Soma.GCaMP6f) as readouts in freely behaving mice during memory acquisition tasks. We observed that DREADD-mediated activation of SST+ neurons during training in the trace fear conditioning (TFC) task

resulted in enhanced memory 1 week later and an increase in size of the CA1 engram, while SST+ neuron inhibition decreased both memory and engram size. Calcium imaging analysis found that pyramidal cells exhibited higher firing rates, greater number of place fields, and less spatially selective fields in the SST activation compared to inhibition and mCherry control groups, suggesting a more generalized encoding of memory during TFC. Conversely, the SST inhibition group exhibited more spatially selective, and thus less out-of-field

activity than both the activation and control groups. This led us to the prediction that spatial coding may be enhanced in SST inhibition mice compared to SST activation, which was subsequently confirmed in an object location task (OLT) experiment. Our findings suggest a role for SST interneurons in vivo that combines both inhibitory and disinhibitory effects depending on whether the memory type is mediated by contextual (proximal) or sensory (distal) information onto CA1 pyramidal dendrites.

(4) Modeling flexible behavior by the interactions between hippocampus and cortex

Taro Toyozumi (RIKEN Center for Brain Science)

Animals flexibly change their behavior depending on context. In theory, such context-dependent behavior can be explained by model-based reinforcement learning models. However, existing models lack structure underlying context-dependent model selection and thus, a correspondence to neural activity and brain regions. Here, we employ interacting sequential and context-inference modules to drive model-based learning as a means to better understand experimental neuronal activity data, lesion studies, and clinical research. We propose a neural circuit implementation of the sequential module by the

hippocampus and the context-inference module by the cortex that together enable flexible behavior. Our model explains a variety of experimental findings, including impairments in model-based reasoning reported in lesion studies. Furthermore, our model predicts the relationship between deficits in model-based learning and sensory processing, which often co-occur in psychoses such as schizophrenia (SZ) or autism spectrum disorder (ASD). (This is a collaboration with Yoshiaki Ito; <https://arxiv.org/abs/2407.14708>)

(5) Neural mechanisms underlying face-related memories modulated by social rewards in human participants

Takashi Tsukiura (Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University)

Human memories are modulated by social rewards. Previous fMRI studies for human participants have demonstrated that the memory enhancement by monetary rewards is supported by interactions between the hippocampus (HC) and reward-related regions, including the orbitofrontal cortex (OFC), ventral striatum (VS), etc. However, functional neuroimaging evidence regarding memories modulated by social rewards is still scarce. In my talk, I would like to introduce our recent fMRI studies investigating the neural mechanisms underlying the effect of face-based social rewards on face memories. First, we examined the neural mechanisms underlying the effect of reward outcomes

from social competitions on face memories (Sugimoto et al., *Neuropsychologia* 2021). In this study, OFC showed greater activation for the Win condition in the competition task, and functional connectivity between OFC and HC significantly predicted individual differences in memory performance in the Win condition. Second, age-related differences in activity and functional connectivity patterns were investigated in memory for face-name associations with happy, neutral and angry facial expressions (Izumika et al., *J Cogn Neurosci* 2022). In this study, different patterns of multivariate activity and functional connectivity between young and older adults contributed to the

memory enhancement by happy facial expressions as social rewards. Finally, we investigated the neural mechanisms related to the effect of reward prediction error (RPE) derived from facial attractiveness on face memories (Mihara et al., *Neuroimage* 2023). Results demonstrated that the memory enhancement by face-based RPE was involved in functional connectivity between VS representing RPE and HC, and the VS-HC interaction was

modulated by social RPE values. Thus, face memories could be modulated by outcomes and RPEs in social rewards, and the modulatory effect could be involved in interacting mechanisms between HC and reward-related regions. In addition, the interaction between HC and reward-related regions in the reward-related memory enhancement could be modulated by aging.

(6) Dynamics of histamine neuron activity and fluctuations in memory expression

Yoshikazu Morishita (Institute of Brain Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences)

Memory expression is influenced not only by the activation of memory traces but also by brain state mechanisms that are not fully understood yet. Even when identical cues are presented, the ability to express memories can fluctuate. While neuronal activity triggered by cues is crucial, the neuronal activity preceding these cues may also play a significant role. In the brain, histamine is produced in the tuberomammillary nucleus (TMN) and is involved in various functions, including learning and memory. We have previously demonstrated that stimulating the brain histamine system can enhance memory recall by promoting the reactivation of neurons that were active at the time of learning. However, the dynamics of histamine neuron activity during memory expression and the requirement of the activity for memory expression have not been elucidated. In this study, we measured the dynamics of histamine neuron

activity using fiber photometry and examined how optogenetic manipulation of histamine neuron activity influences expression performance in tone-reward conditioning. We found that the histamine neuron activity showed spontaneous dynamism independent of external stimuli, and interestingly, this activity was higher before the presentation of the conditioning stimulus (CS) in expression trials than in non-expression trials. Importantly, the presentation of a CS during periods of heightened histamine neuron activity enhanced memory expression. Moreover, optogenetic manipulation of histamine neuron activity just prior to CS presentation had a significant effect on the expression of the associative memories. These results suggest that the activity of histamine neurons prior to the presentation of a memory recall cue is a key regulator in determining the availability of memory expression.

(7) The amygdala enkephalin system controls emotional recuperation following aversive experiences

Nur Zeynep Gungor (RIKEN)

Aversive experience and recuperation from it can be seen as interlinked processes which collectively define negative encounters inducing fear and anxiety. Despite this fact, the neural mechanisms mediating recuperation have not been studied. We define recuperation as an internal state, triggered by aversive experiences, which helps animals cope with dangerous environments by reconstituting their emotional well-being. Using a wide range of aversive behavioral assays combined with chemogenetic and in-vivo microendoscopic imaging, we

examined the role of enkephalin expressing cells in the central nucleus of the amygdala (CeA-ENK) on recuperation in adult male and female mice. We discovered that chemogenetic inhibition of CeA-ENK cells reduces recuperation across different aversive behavioral assays: CeA-ENK inhibited mice displayed higher levels of anxiety-like behaviors, threat learning following traumatic events and impoverished decision making in avoiding dangerous situations.

Single-cell in vivo calcium imaging showed that a proportion

of CeA-ENK cells respond to aversive stimuli such as noxious hotplate, foot shocks and tail suspension. Importantly, separate populations of CeA-ENK cells are active during aversive events or homecage rest periods following these experiences. At the population level, we discovered distinct CeA-ENK network trajectories during and after stressful experiences in good and bad recuperating animals. Specifically, the distance between the state of the network during a stressful experience and homecage

periods pre- and post- stress increased dramatically. In bad recuperating animals, this distance remained elevated towards the end of the stress, while in good recuperators, it decreased and was closer to post-stress homecage state. These results demonstrate the central role of the CeA-ENK system in facilitating recuperation from aversive experiences and suggest new treatment approaches for mitigating the effects of trauma.

(8) Advanced neurofeedback based on decoding and connectivity

Mitsuo Kawato (Advanced Telecommunication Research Institute International (ATR))

Aversive experience and recuperation from it can be seen as interlinked processes which collectively define negative encounters inducing fear and anxiety. Despite this fact, the neural mechanisms mediating recuperation have not been studied. We define recuperation as an internal state, triggered by aversive experiences, which helps animals cope with dangerous environments by reconstituting their emotional well-being. Using a wide range of aversive behavioral assays combined with chemogenetic and in-vivo microendoscopic imaging, we examined the role of enkephalin expressing cells in the central nucleus of the amygdala (CeA-ENK) on recuperation in adult male and female mice. We discovered that chemogenetic inhibition of CeA-ENK cells reduces recuperation across different aversive behavioral assays: CeA-ENK inhibited mice displayed higher levels of anxiety-like behaviors, threat learning following traumatic events and impoverished decision making in avoiding dangerous situations.

Single-cell in vivo calcium imaging showed that a proportion of CeA-ENK cells respond to aversive stimuli such as noxious hotplate, foot shocks and tail suspension. Importantly, separate populations of CeA-ENK cells are active during aversive events or homecage rest periods following these experiences. At the population level, we discovered distinct CeA-ENK network trajectories during and after stressful experiences in good and bad recuperating animals. Specifically, the distance between the state of the network during a stressful experience and homecage periods pre- and post- stress increased dramatically. In bad recuperating animals, this distance remained elevated towards the end of the stress, while in good recuperators, it decreased and was closer to post-stress homecage state. These results demonstrate the central role of the CeA-ENK system in facilitating recuperation from aversive experiences and suggest new treatment approaches for mitigating the effects of trauma.

(9) The Involvement of microglia in social isolation induced behavioral deficits

Zhiwen Zhou (Nagoya University, Graduate School of Science)

Social interaction is a fundamental requirement for social animals, and its absence can severely impact cognitive and emotional brain functions. While much research has focused on prolonged social isolation, often lasting more than four weeks, the influence and the underlying mechanisms of short-term isolation we sometimes encounter are poorly understood. In this

study, we explored the behavioral and neural circuit changes induced by two weeks of social isolation in young adult mice, with a specific focus on the role of microglia. Our findings revealed that short-term isolated mice exhibited increased anxiety-like behaviors and impaired performance in spatial memory tasks. These behavioral changes were accompanied by

alterations in neuronal activity levels and intrinsic excitability within the hippocampus, a brain region critical for memory formation and emotional regulation. To investigate the underlying mechanisms, we examined the role of microglia, the brain's resident immune cells known for their roles in monitoring neuronal activity and synaptic remodeling. We observed significant changes in microglial density, morphology, and phagocytic activity within the dorsal hippocampus. This suggested that these alterations might contribute to the observed functional changes in neural circuits. Importantly, we found that

the transient depletion of hippocampal microglia during social isolation partially rescued the anxiety-like behavior and memory impairments induced by short-term social isolation. In summary, our results suggest that microglia play a crucial role in mediating the effects of short-term social isolation on behavior, potentially through their involvement in synaptic remodeling and neural circuit modulation. This study provides new insights into the cellular and molecular mechanisms underlying social isolation-induced behavioral deficits, particularly in the context of short-term isolation during adulthood.

(10) EphrinB2-mediated cortical module facilitates grid modules and spatial navigation in the medial entorhinal cortex

Naoki Yamamoto (Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical Center)

Grid cells are highly abundant in layer II of the MEC (MEC II) and thought to play a crucial role in spatial information processing. Spacing and orientation of spatial fields of grid cells undergo discrete changes, forming topographic modules on MEC II known as grid modules. Despite the fundamental importance of grid modules on spatial coding with grid cells, neurobiological mechanisms underlying grid modules remain unknown. MEC II contains two types of excitatory neurons. CalB+ pyramidal cells are geographically arranged in patches on MEC II, and Reelin+ stellate cells exhibit grid activities and distributed among CalB+ patches. In this study, we explored whether these topographical arrangements of MECII neurons support grid modules and spatial navigation. First, we identified EphrinB2 signal is required for the formation of phrinB2 reverse signal is essential for formation of CalB+ patch on developing MEC. Next, we found that both germline EphrinB2-knockout

mutant (EB2lz) and locus-specific ablation of CalB+ cells impaired the discreteness of grid modules and distinct speed modulation on grid modules with calcium imaging of Reelin+ cells. Calcium imaging of CalB+ cells revealed that CalB+ cells are synchronized within a patch and show distinct activity across patches in wild-type mice, but not in EB2lz. Finally, AAV-mediated selective ablation of CalB+ cells impaired spatial memory in water maze task and also caused irregular the platform-approaching turn behavior before reaching the target quadrant, suggesting impairment of integration of self-motion signal and spatial map during spatial navigation. These results suggested developmentally configured multiple CalB+ patches provide their unique activity to local network that ensures discrete grid modules by Reelin+ cells and is essential for spatial navigation.

(11) Neural networks regulating food valences through feeding experiences

Xi Cheng (Department of Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo)

Food valence plays a regulatory role in eating behaviors. It is inherently determined, as animals, including humans, show a higher preference for sweet tastes and a lower preference for

bitter tastes. Importantly, food valence changes with the eating experience. For example, food neophobia, an eating behavior consisting of a lower consumption of novel foods at the first

experience, even if palatable, and a higher consumption at the following presentations, which suggests that novel foods are valued after the first experience. Dysfunction in food valence control may be associated with eating disorders. Thus, investigating the mechanisms underlying experience-dependent changes in food valence may contribute to a better understanding of eating disorders and for the development of methods to improve them. To understand this, we first established a food reservation task to examine food valence compared to the daily-eaten regular diet. During this task, the mice were fed the regular diet once a day, followed by feeding the Test food, such as Bitter chocolate (BC), Sweet chocolate

(SC), and Cheese (CH), for 3 days. The mice decreased regular food consumption when it was followed by SC or CH, and increased it when it was followed by BC, which suggests that mice can learn the sequence of foods provided from Test 1 to Test 3. Importantly, our observations suggest that mice change regular diet consumption according to their preference for the food delivered subsequently and that mice show a lower preference for BC and higher preference for both SC and CH, compared with the regular diet. We are investigating the neural mechanism for the neural basis determining food valence (BC, SC, and CH) and experience-dependent changes in food valence based on food memory.

(12) Activity-dependent organization of prefrontal hub-networks for associative learning and signal transformation: optical and machine learning approaches

Masakazu Agetsuma (Institute for Quantum Life Science (QST) & NIPS)

Associative learning is crucial for adapting to environmental changes. Interactions among neuronal populations involving the dorso-medial prefrontal cortex (dmPFC) in rodents are proposed to regulate associative memory. However, how these neuronal populations store and process information about the association remains unclear. Here we developed a pipeline for longitudinal two-photon imaging and computational dissection of neural population activities in male mouse dmPFC during fear-conditioning procedures, enabling us to detect learning-dependent changes in the dmPFC network topology. After confirming that the dmPFC contributes to the expression of the conditioned responses (CR) by chemogenetic silencing, we analyzed neural population activities by regularized regression

methods and graphical modeling. We found that fear conditioning drove dmPFC reorganization to generate a neuronal ensemble encoding CR, which was characterized by enhanced internal coactivity and functional connectivity. Importantly, neurons strongly responding to unconditioned stimuli during fear conditioning subsequently became hubs of this novel network and revealed enhanced association with conditioned stimuli (CS), which may work as an information-processing neural network implementing CS-triggered CR (i.e., a neural network for the CS-to-CR transformation). Altogether, we demonstrate learning-dependent dynamic modulation of population coding structured on the activity-dependent formation of the hub network within the dmPFC.

(13) The role of hippocampal ripples in stress-induced psychiatric symptoms

Nahoko Kuga (Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University)

Psychiatric stress can lead to various symptoms, including increased anxiety, reduced sociability, and depression, which vary greatly among individuals. Research indicates that not only external stressors but also the internal re-experiencing of negative emotions and stressful memories play crucial roles in

the onset of these symptoms. Memory theory suggests that integrating learned information into neural circuits repeatedly reactivates neurons in the hippocampus, establishing long-term memories. When this mechanism is overly active in response to negative experiences, it can worsen stress-induced effects.

We hypothesized that the reactivation of stress memories in the hippocampus is a primary cause of stress-induced mental symptoms. To test this, we recorded neuronal activity in the ventral hippocampus (vHC) of mice subjected to social defeat stress. Our findings showed that mice with higher stress susceptibility had more frequent sharp-wave ripples (SWRs) in the vHC during the post-stress period. These SWRs are associated with memory consolidation. By inhibiting vHC SWRs through real-time feedback stimulation or exercise after stress, we could prevent stress-induced social behavior disorders. Additionally, selective serotonin reuptake inhibitors

(SSRIs), the first-line treatment for depression, also inhibited vHC SWRs. Our ongoing projects are finding that the susceptibility to post-stress vHC SWRs is influenced by the physiological state of peripheral organs. These results suggest that the reactivation of negative stress experiences supported by vHC SWRs is a crucial neurophysiological factor in stress-induced mental disorders. While most neuroscience research has focused on the positive aspects of hippocampal memory processing, such as enhancing learning and memory, we are highlighting the negative aspects, specifically the reactivation of stressful memories that may amplify mental symptoms.

(14) Aberrant dopaminergic activity during consolidation causes memory generalization in old *Drosophila*

Motomi Matsuno (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science)

In humans and other animals, memory declines with age. However, the causes of this impairment remain unclear. We addressed this issue using fruit flies as a model organism. Flies can learn to associate an odor with aversive electrical shocks, and they form long-term memories of this association when exposed to multiple training sessions with interspersed rest intervals. As flies age, they exhibit impairments in long-term memory. Memory engram cells are required to encode long-term memory, and these can be identified by an increase in expression of the immediate early gene *c-fos*. We found that aged flies form engrams similar to young flies. However, engram cells in young flies are activated only by shock-paired odors, while engrams in old flies are activated by both shock-paired and non-paired odors. Consistent with this, after training, young flies showed increased avoidance of the shock-paired odor, but not other odors, whereas

aged flies avoided both paired and non-paired odors. We previously reported that the decline in long-term memory in aged flies can be prevented by suppressing glutamate activity during memory consolidation. Here, we demonstrate that pharmacological inhibition of NMDA-type glutamate receptors after training prevents the activation of engram cells by inappropriate odors in aged flies. Abnormal glutamate activity in aged flies increases the activity of a subset of dopaminergic neurons. Suppression of dopaminergic activity after training prevents memory generalization in aged flies. Furthermore, inhibition of D2R dopamine receptors in engram cells also rescues memory generalization. Our data suggests that dopamine activity increases during memory consolidation in old flies, resulting in plastic changes in engram cells via D2R, which leads to memory generalization and a decrease in memory specificity.

8. 自発性活動から生まれる脳機能の発達における系統的理解 (課題番号 416)

2025年1月31日-2月1日

代表・世話人：荒田晶子 (兵庫医科大学生理学・生体機能部門)

所内対応者：鳴島 円 (生体恒常性発達研究部門)

- (1) 発達期の皮質神経活動に含まれるトポグラフィ構造とその早期除去による回路変化
村上知成 (東京大学)
- (2) 感受性期における経験依存的可塑性について
米田泰輔 (生理学研究所)
- (3) オリゴデンドロサイトによる運動学習依存的な軸索伝導の制御
杉尾翔太 (名古屋大学)
- (4) 大脳新皮質サブプレート層の発生・進化に関わるメカニズムの解明
松村泰宏 (東京都医学研)
- (5) 同期発火は機能的なシナプス結合形成を促進する
鹿島哲彦 (東京大学)
- (6) 前頭前皮質の発達を制御するエピジェネティクス機構と神経発達症との関連
川口大地 (東京大学)
- (7) 脳発達におけるシナプス性/非シナプス性の抑制性シグナル
福田敦夫 (浜松医科大学)
- (8) 腹腔神経節内の細胞多様性と交感神経制御機構
神田浩里 (兵庫医科大学)
- (9) 脳内環境の超広域変動がもたらす脳機能変容
生駒葉子 (東北大学)
- (10) 神経回路の柔軟性と精密性を制御する細胞分子メカニズム
鳴島 円 (生理学研究所)
- (11) 脳皮質アストロサイトの移動と分布のメカニズム
高野 俊 (慶応義塾大学)
- (12) 皮質視床ネットワークにおけるシータリズムを介した心拍数調節
吉本愛梨 (東京大学)
- (13) 認知発達ロボティクスの再挑戦：ロボット痛覚を通じた人工共感
浅田 稔 (大阪国際工科専門職大学・大阪大学)
- (14) サブプレート層の自発活動とU字型発達
多賀巖太郎 (東京大学)
- (15) 親との触れ合いに対する幼若哺乳類の生理的応答と愛着形成への役割
吉田さちね (東邦大学)
- (16) 初期発達にみる情報構造の変化
金沢星慶 (東京大学)
- (17) 新生仔マウス体性感覚野における神経活動依存的な回路精緻化
岩里琢治 (遺伝学研究所)
- (18) 発達脳を支える身体性予測情報処理
長井志江 (東京大学)

【参加者名】

秋武百華 (九州大学医学部保健学科看護学専攻), 浅田稔 (大阪国際工科専門職大学, 大阪大学), 荒田晶子 (兵庫医科大学医学部生理学・生体機能部門), 生駒葉子 (東北大学 大学院生命科学研究所 超回路脳機能分野), 石川朋裕 (生活介護事業所福祉作業所そら), 伊藤泉帆 (生理学研究所), 岩里琢治 (国立遺伝学研究所), 上田恭平 (基礎生物学研究所), 江川史朗 (国立精神・神経医療研究センター), 大石光洋 (慶応義塾大学医学部生理学教室 (神経生理)), 大西知恵子 (兵庫医科大学医学部), 大村吉幸 (東京大学), 岡 勇輝 (生理学研究所), 尾崎久記 (茨城大学), 鹿島哲彦 (東京大学大学院薬学系研究科), 瀧永真生 (九州大学医学部保健学科看護学専攻), 片平美和 (西宮市立こども未来センター), 金沢星慶 (東京大学大学院情報理工学系研究科), 川口大地 (東京大学大学院薬学系研究科), 神田浩里 (兵庫医科大学 薬学部), 北澤彩子 (東京慈恵会医科大学), 北村貴美子 (国立医薬品食品衛生研究所), 金 叢芸 (生理学研究所 生体恒常性発達研究部門), 金武諒馬 (放送大学), Hou Aolin (生理学研究所), 後藤優仁 (生理学研究所), 後藤太一 (筑波大学大学院), 新屋裕太 (東京大学大学院教育学研究科), 杉尾翔太 (名古屋大学大学院 医学系研究科 分子細胞学), 多賀巖太郎 (東京大学), 高野 俊 (慶應義塾大学医学部解剖学教室), 高橋菜々 (生理学研究所多細胞回路動態研究部門), 高平小百合 (玉川大学教育学部), 田中友香理 (京都大学大

学院教育学研究科), 塚原飛央 (明海大学), TIRPATHI Swati (生理学研究所), 戸枝 葵 (京都府立医科大学附属病院), 得居広葉 (北九州市立医療センター), 豊田博紀 (大阪大学大学院歯学研究科), 長井志江 (東京大学), 長澤裕太郎 (生理学研究所), 鍋倉淳一 (生理学研究所), 鳴川 紗 (生理学研究所脳機能・計測支援センター生体機能情報解析室), 鳴島 円 (生理学研究所生体恒常性発達研究部門), 疋島啓吾 (産業技術総合研究所), 福田敦夫 (浜松医科大学), 藤平 遼 (東京大学大学院教育学研究科), 藤本聡志 (九州大学 医学研究院), 堀内 浩 (豊橋技術科学大学), 政岡幸樹 (同志社大学脳科学研究科), 松井 広 (東北大学大学院生命科学研究所超回路脳機能分野), 松尾由理 (北陸大学薬学部), 松永拓真 (国立大学法人鹿児島大学), 松村泰宏 (東京都医学総合研究所), 丸山千秋 (東京都医学総合研究所), 水谷宏太郎 (同志社大学), 水野佑紀 (名古屋大学大学院 情報学研究科), 峯 耕太郎 (国立成育医療研究センター), 村上知成 (東京大学), 村越秀治 (生理学研究所), 村山綾子 (公益財団法人 実中研), 諸隈誠一 (九州大学大学院医学研究院), 山下明日香 (国立遺伝学研究所), 吉田さちね (東邦大学 医学部 解剖学講座微細形態学分野), 吉田尚人 (京都大学), 吉村由美子 (生理学研究所), 吉本愛梨 (東京大学大学院薬学系研究科), 米田泰輔 (生理学研究所 視覚情報処理研究部門), 渡部美穂 (浜松医科大学神経生理学講座)

【概要】

ヒトだけでなく、様々な脊椎動物において最初に行われる自発性運動は「胎動」と呼ばれるものである。この胎生期に起こる運動が、どのような意味があるのか、また、神経ネットワークを構築する際にも、細胞の最初の活動は自発性活動であり、それが活動依存的なシナプス形成に重要とされている。身体が出来上がりつつある時には、羊水の中にいる赤ちゃんたちは、自分の身体を自分で動かすことに寄って身体感覚からの入力を脳へ

伝えて高次機能発達を助長している可能性もある。このような胎生初期に起こる自発性活動や、それから発生する運動について、身体の機能的発達として体系的に捉えるという試みは少ない。そしてそれは、一分野だけでは答えは出ない。そこで、今回は多分野の発達について研究している研究者を集め、自発性活動を軸とした発達を細胞から運動、そして高次機能へと繋がるものであるかを系統的に理解する場を提供したい。

(1) 発達期の皮質神経活動に含まれるトポグラフィー構造とその早期除去による回路変化

村上知成 (東京大学)

発達期の脳では、感覚入力や運動出力を空間的にマッピングするトポグラフィー構造が形成される。この構造は神経回路の精密な接続と効率的な情報処理を支える基盤であり、発達期の自発活動は正常なトポグラフィー構造の形成に寄与していると考えられている。しかしながら、トポグラフィー構造を保った大脳皮質間の結合がどのように形成され、自発活動がその過程にどのように関与しているのか、未解明の部分が多く残されている。本研究では、発達期のマウス大脳皮質における自発活動のダイナミクスを、広域カルシウムイメージングを用いて観察し、生後1週間頃までに視覚、聴覚、体性感覚野に

おいてトポグラフィー構造を可視化できることを明らかにした。次に、視覚のレチノトピー情報を含む自発活動が皮質間投射形成にどのように影響するかを調べるために、網膜を開眼直後に除去して一次視覚野から高次視覚野への投射を観察したところ、一次視覚野から後頭頂葉に位置する高次視覚野への投射が著しく減少した。さらに網膜除去により高次視覚野におけるヒゲ刺激に対する応答が正常個体に比べ増強された。このことから、網膜の自発活動が視覚経路におけるトポグラフィー構造の精緻化だけでなく、他の感覚情報処理回路にも影響を及ぼすことが示唆された。

(2) 感受性期における経験依存的可塑性について

米田泰輔 (生理学研究所)

発達期の大脳皮質でみられる経験依存的な可塑性は、感覚、運動、社会性、言語等の機能を生まれ育った環境に適応させるために必要であると考えられる。一次視覚野(V1)の機能的な神経回路は発達期の視覚経験依存的可塑性によって最適化され、この時期に片眼の視覚経験が阻害されると、V1の神経細胞には眼優位可塑性と呼ばれる、遮蔽眼応答の減弱と開眼応答の増強が生じる。しかしながら、これまでの研究ではコントロールと片眼遮蔽した別々の動物から得たスナップショットの結果を比較していたため、個々の細胞における可塑性の変化の動態は未解明のままである。我々は、4週齢マウスV1の

2/3層において繰り返し2光子Ca²⁺イメージングを行い、個々のニューロンの視覚応答を経時的計測した。6日間の片眼遮蔽の前後に個々のニューロンの眼優位性を評価したところ、安定した眼優位性を示す細胞集団と、顕著な可塑性を示す集団が混在していた。また顕著な眼優位可塑性を示す細胞では、方位選択性や空間周波数選択性に関連する可塑性の変化も生じていた。

本セミナーでは、これらの個々のニューロンにおける可塑性の動態についての知見を紹介するとともに、可塑性の動態を片眼遮蔽前の視覚応答によって規定する試みについても議論したい。

(3) オリゴデンドロサイトによる運動学習依存的な軸索伝導の制御

杉尾翔太 (名古屋大学)

オリゴデンドロサイト(OC)は中枢神経系において髄鞘を形成するグリア細胞である。近年、OCは学習や記憶形成の過程で生じる神経活動の変化を感知し、OCの分化や髄鞘タンパク質の発現増加を介し、特定の脳領域における活動電位の伝導性を時空間的に制御すると考えられて

いる。しかし、神経活動の変化に依存したOCや髄鞘の変化が活動電位の伝導にどのような影響を及ぼすのか、また運動学習や記憶形成に重要であるかは明らかではない。我々は、自発的レバー引き運動学習に関連する視床運動核-大脳皮質運動野の神経回路に着目し、視床運動核の神経

細胞にチャンネルロドプシン2 (ChR2) を発現させたマウスを用いて学習の成立する前後での活動電位の伝導性を評価した。ChR2 活性化のためのブルーライトを大脳皮質運動野の脳表に設置し、ChR2 によって誘発されたスパイク電位を視床運動核に刺入したマルチユニット電極で記録した。各ユニットで記録されたスパイク電位時間分散を評価した結果、運動学習の成立後にスパイク電位の時間分散

が優位に低下した。また、レバー引き運動学習に伴う髄鞘タンパク質の発現増加を抑制することによって運動学習の成立が阻害されることを見出した。これらの結果から、学習のトレーニングに伴う神経回路活動の変化が髄鞘タンパク質の発現増加が誘導され、活動電位の伝導性が制御されることが新規学習の獲得に重要であることが示唆された。

(4) 大脳新皮質サブプレート層の発生・進化に関わるメカニズムの解明

松村泰宏 (東京都医学研)

胎児期に脳ができる際、数億のニューロンの移動や配置、神経回路形成は正確に制御されている。大脳新皮質の最下層に位置するサブプレートニューロン (SpN) は胎生早期に神経分化し、視床から大脳新皮質への神経投射の仲介や大脳新皮質内の移動ニューロンへのシグナル伝達などを行うことで大脳新皮質形成に必須の役割を果たしている。ヒトのサブプレート層は生後にその厚さが激減することが知られており、胎児期の脳構築に重要な機能を持つ

ことが推察される。興味深いことに、霊長類、特にヒトではサブプレート層がマウスに比べて胎生期の一定の期間に顕著に拡大しており、霊長類が持つ複雑な大脳新皮質の構築においてサブプレート層が大きな鍵となっている可能性が考えられる。本発表では、霊長類の SpN で発現が増大している遺伝子に着目し、これが SpN の産生やサブプレート層の拡大化に寄与するのではないかという仮説について検証した結果を議論する。

(5) 同期発火は機能的なシナプス結合形成を促進する

鹿島哲彦 (東京大学)

脳機能の発現には適切な神経回路の発達が必要である。適切な神経回路とは、然るべき神経細胞同士が結合を形成し、その機能を果たすことである。神経回路に関する最も有名な仮説として“Fire together, wire together.”というHebb 則が提唱されてきた。しかし、提唱から70年以上経過した現在でも直接的な証明を行った知見は存在せず、同期発火と結合の因果関係は不明であった。そこで、伝統的にシナプス結合と脳機能の密接な関連が研究されてきた視覚皮質を対象として、実際に神経回路が形成される発達過程に人為的に同期発火を誘導し、その後、成体期に結合の有無を確認し、その機能を調べることで、Hebb 則の証明に挑戦した。

具体的には、子宮内電気穿孔法によりマウスの視覚皮質2/3層にChR2を発現させ、生後9-13日目に1日1時間の同期発火誘導を行い、3週齢で複数細胞同時パッチクランプ記録による細胞間の結合の有無の確認と、2光子カルシウムイメージングによる方位選択性の検証を行った。その結果、同期発火が誘導された細胞ペアは他のペアよりも結合確率が有意に高かった。また、2光子カルシウムイメージングの結果、同期発火した神経細胞ペアは他のペアよりも有意に方位選択性が類似していた。以上のことから、発達期の同期発火がシナプス結合形成、ひいては脳機能に影響を及ぼす可能性を示している。

(6) 前頭前皮質の発達を制御するエピジェネティクス機構と神経発達症との関連

川口大地 (東京大学)

前頭前皮質は、認知・情動・社会的行動の調節など、高度な情報処理を担う重要な脳領域である。自閉スペクトラム症や統合失調症などの神経発達症において、前頭前皮質の形成や機能に異常が見られることが多く報告されている。しかし、前頭前皮質の発達がいかなる分子メカニズムによって制御され、それが成長後の疾患関連行動にどのように影響するのかについては未解明な部分が多い。興味深いことに、神経発達症患者における大規模な遺伝学的研究から、エピジェネティック制御因子などの遺伝子発現制御関連の遺伝子がリスク遺伝子の多くを占めていることが明らかとなってきている。本研

究では、神経発達症のリスク遺伝子として同定されたエピジェネティック関連遺伝子を欠損させたマウスを製作し、その前頭前皮質の形成および行動への影響を解析した。その結果、この遺伝子欠損マウスは生後発達期に前頭前皮質の縮小を示し、成長後には社会性の低下といった神経発達症関連の行動異常を呈することが明らかとなった。特に、生後初期という限られた時期における遺伝子発現制御メカニズムが成長後の行動変化に重要な役割を果たすことが示唆された。これらの結果についてさらに詳細に議論する。

(7) 脳発達におけるシナプス性/非シナプス性の抑制性シグナル

福田敦夫 (浜松医科大学)

神経発生・細胞移動・シナプス形成を経て脳が発達する過程での環境の外乱により、発達の障害が生じうる。事実、脳の発達障害が基盤にある精神神経疾患では胎児期のリスクが大きい。抑制シグナルの胎仔脳発達期における特殊性 (マルチモダリティ) と母体から胎仔への経胎盤的な液性シグナルとに着目し、脳発達にいかなる影響をもたらすのか検討した。特に、成体脳と大きく異なる GABA の作用とそれを規定する Cl^- ホメオスタシスの関与に注目した。抑制性神経伝達物質の代表ともいえる GABA だが、その役割は実際には極めて多様である。まず、未熟な脳では細胞内 Cl^- 濃度 ($[\text{Cl}^-]_i$) が高いため、 GABA_A 受容体を介した作用は脱分極性である。そして、胎生期のシナプス形成以前では、GABA は非小胞性の傍分泌・自己分泌により細胞外周囲環境に存在し、持続性脱分極作用を惹起するが、これにより細胞内 Ca^{2+} 濃度のオシレーションを調節し、神経細胞の発生や移動に関与する。その後、この GABA 作動性脱分極はシナプス

形成を促し、放出様式も小胞性へと変化して、GABA は一過性に興奮性伝達物質として作用する。発達に伴って $[\text{Cl}^-]_i$ が下がることにより、ようやく抑制性神経伝達物質として働くようになる。例えば、生直後の大脳皮質辺縁帯では GABA が興奮性神経伝達を担っているが、含硫アミノ酸であるタウリンは GABA_A とグリシン受容体を介して GABA 作動性興奮性神経伝達のもデュレーターとして働く。また、GABA がまだ合成されていない胚発生初期の胎仔大脳皮質では母体由来のタウリンが GABA_A 受容体を介して神経幹細胞の分化のタイミングを制御し、神経細胞へと分化した後では、GABA と共に GABA_A 受容体に作用して細胞移動速度を調節している。これらの過程を阻害すると出生後の行動も変化する。このように、抑制性神経伝達物質は、脳の発達過程においては生理作用も作用機序も変化して、実にマルチモーダルな振る舞いをしている。

(8) 腹腔神経節内の細胞多様性と交感神経制御機構

神田浩里 (兵庫医科大学)

ホメオスタシスの維持には自律神経が重要な働きを担っており、外界の刺激に対して交感・副交感神経の拮抗的調節により、全身の機能を一定に保つ。近年では「コネクトーム」という言葉に代表されるように、自律神経系の調節機構に関して脳領域を主流とした研究が行われており、視床下部を中心とした中枢性の活動調節機構が明らかとなってきた。一方で我々は、従来の研究において見逃されている視点の一つである末梢神経系内で行われる交感神経活動調節機構について着目し研究を行っている。交感神経節では、遠心性の情報伝達が行われるのみではなく、後根神経節由来の感覚神経や腸管神

経叢由来の感覚神経 (Intestinofugal afferent neuron) による直接的な機能性修飾機構がある。また以前より交感神経節内の神経細胞の多様性についても報告されてきたが、これらの詳細な点に関しては不明な点が多い。ここでは、pressure-clamp patch-clamp 法を用いた腹腔神経節内のシナプス伝達解析をメインに、single-nuclei RNA sequence 法で明らかにした神経細胞のクラスタリングの結果を併せて、交感神経活動を制御する末梢神経回路について機能・遺伝子発現プロファイリングの観点から紹介する。

(9) 脳内環境の超広域変動がもたらす脳機能変容

生駒葉子 (東北大学)

脳の神経回路の動作は、神経細胞やシナプスを取り囲む脳内環境に大きく影響される。そのため、同じ感覚入力があっても知覚や計算機能が一樣に働くとは限らず、脳内環境に応じて多様に変容する。この環境に影響を及ぼす要因として、脳内の血管系、アストロサイト、末梢神経からの求心性入力挙げられる。特に、左頸部の迷走神経は約8割が求心性であり、カフ電極による電気刺激を通じて中枢へ信号を送る「天然のアクセスポート」として利用可能である。迷走神経刺激法はヒト臨床的には難治性てんかん治療に応用されているが、迷走神経刺激が孤束核を経て脳内にどのように影響を伝播するかの生理学的解析は充分ではない。本研究では、齧歯類をモデルに迷走神経刺激を行い、てんかん様神経過活動を

抑制できることを示した。特に、孤束核からの投射先の一つである視床下部でアストロサイトの応答が変化することがファイバーフォトメトリー法で確認されたため、蛍光マクロ実体顕微鏡を用いてアストロサイトのCa²⁺動態、pH変化、局所血流量の変動を全脳レベルで解析した。その結果、迷走神経と海馬を同時刺激すると、それぞれを単独で刺激した場合とは異なる非線形的な効果が生じることが示された。これにより、迷走神経刺激による脳内環境の変動が興奮性信号の伝播特性を変容させることが明らかになった。今後は、自発的迷走神経活動の役割や慢性的刺激が脳機能に及ぼす影響を解明する。

(10) 神経回路の柔軟性と精密性を制御する細胞分子メカニズム

鳴島 円 (生理学研究所)

発達期の神経回路では、過剰なシナプスが形成されたのち、不必要なシナプスの除去と必要なシナプスの強化と成熟を経て、神経回路が精緻化され、維持される。発

達初期の神経結合の正確な配線は遺伝子発現や自発性神経活動により制御されているが、発達期の個体の経験に伴う神経活動は、神経回路の精緻化や維持の過程で重

要である。感覚系神経回路の視床ニューロンの求心性シナプスは、発達期のシナプス形成、除去、強化、維持までの過程を解析することが可能な希少なモデル系のひとつであり、また発達期の決まった時期にのみ感覚経験依存的な神経回路の再編成が起こるため、厳格な臨界期が存在することが知られている。本発表では、視床求心

性シナプスの精緻化と維持に関わる機構として、視床ニューロンに多く発現する代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1) の機能を明らかにした研究成果について報告する (Narushima et al., 2016, 2019)。また現在取り組んでいる、臨界期終了後の固定化された神経回路に柔軟性を取り戻す研究に関する未発表データを紹介する。

(11) 脳皮質アストロサイトの移動と分布のメカニズム

高野 俊 (慶応義塾大学)

アストロサイトは主要なグリア細胞であり、血液脳関門の調節、シナプス形成の促進等、脳の重要な役割を担っている。特に、アストロサイトによるニューロン間のシナプス制御は「三者間シナプス」と呼ばれ、神経回路の恒常性維持に重要であると近年注目されている。また、アストロサイトは脳全体で偏りなく、互いに適切な距離を保ちながら隈なく分布しており、近接するアストロサイトとの共有領域はわずかであることが知られている。ゆえに、アストロサイトの均一な分布は、神経回路の脳全体に渡る網羅的な制御に重要であると考察されるが、「なぜアストロサイトは満遍なく分布することが可能なのか」という根本的なメカニズムは未だに解明されていない。それどころか、アストロサイトの発生・

分布の機構についても、ほとんど解明されていなかった。

しかし最近、私たちの研究グループは、マウスにおけるアストロサイトの発生様式として、大脳皮質の深部で見られる不軌道性移動 (erratic migration) と、それに続く血管ガイド移動 (blood vessel-guided migration) を報告した (Tabata et al., *Nat Commun.*, 2022)。また、私たちは blood vessel-guided migration の詳細な分子メカニズムや erratic migration から blood vessel-guided migration への変換メカニズムを同定している。今回は、アストロサイトの移動に関する未発表の最新データを共有しながら、現在進行中の研究である「blood vessel-guided migration 後におけるアストロサイトの分布メカニズム」についても議論したい。

(12) 皮質視床ネットワークにおけるシータリズムを介した心拍数調節

吉本愛梨 (東京大学)

バイオフィードバックは、不随意的な生理活動を認識し、それを制御可能にする訓練手法である。心拍については訓練を通じて目標値まで下げることが可能であり、この技術は「心拍フィードバック」と呼ばれる。心拍は心身状態と密接に関連するため、心拍フィードバックは循環器機能や精神状態の改善、心身症の予防に寄与するとされる。しかし、脳内でのメカニズムは未解明であり、神経基盤の理解には動物モデルの利用が必要である。自由行動下のラットを用いて心拍フィードバックの実験系を構築した結果、ラットは 30 分以内に心拍数を低下させる学習を行い、5 日間の訓練で約 50% の心拍数減少

を達成した。この効果は訓練後 10 日間持続し、不安行動の改善も観察された。さらに、前帯状皮質 (ACC) から視床腹内側核 (VMT) への神経投射がこの過程に関与していることを確認した。ACC-VMT 経路のニューロンは訓練中にシータ振動を示し、シータリズム刺激によって徐脈が再現された。この経路は視床下部を介して迷走神経核に至り、副交感神経系の調節に関与していた。この成果を基に、非侵襲的にヒト ACC でシータ振動を誘導し、心拍低下時の脳状態を模倣する研究が進行中である。これにより心拍自己調節能力を向上させ、不安の軽減、メンタルヘルスの改善が期待される。

(13) 認知発達ロボティクスの再挑戦：ロボット痛覚を通じた人工共感

浅田 稔 (大阪国際工科専門職大学・大阪大学)

認知発達ロボティクスは、物理的身体性と社会的相互作用をキーワードに、計算機シミュレーションや実ロボット実験を通じて、人間の認知・情動の発達過程の新たな理解や洞察を得るとともに、それ自体が未来社会での人工物との共生のための設計理論に繋がると想定されていた。しかしながら、生成 AI の急速な進展により、物理的な身体性を伴わなくても、あたかも意識を持ったがごとく振る舞う LLM やそのマルチモダリティにより、身体性の意義が薄れつつある。そこで、新たな挑戦としてロボット痛覚を通じた人工共感実現への道筋を描いてみる。まず、最初に、触覚と痛覚を識別可能なソフト触覚センサーによる予備的実験を紹介する。次に、ロ

ボットが痛みを感じるように痛覚神経回路を埋め込む設計案を示す。はじめに痛覚自己経験型、後に痛覚共有型であり、後者に関しては、ミラーニューロンシステム (MNS) の発達を通じて、ロボットは他者の痛みを感じると期待する。MNS の計算モデルとして、ロボットアームのタスクに適用されたマルチモダリティの深層モダリティ混合計算モデルを紹介し、運動だけではなく感覚もミラーリング可能として、痛覚の共感可能性を示す。構想として、深層学習 NN ではなく、レザバ計算によるモデルを紹介し、恐怖記憶の予備的なシミュレーションを示す。これらの過程を通じて、共感の発達や倫理の課題などについても議論する。

(14) サブプレートの自発活動と U 字型発達

多賀巖太郎 (東京大学)

胎児期や新生児期に典型的に見られる行動が、乳児期初期に一旦消失し、より成熟した形で再び現れる現象は、U 字型発達と呼ばれ、運動や知覚の発達過程で広く認められている。例えば、general movements と呼ばれる自発運動は、胎児期に生成されるが、乳児期に消失するのと入れ替わるようにして、随意的な運動が出現する。この過程にサブプレートの生成と消失が関わっているという仮説が提案されている。しかし、その詳細な神経機構は明らかにされていない。サブプレートの層が厚くなり縮退する時期にどのような神経活動があり、発達とともにどのように変化する

かを調べるため、早産児の脳波 (EEG) と脳血液酸素化動態 (NIRS) の計測と分析を行った。脳波を異なる周波数に分解して解析した結果、サブプレートニューロンの活動を反映すると考えられているデルタブラッシュの生成と消滅、 θ 波の生成と消失、 δ 波の変化が明らかになった。また、睡眠 state に応じた脳機能ネットワークの発達過程等も明らかになった。これらをふまえて、サブプレートの自発活動が皮質の機能的活動や行動発達に及ぼす役割とそのメカニズムを議論する。

(15) 親との触れ合いに対する幼若哺乳類の生理的応答と愛着形成への役割

吉田さちね (東邦大学)

ヒトやサル、ラット、マウスなどを対象とした先行研究から、幼若哺乳類の健康な心身発達には、親など主たる養育個体との密な身体接触が必要だと考えられています。様々な文化圏の子育てにおいて、通常、触れ合いは推奨されており、ヒト親子の非言語コミュニケーション

の大半には、「抱っこ」や「撫でる」といった触れ合いが伴います。実際に、こどもを抱っこしてなだめたり、背中を撫でて落ち着かせる技法は経験則に基づいて、育児や保育の現場でよく取り入れられています。しかし、意外なことに、こうした日常的な触れ合いが親子に及ぼ

す作用はほとんど実験的に検証されていません。そこで今回は、これまで私たちが行ってきた乳幼児とその父母を対象とした、触れ合いのセンシング研究を中心にご紹介します。特に「抱っこ」や「撫でる」ことで生じる体性感覚刺激によって、こどもがおとなしくなる反応に着目しており、神経メカニズム解明に向けてマウスを用いた動物実験も行っています。親との触れ合いで起こるこ

どもの生理変化やその制御に関わる候補脳部位などについてプレリミナリーなデータも交えて発表します。また親との触れ合いによって、こどもがおとなしくなると、親子の物理的な近接性は維持されやすくなります。体性感覚刺激で起こるこうした幼若哺乳類の変化が親に対する愛着形成にどのように寄与するのかについても考察します。

(16) 初期発達にみる情報構造の変化

金沢星慶 (東京大学)

発達現象は自発的に連鎖し続けることで複雑かつ長期的な変化を生み、行動や認知機能に対して即時的かつ直接的な影響だけでなく、時間を経てから顕在化する影響もあるとされる。意図性や随意性が未成熟な初期段階でも、中枢神経系は自発発火を示し、胎児期から新生児期にかけて多様な四肢・全身運動を生成する。この全身の自発運動はランダムに見える一方で、身体特性を反映した感覚フィードバックを伴うため、自己組織化的に感覚運動システムへ特有の秩序や構造をもたらすと考えられる。本講演では、発達の起源や自発運動の多面的な

意義を理解するため、発達初期における感覚運動システムの構造化に着目し、創発的観点からの発達の捉え方や身体性の重要性、情報構造の概念について論じたい。また、新生児や乳児の詳細な感覚運動計測と筋骨格モデル・神経モデルを組み合わせたシミュレーションや解析によって、自発的な運動出力と感覚入力がいかに神経系や環境と相互作用しながら神経回路の成熟や運動制御の基盤を形成するかを示し、感覚運動システムから始まる発展的シナリオを展望したい。

(17) 新生仔マウス体性感覚野における神経活動依存的な回路精緻化

岩里琢治 (遺伝学研究所)

高等動物の脳の神経回路は、生後の一定期間に神経活動依存的に精緻化されることにより成熟する。マウス大脳皮質一次体性感覚野 (バレル皮質) 第4層に、生後1週間に神経活動依存的に形成される「バレル (barrel)」と呼ばれる組織学的構造は、そのための優れたモデルである。特に、バレルを構成する興奮性神経細胞である spiny stellate 細胞 (バレル細胞) の樹状突起が示す (バレル中心に向かった) 強い方向性は、ヒゲとバレルの機能的1対1対応の基盤であり、夜行性動物であるマウスの持つ鋭敏なヒゲ感覚を生み出す。従って、新生仔マウスの脳の中でバレル細胞が樹状突起の方向性 (非対称性) を確立するメカニズムを理解することは重要である。

我々は近年、この問題に注目し、単一細胞標識・操作を可能とする“Supernova法”を開発し (Mizuno et al., *Neuron* 2014; Luo, Mizuno et al., *Sci. Rep.* 2016), それと二光子 *in vivo* タイムラプスイメージングや各種遺伝学技術を組み合わせる、先端的アプローチにより取り組んできた (Mizuno et al., 2014; Nakazawa et al., *Nature Commun.* 2018; Wang et al., *eNeuro* 2023)。本講演では、我々の研究室の最新の研究成果 (Nakagawa and Iwasato, *Cell Rep.* 2023; Nihashi et al., *submitted*) を中心に、これまでの研究で明らかになってきた、バレル細胞の樹状突起精緻化の新しい様相について紹介・議論する。

(18) 発達脳を支える身体性予測情報処理

長井志江 (東京大学)

脳は環境や身体からの情報をどのように処理し、学習することで、内部モデルを獲得するのか。発達過程における多様な認知機能は、どのような脳の基盤に支えられているのか。本講演では、脳の一般原理である予測情報処理を拡張した「身体性予測情報処理理論」を提案し(長井, 2024), 認知発達の原理解明に取り組んできた成果を紹介する。脳は、環境からのボトムアップな感覚信号と、内部モデルからのトップダウンな予測信号を統合し、内部モデルの更新を通じて予測誤差を最小化することで、

認知機能を獲得する。従来の理論では、脳の情報処理にのみ焦点が当てられていたが、身体性予測情報処理は、身体に基づく感覚運動経験やそれを通じた感覚運動機能の精緻化、さらに外受容・内受容・固有感覚を含む、時空間的に連関した多感覚信号の統合を通して、多様な認知機能の動態を説明する。本講演では、上記理論に基づく神経回路モデル実験やロボット実験を紹介し、理論の妥当性と拡張性について議論する。

9. シナプスから見る脳の新地平 (課題番号 406)

2024年11月14日-11月15日

代表・世話人：上阪直史 (東京科学大学)

所内対応者：吉村由美子 (視覚情報処理研究部門)

- (1) Constructing Neural Circuits by Connecting Organoids
Yoshiho Ikeuchi (The University of Tokyo)
- (2) Reluctant synaptic vesicles increased by GPR55 in Purkinje cell axon terminals
Takuma Inoshita (Kyoto University)
- (3) Active zone protein CAST and ELKS define total recycling pool size at cultured hippocampal neurons
Yasunori Mori (Yamanashi University)
- (4) Research and development of novel brain stimulation technologies for controlling neurological and psychiatric disorders
Yuichi Takeuchi (Kindai University)
- (5) Isotonic and minimally invasive optical clearing media for live cell imaging *ex vivo* and *in vivo*
Takeshi Imai (Kyushu University)
- (6) Development of optical manipulation for synaptic function
Susumu Jitsuki (Mie University)
- (7) Why We Need Six Methyltransferases for a Single Histone Modification in Post-Mitotic Neurons
Takao Tsukahara (Meikai University, University of Michigan)
- (8) The effects of astrocyte activation on the regulation of experience-dependent plasticity in the retina-dorsal lateral geniculate nucleus after the critical period
Congyun Jin (NIPS)
- (9) Regulation of acetylcholine functions through non-synaptic adhesion structures
Ayako Ishikawa (Keio University)
- (10) Tracing neuronal dynamics underlying higher-order behavior
Kenichiro Nagahama (Johns Hopkins University)
- (11) Unique Activity of Adult-Born Granule Cells Promotes Fear Memory Extinction
Yuki Sugaya (The University of Tokyo)
- (12) Visceral cortical neurons encode and induce disgust reactions in mice
Daisuke H. Tanaka (Institute of Science Tokyo)
- (13) Neural circuit remodeling supports pregnancy-associated excessive food intake in female mice
Kengo Inada (RIKEN)
- (14) Cyclic AMP underlies graded potassium channel expression along the tonotopic axis in the avian auditory brainstem
Hesheng Chen (Nagoya University)
- (15) Probing stimulus encoding in the olfactory bulb using synthetic olfactory stimuli
Izumi Fukunaga (OIST)

【参加者名】

長濱健一郎 (Johns Hopkins University School of Medicine), 福永泉美 (OIST Graduate University), 池内与志穂 (東京大学), 竹内雄一 (近畿大学), 山本亘彦 (Shenzhen Bay Laboratory), 藤瀬賢志郎 (Yale University), 小林大礎 (秋田大学), 越智翔平 (東北大学), 山田 玲 (北里大学), 入江智彦 (北里大学), 高橋泰伽 (東京理科大学), 上阪直史 (東京科学大学), 田中大介 (東京科学大学), 中山寿子 (東京女子医科大学), 丸山拓真 (東京女子医科大学), 岡部繁男 (東京大学), 菅谷佑樹 (東京大学), 吉田盛史 (東京大学), 木村梨絵 (東京大学), 松山恭子 (東京大学), 田邊大輝 (東京大学), 藤野修平 (東京大学), 狩野方伸 (帝京大学), 渡邊貴樹 (帝京大学), 佐郡和人 (帝京大学), 奥野優人 (帝京大学), 柚崎通介 (慶應義塾大学), 石川理子 (慶應義塾大学), 荒井 格 (慶應義塾大学), 大石光洋 (慶應義塾大学), 平山昭代 (慶應義塾大学), Dilina Tuerde (慶應義塾大学), 塚原飛央 (明海大学), 森 靖典 (山梨大学), 稲田健吾 (理化学研究所), 金谷哲平 (理化学研究所), 實木亨 (三重大学), 山下貴之 (藤田医科大学), 久場博司

(名古屋大学), 深谷亮太 (名古屋大学), 陳 鶴昇 (名古屋大学), 緑川光春 (京都大学), 川口真也 (京都大学), 井下拓真 (京都大学), 古川 慧 (京都大学), 石原慶一 (京都薬科大学), 坂場武史 (同志社大学), 田淵詠梨 (同志社大学), 山下愛美 (大阪医科薬科大学), 越智拓海 (岡山大学), 兼光 匠 (岡山大学), 今井 猛 (九州大学), 稲垣成矩 (九州大学), 藤本聡志 (九州大学), 森安大地 (九州大学), 馬場俊和 (九州大学), 武島光里 (九州大学), 石河幸樹 (九州大学), 富岡良平 (熊本大学), 田川義晃 (鹿児島大学), 玉川(中川)直 (鹿児島大学), 前田晴人 (福岡大学), 山本雅裕 (株式会社東芝), 佐々木 亮 (生理学研究所), 吉村由美子 (生理学研究所), 村越秀治 (生理学研究所), 鳴島円 (生理学研究所), 米田泰輔 (生理学研究所), 小野寺孝興 (生理学研究所), 金 叢芸 (生理学研究所), 山肩葉子 (生理学研究所), 岡 勇輝 (生理学研究所), 西嶋 櫻 (生理学研究所), 重村亮博 (生理学研究所), 高木正浩 (生理学研究所)

【概要】

シナプス研究会は、シナプスおよび神経回路に取り組む研究者が一堂に会する分野横断的な場として長い歴史を持つ。シナプスにおける情報伝達機構やその発達・修飾メカニズムに関する最新の知見を共有する重要な機会として毎年開催されている。シナプスやシナプスにより生み出される神経回路の解明は、脳機能の基本原則の理解と、様々な神経疾患の謎を解き明かす鍵となっている。近年、技術革新により脳機能発現のメカニズムを回路・細胞レベルで解明しようとする研究が活発化しており、分子・シナプスレベルまで掘り下げた詳細な解析も増えてきている。この潮流を踏まえ、2024年度の研究会は11月14日(木)から15日(金)にかけて生理学研究所で開催され、脳神経系における分子・シナプス・細胞・回路・生体システムといった多階層での生命現象を扱う演題を広く募集した。本会では、この刺激的な分野をリードする国内外のトップ研究者と、次世代を担う若

手研究者や学生たちが一堂に会し、最新のデータと知見の共有を目指した。2日間で招待講演4題、一般口演6題、ショートトーク5題の口頭発表が行われた。発表内容は多岐にわたり、感覚情報処理や行動変容に伴う回路変化の解析、*in vitro* 実験による細胞・分子レベルの解析、さらには新規蛍光プローブや分子操作法の開発など、興味深い研究成果が次々と報告された。従来のシナプス生理学研究に加え、回路・システムレベルの研究と分子レベルの研究が融合した、充実した研究発表会となった。参加者は現地33名、オンラインでは常時30-50名程度が接続しており、発表後には現地・オンライン双方から多くの質問が寄せられ、活発な議論が展開された。このような分野横断的な議論を通じて、新たな研究の方向性や共同研究の機会が生まれ、本研究会が脳科学研究の未来を切り拓く重要な場として、今後も発展していくことが期待される。

(1) Constructing Neural Circuits by Connecting Organoids

Yoshiho Ikeuchi

(Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, Institute for AI and Beyond, The University of Tokyo)

Neural organoids are artificially grown miniature organ-like tissues resembling the brain, recapitulating aspects of human brain development. They have greatly contributed to our understanding of brain development and disease and hold huge promise to study neural network dynamics and circuitry.

One fundamental structural element of neural circuits are inter-regional axonal projections between distinct brain regions. To study inter-regional interactions and understand the significance of such projections, we investigated an in vitro model, where organoids are connected with a bundle of reciprocally extended axons. Specifically, cortical organoids were connected using a polydimethylsiloxane (PDMS) chip, which physically restricts and guides axonal outgrowth to connect two organoids. The connected organoids produced more complex activities than single or fused organoids, indicating that inter-organoid axonal connections enhance and support the complex network activity. Furthermore, optogenetic stimulation of the inter-organoid axon bundles could entrain activity of the organoids and induce short-term plasticity of the macroscopic circuit.

Neural circuits are the fundamental basis underlying brain

functions. The complex three-dimensional structure of organoids provides an intrinsically complex neural network, however, it lacks the hierarchical macroscopic circuit structures. We have previously demonstrated that compared to single organoids, connected organoids produce more complex activity and demonstrated short-term plasticity following optogenetic stimulation. In this research, we cultured connected organoids on high-density multielectrode arrays. With time, axons grew from the organoids and connected with each other to form a neural circuit with synchronized activity. We repetitively stimulated and recorded the connected organoids using two distinct spatiotemporal patterns to monitor the changes in response to the two stimulations over an extended period of time. To investigate output signal segregation, multiple machine learning algorithms were tested. We found that the connected organoids showed different response to stimulation compared to the non-connected organoids. Network analyses before, during and after stimulation showed network alterations following long-term stimulation of the organoids. This result highlights the importance of circuitry in functionality of organoids and demonstrated the potential of connected organoids in future applications.

(2) Reluctant synaptic vesicles increased by GPR55 in Purkinje cell axon terminals

Takuma Inoshita, Shin-ya Kawaguchi (Department of Biophysics, Graduate School of Science, Kyoto University)

Modulation of synaptic transmission by cannabinoids has been extensively studied. Cannabinoid receptor type 1 (CB1R) suppresses transmitter release by reducing Ca^{2+} influx into a presynaptic bouton. Here, we examined if another type of cannabinoid receptor GPR55 also affects presynaptic function. Taking advantage of direct patch-clamp recordings from axon terminals of cerebellar Purkinje cells (PCs), we demonstrate that GPR55 suppresses transmitter release without affecting presynaptic Ca^{2+} influx, in contrast to the mechanism of synaptic suppression by CB1R. Activation of GPR55

decreased the size of readily releasable pool (RRP) of vesicles measured by the membrane capacitance increase upon long depolarizing pulses (0 mV for 50 ms). In line with the results of presynaptic patch-clamp recordings, fluorescence imaging of vesicular exocytosis with synapto-pHluorin showed GPR55-mediated reduction of presynaptic exocytosis upon action potential (AP) trains. To evaluate the amount of total releasable vesicles, we inhibited re-acidification of once-exocytosed vesicles by a vesicular ATPase inhibitor, bafilomycin. Cumulative increase of pHluorin signal upon thousands of APs

for minutes clearly attenuated when GPR55 was activated, without affecting the total vesicles present at the PC boutons. In contrast, when exocytosis was triggered by an aberrant increase in cytoplasmic Ca^{2+} caused by ionomycin, GPR55 activation did not affect the amount of total releasable vesicles. These results altogether suggest that GPR55 makes a large

population of Ca^{2+} -responsive synaptic vesicles insensitive to the Ca^{2+} influx through voltage-gated Ca^{2+} channels, leading to apparent reduction of RRP. In this talk, we are going to highlight the GPR55-mediated unique mechanism to suppress presynaptic transmitter release.

(3) Active zone protein CAST and ELKS define total recycling pool size at cultured hippocampal neurons

Yasunori Mori, Fumihiro Kaku and Toshihisa Ohtsuka (Yamanashi University)

The presynaptic active zone (AZ) is a highly specialized region where synaptic vesicles (SVs) containing neurotransmitters dock and prepare for calcium-dependent fusion with the plasma membrane. The AZ is composed of several specific proteins, and these proteins are considered to regulate the position of SVs, localization and activity of voltage-gated calcium channels and SNARE proteins. Based on these findings, one of the roles of the AZ has been considered important for the size of the readily releasable pool (RRP), which is functionally defined as a small subset of the SVs in a presynaptic bouton that is more readily released than other SVs. Each AZ protein regulates the neurotransmitter-release process through a variety of different regulatory processes, but many of the molecular mechanisms have not been elucidated. CAST and its homologous protein, ELKS, are known as one of the AZ component proteins and have been reported to be involved in various neurotransmitter release processes, but their detailed mechanisms have not been clarified. In this study, to elucidate the detailed role of CAST/ELKS, several optical imaging analyses were performed on cultured hippocampal neurons from CAST and ELKS conditional double-

knockout (cDKO) mice. Firstly, we measured calcium concentration at the presynaptic bouton with GCaMP8 and found no difference in action potential-dependent increases in calcium concentration of CAST/ELKS cDKO neurons. We next analyzed iGluSnFR3, a glutamate sensor protein to elucidate the details of the release process and found that no significant reduction of the exocytosis process or release probability in CAST/ELKS cDKO neurons, but on the other hand, the amount of glutamate released during action potential stimulation after several times was significantly reduced in CAST/ELKS cDKO neurons. We further monitored the synaptic vesicle recycling process by repetitive stimulation with pHluorin, a pH-sensitive fluorescent protein. As a result, the release process was reduced in CAST/ELKS-conditional knockout nerves, and this was mainly due to a decrease in the total recycling pool size. These findings indicate that both CAST and ELKS are necessary for maintaining the total recycling pool size and highlight active zone proteins are not only involved in a small subset of the SV release process but also determine the release competency of whole SVs at the presynaptic bouton.

(4) Research and development of novel brain stimulation technologies for controlling neurological and psychiatric disorders

Yuichi Takeuchi (Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Kindai University)

A large number of people in the world suffer from brain disorders and significant population of them are resistant to drugs. To control symptoms of the populations, we have developed a novel therapeutic strategy by time-targeted

intervention with pathological brain activities. Large-scale monitoring of brain activities in freely-moving rodents and real-time signal processing technologies enabled us to target pathological brain oscillations in a phase-specific manner. This

time-targeted deep brain stimulation has successfully alleviated epileptic seizures, depression-like behaviors, and exaugerated fear responses in rodents. However, it is not practical to directly apply this technology for clinical practice because of its invasiveness. Therefore, we have developed a novel non-invasive brain stimulation technology for transcranial focused

electrical stimulation with multiple stimulus electrode pairs, which have been already implemented as a medical devise and went to a first-in-human study with intractable epilepsy patients. We are also developing a novel deep brain stimulation technology with transcranial ultrasound irradiation in rodents toward further time and spatial resolution of brain stimulation.

(5) Isotonic and minimally invasive optical clearing media for live cell imaging *ex vivo* and *in vivo*

Shigenori Inagaki, Nao Nakagawa-Tamagawa, Nathan Huynh, Yuki Kambe, Rei Yagasaki, Satoshi Manita, Satoshi Fujimoto, Takahiro Noda, Misato Mori, Aki Teranishi, Hikari Takeshima, Yuki Naitou, Tatsushi Yokoyama, Masayuki Sakamoto, Katsuhiko Hayashi, Kazuo Kitamura, Yoshiaki Tagawa, Satoru Okuda, Tatsuo K. Sato, Takeshi Imai (Kyushu University)

Tissue clearing has been widely used for fluorescence imaging of fixed tissues, but not for live tissues due to its toxicity. Here we develop minimally invasive optical clearing media for fluorescence imaging of live mammalian tissues. Light scattering is minimized by adding spherical polymers with low osmolarity to the extracellular medium. A clearing medium containing bovine serum albumin (SeeDB-Live) is minimally invasive to live cells, allowing for structural and functional imaging of live tissues, such as spheroids, organoids, acute brain

slices, and the mouse brain *in vivo*. SeeDB-Live minimally affects the electrophysiological properties and sensory responses of neurons. We demonstrate its utility for widefield imaging of subcellular voltage dynamics, such as backpropagating action potentials, in acute brain slices. We also utilize SeeDB-Live for widefield voltage imaging of dozens of dendrites *in vivo*, demonstrating population dynamics. Thus, SeeDB-Live expands the scale and modalities of fluorescence imaging of live mammalian tissues.

(6) Development of optical manipulation for synaptic function

Susumu Jitsuki, Hisashi Shidara, Kiwamu Takemoto (Mie University Graduate school of Medicine, Department of Biochemistry)

Current technology struggles to manipulate spatiotemporal behavior of molecules with precision, limiting our understanding of their causative role. Chromophore-assisted light inactivation (CALI) offers a promising solution for targeted, rapid protein inactivation using light. CALI uses photosensitizers that generate reactive oxygen species (ROS) upon exposure to light, leading to specific protein inactivation via oxidation. The specificity of CALI is enhanced by the short diffusion range of ROS, allowing precise inactivation of proteins within nanometer distances. The efficiency of CALI is therefore critically dependent on the proximity of the photosensitizer to the target. Techniques to

achieve this include chemically labeling antibodies with photosensitizers for surface proteins or fusing genetically encoded photosensitizing protein with the target molecule.

So far, antibody-based CALI was applied to AMPA-type glutamate receptors (AMPA), key mediators in learning and memory processes. In our study, we selectively inactivated GluA1-homomeric AMPARs, revealing their specific role in the acquisition of contextual fear memory. Recent advances have extended CALI applications to GluA2/3-containing AMPARs, highlighting their distinct contributions to memory function. Furthermore, we have recently developed HyperNova, a

genetically encoded photosensitizing protein with improved maturation at physiological temperatures, has greatly improved CALI efficiency. HyperNova enables precise inactivation of variety of molecules such as a mitotic kinase and transcription factors that were highly challenging with conventional photosensitizing protein SuperNova. This advancement expands

the utility of CALI for probing complex cellular signaling pathways and deepens our understanding of molecular mechanisms within living cells. With its unique ability to selectively inactivate specific molecules, CALI offers powerful new opportunities for breakthroughs in synaptic biology.

(7) Why We Need Six Methyltransferases for a Single Histone Modification in Post-Mitotic Neurons

Takao Tsukahara^{1,2}, Kenjiro Bandow¹, Shigeki Iwase², Michael A Sutton²

(¹ Division of Biochemistry, Meikai University School of Dentistry, Saitama, Japan,

² Michigan Neuroscience Institute, University of Michigan, Ann Arbor, USA)

Histone H3 lysine 4 methylation (H3K4me) is an evolutionarily conserved epigenetic mark associated with transcriptional activation. Mammals possess six distinct H3K4me writer enzymes (KMT2s), which appear to have evolved from a single ancestral gene. Despite the strong homology among these enzymes suggesting potential functional redundancy, heterozygous mutations in any of the six KMT2s result in distinct monogenic neurodevelopmental disorders, highlighting their unique, non-redundant roles in neurodevelopment.

The specific roles of KMT2s in the brain remain elusive, partly due to their clear non-catalytic functions and potential overlap in H3K4me regulation. Indeed, recent literature reports that homozygous deletion of any KMT2 leads to embryonic lethality, while catalytic-dead mutant animals are viable and fertile. This raises the question of why neurons express all KMT2s and what specific role H3K4me plays in this context.

Here, we identify an instructive role for H3K4me in synaptic function and reveal a division of labor among KMT2 enzymes in regulating homeostatic synaptic scaling. Through RNAi screening, conditional genetics, small-molecule inhibitors, and transcriptional profiling, we show that individual KMT2 enzymes play unique, non-redundant roles in controlling distinct facets of homeostatic scaling.

Finally, we demonstrate that the KMT2 family's role in homeostatic scaling could point to an opposing demethylase enzyme that removes H3K4me, in which double mutations attenuate the phenotype observed with single mutations. Collectively, our findings suggest that the expansion of the KMT2 family in mammals is essential for linking precise gene expression changes to adaptive synaptic function, underscoring the complexity and evolutionary importance of H3K4me regulation in neurodevelopment and proper brain function.

(8) The effects of astrocyte activation on the regulation of experience-dependent plasticity in the retina-dorsal lateral geniculate nucleus after the critical period

Congyun Jin, Junichi Nabekura, Madoka Narushima

(Division of Homeostatic Development, National Institute for Physiological Sciences)

Neural circuits can be remodeled in response to changes in neural activities resulting from the animal's living environment in a certain time window, so-called the critical period (CP). Re-opening the CP in adulthood make it possible to repair brain

injury, and treat sensory disorder as well as neurodevelopmental disorder. In the mouse visual system, the retinogeniculate (RG) synapses in the dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN) are remodeled by one week of disturbance of visual experience

during the CP starting from postnatal day 20 (P20). Astrocytes regulate synapse maturation to instruct critical period timing. And we recently reported that activation of astrocytes during the chronic phase of hyperalgesia after nerve injury increases the plasticity of neural circuits in the somatosensory cortex and normalizes tactile sensation (Takeda et al., 2022). Therefore, we aimed to investigate the role of astrocytes in the regulation of experience-dependent synaptic plasticity after the CP in mice RG synapses. We found that after the closing of the critical period of

visual experience-dependent remodeling of retinogeniculate synapses, activation of dLGN astrocytes in combination with dark rearing could revive retinal input plasticity. The revived synaptic plasticity is bidirectional because light exposure together with dLGN astrocyte activation after 1 week of dark experience could restore appropriate synaptic connectivity. These results indicate that activating astrocytes in the dLGN can restore visual experience-dependent plasticity of RG synapses after the termination of CP.

(9) Regulation of acetylcholine functions through non-synaptic adhesion structures

石川理子¹, 今野幸太郎³, 石田 綾², 渡辺雅彦³, 柚崎通介¹
(¹慶應義塾大学, ²理研脳神経科学研究センター, ³北海道大学)

Acetylcholine (ACh) functions as a neuromodulator in the brain, where it diffuses to influence various target neurons through a process known as volume transmission, without forming synapses. However, the molecular mechanisms underlying volume transmission remain poorly understood. In the present study, we focused on the pathway by which a subset of cholinergic neurons in the parabrachial nucleus (PBN) project to the central amygdala (CeA) to elucidate the responsible molecular mechanisms.

Immunohistochemical analysis revealed the expression of the secreted synaptic organizer, cerebellin 1 (Cbln1), in the PBN, while in the CeA, neurons expressing protein kinase C δ (PKC δ) expressed GluD1, a receptor for Cbln1. Cbln1 and GluD1 were colocalized between PBN cholinergic neuron axons and PKC δ -positive CeA neuron cell bodies, with no classical presynaptic or postsynaptic markers except for vesicular acetylcholine transporter (VAcHT).

We conducted ACh imaging using a two-photon microscope to detect ACh release from PBN axon terminals. A genetically encoded ACh sensor was expressed in PBN cholinergic neurons

using an adeno-associated virus vector. ACh imaging from acute slices containing the CeA showed that burst stimulation of PBN axons led to a prolonged elevation of ACh signals at PBN cholinergic terminals within the CeA.

To elucidate the effect of ACh on neurotransmission, channelrhodopsin (ChR2) was expressed in PBN cholinergic neurons using an AAV. Whole-cell patch-clamp recordings from CeA neurons in acute slices revealed that stimulation of PBN cholinergic neurons evoked excitatory postsynaptic currents (EPSCs) through AMPA receptors. Repetitive PBN stimulation increased asynchronous EPSCs and reduced EPSCs evoked by stimulation of the basolateral amygdala, both of which were inhibited by nicotinic and muscarinic AChRs, respectively. Interestingly, in GluD1 and Cbln1 knockout mice, VAcHT staining and ACh signals in the CeA significantly decreased, and the ACh-dependent EPSC changes induced by repetitive PBN stimulation were abolished. These findings indicate that the Cbln1-GluD1 complex regulates the maturation of cholinergic inputs between PBN axons and the CeA.

(10) Tracing neuronal dynamics underlying higher-order behavior

Kenichiro Nagahama (Johns Hopkins University School of Medicine)

A central question in cellular and systems neuroscience is how the brain initiates a variety of physiological and behavioral outcomes. Since neuronal activity and synaptic plasticity, which are considered as essential components for neuronal codes driving cognitive and emotional functions, dynamically change, tracking the dynamics of responsible neuronal circuits interconnected through synaptic transmission during proper timeline is crucial to understand causal relationship between fundamental neural basis and higher-order behavior. However, current genetic and molecular systems have limitation in spatiotemporal resolution to visualize active neuronal circuits and synaptic dynamics in vivo on live animals. To address this challenge and capture responsible neuronal circuits governed by neuronal dynamics, we have developed two innovative tools; ST-Cal-Light, a soma-targeted calcium (Ca^{2+})-and light-gated switch system, to visualize responsible neuronal ensembles and circuits, and SynapShot, real-time monitoring tool for observing structural dynamics of individual synapses in freely behaving

mice. ST-Cal-Light utilizes the transmembrane domain of the kainite receptor 2, ensuring localization in the cell soma to enhance sensitivity to action potential-induced Ca^{2+} influx in vitro and higher efficiency in visualizing active neurons relevant to innate and learned behaviors in vivo, such as lever-press tasks and social interaction. Furthermore, the development of a conditional ST-Cal-Light knock-in mouse line allows us to target specific active cell types in Cre-dependent manner and enables visualization of active neuronal circuits relevant to social defeat-related fear memory via viral delivery-based methods. SynapShot leverages dimerization-dependent fluorescent proteins incorporated into the conventional molecular tool mGRASP, facilitating reversible visualization of fluorescent signals in individual synapses during a cognitive task under a two-photon microscope. Together, the ST-Cal-Light and SynapShot systems provide a high spatiotemporal precision link between neuronal plasticity and behavior, enabling functional circuit dissection at the cellular and individual synaptic scales.

(11) Unique Activity of Adult-Born Granule Cells Promotes Fear Memory Extinction

Yuki Sugaya^{1,2}, Alvaro Carrier-Ruiz^{1,2,4}, Oveis Hosseinzadeh Sahafi¹, Kyoko Matsuyama¹,
Takaki Watanabe^{1,2,3}, and Masanobu Kano^{1,2,3}

¹ Department of Neurophysiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo,

² International Research Center for Neurointelligence (WPI-IRCIN),

The University of Tokyo Institutes for Advanced Study, The University of Tokyo,

³ Advances Comprehensive Research Organization (ACRO), Teikyo University,

⁴ Current affiliation: Department of Neuroscience, Karolinska Institutet)

The dentate gyrus (DG) of the hippocampus has been reported to play a crucial role in the extinction learning of associative memories, though its detailed mechanisms remain unclear. A characteristic feature of the mammalian DG is adult neurogenesis. In this study, we report that the activity of adult-born granule cells (abGCs) in the DG promotes the extinction learning of fear-conditioned memories. We performed auditory fear conditioning in transgenic mice expressing a diphtheria

toxin receptor specifically in abGCs. After acquisition of the fear memory, diphtheria toxin was administered to selectively ablate abGCs. When these mice were repeatedly presented with the conditioned stimulus over a 5-day extinction task, we observed significantly impaired extinction of the fear memory compared to controls. Similarly, inhibition of abGC activity during the extinction task using the DREADD system led to impaired extinction learning compared to controls. Calcium

imaging of abGCs in freely moving mice during extinction revealed coordinated abGC activity related to the conditioned stimulus. Furthermore, this activity promoted the expression of

an immediate early gene in CA3 neurons. These findings indicate that the unique activity of abGCs promotes the extinction of fear memories.

(12) Visceral cortical neurons encode and induce disgust reactions in mice

Daisuke H. Tanaka^{1,2}, Takehiro Mochizuki², Shizuki Inaba^{1,2}, Yuki Sugaya⁶,
Shigenori Nonaka^{3,4,5}, Masanobu Kano^{6,7}, Tsutomu Tanabe², Naofumi Uesaka¹

¹ Department of Cognitive Neurobiology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Institute of Science Tokyo,

² Department of Pharmacology and Neurobiology, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Tokyo Medical and Dental University (TMDU),

³ Basic Biology Program, Graduate University for Advanced Studies, SOKENDAI,

⁴ Laboratory for Spatiotemporal Regulations, National Institute for Basic Biology

⁵ Spatiotemporal Regulations Group, Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS),
National Institutes of Natural Sciences,

⁶ Department of Neurophysiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo,

⁷ Advanced Comprehensive Research Organization (ACRO), Teikyo University)

Disgust represents a fundamental negative emotion elicited by ingesting unpalatable food and exposure to excrement, among other stimuli, and it appears to have been evolutionarily conserved as a mechanism to avoid potentially toxic or pathogenic substances. In mice, disgust elicited by intraoral stimuli is believed to be expressed as disgust reactions in taste reactivity, characterized by orofacial and somatic movements elicited in response to taste stimuli, such as bitter substances. Although it has been shown that pharmacological inhibition of the posterior ventral pallidum induces disgust reactions, the neuronal excitation responsible for inducing such reactions remains elusive. Here, we show that the activity of visceral cortical excitatory neurons induces disgust reactions. Using

whole-brain activity mapping and in vivo calcium imaging during free behavior, we identified the neuronal activity in the visceral cortex, proximal to the proposed hedonic hotspot, is associated with the occurrence of disgust reactions. While optogenetic activation of visceral cortical neurons alone failed to induce disgust reactions, combined with intraoral water infusion, it induced significant disgust reactions. Our findings suggest that visceral cortical neuronal activity is associated with and sufficient to induce disgust reactions against intraoral water. The present study proposes a causal link between the activity of visceral cortical neurons and the experience of disgust.

(13) Neural circuit remodeling supports pregnancy-associated excessive food intake in female mice

Kengo Inada (Center for Biosystems Dynamics Research, RIKEN)

The mammalian brain regulates food intake. During pregnancy, females transiently increase their food intake to maintain a healthy pregnancy and to prepare for the increased energy demands related to parturition and breastfeeding. Adaptive plasticity in the neural circuits regulating food intake

is expected to support such a transient increase in food intake. However, our understanding of neurobiological mechanisms underlying pregnancy-associated excessive food intake is still limited.

This study focused on oxytocin neurons in the paraventricular

hypothalamic nucleus (PVH), given their anorexigenic effects in mice. We envisioned that, during pregnancy, oxytocin secretion from the PVH transiently decreases, which allows female mice to increase food intake. To examine this hypothesis, we first tested whether oxytocin neurons are involved in regulating food intake during pregnancy by conditionally knocking out the oxytocin gene from the PVH. We found that those females showed an increased food intake during pregnancy compared to the control pregnant females, suggesting that oxytocin is involved in this process. The reduction of oxytocin secretion during pregnancy may reflect a rearrangement of neural connectivity. To address this hypothesis, we performed rabies virus-based transsynaptic retrograde tracing from the PVH oxytocin neurons. The medial preoptic area (MPOA) exhibited reduced viral labeling specifically in the late phase of pregnancy compared to non-pregnant females, implying weakened

connections from the MPOA to PVH oxytocin neurons. Visualizing presynaptic puncta of excitatory neurons in the MPOA revealed a reduction in synaptic contacts in the PVH during the late phase of pregnancy. Electrophysiological recordings further confirmed a weakened excitatory input from the MPOA to PVH oxytocin neurons in pregnant females. These results suggest a reduction in excitatory inputs from the MPOA to PVH oxytocin neurons during the late phase of pregnancy, reducing the activity of anorexigenic oxytocin neurons. Finally, we chemogenetically activated excitatory neurons in the MPOA during pregnancy to compensate for the reduced oxytocin secretion from the PVH. We found that the activation of these neurons suppressed the increase in food intake. Taken together, these results suggest that the reduction of excitatory input from the MPOA leads to a decrease in oxytocin secretion from the PVH, contributing to excessive food intake in pregnant females.

(14) Cyclic AMP underlies graded potassium channel expression along the tonotopic axis in the avian auditory brainstem

陳 鶴昇, 安達良太, 江川 遼, 深谷亮太, 久場博司 (名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学)

Auditory information is relayed by a series of neurons that is anatomically segregated according to a characteristic frequency (CF), a frequency of the sound to which the neurons respond most efficiently. Neuronal functions and structures in each brainstem nucleus can vary according to CFs (tonotopic differentiation), considered as cellular mechanisms that allow processing of the sounds with a wide range of frequencies. Avian nucleus magnocellularis (NM), which encodes arrival timings of the sound by receiving excitatory inputs from the unilateral auditory nerve, shows tonotopic variation in expression of Kv1.1 low-voltage activated potassium channels. The Kv1.1 expression is prominent in the high- CF region, giving a membrane property suitable for repetitive firing in response to high-frequency sound inputs. Previous studies suggest that this differentiation is shaped by hearing around hatching and attributed to a difference in downstream signaling of intracellular calcium. Nevertheless, what mechanistic difference is responsible for this differentiation remains unclear. We here addressed this issue by using

electrophysiological recordings combined with pharmacological and genetic perturbations. Pharmacological screening targeted to calcium-dependent pathways in cultured slices revealed that 1 day application of forskolin, an adenylate cyclase activator, increased Kv1.1 current predominantly in the high CF region. This suggested involvement of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (cAMP) in this increase. In addition, when we utilized in-ovo electroporation on NM progenitors and introduced an overexpressed PDE4D3-catalytic domain to promote cAMP degradation, we found that the tonotopic difference of Kv1.1 current amplitude was decreased in posthatch NM neurons in acute brainstem slices. Furthermore, overexpressed PDE4D3-catalytic domain in late embryonic also reduces the Kv1.1 current in high- CF NM neurons. These findings suggest that the tonotopic differentiation of Kv1.1 channel expression is shaped by cAMP-mediated pathways, showing a role of cAMP in activity-dependent tuning of signal processing underlying sensory perception.

(15) Probing stimulus encoding in the olfactory bulb using synthetic olfactory stimuli

Izumi Fukunaga (OIST Graduate University)

The olfactory system is a well-known model for studying the temporal encoding of sensory stimuli due to its rhythmic stimulus delivery through respiration. The sniff rhythm is considered critical to structuring the output of computation in the primary olfactory area, the olfactory bulb. Extracellular recordings from awake, head-fixed mice confirmed that both the rate and sniff-locked spike timing are informative about odour identity. We tested the behavioural importance of these temporal features

using simple closed-loop optogenetics embedded in custom behavioural paradigms. We found that mice perceive differences in evoked spike counts and discriminate between synchronous vs. asynchronous activations of the output neurons. Surprisingly, they failed to distinguish the timing of evoked activity relative to the sniff cycle. These results challenge the utility of internally generated rhythms as reference signals in the neural encoding of the environment.

10. 細胞内カルシウムおよび細胞内・外シグナル分子の動態解析と計測技術の 先端的研究 (課題番号 413)

2024年9月12日-9月13日

代表・世話人：金丸和典 (日本大学医学部)

所内対応者：根本知己 (自然科学研究機構 生理学研究所 バイオフォトンクス研究部門)

- (1) 吸入麻酔薬による1型リアノジン受容体の活性化機構と麻酔作用への関与

金谷啓之¹, 桑島 謙¹, 大出晃士^{1,2}, 上田泰己^{1,2}

(1) 東京大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学教室,

(2) 理化学研究所 生命機能科学研究センター 合成生物学研究チーム)

- (2) マトリセラータンパク質 SMOC1 の内耳機能における役割の解析

小野和也¹, 太田 岳¹, 勝野達也², 高畑佳史³, 西村理行³, 日比野 浩¹

(1) 大阪大学大学院医学系研究科 薬理学講座統合薬理学,

(2) 京都大学医学研究科 総合解剖センター, (3) 大阪大学大学院歯学研究科 生化学講座)

- (3) 脳の生理・病理の解明に向けた Ca²⁺ 依存的シグナル伝達の多重イメージング法の開発

Hajime Fujii¹, Keisuke Ota¹, Yayoi Kondo¹, George Cai², Richard Song³, Haobo Song¹, Hayato Kondo¹,Masatoshi Inoue⁴, Shin-ichiro Horigane⁵, Sayaka Takemoto-Kimura^{5,6}, Haruhiko Bito¹

(1) Dept of Neurochemistry, Grad Sch of Med, The Univ of Tokyo, (2) Dept of Physics, Harvard University,

(3) Dept of Neuroscience, Vanderbilt University, (4) Dept Radiology, Wash U St. Louis,

(5) Res. Inst. of Envrn. Med. (RIEM), Nagoya Univ. ,

(6) Dept. of Molecular/Cellular Neurosci., Nagoya University Graduate School of Medicine)

- (4) 生物発光の多色展開と細胞イメージングへの応用

服部 満¹, 蛭田勇樹², 和沢鉄一¹, 永井健治¹

(1) 阪大 産業科学研究所, (2) 慶應大 理工学部)

- (5) グルタミン酸作動性シナプスの受容体分布を制御する SAPAP ナノ構造

横山愛子, 坂本寛和, 廣瀬謙造

(東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学)

- (6) カテコラミン誘発性多型性心室頻拍に対する RyR2 特異的阻害剤およびダントロレンの作用の比較

呉林なごみ (順天堂大学 医学部 薬理学講座)

- (7) マウス肝細胞における in vivo Ca²⁺ シグナルの時空間動態とその制御メカニズム

谷田部一輝¹, 平岡優一², 飯野正光¹, 三木敏生¹, 金丸和典¹

(1) 日本大学医学部 生理学分野, (2) 東京大学大学院 医学系研究科 動物資源学部門)

- (8) 細胞内シグナル可視化のための蛍光プローブ開発と生体への応用

坂本雅行 (京都大学大学院 生命科学研究所)

- (9) 骨格筋における Ca²⁺ 誘発性 Ca²⁺ 遊離 (CICR) : 生理的および病態時の意義

村山 尚 (順天堂大学 医学部 薬理学講座)

- (10) 超解像イメージングのための赤色光スイッチング蛍光タンパク質の開発

尾崎-野間 涼平^{1,2}, 和沢鉄一¹, 杉浦一徳¹, 設楽久志³, 竹本 研³, 永井健治^{1,2}

(1) 大阪大学産業科学研究所, (2) 大阪大学大学院生命機能研究科,

(3) 三重大学大学院医学系研究科)

(11) Development of Autonomous Bioluminescence Imaging

Subhan Hadi Kusuma (Osaka University, SANKEN, Nagai Laboratory)

(12) ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の活動電位自律性についての統合的解析

佐藤隆至¹, 坂本多穂¹, 芦原貴司², 渡邊泰秀¹, 清水聡史¹,
児玉昌美¹, 行方衣由紀³, 田中 光³, 西村明幸⁴, 石原博美⁴,
西田基宏^{4,5}, 諫田泰成⁶, 黒川洵子¹(1) 静岡県立大学薬学部生体情報分子解析学分野, ²滋賀医科大学医学部医療情報部,
³東邦大学薬学部薬物学教室, ⁴生理学研究所心循環シグナル研究部門,
⁵九州大学大学院薬学研究院, ⁶国立医薬品食品衛生研究所薬理部)

(13) 定量位相イメージングによる生細胞内光学特性の計測

坂本 丞^{1,2}, 米田 成³, 渡部匡己^{4,5}(1) 自然科学研究機構生命創成探究センターバイオフィotonics研究グループ,
²自然科学研究機構生理学研究所バイオフィotonics研究部門
³神戸大学大学院システム情報学研究科,
⁴自然科学研究機構生命創成探究センター細胞シミュレーション研究グループ,
⁵自然科学研究機構基礎生物学研究所分野横断研究ユニット)

(14) うつ病モデルマウスにおける小脳シナプス分子変容

下野ひな子, 野田健人, 池田淳一郎, 坂本寛和, 廣瀬謙造

(東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻細胞分子薬理学分野)

(15) 膵β細胞におけるコリン作動性カルシウム抑制

太向 勇, 金丸和典, 飯野正光 (日本大学・医学部・生理学分野)(16) 神経変性疾患モデルマウスにおける *in vivo* アストロサイト大脳表層 Ca²⁺ 動態の時空間解析茂木優貴, 飯野正光, 金丸和典 (日本大学医学部 生理学分野)

(17) Exploring post translational modification states of CaMKII underlying the sleep homeostasis regulation in mammals

Siyang Li¹, Daisuke Tone¹, Koji L. Ode¹, Hiroki R. Ueda^{1,2}¹Dept. of Systems Pharmacology, Tokyo Univ. ,²Lab. for Synthetic Biology, RIKEN Ctr. for Biosystems Dynamics Research)

(18) Unveiling the molecular mechanism of heat sensitivity for type 1 ryanodine receptor

Chujie Liu^{1,2}, Takuya Kobayashi³, Takashi Murayama³, Madoka Suzuki¹¹Institute for Protein Research, Osaka University,²Department of Biological Science, Graduate School of Science, Osaka University,³Department of Cellular and Molecular Pharmacology, Juntendo University)

(19) 大脳皮質由来初代培養神経細胞における可逆的な同期-脱同期発火変換

塩野晋之介¹, 多月文哉¹, 温 芷晴¹, 大出晃士¹, 上田泰己^{1,2}¹東京大学大学院 医学系研究科 システムズ薬理学教室,²理化学研究所 生命機能科学研究センター)(20) *in vivo* 細胞ダイナミクスの可視化に向けた2光子顕微鏡の超解像化石井宏和¹, 坂本 丞¹, 大友康平^{1,2}, 根本知己¹¹自然科学研究機構 生命創成探究センター/生理学研究所,²順天堂大学大学院 医学研究科)

(21) BARP は電位依存性カルシウムチャネル複合体のダイナミクスに関与する

中尾章人, 森 泰生 (京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻)

(22) Analysis of the nucleotide-dependent CaMKII protein stability

Zhiqing Wen¹, Koji L. Ode¹, Takatsugu Hirokawa^{3,4,5}, Hiroki R. Ueda^{1,2}

¹Department of Systems Pharmacology, Graduate School of Science, the University of Tokyo,

²Laboratory for Synthetic Biology, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research,

³Cellular and Molecular Biotechnology Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology,

⁴Division of Biomedical Science, Institute of Medicine, University of Tsukuba,

⁵Transborder Medical Research Center, University of Tsukuba)

(23) オルガネラレベルで細胞内の温度を高感度に計測できる蛍光タンパク質温度計の開発

福島俊一¹, 和沢鉄一¹, 永井健治^{1,2,3}

¹大阪大学産業科学研究所,

²大阪大学先導的学際研究機構,

³北海道大学電子科学研究所)

(24) 膜張力依存性チャネル研究のための張力クランプ法の開発

松木悠佳¹, 岩本真幸², 真木孝尚², 高島政子², 吉田俊之³, 老木成稔⁴

¹福井大学医学部 麻酔蘇生科,

²福井大学医学部 分子神経科学,

³福井大学工学部 情報メディア工学,

⁴福井大学 高エネルギー医学研究センター)

【参加者名】

Subhan Hadi Kusuma (大阪大学 産業科学研究所), 茂木優貴 (日本大学 医学部), 下野ひな子 (東京大学 医学部医学科), 横山愛子 (東京大学 医学部医学科), 谷田部一輝 (日本大学 医学部医学科), 牧野 優 (東京理科大学 先進工学部機能デザイン工学科), 榊原利樹 (北里大学 理学部生物科学科), 渡我部ゆき (生理研), 呉林なごみ (順天堂大学 医学部), 黒川洵子 (静岡県立大学 薬学部), 根本知己 (生理研 バイオフォトンクス研究部門), 山澤徳志子 (東京慈恵会医科大学 基盤研究施設), 日比野 浩 (大阪大学 大学院医学系研究科), 永井健治 (大阪大学 産業科学研究所), 松田知己 (北里大学 理学部 生物科学科), 藤井 哉 (東京大学 医学系研究科), 金丸和典 (日本大学 医学部), 坂本雅行 (京都大学大学院 生命科学研究科), 大久保洋平 (順天堂大学 医学部), 鈴木 団 (大阪大学 蛋白質研究所), 坂本多穂 (静岡県立大学 薬学部), 太向 勇 (日本大学 医学部), 服部 満 (大阪大学 産業科学研究所), 中尾章人 (京都大学大学院 工学研究科合成・生物化学専攻), 石井宏和 (自然科学研究機構 生命創成探究センター), 児

玉昌美 (静岡県立大学 薬学部), 坂本寛和 (東京大学 医学系研究科), 飯野正光 (日本大学 医学部), 村山 尚 (順天堂大学 医学部), 佐藤隆至 (静岡県立大学 薬食生命科学総合学府 薬科学専攻), 李 思穎 (東京大学 医学部研究科), 尾崎涼平 (大阪大学産業科学研究所 生命機能研究科), 金谷啓之 (東京大学 医学部), 塩野晋之介 (東京大学大学院 医学系研究科 機能生物学専攻), WEN ZHIQING (東京大学 医学系研究科), 堤 香琳 (東京理科大学 先進工学部マテリアル創成工学科), 服部希海 (静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府), 山田充彦 (信州大学 医学部), 坂本 丞 (生命創成探究センター), 福島俊一 (大阪大学 産業科学研究所), 安宅光倫 (自然科学研究機構生理学研究所), 稲生大輔 (大阪大学 大学院医学系研究科), 小野和也 (大阪大学 医学系研究科), 堤 元佐 (自然科学研究機構 生命創成探究センター), 老木成稔 (福井大学 高エネルギー医学研究センター), 劉 楚傑 (大阪大学 理学研究科生物科学専攻)

【概要】

細胞はシグナル分子、張力、浸透圧、酸化ストレス、熱などの様々な形態の情報を外部から受け取り、細胞内での情報伝達・処理を介した応答を通して、細胞機能、そしてさらなる細胞間での情報伝播を介した生体機能の制御を実現している。ライブイメージング技術や *in silico* 解析技術の進展により、制御機構解明の基礎となる個々の刺激とその応答に関する知見はますます深まっている。細胞システム解明研究のさらなる前進には、こうした多様なシグナル応答機構の共通点と相違点を俯瞰的に捉える必要がある。本研究会では、シグナル応答の解明を目指して最前線で研究を進めている研究者がそれぞれの最新研究を発表するとともに、個別の研究対象の枠を超えて討論を行うことで、技術的課題の克服法や新たな視点を共有し、当該分野の今後の展開の方向性を見出すことを目的としている。分子・細胞レベルから

生体レベルに至るまで、幅広い題材と独創的な手法に基づいて細胞シグナル応答を解析している第一線の研究者が全国から45名集まり、24名の演者（口頭：15名、ポスター：9名）による多彩な研究テーマに関する最新の成果を発表・共有した。また、欧米における研究会・学会と同じように、ポスター発表時にアルコールドリンクを提供することで、懇親とディスカッションの活性化を図った。異なる立場・視点からの解釈や問題提起、今後の展望について活発な議論が交わされた。多くの大学院生も参加し、世代を超えた有意義な交流が行われた。意見交換を通じて、それぞれの研究で直面する課題の解決や新たな研究の方向性が見出され、細胞シグナル応答原理解明のさらなる進展が期待される有意義な研究会となった。

(1) 吸入麻酔薬による1型リアノジン受容体の活性化機構と麻酔作用への関与

○金谷啓之¹, 桑島 謙¹, 大出晃士^{1,2}, 上田泰己^{1,2}

(¹ 東京大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学教室,

² 理化学研究所 生命機能科学研究センター 合成生物学研究チーム)

吸入麻酔薬は全身麻酔に用いられる麻酔薬であるが、その分子標的は未だ明らかになっていない。小胞体膜上に発現する Ca^{2+} 放出チャネルである1型リアノジン受容体(RyR1)の変異は、吸入麻酔薬投与によって引き起こされることがある悪性高熱症に関連しているが、吸入麻酔薬との直接的な分子間相互作用は不明であった。我々は、イソフルランをはじめとする吸入麻酔薬が野生型RyR1を直接活性化することを見出し、その活性化に重要な残基を1アミノ酸レベルで同定し、結合サイトを推定した。次に、吸入麻酔薬感受性を失った1アミノ酸置換RyR1変異体を発現するノックインマウスを作製し、

麻酔感受性を測定したところ、イソフルラン麻酔に対して部分的な抵抗性を示した。さらに生体脳、及び大脳皮質由来初代培養細胞でRyR1を阻害したところ、吸入麻酔薬による意識消失誘導の濃度依存性、及び吸入麻酔薬暴露による神経発火応答が変化した。これらの結果は、RyR1活性化が麻酔作用に寄与することを示唆している。さらに、*in silico* 化合物スクリーニングによって、吸入麻酔薬と結合部位を共有する新規RyR1アゴニストを同定し、マウスに投与したところ、麻酔様の鎮静状態を示した。これらの結果から、RyR1は吸入麻酔薬の直接的な標的として麻酔作用に関与していると考えられる。

(2) マトリセルラータンパク質 SMOC1 の内耳機能における役割の解析

○小野和也¹, 太田 岳¹, 勝野達也², 高畑佳史³, 西村理行³, 日比野 浩¹¹大阪大学大学院医学系研究科 薬理学講座統合薬理学,²京都大学医学研究科 総合解剖センター,³大阪大学大学院歯学研究科 生化学講座)

難聴は認知症にもつながる深刻な疾患である。音は、外耳、中耳を経て内耳蝸牛に達する。難治性難聴の多くは、蝸牛の障害による。ヒト遺伝性疾患に基づき難聴モデル動物を作成し、その病態生理を示すことは、複雑な蝸牛の仕組みと働きを理解のみならず、難聴の予防法や治療法の開発への手段となる。

稀なワーデンブルグ無眼球症候群 (WAS) は、指趾・四肢の異常と小 (無) 眼球症を示す常染色体潜性の遺伝疾患であり、その原因遺伝子は SPARC related modular calcium binding 1 (SMOC1) である。SMOC1 は、Ca²⁺ 結合ドメインなどを有するマトリセルラータンパク質の一つである。いくつかの臓器では細胞外環境を調節し、組

織形成や創傷治癒などに関わる。WAS の患者には難聴が伴うことがあるが (Jamashidi et al., 2017), その機序に加えて、SMOC1 の蝸牛における役割も不明である。本研究では、WAS の指趾や眼球の異常を再現する SMOC1 欠損マウスの聴覚器を解析した。このマウスは、約 8 割で難聴を示した。形態学的には、意外にも、蝸牛を伝搬する音のパスウェイの入口と出口の窓を覆う径 200 mm の円形状の可動膜が、完全あるいは不完全に骨化していた。他の難聴モデル動物では未検出であるこの表現型の機序解明を進めることにより、蝸牛の成立機構や病態の解明が展開すると考えられた。

(3) 脳の生理・病理の解明に向けた Ca²⁺ 依存的シグナル伝達の多重イメージング法の開発○Hajime Fujii¹, Keisuke Ota¹, Yayoi Kondo¹, George Cai², Richard Song³, Haobo Song¹, Hayato Kondo¹, Masatoshi Inoue⁴, Shin-ichiro Horigane⁵, Sayaka Takemoto-Kimura^{5,6}, Haruhiko Bito¹¹Dept of Neurochemistry, Grad Sch of Med, The Univ of Tokyo, ²Dept of Physics, Harvard University,³Dept of Neuroscience, Vanderbilt University, ⁴Dept Radiology, Wash U St. Louis,⁵Res. Inst. of Envrn. Med. (RIEM), Nagoya Univ. ,⁶Dept. of Molecular/Cellular Neurosci., Nagoya University Graduate School of Medicine)

神経細胞では活動により局所的な Ca²⁺ 上昇が引き起こされ、下流の CaMKII α とカルシニューリンが活性化されて様々な脳機能を制御している。これらのシグナルの時間的・空間的な活性化が定量的にどのように異なるのか、疾患においてどのように破綻するのかは、非常に重要な課題であるがいまだ十分に解明されていない。

この問題を解決するために、dFOMA2.0 (dual FRET imaging with Optical Manipulation) などのマルチプローブイメージングを開発し、CaMKII α とカルシニューリン活性化の空間分布の違いや疾患における破綻を明らかにした。さらに 4 種類のプローブを用いて Ca²⁺, カルシニューリン, CaMKII α , 細胞形態を同時計測し、それぞれ異なる

活性化・不活性化キネティクスを示すことを明らかにした。このことは CaMKII α とカルシニューリンが異なる時間的・空間的ドメインで機能し、両者の活性比率や活性化順序によって規定されるより高次の制御機構の可能性を示唆している。また、高速・高感度・高線形性の Ca²⁺ インディケーター・XCaMP の機能性を拡張し、蛍光寿命測定や六色 Ca²⁺ 計測が可能な次世代型の XCaMP を開発し、二光子励起顕微鏡を用いて生体マウス脳内での検証を行った。これらの結果から、多重イメージング法が神経機能や神経病態の解明に非常に有用であることが示された。

(4) 生物発光の多色展開と細胞イメージングへの応用

○服部 満¹, 蛭田勇樹², 和沢鉄一¹, 永井健治¹

(¹大阪大学 産業科学研究所, ²慶應義塾大学 理工学部)

集団内における個々の細胞運命の追跡, また希少細胞の探索などを行う場合には, 細胞を明確に識別するための標識法が重要となる。標識に蛍光分子を用いる場合には, 励起光と光学フィルタとの組み合わせによって特定の蛍光波長を分離するため, 識別対象が多くなるほど励起光クロストークなどの問題が生じる。

触媒タンパク質ルシフェラーゼと発光基質ルシフェリンとの反応により生ずる生物発光は, 励起光が不要でありこの問題を解決する有効な手段である。近年開発された高輝度なルシフェラーゼを基盤として, 我々はこれま

で **Bioluminescence resonance energy transfer (BRET)** の導入により生物発光色を変化させる方法を報告した。この原理をさらに発展させることで, その発光色を 20 色まで拡張した。またスマートフォンなどに導入されているカラーカメラによりこの生物発光を撮影することで, 異なる発光色で標識された細胞集団の同時検出および個々の細胞の識別に成功した。さらに生物発光を基盤としたバイオセンサーとこの撮影方法を組み合わせることで, 複数のバイオセンサーの変動を発光色の変化により同時に検出するといった新たな観察手法を確立した。

(5) グルタミン酸作動性シナプスの受容体分布を制御する SAPAP ナノ構造

○横山愛子, 坂本寛和, 廣瀬謙造 (東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学)

シナプス後肥厚 (PSD) は神経伝達物質受容体を繋ぎとめるナノ構造体である。SAPAP は PSD95 などの PSD 主要構成因子に結合するタンパク質であり, 興奮性シナプス伝達効率の制御に重要な働きを持つと考えられているが, PSD ナノ構造形成における役割は不明である。本研究では, 独自の蛍光免疫組織化学染色法と多色超解像顕微鏡法を用いて SAPAP と他の PSD 構成分子群のナノスケールの定量解析を行った。海馬には周囲に比べて SAPAP 含有量が顕著に多いシナプスが一定数存在し, それらのシナプスでは PSD 構成因子である Shank の含有量が少なく, Homer1 が強く集積していることが分かった。また, SAPAP 高発現シナプスは TARP $\gamma 2$ を強く発

現するタイプと Elfn1 を強く発現するタイプとが存在しており, それぞれ異なる介在ニューロン上に形成されていた。興味深いことに, TARP $\gamma 2+$ シナプス後部では, PSD の中心に強く集積した Homer1 の周りを SAPAP が取り囲んでおり, AMPA 受容体はそのドーナツ状のナノ構造上に局在していた。一方, Elfn1+ シナプス後部では, SAPAP が多孔構造をとっており, mGluR1 がその構造上に局在していた。今回の研究で SAPAP ナノ構造がシナプスの種類毎に大きく異なることが明らかとなり, その構造の違いによりグルタミン酸受容体の局在が独自に制御される可能性が示された。

(6) カテコラミン誘発性多型性心室頻拍に対する RyR2 特異的阻害剤およびダントロレンの作用の比較

○呉林なごみ¹, 児玉昌美¹, 村山 尚¹, 石田良典², 影近弘之²

(¹順天堂大学 医学部 薬理学, ²東京医科歯科大学 生体材料工学研究所)

2型リアノジン受容体 (RyR2) の変異による活性の異常亢進は, カテコラミン誘発性多型性心室頻拍 (CPVT) を

はじめとする不整脈疾患の原因となり, 数百の疾患変異が既に報告されている。これらの不整脈に対し既存の抗不整

脈薬は効果が不十分な事があり、新たな治療薬の開発が求められる。RyR2 機能亢進型変異による不整脈に対しては、RyR2 活性阻害薬が有効と考えられる。これまで RyR2 特異的に抑制する抗不整脈薬は存在しなかったが、Na チャネル阻害薬の flecainide や RyR1 阻害薬の dantrolene が RyR2 にも作用して抗不整脈作用を示すという論文が多く報告されている。最近、我々は最近小胞体 Ca^{2+} シグナルを指標とした RyR 作用薬の効率的探索法により、RyR2 特異的な阻害薬 (Ryanozole TMDJ-035) を開発した。今回、我々

は日常活動中に不整脈を示す CPVT モデルマウスを用いて Ryanozole と Dantrolene の抗不整脈作用を比較した。Ryanozole は投与後5分以内に不整脈を抑制したが、心電図波形 (心拍数, PR 間隔, QRS 間隔) には影響を及ぼさなかった。一方 Dantrolene は、投与後すぐに筋弛緩を起こすものの抗不整脈効果はそれより遅れて現れ、著しい徐脈がみられた。Ryanozole と Dantrolene の不整脈に対する作用機序は全く異なると考えられた。

(7) マウス肝細胞における *in vivo* Ca^{2+} シグナルの時空間動態とその制御メカニズム

○谷田部一輝¹, 平岡優一², 飯野正光¹, 三木敏生¹, 金丸和典¹

(¹ 日本大学 医学部 生理学分野, ² 東京大学大学院 医学系研究科 動物資源学部門)

Ca^{2+} シグナルは種々の細胞機能のスイッチとして機能することが知られており、特に肝臓の肝細胞においては代謝や細胞死といった重要な生体機能に貢献するとされている。しかしそうした知見のほとんどは *in vitro* ないし *ex vivo* の研究から得られており、生体内環境を反映した *in vivo* での知見が他臓器と比べて乏しい。そこで我々は肝細胞特異的に Ca^{2+} センサータンパク質である YC-Nano50 を発現するゲノム編集マウスを作製し、*in vivo* での肝細胞 Ca^{2+} 動態測定に挑戦した。作製したマウスを用いてイメージングを行った結果、肝細胞は無刺激条件下

で Ca^{2+} オシレーションを示す例が存在すること、肝臓の葉 (lobe), 小葉 (lobule) 単位で概ね同期することなどを見出した。このマウスにさらに、肝細胞特異的な IP_3 脱リン酸化酵素を発現させて IP_3 依存性 Ca^{2+} シグナルを抑制した実験結果より、 Ca^{2+} オシレーションを含めて肝細胞 Ca^{2+} シグナルは IP_3 依存性が強く、その上流には自律神経系による制御が存在することが示唆された。今後は種々の肝機能と Ca^{2+} シグナルの相関を解析することで、従来の *ex vivo* 実験系では検証困難な肝臓 Ca^{2+} シグナルの生体内機能の解明を目指す。

(8) 細胞内シグナル可視化のための蛍光プローブ開発と生体への応用

○坂本雅行 (京都大学大学院生命科学系研究科)

カルシウムイオン (Ca^{2+}) やアデノシンリン酸 (cAMP) は、細胞内シグナル伝達におけるセカンドメッセンジャーであり、様々な生理機能に関わる分子である。 Ca^{2+} と cAMP は、互いに影響し合いながら細胞内濃度が制御されていることが知られていたが、生体脳における Ca^{2+} と cAMP の動態、ならびにそれらの関係については分かっていなかった。本研究では、生体脳における Ca^{2+} と cAMP の動態について高時空間分解能で明らかにするための光計

測技術の開発をおこなった。まず、生体イメージングに応用可能な高感度緑色蛍光 cAMP センサー (cAMPinG1) と赤色蛍光 Ca^{2+} センサー (RCaMP3) を開発した。次に、開発したセンサーと2光子励起顕微鏡を用いて、生体脳におけるこれら分子の動態を同時に観察する多色イメージング技術を確立した。開発したイメージング技術により、 Ca^{2+} や G タンパク質共役型受容体が担うシグナル情報は、cAMP として統合されることが明らかとなった。

(9) 骨格筋における Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離 (CICR) : 生理的および病態時の意義

○村山 尚 (順天堂大・医・薬理)

Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離 (CICR) はカルシウムイオン (Ca^{2+}) によってリアノジン受容体 (RyR) チャンネルが開くことによる小胞体からの Ca^{2+} 遊離機構である。心筋では活動電位により T 管膜の Cav1.2 から流入した Ca^{2+} が RyR2 の CICR を活性化して筋収縮を引き起こす。したがって、心筋では CICR は生理的に重要である。一方、骨格筋では Cav1.1 と RyR1 が相互作用しており、活動電位による Cav1.1 の構造変化が RyR1 を機械的に開く (脱分極誘発性 Ca^{2+} 遊離, DICR)。DICR では Ca^{2+} 流入は必要とせず CICR とは独立の開き機構である。それでは、骨格筋における CICR の意義は何だろうか? 最近のクライオ電子顕

微鏡を用いた構造解析により CICR に必要な Ca^{2+} 結合部位が同定された。われわれは RyR1 の Ca^{2+} 結合部位の配位子であるグルタミン酸に変異を導入してチャンネル活性を評価した。既報と同様に、CICR 活性は著明に低下した。一方、驚くべきことに、DICR 活性は野生型と差がなかった。そこで、同変異を導入した「RyR1 の CICR が消失したマウス」の作出を試みた。変異マウスでは骨格筋の CICR 活性は著明に低下していた。本発表では、このマウスを用いて得られた骨格筋における CICR の生理的および病態時の意義について議論したい。

(10) 超解像イメージングのための光スイッチング赤色蛍光タンパク質の開発

○尾崎-野間 涼平^{1,2}, 和沢鉄一¹, 杉浦一徳¹, 設楽久志³, 竹本 研³, 永井健治^{1,2}

(1 大阪大学産業科学研究所, 2 大阪大学大学院生命機能研究科, 3 三重大学大学院医学系研究科)

光スイッチング蛍光タンパク質 (rsFP) は、ある波長の光照射によって蛍光明・暗状態 (ON・OFF) を可逆的に遷移可能な蛍光タンパク質である。rsFP は、ON 遷移のための光波長が励起光波長と重なっている場合はポジティブ型、OFF 遷移のための光波長が励起光波長と重なっている場合はネガティブ型に分類される。ポジティブ型 rsFP は、RESOLFT や SPoD-OnSPAN などを用いた生体適合性の高い超解像イメージングに必要不可欠なツールである。超解像イメージングの多色化、あるいは、励起光の長波長化による光毒性の抑制のため、これまでポジティブ型赤色 rsFP (rsRFP) として rsCherry が開発さ

れている。しかし、rsCherry は蛍光強度や ON/OFF コントラストが低く、超解像イメージングには適していない。そこで本研究では、遺伝子変異によって rsCherry よりも高い蛍光強度と ON/OFF コントラストを示すポジティブ型 rsRFP を開発した。この rsRFP を用いて、SPoD-OnSPAN による超解像イメージングを行った。さらに、rsRFP と緑色 rsFP を用いて二色超解像イメージングを行い、2 つ以上の細胞内微小構造の同時高分解能観察を実証した。今後、2 つ以上の細胞内プロセスの、長時間、高分解能観察が可能になることが期待される。

(11) Development of autonomous multicolor bioluminescence imaging

○Subhan Hadi Kusuma^{1,2}, Mitsuru Hattori², Takeharu Nagai^{1,2}

(1 Graduate School of Frontier Bioscience, Osaka University, Japan,

2 SANKEN, Osaka University, Japan)

Bioluminescence imaging offers advantages over fluorescence, including no phototoxicity and high signal-to-noise

ratio, but requires luciferin, causing signal decay. Bacterial systems enable genetically encoded auto-bioluminescence but

are limited by low brightness and color options. This study developed a multicolor system using BRET from bacterial luciferase (Lux) to fluorescent proteins, enhancing both brightness and color range. Expression in bacteria, mammalian,

and plant cells showed functional auto-bioluminescence. Applications include imaging gene expression, protein localization, and cellular changes in living cells.

(12) ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の活動電位自律性についての統合的解析

佐藤隆至¹, 坂本多穂¹, 芦原貴司², 渡邊泰秀¹, 清水聡史¹, 児玉昌美¹, 行方衣由紀³,
田中 光³, 西村明幸⁴, 石原博美⁴, 西田基宏^{4,5}, 諫田泰成⁶, ○黒川洵子¹
(¹ 静岡県立大学薬学部生体情報分子解析学分野, ² 滋賀医科大学医学部医療情報部,
³ 東邦大学薬学部薬物学教室, ⁴ 生理学研究所心循環シグナル研究部門,
⁵ 九州大学大学院薬学研究院, ⁶ 国立医薬品食品衛生研究所薬理部)

ヒト iPS 由来心筋細胞は成熟心筋細胞に比べると電氣的に未成熟であり, 周期的な自律性活動電位を有する。この特性により収縮力が増し, 細胞間電気ネットワーク形成が成熟化すると考えられているが, 成熟化機構は現在も明らかではない。そこで我々は, ヒト iPS 由来心筋細胞の活動電位を形成するイオンチャネル機能を計測し, その定量値を統合したインシリコモデル viPS-CM によるメカニズム理解を試みた。既報のとおり心筋細胞の活動電位自律性に内向き整流性 K^+ 電流の低さが大きく寄与することを示せたが, 生体における活動電位自律性の変化は記述できなかった。そこで各種パラメーターを検討して細胞内 Na^+

濃度 ($[Na^+]_i$) が成熟心筋よりも低値を示すという仮説を見だし, wet 実験での実証に成功した。次に, 持続的なペーシング刺激による周期的興奮は活動電位の最大拡張期電位を深くし, 持続時間を 33% 延長させ, $[Na^+]_i$ を有意に上昇させた。さらに, 電顕画像の比較から, ペーシングによる T 管形成が示唆されたため, L 型 Ca チャネル電流を解析したところ, ピーク値に変化はないものの不活性化が速まり, β 刺激に対する反応性も増大したから, Ca 誘発 Ca 放出が変化することが強く示唆された。以上より, 定量的計測と viPS-CM の統合解析により分化心筋成熟の分子メカニズムの理解が深まることが示された。

(13) 定量位相イメージングによる生細胞内光学特性の計測

○坂本 丞^{1,2}, 米田 成³, 渡部匡己^{4,5}
(¹ 自然科学研究機構生命創成探究センターバイオフィotonics研究グループ,
² 自然科学研究機構生理学研究所バイオフィotonics研究部門,
³ 神戸大学大学院システム情報学研究科,
⁴ 自然科学研究機構生命創成探究センター細胞シミュレーション研究グループ,
⁵ 自然科学研究機構基礎生物学研究所分野横断研究ユニット)

定量位相イメージング (QPI) は試料を透過した光の位相変化量をイメージングする手法で, この光の位相変化は試料がもつ屈折率などの光学特性の違いに起因するものである。本法では基本的に透過した照明光を用いて位相を計測するため, 非標識で試料をイメージングすることができるのが特徴で, 乾燥重量や収差, 屈折率分布など, 多様な物理量を取得できる。本研究では, QPI を生

物試料に応用し, 生細胞内の光学特性を計測した。QPI には複数の計測原理が存在し, 大別して干渉計測によるものとそうでないものがある。干渉計測による QPI としてはデジタルホログラフィーが有名で, 市販機として普及し始めているものもある。しかしながら, 干渉計測に必要な特殊な光学系が必要であり, 後の拡張性を含めて考えても生物系の研究で使用される光学顕微鏡をそのまま

使用することはできない。そこで、本研究では強度輸送方程式 (TIE) に基づく QPI に着目した。TIE は試料を透過した光の強度微分と位相の関係を表す方程式であり、これを解くことで位相計測を行うことができる。本法を用いることで、生物系の研究で非常によく使われる光学

顕微鏡のセットアップを崩すことなく位相計測ができる。この TIE に基づく QPI により、培養細胞内の位相を計測し、独自のアルゴリズムを用いて細胞内における屈折率変化の分布や求めることができた。本発表ではその結果について報告する。

(14) うつ病モデルマウスにおけるシナプス分子変容の可視化解析

○下野ひな子, 野田健人, 池田淳一郎, 坂本寛和, 廣瀬謙造

(東京大学 大学院医学系研究科 機能生物学専攻 細胞分子薬理学分野)

うつ病は生涯有病率が約6%と高頻度であり、心理社会的影響も大きい。モデル動物を用いた研究から、長期間のストレス負荷により前頭前野、海馬、小脳などの脳の広域でシナプス伝達機能の変化が生じ、うつ病様の行動異常が生じる可能性が報告されている。しかしながら、そのような変化を起こす分子メカニズムについては不明な点が多い。そこで本研究では、長期ストレス負荷モデルマウスを作製し、長期ストレスによって惹起される脳機能異常の分子機序解明を試みた。具体的には、長期ストレス群とコントロール群から脳切片を作製し、蛍光免疫染色法と高精細分子イメージング法を用いてグルタミ

ン酸受容体などの10種類以上のシナプス伝達関連分子群の発現をシナプスレベルで定量した。その結果、長期ストレス群では小脳分子層の広範な領域のシナプスにおける AMPA 受容体・PSD 足場タンパク質の発現レベルが亢進しており、一方、海馬歯状回分子層の一連のシナプス群で NMDA 型受容体・PSD 足場タンパク質の発現レベルが特異的に低下していることが明らかとなった。本研究では、長期間のストレスによる脳内の分子変化をシナプスレベルで検出することに成功し、小脳および海馬におけるシナプス伝達機能の異常を説明する分子変化を見出した。

(15) 膵β細胞におけるコリン作動性カルシウム抑制

○太向 勇, 金丸和典, 飯野正光 (日本大学・医学部・生理学分野)

Intracellular Ca^{2+} signal plays an essential role in insulin secretion from pancreatic β -cells. Recent reports suggest that Ca^{2+} release from the endoplasmic reticulum (ER) through cholinergic receptor stimulation mediated by parasympathetic nerves contributes to Ca^{2+} signals in β -cells. However, how the Ca^{2+} release from the ER shapes the intracellular Ca^{2+} signal remains elusive due to limitations in the methods for direct visualization of intra-ER Ca^{2+} analysis. We recently developed transgenic mouse lines expressing a genetically encoded cytosolic Ca^{2+} indicator, YC-Nano50, or an ER Ca^{2+} indicator, CEPIA specifically in β -cells. We successfully observed periodic oscillations of both cytosolic and ER Ca^{2+} signals evoked by high glucose in isolated pancreatic islets. We also confirmed a

cholinergic agonist-induced decrease in ER Ca^{2+} , i.e. Ca^{2+} release from the ER. Surprisingly, during a high glucose condition, short-term cholinergic agonist application induced a transient suppression of cytosolic Ca^{2+} level to the extent comparable with the resting level, despite the release of Ca^{2+} from the ER. This transient suppression of cytosolic Ca^{2+} level was not induced in islet β -cells expressing IP₃ 5-phosphatase, an enzyme that specifically hydrolyzes IP₃. Our results suggest that parasympathetic nerves mediate suppressive regulation of Ca^{2+} signaling. Further analysis is required to reveal the physiological roles and underlying mechanisms of this unexpected Ca^{2+} suppression.

(16) 神経変性疾患モデルマウスにおける *in vivo* アストロサイト大脳表層 Ca^{2+} 動態の時空間解析

○茂木優貴, 飯野正光, 金丸和典 (日本大学医学部 生理学分野)

アストロサイトの Ca^{2+} シグナルは、ニューロンの活動や血流による様々な生理活性物質に惹起され、遺伝子発現変動や神経保護/毒性因子などの分泌につながる。神経変性疾患の発症や進行にアストロサイト由来因子が影響を与えることが報告されていることから、アストロサイト Ca^{2+} 動態の解明と人為制御は神経変性疾患のさらなる理解と早期発見・治療戦略に役立つことが期待される。しかし、病態の進行とアストロサイトの Ca^{2+} 動態との関連には未解明な点が多く残されているため、我々は神経変性疾患におけるアストロサイトの Ca^{2+} 動態を解析する新規手法の確立を試みている。これまでに我々

は、神経変性疾患モデルマウス系統とアストロサイト Ca^{2+} 動態を抑制するマウス系統を用いて、アストロサイト Ca^{2+} 活動と神経変性疾患の形態学的関連性や、大脳皮質表層の *in vivo* アストロサイト Ca^{2+} 動態と病変部位の関連を解析する手法を開発してきた。これらを活用し、現在は、一見すると有意なシグナルが見られないように思えるアストロサイト脳表 Ca^{2+} イメージングの大規模データから、神経変性疾患特有の Ca^{2+} 動態パターンの抽出あるいは弁別を機械学習を用いて試みているので、これを報告する。本研究を発展させて、神経変性疾患の病態発生部位や進行時期などの推定に繋げたい。

(17) Exploring post translational modification states of CaMKII underlying the sleep homeostasis regulation in mammals

○Siying Li¹, Daisuke Tone¹, Koji L. Ode¹, Hiroki R. Ueda^{1,2}¹ Dept. of Systems Pharmacology, Tokyo Univ. ,² Lab. for Synthetic Biology, RIKEN Ctr. for Biosystems Dynamics Research)

Sleep-wake regulation in mammals remains unclear. Prior studies showed CaMKII β activation by autophosphorylation promotes sleep. This study examined whether acetylation also regulates CaMKII β activity and sleep. Acetylation-mimicking mutants were generated by substituting lysine residues with glutamine in Camk2b, then tested for kinase activity via

phosphorylation assays. Mutants showed altered activity. When expressed in mice using AAV, sleep was assessed via snappy sleep stager. Results indicated that acetylation-mimicking mutants changed sleep patterns. Thus, CaMKII β acetylation may be important in regulating the sleep-wake cycle.

(18) Unveiling the molecular mechanism of heat sensitivity for type 1 ryanodine receptor

○Chujie Liu^{1,2}, Takuya Kobayashi³, Takashi Murayama³, Madoka Suzuki¹¹Institute for Protein Research, Osaka University,²Department of Biological Science, Graduate School of Science, Osaka University,³Department of Cellular and Molecular Pharmacology, Juntendo University)

RyR1 is a tetrameric Ca^{2+} channel in skeletal muscle. MH-associated RyR1 mutants exhibit heat-induced Ca^{2+} release (HICR), suggesting heat acts as an agonist, amplifying CICR and thermogenesis. To explore this, we quantified HICR in 30+

RyR1 mutants using local heat pulses. Mutants with high HICR showed Ca^{2+} release at $\Delta T < 7^\circ\text{C}$, unlike WT at $> 18^\circ\text{C}$. These mutations clustered at a cytosolic domain interface, likely a hotspot for HICR and gating. Using cryo-EM, we resolved the

open-state structure of R2435L and developed vitrification at 45 °C to examine heat-induced conformational changes.

(19) 大脳皮質由来初代培養神経細胞における可逆的な同期-脱同期発火変換

○塩野晋之介¹, 多月文哉¹, 温 芷晴¹, 大出晃士¹, 上田泰己^{1,2}
 (1) 東京大学大学院 医学系研究科 システムズ薬理学教室,
 (2) 理化学研究所 生命機能科学研究センター)

睡眠中は、皮質神経細胞同士の同期発火により、脳波は高振幅徐波を示す。一方で、覚醒中は、神経細胞同士の脱同期発火により、脳波は低振幅速波となる。睡眠-覚醒に特徴的な神経細胞同士の同期-脱同期発火は、マウス大脳皮質初代培養神経細胞においても確認されている。培養神経細胞は、デフォルト状態では睡眠様の同期発火を示し、ドーパミンなどの神経修飾物質のカクテルを培養液に添加することで覚醒様の脱同期発火が誘導されることが報告されている。しかしながら、睡眠様の同期発火と覚醒様の脱同期発火パターンの惹起に関わる細胞内の分子パスウェイについては、十分に理解されておらず、*in vivo* の睡眠覚醒サイクル制御機構との類似性や

相違点についても未解明である。我々はマウスを用いた研究から、Ca²⁺依存性の膜電位制御経路や、Ca²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) を睡眠促進に重要な因子として見出してきた。そこで Ca²⁺と CaMKII に着目し、初代培養神経細胞に於いて培養液中のイオン組成の変化や CaMKII 阻害を用いて、これらの因子が睡眠様同期発火に与える影響を検討した。その結果、Ca²⁺や CaMKII 活性は睡眠様同期発火の促進に重要であり、また、同期発火と脱同期発火は可逆的に変換可能であることを支持する結果を得た。これは、マウスにおける睡眠覚醒制御と矛盾しないものである。

(20) *in vivo* 細胞ダイナミクスの可視化に向けた 2 光子顕微鏡の超解像化

○石井宏和¹, 坂本 丞¹, 大友康平^{1,2}, 根本知己¹
 (1) 自然科学研究機構 生命創成探究センター/生理学研究所, (2) 順天堂大学大学院 医学研究科)

2 光子顕微鏡法は、生体内をサブミクロンの空間分解能で観察する手法として生物学・医学研究において日常的に利用されている。しかし、神経樹状突起スパインの形態変化といったナノスケールの細胞ダイナミクスを可視化するには、空間分解能が足りない。我々は、以前より先端光技術を統合した独自の超解像二光子誘導放出制御 (STED) 顕微鏡を開発してきた。その空間分解能は従来の 2 光子顕微鏡の約 5 倍、70 nm に達する。最近では、蛍光光子をタイムゲート検出するためのシステムを新た

に導入し、2 光子励起・STED 共にパルス光源を採用した全パルス式二光子 STED 顕微鏡を世界に先駆けて開発することに成功した。これにより、従来の 2 光子 STED 像よりもさらに約 1.4 倍も高い空間分解能で脳組織を可視化できることを見出した。本発表では、我々の顕微鏡システムの利点や観察例、技術開発の進捗状況などを紹介するとともに、医学・生物研究への応用可能性について議論したい。

(21) BARP は電位依存性カルシウムチャネル複合体のプロテオスタシスに關与する

○中尾章人, 後藤遊馬, 森 泰生 (京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻)

電位依存性カルシウムチャネルを介したカルシウム流入は細胞の興奮, 神経伝達物質放出, 遺伝子発現など様々な生理応答に關与しており, 電位依存性カルシウムチャネル複合体のプロテオスタシスは重要である。その理解のため, 電位依存性カルシウムチャネル複合体の細胞表面膜発現を制御する β サブユニットと相互作用する VGCC beta-anchoring and -regulatory protein (BARP) に着目した。生化学的な検討により, BARP は β -BARP 二者複合体及び α_1 - β -BARP 三者複合体を形成することで α_1 サブユニット- β サブユニット間の相互作用を制御し, 電位依存性カルシウ

ムチャネル複合体の細胞内動態に關与することが示唆された。細胞表面膜上の発現及び細胞内動態を詳細に検討するため, 従来のビオチン化法と比較して選択性, 感度及び追跡性に優れたクリックケミストリーを用いた新規ラベル化法を開発し検討を行ったところ, BARP は α_1 サブユニットの総発現量, 形質膜上への挿入割合, 及び分解速度を変化させた。したがって BARP は電位依存性カルシウム複合体のメンブレントラフィッキングやターンオーバーを含むプロテオスタシスに關与することが示唆された。

(22) Analysis of the nucleotide-dependent CaMKII protein stability

○Zhiqing Wen¹, Koji L. Ode¹, Takatsugu Hirokawa^{3,4,5}, Hiroki R. Ueda^{1,2}¹ Department of Systems Pharmacology, Graduate School of Science, the University of Tokyo,² Laboratory for Synthetic Biology, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research,³ Cellular and Molecular Biotechnology Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology,⁴ Division of Biomedical Science, Institute of Medicine, University of Tsukuba,⁵ Transborder Medical Research Center, University of Tsukuba)

Protein phosphorylation regulates intracellular signaling. CaMKII β is activated by Ca²⁺/CaM and autophosphorylation. These events occur within milliseconds to minutes. However, CaMKII β state transitions, possibly linked to localization changes, occur over longer timescales. We measured its activity over 10-60 min and found that it decreases within 30

min after Ca²⁺/CaM activation, independent of autoinhibitory phosphorylation. This decline was suppressed by nucleotide derivatives. Structure-based mutagenesis revealed mutants with altered nucleotide responses and increased sleep duration and delta power, suggesting nucleotides as novel long-term CaMKII β regulators.

(23) オルガネラレベルで細胞内の温度を高感度に計測できる蛍光タンパク質温度計の開発

○福島俊一¹, 和沢鉄一¹, 永井健治^{1,2,3}¹ 大阪大学産業科学研究所,² 大阪大学先導的学際研究機構,³ 北海道大学電子科学研究所)

細胞内温度は生化学反応における基本的かつ重要なパラメーターである。細胞内の温度変化を可視化するため, これまで蛍光タンパク質温度計が開発されてきた。

しかし, 細胞内温度変化がいつ, どこで起こっているかを明確に捉えるためには, 温度感受性や特定のオルガネラへの局在能力をさらに向上させる必要があった。本研

究では、シアン色および黄色の蛍光タンパク質 (CFP, YFP) をそれぞれ温度感受性ドメインと融合させ、それら2つのサブユニットから成る新しい蛍光タンパク質温度計・gMELTを開発した。温度依存的に各サブユニットが会合・解離を行うことで、CFP-YFP間のFRET効率が大きく変化する。その結果、gMELTは蛍光レシオ型温度計として機能する。gMELTはHeLa細胞中で細胞質に発

現し、特異的局在シグナルと融合したものは小胞体またはミトコンドリアに局在した。これらは、これまでの蛍光タンパク質温度計よりも、各細胞区画での温度測定を高感度に行うことを可能にした。本発表では加えて、外部刺激によって細胞内カルシウム濃度などに摂動を加えた際のオルガネラ内温度変動の観察結果や、高分子混雑の蛍光シグナルに対する影響について議論する。

(24) 膜張力依存性チャネル研究のための張力クランプ法の開発

松木悠佳¹, 岩本真幸², 真木孝尚², 高島政子², 吉田俊之³, ○老木成稔⁴

(¹ 福井大学 医学部 麻酔蘇生科,

² 福井大学 医学部 分子神経科学,

³ 福井大学 工学部 情報メディア工学,

⁴ 福井大学 高エネルギー医学研究センター)

細胞膜では時間的・空間的に膜張力が時々刻々と変化している。膜の外部から作用する力、内部で発生する力によって局所的に膜張力は変化し、さらに膜張力は長距離伝播する。すべての膜蛋白質はそのような4次元膜張力場の中にある。このような膜張力環境下でのチャネル活性の変化を実験的に再現するために、膜張力を (i) 自由に負荷し、(ii) 張力の絶対値を測定し、さらに (iii) チャネル活性を測定する必要がある。しかしこの3つの条件を満たす方法は限られている。私たちが開発した合成脂質2重膜をつかったCBB (contact bubble bilayer) 法は以上の要件をすべて満たす。今回、膜張力を安定に維

持し、またステップ状に変化させることのできるフィードバック実験系、「張力クランプ法」を確立することができた。これは電気生理学で電圧固定法が導入された意義に相当する。CBB法ではピペットから水バブルを油相中で膨らませ、バブル圧と半径から単分子層張力を、そしてバブルの接触角から脂質2重膜張力を測定できる。膜張力をリアルタイムで測定することによって圧駆動による膜張力を一定に維持し、ステップ状に変化させることができた。この方法をいくつかのチャネルに適用した。この方法により定量的な科学としてのメカノパイオロジーの基盤が得られた。

11. 極限環境適応 (課題番号 414)

2024年11月18日-11月19日

代表: 乗本裕明 (名古屋大学大学院理学研究科 神経行動学グループ)

所内対応者: 榎木亮介 (生理学研究所/生命創成探究センター バイオフィotonクス)

- (1) 爬虫類の冬眠時神経活動
乗本裕明 (名古屋大学大学院理学研究科)
- (2) アオリイカの視葉における階層的視覚情報処理
真野智之 (沖縄科学技術大学院大学)
- (3) 単純な構造から生じる睡眠制御の理解に向けて
伊藤太一 (九州大学 基幹教育院)
- (4) 自律的に Ca^{2+} 振動するホヤ幼生運動神経細胞 MN2 のイメージングおよびシングルセル解析
堀田耕司 (慶應義塾大学理工学部)
- (5) クシクラゲの繊毛調節機構から環境適応メカニズムを探る
城倉 圭 (基礎生物学研究所/生命創成探究センター)
- (6) 嗅内皮質における将来の空間情報を予測する格子表現
大内彩子 (理化学研究所 脳神経科学研究センター)
- (7) 渡り鳥の北方位を好む頭方位細胞
高橋 晋 (同志社大学脳科学研究科)
- (8) 脊椎動物の季節適応戦略
吉村 崇 (名古屋大学 ITbM)
- (9) 社会昆虫を用いた後天的な睡眠表現型変化の機序の理解
史 蕭逸 (筑波大学 国際統合睡眠医科学研究所)
- (10) 空間トランスクリプトームによるクマムシの乾燥耐性機構の解析
田中 冴 (慶應義塾大学)
- (11) 低温下における概日時計の役割 -振幅応答の分子メカニズム-
金 尚宏 (名古屋大学 ITbM)
- (12) 低温環境下における哺乳類生理機能の解明
榎木亮介 (生理学研究所/生命創成探究センター)

【参加者名】

アンガラグ ウヤンガ (総合研究大学院大学/生理学研究所), Sumbal Tariq (総合研究大学院大学/生理学研究所), 安宅光倫 (生理学研究所), 池田 匠 (生理学研究所), 石井宏和 (生命創成探究センター/生理学研究所), 泉谷芽生 (生理学研究所), 伊藤太一 (九州大学基幹教育院), 上田恭平 (基礎生物学研究所), 榎木亮介 (生理学研究所/生命創成探究センター), 大内彩子 (理化学研究所), 岡 勇輝 (総合研究大学院大学/生理学研究所), 奥村果林 (熊本大学大学院), 久保義弘 (生理学研究所), 小竹皓貴 (名古屋大学大学院), 金 尚宏 (名古屋大

学), 坂本 丞 (生命創成探究センター), 佐々木 亮 (生理学研究所), 佐藤 蓮 (名古屋大学大学院), 重村亮博 (生理学研究所), 史 蕭逸 (筑波大学), Chang Ching Pu (生命創成探究センター), 城倉 圭 (生命創成探究センター), 関口 学 (九州大学大学院), 高橋 晋 (同志社大学), 高橋泰伽 (東京理科大学), 田中 冴 (慶應義塾大学), 堤 香琳 (東京理科大学), 堤 元佐 (生理学研究所), 丁 靖葦 (広島大学), 富永真琴 (名古屋市立大学), 長岡良太 (基礎生物学研究所), 長嶋咲未 (名古屋大学大学院), 新美輝幸 (基礎生物

学研究所), 任亮(名古屋大学大学院), 根本知己(生命創成探究センター/生理学研究所), 乗本裕明(名古屋大学), 羽鳥聖七(名古屋大学), 原田早麗(慶応義塾大学), 東島眞一(生命創成探究センター), 樋口蓮太郎(名古屋大学), 府川 凱(名古屋大学), 福田彩華(基礎生物学研究所), 古川佐千子(生理学研究所),

堀田耕司(慶応義塾大学), 堀井有希(岐阜大学), 牧野 優(東京理科大学), 増田真之介(東京科学大学), 真野智之(沖縄科学技術大学院大学), 向井康敬(名古屋大学), 山口裕嗣(生理学研究所), 吉村 崇(名古屋大学), 米田泰輔(生理学研究所), Lee Ming-liang(生命創成探究センター), 渡邊 真規(生理学研究所)

【概要】

地球上に生命が誕生して以来, 生命はダイナミックな環境変動に適応して進化を遂げ, 幾度の氷河期や気候変動などの極限環境をも乗り越えてきた。例えば生命は昼夜の明暗や温度の変化, 年間を通して起きる季節変動など, 環境変化を予期して行動する生物時計の仕組みを獲得し, さらに寒冷や飢餓のような生命の存続が脅かされるような極限環境では, 休眠や冬眠にみられるような能動的に低体温や低代謝状態を発動して危機を乗り切る。本研究会では, 生命の極限環境への適応戦略に焦点を当て, 冬眠・休眠・生物時計・体温調節・ホルモン分泌・代謝・睡眠覚醒などの恒常性メカニズムから, 極限環境への適応メカニズムについて議論することを目的に開催した。

第4回目となる本研究会は, 2024年11月18日~19日の日程で岡崎カンファレンスセンター中会議室にてオンライン形式で開催した。本年度からは, 第1~3回研究会の代表者の金尚宏先生から, 乗本裕明先生に交代し, これまで構築したコミュニティや方向性を継承しながら, 新たな視点からの方向性も探索した。事前登録, 当日参加合わせて計54名の参加があり, 非常に多くの質疑応答があり, 質問時間を大幅に延長しての議論が行われた。研究会では, 哺乳類, 魚類, 爬虫類, 昆虫, 微生物など, 多種の生物種における環境適応機構に関する講演があった。所内はもとより全国を見渡しても同様の趣旨の研究会はなく, 来年度も研究会を継続する計画である。

(1) 爬虫類の冬眠時神経活動

乗本裕明

(名古屋大学 大学院理学研究科)

変温爬虫類は, 外気温の低下に伴い活動を停止する。この冬眠(brumation)と呼ばれる現象は哺乳類の冬眠hibernationとは区別されているが, 両者の間で共通の神経ルールが存在するのか, それとも全く異なる回路基盤によって支えられているのかは不明である。

変温爬虫類であるオーストラリアドラゴン *Pogona vitticeps* の睡眠は背側脳室隆起(DVR)の神経活動によって定義される。20-35°Cの室温においてはレム睡眠と徐波睡眠の比率は1:1であり, 約100秒おきに規則正しく切替わる。本研究では, 低温条件下への曝露によって睡眠時神

経活動がどのように変化するか観察した。その結果, 外気温を約10度まで低下させるとレム睡眠時脳波が消失し, 徐波睡眠時脳波のみになることが明らかになった。さらに, 外気温を4度まで低下させると睡眠時脳波が完全に消失した。その一方で, DVRとは全く異なる前脳の領域から脳波が観察されるようになった。また, その脳領域においてグリア細胞の形態が顕著に変化することも明らかになった。

以上の発見は, 低温条件下において脳機能や神経回路の恒常性が支えられる基盤の理解に繋がると期待される。

(2) アオリイカの視葉における階層的視覚情報処理

真野智之¹, Konstantinos Tsaridis¹, 小島 豊¹, Thi Thu Van Dinh¹, Giovanni Masucci^{1,2},
Teresa L. Iglesias², Chun Yen Lin², 廣井 誠¹, Sam Reiter¹
(¹OIST 計算行動神経科学ユニット, ²OIST 水棲生物研究サポートチーム)

イカ・タコを含む頭足類は脊椎動物とは独立の進化の過程によって高度に発達した視覚システムを獲得した。頭足類と脊椎動物の視覚システムの比較を通じて、種に固有な神経回路実装と、種間で普遍的に共通する情報処理原理の両方を切り出すことができると期待される。本研究で我々は、アオリイカ (*Sepioteuthis Lessoniana*) をモデルとし、頭部固定による *in vivo* 神経活動記録の方法を新規に確立した。このパラダイムを用い、カルシウム指示薬 (Cal-520) をイカの枝葉の表層部位 (“deep retina”) に注射し、二光子顕微鏡によるカルシウムイメージングを行った。結果、ON 細胞、OFF 細胞、運動方向選択性細胞など多様な時空間的な応答性が観察された。さらにこ

れらの細胞は光の偏光への応答性も有していることが分かり、偏光を用いた物体認識や同種間コミュニケーションという頭足類のユニークな生態に生理学からアプローチする足がかりとなると期待される。続いて、deep retina の下流での情報処理を調べるため、Neuropixels による視葉深部での細胞外記録を行った。この実験により、単一神経細胞の視覚受容野のサイズが深さに応じて大きくなることが示され、これは枝葉における階層的な視覚処理の構造を示唆する。最後に、視葉へのトレーサの注射と組織透明化・ライトシートイメージングを行うことで、階層性の背後にあると思われる木構造のような特徴を持った回路を明らかにした。

(3) 単純な構造から生じる睡眠制御の理解に向けて

伊藤太一^{1,2}, 関口 学², 佐藤 文¹, 中田航芽²
(¹九州大学基幹教育院自然科学実験系部門,
²九州大学大学院システム生命科学府)

睡眠は動物の生理機能に不可欠であり、ヒトにとっても生命と健康の維持に極めて重要な役割を担っている。これまでの睡眠研究は主に哺乳類を対象として進展し、多くの知見が蓄積されてきた。しかし、その制御機序は非常に複雑で、統合的な理解にはなお困難が伴う。特に、複雑なネットワーク内で本質的に重要な要素はまだ解明されていない。そこで、我々は進化的に初期段階にある刺胞動物・ヒドラをモデルとして研究を展開している。ヒドラは脳を持たないが、散在神経系を備え、不老不死で再生能力が高い。こうした特性は、神経系の基本的な睡眠制御機構を解明するための理想的なモデルと考えら

れる。本研究では、ヒドラを部位ごとに切断したうえで、各断片の睡眠様行動を解析した。どの部位でも睡眠様行動が観察され、部位による行動の違いも確認された。明暗サイクルに依存する睡眠様行動は上半身部分に依存していたが、温度サイクルに依存する行動には大きな差がなかった。また、阻害剤を用いた表現型スクリーニングで睡眠制御因子の特定も試みた。その結果、Wnt/ β -カテニン経路が昼間の睡眠様行動にのみ特異的な影響を及ぼすことが判明した。これらの結果から、ヒドラの睡眠様行動は特定の部位でのみ生じるのではなく、体全体の入力情報が統合されて制御されている可能性が示唆された。

(4) 自律的に Ca^{2+} 振動するホヤ幼生運動神経細胞 MN2 のイメージングおよびシングルセル解析

堀田耕司

(慶應義塾大学理工学部生命情報学科)

動物の運動リズムを制御する神経回路(中枢パターン生成器, CPG)において運動神経細胞の果たす役割にはさまざまなモデルが提唱されている^[1]。CPGでは Na^+ チャネルや K^+ チャネルなど様々なイオンチャネルがリズムミカルな神経活動を制御することが知られているものの^[2], リズム生成機構の全容解明には実際にリズム生成に関与するチャネル分子を明らかにする必要がある。脊椎動物に近縁であり, 細胞系譜が明らかなカタユウレイボヤ幼生の中枢神経系は, わずか170個の神経細胞から構成されており, 脊椎動物型の神経回路形成機構を理解するうえで最もシンプルなモデル生物として注目されている。カタユウレイボヤ幼生は5対の運動神経細胞を持つ。これらのうち, 最後方に位置する左右一対のMN2は単離しても Ca^{2+} 振動し, 発生段階において自律的にホヤ遊泳幼生の初期の運動リズムを生み出すことを明らかにした^[3]。発生後期における左右MN2の運動リズムへの影響を調べるためにMN2の Ca^{2+} 動態の長時間計測(St.24~St.32)を行い, その発火間隔や同期・非同期などを基準にしてMN2の発火パターンを7つのフェーズに分けた。フェーズIIIまでにMN2のリズムは数十秒周期に収束すること, フェーズVから左右のMN2のリズムが完全に同期すること, 尾部が退縮して運動が停止したフェーズVIIにおいてもMN2は発火し続けることから, ホヤの尾が動き始めてから尾部退縮するまでの遊泳幼生の一生における尾の運動をMN2が制御していることが示唆された^[4]。また, 左右MN2の同時膜電位イメージ

ングにより右MN2の発火と左MN2の発火は位相が約 180° 異なることから, 交互に発火することを明らかにした。さらに, MN2の自律的振動を生み出す分子機構を明らかにするため, MN2の遺伝子発現プロファイルを単一細胞レベルで明らかにし, MN2の自律的振動に関与するイオンチャネルを明らかにした。カルシウムセンサーGCaMP6fを導入したホヤ胚よりMN2を単離し, 長時間自律振動を観察した。単離MN2の振動間隔は個体におけるMN2と同様に発生が進むにつれ収束したことから, この発生初期のMN2の Ca^{2+} 振動周期の収束は, MN2に内在することが示唆された。MN2における遺伝子発現を比較するため, 初期・中期・後期尾芽胚期のMN2を単離・回収し, シングルセルRNA-seqを行った。発現遺伝子差異解析(DEG解析)により, 多くのチャネル遺伝子の発現が発生に伴って変化することがわかった。Aniseedデータベースや文献上のscRNA-seqデータ^[5]と照合し, 振動間隔の変化に関連する遺伝子候補を12個に絞り込んだ。これらの遺伝子をクローニングし, 遺伝子の個体での発現パターンを調べいくつかはMN2特異的に発現していることを確認した。

[1] Barkan et al. (2019) J Exp Biol. 222 (Pt 16)

[2] Goillard & Marder (2021) Annu Rev Neurosci. 44:335-357

[3] Akahoshi et al. (2021) Sci. Adv. 7(50)

[4] Utsumi et al. (2023) Front Cell Dev Biol. 11

[5] Cao et al. (2019) Nature. 571(7765):349-354

(5) クシクラゲの繊毛調節機構から環境適応メカニズムを探る

城倉 圭

(自然科学研究機構 生命創成探究センター/自然科学研究機構 基礎生物学研究所)

有櫛動物門に属するクシクラゲは, 現存するすべての動物系統の中で最も初期に分岐した動物群である。その進化系統的な位置から, クシクラゲの神経系の機能的な側面を研究することは, “原始ニューロン”の高度化を理

解する上で重要であるものの, 依然として多くのことが不明である。本研究では, クシクラゲの重力に対する行動を制御する神経回路に注目し, 神経の機能とその統合メカニズムを解明することを目的とした。重力応答を観

察するため、顕微鏡を90度傾けて平衡器官の繊毛運動を高速カメラで解析した結果、体の傾きに応じて、重力方向の上側と下側で繊毛打頻度が相互に調節されていることが分かった。また、平衡器官のコネクトーム解析により、複数の神経細胞がシンシチウム化した多核神経細胞が、発散的な接続モチーフを形成していることが明らかになった。これらのことから、繊毛運動調節において、興奮性と抑制性を持つ複数のシンシチウムニューロンによる高度な制御機構が存在することが示唆された。

胞が、発散的な接続モチーフを形成していることが明らかになった。これらのことから、繊毛運動調節において、興奮性と抑制性を持つ複数のシンシチウムニューロンによる高度な制御機構が存在することが示唆された。

(6) 嗅内皮質における将来の空間情報を予測する格子表現

大内彩子, 藤澤茂義

(理化学研究所 脳神経科学研究センター 時空間認知神経生理学研究チーム)

私たちは、ある空間の中の自分の位置を潜在的に認識し、周囲の情報を手掛かりに目的地までどのように移動するかを計画することができる。このような空間ナビゲーション機能には、主に海馬の場所細胞や嗅内皮質の格子細胞の神経活動が重要であると考えられてきた。しかし、これまでの研究では現在の自己の位置を認識する仕組みの解明に留まり、これから移動する将来の位置の空間情報を認識する仕組みは不明だった。本研究では、独自に構築した目標指向的行動課題におけるラットの海馬 CA1 野および嗅内皮質からシリコンプローブ電極を用いて神経活動の同時記録を行った。その結果、嗅内皮

質において将来の空間座標を符号化する「予測的格子細胞」を発見した。この予測的格子細胞は、現在の位置では格子表現を持たず、進行方向に対して格子場をシフトさせることで、将来の空間情報を符号化していた。そして、従来の格子細胞とは異なる海馬シータ波の位相で活動しており、嗅内皮質の神経回路では各シータ波の周期にわたって、現在から未来位置への軌跡の情報を構成していることを明らかにした。予測的格子細胞はこれから自分が移動する将来の位置の空間情報を予測・認識するため、目的地までどのように移動するかを計画する上で重要な役割を果たすと考えられる。

(7) 渡り鳥の北方位を好む頭方位細胞

高橋 晋 (同志社大学大学院脳科学研究科)

渡り鳥は、子育てが終わると越冬地へ渡りをするのが知られているが、どのように数千 km 離れた越冬地への方向を理解しているのかは謎である。オオミズナギドリは、日本近海で繁殖し、インドネシア沖で越冬する渡り鳥である。飛び方に特徴があり、その名の通り、羽を大きく広げ水を薙ぐ(切る)ように飛ぶことで海上風を利用したダイナミックソアリングと呼ばれるエネルギー効率の良い飛翔をする。この進化的に獲得した骨格構造上の理由から、羽ばたくことは苦手であり、山越は命を危険にさらす行為である。このオオミズナギドリの親鳥は、飛翔できる直前まで飼育したあと、雛を置いて越冬地へ渡ってしまう。親鳥と、一度も渡りをしたことがない幼鳥に GPS を搭載したロガーを装着し、飛行経路を調べたところ、その経路が大きく異なることがわかった

(Yoda et al., 2017)。渡りを経験した親鳥は、山越えルートを避け、海上をソアリングしながら回り道をするが、親鳥を追うことができない幼鳥は、その多くが途中で死んでしまうにもかかわらず山脈を越えて直線的に越冬地へ向かう。この事実から幼鳥は、越冬地への方向だけを頼りにしていることが予想できる。どのようにして越冬地への方向、すなわち南を知っているのだろうか? この疑問に答えるため、我々はオオミズナギドリの幼鳥の脳内に電極を留置し、ナビゲーションに関与する哺乳類の海馬に相同する内側外套と呼ばれる脳部位から、電気生理学的な細胞外記録法を用いて単一神経細胞活動の記録を行った。円形のオープンフィールド内を自由に歩き回る幼鳥から神経細胞活動を記録したところ、頭が向いている方向に相関のある神経細胞を発見した。げっ歯類

の嗅内皮質などから発見されている頭方位細胞のような細胞である。げっ歯類の頭方位細胞は、どの方位にも好みがなく、複数の細胞を集めると、その方向表現は全方位を一様に埋め尽くす。ところが、幼鳥の頭方位細胞は、北方位を好むものがほとんどであった。この北方位への選好性は、記録場所を数 km 離れた、巣穴の近くへ移動

させても変わらなかった。また、オープンフィールドの形状を円形から四角形へと変形しても変わらなかった。同一の細胞が北を好むわけではなく、このような北への選好性を維持するために細胞が入れ替わっていることがわかった。これらの事実から、オオミズナギドリ幼鳥は北方位を何らかの方法で理解していることが示唆される。

(8) 脊椎動物の季節適応戦略

吉村 崇

(名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所/

名古屋大学 大学院生命農学研究所/

名古屋大学 One Medicine 生命-創薬共創プラットフォーム)

熱帯以外の地域では、地軸の傾きと地球の公転運動により、環境が大きく季節変化する。野生の動物にとって、この環境の季節変化に上手に適応できるか否かは死活問題である。実は、文明化された現代社会に生きる我々ヒトも例外ではなく、ヒトの代謝や内分泌、免疫などの生理機能が季節によって変化する。また心疾患、脳血管疾患、精神疾患など、多くの疾患が冬に重症化し、死亡率も冬季に顕著に上昇するが、その仕組みは明らかにされていない。

近年ゼブラフィッシュやメダカなどの小型魚類が創薬の分野で注目を集めている。我々はメダカの社会性が冬季に低下することを示し、冬季のうつ様行動の制御機構を明らかにするとともに、これを改善する分子を見出し

た。さらに様々な疾患の季節変化の分子基盤を明らかにするために、屋外の自然条件下で飼育したアカゲザルから2か月に一度全身の80組織を採材し、トランスクリプトーム解析を実施したところ、様々な疾患のリスク因子が季節のリズムを刻むことが明らかになった。さらに転写ネットワーク解析から見出した鍵転写因子についてノックアウトマウスを作成し、季節適応能を検討したところ、様々な臓器重量が季節によってダイナミックに変化することが明らかになった。また、動植物の季節感知には日照時間の変化が重要な役割を果たすことが1920年代に発見され、この現象は光周性と呼ばれているが、温度の季節変化も動物の季節適応には重要な役割を果たしていることが明らかになった。

(9) 社会昆虫を用いた後天的な睡眠表現型変化の機序の理解

史 蕭逸 (筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構)

睡眠は神経系を持つすべての生物で保存された生理現象である。1日の睡眠の量や質が一定に保たれる性質(睡眠恒常性)を理解するためには、覚醒中に蓄積され、睡眠を誘導し、睡眠中に減少する生物学的な実体を同定する必要がある。我々の近年の報告では、前頭前皮質の興奮性神経細胞におけるシナプス結合強度がその実体であることが示唆されている。一方で、睡眠が後天的に変化する機序はわかっていない。本研究では、後天的な睡眠表現型の変化、特に非遺伝的要因による影響に焦点を当

てた。我々は、コロニー内ではほぼ同一の遺伝的背景を共有しながらも、行動、代謝、睡眠において多様な表現型を示す社会性昆虫であるアリに着目した。10の異なるコロニーから1,000匹以上のアリを対象に詳細な表現型解析を行った結果、コロニー内で異なる睡眠表現型を示すクラスターが発見された。さらに、RNAシーケンシングと質量分析を用いた解析により、このような睡眠表現型の違いをもたらす分子経路についての手がかりを得た。

(10) 空間トランスクリプトームによるクマムシの乾燥耐性機構の解析

田中 冨^{1,2}, 荒川和晴^{1,4}¹慶應義塾大学先端生命科学研究所, ²慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科,
³慶應義塾大学環境情報学部, ⁴自然科学研究機構 生命創成探究センター)

水は生命現象に必須の分子である。その一方で、クマムシをはじめとするいくつかの生物種では、周囲の環境が乾燥するとともに脱水し、「無水生命状態 (Anhydrobiosis)」という無代謝の状態になることが知られている。18世紀にこの現象が発見されて以降、どのようにして無水生命状態になり、復帰できるのかに興味をもたれてきた。これまで我々のグループでは、これらを可能にする機構を解明するため、各種オミクス解析をおこなうことで、クマムシのゲノム構成や遺伝子発現変動について明らかにしてきた。さらに近年行われた、単離細胞におけるトランスクリプトーム解析や、各遺伝子の

プロモーター領域を用いた発現パターンの解析からは、クマムシの乾眠候補遺伝子は全細胞に一律に発するのではなく、組織特異的な発現パターンが存在する可能性が考えられた。そこで、乾眠クマムシにおける組織的な遺伝子発現パターンを明らかにするために、我々はクマムシにおける空間トランスクリプトーム解析を Stereo-Seq を用いて実施した。その結果、クマムシの複数の細胞種における遺伝子発現パターンが明らかになった。これらはクマムシの細胞レベルでの乾燥耐性機構や、乾燥耐性における各細胞・組織の役割についての理解を大きく発展させることが期待される。

(11) 低温下における概日時計の役割 -振幅応答の分子メカニズム-

金 尚宏

(名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所)

約一日の生理リズムである概日リズムは、ほぼ全ての生物において観察される。このリズムを駆動する概日時計は、温度に対して二つの特徴的な性質を示す。一つ目の性質は周期の温度補償性であり、生理的な温度範囲において約24時間の周期が保持される。二つ目の性質は振幅応答性であり、温度低下に応じて概日リズムの振幅は低下する。昆虫や真菌、植物やシアノバクテリアのような生物では、それぞれの種の活動に適した環境温度範囲では明瞭な概日リズムが観察される一方で、冬期など、著しい低温では概日リズムが検出されない。哺乳類のような恒温動物においても、単離した組織や細胞は明瞭な振幅応答性を示し、培養細胞株では27度程度で時計遺伝子の発現リズムが消失する。

概日時計の温度特性を説明する分子メカニズムに関しては長年謎に包まれていたが、私たちは細胞生物学を駆使して分子メカニズムの解明にアプローチしている。これまでの研究から、周期の温度補償性には低温で活性化

する Ca^{2+} シグナルが重要であることが分かってきた。温度低下に応じて細胞膜に存在する $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体 (NCX) は細胞内への Ca^{2+} 流入を促進する。この反応は Ca^{2+} -CaMKII を介して転写因子 CLOCK を活性化する。これにより、転写フィードバックの振動速度は低温でも加速されることで、周期の温度補償性は成立する (Kon *et al.*, *Genes and Development*, 2014; *Science Advances*, 2021)。振幅応答性における低温性 Ca^{2+} シグナルの役割を追究していたところ、最近の研究から、 Ca^{2+} シグナルはリズム振幅の低下ではなく、むしろ増加に寄与することが分かった。そのため、 Ca^{2+} シグナルと拮抗する形で、温度低下に応じて積極的に概日リズム振幅を低下させる仕組みが存在することが分かった。この分子実態を理解するため、培養細胞を用いたトランスクリプトーム解析を行った。その結果、低温下では時計関連の転写因子群が特徴的なレベルで恒常発現し、概日リズムの振幅低下を誘導していることが分かってきた。

(12) 低温環境下における哺乳類生理機能の解明

榎木亮介^{1,2}, 李 明亮^{1,2}, 張 菁圃^{1,2}, 根本知己^{1,2}¹自然科学研究機構 生命創成探究センター,²自然科学研究機構 生理学研究所)

哺乳類は37℃付近の極めて狭い温度帯域に体温を保つ恒温動物であり、僅か数度でもこの体温域から逸脱した状態が続くとすぐに生理機能が破綻し、全身恒常性が乱れて不可逆的な損傷を受ける。哺乳類の多くの研究領域は、この極めて狭い温度域における生理機能の原理究明を行ってきた。しかし幾つかの動物種においては、冬季の体熱生産源が不足する厳しい環境下において、能動的に体温-代謝を低下させる「冬眠」を発動し、体温が外気温程度まで低下し、極端な低体温-低代謝状態となる。しかし極端に体温が低下した状態でも、中枢神経系や末梢臓器は生理機能を大幅に低下させるものの、低体温領域における異なる恒常性を保ち、代謝を最小限まで低下させながらも生命活動を維持しており、外界からの環境刺激には応答して復温して中途覚醒する。冬眠は単なる

エネルギー消費を抑えるモードではなく、異なる恒常性モードに移行していると考えられるが、その分子~細胞~神経回路レベルのメカニズムの多くが未知である。

私達は最近、低温環境下で概日時計中枢である視交叉上核のリズムを光計測することで、15℃程度の低温で概日時計はリズム発振を停止すること、さらに低温からの復温で概日時計が再開し、Ca²⁺振動が時計遺伝子の転写振動よりも安定した上流振動体して振る舞うことを見いだした(Enoki et al., *iScience*, 2023)。また、冬眠様モデルマウスを用いて全身のグルコース代謝を解析した結果、低体温状態では糖尿病に似た高血糖-高インスリン血症の状態を示すこと、また暖かい冬眠様状態を惹起することで、体温によるグルコース代謝のロバストな制御機構を発見した(Lee et al., *BioRxiv*, 2024)。

12. 環境・疾患による情動の変容とその生体内制御機構 (課題番号 417)

2024年9月17日-9月18日

代表・世話人: 吾郷由希夫 (広島大学 大学院医系科学研究科)

所内対応者: 和氣弘明 (生理学研究所 多細胞回路動態研究部門)

- (1) オキシトシン感受性迷走感覚神経による抗不安・社会性向上作用
射場拳虎 (京都府立大学 大学院生命環境科学研究科)
- (2) ストレス下でのスクロース摂取は糖代謝異常を伴い、 $\alpha 2$ -アドレナリン受容体の発現増加を介してストレス応答を変容させる
坂田昂駿 (藤田医科大学 大学院医療科学研究科 レギュラトリーサイエンス分野)
- (3) ラット非可聴域の超音波は嗅球摘出ラットうつ病モデルの情動状態を変容させる
山内つぐみ (東京理科大学 薬学部 薬理学研究室)
- (4) 脳におけるカンナビノイド1型受容体の行動への影響
徳竹伯洸 (富山大学 大学院総合医学薬学研究科 薬物治療学研究室)
- (5) アストロサイト connexin43 は三環系抗うつ薬の治療効果に寄与する
徳永 希 (広島大学 大学院医系科学研究科 薬効解析科学研究室)
- (6) 母体免疫活性化による胎児期のサイトカイン上昇と仔の自閉症様表現型との関連
切替日奈子 (東北大学 医学系研究科 器官解剖学分野)
- (7) 情動的ストレスに対する δ オピオイド受容体の機能
吉岡寿倫 (東京理科大学 薬学部 薬理学研究室)
- (8) 心拍数を意図的にコントロールする Top-Down 神経回路
吉本愛梨 (東京大学 大学院薬学系研究科)
- (9) アルコール消費および耐性上昇を引き起こす核-細胞質間輸送異常
青峰良淳 (大阪大学 蛋白質研究所 高次脳機能学研究室)
- (10) 自由行動下マウスの意思決定における内側前頭前皮質の神経活動
鈴木 健 (鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 生化学・分子生物学分野)
- (11) The role of nucleus accumbens neurons in controlling limbic and motor functions
Suthinee Attachaipanich (大阪大学 蛋白質研究所 高次脳機能学研究室)
- (12) ドーパミンの細胞内シグナル解析から新規依存症治療薬の開発
張 心健 (藤田医科大学 精神・神経病態解明センター 神経行動薬理学研究部門)
- (13) 情動行動に関連する多領域の細胞集団活動
平野匡佑 (北海道大学 大学院医学研究院 神経薬理学教室)
- (14) 妊娠期の必須脂肪酸摂取バランスが仔の情動に及ぼす影響
酒寄信幸 (広島大学 大学院医系科学研究科 口腔生理学研究室)
- (15) 分野と国をまたいだ情動のメカニズム追求のこれまでとこれから
大村 優 (Chinese Institute for Brain Research)
- (16) 三環系抗うつ薬は SSRI よりも治療効果が強いのか?
梶谷直人 (熊本大学 大学院生命科学研究部附属 健康長寿代謝制御研究センター)
- (17) 中脳皮質ドーパミン軸索が担う嫌悪信号の符号化と学習による変化
神戸悠輝 (鹿児島大学 医歯学域医学系 医歯学総合研究科 生体機能制御学講座)

- (18) 抗菌薬による幼若期の腸内細菌叢の乱れが社会性や情動に及ぼす影響
荒木良太 (摂南大学 薬学部 複合薬物解析学研究室)
- (19) ドーパミンの多様な予測誤差シグナル
木村 生 (北海道大学 大学院薬学研究院 薬理学教室)
- (20) 慢性ストレスによる神経回路再編と行動変容での役割
篠原亮太 (神戸大学 大学院医学研究科 薬理学分野)
- (21) サイケデリックスによる精神疾患治療効果のメカニズム解明とそれに基づいた創薬研究
衣斐大祐 (名城大学 薬学部 薬品作用学研究室)
- (22) 抑うつ状態からの自発的治癒の神経機構
出山諭司 (金沢大学 医薬保健研究域薬学系 薬理学研究室)
- (23) Neural circuit mechanisms for observational fear
北村貴司 (テキサス大学 サウスウェスタン医学センター)

【参加者名】

平野匡佑 (北海道大学大学院医学研究院神経薬理学教室), 人羅(今村) 菜津子 (熊本大学), 疋田貴俊 (大阪大学蛋白質研究所高次脳機能学研究室), Ton Macpherson (大阪大学), 畠山梓摘 (東京理科大学薬学部薬学科薬理学研究室), 伊藤千紘 (千葉大学融合理工学府先進理化学専攻), 岩崎有作 (京都府立大学), 射場拳虎 (京都府立大学大学院生命環境科学研究科動物機能学研究室), 青峰良淳 (大阪大学蛋白質研究所高次脳機能学研究室), 西田裕貴 (熊本大学), 齊藤 実 (東京都医学総合研究所学習記憶プロジェクト), 吾郷由希夫 (広島大学大学院医系科学研究科細胞分子薬理学), 奥野浩行 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科), 永井 拓 (藤田医科大学精神・神経病態解明センター), 木村 生 (北海道大学大学院薬学研究院), 張 心健 (藤田医科大学), 永安一樹 (大阪大学大学院薬学研究科神経薬理学分野), 出山諭司 (金沢大学医薬保健研究域薬学系薬理学研究室), 笠井淳司 (名古屋大学環境医学研究所), 徳永 希 (広島大学大学院医系科学研究科薬効解析科学研究室), 衣斐大祐 (名城大学薬学部薬品作用学研究室) 山内つぐみ (東京理科大学), 吉岡寿倫 (東京理科大学), 神戸悠輝 (鹿児島大学医歯学総合研究科生体情報薬理学), 切替日奈子 (東北大学医学系研究科器官解剖学分野), 荒木良太 (摂南大学薬学部複合薬物解析学研究室), 梶谷直人 (熊本大学), 古屋敷智之 (神戸大学大学院医学研究科), 南 雅文 (北海道大学薬学研究院薬理学研究室), 坂田昂駿 (藤田医科大学大学院医療科学研究科), 大村 優 (Chinese Institute for Brain Research), 吉本愛梨 (東京大学大学院薬学系研究科), 宮田 空 (大阪大学大学院生命機能研究科生命機能専攻), 北村貴司

(University of Texas Southwestern Medical Center), 徳竹伯洸 (富山大学大学院総合医学薬学研究科薬物治療学研究室), 野村 洋 (名古屋市立大学), 横山 玲 (広島大学), 酒寄信幸 (広島大学大学院医系科学研究科口腔生理学研究室), 新田淳美 (富山大学薬学・和漢系薬物治療学研究室), 鈴木 健 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生化学・分子生物学分野), Suthinee Attachaipanich (大阪大学), 鳴島 円 (生理学研究所), 松尾直毅 (九州大学大学院理学研究院), 篠原亮太 (神戸大学大学院医学研究科薬理学分野), 本宿雄基 (熊本大学大学院薬学教育部), 高橋菜々 (名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻), 竹田育子 (生理学研究所), 植野寛貴 (大阪大学薬学研究科神経薬理学分野), 谷口ひかり (大阪大学薬学研究科神経薬理学分野), 毛利彰宏 (藤田医科大学大学院医療科学研究科), 植松明子 (生理学研究所), 中井悠花 (大阪大学薬学研究科神経薬理学分野), 石川享宏 (東京都医学総合研究所), 森下良一 (名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経科学研究科), 岡勇輝 (生理学研究所), 大川宜昭 (獨協医科大学), 甲斐信行 (獨協医科大学), 横山泰久 (名古屋大学環境医学研究所システム神経薬理学分野), 高村侑希 (名古屋市立大学大学院医学研究科認知機能病態学), 大久保仁 (大阪大学薬学研究科神経薬理学分野), 斎藤顕直 (東京理科大学薬学部薬理学研究室), 大原万宗 (名城大学薬学部薬学科薬品作用学研究室), 吉田 楓 (北海道大学大学院生命科学院), 揚妻正和 (量子生命科学研究所), 長澤裕太郎 (生理学研究所), 山口裕嗣 (生理学研究所), 上田修平 (名古屋大学環境医学研究所), 早川 佑 (名城大学薬学部薬学科薬品作用学研究室)

【概要】

本研究会は、情動に影響を与える環境・疾患の作動原理の理解を深め、生体内システムの可視化や制御法、それらを基盤とする治療技術についての新しい視点や課題を提供することを目的とし、医学、歯学、薬学、神経科学、生理学、分子遺伝学等の多様な専門分野の研究者合計68名が参加しました。大学院生、ポスドク/若手研究者、中堅/PIの先生まで幅広い世代の合計23名から発表があり、活発な討論会となりました。具体的には、情動あるいはその障害を解析するための新たな評価法、動物モデル、化合物等のモダリティの開発、そして新規の病態生理や神経回路基盤、創薬標的分子の発見等、最新の成果が紹介、共有され、情動を制御する新機構と疾患

克服に向けた次世代治療法に関する議論が展開されました。

本研究会では、情動が外部環境や体内変化等の感覚入力に対する記憶、経験との照合により出現する生物学的価値判断の一つと捉え、神経生理計測・操作法、イメージング技術、シングルセルレベルでのオミクス解析等の先端技術を活用しながら、情動行動や情動に関わる脳内情報処理機構の解明、情動の生物学的理解と制御の仕組み・治療に関する新しい考え等が提起され、参加者間で有意義な意見交換が行われました。本研究会の開催が参加者同士の新たな関係構築や強化につながり、情動研究の発展に資することが期待されます。

(1) オキシトシン感受性迷走感覚神経による抗不安・社会性向上作用

射場拳虎 (京都府立大学 大学院生命環境科学研究科)

現代の飽食、ストレス過多、超高齢化において、肥満、抑うつ、社会的孤立など様々な健康問題が相互に作用し、我々の健康を脅かしている。このような食欲・ストレス・社会性など多様な生体機能を調節する多機能な神経として、視床下部室傍核のオキシトシン (PVH^{OXT}) 神経が知られている。講演者らは、OXT受容体を発現する迷走感覚神経サブクラスを活性化することで、PVH^{OXT}神経の活性化を介して過食・肥満を改善することを報告してきたが、このPVH^{OXT}神経の食欲調節以外の機能は未だ検証されていない。今回、末梢OXT投与によるOXT感受性迷走感覚神経の刺激が、PVH^{OXT}神経を賦活化して、精神機能(不安、社会性)に与える影響を検討した。

健常マウスを対象に、不安が高く社会性が低い明期に、高架式十字迷路試験と社会性行動試験を実施した。行動試験1時間前のOXT単回腹腔内投与は、抗不安・社会性行動を有意に上昇させた。この有益作用は、横隔膜下迷走神経の外科的切除、PVH^{OXT}神経活動の化学遺伝学的手法による抑制、及び、OXT受容体阻害剤の脳室内投与で完全に消失した。OXT末梢投与による迷走感覚神経を介したPVH^{OXT}神経の活性化は、抗肥満作用に加えて、抗不安や社会性向上作用も誘導することを明らかにした。この迷走感覚神経を介した「末梢—中枢OXT連関」軸を利用することで、肥満に加えて不安障害や抑うつなどの心の病を同時に治療できるかもしれない。

(2) ストレス下でのスクロース摂取は糖代謝異常を伴い、 $\alpha 2$ -アドレナリン受容体の発現増加を介してストレス応答を変容させる

坂田昂駿, 毛利彰宏

(藤田医科大学 大学院医療科学研究科 レギュラトリーサイエンス分野)

うつ病の発症にはストレスの多いライフイベントや食事を含む生活習慣が深く関わるが、食習慣がうつ病の発症と病態に対しどのように関与するかは未解明である。そこで講演者らは、ストレス下における食習慣の変

化がうつ病の発症および病態に与える影響を検討した。

同意の得られた約9000人の人間ドッグ受診者のうつ・ストレス指標と食習慣のデータを用い、抑うつ群における食習慣の変化を解析したところ、スクロース摂取量の

増加が認められた。そこで、慢性予測不能軽度ストレスによるうつ病モデルマウスに対し、ストレス負荷期間にスクロース溶液をマウスに自由飲水させたところ、うつ様行動に影響は認められず、物体認知機能の低下が認められた。ストレス下でのスクロース摂取は、前頭皮質における MHPG/ノルアドレナリン (NA) 比を低下させると共に、自己受容体である $\alpha 2$ アドレナリン受容体 ($\alpha 2$ -AR) の発現上昇が認められた。NA 神経回路である青斑

核-前頭皮質系の DREADD による活性化は、ストレス下でのスクロース摂取によるうつ様行動と認知機能障害を改善した。また、ストレス下でのスクロース摂取は血糖調節障害を引き起こし、脳内糖代謝障害を示唆する遺伝子発現変化が認められた。ストレス下におけるスクロース摂取はうつ病病態を変容させ、これは糖代謝障害による $\alpha 2$ -AR の発現上昇に伴う NA 遊離抑制が原因であることが示唆された。

(3) ラット非可聴域の超音波は嗅球摘出ラットうつ病モデルの情動状態を変容させる

山内つぐみ (東京理科大学 薬学部 薬理学研究室)

近年、超音波の曝露が生体に与える影響が注目されている。健常者の体表に超音波を含む音を曝露すると、脳内報酬系が活性化し、血中コルチゾール値が低下するなどといった「ハイパーソニックエフェクト」という現象が報告され、認知行動療法と組み合わせたうつ病治療への応用が期待されている。しかし、超音波曝露が情動状態に及ぼす影響の詳細については未だ不明である。そこで講演者らは、うつ病モデル動物の一つである嗅球摘出 (OBX) ラットを用いて、抑うつ様症状に対する超音波曝露の影響を検討した。

実験には、100 kHz (30 ms パルス, 60 ms インターバル) 超音波音源を使用した。正常ラットに超音波を曝露

したところ、聴覚関連皮質領域の c-Fos 陽性細胞数は超音波非曝露群に比べて変化しなかった。また、条件刺激に 100 kHz 超音波、無条件刺激に電気刺激を用いる聴覚恐怖条件付け試験を行った結果、条件付けされた 100 kHz 超音波の曝露はラットの恐怖反応を惹起しなかった。しかしながら、同様の 100 kHz 超音波の曝露は、OBX ラットにおいて抑うつ様行動の指標である情動過多反応性および血中コルチコステロン濃度を有意に低下させた。以上の結果より、100 kHz 超音波は聴覚を介さずに OBX ラットうつ病モデルの情動状態に影響を及ぼすことが明らかとなった。超音波曝露は、既存の方法とは異なる作用機序の情動調節方法になることが示唆される。

(4) 脳におけるカンナビノイド1型受容体の行動への影響

徳竹伯洸, 新田淳美

(富山大学 大学院総合医学薬学研究科 薬物治療学研究室)

大麻の使用は依存や認知機能障害等の悪影響を引き起こすことが報告されている。大麻の主要な精神活性物質である $\Delta 9$ テトラヒドロカンナビノールの結合部位としてカンナビノイド1型受容体 (CB1R) が知られている。CB1R は脳に高発現しているが、各脳領域における CB1R の機能に関する研究は不足しており、これらの機能解明は大麻使用障害に対する治療法開発の足掛かりになると考えられる。そこで講演者らは、依存や不安、記憶に対する影響を、CB1R アゴニストであるアラキドニルシクロピラミド (ACPA) をマウスに対して投与し行動薬理学

的手法を用いることで評価した。ACPA を腹腔内投与されたマウスに対して依存および不安に対する影響を評価したところ、条件付け場所嗜好性試験においてマウスは場所嗜好性を示し、高架式十字迷路試験において抗不安様行動を示した。また、基底外側扁桃核 (BLA) に対して CB1R のアンタゴニストを局所投与したところ、ACPA による場所嗜好性や抗不安行動は抑制された。前頭前皮質 (PFC) に ACPA を局所投与したところ、物体位置試験において記憶障害が観察された。さらに、GABA 作動性神経を DREADD システムによりに特異的に活性

化させたところ、ACPAによる記憶障害を回復させた。本研究は、各脳領域におけるCB1Rの機能を明らかにす

ると共に新たな治療法の開発に寄与すると考えられる。

(5) アストロサイト connexin43 は三環系抗うつ薬の治療効果に寄与する

徳永 希 (広島大学 大学院医系科学研究科 薬効解析科学研究室)

近年、抗うつ薬はモノアミン非依存的なメカニズムでアストロサイトに作用することが示され、抗うつ薬の新規作用点としてアストロサイトが着目されている。また、中枢神経系で特にアストロサイトに高発現する connexin43 (Cx43) は、うつ病患者の脳内で発現が低下していることが報告されているが、その意義は不明である。そこで講演者らは、抗うつ薬の新たな作用機序ならびにうつ病における Cx43 発現低下の意義の解明を試みた。

Wistar 系ラット新生仔の大脳皮質より、定法に従い初代培養アストロサイトを作製し、RNA 干渉法により培養アストロサイトにおける Cx43 発現を低下させた。雄性

ddY 系マウス 5 週齢に対し、坐骨神経の末端のうち総腓骨神経と脛骨神経を結紮・切断することで、痛みによる持続的なストレスを負荷したうつ病モデルを作製した。

Cx43 発現を低下させた培養アストロサイトに抗うつ薬を処置すると、抗うつ薬による脳由来神経栄養因子の発現増強作用が有意に亢進することが示された。さらに *in vivo* においても、うつ病モデルマウスの海馬内 Cx43 発現量が、抗うつ薬による治療効果と負に相関することを明らかにした。本研究結果は、うつ病患者において認められる Cx43 発現低下はうつ病の病態形成ではなく、抗うつ薬による治療効果に寄与することを示唆していると考えられる。

(6) 母体免疫活性化による胎児期のサイトカイン上昇と仔の自閉症様表現型との関連

切替 日奈子 (東北大学 医学系研究科 器官解剖学分野)

自閉スペクトラム障害 (自閉症) は、社会性の障害などを特徴とする発達障害である。母体感染が子の自閉症リスクを増加させるという疫学事象から、リスク因子の一つとして妊娠中の母体免疫活性化 (maternal immune activation, MIA) が注目されている。そこで講演者らは、自閉症と母体感染の因果関係を明らかにするため、合成 dsRNA である poly(I:C) を胎生 12.5 日のマウス母獣に投与し、産まれた仔 (MIA マウス) を用いて解析を行った。その結果、雄の MIA マウスで母仔分離時の超音波発声数の低下、tube test での社会優位性の変化、高架式十字迷路

での不安様行動の増加を認めた。さらに、Golgi 染色によるスパインの解析で、自閉症患者の死後脳における報告と同様に、MIA マウスで樹状突起スパイン密度の上昇を認めた。次に、poly(I:C) 投与後の母体血中のサイトカイン濃度を調べた。Poly(I:C) 投与 3 時間の母体血中で、IL-6, IL-17 を含む複数のサイトカイン濃度の上昇を認めた。一方で、投与 1 日後の母体血中サイトカイン濃度は低下していた。以上より、一過性の母体血中のサイトカイン濃度の上昇が、仔の自閉症様行動を引き起こす可能性が示唆された。

(7) 情動的ストレスに対する δ オピオイド受容体の機能

吉岡寿倫 (東京理科大学 薬学部 薬理学研究室)

代理社会的敗北ストレスモデル (cVSDS) マウスは、同系統他個体が他系統個体に攻撃されている様子を目撃

するという情動的ストレスのみの反復曝露によって作製され、妥当性の高いうつ病モデル動物として注目を集め

ている。これまでに講演者らは、cVSDS マウスが抑うつ様症状に先立って過敏性腸症候群 (IBS) 様症状を呈することを見出した。うつ病と同様に IBS の主な病因は精神的ストレスとされており、ヒトにおいても同様の症状経過を辿ることが多いと言われている。また講演者らは、 δ オピオイド受容体 (DOP) 作動薬が即効性かつ安全性の高い新規向精神薬となる可能性を提唱してきた。最近では、DOP 作動薬が cVSDS マウスに対して中枢性抗炎症作用を介して抗うつ様作用、抗ストレス作用を示すことを報告している。さらに、島皮質のグルタミン酸神経伝達を抑制することで cVSDS マウスの IBS 様症状を改善することを明らかにした。これらの結果は、DOP がストレス性疾患の病態 (形成) に深く関与していることを示唆している。本研究会では、上述の成果が紹介され、情動における DOP の役割について議論された。

症作用を介して抗うつ様作用、抗ストレス作用を示すことを報告している。さらに、島皮質のグルタミン酸神経伝達を抑制することで cVSDS マウスの IBS 様症状を改善することを明らかにした。これらの結果は、DOP がストレス性疾患の病態 (形成) に深く関与していることを示唆している。本研究会では、上述の成果が紹介され、情動における DOP の役割について議論された。

(8) 心拍数を意図的にコントロールする Top-Down 神経回路

吉本愛梨 (東京大学 大学院薬学系研究科)

バイオフィードバックとは、不随意性の生理活動を認識できるよう訓練し、被験者がその機能を制御できるようにする手法である。心拍については、訓練を重ねることで目標の心拍数まで下げることが可能で、この技術を「心拍フィードバック」と呼ぶ。心拍フィードバックは循環器機能・精神状態の改善や心身症の防止につながる事が知られている。しかし、脳内でどのような変化が起こって心身相関が達成されるのかは未解明であり、神経基盤の理解のためには動物モデルが必要である。そこで講演者らは、自由行動中のラット用いて心拍フィードバックの実験系を自ら初めて構築した。ラットは30分以内に心拍数を減少させることを学び、3時間の訓練を5

日間行った後、約50%の減少を達成した。訓練期間後も10日間心拍数減少が持続し、ラットは抗不安行動を示し、血中赤血球数が上昇した。訓練による徐脈は、視床腹内側核 (VMT) へ投射する前帯状皮質 (ACC) ニューロンを不活性化することによって阻害されたことから、皮質-視床経路に着目した。VMT へ投射する ACC ニューロンは、訓練中にシータ振動を示し、ACC-VMT 経路のシータリズム刺激は徐脈を再現することを見出した。ACC からシナプス入力を受ける VMT ニューロンは視床下部を介して迷走神経核へ神経投射していた。これらの発見は、意図的な心拍数調節のための包括的な回路を提案し、末梢-中枢連関への示唆を与えられる。

(9) アルコール消費および耐性上昇を引き起こす核-細胞質間輸送異常

青峰良淳 (大阪大学 蛋白質研究所 高次脳機能学研究室)

アルコール依存症はアルコールに対する抑え難い欲求を主症状とする精神疾患である。近年、依存症の細胞内メカニズムとして、依存性薬物の急性投与による核内クロマチンのヒストンアセチル化および薬物応答的な遺伝子発現の誘導が知られている。

KPNA3 (インポーチン $\alpha 3$) は核局在化配列 (cNLS) を認識し核内へ輸送する役割を持ち、またヒト疫学的研究によりアルコール依存症との関連が報告されている。講演者らは、Kpna3 欠損マウスにおいて自発的エタノール消費量が有意に増加し (消費の増加)、エタノール誘導行動感作量が減少し、血中コルチコステロン濃度が低下

している (耐性の上昇) ことを明らかにした。つまり Kpna3 欠損はアルコール依存形成過程初期における消費と耐性の上昇を引き起こすことが示された。さらに、①転写因子活性解析 (wPGSA) により Kpna3 欠損は E-box 配列結合転写因子の活性を抑制すること、②免疫沈降プロテオミクス解析により Kpna3 と相互作用するタンパク質を同定した。2つの解析に共通する転写因子として、ヒストンアセチル化を制御する Myc/Max/Mad ネットワークの構成因子が多く特定された。

これらの結果から Kpna3 欠損は HAT 等の転写因子の核輸送量減少を介して E-box 配列周辺のアセチル化を抑

制しており、これらの細胞内メカニズムは Kpna3 欠損マウスのアルコール耐性の上昇と消費量の上昇を引き起こしていることが示唆された。

(10) 自由行動下マウスの意思決定における内側前頭前皮質の神経活動

鈴木 健 (鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 生化学・分子生物学分野)

ヒトや動物の多くの意思決定場面では、状況を認識し、記憶や知識を参照して行動を決定する。前頭前皮質は、外部の感覚情報をもとに、記憶や知識の参照や価値計算によるトップダウン情報処理を介して、このプロセスの一端を担っていると考えられている。これらの神経情報処理の詳細な解析のため、講演者らはまず、タッチスクリーン型オペラント行動試験装置を用いてマウスの行動課題を開発した。この行動課題では、マウスは視覚情報と経験により形成した知識に基づいて回答し、正しい回答には報酬が与えられる。この課題を用いて、マイクロエンドスコープによる *in vivo* カルシウムイメージングを行い、課題中のマウスの内側前頭前皮質 (mPFC) また

は一次体性感覚皮質 (SSp) の神経活動を記録した。その結果、mPFC は SSp よりも Task-related cells の割合が大きいたことが示された。また、mPFC の Task-related cells の活動のタイミングにはばらつきがあったため、階層クラスター解析を用いて、活動パターンに応じて細胞を分類したところ、さまざまな活動パターンを示す細胞が存在することが明らかになった。さらに、一般化線形回帰モデルを用いて蛍光輝度と行動との関連を調べたところ、mPFC の細胞は行動イベントとの関連から複数の細胞集団に分類することができた。これらの知見は、mPFC の神経活動が、意思決定における複雑な情報処理を反映している可能性があると考えられる。

(11) The role of nucleus accumbens neurons in controlling limbic and motor functions

Suthinee Attachaipanich (大阪大学 蛋白質研究所 高次脳機能学研究室)

The nucleus accumbens (NAc) is a crucial component of the limbic basal ganglia circuitry, which is known to play an important role in decision-making and the processing of rewarding and aversive stimuli. Within this circuit, dopamine D1 receptor-expressing medium spiny neurons (D1-MSNs) of the NAc core are known to send a major projection to the substantia nigra pars reticulata (SNr). The SNr is thought to process information from both limbic and motor systems within basal ganglia loops, highlighting the possibility that SNr-projecting NAc D1-MSNs (NAc^{D1-MSN}-SNr) may influence both functions.

To investigate this, speakers used pathway-specific optogenetic manipulation of the NAc^{D1-MSN}-SNr pathway to examine its role in reward-related and motor behaviors. In D1-Cre mice, AAV constructs expressing the excitatory opsin channelrhodopsin-2 or

the inhibitory opsin archaerhodopsin were infused into the NAc core region and bilateral optic fibers were implanted into the SNr to selectively activate or inhibit, respectively, the NAc^{D1-MSN}-SNr pathway. Activation of the NAc^{D1-MSN}-SNr pathway induced a significant preference for a laser-paired location in a real-time place preference test, and was able to drive optogenetic self-stimulation and augment instrumental responses for a liquid reward in two-choice operant tasks. Additionally, in an open field arena, bilateral stimulation of the NAc^{D1-MSN}-SNr pathway increased forward locomotion, while unilateral stimulation induced contralateral turning behavior. Interestingly, inhibition of this pathway had no significant effect on either reward-related or locomotor behaviors, suggesting that the NAc^{D1-MSN}-SNr pathway does not exert bidirectional control over such behaviors.

(12) ドーパミンの細胞内シグナル解析から新規依存症治療薬の開発

張 心健, 周 昕竹, 窪田悠力, 永井 拓

(藤田医科大学 精神・神経病態解明センター 神経行動薬理学研究部門)

中脳腹側被蓋野から側坐核へ投射するドーパミン作動性神経系の活性化に伴う多幸感は、依存性薬物に共通で認められる初期の神経精神薬理作用であると考えられている。側坐核に存在する神経細胞の約95%は中型有棘神経細胞(MSN)である。これらは、ドーパミンD1受容体(D1R)を発現するD1R-MSNとドーパミンD2受容体(D2R)を発現するD2R-MSNの二種類に分類される。講演者らは過去の研究により、D1R-MSNにおけるD1R-PKA-Rap1-MAPK経路が細胞の興奮性を制御することを報告した。また、MAPKによってカリウムチャンネルKCNQ2サブユニットがリン酸化され、カリウムチャンネルの活性を抑制し、D1R-MSNの興奮性を促進することも示した。今回、カリ

ウムチャンネルが依存症治療標的となり得るかどうかを調べるため、カリウムチャンネル作用薬の効果について検討した。薬物依存モデルは、マウスを用いてコカイン条件付け場所嗜好性試験で作製した。マウスがコカイン場所嗜好性を形成した後、カリウムチャンネル作用薬を連続投与した。結果、カリウムチャンネル作用薬を連続投与したマウスは、コカイン投与により形成された場所嗜好性がコントロールマウスに比べて有意に減弱した。また、カリウムチャンネル作用薬の作用機序や標的領域・細胞種も調べた。本研究は、カリウムチャンネル作用薬が薬物依存症治療候補になりうることを示唆している。

(13) 情動行動に関連する多領域の細胞集団活動

平野匡佑 (北海道大学 大学院医学研究院 神経薬理学教室)

南 雅文 (北海道大学 大学院薬学研究院 薬理学研究室)

野村 洋 (名古屋市立大学 大学院医学研究科 認知機能病態学寄附講座)

感覚と情動、それぞれを担う脳領域の細胞集団がどのように関係性を変化させることで行動変容に繋がるかは不明である。そこで講演者らは、2領域同時Ca²⁺イメージング法を確立し、聴覚刺激の中継核である内側膝状体と情動を司る外側扁桃体の活動を音報酬条件づけの前後で取得した。条件づけの前後で音提示時に活動が上昇する神経細胞の割合に差はなかった。条件づけの前後で細胞集団が音に対する反応を変化させるかを明らかにするために、細胞集団の活動からCS+ (報酬と連合する音) かCS- (コントロール) かを予測できるか、機械学習を用いて調べた。条件づけ前だけのデータで機械学習およ

び予測を行った場合は高い正解率で分類できた。一方、条件づけ前のデータで機械学習を行い、条件づけ後のデータで予測を行った場合は正解率が低下した。さらにCS提示時の同期活動を解析するため、全細胞ペアの相関係数を学習前後で算出した。その結果、条件づけ後、CS+提示時中に大きく相関して活動する細胞ペアが観察された。一連の結果から、音と報酬との条件づけにより音で活性化する細胞集団の活動が変化すること、特に大きく相関して活動する細胞ペアが増えることがわかった。このような複数領域にわたる細胞集団活動の変化が行動変容に関与すると考えられる。

(14) 妊娠期の必須脂肪酸摂取バランスが仔の情動に及ぼす影響

酒寄信幸 (広島大学 大学院医系科学研究科 口腔生理学研究室)

n-6 および n-3 脂肪酸は生体内で合成できない必須の栄

養素であり、必須脂肪酸とよばれる。これらの脂肪酸は細

胞膜の構成要素や代謝物の前駆体として重要だが、生体内において代謝酵素や輸送タンパク質を共有しているため、生体膜におけるバランス (n-6/n-3 組成比) が様々な生理機能に影響する。しかし、過去 100 年の間に日本を含む多くの国々において、n-6 脂肪酸に富む食用油の摂取量は増加し、一方で n-3 脂肪酸に富む魚の摂取量は減少しており、血中 n-6/n-3 組成比が増加 (高 n-6/低 n-3 化) している。血中 n-6/n-3 組成比の増加は不安症や自閉スペクトラム症の発症リスクの増加との関連が示されている。講演者らは、妊娠マウスに高 n-6/低 n-3 飼料を投与すると、出生時から

n-6/n-3 バランスのよい対照飼料を投与して仔を成体まで飼育しても、仔において不安様行動が増加することや社会性行動が減少することを明らかにした。さらに、高 n-6/低 n-3 飼料を投与した妊娠マウスの仔では、中脳腹側被蓋野のドーパミンニューロンや扁桃体基底外側核の錐体細胞が過剰に産生されていた。以上から、妊娠期の必須脂肪酸摂取バランスの高 n-6/低 n-3 化は仔の脳に発生異常を起し、仔の将来の行動にまで影響することが示唆された。これらの研究は不安症や自閉スペクトラム症などの予防に新たな栄養学的方策を提示できる可能性がある。

(15) 分野と国をまたいだ情動のメカニズム追求のこれまでとこれから

大村 優 (Chinese Institute for Brain Research, Beijing)

講演者は学生時代に心の仕組みを科学的に解明しようと志し、心理学を学び始められましたが、物質レベルでの解明の必要性を感じ、博士課程の時に薬理学・神経科学に転向されました。薬理学をさらに深く学ぶために、米国ミシガン大学に研究員として留学し、日本に教員として戻ってからは主にセロトニンと情動・認知機能の関係を研究されてきました。げっ歯類を用いた行動解析を主軸に、うつ、不安、恐怖記憶、衝動性、意思決定などを主な研究対象としています。

その後、上司の急逝や中国の研究レベルの大躍進などの状況変化に伴い、2023 年 7 月から中国で共同研究者と共にラボ運営に携わることになりました。現在の共同ラボのメインテーマは、睡眠・覚醒と情動・認知機能の相互作用メカニズムの解明です。

今回の発表で講演者は、近年取り入れたマウスの表情解析による情動評価法について詳しく紹介され、学生の皆さんの今後の参考となるように、これまでの研究生活の変遷についてもお話しされ、活発な意見交換がなされました。

(16) 三環系抗うつ薬は SSRI よりも治療効果が強いのか？

梶谷直人 (熊本大学 大学院生命科学研究部附属 健康長寿代謝制御研究センター)

抗うつ薬は、1950 年代に抗うつ効果が偶然発見された三環系抗うつ薬 (TCA) をプロトタイプとして開発されてきた。臨床で主に使用される SSRI はモノアミンへの作用に特異性を高めており、TCA よりも副作用が少なく使い易い薬である。一方で、重症例には SSRI よりも TCAの方が治療上有効とする報告があるが、TCA がなぜ SSRI よりも高い治療効果を有するのか不明であった。

そこで講演者らは、TCA のモノアミン以外の薬理作用の探索を行った結果、TCA にはリゾホスファチジン酸 (LPA) 1 受容体アゴニスト作用があることを見出した。興味深い

ことに、LPA1 受容体活性化作用は SSRI や SNRI には見られなかった。さらに、うつ病モデルマウスを用いた実験において、TCA によるうつ病様行動の改善効果は LPA1 受容体の阻害により抑制された。また、LPA1 受容体アゴニストを投与することでも抗うつ薬様効果が認められた。

以上より、TCA が SSRI よりも治療効果が高いとする臨床的知見を説明する要因として、LPA1 受容体シグナルが重要である可能性が示された。今後、モノアミンとは異なる薬理作用をもつ新たな抗うつ薬として、LPA1 受容体を標的とした治療薬の開発が期待される。

(17) 中脳皮質ドーパミン軸索が担う嫌悪信号の符号化と学習による変化

神戸悠輝 (鹿児島大学 医歯学域医学系 医歯学総合研究科 生体機能制御学講座)

中脳ドーパミンニューロンは、中脳皮質投射によって前頭前皮質 (PFC) の情報処理に影響を与える。しかし、PFC へのドーパミン投射によって伝達されるシグナルは、特に単軸索レベルにおいて不明な点が多い。そこで講演者らは、報酬刺激と嫌悪刺激の情報処理における内側 PFC (mPFC) のドーパミン作動性軸索活動を調べた。まず我々は、マイクロプリズムを介したドーパミン軸索末端の 2 光子カルシウムイメージングを最適化することにより、報酬刺激と嫌悪刺激の両方に反応するドーパミン軸索の多様な活動を発見した。すなわち、ある軸索は報酬刺激を好むが、他の軸索は嫌悪刺激を好み、集団レベ

ルでは嫌悪刺激を好む軸索に偏りがあった。長期的な同一の軸索イメージングによって、異なる聴覚的キューに関連付けられた報酬刺激と嫌悪刺激による古典的条件付けの間、報酬刺激を好む軸索と嫌悪刺激を好む軸索の選択性が維持されることが明らかになった。しかし、マウスがそれぞれの聴覚的キューを学習するにつれて、聴覚的キューによる軸索活動は次第に嫌悪刺激を好む軸索でのみ発現するようになった。さらに、聴覚的キューの識別をマウスの舐め行動や表情を用いた機械学習によって推測した結果、識別の成功には嫌悪刺激を好む軸索の選択的活動を伴う事が明らかとなった。

(18) 抗菌薬による幼若期の腸内細菌叢の乱れが社会性や情動に及ぼす影響

荒木良太 (摂南大学 薬学部 複合薬物解析学研究室)

自閉スペクトラム症などの発達障害の子どもでは腸内細菌叢の異常がしばしば報告されており、脳の発達における腸内細菌叢の関与が示唆されている。講演者らはこれまでに、幼若期にマクロライド系抗菌薬であるクラリスロマイシン (CAM) を経口投与して腸内細菌叢を乱したマウスの解析を行ってきた。CAM 投与マウスでは、成熟後に社会性の低下や不安様行動の増加傾向がみられるほか、腸内細菌叢の乱れが成熟後まで持続しており、持続的な腸内細菌叢の乱れが社会性や情動制御の不全に関与することが示唆された。腸内細菌叢の機能と大脳皮質の mRNA 量の相関解析から、腸内細菌叢の bacterial invasion of epithelial cells の亢進と大脳皮質のシナプス関

連遺伝子の発現量の減少の間に相関性がみられ、腸内細菌の腸管上皮への侵入が大脳皮質のシナプスの形成に影響を及ぼす可能性が示された。また、CAM 投与マウスでは、回腸上皮の免疫機能の低下、腸内細菌の回腸上皮への接近、回腸と肝臓における炎症性サイトカインの mRNA 量の増加が観察された。さらに、肝臓の炎症性サイトカインの増加と社会性の低下の間に相関性がみられた。以上の結果から、発育期における回腸上皮の免疫機能の低下により、腸内細菌が回腸上皮を刺激し、回腸や肝臓などの末梢組織において慢性的な炎症が生じることによって、社会性や情動制御の不全が引き起こされる可能性が考えられる。

(19) ドーパミンの多様な予測誤差シグナル

木村 生 (北海道大学 大学院薬学研究院 薬理学教室)

これまで、ドーパミン細胞が表現する予測誤差シグナルは単一のものと考えられてきた。しかし、それでは、生物がとる多種多様な行動変化を説明することができない。講演者らは、線条体の外側部と内側部では、報酬獲

得行動における役割が異なることを見つけた。前者はあらかじめ学習した報酬獲得に必要な行動を実行することに、後者は報酬獲得のための手続きが変わったときの再学習に重要だった。この動作原理を理解するために、報

酬学習下のマウスの線条体外側部及び内側部のドーパミンの放出量変化を調べた。その結果、ドーパミンの報酬予測誤差シグナルは、外側線条体ではより楽観的（ネガティブな予測誤差に鈍感）に、内側線条体ではより悲観的（ネガティブな予測誤差に敏感）に、シフトしていることが分かった。つまり、外側基底核路では、予測より結果が悪くてもドーパミン細胞から負のフィードバック

がかかりにくく、行動の自動化を促進させる働きがあり、一方で内側基底核路では、少しでも予想より悪いことが起こるとドーパミン細胞から負のフィードバックがかかり、柔軟な行動変化が促進される働きがあると考えられる。ドーパミンの報酬予測誤差シグナルの偏りが、全く異なる報酬学習をつかさどる可能性を指摘する発見である。

(20) 慢性ストレスによる神経回路再編と行動変容での役割

篠原亮太（神戸大学 大学院医学研究科 薬理学分野）

環境要因が持続的に作用することで生じる慢性ストレスは抑うつ、不安亢進、認知機能障害などの行動変容を促し、うつ病など精神疾患のリスクを高める。講演者らは、マウスの慢性社会ストレスモデルに神経回路トレーシングや全脳イメージングなどの観測技術、脳領域・細胞種選択的な分子操作や神経回路選択的な神経活動操作などを導入し、ストレスによる行動変容の神経基盤を調べてきた。その成果として、短期的な急性ストレスは前頭前皮質のドーパミン系を活性化し、前頭前皮質の興奮性神経細胞の樹状突起を増生して行動変容を抑制する一方で、長期的な慢性ストレスは前頭前皮質のドーパミン系を

抑制し、前頭前皮質興奮性神経細胞の樹状突起退縮と行動変容を誘導することを明らかにした。慢性ストレスによる前頭前皮質への入力変化を体系的に調べ、慢性ストレスにより海馬や嗅皮質からの前頭前皮質への軸索投射が退縮する一方、眼窩前頭皮質から前頭前皮質への軸索投射が新生されることを発見した。また、急性ストレスと慢性ストレスへの神経応答を全脳レベルで比較し、慢性ストレスへの神経応答の中核を担う脳領域として嗅皮質を同定した。さらに、慢性ストレスによる行動変容の一部がストレス暴露中の嗅皮質の活性化に依存していることを見出した。

(21) サイケデリックスによる精神疾患治療効果のメカニズム解明とそれに基づいた創薬研究

衣斐大祐（名城大学 薬学部 薬品作用学研究室）

最近、マジックマッシュルームの幻覚成分「シロシビン」などサイケデリックスが、うつ病、難治性うつ病、摂食障害、PTSD など様々な精神疾患に対して治療効果を示すことが報告され、世界中でサイケデリックスの臨床応用が試みられている。講演者らのマウスを用いた実験から、シロシン（シロシビンの活性代謝物）やDOIなどのサイケデリックスはセロトニン 5-HT_{2A} 受容体（5-HT_{2A}）刺激を介して、抗うつ作用を発揮することが示唆されているが、それに関わる神経基盤の詳細は不明である。そこで今回、シロシンよりも5-HT_{2A} に対して高い親和性を示すDOIの抗うつ作用に関する神経基盤研究について紹介した。DOI投与がどの脳領域の神経活動に影

響を与えるか、c-Fos染色により調べたところ、外側中隔核（lateral septum, LS）の5-HT_{2A} 陽性神経細胞の活動を変化させることを見出した。本発表では、LSにおける5-HT_{2A} の役割やうつ病モデルマウスの情動異常に対するサイケデリックスの効果などについて詳細を解説した。また、サイケデリックスがPTSD治療効果を示す臨床研究を踏まえて、5-HT_{2A} 刺激が恐怖記憶に与える影響に関してもあわせて報告した。さらに講演者らは5-HT_{2A} とcpGFPを融合した「PsychLight」を用いた5-HT_{2A} 活性化薬のハイスループットアッセイ実験系を確立し、それを用いたドラッグリポジショニング創薬研究についても紹介した。

(22) 抑うつ状態からの自発的治癒の神経機構

出山諭司 (金沢大学 医薬保健研究域薬学系 薬理学研究室),
南 雅文 (北海道大学大学院 薬学研究院 薬理学研究室),
金田勝幸 (金沢大学 医薬保健研究域薬学系 薬理学研究室)

ストレスレジリエンスには、「ストレス耐性」と、抑うつ状態に陥っても、それを克服して精神的健康を取り戻す「自発的治癒」の2つの側面があるが、前者に比べ後者の研究は遅れている。自発的治癒の過程には、内因性因子によるシグナル伝達関わっている可能性が考えられるが、その神経機構はほとんど不明である。一方で、講演者らは脳に豊富に存在するドコサヘキサエン酸の活性代謝物の1つであるレゾルビン D2 の脳室内投与が、その受容体 GPR18 と mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) 活性化を介して抗うつ様作用を示すことを明らかにしている。そこで今回、リポ多糖 (LPS) を投与されたマウス

の抑うつ様症状が一過性であるという特性を利用し、抑うつ状態からの自発的治癒に内因性リガンドによる GPR18 シグナル活性化が関与する可能性を検証した。LPS による抑うつ様症状は投与 3 日後には自発的に治癒するが、GPR18 阻害薬の反復皮下投与はこの自発的治癒を阻害することを発見した。また、抑うつ様症状の自発的治癒に GPR18 を介した内側前頭前野下辺縁領域 (IL) や海馬 CA1 領域の神経細胞の活性化が関与すること、さらに、IL における mTORC1 活性化が関与することを明らかにした。本講演では、これらの研究成果を中心に紹介し議論した。

(23) Neural circuit mechanisms for observational fear

北村貴司 (テキサス大学 サウスウェスタン医学センター)

The empathic ability to vicariously experience the other's fearful situation, a process called observational fear (OF), is critical to survive in nature and function in any social context. The answer to how we understand the other's feeling and situation is a "holy grail" in neuroscience. Considerable progress in our understanding of OF has been made by OF models in primates and rodents. In particular, the neural processes in the anterior cingulate cortex (ACC) and basolateral amygdala (BLA) networks are currently considered to be the center for OF. OF can be facilitated by both prior similar fear experience in the observer and social familiarity with the demonstrator. However, the neural circuit mechanisms of experience-dependent OF (Exp OF)

remain unknown. Here, speakers demonstrate that hippocampal-basolateral amygdala (HPC-BLA) circuits in mice, without involving anterior cingulate cortex, considered a center of OF, mediate Exp OF. Dorsal HPC neurons generate fear memory engram cells in BLA encoding prior similar fear experience, which are essential for Exp OF. On the other hand, ventral HPC neurons respond to the familiar demonstrator's aversive situation during Exp OF, which reactivate the fear memory engram cells in BLA to elicit Exp OF. Our study provides new insight for the memory engram-dependent perception-action coupling that underlies empathic behaviors like Exp OF.

13. 霊長類ニューロサイエンス研究会 (課題番号 412)

2024年8月8日-8月9日

代表・世話人：田中真樹 (北海道大学)

所内対応者：磯田昌岐 (生理学研究所)

- (1) 皮質線条体経路の信号伝達は線条体β律動に伴い動的に変化する
岡田研一 (北海道大学)
- (2) 統計的因果探索手法による脊髄損傷からの機能回復に関わる脳領域間の結合性解析
山口玲欧奈 (京都大学)
- (3) 化学遺伝学的神経活動賦活による運動機能と体性感覚機能の向上
鈴木迪諒 (東京都医学総合研究所)
- (4) 皮質/深部脳波同時記録による情動制御の脳内過程の解明。
中村晋也 (東北大学)
- (5) 呼吸のタイミングを随意的に制御する神経メカニズム
國松 淳 (筑波大学)
- (6) 霊長類腹側線条体の前後領域における機能的差異
岩沖晴彦 (量子科学技術研究開発機構)
- (7) サル線条体に入力する多様なドーパミン信号
網田英敏 (京都大学)
- (8) 皮質-皮質下ネットワークによる体性感覚情報の処理
窪田慎治 (国立精神神経医療研究センター)
- (9) サル大脳皮質MT野における視覚運動情報の効率的符号化
熊野弘紀 (山梨大学)
- (10) 社会脳ネットワークの領域間および領域内情報処理様式の解明
二宮太平 (生理学研究所)
- (11) 展望的メタ認知課題と社会的採餌課題による内省の霊長類神経基盤の探求
宮本健太郎 (理化学研究所)
- (12) 多様な行動戦略を導く脳回路動態の解明
佐々木 亮 (生理学研究所)

【参加者名】

網田英敏 (京都大学), 石尾政宜 (京都大学), 磯田昌岐 (生理学研究所), 井原達夫 (小樽市立病院), 岩沖晴彦 (量子科学技術研究開発機構), 宇賀貴紀 (山梨大学), 岡田研一 (北海道大学), 小口峰樹 (玉川大学), 尾上浩隆 (神戸学院大学), 小山 佳 (量子科学技術研究開発機構), 加藤利佳子 (京都大学), 亀田将史 (北海道大学), 木村 慧 (東北大学), 金沢 滔 (北海道大学), 國松 淳 (筑波大学), 窪田慎治 (国立精神神経医療研究センター), 熊野弘紀 (山梨大学), 瀧本大輔 (北海道大学), 鴻池菜保 (京都大学), 坂本一寛 (東

北医科薬科大学), 佐々木 亮 (生理学研究所), 澤頭亮 (北海道大学), 鈴木迪諒 (東京都医学総合研究所), スルタナ・フェルドス (北海道大学), 高田昌彦 (大阪大学), 武井智彦 (玉川大学), 田中真樹 (北海道大学), 筒井健一郎 (東北大学), 戸塚めぐみ (京都大学), 中村晋也 (東北大学), 中村 颯 (北海道大学), 二宮太平 (生理学研究所), 則武 厚 (生理学研究所), 松本正幸 (京都大学), 南本敬史 (量子科学技術研究開発機構), 宮本健太郎 (理化学研究所), 山口玲欧奈 (京都大学), 吉田正俊 (北海道大学), 関 和彦 (国立精神

神経医療研究センター), 藤山文乃(北海道大学), 大城朝一(北海道大学), 宮崎憲一(北海道大学), 苅部

冬紀(北海道大学), 新川幸一郎(北海道大学), 他合計46名(講演者含む)

【概要】

ヒト脳のしくみや疾病時の病態生理を理解するためには、霊長類をモデル動物とした研究が欠かせない。国内外で活躍する同分野の研究者の情報交換を主な目的に本研究会を企画した。初回である今年度は、世話人の所属する北海道大学での開催となった。40代半ばまでの比較的若い研究者に講演をお願いするとともに、最近研究室を立ち上げた2名の若手PIに今後の展望を含めてお話しいただいた。それぞれ最新の知見を紹介し合い、関連した研究室の教員・研究員や学生が集まって議論を楽しんだ。

初日は3つのセッションがあり、大脳皮質-基底核連関、脊損からの機能回復、情動、報酬系、呼吸の制御などに関する重要な研究成果とともに、ECoGやDREADD, fiber photometryなどをサルに適用した最新の知見が紹介された。いずれも未発表の研究内容であり、参加者から多くの質問が寄せられた。講演に引き続き、会場内で情報交換会を兼ねたポスターセッションが開催され、若手研究者による7題のポスターを囲んで大いに盛り上がり、

予定時刻を大幅に超えての閉会となった。2日目は、中堅研究者による、運動中の体性感覚処理、運動視情報の空間バイアス、社会脳ネットワークの動作原理などに関する講演の後、若手PIによる少し長め(45分)の講演があった。理研の宮本チームリーダーは、メタ認知に関わる前頭葉の機能結合をfMRIと超音波刺激を用いて明らかにし、霊長類ならではの高次機能解析の好例を示した。最後に登壇した生理研の佐々木教授は、光遺伝学を駆使した意思決定に関わる前頭連合野の機能解析について紹介した後、現在進めている仮想空間を用いた採餌課題とその展望について考察した。

両日とも盛んな議論が行われ、プログラムは終始遅れ気味であった。各講演の内容が新しく、トークのレベルが高かったことももちろん関係しているに違いないが、参加者も実際に手を動かしている研究者や学生が多く、やや小さめの会場が発言の閾値を低くしていたのかもしれない。

(1) 皮質線条体経路の信号伝達は線条体β律動に伴い動的に変化する

岡田研一(北海道大学)

状況に合わせた行動の選択・抑制に大脳基底核が重要な役割を果たしている。これまでに大脳基底核の入力部である線条体において、長期間の学習や短期間での課題状況に応じた柔軟な神経活動変化が数多く報告されている。長期的な神経活動の変化には、大脳皮質-線条体間のシナプス効率やLFP相関の変化が関与するとの報告がある(Koralek et al., 2013; Xiong et al., 2015)。しかし、短い時間スケールで起こる活動変化に対しても同様のメカニズムが寄与しているのかは明らかでない。パーキンソン病では柔軟な行動選択に障害があり、β律動の過剰な亢進がみられることから、こうした低周波律動が神経活動の調整に寄与している可能性がある。本研究では、眼球運動課題遂行中のサルにおいて、尾状核からの神経活動記録、補足眼野(SEF)からの脳波記録と電気刺激を組み合わせ、皮質線条体経路のネットワーク状態と信号伝

達との関係を調べた。

SEFへの単発電気刺激により、線条体で短潜時(23.8±4.2ms, N=105)のスパイク応答を記録することができた。誘発されたスパイクのタイミングは、刺激後に線条体LFPが陰性に変動するタイミングと一致していた。また、スパイク誘発の有無で比較すると、電気刺激直後のLFPはスパイク発生前により陰性に変位しており、細胞外で記録されたEPSPを反映していると考えられる。SEF刺激によるスパイク誘発確率を機能結合の指標として線条体LFPの低周波律動との関係を調べると、刺激直前のβ律動(16~30Hz)の振幅や位相に依存した機能結合の変化がみられた。一方で、刺激部位近傍の硬膜上で記録した脳波律動と機能結合の間には明確な関係はみられなかった。また、眼球運動課題遂行中には、試行間インターバルに比べてスパイク誘発確率が有意に高く、β律動に依存した機能結合

変化も顕著だった。このように、課題状況に応じた皮質線条体経路の信号伝達は、線条体の低周波律動によって動的に調節されていることが示唆された。課題依存的な線条体

のニューロン活動を生成するメカニズムについて考察する。

(2) 統計的因果探索手法による脊髄損傷からの機能回復に関わる脳領域間の結合性解析

山口玲欧奈 (京都大学)

脳内では、さまざまな脳領域において、興奮性神経回路と抑制性神経回路が相互作用しながら興奮性と抑制性を一定のバランス (E-I balance) に保ち、外界からの入力情報を処理している。我々の先行研究から、マカクザルを用いたサル脊髄亜半切モデルでは、訓練と運動関連領域への電気刺激を行うと、劇的に運動機能が回復した。この回復過程において、両側の運動関連領域で広範な脱抑制が生じ、通常は抑制性に働く損傷同側から損傷反対側への半球間経路が興奮性に働くことが明らかになった。これらの結果は、脱抑制による脳領域間の結合性の変化が、機能回復に関わる皮質ネットワークの再編成に寄与することを示唆した。一方で、機能回復を促す可塑性の基盤となる興奮性・抑制性の神経回路構造とその働き・相互作用には不明な点が多い。本研究の目的は、結合性の極性を調べることで可能な統計的因果探索手法 (Linear Non-Gaussian Acyclic Model, LiNGAM) を用いて、機能回復に関わる脳内の可塑性の基盤となる興奮性・抑制性神経回路の働きと相互作用を解明することを目的とする。まず、LiNGAMによって推定される結合性が生

理的な反応を反映しているかを検証した。この検証では、ウイルスベクター2重感染法と化学遺伝学的手法 (DREADDs) を使用して、主に抑制性として働く半球間経路を遮断し、LiNGAMによって得られる抑制性結合が減衰するかを調べた。結果として、半球間経路を遮断すると抑制性結合のみが有意に減衰し、LiNGAMによって推定される結合性は生理学的な反応を反映していることが示された。次に、脊髄損傷からの機能回復に関わる脳内ネットワークの極性の変化を解析した。回復早期では、損傷反対側の一次運動野 (M1) から損傷同側の一次体性感覚野 (S1) への経路における α 帯域の興奮性結合が有意に減衰したが、他は大きな変化は見られなかった。一方で、損傷同側の運動前野 (PM) から損傷反対側の M1 への経路、損傷同側の PM 内、損傷反対側の M1 内における α 帯域の抑制性結合が有意に減衰した。また、他の周波数帯域でも抑制性結合が有意に減衰した。これらの結果から、脊髄損傷からの機能回復に関わる広範な脱抑制は、主に抑制性結合の減衰によって誘発されることが示唆された。

(3) 化学遺伝学的神経活動賦活による運動機能と体性感覚機能の向上

鈴木迪諒 (東京都医学総合研究所)

運動機能や体性感覚機能は脳や末梢神経から脊髄への入力によって制御されている。脊髄損傷などによって、この脊髄への入力信号が減弱すると運動麻痺や体性感覚麻痺が生じる。一方で、脊髄への入力信号を増幅させた場合に、運動機能や体性感覚機能が向上するのがあるいは阻害するのかわかっていない。今回我々は興奮性の化学遺伝学 (DREADD) の手法を用いて脊髄へ投射する神経細胞群の活動を操作し、神経活動賦活の度合いと行動との関係について健常モデルのマカクザルを用いて検証した。

脊髄へ入力する神経細胞群に興奮性 DREADD を発現させるために、hM3D 型の逆行性 AAV を頸髄膨大部へ注入した。その結果、脊髄内神経細胞と脊髄後根神経細胞に加え、大脳皮質一次運動野 (M1)、背側運動前野 (PMd)、一次体性感覚野 (S1) などの第5層皮質脊髄路神経細胞と、赤核や脳幹網様体といった脳幹脊髄路の神経細胞に興奮性 DREADD を導入できた。麻酔下における DREADD 選択的アゴニスト (DCZ) の投与は、M1 神経細胞の活動を増加させ、上肢筋活動も増加させた。これらの活動上昇

の程度は DCZ の濃度依存的であった。次に化学遺伝学的賦活による行動への影響を検討した。到達把握運動課題中の化学遺伝学的活性化は、上肢のリーチング運動における到達時間を短縮させ、握力を増大させた。また、筋伸長刺激に対する脊髄反射の増大や侵害性熱刺激に対する体性感覚知覚の向上も観察された。一方で、DCZ の濃度を上

げると、指の巧緻性低下や体温レベルの熱刺激に対しても逃避反応を示すなどの行動変化が観察された。したがって、脊髄へ収束する入力活性化は、運動および体性感覚機能の両方を同時に向上させることが可能である一方で、これらの機能を向上させるための最適な神経活動レベルが存在していることを示唆している。

(4) 皮質/深部脳波同時記録による情動制御の脳内過程の解明

中村晋也 (東北大学)

私たちは、情動を制御する脳内メカニズムを明らかにするために、特に、内側前頭皮質に焦点を当てて、多角的なアプローチで研究を進めている。例えば、反復経頭蓋磁気刺激を用いたサルの内側前頭皮質の機能阻害実験では、内側前頭皮質の腹側部をターゲットにしたときのみ、サルが抑うつ症状を示すことが明らかになった。また、神経トレーサーを用いた解剖学的研究では、内側前頭皮質から扁桃体へ投射する神経細胞の特徴的な分布パターンなどが見えてきた。これらの研究成果をもとに、私たちは現在、電気生理学のアプローチによって情動制御メカニズムの解明に取り組んでいる。

実験では、サルに、報酬(リンゴジュース)と罰(高濃度食塩水)を用いたパプロフ型の条件付け課題を行わ

せることによって、快または不快な情動を引き起こさせた。さらに、前頭連合野を含む広い領域に硬膜下皮質表面電位 (ECoG) を計測するためのシート電極を配置するとともに、内側前頭皮質(前帯状皮質膝前部・膝下部)・扁桃体・側坐核に独自に設計した深部電極を留置することで、行動課題遂行中のサルから皮質および深部脳波の同時記録を行った。本発表では、まず、これらの実験から得られた神経活動データの周波数解析・ネットワーク解析の結果について紹介するとともに、情動に関連する機能的なネットワークやその動態について議論したい。また、これらのデータをもとに、機械学習的手法を用いた情動推定技術の開発にも取り組んでいるので、その内容についても紹介したい。

(5) 呼吸のタイミングを随意的に制御する神経メカニズム

國松 淳 (筑波大学)

呼吸を随意的に制御することは日常生活において重要である。例えば、発語は日常生活において必須であるが、その動力源は呼吸であり、タイミングよく呼吸ができなければ発語は困難になってしまう。一方で、このような呼吸の制御の神経メカニズムは、これまで実験動物に随意呼吸を行わせる実験手法が確立されていなかったことから、詳細に調べることは困難であった。そこで本研究では、行動課題を工夫することでサルに指示したタイミングで随意的に呼吸を行わせることを試みた。具体的には、視覚的な手がかりの呈示後、早いタイミング(100 - 1500 ms)、遅いタイミング(1500 - 4000 ms)、または任意のタイミングで吸息運動を行うと報酬が得

られる課題を作成した。これらの3つの条件は、視覚的な手がかりの色によって指示された。この課題をサルにトレーニングしたところ、与えられた指示に応じて異なったタイミングで吸息運動を行った。これはサルが柔軟に呼吸のタイミングをコントロールできることを示している。これまでいくつもの研究から随意的な運動(眼球・到達運動)の制御に前頭葉内側部が関わっていることが知られており(e.g. Kunimatsu et al., 2012)、呼吸についてもこれと同様のメカニズムが考えられる。そこで、上記の行動課題を行っているサルから前頭葉内側部の神経活動を記録した。本研究会では、その結果を報告するとともに、発語との関係についても議論したい。

(6) 霊長類腹側線条体の前後領域における機能的差異

岩沖晴彦 (量子科学技術研究開発機構)

腹側線条体 (ventral striatum: VS) は報酬や動機づけの情報処理を行っている神経領域として認識されている。近年のげっ歯類研究により VS の前後で異なる動機づけ機能を担うことが報告されている一方で、霊長類 VS の局所領域における機能的差異の有無については見解がない。しかし、ヒトにおいて VS は、強迫性障害 (obsessive compulsive disorder: OCD) の DBS 治療標的の一つとなるなど、精神・神経疾患の病理において、中心的な役割を担う脳領域として注目されており、霊長類 VS 局所の機能理解は重要である。本研究では、サル VS 局所領域の因果的機能を探るべく、神経薬理的に VS 局所領域を抑制し、動機づけ課題によって定量化される目的指向行動とホームケージにおける自発行動の変容を定量化した。GABAA アゴニストであるムシモルを前部 VS (anterior VS: aVS) に微量投与したところ、睡眠状態とは区別される自発行動の低下 (“rest”) を引き起こした。他方、後部 VS (posterior VS: pVS) への注入は、何も無いケージの隅を指先で繰り返しチェックするといった OCD 患者で見られるような反復行動 (“checking”) を引き起こした。これら aVS と pVS の機能的境界はデータ駆動的解析によって明確に定義され

た。前後 VS いずれの注入の直後においてもサルの目的指向行動への影響は限定的であったが、課題進行に伴ってサルの報酬動機づけが低下すると、ホームケージで観察された “rest” や “checking” が表出した。一方、過去の吻内側尾状核 (rostromedial caudate: rmCD) や腹側淡蒼球 (ventral pallidum: VP) への注入においては、目的指向行動が大きく障害されることから、霊長類 VS が報酬価値など外部情報ではなく、内部欲求による行動制御に関与し、少なくとも前部と後部で異なる種類の欲求への関与が示唆された。さらに、蛍光タンパクを発現する逆行性 AAV ベクターを aVS と pVS へ注入することで各領域への投射元の同定を行い、aVS は島皮質、pVS は眼窩前頭前皮質や海馬台などからより多く投射を受けていることを見出した。講演では、上記の実験によって得られた VS 局所領域の機能と解剖学的データをもとに、“rest” や “checking” の背景となる神経基盤と OCD や apathy といった精神疾患との関係性を論じ、VS 局所領域とその神経回路がこれらの精神疾患の新たな治療ターゲットとなりうる可能性について議論したい。

(7) サル線条体に入力する多様なドーパミン信号

網田英敏 (京都大学)

蛍光センサーを用いた in-vivo 蛍光イメージングは、従来の電気生理学的手法では計測困難であった脳内イベントを高い時空間精度で計測することができる技術として注目されている。近年では、特定の神経伝達物質の放出イベントを計測する新たな蛍光センサーが開発されており、マウスやラットを対象にした研究で成果が出始めている。一方、この技術を非ヒト霊長類に適用した事例は少なく、光ファイバーを介して脳深部から安定的に蛍光イメージング (ファイバーフォトメトリー) を実施できるかは未知であった。

そこで今回、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをサル脳内に直接注入することで、線条体領域に蛍光ドー

パミンセンサー (dLight1.1) を発現させ、ファイバーフォトメトリーによって線条体内でのドーパミン放出イベントを計測した。その結果、ドーパミン細胞の神経活動と同様の報酬予測誤差信号が、サル被殻前部のドーパミン放出イベントとして見られることを確認した。このことは、ドーパミン細胞が被殻前部に報酬予測誤差信号を送っていることを示す。一方、尾状核頭部のドーパミン放出イベントは、報酬を予期する条件刺激に対しては応答したものの、予測していない報酬が提示されても応答しなかった。すなわち、ドーパミン細胞は尾状核頭部に報酬予測誤差ではなく、報酬予測を強化する信号を送っていると考えられる。以上のことから、サル線条体に入

力するドーパミン信号は、線条体領域ごとに多様であることが示唆される。

さらに、これら被殻前部と尾状核頭部に投射するドーパミン細胞の分布を黒質緻密部で調べたところ、それぞれの領域に投射するドーパミン細胞が分布の異なる集団であることがわかった。また、被殻前部に投射するドーパミン細胞がカルビンディン陰性だったのに対し、尾状核頭部に

投射するドーパミン細胞はカルビンディン陽性を示した。このことから、被殻前部に投射するドーパミン細胞は、尾状核頭部に投射するドーパミン細胞に比べて、パーキンソン病による神経変性を起こしやすいと考えられる。今回の研究結果は、パーキンソン病によって引き起こされるドーパミン枯渇がどのようにして認知機能を阻害するかを理解する手がかりとなりうる。

(8) 皮質—皮質下ネットワークによる体性感覚情報の処理

窪田慎治 (国立精神神経医療研究センター)

能動的に行動をする際、自らの運動によって引き起こされる感覚情報は減衰する。例えば、他人に触れられた際には、「くすぐったく」感じるのに対し、自ら触れる際には、「くすぐったさ」を感じることはない。このような感覚情報の抑制は、触覚だけでなく視覚や聴覚など多種感覚モダリティでも報告されており、自他の行動を識別するための機構として考えられている。

感覚抑制の理論的背景として、Comparator model や Gain field model が考えられている。これらのモデルで共通しているのは、自らの行動によって引き起こされる感覚の予測と実際の感覚入力（フィードバック）とが、脳の中で計算処理される点である。前述の「くすぐったさ」の例では、運動指令のコピーに基づいて生成される感覚予測と実際の皮膚からのフィードバック情報が比較され、予測と一致した感覚情報が抑制される。しかし、このような感覚情報の処理が、実際に脳のどの領域で行われているのかは不明である。

我々は、脊髄や延髄など、皮質下領域がこの役割を担っていると考え、研究を行ってきた。特に、延髄楔状束核は皮質へ触覚・固有感覚情報を伝える上行路の中でも、

末梢感覚器からの直接入力信号（直接経路）と、脊髄を介した間接入力信号（間接経路）を統合する Hub としての機能を持つとともに、皮質からの遠心性入力を受けるため、感覚抑制の責任領域と推測される。実際、我々は、手首の運動中に、楔状束核において皮膚感覚・筋感覚信号が強く抑制されることを明らかにしている。さらに、随意運動時の感覚抑制は、運動開始の約 400ms 前から始まるとともに、楔状束核の神経活動パターンが、自動運動時と他動運動時で大きく異なることを見出している。本発表では、自他運動時における感覚抑制と神経細胞活動の違いが自他の識別に関わっている点について紹介したい。

また、延髄楔状束核が、体性感覚情報の比較器としての機能を持つのであれば、運動関連領域からの運動指令のコピーを受け取り、その入力信号により感覚抑制が引き起こされるはずである。このことを実証するため、現在、化学遺伝学による遠心性投射経路の操作およびそれに伴う感覚抑制の変化の検証を試みている。本研究会にて、速報として検証結果を発表できるよう、目下実験中である。

(9) サル大脳皮質 MT 野における視覚運動情報の効率的符号化

熊野弘紀 (山梨大学)

脳の感覚系は、感覚入力の統計的特徴を効率的に表現していると考えられている。視覚運動情報に関して、過去の MT 野における定性的な研究によると、周辺視に受容野をもつニューロンの最適運動方向は遠心方向に

偏っており (Albright, 1989), 前進運動に伴って網膜上に生じる拡大オブティックフローを効率的に符号化していると考えられてきた。しかしながら、MT 野が動きの検出・知覚に不可欠であることを考えると、MT 野

ニューロンの最適運動方向が遠心方向に偏っていると、自身に近づいてくる物体（すなわち求心方向）の検出が阻害される可能性がある。実際、ヒトの心理物理学的研究によると、動きの検出は求心方向のほうが遠心方向よりも感度が高く、これはMT野における最適運動方向の遠心方向への偏りでは説明できない。

そこで、我々はこれまでに記録したMT野の単一ニューロン活動のデータベースを解析し、この問題を検討した。各ニューロンについて、受容野の位置と最適運動方向との関係を調べたところ、過去の研究とは異なり、遠心方向への偏りは見られなかった。遠心方向に選択性をもつMT野ニューロンは、求心方向に選択性をもつニューロンよりも反最適方向に対する反応が減弱しており、より強い運動方向選択性を有していた。運動検出

の計算論的モデルにこの特徴を組み込むことにより、求心方向の運動検出の感度が高いというヒト心理物理学的研究の結果を説明することができた。

また近年、ヒトの歩行時に網膜に生じるオプティックフローを計測する技術が発展しており、それによると実際に網膜に生じるオプティックフローは全方向に等しく拡大するのではなく、垂直方向に偏った分布を示す。そこで、MT野のニューロン集団がどの運動方向に感度をもつかフィッシャー情報量を用いて定量化すると、周辺視に受容野をもつニューロンでは垂直方向に対する偏りが見られた。この結果は、周辺視野に受容野をもつMT野ニューロンが、前進運動に伴うオプティックフローを効率的に符号化していることを示唆する。

(10) 社会脳ネットワークの領域間および領域内情報処理様式の解明

二宮太平 (生理学研究所)

他者の行動とその結果は、自らの行動を決めるうえで、しばしば有益な手掛かりになる。社会脳ネットワークを構成する脳領域の中で、特に前頭葉に位置する腹側運動前野 (PMv) と内側前頭前野 (MPFC) は、自己と他者の行動情報処理において重要な役割を担うと考えられている。これまでに我々は、自他の行動情報処理におけるPMvとMPFCの機能差や機能連関を研究してきており、特に、PMvからMPFCへの入力を遮断することで、他者の行動情報を参照することが困難になることを見出している。一方で、当該神経路が実際にどのような情報を

送っており、また、その情報がMPFC内でどのように処理されているのかについては不明なままである。現在我々は、当該2領域における自他の行動情報処理様式、ひいては社会脳ネットワークの動作原理の解明を目指して、新規の役割交替課題、神経活動の多領域多点同時記録法、およびウイルスベクターを用いた神経路選択的遮断法を組み合わせた実験をおこなっている。今回の発表では、新たなプロジェクトで得られた最新の知見を紹介し、その解釈や、研究の今後の方向性について議論したい。

(11) 展望的メタ認知課題と社会的採餌課題による内省の霊長類神経基盤の探求

宮本健太郎 (理化学研究所)

社会的環境において人々が協力して困難な問題を解決するためには、自己と他者による問題解決能力の予測と比較が重要である。しかし、社会的な場面において、問題解決行動に先立った自他の能力の展望的なモニタリングおよび、それに基づいた他者の行動の予測のための神経メカニズムはよくわかっていなかった。その解明には、ヒトに比肩する内省能力・社会認知能力を有し、課題遂

行中および自然行動時の行動観察と、神経活動記録・操作実験を組み合わせた検証の可能な、マカクザルによる実験モデル動物が必要である。

講演の前半では、マカクが自身の能力・成績の事前予測に基づいて意思決定を行うメカニズムを、新規に開発した認知行動課題と機能的MRIによる脳機能マッピング、経頭蓋超音波刺激法による脳活動への介入を組み合

わせて明らかにした、私たちの最新の研究を紹介する。私たちは、過去に同様の課題をヒトに適用し、課題遂行中の全脳の活動を、機能的MRIによって計測し、前外側前頭葉 (alPFC;47野)が内的確実性の予測に比例して活動することを発見していた。ヒトで同定された脳部位は、ヒトでとりわけよく発達した進化的に新しい皮質領域で、マカクには解剖学的な相同領域が存在しないことが知られている。マカクを対象とした本研究は、alPFCを持たないマカクが、腹外側前頭前野の神経回路によって、どのように展望的メタ認知能力を実現するのかをはじめて

明らかにし、霊長類特有の内省の進化的起源に関する示唆を与えた。

講演の後半では、私たちが最近開発した集合飼育ケージによる行動観察・自動解析システムを用いて、現在進めている研究を紹介する。マカクは一頭だけで採餌を行う場合と、複数の集団の中で採餌する場合で行動戦略を大きく変化させることが知られている。社会的場面と非社会的場面の行動の比較に基づいて、自身の思考を他者に投影して他者の思考を想像する「心の理論」の能力が、行動を司るメカニズムについて議論する。

(12) 多様な行動戦略を導く脳回路動態の解明

佐々木 亮 (生理学研究所)

まず初めに、意思決定における報酬とリスクの獲得戦略のバランス調節機構に関する発表者の一連の研究を概説する。発表者は、マカクサルの腹側被蓋野 (VTA) から前頭前野への直接経路、とくに6野の腹外側下端(6V)に注目し、光遺伝学的手法を用いて、VTA-6V直接経路の一過性活性化により、ハイリスクハイリターン (HH) 嗜好性が高まる部位とローリスクローリターン (LL) 嗜好性が高まる部位を発見し、サルのリスク選択を制御することに成功している。さらに、サルのVTA-6V経路の選択的一過性活性化が実験日を超えて蓄積する長期効果も確認している。前頭皮質に埋設した皮質脳波 (ECoG) の神経振動信号は、広い周波数帯においてリスク依存的な活動を示した。この各帯域信号からの計算論的デコーディング解析において、サルのリスク嗜好性をまさに表現し、報酬とリスクの獲得に関するVTA-6V直接経路の因果的・機能的な役割を明示した。

今後の研究の主要な視点として、動物一個体が複数の戦略を自在に駆使できる個体内の認知的な多様性の生物

学的基盤に注目している。これまでの認知行動研究は、極めて単純化された実験課題にとどまり、自然界における動物本来の能力を発揮させるには限界がある。一方、自由行動下での無秩序な実験系では、実験的に制御できない要因が増えすぎてしまう。これらの問題を一挙に解決できるのが、近年、発表者が開発・遂行中であるヴァーチャリアリティ (VR) を導入した実験系である。この実験系を導入することにより、動物の日常的かつ自然に近い環境を提供しながらも、ほとんどの要因を制御可能となる。なおかつ、多様なマルチセンシングシステムを駆動させつつ、大規模な神経活動記録や光遺伝学的手法を用いた神経回路特異的な操作も精度よく安定して行える利点がある。

発表の後半には、VRを駆使した採餌課題や捕獲課題における行動戦略を示す脳回路の予備データの一部を紹介する。また、発表者自身の思い描く今後の霊長類ニューロサイエンス研究の展望、そして学際的融合研究としての発展・方向性について議論したい。

14. 間身体性共感システム研究会 (課題番号 419)

2024年9月20日-9月21日

代表・世話人：井澤 淳 (筑波大学)

所内対応者：戸松彩花 (生理学研究所)

- (1) 身体自己意識の次元と座標系 – 間身体性の導入に代えて – 井澤 淳 (筑波大学)
- (2) 身体に根ざした共感の場が生み出す発話の自己主体感 大畑 龍 (産業技術総合研究所)
- (3) 行動結果の予測に基づく自他弁別メカニズムのモデル化 田中拓海 (東京大学)
- (4) 「すがた」と共感 伊藤亜紗 (東京工業大学)
- (5) 共感の相互作用説のさらなる展開に向けて 早川正祐 (東京大学)
- (6) 自閉症における間身体性障害：バルプロ酸マーマセットモデルからの統合的知見 一戸紀孝 (国立精神・神経医療研究センター)
- (7) ハイパースキャニング fMRI を用いた情報共有の神経基盤の解明 小池耕彦 (理化学研究所)
- (8) プレイヤー間の力学的接触インタラクションが可能なメタバースの実現とそれによる介入実験の可能性 三武裕玄 (明治大学)
- (9) ニホンザルの共感的運動リズム引き込み 戸松彩花 (生理学研究所)
- (10) メタバースと触覚 長谷川晶一 (東京工業大学)
- (11) 間身体性から始める共感研究 田中彰吾 (東海大学)
- (12) 動作からの意図推定 小池康晴 (東京工業大学)

【参加者名】

井澤 淳 (筑波大学), 大畑 龍 (産業技術総合研究所), 田中拓海 (東京大学), 伊藤亜紗 (東京工業大学), 早川正祐 (東京大学), 一戸紀孝 (国立精神・神経医療研究センター), 小池耕彦 (理化学研究所), 三武裕玄 (明治大学), 戸松彩花 (生理学研究所), 長谷川晶一 (東京工業大学), 田中彰吾 (東海大学), 小池康晴 (東京

工業大学), 吉岡 歩 (生理学研究所), 岡 勇輝 (生理学研究所), 二宮太平 (生理学研究も), 花田捺美 (生理学研究所), 植松明子 (生理学研究所), 兼子峰明 (生理学研究所), 小松英彦 (生理学研究所), 山肩葉子 (生理学研究所)

【概要】

共感とは、倫理観の確立と社会構築の基盤となる重要な機能である。しかし、高度情報化社会によりコミュニケーションの質が変化している現代では、従来の共感シ

ステムの理解に限界が見え始めており、根源的に理解し直す必要がある。そのためには、神経、身体、社会の各レイヤーでの新たな理解の枠組みと、レイヤーを超えた

統合的な理解の提案が必要となる。

本研究会では、互いの視点の切り離しと取り付けを通じた視点取得と制御のメカニズムがコミュニケーションに必要であり、視点やジェスチャーによるリズム同期的なコミュニケーションが不可欠であるとの理解から始める。そして、このメカニズムには、メルロ＝ポンティが定義する間身体性（自己と他者が身体的インタラクションを通じて一体となる状態）を通じた相互理解のメカニズムが存在するという作業仮説に立つ。

計算論的には、このインタラクションは、相手に関する仮説（モデル）の生成と、相手の動きを自ら行うことでの検証、仮説に基づく予測、予測誤差に基づく仮説検証のプロセスとして定義でき、ベイズ推定（或いは自由エネルギー原理）として数理モデル化可能である。これ

は、自己操作感として捉えられた現象を他者理解に拡張する枠組みとなる。

この枠組みでは、ニホンザルやマーモセットの共感的運動リズム現象は、予測誤差を最小化する動的プロセスとして理解できる。よって、二者間のハイパースキャニングが示す予測誤差関連領域の引き込み現象は妥当である。これは、メタバースで変容する触覚やキャラクター（すがた）が身体的接触を通じて共感を変容させるという観察結果とも一致する。

このような間身体性共感システムへの神経、心理、身体、社会の各レイヤーでの理解を進めることで、VRやメタバースを活用した根源的な共感の理解と制御が可能になる。

（1） 身体自己意識の次元と座標系 — 間身体性の導入に代えて —

井澤 淳（筑波大学システム情報系）

伝統的な感覚運動制御の実験のように、被験者が暗室で運動を繰り返す際、生じる感覚はすべて予測と一致している。つまり、知覚する世界はすべて自己に帰属していると言える。もしも、実験者が外乱を導入したときには、この外乱（力場や視覚回転）による誤差の多くは、因果推論によって自己に帰属すると判断され、感覚予測誤差が修正されるように運動が調整される。したがって、感覚運動学習研究では、あえて「自己」を定義することは無い。それは、この実験系における知覚世界のすべてが自己に帰属すると仮定出来るからである。一方、現実世界では、私たちは様々な物や他者と接しており、自己・他者・物を含めた因果推論は容易ではない。少なくとも、その基盤となる最も原初的な表象では、自己・他者・物が一体となって混在しているはずである。このような前・自的意識は、メルロ＝ポンティの言葉を借りれば、自他が閉ループを成すような「間身体性」として理解することができる。自己は他者から見た他者という連関のなかで初めて定義される存在である。このような自己と他者が混在する系は、実際に脳の情報処理の特徴として現

れる。例えば、自己が生じさせた誤差によって誘発されるエラー関連陰性電位（ERN）は、他者の観察によっても部分的に誘発される。また、他者の運動を観察しているときに、自己の運動修正回路が活性化される Action Observation Network も、このような間身体性システムの脳内表象の候補であろう。

しかし、間身体性システムに関するより重要な問題は、このような自他不分離の状態そのものではなく、これを出発点として、自己の働きかけが他者に影響を与え、その応答として他者の働きかけが自己に影響を与えるようなループの中で、自他が分離していく動的な様相である。このような自他の分離の過程、そしてそれでもなお自己と他者を含む系における相互作用・コミュニケーション、その脳内基盤を明らかにするためには、適切な計算論的な枠組みが存在するはずである。

本発表では、ヒト脳機能の最も原始的な要素を含むと考えられる感覚運動学習を中心に、視点取得の問題を交えながら、「次元と座標系」をキーワードに、自己身体意識を捉えるアプローチに関する探索的な議論を試みる。

(2) 身体に根ざした共感の場が生み出す発話の自己主体感

大畑 龍 (産業技術総合研究所 情報・人間工学領域)

発話は、自分の考えや思いを他者に伝え、社会的な関係を築くための重要な行為である。そこには、自分の思いを伝えようという主体的な意図や発言した言葉に対する責任感が生じる。他の誰でもなく自分がその行為を行った主体であるという感覚は「自己主体感」と呼ばれる。本発表では、発話の主体感の特徴を探った2つの研究を紹介する。1つ目は、発話行為の結果としての音声に含まれる「自分らしさ」の手がかりが、自己主体感に与える影響を調べた研究である (Ohata et al., 2022)。結果として、自分らしい声を発話行為の結果として聞くことが、強い主体感を得るためには不可欠であることが明らかとなった。2つ目の研究は、目の前にいる聞き手に

伝えようという意図の効果を検証したものである。オンラインで聞き手に対面する実験と物理的に対面する実験の両方を行ったところ、物理的に対面する場合にのみ、話し手の自己主体感が高まることが示された。加えて、個人の共感性の高さと主体感の強さとの関連性が示唆される結果も得られた。身体に根ざした共感の場は、なかなか客観的に取り扱うことが難しい。発話における自己主体感は、その難しさを乗り越えるための一つの鍵となるかもしれない。バーチャルリアリティとの融合や神経科学的アプローチなど、将来的な展望についても議論したい。

(3) 行動結果の予測に基づく自他弁別メカニズムのモデル化

田中拓海 (東京大学人文社会系研究科)

社会的な文脈で適応的に行動するためには、自分自身の行動と他者の行動を区別することが極めて重要である。しかし、統合失調症などの一部の精神疾患では、この弁別機能が損なわれ、自他の境界が曖昧になることがある。ある出来事について「それを引き起こしたのは自分だ」と感じる主観的な経験は「主体感 (sense of agency)」と呼ばれ、近年、実験心理学や神経科学の分野でそのメカニズムが活発に研究されている。これまでの研究では、行動の結果を予測することが主体感の形成に重要な役割を果たしていることが示唆されている。

しかし、これらの研究の多くは、自分自身の行動結果の予測に焦点を当てており、他者の行動をどのように予測し、それを自他弁別にどう利用しているかについては十分に解明されていない。そこで本発表では、計算論的モデリングを用いて、ヒトがどのように自他の行動を予測し、弁別判断を行っているのか、そのメカニズムを検討した研究を紹介する。また、このアプローチが自他弁別だけでなく、他者の行動を自分の行動として捉える「同化」のプロセスの理解にどう貢献できるかについても展望を述べる。

(4) 「すがた」と共感

伊藤亜紗 (東京工業大学)

「すがた」に対する反応は、無意識的なものであり、人種差別や性差別などの根源にあることが指摘されている。したがって、身体を介した共感を考えるうえで重要な論点のひとつとなりうると考える。

生身の身体は交換することができないが、衣服、化粧、

アバターなどの手段を用いて、その「すがた」を一時的に変えることは可能である。本発表では、こうした「別のすがた」の可能性として、ケモナーのカルチャーをとりあげる。ケモナーとは、動物を擬人化したキャラクター=ケモノを愛好する人々のことである。愛好の仕方

はイラスト、小説、アバターなどさまざまであるが、そのひとつに着ぐるみがある。自分の「分身」あるいは「本当の姿」とも位置付けられるオリジナルのケモノの着ぐるみを作製し、それを着たすがたで交流するのである。興味深いのは、ケモノのすがたになることによって、コミュニケーションの方法が変わることである。具体的に

は、言語的なコミュニケーションの割合が減り、ハグなど触覚的なコミュニケーションの割合が増大するのである。本発表では、「すがた」が変わることで、人と人のあいだに生まれる関係がどのように変わりうるか、ケモノの事例を通して考察する。

(5) 共感の相互作用説のさらなる展開に向けて

早川正祐 (東京大学大学院 上廣死生学・応用倫理講座)

大まかに言えば、これまでの共感の哲学においては、特定の時点での他者の心的状態が目標物 (target) として設定され、共感する側が、その心的状態をいかに正確に把握し再現できるかが問題になってきた。そして、その再現の過程において、共感する側と共感される側は (ほぼ) 没交渉であることが前提にされてきた。例えば共感の心的シミュレーション説においては、このような見方が暗黙のうちに前提にされている (Coplan & Goldie 2011)。

こういった見方に対して、共感を自他の「相互作用」から考察する機運が高まりつつある (Hutto and Jurgens 2019)。本発表では、こうした方向性の一つの展開として、私が宮原克典氏と共に執筆した論文 “Empathy through Listening”

(in press, *Journal of the American Philosophical Association*) の内容を簡単に紹介する。私たちの見解では、共感は(1) 時間的な推移とともにダイナミックに展開するプロセスであり、(2) 自他の協働を必須とし(3) 自他のパースペクティブの相互的な再形成をもたらす。

しかし当論文で論じた共感の相互作用説をさらに前進させるためには、(自他の相互作用のみならず) 様々な「環境」との相互作用をも考慮する必要があると思われる。共感はある環境・空間においては生成しやすいが、別の環境・空間においては生成しにくいかもしれない。上記の論文の紹介に加えて、この点もいくらか示すことができればと思う。

(6) 自閉症における間身体性障害：バルプロ酸マーモセットモデルからの統合的知見

一戸紀孝 (国立精神・神経医療研究センター 微細構造研究部)

自閉症スペクトラム障害 (自閉症) における社会的相互作用の障害メカニズムの解明は、神経科学における重要な課題の一つである。本研究では、バルプロ酸誘発自閉症モデルマーモセットを用いた研究から得られた知見を統合し、自閉症における「間身体性」障害の新たな理解を提案する。間身体性とは、個体間の無意識的な身体的共鳴や同期を指し、社会的相互作用の基盤となる概念である。

我々の研究では、バルプロ酸マーモセットにおいて、社会的コミュニケーション、社会的認知、神経活動、そして生理学的指標に多角的な異常が見られた。行動観察では、「trill」コールの発声頻度が家族内で有意に低下し、社会的コミュニケーションの障害が示唆された。また、

他個体がより良い報酬を得ても自分のタスクを怠けないという、不公平忌避の欠如が観察された (Yasue et al., 2015)。さらに、過活動傾向も確認され、これらの行動は公平性認知や情動的共鳴の低下を示唆している。生理学的には、唾液中コルチゾールレベルの上昇が確認され (Nakamura et al., 2022)、慢性的なストレス状態にあることが示唆された。これは、ストレス応答システムの異常が自閉症の特徴の一部である可能性を示している。高密度脳波 (ECoG) の記録からは、これらの行動異常に関連する神経活動の変化が明らかになった。特に、他者の目的指向的行動 (例: エサを取る動作) に対する選択的な神経反応の欠如が見られ、社会的に意味のある行動の認知や解釈に障害があることが示唆された。また、聴覚

刺激に対する予測符号化システムの異常も確認された (Chao et al., 2024)。この異常は、他者の行動予測や因果関係の推論に障害があることを示唆しており、社会的相互作用における適応の困難さにつながる可能性が高い。

これらの知見は、バルプロ酸マーモセットにおける間身体性に関連する多層的な機能障害を示唆し、自閉症に

おける社会的認知と行動の障害を新たな枠組みで捉える視点を提供する。この枠組みは、自閉症を予測符号化、社会的意味の理解、報酬処理、情動的共鳴、ストレス応答が相互作用する障害として捉える可能性を示している。この新たな視座を深化させ、さらに幅広い文脈での人間理解へと発展させるために、研究会での多様な分野の専門家の学際的な議論をいただきたい。

(7) ハイパースキャニング fMRI を用いた情報共有の神経基盤の解明

小池耕彦 (理研 CBS 個体間脳ダイナミクス連携ユニット)

社会神経科学の研究分野は、「心の理論 (Theory of Mind; ToM)」と呼ばれる他者の心を類推する能力の神経基盤の検討、自分の行動のみならず他者の行動を観察する場面において同様に活動するミラーニューロンなど、主に個人が社会的なふるまいをする時、または社会的な場面に直面した時に発揮される能力の神経基盤をターゲットとして進んできた。しかし社会能力の基盤となるコミュニケーションは、個人だけでは成しえない。自分の行動に呼応する他者が存在し、また他者の行動に自分が呼応するという相互性をもって、はじめて成立する。これを鑑みて、コミュニケーションの神経基盤、ひいては社会能力の神経基盤を解明するためには、実際に他者と情報を相互に交換している最中の脳活動を検討すべきだという立場の研究が現れた。この種のコミュニケーションを相互作用ととらえる脳機能イメージング研究の中でも最も極端な考え方が、ハイ

パースキャニング (Hyperscanning) である。ハイパースキャニングでは、参加者に実際にコミュニケーションをさせ、その最中の脳活動を、機能的磁気共鳴現象画像法 (fMRI) をはじめとした脳機能イメージングデバイスを用いて二者もしくはそれ以上の多人数から同時に記録し、参加者をまたいだ脳活動相関を議論する。脳活動相関を示した領域は、自他の行動を随伴する脳機能に関連しているとされており、この方法は情報の共有や感情の共有、すなわち共感の神経基盤を検討することに用いられている。我々は、二台の MRI 装置に入った参加者が画面越しにコミュニケーションできる実験系を構築し、コミュニケーションを介して情報を共有する神経基盤を検討してきた。ここでは、これまでの研究成果について報告するとともに、ハイパースキャニング fMRI を用いた今後の研究の展開についても紹介する。

(8) プレイヤー間の力学的接触インタラクションが可能なメタバースの実現とそれによる介入実験の可能性

三武裕玄 (明治大学)

メタバース、特に VRChat 等のソーシャル VR において様々な接触インタラクションが行われている。撫であう・ハグするといったソーシャルタッチもよく行われ、力触覚のない現状でも多くのプレイヤーが親密さや安心を感じたりしている。一方で、相手の身体を貫通しないことや、相手の視点から見てどう見えるかを気にしながら触れ合う必要があり、例えば感情の赴くままに触れ合うことを抑制しているかもしれない。こうした疑問に答えるには、比較対象としてアバター同士が貫通せず

プレイヤー間で自然な力学インタラクションができる環境を用意し、こうしたソーシャルタッチ等のインタラクションの変化を調査することが望ましい。

我々は、プレイヤー動作への正確な追従と力学的外乱への柔らかな反応を両立しアバター同士の触れ合いを実現するアバター制御手法と、それを組み込んだメタバース環境 VGenWorld を構築した。こうした環境を既存のメタバースプラットフォーム上で実現することは制約の多さや遅延の大きさのため難しい。VGenWorld

では力学的インタラクションがサーバ上で計算されて各プレイヤーにネットワーク経由で伝送されるが、違和感を感じない程度に低遅延である。サーバ上の計算手法を変更することでプレイヤー同士の力学的相互作用自体を自在に改変することができる。

また、VGentWorldではプレイヤーの代わりに自律エージェントを参加させることもできる。力制御によって動作を生成することで触れ合いインタラクションが可能自律エージェントを用いることで、ソーシャルタッチのような身体間の素早いフィードバックループに支えられるインタラクションを人とエージェントの間で再現できる。これらの基盤により、アバター間の力学的相互作用に介入して変化が生じるかを実験できる。自律エージェントをインタラクション相手として使う

ことでインタラクションの条件統制もできるかもしれない。

現状のメタバースでも、自分自身へのリアルタイムフィードバックをしながら生活を続けることで自己認識に大きな影響が発生している。例えばアバターの姿を鏡で見続ける、ボイスチェンジャーを通した声を常にイヤホンで聞く、といった行為が知られる。アバター間の力学的相互作用に介入可能なメタバースを用いることで、他者間のコミュニケーションについても同様の影響を及ぼし介入実験を行うことができるかもしれない。メタバース時代の間身体的コミュニケーションを解明し、より良いコミュニケーションの模索において重要な役割を果たすと期待する。

(9) ニホンザルの共感的運動リズム引き込み

戸松彩花 (生理学研究所・認知行動発達研究部門)

ヒトの運動は、環境や他者などの外部からもたらされるリズムに引き込まれやすい。このような運動の引き込みが集団や社会の形成に利すると説かれて久しく、「共感」との重複も直感的には理解されるものの、その神経メカニズムは明らかではない。そして神経メカニズムの詳細を検討するには動物モデルが不可欠である。

そこで、ニホンザルでもヒトと同様の引き込み現象が生じるかを検討した。その結果、他者の運動を見つつ自己も運動を行うことで、他者のリズムに影響され、運動が引き

込まれることが観察された。また、社会的な文脈が強いほど運動の引き込みも強いことが判明した。さらに社会的ヒエラルキーが高い個体ほど他者の運動に合わせる様子も観察された。すなわち、ニホンザルは運動引き込みの神経メカニズムを詳細に検討するための動物モデルとして適すると言える。

現在、この運動課題遂行中に得られた運動関連領域の神経活動の解析を進めており、その予備的な結果を紹介したうえで、本研究の今後の展望について述べ、議論したい。

(10) メタバースと触覚

長谷川晶一 (東京工業大学)

本発表では、VRでの触覚提示の効果と技術を紹介したのち、メタバースでの触覚と人のつながりについて考えていることを話す。

身体の状態の認識に用いられる触覚がないと、物体の操作は難しい。力触覚インタフェースと物理エンジンをを用いて、操作時の触覚を指先に提示することでVRでの操作がしやすくなる。複数ユーザでの共同作業や触れ合うことができるメタバースを作るためには、通信遅延か

ら制御が不安定にならないように工夫が必要になる。一方、現在のメタバースには触覚提示はないが、水平110度程度のHMDの映像により自己の動きに同期するアバターの直接や鏡を通して見ることで、物やアバターの接触を触覚的な感覚として感じるという人が多くいる。メタバースで人々が感じている感覚やその影響について、触覚の研究を紹介しながら考えたことを話す。

(11) 間身体性から始める共感研究

田中彰吾 (東海大学)

間身体性とは、自己の身体と他者の身体との間に潜在しており、互いの身体の知覚を通じて顕在化するような関係性を意味する。より具体的には、例えば子どもの無邪気な笑顔を見て思わず表情が緩む経験のように、他者の身体を知覚すると他者の行為や表情と同じ行為や表情が自己の身体を通じて表出する、あるいはその逆の表出が生じるような関係である。間身体性は、もともと哲学者 M・メルロ＝ポンティ (1961) が提唱した概念であり、他者の行為の意図や、他者の表情を直感的に理解するための感覚運動的かつ身体的な基盤であるとされる。この概念は、ミラーニューロンの存在を指摘した G・リゾラッティ (2006) がしばしば引用することからもわかる通り、他個体の身体的表出を自己の感覚運動回路を通じて把握する身体的基盤を人間が共有していることを示唆する。

では、間身体性から出発して共感を理解するにはどのような着眼が必要だろうか。第一に、自他間の知覚・行

為の循環過程から創発する現象として共感を理解することが必要である。明瞭な意味を持たない非言語的な表情やジェスチャーの相互作用であったとしても、やり取りが繰り返されるうちに情動的なトーンを帯びた

「間」(または「場」)が自他のあいだで形成される。第二に、このような「間」を共通の文脈として言語的なメッセージがやり取りされることで、行為遂行的な水準まで含めて、互いの発言の含意がかみ合っただけで相互作用が進んでいく。このようにして、非言語的・言語的な相互作用を通じて、自己と他者が互いの視点を交換しつつ相手の心的状態についての予測と理解を深めていく過程を「共感」と呼ぶことができる。共感は終わりのないプロセスであるが、共感の深化を示す指標となるいくつかの特徴を示すことができるように思われる。当日の報告では具体例とともにこの点について言及したい。

(12) 動作からの意図推定

小池康晴 (東京工業大学)

共感がどのようにして暗黙的、身体的、反射的な意図理解に基づいて形成されるかという、相手意図推定に関する脳内逆問題解決の計算論的解明の解明を目指している。脳による運動学習メカニズムをモデル化し、どのような情報を使って運動技能を獲得しているのか、また、他者の理解に、自己の内部モデルが使われるとすれば、

他者のどのような情報を知覚しているのかを明らかにする必要がある。本発表では、運動学習・制御モデルに必要な情報がどのようなものかを考える上で、**biological motion** を例に、心理物理実験、脳活動計測の関連する研究を紹介する。

15. 大規模脳活動計測 ～我々は何を測り、どこへいくのか？ (課題番号 405)

2024年9月4日－9月5日

代表・世話人：木村幸太郎 (名古屋市立大学)

世話人：岡崎由香 (生理学研究所)

所内対応者：北城圭一 (生理学研究所)

- (1) 線虫の全脳活動計測：神経回路の情報処理の理解を目指して
豊島 有 (東京大学)
- (2) ゼブラフィッシュにおける神経ネットワーク解析：大規模神経活動イメージングとそれに直交するアプローチ
久保 郁 (理化学研究所)
- (3) 海馬台における情報分配と神経多様体
北西卓磨 (東京大学)
- (4) 細胞種・神経回路特異的な標識と光学イメージングによるマルチスケール神経回路解析法の開発
小坂田文隆 (名古屋大学)
- (5) 覚醒/睡眠に関連した広域ネットワーク構造
村山正宜 (理化学研究所)
- (6) 広視野2光子カルシウムイメージングの技術と領野間協調性の解析法
平 理一郎 (東京医科歯科大学)
- (7) 生物の脳に特有な情報処理の理解に向けた脳活動イメージング
松井鉄平 (同志社大学)
- (8) 高次元ノイズ相関のスケール則のもとでの集団符号化
島崎秀昭 (京都大学)
- (9) 革新脳データベースの紹介と解析について
中江 健 (ExCELLS)

【参加者名】

会津直樹 (藤田医科大学大学院 保健学研究科), 青木玲奈 (名古屋市立大学大学院理学研究科 木村研究室), 味岡雄大 (東京大学大学院医学系研究科大木研究室), 石尾政宜 (生理学研究所 多感覚統合システム研究部門), 石原 憲 (北海道大学 大学院生命科学院 生命科学専攻 生命融合科学コース 中岡研究室), 出水小春 (東京大学 総合文化研究科 北西研究室), 伊藤浩之 (京都産業大学 情報理工学部 伊藤浩之研究室), 伊藤泉帆 (総合研究大学院大学 先端学術院生理科学コース 多光子顕微鏡室), 上田恭平 (基礎生物学研究所 神経生理学研究室), 上原一将 (生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門), 植松明子 (生理学研究所 認知行動発達機構研究部門), WEN Chentao (理研 BDR), 江田篤志 (群馬大学大学院 情報学研究科 奥研究室) 榎木亮介 (自然科学研究機構 生命創成

探究センター バイオフォトンクス), 大久保宏祐 (東京大学大学院 新領域創成科学研究科 複雑理工学専攻 青西研究室), 太田桂輔 (東京大学 大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経生化学分野), 岡 勇輝 (生理学研究所 認知行動発達機構 研究部門), 岡崎由香 (生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門), 奥 寛雅 (群馬大学情報学部 奥研究室), 小坂田文隆 (名古屋大学 大学院創薬科学研究科 細胞薬効解析学分野), 川口諒大 (名古屋市立大学大学院 理学研究科 木村研究室), 北城圭一 (生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門), 北西卓磨 (東京大学大学院総合文化研究科 北西研究室), 木村幸太郎 (名古屋市立大学), 木村宗汰 (名古屋市立大学 理学研究科 木村研究室), 久保 郁 (理化学研究所 脳神経科学研究センター 知覚運動統合機構研究チーム), 栗川知己 (はこ

だて未来大学情報システム学部栗川研), 鯉田孝和(豊橋技術科学大学 次世代半導体センサ科学研究所), 郷田直一(生理学研究所生体機能情報解析室), 後藤優仁(生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門), 小濱 剛(近畿大学 生物理工学部 生命情報工学科), 小松英彦(生理学研究所), 近藤将史(東京大学医学系研究科細胞分子生理学), 佐々木 亮(生理研 多感覚統合システム), 佐藤彰典(名古屋大学 大学院創薬科学研究科小坂田研), 島崎秀昭(京都大学 大学院情報学研究科 情報学専攻 システム情報論講座), Moonsun JANG(名古屋大学 理学研究科 ニューロサイエンス研究センター), 鈴木涼月(名古屋市立大学 理学研究科 木村研究室), 曹 宇(群馬大学 情報学部 奥研究室), 高橋菜々(生理学研究所 多細胞回路動態研究部門), 高橋直樹(生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門), 高橋光規(山梨大学大学院総合研究部 医学域 解剖学講座構造生物学教室), 高橋佑輔(東北大学大学院 生命科学科 松井広研究室), 高村侑希(名古屋市立大学大学院医学研究科認知機能病態学寄附講座), 武石明佳(神戸大学 大学院理学研究科 生物学専攻 武石研究室), 竹川高志(工学院大学情報学部情報科学科), 脱 暁穎(東北大学 薬学研究科 薬理学分野), 田中宏和(東京都市大学 情報工学部 知能情報工学科), 田邊大輝(東京大学教養学部理科三類), 谷隅勇太(生理学研究所 基盤神経科学研究領域 多細胞回路動態研究部門), 千葉太士郎(東京都市大学 知能情報工学科 田中研究室), Zhang Yanshu(理化学研究所 多感覚統合神経回路理研白眉研究チーム), 塚田祐基(慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科 舟橋研究室), 土元翔平(生理学研究所

所神経ダイナミクス研究部門), 徳岡広太(国立遺伝学研究所 多階層感覚構造研究室), 豊島 有(東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 豊島研究室), 中江 健(自然科学研究機構 生命創生探究センター), 長澤裕太郎(生理学研究所 脳機能計測・支援センター), 鳴川 紗(生理学研究所 脳機能計測・支援センター 生体機能情報解析室), 丹羽康貴(弘前大学 大学院医学研究科 バイオメディカルリサーチセンター 病態薬理学講座), 萩原 淳(生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門), 東島眞一(基礎生物学研究所 神経行動学研究部門), 平 理一郎(東京医科歯科大学細胞生理学分野), 福永雅喜(生理学研究所 生体機能情報解析室), 保志航輝(東京都市大学大学院 総合理工学研究科 脳情報工科学研究室), 堀池由朗(名古屋大学 大学院工学研究科 Chavas 研究室), 政岡幸樹(同志社大学 脳科学研究科 神経計算), 松井鉄平(同志社大学 脳科学研究科 神経計算部門), 松山裕典(名古屋大学 理学研究科附属ニューロサイエンス研究センター 森郁恵研究室), 村越 秀治(生理学研究所 脳機能計測・支援センター 多光子顕微鏡室) 村山正宜(理化学研究所 脳神経科学研究チーム 触知覚生理学研究チーム), 森 倫太郎(芝浦工業大学システム理工学部電子情報システム学科神経情報システム研究室), 山口裕嗣(生理学研究所 多細胞回路動態研究部門), 山田将太郎(京都産業大学大学院先端情報学研究科伊藤浩之研究室), 湯浅健一(生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門), 横澤陸王(名古屋大学大学院 理学研究科 微生物運動グループ) 米田泰輔(生理学研究所 視覚情報処理)

【概要】

本研究会では、線虫から霊長類に至る多様な動物種を対象とした最先端の大規模脳活動計測・解析手法が紹介された。初日には9名の演者が、それぞれの専門的立場から、顕微鏡技術や神経活動の記録・解析に関する最新の成果を発表した。特に、線虫やゼブラフィッシュなど小型モデル動物における全脳活動の記録からは、個体間で共通する神経活動パターンや行動との対応関係が示された。また、海馬台や皮質領野など哺乳類の脳領域においては、情報分配機構や領野間の協調性といった高次の情報処理機構が、低次元多様体上の集団活動として表現可能であることが報告された。さらに、高次元ノイズ構造と情報符号化との関係、疾患モデルへの応用、マル

チモーダルデータ統合の可能性についても議論された。2日目には、ポスターセッションを通じて若手研究者との活発な意見交換が行われ、さらに総合討論では、脳活動と行動の同時計測、およびその解析における多様体や状態遷移の概念を用いたデータ解釈に議論が集中した。本研究会を通じて、技術・理論両面から脳活動解析における共通課題が浮き彫りになり、異なる実験系・解析手法の相互補完的活用による今後の発展の方向性が明確になった。とりわけ、行動を伴う大規模データから、神経多様体や状態遷移という視点で脳の計算原理に迫る試みは、今後の神経科学の鍵となることが期待される。

(1) 線虫の全脳活動計測: 神経回路の情報処理の理解を目指して

豊島 有 (東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻)

近年の顕微鏡技術の発展に伴って、小さな生物では全脳の神経活動を生きたまま観察できるようになってきた。線虫 *C. elegans* は302個の全神経細胞とその接続が同定されており、塩走性など比較的複雑な行動を示すことから、神経回路の機能解析に適した生物である。我々は線虫頭部の全神経活動の同時計測をめざして様々な技術を開発してきた。スピニングディスク型共焦点顕微鏡を用いることで、頭部中枢神経群全体の立体動画像を高速に取得できる。立体動画像中の細胞核を検出して追跡する画像解析手法や、検出された細胞核を既知の神経細胞のいずれかに割り当て、神経活動を回路にマップする手法などをこれまでに確立し、細胞同定情報付きの全脳神経

活動を取得することに成功した。さらに時間遅れ埋め込みと独立成分分析を組み合わせた手法を適用して、個体間に共通した神経活動モチーフを抽出した。また神経回路の構造情報を組み込んで、過去の神経活動に基づいて未来の神経活動を予測する時系列予測モデルを開発した。このモデルを用いて、神経細胞間の接続の強さの推定や、全脳活動時系列に基づいた全脳シミュレーションなどを実施することができた。なお観察された神経活動の大半は、外部刺激とは無関係な自発的活動であり、行動との関連性が示唆された。そこで、自由行動中の線虫を自動追尾しながら全脳活動計測を行う実験系を立ち上げ、神経活動と行動の関係を詳細に調べている。

(2) ゼブラフィッシュにおける神経ネットワーク解析: 大規模神経活動イメージングとそれに直交するアプローチ

久保 郁 (理化学研究所 脳神経科学研究センター)

近年のイメージング技術や各種神経活動センサーの革新に伴い、小型で透明な脳をもつゼブラフィッシュにおいては、神経活動を全脳レベル、かつ個々の神経細胞レベルで計測することが可能となってきた。この技術を用いることにより、特定の感覚刺激下あるいは行動発現下において特異的に活動する神経細胞群 (パーツリスト) を、くまなく網羅的に同定することができ、この手法は新規の機能を持つ神経細胞群を同定するのに極めて有効な方法として確立されつつある。しかし一方で、これらの多様な“パーツ”がどのような神経ネットワークを形成することで、脳全体としての機能を発揮しているかについては理解が進んでいない。例えば、ゼブラフィッ

シュにおいては、オプティックフローと呼ばれる視野の動きに反応する細胞は、脳内に数百細胞程度存在し、視覚領域に広く散在することが知られているが、それらがどのような神経回路を形成することで、オプティックフローの情報処理および行動出力への変換を行っているかは明らかとなっていない。この問題を解決するために、我々は主に二つのアプローチを取っている。本講演では、第一に、錯視を引き起こす条件を利用した、視覚情報処理神経回路への介入について、第二に、特定の神経活動履歴を持つ細胞を分子的に標識することによる神経回路解析について紹介する。

(3) 海馬台における情報分配と神経多様体

北西卓磨 (東京大学 大学院総合文化研究科)

海馬は、空間ナビゲーションに重要な脳領域であり、動物の場所・スピード・経路などの情報を持つ神経細胞

を含む。これらの細胞の発する情報は、海馬の外へと出力され、ナビゲーション行動に活用されると考えられる。

海馬台は、海馬体の主な出力領域であり、海馬 CA1 野から入力を受け、複数の皮質/皮質下領域に投射する。しかし、海馬台の神経細胞がどのように情報を表現し、また、複数の下流領域にどのように情報を分配するかは、良く分かっていなかった。そこで私たちは、多点光遺伝学を組み合わせた高密度細胞外計測により、空間課題を行うラットの海馬台と海馬 CA1 の発火活動を収集した。その結果、海馬台の神経細胞は、さまざまなナビゲーション情報を、下流の4箇所脳領域に選択的に分配すること

を明らかにした (Kitanishi et al., *Sci Adv*, 2021)。さらに、海馬台の神経細胞は、集団としてどのように情報を表現するか調べた。その結果、この集団活動は、可能な高次元空間のなかで低次元の部分空間 (= 低次元神経多様体) を構成し、ナビゲーション情報を海馬 CA1 野よりも密に表現することを明らかにした (Nakai et al., *Sci Adv*, 2024)。こうした結果は、海馬台が、海馬から受け取った情報を圧縮して下流領域へと分配する「情報分配のハブ」として機能することを示唆している。

(4) 細胞種・神経回路特異的な標識と光学イメージングによるマルチスケール神経回路解析法の開発

小坂田文隆 (名古屋大学 大学院創薬科学研究科)

広視野蛍光顕微鏡を用いた光学イメージングや、多点電極を用いた電気生理学的手法の技術革新により、多細胞計測が可能になり、細胞間相互作用や細胞集団としての挙動などの解析が進展している。多細胞計測を目指した光学イメージングには標識と観察の両者が求められる。我々は、光学イメージングの対象となる神経細胞を標識するために、ウイルスベクターやマウス遺伝学を用いて広範囲の神経細胞や特定の細胞種、特定の神経回路を標的とする遺伝子導入法を開発してきた。2 光子顕微

鏡イメージングにおいては、xy 平面でより広く、z 軸 (光軸) 方向により深く、高い空間・時間分解能で、高い S/N 比で観察可能な顕微鏡が求められている。脳は層構造などの機能的な構造を特徴とする3次元構造体であることから、我々はz軸(光軸)方向に多平面を同時にイメージング可能な顕微鏡の開発に取り組んでいる。本講演では、細胞種・神経回路特異的な標識と光学イメージングによるマルチスケール神経回路解析についての我々の取り組みについて紹介する。

(5) 覚醒/睡眠に関連した広域ネットワーク構造

村山正宜 (理化学研究所 脳神経科学研究センター)

意識は脳領域間の相互作用から生まれると考えられている。睡眠中は意識レベルが低下するが、脳の機能的ネットワーク構造はどのように変化するのだろうか。脳波計や機能的 MRI を用いてマクロスケールな脳活動を計測・解析する先行研究では、機能的ネットワーク構造は、脳の空間上ではいくつかのモジュールとして局所的に存在すること、さらに、これらモジュール間の結合性が覚醒時よりもノンレム睡眠時に低下していることが示されている。すなわち、覚醒時に比べ、睡眠時におけるマクロスケールの脳ネットワークの構造は分断しているようだ。しかし、情報処理の基本単位である細胞で構成されるモジュールと、そのモジュール間の結合性は、ほとんど未解明なままである。本会議ではまず、マウス

の体性感覚野・運動野・高次連合野・その他の皮質を含むマルチモーダルな脳領域をカバーする視野内において、10,000 個以上の 2/3 層の神経細胞から大規模神経活動記録が可能な広域 2 光子顕微鏡, FASHIO-2PM を用いて覚醒/睡眠中に記録した神経活動を示す。次にモジュール性の観点から大規模データを解析し、機能的ネットワーク構造を構成するモジュールが、脳の状態間でどのように統合・分断しているかを示す。また、大脳皮質上におけるこれらモジュールと、モジュールを構成する大規模細胞群の空間分布を示す。本会議では、細胞レベルで大規模に神経活動を記録することで可能になった広域ネットワーク構造と意識・無意識との対応、そして今後の方向性に関して議論したい。

(6) 広視野 2 光子カルシウムイメージングの技術と領野間協調性の解析法

平 理一郎 (東京医科歯科大学 細胞生理学分野)

大脳皮質の高次機能発現のためには領野間の連携が必須であると考えられる。領野間でどのような情報が共有され、協調的情報処理を実現するのかを明らかにするには、複数の皮質領野の多数の神経細胞の活動を同時に記録する必要がある。Diesel2p (Dual Independent Enhanced Scan Engines for Large field-of-view Two-Photon microscope) はそのような実験を可能とする広視野 2 光子顕微鏡の一つである (Yu et al., 2021)。Diesel2p は最大視野直径 7 mm

を有し、独立な 2 つの光軸を備えている。私たちはこれにループ回路と 3.2 GS/s の高速 FPGA デジタイザを加えることで、4 平面同時撮像を可能にした。M2 と PPC の数千個の神経細胞活動を同時に記録することにより、これらの領野間の相互作用の性質について分析したところ、これらの領野が協調性と独立性をバランスしていることが示唆された。本発表では Diesel2p の技術的側面と領野間相互作用の解析方法について概説する。

(7) 生物の脳に特有な情報処理の理解に向けた脳活動イメージング

松井鉄平 (同志社大学 脳科学研究科)

生物の脳による情報処理の原理を明らかにすることには、新しい機械学習手法の開発のような工学的応用も視野に入れた幅広い関心が集まっています。私たちの研究室では、視覚情報処理と自発活動という 2 つの点に着目して、生物の脳の持つ情報処理機構の特徴を細胞レベルおよび全脳ネットワークレベルで研究しています。視覚情報処理については細胞レベルでの大規模観察が可能な 2 光子カルシウムイメージングに加えて、近年進展の著しい深層学

習を活用することで大脳皮質視覚野での画像表現を理解する新しい方法論の開発に取り組んでいます。また、生物の脳の特徴とも言える自発活動については、遺伝子改変マウスを用いた大脳皮質広域でのカルシウムイメージングやヒト fMRI の大規模データ解析を活用し、全脳ネットワークレベルでの自発活動の時空間的な特性やその疾患による変化に着目した研究を進めています。本講演では、これらの研究の最近の進展についてご紹介いたします。

(8) 高次元ノイズ相関のスケール則のもとでの集団符号化

島崎秀昭 (京都大学 大学院情報学研究科)

神経細胞の集団活動はべき乗則に従う高次元固有値スペクトルを有するノイズ共分散を示し、この現象は脳のさまざまな部位や動物種によらず普遍的に見出される。臨界現象がその説明として提案されているが、情報符号化への影響は十分に明らかになっていない。本講演では集団符号化におけるノイズ共分散のスケール則の役割を明らかにし、マウスの V1 野神経細胞集団が集団サイズの増加に伴い情報を無制限に伝達できることを示す。このために、我々は情報制限の有無を決定するノイズ共分散のスケール条件および情報容量と集団サイズの間で定量的関係を与える理論を確立した。この理論をマウス V1 野の約

2 万個の神経細胞の刺激応答活動に適用することで、集団サイズとともに線形にスケールリングすることで情報を制限可能なノイズ成分の方向が信号方向に整合しないこと、一方で劣線形スケールするノイズ成分が信号方向と十分な速度で一致するために刺激情報が制限されないことを示す。本研究の理論と実験データ解析結果は、集団符号化を明らかにするためにはノイズ共分散の高次元構造全体の探索が必要であることを示しており、さまざまな神経系で見られるノイズ共分散の普遍的なスケール則が脳の情報処理能力を明らかにするための基盤となり得ることを示唆している。

(9) 革新脳データベースの紹介と解析について

中江 健 (自然科学研究機構 生命創成探究センター)

本講演では、非ヒト霊長類であるコモンマーモセットの脳データベースの構築とその活用について紹介する。発表者はマーモセットの脳構造を捉えた世界最大規模の MRI データを始め、拡散 MRI、ウイユストレイサーによるコネクトーム、脳波や機能 MRI を用いた脳活動データの構築にこれまで貢献してきた。これらのデータは実験研究者に対する利活用が期待されているだけでなく、理論研究者の立場からマルチモーダルデータベースを数理的枠組みで統合することが今後の課題となってい

る。そのための試みとして、fMRI による脳活動と dMRI による脳結合データを統合し、E-I バランス (興奮と抑制のバランス) を推定する手法について発表する。さらに、この手法をパーキンソン病モデルマーモセットに適用し、正常個体との違いを動的に解析することで疾患のメカニズムに迫る手法についても議論を行う。最後に、これらのデータベースと新しい解析手法を基に、脳疾患の解明にどのように寄与できるかについての展望を述べる。

16. 東海地区感覚機能研究会 (課題番号 403)

2024年12月5日

代表・世話人：辻村誠一 (名古屋市立大学)

所内対応者：竹村浩昌 (生理学研究所)

(1) 魚の視覚路の進化および魚の脳の多様性と生存戦略

萩尾華子 (名古屋大学)

(2) コンタクトレンズの視機能研究と新展開

洲崎朝樹 (㈱メニコン)

(3) 聴覚末梢の機能モデルと模擬難聴

松井淑恵 (豊橋技術科学大学)

(4) 霊長類の味覚と食性の進化

今井啓雄 (京都大学ヒト行動進化研究センター)

【参加者名】

洲崎朝樹 (㈱メニコン), 今井啓雄 (京都大学), 萩尾華子 (名古屋大学), 松井淑恵 (豊橋技術科学大学), 辻村誠一 (名古屋市立大学), 鯉田孝和 (豊橋技術科学大学), 富永真琴 (名古屋市立大学), 田村秀希 (豊橋技術科学大学), 角田 聡 (名古屋工業大学), 國武実里 (平成医療短期大学/愛知淑徳大学), 神取秀樹 (名古屋工業大学), 新井想空 (名古屋工業大学), 及川達也 (豊橋技術科学大学), 山下貴之 (藤田医科大学), 石村有沙 (京都大学), 松平 泉 (東北大学), 藤田優之 (名古屋市立大学), 齋藤真里菜 (名古屋市立大学), 山本直之 (名古屋大学), 福井颯粋 (名古屋大学), 中島健一朗 (名古屋大学), 桑

山香倫 (名古屋大学), 橋戸南美 (中部大学), 三木俊太郎 (中部大学), 片山耕大 (名古屋工業大学), 石田大空 (名古屋工業大学), 大橋沙也佳 (名古屋工業大学), 山口 涼 (東北大学大学院), 金田大太 (医療法人さわらび会福祉村病院), 大塚由美子 (中京大学), 滝川瑞季 (名古屋市立大学), 森 望 (名古屋市立大学), 梅野佑一朗 (㈱メニコン), 上田恭平 (基礎生物学研究所), 小松英彦・湯浅健一・土元翔平・後藤優仁・鳴川 紗・竹村浩昌・羅 俊翔・田熊大輝・中村阿佑香・横井 功 (生理学研究所)

【概要】

本研究会は、東海地区において感覚機能の研究に携わりながらも、所属学会などの違いからなかなか交流することのない研究者の間での研究交流の活性化を目的として行われました。今日における感覚機能研究は、工学・生理学・生物学・心理学・医学など多岐にわたる分野で行われており、近距離で共同研究の機会があったとしてもなかなか顔を合わせることがないのが現状でした。今回の研究会はオンサイトのみの形式で行われましたが、総計 44 名の参加がありました。分野の大きく異なる 4 名の大学や企業の先生方にご講演をいただきました。視

覚のみを扱うことはせず、味覚や聴覚の専門家の先生方にもご講演をお願いしました。講演時間 30 分に対して、質疑の時間を 10 分と余裕を持った設定にした結果、シニアの研究者のみならず、参加していた学生からも多くの質問がありました。また、インフォーマルなポスター・オーラルセッションも行うことで、参加者間の活発な交流を試みました。参加者の方からは非常に刺激になったとのご感想をいただいております。今後もこのような形で感覚系を対象とした研究が異なる視点から相互に意見交換する場の重要性がうかがえました。

(1) 魚の視覚路の進化および魚の脳の多様性と生存戦略

萩尾華子 (名古屋大学高等研究院 大学院生命農学研究科)

水産業者などは魚の色覚や擬餌の形の認識能力等への関心が高いものの、脳研究が不十分で視覚の理解が進んでいないため、魚の視覚を解明するためにまず重要な視覚情報が網膜から脳に送られる視覚路を調べてきた。私達の研究などにより、魚は視覚路が 2 つから 1 つになったという独自の視覚路の進化を遂げたことを明らかにし、多くの漁業重要種も 1 つの視覚路だけをもつ可能性が高いことを示した。また、視野の位置情報が網膜か

ら中脳、そして間脳まで保持され処理されており、哺乳類と同様であることを明らかにした。魚の視覚機能の解明を目指して、魚の間脳視覚性ニューロンで特異的に発現する遺伝子を明らかにし、現在、間脳視覚性ニューロンの様々な視覚刺激への応答を解析中である。他にも、ニューロンや心筋細胞の活性を光で自由に操る新規ロドプシンの共同開発に成功した。魚の面白い行動の制御に関わる神経系に関する共同研究についても紹介したい。

(2) コンタクトレンズの視機能研究と新展開

洲崎朝樹 (株)メニコン 商品開発事業部・臨床研究部)

近年、コンタクトレンズ (CL) の基本性能は向上し、終日装用から最大 30 日連続装用できるタイプ、1 日使い捨てから数ヶ月で定期交換するタイプなど、様々な装用方法が存在する。光学面では、遠視・近視・乱視の矯正は元より、老視や不正乱視の矯正など、用途や年齢に応じた様々なタイプが存在する。また、非球面デザインによる Quality of Vision (QOV) の向上や焦点深度拡張デザ

インによる眼精疲労軽減を目的とした付加機能 CL が存在し、新たな潮流としては、小児の近視進行抑制を可能とする治療用 CL が登場しつつある。こうした CL 装用光学系の視機能を理解しつつ新たな光学デザインを開発する過程では、生理光学が重要な役割を果たしている。本講演では、我々が近年取り組んできた CL の QOV 向上や近視進行抑制の効能を得る研究の一端を紹介する。

(3) 聴覚末梢の機能モデルと模擬難聴

松井淑恵 (豊橋技術科学大学 次世代半導体・センサ科学研究所 (iReS2) 基礎研究部門)

音圧の微細な変動は、内耳の有毛細胞で神経信号に変換され、複数の神経核を経由して、大脳皮質聴覚野に届く。音の知覚・認知の処理が行われる聴覚野に信号が到達するまでには、複数段階で非線形の処理が行われている。この非線形の処理が、聴覚に入力した信号から聞こえを予測することを難しくする一因である。我々は、聴覚の非線形の処理を一部実現した機能モデルを用いて、

難聴者、とくに高齢難聴者の聞こえの予測を試みている。高齢者が聞き取りにくいとされる状況での聴取実験と、聴覚機能モデルによる模擬難聴を通じた聴取実験の結果を比較することで、モデルを評価し予測精度の改善を目指している。本発表では、我々が利用している聴覚の機能モデルの概要と、聴取実験の例を紹介する。

(4) 霊長類の味覚と食性の進化

今井啓雄 (京都大学ヒト行動進化研究センター)

ヒトを含む霊長類は様々な食性を示すが、その分子基盤の解明を目指して、我々の研究グループでは研究を行ってきた。具体的には味覚受容体の遺伝子変異とそれに伴う機能変異を検出し、それと動物の行動を比較する手法を用いて、類人猿や旧世界ザル、新世界ザルや原猿等の特異な食性の一端を解明してきた。最近ではブラジルに棲息し、脳科学等の実験動物としてもよく使われるコモンマーモセットに注目している。マーモセットは樹

液 (gum) 食という特殊な食性を示すが、多糖類である gum はヒトにとっては無味であり、マーモセットが嗜好性を示す原因はわかっていない。分子レベル、組織レベル、そして行動レベルの検討の結果、マーモセットは gum に含まれる Ca イオンを手がかりにしているのではないかと考えている。栄養成分としての多糖類の腸内細菌による分解や、腸管上皮におけるその制御機構も含め、最近研究室で推進している研究を紹介したい。

17. 脳神経倫理研究会 (第二期) (課題番号 418)

2025年1月24日

代表・世話人：中澤栄輔 (東京大学医学部)

所内対応者：丸山めぐみ (生理学研究所)

- (1) AMED 疾患メカ 倫理課題 (澤井班) の成果
澤井 努 (広島大学)
- (2) AMED 疾患メカ 倫理課題 (瀧本班) の成果
瀧本禎之 (東京大学)
- (3) AMED 脳統合 (中核拠点) における倫理支援
宇田川誠, 荒木敏之 (NCNP)
- (4) AMED 脳統合 (研究・実用化支援) における脳神経倫理支援
中澤栄輔 (東京大学)
- (5) RInCA 福士 FS における脳神経倫理
福士珠美 (東京通信大学)
- (6) RInCA 太田 PJ における脳神経倫理
太田紘史 (筑波大学)
- (7) MS1 金井 PJ における脳神経倫理
小久保智淳 (東京大学)
- (8) MS9 筒井 PJ におけるニューロエシックスの取り組み
原 壘 (東北大学)
- (9) CiNet におけるニューロエシックスの取り組み
西堤 優 (CiNet)

【参加者名】

中澤栄輔 (東京大学医学部医療倫理学分野), 荒木敏之 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第五部), 福士珠美 (東京通信大学人間福祉学部), 佐々木亮 (生理学研究所多感覚統合システム), 定藤規弘 (生理学研究所研究連携センター), 重村亮博 (生理学研究所視覚情報処理研究部門), 瀧本禎之 (東京大学大学院医学系研究科医療倫理学), 植原 亮 (関西大学総合情報学部), 有江文栄 (国立精神・神経医療研究センター臨床研究支援部), 太田紘史 (筑波大学人文社会系), 本多結城子 (生理学研究所研究力強化戦略室), 宇田川誠 (国立精神・神経医療研究センター臨床研究支援部生命倫理室), 原 壘 (東北大学大学院文学研究科), 岩瀬湧多 (明治大学大学院法学研究科法社会学専攻博士前期課程), 北城圭一 (生理学研究所神経ダイナミクス研究部門), 村山 知 (警察庁警備第三課), 福永雅喜 (生理学研究所), 越智翔平 (東北大学医学系研究科), 澤

井 努 (広島大学大学院人間社会科学研究科), 西堤 優 (情報通信研究機構 (NICT) 未来 ICT 研究所脳情報通信融合研究センター (CiNet)), 小島正美 (食生活ジャーナリストの会), 松本光樹 (毎日新聞社), 山本 憲 (順天堂大学健康データサイエンス学部), 大森光枝 (株式会社), 小久保智淳 (東京大学大学院情報学環), 本田康二郎 (金沢医科大学), 森田健太郎 (東京大学医学部附属病院), Yuji Hokazono (フリーランス), 藤田一郎 (大阪大学生命機能研究科), 川村和美 (熊本大学大学院社会文化科学研究科教授システム学専攻), 梅村絢美 (名古屋大学医学系研究科総合医学教育センター), 丸山めぐみ (生理学研究所研究力強化戦略室), 駒村圭吾 (慶應義塾大学), 下津友子 (日本生命倫理学会), 田村亜紀代 (AMED 疾患基礎研究事業部疾患基礎研究課), 齋藤有紀子 (北里大学医学部附属医学教育研究開発センター医学原論研究部門), 宍戸圭介 (岡山大学大学院へ

ルスシステム統合科学研究科ヒューマンケアイノベーション部門医事法学分野), 村山一久 (AMED 疾患基礎研究事業部 疾患基礎研究課), 中畑 広 (弘前大学人文社会科学部日本考古学), 神野玲子 (なし), 中村裕子 (㈱日本ヒューマンヘルスケア研究所), 四ノ宮成祥 (国

立感染症研究所), 榎 則章 (大阪歯科大学・歯学部・倫理学教室), 豊田隆志 (UehiroFoundation), 神野芳紀 (なし), 須川 誠 (AMED 疾患基礎研究課), 宮内崇行 (AMED 疾患基礎研究事業部疾患基礎研究課), 磯田昌岐 (生理学研究所認知行動発達機構研究部門)

【概要】

昨今, 脳神経科学の発展は著しく, 医学研究, 神経科学研究のフェーズからさらに一歩進んで臨床応用, さらにには産業応用が進んでいる。コミュニケーションが困難な神経難病の患者さんのコミュニケーションサポート, 脳卒中後の麻痺で歩行が困難な患者さんへの歩行サポートなど, これまでの医療では QOL の改善に限界のあったケースにおいても神経科学が力を発揮し, 患者さんに希望をもたらしている。さらには医療を超えて, 能力増強 (エンハンスメント), マーケティング, 教育など, テクノロジーの応用は, わたしたちの生活の質の向上に寄与する可能性がある。

こうした脳神経科学を巡る倫理的議論, および ELSI の

検討の枠組みは, プロジェクトベースで, 国内のいくつかのグループに分散して実施されている。これまで, それら各グループの横のつながりは限られており, 脳神経倫理研究の現状は見えづらい状況が続いていた。

そこで本脳神経倫理研究会 (第二期) は, 我が国におきえるプロジェクト型の脳神経倫理研究を横串にし, プロジェクト相互のネットワーキングを企画した研究会を開催した。その中で, 各プロジェクトから (プロジェクト固有の守秘情報を保護しつつ), 共有可能な, または, 共有すべき脳神経科学の倫理的課題が持ち寄られ, 議論することができた。

(1) AMED 疾患メカ 倫理課題 (澤井班) の成果

澤井 努 (広島大学)

広島大学特定教授の澤井 努先生には, AMED 精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト (疾患メカ) 分野 8: 脳科学分野の倫理問題研究「ヒト脳オルガノイド研究に伴う倫理的・法的・社会的課題の研究」の成果について発表をいただいた。ヒト脳オルガノイドに関する ELSI

の整理 (意識についてなど) が説明され, 国際的な議論をリードしていることが報告された。また, シンガポール国立大学との共同研究などを通じて, ELSI の検討の枠組み作りが進捗していることなどが報告された。(文責・中澤栄輔, 以下同様)

(2) AMED 疾患メカ 倫理課題 (瀧本班) の成果

瀧本禎之 (東京大学)

東京大学准教授の瀧本禎之先生には, AMED 精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト (疾患メカ) 分野 8: 脳科学分野の倫理問題研究「脳科学研究の社会実装および倫理的課題の探索のための知的ネットワークの構築」

の成果について発表をいただいた。脳神経倫理に関する若手研究者のネットワーク構築について成果を共有していただいたのち, プロジェクトの成果物としての倫理ガイドについて説明された。

(3) AMED 脳統合 (中核拠点) における倫理支援

宇田川誠, 荒木敏之 (NCNP)

AMED 脳統合中核拠点統括チーム倫理支援を担当している国立精神・神経医療研究センターの荒木敏之部長, および宇田川誠室長より, AMED 脳統合における倫理支

援について, 包括的な説明があった。倫理相談窓口の構築, 倫理連絡会の設置など, AMED 脳統合の倫理支援のグランドデザインが提示された。

(4) AMED 脳統合 (研究・実用化支援) における倫理支援

中澤栄輔 (東京大学)

AMED 脳神経科学統合プログラム (研究・実用化支援) 「脳神経倫理に関する支援と研究開発」を担当している東京大学の中澤栄輔が, 研究グループの紹介, および計画の概要を説明した。研究グループは, 井上悠輔 (京都大学), 山本圭一郎 (国立国際医療研究センター), 澤井務 (広島大学), 瀧本禎之, 上竹勇三郎 (ともに東京

大学) によって構成されている。サイトビジット, 教育活動を支援の柱とし, 精神疾患研究の倫理, ブレインサロゲートの倫理, 研究規制の国際動向調査, ビッグデータの倫理, AI の倫理などの研究を支援と有機的に接合する研究計画が共有された。

(5) RInCA 福士 FS における脳神経倫理

福士珠美 (東京通信大学)

JST・RISTEX・RInCA において 2024 年「ニューロテクノロジーの人間中心型国際ガバナンス構築に向けた企画調査」が採択された。メンバーは代表者の福士珠美先生をはじめ, ニューロテクノロジーの国際ガバナンスに優

れた業績を有する研究者で構成されており, 今後, 我が国において国際的な議論の先導の必要性和その戦略など問題が共有された。

(6) RInCA 太田 PJ における脳神経倫理

太田紘史 (筑波大学)

JST・RISTEX・RInCA 「ヒト脳改変の未来に向けた実験倫理的 ELSI 研究方法論の開発」では, BMI 研究やヒト脳オルガノイド研究における科学者と市民とを対象とした実験倫理的手法の開発が検討されている。実験生命倫理学の重要性と新規性が説明され, 脳組織の培養に関する実験生命倫理学研究, および, 脳のキメラ化に関する実験生命倫理学研究を実施したことが報告さ

れた。また, 倫理学研究において, 方法論を明示化することの重要性を意識している。太田 PJ では, RInCA のプロジェクトとして, 神経科学技術者との協業を進めている。2025 年度終了のプロジェクトの展開としては, 学術変革領域 (B) における「ディストピア倫理学」に継続される予定である。

(7) MS1 金井 PJ における脳神経倫理

小久保智淳 (東京大学)

ムーンショット目標1プロジェクトマネージャー金井良太先生の「身体的能力と知覚能力の拡張による身体の制約からの解放」における脳神経法学的取り組みが共有された。身体、脳、空間、時間から開放された心の研究における神経法学的検討を実施している。ニューロテックの急速な発展および急速な社会応用を踏まえ、法的課題を検討している。情報の取得から操作、法的概念のゆらぎにいたるまで、諸々の法的問題を指摘すること

ができる。進行中の研究として、神経科学と憲法学の関係性、「心」「身体」「世界」の拡張による「心・身体」概念、「自由」概念、人間観・世界観のゆらぎについての検討を実施している。国際的議論は加速しており、ニューロライツに関する議論、cognitive libertyに関する議論が盛んである。その中で、国際発信の強化・加速に取り組んでいる。

(8) MS9 筒井 PJ におけるニューロエシックスの取り組み

原 壘 (東北大学)

ムーンショット目標9筒井健一郎先生のプロジェクト「多様なこころを脳と身体性機能に基づいてつなぐ「自在ホンヤク機」の開発」における脳神経倫理の取り組みが共有された。ムーンショット目標9は、心の安らぎや活力を増大することで、精神的に豊かで躍動的な社会を実現する取り組みである。筒井 PJ では、心の状態を知り、知らせる「自在ホンヤク機」の開発を目指している。パー

ソナルデータの取り扱いと保護について倫理的懸念が生じることが指摘され、国内法（個人情報保護法）および国際法（EU AI Act など）への対応が求められている。データ管理のための手順書の作成や研究への市民・患者参画を進めつつ、倫理的に妥当な仕方でのプロジェクト遂行を支援していることが報告された。

(9) CiNet におけるニューロエシックスの取り組み

西堤 優 (CiNet)

脳情報通信融合センター (CiNet) では、人間の脳情報と通信技術の融合に関する研究開発を実施している。CiNet Brain という発想＝脳のことば(脳情報)を理解し、脳モデルを作成、それをベースとした AI の作成を目指

している。研究成果を円滑に社会実装に結びつけていくための ELSI 担当が置かれている。AI の倫理、脳情報の倫理、広告等の倫理にまたがる倫理ガイドラインを作成するなど、倫理研究を推進している。

18. 実験と理論から目指す大脳皮質神経回路の理解 (課題番号 408)

2024年11月7日-11月8日

代表・世話人：田中康裕 (玉川大学脳科学研究所)

所内対応者：窪田芳之 (生理学研究所脳機能計測・支援センター)

(1) 大脳皮質-大脳基底核神経回路の破綻として捉える運動障害

橘 吉寿 (神戸大学大学院医学研究科)

(2) 計算論的アプローチによる病的繰り返し行動のメカニズム解明

酒井雄希 (ATR 脳情報通信総合研究所)

(3) 生きた動物脳内での内在性受容体の化学修飾法の開発とその応用

野中 洋 (京都大学大学院工学研究科)

(4) 不確実性下の意思決定最適化における前頭前野-線条体回路の役割

廣川純也 (量子科学技術研究開発機構脳機能イメージングセンター)

(5) 予測情報処理を担う階層的神経回路基盤の解明

小坂田文隆 (名古屋大学大学院創薬科学研究科)

【参加者名】

小坂田文隆 (名古屋大学), 廣川純也 (量子科学技術研究開発機構), 酒井雄希 (ATR), 野中 洋・高須正太郎 (京都大学), 橘 吉寿・中井信裕 (神戸大学), 萩原賢太 (Allen Institute), 田中康裕・川口泰雄・武井智彦・小口峰樹・杉本翔哉・秦 千翔・汪 明琛・山田泰司 (玉川大学), 江崎博仁・泉 翔馬・村田陽香 (金沢大学), 稲垣成矩・馬場俊和・武島光里・劉 景晨・石河幸樹 (九州大学), 富岡良平 (熊本大学), 加藤荘志 (広島大学), 田中琢真 (滋賀大学), 日置寛之 (順天堂大学), 渡辺佳音・安達航希・長尾彩音 (新潟医療福祉大学), 侯 旭濱 (新潟大学), 高橋泰伽 (生命創成探究センター), 松本英之 (大阪公立大学), 小山内 実・

古田貴寛・孫 在隣 (大阪大学), 岡崎実那子 (筑波大学), 酒井誠一郎 (東京科学大学), 植田禎史 (東京女子医科大学), 岸野文昭・森田賢治・吉田盛史・伊藤圭基・吉本愛梨・河村優志・水野晋之介・田邊大輝 (東京大学), 越智翔平 (東北大学), 浦久保秀俊 (藤田医科大学), 森島美絵子 (同志社大学), 増野太郎 (日本医科大学), 山下晶子 (日本大学), 藤山文乃・角野風子 (北海道大学), 大石康博・金谷哲平 (理化学研究所), 石原義久 (琉球大学), 南部 篤・佐々木 亮・米田泰輔・小野寺孝興・山肩葉子・後藤優仁・鳴川 紗・窪田芳之・カミジ ニュートン・宮崎隆明・柳川佑理 (生理学研究所)

【概要】

近年, 多点電極やカルシウムイメージングなど計測技術の発達により, 多数の神経細胞の発火活動を行動中の動物から記録し解析する研究がおこなわれるようになった。また, 神経細胞の発火活動を特異的に操作する手法もますます多様化し発展の一途である。一方, 人工知能研究の急展開が, 知性そのものへの新たな洞察を導いている。本研究会では大脳皮質神経回路の機能動態や細胞構築に関する最新の知見を検討し, さらに理論的考察を加え, 統合的な理解に迫ることを目的としている。本年度は, 独自の自由行動下の課題と神経生理学計測を組み合わせる最先端を進むシステム神経科学に加えて,

化学領域から神経形態学を刷新する可能性を秘めた標識化合物研究, さらに, 精神神経疾患の病態に関するシステム研究と理論研究までをカバーする5人の新進気鋭の研究者に, 各々の最新の結果と将来の展望を発表していただいた。第1日目, 橘 吉寿先生 (神戸大学大学院医学研究科) が臨床的発見を端緒に進めた, 運動発現異常のメカニズムに関するシステム神経科学的研究を発表した。これに関連する話題として, 酒井雄希先生 (ATR 脳情報通信総合研究所) が, 病的繰り返し行動の成因について行動解析とその強化学習モデルからの説明を議論した。幕間に若手5名によるポスターフラッシュトーク

クとそれに続くポスターセッションをおこなった。次いで、野中 洋先生(京都大学大学院工学研究科)は、最新の化学技術を生物研究に応用した技術として、生きた動物脳内での内在性受容体の化学標識技術を紹介した。第2日目、廣川純也先生(量子科学技術研究開発機構脳機能イメージングセンター)は不確かな状況下での選択行動という独自の行動実験系に基づくシステム神経科学の進展について紹介して下さった。最後の演者は、小坂田文隆先生(名古屋大学大学院創薬科学研究科)で、

仮想環境での動物の行動とそれに伴う大脳皮質の活動を調べた研究を発表して下さった。昨年に引き続きハイブリッド開催としたことで、現地参加者に限らず、リモートでの参加者からも活発な質問があり、演者各々の1時間の枠を超えて建設的かつ徹底した討論を行った。若手からシニアに至るまで多くの研究者が議論に参加し、研究のスタンスや立場を問わず、発想を養うよい機会になったと思われる。

(1) 大脳皮質-大脳基底核神経回路の破綻として捉える運動障害

橘 吉寿(神戸大学大学院医学研究科)

大脳基底核は、小脳とならぶ皮質下構造で、線条体・視床下核・淡蒼球・黒質から成る神経核群である。黒質ドーパミン細胞の変性脱落により、パーキンソン病が発症することから、大脳基底核は運動制御において重要な役割を果たすと古くから考えられてきた。大脳皮質(Cx)から主要な入力を受ける基底核の入力部として、線条体(Str)が知られている。線条体は、基底核の出力核である淡蒼球内節(GPi)および黒質網様部(SNr)に直接投射することで、Cx-Str-GPi/SNrから成る直接路を形成すると共に、基底核の中継核である淡蒼球外節(GPe)にも出力し、視床下核(STN)を経由することで、Cx-Str-GPe-STN-GPi/SNrから成る間接路も形成する。一方で、視床

下核そのものも、大脳皮質から直接入力を受け、大脳基底核のもう一つの入力部となることが明らかとなっており、Cx-STN-GPi/SNrから成るハイパー直接路を形成する。本講演では、運動過多となるHyperkinetic disorder(ヘミバリズムやチック障害)や運動減少となるHypokinetic disorder(パーキンソン病)の病態メカニズムを、ハイパー直接路や直接路に関わる情報処理異常として捉え、運動発現における大脳皮質-大脳基底核神経回路の意義について議論した。さらに、従来、間接路の一部の構成要素に過ぎないと考えられていた淡蒼球外節の機能的役割についても再考した。

(2) 計算論的アプローチによる病的繰り返し行動のメカニズム解明

酒井雄希(ATR 脳情報通信総合研究所)

行動や脳の神経活動の背景にある仕組みを数理モデルによって明らかにしようとする研究方法は、神経科学に対しての「計算論的アプローチ」と呼ばれる。このアプローチでは、我々が何かを知覚し行動する際に脳が行っている信号処理を、ある種の「計算」と捉えて、そのプロセスの計算論モデルを作成する。精神疾患を対象として、この計算論的アプローチを用いることは「計算論的精神医学」と呼ばれ、近年注目を集めている。精神疾患は主観的症候で構成されるため、客観的な指標をつかった評価が非常に困難である。計算論的精神医学の枠組み

では、主観的症候の背景にある隠れ変数を評価することが可能となるので、精神疾患のメカニズムを理解することが可能となる可能性がある。

近年、様々な精神症候は一つの疾患に固有のものでも、疾患に限られたものでもなく、症状スペクトラムとして健常から様々な疾患まで連続的に分布するものであると考えられるようになってきている。皮質線条体回路の関与などの生物学的背景に関するエビデンスに基づき、わたしたちは病的繰り返し行動に注目して研究を進めてきた。

私達は計算論モデルを作成し、健常から強迫症やトゥレット症候群といった複数の精神神経疾患に至るスペクトラムとして存在する繰り返し行動を定式化し、計算論モデル・実験データを使って解明した。さらに、複数の治療のメカニズムやその相加的な効果も、我々の計算論モデルで理解することに成功した (1)。今後、我々の計算論的アプローチを適用し、治療時にモデルのパラメータ

を評価することで、治療の最適化ができる可能性があると考えている。

1. Yuki Sakai, Yutaka Sakai, and Saori C. Tanaka et al., Memory trace imbalance in reinforcement and punishment systems can reinforce implicit choices leading to obsessive-compulsive behavior. Cell Reports (2022).

(3) 生きた動物脳内での内在性受容体の化学修飾法の開発とその応用

野中 洋 (京都大学大学院工学研究科)

タンパク質の化学修飾は、タンパク質機能の利用や解明のための重要なアプローチである。近年では、生きた細胞や生体組織などの多種多様な分子が共存する条件下で、狙ったタンパク質を選択的に化学修飾する手法の開発が試みられている。

私の所属研究室では、これまでに内在性タンパク質の選択的修飾法であるリガンド指向性化学の開発に世界に先駆けて成功しており、記憶や学習に関与する AMPA 型グルタミン酸受容体の選択的な蛍光標識を、初代培養神経細胞や急性脳スライスにおいて実現してきた。^{1,2} これらの結果を足がかりに、私は生きた動物脳内に存在する神経伝達物質受容体の選択的な化学修飾を目指し研究を開始した。試行錯誤の結果、脳の中で機能する受容体化学修

飾試薬を複数得ることができた。^{3,4,5} Live brain での内在性受容体の化学修飾には、①標識試薬を添加するタイミングで標識できること、②リガンドが同じであれば生物種/疾患モデルに依存しない標識が可能であること、③化学ならではの機能を付加できることなどの利点がある。本講演では、生きた動物脳内での内在性受容体の化学標識技術とその解析への応用に関して紹介した。

- 1) Nat. Commun., 8, 14850 (2017).
- 2) Nat. Commun., 12, 831 (2021).
- 3) PNAS, 121, e2313887121 (2024).
- 4) Nat. Chem. Biol. in press.
- 5) bioRxiv, doi:10.1101/2024.05.23.594618 (2024).

(4) 不確実性下の意思決定最適化における前頭前野-線条体回路の役割

廣川純也 (量子科学技術研究開発機構脳機能イメージングセンター)

不確実な状況での意思決定は、判断の結果に対する確信度、報酬量、過去の経験など様々な意思決定要因の適切な統合により最適化される。このような適切な情報統合の破綻は、依存症やうつ病を始めとする精神疾患に見られるような特徴的な意思決定バイアスにつながる。しかし前頭前野に集約された意思決定情報がどのように皮質下の脳領域に伝達され、選択行動が最適化されるのか、その基礎的な神経回路機構はわかっていない。我々は、不確実な状況下での知覚意思決定課題を用い、動物が不確実性をどのように評価し他の意思決定要因と統合して選択行動を最適化していくのかを神経回路レベルで解明し、依存症やうつ

病を始めとする精神神経疾患の治療法の開発に貢献することを目指している。今回の講演では、光遺伝学・化学遺伝学を用いた回路特異的神経操作によってラットが知覚判断の確信度に基づいて柔軟に行動戦略を調整する神経回路機構を中心に紹介する。特に (1) ラットにおける意思決定行動課題による確信度情報の読み出し、(2) 意思決定の確信度や期待報酬量など個々の意思決定要因を符号する眼窩前頭皮質の機能的神経細胞クラスターの存在、(3) 眼窩前頭皮質から線条体に投射する神経細胞の情報符号とその因果的役割、(4) 薬物依存症モデル動物における確信度依存的選択バイアスの破綻について議論した。

(5) 予測情報処理を担う階層的神経回路基盤の解明

小坂田文隆 (名古屋大学大学院創薬科学研究科)

ヒトなどの動物は、感覚情報や過去の経験をを用いて環境の状態を推定し、外界環境に能動的かつ柔軟に適応する。脳は、目や耳、鼻などの感覚器から得られる外界のデータがどのような原因から生成されているかという内部モデルを、経験や学習によって備えている。脳は、感覚器から入力される刺激に受動的に反応しているのではなく、内部モデルによる予測と実際に入力された感覚信号を比較し、両者のずれである予測誤差の計算に基づいて内部モデルを更新し、知覚を能動的に創発する。この考えは予測符号化理論にて定式化されているが、脳内でどのように実装されているかは明らかになっていない。そこで、我々は視覚と運動の連関に着目し、予測符号化にて仮定されている階層的な情報処理の脳内実装につい

て検証した。本研究では、視覚運動予測誤差に応答する脳領域を大域的に探索するために、動物と環境との相互作用を自由に操作することができる Virtual Reality (VR) を構築し、VR 環境下のマウス大脳皮質から広域 Ca^{2+} イメージングを行った。その結果、視覚と運動のミスマッチの呈示直後に初期視覚野や背側高次視覚野の複数の領野などが強く活動することを見出した。ウイルスベクターや2光子イメージング、細胞外記録、光遺伝学を組み合わせて、大脳皮質の領野間相互作用の解析、経路選択的な解析、細胞レベルの解析、神経活動の摂動解析を行い、予測符号化の基盤となる階層的な神経回路構造を明らかにした。

19. 個体間脳-身体相互作用研究会 (課題番号 407)

2025年3月21日-3月22日

代表・世話人：小池耕彦 (理化学研究所)

所内対応者：福永雅喜 (生体機能情報解析室)

- (1) 身体圏研究の展望
定藤規弘 (立命館大学)
- (2) 共同運動主体感に関するハイパースキャニング研究
嶋田総太郎 (明治大学)
- (3) 個人間脳・身体同調に基づくインタラクション評価と支援から、「集団意識研究」の可能性へ
野澤孝之 (富山大学)
- (4) ヒト-ヒト間の脳波リズムの同期
川崎真弘 (筑波大学)
- (5) 乳幼児と養育者の社会的相互作用：fNIRS 同時計測の試行錯誤
皆川泰代 (慶應義塾大学)
- (6) MEG ハイパースキャニングのシステム構築と社会脳計測
横澤宏一 (北海道大学)
- (7) 個体間相互作用の測り方：モダリティと解析手法の視点から
小野弓絵 (明治大学)
- (8) fMRI ハイパースキャニングを用いたリズム運動同調の個体間脳ネットワーク解析
宮田紘平 (理化学研究所)
- (9) 対人協調タッピング課題における個体間脳波同期現象の分析
栗原勇人 (早稲田大学)
- (10) 会話における情報特徴表象の神経アライメント：ハイパースキャン fMRI 研究
Yulei Shen (理化学研究所)
- (11) ハイパースキャニング MEG 研究のこれまでとこれから
池田尊司 (金沢大学)
- (12) 心的状態を共有する二者の脳活動同期 -ハイパースキャン fMRI を用いた研究-
吉岡 歩 (立命館大学)

【参加者名】

大隈玲志 (早稲田大学), 花田捺美 (生理学研究所), 嶋川紗 (生理学研究所), 福永雅喜 (生理学研究所), 北城圭一 (生理学研究所), 鈴木達也 (明治大学), 林 優真 (明治大学), 長谷川千秋 (金沢大学), 高橋雪乃 (明治大学), 竹村柚香 (明治大学), 泉谷芽生 (生理学研究所), 土屋彩茜 (早稲田大学), 松元陽介 (明治大学), Yuhong Ma (名古屋大学), 土橋祥平 (筑波大学), 入江駿 (獨協医科大学), 山口峰史 (筑波大学), 梅村絢美 (名古屋大学) 上原 正 (榊フジオテック), 森田賢治 (東京大学), 福島 誠 (有限責任監査法人トーマツ), 河野

太郎 (トヨタ自動車㈱), 箕畑暁永 (榊フジオテック), 吉田 誠 (神奈川大学), 知久郁哉 (愛知大学), 戸松彩花 (生理学研究所), 吉田伊織 (帝京大学), 定藤規弘 (立命館大学), 吉岡 歩 (立命館大学), 嶋田総太郎 (明治大学), 宮田紘平 (理化学研究所), 池田尊司 (金沢大学), 栗原勇人 (早稲田大学), 川崎真弘 (筑波大学), 小野弓絵 (明治大学), 野澤孝之 (富山大学), 横澤宏一 (北海道大学), 皆川泰代 (慶應義塾大学), Yulei Shen (理化学研究所), 田邊宏樹 (名古屋大学), 小笠原香苗 (理化学研究所), 小池耕彦 (理化学研究所)

【概要】

ヒトの社会的な営みの根本は、個体間の相互作用にある。われわれは身体を通して様々な情報を相互に交換することで社会的な営みをおこない、また相互に関わり合うことそのものが、われわれを社会的な営みへと導くエネルギーとなっている。このような社会的相互作用の背後にある心理的メカニズム、およびその神経基盤を知る試みの中で、相互作用そのものに価値を見出した研究手法がハイパースキャニング (Hyperscanning) である。ハイパースキャニングとは二個体 (もしくはそれ以上) の脳活動を同時に記録し解析することで、社会性の神経基盤を検討しようとする試みである。2002年の Montague による研究でそのコンセプトが明確に呈示され、その後、多くの研究者が様々な脳機能計測手法によりハイパースキャニングを実現してきた。異なる脳機能計測手法で得られる結果は、当然のことながらわれわれの脳機能の異なる側面を映し出しているはずであり、それらの関係

性を理解することで、はじめてヒトの社会性の神経基盤の全貌を理解することができるだろう。しかし残念ながら、脳機能計測の学会は、計測手法ごとに細分化されている。分野横断的にハイパースキャニングの手法を用いた研究者が集まり、異なるレベルでヒトの社会的相互作用の神経基盤を捉えた知見を議論する機会は存在しなかった。本研究会では、異なる脳機能計測手法を用いてハイパースキャニング研究をリードしてきたシニア研究者、および実際に最前線で実験を主導してきた若手の研究者にお声がけをし、それぞれの知見をどのように統合できるかを話し合う場として本研究会を企画した。実際にハイパースキャニングをおこなってきた研究者間だけでなく、研究手法に興味を持つ若い研究者や分野外の研究者からも、それぞれの発表に対して多様な意見やコメントがなされ、活発な議論の場を提供することができた。

(1) 身体圏研究の展望

定藤規弘 (立命館大学)

「身体圏」とは、身体と多重環境 (物理的, 社会的, 内的, 情動的環境) の相互作用を包括的に捉える概念であり、身体を中心とした新たな学術領域の創生を目指す。身体圏は、身体と環境の双方向的な関係性を解析し、身体的, 精神的, 社会的, 文化的要素を含む多層的な構造を明らかにする。Society 5.0 の到来に伴い、身体圏は情報圏 (デジタル環境) と対比され、身体性や自由、プライバシーを重視する視点が重要となる。身体圏研究は、

進化と学習の両軸を考慮して、急速に変化する多重環境に適応するための枠組みを提供する。また、認知科学や風土学の知見を活用し、身体と環境の相互作用を包括的に理解することで、well-being (良く満たされた状態) の実現を目指す。さらに、学際的な統合を通じて、現代社会の複雑な課題に対応し、持続可能で公平な社会の構築に貢献することが期待される。

(2) 共同運動主体感に関するハイパースキャニング研究

嶋田総太郎 (明治大学)

われわれは、他者と協調して行動する際に「共同運動主体感」、すなわち「私たちが一緒に行っている」という感覚を抱く。本講演では、この感覚と脳間活動同期の関係に着目した複数の実験研究を紹介する。第1の研究では、被験者ペアがリズムタッピング課題を行い、EEGを用いた同時計測から、交互にタップする条件で主体感

と脳間同期が高まり、動作の時間的精度とも相関することが示された。第2の研究では、仮想空間内でブロックを積む協力作業を行い、協調条件で脳間同期が増加し、タスクパフォーマンスとの関係も観察された。第3の研究では、アームロボットを二者が協力して操作したところ、操作融合条件よりも役割分担条件において共同運動

主体感と脳間同期が高まった。これらの結果は、共同運動主体感が脳間同期と密接に関連し、協調行動の質に影響を与えることを示唆している。

(3) 個人間脳・身体同調に基づくインタラクション評価と支援から、「集団意識研究」の可能性

野澤孝之 (富山大学)

本講演では、まず発表者らがこれまで行ってきた、実世界環境における集団インタラクション活動の fNIRS ハイパースキャニング研究を紹介した。自由な協力的コミュニケーションがもたらす集団脳同調、集団歩行における協調の良さを反映する脳同調パターン、事前の身体同調が促進する脳同調と心理的一体感との相互関係、さらに教育現場などでの学習形態や学習フロー共有に対応する神経基盤の検討など、複数の研究を概観した。各研究について、今後のハイパースキャニング研究においても重要と考えているポイントを論じた。続いて、集団脳

活動に身体活動や生理活動の計測を組み合わせ、集団インタラクションをリアルタイムに評価し、その情報をフィードバックしてインタラクションの改善を支援する、発表者らの最近の取り組みについて報告した。最後に、意識や主観的体験の基盤となるプロセスに、脳・身体活動の集団同時計測を用いた「集団意識」の研究から迫る構想を提示した。その実現に向けた技術的・理論的課題とアプローチを整理し、この取り組みの可能性について参加者と展望を共有した。

(4) ヒト-ヒト間の脳波リズムの同期

川崎真弘 (筑波大学)

ヒトとヒトのコミュニケーションにみられる無意識的な行動リズム (運動リズムや発話リズム) の同期現象に着目し、脳波を使ったハイパースキャニングによって、個体間の脳波リズムの同期現象を特定した研究を紹介した。また自閉スペクトラム症の患者に対する研究によって、この

個体間の行動リズムと脳波リズムの同期現象はコミュニケーションの困難さと関係することを紹介した。上記の研究とともに、ハイパースキャニング研究における実験と結果解釈の困難さを共有し、ヒトとヒトのコミュニケーションにおいて個体間での同期現象がもつ意味を議論した。

(5) 乳幼児と養育者の社会的相互作用 : fNIRS 同時計測の試行錯誤

皆川泰代 (慶應義塾大学)

本講演では前半部に、これまでに我々の研究室で行ってきた機能的近赤外分光法 (fNIRS) を用いたハイパースキャニング研究について失敗事例、成功事例と共に紹介した。成功事例としては1) 授乳、抱っこ時の3-4ヶ月齢児と母親の脳活動同期、2) 成人の協力ゲーム時における特定の社会的信号に関与する脳活動同期について、その解析手法の工夫と共に報告した。続いて、二者間脳活動同期と笑

顔、注視といった社会的信号の関係性を明確にするための自由遊び時の親子間ハイパースキャニング研究の試行錯誤を紹介した。ここでは親子間の社会的信号の相互関係における社会的随伴性の重要性を別研究の fNIRS データで示すとともに、今後は社会的信号の時系列関係や因果性をより行動的に明らかにした上でハイパースキャニングデータの解析を進めることの重要性を考察した。

(6) MEG ハイパースキャンニングのシステム構築と社会脳計測

横澤宏一 (北海道大学)

脳磁計 (MEG) を複数台所有する研究機関に限られていることから、MEG ハイパースキャンニングの研究例は少ない。しかし社会的相互作用を、2者以上が相互に相手の行動を予測し自分の行動を補正し合う相互フィードバック過程としてとらえた場合、その神経基盤と動的過程を同時に明らかにできる点で MEG ハイパースキャンニングの利点は大きい。北海道大学に設置されている2台の MEG を光ファイバーで連結して構成したシステムと、これを用いた非言語 (見つめ合い) 課題、音楽の相互演

奏課題、言語 (交互発話) 課題、気分の共有下での言語課題について紹介した。結果として言語課題では相手の発話予測が必要な有意義語の交互発話でメンタライジングに関わる広範な脳領域が活動し、ネガティブな気分を共有している時にはさらに活動域が広がること、音楽課題ではリーダーのほうにより多くの認知負荷がかかることなどが示唆された。ヘリウム価格の高騰から従来の Cryo-MEG は維持が困難になっていることから OPM-MEG への期待と、基礎評価実験についても述べた。

(7) 個体間相互作用の測り方：モダリティと解析手法の視点から

小野弓絵 (明治大学)

近年、複数脳活動の計測技術としてハイパースキャンニングが注目され、社会的活動における脳の協調メカニズムの解明が進んでいる。ハイパースキャンニング研究では、fMRI, EEG, MEG, fNIRS など異なる脳機能計測モダリティが利用され、それぞれに時間分解能や空間分解能の特徴がある。これらの脳機能データから脳間相互作用を理解するための結合性解析として、脳活動の同期性を評価する機能的結合と、因果的關係性を明らかにする有向性結合が用いられている。講演では、言語コミュニケー

ション課題中の fNIRS データに対し、ウェーブレットコヒーレンス法による機能的結合解析とグレンジャー因果法による有向性結合解析を適用し、対話する個人の脳内および脳間に生成される多層ネットワークを明らかにした結果を報告した。ハイパースキャンニング研究における課題は、手法間の比較が不足しており、脳結合の神経メカニズムに関する明確な合意が得られていない点である。今後は、症例研究や脳刺激実験を通じて、行動変容に与える因果關係の実証が求められる。

(8) fMRI ハイパースキャンニングを用いたリズム運動同調の個体間脳ネットワーク解析

宮田紘平 (理化学研究所)

私たちヒトは、相手の行動を見たり、聞いたりすることにより自然に身体の動きを同調させる傾向があり、この同調は社会的結束において重要な役割を果たすことが知られている。個人間運動同調の神経機序として、ミラーシステムが関わることを示唆されてきたが、その神経基盤は未だ不明である。本研究では、2者間で生じる運動同調を対象に、fMRI ハイパースキャンニングとコネクトームベース予測モデリング (CPM) を組み合わせて、運動同調に関わる個体間脳ネットワークの同定を行った。27組のペアは相手の動きが見える状況下で、それぞれ自

分の快適なペースで手のリズム運動課題を行った。その際の2人の脳活動と手の動きを2台のMRI装置とビデオカメラを用いて同時記録した。その結果、リアルタイムにお互いの動きが見えたペアでは、運動同調が起きることが確認され、その程度は、ミラーシステムを含んだ、中帯状皮質 (MCC) 中心の個体間脳ネットワークのつながりによって予測可能であることが示唆された。本研究は、運動同調の神経基盤に新たな知見を提供し、CPMが個体間脳解析において強力なツールとなることを示した。

(9) 対人協調タッピング課題における個体間脳波同期現象の分析

栗原勇人 (早稲田大学)

対人間のインタラクションを支える神経機序として、個体間の脳活動同期が注目されている。過去の研究では、模倣動作やタッピング課題のパフォーマンスが高い場合、さらに恋人同士や親子など社会的つながりが強いペア間でも脳波同期が生じることが報告されている。一方、パフォーマンスが低いペアや初対面など社会的つながりが弱いペアでも同期が生じるとされ、一見矛盾する結果となっている。そこで発表者は、リズムの速度を操作する交互タッピング課題を用い、パフォーマンスと対人関係

(初対面ペア vs. 知り合いペア) が個体間脳波同期に及ぼす影響を調べた。その結果、動作が不安定になるほど脳波の同期が高まり、相互予測が強まることが示唆された。また、初対面ペアのほうが知り合いペアより同期度が高く、これも相互予測の度合いが原因と考えられる。以上より、相互予測の程度が脳間同期に影響を及ぼすことが示唆され、矛盾する研究結果も相互予測の視点から説明可能であると示された。

(10) 会話における情報特徴表象の神経アライメント：ハイパースキャン fMRI 研究

Yulei Shen (理化学研究所)

人間のコミュニケーションは複雑なプロセスであり、共有理解と情報伝達能力に依存している。受信者が元の情報に直接アクセスできず、限られた言語的記述のみを受け取る場合でも、送信者と類似した神経表象を再構築できるのだろうか？本研究では、ハイパースキャン fMRI を用いて、二者間の顔情報伝達タスク中の脳活動を記録し、空間パターン類似性 (SPS; Spatial Pattern Similarity) を用いて神経的アライメントを測定した。視覚・意味ネットワークと注意制御ネットワークにおいて、ソース知覚

と受信者の心的再構築の間に強い SPS が観察された。言語・記憶領域における SPS の向上は、送信者のエンコーディングと受信者のデコーディング間のクロスモーダル変換を反映していた。さらに、インタラクション後期における側頭前頭回路での SPS の増加は、コミュニケーションにおける理解の収束を示した。これらの知見は、コミュニケーションにおける神経表象の共有メカニズムについての新たな洞察を提供する。

(11) ハイパースキャン MEG 研究のこれまでとこれから

池田尊司 (金沢大学)

ハイパースキャン MEG では、高い時間分解能を活かして脳律動の同期を対人相互作用の指標とする研究が進められてきた。親子を対象としたハイパースキャン MEG 研究からは、前頭葉で生じるミュー抑制が質問紙で計測される社会性の良好さと親のフォロワー性を予測できた。さらに、親子ペアのミュー抑制の強さ自体も相関を示すことがわかった。このように MEG は超高感度で安定した計測を実現していたが、SQUID センサの

冷却に必要な液体ヘリウムの入手が年々難しくなっており、維持を断念する研究機関が相次いでいる。次世代型 MEG のセンサとしては、常温動作が可能な OPM への期待が高まっており、OPM を用いることで計測装置の小型軽量化が進み、MEG が脳波計のようなウェアラブルデバイスとなる可能性が見えてきた。今後は磁気シールド室内の磁場勾配の影響による低周波ノイズを防ぐ手法の開発など、安定した計測の実現が待たれる。

(12) 心的状態を共有する二者の脳活動同期 -ハイパースキャン fMRI を用いた研究-

吉岡 歩 (立命館大学)

我々の心的情報を共有する過程、また共有されていることを理解するメタな過程は、ヒトの社会行動の基盤となっている。この中でも特に、視覚的な経験を他者と共有するメカニズムは、ヒトの発達段階の中で大きな役割を持っているだろう。視覚的経験とは世界に向けられた精神状態であることから、我々は、この神経基盤は「指向性の共有」を担う共同注意 (Joint Attention : JA) と、「精神状態の推論」を担うメンタライジングの神経基盤の組み合わせによって媒介されると仮定した。参加者は、音声言語によって空間的あるいは特徴的な注意を指示する JA 課題をおこない、その背後にある脳活動をハイパースキャン fMRI により計測した。その結果、課題特

異的な活動におけるペア特有の個人間神経同期が、JA およびサリエンスネットワークの中核である右前部島皮質 (AIC) -下前頭回 (IFG) 複合体、ならびに対象の共有カテゴリーを表象する右後部上側頭溝において観察された。さらに、右 AIC-IFG は、タスクに依存しない残差時系列データにおいても、個人間の同期を示した。これは、メンタライジングおよびデフォルトモードネットワーク (DMN) の中核である右側頭-頭頂接合部 (TPJ) および背内側前頭前野 (dmPFC) とともに現れた。このような背景的な同期は、「状況を共有しているという信念の共有」を表していると考えられる。

【国際研究集会】

国際研究集会

〔 目 次 〕

NIPS International Workshop 2024

1. データ駆動型アプローチによる大規模な脳のダイナミクスの探求と理解 (課題番号 501)
Exploring and understanding large-scale brain dynamics by data-driven approaches
(代表・世話人：塚田啓道 2024年7月22日-7月23日)416

1. データ駆動型アプローチによる大規模な脳のダイナミクスの探求と理解

(課題番号 501)

Exploring and understanding large-scale brain dynamics by data-driven approaches

2024年7月22日－7月23日

代表・世話人：塚田啓道 (中部大学)

所内対応者：北城圭一 (生理学研究所)

- (1) Prediction of epileptic seizures from traveling waves in common marmoset brain
Ken Nakae (Exploratory Research Center on Life and Living Systems, Japan)
- (2) Data-driven modeling and analysis of large-scale metastable brain dynamics
Keiichi Kitajo (National Institute for Physiological Science, Japan)
- (3) Exploring structural determinants of dynamic fluctuations between segregated and integrated functional connectivity patterns
Makoto Fukushima (Hiroshima University, Japan)
- (4) Metastable synchrony generates collective brain oscillations at reduced frequencies
Joana Cabral (University of Minho, Portugal)
- (5) The revenge of the weak
Demian Battaglia (University of Strasbourg, France)
- (6) What do the multiple timescales of neural systems produce?
Tomoki Kurikawa (Future University Hakodate, Japan)
- (7) The edge of chaos, avalanches, and probabilistic sampling in randomly connected networks
Taro Toyozumi (RIKEN Center for Brain Science, Japan)
- (8) Data-driven insights into state-dependent controllability: advancing to theory-guided brain stimulation
Yumi Shikauchi (Showa University, Japan)
- (9) Study of virtual neuromodulation and virtual treatment in the digital brain
Takuto Okuno (Tokyo Metropolitan University, Japan)

ポスター発表

- (P 1) Probability flux and asymmetric networks in the human brain
Yoshiaki Horiike (Biomolecular physics group, Nagoya University, Japan)
- (P 2) Bifurcation analysis of a two-neuron central pattern generator model for both oscillatory and convergent neuronal activities
Kotaro Muramatsu
(Nonlinear Physics Group (Kori-Kobayashi-Izumida Group), Department of Complexity Science and Engineering, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Japan)
- (P 3) Real-time brain simulation using primate ECoG data: a digital twin approach for consciousness monitoring and virtual interventions
Yuta Takahashi (Department of Information Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan)
- (P 4) Modeling abnormal brain activity in glioma patients using connectome-driven simulations
Mao Jie (Computational Bioengineering Lab, Juntendo University, Japan)
- (P 5) Assessing the accuracy of neural simulations in marmosets: a comparative study of real and simulated data
Ziqing Chang (Computational Bioengineering Lab, Juntendo University, Japan)

(P 6) Perceptual learning and neural selective consistency: neural network simulation and human EEG experiments

Yujin Goto, Makoto Hagihara, Keiichi Kitajo

(Division of Neural Dynamics, National Institute for Physiological Science, Japan)

(P 7) Decoding reward–curiosity conflict in decision-making from irrational behaviors.

Honda Naoki (Hiroshima University, Japan)

(P 8) Multi-task and continual-learning capabilities of brain-morphic reservoir computing.

Masahiko Ando (Hitachi, Ltd., Japan; Tokyo University A&T, Japan)

【参加者名】

塚田啓道 (中部大学・AI 数理データサイエンスセンター), 北城圭一 (生理学研究所), 上原一将 (生理学研究所), 後藤優仁 (生理学研究所), 大森敏明 (神戸大学), 羅 俊翔 (生理学研究所), 土元翔平 (生理学研究所), 本田純也 (豊橋技術科学大学・脳神経情報動態研究室), 芳賀悠哉 (豊橋技術科学大学・脳神経情報動態研究室), 山田 樹 (豊橋技術科学大学・脳神経情報動態研究室), 福田裕也 (豊橋技術科学大学・脳神経情報動態研究室), 湯浅健一 (生理学研究所), 堀池由朗 (名古屋大学・シャバス研究室), 横山 寛 (滋賀大学・データサイエンス・AI イノベーション研究推進センター), 岡崎由香 (生理学研究所), 入江悠宇 (豊橋技術科学大学・脳神経情報動態研究室), 山北峻佑 (豊橋技術科学大学・脳神経情報動態研究室), 岡口友哉 (豊橋技術科学大学・脳神経情報動態研究室), 小野崎圭吾 (豊橋技術科学大学・脳神経情報動態研究室), 植松明子 (生理学研究所), 木村慧一 (名古屋大学情報学研究科・心理・認知科学専攻・川合研究室), 村松光太郎 (東京大学大学院 新領域創成科学研究科 複雑理工学専攻 非線形物理学研究室

(郡・小林・泉田研究室)), 安藤正彦 (榊日立製作所 研究開発グループ), 泉谷芽生 (生理学研究所), 佐々木亮 (生理学研究所), 岩井幸一郎 (榊豊田中央研究所), 則武 厚 (生理学研究所), Rui Gong (生命創成探究センター), 本多結城子 (生理学研究所), 北野勝則 (立命館大学情報理工学部), 可部泰生 (東京大学高橋・白松研究室 (生命知能システム研究室)), 本田直樹 (広島大学), 小松三佐子 (東京工業大学), 中江 健 (生命創生探求センター), 奥野琢人 (東京都立大学・人間健康科学研究科・放射線学域), 豊泉太郎 (理化学研究所・脳神経科学研究センター), 鹿内友美 (昭和大学・発達障害医療研究所), 福嶋 誠 (広島大学), 栗川知己 (ほこだて未来大学), Joana Cabral (Life and Health Sciences Research Institute, University of Minho), Demian Battaglia (University of Strasbourg / CNRS), 小野寺孝興 (生理学研究所), 小野寺孝興 (生理学研究所), 山根ゆか子 (沖縄科学技術大学院大学), Henrik Schmidt (Max Planck Institute for Polymer Research), 鳴川 紗 (生理学研究所), 高橋直樹 (生理学研究所)

【概要】

米国のブレイン・イニシアチブや欧州のヒューマン・ブレインプロジェクト等の国家プロジェクトの影響もあり, 世界的に脳活動の観測・計測データが飛躍的に増大している。その大規模なデータはネズミ, サル, 人間, そして全脳レベルから分子レベルまでと多種多様であるが, コンピュータの計算能力向上にともない, これらの大規模なデータを対象にデータ駆動型アプローチによる脳の非線形ダイナミクスの数理モデル化, その機能

的役割の探求と理解が可能となっている。本国際ワークショップは, 非線形動力的な視点で世界の第一線で活躍している外国人研究者と日本人研究者を招聘し, これらのデータ駆動型のダイナミクスの研究を今後どのようにアプローチできるか, さらに認知症を初めとする精神・神経疾患研究への応用可能性について活発に議論する場となることを期待する。

(1) Prediction of epileptic seizures from traveling waves in common marmoset brain

Ken Nakae (Exploratory Research Center on Life and Living Systems, Japan)

This study investigates epileptic seizure prediction by analyzing travelling waves in genetically engineered common marmoset brains. We utilized marmosets modified to exhibit epileptic traits due to their brain structure and function closely resembling humans. Our research focused on long-term ECoG monitoring in the high-gamma band over several months, revealing a significant shift in the origin of traveling waves within individuals. Initially, these waves predominantly originated from the occipital lobe, but as the study progressed, we observed a transition to waves initiating from the temporal lobe. This shift correlated with changes in seizure frequency and severity, suggesting a potential biomarker for disease progression. We monitored progressive wave patterns during and between seizures to identify specific dynamics preceding seizure onset. To complement our electrophysiological findings, we employed diffusion MRI to analyze structural changes in brain networks

over time. This technique allowed us to detect alterations in white matter tracts and connectivity patterns associated with epilepsy. The observed structural network changes correlated with the evolving patterns of traveling waves, providing a multi-modal approach to understanding the dynamic nature of epileptic activity. Our comprehensive longitudinal study enhances understanding of epileptic seizure mechanisms and their progression. By combining analysis of shifting wave origins with structural network changes, we've developed a dynamic framework for seizure prediction that accounts for epilepsy's evolving nature. This approach offers promise for developing adaptive epilepsy management tools and suggests the need for adjusting personalized treatment strategies over time to address changing epileptic network dynamics. Our findings contribute to the development of more accurate predictive models and potentially more effective interventions for epilepsy patients.

(2) Data-driven modeling and analysis of large-scale metastable brain dynamics

Keiichi Kitajo (Division of Neural Dynamics, National Institute for Physiological Science, Japan)

In this presentation, I will delve into the complex neural dynamics of large-scale human brain networks, focusing on oscillations, phase synchrony, and their metastable nature, which are crucial for various brain functions. Metastability in this context refers to the coexistence or transition between multiple attracting states within neural synchrony networks. We will explore these dynamics across both active cognitive states and the resting state, illustrating their contributions to perception and cognition.

Initially, I will examine the metastable synchrony networks in the human brain as measured by scalp electroencephalography (EEG), highlighting their associations with brain functions and psychological traits, including links to autistic-like traits in the neurotypical population. Subsequently, I will introduce novel data-driven modeling methods that monitor shifts in the excitation/inhibition (E/I) balance and alterations in network connectivity derived from EEG data, utilizing advanced data

assimilation techniques.

Furthermore, I will discuss our experimental data obtained through our manipulative approach to hidden metastable dynamics via noninvasive brain stimulation methods, such as concurrent transcranial magnetic stimulation (TMS) - EEG recordings. Additionally, I will address the consistent nature of brain dynamics in mediating information processing for perception and cognition, posing the open question of how metastable dynamics reconcile with this consistency.

Finally, I will conclude by underscoring the pivotal role of metastable dynamics in mediating flexible information processing within the brain, emphasizing their significance in enhancing our understanding of brain functionality. This comprehensive examination of metastable brain dynamics aims to provide new insights into the fundamental mechanisms underlying brain function and their implications for psychological and neurological traits.

(3) Exploring structural determinants of dynamic fluctuations between segregated and integrated functional connectivity patterns

Makoto Fukushima (Hiroshima University, Japan)

Functional brain connectivity measured with tens of seconds of functional neuroimaging data has been shown to fluctuate over time, even in the resting state. A notable feature of such functional connectivity dynamics is fluctuations in connectivity patterns between segregation and integration. While fluctuations between segregated and integrated connectivity patterns have been associated with behavioral and cognitive data, the generative mechanisms of these fluctuations remain elusive. In this talk, I will present a modeling study that investigates how the structural connectome contributes to the generation of fluctuations between segregated and integrated connectivity patterns derived from resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) data. In this study, we used a connectome-based coupled phase oscillator system and adjusted its model parameters, global coupling constant and mean time delay, to simulate dynamic fluctuations in the

modularity of functional connectivity. Based on this model, we replaced the actual connectome with its surrogates, whose network features are selectively preserved, and evaluated the magnitude of the resulting dynamic fluctuations in modularity in simulations. We found that spatial embedding (geometry: negative correlation between connectivity weights and lengths) and network properties (topology: community organization and interconnected hubs) of the connectome contribute to the emergence of fluctuations between segregated and integrated connectivity patterns. We also found that the global geometry and topology of the connectome do not fully explain the magnitude of the dynamic fluctuations and that the remaining fluctuations are explained by specific local connections involving visual areas. This study advances our understanding of how underlying structural connectivity shapes the dynamic reorganization of functional connectivity patterns.

(4) Metastable synchrony generates collective brain oscillations at reduced frequencies

Joana Cabral (Life and Health Sciences Research Institute, University of Minho, Portugal)

Collective oscillations in the brain electromagnetic field emerge at frequencies substantially slower than the ones generated at the neuronal level. While the biophysical mechanisms of brain rhythms remain unclear, theoretical works on coupled oscillator systems have demonstrated that synchronization in the presence of time delays occurs at reduced collective frequencies. Using a reduced phenomenological whole-brain network model, we explore the dynamics emerging when 40Hz oscillators with damped response (mimicking

gamma band oscillations in local field potentials) are coupled via water diffusion tracts (links) with realistic heterogeneous transmission delays. We identify a dynamical regime where typical human brain rhythms peaking in the alpha band (~10 Hz) emerge from the metastable synchronization of coalitions fitting the power spectrum of magnetoencephalographic signals. This work aims to bring insights from the physics of delay-coupled oscillatory systems to search for the mechanisms driving the formation of coherent brain rhythms.

(5) The revenge of the weak

Demian Battaglia (University of Strasbourg, France)

Coordinated oscillatory activity is believed to play important roles in the representation, the routing and the integration of distributed information. Eventually, *in vivo* oscillations, especially at higher beta or gamma frequencies, are not "metronomes" and arise in bursts of short duration and irregularly fluctuating timing and frequency. We have shown in modelling studies that such irregularity of oscillations is not necessarily an obstacle to selective routing. Indeed, the stochasticity in timing and frequency of oscillatory events may coordinate in a self-organized manner across different recording sites, so that regular oscillations are not needed for phase alignment when coherence become transiently stronger during oscillatory bursts. When considering systems of coupled regions bursting at multiple faster and slower frequencies, we find that alternative multi-frequency bursting configurations correspond to different motifs of inter-regional information transfer structured in both space and time. However, besides being irregular, power and coherence fluctuations *in vivo* are also often weak in amplitude, so that their capacity to individually affect the excitability of postsynaptic target populations becomes questionable.

Here we focus precisely on these weak fluctuations of beta and

gamma power, measured in parallel electrophysiological recordings in rodents and non-human primates during behavior and cognitive tasks. First, we show that they are not mere noise, as it is possible to decode rich task-related information out of them. Second, we show that these weak bursts do not occur independently but arise in complex reproducible and distributed spatiotemporal patterns which are modulated by task and stimulus. Importantly, coordinated assemblies of weak oscillatory bursts are more informative than strong power oscillatory nodes and coherence links.

We conclude by discussing possible scenarios explaining the informativity of weak crackles. Besides the previously proposed hypotheses of "communication-through-coherence" or "coherence-through-communication", we propose here a third possibility: "communication-through-coordinated coherence", in which weak oscillatory events individually too weak to favor transmission from one source to a target region would enhance probability of transmission via their synchronization, so that cooperation between weakly oscillating sources could still enable boosted communication. Future experiments and models will have to probe the viability of such a novel theoretical proposal.

(6) What do the multiple timescales of neural systems produce?

Tomoki Kurikawa (Future University Hakodate, Japan)

Neural systems operate on different time scales to perform cognitive functions. Synaptic plasticity is much slower than neural activity. Even for neural activities, experimental studies have shown that there are different timescales across different areas and within an area. In this talk, we will focus on such a ubiquitous property of neural systems and propose novel relations between activities at different timescales with two parts.

First, we focus on the relationship between synaptic plasticity and neural dynamics, in particular the relationship

between learning and spontaneous neural fluctuations. Intuitively, spontaneous neural dynamics can affect learning performance, and experimental studies support this idea. However, the theoretical basis of the relationship between learning performance and spontaneous dynamics remains unclear. We introduce a simple (and general) recurrent neural network model to understand this relationship. In this model, we theoretically obtain the relation between the learning speed and the fluctuation size of neural activity by extending the fluctuation-response relation in statistical physics, which is

validated by numerical simulations.

Second, we analyze how the different timescales of neural activities contribute to computation in the neural system. As mentioned above, the activities of different neurons across the cortical areas evolve at different timescales and neurons even within the same cortical area show different timescales. Although these diverse timescales of neural activity are widely

observed, their role remains uncovered. We build a recurrent neural network of slow-fast neurons with Hebb-like learning and propose a role of the diverse timescales of neurons in flexible computation in neural systems. In addition, we show the relationship between the neural representation and the timescales of neural activity.

(7) The edge of chaos, avalanches, and probabilistic sampling in randomly connected networks

Taro Toyozumi (RIKEN Center for Brain Science, Japan)

Neurons in the cortex exhibit irregular activity both in the presence and absence of explicit stimuli. Theoretical modeling offers an explanation for such complex dynamics through the concept of chaos. However, the contribution of chaotic neural dynamics to network computation remains unclear. Neural variability encompasses multiple spatiotemporal scales, as explored in studies on neural avalanches. To investigate the relationship between chaos and neural avalanches, I introduce a randomly connected neural network model with a heavy-

tailed distribution of synaptic strengths. This model demonstrates that neural avalanches occur at the edge of chaos, associated with enhanced information coding capacities. Furthermore, I present a recurrent network model to examine the link between chaos and network computation. Utilizing a cue-integration task that requires probabilistic computation, I demonstrate that networks trained with biologically plausible learning algorithms can represent Bayesian posterior distributions through sampling.

(8) Data-driven insights into state-dependent controllability: advancing to theory-guided brain stimulation

Yumi Shikauchi (Showa University, Japan)

The brain can be viewed as a control system that realizes transitions between various states, such as from sleep to wakefulness or from exercise to rest. Treating brain measurement signals based on network control theory allows the introduction of mathematically clear and highly interpretable measures, including controllability. Just as the orbit of a satellite were controlled optimally from Earth, a theoretically supported non-invasive method for manipulating brain state transitions is one of the key missions of human brain science. With this goal in mind, we: 1) discuss how brain states should be defined, using examples from functional magnetic resonance imaging decoding studies; 2) introduce a method for discovering state-dependent differences in controllability, providing examples of its application to concurrent transcranial magnetic stimulation-

electroencephalography (TMS-EEG) data. To quantify the state-dependent change of network control properties in detail, we propose a method to directly estimate the controllability Gramian from neural activity data with perturbational input. Our method considers the measurement signal as a controllability matrix under reasonable assumptions (impulse response and the initial state as baseline), is theoretically clear, and can be implemented in a simple procedure. The results show that resting states exhibit higher controllable amplitudes in EEG responses than motor-related states, and that a clear controllable direction effectively distinguishes between resting and motor-related states. Our proposed methodology opens the path towards brain stimulation designs informed by optimal control principles. Finally, 3) the potential for using data-driven controllability to modulate human

brain states is discussed. Data-driven controllability describes past states; to use it to predict future responses, we must return

to the definition of states described in 1).

(9) Study of virtual neuromodulation and virtual treatment in the digital brain

Takuto Okuno*, Junichi Hata (Graduate School of Human Health Sciences, Tokyo Metropolitan University, Japan)

As data from various modalities and hierarchies accumulate through invasive/non-invasive approaches, the emergence of a "digital brain" framework for integrating these data and gaining new insights is desired. Integration of various data, such as structural, functional, and time-series data, and development of a mathematical framework to reproduce brain functions *in silico* will accelerate the understanding of new pathological conditions and inform new treatment methods. Various approaches adopted to realize such a "digital brain" in a multilevel, hierarchical manner include morphological compartment model at the cellular morphology level, spiking and discrete-time neural network models at the single-cell level, and the reduced Wong-Wang model and group surrogate data generating model (GSDGM) at the mesoscale level. GSDGM reproduces whole-brain dynamics and functional connectivity with the greatest accuracy. This model is trained by a group of multivariate time-series and generates multivariate time-series that are representative and the centroid of the group. In this ongoing

study, we developed a method to realize virtual neuromodulation and virtual treatment by performing amplitude manipulation on specific nodes during time-series generation. The whole-brain data-driven model consists of 8892 isotropic voxels and is trained using resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) data of patients with Parkinson's disease (PD) obtained from the Parkinson's Progression Markers Initiative. This enabled PD-representative whole-brain signals at the voxel level. For virtual neuromodulation, by adding blood-oxygen-level-dependent signals to subthalamic nucleus voxels, virtual deep brain stimulation (DBS) treatment can be realized in the digital brain. We reproduced the therapeutic effect of decreased activity in the primary motor cortex. If such a method is established, virtual neuromodulation and virtual treatment will become possible by non-invasively acquiring the resting-state fMRI data of patients before DBS surgery. This can contribute to increasing patient safety and improving the quality of medical care.

【 各種シンポジウム 】

第 54 回 生理学研究所国際シンポジウム

The 54th NIPS International Symposium

“Frontiers in Neural Circuit Reorganization Regulation and Pathophysiology”

2024 年 10 月 23 日から 25 日までの 3 日間、岡崎コンファレンスセンターにおいて第 54 回生理研国際シンポジウム“Frontiers in Neural Circuit Reorganization Regulation and Pathophysiology”を現地開催した。オーガナイザーは鍋倉淳一所長と多細胞回路動態研究部門の和氣弘明教授であった。

本シンポジウムでは、日本国内および海外から最前線で活躍する研究者が集結し、神経回路の再編成がいかんして脳機能の変化をもたらすのか、その分子・細胞・システムレベルにわたる包括的な視点から議論を展開した。特に、近年注目が高まっているグリア細胞の役割に焦点を当て、神経細胞との相互作用を通じて回路の構築や改変をどのように制御しているのかについて、最新の知見を共有した。加えて、発達期における GABA 回路の動態的变化や、その分子基盤が脳疾患の発症機序にどのように関与するのかといった課題についても忌憚ない議論を行なった。

さらに、神経回路研究の将来展望として、新規イメージング技術や遺伝学的操作法、計算論的アプローチなどの技術革新が、どのように研究を加速し、新たな理解を切り拓くのかについても議論をおこなった。講演者は米国 5 名、韓国 3 名、ドイツ 2 名、フィンランド 1 名、フランス 1 名、中国 1 名と国内 8 名、計 21 名であった。若手研究者や大学院生によるポスター発表と国内外の著名な研究者との討論の場を設定し、若手研究者の育成の場も提供し、有意義な交流が行われた。海外参加者には岡崎城や八丁味噌蔵のツアーに参加してもらい、岡崎の歴史に触れて頂いた。

From October 23 to 25, 2024, the 54th NIPS International Symposium, “*Frontiers in Neural Circuit Reorganization Regulation and Pathophysiology*”, was held on-site at the Okazaki Conference Center. The symposium was organized by Director Junichi Nabekura and Professor Hiroaki Wake of the Division of Multicellular Circuit Dynamics.

In this symposium, leading researchers from Japan and abroad gathered to discuss, from a comprehensive perspective spanning molecular, cellular, and systems levels, how neural circuit reorganization brings about changes in brain function. Particular emphasis was placed on the increasingly recognized roles of glial cells, sharing the latest findings on how they regulate the construction and remodeling of circuits through interactions with neurons. In addition, candid discussions addressed the dynamic changes in GABA circuits during development and how their molecular basis may contribute to the pathogenesis of brain disorders.

The symposium also explored future prospects for neural circuit research, focusing on how technological innovations such as novel imaging techniques, genetic manipulation methods, and computational approaches will accelerate studies and open new avenues of understanding.

A total of 21 invited speakers participated: five from the United States, three from Korea, two from Germany, one each from Finland, France, and China, and eight from Japan. In addition, poster sessions were held by young researchers and graduate students, providing opportunities for in-depth discussion with distinguished scientists from around the world. This served not only as a forum for scientific exchange but also as a valuable venue for fostering the next generation of researchers.

For international participants, cultural activities such as tours of Okazaki Castle and the traditional Hacho Miso brewery were organized, offering them the opportunity to experience the rich history of Okazaki.

参加者による集合写真



プログラム

第54回生理研国際シンポジウム

Neural Dynamics and Information Processing in the Brain and Body

日時：2024年10月23日～10月25日

場所：岡崎コンファレンスセンター

=====

Day 1 (Oct 23th)

13:00 – 13:10 Opening remarks

Session 1: Pain and sensation

13:10 – 13:40 **Sun Kwang Kim** (Kyung Hee University)

13:40 – 14:10 **Fusao Kato** (The Jikei University School of Medicine)

14:10 – 14:40 **Guang Yang** (Columbia University)

14:40 – 15:10 **Makoto Tsuda** (Kyushu University)

Session 2: Astrocyte 1

- 15:30 – 16:00 **Jun Nagai** (RIKEN Center for Brain Science)
16:00 – 16:30 **Schuichi Koizumi** (University of Yamanashi)
16:30 – 17:00 **Won-Suk Chung** (Korea Advanced Institute of Science and Technology)

Technical Seminar

- 17:30 – 18:10 **Valentin Näger** (University of Bordeaux)

=====
Day2 (Oct 24th)

Session 3: Microglia

- 9:00 – 9:30 **Hiroaki Wake** (Nagoya University/NIPS)
9:30 – 10:00 **LongJun Wu** (University of Texas Health Science Center)
10:00 – 10:30 **Shigeo Okabe** (The University of Tokyo)
10:30 – 11:00 **Ania Majewska** (University of Rochester Medical Center)
11:00 – 11:30 **Wenbiao Gan** (Shenzhen Bay Laboratory)

Session 4: Astrocyte 2

- 13:00 – 13:30 **Baljit Khakh** (University of California)
13:30 – 14:00 **Frank Kirchhoff** (University of Saarland)
14:00 – 14:30 **Changjoon Justin Lee** (Institute for Basic Science)
14:30 – 16:00 Poster session & Lab tour

=====
Day 3 (Oct 25th)

Special Lecture 1

- 9:00 – 10:00 **Jeff Lichtman** (Harvard University)

Special Lecture 2

- 10:30 – 11:15 **Junichi Nabekura** (NIPS)

Session 3: GABAergic system

- 12:45 – 13:15 **Claudio Rivera Baeza** (University of Helsinki)
13:15 – 13:45 **Knut Kirmse** (University of Würzburg)
13:45 – 14:15 **Atsuo Fukuda** (Hamamatsu University School of Medicine)
14:15 – 14:25 Closing remarks

【トレーニングコース】

第35回生理科学実験技術トレーニングコース

2024年7月29日－8月2日

担当：吉村由美子（視覚情報処理研究部門）

【概要】

生理学研究所は、分子・細胞レベルから個体行動レベルまでの各階層を縦断する研究を行い、大型共同利用機器を保有している。生理科学実験技術トレーニングコースは、これらの利点を生かして神経科学・生理科学に関する多彩な技術の普及や、それらを使った研究レベルの向上を目的に開催されている。

35回目となる2024年度は、7月29日（月）より8月2日（金）までの5日間で開催された。下記18コースの募集を行ったところ161名の応募があった。121名が採択され、現地は80名、オンラインコースは41名であった。新型コロナウイルス感染症が2023年度に5類感染症へ移行したことで、現地参加の制限がほぼなくなり、本年度のトレーニングコースはコロナ禍前と同様の形式で開催することができた。

初日に実施された全体講演会は、受講者の利便性を考慮して岡崎カンファレンスセンターを会場にハイブリッド開催＋オンデマンド配信した。交流会も岡崎カンファレンスセンターにて対面で行い、対面コースの受講者と研究所スタッフが一堂に会したほか、生理研各研究部門による研究紹介ポスターが掲示された。オンラインコースはZoomを用いて実施した。最終日のコース終了後には現地で部門見学を実施した。部門見学は、従来希望する2つの研究室を対象としていたが、短時間での明大寺と山手キャンパス間の移動や熱中症対策の観点から、1つの研究室を見学する形式とした。

【実習内容】

ヒト脳計測データの解析

01. SPMを用いたヒト脳のfMRIデータ解析入門（オンライン）
02. 脳波ダイナミクスのデータ解析入門（現地）
03. 拡散強調MRIデータ解析による白質線維束分析入門（現地）

個体の行動解析と電気生理学的解析

04. 霊長類を対象としたシステム神経科学実験入門（現地）
05. マウス実験入門 ― 基本の手技、行動解析、覚醒下神経活動の記録（現地）

細胞・組織の電気生理学的解析

06. *in vitro* 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の機能解析（現地）
07. スライスパッチクランプ法を用いた神経活動・シナプス・回路解析（3部門合同開催）（現地）

顕微鏡解析（電子顕微鏡・2光子・超解像・凍結切片）

08. クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の構造解析（現地）
09. 電顕画像データセットを使った脳神経組織の3次元再構築（現地）
10. 2光子顕微鏡による細胞内分子活性化のFRETイメージング（現地）
11. 生体多細胞活動計測と操作（現地）
12. 先端蛍光顕微鏡法を用いた生理機能の可視化解析（現地）
13. 培養細胞と組織凍結切片の蛍光免疫染色法（現地）

マウス遺伝子改変技術

14. ウイルスベクターの作製と導入遺伝子の発現観察 (現地)
15. ゲノム編集による遺伝子改変動物作製のための発生工学技術 (現地)

超音波イメージング

16. in vivo 4次元心循環機能計測と心筋細胞の機能評価 (現地)

フローサイトメトリー

17. 誰でもできるフローサイトメーター解析 (現地)

電気回路と機械工作

18. 生体アンプ回路工作と機械工作入門 (現地)

各コースのさらに具体的な内容に関しては、以下を参照されたい。

<https://www.nips.ac.jp/training/2024/index.html>

トレーニングコース終了時には、例年参加者からアンケートをいただいている。

下記 URL にアンケートの集計結果を示す。

<https://www.nips.ac.jp/training/2025/questionnaire/TC2024Q.pdf>

【 セ ミ ナ ー 報 告 】

セミナー報告

1. 冬眠と休眠を制御するメカニズムの解明

山口裕嗣 (名古屋大学環境医学研究所 神経性調節学)

(2024.4.5)

我々ヒトを含む内温動物は体内で熱を産生して一定の体温を維持する。環境温度が低く食糧確保が困難な状況において、一部の内温動物は自発的に「休眠」と呼ばれる低体温・低代謝状態に入ることによって、消費エネルギーを節約して生き延びる。休眠はその長さから2種類に分類され、冬季に数日間から数週間休眠に入ることが「冬眠」、24時間以内に終了する休眠が「日内休眠」と呼ばれている。これまでに齧歯類や霊長類を含む200種以上

の動物が、休眠に入ることが知られている。これまでの先行研究により、中枢神経系が環境温度、日長時間、餌の有無などの情報を統合して休眠の開始および終了を制御すると考えられてきたが、その詳細な作動機構はよくわかっていない。本セミナーでは、私達のグループが最近発表したマウス日内休眠を制御する神経細胞群に関する知見を紹介するとともに、今後の休眠・冬眠研究における課題について議論したい。

2. K-sensitive weakness from Kir deficiency in the Andersen-Tawil Syndrome

Stephen C. Cannon (Professor & Chair of Physiology

Professor of Neurology

Interim Chair, Department of Molecular and Medical Pharmacology

Interim Director, Crump Institute for Molecular Imaging

David Geffen School of Medicine

UCLA)

(2024.5.13)

The Andersen-Tawil Syndrome (ATS) is a rare ion channelopathy caused by dominant loss-of-function mutations of a ubiquitously expressed inward rectifier K channel (Kir2.1) that presents with periodic paralysis, cardiac dysrhythmia, and skeletal dysmorphism. Episodes of weakness in ATS are hours to days in duration and are often provoked by exercise, stress, cold, or changes in serum K. The K-induced attacks are usually in the setting of hypokalemia but have also been reported with hyperkalemia. To explore the function basis of episodic weakness in ATS, we developed murine models based on

either a conditional knockout of Kir2.1 or pharmacologic block. These models show susceptibility to high-K induced loss of force when the Kir conductance is < 30 % of normal, and with further reduction to < 10 % then low- or high-K elicits weakness.

[General reference about ATS]

Nikki M. Plaster et al (2001) Mutations in Kir2.1 Cause the Developmental and Episodic Electrical Phenotypes of Andersen's Syndrome. Cell 105: 511-519

3. 中枢神経系の再生メカニズム探索と評価系作成

村松里衣子 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所 神経薬理研究部)

(2024.5.28)

中枢神経疾患における神経機能障害の原因の一つに、神経機能を担う神経回路の破綻が挙げられる。かつては自然に再生することがないと信じられていた中枢神経回路も、わずかではあるが自発的に再生することが近年受け入れられており、神経細胞およびそれを取り巻く細胞群による再生メカニズムの探索は、神経回路再生薬の

開発のため重要と期待が寄せられている。私たちは神経回路再生が脳以外の臓器からも制御されることをこれまでに見出してきたが、今後再生メカニズムをより理解するために、培養細胞を用いた再生評価系の作成も進めている。本講演では、神経回路再生とその周辺研究に関する私たちの最近の取り組みを紹介したい。

4. Exploring the structural and functional development of the living human brains beyond sensory cortex

Jesse Gomez (プリンストン大学神経科学研究所)

(2023.6.5)

Human brain development is the most protracted of any species, making childhood a critical period during which maturing neural circuits interact with experience to shape the brain. However, much of our understanding of brain development comes from either animal models or postmortem work; how these findings can be extrapolated to the living human brain is not straightforward. In this talk, we will discuss employing advances in quantitative MRI to measure the precise quantity and composition of human neural tissue across development. Expanding on our previous work within visual cortex, we will explore how structure and function develop in two historically overlooked regions in human development: ventrolateral prefrontal cortex and the cerebellum. We find

evidence that distinct brain structures undergo distinct forms of structural development, such as pruning versus proliferating tissue, and relate these to measures of brain function within the same participants. Combining these observations with postmortem protein and gene expression analyses, we work towards creating a deeper understanding of human brain development. We find that visually-response prefrontal cortex shows very late-stage emergence for visual category selectivity, and that the cerebellum shows much more heterogeneity in its structure and development than once believed. We complement these findings with some postmortem analyses of brain tissue to quantify the potential proteins and genes scaffolding the development effects we observe with MRI.

5. 臓器発生プログラムを制御する代謝システムの研究

高田 望 (ノースウエスタン大学医学部)

(2024.6.10)

生命の恒常性維持やその破綻である疾患や老化の過程で多くの代謝産物が生成される。ヒト代謝産物データベースでは遺伝子の 10 倍の数の代謝産物が検出されており、そのうち病気と関連するものが約 2 万種類報告されている。このことから代謝産物はバイオマーカーのみ

ならず、機能的分子としてヒトの生命活動に関わっている可能性が考えられる。一方、発生における解糖系の破綻は様々な臓器形成不全を導くが、その詳細な分子背景や乳酸の役割は未知であった。

私はこの 15 年間、哺乳類の臓器形成メカニズムを解

明するためマウス遺伝学を用いた基礎研究と、その知見に基づく多能性幹細胞から臓器形成を実現するオルガノイド科学技術の開発に取り組んできた。最近私たちが開発した代謝システム解析ツールによりエネルギー代謝と独立した発生プログラムを制御する機序を発見した。具体的には、個体グルコースイメージングおよびメタボライト追跡法により神経網膜特異的に解糖系の活性が高いこと、マウスおよびオルガノイドの解糖系変異体で眼の形成不全を導くことを示した。その分子背景として乳酸が HDAC 依存的にエピジェネティック修飾を制御し、網膜発生プログラムと相互作用する結果を示した。

従来、代謝研究は主にエネルギー産生との関連が注目されてきた。一方、私の研究成果では、発生を制御する代謝システムを大きく二つに分けることにより、エネルギー依存的経路（古典的）と非依存的経路（非古典的）の両面から発生代謝の役割を紐解いていく研究が可能になってきた。今後は代謝が寄与する臓器構築の基礎研究をもとにヒト臓器を試験管で創造する分子ツールの開発、さらに疾患制御といったヒトの生理活動の理解へ貢献する基盤研究を展開したい。すなわち代謝から臓器の恒常性維持機構を統合的に理解する分野に貢献することを目指す。

6. 胚発生を再現もしくは利用した多能性幹細胞からのモノ作り -生殖細胞から臓器まで-

小林俊寛（東京大学医科学研究所）

(2024.6.10)

多能性幹細胞 (ES 細胞, iPS 細胞など) は無限の増殖能と生体を構成するあらゆる細胞になれる多分化能を兼ね備えた培養細胞で、目的細胞を大量に作り出せるという特徴から創薬や再生医療に利用されつつある。さらにマウス・ラットの多能性幹細胞は着床前の初期胚に移植すると胚発生に沿って全身の細胞に分化できるキメラ形成能をもち、胚体を作れない 4 倍体胚への移植では完全な個体に成長することもできる。このようにひとたび最適な環境に置かれると目的の細胞はおろか個体にもなり得る能力をもつ多能性幹細胞に魅せられて、我々はこれを用いた研究を進めてきた。

その一つは胚発生の過程を試験管内で“再現する”ことで実現する生殖細胞の作製である。次世代に遺伝情報を伝える精子・卵子といった生殖細胞は、胚発生の初期に多能性細胞から生じる始原生殖細胞を源として段階的に作られる。我々は最近、マウス以外では世界初となるラットにおいて、この発生過程の一部を再現し、多能性幹細胞から機能的な始原生殖細胞を分化誘導できる培養系を開発することに成功した (Oikawa et al., Science

2022, Iwatsuki et al., Cell Rep Methods 2023)。加えてこれまでにウサギ、ブタ、ヒトの多能性幹細胞からも始原生殖細胞を作る研究を進めており、それらを用いた解析から生殖細胞の運命決定機構における種間の保存性と違いを浮き彫りにしている (Kobayashi et al., Cell Rep 2021, Kobayashi et al., Nature 2017)。

一方、多能性幹細胞から生殖細胞のように単一細胞レベルで機能する細胞を作るのに対し、移植医療に利用できるような複雑な臓器を試験管内で作りに出すのは困難である。そこで我々は多能性幹細胞のもつキメラ形成能により胚発生の過程を“利用する”ことで臓器を作り出す「胚盤胞補完法」を開発した。実際に本法を用いてマウスとラットという異なる二種類の動物間で、膵臓、腎臓、生殖細胞をお互いの体内に作製することに成功しており (Kobayashi et al., Cell 2010, Kobayashi et al., Nat Commun 2019 他)、多能性幹細胞からの臓器再生が実現できる可能性を示してきた。

本セミナーでは以上 2 つ話題を中心に、これまでの研究と今後の展望を議論したい。

7. データ駆動によるデジタル脳構築に向けて

中江 健 (生命創成探究センター理論生物学研究グループ)

(2024.6.18)

デジタル脳を構築に向けた試みとして、非ヒト霊長類のコモンマーモセットの脳-行動のデータベース構築とその利活用を中心とした発表を行う。これまでマーモセットに関する世界最大の脳構造 MRI を初めとして脳構造と脳活動に関するデータベースや、最近では行動データに対するデータベースの構築に貢献してきた。これらの個々のデータベースは実験研究者を中心とした利活用が想定されるが、今後はこのマルチモーダルなデータベースの統合をどういった数理的な枠組みで行うか

が重要になってくる。このために現在開発を行っている fMRI による脳活動と dMRI による脳結合を全脳モデル上で統合し E-I バランスを推定する枠組みを導入し、麻酔と覚醒下のダイナミクスの違いを明らかにする。さらに脳構造-活動から行動データまでを統合するために身体-環境データを含めて 3D モデルを構築することで、生成 AI を活用し個体のデジタルツインを構築するための提案を行う。

8. 生体脳「ナノ」イメージングへの挑戦

石井宏和 (生理研バイオフィotonクス研究部門・助教)

(2024.6.27)

二光子顕微鏡法は、生体内をサブミクロンの空間分解能で観察する手法として医学・生物学研究において日常的に利用されている。しかし、記憶形成に伴う神経樹状突起スパインの微細形態の変化やオルガネラの動態といったナノスケールの現象を可視化するには、空間分解能が足りない。電子顕微鏡は光学顕微鏡を凌駕する空間分解能を発揮するが、生体組織を固定・スライスしてからイメージングする必要がある。液-液相分離した非膜オルガネラを観察対象とする場合など、そもそも固定する

こと自体が困難なこともある。生きたまま、ありのままに生体内のナノスケールの生理現象を可視化できる顕微鏡技術の確立が必須である。我々はこれまでに独自の光技術を統合し、コンパクトかつ低侵襲的な超解像二光子誘導放出制御 (STED) 顕微鏡を開発してきた。今回の昼食セミナーでは、生体脳「ナノ」イメージングの実現に向けた我々のこれまでの研究開発と現状、更なるシステムの高度化とその応用可能性について紹介し、議論したい。

9. Real-time fMRI による脳機能介入の可能性と課題

三崎将也 (Laureate Institute for Brain Research, Associate Investigator)

(2024.7.4)

Real-time fMRI は、脳活動をその計測と同時に解析・可視化する技術である。これにより、進行中の脳活動をライブで表示し、認知プロセスへの即時フィードバックや介入が可能になる。本講演では、Real-time fMRI 技術の最新進歩とその応用研究を紹介する。特に、被験者自

身の脳活動をフィードバック表示することで、脳活動の自己制御訓練を行うニューロフィードバックへの応用研究の最新事例を紹介し、Real-time fMRI を用いた脳機能介入の可能性と課題について議論する。

10. 細胞膜上におけるタンパク質構造変化のイメージングによる解析

小橋一喜 (Postdoctoral Fellow, NHLBI, NIH)

(2023.8.22)

細胞膜を介した分子輸送は多くの細胞機能に重要である。エンドサイトーシスと開口放出は細胞膜の変形を伴う輸送機構であり、タンパク質複合体により制御されている。それらの分子機構を理解するためには、関連分子の同定に加えて、タンパク質のナノスケールでの局在、分子動態、構造変化、相互作用などを細胞内で明らかにする必要がある。私は、イメージングを用いて構造変化による制御機構を調べている。本セミナーでは、まず、

クラスリン被覆を構成するクラスリン軽鎖の、クラスリン依存性エンドサイトーシスを制御する構造変化を、FRET と金属レプリカ透過電子顕微鏡との光電子相関顕微鏡法を開発することで明らかにした研究を紹介する。次に、シナプス小胞や有芯顆粒の Ca^{2+} 依存的な開口放出を制御する syntaxin-1 の構造変化を調整する分子機構について、短距離 FRET を用いて調べている研究について紹介する。

11. Stephen C. Cannon Fast and precise quantitative measures of white matter development with magnetic resonance fingerprinting

Zihan Zhou (スタンフォード大学)

(2024.8.30)

Developmental cognitive neuroscience aims to shed light on evolving relationships between brain structure and cognitive development. To this end, quantitative methods that reliably measure individual differences in brain tissue properties are fundamental. Standard qualitative MRI sequences are influenced by scan parameters and hardware-related biases, and also lack physical units, making the analysis of individual differences problematic. In contrast, quantitative MRI can measure physical properties of the tissue but with the cost of long scan durations and sensitivity to motion. This poses a critical limitation for studying young children. Here, we examine the reliability and validity of an efficient multiparameter method - Magnetic Resonance Fingerprinting (MRF) - in children scanned longitudinally. We focus on T1 values in white matter, since quantitative T1 values are known to primarily reflect myelin content, a key factor in brain development. Forty-nine children aged 8-13y (mean 10.3y \pm 1.4) completed two scanning sessions 2-4 months apart. In each session, two 2-minute 3D-MRF scans at 1mm isotropic resolution were collected to evaluate the effect of scan duration on image quality and scan-rescan reliability. A separate calibration scan was used to measure B0 inhomogeneity and

correct for bias. We examined the impact of scan time and B0 inhomogeneity correction on scan-rescan reliability of values in white matter, by comparing single 2-min and combined two 2-min scans, with and without B0-correction. Whole-brain voxel-based reliability analysis showed that combining two 2-min MRF scans improved reliability (pearson's $r=0.87$) compared with a single 2-min scan ($r=0.84$), while B0-correction had no effect on reliability in white matter ($r=0.86$ and 0.83 4-min vs 2-min). Using diffusion tractography, we delineated MRF-derived T1 profiles along major white matter fiber tracts and found similar or higher reliability for T1 from MRF compared to diffusion parameters (based on a 10-minute dMRI scan). Lastly, we found that T1 values in multiple white matter tracts were significantly correlated with age. In sum, MRF-derived T1 values were highly reliable in a longitudinal sample of children and replicated known age effects. Reliability in white matter was improved by longer scan duration but was not affected by B0-correction, making it a quick and straightforward scan to collect. We propose that MRF provides a promising avenue for acquiring quantitative brain metrics in children and patient populations where scan time and motion are of particular concern.

12. Cells and circuits underlying the spatial orientation system in mice

Desdemona Fricker (CNRS - Integrative Neuroscience and Cognition Center INCC, Université Paris Descartes, Paris, France)

(2024.9.5)

This seminar focuses on the sense of orientation in space, and the integration of relevant multisensory inputs in the cortical microcircuit. Like an internal compass signal, the neural networks of orientation encode the direction of the head. This “head direction” (HD) signal is generated based on vestibular information. Angular velocity signals are transformed into a directional signal in the hypothalamus, and sent to cortical areas, via the thalamus.

I will present the neural components and connections underlying the thalamocortical HD network. In the presubiculum, projection-specific neurons with similar properties are arranged in different layers. Pyramidal neurons and somatostatin expressing GABAergic interneurons, the Martinotti cells, form a highly interconnected excitatory-inhibitory feedback network, with a strongly facilitating activation of Martinotti interneurons. Our original computational model proposes an attractor based on

recurrent inhibition rather than excitation. The HD cortex relies on activity dependent inhibitory feedback that matches the computational needs of the orientation system and supports head directional firing in the microcircuit. From dual wavelength optogenetics work in slices we show how presubicular pyramidal cells integrate head direction and landmark inputs and project integrated signals to specific downstream targets.

To investigate the population processes involved in the anchoring and flexible updating of head direction with visual landmark information we use high density recordings in awake mice. I will show that HD signals are coherently tuned in subicular neurons during passive rotation, and controlled by virtual visual cues. We seek to better understand how information from internal and external sources combines in visual and subicular neuronal activity to produce a sense of orientation.

13. Cortical interneurons - drivers or followers of high-frequency oscillations ?

Aric Agmon (Dept. of Neuroscience Rockefeller Neuroscience Institute West Virginia University, U.S.A.)

(2024.9.5)

During sleep and quiet immobility brief high-frequency (~180 Hz) oscillations called “ripples” are observed in the hippocampus and are suggested to be important for memory consolidation. Very similar oscillations albeit twice or three-times as fast (400-600 Hz) have been observed in sensory cortices of various species including humans in response to brief peripheral stimulation. The network basis for either type of oscillation is as yet unresolved but hippocampus ripples have been suggested to be paced by tonically depolarized fast-spiking inhibitory interneurons. We recently discovered that 400 Hz “ripplets” can be elicited

reliably in layer 4 of mouse somatosensory cortex brain slices by brief (1-5 ms) optogenetic stimulation of thalamocortical axons. Using dual whole-cell recordings we studied the underlying synaptic circuitry and concluded that unlike the prevailing models of hippocampus ripples ripplets result from anti-phasic highly synchronous spike volleys in inhibitory (fast-spiking) and excitatory neurons generating an ultrafast synchronous barrage of alternating excitatory and inhibitory synaptic currents in both cell types. The functional role of ripplets in the behaving animal (or human) is open for speculations.

14. Introducing a French microscopy platform

Christophe Chamot (Senior Scientist, PRIMACEN-HeRacLeS, Inserm, University of Rouen Normandie)

(2024.9.11)

After a brief introduction to the structuring of imaging facilities in France, a scientific problem addressed on the platform and an image processing solution will be presented. The biological illustration concerns tunneling nanotubes (TNTs) and

how we manage to image these nanometric structures with a photonic microscope. Secondly, an illustration of a Deep Learning image processing workflow will be discussed.

15. MRI 画像技術の進歩とデータサイエンス

森 進 (ジョンホプキンス大学・医学部・放射線科 教授)

(2024.9.19)

MRI の画像撮影・解析技術は過去30年で飛躍的に向上した。その中核は「情報量の拡大」であった。より高精度に、そしてより多くのコントラストを通して生物学的情報量を増やしてきた。たとえば、拡散強調画像、DTI、Q-Ball、という開発の過程で1ピクセル当たりの情報量が拡

大した。その一方で、過去10年はデータサイエンスが科学界を席卷している。そこでは、一検体あたりの情報量をいかに圧縮するか、という逆方向の作業が解析のコアとなることが多い。本講演では、逆行しているように見えるこの二つのフィールドで得た経験を紹介する。

16. The neural mechanisms underpinning illusory and physical motion perceptions

羅 俊翔 (生理学研究所 感覚認知情報研究部門 NIPS リサーチフェロー)

(2024.9.24)

Most diurnal animals are endowed with a visual system that senses and interacts with the complex and dynamic natural environment. Studying visual perception will not only help reveal its underlying mechanisms but also shed light on the constructive nature of the entire neural system.

Here, we focused on motion perception, one of the most ubiquitous visual functions shared across species. We explored how animals sense visual motion using two candidate stimuli, illusory and physical motions, and by applying both psychophysical and physiological methods.

Motion illusion represents the mismatch between perception and reality. Studying the neuronal response to illusions facilitates our understanding of the visual system through another window. In the experiment, we first proved that macaques, like humans, can perceive illusory motions. Later,

we recorded single-neuronal responses in macaque MT and MST cortices. We found that neurons in both areas respond to illusions, while MT represents local and MST represents global illusory motions. Most importantly, illusory motion needs an extra time window for signal integration compared to physical motion (Luo et al., 2019 J Neurosci.).

In another project, we explored how the speeds of physical motion are encoded through the hierarchically structured dorsal visual pathway. We recorded V1, MT, and MST neuronal responses to stimuli of various speeds. We found that the tuning function changes dramatically along speed conditions in primary areas (V1) while remaining consistent in higher hierarchical areas (MST). These results demonstrate a reliable representation of moving objects across different speeds in the brain and indicate a nonlinear signal integration through the visual

hierarchy.

Additionally, I will make a brief introduction about ongoing projects studying bistable perception occurring in symbolic numerals (Luo et al., in press J Vis.) and optic flow speed

mechanisms in humans. Finally, I will provide some future expectations of exploring the interactions between dorsal and ventral visual pathways.

17. 構造的MRIおよび組織学的手法による視知覚を支える脳構造の解明

大石浩輝 (Postdoctoral Researcher, Department of Psychology, University of California, Berkeley, USA)

(2024.9.24)

脳構造イメージングは、脳領域の構築とその個人差の解明や、脳の疾患・発達の理解を進める上で重要な手法である。拡散MRIや定量MRIなどの構造的MRI計測の発展により、ヒトの視知覚を支える脳構造の解明が進みつつある。構造的MRIは生体脳を対象にできる利点がある一方で、解像度に制約がある。具体的にどのような微細構造が脳機能に関与しているのかを明らかにするためには、解剖組織学的な検討が重要になる。セミナーの前半では、構造的MRIを用いたヒト視覚系の構造イメージング研究および視知覚の個人差の構造的神経基盤を

検証した研究 (Oishi et al., 2018 PNAS; Oishi et al., 2023 NeuroImage) を紹介する。後半ではマカクザルをモデル動物とし、機能的MRIで同定した視覚領域の位置情報と同一個体の死後脳から取得した組織染色データを組み合わせることで、特定の視覚領域の組織学的構築を明らかにした研究 (Oishi et al., in press Cell Reports) を紹介する。最後に、構造的MRIと組織学的手法の相補的な役割と、両者を活用した今後の応用の可能性について展望を述べる。

18. 内側視索前野が制御するマウス生得的社会行動の神経基盤

恒岡洋右 (東邦大学医学部 准教授)

(2024.9.26)

内側視索前野は視床下部の最も吻側に位置する神経領域であり、エストロゲンやアンドロゲンを始めとするステロイド受容体やオキシトシンやバソプレシン、オレキシンなどのペプチド受容体が豊富に発現する領域であり、養育行動や性行動などの生得的社会行動や睡眠覚醒や体温調節の制御に中心的な役割を果たす領域として知られる。内側視索前野は、その生体機能における多くの示唆がある一方で、形態的複雑性が研究の障害とな

っていた。このような背景の中、私は内側視索前野という一領域がどのようにして複数の生得的な社会行動を制御しているのかについて検討してきた。特に生得的社会行動においては、生得的であるにもかかわらず環境や経験の影響を強く受け、行動が変容する。そのような行動の変容に着目し、内側視索前野の機能解剖学的な検討を行ってきた結果について紹介したい。

19. The Non-Textbook Heart: Structure, Electrics, Mechanics

Peter Kohl (Director, Institute for Experimental Cardiovascular Medicine, University Heart Centre,
Faculty of Medicine and Faculty of Engineering, University of Freiburg, Germany)

(2024.9.30)

The heart is an amazing organ. It beats once per second, about 2 billion times by the time we retire, and if it stops – so does life. The volume it pumps in a year is equivalent to that of an Olympic-sized swimming pool. Pumping itself involves intracardiac volume redistribution between atria and ventricles, without a discernible change in the overall external volume occupied by the blood-filled heart. This mechanical activity results from electrically-orchestrated contractions of billions of individual heart muscle cells. Each of them displays slightly different stress-strain behaviour, depending on the local mechanical environment which differs as a function of basico-apical and transmural position. The mechanical environment furthermore changes differentially with any alteration in pre- (volume) or after- (pressure) load, such as on every breath we take, when we change posture, or during exercise. The matching of local mechanical activity to global demand requires finely tuned auto-regulatory abilities, and all that in the absence of the kind of neuro-muscular junctions that tune skeletal myofibre activity. In addition, the cross-talk between electrics and mechanics is far from uni-directional, as electrical excitation and conduction, as well as the mechanisms underlying electro-mechanical coupling, are exquisitely mechano-sensitive. Add to

this the observation that the heart contains more non-myocytes than muscle cells, combined with recent insight into electrical coupling between those different cell populations, and it becomes clear that we need to take a fresh look at the intriguing aspects of cardiac structure and function that extend beyond current textbook knowledge. This lecture will address some of those aspects that may be of relevance on the path towards an integrated understanding of the heart.

参考文献：

Simon-Chica A, Wülfers EM, Kohl P. Nonmyocytes as electrophysiological contributors to cardiac excitation and conduction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2023/325:H475-H491. PMID: 37417876

Kohl P, Greiner J, Rog-Zielinska EA. Electron microscopy of cardiac 3D nanodynamics: form, function, future. *Nat Rev Cardiol* 2022/19:607-619. PMID: 35396547

Quinn TA, Kohl P. Cardiac mechano-electric coupling: Acute effects of mechanical stimulation on heart rate and rhythm. *Physiol Rev* 2021/101:37-92. PMID: 32380895

Kohl P, Crampin EJ, Quinn TA, Noble D. Systems biology: an approach. *Clin Pharmacol Ther* 2010/88:25-33. PMID: 20531468

20. マウス視覚領野間の経験依存的な同期発火形成と機能分化

小野寺孝興 (生理学研究所 視覚情報処理研究部門・助教)

(2024.10.28)

複数の視覚野ニューロンの同期した発火活動は、情報の効率的な伝達に貢献する。1次視覚野 (V1) では、発達期の視覚経験に依存して同期発火が増加し、視覚機能の成熟に寄与することが報告されている。加えて、高次視覚野は主に物体の形態と動きの情報を処理する領野に分化しており、V1の異なるニューロンが各領野の特性に合わせて投射することで機能分化が生じる。このよう

な1次-高次の視覚領野間の同期発火とその出力による機能分化の発達過程と視覚経験依存性は不明である。そこで本研究では、マウス1次-高次の領野間ネットワークを対象に、その同期発火と機能分化の発達過程を、大規模ニューロン集団からのスパイク記録により明らかにする。今回の昼食セミナーでは、進行中の上記の課題の実験計画を紹介し、議論したい。

21. Organization principles of the neuronal ultrastructure revealed with 3D electron microscopy

Mattias Harberl (Neuroscience Research Center (NWFZ) Charité – Universitätsmedizin Berlin 10117 Berlin Germany)

(2024.10.29)

Form and function of neurons are intricately linked. Long axons reach far away targets and dendrites branch wide to integrate signals allowing neurons to form an extremely dense network to process external stimuli. While we are gaining a better understanding of the rules of circuit wiring at the intracellular level we still lack an understanding about which features are random which are controlled organization and which are cell type specific. Reconstructions of the neuronal ultrastructure is a multiscale problem spanning from the few nm-scale of ER diameter to the dimension of cells and neuronal projections. We imaged large-scale 3D EM volumes of the rodent cerebellum and also performed electron tomography on

high-pressure frozen tissue. We reconstructed the neuronal ultrastructure of different cell types focusing on the ER mitochondria and membrane contact sites to then characterize the intracellular organization in detail. At the gross level organization we found that the intracellular composite of organelles is a cell type specific feature with large differences between cerebellar cell types. At the fine level organization we found ultrastructural domains of ER and mitochondria hotspots within Purkinje cells. We expect that our cellular maps will facilitate future studies in health aging and disease to characterize defined features by developing a framework for quantitative analysis of the neuronal ultrastructure.

22. Understanding memory through engrams: bridging cellular and circuit mechanisms

Silvia Viana da Silva (German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) 10117 Berlin Germany)

(2024.10.29)

To date the circuit mechanisms underlying memory formation and retrieval remain largely unknown. Engram cells are defined as the cells responsible for encoding a memory. The expression of the immediate early gene (IEG) *cfos* has been most directly linked to the formation and maintenance of memories. Sharp wave ripples (SWRs) on the other hand are high-frequency oscillations which have also been shown to be critical for the consolidation of memories and the abolishment of hippocampal

SWRs interferes with learning. It is however unclear how these two mechanisms of memory formation are linked. Using genetic tagging of *cfos*-expressing neurons in freely behaving mice we characterize the link of engram cells and SWRs to improve our understanding of how cellular and circuit mechanisms are connected. We identify engram neurons using opto-tagging experiments and reveal new insights about their *in vivo* activity profile.

23. The function and modulation of cortical dendrites during learning

Lucy Palmer (Florey Institute of Neuroscience and Mental Health | University of Melbourne Australia)

(2024.11.13)

Learning can result in memories which can last a lifetime and involve significant changes to the structure and function of cortical neurons. Although it defines our knowledge about how and where learning occurs is still in its infancy. Since they

are the site of synaptic input on neurons dendrites provide an ideal substrate for the dynamic encoding of information required during learning. However due to their small size measuring the dynamics of dendritic processes during learning

is only possible using advanced imaging techniques. Here I will discuss recent results from my laboratory which investigates the changes in dendritic activity that occur in cortical neurons during learning of a sensory-association task. Using two-photon calcium imaging we recorded the calcium activity in tracked dendrites from layer 2/3 pyramidal neurons throughout learning. The results from this study illustrate

individual dendrites are dynamic and undergo significant changes in sensory and behavioural-encoding throughout learning.

Nature Neuroscience volume 25 pages 1683-1692 (2022)

Nature Communications volume 12 Article number: 4509 (2021)

Science Volume 335 No. 6071, 989 (2012)

24. A hijacked clock: Glioblastoma and circadian medicine

Erik Herzog (ワシントン大学セントルイス)

(2024.12.2)

Daily rhythms exist across phyla and in the regulation of many molecules, cells, tissues, and behaviors. This talk will review evidence that brain cancers (glioblastoma) have circadian rhythms in gene expression and sensitivity to

chemotherapy that synchronize to the body. This creates an opportunity for improved therapy. Using treatments that target glucocorticoid signaling to the tumor, we find that we can dramatically improve glioblastoma outcomes in mice.

25. Human neuroimaging with novel optically pumped magnetometers (OPMs): advantages and challenges

Sven Bestmann (University College London, UK)

(2024.12.3)

Optically pumped magnetometers (OPMs) provide a new form of magnetoencephalography (MEG). These sensors can be worn, and do not require cryogenic cooling. This has allowed imaging during movement and across the lifespan, and has started to revolutionise human neuroimaging. In this talk, I will discuss some of the exciting new developments, such as imaging during complex whole body movements, patients with

movement disorders and imaging of the entire CNS including spinal cord. I will also discuss some of the challenges, such as noise, shielding and source modelling. OPMs offer exciting new advances in temporally precise neurophysiology of the human CNS, with the promise of imaging in relatively unconstrained scenarios previously not possible.

26. アクチン細胞骨格の制御機構から紐解く生体の恒常性維持機構

武谷 立 (宮崎大学 医学部 薬理学分野)

(2024.12.12)

アクチンは真核細胞に最も多く含まれる蛋白質の一つであり、筋細胞のみならず非筋細胞にも豊富に存在する。細胞内では、単量体および重合体である線維の2つ

の状態間をダイナミックに行き来しながら、さまざまな細胞の機能発現と秩序維持に貢献している。単量体および重合体の間のダイナミクスは、アクチン重合因子をは

はじめとした多様なアクチン結合分子によって制御されている。我々は、アクチン重合因子であるフォルミン蛋白質ファミリーの Fhod1 および Fhod3 を同定し、その機能解析を通じて、アクチン細胞骨格が担う生体の恒常性維持のメカニズムに挑んできた。Fhod3 は、心筋の収縮装置である“サルコメア”を構成するアクチン線維の形成・維持を通じて心発生や心機能維持に必須の役割を果たし、その変異はヒト肥大型心筋症を引き起こす。本講演では、胎生期に心拍を開始して以降、休むことなく拍動を続ける心筋サルコメアの恒常性を担保する、アクチン重合の緻密な制御機構について、我々の知見と作業仮

説を紹介したい。一方で Fhod3 は、発生初期の神経上皮細胞の頂端収縮を介した神経管閉鎖や、生後の大脳皮質錐体細胞の樹状突起スパインの形態形成、内耳の蝸牛有毛細胞のクチクラ板に局在して聴覚制御など、心臓以外でも多彩な生体機能に関わっている。これらの多面的な機能発現の分子基盤に迫るべく、立体構造情報と AI による構造予測を組み合わせて、Fhod によるアクチン重合活性の調節機構の解明に取り組んでいる。これらのトピックに関する最新の知見をおりまぜながら、アクチン動態制御による多様な生体機能の発現機構について議論を深めたい。

27. いかにして他者のリズムに引き込まれるのか？—ニホンザルを用いた検討—

戸松彩花 (生理学研究所 認知行動発達機構研究部門・特任准教授)

(2024.12.13)

私たちの運動は、環境や他者などの外部からもたらされるリズムに引き込まれやすい。例えば好みの音楽に思わずリズムを合わせてしまうことは多くの人が経験済みだろうし、逆に同期的な運動をすると他者への好意が高まるという研究結果もある。このような運動の引き込みが集団や社会の形成に利すると説かれて久しく、運動同期と他者理解とのオーバーラップも直感的には感じられるものの、その神経メカニズムは明らかではない。そして神経メカニズムの詳細を検討するには、動物モデルが不可欠である。そこで、ニホンザルでもヒトと同様の引き込み現象が生じるかを検討した。その結果、他者

の運動を見つつ自己も運動を行うことで、他者のリズムに影響され、運動が引き込まれることが観察された。また、社会的な文脈が強いほど運動の引き込みも強いことが判明した。さらに社会的ヒエラルキーが高い個体ほど他者の運動に合わせる様子も観察された。すなわち、ニホンザルは運動引き込みの神経メカニズムを詳細に検討するための動物モデルとして適すると言える。現在、この運動課題遂行中に得られた運動関連領域の神経活動の記録と解析を進めている。その予備的な結果を紹介したうえで、本研究の今後の展望について議論できればと思う。

28. Disentangling signal and noise in neural responses through generative modeling

Kendrick Kay (ミネソタ大学磁気共鳴研究センター)

(2024.12.19)

Measurements of neural responses to identically repeated experimental events often exhibit large amounts of variability. This noise is distinct from signal, operationally defined as the average expected response across repeated trials for each given event. Accurately distinguishing signal from noise is important, as each is a target that is worthy of study (many believe noise

reflects important aspects of brain function) and it is important not to confuse one for the other. Here, we describe a principled modeling approach in which response measurements are explicitly modeled as the sum of samples from multivariate signal and noise distributions. In our proposed method -- termed Generative Modeling of Signal and Noise (GSN) -- the

signal distribution is estimated by subtracting the estimated noise distribution from the estimated data distribution. We validate GSN using ground-truth simulations and show that it compares favorably with related methods. We also demonstrate the application of GSN to empirical fMRI data to illustrate a simple consequence of GSN: by disentangling

signal and noise components in neural responses, GSN denoises principal components analysis and improves estimates of dimensionality. We end by discussing a promising extension of GSN that provides denoised response estimates for individual trials and a real-world application of GSN to a condition-rich 7T fMRI language experiment.

29. 記憶と学習の神経メカニズムの解明に向けて

Kenta M. Hagihara (Scientist, Allen Institute for Neural Dynamics, USA)

(2024.12.27)

経験から学習し記憶する、その記憶を元によりよい行動戦略をとる、という機能は我々人類を含む動物の脳に備わる根源的な機能であり、多様な神経可塑性がそれを可能にしている。我々の研究はさまざまなタイムスケールにおける神経可塑性メカニズムがどのように実装されているかを実験的に解き明かしてきた。本セミナーでは、

- 1) 外側扁桃体局所回路において、神経活動依存的な遺伝子発現がどのようにエピソード恐怖記憶を形成・想起するか (分～時間～日)
- 2) 扁桃体における抑制性神経性細胞がどのように恐怖記憶の制御をするか (時間～日～月)
- 3) ドーパミンをはじめとしたニューロモジュレータがどのようにしてフレキシブルな意思決定を可能にするのか (秒～分)

以上3点のこれまでの研究を元に、複数のニューロモジ

ュレータによる神経細胞ポピュレーション活動のコントロール様式を明らかにする on-going の研究に関して議論したい。

参考文献：

Hagihara KM, Bukalo O, Zeller M et al (2021) Intercalated amygdala clusters orchestrate a switch in fear state. *Nature* 594: 403-407.

Massi L, Hagiwara KM, Courtin J et al (2023) Disynaptic specificity of serial information flow for conditioned fear. *Science Advances* 9: eabq1637.

Hagihara KM and Lüthi A (2024) Bidirectional valence coding in amygdala intercalated clusters: A neural substrate for the opponent-process theory of motivation. *Neuroscience Research* 209: 28-33.

30. GPCR の多様な機能～嗅覚受容体の新しいシグナル機構

中嶋 藍 (東京大学薬学系研究科・准教授)

(2024.12.27)

Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) は外界および内因性の刺激を受容するセンサーであり、従来の研究はリガンドによる活性化とそれによって引き起こされる生命現象を理解することを目的として研究が進められてきた。近年、GPCRにはリガンド非依存的なシグナルを持つことが明らかにされているが、その役割は不明であった。我々は、GPCRの中でも最大の遺伝子族である嗅覚

受容体に着目し研究を進めている。嗅覚受容体は匂い分子の検出だけでなく、発生過程において嗅細胞の運命決定や軸索投射の制御にも関与する。我々は一連の研究から嗅覚受容体が生み出す基礎活性や自発的な活動が細胞内での遺伝子発現を制御し、軸索末端に固有の分子コードを介して特異的な神経配線を決定することを明らかにしてきた。本セミナーでは、嗅覚系の研究から見え

てきた GPCR の新規シグナル機構とその普遍性について議論する。

参考文献：

Nakashima A, Takeuchi H, Imai T, Saito H, Kiyonari H, Abe T, Chen M, Weinstein LS, Yu CR, Storm DR, Nishizumi H, Sakano H (2013) Agonist-independent GPCR activity

regulates Anterior-Posterior targeting of olfactory sensory neurons. *Cell* 154: 1314-1325.

Nakashima A, Ihara N, Shigeta M, Kiyonari H, Ikegaya Y, Takeuchi H (2019) Structured spike series specify gene expression patterns for olfactory circuit formation. *Science* 365(6448) eaaw5030. doi: 10.1126/science.aaw5030.

31. 硫化水素酸化酵素 sulfide-quinone oxidoreductase (Sqor) 変異マウスを用いた Leigh 脳症病態形成メカニズム解析

下田 翔 (Harvard Medical School)

(2025.1.6)

Leigh 脳症は小児に見られる遺伝性のミトコンドリア病である。最近, Leigh 脳症の原因遺伝子の一つとして, 硫化水素 (H₂S) 酸化酵素 sulfide-quinone oxidoreductase (Sqor) が同定された。我々は, Sqor 変異マウスでも Leigh 脳症患者と同様の脳病変を認めることを明らかにした。Sqor 変異マウスでは, Sqor の H₂S 酸化活性が大きく減弱しており, 血中, 肝臓, 脳, 骨格筋での H₂S 蓄積とミトコンドリア複合体 IV 活性の抑制が認められた。そこで, 内因性の H₂S 発生を抑制するような処置 (メトロナダゾールおよび sulfur-restrict diet) を行うと, Sqor 変異マウスの生存期間が有意に延長された。これらの結果か

ら Sqor は全身の H₂S 量の制御に重要であり, H₂S の蓄積抑制は Sqor 変異によって誘導される Leigh 脳症の新たな治療戦略となりうることを示された。

(参考文献)

Kanemaru E, Shimoda K, Marutani E, Morita M, Miranda M, Miyazaki Y, Sinow C, Sharma R, Dong F, Bloch DB, Akaike T, Ichinose F. Exclusion of sulfide:quinone oxidoreductase from mitochondria causes Leigh-like disease in mice by impairing sulfide metabolism. *J Clin Invest.* 2024 Jun 13;134(15):e170994. doi: 10.1172/JCI170994.

32. 生きた細胞の中身を「工事する」合成生物学 —細胞機能の自在な操作を目指して—

中村秀樹 (京都大学 白眉センター/大学院工学研究科・特定准教授)

(2025.1.6)

生命の最小単位である細胞は, 内部に無数の構造体を内包しています。個々の構造体はタンパク質や核酸・脂質など多様な生体分子からなり, μm スケールの大きさを有します。これらの構造体がそれぞれに重要な生理学的機能を発揮し, 互いに有機的かつダイナミックに関連し合うことで生命が維持されます。その様子は, あたかもわれわれ人間の社会がさまざまな組織やインフラストラクチャーの活動で維持されている様を思わせます。

私は最近の研究を通じて, 生きた細胞内の細胞内小器官や非膜型オルガネラなど, これら細胞内構造体のダイ

ナミクスを, 小分子化合物や光など外部からの刺激を通じて自在に操作する技術の開発に取り組んできました。本セミナーではこれらのうち特に, 非膜型オルガネラの典型例であるストレス顆粒の集合・分散や, ミトコンドリアの形態を人為的に操作する技術を中心に, これらの技術と今後の展望についてお話しします。また, 現在開発に取り組んでいるあらたな操作・解析技術や, 脳・神経系など機能・形態学的に特殊な組織への応用について将来的なビジョンを共有し, 細胞というちいさな“社会”を自在に「工事する」技術開発の今後について議論を深

めたいと思います。

参考文献：

Nakamura H, Rho E, Lee CT, Itoh K, Deng D, Watanabe S, Razavi S, Matsubayashi HT, Zhu C, Jung E, Rangamani P, Watanabe S, Inoue T (2023) Actuator, a Listeria-inspired molecular tool for physical manipulation of intracellular organizations through de novo actin polymerization. *Cell Rep*

42(10):113089.

Nakamura H, Lee AA, Afshar AS, Watanabe S, Rho E, Razavi S, Suarez A, Lin Y-C, Tanigawa M, Huang B, DeRose R, Bobb D, Hong W, Gabelli SB, Goutsias J, Inoue T (2018) Intracellular production of hydrogels and synthetic RNA granules by multivalent molecular interactions. *Nature Materials* 17(10):79-89.

33. 多細胞ダイナミクスのメカノバイオロジー

平島剛志 (シンガポール国立大学 メカノバイオロジー研究所・Assistant Professor)

(2025.1.6)

細胞集団が自律的に生み出す組織の形態やパターンの理解は、さまざまな生理的現象の解明に直結する。この自律的な形態・パターン形成の原理を明らかにするには、そのダイナミクスを支える細胞集団の力学的性質と制御機構を解明することが不可欠である。特に私は、「力を受けて力を生み出す」という細胞の仕組みに注目し、定量的なイメージング実験と数理モデリングを融合させた研究を進めてきた。これまで、培養細胞株やマウス胎仔の蝸牛管、肺などを用いて、細胞の引張りに対し応答する ERK MAP キナーゼの活性が細胞運動や形態形成をどのように制御するかを明らかにし、多細胞系におけ

る力学と生化学のダイナミックな相互作用のシステム原理を探求してきた。本セミナーでは、これまでに得られた多細胞系の力学-生化学連成システム原理に関する研究を中心に紹介する。また、セミナーの終盤では、現在進めている生殖細胞と体細胞との相互作用に関する研究にも触れる。特に、マウスの精巣上体内で観察される精子の集団ダイナミクスに焦点を当て、生殖能の品質管理との関連性について議論する予定である。未発表のデータを十分に共有し、聴衆との大胆な質疑応答を楽しみにしている。なお、講演は日本語で行うが、スライドは英語で作成する。

34. 社会的認知機能の計算原理の解明に向けて

兼子峰明 (認知行動発達機構研究部門)

(2025.1.15)

社会的認知機能の適切な発現に関連する脳部位は明らかになりつつも、その背後にある情報処理機構の解明は今後の課題である。非ヒト霊長類動物は、ヒトと近縁で、かつ様々な神経活動計測・操作実験が適用可能であり、社会的認知神経機構の解明に最適なモデル動物である。本セミナーでは、まず、マーモセットを対象として、他者の内的状態に応じて自己の行動を柔軟に調整する際に内側前頭前野が因果的に関与することを示した研

究を紹介する。この研究では、人工ニューラルネットワーク (ANN) により、複雑な行動を客観的かつ効率的に定量化する技術を開発し、大規模データ駆動型解析を実現した。続いて、これをマカクザルに適用して現在進めている研究について紹介する。ANN は行動解析のみでなく、実世界データを基に機能する認知システムを人工的に構築することが可能であり、これを活用した *in vivo* と *in silico* 実験を統合した研究戦略について議論する。

35. 理論と実験で迫るヒト乳児の意図の芽生え

藤平 遼 (東京大学大学院教育学研究科)

(2025.1.28)

我々の運動に伴う意図は発達の過程でどのように芽生えるのだろうか。赤ちゃんは生まれる前から四肢や体幹を動かしているが、これは神経系の自発活動に由来する自発運動と呼ばれている。意図的な運動には、運動の自発性に加えて自ら環境に働きかけるという意味での自発性が必要である。3ヶ月児の腕や脚を頭上のモビールと紐で繋ぎ、モビールを動かせる状況を作ると、乳児の運動が次第に意図的なものに変化すると考えられて

いるが、決定的な証拠は得られていない。本セミナーではまず、力学系モデルを用いて、モビールと相互作用する乳児の運動の変化を再現した研究を紹介し、意図が芽生えるための基盤を力学系の概念を用いて提案する。続いて、モビールで遊ぶ3ヶ月児の運動の変化だけでなく、筋電図・視線・瞳孔径などの指標の変化を精査した研究を紹介し、意図の芽生えを示唆する証拠を提示する。

36. 超解像生体脳イメージングに向けて -二光子波長可変 STED 顕微鏡の開発-

坂本 丞 (生理学研究所 バイオフォトンクス研究部門)

(2025.2.3)

二光子顕微鏡は生体内を低侵襲にサブ細胞レベルで観察する手法として、神経科学研究を始め幅広い分野で用いられている。一方で、その空間分解能は神経科学研究で重要な神経細胞における樹状突起スパインの形態変化や、オルガネラなどのナノスケールな動態を可視化するには不足している。このような生命現象を可視化するために、我々はこれまでに独自開発の光技術を駆使して低侵襲な超解像顕微鏡である二光子誘導放出抑制 (STED) 顕微鏡を開発してきた。しかしながら、二光子 STED 顕微鏡では誘導放出光として利用できる波長が限られており、これに

より使用できる蛍光プローブにも制限がある。この制限を克服するために、我々は二光子 STED 顕微鏡に波長可変レーザー光源を統合し、使用する蛍光プローブに最適な波長で超解像観察ができる二光子波長可変 STED 顕微鏡を開発した。本システムを用いて、複数の蛍光プローブで最適な波長を見出し、100 nm 以下の空間分解能での観察に成功している。本セミナーでは、私のこれまでの研究に触れつつ最新の観察結果を紹介し、その応用可能性や今後の展望について議論したい。

37. 電場による軸索ガイダンスの生理的役割と分子機構

山下勝幸 (東北大学 視覚先端医療学)

(2025.2.14)

最初に分化したニューロンの軸索は、神経上皮細胞の Na^+ 輸送により形成される細胞外電位勾配に誘導される。そのキーとなる分子はインテグリンであることを解明した。本セミナーでは、電気的軸索誘導の発見、細胞外 Ca^{2+} 流によるインテグリンの活性制御、微小管の非対称的安定化について、鶏胚網膜から得られた結果を報告する。

発表論文:

Yamashita, M. Integrin-mediated electric axon guidance underlying optic nerve formation in the embryonic chick retina. *Communications Biology*, 6: 680 (2023).

<https://www.nature.com/articles/s42003-023-05056-x>

38. Spatial Changes in Basal Ganglia Microstructure in Parkinson's Disease

Aviv Meze (Professor, The Edmond and Lily Safra Center for Brain Sciences (ELSC), The Hebrew University)

(2025.2.19)

Mapping structural changes in subcortical brain regions is crucial for understanding their functions in both health and disease. We developed a method to quantify microstructure profiles in vivo within a single human brain. Our findings show that spatial profiles in the putamen, caudate, and globus pallidus are consistently reproducible across individuals, clinical

conditions, and datasets. Using multiparametric quantitative MRI, we identified distinct, spatially dependent, aging-related changes in water content and iron concentration. In Parkinson's disease (PD) patients, we observed abnormal profiles in the putamen, particularly in the posterior putamen, which correlate with patients' dopaminergic loss and motor dysfunction.

39. Rethinking diffusion MRI tractography synthesis and analysis using a deep learning representation framework

Jon Haitz Legarreta (Postdoctoral fellow, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, USA)

(2025.2.21)

Diffusion MRI (dMRI) tractography of the brain provides information about its tissue microstructure and structural connectivity non-invasively. Since its inception in the mid 1990's, tractography has allowed to image the brain white matter pathways in-vivo. Although dMRI tractography methods have evolved to provide increasingly accurate white matter fiber reconstructions, their anatomical fidelity is impacted by inherent ambiguities of the diffusion signal and the fundamentals of the streamline propagation procedure. Several works have shown that conventional streamline tractography produces significant proportions of implausible streamlines, their ability to map a number of white matter pathways being moderate to low. Thus, the in-vivo delineation of the brain white matter architecture remains incomplete. In recent years, much effort has been put into proposing tractography deep learning models to overcome the limitations of conventional tractography synthesis and analysis methods. Deep learning-based tractography methods

proposed in scientific literature have shown comparable or superior ability to generate anatomically plausible results compared to conventional methods. In this talk, I will present a family of deep representation learning methods that I have proposed to analyze and synthesize tractography data. By employing tractography streamline data and an appropriate representation framework, I will demonstrate how the model can be harnessed to accomplish several tasks in tractography without requiring separate training steps. The framework allows to filter and bundle streamlines into anatomically consistent groups, and provides plausible white matter fiber reconstruction capabilities without requiring any streamline propagation. Results show that the proposed framework outperforms conventional streamline propagation and analysis methods on both synthetic and human brain in-vivo data.

40. Tuning Depression Circuits: Insights from studies of Deep Brain Stimulation

Helen Mayberg (Director, Center of Advanced Circuit Therapeutics
Professor, Neurology, Neurosurgery, Psychiatry, Neuroscience, and AI & Human Health
Mount Sinai Professor of Neurotherapeutics Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA)

(2025.2.21)

Deep Brain Stimulation (DBS), the targeted modulation of discrete neural circuits using implanted electrodes, is an experimental treatment strategy for patients with intractable depression and other neuropsychiatric disorders. While various brain targets are being investigated, progress to optimize and refine DBS to the subcallosal cingulate region (SCC) for depression has continued to evolve and mature, with a growing focus on multimodal readouts to guide clinical decisions over time. Enabled by advances in device technology and supported

by animal models, recent studies are now implementing combined multimodal imaging with dense time-series electrophysiological and naturalistic behavioral data to track the trajectory of treatment response and characterize circuit plasticity and repair during acute and chronic stimulation. The use of these complementary perspectives is yielding a more cohesive understanding of disease pathophysiology and DBS mechanisms of actions with implications beyond depression.

41. Advancing Correlative Volume Electron Microscopy: Overcoming Fixation Barriers with OsO₄-Resistant Fluorophores

Keisuke Ohta (Professor, Kurume University, School of Medicine, Fukuoka)

(2025.2.27)

Volume electron microscopy (vEM) has revolutionised three-dimensional ultrastructural analysis, allowing the visualisation of previously hidden mesoscale biological structures. However, a fundamental limitation of electron microscopy is the difficulty in correlating ultrastructure with molecular identity. Unlike fluorescence microscopy, which uses fluorescent proteins and immunolabelling to link structural and biochemical information, conventional electron microscopy lacks intrinsic molecular contrast, making identifying cell types highly dependent on prior knowledge.

Immuno-electron microscopy and correlative light and electron microscopy (CLEM) have been developed to address this gap. However, the need for electron microscopy compatible fixation often results in loss of antigenicity, and osmium tetroxide (OsO₄) quenching severely limits fluorescence

retention. To overcome this problem, various CLEM methods have been developed, adapted to specific applications. Recently, the development of OsO₄-resistant fluorophores has enabled fluorescence retention even after electron microscopy-compatible fixation, resin embedding and ultrathin sectioning, and new age CLEM methods (in-resin CLEM) have been reported. Furthermore, if electron microscopy compatible fixation strategies can be achieved without glutaraldehyde - commonly used in pathological specimens - this could open the way for advanced CLEM workflows in pathology. Furthermore, the integration of tissue-based cell identification with vEM could significantly improve our ability to correlate molecular and ultrastructural data.

In this talk, we will present our recent efforts to extend the applicability of in-resin CLEM to 3D ultrastructural imaging.

42. Insights into human cortical microarchitecture from a cubic millimeter of electron microscopic data

Daniel Berger (Research Associate, Harvard University, Lichtman lab, U.S.A.)

(2025.2.27)

Our lab recently published a large electron microscopic data set of human cortex (Shapson-Coe et al., Science, 2024). In this talk I will summarize the electron microscopy methods we used for this study and highlight some of the main findings. I will also

give an update on further results from the data set since its publication, in particular related to the connectivity of Chandelier and Double Bouquet neurons in the data set. (Science, 384(6696), p.eadk4858.)

43. Exploring the neural basis of language by combining non-invasive brain stimulation and neuroimaging

太田真理 (九州大学人文科学研究院 文学部門 准教授)

(2025.3.18)

Previous neuroimaging studies have demonstrated that the left inferior frontal gyrus (IFG), the brain region known as Broca's area, is activated during sentence comprehension and sentence production. However, as previous studies have only tested the correlation between left IFG activation and sentence processing, the causal relationship has remained unclear. Using electroencephalography (EEG) and transcranial electrical stimulation (tES), a non-invasive brain stimulation technique that modulates brain activation, we examine whether higher activation in the left IFG improves sentence comprehension in a native language (Experiment 1) and a non-native language (Experiment 2). In Experiment 1, the participants performed a sentence comprehension task using two types of Japanese sentences (active and passive sentences). They showed shorter reaction times for syntactically more complex passive sentences but not for active ones. In Experiment 2, the participants who were naïve to Spanish learned verb conjugations in Spanish during tES and performed verb conjugation and short-term

memory tasks. We found higher task accuracy and shorter reaction times on the verb conjugation tasks but not on the short-term memory task. Moreover, the tES group showed the left anterior negativity, an event-related potential (ERP) typically observed when native speakers make syntactic judgments, while the sham group showed N400, an ERP typically observed when non-native speakers make syntactic decisions. To further clarify the causal relationship between neural oscillations and sentence comprehension, we examined whether modulating neural oscillations by tES can change the interpretations of structurally ambiguous sentences that can have two distinct meanings (Otoko-o nagutta, Onna-o ketta.; Someone hit the man and kicked the woman or someone kicked the woman who hit the man) (Experiment 3). We found that the ratio between two sentence comprehensions changed after tES, suggesting that tES modulated comprehensions of structurally ambiguous sentences. These results elucidate a causal relationship between the left IFG and language processing.

【 大学院特別講義 】

大学院特別講義

1. 第265回 (2024.4.24) ※Zoom オンライン
演者：生体機能調節研究領域 心循環シグナル研究部門 西田 基宏 教授
演題：レドックス・エネルギー代謝から読み解く心循環ダイナミズム
2. 第266回 (2024.5.15) ※Zoom オンライン
演者：分子細胞生理研究領域 神経機能素子研究部門 久保 義弘 教授
演題：イオンチャネルの構造と機能の動的側面
3. 第267回 (2024.6.19) ※Zoom オンライン
演者：システム脳科学研究領域 認知行動発達機構研究部門 磯田 昌岐 教授
演題：社会的脳機能の生理学的理解
4. 第268回 (2024.7.3) ※Zoom オンライン
演者：基盤神経科学研究領域 視覚情報処理研究部門 吉村 由美子 教授
演題：大脳皮質視覚野神経回路の経験依存的発達
5. 第269回 (2024.10.23) ※Zoom オンライン
演者：分子細胞生理研究領域 生体分子構造研究部門 村田 和義 教授
演題：生体分子の構造機能連鎖とその解析法
6. 第270回 (2024.11.20) ※Zoom オンライン
演者：基盤神経科学研究領域 バイオフィotonics研究部門 榎木 亮介 准教授
演題：概日時計の生理学的理解
7. 第271回 (2024.12.4) ※Zoom オンライン
演者：脳機能計測・支援センター 生体機能情報解析室 福永 雅喜 教授
演題：MRIを用いた生体脳の構造および機能解析
8. 第272回 (2025.1.22) ※Zoom オンライン
演者：動物資源共同利用研究センター 西島 和俊 教授
演題：生体内における脂質代謝とその研究動物モデルについて

生理学研究所年報 第46巻

発行 2025年12月25日
編集者 竹村浩昌
発行者 自然科学研究機構

生理学研究所

〒444-8585 岡崎市明大寺町字西郷中 38
電話 〈0564〉 55-7700
FAX 〈0564〉 52-7913
URL: <https://www.nips.ac.jp/>

編集協力 株式会社 エニウェイ
〒170-0013 東京都豊島区東池袋 2-31-14
Reveur 101
電話 〈03〉 3988-5656

